

La Ricerca in Italia

Alterazioni di reclutamento, sopravvivenza e proliferazione delle cellule progenitrici di origine midollare a livello di ulcere diabetiche a lenta guarigione nel topo

Albiero M, Menegazzo L, Boscaro E, Agostini C, Avogaro A, Fadini GP

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova

Diabetologia 2011;54:945-53

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il diabete mellito determina un ritardo nella guarigione delle ulcere cutanee e i meccanismi responsabili di questo fenomeno non sono del tutto chiari.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Le cellule progenitrici di origine midollare, che possono differenziarsi in cellule endoteliali, contribuiscono ai processi di guarigione delle ulcere.

Sintesi dei risultati ottenuti

Utilizzando un modello di tracciamento genetico mediante proteina fluorescente è stato possibile definire il contributo delle cellule progenitrici all'interno del tessuto di granulazione di ulcere cutanee in topi diabetici e non. Abbiamo osservato una significativa riduzione del reclutamento e della proliferazione di cellule midollari a livello delle ulcere diabetiche e una riduzione della loro differenziazione endoteliale. Si osservava invece un aumento dell'apoptosi di tali cellule.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

È stata così identificata e caratterizzata una nuova alterazione cellulare presente nelle ulcere diabetiche a lenta guarigione.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sarà quindi necessario valutare se la stimolazione delle cellule progenitrici è in grado di promuovere la guarigione delle ulcere diabetiche.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non vi sono ricadute immediate per la pratica clinica, ma sono già stati effettuati alcuni studi clinici di terapia cellulare delle ulcere diabetiche ischemiche, con risultati promettenti. I nostri dati forniscono le basi sperimentali per tali studi di intervento.

La terapia con calcitriolo non ha effetti protettivi sulla funzione beta-cellulare di pazienti con diabete di tipo 1 di recente insorgenza (IMDIAB XIII)

Bizzarri C¹, Pitocco D², Napoli N³, Di Stasio E², Maggi D³, Manfrini S³, Suraci C⁴, Cavallo MG⁵, Cappa M¹, Ghirlanda G², Pozzilli P³; IMDIAB Group

¹Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma;

²Diabetologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

³Area di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico, Roma; ⁴Diabetologia, Ospedale "Sandro Pertini", Roma;

⁵Dipartimento di Medicina Interna, Università "Sapienza", Roma

Diabetes Care 2010;33:1962-3

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È dimostrato che la vitamina D esercita effetti immunomodulatori nella prevenzione e nella soppressione dei processi autoimmuni, il che ha suggerito che essa possa svolgere un ruolo anche nella patogenesi del diabete di tipo 1 (T1D). Abbiamo effettuato un trial in doppio cieco con vitamina D (calcitriolo: 0,25 µg/die per via orale *versus* placebo) su soggetti tra gli 11 e i 35 anni di età, con T1D di recente insorgenza e significativa riserva beta-cellulare (C-peptide > 0,25 nmol/L).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Nell'animale geneticamente a rischio di diabete (topo NOD) l'incidenza di malattia si riduce con la somministrazione di vitamina D, quando il trattamento viene iniziato precocemente. Uno studio finlandese ha dimostrato che i bambini trattati con 2000 IU/die di vitamina D nel primo anno di vita, hanno un rischio successivo di sviluppare T1D significativamente più basso, rispetto a quelli che ne assumono una quantità minore. I livelli plasmatici di vitamina D sono inoltre stati descritti come mediamente ridotti nei pazienti con T1D all'esordio.

Sintesi dei risultati ottenuti

All'entrata nello studio il 47% dei pazienti analizzati presentava un deficit di vitamina D, con livelli plasmatici inferiori a 20 ng/ml.

A 6, 12 e 24 mesi, l'emoglobina glicata e il fabbisogno insulinico nei pazienti trattati con calcitriolo non differivano significativamente da quelli dei pazienti trattati con placebo. La riserva beta-cellulare residua (C-peptide) mostrava un progressivo decadimento in entrambi i gruppi, senza differenze significative.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Il deficit di vitamina D si è confermato relativamente frequente nei soggetti con T1D di recente insorgenza. La supplementazione con vitamina D (calcitriolo) non sembra però avere effetti positivi sul mantenimento della funzione beta-cellulare residua, sul fabbisogno insulinico e sul controllo glicometabolico.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studi più ampi saranno necessari per analizzare quali fattori influenzino l'assorbimento e il metabolismo della vitamina D nel soggetto con T1D, allo scopo di stabilire se il deficit di vitamina D possa avere un ruolo nella patogenesi della malattia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

L'effetto protettivo della vitamina D somministrata nel primo anno di vita sul rischio successivo di sviluppare T1D, potrebbe essere legato a un effetto modulante-inibitorio sull'innescamento del processo autoimmune, mentre dopo l'esordio della malattia essa non indurrebbe più alcun beneficio. Se studi più ampi lo confermeranno, la supplementazione con vitamina D potrebbe essere proposta precocemente ai soggetti identificati come geneticamente a rischio di T1D.

Una nuova strategia terapeutica in grado di abrogare l'autoimmunità e di regolare l'alloimmunità nel topo NOD

Vergani A^{1,2}, D'Addio F¹, Jurewicz M¹, Petrelli A^{1,2}, Watanabe T¹, Liu K³, Law K⁴, Schuetz C⁵, Carvello M^{1,2}, Orsenigo E², Deng S⁵, Rodig SJ⁴, Ansari JM¹, Staudacher C², Abdi R¹, Williams J⁶, Markmann J⁵, Atkinson M⁷, Sayegh MH¹, Fiorina P^{1,2}

¹Transplantation Research Center, Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ³Division of Pulmonary Medicine, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁴Department of Pathology, Division of Hematopathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; ⁵Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ⁶Genzyme, Cambridge, Massachusetts; ⁷Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida

Diabetes 2010;59:2253-64

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Scopo del lavoro è stato quello di investigare nuove strategie immunologiche (caratterizzate da un'ampia trasferibilità clinica) da utilizzare nella cura del diabete di tipo 1. In particolare, il nostro approccio prevedeva l'uso combinato di ATG e CTLA-Ig, che si dimostrava in grado di bloccare l'auto- e l'alloimmunità.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

A oggi la terapia immunosoppressiva ha reso insulino-indipendente un numero di pazienti risibile, questo impone uno sforzo enorme per trovare delle terapie immunosoppressive che siano in grado di curare il diabete di tipo 1.

Sintesi dei risultati ottenuti

Isole di topo BALB/c venivano trapiantate in topi NOD iperglicemici con una copertura immunosoppressiva basata sull'uso prolungato di mATG+CTLA4-Ig, il quale si mostrava in grado di prolungare la sopravvivenza del trapianto rispetto ai topi non trattati (sopravvivenza media del trapianto: 54 vs 8 giorni, $p = 0,0001$). L'analisi immunologica dei topi trattati rivelava una completa abrogazione della risposta autoimmune e un'importante down-regolazione della risposta alloimmune. Il sorprendente effetto veniva confermato in topi NOD con recente insorgenza di diabete i quali revertivano nel 100% dei casi quando trattati con ATG+CTLA4-Ig.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

I risultati ottenuti ci hanno consentito di definire uno standard terapeutico in grado di garantire la completa abrogazione dell'autoimmunità e la profonda down-regolazione della alloimmunità. Da qui partiamo per la fase definitiva: trovare una cura che sia trasferibile in clinica per il diabete di tipo 1.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La fase successiva di questa ricerca è quella di capire perché dopo 60-70 giorni i topi rigettano e non diventano tolleranti e in che modo si può ottenere la tolleranza definitiva. Strategie ulteriori mirano ad aggiungere altre strategie mirate ad ATG+CTLA4-Ig.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Certamente il nostro lavoro presenta delle importanti ricadute nella pratica clinica, infatti stiamo presentando un'applicazione per uno studio clinico nella popolazione di pazienti con recente insorgenza di diabete.