

## TEPLIZUMAB PER PREVENIRE L'INSORGENZA DI MALATTIA NEI PARENTI DEGLI AFFETTI DA DM1

**Coordinatore**  
 Vincenzo Toscano  
**Editors**  
 Marco Caputo & Renato Cozzi

Il diabete di tipo 1 (DM1) è una patologia auto-immune caratterizzata da distruzione delle  $\beta$ -cellule, con definitiva e persistente dipendenza da insulina esogena. Nonostante i progressi nella cura del DM1, spesso gli obiettivi glicemici restano difficili da raggiungere, con aumentato rischio di complicanze e riduzione dell'aspettativa di vita, tanto più evidente quanto più precoce l'insorgenza della malattia (1).

La **storia naturale del DM1** prevede diverse fasi (2):

- fase 1: comparsa di anticorpi in assenza di alterazioni glicemiche;
- fase 2: alterazioni glicemiche (da notare che in fase molto precoce, l'iperglicemia non si accompagna ad anomalie di HbA1c e il trattamento insulinico non è ancora necessario);
- forma manifesta.

Diversi studi su pazienti con DM1 di recente insorgenza hanno testato immuno-terapie per rallentare il declino della funzione  $\beta$ -cellulare. In particolare, il **teplizumab, anticorpo monoclonale anti-CD3** non legante il recettore Fc, attraverso un'azione sui linfociti T CD8+ ha dimostrato di rallentare la distruzione  $\beta$ -cellulare anche fino a 7 anni dopo la diagnosi di DM1 (3,4).

Mancavano, invece, studi su pazienti ad alto rischio di sviluppare DM1 (in fase 1 e 2). È stato quindi condotto uno **studio di fase 2 randomizzato, controllato in doppio cieco**, per valutare l'efficacia di teplizumab nel prevenire o rallentare l'insorgenza di DM1 (5).

Sono stati **arruolati 76 soggetti**, di età compresa tra 8 e 49 anni (di cui 55  $\leq$  18 anni), **con parenti affetti da DM1**, positività per almeno 2 anticorpi correlati al diabete e OGTT alterato, ma non diagnostico per DM. I 44 partecipanti inclusi nel braccio di trattamento hanno assunto un ciclo di teplizumab ev a dosi crescenti per 14 giorni, mentre i restanti sono stati trattati con *placebo*. L'*end-point* primario era il tempo trascorso dalla randomizzazione alla diagnosi di DM1.

Il 93% dei pazienti trattati con teplizumab e l'88% di quelli sottoposti a *placebo* ha completato il ciclo terapeutico. **A 7 anni dall'arruolamento, il 43% dei trattati con teplizumab e il 72% nel braccio placebo hanno sviluppato DM1**, con un **tempo libero da malattia doppio nel braccio dei trattati** (48.4 vs 24.4 mesi,  $p = 0.006$ ). In linea con questo dato, la maggiore efficacia del teplizumab si è registrata nei primi 12 mesi dopo il trattamento: infatti, a un anno, il DM1 è stato diagnosticato nel 7% dei trattati e nel 44% dei controlli (HR 0.13, IC95% 0.05-0.34).

Come osservato in studi precedenti (3,4), nei trattati con teplizumab si è osservata una maggiore incidenza di eruzione cutanea e leucopenia transitoria. Quest'ultima, in particolare, risulta legata al meccanismo d'azione del teplizumab: la riduzione della conta linfocitaria e l'aumento dei linfociti T CD8+ KLRG+ TIGIT+ nei primi 6 mesi dal trattamento riflettono una ridotta attività delle cellule CD8, principali responsabili della riduzione della massa funzionale  $\beta$ -cellulare.

Le analisi effettuate all'interno del sotto-gruppo dei trattati hanno evidenziato una **migliore risposta al teplizumab** in presenza di HLA-DR4, in assenza di HLA-DR3, in assenza di anticorpi anti-ZnT8 e in presenza di valori di C-peptide basale più bassi, cioè **in soggetti con fenotipo di malattia più aggressivo e attivo**. In linea con questo dato, studi pre-clinici (6) avevano dimostrato una più efficace azione dell'anti-CD3 durante una fase auto-immunitaria più attiva, ipotizzando quindi una minore efficacia del trattamento nelle fasi più precoci.

In **conclusione**, il **trattamento con teplizumab** ha dimostrato, in soggetti in fasi pre-cliniche di DM1, un **significativo rallentamento della progressione a malattia manifesta**, con un ritardo medio di 2 anni rispetto ai non trattati. Al termine dello studio, la percentuale di soggetti liberi da DM1 è risultata doppia rispetto a quella del gruppo *placebo*. Gli eventi avversi, tutti attesi, sono stati transitori e di entità modesta.

Il ritardo nella progressione a DM1 possiede un'enorme importanza dal punto di vista clinico; peraltro, la rapida comparsa di DM1 nel gruppo *placebo* mostra l'alto rischio di progressione nei soggetti con positività auto-anticorpale.



La coorte di pazienti relativamente ridotta e la selezione di soggetti ad alto rischio con parenti affetti da DM1 sono i principali **limiti** dello studio, riconosciuti dagli stessi autori. Inoltre, non è al momento noto se il protocollo terapeutico impiegato sia quello più efficace o se dosi aggiuntive di teplizumab possano determinare benefici ulteriori. Sarebbe peraltro interessante sapere se l'insorgenza di DM1 sia stata solo ritardata o definitivamente evitata dal teplizumab nei partecipanti che non hanno sviluppato la malattia al termine del *follow-up* di 7 anni. Sarebbe infine auspicabile identificare il profilo di paziente più responsivo e la fase di malattia durante la quale l'azione del teplizumab è maggiormente efficace.

#### **Bibliografia**

1. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA* [2015, 313: 37-44](#).
2. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [2015, 38: 1964-74](#).
3. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes* [2013, 62: 3766-74](#).
4. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [2011, 378: 487-97](#).
5. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* [2019, 381: 603-13](#).
6. Chatenoud L, Primo J, Bach JF. CD3 antibody-induced dominant self tolerance in overtly diabetic NOD mice. *J Immunol* [1997, 158: 2947-54](#).