

29. Ottobre

Diabete di tipo 1.

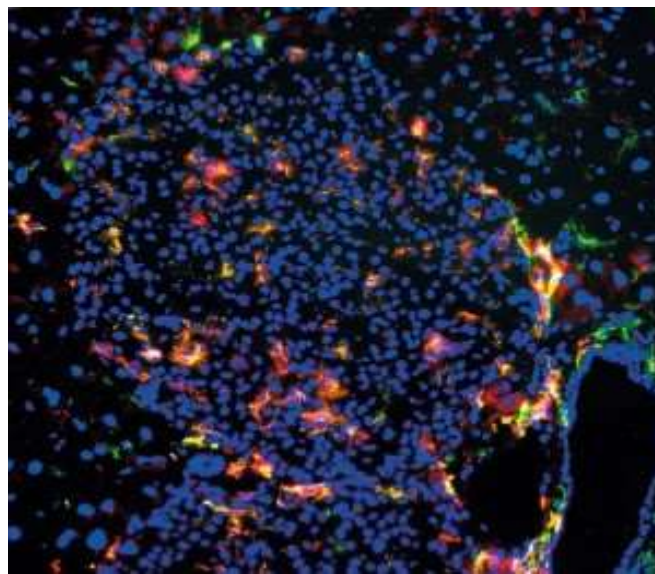
Parte seconda: dal paradosso dell'insulina al microbiota

Paradox is truth standing on its head to gain attention

Anonimo

attribuito a Gilbert K. Chesterton, Alan Watts e a tanti altri

Ieri abbiamo visto come il *diabete di tipo 1 (T1D)* sia una malattia autoimmune cronica che causa una grave perdita di *cellule β pancreatiche* e che le *cellule T autoreattive* sono i mediatori chiave della distruzione delle cellule β .



Alberto Pugliese dell' *Università di Miami*



grazie ai suoi studi su donatori di organi con T1D, che hanno analizzato le caratteristiche dei linfociti T, è stato evidenziato un ampio repertorio di antigeni bersaglio e il ruolo del *recettore dei linfociti T (TCR)*, in T1D. I *neoepitopi individuati*, derivati da modifiche post-traduzionali degli antigeni nativi, rappresentano nuovi bersagli che hanno maggiori probabilità di eludere l'autotolleranza. *Pugliese A. [Autoreactive T cells in type 1 diabetes](#). J Clin Invest. 2017 Aug 1;127(8):2881-2891.*

Matthwe Cusick del *Dipartimento di Patologia della Università dello Utah*



ha identificato una varietà di **meccanismi** attraverso cui le infezioni possono avviare e/o esacerbare malattie autoimmuni. In particolare il **mimetismo molecolare**, in cui un antigene estraneo condivide sequenze o somiglianze strutturali con gli autoantigeni. Il **mimetismo molecolare** è stato caratterizzato mediante l'analisi anticorpale e la immunofenotipizzazione delle popolazioni **linfocitarie T**. Tuttavia, la correlazione strutturale tra patogeno e linfociti T non è così evidente in un certo numero di malattie autoimmuni.

Cusick ha ipotizzato che potrebbe essere stato interpretato erroneamente il mimetismo molecolare dell'espressione **di recettori a doppia cellula T (TCR)** su **una singola cellula T**.

Queste **cellule T** presentano infatti una doppia reattività sia per gli antigeni estranei che per gli auto-antigeni, lasciando così l'ospite vulnerabile agli insulti esogeni in grado di innescare una risposta autoimmune.

Cusick MF et al. *Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2012 Feb;42(1):102-11.*

Il team del dipartimento di biologia *del Boston College* coordinato da **Sandra Dedrick**



studia il ruolo del **microbiota intestinale** e dei **fattori ambientali** nella patogenesi del **diabete di tipo 1** ed ha dimostrato come **l'aumento dei tassi di incidenza**, gli studi sugli **immigrati** e sui **gemelli confermano che i fattori ambientali** svolgono un ruolo importante e che il fattore scatenante non può essere semplicemente spiegato dalla predisposizione genetica.

Diversi programmi di ricerca hanno identificato **fattori ambientali** che contribuiscono all'insorgenza **dell'autoimmunità T1D** e alla progressione della malattia nei bambini/giovani adulti.

Recentemente, l'interazione tra microbiota intestinale e sistema immunitario è stata indicata come un fattore importante nella **patogenesi del T1D**.

Sebbene i risultati spesso varino tra gli studi, tuttavia da studi sia longitudinali che trasversali sono emersi ampi *modelli compositivi e di diversità*.

I **pazienti con T1D** possiedono un **microbiota intestinale meno diversificato**, una maggiore prevalenza di **Bacteroidetes taxa** e un **profilo metabolomico aberrante** rispetto ai controlli sani. I dati ottenuti da studi sia sugli animali che sull'uomo sono particolarmente preziosi per chiarire i **fattori ambientali** che portano a una composizione aberrante del microbiota intestinale e che potenzialmente **contribuiscono al T1D**.

I **fattori ambientali**, come la modalità di nascita, la dieta, e l'uso di antibiotici modulano il microbiota **intestinale** e indicano come questo contribuisce potenzialmente alla formazione del T1D. In particolare taluni **metaboliti, proteine e viroma intestinale** prodotti dal microbiota sono dei potenziali protettori o fattori scatenanti dell'insorgenza del T1D.

Nel complesso, i risultati attuali indicano che livelli più elevati di diversità insieme alla presenza di microbi benefici e dei risultanti metaboliti prodotti dai microbi possono agire come protettori contro l'insorgenza del T1D.

Tuttavia, i meccanismi specifici dell'interazione tra ospite e microbi devono ancora essere del tutto chiariti. I risultati attuali indicano che livelli più elevati di diversità insieme alla presenza di microbi benefici e dei risultanti metaboliti prodotti dai microbi possono agire come protettori contro l'insorgenza del T1D.

Dedrick S et al. *The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis*. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Feb 26;11:78.

Sempre dal laboratorio di *Biologia di Boston* il team di **Khyati Girdhar**



ha identificato un legame tra un microbo intestinale umano e l'insorgenza del T1D.

I ricercatori hanno infatti scoperto che il batterio **Parabacteroides distasonis** produce un peptide simile all'insulina e con una sorprendente **somiglianza strutturale** con l'insulina umana. Questo **mimetismo molecolare** ha indotto il sistema immunitario a produrre anticorpi contro l'insulina che hanno attaccato il pancreas e facilitato l'insorgenza del **T1D** in un modello animale.

Per saperne di più: [Il diabete di tipo 1 \(T1D\) è una malattia autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule beta del pancreas. Uno dei primi aspetti di questo processo è lo sviluppo di autoanticorpi e cellule T diretti a un epitopo nella catena B dell'insulina \(insB:9-23\). L'analisi delle sequenze proteiche microbiche con omologia con la sequenza insB:9-23 ha rivelato 17 peptidi che mostravano un'identità >50% con insB:9-23. Di questi 17 peptidi, il peptide hprt4-18, che si trova nel normale commensale intestinale](#)

umano *Parabacteroides distasonis*, ha attivato sia cloni di cellule T umane da pazienti con T1D che ibridomi di cellule T da topi diabetici non obesi (NOD) specifici per insB:9-23. Immunizzazione di topi NOD con *P. distasonis* insB:9-23 peptide imitativo o insB:9-23 peptide verificato con reattività crociata immunitaria. La colonizzazione di topi NOD femminili con *P. distasonis* ha accelerato lo sviluppo di T1D, aumentando i macrofagi, le cellule dendritiche e le cellule T distruttive CD8+, mentre diminuendo le cellule T regolatorie FoxP3+. L'analisi Western blot ha identificato anticorpi che reagiscono a *P. distasonis* nei sieri di topi NOD colonizzati con *P. distasonis* e pazienti umani con T1D. Inoltre, trasferimento adottivo di splenociti da *P. distasonis*-topi trattati con topi NOD/SCID hanno migliorato il fenotipo della malattia nei riceventi. Infine, l'analisi dei dati sul microbioma intestinale di bambini umani da uno studio longitudinale DIABIMMUNE ha rivelato che i tassi di sieroconversione (cioè la proporzione di individui che sviluppano due o più autoanticorpi) erano costantemente più alti nei bambini il cui microbioma ospitava sequenze in grado di produrre il peptide hprt4-18 rispetto a individui che non lo ospitavano. Presi insieme, questi dati dimostrano il ruolo potenziale di un peptide insB:9-23-mimico derivato dal microbiota intestinale come fattore scatenante molecolare della patogenesi del T1D.

Girdhar K et al. *A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Aug 2;119(31):e2120028119.

L'autoimmunità tessuto-specifica si verifica quando antigeni selezionati presentati da alleli sensibili del complesso maggiore di istocompatibilità vengono riconosciuti dai linfociti T.

Tuttavia, non è chiaro il motivo per cui alcuni specifici autoantigeni dominano la risposta e sono indispensabili per innescare l'autoreattività. La presentazione spontanea di insulina è **essenziale** per l'inizio del diabete autoimmune di tipo 1 nei topi diabetici non obesi 1,2.

Il team di **Wan X** del *Dipartimento di Patologia e Immunologia della Washington University School of Medicine* ha dimostrato che le isole pancreatiche comunicano con i tessuti linfoidei attraverso **l'esocitosi dei peptidi** dell'insulina

Per saperne di più: *Un'importante insieme di cellule T CD4 patogene riconosce specificamente il segmento 12-20 della catena B dell'insulina (B:12-20), un epitopo che viene generato dalla presentazione diretta dei peptidi dell'insulina da parte delle cellule presentanti l'antigene 3,4. Queste cellule T non rispondono alle cellule presentanti l'antigene che hanno assorbito insulina che, dopo l'elaborazione, porta alla presentazione di un segmento diverso che rappresenta uno spostamento di un residuo, B:13-21 4. Le cellule T CD4 che riconoscono B:12-20 sfuggono alla selezione negativa nel timo e causano il diabete, mentre quelle che riconoscono B:13-21 hanno solo un ruolo minore nell'autoimmunità 3-5. Sebbene la presentazione di B:12-20 sia evidente nelle isole 3,6, centri germinali specifici dell'insulina possono essere formati in vari tessuti linfoidei, suggerendo che la presentazione dell'insulina è diffusa.*

Attraverso l'imaging dal vivo è stata documentata la distribuzione del riconoscimento dell'insulina da parte delle **cellule T CD4** in vari linfonodi. Inoltre, sono stati identificati i frammenti di **peptidi di insulina catabolizzati** contenenti epitopi patogeni identificabili in granuli di cellule β di topi e umani.

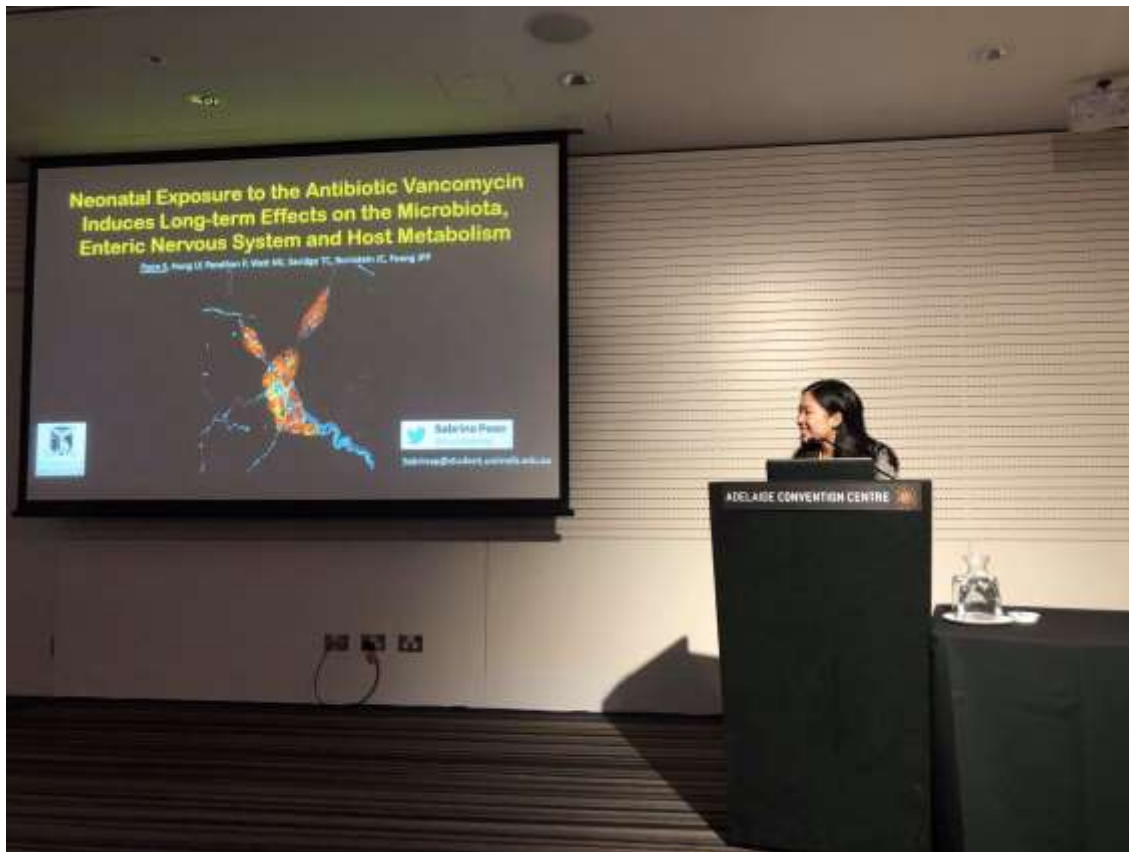
Dopo la "sfida del glucosio", questi frammenti vengono rilasciati nella circolazione e sono riconosciuti dalle cellule **T CD4**, portando a uno stato di attivazione che si traduce in una **riprogrammazione trascrizionale** e una concomitante maggiore diabetogenicità. Pertanto, un tessuto come le isole pancreatiche, che rilascia prodotti catabolizzati, rappresenta una minaccia costante all'autotolleranza.

Esiste pertanto un percorso di auto-riconoscimento alla base di un autoantigene primario che fornisce una base per la valutazione di bersagli antigenici capaci di accelerare esiti patogeni sensibilizzando sistematicamente i tessuti linfoidei.

Wan X et al. *Pancreatic islets communicate with lymphoid tissues via exocytosis of insulin peptides*. Nature. 2018 Aug;560(7716):107-111.

I neonati e i bambini piccoli ricevono la più alta esposizione agli antibiotici a livello globale. Sebbene ci siano prove concrete che l'esposizione agli antibiotici nella prima infanzia aumenti la suscettibilità a varie malattie, inclusi i disturbi intestinali più avanti nella vita, l'impatto duraturo degli antibiotici nella prima infanzia sulla fisiologia dell'intestino e del suo sistema nervoso enterico (ENS) rimane ancora poco chiaro.

Sabrina Poon del *Department of Anatomy and Physiology, The University of Melbourne*



ha studiato le conseguenze a lungo termine del trattamento con **vancomicina** sui topi neonatali. Oltre all'interruzione prolungata del microbiota, Sabrina ha notato cambiamenti nei tempi di transito intestinale e ha scoperto che l'attività dei **neuroni mienterici** e sottomucosi differiva tra i topi trattati e non trattati quando raggiungevano l'età adulta.

Inoltre, il trattamento neonatale con **vancomicina** era associato all'esaurimento per tutta la vita dei **livelli di serotonina** nella mucosa. Sebbene i topi maschi abbiano mostrato una maggiore interruzione neurale mioenterica, l'esaurimento della serotonina è stato osservato in entrambi i sessi. Tali profondi cambiamenti fisiologici in risposta al trattamento antibiotico nella prima infanzia possono avere conseguenze specifiche per il sesso e per tutta la vita per la salute dei mammiferi.

Poon SSB et al. *Neonatal antibiotics have long term sex-dependent effects on the enteric nervous system*. *J Physiol*. 2022 Oct;600(19):4303-4323.

A chi legge

Ho voluto dedicare la riflessione di ieri e quella di oggi all'insulina come "**paradosso**" inteso come "**singularità**". L'espressione **paradoxon** significa «**oltre l'opinione comune**». E poiché l'opinione comune è quasi sempre approssimata, i paradossi sono quasi sempre pure e semplici verità, che la scienza "si diverte" a sollevare lembi del grande velo che le nasconde. A seconda

dell'atteggiamento con cui si guardi ad essi, i **paradossi** risultano brandelli di nulla in cui si può trovare tutto, o visioni del tutto in cui si può non trovare nulla. Un autentico paradosso non rovescia la verità, la solleva.

Leo longanesi sosteneva che il **paradosso** è il lusso delle persone di spirito, la verità è il luogo comune dei mediocri. Per capire i paradossi bisogna essere intelligenti, per seguirli imbecilli

Lettura consigliata

Vatanen T et al. **Genomic variation and strain-specific functional adaptation in the human gut microbiome during early life**. Nat Microbiol. 2019 Mar;4(3):470-479.

Broad Institute of MIT e Harvard, Cambridge.

Il microbioma intestinale umano matura verso la composizione adulta durante i primi anni di vita ed è implicato nello sviluppo immunitario precoce. Qui, indaghiamo gli effetti della diversità genomica microbica sullo sviluppo del microbioma intestinale utilizzando set di dati integrati della prima infanzia raccolti nello studio DIABIMMUNE in Finlandia, Estonia e Carelia russa. Mostriamo che la diversità microbica intestinale è associata alla posizione della famiglia e alla crescita lineare dei bambini. Il tracciamento del ceppo basato su polimorfismo a singolo nucleotide e assemblaggio metagenomico ha rivelato pangenomi microbici ampi e altamente dinamici, specialmente nel genere *Bacteroides*, in cui abbiamo identificato prove di variabilità derivanti da batteriofagi mirati a *Bacteroides*. Le nostre analisi hanno rivelato conseguenze funzionali della diversità dei ceppi; solo il 10% dei bambini finlandesi ospitava *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, una sottospecie specializzata nel metabolismo del latte umano, mentre i bambini russi mantenevano comunemente un ceppo probiotico di *Bifidobacterium bifidum* durante l'infanzia. Gruppi di batteri che contribuiscono a percorsi metabolici diversi e caratterizzati convergono in configurazioni altamente specifiche per soggetto nei primi due anni di vita. Questo studio longitudinale estende la visione attuale dell'assemblaggio della comunità microbica intestinale precoce basato sulla variazione genomica a livello di ceppo. vie metaboliche caratterizzate convergevano a configurazioni altamente specifiche per soggetto nei primi due anni di vita. .

Un anno fa... Baedeker/Replay del 29 ottobre

Il G20 delle tre P secondo Draghi: persone, pianeta, prosperità

I leader delle principali economie mondiali, che rappresentano l'80% del prodotto interno lordo mondiale, si incontreranno domani alla riunione del G20 a Roma per affrontare questioni di importanza globale, incluso come aumentare l'offerta mondiale di vaccini COVID-19. Il modo in cui il mondo affronta l'attuale stato di iniquità dei vaccini influenzerà il modo in cui affronteremo le future sfide globali delle malattie. Al vertice che si terrà per la prima volta dalla sua nascita nel 1999, sotto la presidenza del premier italiano Mario Draghi, riunisce 20 Paesi che, insieme, rappresentano il 60% della popolazione mondiale, il 75% del commercio globale e oltre l'80% del Pil internazionale. Partecipano i capi di Stato e di governo dei singoli Stati e i presidenti di Commissione europea e Consiglio europeo per l'Ue, quest'anno quindi rappresentata da Ursula von der Leyen e Charles Michel.

Il vertice finale rappresenta il punto di arrivo di una serie di incontri svolti durante tutto l'anno di riferimento attraverso riunioni ministeriali, gruppi di lavoro ed engagement groups, incontri a cui partecipano anche rappresentanti di attori sociali rilevanti per i temi in discussione. L'Italia ha organizzato i lavori seguendo tre pilastri: persone, pianeta e prosperità. Nel corso dell'anno ai temi già in calendario (Covid-19, ambiente, energia, diritti, commercio globale, lotta alla povertà) si è aggiunto quello dell'Afghanistan, riconquistato dopo vent'anni dai talebani, saliti al potere con la presa di Kabul lo scorso 15 agosto. Sono passati 10 mesi da quando è stato reso disponibile un vaccino, ma solo il 27% percento delle persone nei paesi a basso e medio reddito, che ospitano la maggior parte della popolazione mondiale, ha ricevuto una prima dose, rispetto a oltre il 70% in molti paesi ad alto e medio reddito. La spinta per i "richiami vaccinali" iniziata nei paesi ricchi stratificherà ulteriormente l'accesso alla vaccinazione. Ci vorrà quasi 1 miliardo di dosi all'anno per offrire richiami alle persone di 50 anni e più nei paesi più ricchi, che è

sufficiente per vaccinare quasi il 40% dell'intero continente africano. Per raggiungere l'equità, la proprietà intellettuale (PI) relativa ai vaccini COVID-19 dovrebbe essere temporaneamente revocata per rafforzarne la produzione. La PI include brevetti, marchi, copyright e tutti i "segreti commerciali" che non sono in un brevetto.

Una deroga potrebbe garantire che i produttori di farmaci non applicheranno la loro proprietà intellettuale ad altri produttori per un periodo di tempo limitato. Le "big company" dovranno anche condividere le conoscenze, inclusa la "salsa segreta", per accelerare la produzione di vaccini da parte di altri produttori. Le aziende farmaceutiche hanno dato la priorità ai paesi ricchi. Moderna e Pfizer hanno fornito la stragrande maggioranza dei vaccini ai paesi ad alto reddito. Questo squilibrio è stato attribuito principalmente ai preordini e allo stoccaggio dell'offerta esistente da parte delle nazioni ricche, che probabilmente avranno a disposizione 1,2 miliardi di dosi extra di cui non hanno bisogno entro la fine di quest'anno. Fare affidamento sulla carità non funziona come previsto. Il principale meccanismo di donazione, COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX), acquista vaccini per la distribuzione in 92 paesi utilizzando denaro donato da governi e fondazioni di beneficenza. Ad oggi, sono state spedite solo 371,1 milioni di dosi, ben al di sotto dei 2 miliardi di dosi previsti entro la fine del 2021. Resta da vedere se questo obiettivo sarà raggiunto nel 2022. (Vedi Badeker)

La rinuncia ai diritti di proprietà intellettuale e la condivisione delle conoscenze consentirà ai paesi a medio e basso reddito di produrre i propri vaccini piuttosto che fare affidamento su donazioni e COVAX. Una rinuncia alla proprietà intellettuale limitata nel tempo potrebbe fornire certezza giuridica in modo che i potenziali produttori di tutto il mondo possano avviare piani di produzione. L'anno scorso, Moderna ha dichiarato che non applicherà i suoi brevetti sui vaccini durante la pandemia. Tuttavia, senza il trasferimento delle conoscenze, compresi i segreti commerciali, altri produttori non possono produrre questo vaccino in tempi rapidi. Il rifiuto di Moderna di concedere in licenza la tecnologia ad altri produttori è stato criticato perché il suo vaccino è stato sviluppato principalmente con fondi pubblici. Secondo l'ex direttore della chimica di Moderna, se la conoscenza fosse condivisa, l'offerta potrebbe aumentare in appena 3 mesi.

Un'affermazione errata spesso avanzata è che la capacità di produrre vaccini non esiste al di fuori degli Stati Uniti e dell'Europa. Produttori come Teva, Incepta, Biolyse e diverse società coreane hanno la capacità e le strutture per iniziare la produzione, ma hanno riferito di essere stati rifiutati dai produttori di vaccini. Oltre 25 produttori di paesi a basso e medio reddito hanno anche indicato la loro capacità e volontà di produrre vaccini attraverso l'hub di trasferimento tecnologico dei vaccini mRNA COVID-19 dell'Organizzazione mondiale della sanità. Rinunciare alla proprietà intellettuale e condividere le conoscenze con questi produttori potrebbe accelerare la produzione e salvare vite umane. Se Johnson & Johnson (J&J) concedesse in licenza la sua proprietà intellettuale e condividesse le conoscenze, più produttori che attualmente producono il vaccino Sputnik V potrebbero potenzialmente realizzare anche il vaccino J&J entro 6 mesi perché si basano su tecnologie simili. Invece, J&J ha incaricato un'azienda sudafricana di imbottigliare e confezionare il suo vaccino per la spedizione in Europa, ma non ha concesso in licenza la tecnologia necessaria all'azienda stessa per produrre il vaccino in Sud Africa, nonostante l'urgente necessità in Africa, dove il 95% delle persone è ancora da vaccinare completamente.

L'obiettivo condiviso dovrebbe essere quello di ...

(per continuare vai all'originale)