

Predizione del DM1

La ricerca sulla storia naturale del diabete di tipo 1 sta subendo in questi ultimi mesi una interessante accelerazione.

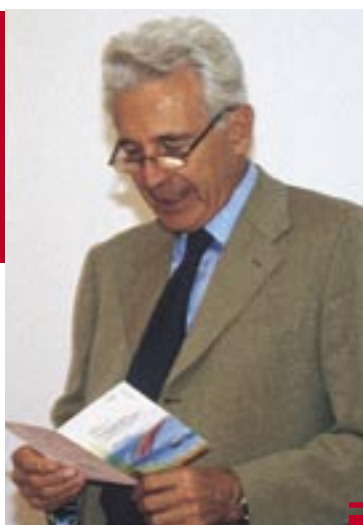
«Accade spesso che periodi di grande attività facciano seguito a una fase di relativa stasi», nota Giuseppe Chiumello Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università San Raffaele.

Al momento possiamo dire che per alcuni versi, il DM1 ci appare oggi più complicato di trent'anni fa (1).

Una malattia indotta da stimoli ambientali in soggetti geneticamente suscettibili e caratterizzata dalla distruzione su base autoimmune delle cellule beta delle isole pancreatiche. Ma quali stimoli ambientali?

La lista dei sospetti è lunghissima ma nessun colpevole è stato accertato (1, 2). Lo stesso vale per l'aspetto genetico: sono oltre cento i geni che potrebbero favorire l'insorgere del DM1 o proteggere l'organismo dalla sua comparsa. E quali meccanismi immunitari? I linfociti T coinvolti si sono rivelati estremamente eterogenei dal punto di vista funzionale (per non parlare del ruolo delle cellule APC e dei linfociti B), tanto è vero che i farmaci immunosoppressivi, così efficaci nel trattamento delle reazioni di rigetto, non hanno dato i risultati sperati.

«Dunque il DM1 è una malattia, o un gruppo di malattie, dall'eziologia tuttora sconosciuta, dalla patogenesi complessa e solo parzialmente chiarita. Una malattia che riusciamo a gestire molto bene, su questo profilo sono stati fatti grandi passi avanti, ma



Su popolazioni selezionate possiamo rilevare la presenza dei fattori predittivi ma non modificabili, la prevenzione è ancora lontana.

Giuseppe Chiumello

Direttore della Clinica Pediatrica Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università San Raffaele di Milano.

che non riusciamo ancora a prevenire né a guarire definitivamente», continua Chiumello, ordinario di Clinica Pediatrica presso l'Università San Raffaele; «in questo contesto la predizione del DM1 potrebbe apparire un esercizio accademico. La ricerca sulla predizione del DM1 è invece un contributo importante alla ricostruzione della storia naturale della malattia, in particolare della fase preclinica/prodromica che oggi sappiamo può durare anche vent'anni. E non è possibile costruire un modello di malattia senza conoscerne la storia naturale».

Secondariamente, è un passaggio obbligato per i trial clinici preventivi che hanno cominciato ad essere impostati da una decina d'anni. Infine, e questo

è uno degli aspetti più 'interessanti' della prevenzione, è ragionevole attendersi dei risparmi anticipando la diagnosi e focalizzandola sui soggetti meritevoli di approfondimento (appropriatezza dell'uso degli esami diagnostici). «Cosa c'è di nuovo nel mondo dei fattori predittivi del DM1? Alcuni lavori pubblicati nel corso degli ultimi due anni hanno impresso un'accelerazione a questo filone di ricerca», sottolinea il docente milanese, che fa parte dell'editorial board di *Hormone Research*, *Pediatric Diabetes* e *Hormones*.

1. Atkinson, MA. ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture 2004. *Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease?* Diabetes. 2005 May;54(5):1253-63.

2. Virtanen SM, Knip M. *Nutritional risk predictors of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age.* Am J Clin Nutr. 2003 Dec;78(6):1053-67.

3. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG. *Stratification of Type 1 Diabetes Risk on the Basis of Islet Autoantibody Characteristics.* Diabetes. 2004 Feb; 53(2):384-92.

4. Hoppu S, Ronkainen MS, Kimpimaki T, Simell S, Korhonen S, Ilonen J, Simell O, Knip M. *Insulin autoantibody isotypes during the prediabetic process in young children with increased genetic risk of type 1 diabetes.* Pediatr Res. 2004 Feb;55(2):236-42.

Tra gli autoanticorpi circolanti, i tre maggiormente utilizzati nella diagnostica sono quelli contro l'insulina (IAA), la glutammato-decarbossilasi (GADA) e la proteina correlata alla tirosin-fosfatasi IA-2 (IA-2A). Sulla base del titolo anticorpale di IA-2A, integrato dall'analisi isotipica (classe e sottoclasse di immunoglobulina di IA-2A e IAA), è stato possibile generare un modello predittivo a 5 e 10 anni in grado di stratificare i soggetti a rischio (180 parenti di primo grado di pazienti DM1) in quattro gruppi (basso, intermedio basso, intermedio alto, alto). Il primo gruppo ha una probabilità di DM1 del 7% a 5 anni e del 20% a 10 anni, il secondo del 19% e del 46%, il terzo del 54% e dell'85% ed il quarto rispettivamente dell'89% e del 100% (3). L'importanza del titolo anticorpale e dell'isotipo di IAA (IgG1 e IgG3) è confermata da uno studio finlandese condotto su soggetti con genotipo a rischio HLA-DQB1 (4).

«Abbiamo dunque un buon fattore di rischio (gli autoanticorpi) il cui valore predittivo però, è condizionato dalla coesistenza di una condizione di suscettibilità genetica (5). Un test quindi utile in popolazioni selezionate, ma non utilizzabile per uno screening di massa» ricorda Chiumello, come del resto era già indicato nelle Linee guida per lo screening del DM1 (6). Ma torniamo alle popolazioni a rischio. Le

caratteristiche su cui si è concentrata l'attenzione in epoca recente sono: classe e sottoclasse degli autoanticorpi e titolo anticorpale. A esse vanno aggiunte affinità e specificità degli anticorpi per il proprio antigene.

È noto che, durante una risposta immunitaria standard verso antigeni non-self, gli anticorpi vanno incontro a un processo di maturazione: molecole a bassa affinità e alta avidità vengono progressivamente sostituite da molecole a minore avidità e maggiore affinità. Questo sembra avvenire anche nel caso del DM1. Nei soggetti a rischio che poi sviluppano effettivamente la malattia, gli anticorpi IAA sono ad alta affinità (7). Inoltre, nel caso di IA-2A le molecole dirette verso la regione JM sembrano associate a un rischio maggiore di progressione (8).

Riassumendo: è importante sapere se la positività sierologica riguarda uno, due o tre autoanticorpi, titolarli e tipizzarli (soprattutto IAA e IA-2A).

I fattori di rischio a cui si è fatto cenno (geni e autoanticorpi) non sono modificabili, o almeno non lo sono oggi. Sono cioè fattori predittivi ma non preventivi. D'altra parte, i fattori potenzialmente modificabili, quelli ambientali, tuttora rappresentano una sorta di 'buco nero'. Pur essendo probabilmente quelli decisivi.

Le evidenze a favore sono note: elevata variabilità geografica dei tassi

di incidenza (anche 500 volte), incremento degli stessi tassi negli ultimi cinquant'anni a fronte di una prevedibile stabilità dei genotipi a rischio (9), concordanza tra gemelli mono- e dizigoti inferiore a 1/3.

Non rimane che indicare una progressione di esami per i soggetti a rischio (parenti di primo grado dei pazienti DM1) che si può schematizzare in questo modo (10):

- screening genetico per identificare singoli geni, combinazioni di geni (aplotipi) o varianti allotipiche (polimorfismi) che segnalano suscettibilità alla malattia (11);

- sui soggetti così selezionati ricerca, dosaggio e caratterizzazione degli autoanticorpi specifici (IAA, IA-2A, GADA) per identificare la fase preclinica di malattia e stratificare i gruppi di rischio;

- test metabolici (curva di risposta insulinica alla stimolazione glicemica) che danno una stima indiretta della funzionalità insulinare residua.

«In attesa» conclude il Direttore del Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza del 'San Raffaele' «che le nuove opzioni terapeutiche (immunomodulazione, terapia genica, promozione della resistenza e della proliferazione insulinare) si decidano a funzionare non solo per gli animali da laboratorio ma anche per gli esseri umani».

5. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M; *Diabetes Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. Autoimmunity Study in the Young. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3896-902.

6. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz DA, Atkinson MA, Eisenbarth GS; *Immunology of Diabetes Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes*. Diabetes Care. 2001 Feb;24(2):398.

7. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. *Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes*. J Clin Invest. 2004 Aug;114(4):589-97.

8. Hoppu S, Harkonen T, Ronkainen MS, Akerblom HK, Knip M; *Childhood Diabetes in Finland Study Group*. IA-2 antibody epitopes and isotypes during the prediabetic process in siblings of children with type 1 diabetes. J Autoimmun. 2004

9. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, Gale EA; *The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes*. Lancet. 2004 Nov 6-12;364(9446):1699-700.

10. Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG; *Predicting type 1 diabetes*. Curr Diab Rep. 2005 Apr;5(2):98-103

11. Park Y. *Prediction of the risk of type 1 diabetes from polymorphisms in candidate genes*. Diabetes Res Clin Pract. 2004 Dec;66 Suppl 1:S19-25.