

Antonio Pizzuti

VARIANTI GENICHE E SINDROME METABOLICA CON PARTICOLARE RIGUARDO AL DIABETE

La sensibilità all'insulina è un tratto continuo nella popolazione normale con mantenuta euglicemia. Il diabete è un tratto dicotomico. La sensibilità all'insulina è un tratto multifattoriale che implica fattori genetici (tratto poligenico) e fattori ambientali. Il 25% dei soggetti euglicemici presenta livelli di resistenza all'insulina simili a quelli di individui con intolleranza al glucosio e con diabete mellito non insulino dipendente NIDDM.

La sindrome metabolica (SM) è un tratto altamente ereditabile, dovuto a combinazioni di varianti geniche comuni e rare, ognuna delle quali contribuisce ad una frazione minima del rischio. Sono state identificate molte varianti genetiche che contribuiscono alla patogenesi della SM. Nella maggior parte dei casi sono geni che definiscono varianti polimorfiche con associazione genetica alla SM; queste varianti si ritrovano in frequenza allelica maggiore negli individui con SM rispetto alla popolazione generale. Esempi tipici sono il polimorfismo Q121K del gene PC1 (un inibitore della via insulinica) che aumenta l'attività inibitrice, ed una variante trinucleotidica nel 3'UTR dello stesso gene, che stabilizza il mRNA determinando un aumento di funzione genica: alcuni polimorfismi del gene della tirosin fosfatasi PTP1B, un altro regolatore negativo del signaling insulinico, ed una variante aminoacidica con elevata frequenza allelica del gene per la *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPARgamma) una proteina coinvolta nello sviluppo del tessuto adiposo, che regola la trascrizione di molti geni formando eterodimeri con il recettore RXR dei retinoidi.

Nelle cellule beta pancreatiche i canali del potassio ATP dipendenti sono cruciali per la regolazione della secrezione dell'insulina indotta dal glucosio. Il canale è un complesso ottamerico di subunità prodotte dai geni KCNJ11 o SUR1 (ABCC8). E' stata dimostrata l'associazione genetica anche tra varianti di questi geni e la SM. Alcune volte i polimorfismi associati hanno anche un significato clinico funzionale. Per esempio i portatori dell'allele a rischio Ala del gene ABCC8 (A1369S) mostrano una risposta migliore al trattamento con solfanilurea; pazienti con la variante a rischio del gene TCF7L2 è più probabile non rispondano alla solfanilurea piuttosto che alla metformina, ed i programmi di prevenzione sono stati più efficaci per i portatori degli alleli a rischio dei geni TCF7L2 e PPARgamma.

Alcuni geni di suscettibilità sono stati individuati con studi di *linkage* non parametrico, come il gene della Calpaina 10, una cistein-proteasi, la terza proteasi legata al diabete dopo la *prohormone-processing carboxypeptidase E* e la *prohormone convertase-1*. Ultimamente molti studi hanno utilizzato analisi di associazione *Genome Wide*. Con questo approccio si è determinato che rare varianti *loss-of-function* del recettore MC4R (melanocortina 4), precedentemente associate ad iperfagia ed obesità infantile, sono un elemento chiave della regolazione del bilancio energetico, sottolineando l'importanza delle determinanti del ritmo circadiano sul metabolismo glicidico. Mutanti dei geni del ritmo circadiano Clock and BMAL, per esempio, hanno una ridotta tolleranza al glucosio.

Un altro gene individuato dopo analisi *Genome Wide* è *MLX interacting protein-like* (MLXIPL). Questo gene è associato ai livelli plasmatici di trigliceridi e coordina la regolazione trascrizionale di geni che indirizzano i prodotti glicolitici alla lipogenesi ed all'immagazzinamento.

Transcription factor 7-like 2, T-cell specific, HMG-box (TCF7L2) è uno dei 19 geni di suscettibilità per il NIDDM. Identificato con *linkage* tradizionale il suo ruolo è stato confermato da studi *genome wide*. TCF7L2 agisce attraverso la regolazione del proglucagone e la repressione del gene in cellule endocrine via Wnt.

Un altro approccio è stato quello di analizzare le rare forme mendeliane di diabete mellito, per la scoperta di fattori genetici a penetranza elevata. Molti di questi geni determinano il fenotipo MODY (maturity onset diabetes of the young). Per esempio il gene CEL (*carboxyl-ester lipase*), una

importante componente del succo pancreatico responsabile della idrolisi degli esteri del colesterolo, è mutato nel MODY8. Il gene della glucochinasi, che determina il primo step nel catabolismo del glucosio ed è espresso solo nel fegato e pancreas, è mutato nel MODY2, ma anche nel diabete gestazionale, nel diabete mellito neonatale permanente e nella ipoglicemia iperinsulinemica familiare tipo 3. Il gene per la glicerofosfato deidrogenasi mitocondriale, GPD2, codifica per un fattore proteico localizzato sulla superficie esterna della membrana mitocondriale interna e catalizza la conversione unidirezionale del glicerol-3-fosfato (G-3-P) a diidrossiacetofosfato (DHAP). È stato trovato mutato in una famiglia con NIDDM.

L'*hepatocyte nuclear factor 4-alpha* (HNF4A) è espresso anch'esso in fegato e pancreas. È un regolatore chiave della espressione genica epatica ed è il maggior attivatore genetico di HNF-1-alpha (TCF1), che attiva la espressione di un gran numero di geni tessuto specifico. TCF1 mutato cauda MODY3 e HNF4A MODY1. *Insulin promoter factor 1* è il fattore di trascrizione specifico delle isole pancreatiche. Il suo gene è mutato in tre condizioni differenti, MODY4, agenesia del pancreas e suscettibilità al NIDDM. Mutazioni di IRS1 conferiscono suscettibilità alla resistenza insulinica e suscettibilità al NIDDM. Mutazioni del gene per l'insulina danno MODY10, diabete neonatale permanente e tendenza al NIDDM. Il gene *Kruppel like Factor 11*, un regolatore dell'insulina inducibile dal glucosio è il responsabile del MODY7.

Il gene Neurod1 del MODY6 è mutato anche in famiglie con NIDDM come il fattore di trascrizione e morfogeno PAX4 che si trova mutato anche in altre condizioni mendeliane come Diabete Ketosis-prone e MODY9.

In alcune famiglie la trasmissione non è strettamente mendeliana. Sono stati identificati alcuni casi di trasmissione digenica per esempio co-trasmissione della mutazione PPP1R3A, 2-BP DEL, 1985AG e il polimorfismo del gene PPARG in grave SM o mutazioni in HNF1a e HNF1b in MODY. Iperespressione del gene *tyrosine kinase, b-lymphocyte specific* (BLK) od ipoespressione dello stesso gene hanno un effetto notevole sulla secrezione insulinica. mutazioni di BLK danno la MODY11. L'isoforma AKT2 della serin-treonin chinasi dipendente da fosfoinositide è stata trovata mutata in una famiglia che segrega NIDDM dominante.

L'emergenza della resistenza all'insulina è un processo dello sviluppo le cui ragioni sono già determinate nella vita prenatale in conseguenza di cambi dietari del concepito in rapida crescita. I nati con basso peso alla nascita hanno un aumentato rischio di SM, come i bambini con aumento dell'apporto calorico postnatale. Meccanismi epigenetici sono fondamentali per la programmazione dei meccanismi energetici durante lo sviluppo, in base alle disponibilità dietarie. Epigenetico è un fenomeno che cambia la funzione di un gene o di un cromosoma senza alterarne la sequenza di DNA, è lo studio di cambi stabili ed ereditabili nella espressione di un gene che avviene senza modificazioni nella sequenza del DNA. Il segnale epigenetico della metilazione del DNA (modificazione covalente) viene mantenuto anche dopo la replicazione del DNA (trasmessa alle cellule figlie) e modificazioni degli istoni sono un altro importante marker epigenetico che viene trasmesso alle cellule figlie. Fenomeni epigenetici sono fondamentali nella embriogenesi e cambi nel tipo di nutriente agiscono come stimoli per una alterazione nella regolazione dell'espressione genica. Per esempio la restrizione di crescita intrauterina (IUGR) determina il silenziamento del gene omeotico Pdx1 nel pancreas, correlato ad un legame differenziale della dinucleotide metiltransferasi 1 e 3a ed a cambi nella acetilazione degli istoni e metilazione del promotore del gene.

Un altro importante meccanismo di regolazione genica è la repressione post-trascrizionale operata dai piccoli microRNA. Per esempio espressione di miR103 aumenta di nove volte durante la formazione degli adipociti e viene invece down-regolata in individui obesi.

