

Plasticità delle cellule endocrine dell'isola del Langerhans di pazienti con diabete di tipo 2

Di Cairano ES1, Moretti S1, Santi C1, La Rosa S2, Folli F3, Perego C1,

1Dip Sc Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; 2 Ospedale di circolo di Varese; 3 Dept. of Medicine Diabetes Division, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX 78229.

L'isola pancreatica mantiene, anche nell'adulto, una incredibile plasticità e capacità di modificarsi in risposta ad una crescente richiesta metabolica o dopo un severo danneggiamento delle popolazioni endocrine, come avviene nel diabete di tipo 1 e di tipo 2 (DT2). Particolarmente interessante è il processo di transdifferenziamento che si osserva tra cellule endocrine pancreatiche. Consiste nella conversione da un tipo cellulare endocrino non-beta verso quello beta, attraverso un processo di riprogrammazione. E' stato chiaramente identificato in modelli animali di diabete ma la sua presenza nell'uomo e i meccanismi alla base di questo processo devono ancora essere dimostrati.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare modificazione nella composizione e nell'architettura dell'isola in pazienti con diabete di DT2 e di verificare l'esistenza di un possibile processo di transdifferenziamento tra cellule endocrine pancreatiche umane.

Lo studio è stato condotto su sezioni di pancreas di 12 soggetti controllo (7M/5F, età 69±7 anni) e 14 soggetti con DT2 (8M/ 6F; età 66.4±10.34 anni). Le sezioni sono state colorate con anticorpi diretti contro i diversi ormoni e analizzate mediante microscopia confocale e analisi morfometrica.

I nostri dati mostrano che l'isola del Langerhans, in pazienti con DT2, va incontro a un rimodellamento caratterizzato da un progressiva riduzione dell'area e della densità cellulare dell'isola (riduzione del 27±5% e del 15±7.9%, rispettivamente. $P < 0.05$) per aumentata apoptosi di cellule beta e delta e amiloidosi. Per quanto riguarda le diverse popolazioni dell'isola abbiamo evidenziato una diminuzione significativa delle cellule beta e delta e un aumento delle cellule co-esprimenti insulina e glucagone (valutata mediante indice di colocalizzazione) suggerendo l'esistenza di un processo di transdifferenziamento tra cellule endocrine dell'isola. L'indice di colocalizzazione correla in modo negativo con l'area delle cellule beta e risulta essere particolarmente elevato in pazienti sotto terapia insulinica, suggerendo una severa disfunzione dell'isola.

La comprensione dei meccanismi molecolari alla base di questo processo di transdifferenziamento potrebbe essere di estrema importanza per lo sviluppo di terapie mirate al controllo della progressione del DT2.