

**A colloquio con Andrea Giaccari, presidente dell'Associazione Diabete Ricerca e professore associato di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma**

**Alla ricerca di un'auto-terapia del diabete**

- Proseguono le ricerche sulla possibilità di 'convincere' le cellule alfa pancreatiche a trasformarsi in cellule beta, produttrici di insulina. Ora si è scoperto che il meccanismo che induce la trans-differenziazione è la perdita della gluco-sensibilità
- Riuscire a controllarla potrebbe rappresentare uno scudo contro l'insorgenza del diabete o addirittura permettere di 'guarire' dalla malattia chi ne è già affetto

Rigenerare le cellule beta, nel pancreas di un paziente affetto da diabete, rappresenta il sogno della medicina rigenerativa, ancora confinato nel futuro. Tra le varie linee di ricerca che si muovono in questo senso, promettente è quella della cosiddetta 'trans-differenziazione' cellulare. Con una nostra precedente ricerca abbiamo dimostrato che alcune cellule del pancreas sono in grado di trasformarsi da cellule che producono glucagone (cellule alfa) a cellule che producono insulina (cellule beta). Ovvio che questo potrebbe essere un mezzo per difendersi dall'insorgenza di diabete.

Il principale meccanismo alla base di questo tipo di trasformazione sembra essere la perdita nelle cellule beta di un parametro che si chiama gluco-sensibilità (che significa come la cellula

che produce insulina risponde allo stimolo del glucosio). La perdita di gluco-sensibilità da parte delle cellule beta attiva questo meccanismo di trasformazione delle cellule alfa, produttrici di glucagone, in cellule beta, produttrici di insulina. Questa scoperta è scaturita da uno studio, effettuato su pazienti non diabetici, sottoposti ad intervento di rimozione di una parte del pancreas, per un tumore della papilla di Vater. Alcuni di questi pazienti dopo l'intervento hanno sviluppato diabete mellito, altri no, pur avendo in alcuni casi una condizione predisponente al diabete (la cosiddetta insulino-resistenza).

Confrontando le persone più insulino-resistenti, e comunque in grado di produrre una quantità di insulina in grado di mantenere un normale livello di glicemia, con le persone con normale sensibilità all'insulina, abbiamo potuto scoprire quale era il meccanismo che consentiva di produrre questa maggiore quantità di insulina. Attraverso lo studio del pezzo operatorio (cioè della porzione di pancreas asportata con l'intervento chirurgico) abbiamo quindi valutato la situazione delle cellule, all'interno delle isole pancreatiche. In uno studio pubblicato qualche mese fa, avevamo dimostrato che alcuni soggetti riescono a non sviluppare diabete, grazie alla capacità delle cellule produttrici di glucagone (le cellule alfa) di trasformarsi (trans-differenziarsi), in cellule produttrici di insulina (cellule beta). Il fenomeno della trans-differenziazione spiega il modo in cui questi pazienti riescono a produrre più insulina, ma non sapevamo ancora quale fosse il meccanismo in grado di indurre la trasformazione delle cellule da alfa, a beta.

Con questa nuova ricerca, attraverso dei modelli matematici, sviluppati da Andrea Mari, bioingegnere dell'Università di Padova, siamo riusciti a scoprire che lo stimolo che porta a questa trans-differenziazione è la perdita della gluco-sensibilità. Questo è un parametro, misurabile solo attraverso modelli matematici, attraverso il quale si riesce a misurare come le cellule beta produttrici di insulina rispondono allo stimolo del glucosio. Il

*primum movens*

della trans differenziazione sarebbe dunque la perdita di questa sensibilità al glucosio. Più le cellule beta preesistenti perdevano la gluco-sensibilità, tanto più si osservava questa trasformazione di cellule alfa in cellule beta. Quindi se riusciamo a capire quale meccanismo, all'interno della cellula beta, è il responsabile della perdita di gluco-sensibilità, con ogni probabilità riusciremo a riprodurre 'artificialmente' questo meccanismo nei pazienti o nelle persone a rischio di sviluppare diabete. E questo potrebbe rappresentare una nuova strategia di trattamento.

“La ricerca del professor Giaccari, membro del Consiglio Direttivo di SID – osserva il Prof. Stefano Del Prato

, Presidente della Società Italiana di Diabetologia – apre spiragli nuovi non solo nei complessi meccanismi di comunicazione tra diversi tipi di cellule ma soprattutto fornendo spunti completamente nuovi per tentare di sopperire alla carenza di cellule produttrici di insulina caratteristica della condizione diabetica. Tra l'altro questa ricerca offre un tipico esempio di

collaborazione virtuosa tra diversispecialisti: il fisiologo clinico, l'esperto di biologia molecolare e il bioingegnere". Questo studio è stato realizzato in collaborazione con la scuola di chirurgia del Gemelli, che ci ha consentito di accedere ed esaminare il tessuto pancreatico di persone con vari gradi di tolleranza al glucosio.

Grazie alla collaborazione con Andrea Mari di Padova abbiamo potuto scoprire che il trigger della trans differenziazione da cellula alfa a cellula beta e la perdita della gluco-sensibilità nelle cellule beta e questi risultati saranno presentato al prossimo congresso della Società Italiana di Diabetologia. Infine, all'inizio di giugno sarà a Roma il professor Rohit N. Kulkarni, presso il cui laboratorio al Joslin Diabetes Center, la dottoressa Teresa Mezza, coautrice di questo studio, ha esaminato i primi campioni. I dati saranno quindi presentati al Congresso dell'American Diabetes Association(ADA), che si terrà a San Francisco dal 13 al 17 giugno.

Ufficio stampa SID

Maria Rita Montebelli –

Andrea Sermonti – 3