

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

USO DI ORGANOIDI PANCREATICI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DEL PANCREAS

USE OF PANCREATIC ORGANOIDS FOR THE STUDY OF DISEASES OF THE PANCREAS

Tesi di Laurea di:
Zoe Marzola

Docente referente
Chiar.ma Prof.ssa:
Francesca Maradonna

A.A. 2022/2023



INDICE:

1. INTRODUZIONE

2. CREAZIONE DI ORGANOIDI

3. APPLICAZIONI DI ORGANOIDI NEL CANCRO DEL PANCREAS

3.1 Iniziazione del cancro

3.2 Microambiente

3.3 Screening farmacologico e medicina personalizzata

4. DIABETE

5. LIMITI E PROSPETTIVE

1.INTRODUZIONE

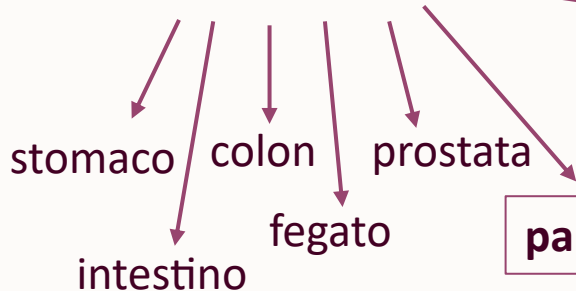
PANCREAS:

comprende ghiandole endocrine ed esocrine responsabili di:

Traduzione dei nutrienti macromolecolari in molecole più facilmente assorbibili

Mantenimento dell'equilibrio glicemico a lungo termine

ORGANOIDI



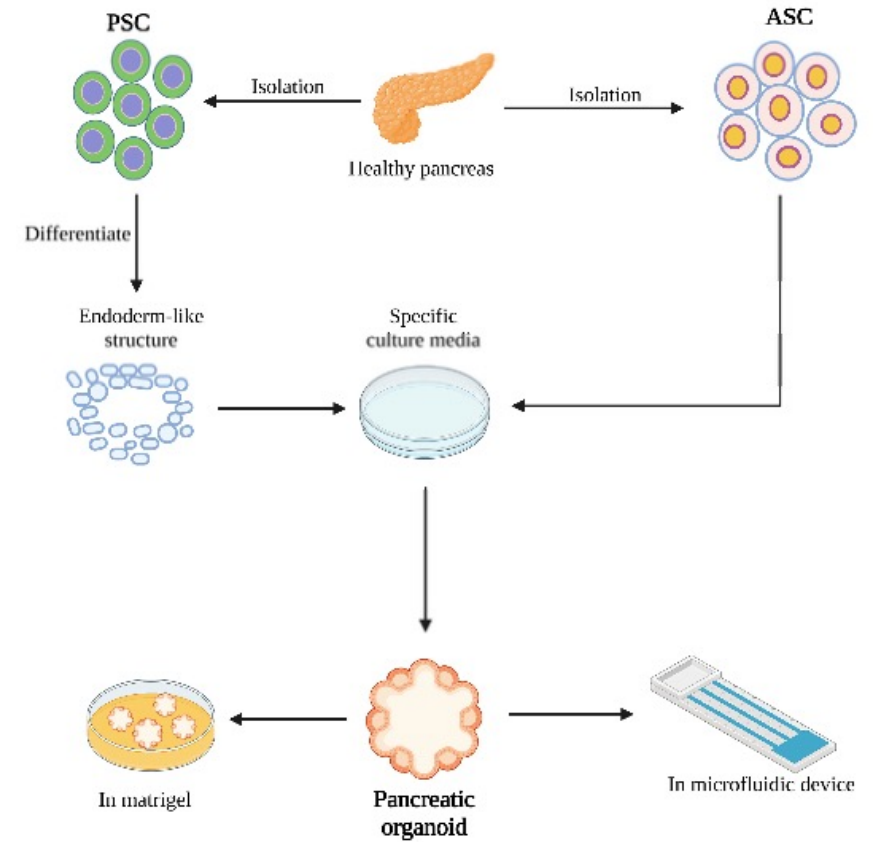
Valida soluzione alle crescenti richieste della ricerca

2. CREAZIONE DI ORGANOIDI



i primi organoidi pancreatici sono stati creati nel 2013.

- Gli organoidi sono strutture cellulari tridimensionali in vitro derivate da cellule staminali pluripotenti (PSC) e cellule staminali embrionali.



3. APPLICAZIONI DI ORGANOIDI NEL CANCRO DEL PANCREAS

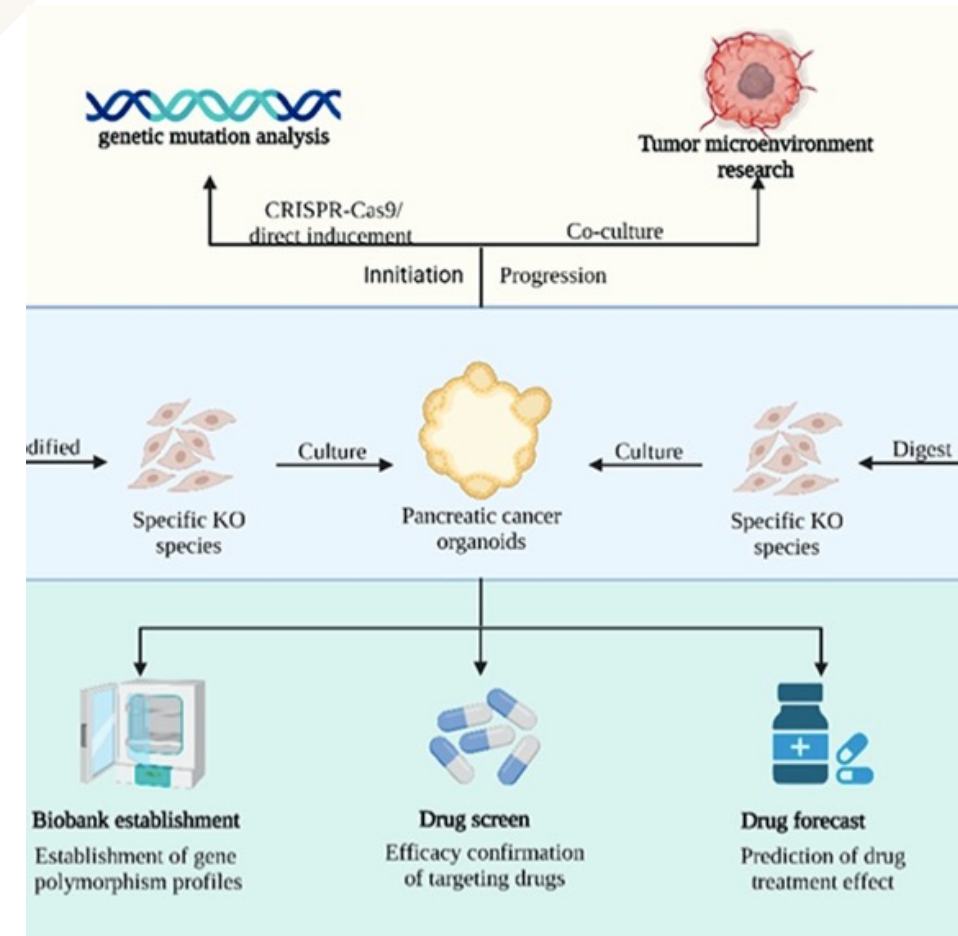
Adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC)

è il più comune tumore pancreatico

Nonostante i pazienti decidano di sottoporsi ad una terapia, solo pochi sopravvivono più di 5 anni

Le possibili ragioni di questo basso tasso di sopravvivenza sono:

- diagnosi tardive;
- rapida progressione con metastasi precoci;
- scarsa risposta alla chemioterapia in corso.



3.1 INIZIAZIONE DEL CANCRO



MUTAZIONI KRAS →

Sono responsabili dell'insorgenza della neoplasia intraepiteliale pancreatica con una latenza relativamente lunga che poi progredisce verso il cancro pancreatico.

- Tra i ricercatori che ad oggi si occupano dello studio dell'Adenocarcinoma duttale pancreatico, solo in pochi sono partiti dalla singola mutazione Kras.

Diversamente, molti studiosi, al fine di accelerare il progresso della malattia, si sono serviti di una serie di mutazioni geniche o editing genico.

3.2 MICROAMBIENTE

—————> fattore cruciale per l'inizio del tumore

- Affinchè si possa comprendere la biologia dell'adenocarcinoma duttale pancreatico è necessario considerare i **fibroblasti associati al cancro.**



Sono cellule che formano la porzione principale dello stroma, che è anche rifugio di cellule tumorali che si riproducono in modo indipendente e impediscono l'efficacia della chemioterapia e dei farmaci specializzati.

Sebbene molti fattori possano non essere coinvolti nella tumorigenesi, la loro presenza anormale è associata alla progressione del tumore:

La sterolo O-Aciltransferasi è un enzima che catalizza la reazione di esterificazione del colesterolo.
-Il colesterolo esterificato è una molecola idrofoba e quindi viene trasportato nel sangue grazie alle lipoproteine.
-Il colesterolo sembra coinvolto nella progressione del tumore.

PDAC cresce in condizioni di ipossia.
Questa carenza di ossigeno permette alla massa tumorale di reprimere la risposta immunitaria, dunque le cellule tumorali diventano più aggressive e con una straordinaria capacità di diffondersi.

Le cellule stellate pancreatiche sono attivate da stimoli esterni per diventare cellule in grado di produrre cambiamenti metabolici e promuovere il cancro.
•La N-Acetil-Cisteina inibisce le cellule stellate pancreatiche con conseguente soppressione della crescita tumorale.

→Ad oggi la terapia immunitaria è stata applicata con successo per trattare numerosi tumori maligni ma non ha mostrato benefici contro l'adenocarcinoma duttale pancreatico in quanto lo stesso neutralizza i linfociti T rendendoli meno attivi spiegando il basso tasso di guarigione.

3.3 SCREENING FARMACOLOGICO E MEDICINA PERSONALIZZATA

- Per l'adenocarcinoma duttale pancreatico la chirurgia è la terapia più vantaggiosa rimanendo tuttavia limitata alla fase iniziale del PDAC.
- Con un regime completo e sistemico di chemioterapia, anche alcuni tumori non resecabili possono essere trasformati in tumori operabili, migliorando così il tasso di guarigione dei pazienti e prolungando agli stessi l'aspettativa di vita.
- La realizzazione di organoidi pancreatici ha permesso di ottenere precocemente informazioni importanti per ciò che riguarda la diversa sensibilità dei tumori ai farmaci.

FARMACI CHEMIOTERAPICI:



→ Nonostante i progressi della ricerca, oggi il tumore al pancreas resta una delle neoplasie più difficili da trattare e da curare, soprattutto perché in molti casi viene diagnosticato in fase già avanzata. Gli studiosi lo definiscono un tumore silenzioso perché in fase precoce non presenta dei chiari sintomi e spesso interpretati in modo errato.

4. DIABETE

Diabete di tipo 1: insufficienza totale di insulina

Diabete di tipo 2: insufficienza relativa di insulina

Il trapianto delle isole pancreatiche è il trattamento più efficace e l'aspettativa di sopravvivenza è simile a quella del trapianto di pancreas.

- Si ritiene che le cellule epiteliali amniotiche umane (hAEC) possiedano proprietà rigenerative e antinfiammatorie.

→ L'integrazione di hAEC nei modelli organoidi migliora l'afflusso di sangue ed eleva la funzione secretoria dell'insulina, modula le risposte immunitarie, riduce il danno infiammatorio post-trapianto portando così al successo del trapianto.



5. LIMITI E PROSPETTIVE

- Attualmente gli organoidi non sono un modello ben consolidato.
 - Gli organoidi sono per lo più realizzati in supporti in matrigel, la cui composizione, ad oggi, non può escludere possibili effetti biologici in grado di modificare i risultati attesi.
- 