

A colloquio con il Dottor Guido Sebastiani, ricercatore all'Università di Siena, al XXV° Congresso della SID

□ Tra i protagonisti della scena futura, microRNA e sirtuine. Ma non prima di aver trovato il modo di 'mirare' con precisione al bersaglio, cioè la cellula beta-pancreatica

□ Alcuni microRNA peggiorano il diabete, mettendo 'i bastoni tra le ruote' ai meccanismi di secrezione insulinica; la loro neutralizzazione potrebbe dunque rappresentare dunque un futuro bersaglio terapeutico

□ I microRNA avranno un futuro anche nella diagnosi del diabete e nel suo follow up, perché sono dosabili nel sangue

L'**espressione genica** è la trascrizione sotto forma di 'proteine' di tutti quei geni, che contengono informazioni fondamentali per il funzionamento delle cellule stesse. Fino a qualche anno fa si sapeva solo che l'espressione genica fosse determinata dal DNA, che veniva trascritto in RNA e quindi tradotto in proteine, che rappresentano la controparte funzionale dell'informazione genetica. Negli ultimi anni invece è stato osservato che le cose non sono così semplici. Altri regolatori si inseriscono nel determinare l'espressione di geni specifici all'interno

delle cellule del nostro organismo. Due di questi, sono i **sirtuine**

microRNA e le

I **microRNA** sono delle piccole molecole che si trovano all'interno delle cellule e sono prodotte dalle cellule stesse; il loro compito consiste nel regolare ulteriormente l'espressione di geni specifici. Anche le **sirtuine** sono dei regolatori ma agiscono a livello di specifiche proteine, andandone a modulare l'attività. Nell'ambito del diabete, sia microRNA, che sirtuine sono coinvolte nel funzionamento della beta-cellula, le cellule pancreatiche deputate alla produzione di insulina. I microRNA possono alterare sensibilmente il funzionamento delle beta-cellule, ma di recente è stato dimostrato che è possibile modulare anche queste molecole. In caso di riscontro di un'alterazione di tali molecole, dunque, almeno in teoria, si potrebbe intervenire, modificandone i livelli all'interno delle cellule stesse.

Per questo, i microRNA possono essere designati come nuovi bersagli terapeutici. Anche le sirtuine sono protagoniste della ricerca degli ultimi anni perché al centro dei meccanismi di senescenza delle cellule; è stato osservato che un aumento delle sirtuine all'interno delle cellule, prolunga in generale la vita stessa delle cellule. Per quanto riguarda più nello specifico il diabete, sono stati individuati diversi microRNA coinvolti nella funzione beta-cellulare. Uno di questi è il **mir-124a**, che, all'interno delle beta-cellule, è in grado di bloccare la secrezione insulinica, perché va ad inibire l'espressione di geni che intervengono nel processo di secrezione dell'insulina.

A conferma di questo, si è osservato che il mir-124a è più espresso nelle cellule beta provenienti da pazienti con diabete di tipo 2. In questo senso il mir-124a viene ipotizzato come bersaglio terapeutico, da poter 'sopprimere' in caso di elevata presenza all'interno delle cellule produttrici di insulina. Per fare questo, essendo i microRNA delle piccole sequenze di RNA, si potrebbero utilizzare delle sequenze complementari ed opposte a questi microRNA, al fine di neutralizzarli. Ma non sappiamo ancora come 'bersagliare' con precisione la cellula beta pancreatico.

I vettori (cioè i 'veicoli' che trasportino all'interno delle cellule beta queste 'molecole neutralizzanti') possono essere diversi: da vettori virali, a particelle lipidiche (liposomi) contenenti al loro interno questi microRNA 'neutralizzanti'. Ancora non siamo riusciti però a mirare in maniera specifica alle sole cellule portatrici di questi microRNA alterati. I microRNA infine hanno un futuro anche sul fronte della **diagnosi**. Essendo secreti dalle cellule, possono essere ritrovati e misurati nei fluidi biologici, tra cui il siero (sangue). In questo senso, possono pertanto rappresentare anche dei validi biomarcatori, sia della predizione dell'insorgenza del diabete, che del "follow up" del paziente diabetico. Il diabete è stato sinora diagnosticato sulla base dell'alterazione della glicemia – commenta il

Prof. Stefano Del Prato

, Presidente della Società Italiana di Diabetologia. Ma lo specialista diabetologico guarda con sempre maggiore attenzione alla possibilità di avere nuovi strumenti diagnostici che non identifichino solo l'alterazione metabolica ma guidino nella identificazione del meccanismo alla base di quella alterazione. I microRNA, la metabolomica, la proteomica e la genomica potrebbero presto permetterci di identificare gli specifici meccanismi responsabili del diabete nello specifico individuo fornendo la base di una terapia completamente personalizzata”

Ufficio stampa SID

Maria Rita Montebelli –

Andrea Sermonti –