

5. Agosto

## Il “misterioso” declino delle cellule beta nel diabete di tipo 2

*È necessario affrettarsi se si vuole vedere qualcosa, tutto scompare.*

Paul Cezanne

Il diabete di tipo 2 è una malattia complessa, “simbolicamente” potremmo definirla come un fallimento del corpo nel mantenere l'omeostasi energetica.

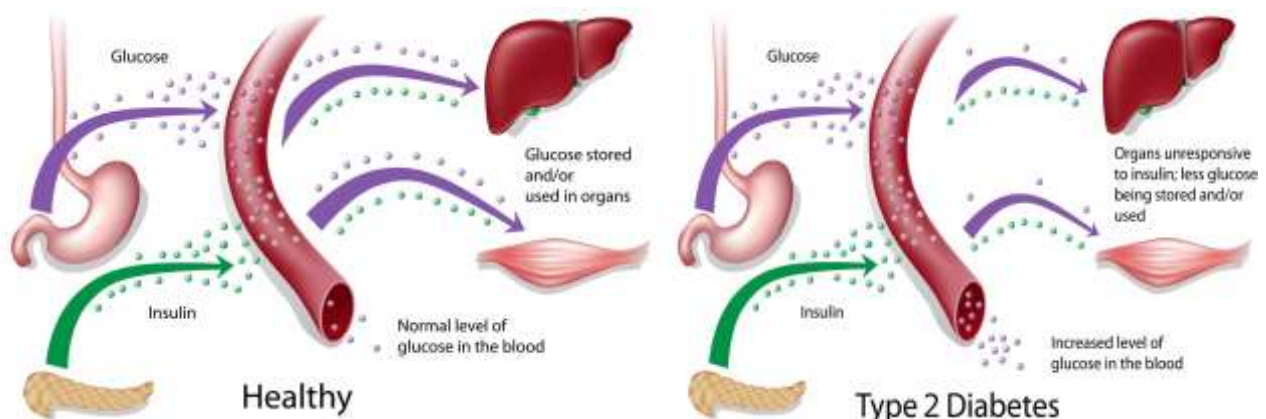
Nel corso del adattamento epigenetico (evoluzione darwiniana) gli organismi multicellulari hanno sviluppato strategie complesse per preservare un ambiente nutriente interno relativamente stabile, nonostante le fluttuazioni nella disponibilità di nutrienti esterni (exopsoma metabolico).

Questa complessa strategia ha coinvolto le risposte coordinate di più organi per promuovere l'immagazzinamento o la mobilitazione delle fonti energetiche in base alla disponibilità di nutrienti e alle esigenze bioenergetiche cellulari.

Il pancreas endocrino ha svolto e ad oggi svolge un ruolo centrale in questi processi secernendo prevalentemente insulina e glucagone. Quando questo sforzo coordinato fallisce, si sviluppano iperglicemia e iperlipidemia, che caratterizzano uno stato di squilibrio metabolico e infine il diabete conclamato.

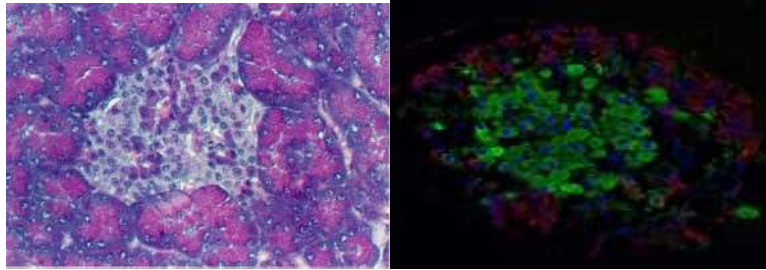
Sebbene il diabete sia molto probabilmente un insieme di malattie, stiamo iniziando a identificare le componenti epigenetiche e i fattori scatenanti ambientali.

Il diabete di tipo 2 (T2D) è una malattia non autoimmune di ridotta segnalazione dell'insulina che affligge circa il 10% della popolazione solo negli Stati Uniti



Sia il ridotto rilascio di insulina che la ridotta massa delle cellule beta rappresentano un punto essenziale alla progressione della patologia.

**Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? Science. 2005 Jan 21;307(5708):380-4.**



Isolotti di Langherans

Si calcola che una perdita del 24-65% della massa misurabile delle cellule beta e una perdita del 50-97% della capacità secretoria dopo l'insorgenza della malattia

*Liu M et al. Normal and defective pathways in biogenesis and maintenance of the insulin storage pool. J Clin Invest. 2021 Jan 19;131(2):e142240.*

Prima degli eventi che causano questo declino, le cellule beta gestiscono l'insulino-resistenza periferica per un tempo limitato in due modi.

**In primo luogo**, le cellule beta aumentano la produzione di insulina

*Campbell JE et al. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Feb;22(2):142-158.*

**In secondo luogo**, le cellule beta aumentano la loro proliferazione per espandere il pool di cellule produttrici di insulina al fine di compensare l'aumento della domanda metabolica

*Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. Cell Metab. 2010 May 5;11(5):349-52.*

Tuttavia, le cellule beta nei pazienti con T2D alla fine soccombono a molteplici complicazioni che includono

stress del reticolo endoplasmatico (ER),

glucotossicità e dedifferenziazione

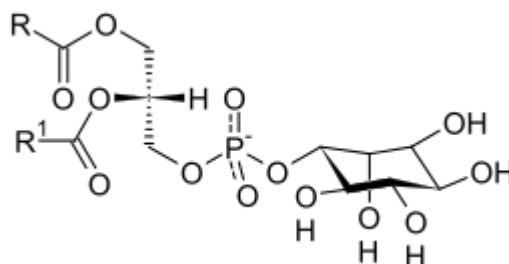
*Talchai C et al. Genetic and biochemical pathways of beta-cell failure in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2009 Nov;11 Suppl 4:38-45.*

Tuttavia i precisi meccanismi alla base del declino sia della secrezione delle cellule beta che della massa rimangono poco chiari e gli sforzi a livello mondiale continuano a concentrarsi sull'identificazione delle basi molecolari di questi difetti

*Rohm TV et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022 Jan 11;55(1):31-55.*

### **Un indizio importante: I fosfoinositidi**

I fosfoinositidi definiscono un insieme di derivati fosforilati chimicamente distinti del glicerofosfolipide fosfatidilinositolo



I fosfoinositidi (PI) costituiscono solo una piccola frazione dei fosfolipidi cellulari, eppure controllano quasi tutti gli aspetti della vita e della morte di una cellula. Questi lipidi hanno guadagnato un enorme interesse

di ricerca come molecole di segnalazione della membrana plasmatica quando sono stati scoperti negli anni '70 e '80. La ricerca negli ultimi 15 anni ha aggiunto un'ampia gamma di processi biologici regolati dai PI, trasformando questi lipidi in una delle entità di segnalazione più universali nelle cellule eucariotiche. I PI controllano la biologia degli organelli regolando il traffico vescicolare, ma modulano anche la distribuzione e il metabolismo dei lipidi attraverso la loro stretta relazione con le proteine di trasferimento dei lipidi. I PI regolano i canali ionici, le pompe e i trasportatori e controllano i processi endocitici ed esocitici. I fosfoinositidi nucleari sono passati dall'essere un epifenomeno a un'area di ricerca a sé stante. Come previsto da tali regolatori pleiotropici, gli squilibri del metabolismo del fosfoinositide sono responsabili di una serie di malattie umane che vanno dalle malattie genetiche rare a quelle più comuni come il cancro, l'obesità e il diabete. Inoltre, è sempre più evidente che un certo numero di agenti infettivi dirotta i sistemi di regolazione PI delle cellule ospiti per i loro movimenti intracellulari, replicazione e assemblaggio. Di conseguenza, le aziende farmaceutiche hanno iniziato a notare che gli enzimi di conversione del PI sono potenziali bersagli terapeutici.

**Balla T. Phosphoinositides: tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol Rev.* 2013 Jul;93(3):1019-137.**

La segnalazione del fosfoinositide controlla le funzioni cellulari che vanno dal traffico di membrana alla segnalazione del recettore sulla membrana plasmatica, l'autofagia, la trascrizione, il trasporto dell'mRNA, la dinamica del citoscheletro e numerose altre attività .

**Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006 Oct 12;443(7112):651-7.**

Anche sottili squilibri nel metabolismo del fosfoinositide contribuiscono strumentalmente a molte malattie, incluso il diabete

Studi di associazione sull'intero genoma hanno rivelato che, in generale, le varianti genetiche associate al diabete di tipo 2 sono implicate nella funzione delle cellule beta pancreatiche, suggerendo che la cellula beta potrebbe essere l'anello più debole nella catena di eventi che provoca il diabete. Pertanto, è fondamentale capire in che modo i segnali ambientali influenzano la cellula beta. I fosfoinositidi sono importanti "decodificatori" di segnali ambientali. In quanto tali, questi lipidi sono stati implicati nelle risposte cellulari a un'ampia gamma di fattori di crescita, ormoni, agenti di stress, nutrienti e metaboliti.

**Rameh LE, Deeney JT. Phosphoinositide signalling in type 2 diabetes: a  $\beta$ -cell perspective. *Biochem Soc Trans.* 2016 Feb;44(1):293-8.**

Le **proteine di trasferimento del fosfatidilinositolo (PITP)** sono molecole altamente conservate che regolano l'interfaccia tra il metabolismo lipidico e le funzioni cellulari . I **PITP** promuovono l'attività del fosfatidilinositolo (PtdIns) 4-OH chinasi e la sintesi di PtdIns-4 fosfato (PtdIns-4-P) nelle cellule eucariotiche

**Ashlin TG et al Courier service for phosphatidylinositol: PITPs deliver on demand. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021 Sep;1866(9):158985.**

Esistono almeno tre PITP solubili espressi nei mammiferi: PITP $\alpha$ /PITPNA, PITP $\beta$ /PITPNB e rdgB $\beta$ /PITPnc1 . PITPNA e PITPNB condividono circa il 77% di identità di sequenza, sono codificati da geni distinti e sia PITPNA che PITPNB sono caratterizzati come proteine di trasferimento per diversi fosfolipidi tra cui PtdIns in vitro

Tuttavia, piuttosto che funzionare come proteine di trasferimento lipidico inter-organelli nelle cellule, tutti i dati disponibili sono più coerenti con i **PITP che fungono da sensori metabolici** che facilitano la presentazione di PtdIns a PtdIns 4-OH chinasi in vivo, canalizzando così la segnalazione PtdIns-4-P a esiti biologici specifici (e diversi) .A tale proposito, i **PITP** contribuiscono alla formazione delle vescicole secretorie dalla rete trans-Golgi (TGN) alla secrezione attivata da

Ca<sup>2+</sup> nelle cellule neuroendocrine permeabilizzate e alla regolazione della dinamica del Golgi nelle cellule staminali neurali embrionali della neocorteccia murina in via di sviluppo  
*Xie Z et al. Phosphatidylinositol transfer protein/planar cell polarity axis regulates neocortical morphogenesis by supporting interkinetic nuclear migration. Cell Rep. 2022 May 31;39(9):110869.*

Un team internazionale coordinato da **Yu-Te Yeh** della *Johns Hopkins University, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Baltimore, MD, 21287, USA.*  
A fine luglio ha pubblicato il report

*Yeh YT et al.*

***Restoration of PTPNA in Type 2 diabetic human islets  
reverses pancreatic beta-cell dysfunction.***

*Nat Commun. 2023 Jul 17;14(1):4250.*

Che dimostra come l'ablazione funzionale di *Pitpna* nelle cellule beta murine provoca un'iperglicemia alimentata in modo casuale a causa sia della ridotta secrezione di insulina stimolata dal glucosio (GSIS) sia del ridotto numero di cellule beta.

Questi difetti sono accompagnati dall'induzione dello stress ER e da dinamiche e prestazioni mitocondriali squilibrate.

Coerentemente con gli studi murini, viene dimostrato che l'espressione *PTPNA* (denominata *PTPNA* umana e *Pitpna di topo*) è marcatamente diminuita nelle isole pancreatiche di soggetti umani T2D rispetto ai donatori non diabetici.

Tale down regulation ha conseguenze funzionali come *PTPNA* ridotti livelli nelle isole umane isolate compromettevano la sintesi di PtdIns-4-P nel sistema di Golgi, compromettevano la maturazione e l'attracco dei granuli di insulina e inducevano sia ER che stress mitocondriale.

Hanno dimostrato inoltre che il ripristino dell'espressione di *PTPNA* in isole pancreatiche isolate da soggetti umani T2D ha salvato la capacità secretoria dell'insulina e la biogenesi dei granuli e ha alleviato lo stress ER.

Presi insieme, questi risultati stabiliscono che la ridotta funzione *PTPNA* è un importante contributo autonomo delle cellule alla riduzione della massa delle cellule beta e della produzione di insulina e, in definitiva, al fallimento delle cellule beta che rappresenta una caratteristica cardinale della patogenesi del T2D.

Un calo del numero di cellule  $\beta$  pancreatiche produttrici di insulina è alla base dello sviluppo del diabete di tipo 2 (T2D). L'aumento cronico della domanda di insulina si traduce in ultima analisi in una diminuzione della massa cellulare  $\beta$  e in una ridotta secrezione di insulina.

Le alterazioni del metabolismo del fosfoinositide possono avere effetti ad ampio raggio, anche sul diabete. Le proteine di trasferimento del fosfatidilinositolo (PTIP) trasferiscono il fosfatidilinositolo e altri fosfolipidi tra i compartimenti della membrana e agiscono a monte della secrezione delle vescicole.

Il silenziamento di PITPNA ha provocato una ridotta esocitosi dei granuli di insulina, una ridotta densità del nucleo dei granuli di insulina, un numero ridotto di vescicole ancorate e una ridotta formazione di granuli secretori maturi. Il ripristino di PITPNA è stato sufficiente per salvare la funzione delle cellule  $\beta$  nelle isole da donatori umani T2D.

Questi risultati indicano PITPNA come potenziale bersaglio nell'invertire il declino delle cellule beta.

### Conclusioni

Presi insieme, questi risultati stabiliscono che la ridotta funzione PITPNA è un importante contributo autonomo delle cellule alla riduzione della massa delle cellule beta e della produzione di insulina e, in definitiva, al fallimento delle cellule beta che rappresenta una caratteristica cardinale della patogenesi del T2D.

**Yeh YT et al. Restoration of PITPNA in Type 2 diabetic human islets reverses pancreatic beta-cell dysfunction. Nat Commun. 2023 Jul 17;14(1):4250.**

## La ricchezza di un paese

*Al giorno d'oggi l'1 per cento più ricco della popolazione mondiale guadagna quanto gli oltre quattro miliardi più poveri, e gode del 55 per cento dei beni complessivamente consumati. E secondo un altro dato, i 1000 individui più ricchi del mondo hanno un patrimonio netto di poco inferiore al doppio del patrimonio totale dei 2,5 miliardi di individui più poveri. Sono dati che testimoniano l'enorme squilibrio in atto tra ricchi e poveri nel processo di globalizzazione (che sta diventando sempre più un processo di "glebalizzazione"Ma la ricchezza rende veramente felici? E che cosa è la ricchezza?*

La ricchezza di un paese non equivale necessariamente a una popolazione che sta bene socialmente, mentalmente e fisicamente. Ciò include non solo gli adulti, ma anche i bambini, in cui i problemi legati alla povertà e all'inquinamento minacciano il loro benessere, la salute fisica e le opportunità di acquisire nuove competenze.

Un rapporto recentemente prodotto dall'UNICEF ha rilevato che il **suicidio, l'infelicità, l'obesità** e le scarse capacità sociali e accademiche sono comuni tra i giovani dai 5 ai 19 anni in alcuni dei paesi più ricchi del mondo.



Su 41 paesi dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) analizzati, 14 erano tra i peggiori, inclusi gli Stati Uniti Israele **e diversi paesi europei tra cui Italia, Spagna e Francia**. Questi paesi sono principalmente alle prese con lo sviluppo delle *capacità di lettura e matematica* dei giovani, il *benessere mentale* e l'*obesità*.

**Gunilla Olsson** antropologa consulente del UNICEF ha dichiarato

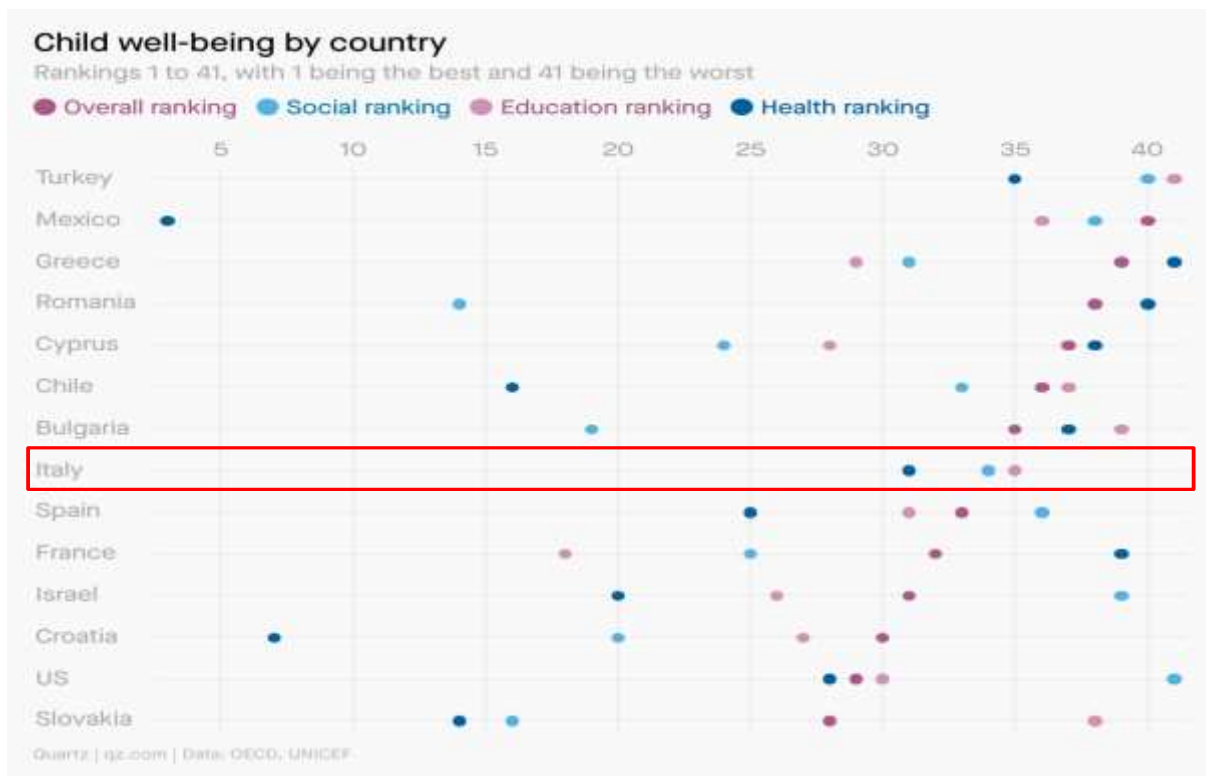
*"A meno che i governi non intraprendano azioni rapide e decisive per proteggere il benessere dei bambini come parte delle loro risposte alla pandemia, possiamo continuare ad aspettarci un*

aumento dei tassi di **povertà infantile**, un deterioramento della salute mentale e fisica e un crescente divario di competenze tra i bambini"

Secondo l'organizzazione, il sostegno alle famiglie e ai bambini durante la pandemia di covid è rimasto inadeguato e ha portato a un peggioramento delle condizioni. Circa la metà dei paesi ricchi della lista ha un bambino su cinque che vive in povertà.

La Turchia si è classificata come il peggior paese sviluppato per quanto riguarda il benessere dei bambini, seguita da Messico e Grecia. La Grecia e gli Stati Uniti hanno livelli di obesità infantile superiori al 20%, secondo il rapporto. **L'Italia è l'unico paese nello studio in cui meno del 10% dei giovani dichiara di fare attività fisica quotidianamente.** I tassi di fumo più elevati, dove oltre il 10% dei giovani dichiara di fumare sigarette almeno una volta alla settimana, si registrano in Austria, Repubblica Ceca, Romania e altri paesi dell'Europa centrale e orientale.

In media, il 40% dei bambini in tutti i paesi dell'OCSE e dell'UE non ha competenze di base in lettura e matematica entro i 15 anni. I bambini in Bulgaria, Romania e Cile sono i meno competenti in queste abilità, secondo il rapporto.



**Il disimpegno sia nei confronti dell'istruzione che del mercato del lavoro è preoccupante in almeno cinque paesi ricchi. Oltre il 10% dei giovani di età compresa tra i 15 ei 19 anni non frequenta corsi di istruzione, formazione o lavoro in Turchia, Messico, Bulgaria, Cile e Italia.**

Il rapporto afferma che gli adolescenti disimpegnati dall'istruzione e dal lavoro affrontano un inizio più difficile della vita adulta.

I paesi scandinavi si sono classificati tra i posti migliori per il benessere dei bambini, con la Norvegia in cima alla lista. Anche i paesi nordici hanno riportato livelli più bassi di bullismo che continua ad avere gravi effetti sul benessere dei giovani.

*Viatico: La ricchezza dei poveri è rappresentata dai loro figli, quella dei ricchi dai loro genitori. (Massimo Troisi)*

## *Buone vacanze*



*Nella costituzione italiana non c'è mai un articolo  
che parli di "bocciare"  
C'è il verbo "promuovere"  
Mario Lodi*