

La disbiosi intestinale e il diabete

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro

Creator sessione "Critical Review" – 30° Congresso nazionale SID (Rimini 23-26 ottobre 2024)

Negli ultimi anni, la connessione tra microbiota intestinale e diabete è emersa come un ambito di ricerca innovativo, capace di offrire nuove chiavi di lettura nella comprensione dei meccanismi che sono alla base dell'insorgenza e della evoluzione delle diverse forme di diabete. L'equilibrio del microbiota sembrerebbe giocare un ruolo importante nella regolazione del metabolismo e del sistema immunitario, e la sua alterazione – nota come disbiosi intestinale – potrebbe influenzare non solo l'insorgenza del diabete ma anche la risposta ai trattamenti farmacologici.

Le tre Rassegne che seguono si propongono di fare il punto sulle evidenze disponibili in letteratura e stimolare, al tempo stesso, il dibattito su certezze, dubbi e prospettive future sul legame tra disbiosi e diabete di tipo 1 e 2.

Microbiota intestinale e diabete mellito di tipo 1: il mimetismo molecolare ed il ruolo della barriera intestinale

Gut microbiota and type 1 diabetes: the molecular mimicry mechanism and the importance of the gut barrier integrity

Vittoria Palmieri, Marika Falcone

Dipartimento di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2501a>

ABSTRACT

Type 1 diabetes is an autoimmune disease resulting from the immune-mediated destruction of insulin-producing beta cells in the pancreas. Recent findings highlight microbiota as a possible contributor to the disease. Gut dysbiosis may lead to increased permeability, microbial antigen translocation and immune dysregulation, promoting pancreas autoimmunity. Mechanisms such as molecular mimicry and metabolic shifts may drive the autoimmune process. Understanding these interactions could pave the way for new therapeutic avenues targeting the microbiota to preserve beta cell mass.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, autoimmunity, microbiota, mimicry, gut barrier.

INTRODUZIONE

Il Diabete Mellito di Tipo 1 (DMT1) è una patologia autoimmune caratterizzata dalla distruzione progressiva delle cellule β -pancreatiche, responsabili della produzione di insulina. Questo processo porta a iperglicemia e alla necessità di una terapia insulinica cronica (1). La patogenesi del DMT1 implica un'interazione complessa tra le cellule del sistema immunitario innato e adattativo, associata alla perdita di tolleranza immunologica che porta ad infiltrazione delle isole pancreatiche da parte di linfociti T citotossici che riconoscono antigeni specifici delle isole e le distruggono (2). Contemporaneamente, i

linfociti T helper specific per antigeni delle isole pancreatiche attivano i linfociti B che diventano plasmacellule e producono auto-anticorpi anch'essi responsabili del danno a carico delle isole pancreatiche.

Il riconoscimento degli antigeni è un momento cruciale per l'attivazione dei linfociti T, e la distinzione tra antigeni "self" (cioè le cellule e gli antigeni del proprio organismo, come le cellule β -pancreatiche) e "non-self" (elementi estranei come cellule trasformate o patogeni) è importante per indurre risposte efficienti e al tempo stesso tollerare componenti del nostro organismo. Questa distinzione è effettuata grazie ai meccanismi di tolleranza immunologica che impediscono l'attivazione di linfociti T autoreattivi, cioè quelli che riconoscono antigeni self attraverso il recettore TCR (T Cell Receptor). Nel timo, sede della tolleranza centrale, i linfociti T autoreattivi vengono eliminati (selezione negativa) o differenziati in linfociti T regolatori (3). I linfociti T autoreattivi che sfuggono a questa selezione timica e raggiungono i distretti periferici sono normalmente eliminati grazie ai meccanismi di tolleranza periferica. Il fallimento di quest'ultimo processo porta all'attivazione incontrollata del sistema immunitario e all'autoimmunità ed alla distruzione delle isole pancreatiche nel DMT1. Macrofagi e cellule dendritiche sono tra i primi tipi cellulari ad attivarsi nel pancreas, innescando il processo infiammatorio attraverso il rilascio di citochine. Successivamente,

queste cellule migrano nei linfonodi circostanti per presentare gli autoantigeni delle isole e stimolare l'attivazione dei cloni T linfocitari autoreattivi (CD8⁺ T citotossici e CD4⁺ T helper). Nel DMT1, i linfociti CD8⁺ T citotossici specifici per antigeni pancreatici, una volta attivati, si muovono nel pancreas dove riconoscono e distruggono direttamente le cellule β (4). Sebbene la causa esatta del DMT1 resti ancora oggi sconosciuta, si ritiene che l'interazione tra fattori genetici e ambientali giochi un ruolo cruciale nell'attivazione del processo autoimmune (5). Le modifiche ambientali e i cambiamenti nello stile di vita sono stati identificati come i principali fattori responsabili dell'aumento dell'incidenza del DMT1 verificatosi negli ultimi cinquant'anni, soprattutto nei paesi sviluppati (6). Negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica si è focalizzata sul microbiota intestinale, un ecosistema complesso di microrganismi che interagisce con il sistema immunitario regolandone lo sviluppo e il funzionamento (7) e che ha subito modifiche significative a causa dei cambiamenti nelle abitudini alimentari, dell'igiene migliorata e dell'uso massiccio di antibiotici.

MICROBIOTA INTESTINALE ED OMEOSTASI IMMUNOLOGICA

Il microbiota intestinale gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria e della tolleranza immunologica. In condizioni fisiologiche, il microbiota è confinato nel lume intestinale e la sua interazione con il sistema immunitario è finemente regolata da barriere fisiche e biologiche rappresentate, rispettivamente, dall'epitelio intestinale e dallo strato di muco circostante. Le cellule immunitarie che circolano nella sottostante lamina propria contribuiscono a rinforzare queste barriere, mantenendo un equilibrio microbico sano ed eterogeneo (8). L'alterazione nella composizione del microbiota intestinale, nota come disbiosi, può compromettere l'integrità della barriera intestinale e aumentare la permeabilità esponendo le cellule immunitarie, inclusi i linfociti T autoreattivi, agli antigeni luminali. Questo processo può innescare risposte infiammatorie aberranti, determinando la perdita della tolleranza immunologica e lo sviluppo di autoimmunità anche in distretti extra-intestinali, come le isole pancreatiche. Studi recenti dimostrano che i pazienti affetti da DMT1 hanno disbiosi, con profili di microbiota alterati e

caratterizzati da un aumento di specie microbiche pro-infiammatorie, ad esempio *Bacteroidetes* e *Akkermansia muciniphila*, e una diminuzione di specie microbiche protettive, come i batteri produttori di acidi grassi a catena corta (Short-Chain Fatty Acids, SCFA), *Prevotella* e *Clostridium* (9-11). Sebbene non sia stato ancora identificato un profilo microbico univoco per il DMT1, le alterazioni riscontrate suggeriscono che l'autoimmunità è associata a un profilo microbico pro-infiammatorio, con disfunzioni metaboliche e funzionali (12).

La modulazione del microbiota intestinale inizia così a emergere come una potenziale opzione terapeutica per le malattie autoimmuni, prevedendo trattamenti basati sull'uso di ceppi batterici con proprietà immunomodulatorie che supportano la tolleranza immunologica, o sull'utilizzo dei loro metaboliti immunoregolatori. Tuttavia, restano da chiarire i meccanismi con cui il microbiota intestinale modula la patogenesi autoimmune del DMT1 nell'uomo. Negli ultimi anni diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare il nesso causale tra disbiosi del microbiota intestinale e l'insorgenza del DMT1:

1. Modulazione dell'immunità mucosale: le cellule T autoreattive per le isole pancreatiche possono essere attivate e/o acquisire un fenotipo infiammatorio nell'intestino ad opera di specie batteriche pro-infiammatorie e, da qui, migrare nel pancreas e distruggere le cellule produttrici di insulina, provocando quindi il DMT1.
2. Disfunzione metabolica: alcuni metaboliti microbici, come gli acidi biliari e gli acidi grassi a catena corta (Short Chain Fatty Acids-SCFA) prodotti dai batteri commensali, inducono protezione attraverso segnali tollerogenici che promuovono i linfociti T regolatori (Treg). Una riduzione dei livelli intestinali di SCFA può compromettere la funzione delle cellule Treg e promuovere l'autoimmunità (14).
3. Danno di barriera: alterazioni genetiche e/o disbiosi del microbiota possono compromettere l'integrità delle barriere intestinali, favorendo la traslocazione di antigeni batterici nel circolo sanguigno e negli organi periferici dove iniziare i fenomeni locali che portano all'autoimmunità, ad esempio nelle isole pancreatiche (15).
4. Mimetismo molecolare: alcuni epitopi dei microrganismi intestinali (batteri ma anche virus, funghi o protozoi) con proprietà immunogeniche hanno so-

miglianze strutturali con gli autoantigeni delle isole pancreatiche. La reattività crociata delle cellule T autoreattive specifiche per antigeni delle isole pancreatiche contro questi epitopi del microbiota potrebbe innescare una risposta autoimmune contro le cellule β -pancreatiche (16, 17).

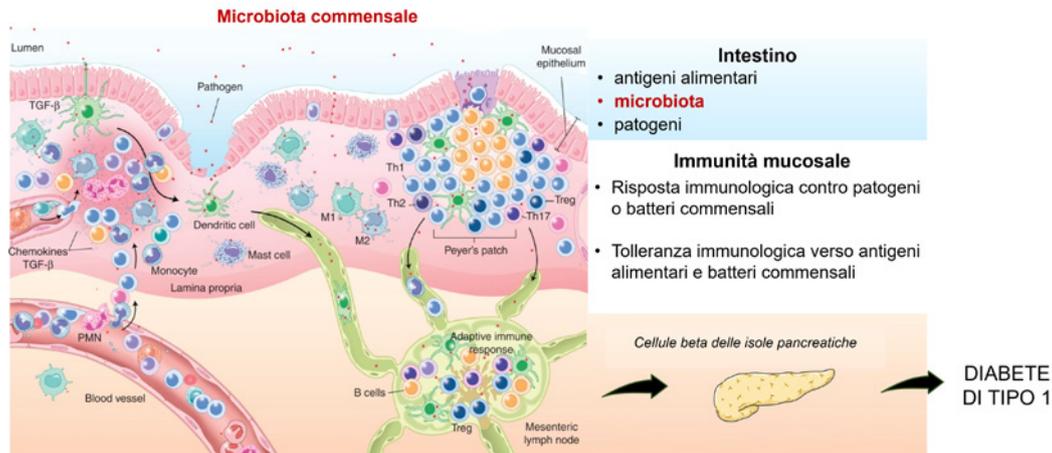
LA BARRIERA INTESTINALE: UN PUNTO DI ACCESSO CRUCIALE

Un ruolo importante nella correlazione tra microbiota intestinale e DMT1 è svolto dalla barriera fisica e biologica costituita dall'epitelio intestinale, dallo strato di muco che lo ricopre e dal sistema vascolare sottostante. In condizioni fisiologiche l'intestino è protetto da una serie di barriere fisiche e biologiche che, oltre a prevenire il danno tissutale a livello intestinale, sono fondamentali per regolare l'interazione tra microbiota commensale e sistema immunitario. Tali barriere comprendono uno strato di muco, un tappeto di cellule epiteliali e un sistema vascolare, e lavorano in modo coordinato per separare il lume intestinale, popolato dal microbiota, dalla sottostante lamina propria ricca di cellule immunitarie (18). Il muco è principalmente costituito da mucine e peptidi antimicrobici, molecole essenziali per mantenere la tolleranza e prevenire interazioni anomale tra il microbiota e le cellule immunitarie (19). Tra queste, la mucina MUC2 è un fattore molto importante per la cooperazione tra le cellule epiteliali e le cellule dendritiche intestinali, un processo che favorisce il differenziamento di linfociti T regolatori FoxP3⁺ (20). Le mucine MUC1 e MUC3, invece, limitano la traslocazione microbica e l'infiammazione intestinale (21).

In condizioni di disbiosi o infiammazione cronica, come nel DMT1, la riduzione di questi componenti può compromettere l'integrità della barriera intestinale, favorendo la traslocazione microbica e l'attivazione di cellule T infiammatorie. Diversi studi, sia nell'uomo sia in modelli animali di DMT1, hanno evidenziato alterazioni strutturali dell'epitelio intestinale (22) e segni di danneggiamento della barriera intestinale, come dimostrato da una maggiore permeabilità intestinale nei test del lattulosio/mannitolo e elevati livelli sierici di zonulina. È importante sottolineare che il danno dell'integrità della barriera intestinale nel DMT1 si verifica già prima della comparsa dei segni clinici della malattia in individui positivi agli autoanticorpi delle isole pancreatiche (13, 23). Questo

a dimostrare che il danno di barriera non è conseguente alle alterazioni metaboliche del diabete (iperglicemia) ma piuttosto suggerendo un nesso causale tra tale danno e la eziopatogenesi del DMT1. Per chiarire il rapporto di causalità tra disbiosi intestinale, perdita di integrità della barriera e autoimmunità nel DMT1, il nostro gruppo ha condotto esperimenti su topi BDC2.5XNOD, in cui più del 90% delle cellule T CD4 esprime un TCR transgenico (V β 4) specifico per un antigene delle isole pancreatiche. Questi animali, pur avendo un alto numero di linfociti T circolanti specifico per le isole pancreatiche, non sviluppano il DMT1 a meno che tali linfociti non vengano attivati. In questo modello sperimentale abbiamo dimostrato che l'induzione di danno di barriera intestinale mediante somministrazione di destrano sodio solfato (DSS) a basso dosaggio, induce l'attivazione dei linfociti T autoreattivi a livello intestinale e provoca la distruzione delle cellule β -pancreatiche con conseguente insorgenza di DMT1 (13). Nel nostro modello, il microbiota gioca un ruolo chiave nell'innescare la risposta T autoimmune, come dimostrato dal fatto che la deplezione del microbiota intestinale endogeno previene l'attivazione dei linfociti T autoreattivi e il DMT1 (13), suggerendo così che il danno di barriera da solo non è sufficiente a indurre il diabete autoimmune. Studi clinici, inclusi i nostri, hanno confermato la presenza di alterazioni nella mucosa intestinale e segni evidenti di traslocazione batterica nei pazienti diabetici, suggerendo un possibile legame tra la compromissione della barriera intestinale e l'insorgenza della malattia (24). I nostri risultati dimostrano che il danno di barriera nei pazienti deriva da alterazioni nella composizione dello strato di muco, con ridotta espressione di mucine immunoregolatriche, tra cui MUC2, MUC12, MUC13 e MUC15, e di peptidi antimicrobici (24). In linea con questi cambiamenti, l'analisi metagenomica del microbiota associato alla mucosa intestinale ha rivelato un profilo disbiotico nei pazienti rispetto ai controlli, caratterizzato da una minore abbondanza di batteri produttori di SCFA, come *Bifidobacterium dentis*, *Clostridium butyricum* e *Roseburia intestinalis*, noti per la loro capacità di regolare la sintesi delle mucine e l'omeostasi immunitaria. Questi difetti si riflettono in alterazioni immunologiche, con aumento di cellule T effettrici infiammatorie Th1 e Th17 nel sangue periferico di questi pazienti (24).

Complessivamente, questi dati dimostrano che le modifiche del microbiota intestinale nei soggetti con DMT1

Figura 1 ♦ L'ambiente intestinale modula il diabete mellito di tipo 1

sono associate a difetti nello strato mucoso, con conseguente perdita dell'integrità della barriera epiteliale, traslocazione microbica e attivazione di cellule immunitarie verso un fenotipo pro-infiammatorio. D'altra parte, specie microbiche commensali con una maggiore capacità di adesione alla mucosa possono superare i meccanismi difensivi a livello dell'epitelio intestinale, promuovendo l'attivazione diretta di cellule T effettrici/infiammatorie a scapito del differenziamento delle Treg tollerogeniche. Un ambiente immunologico pro-infiammatorio può, a sua volta, sostenere il danno alla barriera intestinale. Pertanto, la comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale, le cellule epiteliali e il sistema immunitario è cruciale per il mantenimento di un equilibrio dinamico tra tolleranza e immunità, al fine di evitare risposte autoimmuni indesiderate che possono manifestarsi localmente nell'intestino o in siti distanti, come le isole pancreatiche.

MIMETISMO MOLECOLARE E AUTOIMMUNITÀ

Come detto, la relazione mutualistica tra il sistema immunitario dell'ospite e il microbiota intestinale è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi nei tessuti intestinali ed extra-intestinali e della tolleranza immunologica. Oltre al danno della barriera intestinale che, come abbiamo visto, gioca un ruolo immunoregulatorio, un altro meccanismo attraverso il quale il microbiota intestinale contribuisce alla patogenesi autoimmune del DMT1 è il mimetismo molecolare (*molecular mimicry*). Questo fenomeno, che è stato già studiato nell'interazio-

ne tra agenti infettivi e linfociti T autoreattivi, potrebbe entrare in gioco anche nella modulazione della risposta T autoreattiva da parte del microbiota. Studi effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato che alcuni epitopi di antigeni microbici presentano similitudini strutturali con autoantigeni pancreatici, inducendo una reattività incrociata da parte dei linfociti T autoreattivi specifici per le cellule β delle isole pancreatiche. Ad esempio, il gruppo di Tai et al ha dimostrato che i linfociti T diabetogenici sono attivate da antigeni microbici che mimano strutturalmente gli autoantigeni delle cellule β del pancreas (25). Analogamente, Girdhar e colleghi hanno evidenziato un'omologia di sequenza tra l'epitopo insB:9-23 dell'insulina, contro cui sono dirette le cellule T effettrici, e il peptide hprt4-18 di *Parabacteroides distasonis*, un batterio commensale che attiva cloni di linfociti T di pazienti con DMT1. Gli autori hanno anche mostrato che i bambini con tassi di sierconversione più elevati, ovvero che sviluppano autoanticorpi verso le isole pancreatiche, sono colonizzati da batteri contenenti sequenze con il peptide hprt4-18 (26). Il mimetismo molecolare è stato osservato in diverse malattie autoimmuni (27), suggerendo che questo fenomeno sia frequente e rappresenti per lo più un meccanismo patogenico. Originariamente si era ipotizzato che la presenza di microorganismi "mimanti" nel microbiota commensale di individui suscettibili al DMT1 potesse provocare l'attivazione dei linfociti T autoreattivi. Alcuni dati da noi recentemente acquisiti suggeriscono però che il mimetismo molecolare tra microorganismi commensali (batteri, virus, funghi e protozoi) e linfociti T autoreattivi sia un fenomeno molto

frequente, che riguarda microorganismi comuni e presenti nell'intestino umano anche di individui sani. Per capire meglio il ruolo del mimetismo tra autoantigeni e microbiota nel mantenimento della tolleranza immunologica e nella prevenzione dell'autoimmunità nel DMT1, abbiamo recentemente confrontato le sequenze degli autoantigeni insulari più noti con l'intero microbioma. L'analisi *in silico* ha rivelato che diverse specie batteriche condividono omologie di sequenza con alcuni autoantigeni coinvolti nel DMT1, rendendo il mimetismo molecolare un fenomeno relativamente comune. Inoltre, noi abbiamo dimostrato che all'interno del microbiota commensale di topi sani vi sono microorganismi che stimolano in vitro l'attivazione di linfociti T autoreattivi specifici per antigeni pancreatici con un meccanismo di mimetismo molecolare che coinvolge l'attivazione del TCR (13). Queste ultime osservazioni ci hanno suggerito l'ipotesi che, in condizioni fisiologiche, il mimetismo molecolare tra microbiota commensale intestinale e antigeni del self potrebbe svolgere una funzione protettiva piuttosto che patogenetica, per esempio inducendo l'espansione a livello intestinale di linfociti T regolatori specifici per antigeni *self*. Esperimenti di *tracking* cellulare hanno evidenziato che popolazioni di linfociti T regolatori, coinvolte nel mantenimento della tolleranza immunologica, si differenziano principalmente nel colon e sono influenzate dalla presenza di antigeni microbici commensali (29). Tali linfociti Treg sono essenziali nel mantenimento della tolleranza verso il *self* e nella prevenzione delle malattie autoimmuni come il DMT1. In condizioni di disbiosi, le specie che inducono linfociti T regolatori potrebbero essere ridotte e questo, in individui suscettibili geneticamente all'autoimmunità ed al DMT1, potrebbe portare alla malattia. Al tempo stesso, un microbiota pro-infiammatorio potrebbe far sì che i linfociti T autoreattivi stimolati con meccanismi di mimetismo molecolare a livello intestinale acquisiscano un fenotipo funzionale infiammatorio, invece che regolatorio e vadano a provocare invece di sopprimere l'autoimmunità ed il DMT1. A supporto di questa ipotesi, l'analisi del fenotipo delle cellule T CD4 diabetogeniche nel modello transgenico NODXBDC2.5 ha mostrato che nell'intestino le cellule Treg FOXP3⁺ autoreattive e specifiche per antigeni delle isole pancreatiche costituiscono oltre il 30% dei linfociti T CD4 suggerendo che nell'intestino i linfociti T autoreattivi si differenziano e/o espandono grazie al microbiota. I

linfociti Treg comprendono due sottotipi distinti in base al loro sviluppo: le Treg di origine timica (tTreg) e le Treg derivate dalla periferia (pTreg) (28). Analisi in modelli sperimentali suggeriscono che la maggior parte delle Treg nel colon possa differenziarsi extra-timicamente a seguito dell'incontro con antigeni microbici tramite un meccanismo di mimetismo molecolare. Queste cellule potrebbero, quindi, costituire una nicchia unica nell'intestino, dove migrano durante le prime fasi della vita e sono mantenute da continui stimoli del microbiota (30). In caso di fenomeni di autoimmunità queste cellule potrebbero spostarsi nei tessuti extra-intestinali, ad esempio nelle isole pancreatiche, e sopprimere le risposte T autoimmuni (CD8⁺ T linfociti citotossici e linfociti CD4⁺ T helper). In condizioni di omeostasi, la presenza di un ambiente tollerogenico potrebbe promuovere il differenziamento delle Treg. Viceversa, in caso di infiammazione intestinale questo meccanismo protettivo verrebbe compromesso, innescando l'attivazione di cellule T effettrici e l'insorgenza di malattie autoimmuni anche in tessuti extra-intestinali come le cellule β -pancreatiche. Sebbene la ricerca sul mimetismo molecolare e sul suo ruolo nell'induzione di linfociti T regolatori specifici per antigeni *self* sia ancora in una fase preliminare, se confermato, tale meccanismo potrebbe avere importanti implicazioni cliniche nella prevenzione e nel trattamento del DMT1.

PROSPETTIVE FUTURE: INTERVENTI MIRATI SUL MICROBIOTA

Nonostante i numerosi studi che suggeriscono una correlazione tra microbiota e DMT1, permangono ancora diverse questioni irrisolte. In particolare, rimane da chiarire quali specifiche componenti del microbiota favoriscano l'infiammazione e la compromissione della barriera intestinale. Inoltre, è fondamentale comprendere come sia possibile modulare il microbiota in modo da promuovere una risposta protettiva contro lo sviluppo del DMT1. Data la crescente evidenza del ruolo del microbiota nella patogenesi del DMT1, una sua modulazione emerge come possibile strategia terapeutica. I progressi nella comprensione dei meccanismi attraverso cui i microorganismi intestinali interagiscono con il sistema immunitario e contribuiscono alla attivazione dei linfociti T autoreattivi e distruzione delle cellule β potrebbero

condurre a significativi avanzamenti nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Studi preliminari suggeriscono che probiotici e prebiotici possano influenzare positivamente la composizione del microbiota, riducendo la componente pro-infiammatoria e così contribuendo al mantenimento della tolleranza immunologica. In tale contesto, stiamo svolgendo alcuni studi clinici di intervento su bambini diabetici volti a ripristinare un microbiota tollerogenico ed una integrità di barriera intestinale. Ad esempio, stiamo conducendo uno studio clinico randomizzato per verificare se il ripristino dell'integrità della barriera intestinale mediante somministrazione di un probiotico anti-infiammatorio in bambini con DMT1 di nuova insorgenza che presentano segni di disbiosi e aumentata permeabilità intestinale, possa attenuare l'autoimmunità verso le isole pancreatiche e prevenire la perdita della massa β -cellulare residua. Il trattamento prevede la somministrazione di Vivomixx®, un probiotico con note proprietà antinfiammatorie che ha mostrato già risultati promettenti nel ripristinare l'equilibrio microbico, rafforzare la barriera intestinale e nel ridurre la risposta autoimmune in modelli sperimentali di DMT1 (31-33). Anche l'intervento sulla composizione della dieta può avere un forte impatto sulla composizione del microbiota. Ad esempio, una dieta ricca di fibre ed omega-3 può favorire un ambiente anti-infiammatorio, migliorare la permeabilità intestinale e prevenire il diabete autoimmune, così come abbiamo dimostrato in modelli preclinici di DMT1 (34). Una dieta personalizzata ricca di fibre e omega-3 modula la composizione del microbiota, aumentando la produzione di SCFA e riducendo l'infiammazione intestinale. In quest'ottica, il nostro gruppo di ricerca ha partecipato al progetto europeo "NUTRISHIELD", che mirava ad associare le alterazioni del microbiota in bambini diabetici con una dieta sbilanciata e, in parallelo, a sviluppare una dieta personalizzata, arricchita con alimenti in grado di ridurre la disbiosi e modulare il microbiota intestinale in senso anti-infiammatorio.

CONCLUSIONI

L'interazione tra microbiota intestinale e sistema immunitario sta emergendo come fattore chiave nella patogenesi del DMT1. Numerose evidenze finora acquisite supportano l'ipotesi che la disbiosi, il danno delle barriere mucosali e fenomeni di mimetismo molecolare contribu-

iscano, in maniera sinergica, alla perdita di tolleranza immunologica verso le cellule β delle isole pancreatiche e alla loro conseguente distruzione su base autoimmune. La comprensione di questi meccanismi potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche basate sulla modulazione del microbiota per la prevenzione in individui geneticamente a rischio per il DMT1 o con autoimmunità (positività agli autoanticorpi) senza malattia conclamata o per la preservazione della beta massa residua in soggetti con DMT1 ad insorgenza recente.

BIBLIOGRAFIA

1. Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *J Exp Med*. 2012; 209(1):51-60.
2. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, et al. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018; 7(1):R38-R46.
3. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends Immunol*. 2017; 38(11):805-816.
4. Erdem N, Montero E, Roep BO. Breaking and restoring immune tolerance to pancreatic beta-cells in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021; 28(4):397-403.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358(9277):221-229.
6. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002; 347(12):911-920.
7. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2012; 9(4):251-259.
8. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(4):219-232.
9. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 2013; 11:46.
10. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Met al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011; 5(1):82-91.
11. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a func-

- tional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25792.
12. Yuan X, Wang R, Han B, et al. Functional and metabolic alterations of gut microbiota in children with new-onset type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2022; 13(1):6356.
 13. Sorini C, Cosorich I, Lo Conte M, et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(30):15140-15149.
 14. Sun J, Furio L, Mecheri R, et al. Pancreatic β -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity*. 2015; 43(2):304-317.
 15. Glden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015; 159(2):143-153.
 16. Girdhar K, Huang Q, Chow IT, et al. A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(31):e2120028119.
 17. Zhou H, Sun L, Zhang S, et al. Evaluating the Causal Role of Gut Microbiota in Type 1 Diabetes and Its Possible Pathogenic Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:125.
 18. Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, et al. How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity. *Front Immunol*. 2019; 10:1937.
 19. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12(7):503-516.
 20. Shan M, Gentile M, Yeiser JR, et al. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*. 2013; 342(6157):447-453.
 21. Sheng YH, Triyana S, Wang R, et al. MUC1 and MUC13 differentially regulate epithelial inflammation in response to inflammatory and infectious stimuli. *Mucosal Immunol*. 2013; 6(3):557-568.
 22. Secondulfo M, Iafusco D, Carrat R, et al. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis*. 2004 Jan; 36(1):35-45.
 23. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(12):2824-2827.
 24. Lo Conte M, Cosorich I, Ferrarese R, et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBio-Medicine*. 2023; 91:104567.
 25. Tai N, Peng J, Liu F, et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice. *J Exp Med*. 2016; 213(10):2129-2146.
 26. Girdhar K, Huang Q, Chow IT, et al. A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(31):e2120028119.
 27. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42(1):102-111.
 28. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity*. 2009; 30(5):626-635.
 29. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011; 478(7368):250-254.
 30. Korn LL, Hubbeling HG, Porrett PM, et al. Regulatory T cells occupy an isolated niche in the intestine that is antigen independent. *Cell Rep*. 2014; 9(5):1567-1573.
 31. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001; 121(3):580-591.
 32. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, et al. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292(1):G315-22.
 33. Dolpady J, Sorini C, Di Pietro C, et al. Oral Probiotic VSL#3 Prevents Autoimmune Diabetes by Modulating Microbiota and Promoting Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Enriched Tolerogenic Intestinal Environment. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:7569431.
 34. Lo Conte M, Antonini Cencicchio M, Ulaszewska M, et al. A diet enriched in omega-3 PUFA and inulin prevents type 1 diabetes by restoring gut barrier integrity and immune homeostasis in NOD mice. *Front Immunol*. 2023; 13:1089987.