

TITOLO PROGETTO: **Meccanismi epigenetici nel diabete: attori principali e obiettivi farmacologici nelle complicanze cardiovascolari**

PERIODO DI RENDICONTAZIONE DA 01/01/2021 A 31/08/2021

#### RESOCONTO ATTIVITÀ

##### RISULTATI\CONCLUSIONI OTTENUTE NEL PERIODO DI RENDICONTAZIONE

Nel nostro laboratorio abbiamo generato un modello in vitro di diabete basato su cellule staminali CD34+ isolate da sangue cordonale umano. Questo modello si è dimostrato una valida piattaforma di partenza per lo studio dei meccanismi epigenetici e la caratterizzazione di nuovi farmaci. Recentemente abbiamo pubblicato che meccanismi epigenetici sono coinvolti nella disfunzione delle cellule staminali CD34+ indotta da iperglicemia (Vigorelli et al. 2019). In particolare, abbiamo dimostrato che la presenza di concentrazioni patologiche di glucosio erano alla base dell'aumento dei livelli di metilazione del DNA a livello del promotore di CXCR4. Queste alterazioni epigenetiche contribuivano alla riduzione dell'espressione del recettore CXCR4 e alla perdita della funzionalità dell'asse CXCR4/SDF-1 con diminuzione della capacità di migrazione. Sia il difetto funzionale che la modificazione epigenetica persistevano nonostante il ripristino delle condizioni di normo-glicemia. Tali dati sono stati confermati in cellule staminali CD34+ isolate dal midollo osseo sternale di pazienti diabetici (T2D) affetti da coronaropatia (CAD ± DM) (Vigorelli et al. 2019).

Alla luce di un recente studio clinico che ha dimostrato l'effetto protettivo della liraglutide, agonista del recettore "glucagon-like peptide 1" (GLP-1R), a livello cardiovascolare, abbiamo ipotizzato che una parte del meccanismo pleiotropico del farmaco possa essere mediato dalla sua capacità di modulare e/o proteggere la funzionalità delle cellule staminali CD34+. In primo luogo abbiamo analizzato l'espressione di GLP-1R nelle nostre cellule. I nostri dati hanno indicato che il recettore è espresso sia a livello di RNA messaggero che di proteina. Inoltre, il trattamento con 100 nM di liraglutide, era in grado di indurre un accumulo significativo di adenosina monofosfato ciclico intracellulare (cAMP) che raggiungeva il suo massimo dopo 10 minuti.

Da un punto di vista funzionale il trattamento con concentrazioni crescenti di liraglutide (50 e 100 nM) mostrava di migliorare in maniera significativa il deficit proliferativo indotto dall'esposizione cronica ad elevati livelli di glucosio. Questo effetto era inoltre associato al ripristino dell'espressione del recettore CXCR4 e ad un miglioramento della capacità di migrazione. È interessante notare che il recupero delle funzioni biologiche correlava con una significativa riduzione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) indotta da dall'iperglicemia.

##### PERIODO TOTALE DI SVOLGIMENTO (SE SUPERIORE A QUELLO DI RENDICONTAZIONE)

Durata 2021-2022 DA 01/01/2021 A 31/12/2022

##### SVILUPPI FUTURI

Il progetto continuerà a svolgersi nel corso dell'anno 2021 e proseguirà nell'anno 2022.

FIRMA LEGALE RAPPRESENTANTE

*Satiziana Sandretto Re Rebaudengo*

DATA 23/09/2021



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

**Rendiconto di spesa fondi 5 per mille  
Enti della Ricerca Scientifica**

**ANNO FINANZIARIO 2019<sup>1</sup>**

**Ente beneficiario**

Denominazione sociale	<b>FONDAZIONE IEO MONZINO</b>
Codice fiscale	<b>97121070151</b>
Sede legale	<b>VIA DEI FILODRAMMATICI 10, MILANO</b>
Indirizzo posta elettronica (NO PEC)	<b>FONDAZIONE@IEO.IT</b>
Scopo dell'attività sociale	<b>SOSTEGNO ALLA RICERCA CONTRO IL CANCRO E LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI</b>
Nominativo legale rappresentante	<b>PATRIZIA SANDRETTO RE REBAUDENGO</b>

**Contributo percepito**

Data percezione	<b>02/10/2020</b>
Importo	<b>54.828,05</b>

<sup>1</sup> Indicare l'anno finanziario al quale si riferisce l'erogazione.



Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca

Spese sostenute al 30/08/2021<sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI  5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Sforza Annalisa - Borsa di studio (01/03/2021-31/08/2021) 2. Vinci Cristina – Ricercatore TI (Quota parte 01/01/2021-31/08/2021)	10.000,00 9.885,37	10.000,00 9.885,37
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Materiale di consumo 2. Servizi Scientifici	12.074,01 604,00	12.074,01 604,00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA [1]</b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. ... 2. ...		
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI [2]</b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Sforza Annalisa - Borsa di studio (01/09/2021-28/02/2022) 2. Vinci Cristina – Ricercatore TI (Quota parte 01/09/2021-31/12/2021) 3. acquisto di beni e servizi	10.000,00 4.942,68 7321,99	10.000,00 4.942,68 7321,99
<b>TOTALE</b>	<b>54.828,05</b>	<b>54.828,05</b>

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

Il seguente rendiconto è pubblicato al seguente indirizzo web

Luogo e data MILANO, 23/09/2021

Il Legale Rappresentante

*Patrizia Sandretto Re Rebaudengo*

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs.196/2003 e al Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR).

Il Legale Rappresentante

*Patrizia Sandretto Re Rebaudengo*