

Diabetes type 2, een inflammatoire ziekte

Dr. D. J. Bouilliez

Het medisch weekblad, 26 oktober 2000, nummer 138, pg. 10

De ontdekking door een Frans-Zwitsers team van een nieuw “zelfmoord” gen van de pancreas en van een nieuw werkingsmechanisme opent nieuwe therapeutische perspectieven voor diabetes type 2. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie, is diabetes de eerste niet infectieuze epidemie die de mensheid treft. Deze dramatische evolutie die voorkomt in populaties die genetisch voorbeschikt zijn voor diabetes en obesitas houdt verband met de mondialisering van de Westerse levensstijl. Samenvatting van een voordracht die eraan gewijd was tijdens het congres van de EASD te Jeruzalem.

De etiologie van diabetes type 2 is complex. Tot nu toe, identificeerde men twee belangrijke oorzaken: een verstoorde insulinesecretie als respons op glucose, ende ongevoeligheid van de organen voor het insuline geproduceerd door de pancreas. Een Frans-Zwitsers team geleid door Prof. Gérard Waeber (Lausanne) en Prof. Philippe Froguel (Universiteit Lille 2) identificeerde onlangs een nieuw gen van diabetes, IB-I genoemd (Islet-Brain I). Maar daarnaast, ontdekten de onderzoekers een nieuw mechanisme dat leidt tot diabetes type 2, de inflammatie van de insulinesecreterende pancreascellen die leidt tot apoptose of geprogrammeerde dood van deze cellen.

Dubbele werking

Volgens de waarnemingen die reeds gepubliceerd werden in *Nature Genetics*¹, gedraagt de cel die insuline produceert, zich niet normaal in aanwezigheid van een gemuteerd IB-I gen. Ze wordt gevoeliger voor stress en sterft sneller af dan een niet gemuteerde cel. Deze verhoogde stressgevoeligheid vermindert de levensduur van de insulineproducerende cellen door een overdreven apoptose. Bovendien is deze mutatie verantwoordelijk voor een verminderde synthese van insuline. De IB- mutatie zou dus op twee manieren kunnen leiden tot diabetes: vooreerst door bij te dragen tot de stoornissen in de insulineproductie die zeer vroeg in het verloop van diabetes type 2 optreden; vervolgens door deel te nemen aan de progressieve vernietiging van de insulinesecreterende cellen, een fenomeen dat duidelijk werd aangetoond bij het dier met diabetes en dat, bij de mens, zou leiden tot de progressieve ongevoeligheid voor de antidiabetici (behalve insuline) die waargenomen wordt bij de meeste diabetici. Hoewel de mutaties van IB- zeldzaam zijn, zou dit gen -waarvan de expressie geblokkeerd lijkt te zijn- een belangrijke rol kunnen spelen bij diabetes type 2.

Deze resultaten zijn de vrucht van 3 jaar studies gebaseerd op een genoombenadering die menselijke en functionele genetica associeert. Gérard Waeber et al. werkten initieel op cellijnen die insuline produceren en identificeerden een - tot dan toe totaal onbekend - gen dat betrokken is bij de controle van de functie van de pancreascel. Op deze basis, werd het gen geïdentificeerd bij de muis en vervolgens bij de mens; het werd “Islet-Brain I” genoemd aangezien zijn maximale expressie werd aangetoond in de hersenen en de pancreas. Dankzij de lokalisatie van IB-I op chromosoom 11 bij de mens kon het team van Philippe Froguel het bestuderen bij de diabeticus en zo werd een mutatie van het IB-I gen aangetoond bij alle diabetische patiënten van een Franse familie met een grote stamboom.

Perspectieven

De benaderingen die gebruikt werden door het Frans-Zwitsers team zijn origineel om meerdere redenen. Enerzijds, werd voor het eerst een gen dat een rol kan spelen in het optreden van diabetes bij de mens, geïdentificeerd door een experimentele benadering die gebruik maakt van cellijnen en diemodellen. Anderzijds, laten deze gegevens toe om het IB-I proteïne voor te stellen als een potentiële target van een radicaal nieuwe behandeling van diabetes. “Inderdaad, onze opvattingen over de oorzaken van diabetes type 2 veranderen doordat men kon aantonen dat een mutatie van het gen dat beschermt tegen celdood, kan leiden tot diabetes”, benadrukte Prof Waeber “En het is mogelijk dat geneesmiddelen die het inflammatoir proces blokkeren dat leidt tot de “zelfmoord” van de pancreascellen, de ongunstige evolutie van deze ziekte kunnen stopzetten. Tenslotte, het succes van deze studies bevestigt de efficiëntie en de internationale competitiviteit van de Europese researchnetwerken.” Een efficiëntie die wordt voortgezet in

een Europees programma over de genetica van diabetes, GIFT (Genomics Integrated Force onType 2 diabetes) genoemd; hieraan nemen 12 teams uit 6 landen deel; het doel is nieuwe behandelingen te vinden voor diabetes dankzij géintegreerde genoombenaderingen.

1. Waeber G. et al. The gene MAPK81P I , encoding islet-brain I, is a candidate for type 2 diabetes, Nature Genetics, 4 maart 2000.