

INNOVAZIONE TECNOLOGICA E SOSTENIBILITÀ NELLA GESTIONE DEL DIABETE MELLITO

SESSIONE II

Cosa abbiamo in alternativa ai sistemi AID

Terapia cellulare

Dott. Alessandro Csermely

UO Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo

Dipartimento di Medicina

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

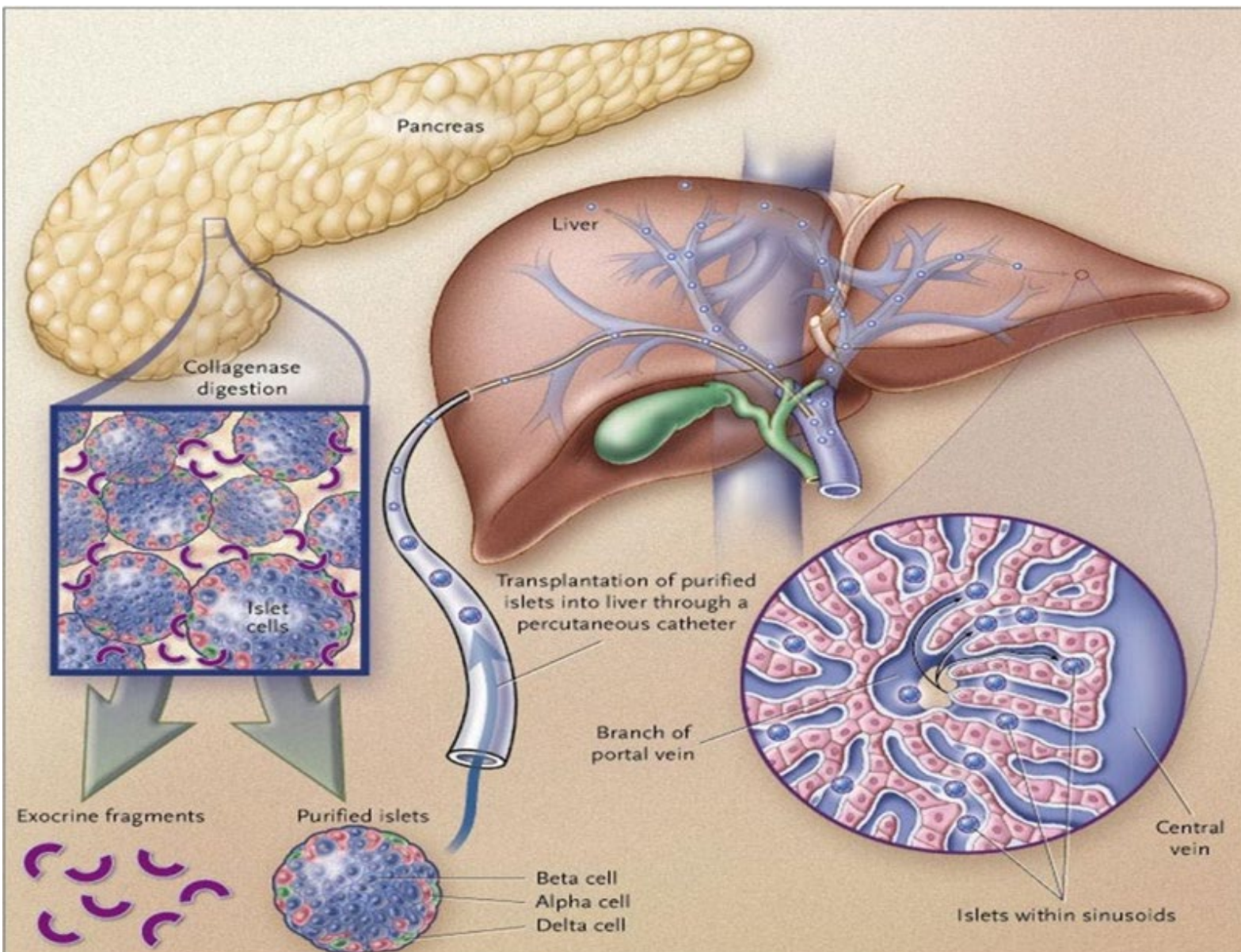
DISCLOSURE

Il sottoscritto, Dr. Alessandro Csermely, dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Lilly

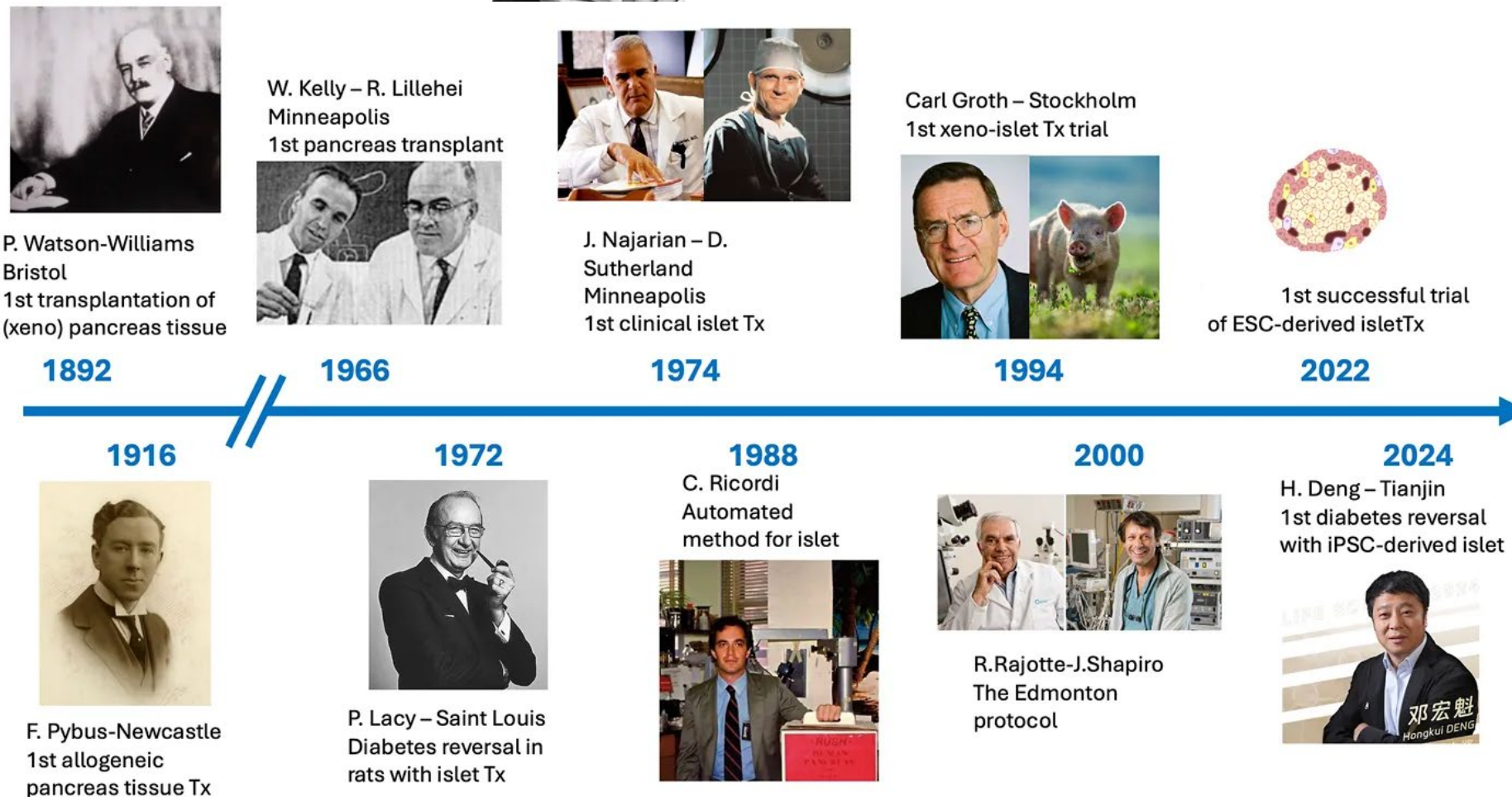
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

COS'È?



- La **terapia cellulare** è il trasferimento di materiale cellulare dalla fonte d'origine al paziente a fini terapeutici.
- La terapia cellulare nel diabete ha lo scopo di **ripristinare la popolazione cellulare endocrina delle *insulae di Langerhans***.

COMPARING TIMELINES

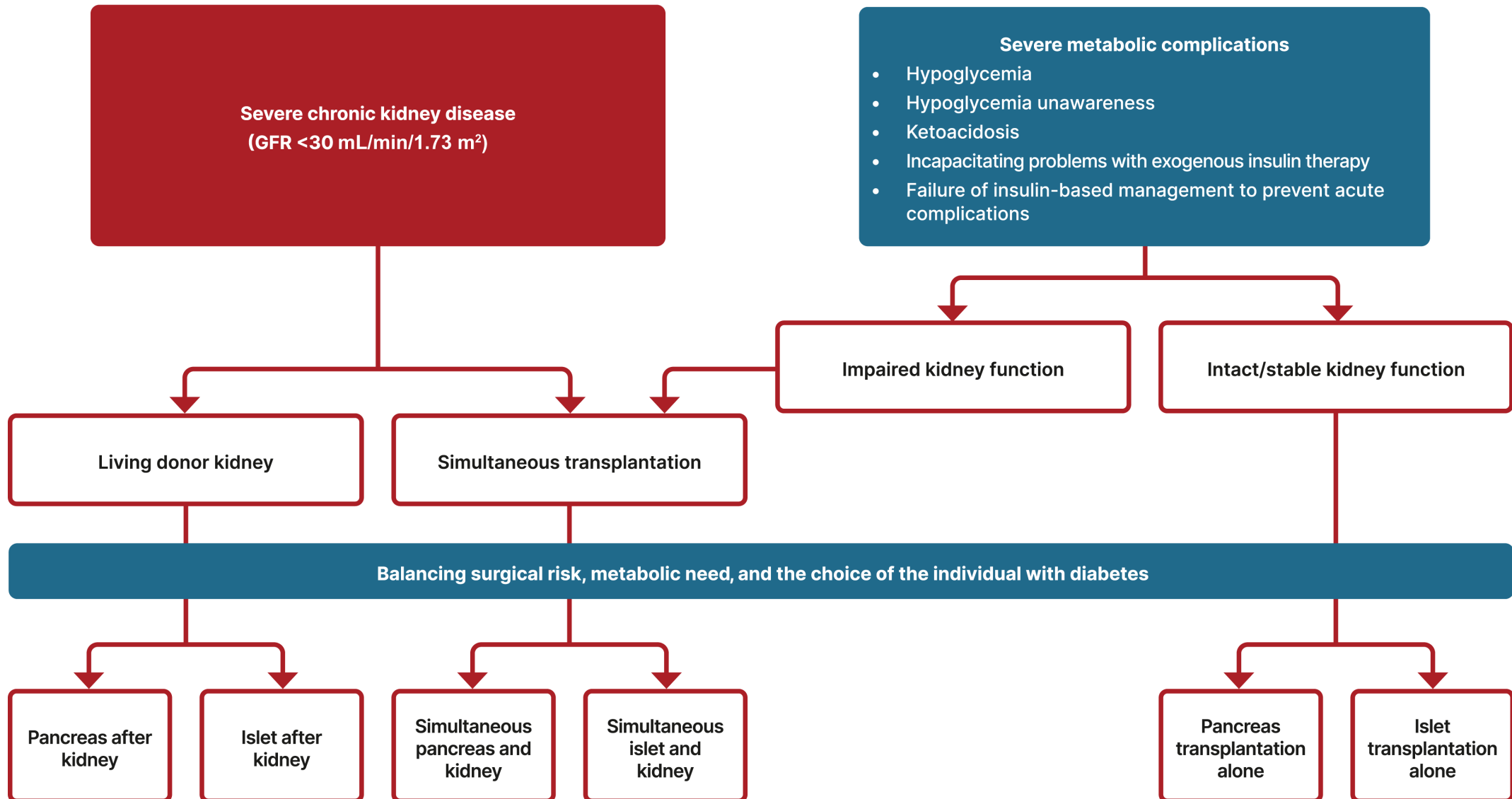


Timelines of insulin therapy, from its “discovery” in 1921 by Frederick Banting and Charles Best to the approval of the first advanced hybrid closed loop system in 2020.

Timelines of beta-cell replacement therapies, from the first attempt at implanting sheep pancreas fragments into a boy with keto-acidosis in 1892 by Patrick Watson-Williams to the successful transplant of iPSC-derived islets by Honghui Deng, reported in 2024.

INDICAZIONI - ADA 2025

Simplified overview of indications for β -cell replacement therapy in people with type 1 diabetes



INDICAZIONI - SID-AMD-SIEDP 2024

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile, nonostante la migliore terapia insulinica ottimizzata possibile, si suggerisce di avviare la valutazione per trapianto di isole pancreatiche.

Criteri:

- $N \geq 2$ episodi/anno di ipoglicemia severa
- Condizionamento severo della qualità di vita legato ad ipoglicemia o *hypoglycemia unawareness*
- BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$
- Fabbisogno insulinico $< 0,85 \text{ UI/kg/die}$
- C-peptide indosabile

Controindicazioni:

- Neoplasie maligne attive
- Insufficienza cardiaca grave
- Vasculopatia severa polidistrettuale
- Infezioni croniche o attive
- Ritardo mentale severo
- Condizioni sociali sfavorevoli
- Problemi psicologici gravi
- Abuso di alcol o stupefacenti
- Età avanzata

COS'È IL SUCCESSO? CRITERI IGLS

- Lo **scopo clinico** del trapianto è correggere al meglio un'instabilità glicemica non controllabile con la migliore terapia insulinica disponibile.
- L'insulino-indipendenza e l'euglicemia sono tra i benefici del trapianto, ma non sono lo scopo primario.
- Il criterio principale che definisce il successo clinico è l'**assenza di ipoglicemie severe**.

Table 1. IglS definition of functional and clinical outcomes for β -cell replacement therapy (6, 7) (joint publication)

β -cell graft functional status	HbA _{1c} , % (mmol/mol) ^a	Severe hypoglycemia, events per y	Insulin requirements, U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	C-peptide	Treatment success
Optimal	≤6.5(48)	None	None	>Baseline ^b	Yes
Good	<7.0(53)	None	<50% baseline ^c	>Baseline ^b	Yes
Marginal	Baseline	<Baseline ^d	≥50% baseline	>Baseline ^b	No ^e
Failure	Baseline	Baseline ^f	Baseline	Baseline ^g	No

VANTAGGI

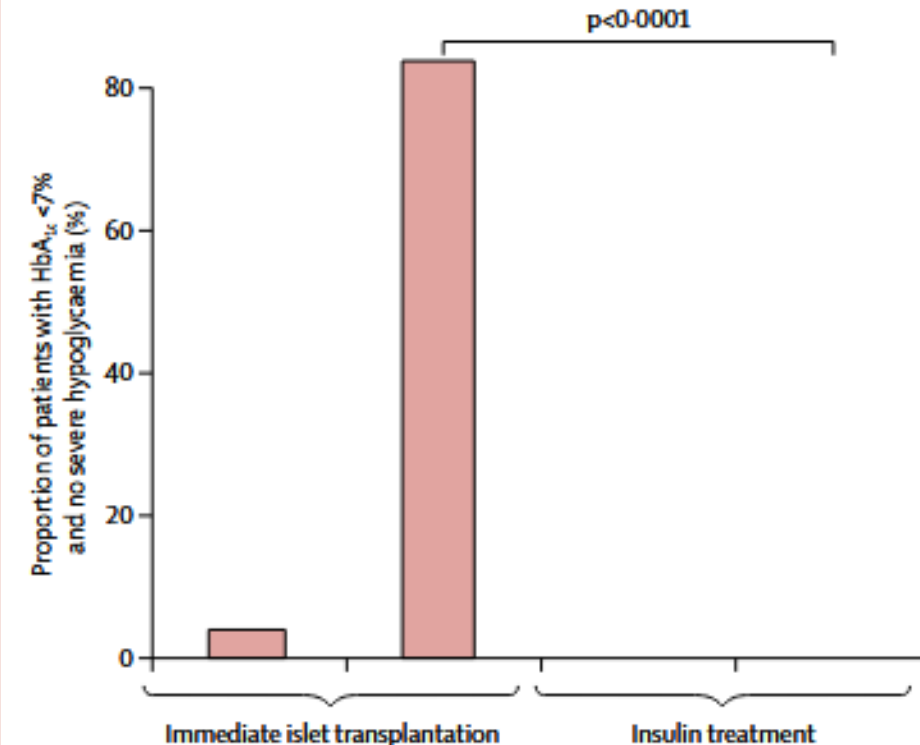
Eliminare/ridurre il rischio di ipoglicemia severa

- Studio randomizzato su soggetti con T1D con frequenti ipoglicemie severe o scompenso glicemico dopo trapianto di rene.
- Randomizzati a ITx vs terapia insulinica
- **N. SHE al FU: 0 (IQR 0-0) vs 2 (IQR 0-4), $p<0,0001$.**

Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial

Sandrine Lablanche, Marie-Christine Vantyghem, Laurence Kessler, Anne Wojtusciszyn, Sophie Borot, Charles Thivolet, Sophie Girerd, Domenico Bosco, Jean-Luc Bosson, Cyrille Colin, Rachel Tetaz, Sophie Legerot, Julie Kerr-Conte, Eric Renard, Alfred Penfornis, Emmanuel Morelon, Fanny Buron, Kristina Skaare, Gwen Grguric, Coralie Camillo-Brault, Harald Egelhofer, Kanza Benomar, Lionel Badet, Thierry Berney, François Pattou, Pierre-Yves Benhamou, on behalf of the TRIMECO trial investigators*

	Immediate islet transplantation group (n=25)	Insulin group (n=22)	Total (n=47)
Type of patient (based on inclusion criteria)			
Severe glycaemic lability (with severe hypoglycaemia)	18 (72%)	18 (82%)	36 (77%)
Severe glycaemic lability (with hypoglycaemia unawareness)	2 (8%)	0	2 (4%)
Kidney graft recipients with poor glycaemic control	5 (20%)	4 (18%)	9 (19%)
Sex			
Male	13 (52%)	7 (32%)	20 (43%)
Female	12 (48%)	15 (68%)	27 (57%)
Age (years)	52 (40 to 57)	51 (42 to 58)	51 (41 to 58)
BMI (kg/m ²)	22.9 (21.9 to 25.5)	23.9 (22.2 to 25.5)	23.7 (21.9 to 25.5)
Duration of diabetes (years)	34 (25 to 41)	30 (24 to 37)	30 (24 to 38)
HbA _{1c} (%)	8.1% (7.4 to 8.9)	8.1% (7.7 to 8.6)	8.1 (7.4 to 8.9)
HbA _{1c} (mmol/mol)	65 (57.4 to 73.8)	65.5 (60.7 to 70.3)	65.0 (57.4 to 73.8)
Fasting blood glucose (mmol/L)	8.1 (5.4 to 12.6)	9.8 (6.3 to 13.6)	9.1 (5.9 to 13.0)
Insulin requirements			
Units per day	36 (27 to 41)	30 (27 to 38)	32 (27 to 40)
Units per kg bodyweight per day	0.53 (0.42 to 0.66)	0.46 (0.41 to 0.58)	0.47 (0.41 to 0.63)
Insulin pump use	15 (60% [39 to 79])	14 (64% [41 to 83])	29 (62% [46 to 75])
Continuous glucose monitoring	4 (16% [4 to 36])	3 (14% [3 to 35])	7 (15% [6 to 28])
Carbohydrate counting	11 (44% [24 to 65])	11 (50% [28 to 72])	22 (47% [32 to 62])



VANTAGGI

Miglior controllo glicemico e minor fabbisogno insulinico

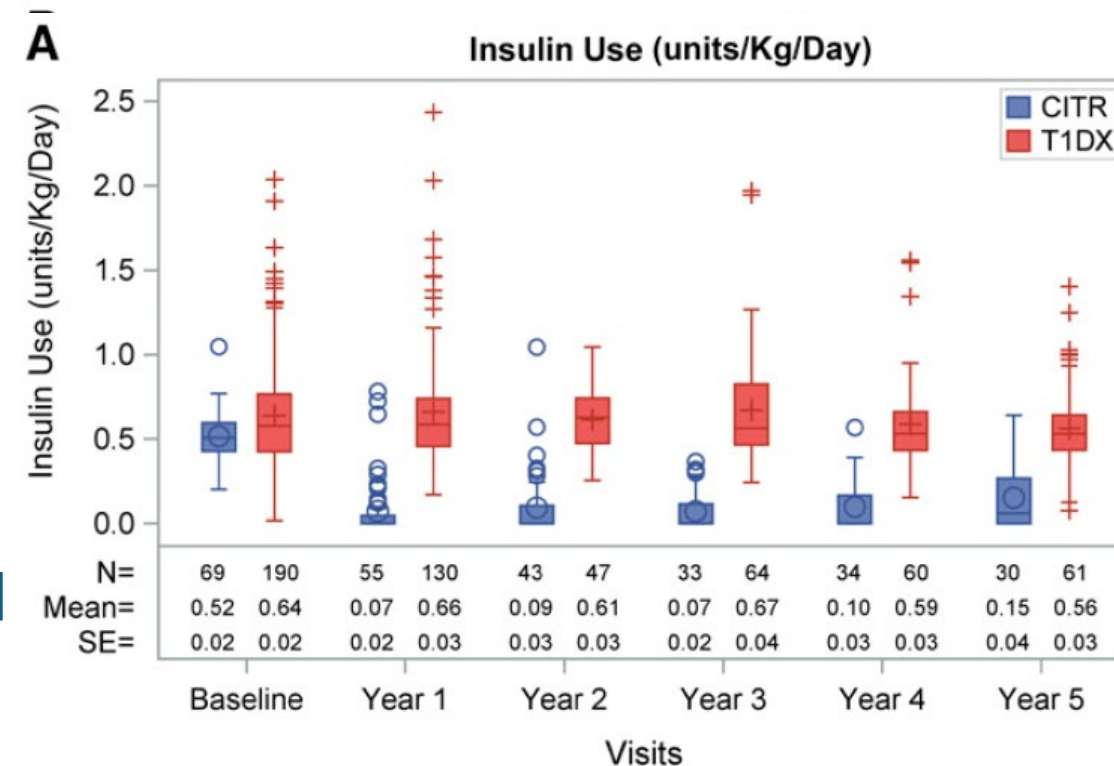
- Studio caso controllo
- Soggetti con T1D trapiantati (CITR) vs non trapiantati (T1DX) con almeno 1 SHE/anno al baseline.

Islet Transplantation Versus Standard of Care for Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia From the Collaborative Islet Transplant Registry and the T1D Exchange Registry

Michael R. Rickels,¹
Cassandra M. Ballou,² Nicole C. Foster,³
Rodolfo Alejandro,⁴ David A. Baidal,⁴
Melena D. Bellin,⁵ Thomas L. Eggerman,⁶
Bernhard J. Hering,⁵ Fouad Kandeel,⁷
Adam Brand,² Kellee M. Miller,³
Franca B. Barton,² and
Elizabeth H. Payne²

Diabetes Care 2025;48:737–744 | <https://doi.org/10.2337/dc24-1915>

Table 1—Baseline characteristics of participants in each study cohort							
	CITR (n = 71)			T1DX (n = 213)			P*
	n	Mean ± SD	Median (IQR)†	n	Mean ± SD	Median (IQR)†	
Age, years	71	43 ± 9	44 (35–51)	213	43 ± 17	44 (27–57)	0.8
Female sex, %		69			51		0.009
Diabetes duration, years	71	29 ± 10	30 (21–37)	213	26 ± 15	23 (13–37)	0.03
BMI, kg/m ²	70	23 ± 2	23 (22–25)	160	27 ± 5	26 (24–30)	<0.0001
Insulin delivery by pump, %		55			52		0.6
Insulin requirements, units · kg ^{−1} · day ^{−1}	69	0.52 ± 0.14	0.51 (0.43–0.60)	190	0.64 ± 0.31	0.58 (0.43–0.77)	<0.0001
HbA _{1c} , %	69	7.3 ± 1.0	7.3 (6.5–7.9)	213	7.7 ± 1.4	7.6 (6.8–8.3)	0.003
<7.0, %		34			27		0.2
≤6.5, %		25			16		0.05
SHEs per year/participant	70	6 ± 15	2 (1–5)	213	2 ± 1	1 (1–2)	0.02



VANTAGGI

Senza chirurgia maggiore

Pancreas and Islet Transplantation: Comparative Outcome
Analysis of a Single-centre Cohort Over 20-years

TABLE 3. Hospital Readmissions and Causes of Hospitalization for Patients Undergoing Whole Pancreas and Pancreatic Islet Transplantation at the University of Alberta

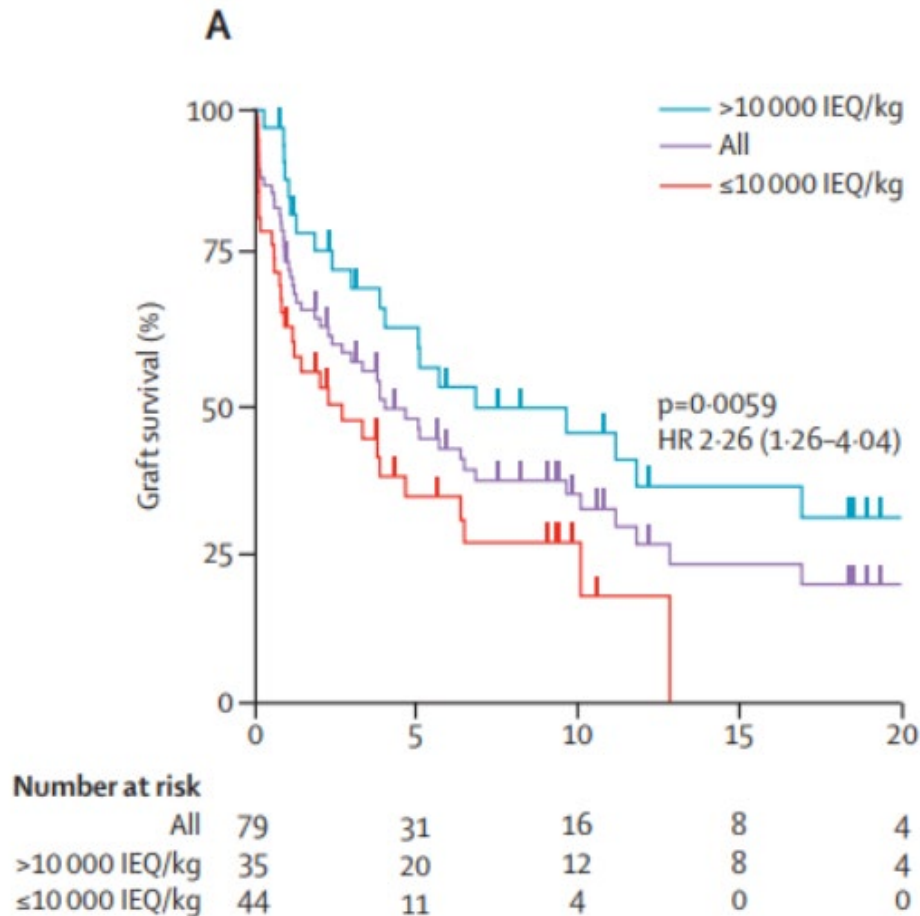
Variable	Islet transplantation	Pancreas transplantation	<i>P</i> *
Hospital readmissions†	<i>N</i> = 235	<i>N</i> = 130	
Patients readmitted post-first transplant, n (%)	96 (40.9)	91 (70.0)	6.4×10^{-112}
Number of readmissions per patient (IQR)	0 (0–1)	2 (0–3)	8.4×10^{-11}
Length of stay per readmission, days (IQR)	5 (3–9)	5 (3–10)	0.354
Causes of hospital readmission, n(%) of total readmissions)†	<i>N</i> = 96	<i>N</i> = 91	
Related to pancreas transplant or islet infusion, n (%)	18 (18.8)	36 (39.6)	0.0021
Related to immune rejection and/or immunosuppression, n (%)	7 (7.3)	14 (15.4)	0.064
Diabetes-related (eg, hypo-/hyperglycemia, chronic complications), n (%)	21 (21.9)	22 (24.2)	0.731
Infectious, n (%)	27 (28.1)	40 (44.0)	0.032
Malignant neoplasm, n (%)	8 (8.3)	5 (5.5)	0.569
Cardiovascular, n (%)	13 (13.5)	10 (11.0)	0.660
Renal (eg, renal transplant rejection, acute kidney injury), n (%)	9 (9.4)	33 (36.3)	9.5×10^{-6}
Other surgical procedures (eg, hernia repair, appendectomy), n (%)	6 (6.3)	11 (12.1)	0.206
Other diagnoses, n (%)	40 (41.7)	36 (39.6)	0.882
Patient Survival			
Patient follow-up post-first transplant, y (IQR)	7.1 (3.9–11.9)	7.2 (3–13.6)	0.899
Mortality, n (%)	25 (9.4)	21 (14.4)	0.141
Mortality 1-y post-first transplant (%)	0 (0.0)	5 (3.6)	0.0053
Age at death, y (IQR)	62.3 (45.5–68.1)	50.6 (42.8–54.5)	0.015

LIMITI

Durata limitata

Long-term outcomes of pancreatic islet transplantation alone in type 1 diabetes: a 20-year single-centre study in Italy

Davide Catarinella, Raffaella Meizi, Alessia Mercalli, Paola Magistretti, Stefano Tentori, Chiara Gremizzi, Vera Paloschi, Francesco De Cobelli, Clara, Paola Majji, Rita Nano*, Lorenzo Piemonti**



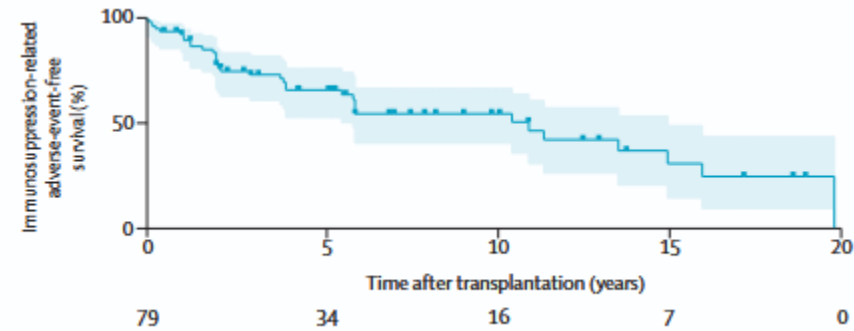
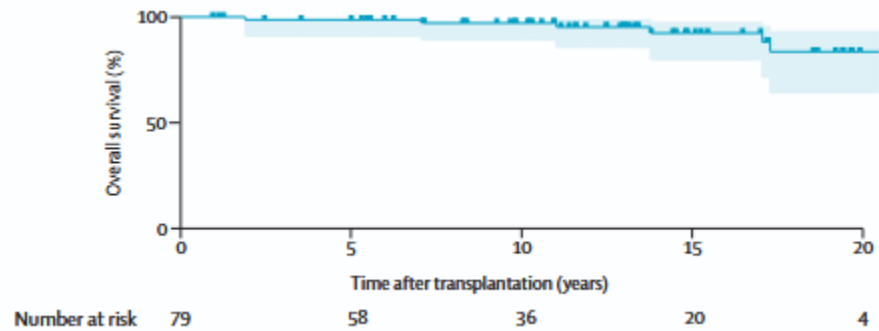
- La sopravvivenza media del trapianto (C-peptide ≥ 0.3 ng/mL) era di **3,9 anni** (1,6-6,2).
- Maggiore era il carico insulare infuso, maggiore era la durata del trapianto.

Tra le cause:

- Perdita di isole durante procedura (IBMIR)
- Ipossia cronica relativa in sede epatica
- Farmaci immuno-soppressori

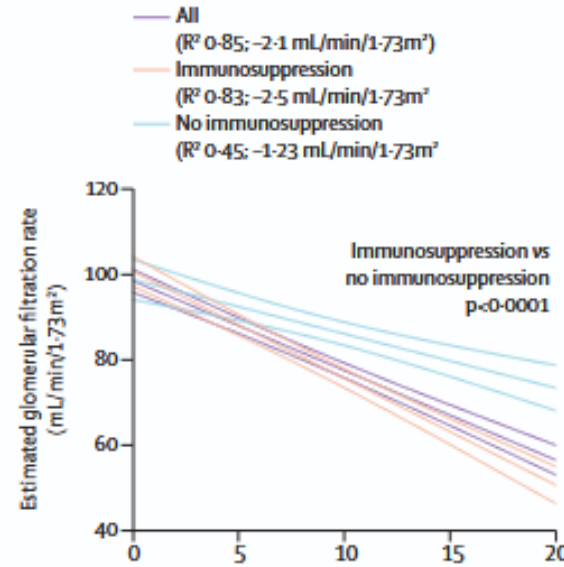
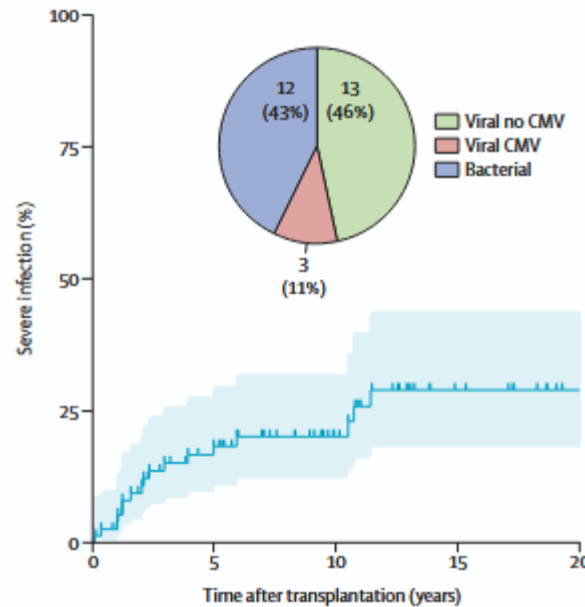
LIMITI

Terapia immunosoppressiva



Long-term outcomes of pancreatic islet transplantation alone in type 1 diabetes: a 20-year single-centre study in Italy

Davide Catarinella, Raffaella Mezi, Alessia Mercalli, Paola Magistretti, Stefano Tentori, Chiara Gremizzi, Vera Paloschi, Francesco De Cobelli, Giuseppe Esposito, Sabrina Costa, Antonio Secchi, Rossana Caldara, Paola Maffi*, Rita Nano*, Lorenzo Piemonti*



Incidenza di eventi associati a immunosoppressione: 82/1000 persone/anno (62-103):

- Infezioni severe (Inc. 35/1000 ps/anno)
- CKD stadio III (Inc. 19/1000 ps/anno)
- Neoplasie (Inc. 16/1000 ps/anno)
- CVD (Inc. 11/1000 ps/anno)

TERAPIE A CONFRONTO

VANTAGGI

ITx

- Riduzione SHE
- Secrezione insulinica fisiologica
- Stabilizzazione glicemica (anche se in insulina)
- Possibile insulino-indipendenza

AID

- Miglior controllo glicemico rispetto ad altre terapie insuliniche
- Reversibile
- Non interventi richiesti
- Non immunosoppressione

SVANTAGGI

- Immunosoppressione
- Rischi peri-procedurali
- Lunghi tempi d'attesa
- Possibile fallimento e ripetizione
- Vestibilità
- Allarmi
- Ritardato assorbimento sottocutaneo
- Inaccuratezza del CGM
- Rischio di ipoglicemia e DKA
- Irritazioni cutanee

CARENZA DI DONATORI

- I donatori validi per donazione di pancreas post-mortem non soddisfano la crescente domanda
- La capacità di isolamento di isole da un pancreas è subottimale
- Per un trapianto efficace possono essere necessarie le isole da più pancreas

SFIDE APERTE

```
graph TD; A[SFIDE APERTE] --> B[CARENZA DI DONATORI]; A --> C[SITI ALTERNATIVI DI TRAPIANTO]; A --> D[EVITARE IMMUNOSOPPRESSIONE]; A --> E[SITI ALTERNATIVI DI TRAPIANTO];
```

SITI ALTERNATIVI DI TRAPIANTO

- La sede epatica non consente un facile accesso a biopsie o imaging adeguato per valutare lo stato del trapianto
- Il rischio di emorragia periepatica è tutt'ora l'effetto collaterale più frequente del trapianto
- La ridotta ossigenazione e la lentezza di engraftment concorrono alla perdita a breve e a lungo termine delle isole trapiantate.

EVITARE IMMUNOSOPPRESSIONE

- I rischi connessi all'immunosoppressione limitano l'accesso al trapianto a soggetti con diabete mellito complicato e/o mal controllato
- I farmaci immunosoppressori possono ridurre l'efficacia glicometabolica del trapianto

CARENZA DI DONATORI

hPSC

Differenziazione da cellule staminali pluripotenti

ESC

embrionali

iPSC

pluripotenti indotte

Allotrapianto

Autotrapianto

Isole porcine

Tessuti ed organi di maiali sottoposti a modificazioni genetiche possono essere resi meno immunogenici e richiedere una terapia immunosoppressiva meno aggressiva

Xenotrapianto

ZIMISLECEL (VX-880) FORWARD STUDY

Stem Cell–Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes

T.W. Reichman,¹ J.F. Markmann,² J. Odorico,³ P. Witkowski,⁴ J.J. Fung,⁴ M. Wijkstrom,⁵ F. Kandeel,⁶ E.J.P. de Koning,⁷ A.L. Peters,⁸ C. Mathieu,⁹ L.S. Kean,¹⁰ B.G. Bruinsma,¹¹ C. Wang,¹¹ M. Mascia,¹¹ B. Sanna,¹¹ G. Marigowda,¹¹ F. Pagliuca,¹¹ D. Melton,¹¹ C. Ricordi,¹² and M.R. Rickels,² for the VX-880-101 FORWARD Study Group*

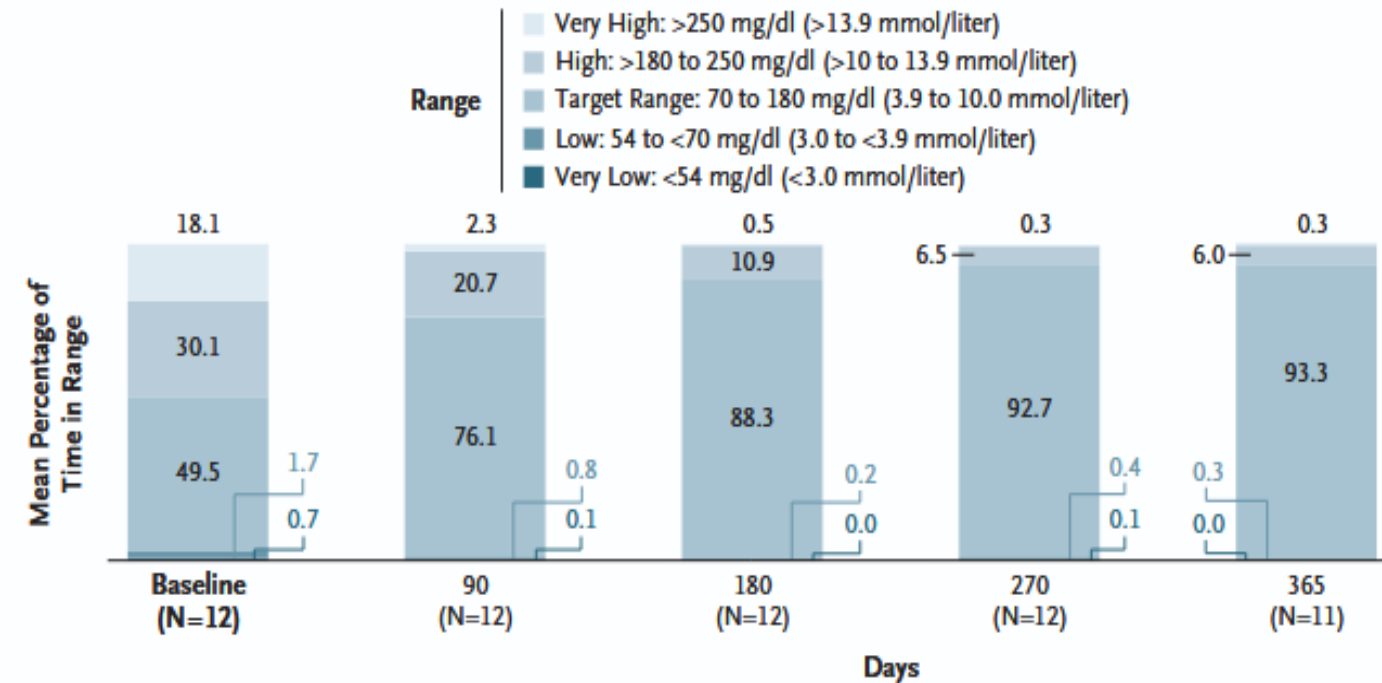
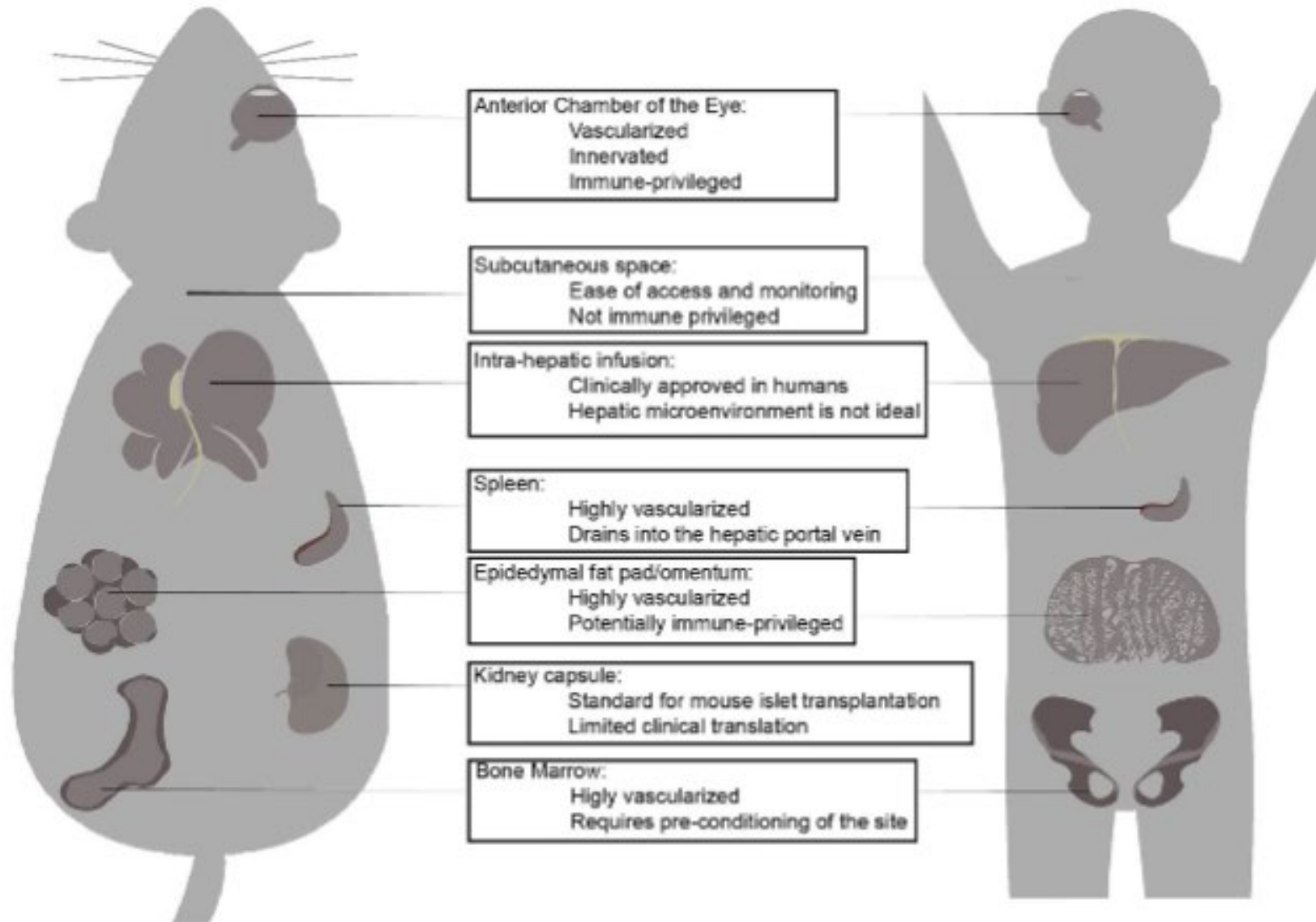


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Participants (N=12)
Mean age at screening (range) — yr	42.7 (24–60)
Female sex — no. (%)	4 (33)
White race — no. (%)†	12 (100)
Mean weight (range) — kg	74.1 (56.0–97.5)
Mean body-mass index (range)‡	25.0 (21.7–28.5)
Mean duration of type 1 diabetes (range) — yr	22.3 (7.8–47.4)
Mean glycated hemoglobin level (range) — %	7.8 (7.1–9.9)
Percentage of time in target glucose range (range)§	49.5 (19.0–66.2)
Mean fasting C-peptide level (range) — pmol/liter¶	Undetectable
Mean total daily insulin dose (range) — U	40.9 (19.8–52.0)
Mean daily insulin need (range) — U/kg	0.55 (0.35–0.64)
Mean no. of severe hypoglycemia events per year (range)	2.7 (2–4)
Use of insulin pump at prescreening or screening visit — no. (%)	8 (67)
Use of hybrid closed-loop system at prescreening or screening visit — no. (%)	6 (50)

SITI ALTERNATIVI DI TRAPIANTO

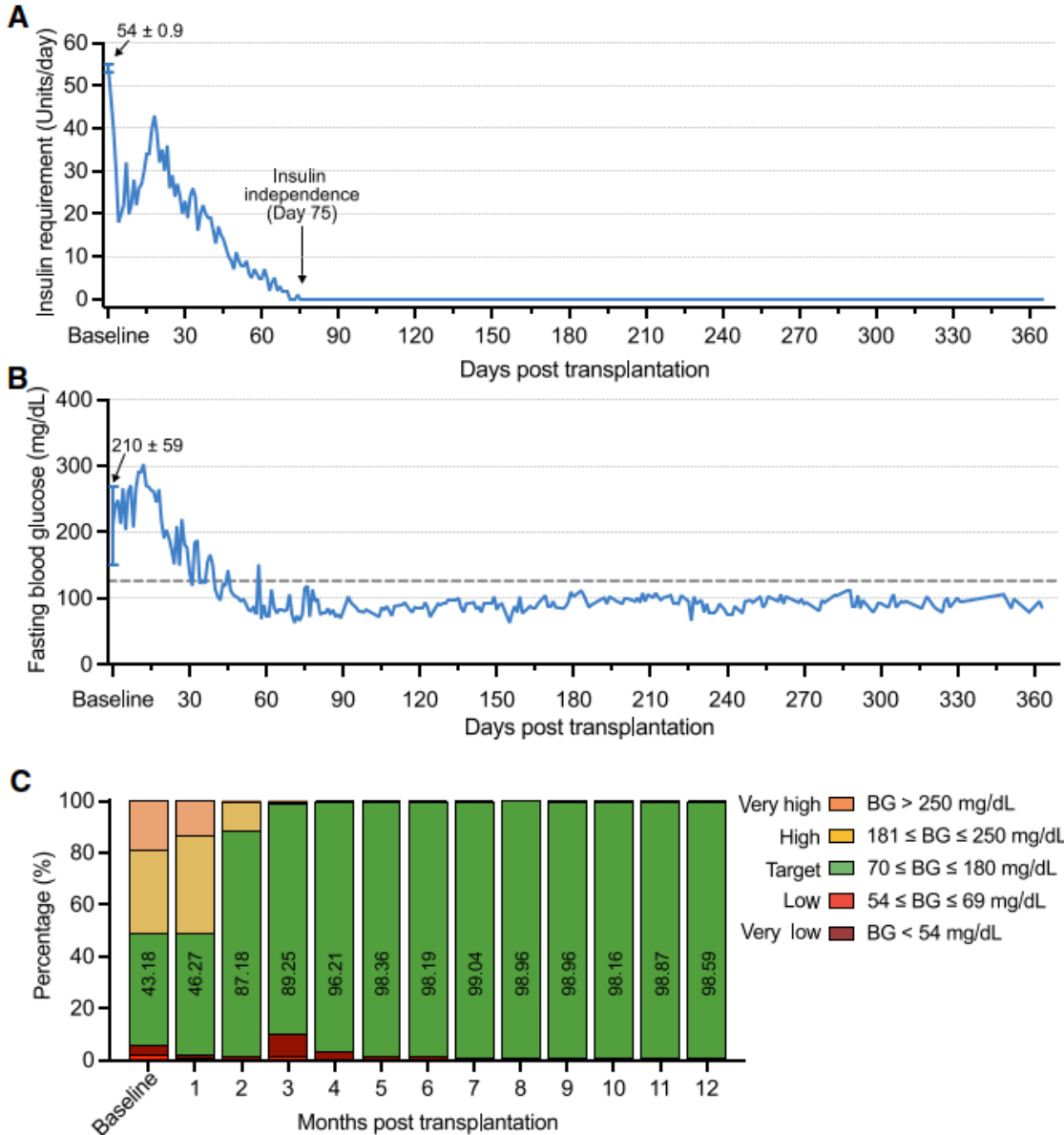


Advances in Pancreatic Islet Transplantation Sites for the Treatment of Diabetes

Fritz Cayabyab¹, Lina R. Nih^{1,2} and Eiji Yoshihara^{1,2*}

¹ Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, United States, ² David Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles, CA, United States

SITI ALTERNATIVI DI TRAPIANTO



Article

Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient

Shusen Wang,^{1,10,*} Yuanyuan Du,^{2,3,10} Boya Zhang,^{1,10} Gaofan Meng,^{2,3,10} Zewen Liu,^{1,10} Soon Yi Liew,^{2,3,10} Rui Liang,^{1,10} Zhengyuan Zhang,^{2,10} Xiangheng Cai,^{1,10} Shuangshuang Wu,^{3,10} Wei Gao,^{1,10} Dewei Zhuang,³ Jiaqi Zou,¹ Hui Huang,³ Mingyang Wang,³ Xiaofeng Wang,³ Xuellian Wang,¹ Ting Liang,³ Tengli Liu,¹ Jiabin Gu,³ Na Liu,¹ Yanling Wei,³ Xuejie Ding,¹ Yue Pu,³ Yixiang Zhan,¹ Yu Luo,³ Peng Sun,¹ Shuangshuang Xie,⁶ Jiuxia Yang,¹ Yiqi Weng,⁷ Chunlei Zhou,⁸ Zhenglu Wang,¹ Shuang Wang,⁹ Hongkui Deng,^{2,4,11,*} and Zhongyang Shen^{1,*}

- Autotrapianto di isole pancreatiche in paziente affetta da DMT1 complicato.
- Le isole sono state differenziate a partire da iPSC della stessa paziente.
- La paziente era già in terapia immunosoppressiva per pregressi trapianti.
- Le isole sono state trapiantate presso il muscolo retto dell'addome.
- Dopo 1 anno, le isole sono stabili, funzionanti e la paziente è insulino-dipendente.

EVITARE IMMUNOSOPPRESSIONE

Le possibilità principali per evitare l'attacco immunitario alle isole trapiantate nel DMT1 sono tre:

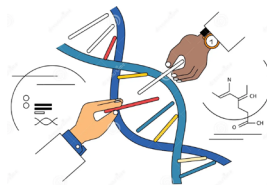
Immuno-soppressione

Terapia medica cronica, gravata da effetti collaterali a carico del paziente e delle isole trapiantate



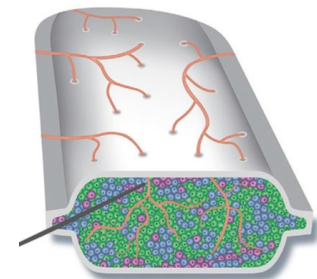
Immuno-elusione

Gene editing delle cellule insulari per ridurre l'immunogenicità



Immuno-protezione

Scaffold protettivo contro le cellule immunitarie, ma che consenta la sopravvivenza delle isole



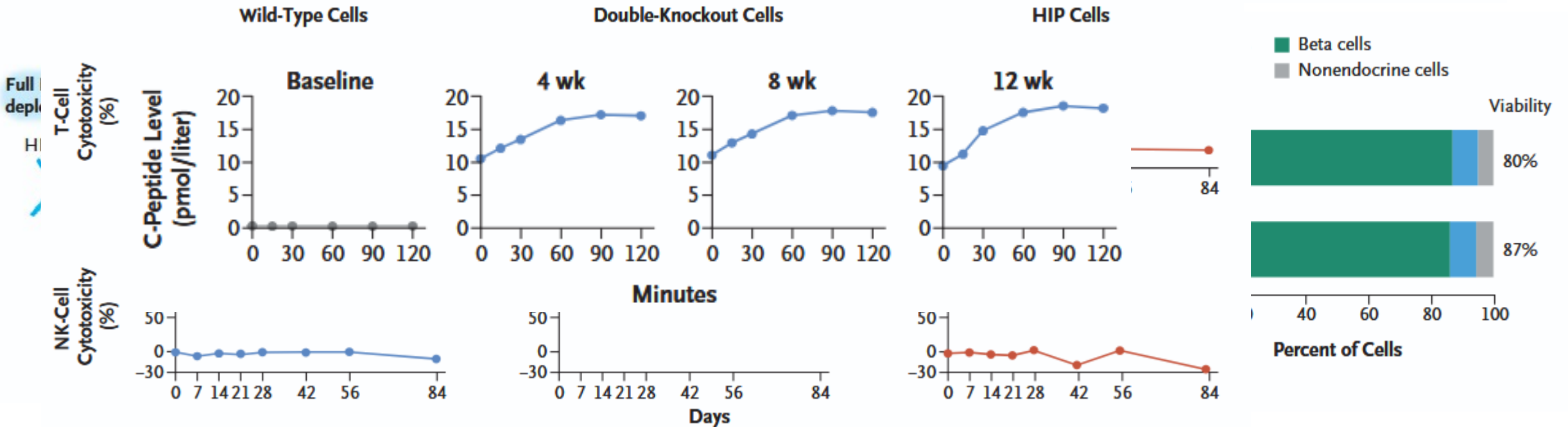
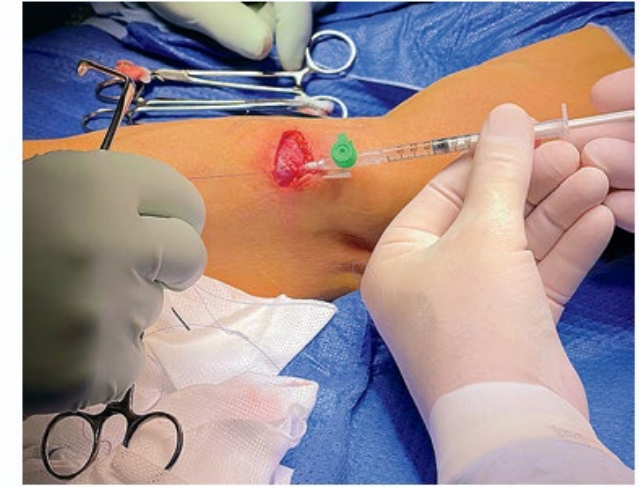
EVITARE IMMUNOSOPPRESSIONE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression

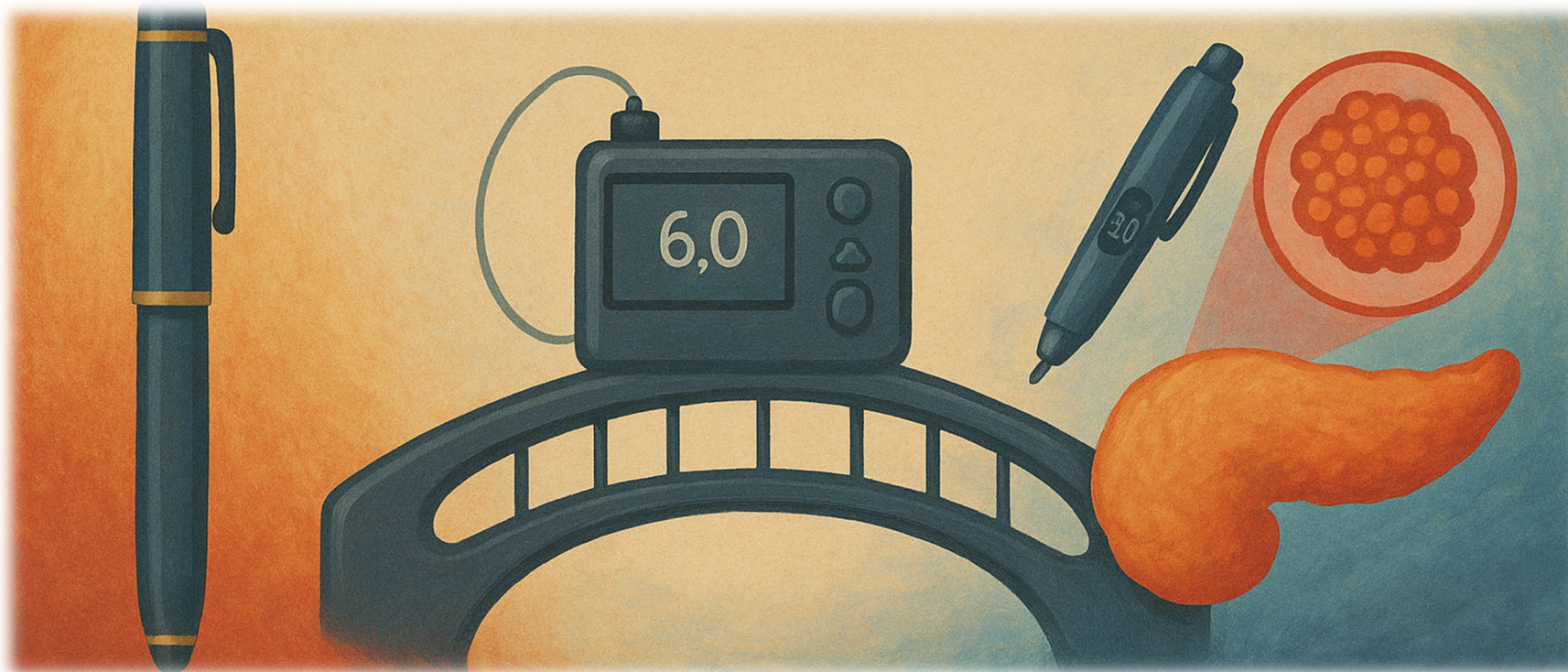
Per-Ola Carlsson, M.D., Ph.D.,^{1,2} Xiaomeng Hu, Ph.D.,³ Hanne Scholz, Ph.D.,^{4,6} Sofie Ingvast, B.Sc.,⁶ Torbjörn Lundgren, M.D., Ph.D.,⁷ Tim Scholz, M.D., Ph.D.,⁸ Olof Eriksson, Ph.D.,⁹ Per Liss, M.D., Ph.D.,⁸ Di Yu, Ph.D.,⁶ Tobias Deuse, M.D.,¹⁰ Olle Korsgren, M.D., Ph.D.,⁶ and Sonja Schrepfer, M.D., Ph.D.³

D UP421 Injection into the Left Brachioradialis Muscle



CONCLUSIONI

- La terapia cellulare è **l'unica opzione** con la potenzialità di **ripristinare il patrimonio insulare** perduto nel diabete insulino-dipendente, senza i rischi connessi ad interventi di chirurgia maggiore.
- Benché possa portare all'insulino-indipendenza, all'euglicemia e all'eliminazione degli episodi ipoglicemici più invalidanti, **il successo e la durata di tali esiti non possono essere garantiti.**
- La necessità della **terapia immunosoppressiva**, la limitata disponibilità di donatori e i costi elevati limitano l'indicazione al trapianto **solo a pazienti con complicanze acute** (ipoglicemie severe, chetoacidosi) o **complicanze croniche progressive** non rispondenti ad altri trattamenti.
- La **ricerca** potrà consentire di superare i limiti di **disponibilità, sicurezza e accessibilità** alla terapia.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE