



**Università Politecnica delle Marche**  
**Facoltà di Scienze**  
**Corso di Laurea in Scienze Biologiche**  
Tesi di Laurea Triennale

**MICROBIOTA GASTROINTESTINALE E DIABETE MELLITO DI TIPO 1: LO STATO DELL'ARTE**  
**GASTROINTESTINAL MICROBIOTA AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS: THE STATE OF ART**

Candidato: Giorgia di Giuseppe  
Matricola: S1084093

Relatore: Prof.ssa Francesca Biavasco

ANNO ACCADEMICO 2018/2019  
Sessione Straordinaria

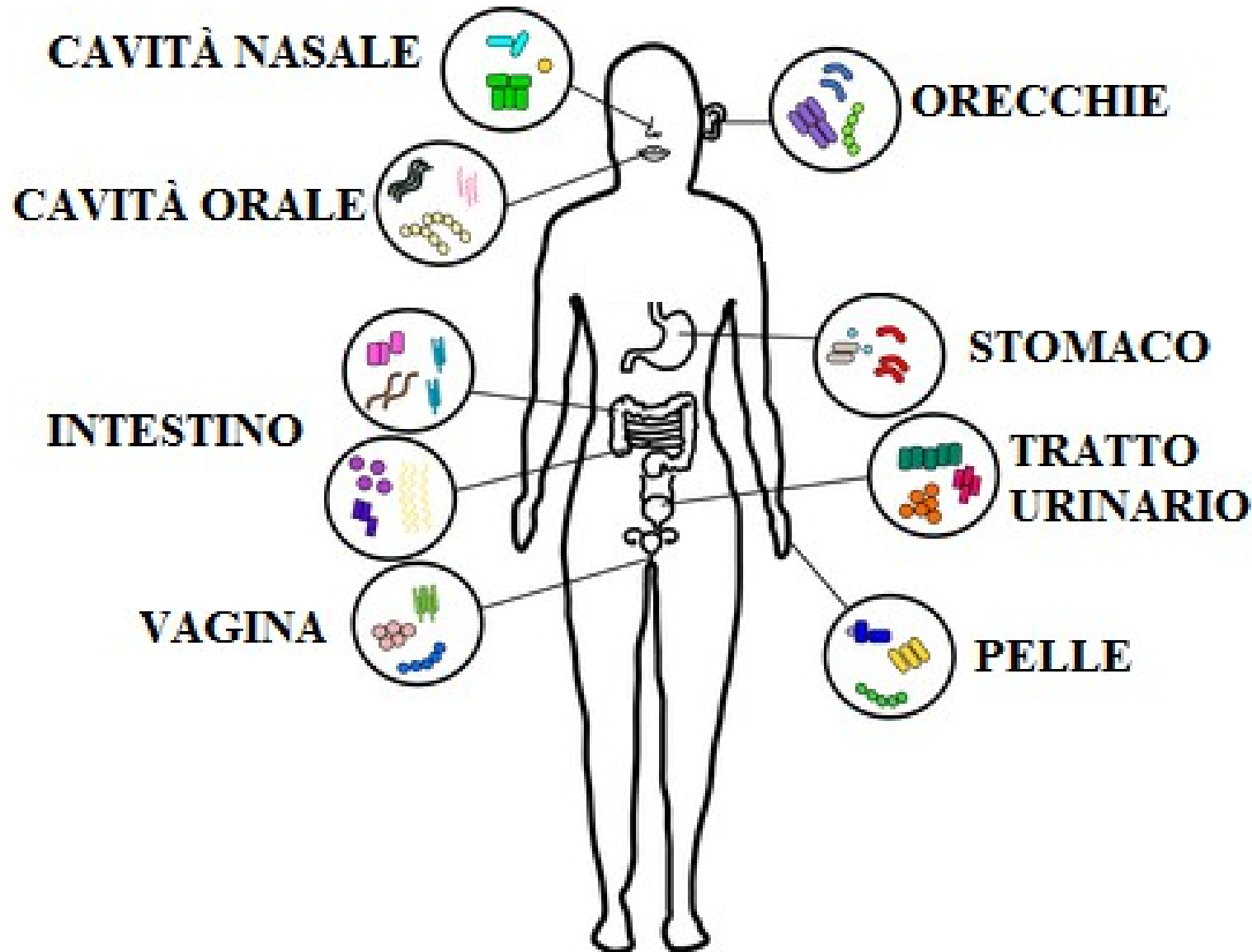
**Marilena Durazzo \***, Arianna Ferro and Gabriella Gruden

Department of Medical Sciences, University of Turin, C.so A.M. Dogliotti 14, 10126 Turin, Italy;  
arianna.ferro@unito.it (A.F.); gabriella.gruden@unito.it (G.G.)

\* Correspondence: marilena.durazzo@unito.it; Tel.: +39-0110918473

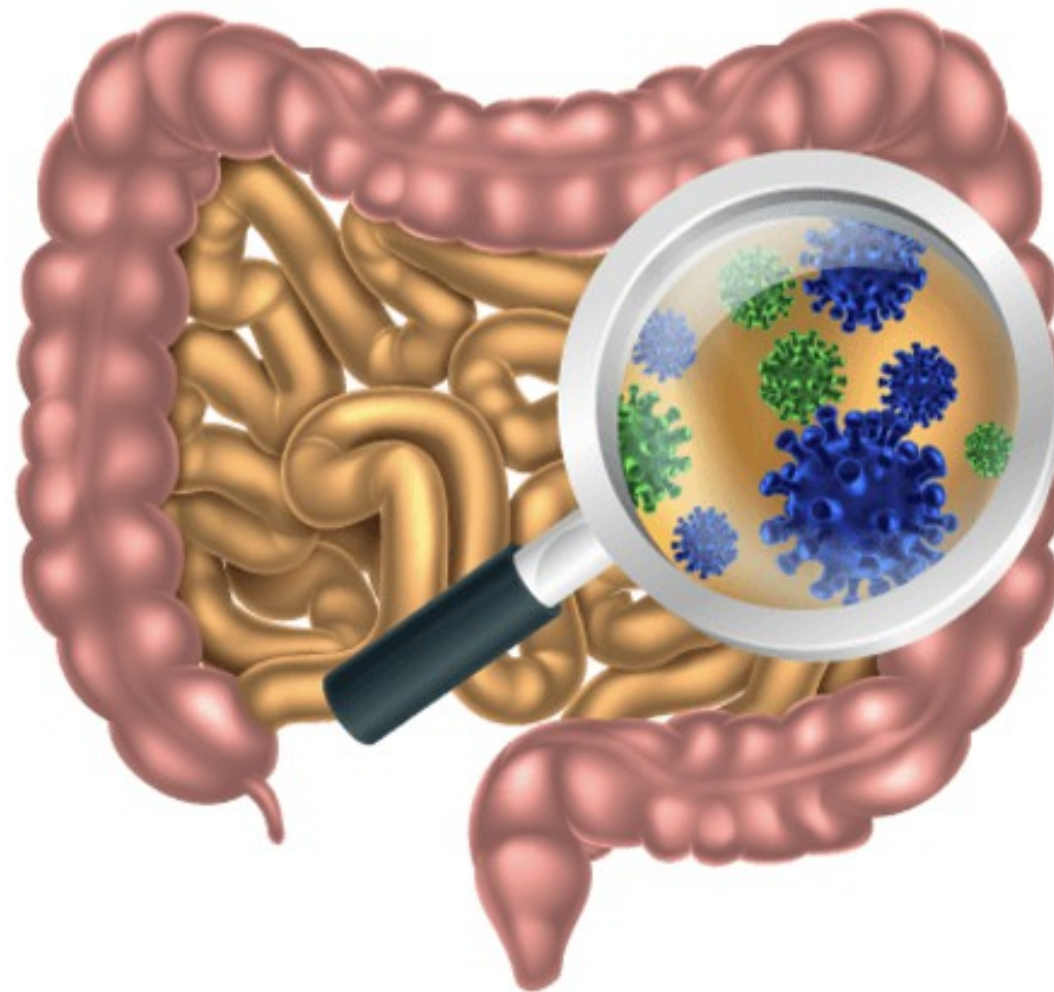
*J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1843; doi:10.3390/jcm8111843:1-14

Il **microbiota** è definito come l'insieme di microrganismi che vivono in simbiosi con il loro ospite.



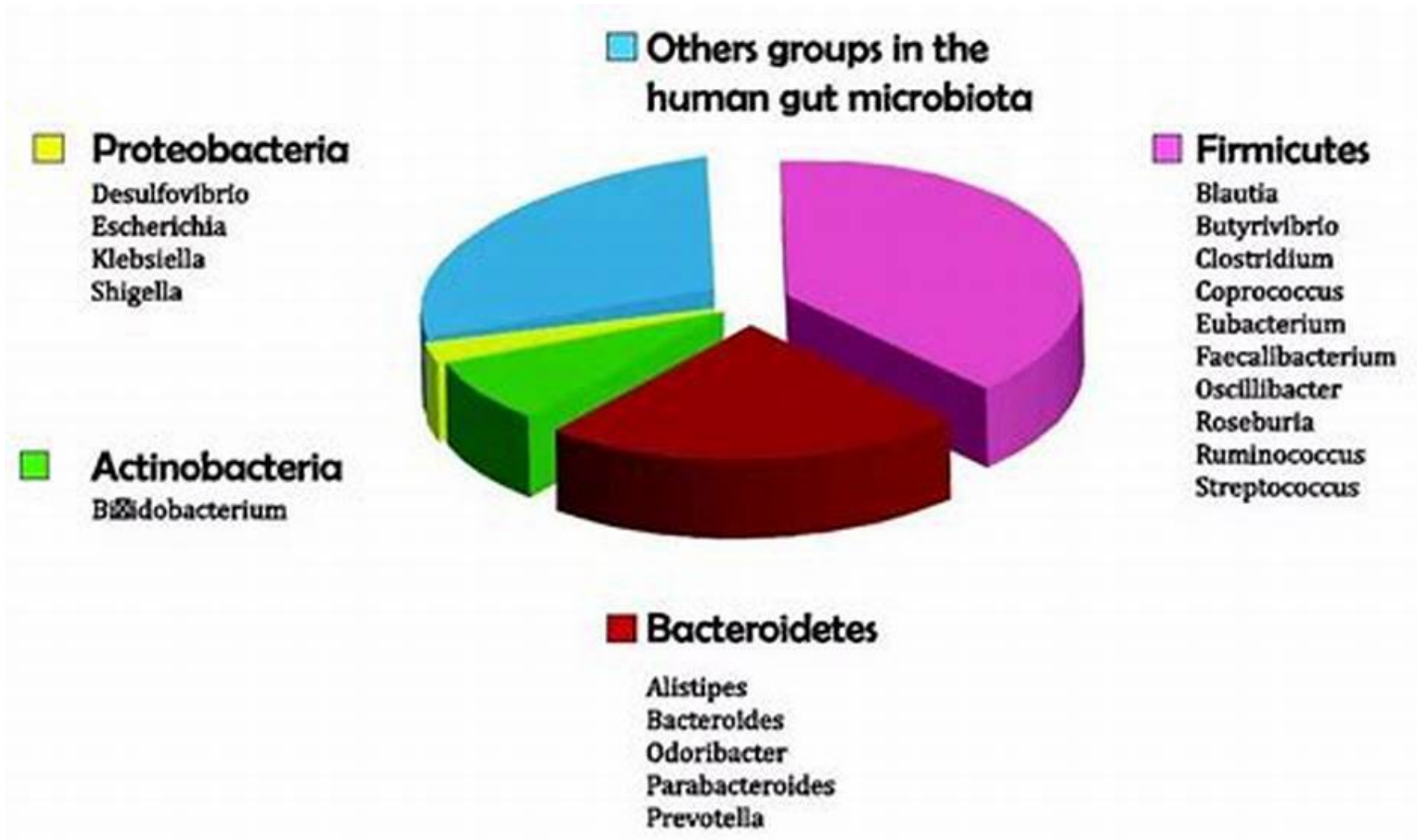
Il microbiota umano raggiunge la massima densità nel tratto gastrointestinale.

Per identificare e classificare le popolazioni batteriche viene usato il sequenziamento dell'rRNA 16S.



**complessa comunità  
microbica di  $\sim 4 \times 10^{13}$**

Gli adulti sani condividono la maggior parte delle popolazioni batteriche intestinali, che costituiscono un "microbiota centrale".



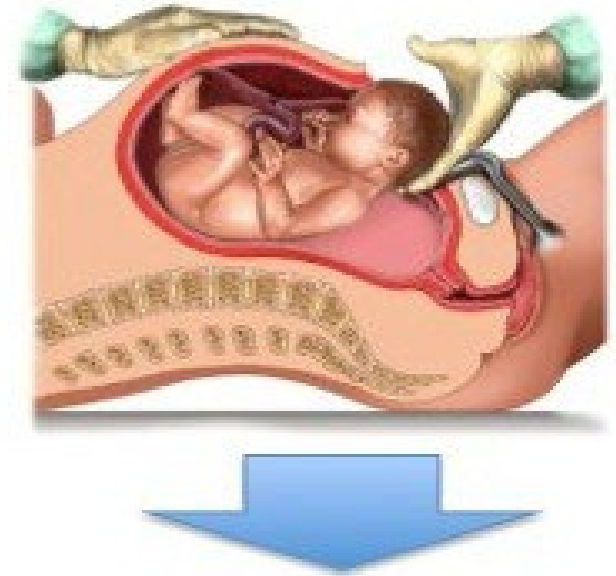
## PARTO VAGINALE



Acquisizione di comunità microbiche appartenenti al microbiota vaginale materno: *Lactobacillus*.

VS.

## PARTO CESAREO



Acquisizione di comunità microbiche appartenenti al microbiota della pelle: *Staphylococcus* e *Clostridium*.

Tuttavia, recenti prove mostrano che i ceppi vaginali e della pelle materna colonizzano solo transitoriamente il bambino e che la trasmissione madre-bambino dei ceppi intestinali, che si verifica dopo la nascita attraverso meccanismi poco chiari, è più rilevante e persistente.

La composizione del microbiota intestinale nei primi 12 mesi varia anche se il bambino è allattato al seno oppure viene nutrito con latte artificiale.



[https://www.ostetrichebrescia.it/images/microbioma\\_scheda\\_2015.jpg](https://www.ostetrichebrescia.it/images/microbioma_scheda_2015.jpg)



<http://www.babymagazine.it/mamma/wp-content/uploads/ragadi-al-seno-300x266.jpg>

Nei neonati allattati al seno, il microbiota intestinale è caratterizzato da livelli più elevati di generi probiotici, come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Sebbene il microbiota intestinale sia relativamente più stabile negli adulti rispetto ai neonati, può subire significativi cambiamenti in risposta a particolari fattori, come:



*Posizione geografica  
e inquinamento*



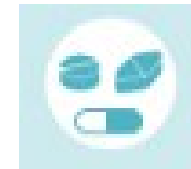
*Assunzione di  
alcol*



*Composizione  
della dieta*



*Stress*



*Assunzione  
di antibiotici*



*Attività  
fisica*



*Età*

Nell'ultimo decennio, il microbiota non è più considerato una raccolta passiva di microbi a livello intestinale, ma parte integrante del corpo umano. Funzioni del microbiota:

- *Regolazione della maturazione del sistema immunitario e sua modulazione*

- *Produzione di vitamine*

- *Fermentazione dei carboidrati indigeribili*

- *Promozione della proliferazione e della differenziazione cellulare, contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale*

- *Eliminazione di farmaci specifici e tossine esogene*

- *Protezione contro la crescita eccessiva di agenti patogeni (inibizione dell'aderenza, produzione di batteriocine e competizione tra sito e nutrienti)*

- *Regolazione della motilità intestinale*



*MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE  
INTESTINALI*

*MORBO DI CROHN*

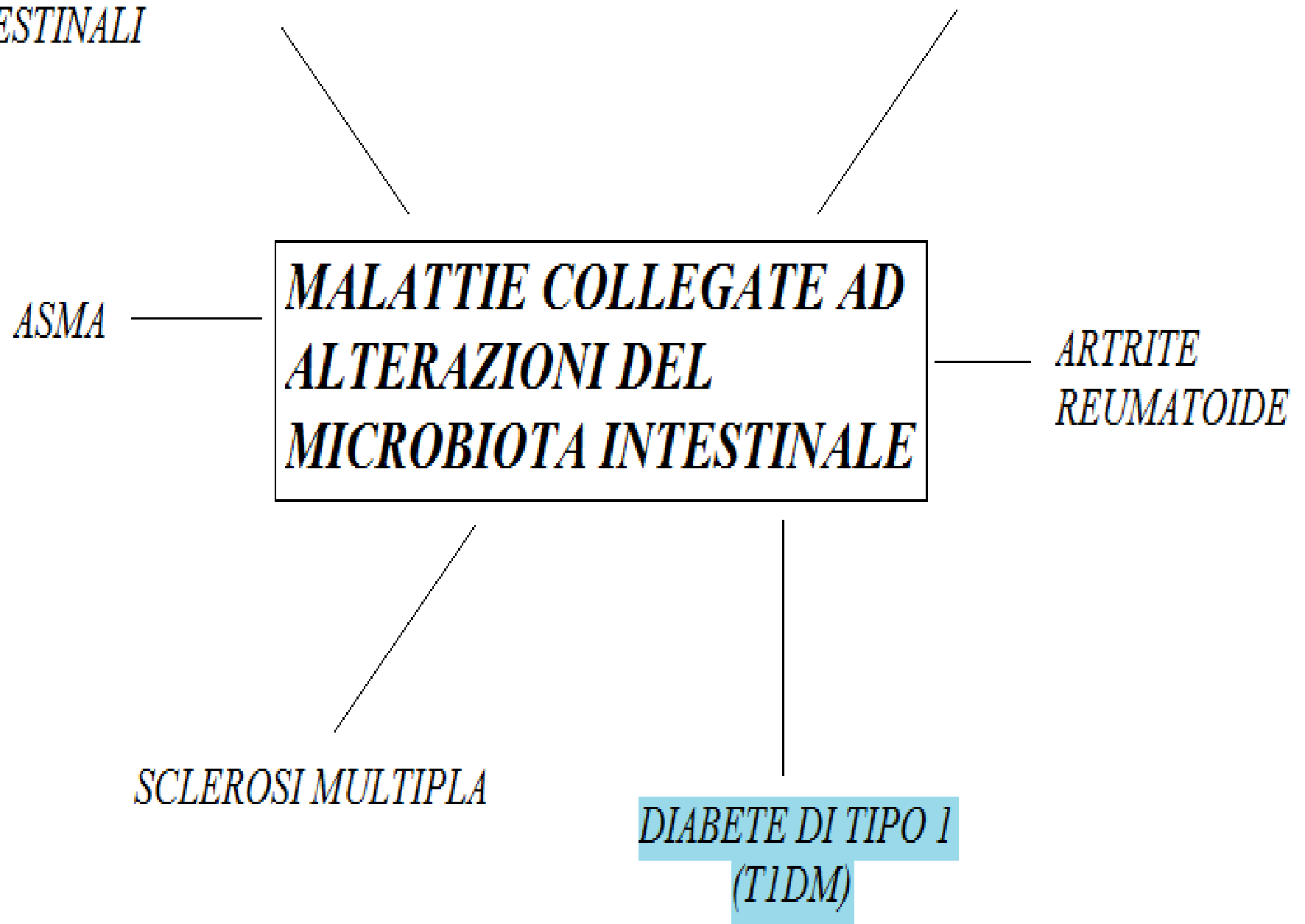
*ASMA*

***MALATTIE COLLEGATE AD  
ALTERAZIONI DEL  
MICROBIOTA INTESTINALE***

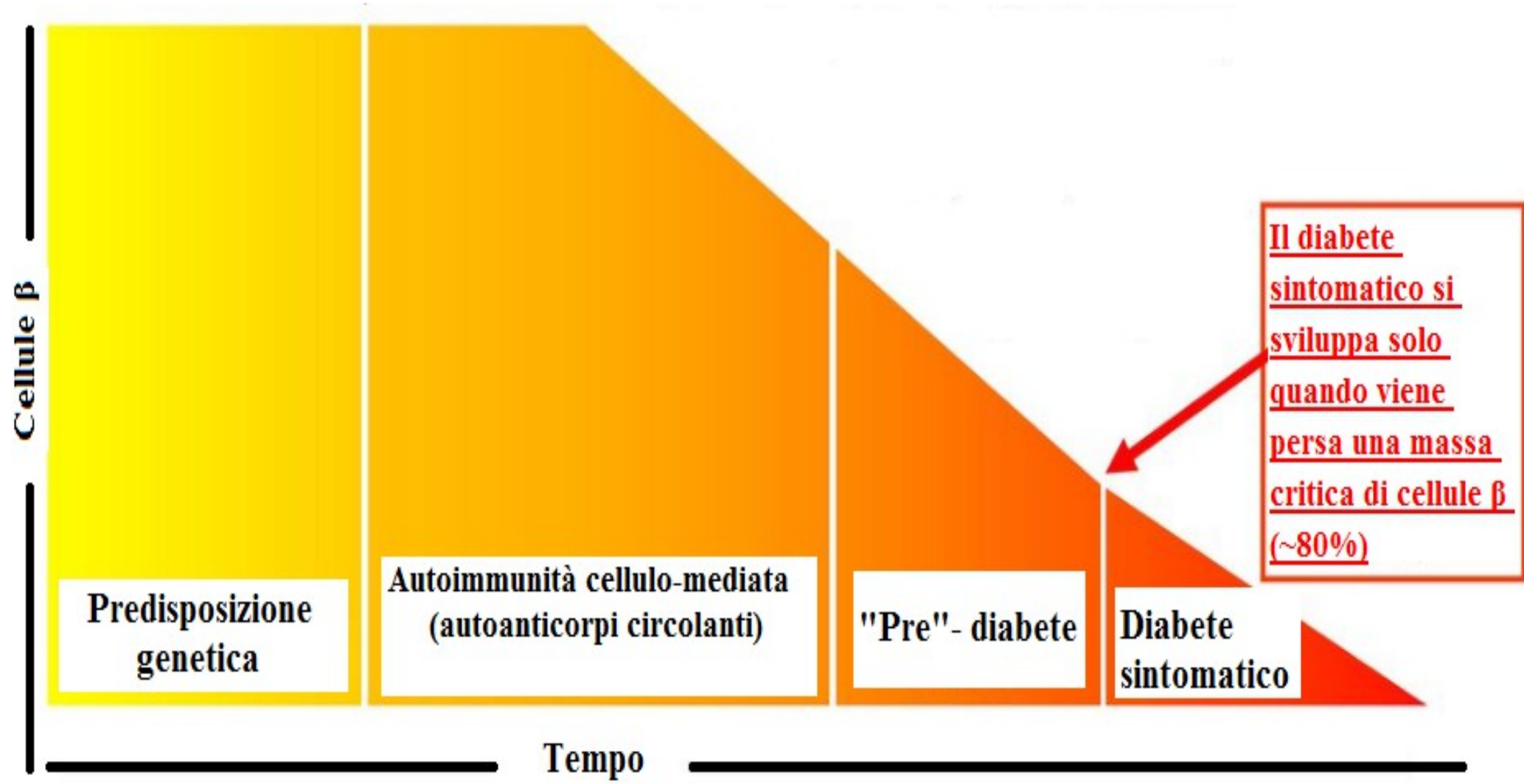
*ARTRITE  
REUMATOIDE*

*SCLEROSI MULTIPLA*

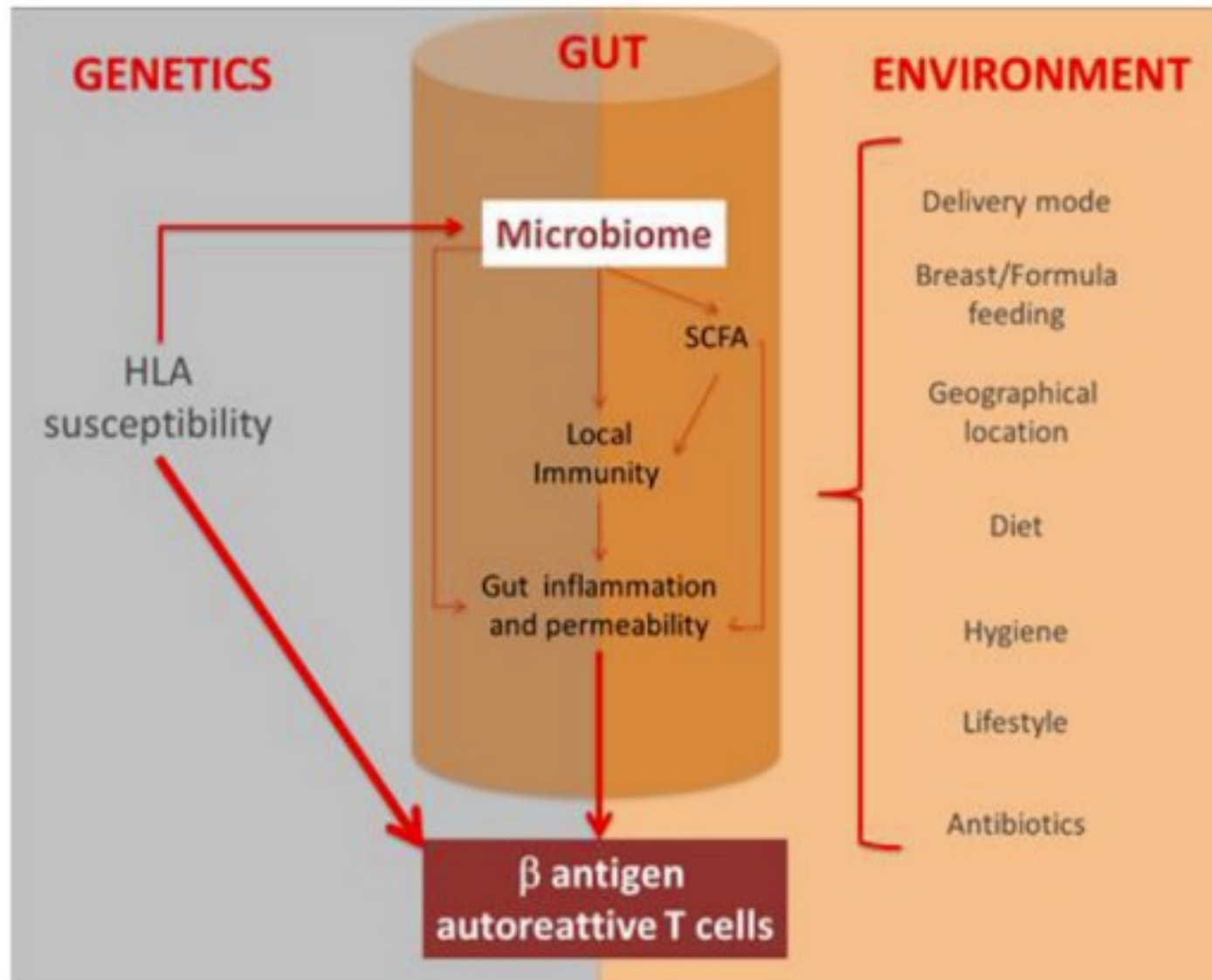
*DIABETE DI TIPO 1  
(T1DM)*



Il T1DM è caratterizzato da una carenza assoluta di insulina dovuta alla perdita di cellule  $\beta$  del pancreas.



Le influenze ambientali implicate nella patogenesi del T1DM, in soggetti geneticamente sensibili, includono fattori che influenzano anche il microbiota.

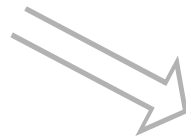


Infatti un meccanismo importante mediante il quale il microbiota intestinale controlla il sistema immunitario consiste nella formazione di acidi grassi a catena corta (SCFA), come butirrato, acetato e propionato.

Gli SCFA vengono generati principalmente dalla fermentazione batterica di carboidrati non digeribili (come le fibre alimentari, per esempio la fibra LMP)



Ciò provoca l'inibizione delle cascate infiammatorie, l'espansione delle cellule T regolatorie (Treg) e la riduzione della produzione di citochine infiammatorie.



Nel lume intestinale, esercitano una potente azione trofica ed energetica, stimolando la produzione di muco e la riparazione dei tessuti.

## Studi sperimentali condotti su modelli animali di diabete autoimmune.

**Trapianto fecale da NOD a NOR**



Insulite



Effetto diabetogenico del microbiota NOD.

**“Cross-fostering” da NOD a NOR**



Nessuno sviluppo di diabete.

Al contrario:

**“Cross-fostering” da NOR a NOD**



Sviluppo del diabete nell'80% dei casi.

**Studi condotti su topi mutanti MYD88 (Myeloid differentiation primary response 88), una proteina adattatrice per i toll-like receptor che riconosce i “pattern microbici ”e regola la risposta immune adattativa**

- I topi NOD privi di MyD88 sono protetti da T1DM.
- Nei topi NOD privi di microbiota la delezione di MyD88 ha aumentato il rischio di T1DM.



L'effetto protettivo della carenza di MyD88 è microbiota-dipendente, confermando che le interazioni tra il microbiota e l'immunità innata sono importanti nello sviluppo della malattia.

In uno stadio precoce (early) del diabete autoimmune sperimentale prima dell'insorgenza dell'insulite, la disbiosi e l'immunostasi alterata sono accompagnate da *anomalie della barriera intestinale*.

“Cross-fostering” da NOD a NOR



correzione del difetto nella produzione di muco.

Tuttavia:

Trattamento con antibiotici di un modello animale che imita soggetti ad alto rischio di T1DM (ottenuti per induzione della colite cronica)



mancata insorgenza di T1DM.



conferma l'importanza del microbiota nello sviluppo della malattia, nonostante le anomalie della barriera intestinale.

**Aggiunta alla dieta di probiotici e di SCFA e assunzione prebiotica hanno dimostrato di ridurre il rischio di insorgenza di T1DM nei topi.**



I ceppi di topi endogamici sono geneticamente omogenei e per tali modelli non è necessario considerare i numerosi fattori che modellano il microbiota umano.



I risultati di modelli animali non sono facilmente traducibili per l'uomo.



**Diversi studi sulla composizione del microbiota nel T1DM umano hanno riportato un aumento dei *Bacteroidetes* (Gram negativi) e una diminuzione dei *Firmicutes* (Gram positivi).**

L'analisi metagenomica ha rivelato che il microbioma di questi bambini conteneva un numero inferiore di geni coinvolti nella produzione di SCFA.

L'analisi metaproteomica ha dimostrato che i taxa microbici associati alle proteine ospiti coinvolte nel mantenimento della funzione della barriera mucosa mancano in pazienti con T1DM.

**Esposizione dei bambini nati con parto cesareo ai fluidi vaginali materni, integrazione con la fibra alimentare LMP e aggiunta alla dieta di prebiotici potrebbero ridurre il rischio di insorgenza di T1DM nell'uomo.**

## **Abstract:**

L'incidenza del diabete autoimmune di tipo 1 (T1DM) è in aumento in tutto il mondo e l'insorgenza della malattia tende a manifestarsi in giovane età. Gli studi clinici suggeriscono che la disbiosi intestinale ha un ruolo importante nell'insorgenza del T1DM influenzando sia l'immunostasi intestinale sia la permeabilità della barriera intestinale. Una migliore comprensione dei meccanismi con cui la disbiosi nell'intestino favorisce lo sviluppo di T1DM può aiutare a sviluppare nuove strategie di intervento per ridurre l'incidenza del T1DM. Questa recensione riassume i dati disponibili sulle associazioni tra microbiota intestinale e T1DM sia negli animali da esperimento che nell'uomo e discute le prospettive future in questa nuova ed eccitante area di ricerca.