

Il diabete mellito di tipo 1 (DM) è provocato da una distruzione selettiva immunologicamente mediata de

Questo succede in individui geneticamente predisposti ed è un processo cellulare-mediato, presumibil
C'è poi un successivo deterioramento della funzione beta-cellulare e la diminuzione della massa beta-ce

La natura immunologica del DM di tipo 1 fu affermata in studi sugli uomini alla fine degli anni 80, inizio d

Negli ultimi anni, ci sono stati importanti tentativi per bloccare il processo del DM di tipo 1 sia in pazienti

Nonostante alcuni studi promettenti abbiano suggerito una migliore funzione beta-cellulare, nessun inter

Per portare avanti gli studi per bloccare il processo del DM di tipo 1, il National Institutes of Health ha cr

In questo numero di Jama, Voltarelli e i suoi colleghi, (11) riportano dati interessanti su un piccolo grup

Gli autori riportano che i pazienti sottoposti a AHSCT hanno aumentato la funzione beta-ellulare come p

L'uso potenziale del trapianto di midollo osseo (BMT) per modificare il corso del processo del DM di tipo

Studi sugli uomini negli anni '90 suggerivano che il DM di tipo 1 poteva essere trasferito a riceventi di BM

Negli anni '90 alcuni gruppi hanno esaminato l'uso potenziale del BMT nel DM di tipo 1, puntando partic

L'esperienza sugli uomini con il BMT, specificamente in tumori maligni, stava migliorando, tanto che nell

Nel frattempo l'uso dell' AHSCT in pazienti con altre patologie autoimmuni si dimostrava promettente, co

Uno studio recente ha ricapitolato lo stato attuale dell' AHSCT nelle malattie autoimmuni (27) nonostante

Sebbene lo scopo dell' AHSCT per i pazienti con malattie autoimmunitarie sia di generare nuovi linfociti

Il trapianto di cellule staminali autologhe umane prevede 3 passaggi:

- mobilizzazione delle cellule staminali delle cellule CD34+ nel sangue periferico,
- condizionamento (immunoablazione) del ricevente per eliminare i linfociti autoreattivi all'interno del co
- re-infusione delle cellule staminali autologhe estratte nel primo passaggio e conservate in azoto liquido

Il condizionamento mieloablativo, come con l'irradiazione linfoide totale, non è stato usato nell' AHSCT.

Questo metodo con 3 passaggi è stato utilizzato da Voltarelli et al. (11)

Voltarelli e i suoi colleghi hanno arruolato nello studio pazienti neodiagnosticati con DM di tipo 1 in contr

Ad un primo esame questo potrebbe apparire inappropriato.

Invece, c'è un beneficio dimostrabile dato da terapie immunomodulanti in altre patologie autoimmuni, sia in bambini che in adulti. Inoltre, se il target della terapia con AHSCT deve essere il processo del DM di tipo 1 che porta alla distruzione delle cellule beta, allora la terapia è appropriata.

Quindi la tempistica della terapia sembra appropriata.

Inoltre, a causa della misurazione di un singolo anticorpo (anti-GAD) che può essere presente fino al 100% nei pazienti con DM di tipo 1, è difficile interpretare i risultati.

Tutti i pazienti, eccetto 2, erano portatori degli alleli DR3, DQB1*0201 o DR4, DQB1*0302 dell'HLA ad alta frequenza nei pazienti con DM di tipo 1.

Tutti i pazienti erano giovani (tra i 15 e i 27 anni) e tutti avevano un indice di massa corporea inferiore a 30.

Nonostante lo studio dimostri un miglioramento significativo della funzione beta-cellulare misurata dai livelli di C-peptide, ci sono alcune limitazioni da considerare.

Primo, lo studio non include un gruppo randomizzato di controllo che non abbia ricevuto l'intervento o abbia ricevuto un altro tipo di terapia.

Secondo, la durata del follow-up per tutti i pazienti che sono stati sottoposti a AHSCT è insufficiente per valutare l'effetto a lungo termine della terapia.

Terzo, non è noto se gli effetti ipotetici dell' AHSCT siano dovuti a ricostituzione immune o invece alterazioni della funzione beta-cellulare.

Quarto, c'è il conosciutissimo periodo di "luna di miele", una remissione relativa che capita subito dopo la terapia.

Voltarelli e i suoi colleghi riconoscono questi limiti dichiarando che "è necessario un follow-up successivo per valutare l'effetto a lungo termine della terapia".

Queste appropriate note di cautela meritano di essere enfatizzate per evitare di creare false speranze nei pazienti e nei loro familiari.

Lo studio di Voltarelli e dei suoi colleghi (11) è il primo di molti tentativi di utilizzare la terapia cellulare per

Altri approcci includono l'infusione di cellule dendritiche,(32-33) linfociti T-regolatori,(34) cellule del cordo

La ricerca in questo campo esploderà nei prossimi anni e dovrebbe includere trials controllati e studi me

Se questi studi ulteriori confermeranno e proseguiranno i risultati di Voltarelli e dei suoi colleghi (11) sar

References

1. Atkinson MA, Eisenbarth G. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2001;358:221-229.
2. Atkinson MA. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:1253-1263.
3. Skyler JS, Marks JB. Immune intervention in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Reviews*. 1993;1:15-42.
4. Skyler JS. Immunotherapy for interdicting the type 1 diabetes disease process. In: Pickup J, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. 3rd ed. Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd; 2003:74.1-74.12.
5. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in newonset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1692-1698.
6. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;352:2598-2608.
7. Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus *N Engl J Med*. 2002;346:1685-1691.
8. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Lancet*. 2004;363:925-931.
9. Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:1068-1076.
10. Type 1 Diabetes TrialNet Web Site. <http://www.diabetestrialnet.org>. Accessibility verified March 15, 2007.
11. Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri ABPL, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;297:1568-1576.
12. Ikehara S, Ohtsuki H, Good RA, et al. Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by allogenic bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

1985;82:7743-7747.

13. Mathieu C, Casteels K, Bouillon R, Waer M. Protection against autoimmune diabetes in mixed bone marrow chimeras. *J Immunol.* 1997;158:1453-1457.
14. Lampeter EF, Homberg M, Quabeck K, et al. Transfer of type 1 diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation. *Lancet.* 1993;341:1243-1244.
15. Lampeter EF, McCann SR, Kolb H. Transfer of diabetes type 1 by bone-marrow transplantation. *Lancet.* 1998;351:568-569.
16. Nelson JL, Torrez R, Louie FM, et al. Pre-existing autoimmune disease in patients with longterm survival after allogeneic bone marrow transplantation. *J Rheumatol Suppl.* 1997;48:23-29.
17. Leiter EH, Serreze DV. Autoimmune diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991;59:323-334.
18. Sorli CH, Greiner DL, Mordes JP, Rossini AA. Stem cell transplantation for treatment of autoimmune diseases. *Graft.* 1998;1:71-81.
19. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99:768-784.
20. Burt RK, Verda L, Oyama Y, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Springer Semin Immun.* 2004;26:57-69.
21. Domenick MA, Ildstad ST. Impact of bone marrow transplantation on type I diabetes. *World J Surg.* 2001;25:474-480.
22. Burt RK, Oyama Y, Traynor A, Kenyon NS. Hematopoietic stem cell therapy for type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2002;1:133-138.
23. Burt RK, Oyama Y, Traynor A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(suppl 1):S65-S67.
24. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, et al. Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:482-488.
25. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:552-563.
26. Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006;295:527-535.
27. Burt RK, Marmont A, Oyama Y, et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3750-3760.
28. Illei GG. Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3730-3734.
29. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia.* 2005;48:2195-2199.
30. Pasquali L, Fan Y, Trucco M, Ringquist S. Rehabilitation of adaptive immunity and regeneration of beta cells. *Trends Biotechnol.* 2006;24:516-522.
31. Martin S, Pawlowski B, Greulich B, et al. Natural course of remission in IDDM during 1st year after diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15:66-74.
32. Lo J, Clare-Salzler MJ. Dendritic cell subsets and type I diabetes. *Autoimmun Rev.* 2006;5:419-423.

33. Perone MJ, Bertera S, Tawadrous ZS, et al. Dendritic cells expressing transgenic galectin-1 delay onset of autoimmune diabetes in mice. *J Immunol.* 2006;177:5278-5289.
34. Tang Q, Bluestone JA. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol Rev.* 2006;212:217-237.
35. Ende N, Chen R, Reddi AS. Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:665-669.
36. Santana A, Ensenat-Waser R, Arribas MI, et al. Insulin-producing cells derived from stem cells. *J Cell Mol Med.* 2006;10:866-883.
37. Tuch BE. Stem cells—a clinical update. *Aust Fam Physician.* 2006;35:719-721.
38. Hampton T. Stem cells probed as diabetes treatment. *JAMA.* 2006;296:2785-2786.
39. Elkin G, Prigozhina TB, Slavin S. Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol.* 2004;32:579-584.

JAMA. 2007;297:1599-1600.

[Da Dr. Skyler's Editorial](#)
[Diabetes Research Institute](#)

Traduzione di Daniela D'Onofrio

2 maggio 2007