

XIII CONGRESSO NAZIONALE AIBT

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI IMMUNOGENETICA E BIOLOGIA DEI TRAPIANTI

PAVIA, 7-9 SETTEMBRE 2006

LETTURA MAGISTRALE

PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1: ARE WE STUCK OR ARE WE WINNING?

G.F. Bottazzo, M. Locatelli, A. Fierabracci

Direzione Scientifica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il diabete di tipo 1 (una volta chiamato anche insulino-dipendente o giovanile) è una malattia autoimmune, alla base della quale c'è una forte suscettibilità genetica, legata al sistema HLA. A più riprese sono stati evocati fattori ambientali, sospettati di innescare o precipitare il processo che porta alla distruzione delle cellule beta dell'isola pancreatica, quelle che producono l'insulina. Ma come è possibile che il sistema immune, che dovrebbe solo difenderci contro gli innumerevoli agenti patogeni (vedi virus, batteri, etc.), si rivolta contro di noi, distruggendo alla fine i nostri organi, tessuti e persino singoli stipiti cellulari?

Questo è l'enigma *autoimmunità*, alla soluzione del quale sono impegnati da decenni molte equipe di ricercatori. Noi, oggi, pensiamo di avere dati che potrebbero contribuire a chiarire il famoso dilemma *self versus non-self*, ovvero: l'autoimmunità.

È implicato fondamentalmente il timo. Nella ghiandola, infatti, nei primi giorni di vita vengono uccisi il 98,5% (!) dei linfociti T, quelli *autoreattivi*, quelli che, se non eliminati, attaccherebbero noi stessi. Ma se vengono uccisi, perché certi individui sviluppano le malattie *autoimmuni*? Pensiamo di essere vicini alla soluzione del mistero. Abbiamo trovato che individui, che poi hanno sviluppato il diabete di tipo 1, avevano alla nascita bassi livelli di aminoacidi e carnitine; gli aminoacidi sono il substrato di certi enzimi e, guarda caso, certi enzimi sono anche *autoanti-*

geni (vedi p.e. la decarbossilasi dell'acido glutammico o la parossidasi tiroidea). Proprio perché questi enzimi/autoantigeni sono espressi nel timo, i linfociti T *autoreattivi* vengono eliminati per un processo di apoptosi. Ma se, per esempio, i livelli di glutammato o quelli di tirosina sono bassi a livello del timo, non è che venga a mancare il *substrato* per l'enzima corrispondente? Quindi, ad esempio, la carbossilasi dell'acido glutammico e la perossidasi tiroidea potrebbero non esprimersi nel timo e, se questi autoantigeni non si esprimono, chiaramente non potranno eliminare i linfociti T *autoreattivi* corrispondenti?

Alla luce di questi dati abbiamo proposto una nuova ipotesi e l'abbiamo chiamata: *l'ipotesi della mina vagante*.

Finora i bassi livelli di carnitine e di altri aminoacidi, sia essenziali che non-essenziali, sono stati trovati nel *blood dry spot* (ottenuto alla nascita) di 11 bambini che poi hanno sviluppato il diabete di tipo 1 (durante i primi 3/4 anni di vita).

Chiaramente, abbiamo bisogno di confermare questi primi dati, innanzitutto aumentando la nostra casistica, ma siamo fiduciosi che la conferma presto ci sarà. Tuttavia, alla luce di questi risultati, si aprono nuovi quesiti. Ci si chiede, per esempio, il fenomeno da noi osservato si applica solo al diabete di tipo 1, o si potrebbe applicare ad altre malattie autoimmuni? È possibile che un semplice supplemento di carnitine e aminoacidi, dato a tutti i neonati nei primi giorni di vita, possa prevenire il diabete di tipo 1?

Un altro dei quesiti che rimane ancora insoluto si riferisce alla impossibilità, almeno fino ad ora, di isolare, nel sangue periferico dei pazienti con diabete di tipo 1, i linfociti CD8 o citotossici, quelli responsabili dell'uccisione della beta cellula pancreatica. È di recente la dimostrazione nel nostro laboratorio che, con tecniche che implicano l'uso dei tetrameri, è possibile ora separare questi particolari linfociti autoreattivi citotossici. L'implicazione di questi dati sulla patogenesi e prevenzione del diabete di tipo 1 saranno discussi durante la presentazione.