

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 2/2013

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Articolo n. 1

Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: Two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials.

Antagonismo dell'interleuchina-1 nel diabete mellito tipo 1 di recente insorgenza: due studi multicentrici, randomizzati, in doppio-cieco, placebo-controllati.

Lancet 2013 Jun 1; 381(9881): 1905-1915.

Moran A, Bundy B, Becker DJ, Dimeglio LA, Gitelman SE, Goland R, Greenbaum CJ, Herold KC, Marks JB, Raskin P, Sanda S, Schatz D, Wherrett DK, Wilson DM, Krischer JP, Skyler JS; for the Type 1 Diabetes TrialNet Canakinumab Study Group, Pickersgill L, de Koning E, Ziegler AG, Böehm B, Badenhoop K, Schloot N, Bak JF, Pozzilli P, Mauricio D, Donath MY, Castaño L, Wägner A, Lervang HH, Perrild H, Mandrup-Poulsen T; for the AIDA Study Group.

Riassunto

L'immunità innata contribuisce alla patogenesi delle malattie autoimmunitarie, come il diabete tipo 1 (DMT1), ma sino ad oggi nessuno studio randomizzato controllato è stato condotto sul blocco del mediatore dell'immunità innata interleuchina (IL)-1 β . Due differenti gruppi di ricercatori hanno valutato con due studi controllati verso placebo se il blocco dell'IL-1 (con un anticorpo monoclonale in grado di bloccarlo - il canakinumab - o con un antagonista del suo recettore, l'anakinra) fosse in grado di migliorare la funzione β -cellulare in pazienti con DMT1 di recente insorgenza. Nello studio in cui è stata valutata l'efficacia del canakinumab i pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 45 anni e sono stati reclutati in 12 centri in USA e Canada tra novembre 2010 e aprile 2011. Lo studio ha avuto una durata di 12 mesi. Dei 69 pazienti arruolati, 47 sono stati assegnati in maniera random al gruppo in trattamento

con canakinumab (somministrazione mensile sottocutanea di 2 mg/kg con dose massima somministrata pari a 300 mg) e 22 al gruppo placebo. Per la valutazione dell'efficacia dell'anakinra i pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 35 anni e sono stati reclutati tra gennaio 2009 e maggio 2011 in 14 centri in Europa. Lo studio ha avuto una durata di 9 mesi. Anche in questo studio sono stati arruolati 69 pazienti di cui 35, in maniera random, assegnati al gruppo anakinra (100 mg di anakinra al giorno) e 34 al placebo per 9 mesi. In entrambi gli studi i livelli di peptide C costituivano l'endpoint primario e venivano misurati durante il test di tolleranza dopo pasto misto rispettivamente dopo 12 mesi nello studio con il canakinumab e 9 mesi nello studio con l'anakinra. L'analisi statistica è stata effettuata secondo il principio dell'intention-to-treat. Questi studi sono registrati al ClinicalTrials.gov, numeri NCT00947427 e NCT00711503 ed EudraCT numero 2007-007146-34. Entrambi gli studi sono stati condotti in doppio cieco. L'analisi primaria è stata eseguita su 45 pazienti del gruppo canakinumab e 21 del gruppo placebo nel trial con il canakinumab e su 25 pazienti del gruppo anakinra e 26 del gruppo placebo nel trial con l'anakinra. In entrambi i trial non si sono osservate differenze nei livelli di peptide C durante il test di tolleranza dopo pasto misto. Nello studio canakinumab il numero e la severità degli eventi avversi non differivano tra i due gruppi. I pazienti trattati con anakinra hanno presentato un maggiore numero di effetti collaterali rispetto al gruppo placebo ($p=0,018$). Comunque, gli eventi avversi erano rappresentati principalmente da reazioni a livello del sito di iniezione. Il canakinumab e l'anakinra sono sicuri ma non efficaci in monoterapia come immunomodulatori in pazienti con DMT1 di recente insorgenza. Il blocco dell'IL-1 potrebbe essere più efficace in combinazione con altri trattamenti.

Commento

L'immunità innata o aspecifica è la prima risposta immunitaria che il corpo umano attua in caso di infezione, ma la sua azione può contribuire allo sviluppo di molte malattie autoimmuni, come il DMT1. Uno dei principali mediatori di questo tipo di immunità è l'IL-1. Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato come il controllo sull'attività di questa molecola sia in grado di modulare il processo autoimmune alla base del DMT1. Gli studi presentati in questo lavoro avevano lo scopo di valutare se la riduzione dell'attività dell'IL-1 (con un anticorpo capace di bloccarla - il canakinumab - oppure con un antagonista del suo recettore, l'anakinra) potesse rallentare il processo di distruzione delle cellule β -pancreatiche. Tuttavia, entrambe le molecole si sono rivelate inefficaci nel prevenire tale distruzione.

Sebbene entrambi gli studi analizzassero soggetti con DMT1 di recente insorgenza, i criteri per il loro arruolamento (soprattutto in relazione all'età) e il disegno dei due studi erano differenti. Lo studio che valutava l'efficacia dell'anakinra è stato sospeso precocemente a causa del lento reclutamento. Questa lentezza nell'arruolamento probabilmente era dovuta alla frequenza di somministrazione del farmaco: l'anakinra veniva somministrato giornalmente mentre il canakinumab mensilmente. Nello studio con il canakinumab l'arruolamento è proceduto rapidamente anche a causa della maggiore compliance dei pazienti in giovane età e dei loro genitori.

Uno dei limiti di questi studi potrebbe essere rappresentato dall'aver reclutato soggetti con DMT1 di recente diagnosi. Il fatto che il diabete sia insorto da poco tempo non significa che la malattia sia in fase precoce. I pazienti con DMT1 all'esordio sono già in fase avanzata di malattia e probabilmente modulare la sola IL-1 non è sufficiente per fermare il processo di distruzione β -cellulare ormai avviato. Alla luce di questi risultati è verosimile ipotizzare che sia necessario intervenire in una fase più precoce della malattia (prima ancora che si sia manifestata clinicamente con l'iperglicemia) oppure combinare la modulazione dell'azione dell'IL-1 con altri meccanismi in grado di preservare la funzionalità β -cellulare. Varie componenti del processo autoimmune sono già state esplorate in studi che avevano l'obiettivo di salvaguardare la funzione β -cellulare in diabetici tipo 1 di recente insorgenza. Sono stati utilizzati gli anticorpi monoclonali anti-CD3 e l'abatacept che modulavano i linfociti T prevenendo il declino β -cellulare per 6-12 mesi. Anche gli anti-CD20, diretti contro i linfociti B, hanno mostrato un effetto comparabile. Tutti i tentativi di modulare il decorso immunitario della malattia sono stati condotti in monoterapia. Alla luce di questi risultati, per fermare l'inesorabile perdita delle cellule β -pancreatiche e per prevenire il DMT1, potrebbe essere necessaria una combinazione razionale di farmaci diretti contro differenti componenti del processo autoimmune. Sebbene in questi due studi la monoterapia con il canakinumab e con l'anakinra non preveniva il declino della funzione β -cellulare, è possibile che la terapia combinata possa essere più efficace. Dati preliminari ottenuti in studi condotti in topi NOD hanno confermato che il solo blocco dell'IL-1 β non modificava la secrezione del peptide

C, mentre la combinazione con gli anticorpi monoclonali anti-CD3 è stata in grado di determinare una maggiore remissione clinica del diabete rispetto ai topi a cui venivano somministrati gli anticorpi monoclonali anti-CD3 in monoterapia. Saranno necessari altri studi in cui poter utilizzare combinazioni di farmaci immunomodulanti. L'uso di uno schema terapeutico immunomodulante più complesso richiederà tuttavia un'attenzione maggiore verso l'insorgenza di eventuali effetti collaterali. In conclusione, né il canakinumab né l'anakinra rallentavano il declino della funzione β -cellulare nei due trial; tuttavia i farmaci erano generalmente ben tollerati senza comparsa di gravi effetti collaterali. Sulla base dei dati preclinici in topi NOD è ipotizzabile che protocolli di terapia immunomodulante combinata possano rivelarsi più efficaci nei diabetici tipo 1 di recente insorgenza o in studi di prevenzione in individui in una fase precedente all'esordio clinico del DMT1.

Articolo n. 2

Baf60c drives glycolytic metabolism in the muscle and improves systemic glucose homeostasis through Deptor-mediated Akt activation.

Baf60c controlla il metabolismo glicolitico nel muscolo e migliora l'omeostasi glicemica attraverso l'attivazione di Akt mediata dalla proteina Deptor.

Nat Med 2013 May; 19(5): 640-645.

Meng ZX, Li S, Wang L, Ko HJ, Lee Y, Jung DY, Okutsu M, Yan Z, Kim JK, Lin JD.

Riassunto

Nei diabetici tipo 2 lo switch dal metabolismo ossidativo a quello glicolitico è stato associato a insulino-resistenza a livello del muscolo scheletrico. A causa delle scarse conoscenze dei meccanismi che regolano i processi metabolici e contrattili delle fibre a contrazione rapida glicolitiche, resta ancora dibattuto se questo switch metabolico sia deleterio o adattativo. In questo lavoro gli autori dimostrano che Baf60c (anche denominata Smarcd3), cofattore trascrizionale presente nei muscoli a contrazione rapida, promuove la conversione dalle fibre muscolari ossidative a quelle glicolitiche attraverso la proteina Deptor che media l'attivazione della proteina del segnale intracellulare Akt. L'aumento muscolo-specifico dei livelli di espressione di Baf60c nel topo transgenico attiva i cambiamenti molecolari, metabolici e contrattili del muscolo glicolitico. Inoltre, Baf60c è necessario per mantenere la capacità glicolitica del muscolo scheletrico adulto in vivo. L'espressione di Baf60c è significativamente inferiore nel muscolo scheletrico di topi obesi rispetto ai magri. L'attivazione della glicolisi muscolare nei topi transgenici per Baf60c protegge i topi dall'insulino-resistenza causata dalla dieta e dallo sviluppo di alterata tolleranza ai carboidrati. Gli esperimenti condotti per indagare il meccanismo d'azione di questa proteina hanno rivelato che la proteina Deptor è indotta dal complesso trascrizionale Baf60c-Six4 e promuove l'attivazione di Akt e il metabolismo glicolitico. Questo lavoro definisce un meccanismo fondamentale delle fibre a contrazione rapida glicolitiche e spiega che in presenza di diabete la transizione dal metabolismo ossidativo a quello glicolitico nel muscolo scheletrico è potenzialmente adattativa e benefica.

Commento

Le manipolazioni genetiche e farmacologiche in grado di incrementare il metabolismo ossidativo mitocondriale migliorano l'omeostasi metabolica sia nell'uomo sia in modelli sperimentali animali di insulino-resistenza. Data la forte associazione tra il metabolismo ossidativo nelle fibre muscolari scheletriche e l'insulino-sensibilità, perché l'attivazione della glicolisi muscolare è capace di migliorare le alterazioni metaboliche causate dalla dieta a elevato contenuto di grassi? È probabile pertanto, che il passaggio dal metabolismo miofibrillare ossidativo a quello glicoli-