



scienza attiva[®]

Il diabete di tipo 1 e le cellule staminali

Enrica Favaro

Università degli Studi di Torino - Dipartimento di Medicina
Interna

Il diabete di tipo 1: classificazione e diagnosi

Il diabete di tipo 1 (DMT1) è una patologia immunomediata, in cui il sistema immunitario attacca e distrugge le β -cellule.

Il termine diabete deriva dal greco *διαβαίνειν* (diabaínein), che può essere tradotto con "attraversare" o "fluire" e definisce una patologia menzionata già dagli egizi nel 1500 a.C. caratterizzata da poliuria e polidipsia; nel 1674 Thomas Willis, rilevando la dolcezza delle urine dei pazienti affetti da tale malattia, vi aggiunse il termine "mellito". Bisogna comunque attendere il 19° secolo per riconoscere nel pancreas l'organo fondamentale nella patogenesi del diabete mellito (DM), grazie all'identificazione delle isole pancreatiche da parte di Langerhans e alla dimostrazione di Minkowski che l'asportazione del pancreas nei cani induceva la patologia.

A tutt'oggi il DM è definito dall'American Diabetes Association (ADA) come "un gruppo di patologie metaboliche caratterizzate da iperglicemia risultante da difetti nella secrezione dell'insulina, nella sua azione o da entrambe le condizioni"; questo stato di iperglicemia può essere nocivo sia in acuto, provocando il coma iperglicemico iperosmolare o la chetoacidosi diabetica (Diabetic KetoAcidosis, DKA), sia generando complicanze croniche a livello di numerosi organi che andremo ad analizzare in seguito.

Il DM è stato suddiviso in varie tipologie in base alle diverse ipotesi eziologiche: esse comprendono il diabete mellito di tipo 1 (DMT1), il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), il diabete mellito gestazionale (DMG) e altre forme rare di natura specifica.

Il DMT1, in passato definito anche "diabete mellito insulino-dipendente" o "diabete mellito a esordio giovanile", è l'oggetto di questa tesi. Esso è stato a sua volta suddiviso in due categorie: il tipo 1A, definito anche "autoimmune", è caratterizzato da una distruzione immuno-mediata delle β -cellule delle isole pancreatiche in soggetti geneticamente suscettibili, mentre il tipo 1B, o "idiopatico", comprende le condizioni di grave insulino-deficienza in cui non vi sia evidenza di un attacco immuno-mediato.

Abbiamo poi il DMT2, un tempo noto anche come "diabete mellito non insulino-dipendente" o "diabete mellito a esordio tardivo", caratterizzato da una combinazione di insulino-resistenza periferica e deficit relativo nella secrezione di insulina, senza evidenze di un attacco autoimmune al pancreas; in molti casi di DMT2 la patologia può permanere a livello subclinico per anni, poichè

* *La polidipsia è uno stato di sete intensa che porta il paziente a ingerire notevoli quantità di liquidi.*



le iperglicemie si sviluppano gradualmente e la sintomatologia degli stadi iniziali non è così marcata da essere notata dai pazienti.

Esistono poi numerose forme, complessivamente rare, di natura specifica: il DM può derivare da difetti genetici delle β cellule del pancreas, tipicamente monogenici, in cui il deficit di produzione di insulina porta al Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), o ancora da difetti genetici nella funzione dell'insulina, da malattie del pancreas esogeno come fibrosi cistica o pancreatiti, da endocrinopatie, da farmaci, da agenti chimici o, infine, si può sviluppare nel quadro di malattie genetiche sindromiche come la s. di Turner o la s. di Klinefelter.

La diagnosi di DMT1, DMT2 o di una forma rara sopracitata deve essere posta quando un soggetto presenti livelli di glucosio plasmatico ≥ 200 mg/dl associati a segni e/o sintomi "classici" di iperglicemia, come poliuria o polidipsia, oppure ad una franca crisi iperglicemica; in alternativa, si può diagnosticare la patologia anche in assenza di sintomi di iperglicemia se la determinazione dei livelli di glucosio a 8 ore o più di digiuno è ≥ 126 mg/dl o se è ≥ 200 mg/dl durante un'ora, glucose tolerance test (OGTT), anche se in entrambi i casi si deve ripetere il prelievo per confermare il sospetto diagnostico. In alternativa a queste procedure, l'International Diabetes Federation (IDF) e la European Association for the Study of Diabetes (EASD) raccomandano il dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) come criterio diagnostico, considerando positivo un valore $\geq 6.5\%$ determinato in due distinte valutazioni. Da ultimo, nel 2008-2009 l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups ha raccomandato di eseguire uno screening mediante uno dei test sopracitati nelle donne ad alto rischio di sviluppare il DM nelle visite prenatali, per evitare erronee diagnosi di DMG.

Insulina:

L'insulina è un ormone proteico dalle proprietà anaboliche, prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas; è formata da due catene unite da due ponti solfuro: catena A di 21 aminoacidi e catena B di 30 aminoacidi. La sua funzione più nota è quella di regolatore dei livelli di glucosio ematico riducendo la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari. Ha inoltre un essenziale ruolo nella proteosintesi (sintesi proteica) assieme ad altri ormoni che sinergicamente partecipano a tale processo, tra cui l'asse GH/IGF-1, e il testosterone. L'insulina è il principale ormone responsabile del fenomeno di ingrassamento (lipogenesi), cioè lo stoccaggio di lipidi all'interno del tessuto adiposo.

Nel diabete di tipo 1, l'organo pancreatico produce insulina in quantità molto ridotte o addirittura non è in grado di produrla; conseguentemente, chi è affetto da tale patologia deve ricevere iniezioni quotidiane di insulina. Nel diabete di tipo 2 (la forma più frequente), la produzione di insulina è normale, ma per svariate ragioni, le cellule non sono in grado di utilizzarla efficientemente.

Cenni di epidemiologia ed eziopatogenesi

Complessivamente, il DM sta vedendo un rapido aumento della sua diffusione a livello mondiale: la prevalenza della patologia, infatti, è più che raddoppiata nelle ultime tre decadi, arrivando a contare 366 milioni di casi nel 2011 che si ipotizza possano divenire 552 milioni entro il 2030.

Tra le varie forme, la più frequente è sicuramente il DMT2 che comprende circa il 90-95% delle diagnosi di DM nel mondo. Studi recenti evidenziano come l'80% delle nuove diagnosi di DMT2 avvenga in paesi in via di sviluppo, indebolendo la teoria secondo cui la malattia sia presente principalmente nei paesi sviluppati: probabilmente a causa dello sviluppo economico, della progressiva urbanizzazione e dei cambiamenti nelle abitudini alimentari, il nuovo "epicentro" della malattia sta infatti diventando l'Asia, dove tutte queste trasformazioni sono avvenute in un lasso di tempo relativamente breve; questi dati portano a ipotizzare che la situazione socio-economica sia un determinante per il rischio di sviluppare la malattia, nonostante la correlazione tra le due non sia completamente compresa.



L'incremento della diffusione del DMT2 sembra strettamente collegato all'aumento dei fattori di rischio correggibili, come inattività fisica, abitudine al fumo e, in particolare, elevato body mass index (BMI); la prevalenza di soggetti in sovrappeso o obesi, quindi con un BMI ≥ 25 kg/m², era infatti pari al 33% a livello mondiale nel 2005 e, se il tasso di crescita si manterrà costante, raggiungerà il 57% entro il 2030. Attualmente però, ci si sta concentrando anche sul concetto di "obesità metabolica" per cercare di spiegare l'alto rischio di sviluppare il DMT2 in alcuni pazienti normopeso: si è infatti evidenziato come tra soggetti insulino-resistenti o presentanti una sindrome metabolica conclamata vi sia un'incidenza maggiore di DMT2 rispetto ai soggetti privi di tali condizioni, anche se sovrappeso o obesi.

Anche lo sviluppo del DMG sembra essere strettamente collegato a una condizione di insulino-resistenza e ad un deficit relativo nella secrezione dell'insulina: il periodo gestazionale è infatti considerato uno stato di intolleranza ai carboidrati che aumenta durante la seconda metà della gravidanza fino al momento del parto, dopo il quale tende a scomparire; nonostante questa momentanea alterazione del metabolismo glicidico, il DMG si sviluppa solo in una piccola quota di donne incinte, con una prevalenza che negli USA è variabile dall'1% al 14% e si attesta in media sul 2-5%. La prevalenza del DMG varia in base alla popolazione, alla sede geografica e ai gruppi etnici, anche se rimane ancora da definire se questa marcata differenza non dipenda dai diversi approcci possibili alla diagnosi e allo screening della malattia.

Per quanto riguarda il DMT1, a causa della carenza di informazioni disponibili e dell'allora limitata ricerca riguardante le sue implicazioni sanitarie, la World Health Organization (WHO) diede il via nel 1990 al Progetto Multinazionale sul Diabete Infantile, detto anche "studio DIAMOND", il cui obiettivo principale era la valutazione dell'incidenza del DMT1 nei bambini ≤ 14 anni a livello mondiale, attingendo la maggior parte dei dati dai registri di malattia delle varie popolazioni [18]; oltre ad investigare e monitorare le tendenze nell'incidenza del DMT1 fino all'anno 2000, sono stati eseguiti ulteriori sotto-studi per valutare i fattori di rischio genetici, la mortalità e le complicanze della malattia stessa. Oltre allo studio DIAMOND, entro la fine degli anni '90 erano 44 i centri europei che avevano contribuito a fornire dati ad un altro importante studio istituito negli anni '80 per la valutazione dell'incidenza del DMT1 in Europa: EURODIAB, che attualmente comprende più di 47000 bambini in cui la malattia sia stata diagnosticata tra il 1989 e il 2006. Per quanto riguarda l'Italia, nel 1997 è stato istituito lo studio RIDI, che puntava a coordinare i registri di incidenza del DMT1 già esistenti sul territorio e a promuovere la creazione di nuovi registri in aree in cui essi non erano ancora presenti; tutti i registri avrebbero dovuto riportare le nuove diagnosi di DMT1 sottolineando alcuni dati fondamentali come la data di nascita, il sesso, o la data della diagnosi, ed escludendo i casi di DMT2 o di altre forme specifiche. I dati vengono ottenuti confrontando due fonti indipendenti, tra cui le dimissioni ospedaliere, le prescrizioni mediche o la tessera necessaria per poter acquistare siringhe per le iniezioni di insulina o strisce reattive, usando il metodo di cattura/ricattura.

Complessivamente, questi studi hanno evidenziato che il DMT1 comprende circa il 5-10% dei casi totali di DM [2] con un'incidenza che, in base alla nazione interessata, si attesta tra 0,1 e 36,8 casi ogni 100.000 abitanti; un altro aspetto peculiare della diffusione del DMT1 sono le caratteristiche del cosiddetto sex ratio, cioè del rapporto tra l'incidenza della malattia nei maschi e quella nelle femmine: diversamente da altre malattie autoimmuni frequenti nell'infanzia come la tireotossicosi o la tiroidite di Hashimoto, che colpiscono principalmente le femmine, il DMT1 non sembra mostrare una spiccata preferenza per il sesso femminile. La sex ratio complessiva è sostanzialmente uguale nei due sessi nei bambini; una lieve preferenza per il sesso maschile è stata rilevata nelle popolazioni ad alta incidenza di malattia, tipicamente europee o di origine europea, mentre al contrario le popolazioni di origine africana o asiatica sono caratterizzate da una bassa incidenza di DMT1 con una preferenza per il sesso femminile. Da ultimo è stata evidenziata una variabilità stagionale in tutto il mondo, caratterizzata da un aumento dell'incidenza nel tardo autunno e agli inizi dell'inverno che sembrerebbe supportare l'importanza del ruolo dei fattori esogeni nella eziopatogenesi del DMT1.



Questa disparità tra i vari paesi è da tempo oggetto di numerosi studi, che hanno sottolineato inizialmente una chiara differenza tra i paesi dell'emisfero australe, dove l'incidenza non superava i 15 casi ogni 100.000 abitanti, e quello boreale, dove la patologia era maggiormente diffusa e dove erano presenti le nazioni con la più alta incidenza nel mondo, come la Finlandia; questa teoria ha prestato il fianco ad alcune critiche: in primis, la maggior parte delle informazioni riguardanti l'incidenza di DMT1 tendeva a provenire da regioni a medio-alta incidenza, in particolare Europa e Nord America, dove la creazione dei registri per la patologia era iniziata già da metà anni '80 o prima ancora; inoltre i dati provenienti da Asia, America del Sud ed Africa continuavano ad essere raccolti in modo disomogeneo, vista la difficoltà per questi paesi di organizzare e mantenere dei registri della patologia. Tutto questo ha portato a supporre che, per quanto riguarda l'incidenza del DMT1, la teoria del gradiente poli-equatore non fosse forte come si pensava in passato.

Un altro aspetto epidemiologico noto da tempo e tutt'ora oggetto di studio è il progressivo aumento dell'incidenza della malattia, pari ad un 3-4% annuo a livello mondiale, con un incremento significativamente maggiore nei paesi attualmente caratterizzati da una bassa incidenza di malattia, come il Giappone o la Cina. Le ragioni di questa crescita possono essere molteplici, anche se si tende a escludere un cambiamento nella frequenza dei geni inducenti suscettibilità al DMT1: esso non sembra sufficiente a spiegarla poiché non vi sono studi di durata superiore a 30 anni, mentre è necessario un lungo lasso di tempo per indurre cambiamenti nel codice genetico delle popolazioni umane; sembra quindi più verosimile che l'aumento sia collegato a fattori ambientali agenti su ogni singolo gruppo di popolazione, in particolar modo nell'infanzia precoce, inducenti il processo immune che distruggerà le β -cellule delle isole, pur non dimenticando il possibile confondimento legato al miglioramento delle tecniche diagnostiche e del mantenimento dei registri in alcuni paesi.

In Italia

In questo quadro generale, la quasi totalità delle regioni italiane si può considerare a rischio intermedio di DMT1 perché caratterizzate da un'incidenza di malattia compresa tra 6,4 e 14,6 casi ogni 100.000 abitanti all'anno, maggiormente elevata nella fascia di età 10-14 anni rispetto alle successive; Torino in particolare presenta un'incidenza media pari a 11,0 casi ogni 100.000 abitanti all'anno. L'unica eccezione a quanto appena detto appare essere la Sardegna con un'incidenza pari a 36,8 casi ogni 100.000 abitanti all'anno, un valore così elevato da non essere solo statisticamente maggiore di ogni altra regione italiana, ma anche sostanzialmente confrontabile con le nazioni a più alta incidenza di DMT1 come Finlandia o Svezia. Le ragioni di questa discrepanza sono, a tutt'oggi, oggetto di studio.

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi, il DMT1 è una patologia derivante da un'inflammatione cronica della isole di Langerhans, che conduce alla distruzione delle β -cellule pancreatiche e ad un deficit assoluto di insulina; la patologia diventa clinicamente evidente quando la massa β -cellulare persa è $> 80\%$ di quella iniziale. Questo attacco autoimmune sembrerebbe essere di origine multifattoriale: è stato infatti dimostrato il suo legame con la predisposizione genetica del soggetto, ma il fatto che nei gemelli omozigoti la concordanza di malattia sia lungi dal 100% implica l'intervento di fattori ambientali.

I geni per la suscettibilità allo sviluppo del DMT1 sono numerosi; essi vengono classificati in "loci IDDM", cioè loci ordinati con una numerazione progressiva che attualmente è arrivata fino all'IDDM 17. I principali geni coinvolti, facenti parte dell'IDDM 1, sono localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 nella regione dell'HLA, più precisamente l'HLA di classe II: alterazioni in questa regione sembrano rendere ragione di fino al 50% del rischio genetico di sviluppare DMT1, con l'eterozigosi per l'aplotipo DR3/4-DQ8 che sembra quella maggiormente influente sul rischio genetico; ciononostante, $<50\%$ dei pazienti con DMT1 conclamato la presenta; meno rilevanti, ma comunque associati allo sviluppo della malattia, le regioni dell'HLA di classe I e i loci esterni all'area HLA. E' stato inoltre osservato che alcuni aplotipi risultano protettivi rispetto al rischio di



sviluppare DMT1: un esempio classico è DRB*1501-DQA1*0102-DQB1*0602, caratterizzato da una prevalenza pari al 20% nella popolazione mondiale ma <1% nei soggetti affetti da DMT1.

Ho già accennato come, oltre ai fattori genetici, anche i fattori esogeni giocano un importante ruolo nello sviluppo del DMT1: in primis il tasso di concordanza tra i gemelli omozigoti, minore del 33%, ma anche la grande variabilità di incidenza tra i vari paesi e il suo aumento negli anni sono difficilmente spiegabili basandosi esclusivamente sui fattori genetici. Poiché si è osservato che i fattori ambientali implicati hanno un andamento stagionale con una maggiore incidenza durante l'autunno e l'inverno, oltre a differenze di insorgenza annuali, si è ipotizzato che essi fossero identificabili con le infezioni da enterovirus, in particolare il Coxsackievirus B4. Poiché però anch'essi non sono sufficienti a spiegare l'eziopatogenesi della malattia, ulteriori ricerche sono state svolte sul deficit di vitamina D e sul latte vaccino; in entrambi i casi, allo stato attuale delle conoscenze, i dati ottenuti sono contrastanti.

Il DMT2 è invece caratterizzato da uno stato di insulino-resistenza associato ad un deficit relativo di secrezione insulinica. L'eziologia di questa forma di DM è ancora oggetto di studio, anche se si è evidenziata un'importante componente ereditaria: alcuni soggetti, tipicamente quelli con entrambi i genitori o il gemello monozigote affetto da DMT2, hanno un rischio di sviluppare la malattia nell'arco della vita pari all'80%, mentre in quelli con un solo genitore o un fratello affetto il rischio scende al 30-40%. La componente ereditaria del DMT2 sembrerebbe essere di carattere poligenico della malattia, anche se il gene che viene più frequentemente chiamato in causa è TCF7L2 (transcription-factor-7 like 2); questo codifica per un fattore di trascrizione del sistema Wnt che, a sua volta, sarebbe implicato nella regolazione della secrezione di insulina e glucagone.

Ciononostante anche in questa patologia, come nel DMT1, vi sono dati come la già citata discordanza nei gemelli monozigoti che fanno ipotizzare come anche nel DMT2 i fattori ambientali abbiano un ruolo rilevante; i più importanti sono quelli che vanno ad influire sulla sensibilità all'insulina, come obesità viscerale, sedentarietà e regimi alimentari iperlipidici.

Per quanto riguarda le alterazioni della funzione β -cellulare, esse possono essere primitive o secondarie; in quest'ultimo caso possono esserne causa l'iperglicemia, con un meccanismo di tipo glucotossico, o l'iperlipidemia, con un danno di tipo lipotossico.

Cellule staminali e il diabete di tipo 1

Un approccio terapeutico ideale per il DMT1 dovrebbe preservare dalla distruzione immunomediata le β -cellule rimanenti, ripristinarne la funzionalità e proteggere da reazioni autoimmunitarie le cellule produttrici di insulina eventualmente trapiantate.

L'insulino-terapia permette la sopravvivenza nei pazienti ma non cura, cioè non è in grado di guarire definitivamente il diabete. Storicamente, gli approcci terapeutici per la cura del DMT1 hanno reso insulino-indipendenti un numero minimo di pazienti.

Un approccio terapeutico efficace dovrebbe preservare dalla distruzione immuno-mediata sia le beta-cellule rimanenti sia le cellule produttrici di insulina eventualmente sostituite.

Le cellule staminali, grazie alle loro proprietà immunologiche e rigenerative, potrebbero presentare una promessa per la cura del diabete di tipo 1.

Le cellule staminali maggiormente utilizzate in studi relativi al DMT1 sono:

- le cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (MSCs, *mesenchymal stem cells*),



- le cellule staminali ematopoietiche (HSCs, *hematopoietic stem cells*)
- le cellule staminali IPS
- le cellule staminali embrionali (ESC, *embryonic stem cells*)

Le cellule staminali, grazie alle loro proprietà immunologiche e rigenerative, possono sia ripristinare la tolleranza periferica verso le β -cellule sia generare nuove cellule produttrici di insulina.

L'utilizzo terapeutico delle cellule staminali per la cura del DMT1 comporta tuttavia alcune problematiche, in merito sia alla rigenerazione beta-cellulare sia immunologica nel caso in cui l'obiettivo sia rivolto a un'immunoterapia. Le maggiori difficoltà correlate all'uso delle staminali per rigenerare le beta cellule sono:

- generazione di un numero sufficiente di beta-cellule responsive al glucosio e capaci di secernere insulina;
- massimizzazione della resa, in termini di insulina prodotta, delle beta-cellule;
- vitalità, *in vivo*, dell'innesto.

I principali problemi legati all'uso delle staminali a scopo immuno-modulatorio sono:

- rischio di insorgenza di tumori;
- rischio legato all'uso di vettori virali;
- necessità di ottenere un rimodellamento stabile e di lunga durata del sistema immunitario in assenza di eventi avversi.

Cellule staminali mesenchimali (MSCs) e diabete di tipo 1

Le cellule staminali mesenchimali (MSCs) derivanti dal midollo osseo sono cellule progenitrici multipotenti, capaci di autorinnovarsi e di differenziarsi in adipociti, condrociti e osteociti, e possono essere isolate dal midollo osseo, in colture cellulari a bassa densità, scartando le cellule non aderenti**.

Effetto sulla risposta immunitaria

Le MSCs esercitano importanti effetti immunomodulatori sulle cellule del sistema immunitario.

In vitro, le MSCs sono in grado di:

- inibire la proliferazione delle cellule T;
- inibire la maturazione e la migrazione di monociti e cellule mieloidi;
- alterare il profilo secretorio di citochine delle cellule dendritiche (DCs, *dendritic cells*), riducendo, fra queste, la secrezione di TNF-alfa che è responsabile dell'inibizione della differenziazione dei monociti in DCs, con conseguente sviluppo di un fenotipo maggiormente antinfiammatorio o tollerante;
- inibire la proliferazione delle cellule NK (mediata da IL-2) e la produzione di IFN-gamma;
- inibire la proliferazione delle cellule B e l'espressione di chemochine.

**Per approfondire il ruolo delle cellule mesenchimali vedi documento prof. Uccelli.



Generazione di cellule producenti insulina

Al fine di identificare nuove strategie terapeutiche per la rigenerazione delle isole pancreatiche, è stata studiata la capacità delle MSCs, sia umane sia murine, di differenziarsi in IPCs (insulin progenitor cells). Alcuni gruppi hanno ottenuto IPCs da hMSCs.

Trial clinici in corso

Ad oggi, tre trial clinici sono in corso relativamente all'uso di MSCs in pazienti affetti da DMT1. Il primo è uno studio americano atto a determinare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di MSCs allogene (ProchymalR, una formulazione commerciale, prodotta da Osiris, composta da hMSCs raccolte da donatori volontari sani) in pazienti affetti da DMT1 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00690066). In Cina, un secondo trial clinico sta reclutando pazienti al fine di valutare l'efficacia terapeutica del trapianto di MSCs autologhe in pazienti sofferenti di DMT1 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01157403). Infine, un altro trial clinico basato sulla somministrazione autologa di MSCs è pianificato in Europa (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01068951).

Progetto di ricerca del nostro gruppo

Il nostro gruppo di ricerca sta cercando di valutare l'effetto immuno-modulatorio di cellule mesenchimali umane su linfociti diabetici. Ultimamente stiamo cercando di valutare non solo l'effetto di cellule, quanto l'effetto di microvescicole estratte da cellule staminali mesenchimali, il cui utilizzo risulterebbe più facile per una possibile applicazione terapeutica.

Infatti è stato proposto che il trasferimento di informazione genetica tra cellule possa avvenire attraverso microvescicole (MV). Le MV rappresentano un meccanismo di comunicazione cellula-cellula di recente caratterizzazione. Le MV liberate dalla cellula di origine possono essere internalizzate in una cellula "target" attraverso recettori di membrana e trasferire il loro contenuto di mRNA e microRNA specifici.

Questo trasferimento di informazione genetica è bidirezionale tra cellule staminali e cellule somatiche differenziate e può comportare cambiamenti fenotipici e funzionali. Nel contesto di un danno tissutale i trascritti trasportati dalle MV liberate dalle cellule danneggiate possono riprogrammare il fenotipo delle cellule staminali che acquisiscono proprietà delle cellule tissutali; viceversa i trascritti trasportati dalle MV liberate dalle cellule staminali possono attivare dei programmi rigenerativi nelle cellule danneggiate favorendone la de-differenziazione, la proliferazione e in ultimo la riparazione del tessuto.

Le MV potrebbero avere sui linfociti diabetici lo stesso effetto immuno-modulatorio che hanno le cellule staminali mesenchimali.