

La dr.ssa Francesca Pacifici dichiara di
NON aver ricevuto
negli ultimi due anni
compensi o finanziamenti da
Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche





CONGRESSO SID AMD LAZIO 2015



IL PAZIENTE DIABETICO AL CENTRO:
RICERCA, ASSISTENZA E INNOVAZIONE

ROMA, 8-9 MAGGIO 2015
ROMA EVENTI / PIAZZA DI SPAGNA

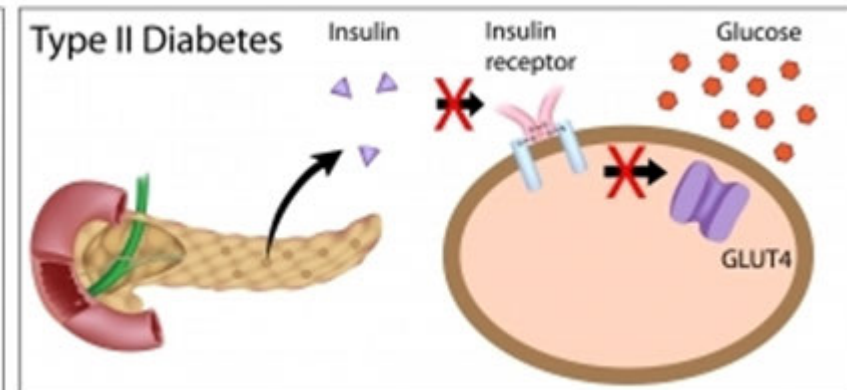
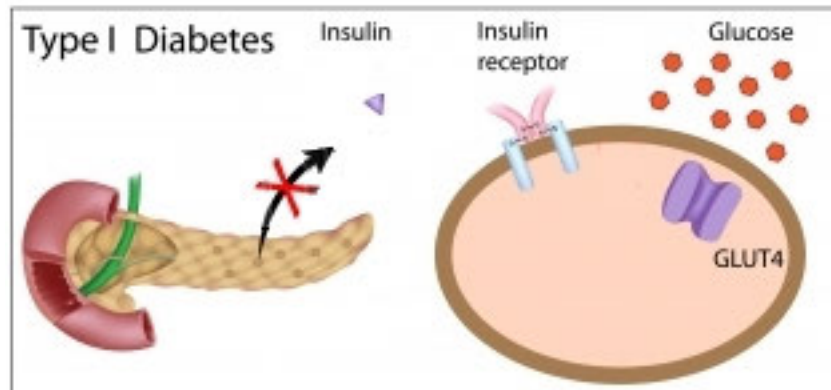
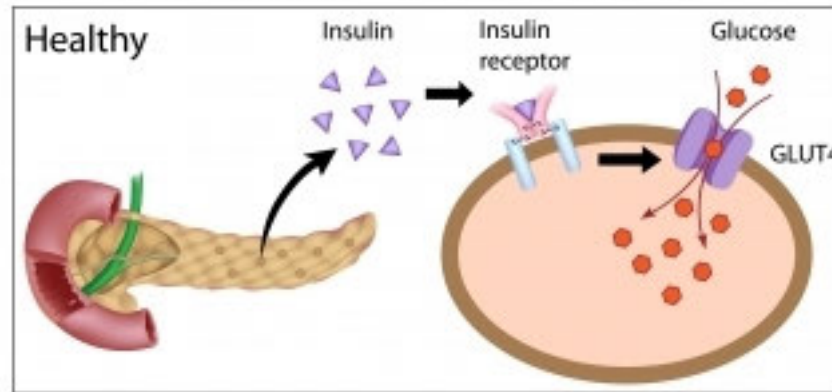


RUOLO DELLA PEROSSIREDOSSINA 6 NELLA FISIOPATOLOGIA DEL DIABETE MELLITO

Dott.ssa Francesca Pacifici
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Università degli Studi di Roma Tor Vergata



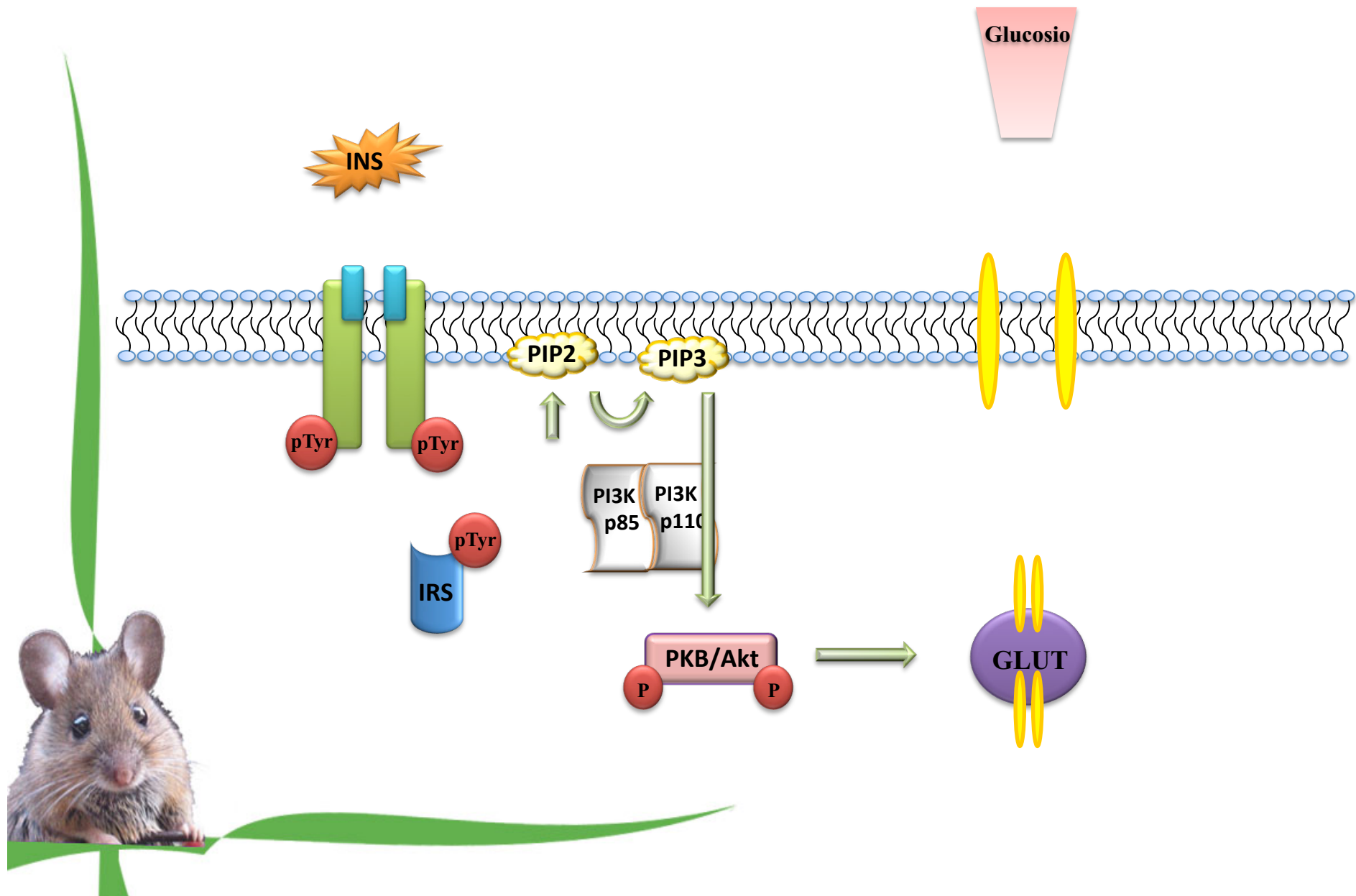
Diabete Mellito



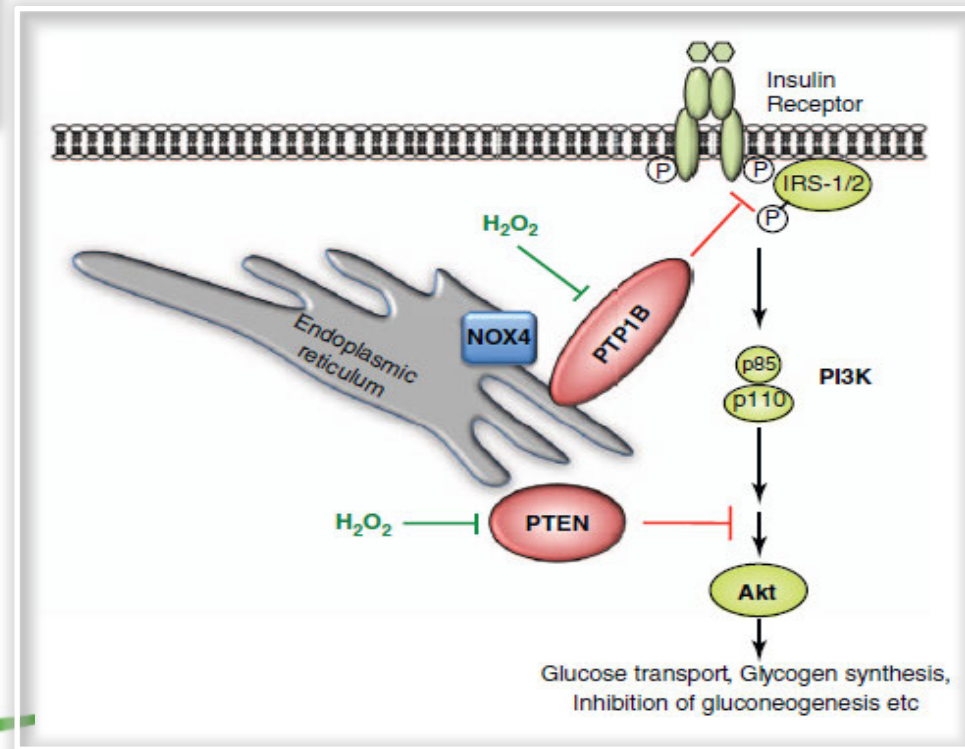
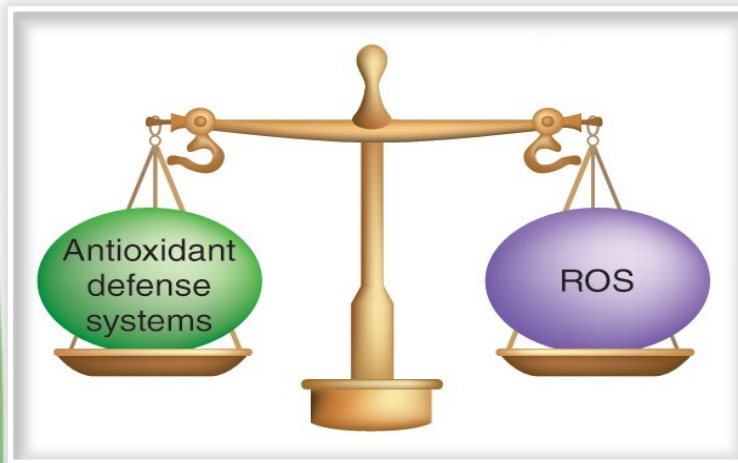
INFIAMMAZIONE

**DISLIPIDEMIA
DIABETICA**

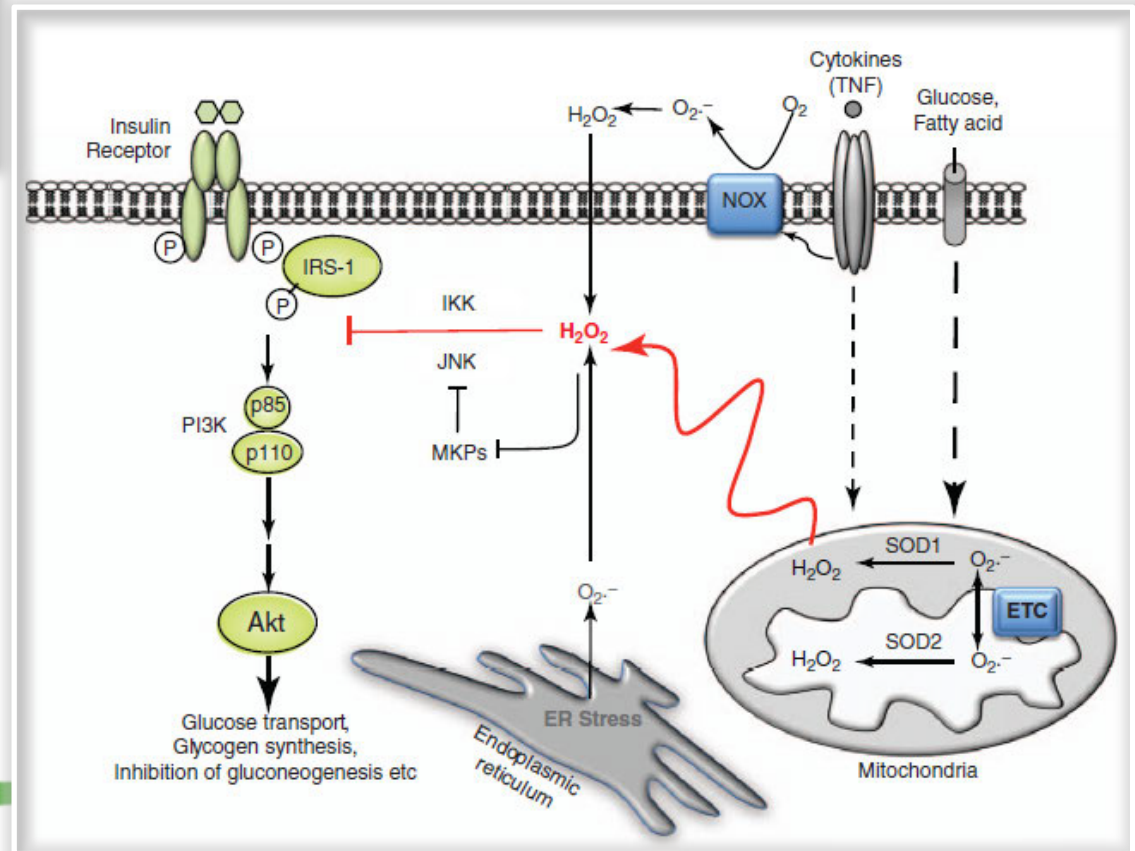
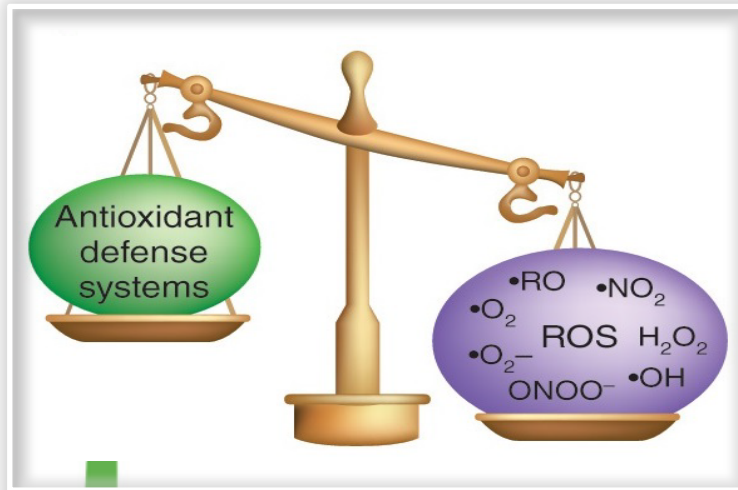
Trasduzione del Segnale Insulinico



Ruolo Fisiologico dei ROS nella Regolazione del Segnale Insulinico



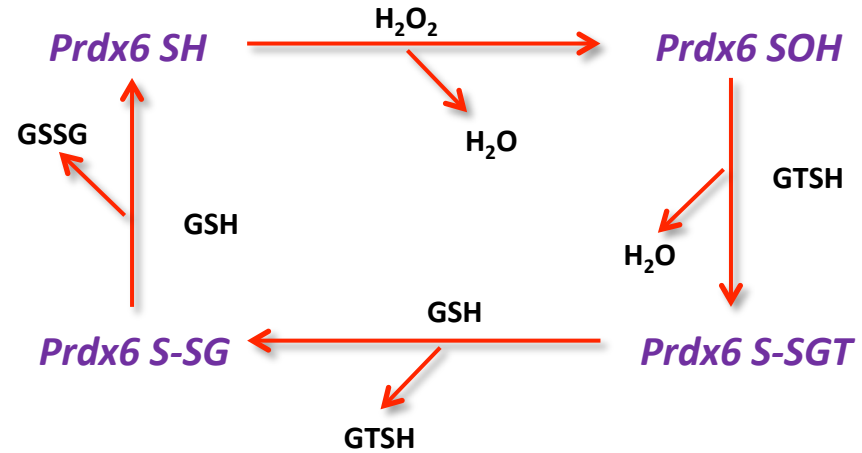
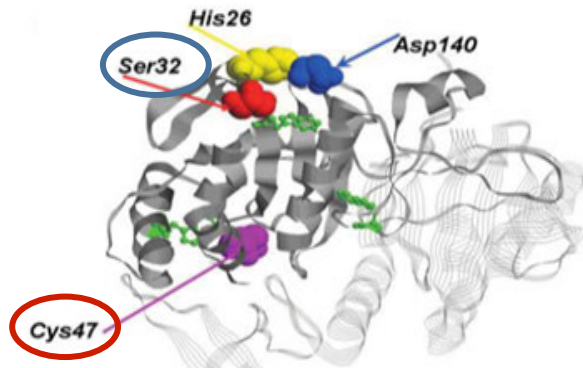
Ruolo Nocivo dei ROS sulla Trasduzione del Segnale Insulinico



Perossiredossina 6 (Prdx6)

Enzima con attività bifunzionale:

- **PEROSSIDASICA**
- **FOSFOLIPASICA**



Distribuzione tissutale ubiquitaria:



POLMONI



MUSCOLO



FEGATO



PANCREAS

Disegno Sperimentale

Scopo dello Studio

ANALIZZARE IL RUOLO DELLA Prdx6 NELLA

Misurazione Glicemia: IPGTT (0-120 min)

FISIOPATOLOGIA DEL DM

- ITT (0-60 min)
- Clamp eu

Analisi Sec

- ELISA (0-1
- qRT-PCR c

Studio mor

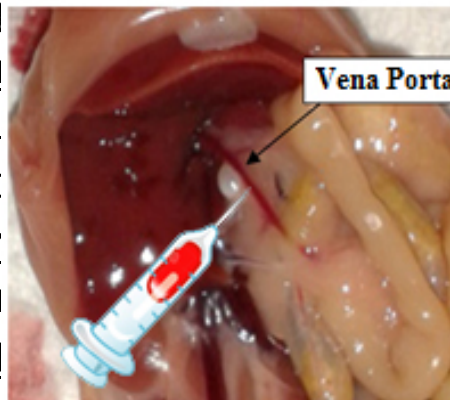
- analisi im

Analisi met

- analisi biochimico-cliniche
- qRT-PCR (grasso bianco, fegato e muscolo)

Valutazione dello stato Infiammatorio:

- qRT-PCR (grasso bianco, fe

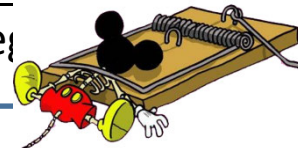


Vena Porta ca:

CO

reas e fegato)

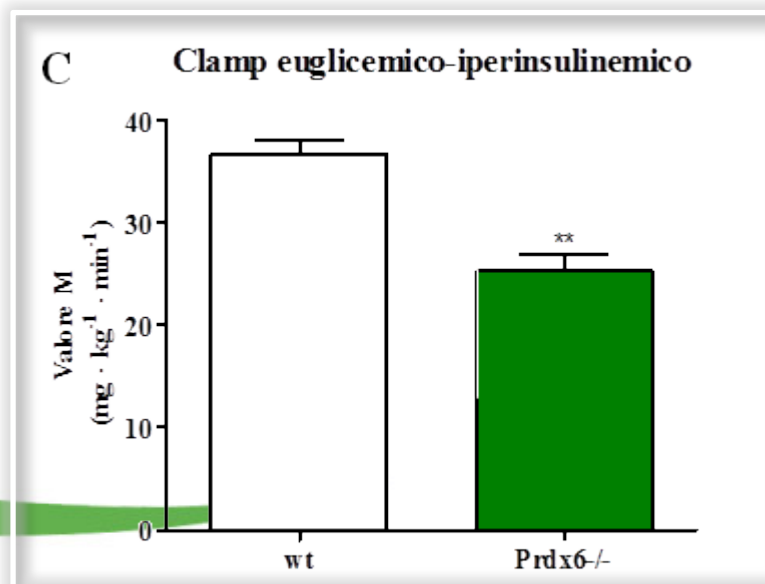
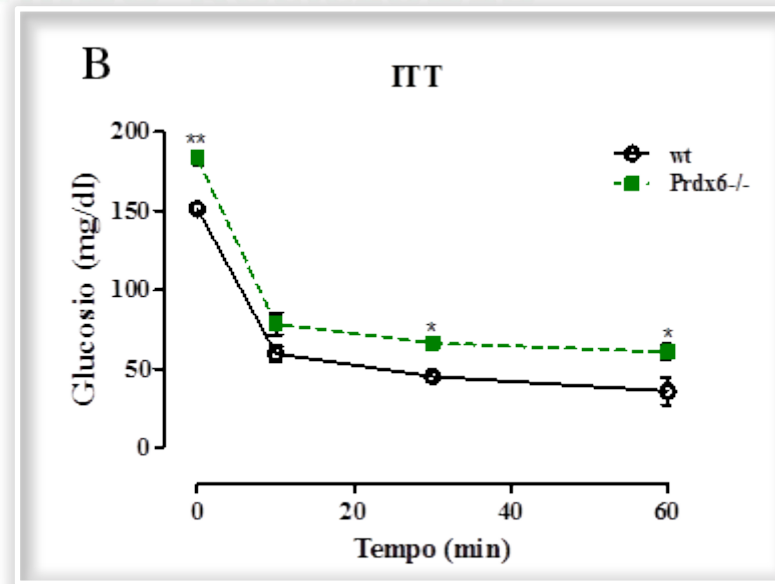
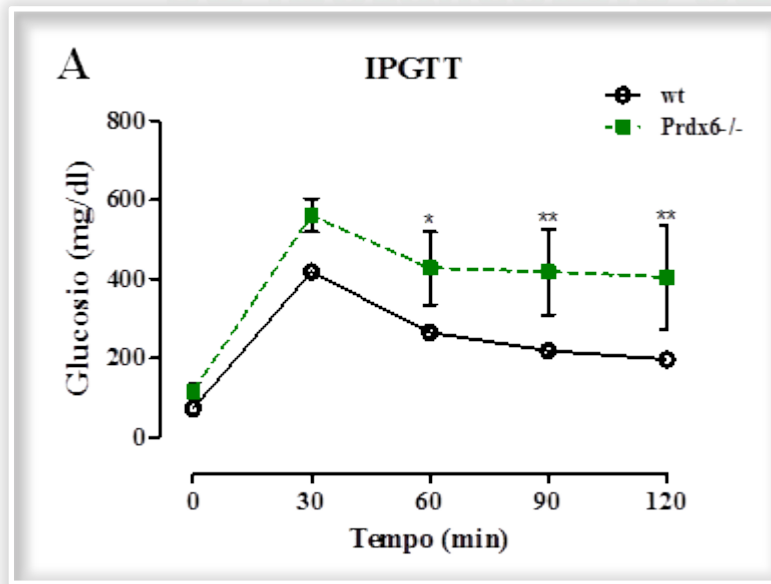
Stimolazione con insulina (0.75 UI/kg) nella vena porta per 5 minuti



Analisi della trasduzione del segnale insulinico a livello del muscolo scheletrico

Western blot, Immunoprecipitazione e Co-Immunoprecipitazione

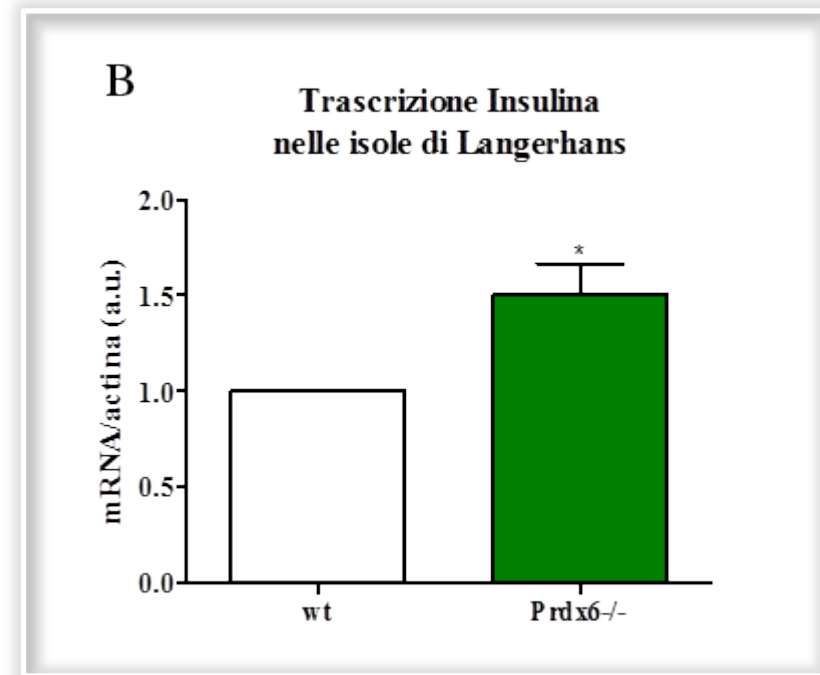
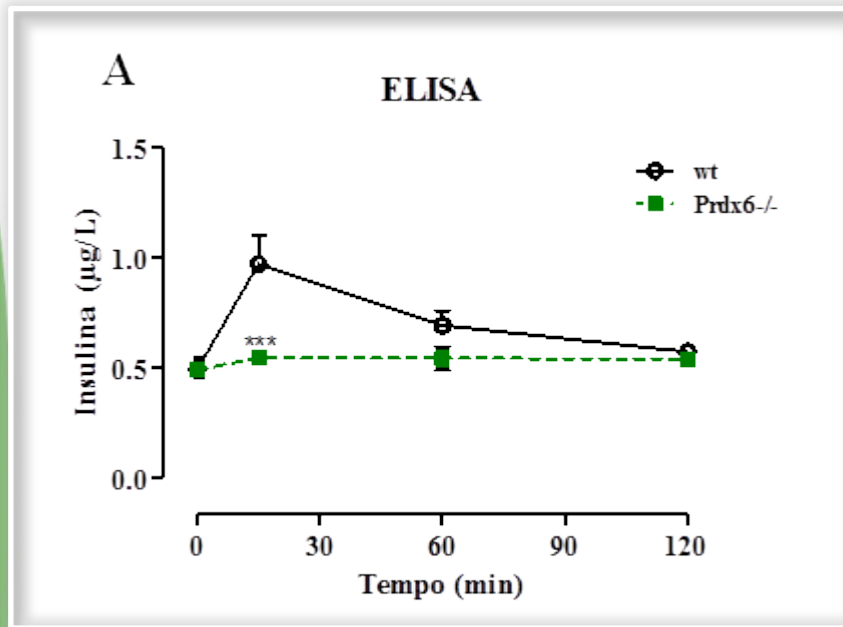
L'assenza di Prdx6 si Associa ad Iperglicemia ed Insulino-Resistenza



* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$



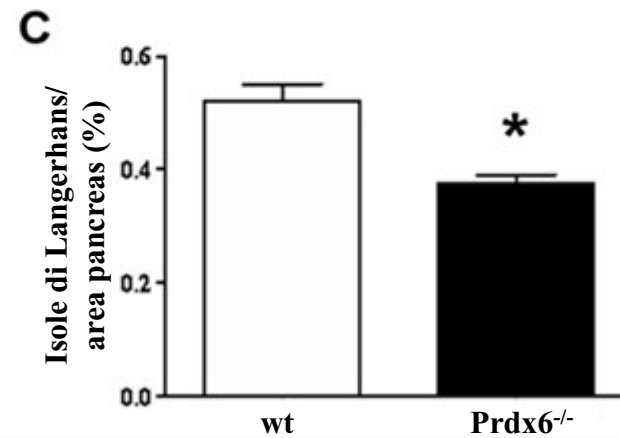
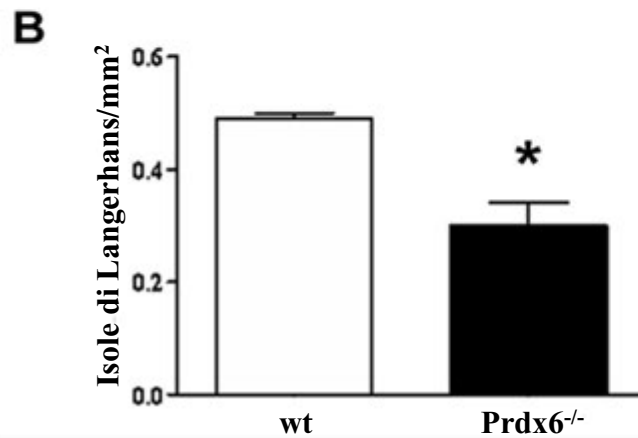
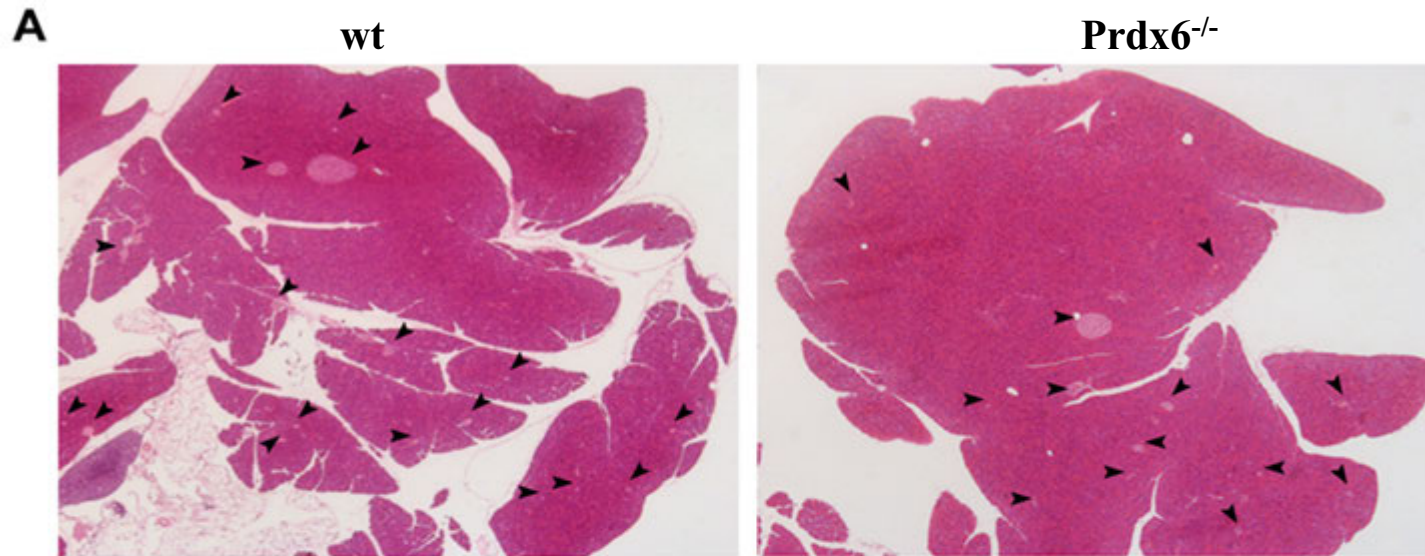
La Mancanza della Prdx6 Induce una Riduzione nella Secrezione Insulinica



* $p < 0.05$; *** $p < 0.0005$



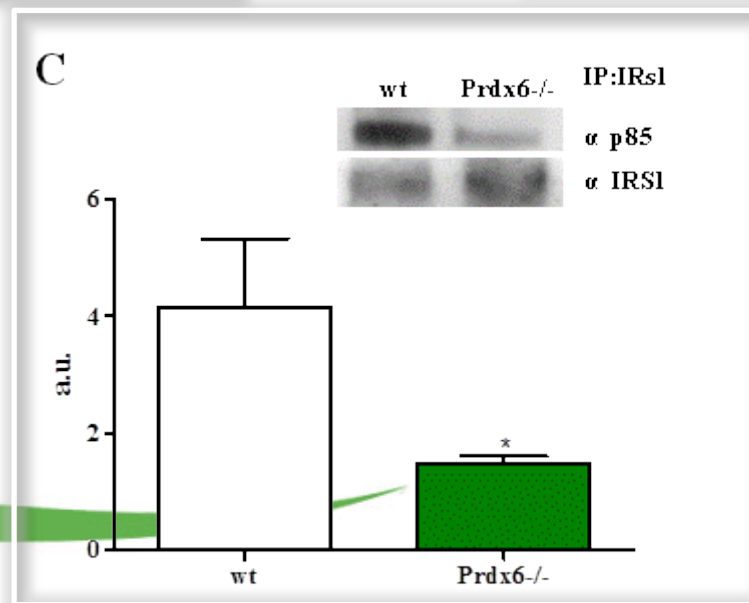
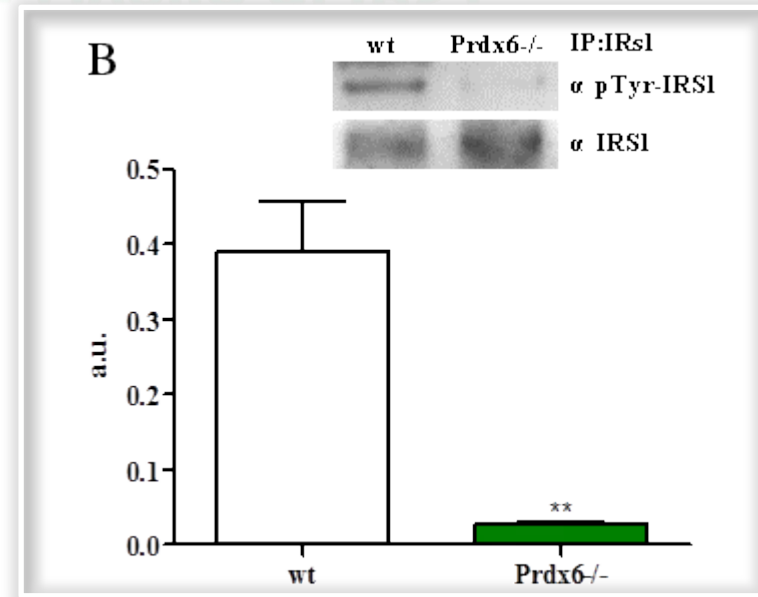
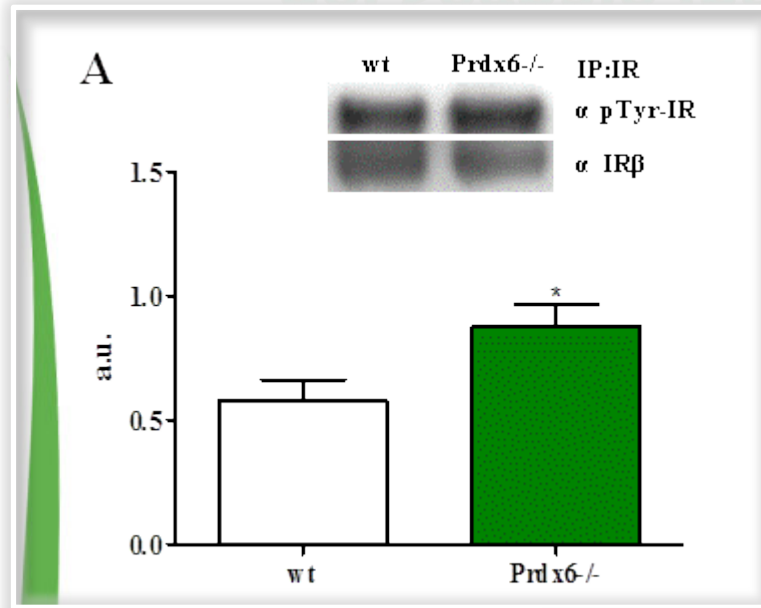
L'assenza della Prdx6 Provoca Alterazioni Morfologiche delle Isole di Langerhans



*p<0.05; **p<0.005



La Mancanza della Prdx6 Compromette la Trasduzione del Segnale Insulinico a Livello di IRS1

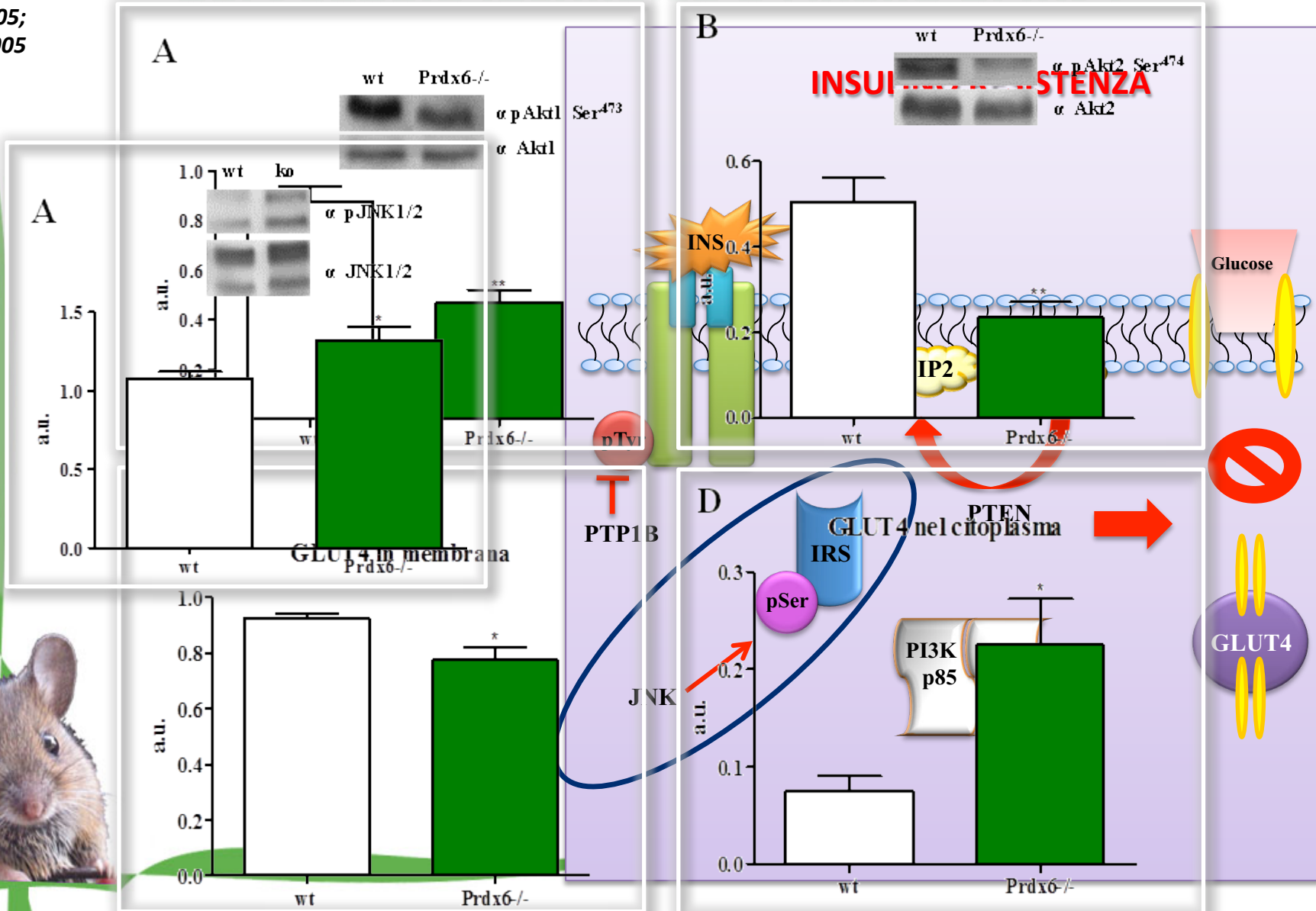


* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$



La Mancanza della Prdx6 Compromette la Trasduzione del Segnale Insulinico a Livello di IRS1

* $p < 0.05$;
** $p < 0.005$



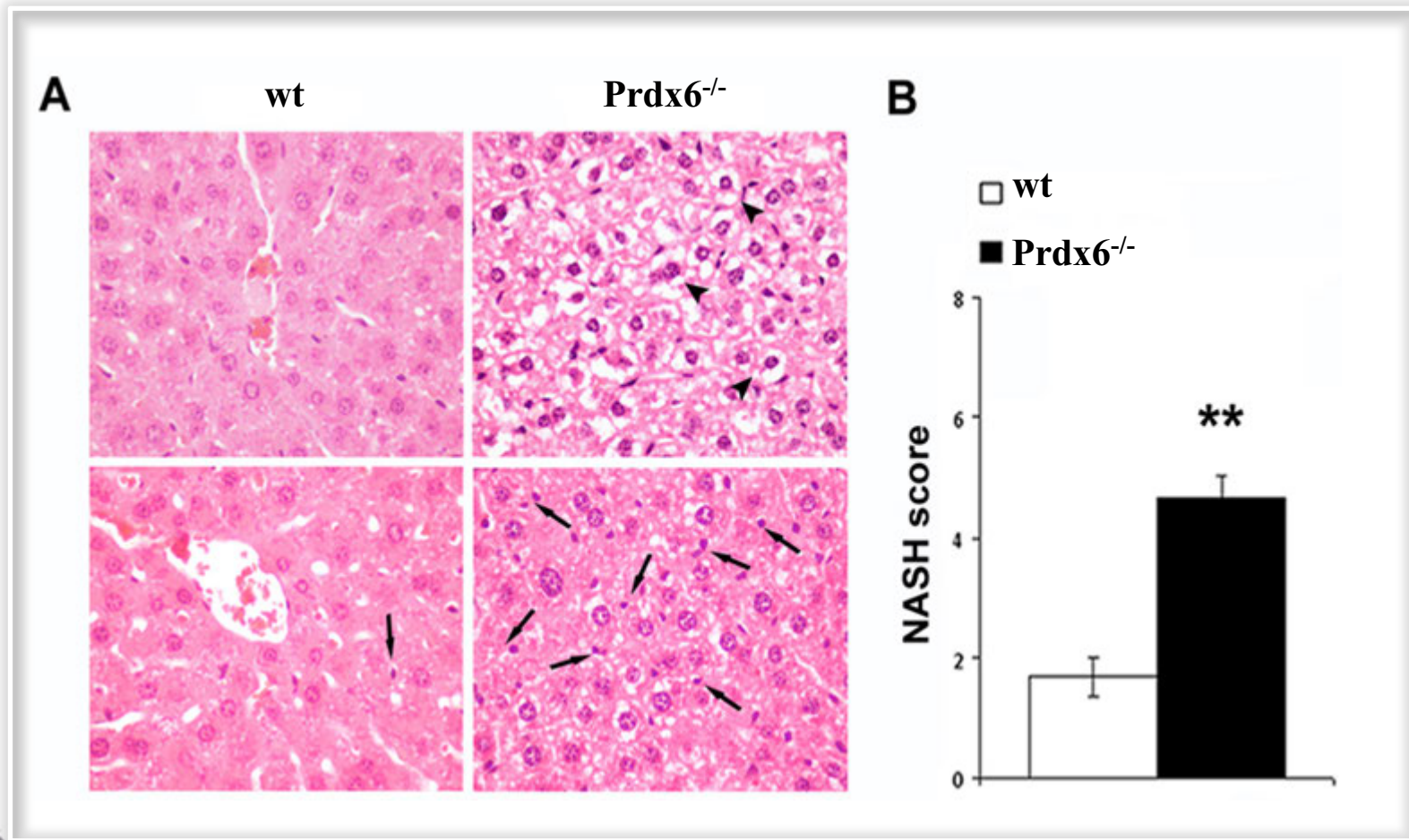
L'assenza della Prdx6 Provoca Alterazioni del Metabolismo Lipidico, dello Stato Infiammatorio...

Prdx6^{-/-}/wt

	Geni analizzati	GRASSO BIANCO	FEGATO	MUSCOLO
Infiammazione	IL-6	↑	↔	↔
	IL-1 beta	↑	↑	↑
	IL-10	↑	↑	↑
	TNF-alpha	↑	↑	↑
	Cxcl1	↑	↑	↔
	CCL3	↑	↑	↑



... e dell'Ultrastruttura Epatica

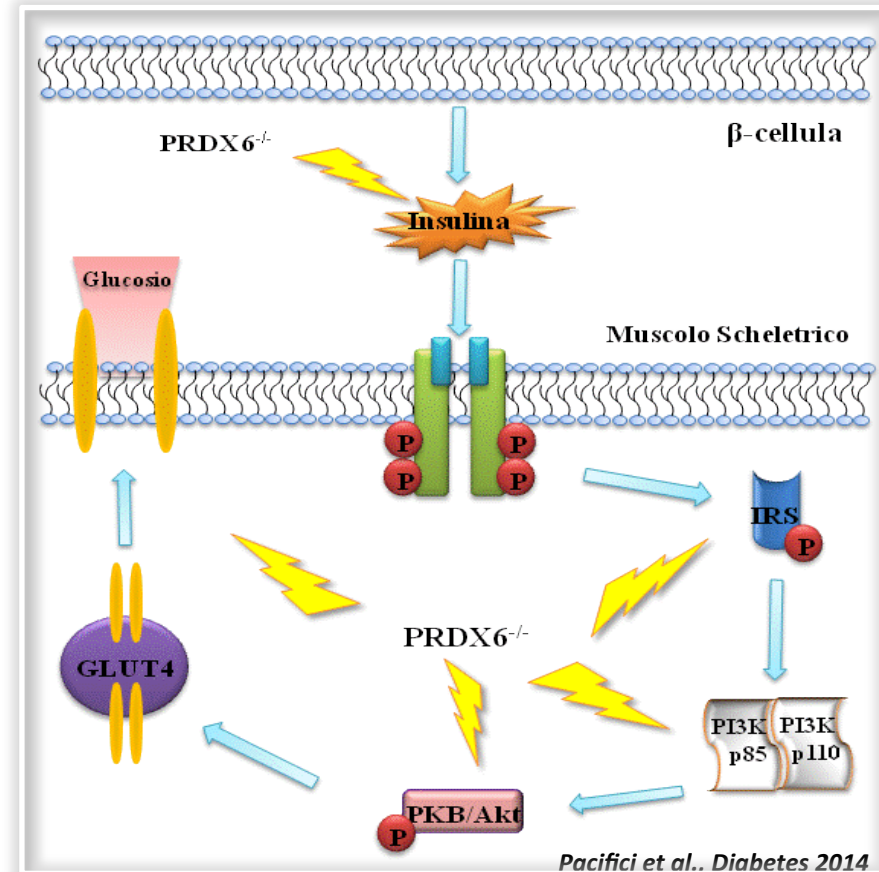


Conclusioni:

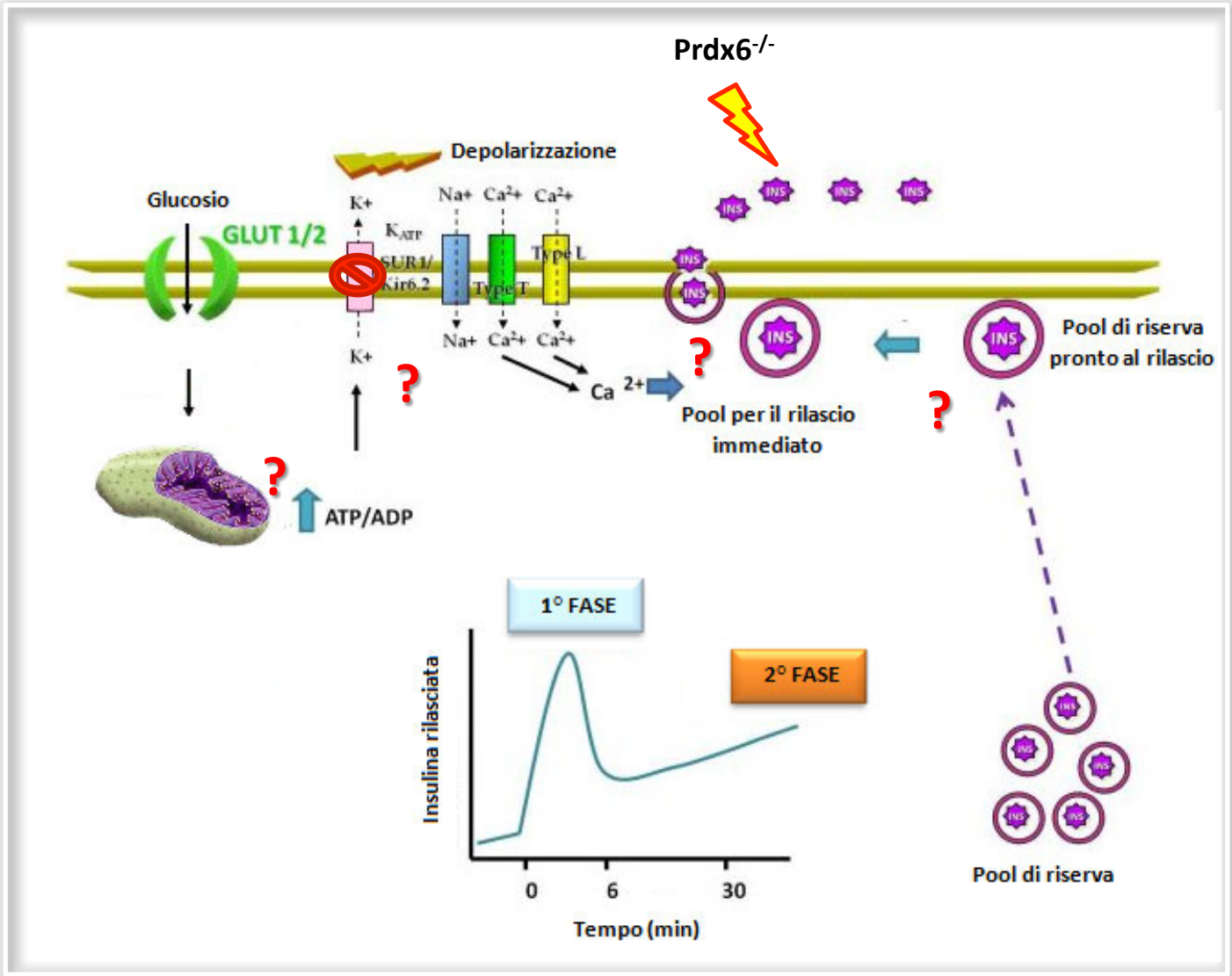
L'ASSENZA DELLA Prdx6 PREDISPONE AD UNA CONDIZIONE DI DIABETE

La Prdx6:

- può essere considerato un nuovo mediatore dell'omeostasi glucidica
- potrebbe rappresentare un nuovo marcatore predittivo per la suscettibilità al Diabete Mellito e alle sue complicanze



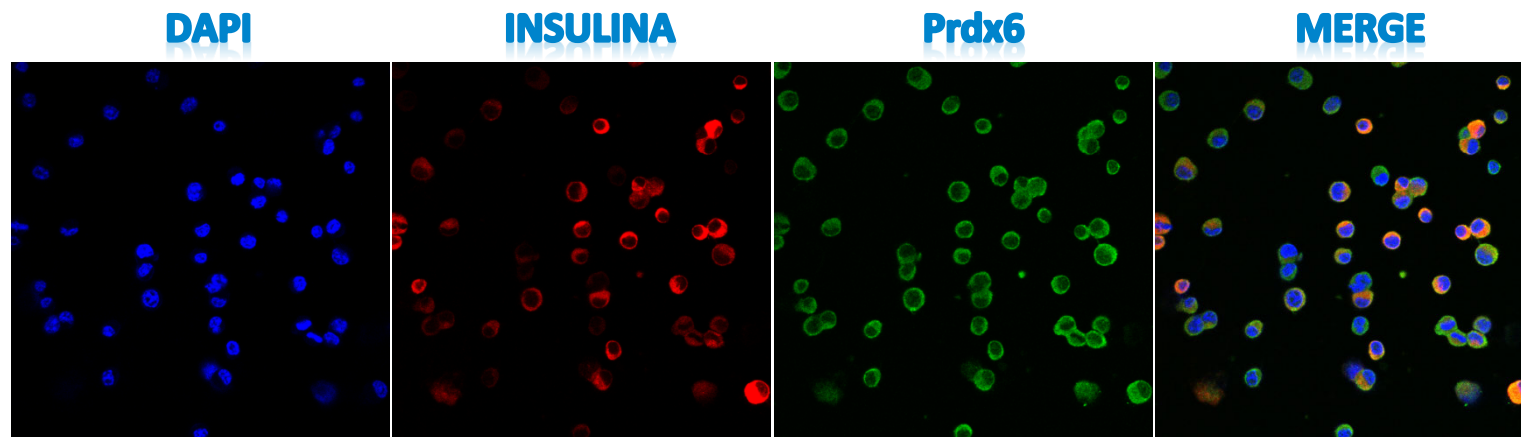
Studi in Corso: A quale Livello nella β -cellula la Prdx6 Altera la Secrezione Insulinica?



Scopo degli studi in corso

ANALIZZARE I MECCANISMI MOLECOLARI
ALLA BASE DELLA MODULAZIONE
DEL RILASCIO DI INSULINA

Materiale e Metodi



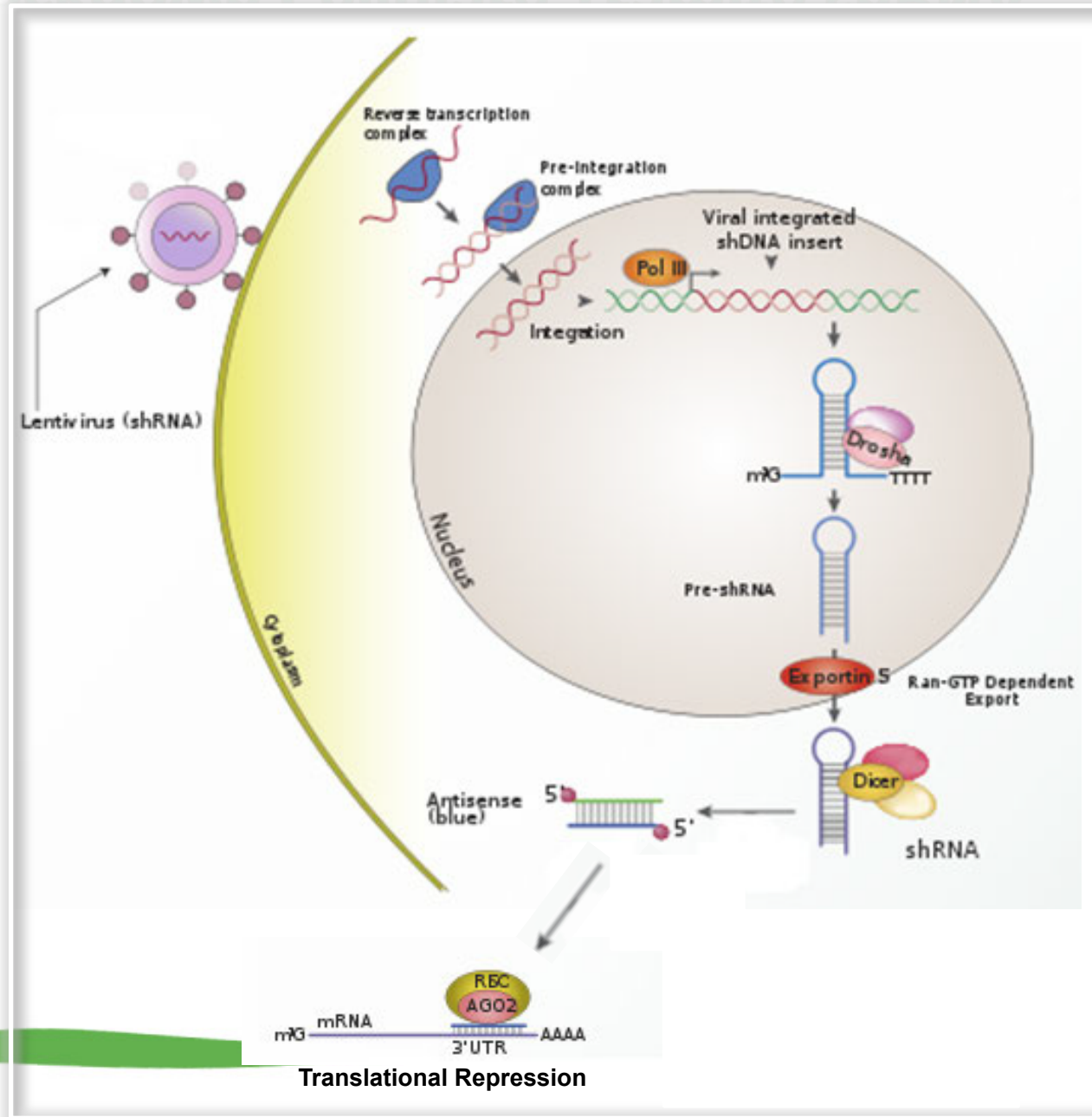
Cellule di insulinoma murino β -TC6

Knockdown della Prdx6: infezione Lentivirale (β -cellule di insulinoma murino Prdx6^{KD})

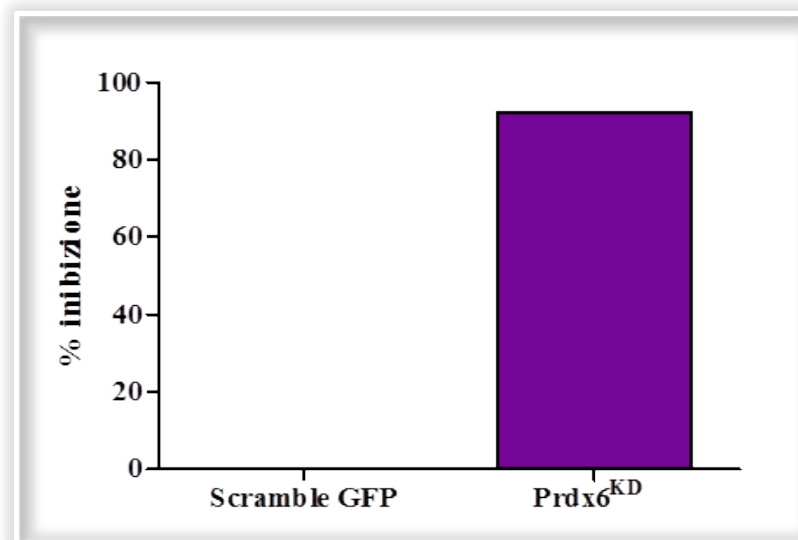
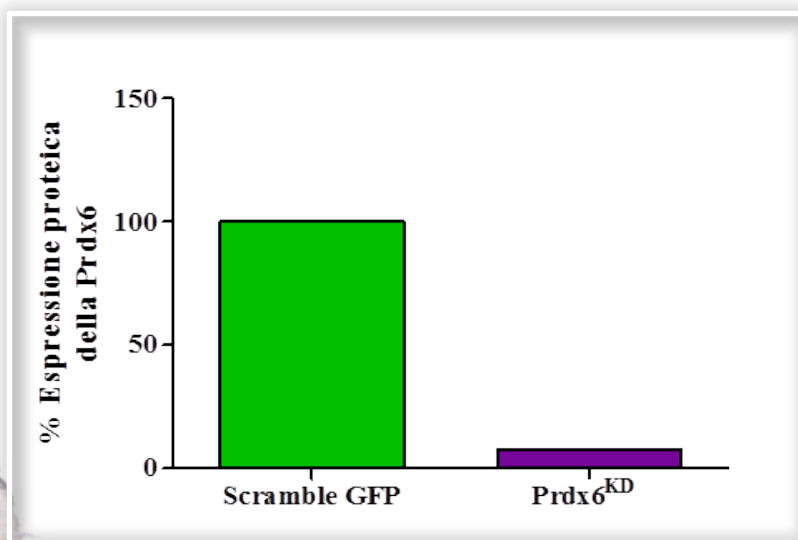
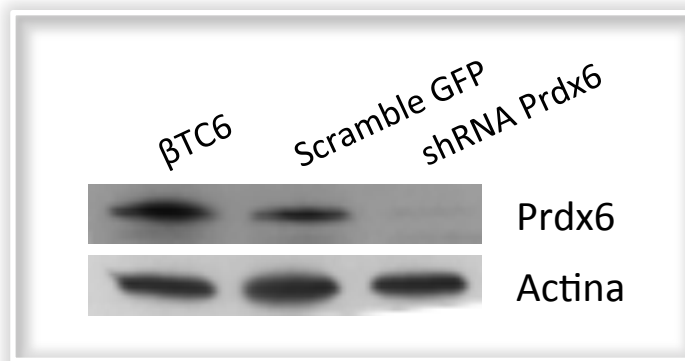
Valutazione della secrezione insulinica: ELISA

Misurazione del contenuto intracellulare di Ca²⁺: metodo raziometrico Fluo4/FuraRed

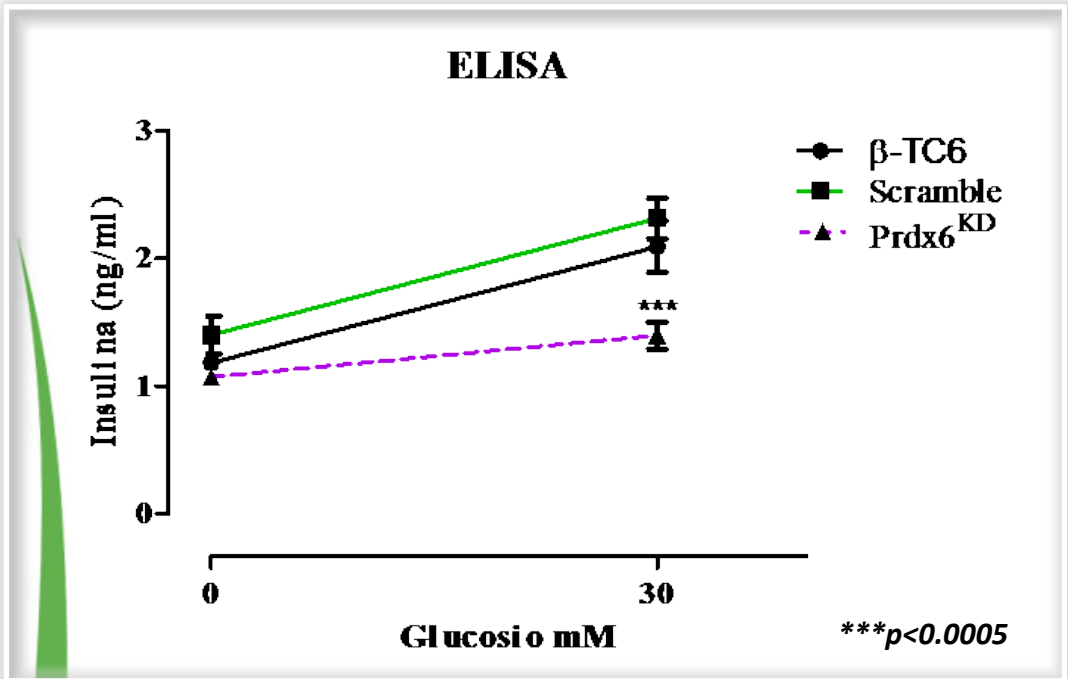
Knockdown Cellulare Tramite shRNA



Infezione Lentivirale β -TC6 con shRNA per Prdx6

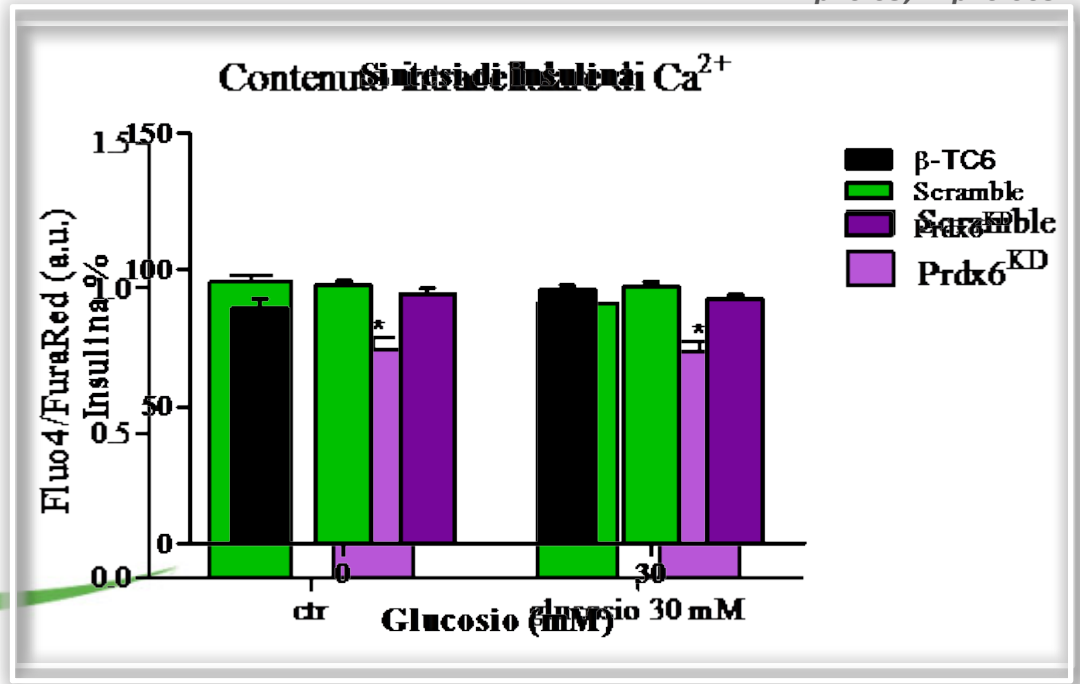


Secrezione...

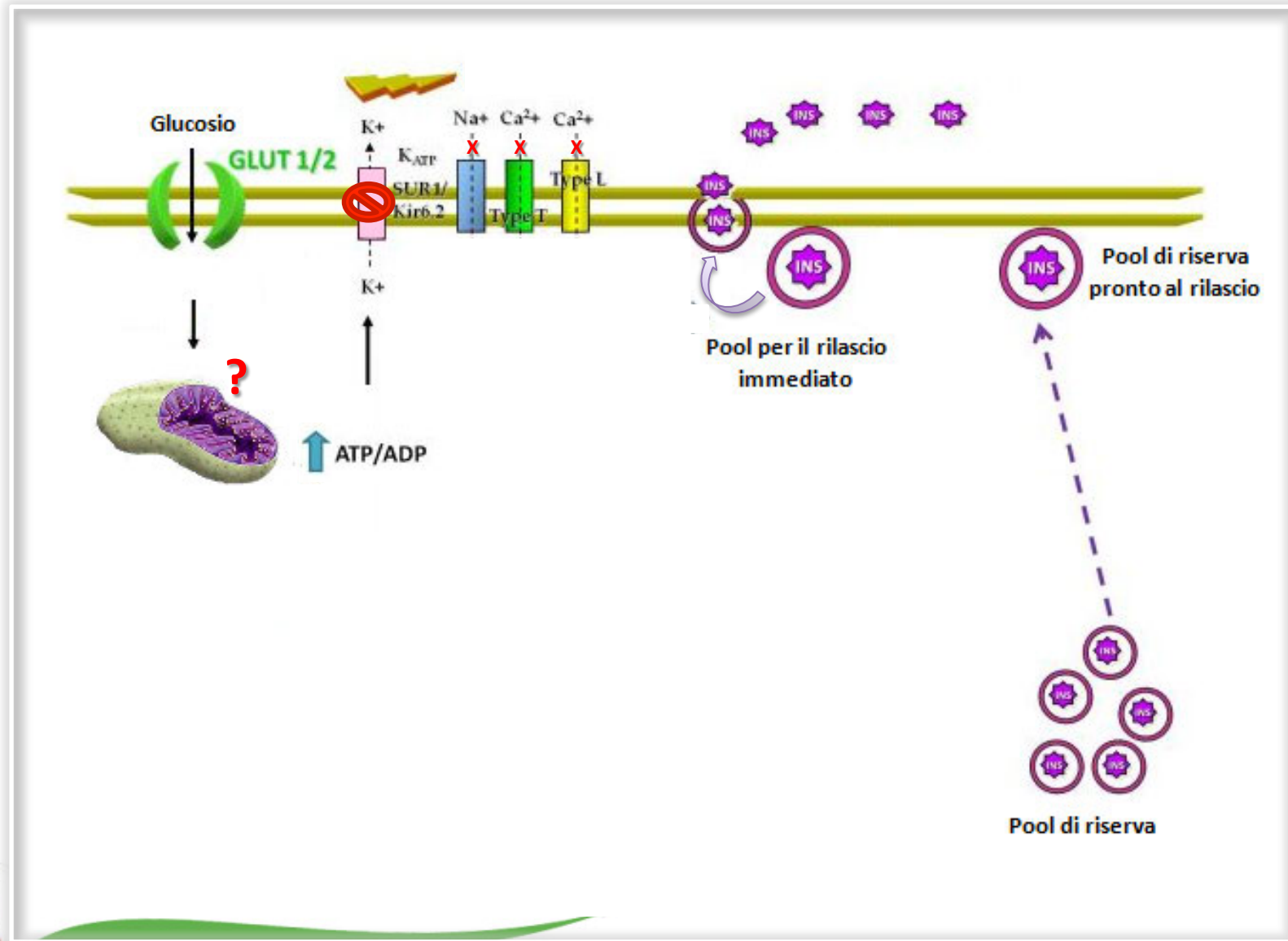


* $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

...e Sintesi Intracellulare di Ca^{2+}

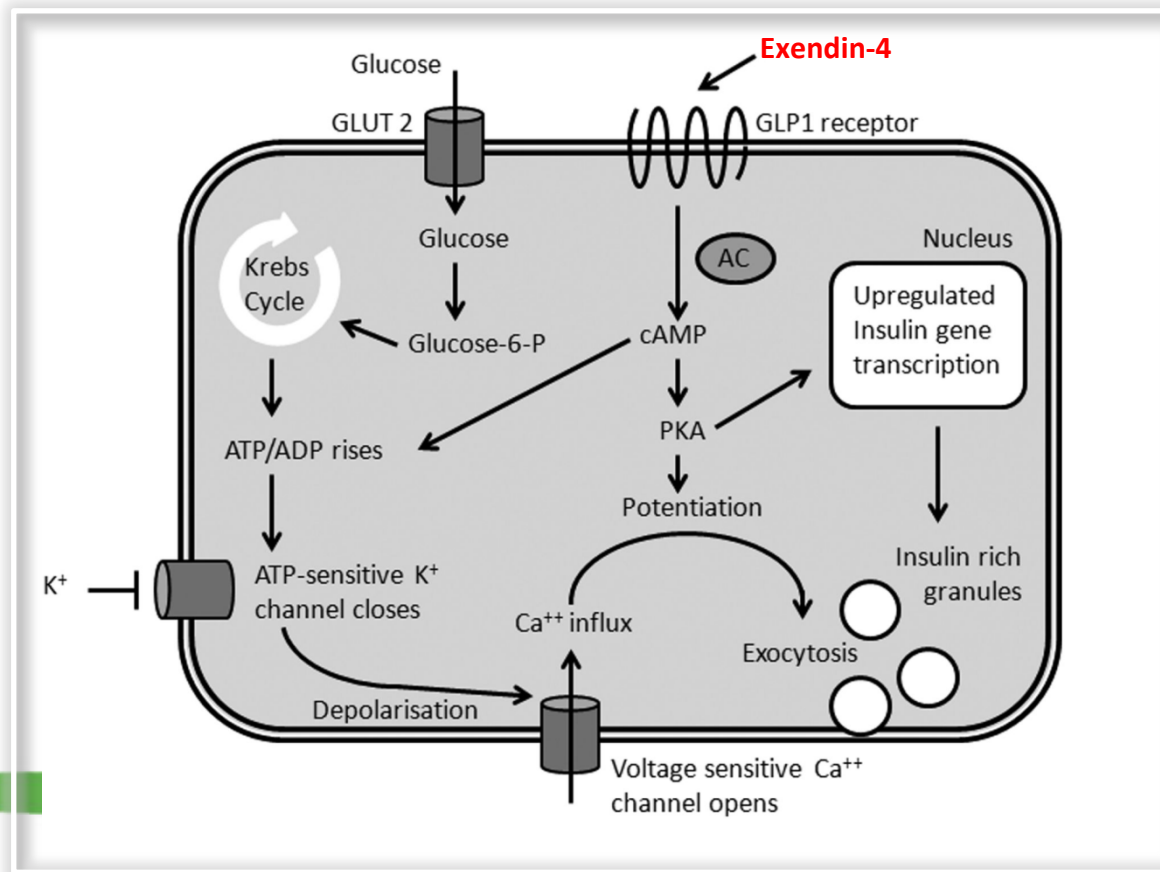


Secrezione Insulinica in Assenza di Prdx6

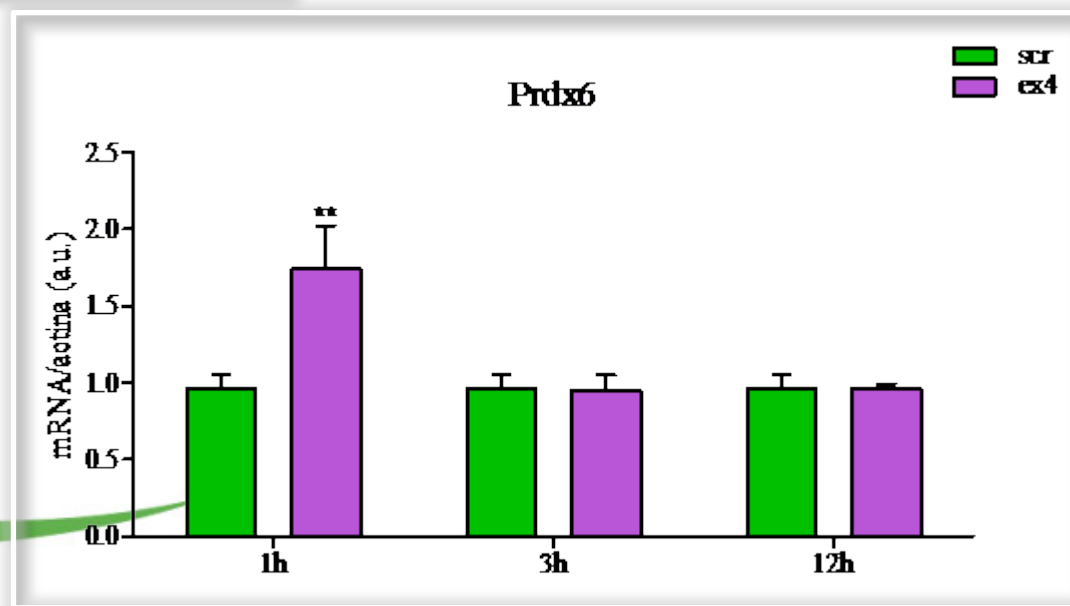
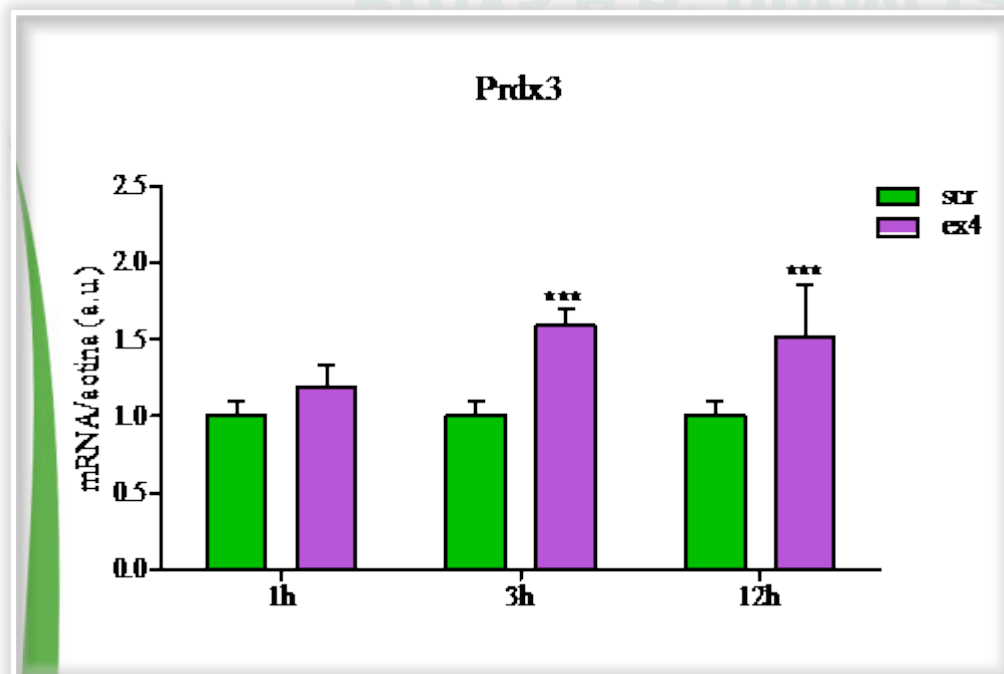


Exenatide (Exendin 4)

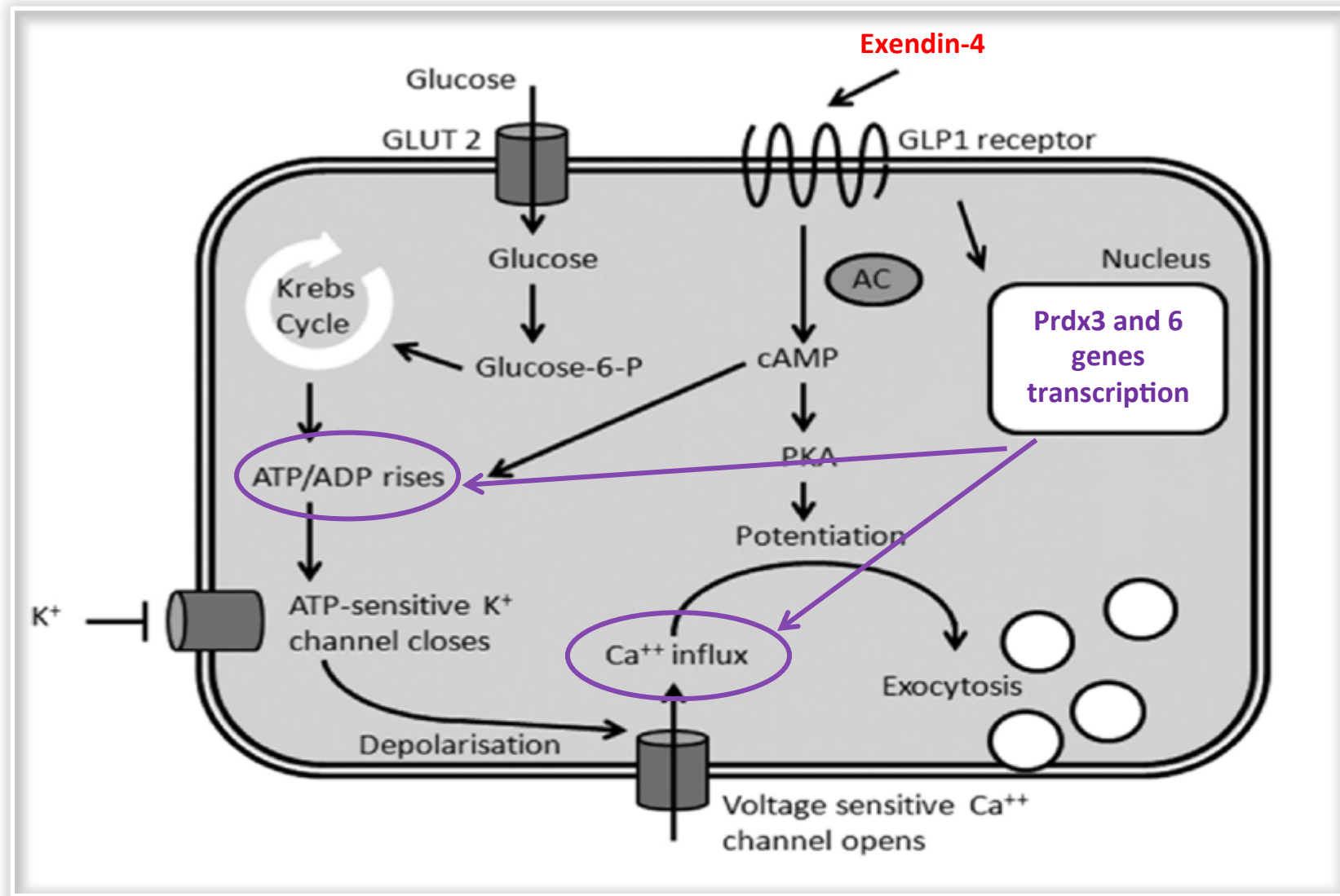
- Analogo del GLP1
- Potenzia la secrezione insulinica a livello della β -cellula mediante cAMP
- Protegge la massa β -cellulare da morte apoptotica
- Approvato nel 2005 come farmaco anti-iperglicemizzante



Prdx3 e 6: nuovi target dell'Ex4?



Prdx3 e 6: nuovi target dell'Ex4?



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



UNIVERSITÀ DI TOR VERGATA

PROF. DAVIDE LAURO

DOTT. DAVID DELLA MORTE

PROF. AUGUSTO ORLANDI

DOTT.SSA GIULIA DONADEL

PROF. PAOLO SBRACCIA

DOTT. ALFONSO BELLIA

DOTT. BARBARA CAPUANI

DOTT. ROBERTO ARRIGA

DOTT. ANDREA COPPOLA

DOTT. DONATELLA PASTORE



**UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore**

**UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO
CUORE**

PROF. ANDREA GIACCARI

DOTT. GIAN PIO SORICE



**ISTITUTO PER LE MALATTIE INFETTIVE
LAZZARO SPALLANZANI**

DOTT. GIAN MARIA FIMIA

DOTT. FABIOLA CICCOSANTI

DOTT. VALERIO SANTOLINI

