

ARTICOLO N. 2

Identification of proliferative and mature  $\beta$ -cells in the islets of Langerhans –  
*Identificazione di  $\beta$ -cellule proliferanti e  $\beta$ -cellule mature nelle isole di Langerhans*

Bader E, Migliorini A, Gegg M, Moruzzi N, Gerdes J, Roscioni SS, Bakhti M, Brandl E, Irmeler M, Beckers J, Aichler M, Feuchtinger A, Leitzinger C, Zischka H, Wang-Sattler R, Jastroch M, Tschöp M, Machicao F, Staiger H, Häring HU, Chmelova H, Chouinard JA, Oskolkov N, Korsgren O, Speier S, Lickert H.

*Nature*, 2016 Jul 21; 535(7612): 430-434.

Il diabete mellito insulino-dipendente è un disordine complesso multifattoriale caratterizzato dalla perdita o disfunzione delle cellule beta pancreatiche. Queste cellule differiscono nelle dimensioni, nella responsività al glucosio, nella secrezione insulinica e nella potenzialità proliferativa: la comprensione dei meccanismi che regolano questa eterogeneità funzionale può essere utile per sviluppare nuovi approcci rigenerativi.

In questo studio gli autori dimostrano che Fltp, anche noto come Flattop e Cfap126, è un effettore e gene reporter di quella via di trasduzione del segnale di Wnt che regola la polarità cellulare planare. Fltp rappresenta un gene marker in grado di identificare e classificare le cellule endocrine in due popolazioni: cellule proliferanti e cellule mature. Ciascuna popolazione presenta peculiari caratteristiche molecolari, fisiologiche e ultrastrutturali. La presenza o assenza di Fltp fa sì che queste due popolazioni endocrine rispondano in maniera differente a cambiamenti sia fisiologici che patologici.

L'espressione di Fltp aumenta quando le cellule endocrine si raggruppano per formare isole tridimensionali che assomigliano a "mini organi" costituiti da cellule mature e polarizzate. In questo studio viene dimostrato che l'architettura tridimensionale e i ligandi della via di trasduzione di Wnt, che regola la polarità cellulare planare, sono sufficienti a innescare la maturazione beta-cellulare. In cellule di insulinooma Min6 la polarizzazione e la distribuzione in strutture tridimensionali pseudo-insulari induce l'espressione di fattori di trascrizione come Nkx6.1, MafA, Ucn3 e Pdx1 che rappresentano marcatori di maturazione beta-cellulari.

È stato poi valutato se Fltp è necessario per la corretta funzione beta-cellulare oltre al suo ruolo come marker di maturazione. Un'efficiente e corretta secrezione insulinica da parte delle beta-cellule richiede una determinata polarità cellulare e un citoscheletro integro. Si è osservato che in topi privi del gene Fltp i livelli di glicemia e insulinemia basali mostrano una riduzione rispetto ai valori osservati in topi controllo che seppur minima risulta significativa: questo suggerisce che l'assenza di Fltp causa un lieve difetto della secrezione insulinica. Per escludere effetti sistemici sui livelli di insulinemia basale in topi privi di Fltp, sono state isolate isole pancreatiche da topi adulti ed è stata valutata la secrezione insulinica glucosio mediata (GSIS). In maniera consistente con il dato che la secrezione insulinica dipende dalla polarità cellulare e dal citoscheletro, in isole *knock-out* per Fltp è stata riscontrata una ridotta GSIS.

Inoltre è stata analizzata l'espressione genica di Pdx1 e Fltp in cellule pancreatiche umane ottenute da donatori sani (n=55), con alterata tolleranza al glucosio (n=21) e diabetici (n=19) e si è osservato che entrambe erano significativamente ridotte in isole umane ottenute da soggetti con alterata tolleranza al glucosio rispetto ai soggetti non diabetici; una ulteriore riduzione si è osservata in isole ottenute da soggetti con diabete mellito tipo 2 sempre rispetto ai controlli (Fig. 1).

In conclusione, la disposizione tridimensionale e il segnale innescato dai ligandi della via di Wnt sottolineano l'eterogeneità funzionale delle  $\beta$ -cellule che è alla base della loro maturazione. L'identificazione di Fltp come marcatore delle popolazioni di cellule endocrine mostra che alla base della eterogeneità e della plasticità delle cellule insulari vi sono differenze molecolari che potrebbero consentire di selezionare con precisione quelle  $\beta$ -cellule che sono in grado di rigenerare la massa funzionale endocrina beta-pancreatica. Questo potrebbe essere sfruttato in pazienti diabetici mediante l'applicazione di opportune terapie rigenerative.

**Figura 1** ♦ Livelli di espressione genica di Fltp in isole pancreatiche umane isolate da donatori sani (normale tolleranza al glucosio, NGT), donatori pre-diabetici (alterata tolleranza al glucosio, IGT) e donatori diabetici (diabete mellito tipo 2, DM2). \*:  $P=0,003367$  NGT vs IGT e DM2. Mod. da Bader E. et al, Nature, 2016

