

GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA PEDIATRICA

COMPONENTI	LINEE DI RICERCA	Settore ERC
<p>TRONCONE Riccardo Professore ordinario MED/38 (Responsabile scientifico)</p> <p>BARONE Maria Vittoria Ricercatore MED/38</p> <p>BRUNO Valentina Specializzando MED/38</p> <p>DISCEPOLO Valentina Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche Dottorando BIO/12</p> <p>GIUGLIANO Francesca Specializzando MED/38</p> <p>MIELE Erasmo Ricercatore MED/38</p> <p>QUITADAMO Paolo Specializzando MED/38</p> <p>AURICCHIO Renata Ricercatore MED/38</p> <p>IORIO Raffaele Ricercatore MED/38</p> <p>RANUCCI Giusy Specializzando MED/38</p> <p>STAIANO Annamaria Prof. Ordinario MED/38</p>	<p>IMMUNITÀ INNATA E INFIAMMAZIONE INTESTINALE. IMMUNITÀ INTESTINALE ADATTATIVA. INTESTINO E BASI BIOLOGICHE DELLAUTOIMMUNITÀ:</p> <p>Il diabete tipo primo (T1D) riconosce cause genetiche e ambientali. Tra queste ultime si ritiene possano giocare un ruolo importante fattori della dieta. Obiettivi della ricerca sono 1. Dimostrazione dell'attivazione dell'immunità innata e in generale di segni di stress nella mucosa intestinale di soggetti con T1D. In particolare studiata la produzione di interferoni tipo 1 e la gliadino-dipendenza di questa attivazione. 2. Ricerca degli autoantigeni (o antigeni in generale) riconosciuti dalle cellule T ottenute dalla mucosa intestinale di soggetti con T1D. 3. Valutazione dei circuiti immunoregolatori nell'intestino di pazienti con T1D.</p> <p>IDENTIFICAZIONE DELLE BASI GENETICHE, MOLECOLARI E CELLULARI DELLA MALATTIA CELIACA:</p> <p>La malattia celiaca riconosce come principale meccanismo patogenetico una disregolata risposta immune ai peptidi della gliadina su base genetica. Obiettivi della ricerca sono: 1. La dimostrazione dell'attivazione dell'immunità innata e in generale di segni di stress nella mucosa intestinale di soggetti celiaci nelle varie fasi di malattia; 2. La caratterizzazione fenotipica e funzionale delle popolazioni linfocitarie T reattive al glutine e in generale delle cellule regolatorie a livello della mucosa intestinale; 3. L'identificazione dei peptidi della gliadina ristretti da molecola HLA di classe prima e seconda.</p>	<p>LS1 - Molecular and Structural Biology and Biochemistry: Molecular synthesis, modification and interaction, biochemistry, biophysics, structural biology, metabolism, signal transduction</p> <p>LS1_5 - Protein synthesis, modification and turnover</p> <p>LS1_7 - Carbohydrate synthesis, modification and turnover</p> <p>LS2_13 - Systems biology</p> <p>LS2_4 - Metabolomics</p> <p>LS2_8 - Epigenetics and gene regulation</p> <p>LS2_9 - Genetic epidemiology</p> <p>LS3_1 - Morphology and functional imaging of cells</p> <p>LS3_12 - Stem cell biology</p> <p>LS3_2 - Cell biology and molecular transport mechanisms</p>

<p>AITORO Rosita Dottorando MED/38</p> <p>Dott. Francesco Paparo (tecnico laureato)</p> <p>Dott.ssa Maglio Mariaantonia (tecnico laureato)</p> <p>Dott.ssa Giuliana Lania (assegnista)</p> <p>Dott.ssa Donatella Cielo (contrattista AOU Federico II)</p> <p>Dott.ssa Eleonora Giannetti (contratto co.co.co.)</p> <p>Dott. Smarrazzo Andrea (specializzando)</p> <p>Dott. Annalisa Alessandrella (specializzanda)</p> <p>Dott. Maria Luisa Andreozzi (specializzanda)</p> <p>Dott.ssa Carmen Gianfrani (ricercatore CNR)</p>	<p>STORIA NATURALE DELLA MALATTIA CELIACA:</p> <p>Il rischio di celiachia è in parte legato a fattori genetici noti, quali aplotipi HLA, ma sicuramente altri fattori ambientali non ancora del tutto noti, oltre al glutine, contribuiscono alla patogenesi della malattia. Scopo dello studio della storia naturale della celiachia in categorie a rischio come i familiari di celiaci geneticamente predisposti può contribuire a chiarire il ruolo della fenomeni gravidici, della nutrizione soprattutto nel primo anno di vita e delle infezioni nello scatenare la malattia. Inoltre la caratterizzazione clinica, sierologica e istologica di soggetti con celiachia potenziale lasciati a dieta libera e seguiti nel tempo consentirà di chiarire alcuni dei meccanismi alla base dello sviluppo della lesione intestinale tipica della celiachia. Entrambi questi studi sulla storia naturale della malattia celiaca consentiranno di esplorare nuovi possibili approcci diagnostici e terapeutici.</p> <p>BASI BIOLOGICHE DELLE MALATTIE GASTROINTESTINALI: SIGNALING CELLULARE, INTERAZIONI CELLULARI E TRAFFICKING IN PATOLOGIE INDOTTE DA ALIMENTI:</p> <p>L'interazione alimenti-flora batterica-intestino è alla base di molteplici fenomeni che influenzano lo stato di salute o di malattia. La Western diet diffusa anche nei paesi in via di sviluppo correla con il drammatico aumento della incidenza delle malattie infiammatorie croniche, delle allergie e delle intolleranze alimentari. I danni che tale dieta comporta sono dovuti alla incapacità del genoma umano di adattarsi ai rapidi cambiamenti dell'ambiente e della dieta. Anche i cereali possono causare infiammazione intestinale, per esempio nella celiachia. Il danno intestinale da glutine nella celiachia consiste nella infiammazione e nel rimodellamento della mucosa e dipende direttamente dall'interazione tra un alimento, il glutine, e la mucosa intestinale. Obiettivo di questa ricerca</p>	<p>LS4_5 - Metabolism, biological basis of metabolism related disorders</p> <p>LS5_10 - Neuroimaging and computational neuroscience</p> <p>LS5_11 - Neurological disorders (e.g. Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease)</p> <p>LS5_2 - Molecular and cellular neuroscience</p> <p>LS5_9 - Systems neuroscience</p> <p>LS6_1 - Innate immunity and inflammation</p> <p>LS6_12 - Biological basis of immunity related disorders (e.g. autoimmunity)</p> <p>LS6_2 - Adaptive immunity</p> <p>LS7_2 - Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)</p> <p>LS7_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy</p> <p>LS7_8 - Health services, health care research</p> <p>LS7_9 - Public health and epidemiology</p>
--	--	---

è lo studio a livello molecolare e cellulare delle interazioni tra alimenti e mucosa intestinale per la comprensione dei meccanismi pro-infiammatori degli alimenti e delle basi biologiche delle malattie indotte da alimenti.

ANALISI DI FENOTIPO E GENOTIPO NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) comprendono la colite ulcerosa, il morbo di Crohn e la colite non classificata. Con tale termine si cerca di comprendere tutti quei fenotipi di MICI che spesso richiedono un'attenta diagnostica differenziale per poter meglio definire la terapia e la prognosi. L'eziopatogenesi della MICI non è completamente nota, in individui geneticamente predisposti, meccanismi immuno-mediati sarebbero alla base di alterate risposte immunitarie verso antigeni endoluminali. Scopo delle ricerche in corso, che implicano la partecipazione del gruppo a network nazionali e internazionali, è quello di caratterizzare genotipicamente e fenotipicamente i bambini con MICI per cercare di sviluppare nuove strategie terapeutiche sulla base anche di studi funzionali del sistema immune e della comprensione del ruolo che svolgono il microbiota e la dieta nello sviluppo di tali patologie.

STUDIO ENDOSCOPICO E PH IMPEDENZOMETRICO DELLA MALATTIA ULCEROSO-PEPTICA: Il reflusso gastroesofageo (RGE) è un processo fisiologico che si verifica diverse volte nel corso della giornata in neonati, bambini e adulti sani. Si parla, invece, di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) quando il reflusso è causa di sintomi fastidiosi e/o di complicanze, tali da avere un impatto sulla qualità di vita del paziente. I sintomi caratteristici della MRGE variano con l'età e vengono generalmente suddivisi in sintomi tipici, come rigurgito, vomito, epigastralgia, pirosi, perdita di peso o scarso incremento ponderale, ematemesi e disfagia, e sintomi atipici. Attualmente il gold standard per la diagnosi di MRGE è rappresentato in caso di sintomi tipici

dall'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e in caso di manifestazioni atipiche dalla pH-impedenzometria. LEGDS permette la valutazione diretta della mucosa delle alte vie digestive, il prelievo di frammenti bioptici multipli e l'esecuzione di diverse procedure terapeutiche mini-invasive. L'esame pH-impedenzometrico, invece, misura la conducibilità inversa intraluminale e permette di rilevare il movimento anterogrado e retrogrado del bolo all'interno dell'esofago, risultando utile per la valutazione della frequenza e della altezza degli episodi di reflusso. Le ricerche scientifiche attualmente in corso mirano a migliorare l'efficacia diagnostica delle principali indagini strumentali e a sperimentare nuovi approcci terapeutici con un sempre miglior profilo di efficacia e sicurezza per l'età pediatrica.

CARATTERIZZAZIONE DEI DISORDINI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE CON STUDIO MANOMETRICO AD ALTA RISOLUZIONE

I disordini della motilità intestinale in età pediatrica costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni che provocano carenze nutrizionali e di elettroliti, vomito cronico e ricorrente, incontinenza fecale, dolore cronico e ricorrente, stipsi e/o diarrea, riduzione di indipendenza nella vita quotidiana e ridotta mobilità. Negli ultimi anni sono stati compiuti progressi notevoli nel trattamento di tali disordini ed attualmente sono disponibili una serie di nuove opzioni diagnostiche e terapeutiche. Lo sviluppo della manometria esofagea ad alta risoluzione (HRM) si è sviluppata a partire dalla manometria convenzionale ed ha permesso di aumentare l'accuratezza diagnostica dello studio della funzione motoria esofagea. Il modello della peristalsi esofagea e dell'attività dello sfintere esofageo definisce se l'attività motoria esofagea è normale o anormale. La pressione intra-bolo ed il gradiente di pressione esofago-gastrica definiscono se questa attività è coerente o meno con la funzione effettiva. A livello pratico, l'HRM ha reso facile l'acquisizione di misurazioni pressorie di qualità dall'esofago, ha facilitato il posizionamento del

catetere ed eliminato la necessità di una procedura di pull-through. Inoltre la rappresentazione spazio-temporale di dati pressori ha reso facile identificare i modelli normali e anormali della motilità esofagea. Scopo delle ricerche in corso sulla HRM è quello di individuare valori normali di parametri della motilità esofagea in età pediatrica e di valutare l'applicabilità di nuovi parametri sia nel soggetto con normale sviluppo neuropsicomotorio sia in soggetti con ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio.

CARATTERIZZAZIONE DEI DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI

I disturbi funzionali gastrointestinali (DFGI) in età pediatrica rappresentano un insieme variabile di quadri clinici, età-dipendenti, caratterizzati da sintomi cronici o ricorrenti non associati a patologia organica, biochimica o strutturale. La diagnosi corretta non richiede una serie di studi diagnostici per escludere cause organiche del dolore. Quando sono soddisfatti i criteri di Roma, non sono presenti sintomi di allarme e l'esame obiettivo risulta nella norma, la diagnosi di disturbo funzionale gastrointestinale è molto probabile. La maggior parte dei DFGI è caratterizzata dal dolore e infatti il marker biologico più accreditato è l'ipersensibilità viscerale. I quattro approcci terapeutici principali per i DFGI includono interventi dietetici, psicosociali, farmacologici e le medicine complementari/alternative. La nostra ricerca è volta a studiare la definizione e l'applicabilità dei nuovi criteri diagnostici, l'epidemiologia ed i fattori di rischio e ad individuare nuove strategie terapeutiche.

DETERMINAZIONE DI NUOVI MECCANISMI CELLULARI, DI NUOVI POLIMORFISMI GENETICI E DI NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI CON TARGET MOLECOLARI NELLA MALATTIA DI WILSON

La Malattia di Wilson (MW) è causata da mutazioni nel gene della proteina ATP7B, responsabile del trasporto del rame. Alcune varianti della proteina ATP7B mantengono labilità di pompare il rame ma non riescono a raggiungere la corretta conformazione e tendono ad aggregarsi. Queste proteine di conseguenza non superano il controllo qualità a livello del reticolo endoplasmatico e vengono degradate. Obiettivo della ricerca è principalmente identificare correttori che proteggano i mutanti dalla degradazione cellulare, ciò allo scopo di identificare nuovi approcci terapeutici per la cura della malattia. Abbiamo evidenze in vitro che nella MW sono coinvolti meccanismi di stress ossidativo e alterazioni dell'attività lisosomiale che hanno ripercussioni da chiarire sull'assetto della cellula. Dal punto di vista genetico è noto che il fenotipo della malattia è molto variabile e non esiste una chiara correlazione genotipo-fenotipo. Pertanto stiamo valutando se alcuni polimorfismi genetici (in particolare del gene PNPLA3) possano correlarsi con l'espressione fenotipica.

VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO NEUROLOGICO SUBCLINICO NELLA MALATTIA DI WILSON MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA CON SPETTROSCOPIA E STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANS-CRANICA

Scopo della ricerca è definire in pazienti con MW in terapia la prevalenza dei sintomi neurologici, dei sintomi psichiatrici, delle alterazioni funzionali, morfo-strutturali e metaboliche cerebrali; valutare la correlazione tra il quadro clinico e i risultati dei test di stimolazione magnetica trans-cranica, dei test psicometrici e dell'imaging radiologico della spettroscopia cerebrale; valutare la possibile correlazione tra sintomi neurologici, sintomi psichiatrici, presenza di alterazioni funzionali, morfo-strutturali e/o metaboliche cerebrali e le seguenti variabili: età al momento della valutazione, età alla diagnosi, genotipo ATP7B, tipo di terapia, risposta alla terapia in termini di indici di funzionalità epatica, compliance alla terapia.

IDENTIFICAZIONE DI ALTERAZIONI QUALITATIVE DEGLI ACIDI BILIARI SIERICI ED URINARI NELLA COLESTASI EXTRAEPATICA, MEDIANTE SPETTROMETRIA DI MASSA, ED IMPATTO DELLA TERAPIA CON ACIDO URSODESOSSICOLICO

Scopo della ricerca è valutare e tipizzare il pattern degli acidi biliari nei pazienti con colestasi extraepatica, attraverso la spettrometria di massa. Inoltre si valuterà come la terapia con acido ursodesossicolico (UDCA) modifica l'assetto qualitativo degli acidi biliari, cercando di definirne meglio la sua efficacia nei disordini colestatici ed i dosaggi utili. Attraverso l'analisi si cercherà inoltre di identificare nuovi marcatori per il monitoraggio dell'efficacia della terapia; si valuterà altresì la sua potenzialità di documentare la comparsa di metaboliti tossici che possano limitare l'indicazione dell'UDCA.

DEFINIZIONE DELLA PREVALENZA DELLE ALTERAZIONI DELLE VIE BILIARI MINORI ALLA RISONANZA ADDOME IN PAZIENTI COLESTATICI ED IMPATTO DELLA TERAPIA CON ACIDO URSODESOSSICOLICO

Nell'ambito dei pazienti con epatopatia cronica cripto genica c'è un sottogruppo che presenta anomalie anatomiche a carico delle vie biliari alla risonanza magnetica, il cui significato non è stato ancora ben chiarito. Scopo della ricerca è stimare la prevalenza di queste anomalie e definire l'efficacia in questo sottogruppo della terapia con UDCA.

IDENTIFICAZIONE DI BIOMARCATORI DIAGNOSTICI NON INVASIVI NELLA NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE- OBESITÀ CORRELATA

<p>La NAFLD nei bambini obesi rappresenta un problema emergente di notevole impatto in termini di salute e spesa sanitaria. Ad oggi la diagnosi resta una diagnosi istologica. Le evidenze presenti in letteratura sulla prevalenza di complicanze in questi pazienti e sull'utilizzo di farmaci sono basate nella maggior parte dei casi su una diagnosi probabile di malattia, con tutti i limiti delle evidenze stesse. Obiettivo della nostra ricerca è identificare solidi biomarcatori di malattia e di severità della NAFLD che possano consentire in maniera non invasiva di caratterizzare i pazienti e monitorare anche l'efficacia di interventi farmacologici e non.</p>	
--	--