

Πρόσφατες εξελίξεις στη γενετική του διαβήτη

Κ. Πολυχρονάκος

Εισαγωγή

Το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση ενός προβλήματος υγείας είναι η γνώση της αιτίας του. Συγκεκριμένα στην περίπτωση του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), η γνώση της αιτιολογίας του κάθε ενός από τους δύο τύπους (ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2) θα μας επιτρέψει να σχεδιάσουμε και να υλοποιήσουμε αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για πρόληψη και θεραπεία. Η γνώση των αιτίων θα οδηγήσει επίσης και σε διαγνωστικές εξετάσεις για την πιστοποίηση του μικρού ποσοστού των ατόμων που έχουν υψηλή πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ και επομένως θα ωφεληθούν από προληπτικές παρεμβάσεις. Αλλά και για όσους έχουν ήδη ΣΔΤ1, οι παρεμβάσεις αυτές μπορεί να έχουν μεγάλη σημασία. Με την πρόοδο στις αναγεννητικές θεραπείες του ΣΔΤ1 με βλαστοκύτταρα ή ουσίες που θα διεγείρουν την αναγέννηση των λίγων κυττάρων βήτα που έχουν απομείνει, θα υπάρξει και εκεί η ανάγκη παρεμβάσεων για την αποφυγή της επανακαταστροφής των καινούριων κυττάρων.

Ανάμεσα στα αίτια του ΣΔ η γενετική προδιάθεση, αν και δεν εξηγεί τα πάντα, παίζει πρωταρχικό ρόλο. Πρόκειται για σύνθετο γενετικό χαρακτηριστικό, δηλαδή εξαρτάται από πολύ περισσότερα του ενός γονίδια. Ο ακριβής αριθμός τους δεν είναι γνωστός, αλλά εκτιμάται κάπου μεταξύ των 15 και 20, ενδεχόμενα περισσότερα ακόμα, διαφορετικά για τον καθένα από τους δύο τύπους. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 25.000 γονίδια και μερικά εκατομμύρια πολυμορφισμούς. Από αυτούς τους πολυμορφισμούς, μόνο 15-20 έχουν σχέση με τον διαβήτη, γι' αυτό και η ανακάλυψή τους μέχρι τώρα είχε υπάρξει αργή και αβέβαιη. Μετά από τριάντα χρόνια ερευνών, μόνο τέσσερις τέτοιες συσχετίσεις ήταν γνωστές με βεβαιότητα για τον ΣΔΤ1 και τρεις για τον ΣΔΤ2.

Μεθοδολογία

Ευτυχώς, το απαισιόδοξο αυτό σκηνικό αλλάζει δραστικά στις μέρες μας, αποτέλεσμα προσφάτων προόδων στη γενετική, θεωρητικών και τεχνολογικών. Η κύρια θεωρητική πρόοδος ήλθε με την ολοκλήρωση του προγράμματος HarMap που οργάνωσε τον όγκο της πληροφορίας για την ποικιλότητα του γονιδιώματος σε τμήματα (LD blocks) υψηλού συσχετισμού γειτονουόντων πολυμορφισμών, απλοποιώντας έτσι τη μελέτη τους. Με αυτή την απλοποίηση, ο αριθμός των πολυμορφισμών που έπρεπε να μελετηθούν για να καταλάβουμε την ποικιλότητα, ανάμεσα σε άτομα, της προδιάθεσης στον ΣΔ, ελαττώθηκε στο ένα δέκατο —μερικές εκατοντάδες χιλιάδες αντί για μερικά εκατομμύρια. Αριθμός και πάλι απροσπέλα-

**Professor, Departments of
Pediatrics and Human
Genetics Director,
Pediatric Endocrinology
McGill University
Health Center
(Children's Hospital)
Montréal, Canada**

στος με συμβατικές τεχνικές αλλά τώρα εφικτός χάρη στην τεχνολογική πρόοδο με τις μικροσυστοιχίες γονοτύπησης που δόθηκαν στη διάθεση των ερευνητών πολύ πρόσφατα. Πάνω σε ένα chip συγκεντρώνονται αισθητήρες για την ταυτόχρονη ανάλυση 550.000 πολυμορφισμών, που μπορεί να ολοκληρωθεί σε 30 λεπτά και να μεταδοθεί κατ' ευθείαν στον υπολογιστή που θα διαχειρισθεί τον όγκο αυτό των πληροφοριών (Εικ. 1).

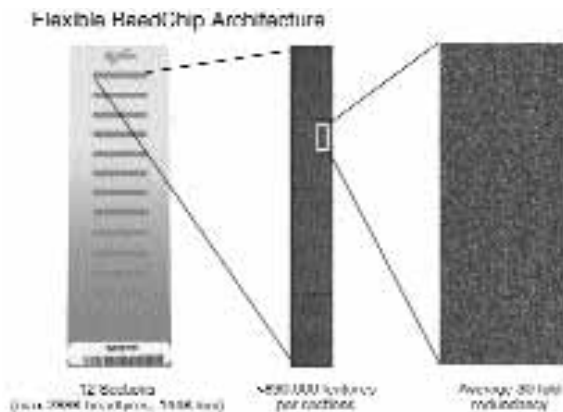
Χρησιμοποιώντας τις καινούριες αυτές προσπελάσεις, συγκρίναμε 550.000 πολυμορφικούς δείκτες ανάμεσα στο DNA 1.000 διαβητικών παιδιών, 1.000 γονέων τους και 1.000 υγιών μαρτύρων για τον ΣΔΤ1 και 700 ασθενών και 700 μαρτύρων για τον ΣΔΤ2. Το ερώτημα είναι να βρεθούν αλληλία που απαντώνται πιο συχνά σε άτομα με ΣΔ από ό,τι σε υγιείς (ή που κληροδοτούνται στο διαβητικό παιδί από ετεροζυγώτες γονείς πιο συχνά από το αναμενόμενο 50%). Σε μια δεύτερη φάση, τα αποτελέσματα θα επιβεβαιωθούν σε χίλιες επιπλέον οικογένειες με ένα, δύο ή τρία παιδιά με ΣΔΤ1 και 2.500 ασθενείς με ΣΔΤ2 και ισάριθμους μάρτυρες.

Αποτελέσματα

Ήδη από την πρώτη φάση, ανακαλύψαμε δύο καινούριους τόπους του γονιδιώματος που συσχετίζονται με καθέναν από τους δύο τύπους ΣΔ. Με τη δεύτερη φάση, που τα αποτελέσματά της ελπίζουμε να δημοσιοποιήσουμε στις αρχές του 2008, είμαστε αισιόδοξοι ότι τα υπόλοιπα θα ανακαλυφθούν – εάν όχι όλα, τα πιο σημαντικά. Ας δούμε, λοιπόν, τι αποκαλύφθηκε μέχρι τώρα και τι σημαίνει για την καλύτερη κατανόηση του ΣΔ.

ΣΔΤ1

Ο πρώτος τόπος, στο χρωμόσωμα 16p, περιέχει μόνο ένα γονίδιο, το KIAA0350, το οποίο δεν είχε μελετηθεί ποτέ μέχρι τώρα. Πρόκειται για ένα από τα χιλιάδες γονίδια που η ύπαρξή τους είναι γνωστή μόνο από θεωρητική πρόβλεψη της βιοπληροφορικής με βάση τη γνωστή αλληλουχία του γονιδιώματος. Δηλαδή ένα γονίδιο που ο ρόλος του στον διαβήτη δεν ήταν γνωστός και που ίσως θα είχαν χρειασθεί δεκαετίες να ανακαλυφθεί με συμβατικά ερευνητικά μέσα. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ανήκει στην ομάδα των λεκτινών και απαντάται σχεδόν αποκλειστικά σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπου, προφανώς, παίζει ρόλο στο ισοζύγιο μεταξύ αυτοανοχής και αυτοανοσίας. Ήδη στο εργαστήριό μας έχουμε αρχίσει να μελε-



Εικ. 1. Η εικόνα μιας μικροσυστοιχίας για γονοτύπηση, της εταιρίας Illumina. Στην μεγάλη μεγέθυνση (δεξιά) διακρίνονται πράσινοι και μαύροι κόκκοι, κάθε ένας από τους οποίους αντιστοιχεί σε έναν αισθητήρα για μία ξεχωριστή ανάλυση DNA.

τάμε τη δομή και λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης.

Ο δεύτερος τόπος, στο χρωμόσωμα 12q, είναι πιο πολύπλοκος, καθώς περιέχει δεκαπέντε γονίδια, μερικών από τα οποία η σημασία για το ανοσοποιητικό σύστημα είναι γνωστή και άλλα που η δομή και δράση τους είναι εντελώς άγνωστη. Στην περίπτωση αυτή, θα χρειασθεί περισσότερη δουλειά μέχρι να φθάσουμε στη βιολογική γνώση που είναι απαραίτητη για τις θεραπευτικές εφαρμογές. Σε μια πρώτη φάση, εντοπίσαμε το γονίδιο FAM69A, που το επίπεδο έκφρασής του επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό που προδιαθέτει στον ΣΔΤ1.

ΣΔΤ2

Ο πρώτος τόπος εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 8 σε έναν πολυμορφισμό που αλλάζει αμινοξύ του γονιδίου SLC30A8 γνωστού μεταφορέα ψευδαργύρου. Αυτό που ξεχωρίζει το SLC30A8 από τους άλλους μετεφορείς του ψευδαργύρου είναι η αποκλειστική έκφρασή του στα κύτταρα βήτα του παγκρέατος. Δεδομένης της μεγάλης σημασίας του ψευδαργύρου για τη σωστή δομή του εξαμερούς μορίου της ινσουλίνης, ένας πολυμορφισμός που ελαττώνει τη μεταφορά του στα κύτταρα βήτα κάνει το άτομο πιο ευπαθές σε μία ανεπάρκεια έκκρισης της ινσουλίνης και ανοίγει την πιθανότητα θεραπευτικών εφαρμογών.

Ο δεύτερος τόπος προδιάθεσης στον ΣΔΤ2 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10, σε περιοχή που περιέχει δύο ενδιαφέροντα γονίδια, το ένζυμο αποδόμησης της ινσουλίνης (IDE) και το HHEX, αδρανιοποίηση του οποίου στον ποντικό συνεπάγεται απλασία του παγκρέατος.

Αποτέλεσε, για μερικούς, έκπληξη ότι οι πρώτοι δύο τύποι ΣΔΤ2 έχουν καθαρά σχέση με την έκκριση της ινσουλίνης και όχι με τη δράση της στην περιφέρεια. Επιβεβαιώνει η διαπίστωση αυτή το γενικά παρεδεδεγμένο, ότι η ανεπάρκεια των κυττάρων βήτα είναι εξίσου σημαντική με τη μειωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη, εάν όχι σημαντικότερη.

Συμπεράσματα

Όπως ανέφερα πιο πάνω, η ανακάλυψη των πρώτων αυτών γενετικών συσχετίσεων με τον ΣΔ

είναι μόνο η αρχή και έχει πιο πολύ σημασία ως θεμελίωση των δυνατοτήτων που έχουν οι καινούριες μεθοδολογίες. Τα αποτελέσματα αυτά μας επιτρέπουν την αισιοδοξία να περιμένουμε ότι σε 2-3 χρόνια τα πιο σημαντικά γονίδια του ΣΔ θα είναι γνωστά και θα μας δώσουν πολύ πληρέστερη εικόνα αιτιολογίας και παθογένεσης. Από το γονίδιο, βέβαια, ως το φάρμακο και την αποτελεσματική πρόληψη, η χρονική απόσταση μετριέται σε χρόνια, εάν όχι σε δεκαετίες. Η αρχή, όμως, πρέπει να γίνει με την πληρέστερη γνώση.