

NUOVE PROSPETTIVE PER IL TRAPIANTO DI ISOLE PANCREATICHE

F. BERTUZZI, A. SECCHI

Dipartimento di Medicina, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Il ripristino di una fisiologica e stabile funzione endocrino-pancreatica rappresenta il traguardo ultimo della terapia del diabete di tipo 1. Per il raggiungimento di questo ambizioso obiettivo nell'ultimo decennio diverse strategie sono state proposte, tra le quali il trapianto di pancreas e quello di isole pancreatiche. Il limite di queste procedure è tuttavia rappresentato dalla necessità di intraprendere indefinitamente una terapia immunosoppressiva, i cui effetti collaterali non ne giustificano al momento l'utilizzo in tutti i pazienti diabetici: ricordiamo a titolo di esempio i dati presenti in letteratura che indicano una incidenza cumulativa del 14% di neoplasie entro 10 anni dal trapianto (1). Per questo l'indicazione al trapianto di pancreas e di isole è stata posta fino ad ora solo per quei pazienti diabetici di tipo 1 in trattamento immunosoppressivo per un precedente o concomitante trapianto di organo.

Il trapianto di isole è stato a lungo caratterizzato da una bassa percentuale di successo, espresso sia in termini di insulino-indipendenza (8% dei casi a un anno) sia in termini di ripristino di un minimo di secrezione (31% dei casi con C-peptide >0,5 ng/ml a un anno) (2). Tra le cause di fallimento si riconoscono la incostante qualità e insufficiente quantità di isole trapiantate, la risposta infiammatoria nel sito di impianto, la inadeguatezza delle terapie di immunosoppressione per il controllo della reazione di rigetto e della possibile riaccensione del processo di autoimmunità.

Il trapianto di isole d'altra parte si presenta come una procedura molto attraente per la semplicità di intervento, che in definitiva consiste in una infusione di preparato cellulare in corso di angiografia portale con sola anestesia locale, per la bassa incidenza di complicanze, per la ripetibilità nello stesso soggetto, per le possibili manipolazioni del preparato prima del trapianto (immunomodulazione, micro/macro-incapsulazione, criopreservazione). Per queste ragioni negli ultimi anni molta attenzione è stata posta alle strate-

gie per migliorare il successo clinico del trapianto di isole: la stessa Juvenile Diabetes Foundation, la principale organizzazione non profit degli Stati Uniti che finanzia la ricerca sul diabete, ha identificato recentemente il trapianto di isole come un'area di interesse primario.

E finalmente i risultati ottenuti negli ultimi due anni sembrano avere premiato gli sforzi compiuti dai tanti ricercatori impegnati in quest'area: la percentuale di successo del trapianto di isole è infatti migliorata progressivamente fino ad arrivare al 100% nella serie più recente del gruppo di Edmonton in Canada, come riportato nel recente lavoro pubblicato sul prestigioso *New England Journal of Medicine* (3). Diversi sono stati i cambiamenti introdotti dal gruppo canadese nella procedura di isolamento e trapianto, come l'eliminazione di proteine di origine animale dalle soluzioni usate per l'isolamento, l'eliminazione di una fase di coltura pre-trapianto e soprattutto l'adozione di un nuovo schema di terapia immunosoppressiva. Questo trattamento, che evita l'uso di steroidi e ciclosporina (due farmaci ritenuti diabetogeni) e che si basa sulla associazione di tacrolimus (FK506) a basse dosi e sirolimus (rapamicina), insieme con un iniziale trattamento di due mesi con anticorpi anti-recettore dell'interleuchina 2, è risultato in grado di prevenire sia il rigetto, sia la riattivazione della risposta autoimmune (3). Naturalmente il follow up al momento è ancora troppo breve per una sicura conferma di questo dato, ma i risultati sono in ogni caso di straordinaria importanza perché dimostrano per la prima volta che il trapianto di isole può avere una elevata probabilità di successo, al pari del trapianto di organi solidi come il rene, il fegato e lo stesso pancreas.

L'interesse suscitato da questo lavoro è stato tale che i National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti hanno finanziato un trial multicentrico che coinvolge 9 centri in tutto il mondo (6 negli Stati Uniti, 3 in Europa tra cui Giessen in Germania, Ginevra in Svizzera, Milano in Italia) per verificare la riproducibi-

lità dei dati ottenuti dal gruppo canadese e stabilire se siamo giunti o meno a una svolta cruciale nella terapia del diabete di tipo 1. Nell'attesa dei risultati di questo trial multicentrico, alcune considerazioni possono tuttavia già essere fatte: la prima è che il successo del gruppo canadese ha confermato che il trapianto di isole può normalizzare l'omeostasi glucidica in un gruppo selezionato di pazienti; la seconda è che l'elevata percentuale di successo raggiunta, unitamente al trattamento immunosoppressivo meno aggressivo rispetto al passato, consentono di allargare l'indicazione al trapianto di isole anche a pazienti diabetici non in trattamento immunosoppressivo per un precedente o concomitante altro trapianto. Candidati ideali sono quei casi caratterizzati da accentuata instabilità metabolica, con frequenti episodi di ipoglicemia alternata a chetoacidosi, oppure con complicanze diabetiche rapidamente progressive nonostante un controllo metabolico al meglio delle terapie convenzionali.

Per contro, numerosi sono i quesiti cui nel prossimo futuro occorrerà dare una risposta:

- in primo luogo la reale durata della funzione del trapianto, anche se la possibilità di ripetere il trapianto nello stesso ricevente potrebbe ovviare in parte questo problema;
- la necessità di trapiantare preparazioni da più pancreas nello stesso ricevente fa emergere il problema della scarsità di organi a fronte di un numero sempre più crescente di potenziali riceventi. A questo proposito i recenti dati sulla possibilità di ottenere beta cellule dalle cellule duttali della porzione esocrina del pancreas (4), che attualmente vengono scartate durante le procedure di isolamento, potrebbe nei prossimi anni incrementare la massa beta cellulare ottenibile da un singolo organo;
- gli effetti a lungo termine della terapia immunosoppressiva. Pur in presenza di una nuova strategia che si presenta meno tossica per il ricevente, la

necessità di farmaci immunosoppressori *ad vitam* di cui non sono ben noti gli effetti induce cautela nel proporre questo trapianto a tutti i pazienti affetti da diabete di tipo 1;

- l'elevato tecnicismo e i costi della procedura di preparazione delle isole. Attualmente questa procedura permette di avere buoni risultati solo se condotta in laboratori con una lunga esperienza.

Nei prossimi mesi, con la auspicabile conferma e riproducibilità dei dati ottenuti a Edmonton, e con i primi risultati dei protocolli per l'induzione di tolleranza, si potranno avere indicazioni sulla reale potenzialità di questo trattamento per i pazienti affetti da diabete di tipo 1.

Bibliografia

1. Secchi A, Caldara R, La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V: Cardiovascular disease and neoplasm after pancreas transplantation. *Lancet* **352**, 9121, 1998
2. Brendel MD, Hering BJ, Schultz AO, Bretzel RG: International Islet Transplant Registry. *Newsletter* **8**, 1999
3. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* **343**, 230-238, 2000
4. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir G, Tatarkiewicz K, Ho-Song K, Sharma A, O'Neil J: *In vitro* cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *P Natl Acad Sci USA* **97**, 7999-8004, 2000

Corrispondenza a: Dott. Federico Bertuzzi, Divisione di Medicina, Istituto Scientifico San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano

Pervenuto in Redazione il 3/1/2001 - Accettato per la pubblicazione il 9/1/2001