

SOCIETÀ MEDICA DI SANTA MARIA NUOVA



**Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2015**

2 - 3 Ottobre 2015

Genetica della malattia diabetica
C. Baggione

MODY

(Maturity-Onset Diabetes of the Young)

DM2

DM1

**Difetti genetici
dell'azione insulinica**

**Difetti genetici della
beta-cellula**

**Sindromi genetiche rare
associate al diabete**

II MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) è una forma monogenica di diabete relativamente rara (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante.

Attualmente sono descritti una decina di difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, conducono a un'alterazione funzionale della beta-cellula pancreatica.

La frequenza delle diverse mutazioni causa di MODY nella popolazione italiana sembra differire da quelle descritte nelle popolazioni nordeuropee.

I criteri clinici per la identificazione del MODY sono i seguenti:

età di insorgenza <25 anni; controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni;

ereditarietà autosomica dominante (almeno tre generazioni di soggetti affetti da diabete nel pedigree familiare);

assenza di autoimmunità.

Tabella 3 *Tipi di MODY.*

Gene	HNF-4 α	GCK	HNF-1 α	IPF1	HNF-1 β	NEUROD1	KLF11	CEL	PAX4	INS	BLK
Locus genetico	20q	7p	12q	13q	17q	2q	2p	2q	7q	11p15.5	8p23
Tipo	MODY1	MODY2	MODY3	MODY4	MODY5	MODY6	MODY7	MODY8	MODY9	MODY10	MODY11
Frequenza (% famiglie MODY)	< 5%	10-65%*	20-75%*	< 1%	5%	< 1%	Rara	Rara	Rara	Rara	Rara
Iperglicemia	Progressiva	Modesta	Modesta/ progressiva	Progressiva	Modesta/ progressiva	Modesta	Modesta	Modesta/ progressiva	Modesta	Modesta/ progressiva	Modesta/ progressiva
Organi coinvolti	Pancreas/ fegato	Pancreas/ fegato	Pancreas/ rene/altro	Pancreas/ altro	Pancreas/ rene/altro	Pancreas/ altro	Pancreas/ altro	Pancreas/ altro	Pancreas/ altro	Pancreas	Pancreas
Età minima alla diagnosi	Prepubere	Prima infanzia	Prepubere	Neonatale (omozigote) Giovane adulta (eterozigote)	Giovane adulta	Giovane adulta	Giovane adulta	Giovane adulta	Giovane adulta	Giovane adulta	Giovane adulta
Terapia	Dieta/ insulina	Dieta	Ipog. orali/ insulina	Insulina (omozigote) Dieta (eterozigote)	Insulina	Dieta/ insulina	Dieta	Enzimi pancreatici/ insulina	Dieta	Dieta/ insulina	Dieta/ insulina
Complicanze	Frequenti	Rare	Frequenti	Rare	Non definite	Non definite	Non definite	Non definite	Non definite	Non definite	Non definite

*Differente distribuzione nei vari Paesi, in base al reclutamento.

Iperglicemia a digiuno
(almeno 2 valori ≥ 100 mg/dl)

Anamnesi personale e familiare

Marker immunologici (ICA, GADA, IA-2A, IAA, ZnT8A)

Negativi

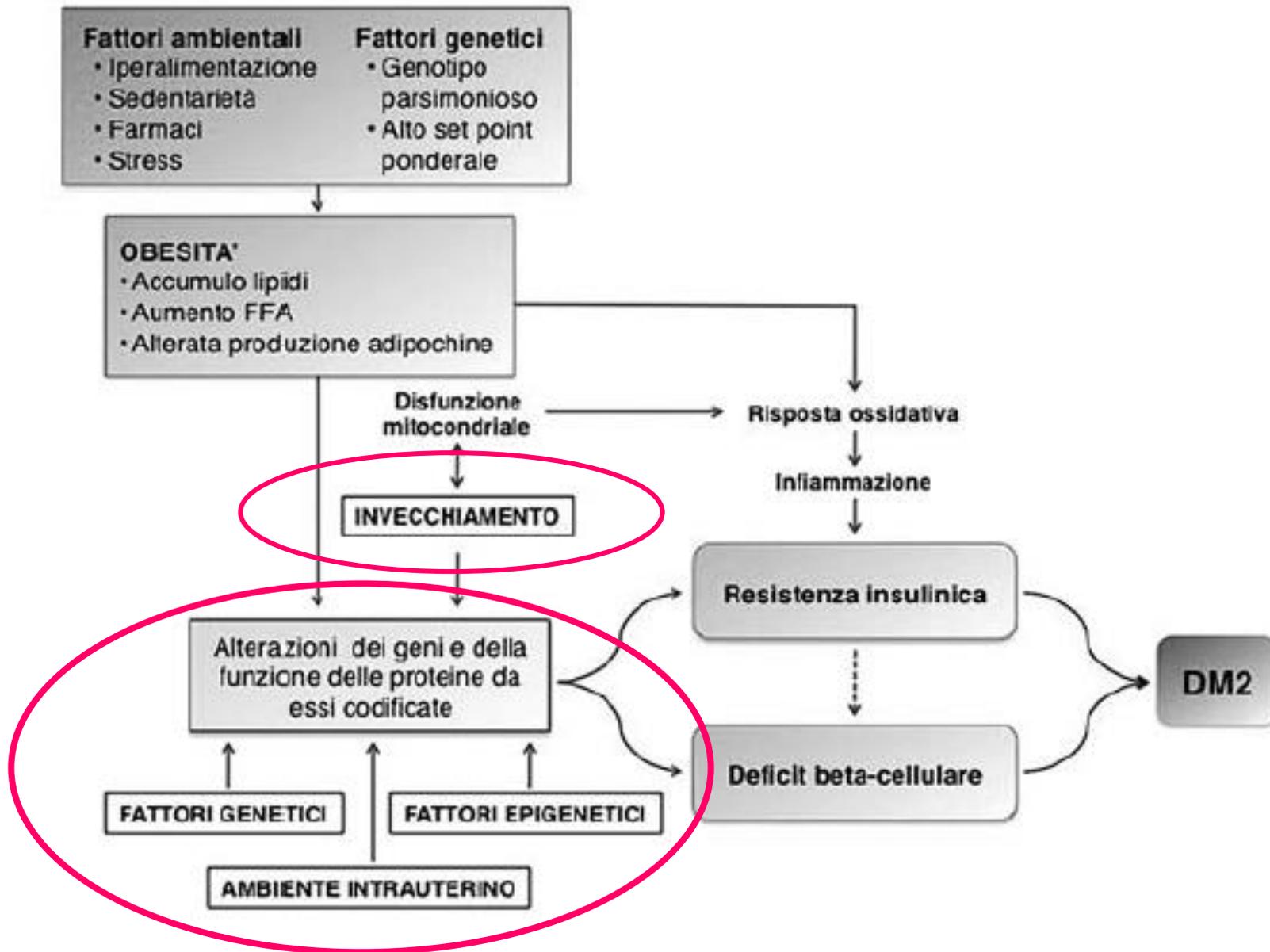
Familiarità per DM
a trasmissione
autosomica dominante

Indagini genetiche per MODY

Positivi

Diabete
tipo 1
autoimmune







STUDI DI ASSOCIAZIONE SUL GENOMA (GWAS)

SLC30A8

Codifica : Trasportatore di membrana specifico per lo zinco (ZnT8)

Funzione : Incorporare l'insulina all'interno delle vescicole secretorie.

SE IPOESPRESSO ↓ SECREZIONE INSULINICA GLUCOSIO INDOTTA

CDKAL1

Codifica : Inibisce la Cdk5 (chinasi ciclina-dipendente 5), forte inibitore della secrezione insulinica in risposta al glucosio

Funzione : Promuovere la secrezione insulinica in risposta al pasto.

SE IPOESPRESSO ↓ SECREZIONE INSULINICA GLUCOSIO INDOTTA



STUDIO DEL GENE CANDIDATO

rs1801282

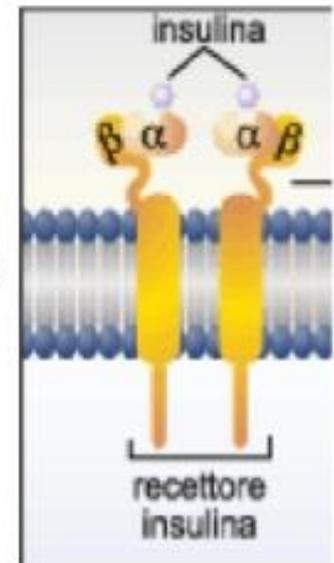


11

KCNJ11

- SOSTITUZIONE DI GLUTAMMATO CON LISINA IN POSIZIONE 23
- ↓ SENSIBILITÀ CANALI POTASSIO ATP SENSIBILI DELLA β - CELLULA
- ↑ SOGLIA GLICEMICA NECESSARIA AL RILASCIO INSULINICO
- ↓ SECREZIONE INSULINICA

↑ RISCHIO DM2





STUDI DI ASSOCIAZIONE SUL GENOMA (GWAS)

CDKN2A e CDKN2B

Codifica : Proteine inibitrici della chinasi 2a e 2b ciclina-dipendente 4

Funzione : Importante regolatore del ciclo cellulare

SE IPOESPRESSO IPOPLASIA CELLULE β -PANCREATICHE

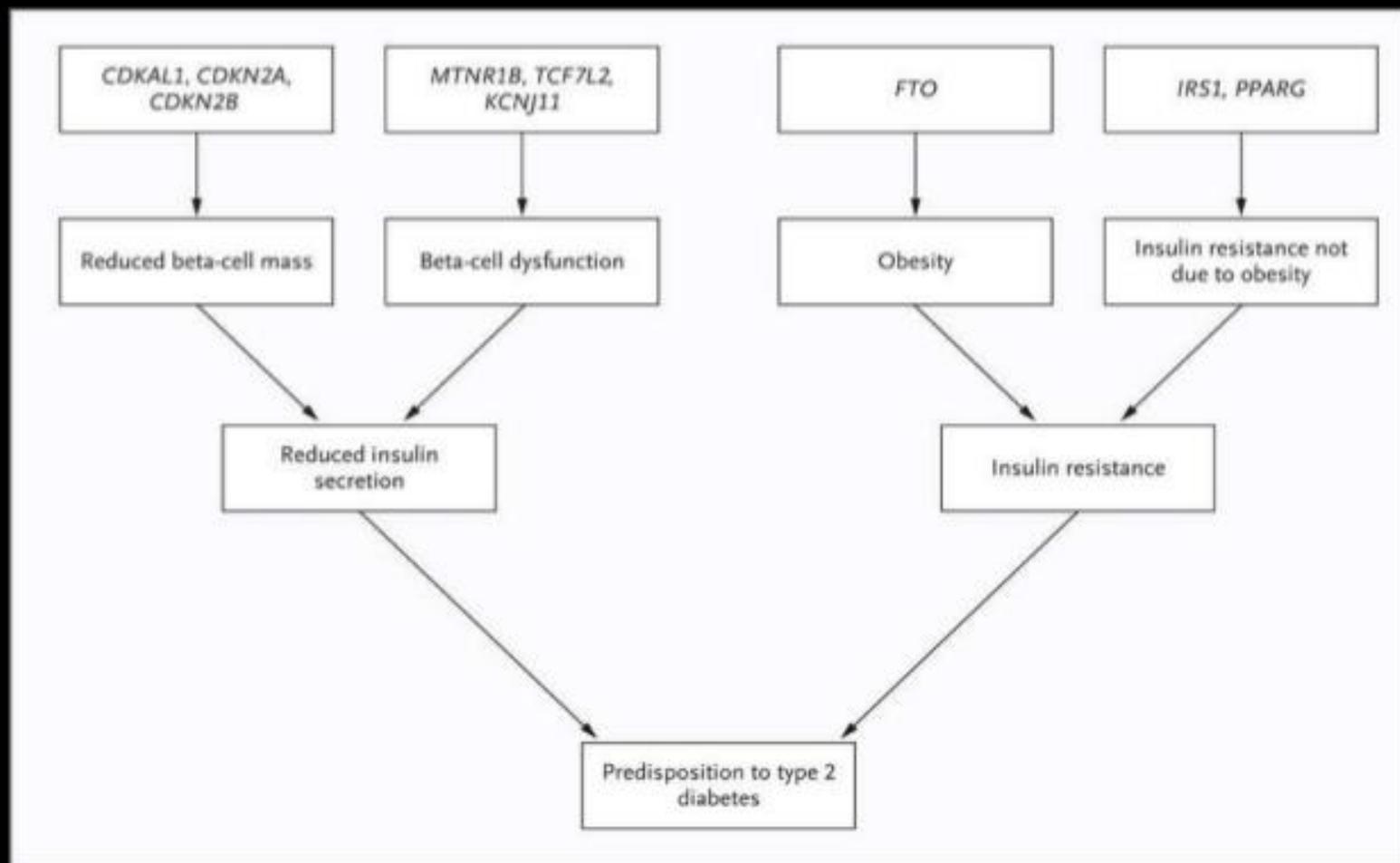
IGF2BP2

Codifica per una proteina che si lega all' mRNA per l'insulin-like growth factor 2 e ne favorisce la traduzione.

FTO

È un gene che presenta una forte associazione con il BMI e, di conseguenza, con lo sviluppo di DM2

Pathways to Type 2 Diabetes Implicated by Identified Common Variant Associations.



McCarthy MI. *N Engl J Med* 2010;363:2339-2350.



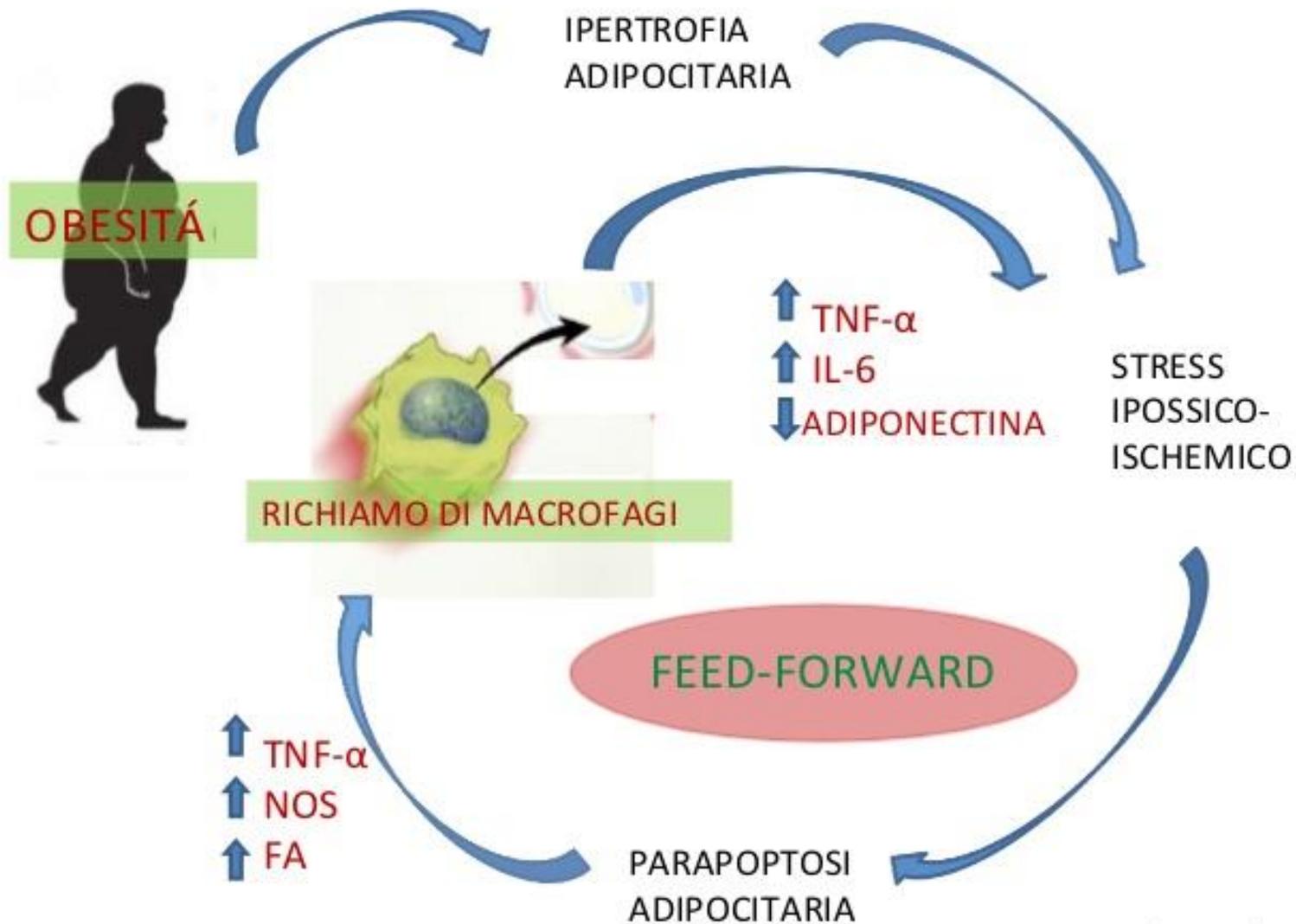
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

LE ULTIME FRONTIERE OBESITA', INFIAMMAZIONE E DM2

**IL TESSUTO ADIPOSO IN ECCESSO INDUCE UNA
RISPOSTA INFIAMMATORIA CRONICA DI BASSO GRADO**



“METAFLAMMATION”



LA GENETICA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

TNF- α



Polimorfismo RS1800629 \uparrow m-RNA e \uparrow livelli circolanti di TNF- α

- \uparrow rischio di obesità
- \uparrow insulinemia a digiuno
- \uparrow insulino resistenza

Fontaine-Bisson et al 2007

IL-6



Polimorfismi del gene e del recettore α dell'IL-6

- \uparrow rischio di obesità
- \uparrow rischio dislipidemia
- \uparrow insulino resistenza

Fatty acid-gene interaction, adipokines and obesity.

C. Stryjecki and DM Mutch. European Journal of Clinical Nutrition 2011, 1-13

ADIPONECTINA



Polimorfismi del gene (ADIPOQ) \downarrow m-RNA e \downarrow livelli circolanti adiponectina

- \uparrow rischio di sindrome metabolica
- \uparrow diabete mellito tipo2

Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study.

Sii-tonen et al. BMC Medical Genetics 2011, 12:5

EFFETTI SISTEMICI DELL'INFIAMMAZIONE

L'evidenza, però, di una spiccata eterogeneità clinica del fenotipo obeso fa supporre che nell'espressione delle complicanze giochino un ruolo fondamentale le interazioni esistenti tra FATTORI GENETICI E AMBIENTALI.

All'origine del diabete di tipo 2 non vi sono soltanto fattori genetici, ma anche **epigenetici**, legati a modificazioni nell'espressione dei geni causate da un ambiente metabolico sfavorevole: un problema che si può porre sin dalla gravidanza.

PROSPETTIVE FUTURE ...

UTILIZZO DELLO STUDIO DEI POLIMORFISMI:

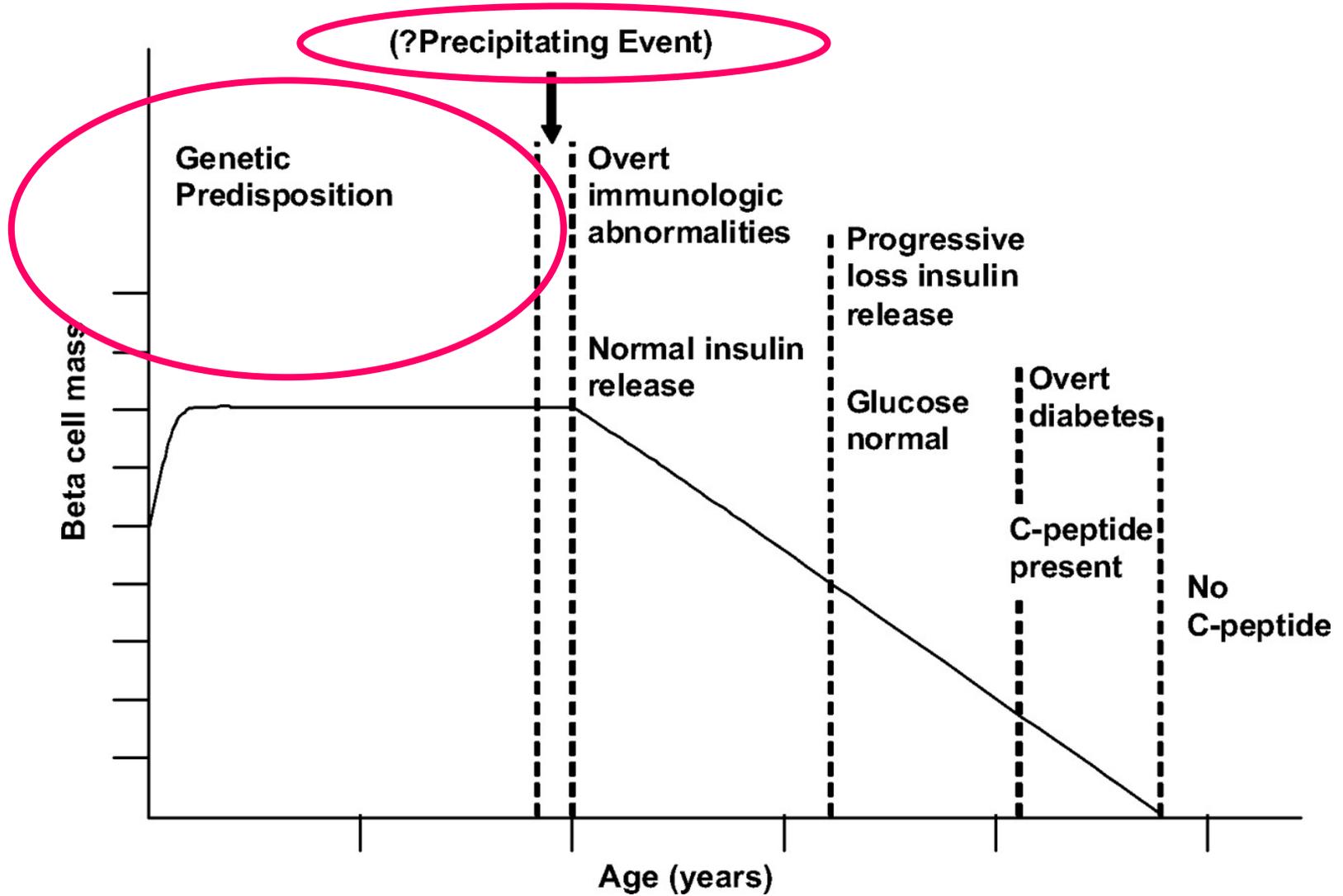
- NELL'ITER DIAGNOSTICO
- GESTIONE TERAPEUTICA DEI PAZIENTI DM2

... MA ALLO STATO ATTUALE

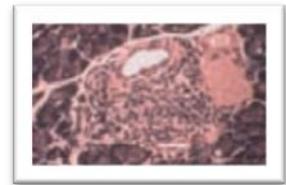
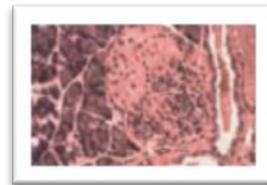
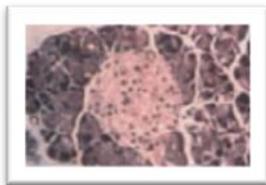
GLI UNICI E I PIÚ AFFIDABILI PREDITTORI DI INSORGENZA DI MALATTIA RIMANGONO:

- ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA PER DM2
- PRESENZA DI FATTORI DI RISCHIO PER INSULINO RESISTENZA E SINDROME METABOLICA.

Patogenesi del DM1



Da Eisenbarth GS.
N Engl J Med 1986

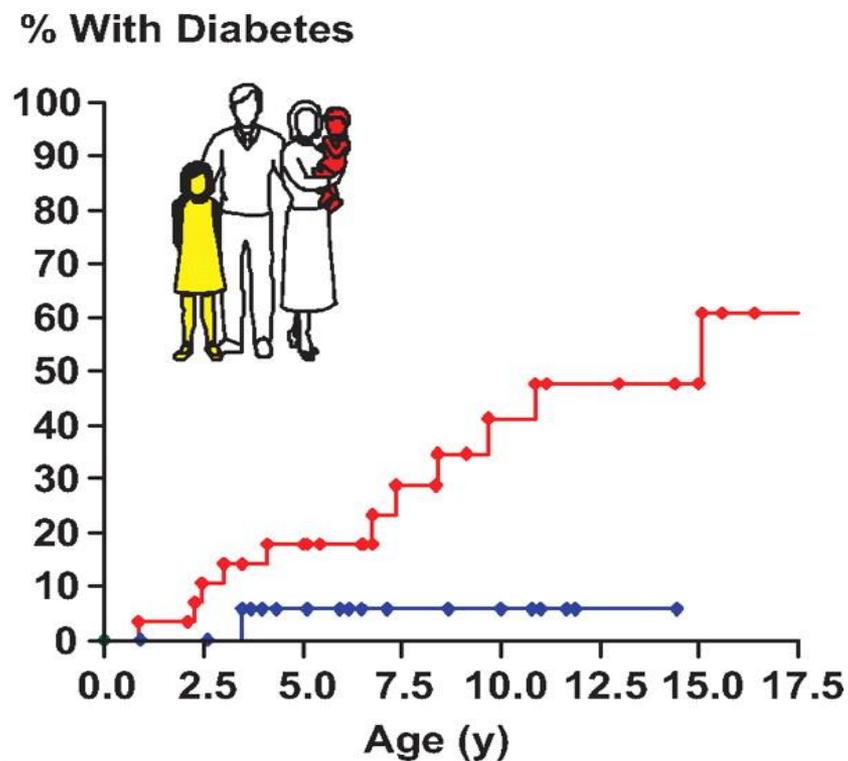
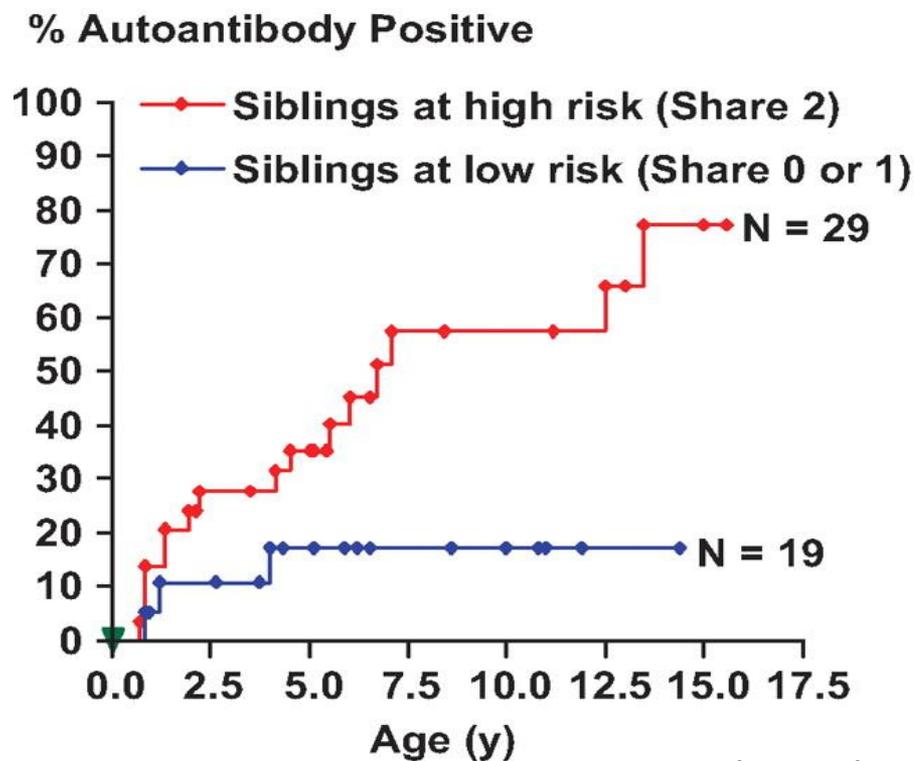


Evidenze delle associazioni genetiche nella eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1

- Il rischio di sviluppare DM1 nella popolazione generale e' di circa 0.3%-0.5%. Al contrario il rischio tra familiari e':
 - 30-50% nei gemelli omozigoti
 - 5-10% nei gemelli dizigotici
 - similmente tra fratelli il rischio e' approssimativamente del 6%
- Una forte associazione (Rischio Relativo >6) e' stata trovata con alcune varianti alleliche del HLA di classe II
 - Inizialmente trovati associati HLA-DR3 e -DR4 ed eterozigosi per DR3/DR4,
 - Associazione principale con HLA-DQ2 e -DQ8 che sono in linkage disequilibrium con DR3 e DR4
 - Rischio relativo alleli associati HLA-DQ>DR>DP>classe I

Evidenze delle associazioni genetiche nella eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1

Fratelli che condividono entrambi gli aplotipi HLA-DR3/4 -DQ2/DQ8 hanno un rischio estremamente piu' elevato di sviluppare autoanticorpi contro le isole pancreatiche e DM1 nel tempo rispetto a fratelli che condividono un solo o nessun aplotipo



Although the genetic aspect of type 1 DM is complex, with multiple genes involved, there is a high sibling relative risk.

Whereas dizygotic twins have a 5-6% concordance rate for type 1 DM, monozygotic twins will share the diagnosis more than 50% of the time by the age of 40 years.

For the child of a parent with type 1 DM, the risk varies according to whether the mother or the father has diabetes. Children whose mother has type 1 DM have a 2-3% risk of developing the disease, whereas those whose father has the disease have a 5-6% risk. When both parents are diabetic, the risk rises to almost 30%.

In addition, the risk for children of parents with type 1 DM is slightly higher if onset of the disease occurred before age 11 years and slightly lower if the onset occurred after the parent's 11th birthday.

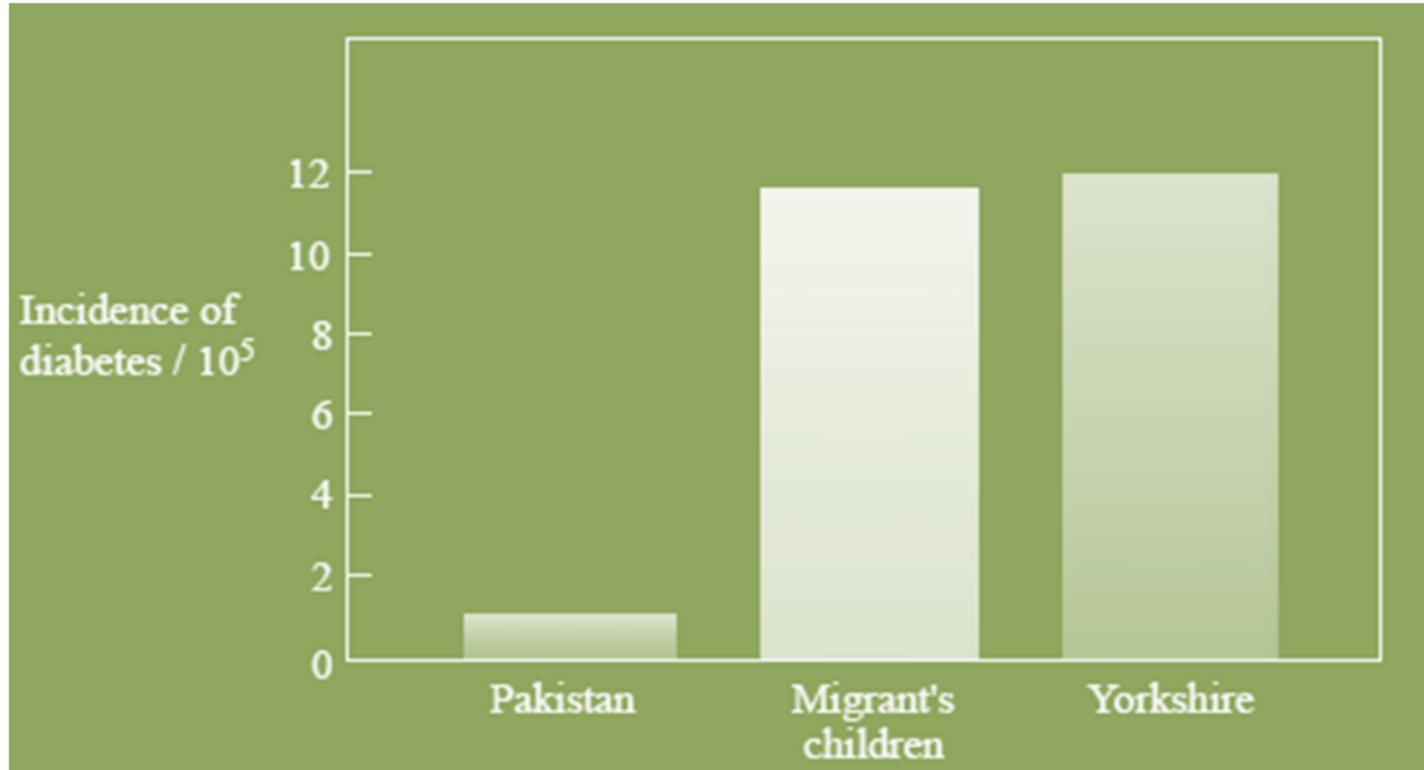
The genetic contribution to type 1 DM is also reflected in the significant variance in the frequency of the disease among different ethnic populations.

Type 1 DM is most prevalent in European populations, with people from northern Europe more often affected than those from Mediterranean regions.

The disease is least prevalent in East Asians.

Incidenza di DM1 in bambini migranti dal Pakistan in Yorkshire

L'incidenza di DM1 incrementa drammaticamente nella prima generazione di Pakistani immigrati in UK raggiungendo la frequenza osservata nei bambini inglesi. Questo suggerisce che le differenze geografiche nella incidenza di DM1 coinvolge fattori ambientali



Other genes that have been reported to be involved in the mechanism of type 1 DM include *CTLA4* (important in T-cell activation), *PTPN22* (produces LYP, a negative regulator of T-cell kinase signaling), and *IL2RA* (encodes for CD25 which is involved with regulating T-cell function). *UBASH3A* (also known as *STS2*), may be involved in the increased risk not only of type 1 DM but also of other autoimmune disease and Down syndrome; it is located on locus chromosome 21q22.3

Type 1 Diabetes Mellitus

Author: Romesh Khardori, MD, PhD,
FACP; Chief Editor: George T Griffing, MD

Che cosa si sapeva prima

Il diabete di tipo 1 è una patologia autoimmune multifattoriale complessa. L'eziopatogenesi è definita dall'interazione della componente genetica e della componente ambientale. Fin dal 1970 è noto il forte contributo di varianti alleliche e aploipiche codificate a livello della regione HLA e definite nel corso degli anni successivi con sempre maggiore risoluzione, insieme ad alcune altre varianti a livelli dei geni INS, PTPN22, CTLA4 e IL2RA localizzate al di fuori della regione HLA.

Cosa sappiamo adesso

Gli studi recenti di associazione su tutto il genoma hanno notevolmente incrementato le conoscenze sui fattori genetici implicati nel diabete di tipo 1. Attualmente sono noti oltre 50 loci (www.t1dbase.org) di predisposizione alla malattia. Nel loro insieme, i dati genetici esistenti suggeriscono alcuni dei principali meccanismi coinvolti nella predisposizione e protezione nei confronti del DT1, che sono in parte supportati anche da studi funzionali mirati sulle cellule primarie (in particolare linfociti T) dei pazienti e su opportuni modelli murini di malattia.

Quali ricadute sulla pratica clinica

La conoscenza approfondita delle basi genetiche del diabete di tipo 1 rappresenta la chiave d'accesso per la definizione dei meccanismi e delle vie coinvolte nell'eziopatogenesi della malattia. Sebbene sia già possibile selezionare in fase preclinica bambini a forte rischio genetico di sviluppare la malattia, in assenza di una terapia preventiva efficace le ricadute sulla pratica clinica rimangono ancora limitate. Le future ricadute cliniche includeranno la selezione di bersagli terapeutici sempre più numerosi e sempre più specifici per la terapia preventiva e la stessa stratificazione degli individui a rischio in base all'assetto genetico individuale.

Review

Genetics of Type 2 Diabetes and Clinical Utility

Rajkumar Dorajoo ¹, Jianjun Liu ^{1,2} and Bernhard O. Boehm ^{1,3,4,5,*}

Genes **2015**, *6*, 372-384; doi:10.3390/genes6020372

OPEN ACCESS

genes

ISSN 2073-4425

Genes **2015**, *6*, 87-123; doi:10.3390/genes6010087

OPEN ACCESS

genes

ISSN 2073-4425

www.mdpi.com/journal/genes

Review

Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities

Rashmi B. Prasad ^{1,*} and Leif Groop ^{1,2,*}