

Il trapianto di insule nel diabete tipo 1: il punto nella regione Veneto

Dott. Federico Boscari

UOC Malattie Del Metabolismo

Azienda Ospedale-Università di Padova

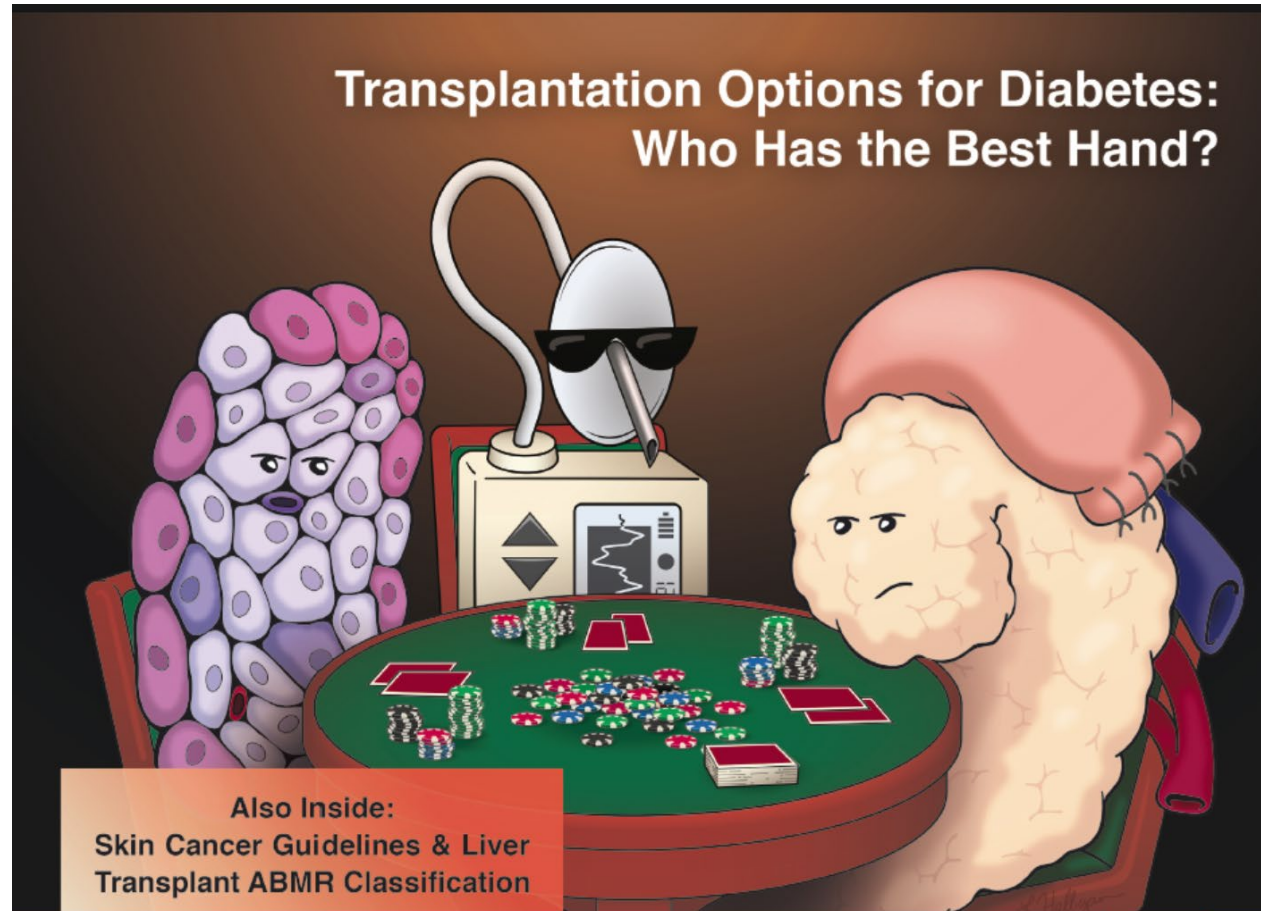
**NOVITÀ E CONTROVERSIE
NELLA GESTIONE DEL
DIABETE TIPO 1
E DEL DIABETE TIPO 2**

Il dr. Boscari dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Sanofi Aventis
- Roche Diabetes Care
- Movì
- Ascensia
- Novo Nordisk
- Glooko

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.).

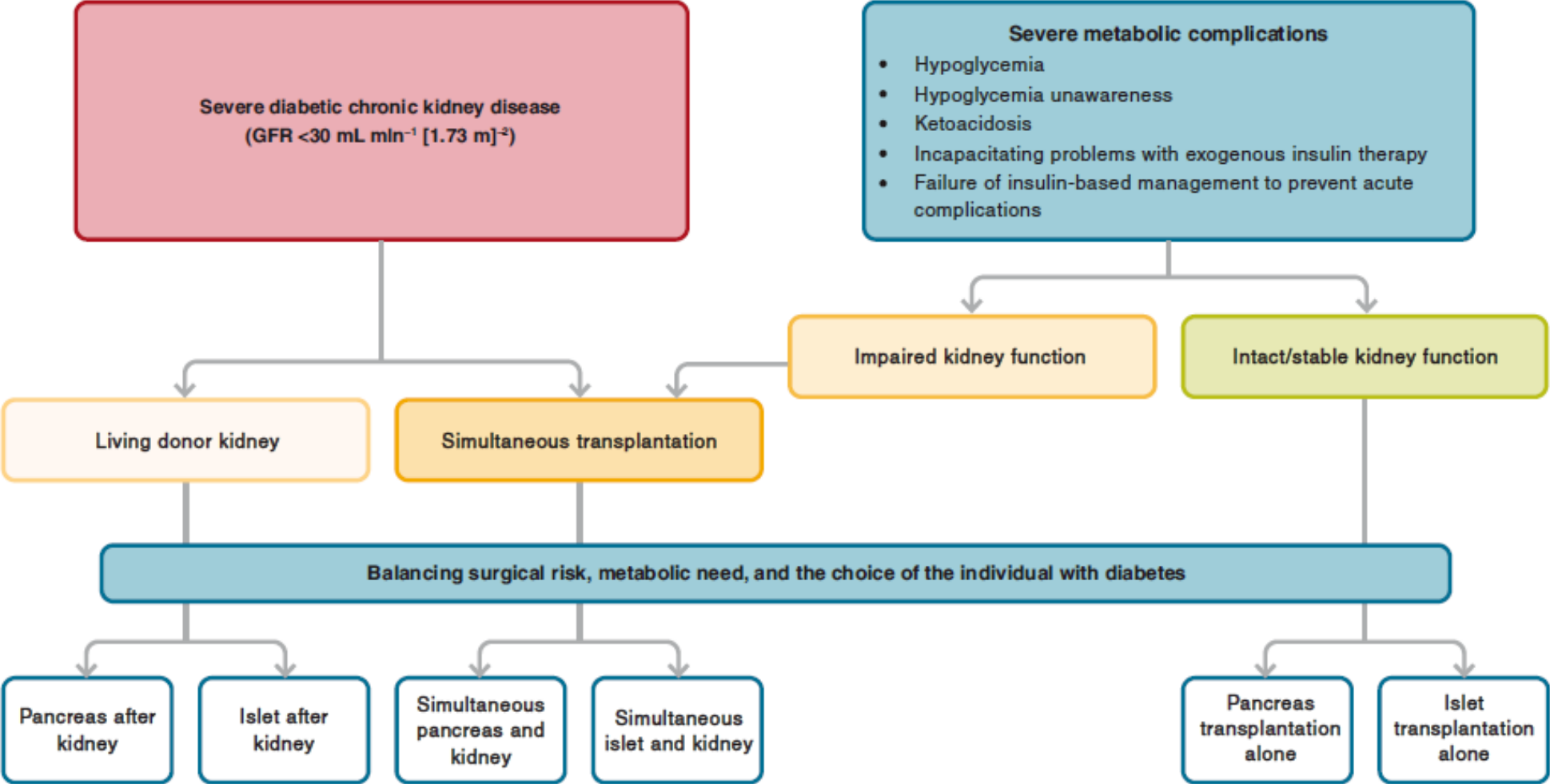
La partita per sconfiggere il diabete



9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*

Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1):S158–S178 | <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>

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



Trapianto di pancreas



Trapianto di pancreas

- Pancreas isolato
- Rene pancreas
 - Simultaneo
 - Successivo



Trapianto di pancreas

	Benefits	Risks
All recipient categories	- Insulin-independence - Improved quality of life - Improved cardiovascular risk profile - Lipid profile - Blood pressure - Cardiac function - Improved course of microangiopathic complications - Retinopathy - Neuropathy - Slowing down the progression of macrovascular angiopathy	- Need for major surgery - Graft thrombosis - Hemorrhage - Intra-abdominal infection - Wound infection - Need for chronic immunosuppression: - Infections - Increased risk of de-novo malignancy - Nephrotoxicity - Other drug-related toxicities - Loss of graft function: - Rejection - Technical complications - Graft pancreatitis - Recurrence of autoimmune disease - Pharmacologic non-compliance
SPK recipients	- Prolonged life expectancy - Protection of renal graft against recurrence of diabetic nephropathy	
PAK recipients	Protection of renal graft against recurrence of diabetic nephropathy	Loss of renal graft function (possible)
PTA recipients	- Improvement diabetic nephropathy (long term) - Avoidance of hypoglycemia	Accelerated deterioration of native renal function (possible)

Trapianto di pancreas

Il trapianto di pancreas e rene è consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni, nei pazienti con diabete tipo 1 e insufficienza renale cronica (in fase di trattamento dialitico o in fase predialitica); tale trapianto ha effetti positivi sull'aspettativa di vita dei pazienti e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche del diabete. **II A**

Il trapianto di pancreas isolato può essere consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni e verifica di una adeguatamente conservata funzione renale, nei pazienti con diabete tipo 1 con grave instabilità glicemica e/o complicanze croniche in evoluzione; tale trapianto ha effetti positivi sulle complicanze acute del diabete e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche della malattia. Il trapianto di pancreas dopo rene può essere consigliabile nei pazienti con diabete tipo 1 portatori di trapianto di rene funzionante, in presenza delle indicazioni previste per il trapianto di pancreas isolato. **III B**

**STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO**

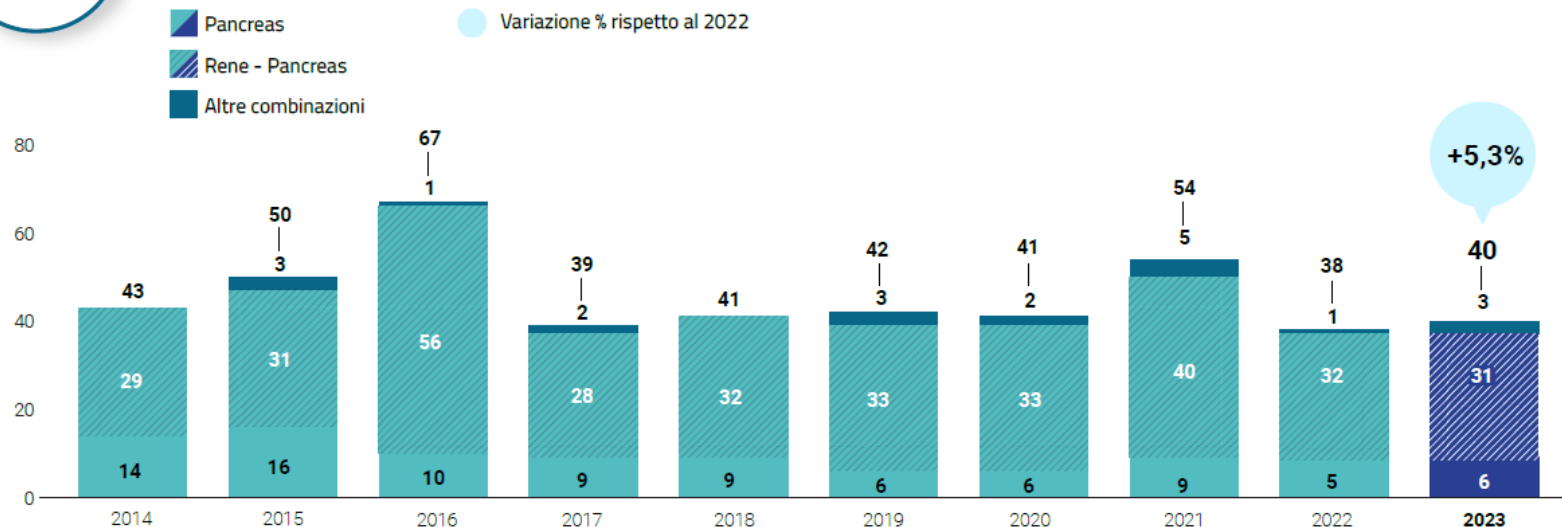
2018



TRAPIANTI DI PANCREAS



Tutte le combinazioni, periodo 2014-2023



ATTIVITÀ PER REGIONE - Anno 2023

■ Solo Pancreas ■ Rene-Pancreas ■ Altre combinazioni



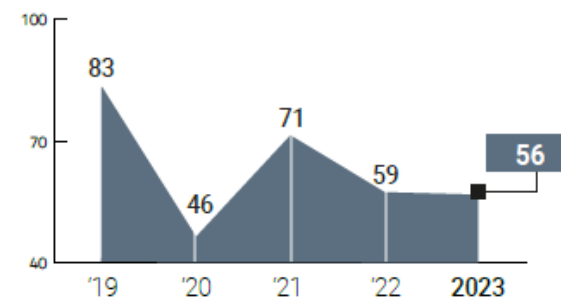
ATTIVITÀ DI DONAZIONE DI TESSUTI

Andamento annuale per tutte le tipologie di tessuto

Periodo 2019-2023



ISOLE PANCREATICHE



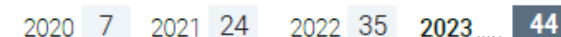
ATTIVITÀ DI TRAPIANTO DI TESSUTI

Andamento annuale per tutte le tipologie di tessuto

Periodo 2019-2023

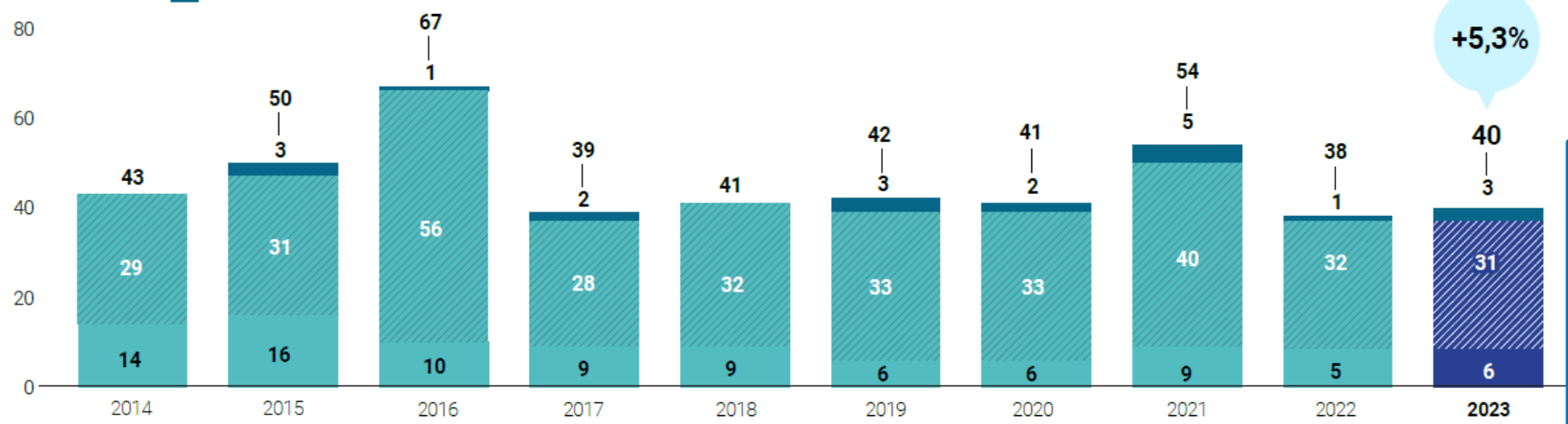
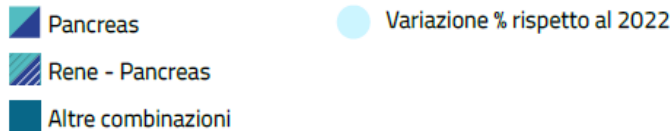


ISOLE PANCREATICHE





Tutte le combinazioni, periodo 2014-2023

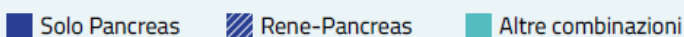


UOC Chirurgia dei Trapianti di Rene e Pancreas - AOU Padova

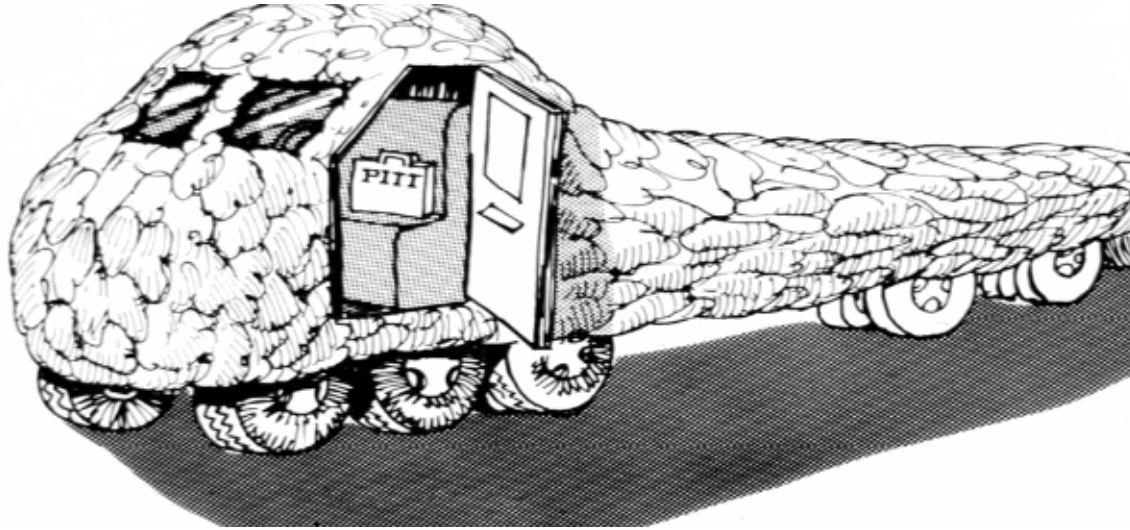
Total number of pancreas tx

277

ATTIVITÀ PER REGIONE - Anno 2023

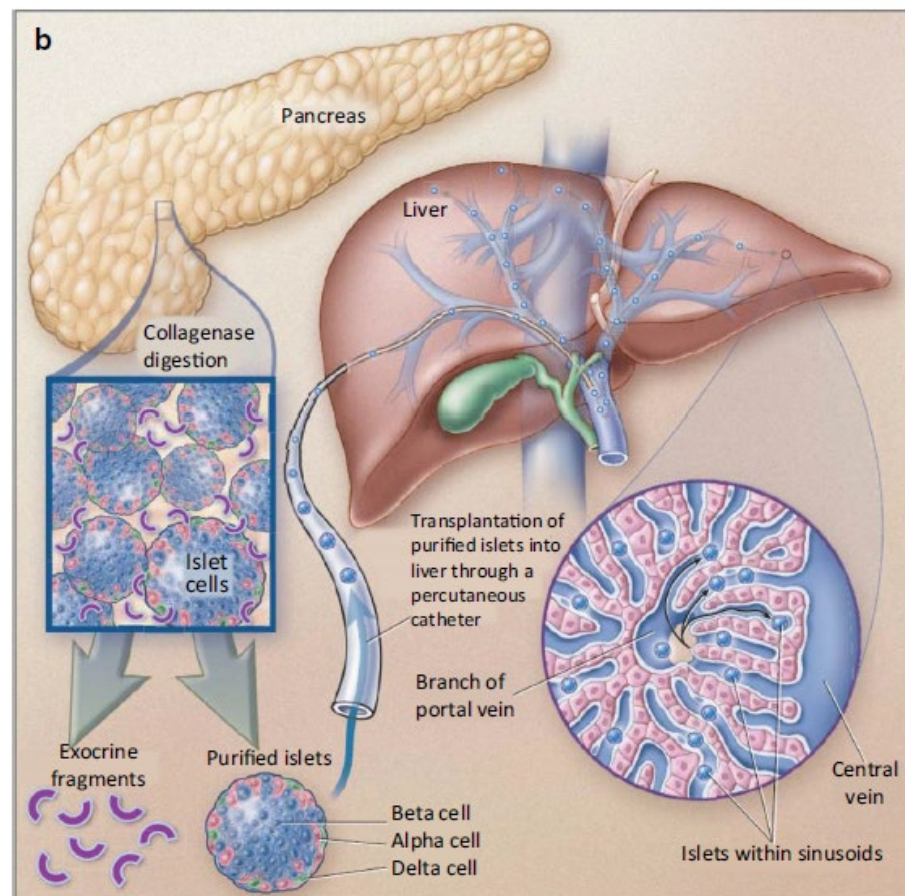


Trapianto di insule



*A Tzakis:
“use of a large vehicle (pancreas) to deliver a small package (islets)”*

Trapianto di insule

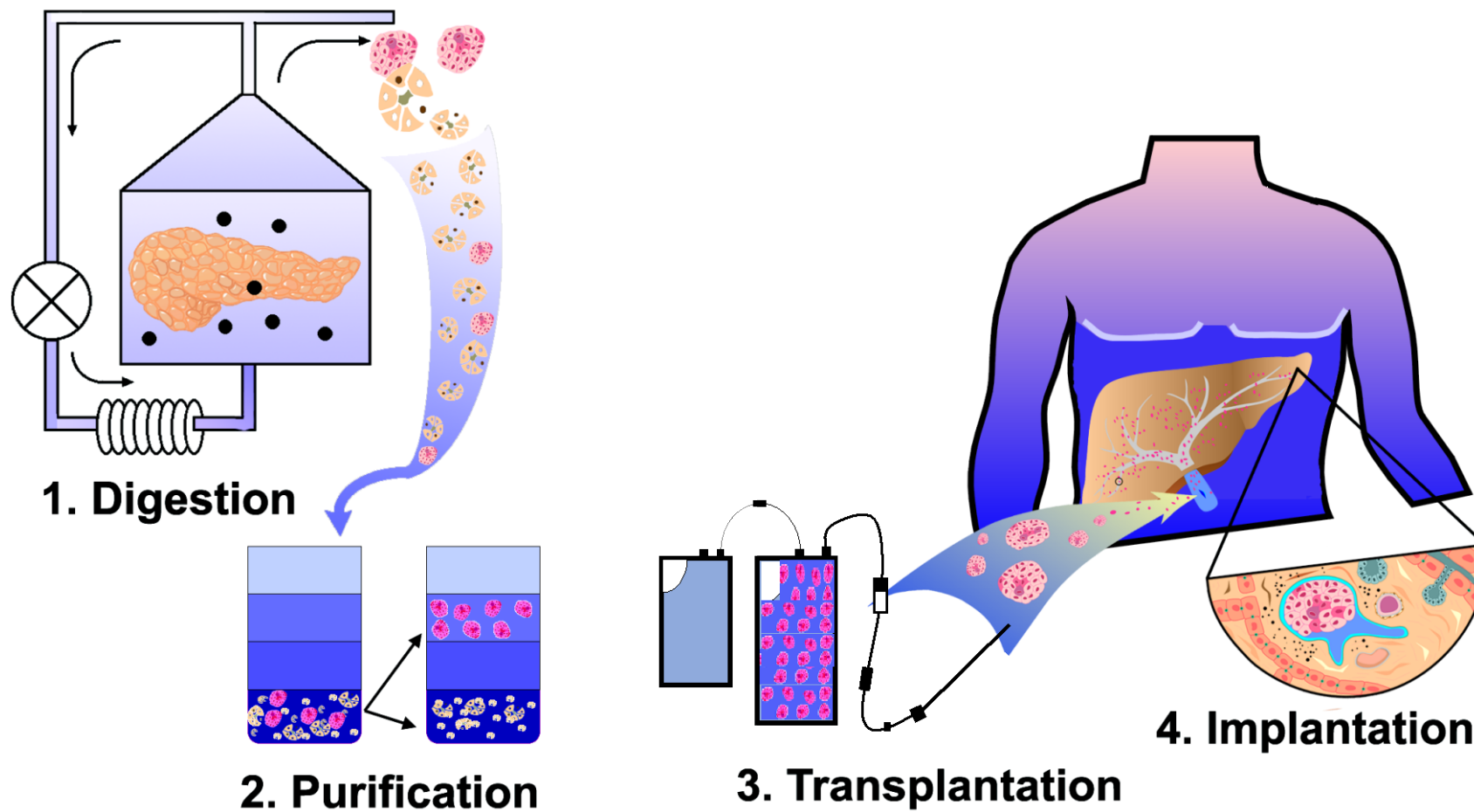


Trapianto di insule

Table 1. Milestones in Pancreas & Islet Transplantation

1966	The first successful human pancreas transplant was performed by a team led by William Kelly and Richard Lillehei at the University of Minnesota. This groundbreaking surgery involved a pancreas and kidney transplant from a deceased donor to a 28-year-old woman, marking a significant milestone in diabetes treatment.
1978	Jean-Michel Dubernard developed the neoprene injection technique, which significantly advanced pancreas transplantation by occluding the pancreatic duct, thereby reducing complications associated with enzyme leakage
1972	The concept of islet transplantation took a significant leap forward with Ballinger and Lacy's successful islet transplant in rats, setting the stage for future experiments in humans
1977	Building on earlier animal studies, John Najarian and David Sutherland successfully performed human islet transplantation, establishing a new therapeutic possibility for diabetes management
1988	Camillo Ricordi and Paul Lacy introduced an automated method for islet isolation, enhancing the efficiency and viability of islet transplantation
2000	The Edmonton Protocol, developed by James Shapiro and colleagues, was introduced, offering a glucocorticoid-free immunosuppression regimen for islet transplantation, significantly improving patient outcomes
2016	The Clinical Islet Transplant Consortium reported Phase 3 results, which highlighted the effectiveness and safety of modern islet transplantation strategies, confirming the procedure's viability as a treatment for select patients with type 1 diabetes

Trapianto di insule



Trapianto di insule

Il trapianto di isole pancreatiche insieme o dopo un altro trapianto di organo (ad esempio, trapianto di rene) può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas insieme o dopo un altro organo (più comunemente rene) quando il pancreas non è fattibile (trapianto combinato). Le indicazioni cliniche del trapianto combinato di isole sono pertanto le stesse del trapianto combinato di pancreas. Il trapianto di pancreas non è fattibile in caso di complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, o volontà del paziente che rifiuta un aggiuntivo intervento di chirurgia maggiore. **VB**

Il trapianto di isole pancreatiche da sole può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas isolato quando questo non è fattibile. Le indicazioni cliniche rimangono pertanto le stesse del trapianto di pancreas isolato. I casi in cui il trapianto di pancreas non è fattibile includono: complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, la volontà del paziente che rifiuta un intervento di chirurgia maggiore. **VB**

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2018

Indications for ICT

- Recurrent severe hypoglycaemia, including IAH or severe glycemic lability which is resistant to intensive insulin therapy
- Undetectable C-peptide levels (<0.3 ng/ml)
- 18–65 years old
- >5 years since diagnosis of T1DM

Absolute contraindications for ICT

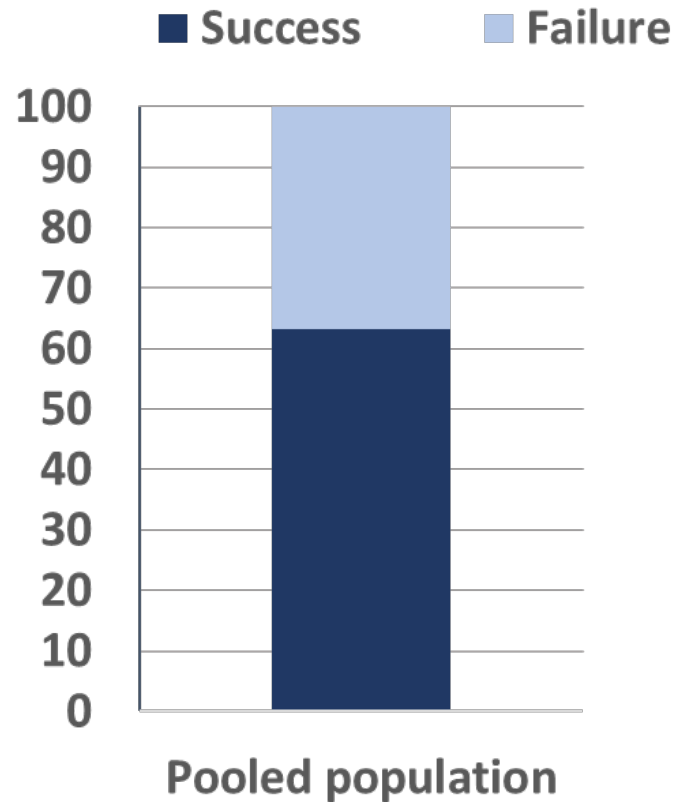
- Detectable C-peptide levels (>0.3 ng/ml)

Relative contraindications for ICT

- Insulin requirements (>0.7 units/kg/day) or <15 units/day
- $HbA_{1c} >10\%$
- BMI >26 kg/m² or weight <50 kg
- Creatinine >1.5 mg/dl and/or albuminuria >300 mg/24 h or measured GFR <80 ml/min/1.73 m²,
- Untreated arterial disease
- History of panel reactive anti-HLA antibodies
- Significant comorbidities

ICT islet cell transplantation, *IAH* impaired awareness of hypoglycaemia, *T1DM* type 1 diabetes mellitus, *BMI* body mass index, *HLA* human leucocyte antigen

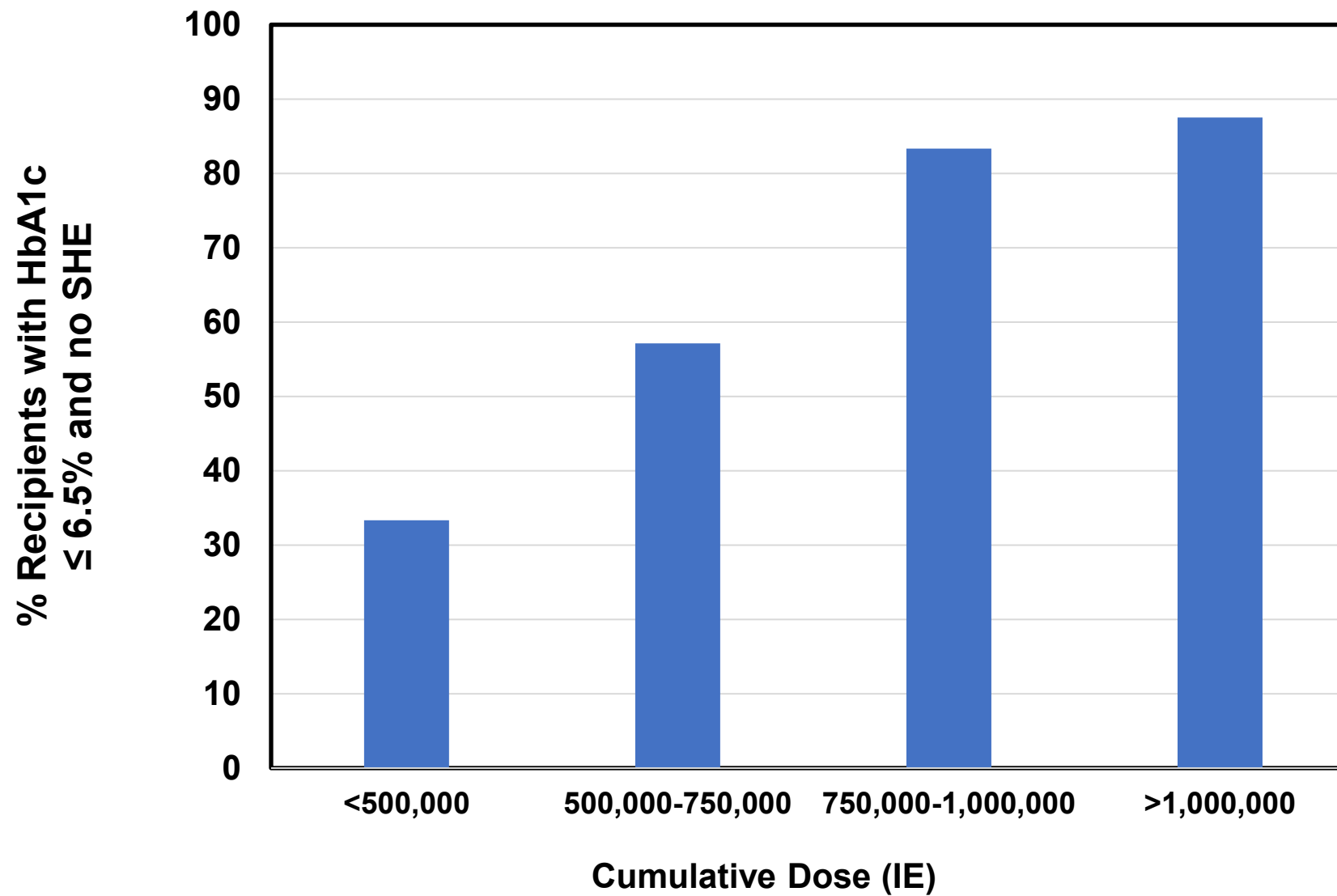
Trapianto di insule



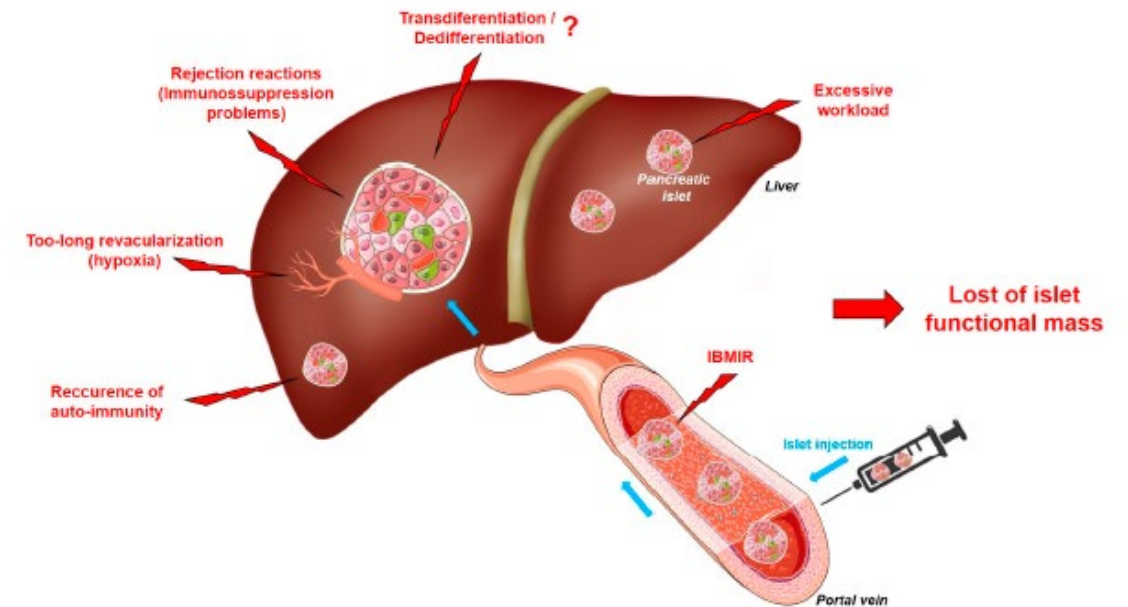
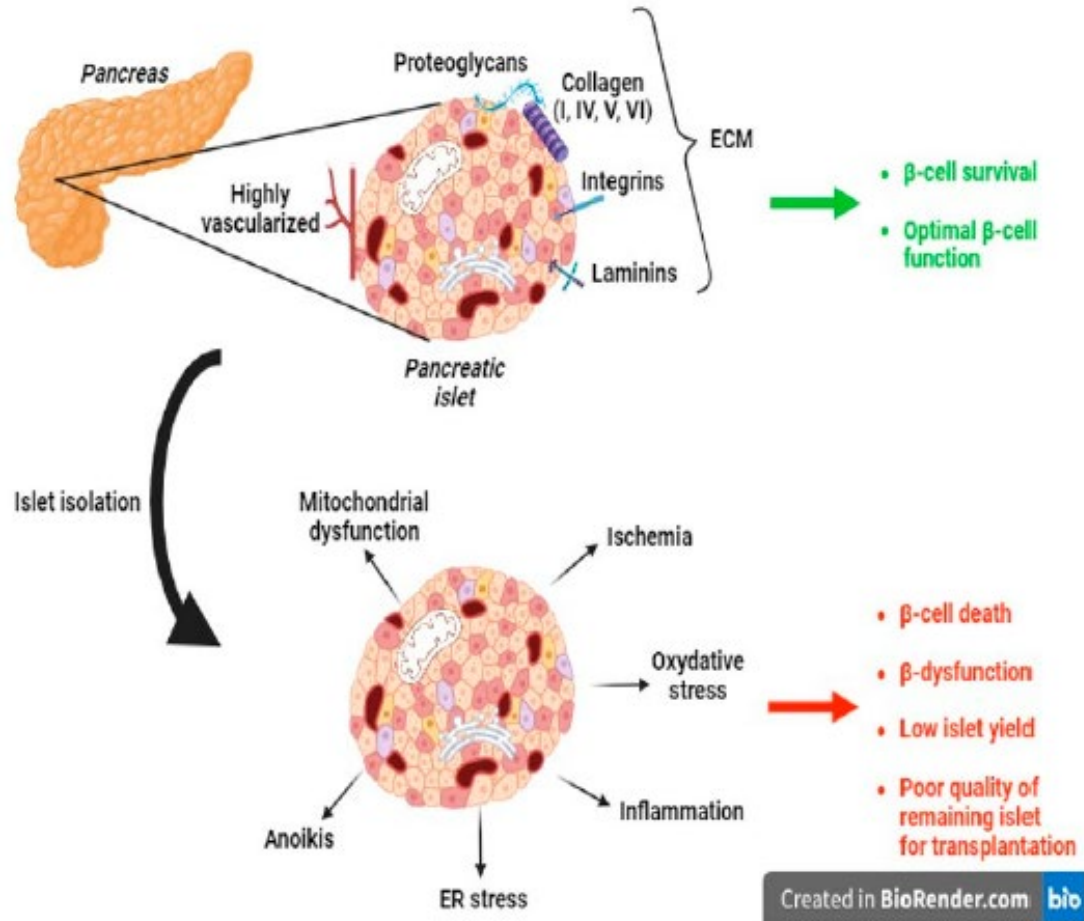
Outcome: HbA1c ≤6.5% + Free of SHE		Pooled Population N=30
Success, n (%)		19 (63.3)
95% C.I.		44, 80
Failure, n (%)		11 (36.7)
HbA1c >6.5%; n (%)		5 (16.7)
Any SHE; n (%)		7 (23.3)

Parameter		Pooled Population N=30
Age	Years, Median (Min, Max)	46.5 (21, 67)
Sex	Female, n (%)	24 (80)
Race	Caucasian, n (%)	30 (100)
	Native American, n (%)	1 (3.3)
Ethnicity	Hispanic, n (%)	1 (3.3)
	Non-Hispanic, n (%)	29 (97)
Weight	kg, Median (Min, Max)	62.4 (52.5, 83.4)
Height	cm, Median (Min, Max)	166.0 (150.9, 181.9)
BMI	kg/m ² , Median (Min, Max)	23.0 (20.2, 27.3)

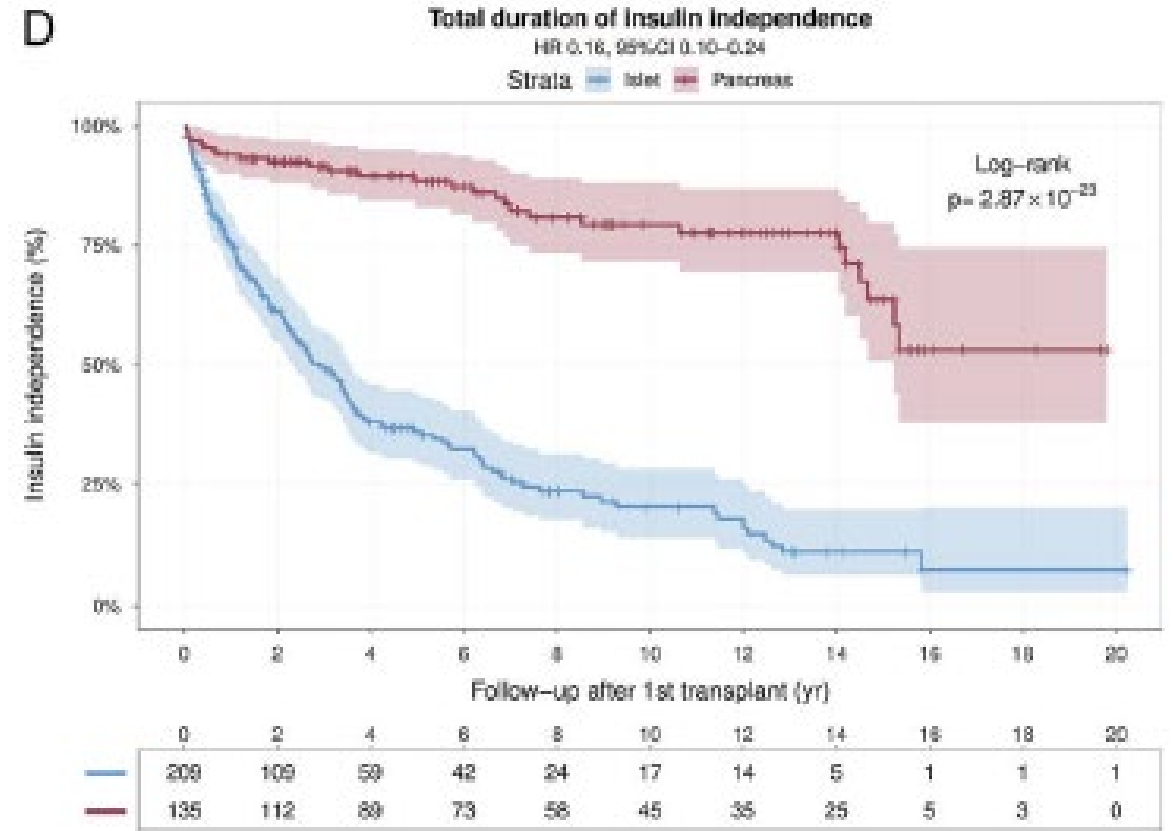
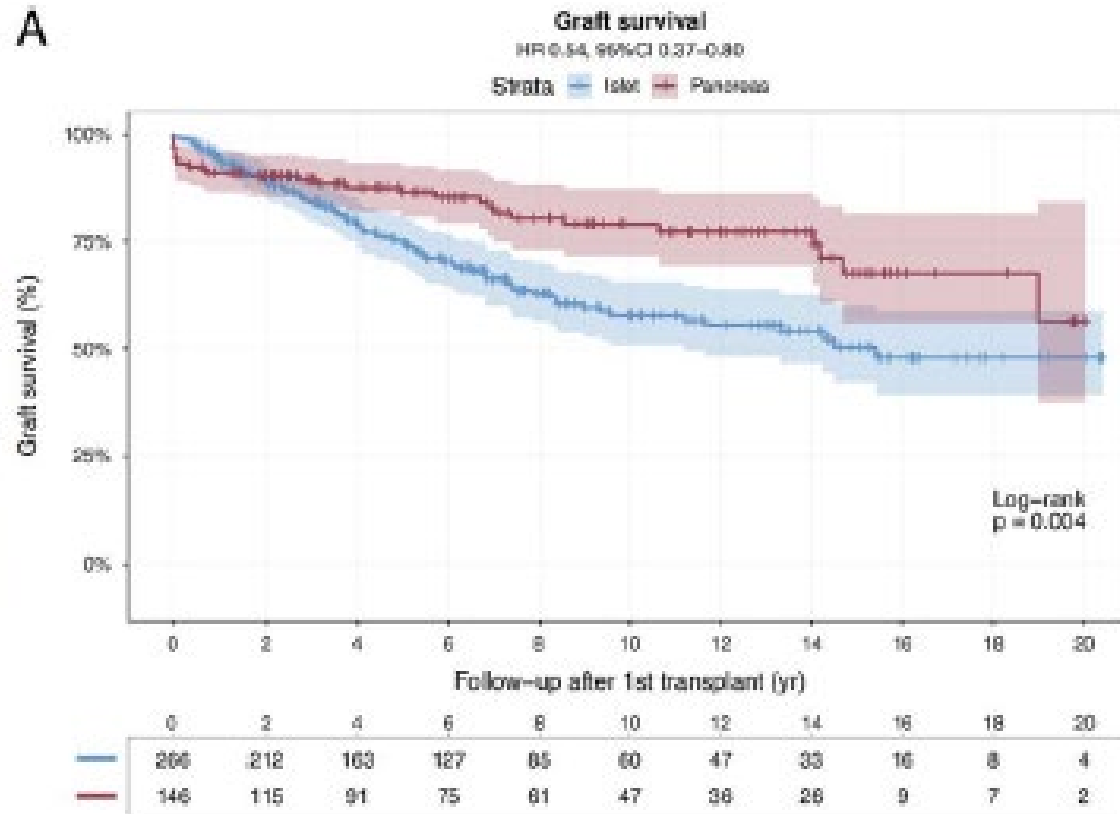
Islet Dose Median (Range)	
IE/kg per transplant	6,643 (4,186 to 13,633)
Total IE per transplant	411,107 (253,924 to 877,677)
Total IE (cumulative across all transplants)	724,184 (260,902 to 1,831,236)



Trapianto di insule: limiti



Trapianto pancreas vs insule



Marfil-Garza BA, Hefler J, Verhoeff K, Lam A, Dajani K, Anderson B, O'Gorman D, Kin T, Bello-Chavolla OY, Grynoch D, Halpin A, Campbell PM, Senior PA, Bigam D, Shapiro AMJ. Pancreas and Islet Transplantation: Comparative Outcome Analysis of a Single-centre Cohort Over 20-years. *Ann Surg*. 2023 Apr 1;277(4):672-680. doi: 10.1097/SLA.0000000000005783. Epub 2022 Dec 20. Erratum in: *Ann Surg*. 2023 Aug 01;278(2):e429. doi: 10.1097/SLA.0000000000005927. PMID: 36538619.

Numero di infusioni:

- 1 infusione: 13,5%
- 2 infusioni 51,1%
- 3 infusioni 23,7%
- 4 infusioni: 10,1%
- 5 infusioni 1,5%

¹ JHOXMI

TABLE 2. Long-term Outcomes of Patients Undergoing Whole Pancreas and Pancreatic Islet Transplantation at the University of Alberta

Variable	Islet transplantation (n = 266)	Pancreas transplantation (n = 146)	P*
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
Insulin independence†			
Insulin independence ever achieved, n (%)	209 (78.6)	135 (92.5)	0.0003
Time to insulin independence, days (IQR)	91 (30–192)	1 (1)	4×10^{-53}
Total duration of insulin independence, y (IQR)	2.1 (0.8–4.6)	6.7 (2.9–12.4)	2.2×10^{-22}
Percentage of follow-up off-insulin (IQR)	22.7 (2.7–65.3)	100 (97.9–100)	2.9×10^{-35}
Graft Survival			
Graft failure‡, n (%)	91 (34.2)	29 (19.9)	0.002
1-y graft failure, n (% of total graft failures, ITx: 91, PTx: 29)	16 (17.6)	13 (44.8)	0.005
Graft survival post-first transplant, y (IQR)	5.5 (2.6–9.3)	6.2 (2.4–12)	0.447
Percentage of follow-up with a surviving graft (IQR)	100 (73–100)	100 (100)	0.014
Length of stay and procedure-related complications			
Length of stay for transplant/infusions (IQR)§	6.5 (5–9)	15 (11–25)	1.4×10^{-41}
Major procedure-related complications , n (% of total procedures, ITx: 626, PTx: 146)	45 (7.2)	75 (51.4)	2.5×10^{-32}

Trapianto pancreas vs insule

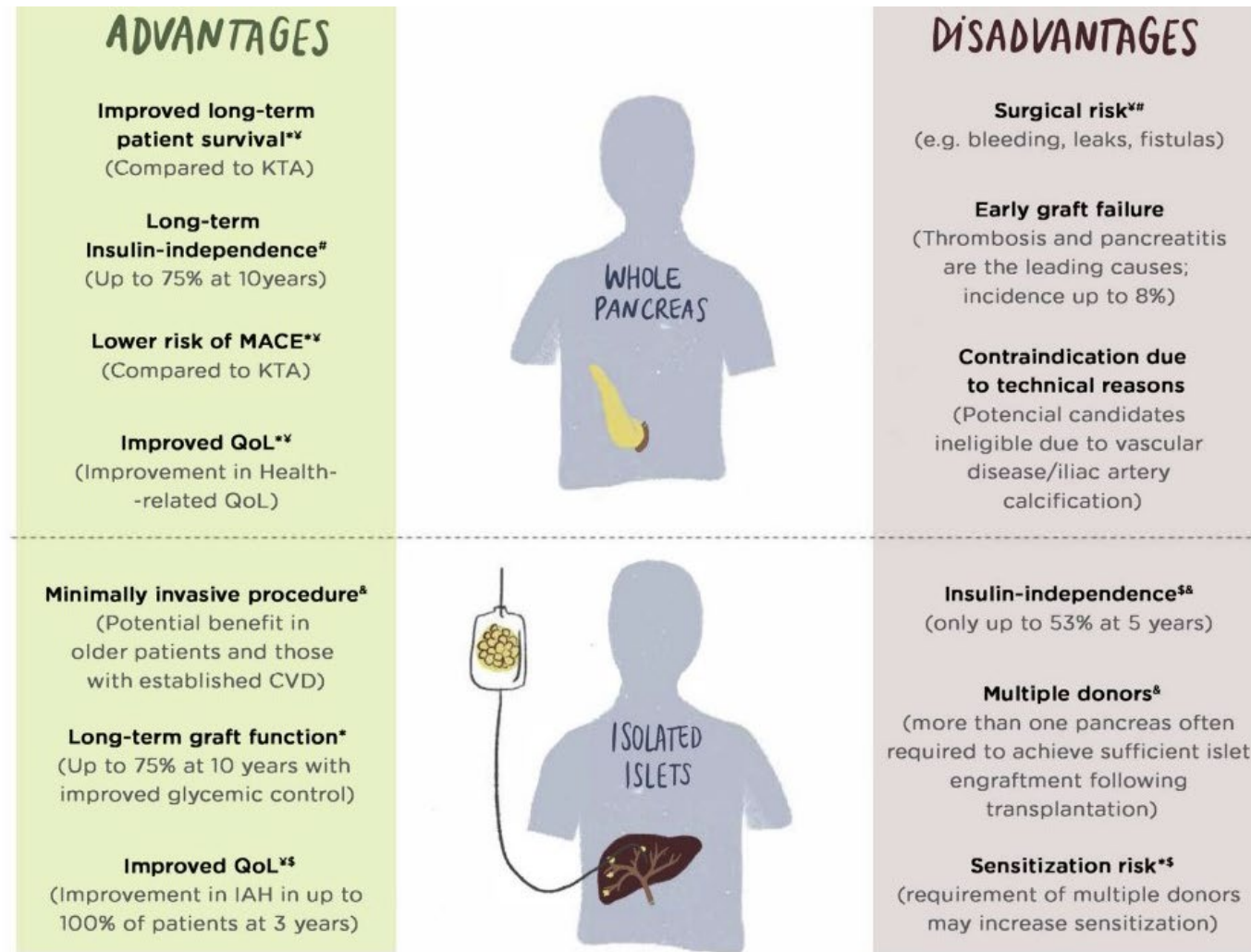


Figure 1. Clinical β -cell replacement treatment alternatives, highlighting major advantages and disadvantages of each procedure.

*Data from observational retrospective single-center nonrandomized or registry studies. \$Data from randomized clinical trials.

‡Compared with kidney transplant alone. #Compared with islet transplantation. &Compared with pancreas transplantation. Abbreviations: BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; IAH, impaired awareness of hypoglycemia; KTA, kidney transplant alone; MACE, major adverse cardiovascular events; QoL, quality of life.

Trapianto insule in Italia

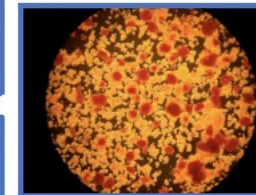
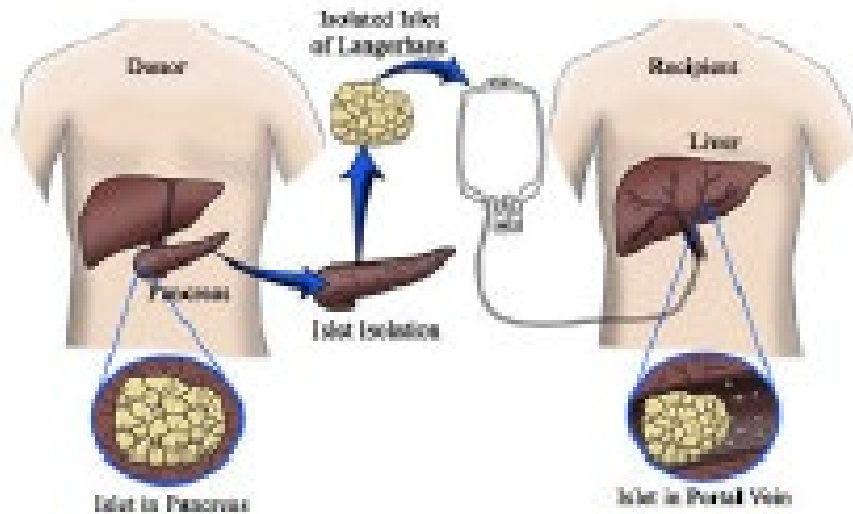
Resoconto Annuale Banca Tessuto Cutaneo: Milano Banca Isole Pancreatiche Centro di Riferimento Regionale

Denominazione	anno	trimestre	Totale Pervenuti	Utilizzati	Utilizzati_altro_Osp
Milano Banca Isole Pancreatiche Centro di Riferimento Regionale	2019	1	24	3	0
Milano Banca Isole Pancreatiche Fondazione Centro S.Raffaele	2019	1	50	10	7



2020 7 2021 24 2022..... 28

FONTE: 2017-2020, SIT; 2021, BANCHE DI TESSUTO, DATI PRELIMINARI (PROIEZIONE AL III TRIMESTRE).



Il punto nella regione Veneto



Fondazione per la
Terapia Cellulare del Diabete:
per la cura del Diabete di Tipo 1



g4 - Lettere multimediali VEC

Visualizza Audio Video Sonorizzatori Documenti Visualizza Audio



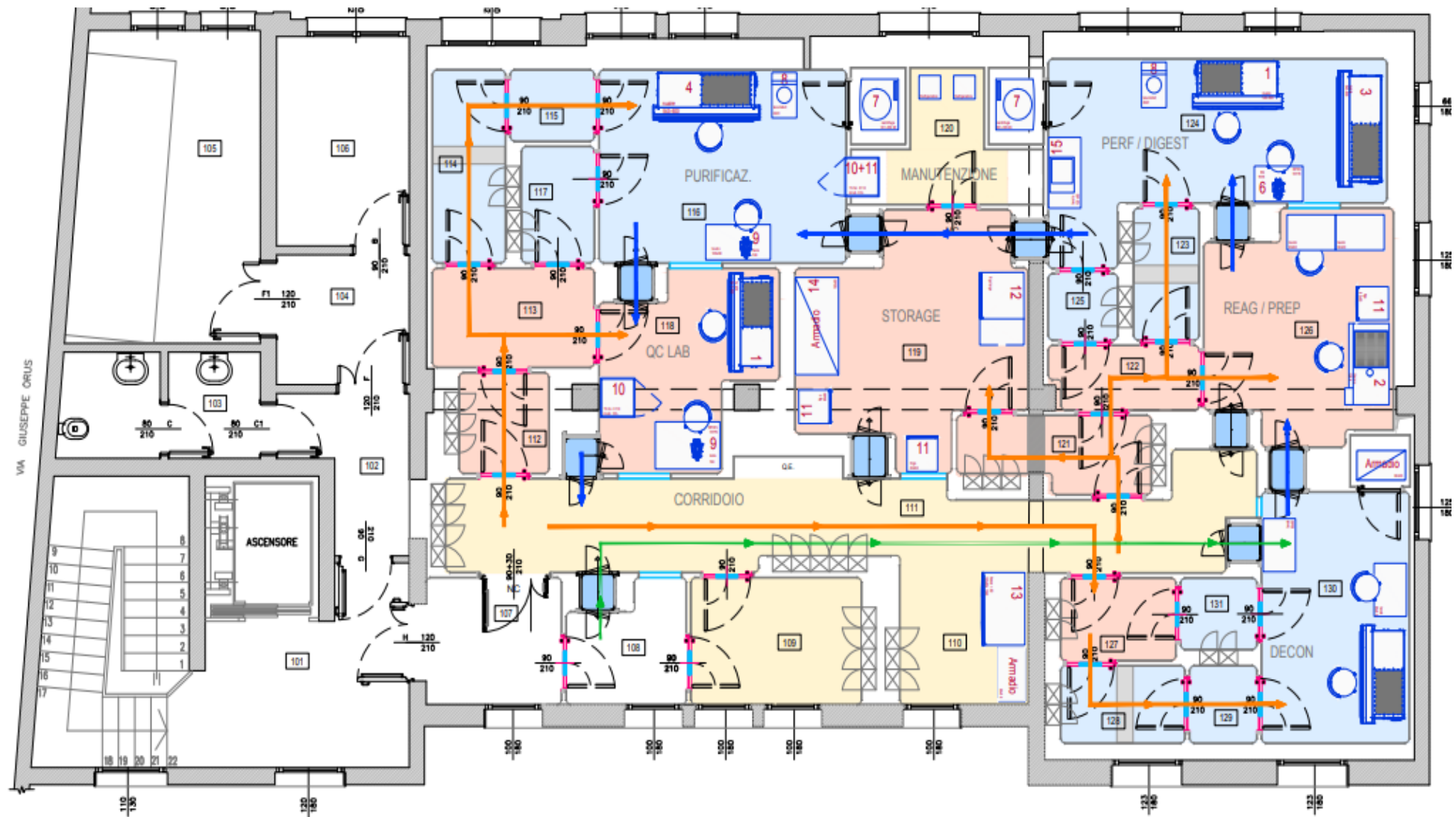
Overview of CellTrans Islet Isolation Steps (Decontamination and Perfusion)

CellTrans, Inc.
May 25, 2021

- ✓ History of Clinical Trial Data and Proven Efficacy for Islet Transplantation in Human Patients
- ✓ 600+ islet isolations including Phase I, II, and III clinical trials for islet transplantation with demonstrated efficacy
- ✓ Operational, FDA-Registered GMP Facility for Human Islet Manufacturing
- Biologic License Application (BLA) Approval Pending from FDA



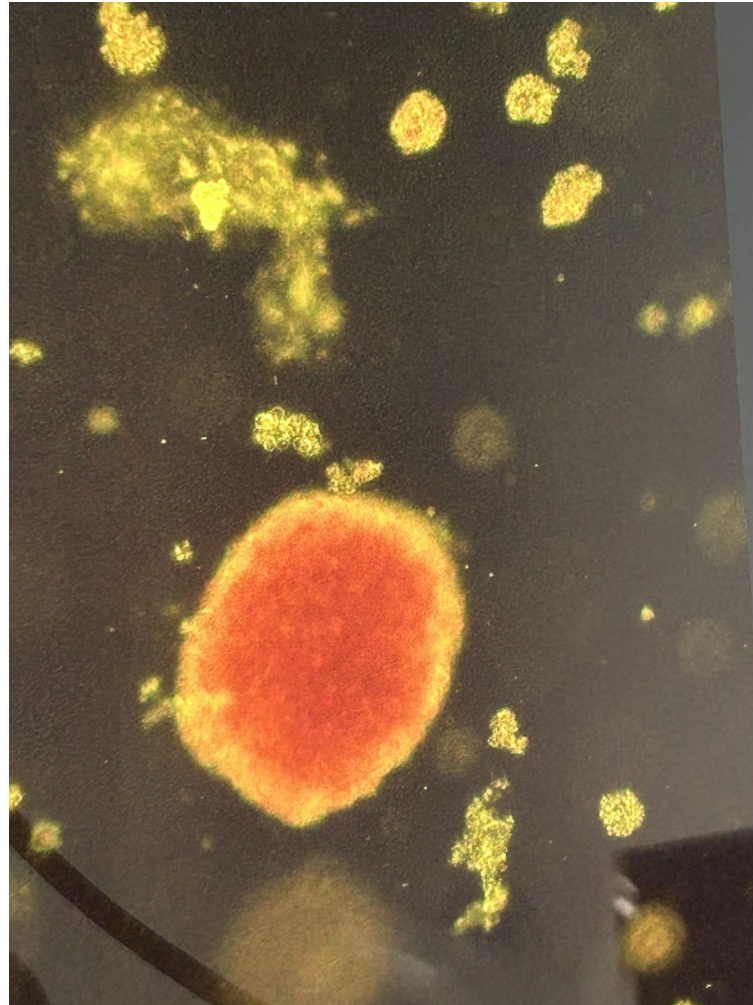
La creazione



L'inaugurazione 21-12-2021



Dal primo isolamento: maggio 2023



Gent.ma Prof.ssa Lucrezia Furian
Responsabile scientifico Centro Regionale per la
Terapia Cellulare del Diabete/Unità di
Processazione Isole Pancreatiche

e, p.c. Gent.mo Prof. Paolo Rigotti
Direttore UOC Chirurgia dei Trapianti di Rene e
Pancreas
AOU Padova

Dr. Giuseppe Feltrin
Coordinatore Regionale Trapianti
Regione Veneto

Oggetto: Avvenuto inserimento del Centro Regionale per la Terapia Cellulare del Diabete/Unità di Processazione Isole Pancreatiche di Padova nel compendio europeo degli istituti dei tessuti.

Gentilissima Prof.ssa Furian,
siamo lieti di informarLa che il Centro Regionale per la Terapia Cellulare del Diabete/Unità di Processazione Isole Pancreatiche di Padova, da Lei diretto, è stato inserito nel compendio europeo degli istituti dei tessuti. Nel registro ogni struttura è identificata con un codice unico attribuito a livello europeo ed il vostro codice centro, che trovate nella scheda allegata, è **IT016556**.

Le chiediamo cortesemente di verificare, completare ed eventualmente aggiornare le informazioni contenute nella scheda e inviare all'indirizzo e-mail cnt@iss.it la conferma delle informazioni in essa riportate o le eventuali modifiche relative ai seguenti campi:

- Name of TE;
- Hospital Name;
- Address;
- Phone;
- E-mail.

Si segnala inoltre che ogni modifica sia delle informazioni relative al Centro, che dello stato autorizzativo, dovranno essere comunicati al CNT (modifiche anagrafiche del Centro) o alla Regione (modifiche stato autorizzativo) entro dieci giorni lavorativi, così come previsto dal D. Lgs. 256/2016, art. 4, per permettere al Centro Nazionale Trapianti di mantenere aggiornato il Registro Europeo.

In attesa di cortese riscontro, si inviano cordiali saluti.

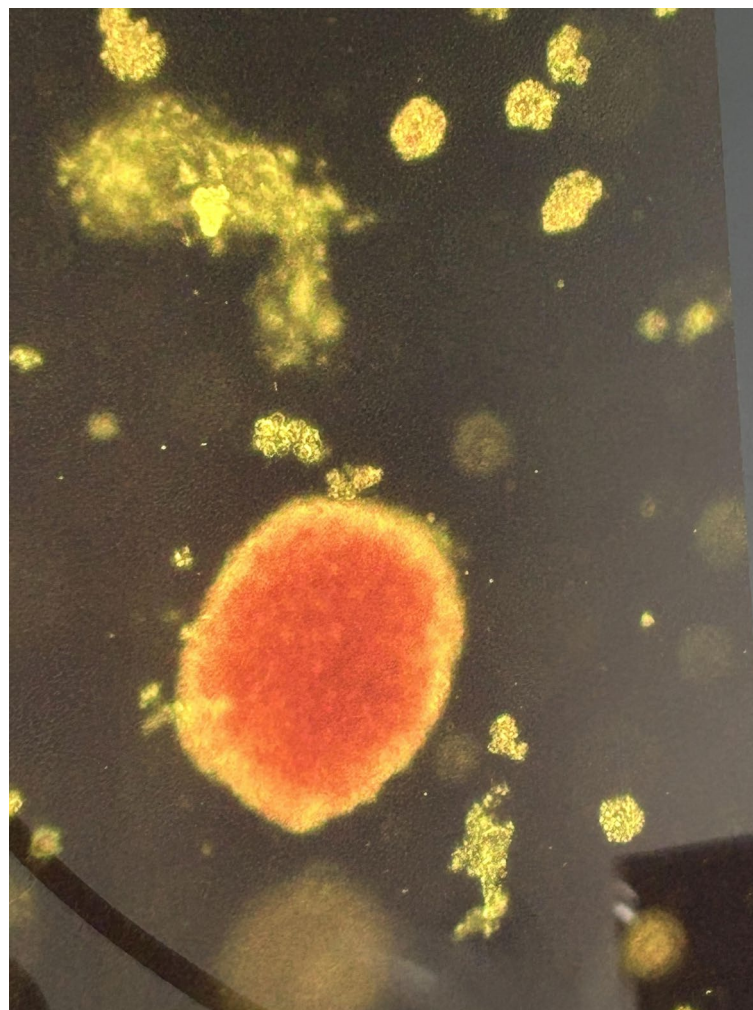
Il Direttore del Centro Nazionale Trapianti
Dr. Massimo Cardillo



Massimo
Cardillo
18.10.2023
14:01:34
GMT+01:00



Al primo trapianto 31-10-2023



Procedura

1. Removal of spleen, duodenum and fatty tissue
2. Pancreas decontamination using three different solutions





Cannulation of pancreatic ducts and start enzymatic perfusion

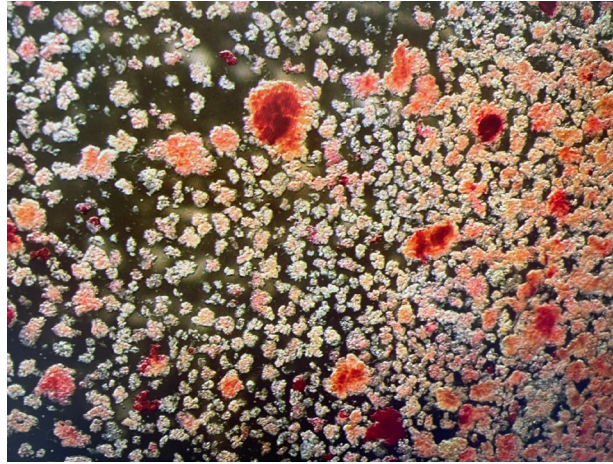
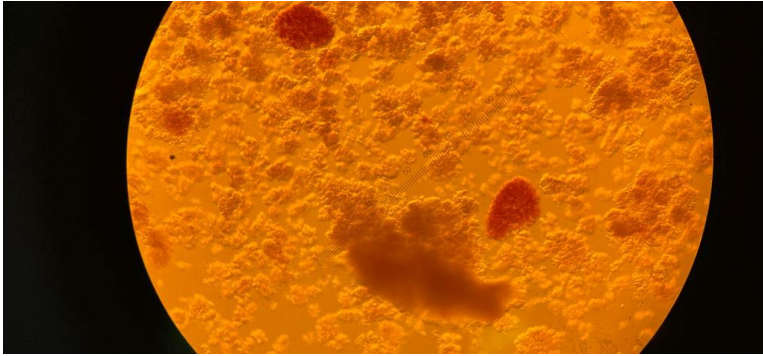


Digestion of the pancreas by using “Camera di Ricordi”

Enzyme solution pumped through closed digestion circuit, chamber shaken with stainless steel marbles, digest sampled viewed via microscope (20 minutes)

Samples of islets taken to evaluate quantity, size and rate of free islets / Digested tissue combined/sample taken for islet counting (10 minutes)



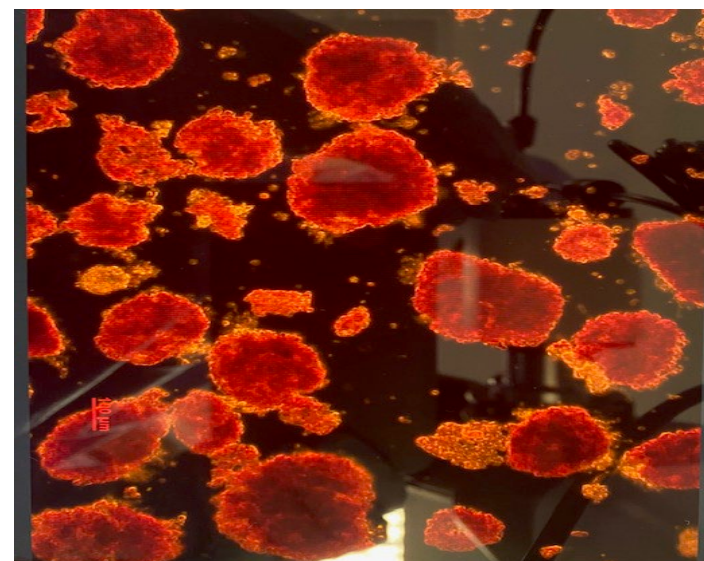
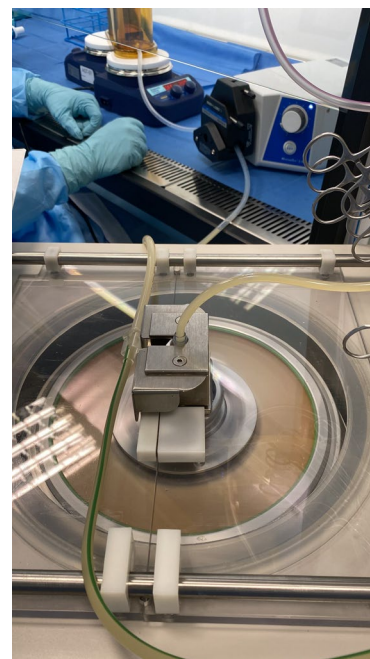


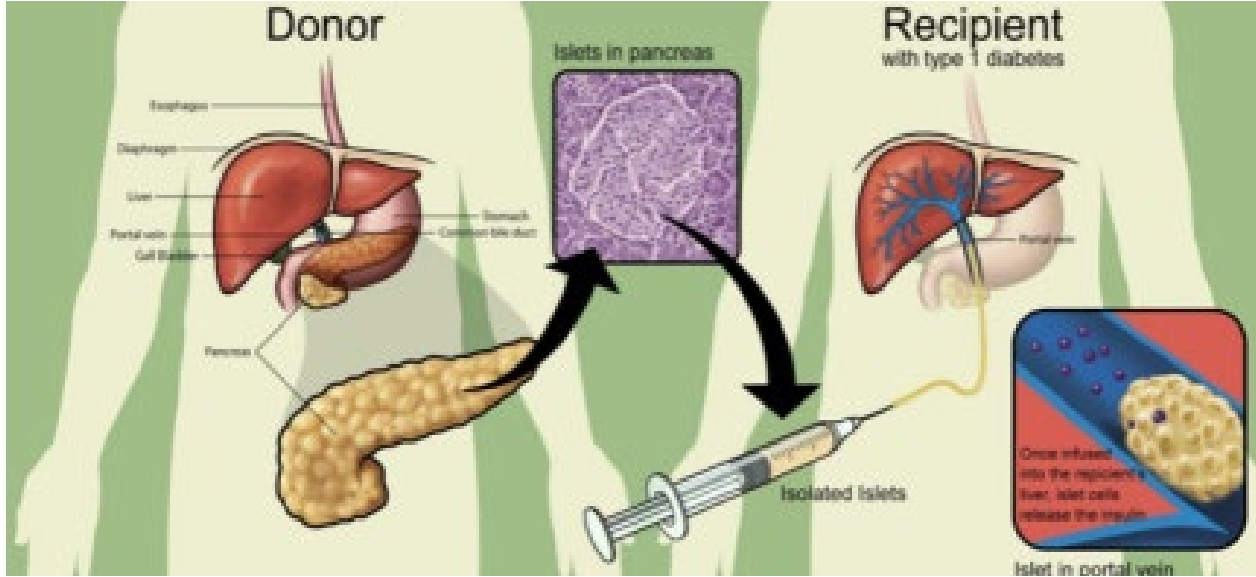
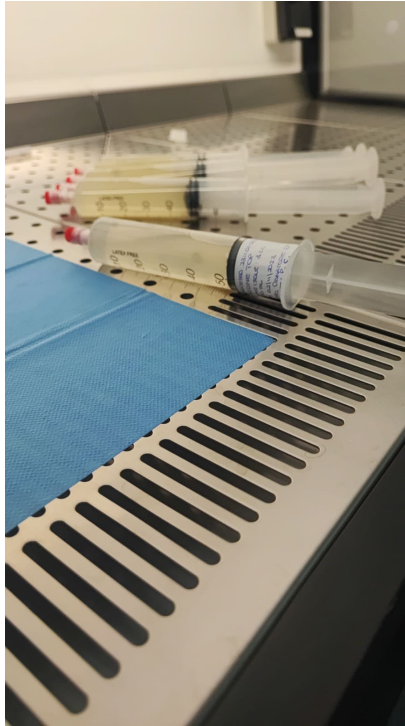
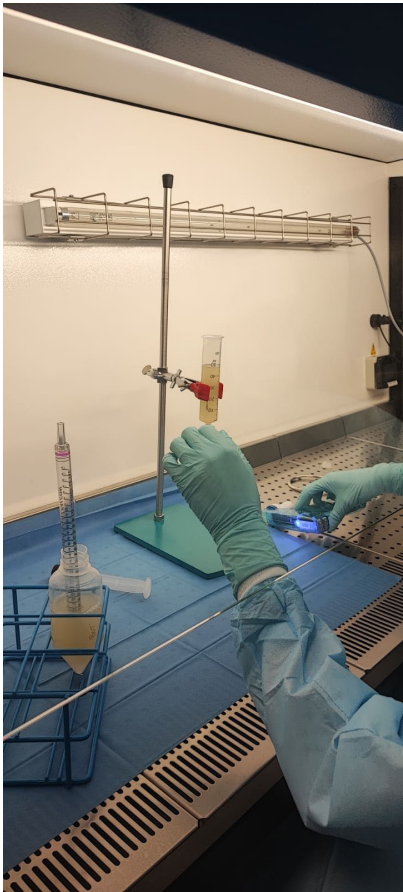
Purification of the pancreatic digest and preparation of islet graft

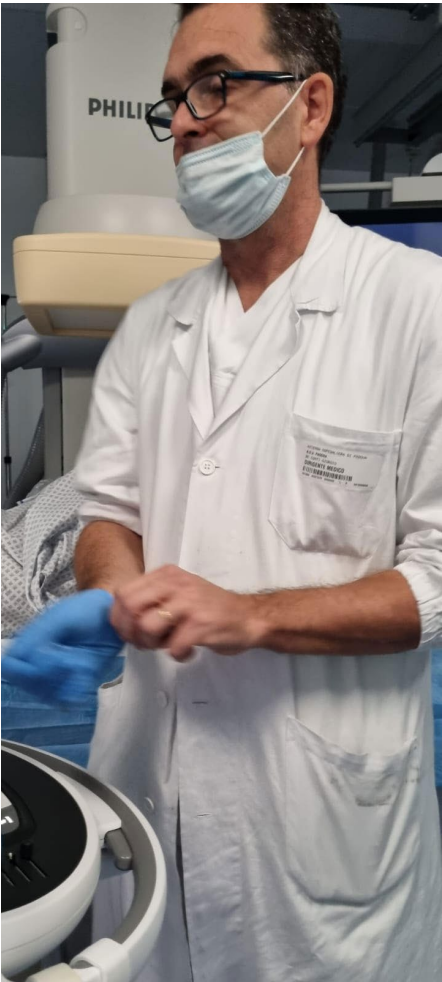
Islet prep purified via COBE 2991 with continuous gradient (30 minutes)

Islets washed/combined, resuspended (10 minutes)









Risultati

- Ad oggi 5 infusioni in 3 diversi soggetti
- Più di 100 pazienti valutati collegialmente
 - Team diabetologico
 - Team chirurgico
 - Psicologo

Selezione del paziente alla terapia sostitutiva

- Uso corretto tecnologia
- Incapacità gestione diabete
- Impossibilità gestione tecnologia

**Terapia
ottimizzata**

**Inadeguato
compenso**

- Ipoglicemie gravi
- Scompenso iperglicemico
- Complicanze in atto o incipienti

**Non controindicazioni
immunosoppressione**

- Neoplasia in atto o recente
- Lavoro a rischio/effetti collaterali
 - Infezioni latenti

Selezione del paziente

- Uso corretto tecnologia
- Incapacità gestione diabete
- Impossibilità gestione tecnologia

**Terapia
ottimizzata**

**Inadeguato
compenso**

- Ipoglicemie gravi
- Scompenso iperglicemico
- Complicanze in atto o incipienti

- Peso/fabbisogno insulinico
 - Rischio operatorio
- Desiderio del paziente
 - Complicanze

**Non controindicazioni
immunosoppressione**

- Neoplasia in atto o recente
- Lavoro a rischio/effetti collaterali
 - Infezioni latenti

**CENTRO REGIONALE
PER LA TERAPIA CELLULARE DEL DIABETE**

centroregionale.tcd@aopd.veneto.it

049 821 1021

Prospettive future

β -cell source	Transplant site	Immunoprotection
Allogeneic islets isolated from a deceased donor	Intrahepatic via portal-vein infusion	Induction and maintenance immunosuppression
Xenogeneic islets isolated from a pathogen-free porcine herd	Intraomental via thrombin bioscaffold	Induction immunomodulation with operational immune tolerance
Allogeneic islets derived from an embryonic stem-cell line	Intramuscular	Immunoisolation via macroencapsulation device
Autologous islets derived from an inducible, pluripotent stem-cell line	Subcutaneous via a device-less space or cell-permeable or impermeable device	

Figure 3: Current and future approaches to β -cell replacement therapy in type 1 diabetes

Green=the current clinical approach, which uses allogeneic islets isolated from a deceased donor as the β -cell source, delivery via portal vein infusion for intrahepatic engraftment, and standard T-lymphocyte directed induction and maintenance immunosuppression. Yellow=a case of successful transplantation of allogeneic islets into an omental pouch created with a thrombin bioscaffold has been reported⁷⁵ and a case of successful intrahepatic transplantation of allogeneic islets has operational islet-transplant tolerance following withdrawal of maintenance immunosuppression (Stock P G, University of California San Francisco, USA, personal communication). These provide proof of concept for the possibility of extrahepatic and immunosuppression-free islet transplantation in humans. Blue=mainly preclinical approaches, with some case studies or phase 1 and 2 studies that do not show reversal of diabetes.

Past

Future

