

**MECCANISMI DI DANNO E RIGENERAZIONE DELLE CELLULE BETA NEL DIABETE MELLITO: NOVITÀ
DALLA RICERCA E PROSPETTIVE FUTURE.**

Francesco Dotta, Direttore Unità Operativa di Diabetologia, Università di Siena.

Numerose evidenze indicano che, nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, la carenza assoluta o relativa di insulina, è il risultato di un ridotto numero delle cellule preposte alla produzione d'insulina (cellule beta). La prevalenza e l'incidenza di tale patologia sono in continuo e drammatico aumento, e il numero dei pazienti diabetici in Italia è destinato a passare dagli 1.5-2.0 milioni del 2000 agli oltre 3 milioni dei prossimi anni.

Attualmente, si ritiene che la massa beta-cellulare sia controllata da un bilanciamento tra neogenesi insulare, proliferazione ed apoptosi (una particolare forma di morte cellulare programmata). La massa beta-cellulare è entità dinamica e capace di adattarsi a varie condizioni. I principali meccanismi che la regolano sono l'apoptosi, la replicazione e la neogenesi (formazione di nuove beta cellule da precursori). Nel diabete, la riduzione del numero delle beta-cellule sembra dovuto al fatto che la perdita di tali cellule non è compensata dai processi rigenerativi. Certamente, fattori sia genetici che acquisiti contribuiscono a tutto ciò. Numerosi geni sono stati associati ad alterazioni beta-cellulari, e tra questi ve ne sono che codificano per vari fattori di trascrizione, per proteine coinvolte nel metabolismo del glucosio, per molecole implicate nel segnale insulinico e vari altri. Tra i fattori acquisiti, la glucotossicità e la lipotossicità (dovuta a prolungata esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio o di lipidi) e la presenza di fenomeni infiammatori, svolgono un ruolo importante nell'influenzare la sopravvivenza delle beta cellule. Pertanto una migliore comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione e nella rigenerazione della massa beta-cellulare potrebbe fornire informazioni di cruciale importanza per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Per questo negli ultimi anni la ricerca ha tentato di identificare i suddetti meccanismi anche al fine di reperire nuove fonti di beta cellule da utilizzare in alternativa ai trapianti. Queste nuove fonti cellulari devono avere delle caratteristiche essenziali quali la capacità di sintetizzare insulina, e soprattutto, di rilasciarla in quantità fisiologica in risposta al glucosio. Ad oggi le strategie più promettenti per ottenere potenziali fonti di beta cellule riguardano da un lato le cellule staminali embrionali e, dall'altro, le cellule progenitrici adulte provenienti da vari tessuti (pancreas, fegato, midollo osseo, ecc.). Recentemente è stata data enfasi alla scoperta di cellule staminali nel liquido amniotico umano, potenzialmente utilizzabili nella medicina rigenerativa. L'amnion è una membrana di origine embrionale, che si sviluppa molto precocemente in gravidanza e che avvolge il feto proteggendolo durante il suo sviluppo in utero. L'amnion, proprio per questa sua precoce formazione e per la sua origine embrionale, può conservare capacità proliferative e differenziative tipiche di una cellula staminale. Pertanto, l'utilizzo di cellule staminali amniotiche per generare beta cellule insulino-secerenti potrebbe eliminare il problema etico legato all'utilizzo di cellule staminali embrionali. Inoltre è importante ricordare che l'amnion rappresenta una fonte illimitata di cellule facilmente accessibili, ottenute da placente a termine che normalmente vengono scartate dopo il parto.