

28. Ottobre

Diabete di tipo 1

Parte prima: Il paradossale lato oscuro dell' Insulina

*Non c'è miglior mezzo di sconcertare chi voglia sbalordirti
con paradossi sbardellati o con le più strane e bislacche proposte,
che fingere d'accettare quei paradossi come fossero
le verità più ovvie e quelle proposte come naturalissime e del caso.*

Luigi Pirandello,

Quaderni di Serafino Gubbio operatore, 1916/25

Premessa

Sono stati fatti *molto progressi* nella ricerca sul diabete di tipo 1. La sostituzione biologica della funzione delle isole è stata ottenuta con il [trapianto di pancreas](#) e con il [trapianto di isole](#). In futuro, le cellule staminali embrionali umane e/o le cellule staminali pluripotenti indotte potrebbero offrire una fonte potenzialmente illimitata di cellule per la sostituzione delle isole.

Un'altra potenziale strategia consiste nell'indurre una robusta replicazione delle cellule beta in modo da ottenere la [rigenerazione delle isole](#).

Gli interventi immunitari sono allo studio con la speranza di arrestare il processo del diabete di tipo 1 per [prevenire la malattia](#) o aiutare a [preservare la funzione](#) delle cellule beta.

La sostituzione meccanica della funzione delle cellule insulari comporta l'uso di [sistemi di infusione](#) di insulina controllati da sensori di glucosio.

Poiché tutte queste strade vengono tenacemente perseguite, *i titoli dei media spesso sopravvalutano il caso*, esaltando così ogni dato anticipo, che offre un'enorme speranza per i pazienti e le famiglie che cercano una cura per il **diabete di tipo 1**.

Spesso, tuttavia, viene enfaticamente descritto uno studio su animali o una sperimentazione pilota. La realtà è che la traduzione in prove di successo utili per gli esseri umani potrebbe non essere facilmente realizzabile.

Questo report e quello di domani discutono sia il [clamore](#) che le [speranze](#) nella ricerca sul diabete di tipo 1 partendo dal [paradosso dell'insulina](#)

Leonard Harrison del *Department of Medical Biology, University of Melbourne*



Studia da oltre trenta anni i *meccanismi immunoregolatori* alla base del **diabete di tipo 1 (T1D)** come un **“paradigma”** per la diagnosi preclinica, la previsione e la prevenzione delle malattie autoimmuni ed i meccanismi immuno-infiammatori nel diabete di tipo 2 (T2D).

Nel report [*The dark side of insulin: A primary autoantigen and instrument of self-destruction in type 1 diabetes.*](#) Harrison conclude

Paradossalmente, l'insulina è sia una "cura" che una potenziale "causa" del diabete di tipo 1, partecipando attivamente come autoantigene che guida la distruzione autoimmune delle cellule beta, lo strumento della sua stessa distruzione.

Quando fu scoperta l'insulina, fu salutata come la cura per una malattia che divenne nota come **diabete di tipo 1**. Nessuno avrebbe potuto immaginare che 100 anni dopo, la cura sarebbe stata vista come **un contributo alla sua stessa distruzione**. L'evidenza che l'insulina sia un autoantigene primario che guida la distruzione autoimmune delle cellule beta si basa fortemente su studi di intervento nel *modello murino NOD* del diabete di tipo 1, poiché non è possibile testare direttamente alcuni postulati di causalità nell'uomo.

Tuttavia, la regolazione genetica *dell'espressione dell'insulina* nell'uomo, la comparsa precoce *dell'autoimmunità dell'insulina* e il suo alto valore predittivo nel **diabete di tipo 1** infantile classico e altri parallelismi con il **diabete autoimmune** ei topi *NOD*, suggeriscono che l'insulina è un autoantigene patogeno primario nel diabete di tipo

Dalla sua scoperta 100 anni fa, *l'insulina, come "cura"* per il **diabete di tipo 1**, ha salvato la vita di innumerevoli individui. Con l'avanzare del secolo e il riconoscimento della *natura autoimmune* del diabete di tipo 1, è emerso un lato oscuro dell'insulina.

In particolare *l'autoimmunità* all'insulina è risultata essere un marker precoce di rischio per il **diabete di tipo 1** nei bambini piccoli.

Nell'uomo, non è chiaro se l'autoimmunità all'insulina sia principalmente dovuta a un difetto nella cellula beta stessa o un'attivazione immunitaria disregolata. Al contrario, può essere secondario al danno alle cellule beta da un agente ambientale (p. es., virus).



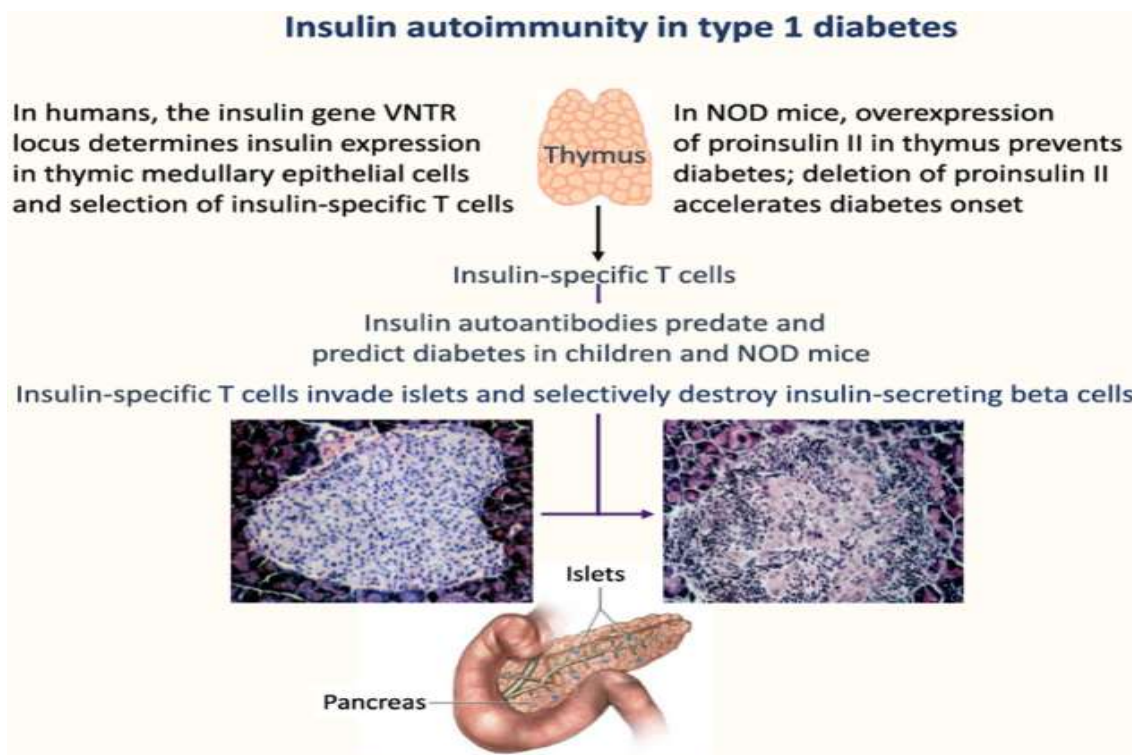
	NOD mouse	Human
Pre-clinical stage with insulin autoimmunity	Yes	Yes
Genetic susceptibility		
MHC class II β57 non-Asp	Yes (I-Ag⁷)	Yes (HLA DQ8)
Polygenic non-MHC	Yes	Yes
Environment influences gene penetrance	Yes	Yes
Disease transmission via bone marrow	Yes	Yes
Mononuclear cell infiltration of islets (insulinitis)	Marked	Moderate
Autoantigens:		
(Pro)insulin	Yes	Yes
GAD	Yes	Yes

Il topo NOD condivide le caratteristiche con il diabete di tipo 1 dell'infanzia umana.

Tuttavia, studi diretti e interventistici su modelli murini di diabete di tipo 1 con diabete non obeso (NOD) indicano un ruolo critico per la (pro)insulina come *autoantigene primario* che guida la patologia delle cellule beta.

In base al *postulato di Koch* per la patogenicità di un agente infettivo numerose evidenze propendono per un ruolo patogeno della (pro)insulina come *autoantigene* nel diabete di tipo 1, particolarmente applicabile al modello murino NOD.

Le prove negli esseri umani, tuttavia, rimangono circostanziali.



Poiché la (pro)insulina è un bersaglio dell'autoimmunità nel diabete di tipo 1, viene valutata la sua applicazione come strumento terapeutico per suscitare la tolleranza immunitaria antigene-specifica.

Harrison ed il suo team studiano i meccanismi immunoregolatori alla base del diabete di tipo 1 (T1D) come **“paradigma”** per la diagnosi preclinica, la previsione e la prevenzione delle malattie autoimmuni ed i meccanismi immuno-infiammatori nel diabete di tipo 2 (T2D).

Dopo aver dimostrato il primato dell'insulina come autoantigene che guida la distruzione delle cellule beta pancreatiche nel T1D e la sua applicazione come strumento terapeutico per indurre cellule T regolatorie anti-diabetogeniche, **Harrison** sta conducendo una serie di studi per determinare se un *vaccino insulinico nasale* possa prevenire T1D negli esseri umani.

Per comprendere meglio le interazioni ambiente-gene nel T1D, sta attualmente conducendo studi sul microbioma, sul metaboloma, sull'epigenoma e sull'assetto immunitario delle madri durante la gravidanza e sui loro bambini a rischio di T1D durante la prima infanzia.

Recentemente, ha descritto un nuovo meccanismo di immunoregolazione in base al quale il **CD52** solubile, rilasciato dalle cellule T attivate, sopprime altre cellule T e cellule immunitarie innate attraverso le vie del *recettore Siglec*. Il potenziale terapeutico di CD52-Fc è attualmente allo studio.

Insieme a **Ilya Banakh** non solo ha identificato e isolato **cellule staminali** da pancreas adulto, ed hanno sviluppato una tecnica per guidare queste **cellule staminali** a diventare **cellule produttrici di insulina** che possono secernere **insulina** in risposta al glucosio.



Harrison ha affermato che le cellule produttrici di insulina erano state precedentemente generate da cellule del pancreas adulto con proprietà "*simili alle cellule staminali*". *"Ma ciò che il dottor Banakh ha fatto è individuare la cellula di origine delle cellule produttrici di insulina e ha dimostrato che il numero di queste cellule e la loro capacità di trasformarsi in cellule produttrici di insulina aumenta in risposta alla lesione del pancreas. Questo è eccitante, perché significa che il potenziale per rigenerare le cellule produttrici di insulina è presente in tutti noi, anche da adulti"*,

A lungo termine il team di Melbourne ora spera che le persone con **diabete di tipo 1** possano essere in grado di rigenerare le proprie **cellule produttrici di insulina**. Ciò significherebbe che potrebbero produrre la propria insulina e riprendere il controllo dei livelli di glucosio nel sangue, curando il diabete. *Naturalmente, questa strategia funzionerà solo se riusciamo a escogitare modi per superare l'attacco immunitario alle cellule produttrici di insulina, che in primo luogo causa il diabete"* afferma convinto il professor Harrison.

Considerazioni paradossali

I paradossi, lungi dal distruggere l'universo, come pensava il protagonista di *Ritorno al futuro II*, si limitano ad imbarazzare il pensiero con la loro caratteristica essenziale: di essere argomenti sorprendenti, perché poco probabili ma molto credibili, o molto probabili ma poco credibili come nel caso dell'insulina

Il paradosso non è che la verità portata all'esagerazione. Chi si trova di fronte al paradosso, si espone alla realtà, è nel paradosso che appare la realtà. (Friedrich Dürrenmatt). Come vedremo domani.

To be continued ...

Lectture consigliate

Nakayama M. **Insulin as a key autoantigen in the development of type 1 diabetes**. Diabetes Metab Res Rev. 2011 Nov;27(8):773-7.

Il diabete di tipo 1 è una malattia autoimmune mediata dai linfociti T contro le cellule beta del pancreas. Le cellule T prendono di mira vari antigeni come l'insulina, la cromogranina A, la decarbossilasi dell'acido glutammico e la proteina correlata alla subunità catalitica della glucosio-6-fosfatasi specifica dell'isolotto. L'eliminazione dell'insulina previene drasticamente il diabete nel modello murino diabetico

non obeso (NOD) e la risposta all'insulina si verifica prima di quella ad altri antigeni. Questi risultati suggeriscono che l'insulina è un antigene bersaglio nella fase iniziale della malattia ed è probabile che sia essenziale per causare l'autoimmunità anti-isole nei topi NOD. In questa recensione, si discute se l'insulina è veramente essenziale ed è solo il singolo autoantigene essenziale per i topi NOD e potenzialmente per l'uomo. Sebbene il principio ultimo sia ancora oggetto di discussione, è certo che la risposta dei linfociti T all'insulina è un importante punto di controllo per lo sviluppo del diabete di tipo 1 nei topi NOD. Date le molteplici somiglianze tra il diabete dei topi NOD e l'uomo, prendere di mira l'insulina e le cellule T insulino-reattive può fornire opportunità per sviluppare solide immunoterapie.

Oling V et al. [Autoantigen-specific memory CD4+ T cells are prevalent early in progression to Type 1 diabetes](#). Cell Immunol. 2012;273(2):133-9.

Le cellule T CD4(+) autoreattive contribuiscono alla distruzione delle cellule beta che producono insulina nel diabete di tipo 1 (T1D). Utilizzando tetrameri di classe II MHC, è stata analizzata la frequenza delle cellule T CD4(+) specifiche GAD65- (274-286; 555-567) e insulina- (A1-15; A6-21) in 31 bambini con T1D, 65 multipli bambini positivi agli autoanticorpi e 93 controlli HLA e di pari età. In un gruppo più piccolo di bambini sono state studiate le risposte dei linfociti T di origine memoria agli stessi autoantigeni. Abbiamo osservato una risposta maggiore al GAD65 555-567 nei bambini positivi agli autoanticorpi rispetto ai controlli (P=0,017). Le risposte delle cellule T di memoria a GAD65 555-567 erano più frequenti tra i pazienti con T1D (P=0,025) e positivi agli autoanticorpi (P=0,054), mentre tutti i controlli erano negativi (n=28). In sintesi,

Tan S et al. [Type 1 diabetes induction in humanized mice](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Oct 10;114(41):10954-10959.

C'è un bisogno urgente e insoddisfatto di modelli umanizzati in vivo del diabete di tipo 1 per studiare l'immunopatogenesi e l'immunoterapia, e in particolare la terapia antigene-specifica. Il trasferimento dei linfociti del sangue del paziente a topi immunodeficienti è associato alla reattività xenogenica del trapianto contro l'ospite che complica la valutazione dell'autoimmunità. Modelli migliorati potrebbero identificare quali cellule T umane avviano e partecipano alla distruzione delle cellule beta e aiutano a definire gli autoantigeni delle isole bersaglio critiche. Sono stati usati topi umanizzati (hu-topi) contenenti robusti repertori immunitari umani privi di reattività xenogenica trapianto contro ospite per rispondere a questa domanda. Hu-topi costruiti mediante trapianto di HLA-DQ8 + timo fetale umano e CD34 + cellule in topi immunodeficienti transgenici HLA-DQ8 hanno sviluppato iperglicemia e diabete dopo il trasferimento di HLA-DQ8/insulina-B:9-23 (InsB:9-23) specifico del recettore delle cellule T (TCR) autologo che esprime CD4 + T umano cellule e immunizzazione con InsB:9-23. La sopravvivenza delle cellule T umane infuse dipendeva dal sistema immunitario umano autologo preesistente e l'infiltrazione pancreatica da parte di cellule T CD3 + umane e l'insulite sono state osservate negli hu-topi diabetici, a condizione che le loro isole fossero stressate dalla streptozotocina. Questo studio si adatta al postulato di Koch per la patogenicità, dimostrando un ruolo patogeno del CD4 + autoreattivo delle isole. Risposte delle cellule T nell'induzione del diabete di tipo 1 nell'uomo, sottolinea il ruolo delle cellule beta bersaglio nel loro destino immunologico e dimostra la capacità di avviare la malattia con le cellule T, riconoscendo l'epitopo InsB:9-23 in presenza di isole infiammazione. Questo modello preclinico ha il potenziale per essere utilizzato negli studi sulla patogenesi del diabete di tipo 1 e per testare interventi terapeutici clinicamente rilevanti.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 28 ottobre Il "COVID-19 lungo" dei ricercatori

Robert Musil diceva che non è vero che il ricercatore insegue la verità, è la verità che insegue il ricercatore. Questo "schizofrenico girotondo" si è magicamente interrotto con questa pandemia. Pandemia ha portato a un'impennata della ricerca sul COVID-19, ma ha gravemente interrotto altri campi: chiudendo i laboratori,

limitando i viaggi per motivi di studio, e lasciando lo sterminato popolo di ricercatori precari, che lottano per lavorare, quasi sempre senza un'adeguata assistenza per le loro famiglie.

La “valanga di studi (?) sulla pandemia” indica che la produttività delle giovani ricercatrici mamme (ce ne sono) impegnate in una ricerca “no covid” è rallentata durante la pandemia in misura maggiore rispetto ai loro colleghi maschi. Una indagine su un'ampia fetta della comunità scientifica pubblicata oggi su Nature Communications rivela che le conseguenze potrebbero essere avvertite negli anni a venire perché molti ricercatori, in particolare donne e persone con bambini piccoli da accudire h24, non sono stati in grado di avviare nuovi progetti di ricerca nel 2020.

Il team di Dashun Wang della Northwestern University che ha ideato l'inchiesta, ha intervistato 7000 investigatori principali con sede negli Stati Uniti e in Europa a gennaio, ponendo una serie di domande per valutare come sia andata la loro ricerca e i risultati complessivi del 2020 rispetto al 2019. Gli intervistati che non hanno condotto ricerche COVID-19 hanno riportato un calo del numero di documenti che hanno pubblicato (-9%) e manoscritti presentati (-15%) a riviste scientifiche impegnate a contenere il fiume di articoli sulla pandemia (secondo l'OMS circa 350.000 in un anno). Ma il calo più evidente è arrivato prima nella pipeline di ricerca, poiché c'è stata una diminuzione del 36% nell'avvio dei progetti. Le ricercatrici ed i ricercatori con bambini di età pari o inferiore a 5 anni sono stati particolarmente colpiti, poiché hanno avviato un minor numero di progetti rispetto ad altri scienziati.

Questo sono gli effetti di lavorare in un contesto dove prevale il “pubblica o perisci” in cui è normale temere fortemente per il proprio precario posto di lavoro strettamente connesso al numero ed alla qualità delle pubblicazioni prodotte. I risultati dell'inchiesta sono “implacabili” e dovrebbero informare le politiche progettate per supportare le carriere dei ricercatori colpiti dalle interruzioni della pandemia. Oltre a offrire estensioni di mandato, ad esempio, le istituzioni potrebbero supportare meglio l'assistenza all'infanzia, offrire rilasci di insegnamento, finanziare sovvenzioni che supportano nuove collaborazioni e progetti di ricerca. Wang in un precedente lavoro aveva dimostrato che i ricercatori hanno dedicato alla ricerca sette ore in meno rispetto al solito durante le prime settimane della pandemia.

In particolare le “ricercatrici mamme” con bambini piccoli hanno registrato le maggiori diminuzioni delle ore del lavoro. Ovviamente i ricercatori, il cui lavoro dipendeva da esperimenti sensibili al tempo o dall'accesso fisico a uno spazio di laboratorio, come quelli delle scienze biologiche o chimiche, sono stati colpiti più gravemente di quelli di matematica, statistica o altre discipline. Nel nuovo studio, il team di Wang non ha rilevato la stessa variazione tra le discipline. Nessun campo scientifico è stato immune al numero ridotto di nuovi progetti. Tuttavia è anche emerso un barlume di buone notizie: a gennaio, il tempo di ricerca era quasi tornato ai livelli prepandemici, poiché gli intervistati hanno riferito di lavorare alla ricerca solo 2 ore in meno a settimana rispetto al solito. Agli intervistati non è stato chiesto di fornire dettagli su ciò che ha impedito il decollo di nuovi progetti.

Questo dato potrebbe riflettere un minor numero di nuove collaborazioni attivate, un minor numero di nuove domande di sovvenzione presentate o un indicatore di un minor numero di nuovi studenti laureati o specializzandi che entrano nel mondo della ricerca. Generalmente occorrono 3 anni o più perché ...

(per continuare vai all'originale)