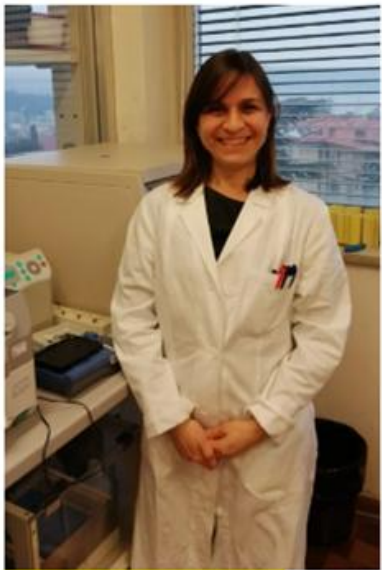


Modifiche epigenetiche dell'epitelio intestinale alterano la via di processazione e presentazione dell'antigene nella celiachia



STUDIO IN CORSO

Luigina De Leo

Il ruolo dell'epigenetica nella patogenesi della malattia celiaca

Area: Celiachia – Genetica



Investigator Grant 003/2020

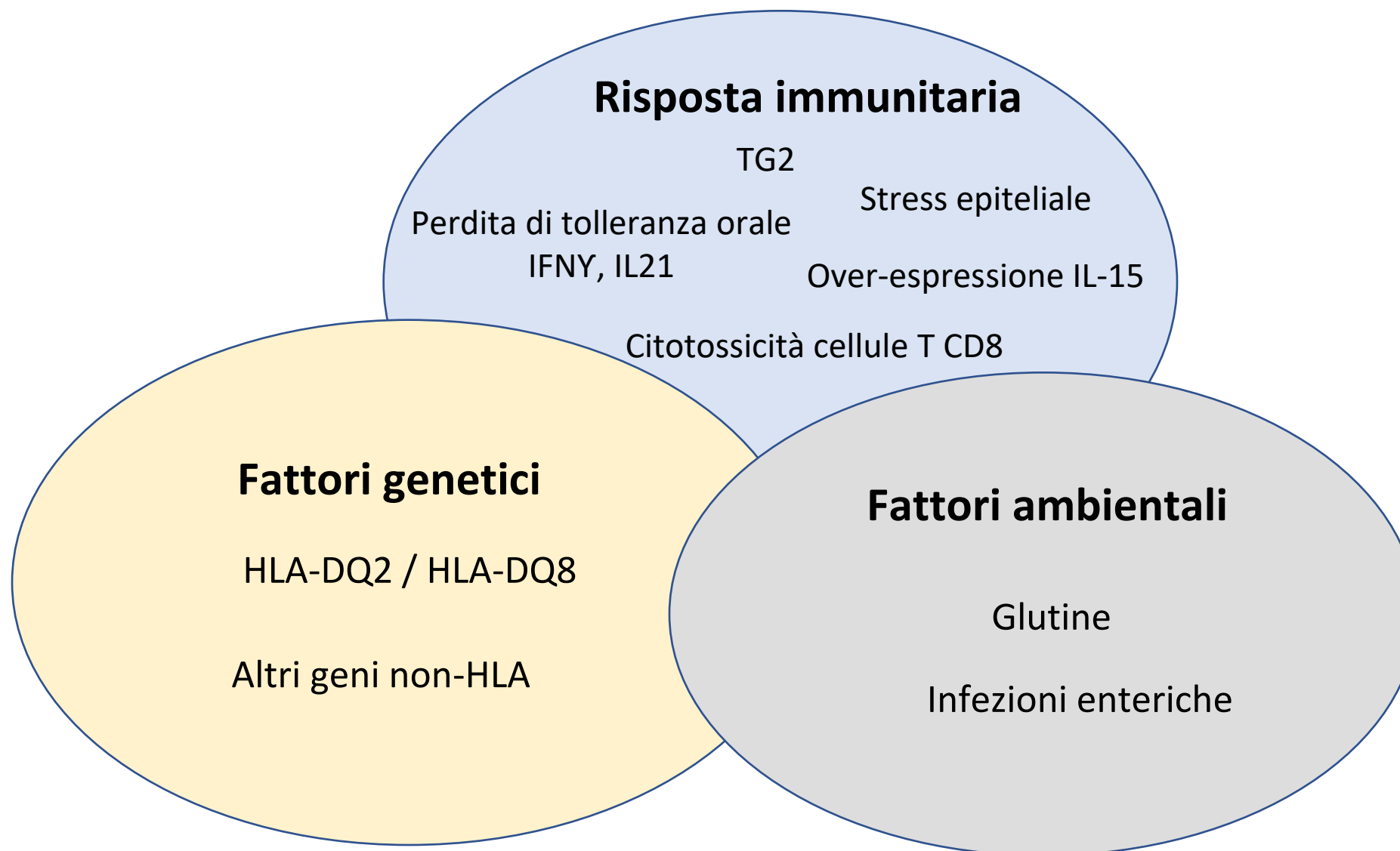


REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

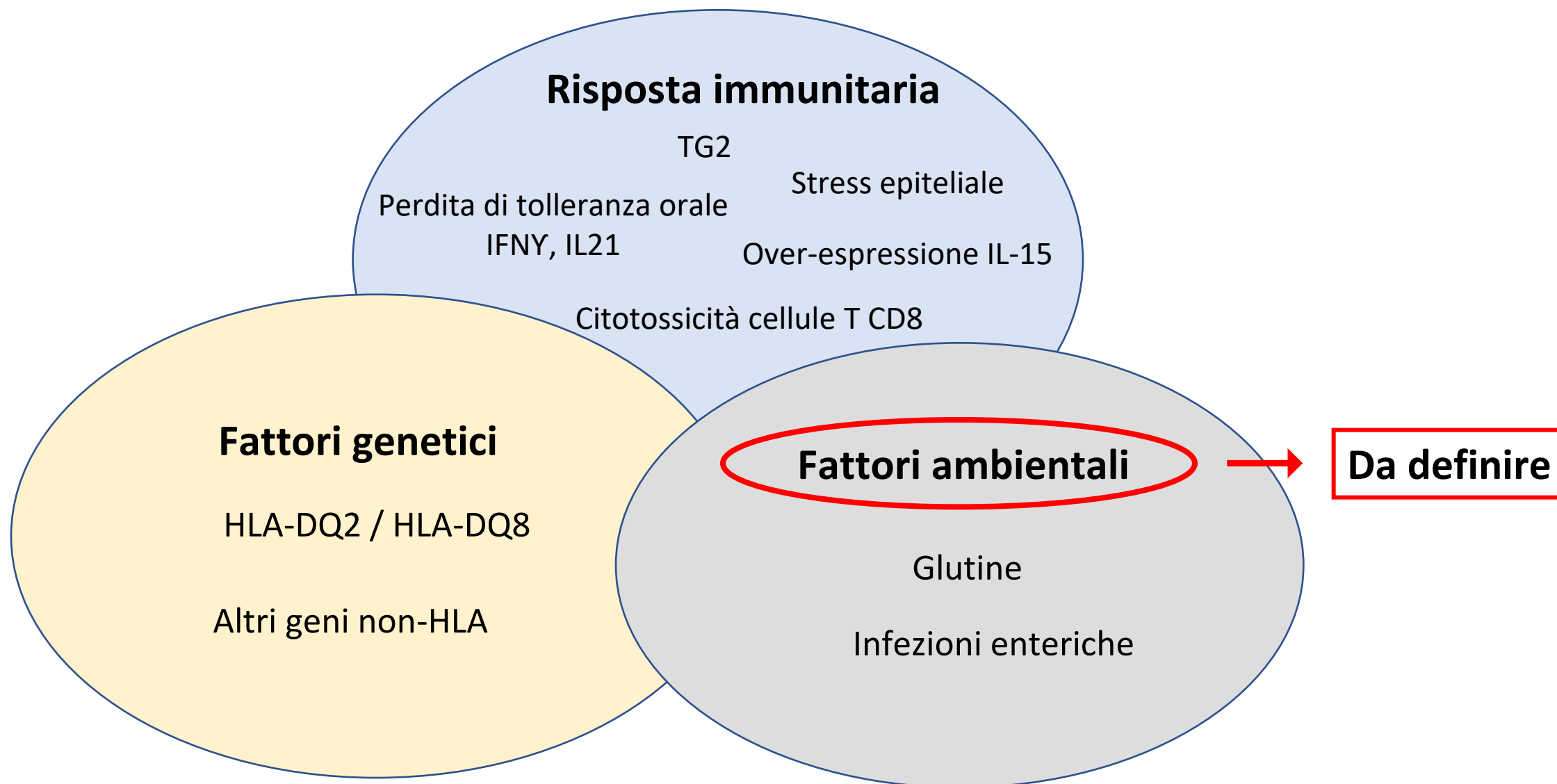
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA
a CARATTERE scientifico
Burlo Garofolo di Trieste



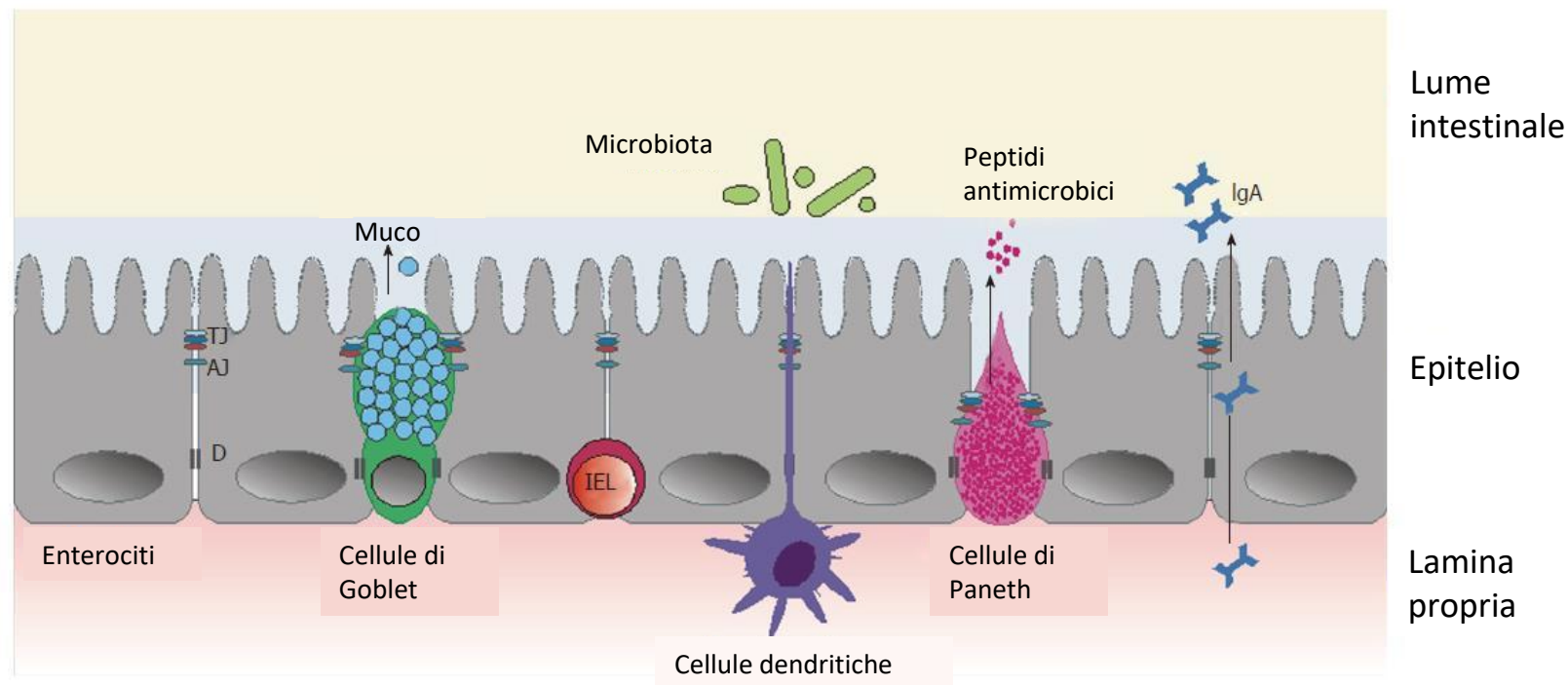
Patogenesi della celiachia



Patogenesi della celiachia



Epitelio intestinale e ambiente

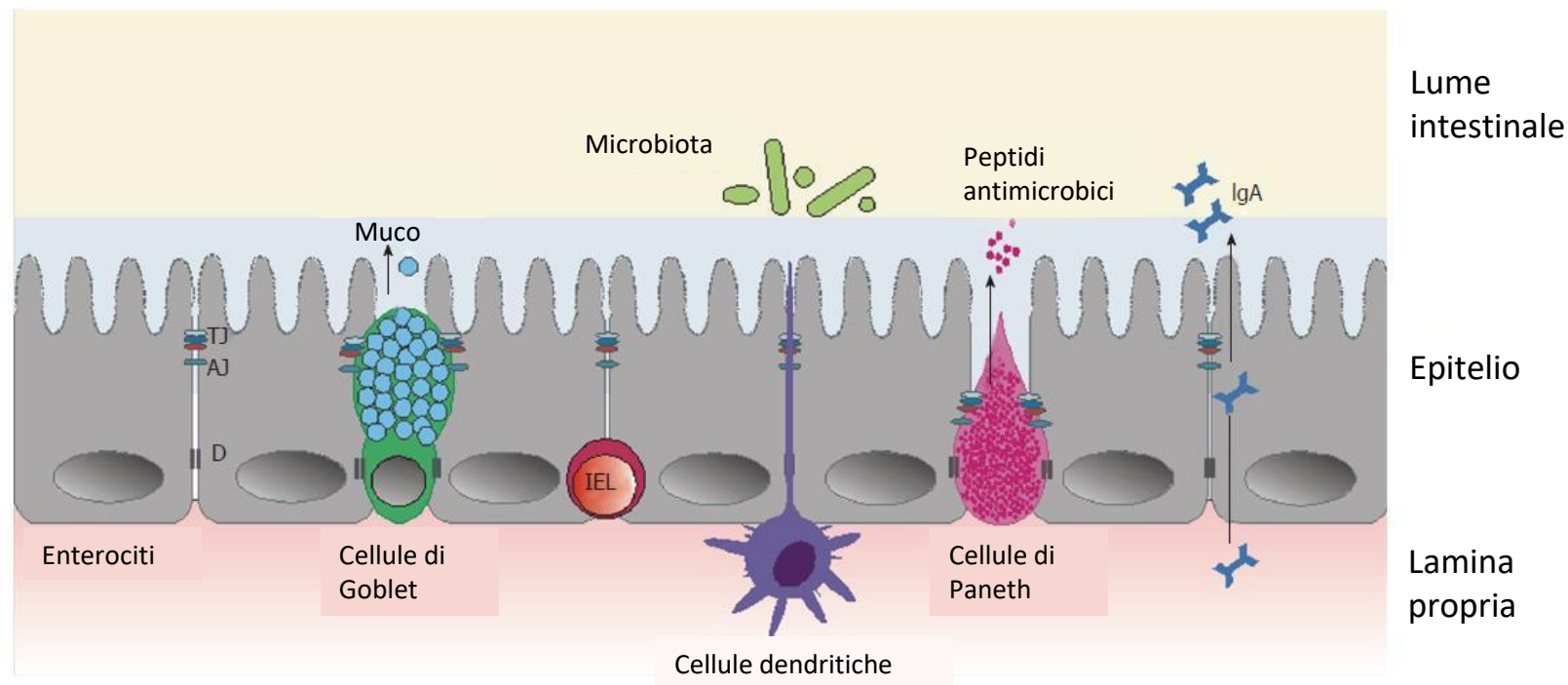


Cellule epiteliali
intestinali (IEL)



costituiscono una barriera
fondamentale tra l'intestino e
l'ambiente

Epitelio intestinale e ambiente



Cellule epiteliali
intestinali (IEL)



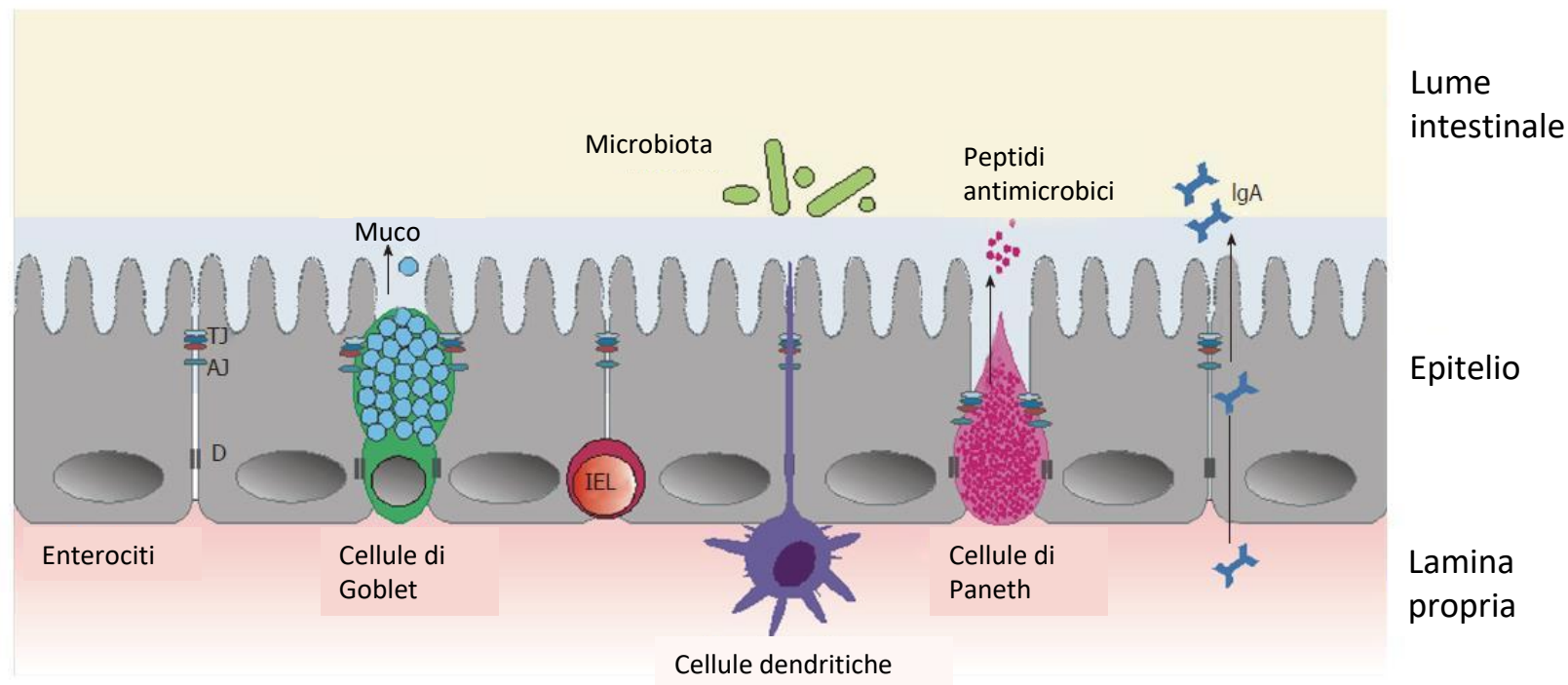
costituiscono una barriera
fondamentale tra l'intestino e
l'ambiente

Epigenetica
(metilazione del DNA)



aggiunta di un gruppo metile (-CH₃)
a una base azotata del DNA

Epitelio intestinale e ambiente



Cellule epiteliali
intestinali (IEL)



costituiscono una barriera
fondamentale tra l'intestino e
l'ambiente

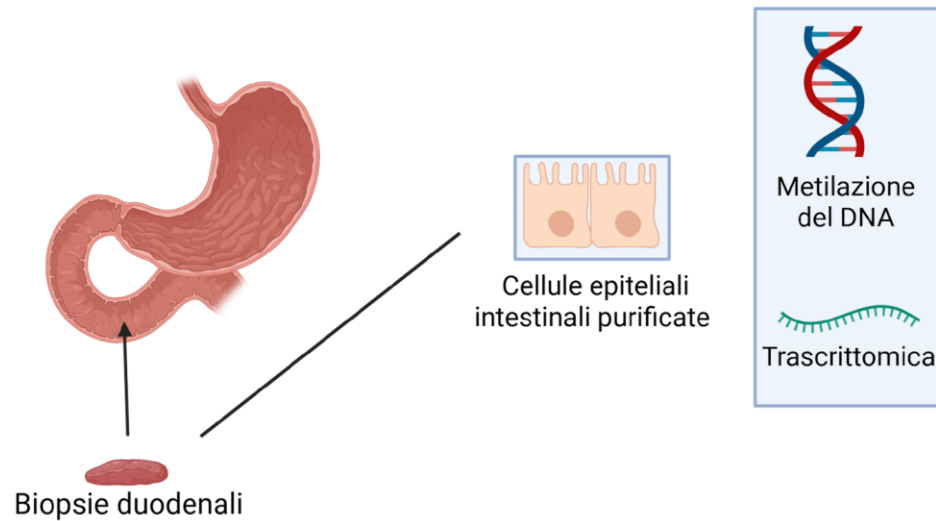
Epigenetica
(metilazione del DNA)



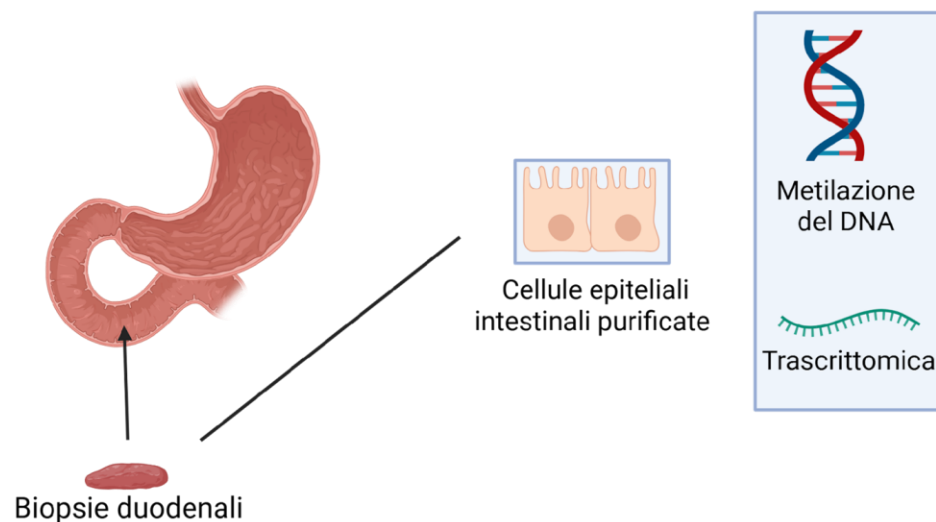
aggiunta di un gruppo metile (-CH₃)
a una base azotata del DNA

Ricerca delle alterazioni
epigenetiche nelle cellule
epiteliali intestinali per valutare
l'effetto dell'ambiente nella
patogenesi della celiachia

Metodi

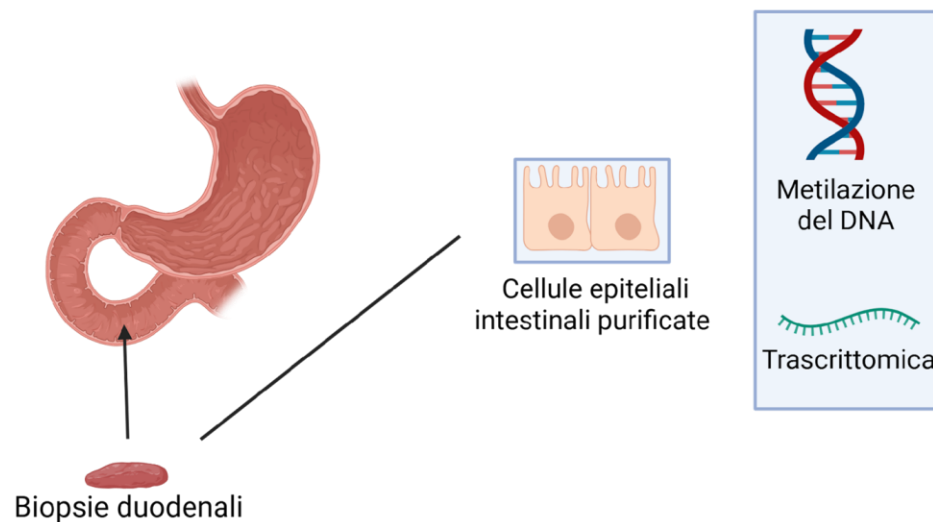


Metodi



La metilazione del DNA è una modificazione epigenetica che può alterare l'espressione dei geni.

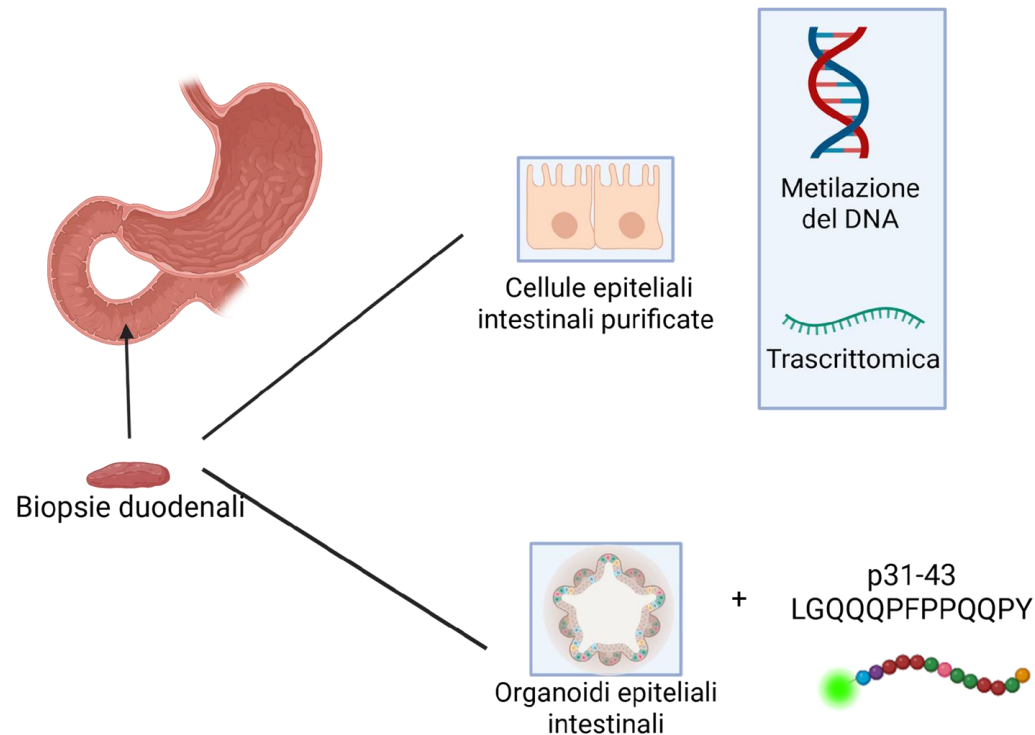
Metodi



Obiettivi

1. Identificazione di geni/ pathways di segnalazione alterati a livello epigenetico e trascrizionale nelle cellule epiteliali intestinali di pazienti con celiachia;

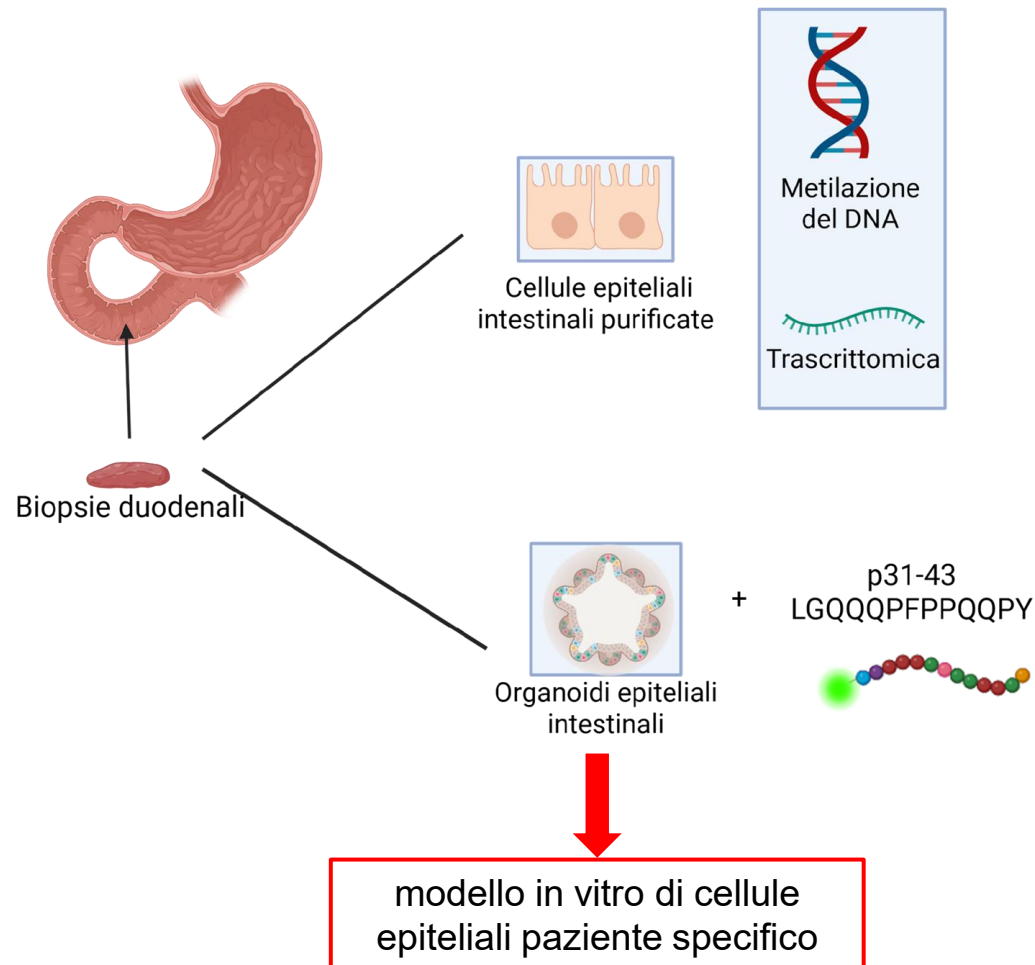
Metodi



Obiettivi

1. Identificazione di geni/ pathways di segnalazione alterati a livello epigenetico e trascrizionale nelle cellule epiteliali intestinali di pazienti con celiachia;

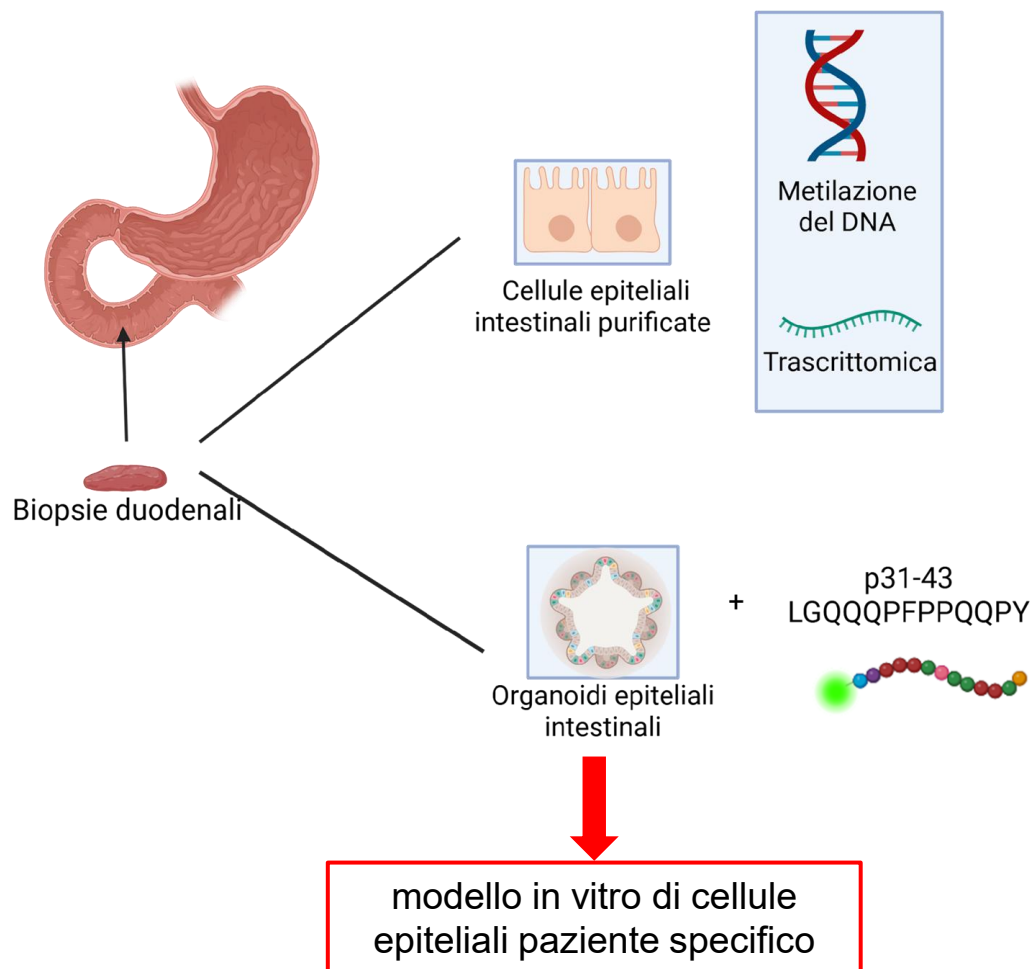
Metodi



Obiettivi

1. Identificazione di geni/ pathways di segnalazione alterati a livello epigenetico e trascrizionale nelle cellule epiteliali intestinali di pazienti con celiachia;

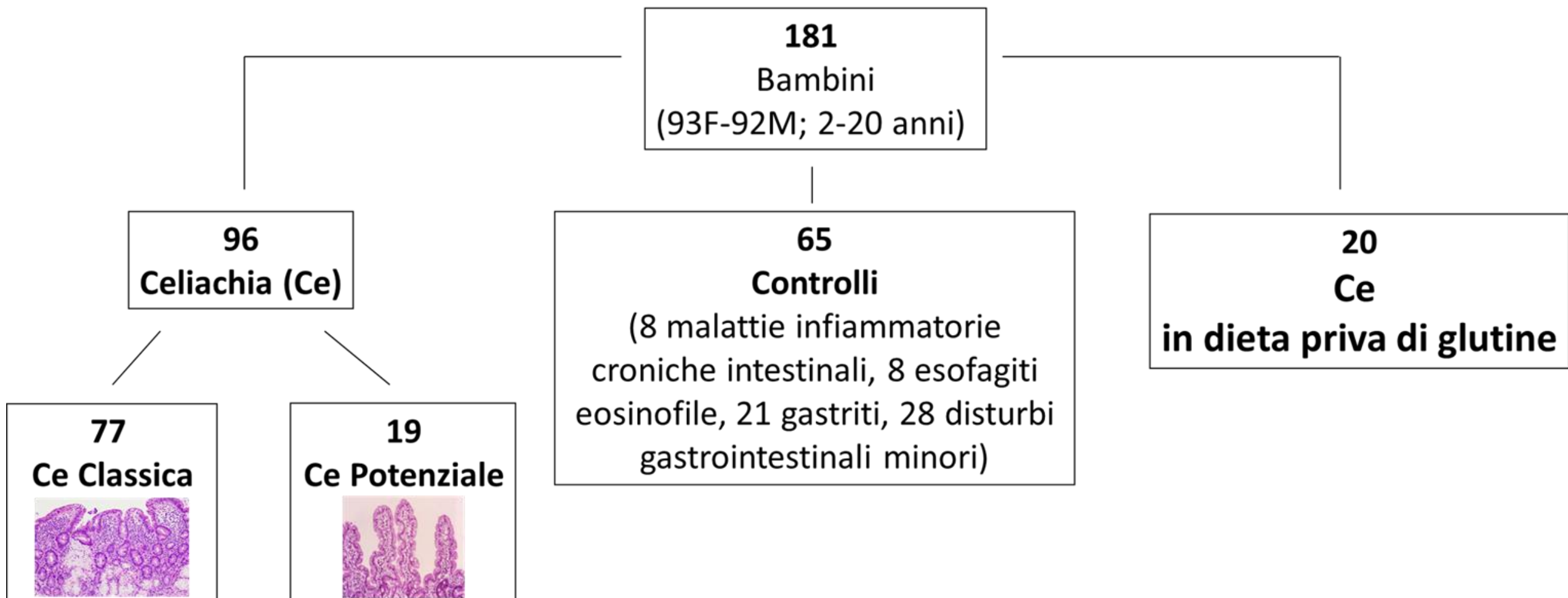
Metodi



Obiettivi

1. Identificazione di geni/ pathways di segnalazione alterati a livello epigenetico e trascrizionale nelle cellule epiteliali intestinali di pazienti con celiachia;
2. Utilizzo del modello organoide per studiare l'interazione della cellula epiteliale con il peptide tossico di gliadina p31-43.

Popolazione dello studio



RISULTATI

Analisi della metilazione del DNA nelle cellule epiteliali intestinali

Confrontando

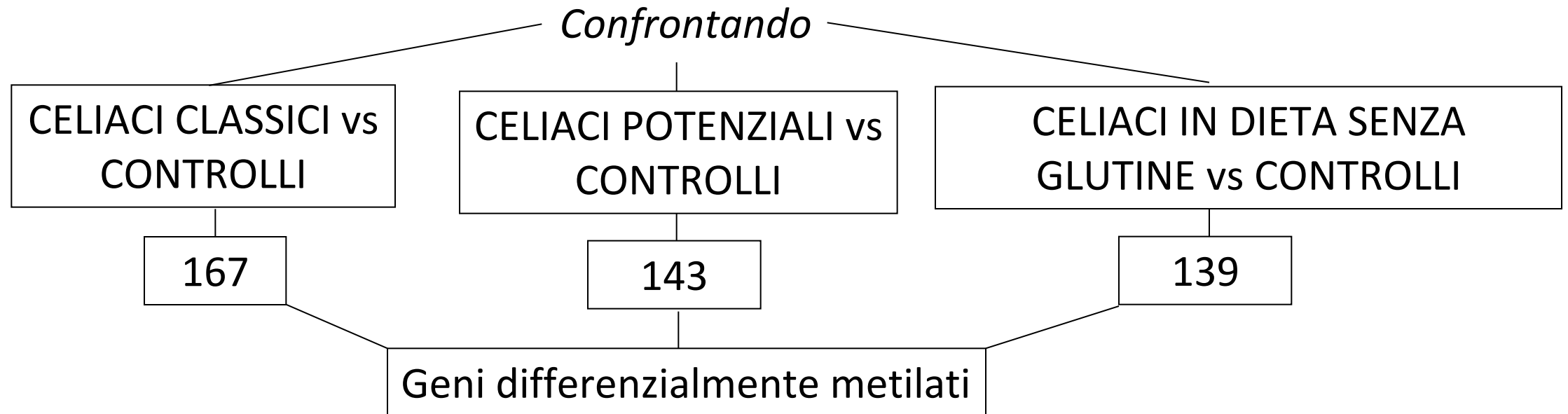
CELIACI CLASSICI vs
CONTROLLI

CELIACI POTENZIALI vs
CONTROLLI

CELIACI IN DIETA SENZA
GLUTINE vs CONTROLLI

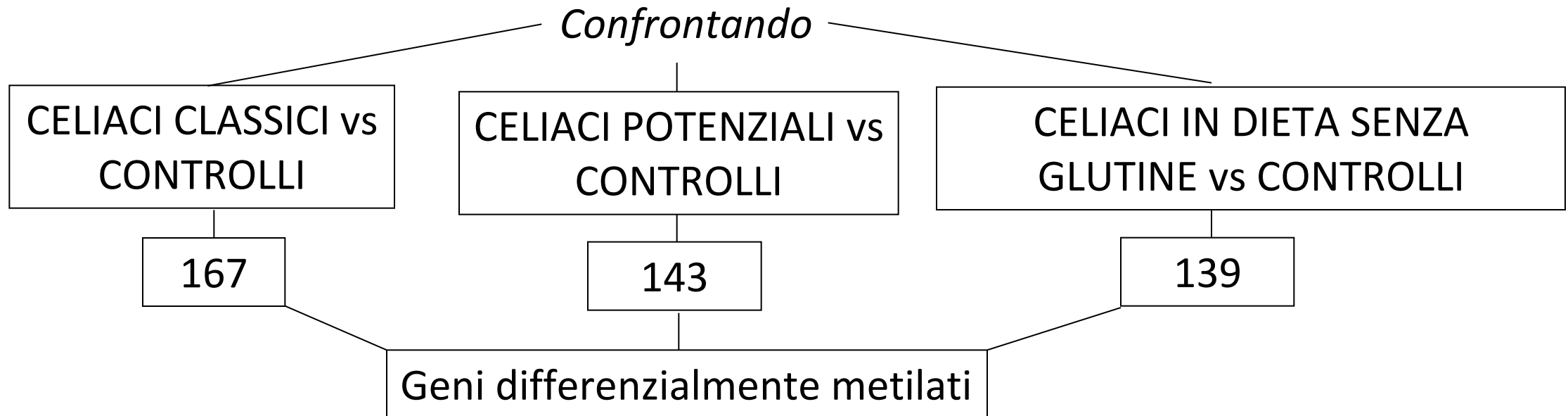
RISULTATI

Analisi della metilazione del DNA nelle cellule epiteliali intestinali



RISULTATI

Analisi della metilazione del DNA nelle cellule epiteliali intestinali



sono stati ordinati in base al p-value (dal più significativo al meno significativo) e i primi 9 sono gli stessi in ciascun confronto

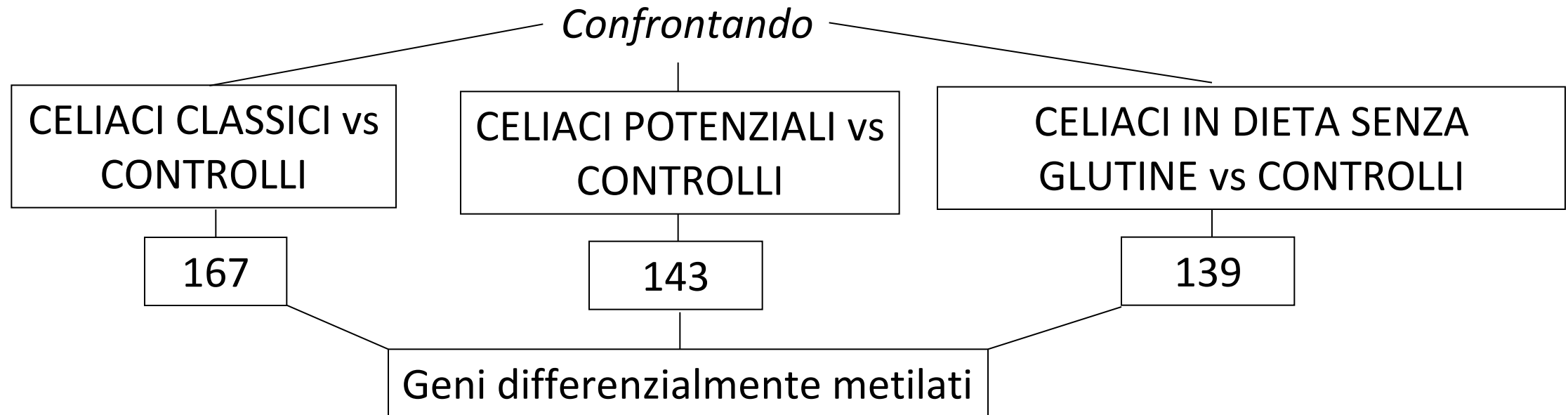
PSMB8 PSMB9
TAP1 TAP2 TAPBP

HLA-DMA HLA-E
HLA-DOA HLA-DPB1



RISULTATI

Analisi della metilazione del DNA nelle cellule epiteliali intestinali



sono stati ordinati in base al p-value (dal più significativo al meno significativo) e i primi 9 sono gli stessi in ciascun confronto

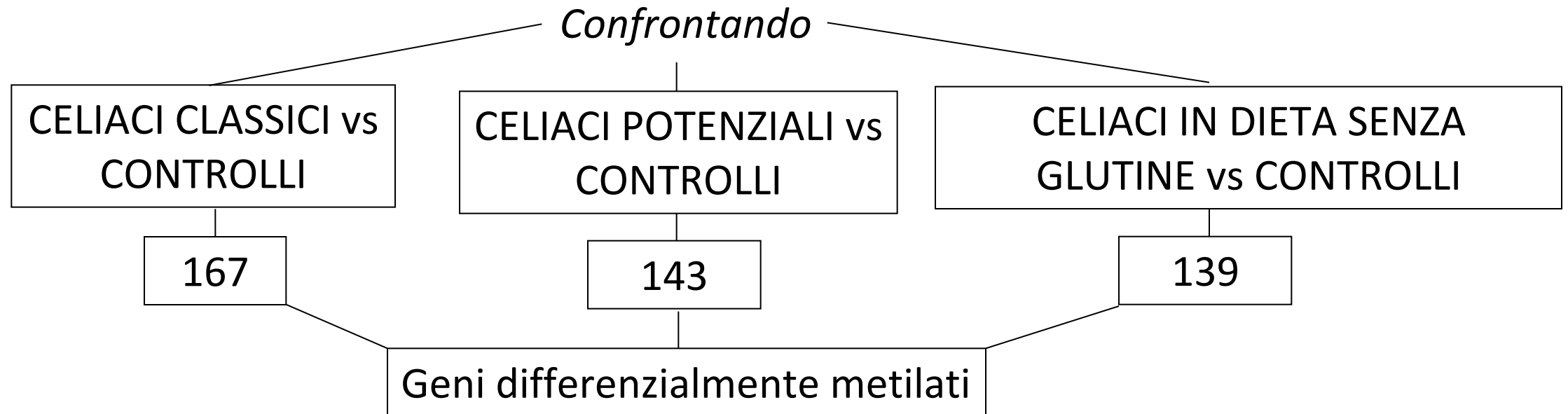
PROCESSAZIONE DELL'ANTIGENE

PSMB8 PSMB9
TAP1 TAP2 TAPBP

HLA-DMA HLA-E
HLA-DOA HLA-DPB1

RISULTATI

Analisi della metilazione del DNA nelle cellule epiteliali intestinali



sono stati ordinati in base al p-value (dal più significativo al meno significativo) e i primi 9 sono gli stessi in ciascun confronto

PROCESSAZIONE DELL'ANTIGENE

PSMB8 PSMB9

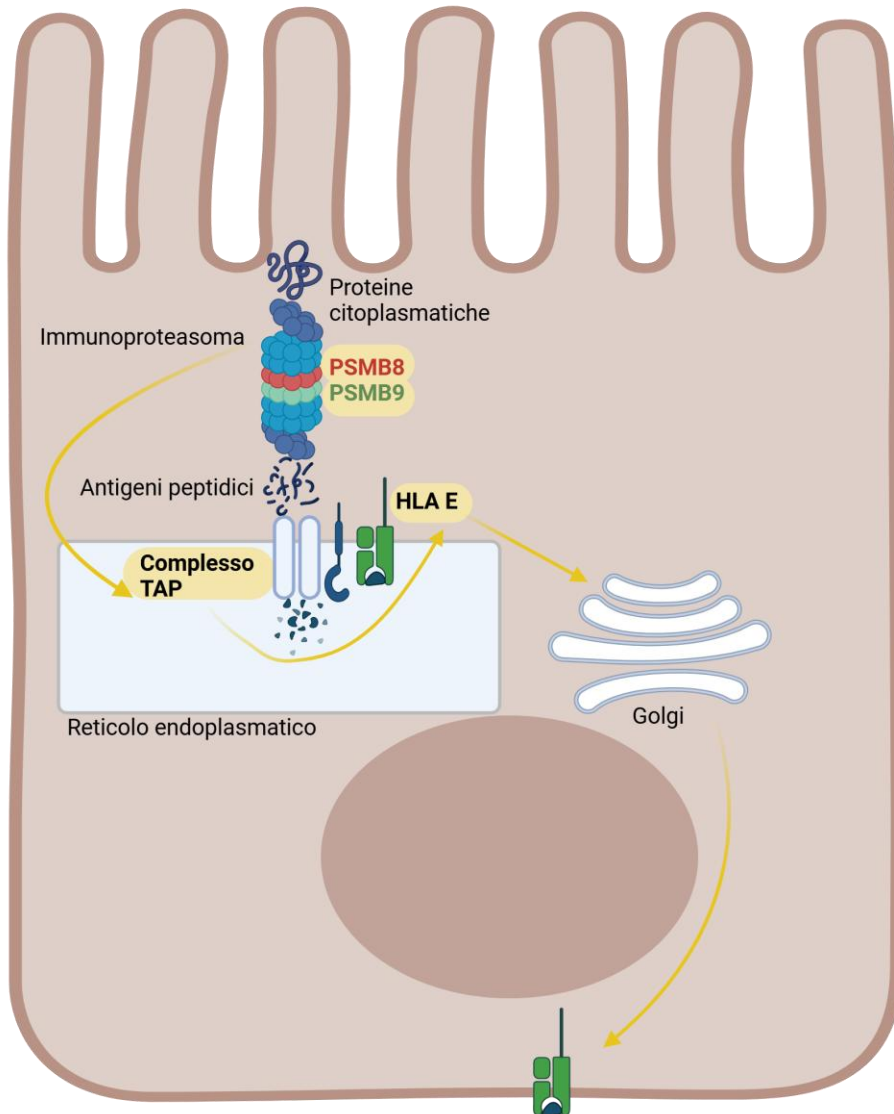
TAP1 TAP2 TAPBP

PRESENTAZIONE DELL'ANTIGENE

HLA-DMA HLA-E

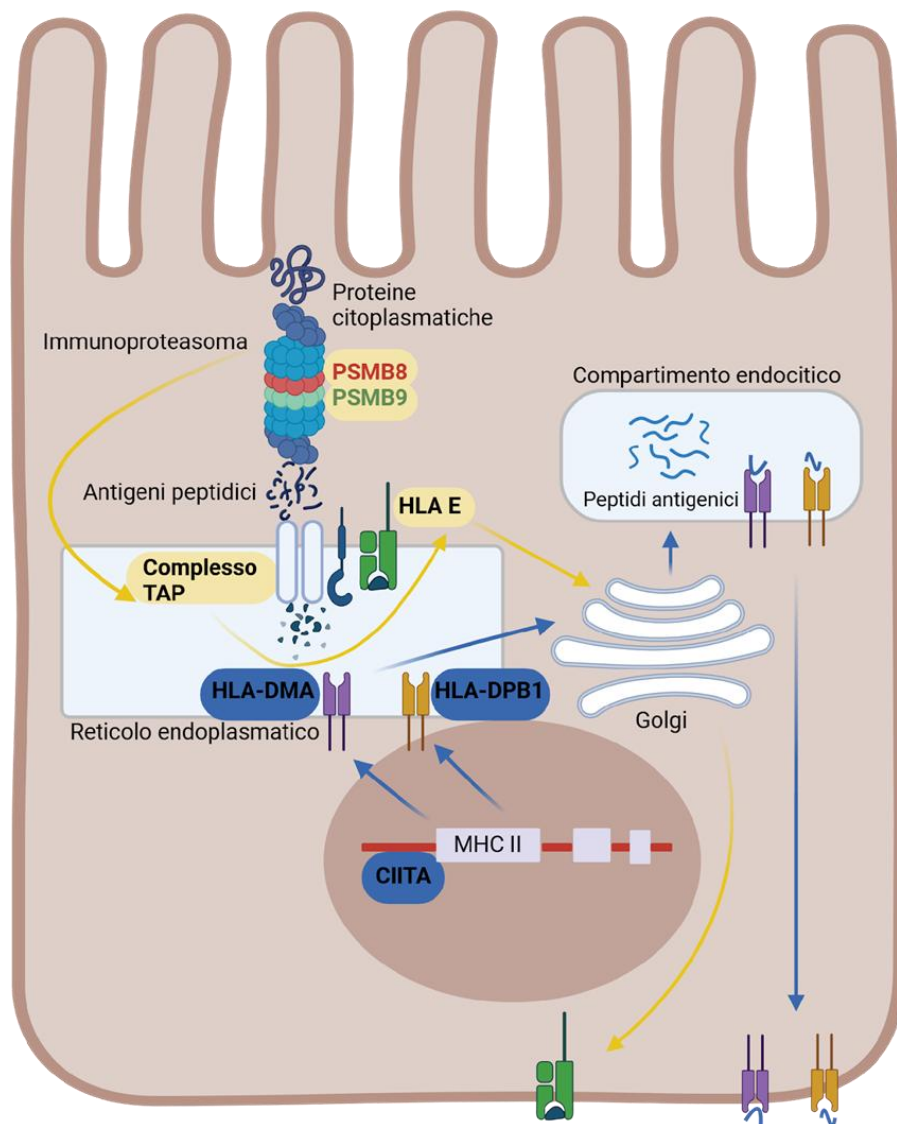
HLA-DOA HLA-DPB1

QUAL E' LA FUNZIONE DI QUESTI GENI?



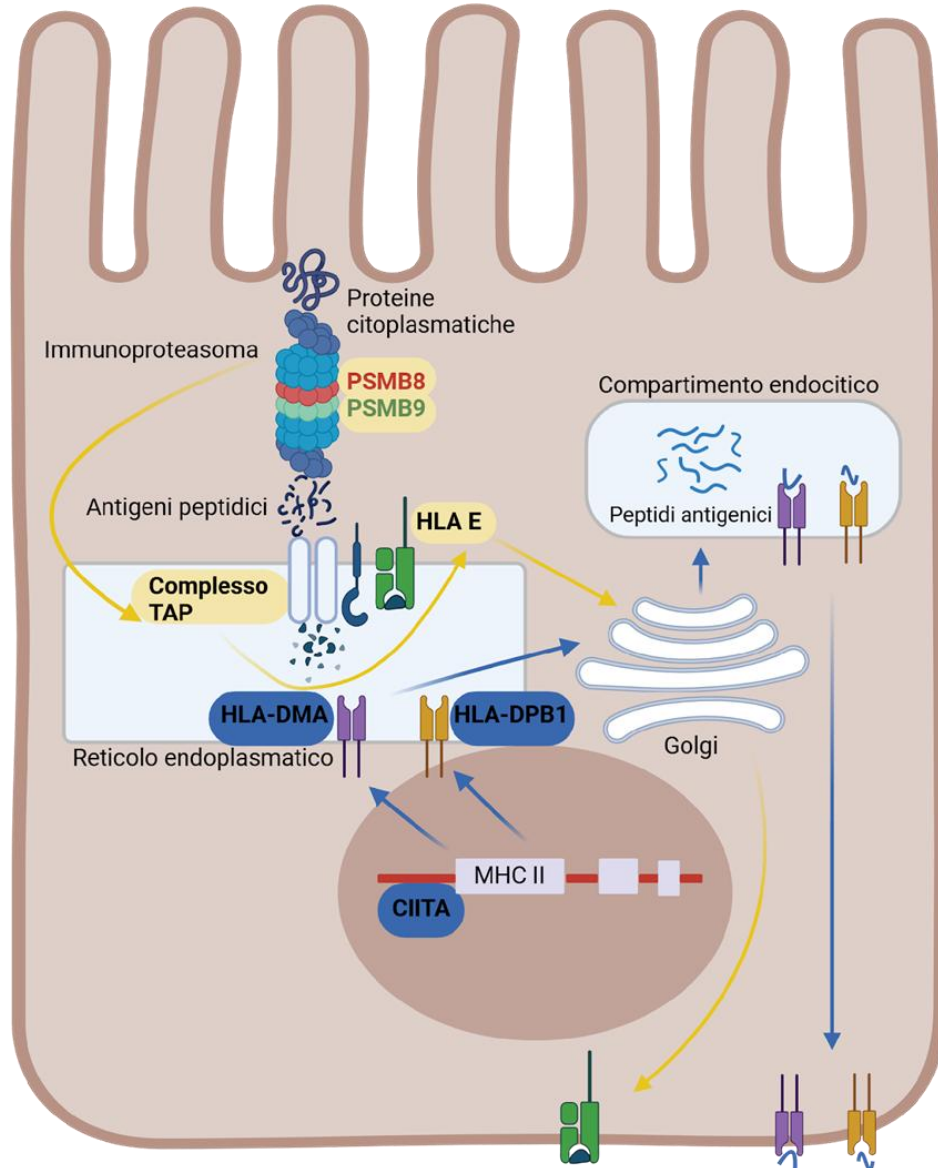
- Analisi della metilazione:
ipo-metilati (=iper-attivazione) in celiaci classici, potenziali e in dieta senza glutine vs controlli
- Analisi trascrizionale:
iper-espressi nei celiaci classici e potenziali vs controlli

QUAL E' LA FUNZIONE DI QUESTI GENI?

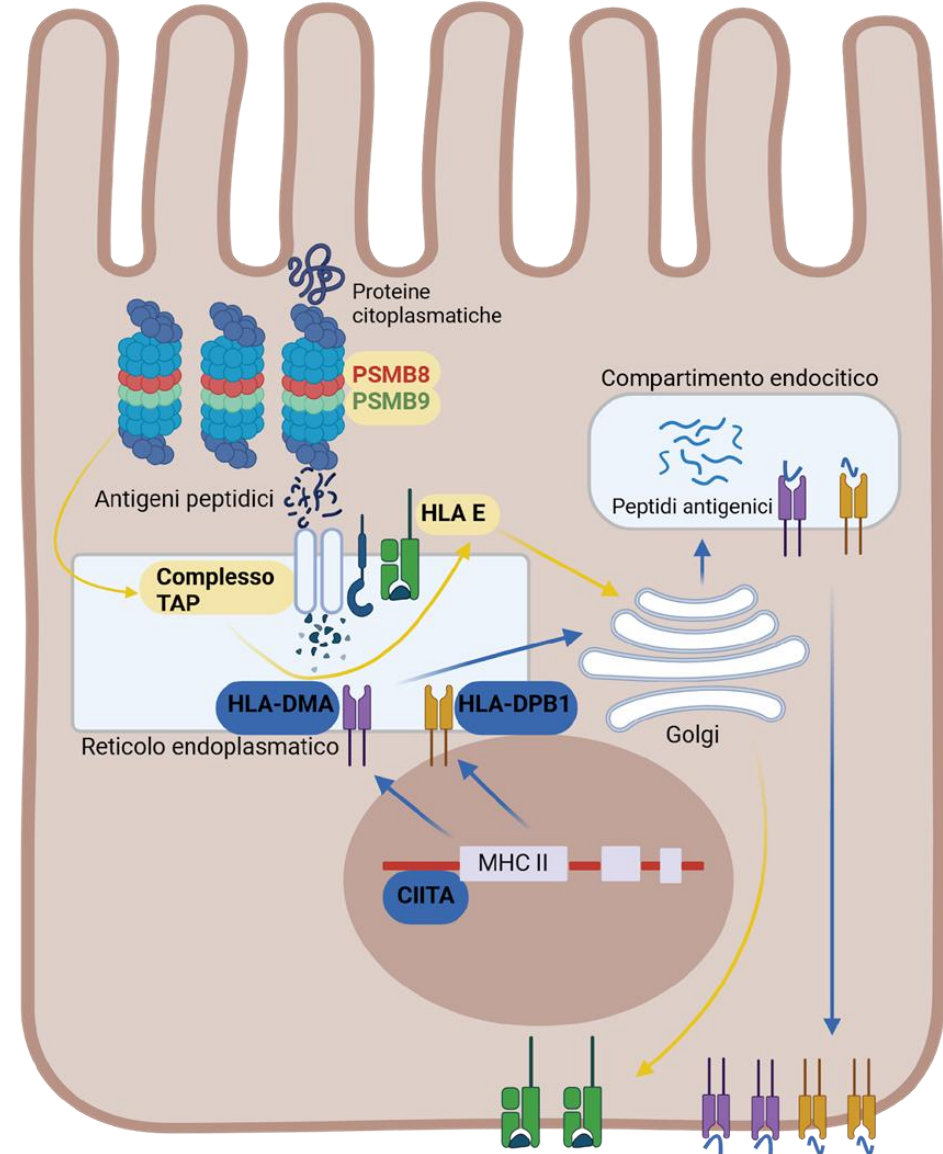


- Analisi della metilazione:
ipo-metilati (=iper-attivazione) in celiaci classici, potenziali e in dieta senza glutine vs controlli
- Analisi trascrizionale:
iper-espressi nei celiaci classici e potenziali vs controlli

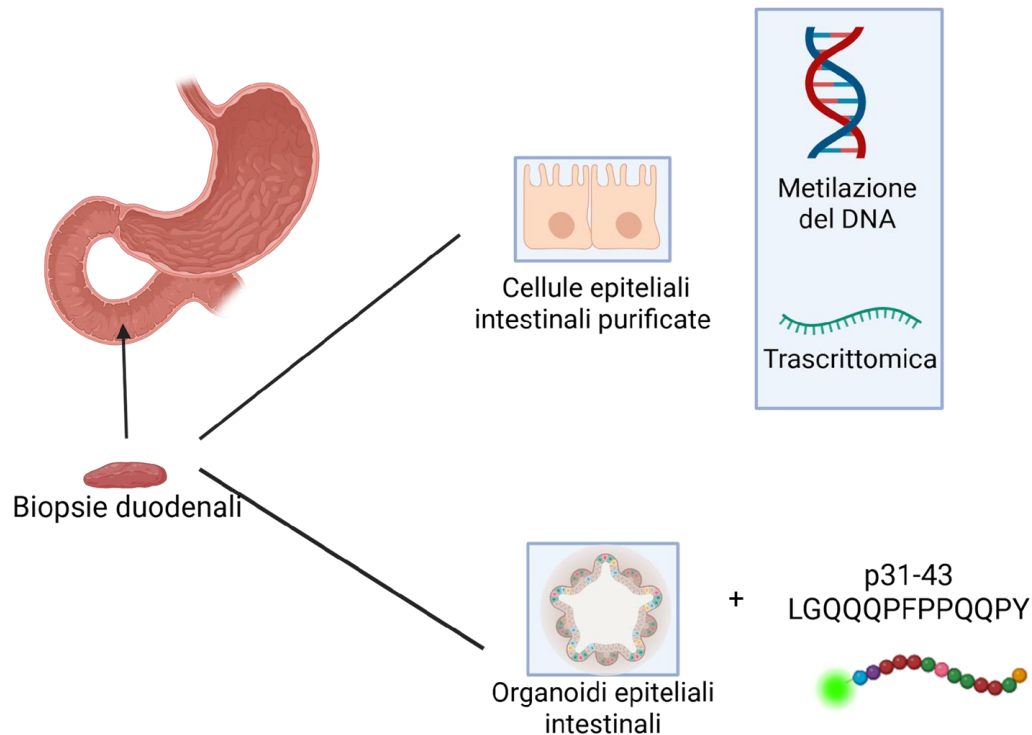
Controllo



Paziente celiaco



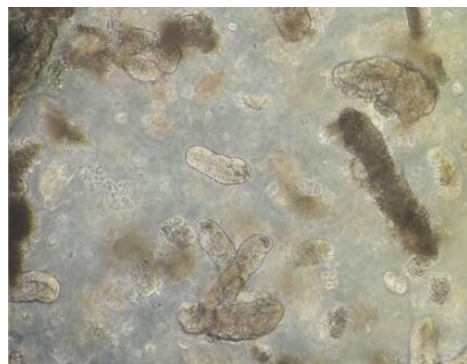
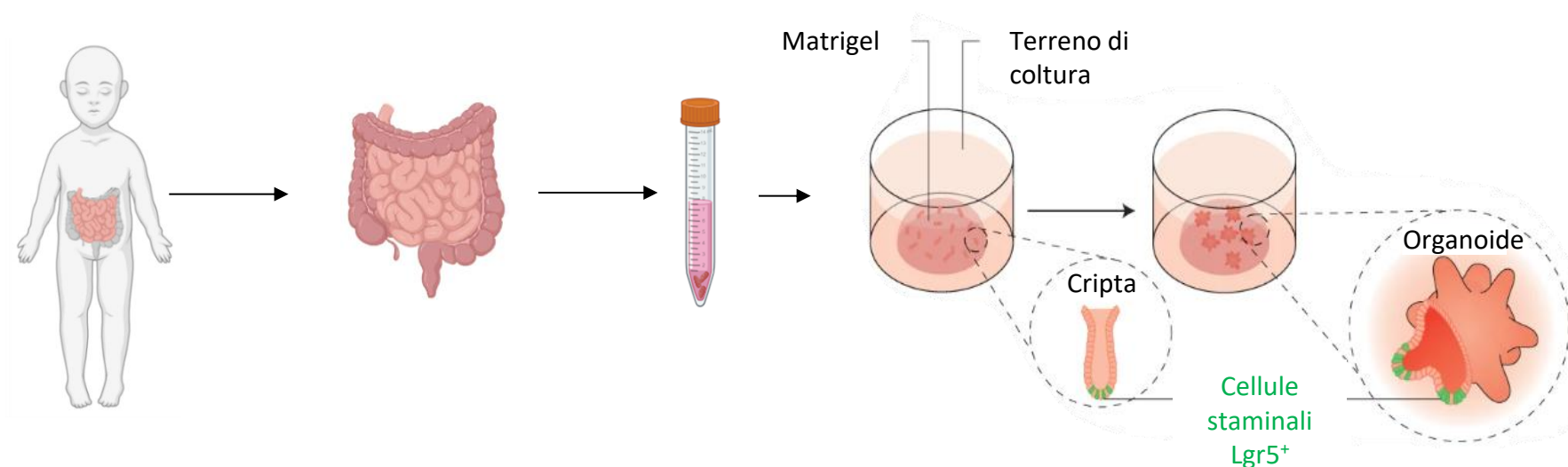
Metodi



Obiettivi

1. Identificazione di geni/ pathways di segnalazione alterati a livello epigenetico e trascrizionale nelle cellule epiteliali intestinali di pazienti con celiachia;
2. Utilizzo del modello organoide per studiare l'interazione della cellula epiteliale con il peptide tossico di gliadina p31-43.

ORGANOIDI EPITELIALI INTESTINALI

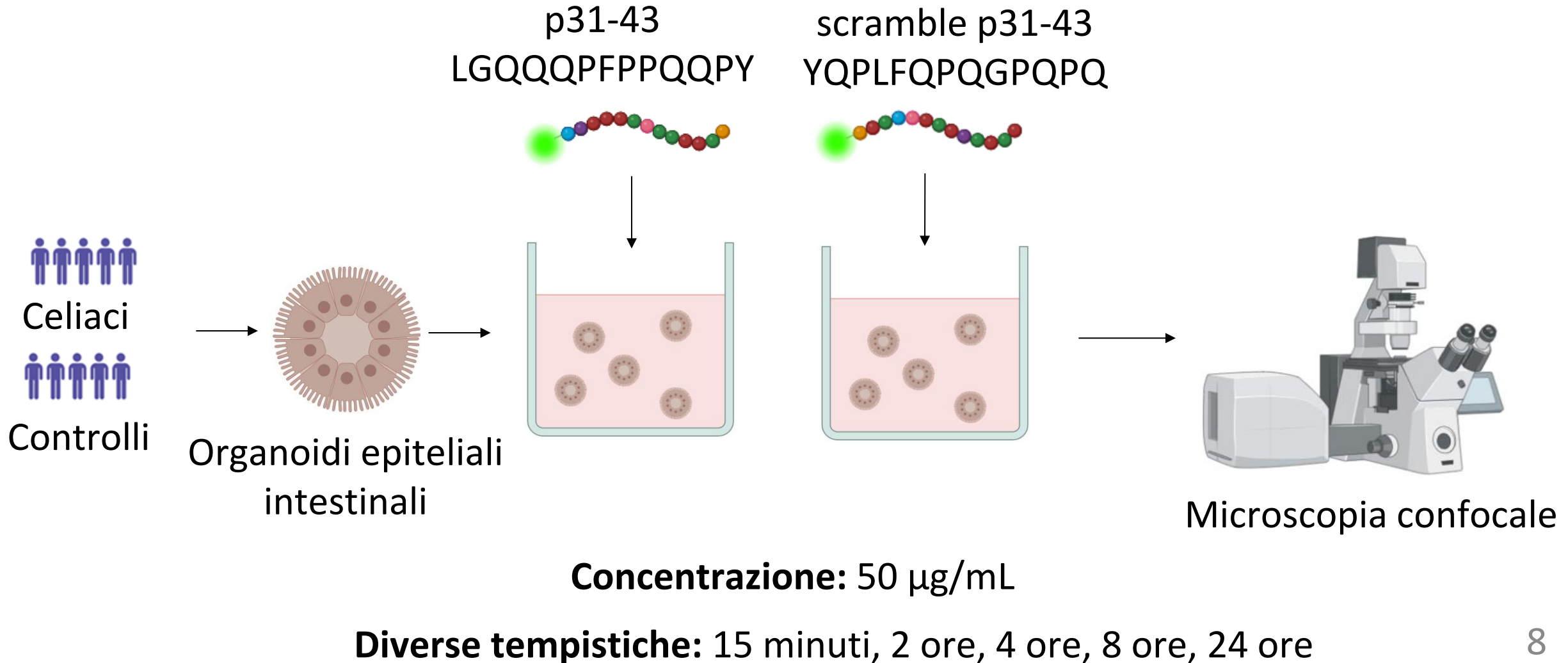


Giorno 0



Giorno 2

ORGANOIDI EPITELIALI INTESTINALI



Studio dell'interazione del peptide p31-43 con gli organoidi epiteliali intestinali

p31-43

Scramble

15 minuti

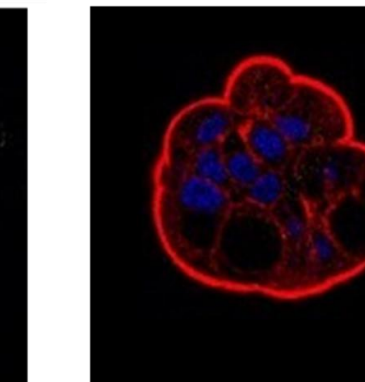
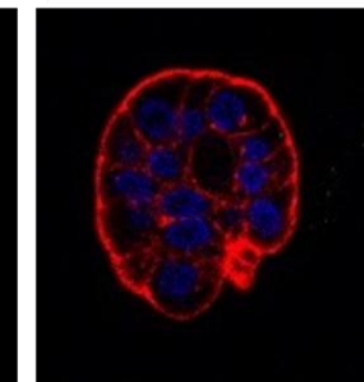
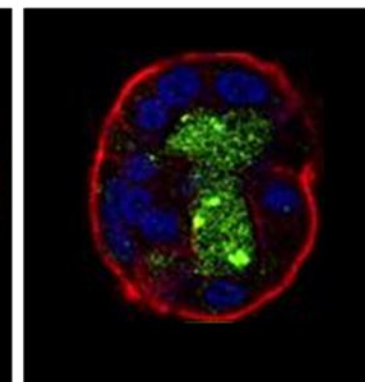
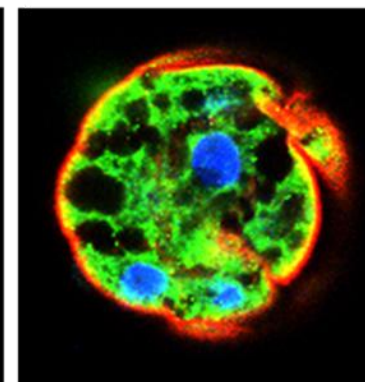
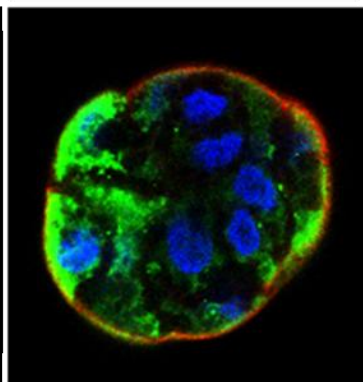
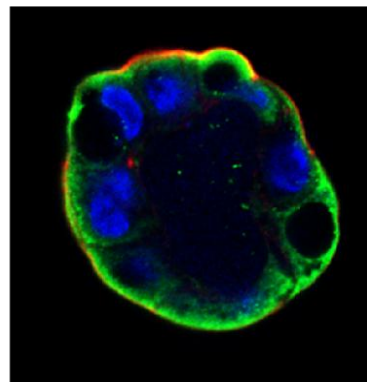
2 ore

4 ore

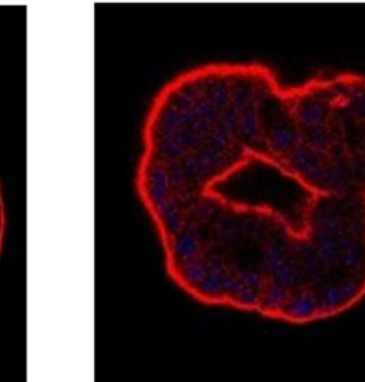
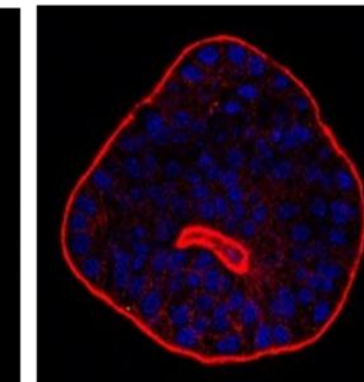
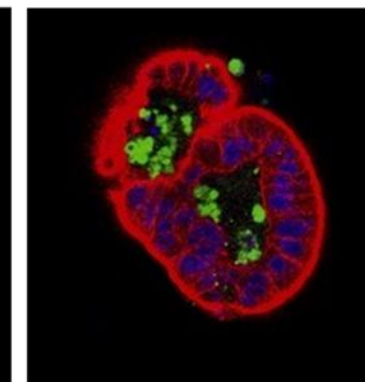
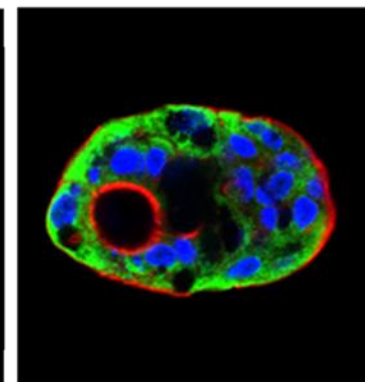
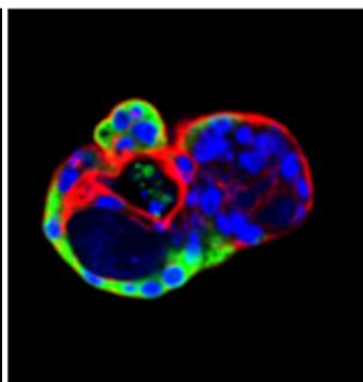
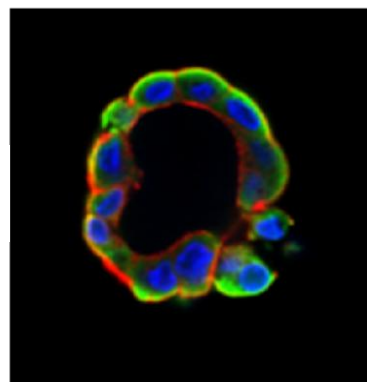
8 ore

24 ore

Celiaco



Controllo





Conclusioni

- ✓ Nell'epitelio intestinale di tutti i pazienti con celiachia (classica e potenziale) è alterata la via di processazione e presentazione dell'antigene.

Conclusioni

- ✓ Nell'epitelio intestinale di tutti i pazienti con celiachia (classica e potenziale) è alterata la via di processazione e presentazione dell'antigene.
- ✓ La via di processazione e presentazione dell'antigene rimane alterata anche in seguito alla dieta senza glutine.

Conclusioni

- ✓ Nell'epitelio intestinale di tutti i pazienti con celiachia (classica e potenziale) è alterata la via di processazione e presentazione dell'antigene.
- ✓ La via di processazione e presentazione dell'antigene rimane alterata anche in seguito alla dieta senza glutine.
- ✓ L'epitelio intestinale potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi della celiachia.

Conclusioni

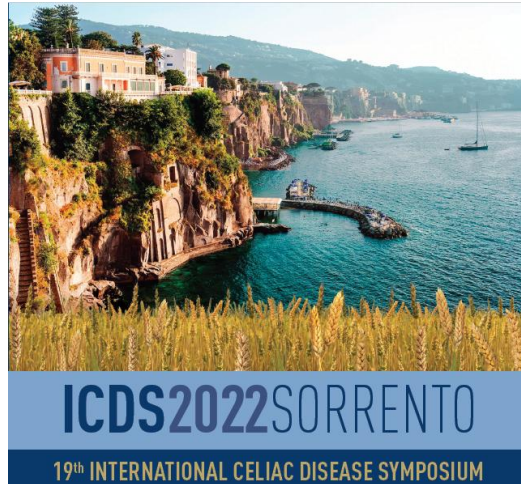
- ✓ Nell'epitelio intestinale di tutti i pazienti con celiachia (classica e potenziale) è alterata la via di processazione e presentazione dell'antigene.
- ✓ La via di processazione e presentazione dell'antigene rimane alterata anche in seguito alla dieta senza glutine.
- ✓ L'epitelio intestinale potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi della celiachia.
- ✓ Gli organoidi epiteliali intestinali rappresentano un buon modello in vitro per studiare l'interazione della cellula epiteliale con i peptidi della gliadina.

Conclusioni

- ✓ Nell'epitelio intestinale di tutti i pazienti con celiachia (classica e potenziale) è alterata la via di processazione e presentazione dell'antigene.
- ✓ La via di processazione e presentazione dell'antigene rimane alterata anche in seguito alla dieta senza glutine.
- ✓ L'epitelio intestinale potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi della celiachia.
- ✓ Gli organoidi epiteliali intestinali rappresentano un buon modello in vitro per studiare l'interazione della cellula epiteliale con i peptidi della gliadina.
- ✓ L'interazione del peptide tossico p31-43 con gli organoidi epiteliali intestinali è sequenza-specifica.

Conclusioni

- ✓ Nell'epitelio intestinale di tutti i pazienti con celiachia (classica e potenziale) è alterata la via di processazione e presentazione dell'antigene.
- ✓ La via di processazione e presentazione dell'antigene rimane alterata anche in seguito alla dieta senza glutine.
- ✓ L'epitelio intestinale potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi della celiachia.
- ✓ Gli organoidi epiteliali intestinali rappresentano un buon modello in vitro per studiare l'interazione della cellula epiteliale con i peptidi della gliadina.
- ✓ L'interazione del peptide tossico p31-43 con gli organoidi epiteliali intestinali è sequenza-specifica.
- ✓ Gli organoidi derivati da pazienti con celiachia sembrano avere una maggior affinità con il peptide p31-43 rispetto agli organoidi derivati da soggetti di controllo.



...to be continued...

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

