

Rispetto al placebo, la somministrazione orale giornaliera di insulina ad alto dosaggio ha indotto una risposta immunitaria, senza provocare ipoglicemia, in un gruppo di bambini ad alto rischio di diabete di tipo 1. È questo il risultato principale dello studio pre-POINT, pubblicato da poco sul Journal of the American Medical Association (Jama).

"Il fattore scatenante delle risposte immunitarie che causano le malattie autoimmuni sono spesso poche proteine ben definite. Ciò ha portato all'impegno sperimentale di terapie antigene-specifiche per prevenire, stabilizzare, o far regredire malattie immuno-correlate" scrivono nel loro articolo Ezio Bonifacio, del DFG Center for Regenerative Therapies Dresden presso la Technische Universität di Dresda, e gli altri autori .

Quest'approccio ha dato i suoi frutti in condizioni come le allergie e la sclerosi multipla, ma non ancora nel diabete di tipo 1.

Nei pazienti asintomatici, il diabete di tipo 1 può essere rilevato in base alla presenza di autoanticorpi contro le isole pancreatiche che si sviluppano nei bambini. Secondo quanto riferito dagli autori nell'introduzione, una terapia antigene-specifica basata sull'impiego dell'insulina prima dello sviluppo di questi autoanticorpi può contribuire a stimolare le risposte immunitarie che prevengono lo sviluppo dell'autoimmunità e il successivo sviluppo del diabete di tipo 1 nei bambini che sono geneticamente a rischio.

In modelli animali, l'insulina orale ha mostrato di ridurre lo sviluppo del diabete. Per valutare se sia in grado di innescare una risposta immunitaria protettiva anche negli esseri umani, Bonifacio e i colleghi hanno effettuato lo studio pre-POINT, un trial clinico di fase I/II, randomizzato, controllato e in doppio cieco, nel quale sono stati coinvolti 25 bambini che non presentavano autoanticorpi anti-isolotti pancreatici, di età compresa tra 2 e 7 anni, con una storia familiare di diabete di tipo 1 e un genotipo a rischio; 15 bambini sono stati trattati con varie dosi di insulina per via orale e 10 con un placebo una volta al giorno per un periodo compreso tra 3 e 18 mesi.

Lo studio è stato effettuato dal 2009 al 2013 in Germania, Austria, Regno Unito e Stati Uniti.

Gli autori hanno valutato la risposta immunitaria all'insulina misurando le IgG nel siero e le IgA nella saliva che si legano all'insulina e le risposte proliferative all'insulina delle cellule T CD4+.

I ricercatori hanno osservato risposte immunitarie in due dei 10 bambini trattati con il placebo (20%), uno dei sei trattati con 2,5 mg di insulina (16,7%), uno dei sei trattati con 7,5 mg di insulina (16,7%), due dei sei trattati con 22,5 mg di insulina (33,3%) e cinque dei sei trattati con 67,5 mg di insulina (83,3%; $P = 0,02$).

Inoltre, dopo il trattamento con insulina orale, le cellule T responsive all'insulina hanno mostrato caratteristiche delle cellule T regolatorie. Non ci sono stati casi di ipoglicemia e non sono state evidenziate risposte IgE all'insulina, né autoanticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico o l'antigene 2 associato all'insulinoma o casi di diabete.

“È la prima volta che vediamo una qualsivoglia risposta da parte del sistema immunitario all’insulina somministrata per via orale nei bambini” ha detto Bonifacio in un’intervista.

Complessivamente, sono stati segnalati 67 eventi avversi in 12 bambini trattati con insulina e 35 nei 10 bambini trattati con placebo. L’incidenza e la tipologia degli eventi avversi non sono sembrate diverse nei due gruppi.

"Lo studio pilota pre-POINT ha dimostrato che la somministrazione orale giornaliera di 67,5 mg di insulina a bambini sani geneticamente a rischio, ma senza segni di autoimmunità contro gli isolotti, ha indotto una risposta immunitaria senza provocare ipoglicemia. La risposta immunitaria osservata nei bambini trattati con insulina non ha mostrato le caratteristiche tipicamente associate al diabete di tipo 1" scrivono i ricercatori.

Bonifacio e i colleghi concludono che i loro risultati giustificano l’esecuzione di un trial di fase III per determinare se l’insulina per via orale possa prevenire la formazione di autoanticorpi o lo sviluppo del diabete di tipo 1 in questi bambini.

“Somministrare insulina assieme al cibo ai bambini nei quali si ha un alto rischio genetico di sviluppare il processo che alla fine porta al diabete di tipo 1 può avere un effetto simile a quello di un vaccino, che stimola il sistema immunitario di questi bambini in un modo che noi riteniamo li possa proteggere dallo sviluppare un diabete conclamato” ha detto Bonifacio.

L’autore ha anche spiegato che bisogna iniziare il trattamento intorno ai 6 mesi e che i bambini andrebbero trattati finché hanno 2 o 3 anni, quando il periodo a rischio è finito.

In un editoriale di accompagnamento, Jay S. Skyler, dell’Università di Miami scrive che “ora è possibile identificare i bambini a maggior rischio di diabete di tipo 1 alla nascita e c’è una sequenza identificabile di eventi che culmina nella compromissione della secrezione di insulina e in un diabete di tipo 1 conclamato”.

L’esperto aggiunge poi che "a mancare sono gli interventi per arrestare questo processo prima che vi siano danni irreversibili alle cellule beta del pancreas. La promessa di una terapia specifica contro gli autoantigeni per la prevenzione del diabete di tipo 1 negli esseri umani deve ancora concretizzarsi. Lo studio pre-POINT fornisce ulteriori evidenze per delineare il disegno dei prossimi studi e alimenta l’entusiasmo per procedere con cautela a uno studio di prevenzione primaria nei bambini sottoposti a screening genetico”.

E. Bonifacio, et al. Effects of High-Dose Oral Insulin on Immune Responses in Children at High Risk for Type 1 DiabetesThe Pre-POINT Randomized Clinical Trial. JAMA.

2015;313(15):1541-1549; doi: doi:10.1001/jama.2015.2928.

[leggi](#)

da [PHARMASTAR](#)