

# La Genetica del Diabete<sup>1</sup>

L. Gedda, D. Casa, G. Brenci

## SUMMARY

The introduction of informatics in the study of hereditary diseases, i.e., the birth of informatic medical genetics, marks a turning point in the history of medicine.

The biological informatics is the product of molecular genetics on one hand, and cybernetics on the other. The former has brought the study of the hereditary phenomena to the level of nucleic acids; while the latter, originally devised to the service of automation, reflects a number of fundamental biological phenomena, also at the molecular level.

The informatics of hereditary diseases is referred to a damage of the operative units acting to secure the development and homeostasis of the organism. The mechanistic conception of the damage is complemented by the energetic and chronologic concept.

On such foundations a modern conception of the genetics of diabetes is thus formulated. The clinical inadequacy of the static genealogical model is stressed, and the introduction of a dynamic model is suggested, taking into account the gradual chronological extinction of the normoglycemic genotype.

---

Il nuovo corso della genetica, determinato dall'immissione nel suo alveo della genetica informatica, rappresenta un avvenimento di capitale importanza anche per la medicina. Fino a qualche anno fa la genetica splendeva nella notte, ma sembrava lontana dalla medicina pratica come la luna dalla terra. Ora è successo il vice-versa di ciò che è avvenuto nello spazio: la luna ha raggiunto la terra.

La genetica informatica è figlia di questi genitori: la genetica molecolare e la cibernetica.

La genetica molecolare rappresenta la possibilità di introdursi nei meccanismi più intimi dell'eredità, oltre la frontiera del quadro cariotipico, cioè al di là dello studio dei cromosomi, studio prezioso ma sommario: prezioso perché visibile, sommario perché a questo controllo sfugge la massima parte del danno ereditario che è subcromosomico. La possibilità di localizzare il danno subcromosomico deriva dalla conoscenza della molecola dell'acido desossiribonucleico (ADN) e delle quattro basi che la compongono, le quali sono pietre angolari nell'edificio della vita: l'adenina, la timina, la guanina e la citosina.

La molecola dell'ADN, attorcigliata su se stessa in duplice spirale, è il minuscolo albero della vita dove le basi sono disposte secondo un ordine longitudinale e orizzontale sui due filamenti della molecola.

<sup>1</sup> Conferenza tenuta in occasione della Settimana degli Ospedali, Roma.

L'ordine longitudinale risulta dalla successione delle basi a gruppi di tre, chiamati « triplette ». Ogni tripletta corrisponde ad un aminoacido e la successione delle triplette, che segue l'ordine degli aminoacidi in una molecola proteica, controlla la molecola, cioè ne garantisce la sintesi. Le proteine dell'organismo umano sono circa ventimila, perciò l'organismo possiede almeno ventimila complessi molecolari di ADN per controllare la fabbricazione delle corrispondenti proteine.

Come avvenga la fabbricazione in serie delle proteine da parte della matrice molecolare non è ora il caso di approfondire: basterà ricordare il classico paragone della tipografia che produce in serie un testo stampato partendo da un'unica composizione che ripete la sua impronta. Specialmente importa rilevare che il gene, cioè l'unità ereditaria che finora la genetica formale aveva individuato per via matematica, cioè in astratto, oggi possiede un preciso riferimento biochimico, in quanto corrisponde ad una o più molecole di ADN capaci di controllare un carattere ereditario.

A questo punto la cibernetica, scienza dei meccanismi di autogoverno, cioè dell'automazione, collabora fornendo alla genetica molecolare i termini di « informazione », che indica il messaggio ripetuto dal gene per produrre la sintesi di una specifica proteina, di « codon » per la tripletta, e di « codice » per indicare la sequenza di triplette nella molecola di ADN che viene trascritta e tradotta nella proteina corrispondente.

Siccome, poi, la sintesi proteica è di solito sequenziale, un modello cibernetico chiamato « operon » viene suggerito per interpretarne le fasi. Secondo un'ipotesi formulata nell'ambito della genetica batterica e ritenuta valida per l'informatica ad ogni livello di organizzazione, i geni sono classificabili in due gruppi: geni di struttura e geni regolatori. I primi sono responsabili dell'informazione delle proteine, mentre i secondi servono per attivare i geni, o per reprimerli, cioè per mantenerli silenti.

L'operon è composto di una batteria di geni di struttura, di un gene regolatore che li attiva, chiamato « operatore », e di un altro gene regolatore chiamato « repressore », in quanto mantiene silente, cioè represso, il gene operatore, fino a quando un metabolita specifico prodotto da un operon che ha lavorato a monte, deprime il repressore e quindi libera l'operatore, che può attivare i geni di struttura.

Il danno ereditario, cioè la mutazione, può manifestarsi tanto a livello dei geni regolatori, come a livello dei geni di struttura. Una volta avvenuto, si trasmette alla discendenza secondo meccanismi di trasmissione che possono essere quelli della dominanza e della recessività, o altri modelli della genetica formale.

Quanto si è detto finora è una sintesi molto sfrondata di quella che potrebbe chiamarsi la genetica *della qualità* dell'informazione. Attualmente i genetisti sono impegnati ad individuare gli errori dell'informazione qualitativa, che sono causa delle malattie ereditarie. Fra le malattie del globulo rosso, per esempio, molti errori d'informazione del codice e della corrispondente molecola dell'emoglobina sono noti (cioè si conosce la tripletta alterata e l'aminoacido aberrante), e con ciò viene stabilito quel preciso collegamento tra genetica dell'informazione e patologia clinica cui si è accennato.

Tali premesse richiedono ora di essere applicate al diabete. Lo studio della fenogenesi dell'emoglobina è molto più semplice del metabolismo degli zuccheri, perché il globulo rosso è come un flacone che conserva il prodotto dell'informatica nucleare allo stato puro, cioè isolato e controllabile. Il metabolismo dello zucchero, invece, è ubiquitario e sottoposto ad influenze diverse nelle varie sedi e durante le varie età. Mentre è chiaro che i genotipi sono molti e scaglionati lungo le fasi del ciclo, non è chiaro quale sia il primo danno del codice responsabile della malattia, ed è probabile che non sia sempre esattamente il medesimo. Lo squilibrio provocato dal primo danno provoca altri squilibri a catena, compromettendo il ciclo metabolico nel suo complesso. Seguendo la clinica, anche la genetica tende a considerare come danno più altamente caratteristico e specifico quello che riguarda il fenotipo dell'organo insulare.

Com'è noto, l'insulina è composta di due catene polipeptidiche: la catena alfa, di 21 aminoacidi, e la catena beta, di 30 aminoacidi, tenute insieme da due ponti disolfuro.

Il diabete potrebbe essere il risultato di un danno nella sintesi dell'insulina, o per sostituzione di aminoacidi importanti per la funzionalità dell'insulina stessa, danno da mettere in relazione alla mutazione di un gene di struttura, oppure per riduzione quantitativa dell'increzione dell'insulina normale in seguito a mutazione di un gene regolatore.

Queste ipotesi, che riconducono la patogenesi del diabete ad un difetto ereditario relativo alla sintesi dell'insulina, possono essere affiancate ad un'altra ipotesi, che considera la malattia come dovuta a danno non della produzione, ma della liberazione dell'insulina. La liberazione dell'insulina (come quella degli altri ormoni) è regolata dal sistema adenilciclasico, che è un sistema di trasferimento d'informazione allo stato solido, localizzato sulla membrana cellulare. Esso discrimina i segnali d'ingresso, li amplifica, e li traduce nell'unico segnale d'uscita, che è il 3-5-AMP ciclico (cAMP). Discriminatori (o recettori) e amplificatore sono strutture molecolari separate. I recettori sono specifici, di natura proteica, e collocati all'esterno della membrana. L'amplificatore (e traduttore del segnale) è unico; il suo più importante componente è l'enzima adenilciclastasi, che determina la sintesi di cAMP avendo per substrato l'ATP; si trova all'interno della membrana cellulare. Tra i due si interpone un trasduttore che contiene un fosfolipide, essenziale per la sua funzionalità. La sintesi di cAMP determina la liberazione degli ormoni.

Nel diabete si può dunque ipotizzare la lesione di questo sistema che, avendo molecole enzimatiche e proteiche nelle sue varie componenti, non può non essere controllato da geni. Può esservi, cioè, una lesione del recettore, che diviene non più in grado di riconoscere il segnale rappresentato dall'iperglicemia. Oppure possono essere danneggiate le altre strutture che compongono il sistema adenilciclasico.

Un terzo ordine di ipotesi può essere formulato. Premesso che senza un normale metabolismo degli zuccheri la cellula insulare non secerne insulina, si può pensare che qualche danno si verifichi nel genotipo di uno dei numerosi enzimi di tale meta-

bolismo, che sono ereditariamente condizionati. Può verificarsi allora che venga a mancare un metabolita indispensabile per la normale sintesi e liberazione dell'insulina.

Abbiamo potuto soltanto costruire delle ipotesi intorno al primo danno dell'informazione, che può essere responsabile della malattia diabetica. Confessata questa ignoranza di fondo intorno al *locus* colpito dalla mutazione nel singolo caso di malattia diabetica, dobbiamo dire che molto altro si può conoscere intorno alla genetica del diabete affrontando l'argomento da un altro punto di vista, che possiamo indicare come *genetica della quantità d'informazione*. Si tratta di una prospettiva nuova, che può condurre lontano dal punto di vista dottrinale e clinico.

L'ordine delle basi della molecola dell'ADN non è solo un ordine longitudinale — quello delle triplette — ma anche orizzontale — quello delle basi dei due filamenti che si affrontano in senso orizzontale, a due a due. Queste coppie di basi sono poste in rapporto molecolare reciproco da legami idrogeno.

Le basi possono dare quattro tipi di coppie: AT o TA, GC o CG. Queste coppie non sono equivalenti dal punto di vista strutturale, nel senso che le prime due sono meno stabili, mentre le seconde due sono più stabili. Pertanto, il rapporto fra la quantità dei nucleotidi più stabili e quella dei nucleotidi meno stabili determina nel suo complesso un grado diverso di stabilità della molecola, cioè del gene. Di qui si giunge ad una prima affermazione: i geni possono avere una diversa energia di stabilità. La stabilità del gene coinvolge e determina la stabilità dell'informazione corrispondente.

Un particolare fenomeno richiede ora di essere considerato: la « degenerazione del codice ». Si intende per degenerazione una progressiva e ingravescente mancanza di corrispondenza univoca fra aminoacidi e triplette: cioè il fatto che un medesimo aminoacido venga codificato da parte di più triplette che vengono chiamate codon sinonimi. Siccome le possibili combinazioni delle quattro basi tre a tre sono  $4^3 = 64$ , in media ciascun aminoacido è letto da tre codon sinonimi, che possono differire tra loro nel rapporto di composizione AT/GC, e perciò nel contesto di molecole di ADN, cioè di geni, che possono avere un differente grado di stabilità.

Sulla stabilità genica iniziale che si realizza alla formazione dei gameti, agisce poi, sia a livello gametico che a livello zigotico e postzigotico, la « degradazione ». Con questa espressione viene affermato a livello della molecola di ADN il fenomeno generale del decadimento delle strutture complesse, o entropia.

La degradazione è una necessaria conseguenza del particolare ambiente fisico-chimico in cui l'informazione opera, e si concreta normalmente in trasformazioni irreversibili come, per esempio, le mutazioni somatiche.

La velocità della degradazione è diversa nei diversi periodi della vita (variabilità ontogenetica della degradazione) in funzione della diversa intensità di richiesta del prodotto dell'informazione da parte dell'ambiente. Il meccanismo che determina la variazione di velocità della degradazione è collegato al fatto che le fasi di duplicazione e di trascrizione dell'informazione rappresentano i momenti di maggiore instabilità di una qualsiasi molecola di ADN.

---

La stabilità dell'informazione è dunque una funzione del tempo, nel senso che l'energia di stabilità che la sostiene tende ad esaurirsi. Noi chiamiamo *ergon* la carica iniziale di energia di stabilità posseduta dal gene e *chronon* la durata dell'informazione che corrisponde al medesimo e al singolo gene.

Ovviamente, l'esaurimento dell'*ergon* e la conseguente estinzione del *chronon*, cioè la scomparsa dell'informazione, è funzione della disponibilità iniziale di energia di stabilità. Nel tempo stesso è funzione del tempo, in quanto *ergon* e *chronon* fatalmente e proporzionalmente vanno esaurendosi.

In questa prospettiva, ad una visione statica dell'eredità mendeliana, che è la fotografia della situazione genetica in un determinato momento, viene sostituendosi una prospettiva dinamica dell'eredità, nell'individuo e nel rapporto generativo dei genitori rispetto al figlio; cioè, ad un modello statico viene sostituendosi un modello dinamico.

Vediamo ora come questi nuovi principi della *genetica della quantità d'informazione* possono adattarsi al caso del diabete. Siamo avvantaggiati dal fatto che abbiamo spesso un punto di partenza obiettivo, cioè il dato cronologico dell'inizio della malattia diabetica, che ci permette di valutare il *chronon*, e da questo di risalire all'*ergon* del gene tarato, cioè dell'informazione mancante che produce la malattia, qualunque sia l'alterazione del codice.

In questo senso si possono considerare alcuni parametri epidemiologici della malattia diabetica. Anzitutto il parametro dell'efficienza del metabolismo glicidico in candidati normali, come ci viene offerto dalla prova di carico. Un ampio studio realizzato dai servizi americani di Statistica Sanitaria (1964) ci mette dinanzi al livello glicemico dopo un'ora dal carico in soggetti dai 18 ai 79 anni. Dopo un'ora la glicemia presenta valori che ascendono progressivamente da 104.1 mg% (18-24 anni) a 178.7 mg% (75-79 anni).

Nel settore patologico, Kent e Leonards (1968) hanno studiato l'effetto della prova di Staub nelle varie età. I risultati dimostrano un aumento dei casi di diabete latente, proporzionale all'aumento dell'età: da 0.1% a 20-29 anni, fino a 20.0% a 80-89 anni.

I medesimi autori hanno ricercato la presenza del diabete clinico nei familiari di malati di diabete e in quelli di soggetti clinicamente sani. La percentuale dei diabetici nei consanguinei di diabetici va diminuendo con l'età, passando dal 64% a 20-29 anni al 18% a 90-99 anni. Invece, la percentuale dei diabetici nei consanguinei di non diabetici rimane prevalentemente uguale alle varie età. Noi riteniamo che questo sia dovuto al fatto che il tipo di malattia diabetica si ripete nella famiglia e al fatto contestuale che, tanto più la forma è grave, tanto più gli stress ambientali (specialmente l'alimentazione) sono in grado di rivelarla.

Questi reperti confortano la richiesta di un modello dinamico, nel senso che possono essere interpretati in base alla concezione che l'energia di stabilità che sostiene l'informazione specifica, si esaurisce progressivamente nel tempo.

Battendo la medesima strada, che è quella della genetica popolazionistica, noi abbiamo studiato i reperti ISTAT sui morti per diabete negli anni 1957-1966. Com'è

noto, la data della morte è correlata alla data d'insorgenza, e perciò abbiamo inteso di valutare la distribuzione nel tempo della data d'inizio. Se si fosse trattato di una sola distribuzione, avremmo trovato una sola curva interpolante, mentre i nostri dati richiedono, per essere interpolati, tre rami di curva: un primo fra la nascita e i 30 anni, un secondo per i dati fra i 30 e i 65 anni, e un terzo per i dati oltre i 65 anni. Questo corrisponde abbastanza bene alla descrizione della malattia, che i clinici inquadrano come diabete dell'infanzia, dell'età matura e della vecchiaia. Con ciò è dimostrato che esistono almeno tre subpopolazioni che presentano un genotipo diabetico certamente diverso dal punto di vista quantitativo dell'energia di stabilità del genotipo specifico normoglicemico, cioè dell'ergon. Puntando sull'aspetto noto, possiamo affermare che l'informazione del genotipo nel caso del diabete giovanile possiede un ergon (energia di stabilità) inferiore a quello del diabete dell'adulto, l'uno e l'altro inferiori all'ergon del diabete senile.

Queste osservazioni popolazionistiche servono anche per dare una base alle interpretazioni dei quadri ereditari familiari secondo il modello dinamico. Osserviamo anzitutto che forse in nessuna malattia più che nel diabete il modello statico ha dimostrato la sua insufficienza. Basti riportare quanto ne scrive McKusick (1966) nel suo recente Catalogo dell'eredità mendeliana nell'uomo:

« Benché l'importanza del fattore genetico nel diabete sia ovvia, il meccanismo ereditario è oscuro. Sono state avanzate ipotesi di recessività, di dominanza, e di meccanismo multifattoriale. Probabilmente esistono molteplici distinte entità sotto questo titolo. Nilsson (1964) sottolinea le difficoltà che si incontrano per distinguere l'eredità dominante da quella recessiva, quando la frequenza del gene è alta. Egli considera più verosimile l'eredità recessiva autosomica con una frequenza genica di circa 0.30 e una penetranza durante il decorso della vita di circa 70% per i maschi e 90% per le femmine. Una frequenza genica di circa 0.50 e una penetranza di 25-30% risulterebbe dai reperti che depongono per un'ipotesi di dominanza ».

Del pari è significativo questo giudizio, formulato da Barrai e Cann (1965) in sede di analisi dei dati di Simpson (1962) sul diabete giovanile:

« Questi dati sostengono l'ipotesi che il diabete mellito è trasmesso recessivamente in relazione ad un singolo locus. Però la bassa penetranza può riflettere espressioni combinate di geni relativi a molti loci. Si deve anche notare che i dati si accordano anche con l'eventualità di una trasmissione multifattoriale ».

La situazione è talmente complessa che l'eredità è certissima, ma il modello così inafferrabile che rappresenta un'interpretazione fabbricata su misura per il caso speciale, una tautologia, insomma, dell'affermazione iniziale che il diabete è ereditario, e non una chiave per risolvere il singolo meccanismo di trasmissione.

Nella malattia diabetica, più che in altre, è chiara la insufficienza del modello genealogico statico:

1) Perché i dati popolazionistici che abbiamo citato dimostrano la trasvarianza del reperto individuale che si presenta differente lungo l'arco della vita, in quanto passa dalla assenza alla presenza con segni preclinici e clinici diversi nella stessa persona secondo l'età. In termini di genetica formale si può dire che la penetranza e l'espressione del carattere aumentano con l'aumento dell'età; ma si tratta di locuzioni descrittive e prive di una motivazione che richiede, invece, di essere riferita al progressivo deperimento della stabilità del gene, cioè all'esaurimento dell'ergon e all'estinzione del chronon dell'informazione normoglicemica.

2) Perché l'ergon gametico varia analogamente e determina nei figli un ergon zotico che può essere differente nell'ordine della fratria. È molto significativo, sotto questo aspetto, che nei 223 casi di diabete giovanile raccolti da Simpson (1962), la media dei genitori corrisponda ai 60 anni e solo l'8% abbia meno di 40 anni.

La concezione e richiesta di un modello dinamico a integrazione del modello statico non infirma il principio dell'indipendenza dei caratteri e del meccanismo combinatorio di essi nel fenomeno riproduttivo, ma sottolinea la relatività del reperto statico relativo alla situazione clinica familiare, reperibile in un determinato momento, per conoscere le reali condizioni di un carico ereditario della malattia diabetica che evolve nel tempo. Il modello dinamico presume e assume le affermazioni fondamentali della genetica mendeliana, perché, avendo riferito ergon e chronon al gene, s'intende che questi caratteri mendelizzano, cioè si comportano secondo i principi dell'indipendenza e della combinazione dei caratteri, però nella sostanza e nella forma di una variabilità continua.

Mentre per altre malattie (ad esempio, le malformazioni) la situazione genetica è evidente e fissa, per cui il modello ereditario basato sull'alternativa del carattere (essere/ non essere) è definitivo e sufficiente, per il diabete la situazione non è tale. L'albero genealogico a due dimensioni non basta per rappresentare un fenomeno che ha tre dimensioni; in altre parole, esso serve a fissare la situazione genetica come appare in un determinato momento, ma richiede di essere considerato come il fotogramma di un film in movimento.

Perciò, a integrazione del modello genealogico che esprime uno status genetico familiare nel tempo, riteniamo necessaria la messa a punto di un modello che consista nella rappresentazione tridimensionale del carattere ricercato per ogni aspetto esplorabile nell'ambito della consanguineità, modello che permetta di rappresentare la curva di regressione dell'ergon e il tempo di estinzione del chronon.

Per riassumere, ci permettiamo di mettere una nota a piè di pagina all'eccellente articolo di Marigo (1970) di recente pubblicazione. L'autore ridisegna, con un'accuratezza di cui gli siamo grati, un nostro schema che riproduce ciò che pensiamo intorno al genotipo glicemico in condizioni di non diabete e di diabete. Il quadro grafico è perfetto (Fig. 1). Però il nostro pensiero relativo a questo quadro non è di un'eredità multifattoriale, ma di un'eredità monomera recessiva, dove il gene mutante è variamente colpito, cioè possiede un ergon residuo differente.

Nel nostro modello, infatti, lo status predisponente si realizza solo quando negli

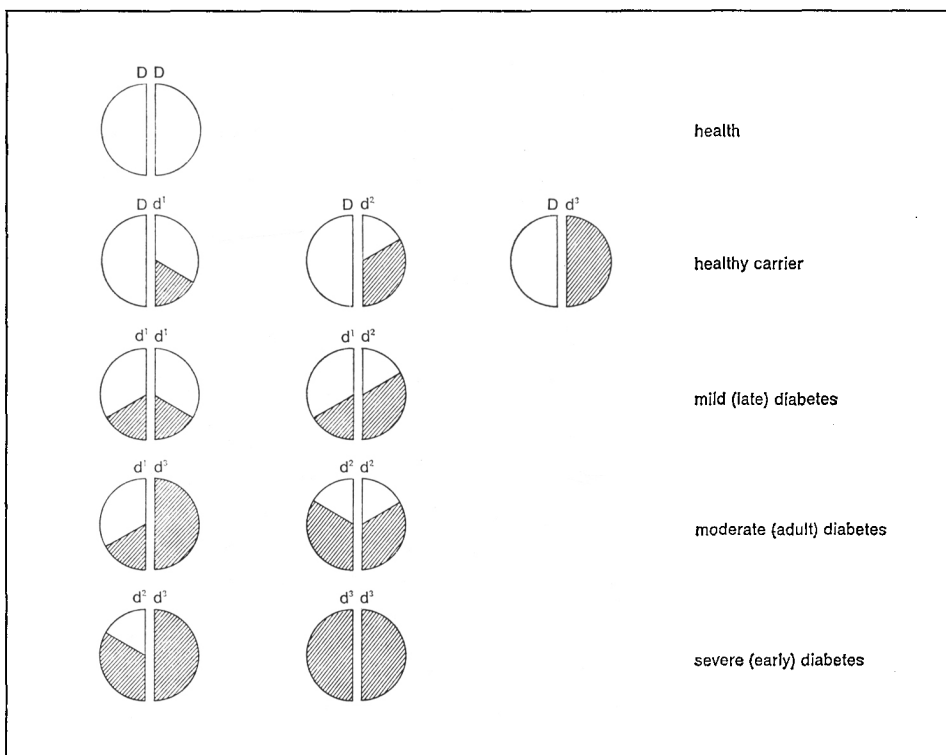


Fig. 1 - Gravità e tempo di insorgenza del diabete secondo l'ipotesi dell'ereditarietà multifattoriale. Ridisegnato da GEDDA e Coll.<sup>10</sup>.

Severity and onset age of diabetes according to the hypothesis of the multigenic heredity. Redrawn by GEDDA et al.<sup>10</sup>.

zigoti sono presenti contemporaneamente due geni entrambi mutati. Questi alleli sono identici da un punto di vista genetico-formale, in quanto mostrano una uguale mutazione qualitativa, e differiscono solo per grado di stabilità della informazione.

A seconda dell'entità dell'ergon residuo, e in misura inversamente proporzionale, la malattia diabetica farà la sua comparsa nella vita del paziente. Perciò le aree bianche rappresentano in qualche modo una misura della terza dimensione, vale a dire del periodo durante il quale il metabolismo dello zucchero può essere normale.

### Bibliografia

ANNUARIO DI STATISTICHE SANITARIE (1957-1966). Vols. III-XII, Roma.

BARRAI I., CANN H. M. (1965). Segregation analysis of juvenile diabetes mellitus. *J. Med. Genet.*, 2: 8.

KENT G. T., LEONARDS J. R. (1968). Analysis of tests for diabetes in 250,000 persons screened for diabetes, using finger blood after a carbohydrate load. *Diabetes*, 17: 274.



- MARIGO S. (1970). Attuali vedute sulla patogenesi del diabete mellito. *Acta Diabetol. Lat.*, **3**: 457-470.
- McKUSICK V. A. (1966). Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. The Johns Hopkins Press, Baltimore.
- NILSSON S. E. (1964). On the heredity of diabetes mellitus and its interrelationship with some other diseases. *Acta Genet. (Basel)*, **14**: 97-124.
- SIMPSON N. E. (1962). The genetics of diabetes: a study of 233 families of juvenile diabetics. *Ann. Hum. Genet.*, **26**: 1.
- US NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (1964). Glucose Tolerance of Adults. **11**: 2.

#### RIASSUNTO

L'introduzione dell'informatica nello studio delle malattie ereditarie, cioè la nascita della genetica medica informatica, segna una svolta nella storia della medicina.

L'informatica biologica è figlia, per un lato, della genetica molecolare e, per l'altro, della cibernetica. La prima consiste nella possibilità di cui ora disponiamo di studiare i fenomeni ereditari a livello degli acidi nucleici. La seconda, creata dall'uomo a servizio dell'automazione, riconosce se stessa in alcuni meccanismi fondamentali della biologia anche a livello molecolare.

L'informatica delle malattie ereditarie viene riferita ad un danno delle unità operative in azione per assicurare lo sviluppo e l'omeostasi dell'organismo. Il danno viene considerato dal punto di vista meccanicistico, ed a questa concezione la scuola romana aggiunge il concetto integrativo del danno energetico e cronologico.

Su queste basi viene impostata una moderna concezione della genetica del diabete. Per utilizzare in sede clinica questa interpretazione, viene rilevata l'insufficienza del modello genealogico statico e postulata l'introduzione di un modello dinamico che tenga nel dovuto conto la degradazione del genotipo normoglicemico nel tempo.

#### RÉSUMÉ

L'introduction de l'informatique dans l'étude des maladies héréditaires, c'est-à-dire la naissance de la génétique médicale informatique, marque un tournant dans l'histoire de la médecine.

L'informatique biologique est l'enfant de la génétique moléculaire et de la cybernétique. C'est la première qui nous a donné la possibilité d'étudier les phénomènes héréditaires au niveau des acides nucléiques, alors que la deuxième — créée par l'homme au service de l'automatisation — se reconnaît dans certains mécanismes fondamentaux de la biologie aussi bien au niveau moléculaire.

L'informatique des maladies héréditaires est référée à un dommage des unités opératives qui assurent le développement et l'homéostasie de l'organisme. A la conception mécaniste du dommage s'ajoute le nouveau concept complémentaire du dommage énergétique et chronologique.

Sur ces bases, une moderne conception de la génétique du diabète est formulée. L'insuffisance clinique du modèle généalogique, de nature statique, est soulignée, et l'introduction d'un modèle dynamique suggérée, qui tienne dûment compte de la dégradation du génotype normoglycémique dans le temps.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Einführung der Informatik in die Erforschung der Erbkrankheiten, d.h. also die Entstehung der informatischen Medizingenetik stellt einen Wendepunkt in der Geschichte der Medizin dar.

Die biologische Informatik stammt einerseits aus der Molekülgenetik und andererseits aus der Kybernetik. Erstere gewährt die Möglichkeit — über die wir nunmehr verfügen — die Erbvorgänge bereits bei den Nukleinsäuren zu studieren. Letztere, die vom Menschen im Dienste der Automatisierung erschaffen wurde — spiegelt sich in einigen ebenfalls auf Molekelebene stattfindenden Grundmechanismen der Biologie wieder.

Man nimmt an, dass ein Schaden der operativen Einheiten, deren Funktion die Entwicklung und Homöostasis des Organismus gewährleistet, die Informatik der Erbkrankheiten bedingt. Der Schaden wird vom mecha-

nizistischen Standpunkt aus betrachtet, und dieses Konzept wird von der römischen Schule noch dahingehend ergänzt, dass sie eine energetische und chronologische Integration des Schadens annimmt.

Auf dieser Basis wird eine neue Auffassung über die Vererbung des Diabetes ausgesprochen. Um diese Deutung klinisch auszuwerten, wird bemerkt, dass das statistische Erbmodell ungenügend ist, und es wird die Einführung eines dynamischen Erbmodells gefordert, welches der allmählichen Degradierung des normalen Blutzucker-Genotyps Rechnung trägt.

**Prof. LUIGI GEDDA**, Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italy.