



IL DIABETES RESEARCH INSTITUTE (DRI) DELL'ISTITUTO SCIENTIFICO SAN RAFFAELE

Il **diabete** rappresenta una delle sfide contemporanee più impegnative in tema di salute pubblica: secondo alcune stime pubblicate recentemente da *The Lancet*, una delle più prestigiose riviste scientifiche internazionali, oggi sono infatti **246 milioni** le persone affette da diabete di tipo 2 ma la previsione per il 2025 è di 380 milioni di malati.

Nella sola Italia nel 2000 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stimava che ci fossero circa **3,5 milioni** di persone affette. Per lo più si tratta di persone con diabete di tipo 2 ma anche il diabete di tipo 1 è in continua crescita: ogni giorno, infatti, si segnalano quattro nuovi casi, per lo più bambini e adolescenti.

Il diabete non è una singola malattia ma un insieme di malattie, tutte caratterizzate dall'aumento della glicemia (concentrazione di glucosio nel sangue) e tutte riconducibili ad un difetto quantitativo e/o qualitativo dell'insulina. Le due forme più importanti per diffusione e impatto sulla salute pubblica sono il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2.

Di recente l'**Onu**, in una risoluzione sottoscritta all'unanimità, ha dichiarato il diabete **emergenza sanitaria planetaria**, esortando governi e istituzioni pubbliche e private ad intraprendere iniziative per una maggiore educazione e conoscenza sul diabete per le popolazioni e a promuovere politiche sanitarie e di ricerca mirate alla prevenzione ed alla identificazione di terapie più efficaci.

IL SAN RAFFAELE DIABETES RESEARCH INSTITUTE

Il San Raffaele ha raccolto questa sfida rilanciando il proprio impegno con la nascita del **San Raffaele Diabetes Research Institute (DRI)**, un centro di eccellenza a livello internazionale per lo studio, la cura e la prevenzione del Diabete di tipo I e sorgerà all'interno del nuovo Dipartimento di Medicina molecolare (DIBIT2) della Fondazione San Raffaele del Monte Tabor di Milano. Il San Raffaele, farà quindi parte della **DRI Federation**, un'alleanza di diversi DRI nel mondo coordinata dal **centro di Miami diretto da Camillo Ricordi**.

Il San Raffaele DRI si configura come un istituto di ricerca indipendente con un *Direttore* (Luca Guidotti), un *comitato esecutivo* (Maria Grazia Roncarolo, Luca Guidotti, Emanuele Bosi, Alessandro Del Maschio, Antonio Secchi) e un *Scientific Advisory Board* (Guido Pozza, Camillo Ricordi, Giuseppe Chiumello, Massimo Trucco, Ezio Bonifacio, Matthias Von Herrath).

Al momento il San Raffaele DRI è composto da *5 Unità di Ricerca di Base*, *3 Unità di Ricerca Clinica* e *3 Unità di Supporto Tecnologico (Cores)*, ognuna coordinata da un responsabile (*Principal Investigators o PI*).

Basic Research Units:

- Unit 1: Immune tolerance, M. Battaglia (PI)
- Unit 2: Experimental diabetes, M. Falcone (PI)
- Unit 3: Beta cell biology, L. Piemonti (PI)
- Unit 4: Cell imaging, A. Del Maschio/M.L. Malosio (PIs)
- Unit 5: Virology and Immunopathology, L.G. Guidotti (PI)

Clinical Research Units:

- Unit 1: Clinical trials – transplantation, P. Maffi (PI)
- Unit 2: Clinical trials – type 1 diabetes, L. Falqui (PI)
- Unit 3: Clinical trials – childhood diabetes, R. Bonfanti (PI)

Core Units:

- Unit 1: Islet core facility, R. Nano (PI)
- Unit 2: Experimental imaging, F. De Cobelli (PI)

Unit 3: Epidemiology & data management, M. Scavini (PI)

Gruppi di Ricerca esterni hanno una stretta collaborazione col San Raffaele DRI.

Nove di essi riguardano la ricerca di base:

- E. Bonifacio (PI), University of Dresden, Dresden, Germany;
- M. Von Herrath (PI), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (LIAI), La Jolla, USA;
- M. Atkinson (PI), University of Gainesville, Gainesville, USA;
- P. Fiorina (PI), Harvard Medical School, Boston, USA;
- S. Gregori e R. Bacchetta (PIs), San Raffaele - Tiget, Milano, Italia;
- G. Zerbinì, M. Lorenzi, V. Lampasona, (PIs) Istituto Scientifico San Raffaele, Milano Italia.

Sei riguardano la ricerca clinica:

- C. Ricordi (PI), DRI-Miami, Miami, USA;
- A. Ziegler (PI), University of Munchen, Munchen, Germany;
- F. Bertuzzi (PI), ISMET Palermo, Palermo, Italia;
- PM. Piatti, G. Perseghin, M. Venturini (PIs) Istituto Scientifico San Raffaele Milano Italia.

Infine 3 Cores:

- L. Monti (PI), Istituto Scientifico San Raffaele Milano Italia;
- E. Bazzigaluppi, A. Sanna (PIs), LaboRaf Diagnostica e Ricerca San Raffaele, Milano Italia.

PROGRAMMA STRATEGICO DI RICERCA

Il Programma Strategico di Ricerca del San Raffaele DRI che guiderà investimenti e attività scientifiche durante i prossimi anni si incentra su **2 aree specifiche**:

1. Il trapianto di isole pancreatiche
2. La prevenzione e cura del Diabete di tipo I

1. Il trapianto d'isole pancreatiche

Il trapianto di isole pancreatiche rappresenta al momento l'unica terapia in grado di 'guarire' il T1D, ovvero di ottenere un normale equilibrio del metabolismo degli zuccheri senza dovere ricorrere alla somministrazione di insulina esogena. L'Unità di Medicina dei Trapianti del San Raffaele è stata tra i pionieri di questa metodica a livello mondiale.

Sfortunatamente il trapianto di isole pancreatiche nella vena porta del fegato è attualmente una pratica terapeutica non ancora completamente ottimizzata. Problemi insorgono sia relativamente alla limitata sopravvivenza a lungo termine delle isole, sia per la comparsa di una serie di complicazioni conseguenti al trattamento immunosoppressivo richiesto per prevenire il rigetto del trapianto. Oltre a risposte immuni aspecifiche, essenzialmente mediate da processi infiammatori innati dipendenti dall'insulto meccanico (tecnica e sede del trapianto), risposte immuni cellulari auto- e allo-specifiche indotte dal trapianto esplicano un ruolo cruciale nella scomparsa morfologica e/o nella perdita di funzione delle isole trapiantate nel fegato. Nonostante i significativi progressi ottenuti con l'impiego di protocolli di immunosoppressione generalizzata, la nostra capacità di ottenere una insulino-indipendenza di lunga durata in pazienti affetti da T1D sottoposti a trapianto di isole nella vena porta rimane limitata.

A riprova, un recente studio condotto presso l'Università di Alberta a Edmonton (Canada) su un numero di più di 40 soggetti trapiantati ha mostrato che, a 5 anni dopo il trapianto, solo un piccolo numero di pazienti (circa il 10%) manteneva l'indipendenza dal trattamento con insulina. Questo risultato indica che gli effetti collaterali negativi delle risposte immunitarie innate e adattative non sono eliminati, o lo sono solo in piccola parte, dal regime di immunosoppressione generalizzato correntemente utilizzato. Un prolungamento della sopravvivenza intraepatica delle isole mediante incremento della potenza di tale regime non è praticabile sia per la probabilità di indurre una più elevata suscettibilità verso la comparsa di tumori e/o di infezioni, sia per la tossicità di alcuni dei farmaci utilizzati nell'immunosoppressione nei riguardi della funzione renale del paziente e della stessa popolazione cellulare delle isole trapiantate. Al contrario, un trattamento ideale (o comunque migliorativo) potrebbe consistere nell'impiego di strategie alternative atte ad inibire selettivamente le risposte immunitarie avverse dirette verso le isole pancreatiche trapiantate, con auspicabile riduzione della soppressione immunitaria generalizzata.

1a. Definizione di nuovi trattamenti immuno-modulanti per l'induzione di tolleranza dopo trapianto di isole pancreatiche in modelli animali pre-clinici.

In questi ultimi anni è stato dimostrato che certe cellule del sistema immunitario (chiamate cellule T regolatorie, Treg) hanno la capacità di limitare le risposte immunitarie avverse dovute al riconoscimento di auto- e allo-antigeni. Una valida alternativa al regime immunosoppressivo post trapianto è quella quindi di indurre tolleranza immunologica "trapianto-specifica" mediante l'induzione di cellule Treg antigene-specifiche.

Attualmente stiamo testando in un modello animale pre-clinico una terapia combinata che si basa sulla somministrazione di un agente che elimina i linfociti T che aggrediscono il trapianto in associazione con farmaci immunomodulanti che inducono ed espandono due tipi diversi di cellule Treg. Scopo finale è quello di definire una nuova terapia capace di indurre tolleranza verso il trapianto in modo che il paziente diabetico trapiantato con isole pancreatiche da donatore non compatibile sia sottoposto ad una terapia di breve durata senza il rischio di rigetto.

1b. Sviluppo di nuove terapie cellulari per migliorare l'efficacia del trapianto di isole pancreatiche nel paziente diabetico.

In alternativa all'induzione *in vivo* di cellule Treg (vedi 1a), abbiamo sviluppato un protocollo per l'espansione *ex vivo* di una popolazione di cellule Treg capaci di riconoscere specificamente gli antigeni delle isole del donatore. Queste cellule Treg possono essere infuse in pazienti che riceveranno il trapianto di isole.

L'inclusione di questa terapia cellulare nel protocollo del trapianto insulare, in aggiunta ad una particolare immunosoppressione che consentirebbe di per sé l'espansione di queste cellule nel paziente trapiantato, potrebbe indurre immunotolleranza donatore-specifica.

Pertanto, il programma di ricerca proposto ha lo scopo di sviluppare un'innovativa terapia cellulare con cellule Treg-donatore specifiche da includere nella procedura di trapianto intraepatico delle isole pancreatiche, onde ottenere una prolungata sopravvivenza del trapianto, con la possibilità di ridurre, ed eventualmente eliminare, la terapia immunosoppressiva.

Inizialmente, lo studio prevede un periodo di ottimizzazione del protocollo comprendente una procedura in grado di incrementare la produzione in coltura delle cellule Treg (anni 2008-2009) in accordo con le linee guida per la produzione di farmaci e dispositivi medici per la somministrazione nell'uomo (Good Manufacturing Practice, GMP). Questa procedura sarà seguita da una fase clinica sperimentale con infusione di cellule Treg. Dapprima, cellule Treg derivate dal paziente dopo esposizione ad allo-antigeni del donatore saranno trasfuse nel paziente ricevente le isole. Questo studio pilota valuterà sicurezza e fattibilità della procedura. Verranno inoltre generati dati di riferimento sulla sopravvivenza/espansione del trapianto insulare dopo trattamento con cellule Treg (anno 2010). Sulla base di questi risultati preliminari, la procedura sarà estesa a un secondo gruppo di pazienti per valutare l'impatto di una progressiva riduzione dell'immunosoppressione generalizzata (anni 2011-2012).

La procedura da noi adottata, non solo si propone come un significativo distacco dalle metodiche utilizzate sinora in questo campo, ma può inoltre rappresentare un deciso passo in avanti nella gestione (ad es. riduzione/abbandono dell'immunosoppressione generalizzata) e nell'esito (ad es. prolungata indipendenza dal trattamento insulinico) del trapianto insulare in pazienti affetti da T1D. In caso di successo, la terapia proposta supererà una delle maggiori difficoltà che oggi limitano notevolmente un largo impiego del trapianto di isole pancreatiche nella cura del diabete. Inoltre, fornirà un sicuro riferimento per l'induzione di tolleranza in altri casi di terapia cellulare che, nel futuro, potrebbero rendersi disponibili per la sostituzione/ricostruzione/rinnovo delle cellule beta delle isole pancreatiche.

1c. Definizione delle condizioni che favoriscano la sopravvivenza delle cellule beta pancreatiche e la loro espansione nel microambiente naturale o dopo trapianto.

Attualmente il fegato è il solo sito disponibile per il trapianto di isole. Il fegato tuttavia non è il microambiente ideale per la sopravvivenza delle isole pancreatiche e questo può spiegare la limitata durata del trapianto osservata in questi ultimi anni. Infatti, dopo infusione nel fegato e l'ingresso nel letto vascolare, le isole sono immediatamente esposte alla tossicità dei metaboliti intestinali e dei farmaci immunosoppressori. Inoltre le isole trapiantate nel fegato hanno dimostrato di perdere la capacità di rispondere all'ipoglicemia, alterazione non presente quando le isole vengono poste in altri siti. Infine cambiamenti significativi nella struttura epatica sono stati recentemente descritti dopo il trapianto di isole. E' quindi necessario valutare nuovi approcci per migliorare la sopravvivenza delle isole sia immediatamente dopo il trapianto, sia nel lungo termine.

Al fine di ottenere miglioramenti stiamo studiando i seguenti aspetti:

- 1) sviluppare nuove strategie per la sopravvivenza delle isole attraverso la modulazione dell'infiammazione;
- 2) migliorare la sopravvivenza del trapianto attraverso il co-trapianto delle isole con cellule "balia";
- 3) studiare il midollo osseo come sito alternativo per il trapianto di isole.

1d. Generazione di cellule producenti insulina a partire da cellule staminali.

Questo progetto si pone come obiettivo la possibilità di isolare cellule staminali da tessuti adulti e fetali e di stabilire il loro potenziale differenziativo in cellule producenti l'insulina. La conseguenza applicativa è la possibilità di sostituire o aumentare la massa beta cellulare nel paziente diabetico.

A questo proposito ci proponiamo di:

- 1) studiare il potenziale differenziativo verso cellule secernenti insulina a partire da una popolazione di cellule staminali intra-pancreatiche;
- 2) studiare il potenziale differenziativo verso cellule secernenti insulina a partire dagli amniociti;
- 3) identificare fattori o pathways in grado di modulare la differenziazione dei precursori pancreatici in cellule mature producenti insulina.

1e. Definizione di nuovi approcci di imaging non-invasivo per visualizzare le cellule beta del pancreas in vivo.

Tra le tecnologie innovative di cui potrà avvalersi il San Raffaele DRI c'è anche un'apparecchiatura di ultima generazione per l'imaging cellulare tramite risonanza magnetica (RM) su piccoli animali. Questa apparecchiatura consentirà ai medici/ricercatori di visualizzare *in vivo* le cellule beta del pancreas, dopo averle rese riconoscibili mediante opportuni agenti di contrasto cellulari. L'analisi morfologica e funzionale effettuata con questa strategia consentirà di comprendere meglio i meccanismi alla base dell'autoimmunità che determina il T1D e indagare a livello cellulare l'eziopatogenesi della malattia e l'efficacia protettiva delle diverse strategie terapeutiche contemplate di volta in volta. In particolare, l'imaging cellulare sarà strategico nella valutazione dell'attecchimento delle isole pancreatiche dopo il trapianto.

Una delle più promettenti alternative alla somministrazione di insulina nella cura del T1D è rappresentata dal trapianto di isole pancreatiche, il cui successo a lungo termine non è, purtroppo, sempre garantito. Si conosce molto poco del destino delle isole all'interno del fegato umano dopo che sono state trapiantate mediante infusione nella vena porta. Per questi motivi è di estrema importanza sviluppare una metodica d'imaging affidabile e non-invasiva che consenta di seguire nel tempo il destino del trapianto e di studiare le relazioni fra la massa delle isole trapiantate e fattori come l'insulino-indipendenza, la funzione del trapianto e lo sviluppo delle complicanze diabetiche. Una simile metodica d'imaging sarebbe inoltre di grande utilità nella valutazione degli effetti di differenti strategie di immunomodulazione sulla preservazione della massa delle isole o viceversa sulla loro riduzione a causa del rigetto. Inoltre, per risolvere i problemi legati a questa innovativa terapia, l'imaging RM animale rappresenta la tecnica più utile e adeguata. Per le motivazioni espresse si comprende come l'installazione di un laboratorio di imaging RM dedicato agli studi su animali sia una risorsa irrinunciabile per un'Istituzione in cui la ricerca scientifica rappresenta un elemento portante. Tale laboratorio diventerebbe inoltre un servizio fondamentale a cui afferirebbero tutti i laboratori di ricerca pre-clinica anche per altre patologie.

2. La prevenzione e cura del diabete di tipo 1 (T1D)

Di seguito i progetti di ricerca previsti.

2a. Identificazione dei meccanismi di regolazione immunologica alterati nei pazienti diabetici.

Le cause che portano alle malattie autoimmuni in generale ed al T1D in particolare sono di tipo genetico ed ambientale ma la loro esatta natura non è stata ancora completamente chiarita. Negli ultimi anni si è fatta strada l'ipotesi che alla base di tali malattie vi sia un difetto genico di meccanismi regolatori che, insieme a fattori ambientali come infezioni ed alimentazione, contribuisce all'insorgenza della malattia. Agenti ambientali potrebbero attivare i linfociti T specifici per le isole pancreatiche, ed un loro mancato controllo o "spegnimento" da parte dei meccanismi regolatori porterebbe all'insorgenza del diabete. Tra questi meccanismi regolatori vi sono le cellule T natural killer (NKT) e le cellule Treg che differenziano perifericamente nella mucosa intestinale. L'attivazione di tali popolazioni linfocitarie regolatorie porta alla prevenzione e cura del modello animale di T1D, il topo NOD. Nei topi NOD vi è un difetto di attivazione delle cellule NKT regolatorie (indotto da altre cellule immunitarie chiamate cellule dendritiche).

La nostra ricerca è focalizzata sullo studio di questo difetto (sia nei modelli animali che nei pazienti diabetici e nei loro familiari) e sulla comprensione dei meccanismi che sono alla base della prevenzione del diabete mediata da linfociti NKT. Inoltre cercheremo di capire se fattori genetici, ambientali ed alimentari compromettono la differenziazione delle cellule Treg nell'intestino di pazienti diabetici. Il nostro scopo ultimo sarà quello di correggere tali difetti di "regolazione" mediante terapia genica e cellulare in topi NOD che sviluppano spontaneamente il T1D e valutare se questo possa essere un valido approccio terapeutico per la cura di pazienti diabetici.

2b. Caratterizzazione dei meccanismi di tolleranza immunologica che risultano alterati nel pancreas dei pazienti diabetici.

Uccidere le cellule T autoaggressive che causano il diabete autoimmune e ristabilire la tolleranza immunologica verso gli antigeni *self* del pancreas è fondamentale per la cura definitiva del T1D. Si ritiene che uno sbilanciamento in termini numerici e/o funzionali a sfavore delle cellule Treg e a favore delle cellule T autoaggressive sia alla base del diabete autoimmune. Tuttavia, per ovvie ragioni pratiche, questa ipotesi si basa su studi condotti sul sangue periferico di soggetti diabetici. La nostra conoscenza su ciò che avviene nel sito attaccato dall'autoimmunità (il pancreas) nell'uomo è molto superficiale.

Il nostro gruppo, in collaborazione con l'Unità Operativa di Chirurgia Gastroenterologica dell'Istituto Scientifico San Raffaele, ha la possibilità unica di ottenere linfonodi peri-pancreatici dai pazienti diabetici sottoposti a trapianto di pancreas. Questi linfonodi drenano la risposta immune che avviene a livello del pancreas e rappresentano quindi la fonte ottimale di materiale biologico umano per lo studio dei fenomeni immunologici che avvengono nel pancreas di un soggetto diabetico.

Scopo di questo studio è:

- 1) studiare le cellule autoaggressive e, se presenti, quelle regolatorie nei linfonodi peri-pancreatici di soggetti diabetici;
- 2) identificare la popolazione cellulare di Treg in grado di bloccare l'attività autoimmunitaria di linfociti T isolati dai linfonodi.

I risultati ottenuti da questo studio ci permetteranno sia di conoscere meglio il diabete autoimmune che di definire delle nuove strategie terapeutiche per la sua cura.

2c. Prevenire/Curare il diabete mediante induzione di tolleranza immunologica in modelli murini.

La somministrazione di insulina è al momento l'unica cura palliativa per il diabete autoimmune. La cura definitiva si otterrà solo quando saremo in grado di ristabilire la tolleranza immunologica verso gli antigeni *self* espressi dalle isole beta del pancreas. Tolleranza che è assente nel paziente diabetico.

La somministrazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD3 si è dimostrata essere una delle pochissime terapie in grado di curare il diabete nel modello animale pre-clinico NOD. Trial clinici in fase sperimentale hanno dimostrato una certa efficacia dell'anti-CD3 anche nel paziente diabetico all'esordio di malattia, ma i risultati non sono paragonabili a quelli ottenuti nel topo. Un approccio alternativo per migliorare l'efficacia terapeutica dell'anticorpo anti-CD3 si basa sulla somministrazione combinata con altri composti immunomodulanti.

Stiamo attualmente valutando la possibilità di combinare l'anticorpo anti-CD3 con due farmaci che si sono dimostrati capaci di ristabilire la tolleranza immunologica nel topo NOD. Scopo finale di questo studio è quello di definire una terapia di breve durata capace di curare il diabete autoimmune in maniera definitiva mediante "rigenerazione" della tolleranza verso gli antigeni *self* espressi dal pancreas.

2d. DIAPREPP (DIAbetes type 1 Prediction, Early Pathogenesis and Prevention)

Il progetto collaborativo DIAPREPP risponde alla chiamata per finanziamenti del programma FP7 della Comunità Europea: processi precoci nella patogenesi del diabete di tipo 1 e strategie per la prevenzione precoce. (European Community- Cooperation Work Programme: Health-2007-2.4.3-1).

Il processo più precoce attualmente identificabile nel T1D è lo sviluppo dell'autoimmunità verso le cellule beta, misurabile mediante il dosaggio di autoanticorpi. Gli autoanticorpi generalmente non sono presenti dalla nascita ma compaiono dopo un periodo di negatività, il che significa che esiste un momento in cui l'individuo si immunizza contro gli autoantigeni espressi dalle cellule beta, le cellule che producono insulina a livello del pancreas. L'eziologia e la patogenesi della autoimmunizzazione sono ancora scarsamente compresi impedendo la possibilità di terapie preventive precoci.

L'argomento di studio di questo progetto è l'autoimmunizzazione precoce contro gli antigeni delle isole, con particolare attenzione alla comprensione degli eventi che precedono lo sviluppo degli autoanticorpi. Il

concetto alla base dello studio è che sussistano eventi precoci prima della autoimmunizzazione che governano la probabilità e le caratteristiche dell'immunizzazione e che quindi determinano la successiva progressione della malattia. L'obiettivo generale dello studio è quindi la determinazione dei meccanismi della immunizzazione contro gli antigeni delle isole pancreatiche.

L'impatto atteso dallo studio è

- 1) comprendere come avviene l'immunizzazione verso gli autoantigeni insulari;
- 2) definire come i segni della autoimmunizzazione possono essere utilizzati per la predizione e il monitoraggio della malattia;
- 3) come l'immunizzazione o la sua progressione alla distruzione delle cellule produttrici dell'insulina e quindi lo sviluppo del T1D possano essere prevenuti.

2e. Nuovi protocolli vaccinali per la prevenzione del T1D.

Di imminente avvio presso il San Raffaele DRI è uno studio clinico rivolto alla possibile prevenzione del T1D nelle persone predisposte basato su una strategia semplice, sicura e assolutamente non invasiva, che consiste nella somministrazione dell'insulina per via orale allo scopo di sfruttarne le capacità di vaccino anziché di ormone.

Questo nuovo protocollo prevede infatti la somministrazione quotidiana di compresse di insulina per bocca per alcuni anni. Diversamente da quando viene iniettata o assunta per inalazione, come di norma avviene nella terapia del diabete, l'insulina assunta per via orale non entra nel sangue, non influenza l'assorbimento del glucosio e non svolge funzioni ormonali. L'ipotesi su cui si fonda lo studio è che, dopo essere arrivata nell'intestino, l'insulina venga intercettata dal sistema immunitario locale della mucosa, che indurrebbe, poi, a livello sistemico una sorta "tolleranza" all'insulina ed alle cellule beta pancreatiche che la producono, contribuendo così a smorzare l'attacco sferzato dal sistema immunitario contro di loro e, quindi, prevenire o rallentare l'evoluzione verso la malattia conclamata.

Il principio è analogo a quello dei vaccini utilizzati contro le allergie, che attraverso la somministrazione costante e protratta di minime quantità di allergene, a poco a poco, "abituano" l'organismo a considerarlo come una sostanza innocua e a tollerare la sua presenza.

Candidati a partecipare a questa sperimentazione sono i familiari di primo e di secondo grado (in particolare fratelli e figli) di pazienti già affetti, che risultino ad elevato rischio per lo sviluppo del T1D in quanto positivi allo screening per la presenza di auto-anticorpi, ed in particolare per quelli anti-insulina. Questi auto-anticorpi quando compaiono nel sangue costituiscono un indice molto sensibile e accurato della propensione a sviluppare il T1D e possono essere individuati effettuando un semplice test immunologico sul sangue, dopo un comune prelievo.

Presso il San Raffaele si eseguono già da tempo questi test di ricerca degli auto-anticorpi nell'ambito di campagne di screening per la identificazione delle persone a rischio di sviluppare il T1D, e per questo candidabili ad interventi mirati alla prevenzione della malattia. La sperimentazione con l'insulina orale viene svolta nell'ambito di un progetto internazionale coordinato da TrialNet, un Consorzio di centri Clinici e di Ricerca con base negli USA ed esteso ad alcuni Centri Internazionali, tra i quali il San Raffaele DRI.