

Diabete tipo 1 alla diagnosi: lo stato della ricerca

Dr Rocky Strollo, MD PhD
Endocrinologia e Diabetologia
Università Campus Bio-Medico di Roma
Roma, 5 maggio 2017



CONGRESSO REGIONALE AMD - SID

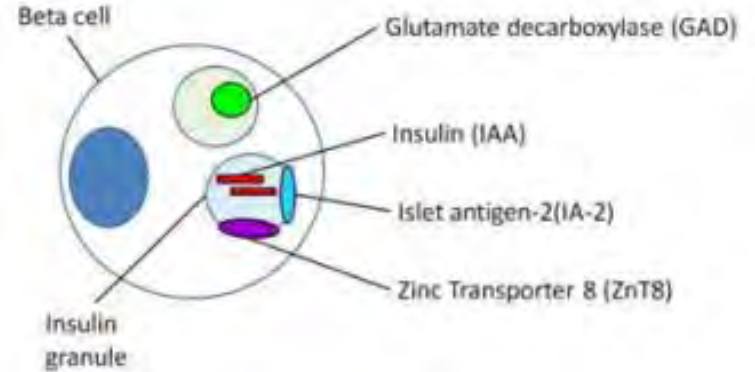
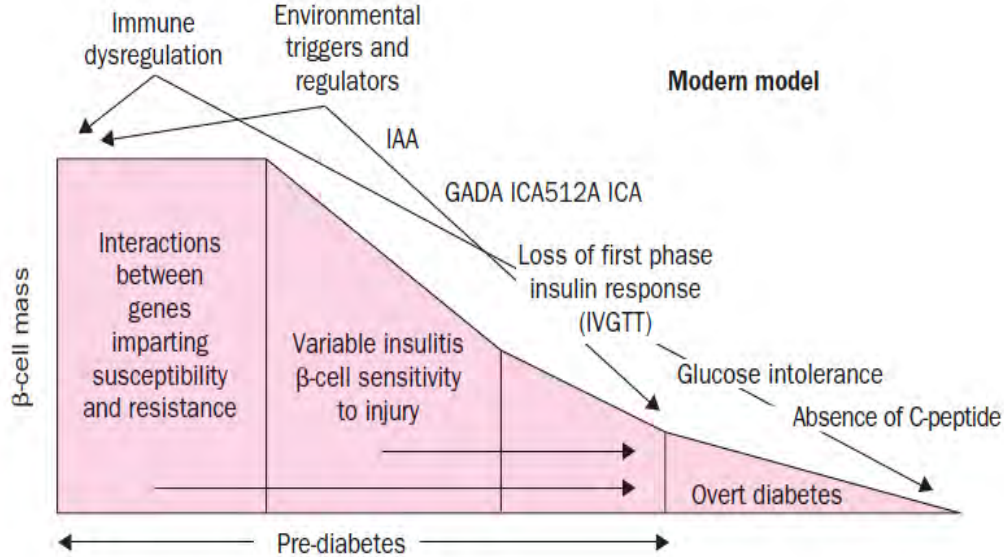
Alleanza strategica nella gestione del paziente diabetico: attori a confronto Roma, 5-6 maggio 2017

- Il dr. Rocky Strollo dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da:
Novartis, Takeda

PREVENZIONE e CURA i principali problemi irrisolti del diabete tipo 1

- **PREVENZIONE NON POSSIBILE**, perché?
 - La causa non è nota
 - Mancano **marcatori** accurati per predizione o diagnosi precoce
- **NON ESISTE UNA CURA**
- **INSULINA È L'UNICA TERAPIA**
 - Rischio di ipoglicemia e coma ipoglicemio
 - Impatto su qualità della vita: monitoraggio glicemico quotidiano, necessità e difficoltà di adattare alimentazione e attività fisica

Storia naturale stadiazione del diabete tipo 1



Proposed Nomenclature	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Phenotypic Characteristics	β-Cell Autoimmunity Normoglycemia Presymptomatic	β-Cell Autoimmunity Dysglycemia Presymptomatic	β-Cell Autoimmunity Dysglycemia Symptomatic
Phase in Natural History	[Timeline bar]		

Cosa sappiamo del diabete tipo 1?

- È una malattia autoimmune:
 - Il **sistema immunitario aggredisce le cellule beta** del pancreas che producono insulina e le distrugge.
 - La risposta (auto)immunitaria sembra essere diretta principalmente **contro l'insulina**.

PERCHÉ?

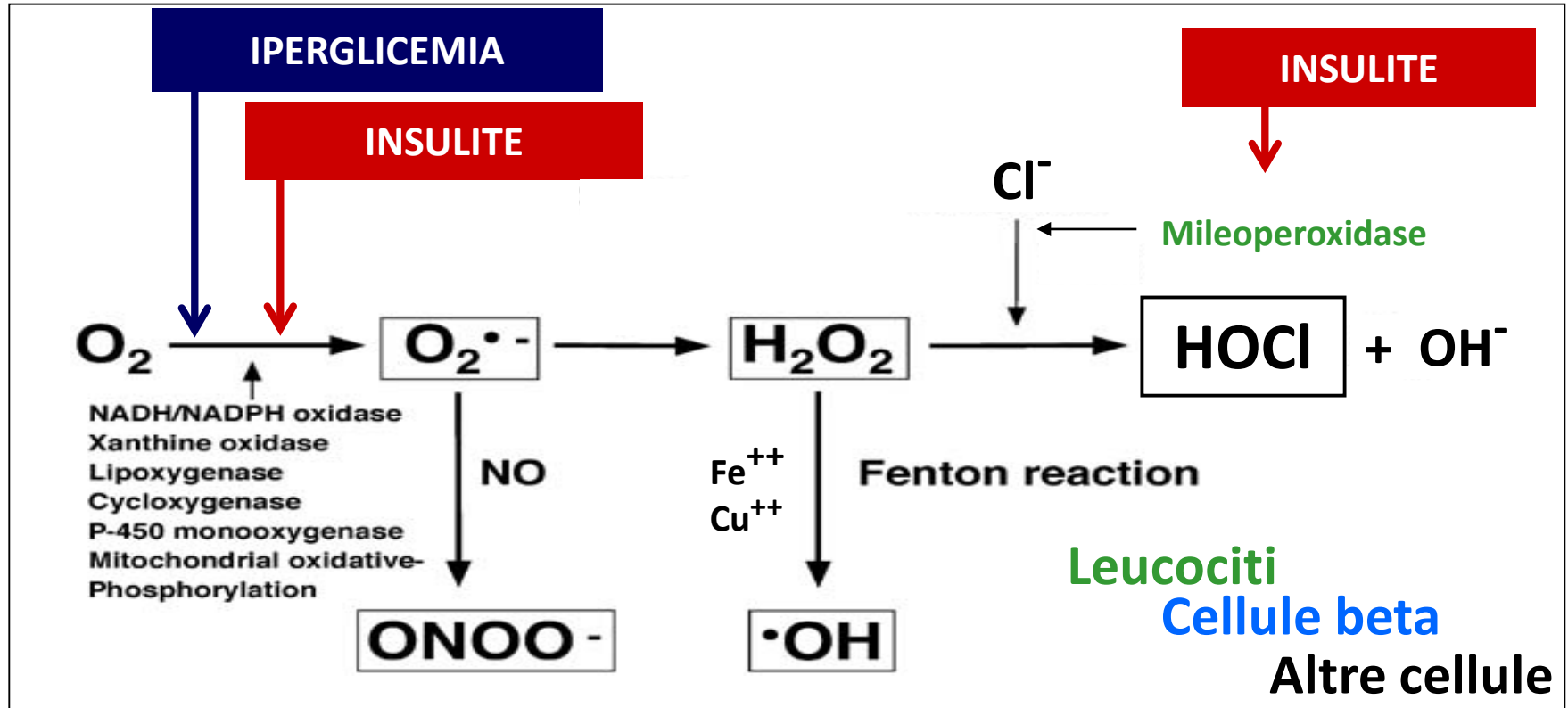
ARTICLE

Antibodies to post-translationally modified insulin in type 1 diabetes

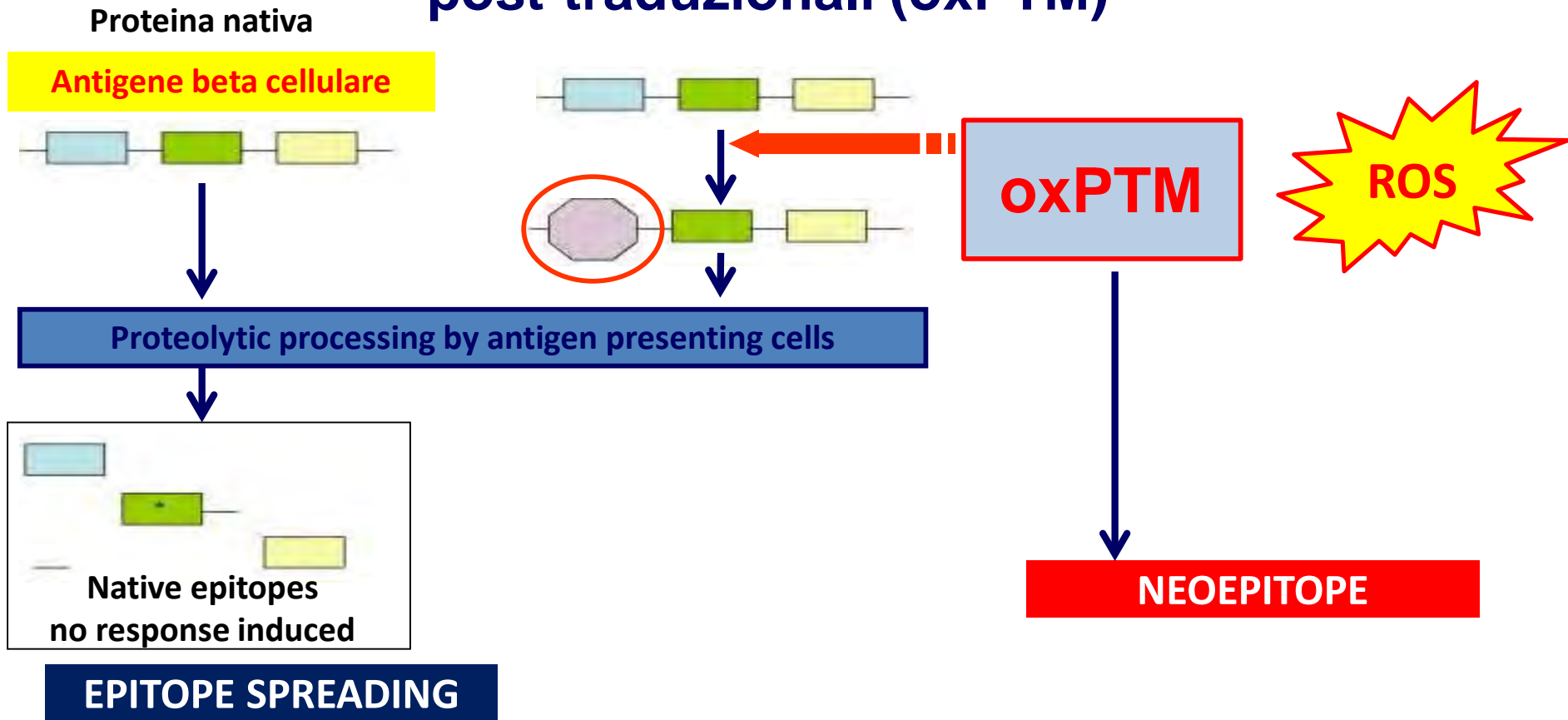
Rocky Strollo^{1,2} • Chiara Vinci^{1,2} • Mayda H. Arshad¹ • David Perrett³ •
Claudio Tiberti⁴ • Francesco Chiarelli⁵ • Nicola Napoli^{2,6} • Paolo Pozzilli^{2,7} •
Ahuva Nissim¹

Un'insulina “alterata” alla base del
diabete tipo 1?

La produzione di radicali dell'ossigeno (ROS) è aumentata nel diabete tipo 1



I ROS possono indurre modificazioni ossidative post-traduzionali (oxPTM)



Supporting evidence that oxPTMs are involved in the pathogenesis of autoimmune diseases

[Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within the inflamed joint.](#)

Nissim A, Winyard PG, Corrigan V, Fatah R, Perrett D, Panayi G, Chernajovsky Y.
Arthritis Rheum. 2005 Dec;52(12):3829-38.

[HLA-dependent autoantibodies against post-translationally modified collagen type II in type 1 diabetes mellitus.](#)

Strollo R, Rizzo P, Spoletini M, Landy R, Hughes C, Ponchel F, Napoli N, Palermo A, Buzzetti R, Pozzilli P, Nissim A.
Diabetologia. 2013 Mar;56(3):563-72. doi: 10.1007/s00125-012-2780-1. Epub 2012 Nov 19.

[Autoantibodies to posttranslationally modified type II collagen as potential biomarkers for rheumatoid arthritis.](#)

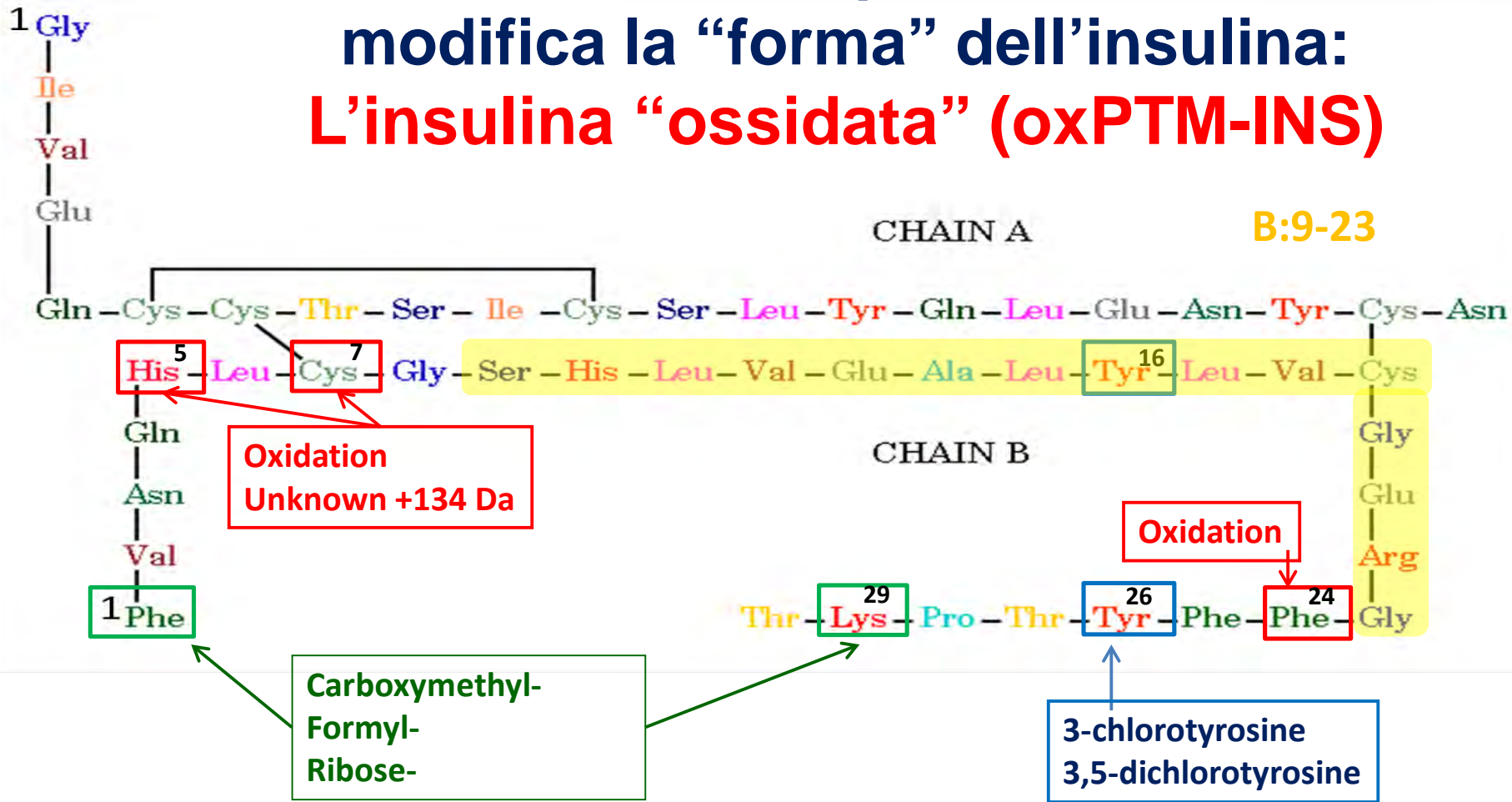
Strollo R, Ponchel F, Malmström V, Rizzo P, Bombardieri M, Wenham CY, Landy R, Perret D, Watt F, Corrigan VM, Winyard PG, Pozzilli P, Conaghan PG, Panayi GS, Klareskog L, Emery P, Nissim A.
Arthritis Rheum. 2013 Jul;65(7):1702-12. doi: 10.1002/art.37964.

[Clin Exp Immunol.](#) 2001 Nov;126(2):242-9.

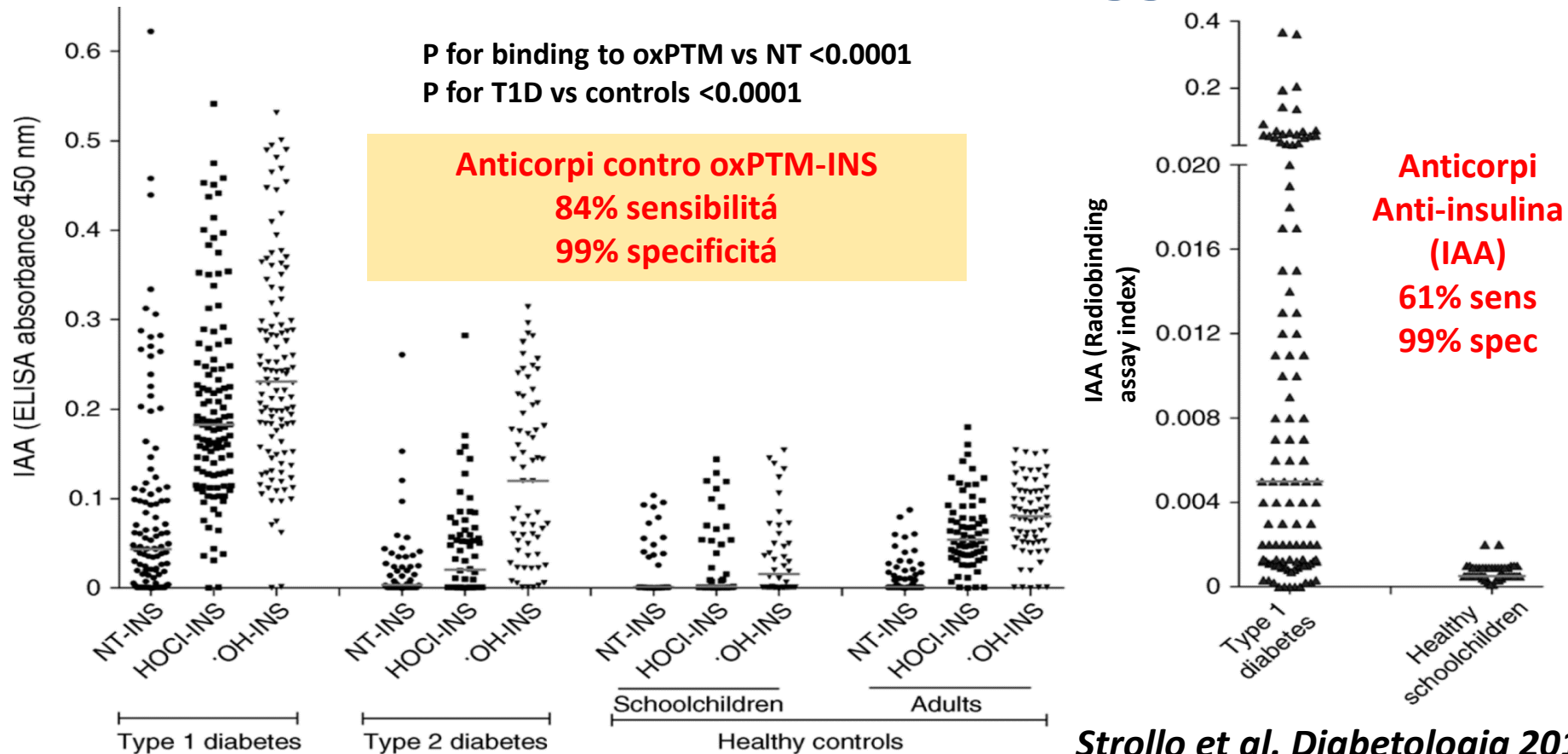
Islet glutamic acid decarboxylase modified by reactive oxygen species is recognized by antibodies from patients with type 1 diabetes mellitus.

Trigwell SM¹, Radford PM, Page SR, Loweth AC, James RE, Morgan NG, Todd J.

Lo stress ossidativo presente nel diabete modifica la “forma” dell’insulina: L’insulina “ossidata” (oxPTM-INS)



Se l'insulina cambia forma, il sistema immunitario può riconoscerla come anomala e "aggrederla"



Quali sono le implicazioni derivanti dalle nostre osservazioni?

1) CAUSA: *Clue* sulla causa del diabete tipo 1:

- Eventi che portano alla modifica dell'insulina possono essere alla base della patologia

2) **PREDIZIONE/DIAGNOSI PRECOCE:**

- Gli anticorpi anti-insulina “ossidata” possono fungere da marcatore

Sviluppo di un dosaggio ematico per anticorpi anti-insulina “ossidata”

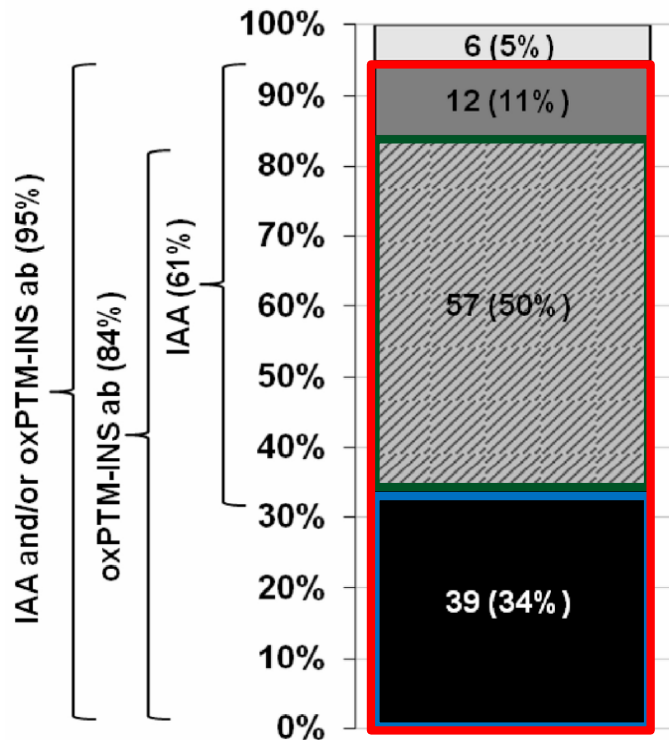
3) **CURA:**

- L'insulina “ossidata” come bersaglio terapeutico

Sviluppo di un “vaccino” a base di insulina “ossidata”

Anticorpi anti-insulina “ossidata” (oxPTM-INS) bio-marker diagnostico di diabete tipo 1

Superiorità rispetto all'attuale dosaggio per gli autoanticorpi anti-insulina (IAA)



Anti-oxPTM-INS e IAA coesistono nel
50% dei soggetti con diabete tipo 1

Anti-oxPTM-INS identificano oltre il
30% dei soggetti negativi al dosaggio
convenzionale per IAA

In combinazione, oxPTM-INS e IAA
identificano il 95% dei soggetti con
diabete tipo 1

Gli oxPTM-INS-Ab possono predire lo sviluppo del diabete tipo 1?

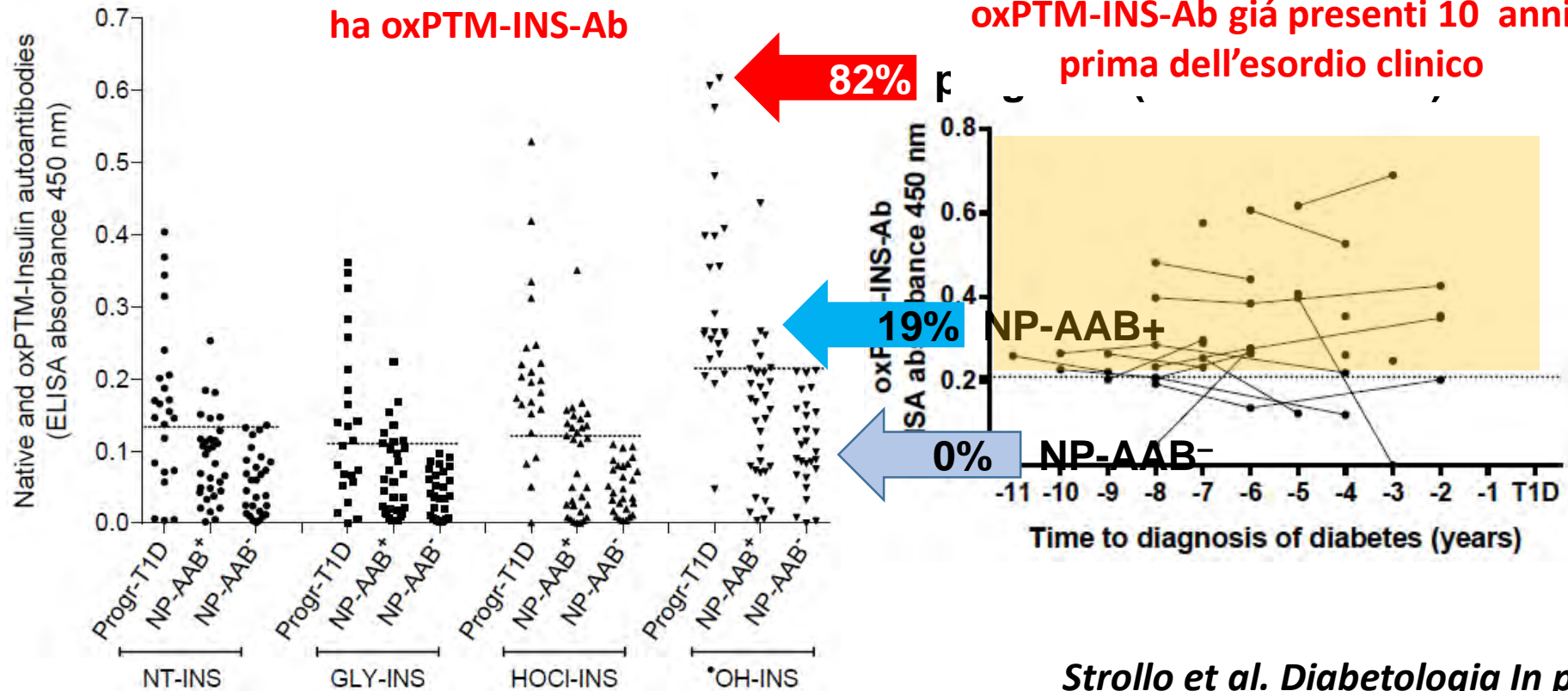
Coorte studiata: *All Babies In Southeast Sweden (AIBS)* cohort
Oltre 17 mila bambini della popolazione generale
nati tra il 1997-99 e seguiti per circa 20 anni

Characteristics	Progr-T1D (n=23) 5.1 ys ahead of diagnosis	Children non progressing to T1D	
		<u>NP-AAB</u> ⁺ (n=32)	<u>NP-AAB</u> ⁻ (n=31)
Age at baseline (years)	6.17±1.49	7.61±2.42	7.13±2.07
Sex, males	15 (65%)	21 (66%)	17 (55%)
Multiple positive islet- autoantibodies	18 (78%)	8 (25%)	NA
HLA susceptible phenotypes	47%	18.75%	0

Gli oxPTM-INS-Ab precedono l'esordio clinico del diabete tipo 1

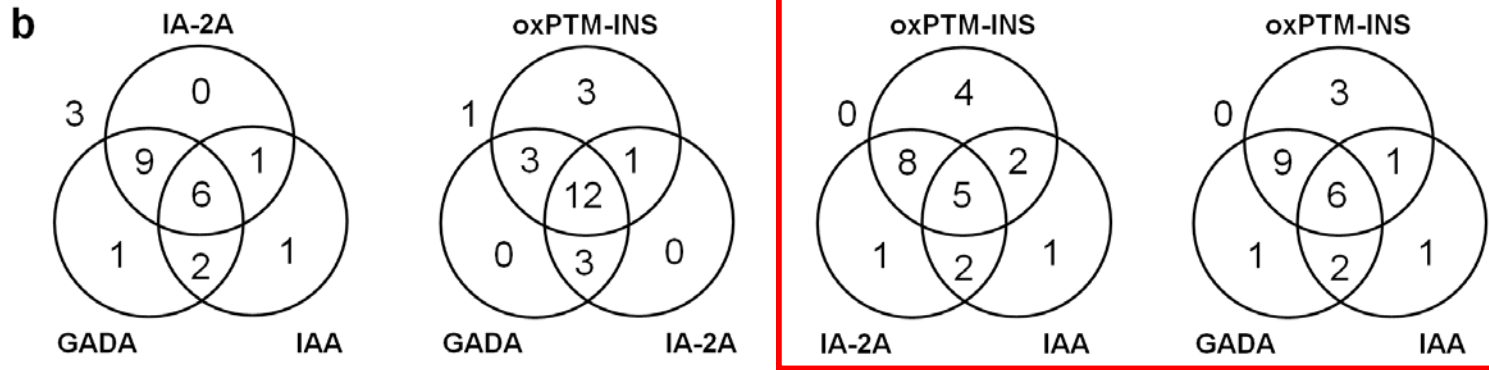
La maggior parte dei futuri diabetici ha oxPTM-INS-Ab

oxPTM-INS-Ab già presenti 10 anni prima dell'esordio clinico

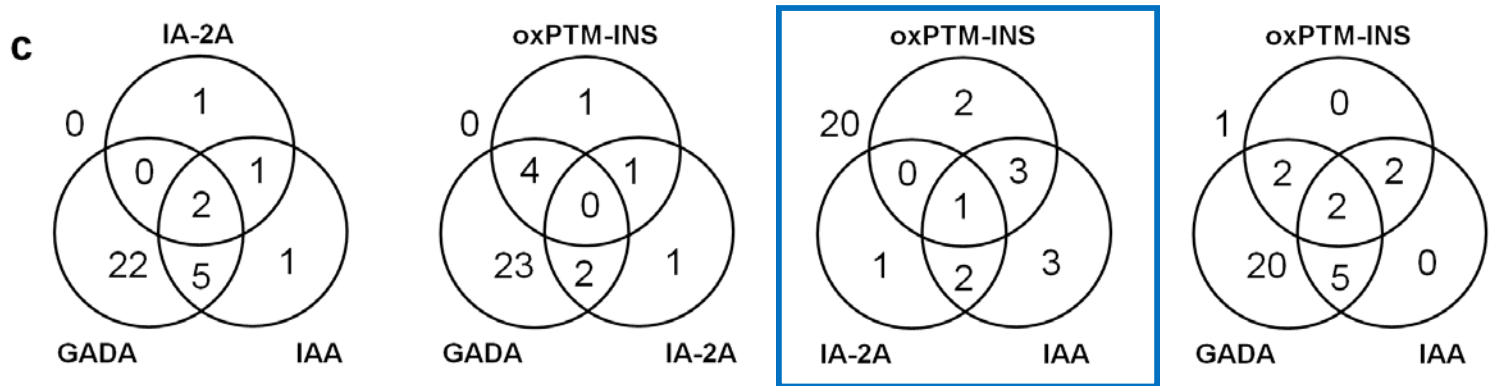


oxPTM-INS-Ab in combinazione con gli altri anticorpi beta-cellulari

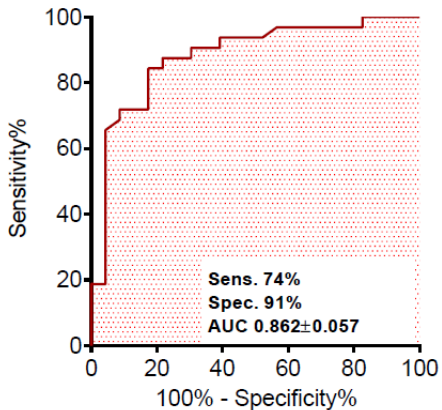
progrT1D



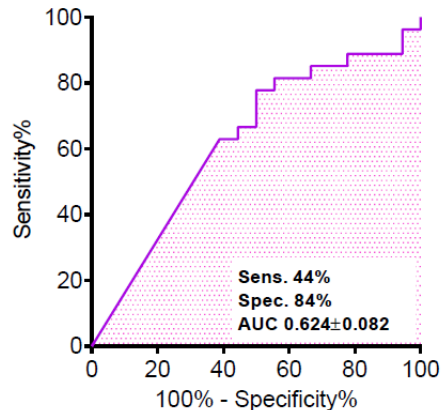
NP-AAB⁺



oxPTM-INS-Ab

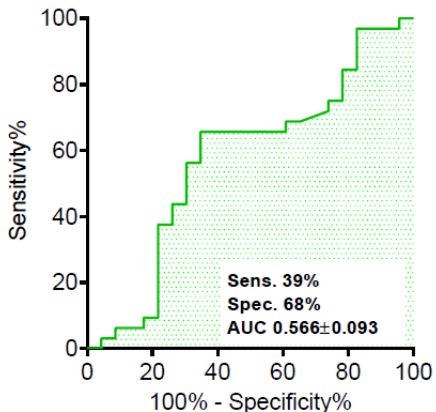


IAA

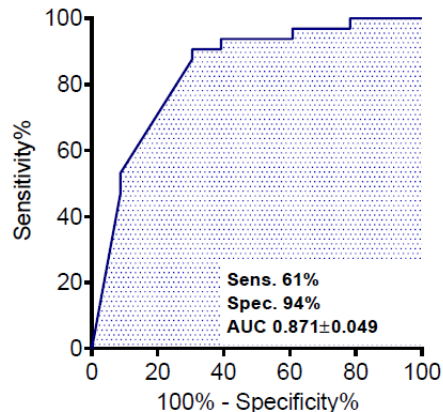


Maggiore sensibilità e specificità degli oxPTM-INS-Ab rispetto agli altri anticorpi-beta cellulari

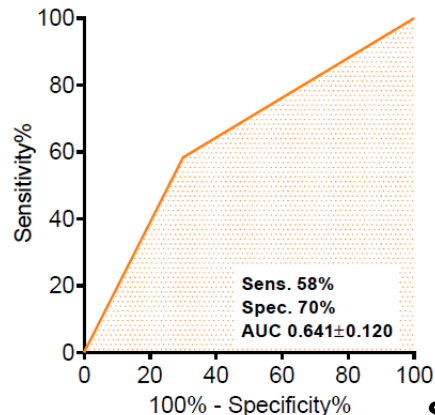
GADA



IA-2A



ZnT8A



oxPTM-INS-Ab Biomarker

UNMET NEEDS

Multiple antibody testing
(IAA, GADA, IA2A, ZnT8A)
is needed for T1D prediction

HIGH COST, LARGE SAMPLE VOLUME



ADVANTAGES OF oxPTM-INS-Ab

Highly sensitive for T1D diagnosis (84%) and
prediction (74%);

LOWER COST, 200µl SAMPLE VOLUME

A substantial number of T1D patients
tests negative to current markers

LOW SENSITIVITY IN SINGLE TESTING



Detect >30% IAA Islet Ab negative subjects

HIGHER SENSITIVITY than IAA (60%)

Radioactive assays

SPECIFIC REGULATION AND TRAINING

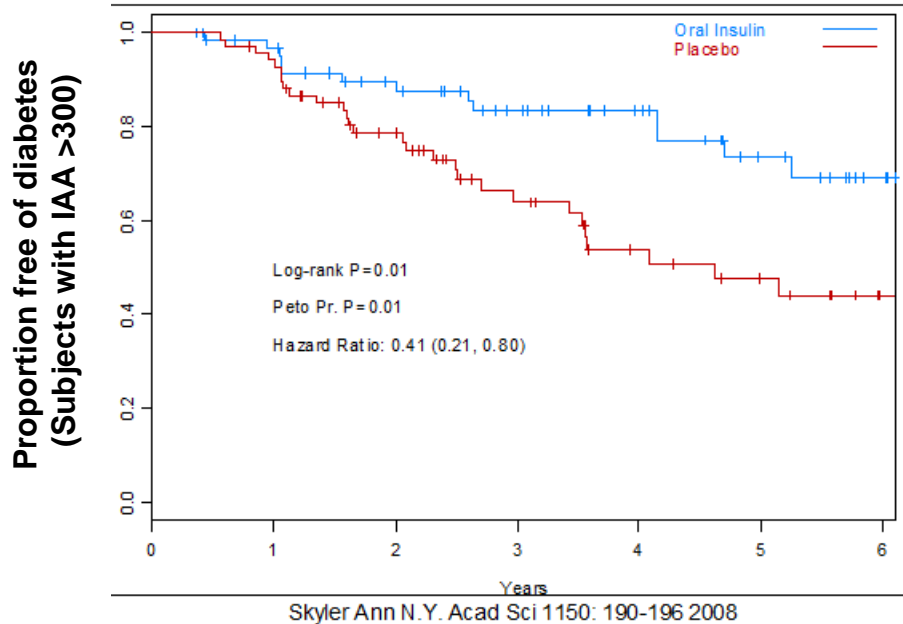


ELISA assay

NO RADIOACTIVITY

Potential drug development: *oxPTM insulin antigen based therapy for prevention and cure of T1D*

Oral insulin effect evident
only in those with high IAA levels



GAPS TO BE FILLED

- Although predictable, T1D cannot be prevented or cured
- No disease modifying therapy exists
- Disappointing results from immunointervention trials in humans

Pozzilli et al. Diabetologia 2000
Pozzilli & Strollo Immunotherapy 2013

Progetto “INSULINA OSSIDATA”

- Rocky Strollo (UCBM)
- Ahuva Nissim (Queen Mary, University of London)
- Chiara Vinci (UCBM)
- Nicola Napoli (UCBM)
- Johnny Ludvigsson (Sweden) and the ABIS study
- Paolo Pozzilli (UCBM) and the IMDIAB group

Finanziamento da:

**European Foundation for
the Study of Diabetes**



**Juvenile Diabetes
Research Foundation USA**

