

# Diabete

## LA CURA È PER SEMPRE

**Liberare i pazienti dalla schiavitù della somministrazione perenne di insulina. Manipolando le cellule del pancreas. Così**

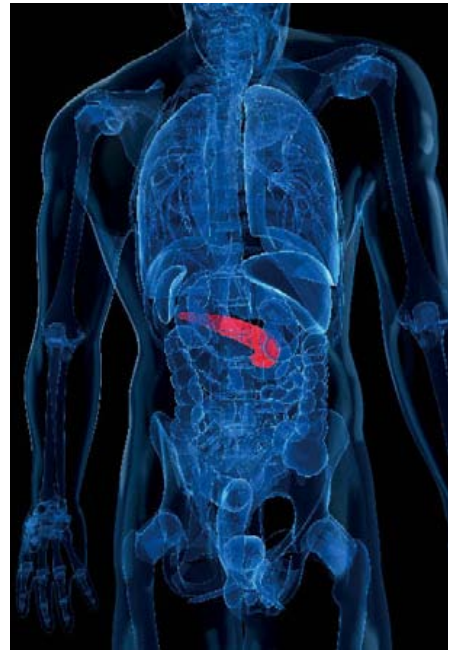
DI ANNA LISA BONFRANCESCHI

**M**arco la domenica vorrebbe tirare fino a tardi, ma non sa cosa possa succedere ai suoi zuccheri in circolo se salta la colazione e la dose di insulina mattutina. Chiara gira con in tasca le bustine di zucchero, pronta a ingurgitarne una nel caso cominci a sentire il mal di testa e la sudorazione che anticipano una brutta crisi ipoglicemica. Sara non vede l'ora di partire, ma sua madre nicchia preoccupata per gli effetti che baldorie e orari sballati dei pasti potrebbero avere sulla malattia della figlia. Nomi e storie di chi da anni convive con il diabete, scandendo le giornate con misurazioni di glicemia e iniezioni di insulina, tra glucometri, siringhe e microinfusori, senza mai arrivare a una soluzione definitiva del problema. Perché la soluzione, per chi soffre del diabete cosiddetto di tipo 1 (ovvero quello che colpisce sin dalla giovane età) oggi si chiama solo insulina. Sono circa 38 milioni di persone nel mondo, 250 mila in Italia: e per loro qualcosa sta per cambiare. In campo centinaia di scienziati impegnati a mettere a punto una cura vera, che li liberi per sempre dall'insulina. Due le ipotesi in campo: il trapianto di isole pancreatiche, l'alternativa al ben più invasivo trapianto di pancreas.

### LE MANI IN PANCIA

Nel diabete di tipo 1 il pancreas non riesce a produrre la quantità di insulina necessaria a metabolizzare gli zuccheri in circolo dopo i pasti. Questo perché il sistema immunitario attacca e distrugge i

siti di produzione dell'insulina: le cellule beta delle isole di Langerhans (o isole pancreatiche), costringendo il paziente a una terapia sostitutiva: assumere l'ormone dall'esterno, in base alle necessità dell'organismo. A volte però controllare il su e giù degli zuccheri con l'insulina non basta ed è necessario ricorrere a una terapia più radicale: allestire nuove "fabbriche" di insulina nel paziente diabetico. «I primi trapianti di successo di isole pancreatiche risalgono agli anni Novanta», racconta Camillo Ricordi, direttore del Diabetes Research Institute di Miami: «Da allora il progresso è stato lento, ma costante, tanto che in alcuni paesi, come la Svizzera, il Canada, il Regno Unito e alcune regioni italiane, la procedura non è più considerata sperimentale ed è rimborsata dal sistema sanitario». Sono infatti passati oltre vent'anni da quando Ricordi mise a punto il metodo che porta il suo nome per la separazione delle isole pancreatiche: una camera di digestione in cui disgregare, meccanicamente e con gli enzimi, l'organo, fino a liberare le isole pancreatiche, quindi messe in coltura, fatte espandere, e poi iniettate nel paziente.



GRAPHIC DI UN CORPO UMANO CON EVIDENZIATO IL PANCREAS. SOTTO: INIEZIONE DI INSULINA

«Il trapianto è una procedura semplice, che può essere fatta in radiologia interventistica, in anestesia locale, e non è molto diverso da una trasfusione di sangue». Si posiziona infatti un catetere nella vena porta del paziente e quindi si iniettano le cellule nel fegato, ingegnerizzato a funzionare anche come un pancreas. Lo scopo è quello di ristabilire la corretta riproduzione dell'ormone nel paziente diabetico, rendendolo indipendente dall'assunzione di insulina. Oggi però la procedura è riservata ai malati con severi episodi di ipoglicemia, responsabili dal 6 al 10 per cento delle morti dei pazienti con diabete e, che non possono essere risolti con la sola terapia farmacologica. Insomma, sono pochi i malati che si sottopongono a un trapianto di isole: una ventina l'anno in Italia, tra i principali protagonisti nello scenario mondiale della tecnologia, con il San Raffaele e il Niguarda di Milano, e l'Ismett ▶

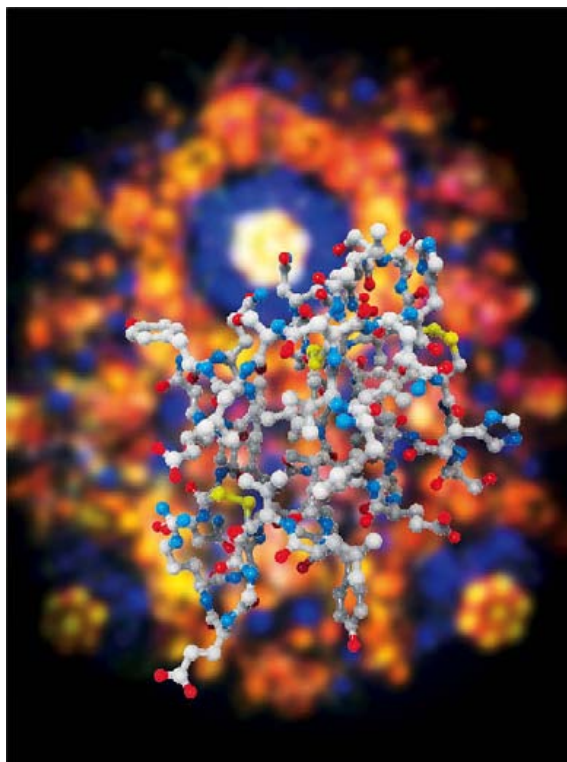
## NUOVI FARMACI, INGEGNERIA BIOMEDICA, TERAPIE GENETICHE. PER TRAPIANTARE STRUTTURE CAPACI DI PRODURRE L'ORMONE

di Palermo. Ma la promessa è quella di curare molti più malati grazie a nuovi farmaci, alle terapie cellulari e all'ingegneria biomedica.

### L'ISOLA CHE NON C'È

Per i trapianti di isole pancreatiche servono cellule, tante cellule. Si calcola che per una persona di 70 kg in media ne occorrono 700 mila, il che significa isolare e trapiantare isole pancreatiche da due fino a quattro donatori. «Ma non avremo mai tanti donatori per curare tutti i pazienti diabetici», racconta Lorenzo Piemonti, vicedirettore del San Raffaele Diabetes Research Institute di Milano: «Per questo ogni strategia che ci permetta di attingere a più fonti di cellule che producono insulina o che riduca il numero di isole necessarie per paziente, ci permette di ampliare l'obiettivo di curare sempre più persone» Il che significa, per esempio, costringere cellule che normalmente fanno altro a produrre insulina, cambiando "mestiere". E diversi sono i gruppi al lavoro su questo. «Un'azienda di San Diego, California, per esempio ha messo a punto un metodo per convertire staminali embrionali in cellule che producono insulina, e già dal prossimo anno dovrebbe iniziare il trial clinico per gli studi di sicurezza di un dispositivo che utilizzi questa terapia cellulare nei pazienti con diabete di tipo 1», continua Piemonti. In Italia invece - come alternativa alle staminali - il gruppo di Tiziana Brevini dell'Università di Milano è riuscito a trasformare cellule della cute in cellule in grado di produrre insulina senza modificare la sequenza genetica.

Ma anche i medicinali possono essere d'aiuto, per esempio preservando la salute delle isole pancreatiche una volta trapiantate. È quanto promette Reparixin, un farmaco nato in Italia, all'Aquila, e ora pronto anche a sbarcare negli Usa. «Nei pazienti che subiscono trapianto di isole pancreatiche si sviluppa una risposta in-



STRUTTURA MOLECOLARE DELL'INSULINA

fiammatoria che compromette la sopravvivenza delle stesse isole: dopo una sola settimana quelle che sopravvivono sono appena il 50 per cento», spiega Piemonti. Reparixin aiuta a inibire questa risposta immunitaria, preservando la funzionalità delle isole, e contribuendo così all'efficacia dell'intervento. E poi favorisce l'indipendenza di insulina in tre pazienti su quattro, e combattendo l'infiammazione aiuta a prevenire anche il rigetto post operatorio: «Questo farmaco quindi potrebbe stimolare anche l'adozione di schemi terapeutici più moderati, utilizzando una terapia immunosoppressiva meno aggressiva, il vero ostacolo al trapianto di isole pancreatiche oggi», aggiunge il diabetologo.

### TENERE A BADA IL SISTEMA IMMUNITARIO

Quando si ordina al sistema immunitario di non attaccare le cellule trapiantate, le difese contro virus, batteri e cancro si abbassano, e aumentano i rischi di infezioni e tumori. Questo è il motivo per cui al momento il trapianto di isole pancreatiche è giustificato solo nei casi in cui non si riesce a controllare la glicemia con le sole somministrazioni di insulina. Ma

sono allo studio una serie di approcci per indurre tolleranza nel sistema immunitario dopo il trapianto e contenere i danni della terapia immunosoppressiva. «Stiamo programmando una serie di sperimentazioni per indurre tolleranza immunitaria col cosiddetto chimerismo: sostituire la maggioranza del sistema immunitario del ricevente con cellule derivate dal midollo osseo del donatore di isole pancreatiche. In questo modo non solo si elimina il bisogno della terapia anti-rigetto ma si aggira anche il problema dell'autoimmunità nel paziente diabetico di tipo 1, che comporta la distruzione delle proprie cellule beta», spiega Ricordi.

Ma quello del chimerismo non è l'unico metodo per ingannare il sistema immunitario. Uno studio presentato alla Conferenza di

Monterey (California) sul trapianto di isole pancreatiche propone infatti di incapsulare in membrane semipermeabili molto sottili i cluster di cellule che producono insulina, per proteggerle fisicamente dalla risposta immunitaria. Analogo progetto è anche l'europeo Next (in parte italiano) che mira a ingegnerizzare le isole pancreatiche con una matrice protettiva. In questo modo l'insulina riesce ad arrivare in circolo ma si impedisce al sistema immunitario del paziente di attaccare le isole. «Ma stiamo anche lavorando su un mini-pancreas, un piccolo disco in cui trapiantare le cellule che producono insulina e inserirlo nella cavità addominale», aggiunge Ricordi: «In questo modo, una volta trapiantato, possiamo somministrare solo nel mini-pancreas i farmaci immunosoppressori e antiinfiammatori, di fatto creando un sito protetto immunologicamente senza compromettere il sistema immunitario di tutto l'organismo». Così i temuti danni di una terapia immunosoppressiva sistemica diminuiscono notevolmente, perché i farmaci vengono dati solo lì dove servono. ■