SALVATORE AURICCHIO

ALIMENTI E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE: IL RUOLO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA NELLA PREVENZIONE

INTRODUZIONE

Alimenti e infiammazione

Malattie infiammatorie croniche

Negli anni 60: le intolleranze alimentari. Oggi: i rapporti tra alimenti e malattie infiammatorie croniche

Negli anni 60 nasce la gastroenterologia e nutrizione pediatrica, in Europa, sulla base degli studi che individuano un gruppo di intolleranze alimentari dovute a difetti congeniti ed acquisiti della digestione ed assorbimento dei nutrienti (per es. l'intolleranza al lattosio da deficit di lattasi). La malattia celiaca veniva individuata inoltre come malattia infiammatoria intestinale dovuta al glutine di grano, segala, orzo.

Oggi sappiamo che non esistono solo malattie da intolleranze a specifici alimenti; gli alimenti infatti non sono solo nutrienti ma regolano molteplici funzioni dell'organismo, in particolare gli alimenti controllano l'infiammazione dei tessuti. Questo nuovo capitolo della nutrizione si è rivelato di interesse molto ampio per la salute dell'uomo.

Alimenti e infiammazione

- Per modifiche del microbiota intestinale.
- Per effetto diretto di nutrienti sulla risposta immune
  - nell'intestino.
  - in tessuti e organi diversi dall'intestino

Gli alimenti influenzano direttamente la risposta immune e quindi la infiammazione tissutale, intestinale ed extraintestinale, per effetto di alcuni nutrienti.

Le cellule intestinali, infatti, in primis enterocita e cellula dendritica, sono dotate di sistemi complessi per “sentire” i batteri e gli alimenti e per “rispondere” ad essi.

Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease.
Schroeder BO et al
Nature Medicine 2016;22:1079-1089

- L'eco sistema dell'intestino umano consiste di trilioni di batteri, che formano un bio reattore, che è alimentato dai principi nutritivi, con produzione di
  sostanze bioattive.

- I metaboliti batterici influenzano i sistemi immune ed ormonale, il cervello ed il metabolismo dell'ospite, consentendone un funzionamento ottimale.

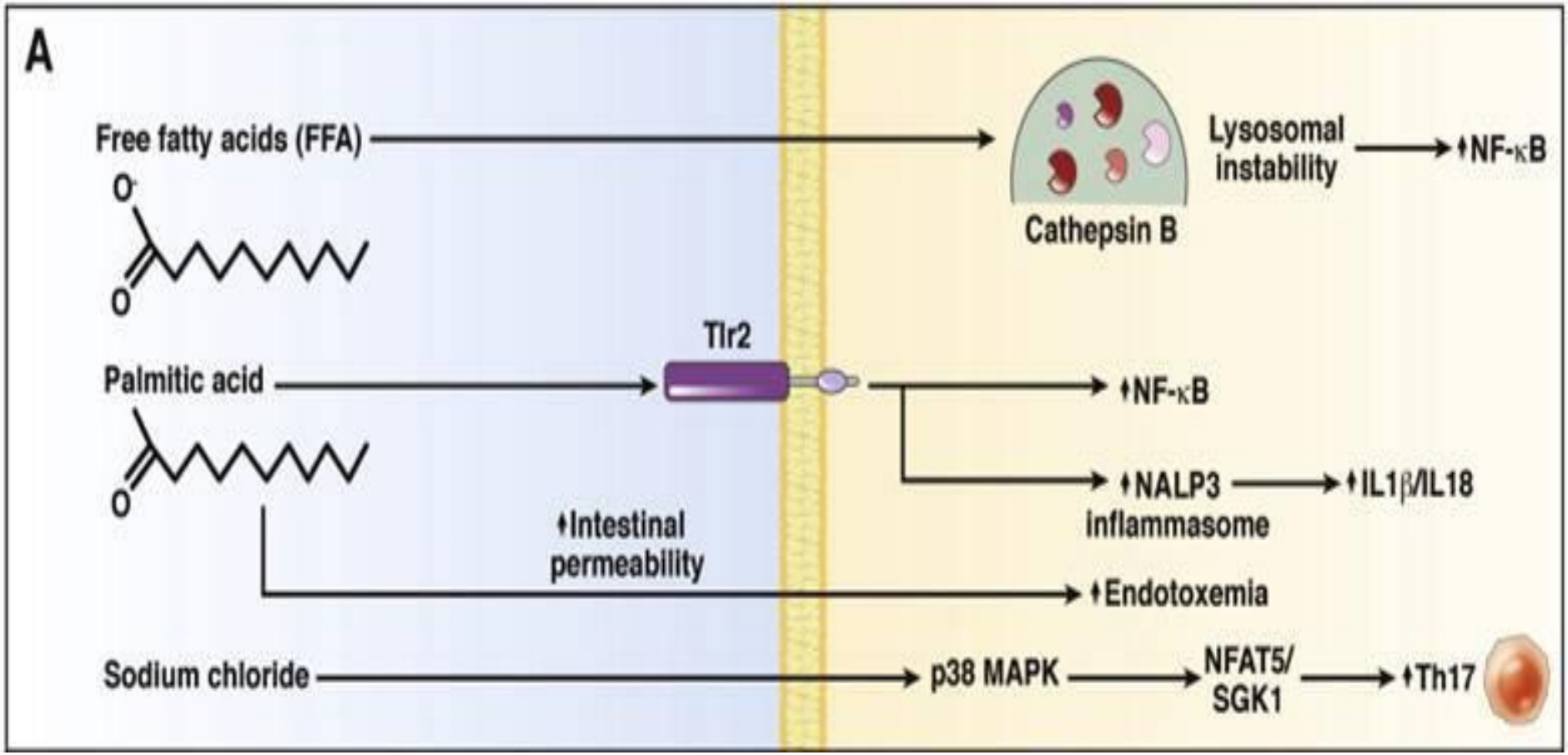
- Recentemente il microbiota intestinale è stato anche associato a diverse malattie, dall'obesità al diabete, alle malattie infiammatorie croniche, ad anomalie del comportamento e dello sviluppo neuro motorio.

Food, immunity, and the microbiome.

Tilg H, Moschen AR.

Gastroenterology 2015;148:1107-1119.

Inflammatory mechanisms of food components

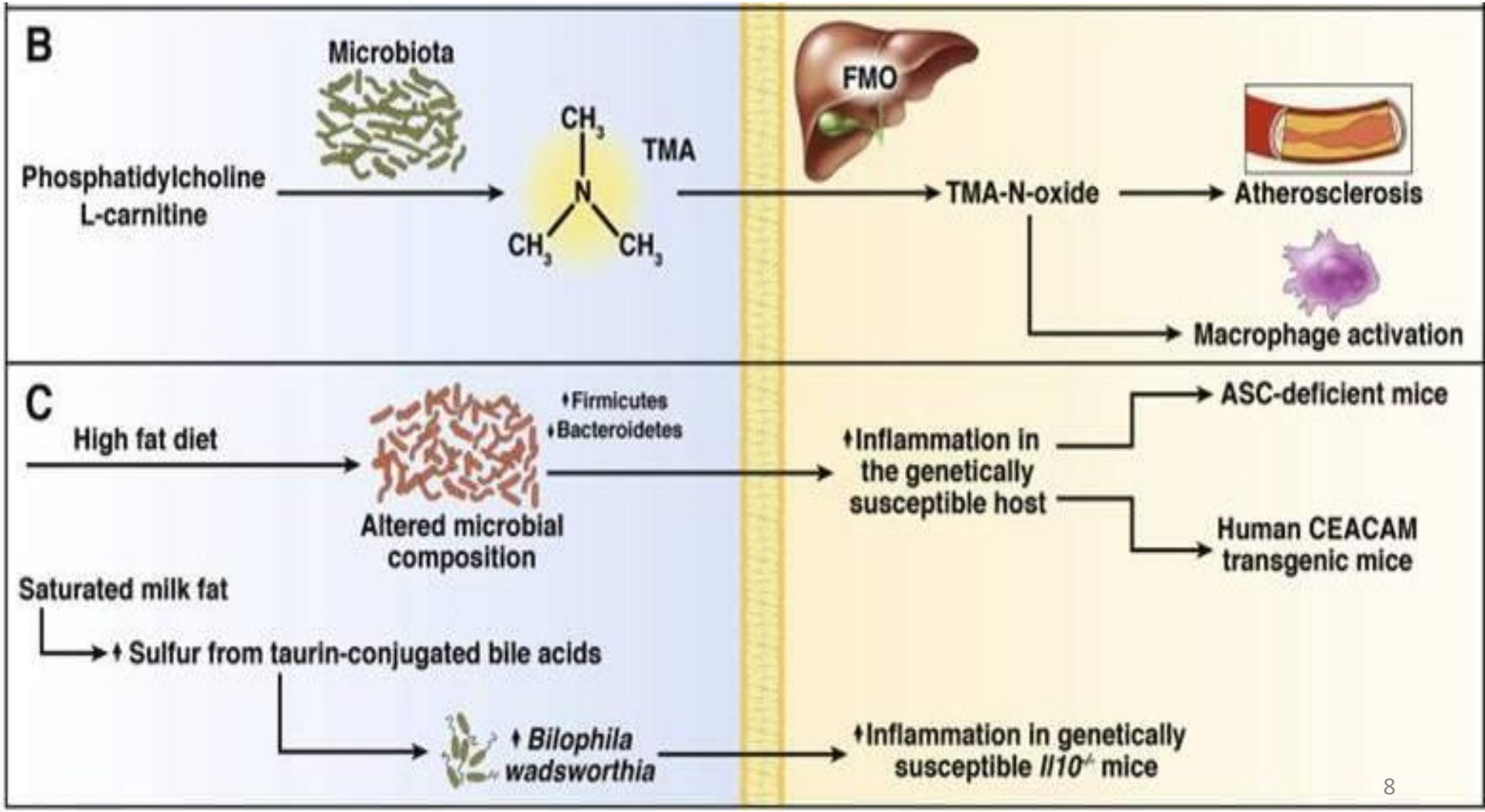


Food, immunity, and the microbiome.

Tilg H, Moschen AR.

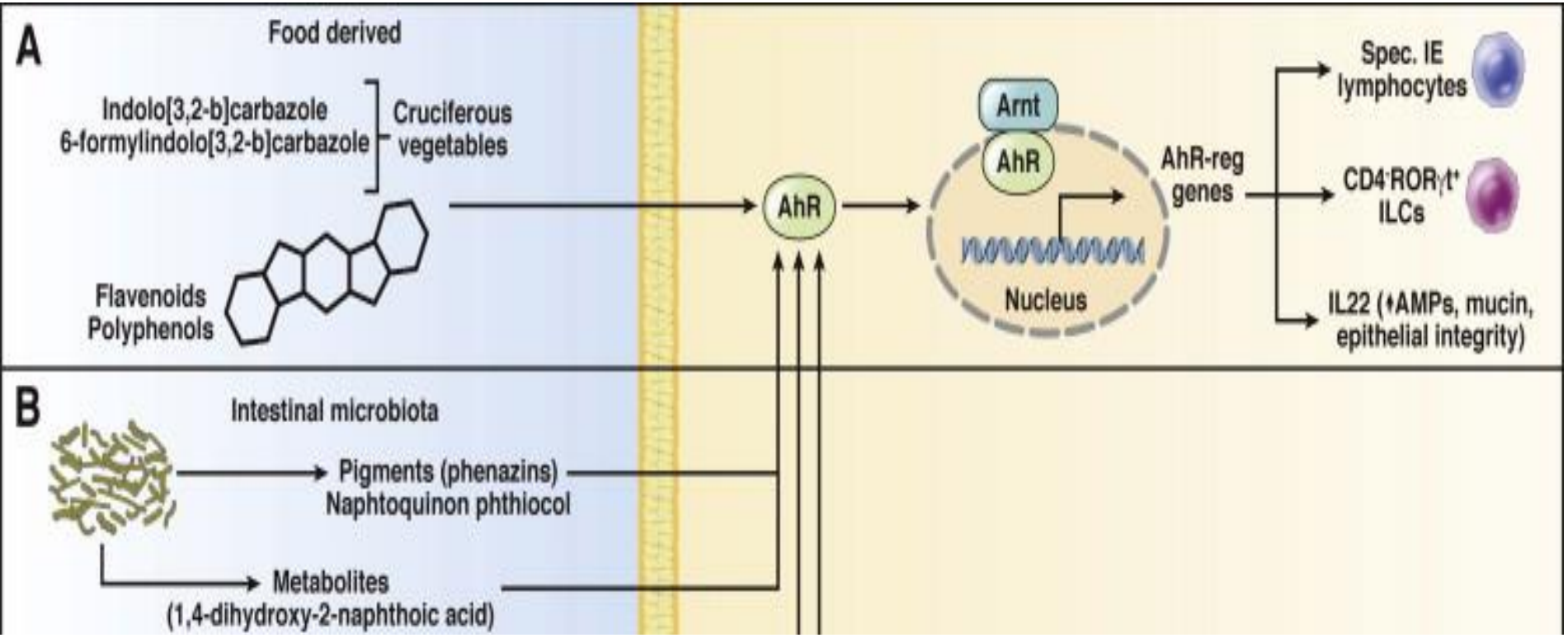
Gastroenterology 2015;148:1107-1119.

Inflammatory mechanisms of food components



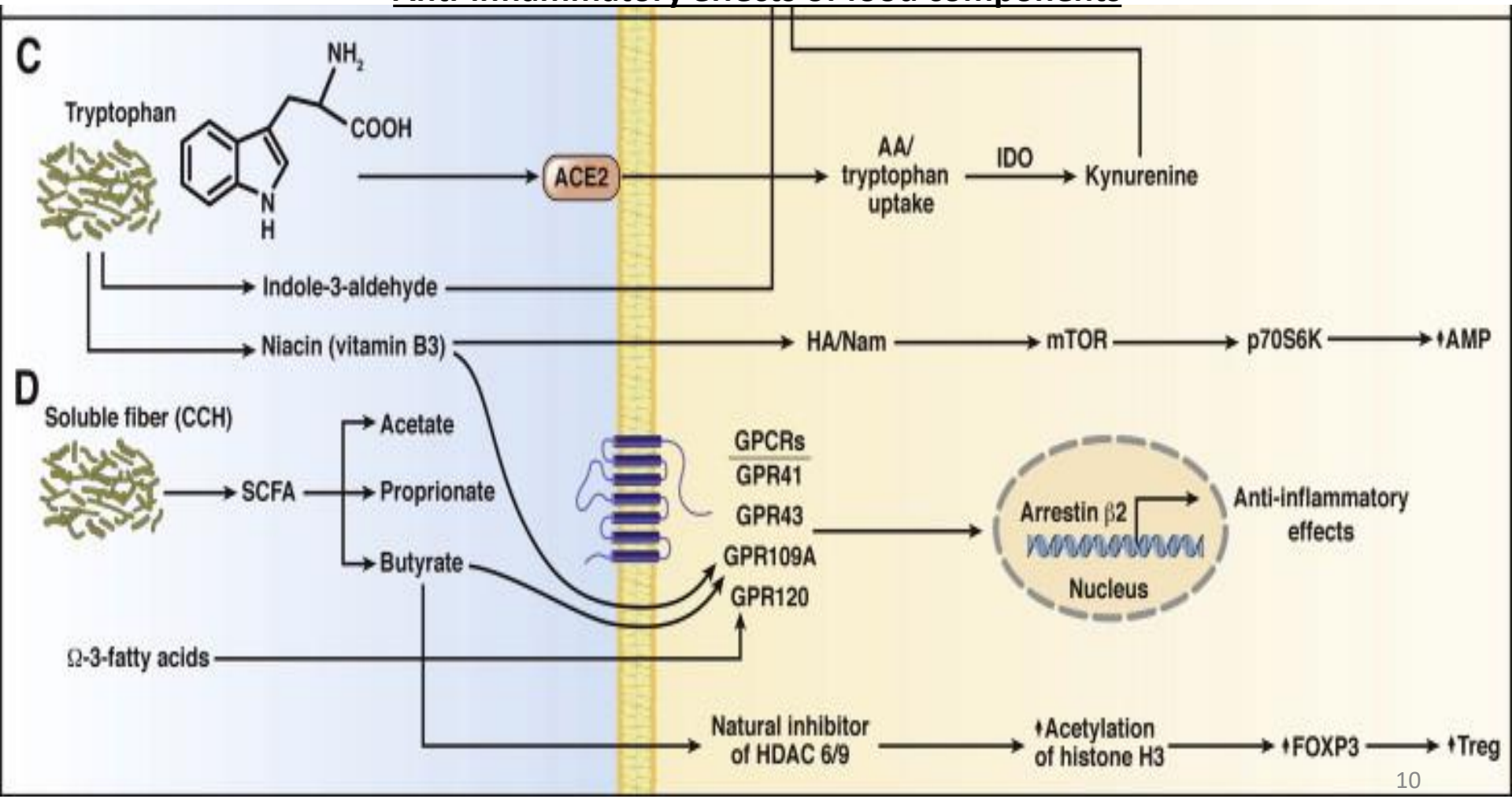
Food, immunity, and the microbiome.
Tilg H, Moschen AR.
Gastroenterology 2015;148:1107-1119.

Anti-inflammatory effects of food components



Food, immunity, and the microbiome.
Tilg H, Moschen AR.
Gastroenterology 2015;148:1107-1119.

Anti-inflammatory effects of food components



Food, immunity, and the microbiome.
Tilg H, Moschen AR.
Gastroenterology 2015;148:1107-1119.

Table 1. Effects of Various Diets on Microbiota and Immunity

	Foods (food components)	Microbiota-dependent	Involved pathways	Effect on immunity
Inflammatory				
	Red meat, eggs, milk (contain phosphatidylcholine, L-carnitine)	+[a]	TMA TMAO	Atherosclerosis ↑ (proinflammatory cytokines, forward cholesterol transport)
	High-fat diet	+[a]	Intestinal permeability ↑ TLRs	Endotoxemia Intestinal cytokine expression ↑ Intestinal and systemic inflammation ↑
	Milk-derived fat	+[b]	Expansion of pathobionts (eg, *B wadsworthia*)	Proinflammatory cytokines ↑ Th1-driven inflammation ↑
	Salt	?	p38/MAPK pathway	Th17-driven inflammation ↑
Anti-inflammatory				
	Cruciferous vegetables (carbazoles)	+[b]	AhR ligands	IL22 ↑, maintenance of intraepithelial lymphocytes and innate lymphoid cells
	Vegetables, fish (tryptophan)	+[b]	AhR ligands[c] GPCRs[d]	IL22 ↑, mucosal protection from inflammation
	Soluble fiber (complex carbohydrates)	+ Generation of SCFA	GPCRs (Gpr41, Gpr43, Gpr109a)	Mucus production ↑ IgA production ↑ Proinflammatory cytokines ↓ Tregs ↑
	Mediterranean diet (enriched in ω-3 fatty acids)	?	Gpr120	Proinflammatory cytokines ↓

Malattie infiammatorie croniche oggi in aumento

- Diabete
- IBD
- Arterosclerosi
- Malattie autoimmuni
- Malattie degenerative
- Asma
- Epatopatie croniche

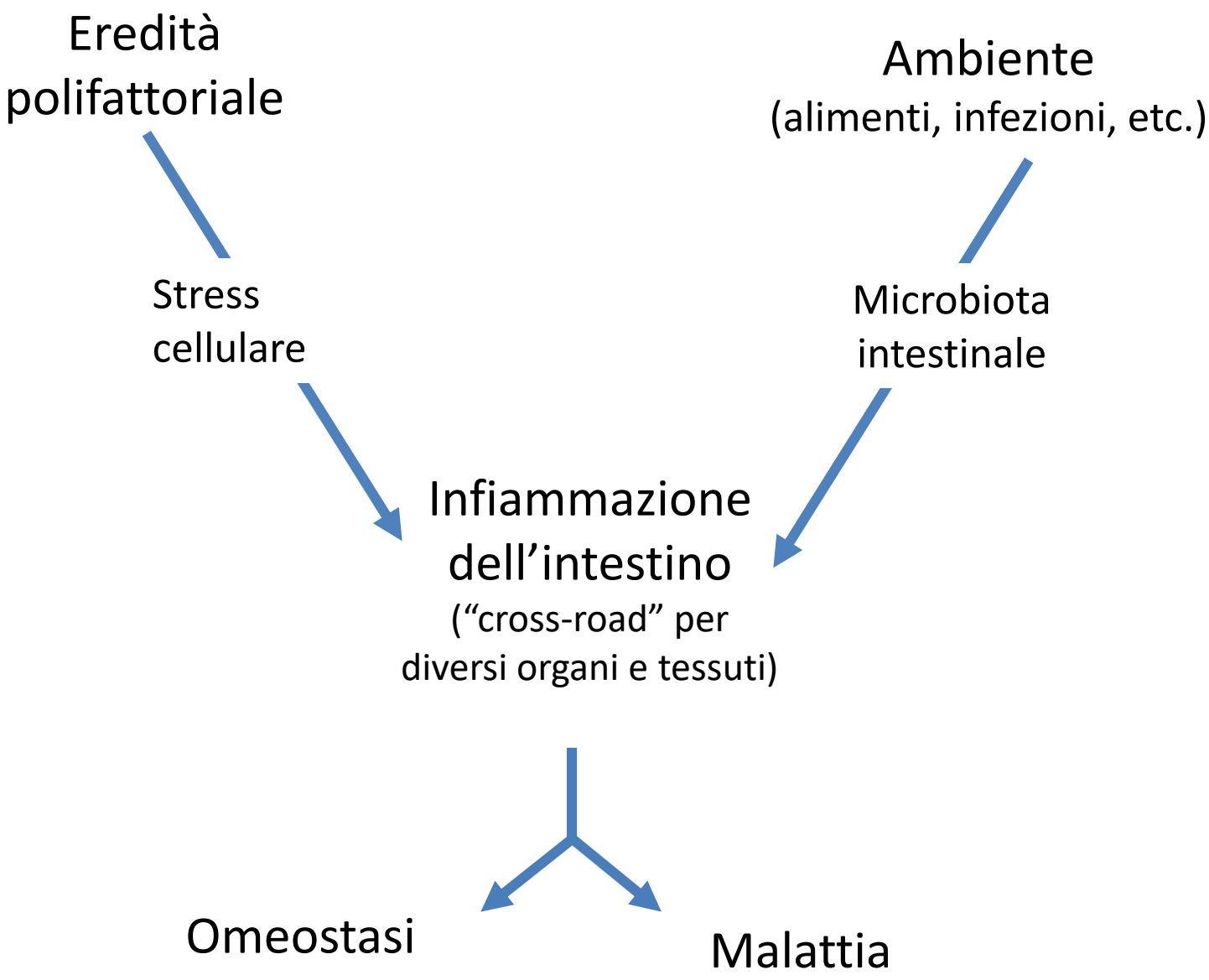
Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states.

Furman D et al

Nature Medicine 23,2017; 174-184

Infiammazione cronica è stata associata con molte malattie della vecchiaia. L'attivazione dell'inflammasoma, con aumento di IL-1-beta, permette di individuare anziani "infiammati", che presentano aumento della mortalità e di complicanze cardiovascolari

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE: INTESTINO “CROSS-ROAD” PER OMEOSTASI O MALATTIA IN DIVERSI ORGANI E TESSUTI



Obesità e diabete sono modelli di infiammazione con coinvolgimento intestinale: ambiente più predisposizione genetica polifattoriale portano a risposta infiammatoria o ridotta tolleranza ad alimenti, attraverso il meccanismo dello ER stress (presente anche nel Crohn) ed il controllo del Ca intracellulare

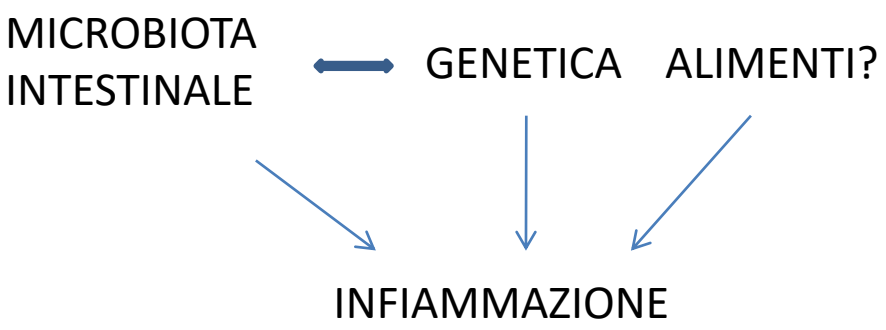
Rojas OR et al

Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10

Cell 2019;176:610-624

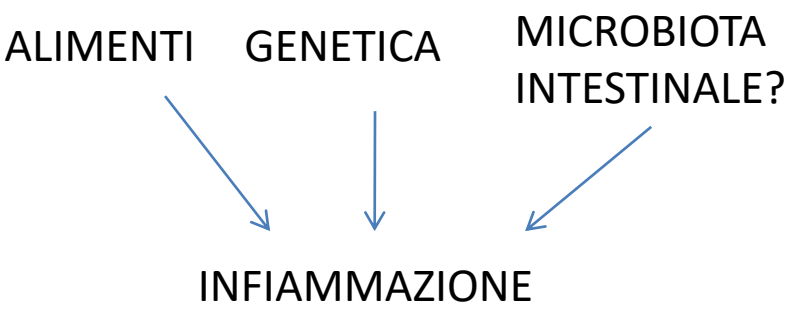
Malattie infiammatorie croniche intestinali

L'alterata funzione immune dell'ospite e l'alterata funzione (e metabolismo) del microbiota intestinale si influenzano a vicenda e portano alla malattia.



Celiachia

Alcuni nutrienti provocano la malattia in soggetti geneticamente predisposti a risposte immuni e metaboliche abnormi a tali nutrienti



In ambedue i casi la infiammazione intestinale deriva dalla particolare genetica della funzione immune dell'ospite, che risponde in modo abnorme al contenuto intestinale (alimenti o microbiota)

1. Predisposizione genetica (fragilità, stress) delle cellule Beta è alla base del diabete di tipo 1 e di tipo 2;
2. Lo stress del reticolo endoplasmico e le alterazioni del Ca2+ intracellulare sono alla base della infiammazione della malattia metabolica (diabete tipo 2 e obesità)
3. L'intestino è al centro di questi fenomeni
4. La celiachia è modello di infiammazione da alimenti con meccanismi simili: stress/infiammazione cellulari + risposta immune innata e TC mediata alla gliadina.

CD Malattia infiammatoria cronica da alimenti

Con cellule vulnerabili (per difetto costituzionale)
Infiammabile da alimenti: glutine
altre proteine del grano
altri alimenti

Nel tessuto infiammato geneticamente predisposto si sviluppa la risposta TC mediata

I MECCANISMI DELL'AZIONE LESIVA DELLE GLIADINE, NEL CELIACO, SONO MOLTEPLICI

A-GLIADINA

Peptide "tossico":
Infiammazione precoce

Peptide riconosciuto dal sistema HLA
come estraneo: infiammazione tardiva

AUTOIMMUNITA'

Prevenzione della celiachia e delle malattie infiammatorie croniche intestinali

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE

LA DIETA MEDITERRANEA RIDUCE L'INCIDENZA E LA DIETA OCCIDENTALE E' FATTORE DI RISCHIO.

La “Western diet” è un fattore di rischio per le malattie infiammatorie croniche ed il cancro. È caratterizzata da elevati livelli di carni rosse, zuccheri, grassi e cereali “raffinati” e bassi livelli di vegetali, frutta e pesce.

Diet, metabolites, and “Western-Lifestyle” Inflammatory diseases
Thorbum AN et al Immunity 40;June 2014:833-842

S.W. Tracy. Something new under the Sun? The mediterranean diet and cardiovascular health. New Engl. J. Med 368, 2013, 1274

La dieta mediterranea è una dieta ricca di olio di oliva, frutta, cereali “grezzi” (whole-grain), con moderato consumo di pesce e pollame, povera di carni rosse e carboidrati semplici (dolci). Essa è considerata sempre più la dieta standard per la salute dell’uomo. Riduce il rischio di malattie cardiovascolari, cancro, Alzheimer, Parkinson, e morte prematura in genere.

Sono le proprietà nutrizionali del complesso degli alimenti piuttosto che i singoli macronutrienti (proteine, carboidrati e grassi) e micronutrienti (vitamine e minerali) che giocano un ruolo importante nell’effetto protettivo della dieta mediterranea.

Lo studio prospettico di 170.000 donne (Nurses Health Study) dimostra che l'assunzione con la dieta di fibre è associata a ridotto rischio ad ammalare di morbo di Chron. *Ananthakrishnan AN* et al *Gastroenterology* 145, 2013;970-977

In topi: consumo regolare di dieta ricca di fibre vegetali previene la erosione della barriera di muco dell'intestino da parte dei batteri, riducendo la incidenza di colite. *Desai MS* et al *Cell.* 167, 2016;1339-1353.

Il microbiota intestinale altera la acetilazione e la metilazione degli istoni in molti tessuti. Gli acidi grassi a breve catena riproducono gli effetti del microbiota sulla trascrizione dei geni e sulle modifiche della cromatina. La dieta "occidentale" sopprime la produzione degli acidi grassi a breve catena da parte del microbiota e i loro effetti epigenetici.
Krautkramer KA et al *Molecular Ce*ll 2016;64:982-992

La prevenzione della malattia celiaca

Malattia Celiaca: prevenzione di malattia in soggetti a rischio

Fratelli o figli di celiaci, DQ2+ o DQ8+, seguiti dalla nascita.

Finora inutili la ritardata somministrazione del glutine e la introduzione graduale del glutine a dieta con latte materno

Gastroenterology 2018;■:1–10

Dietary Patterns After the Weaning and Lactation Period Are Associated With Celiac Disease Autoimmunity in Children

Monica Barroso,[1,2] Sytske A. Beth,[1,2] Trudy Voortman,[3] Vincent W. V. Jaddoe,[1,2] Menno C. van Zelm,[4] Henriette A. Moll,[2] and Jessica C. Kiefte-de Jong[2,3,5]

[1]Generation R Study Group, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; [2]Department of Pediatrics, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; [3]Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; [4]Department of Immunology and Pathology, Central Clinical School, Monash University and Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; and [5]Leiden University College, the Hague, the Netherlands

In uno studio prospettico dei patterns dietetici di bambini dell'età di un anno un pattern "prudente", di tipo "mediterraneo", con elevato consumo di vegetali, olio di oliva e cereali grezzi e basso consumo di cereali raffinati e bevande zuccherate era, rispetto ad altri patterns dietetici, associato significativamente ad una più bassa incidenza di celiachia all'età di sei anni.

Prevenzione di celiachia nella popolazione generale

1) Monococco
2) Svezzamento con dieta mediterranea

Un monococco coltivato in Italia (ID331) non è capace di attivare in vitro la risposta immune innata al glutine dell'intestino del celiaco.

Le gliadine di monococchi contengono epitopi per le cellule T della mucosa intestinale del celiaco più facilmente digeribili di quelli presenti in grani esaploidi.

Gianfrani C et al Am J Clin Nutr 2012;96:1339
Gianfrani C et al Mol Nutr Food Res 2015;59:1844

Svezzare il lattante a dieta mediterranea

Scopo del divezzamento è fare sviluppare il gusto del bambino verso alimenti della nostra tradizione alimentare (Dieta Mediterranea).

Lo sviluppo del gusto per alimenti sani dipende dalle esperienze alimentari fatte dal lattante per sapori derivati dalla dieta materna in utero o nel latte e dagli alimenti ingeriti nei primi mesi di vita extrauterina.

Vareijnen et al. Appetite 2011

LA POSSIBILE PREVENZIONE DEL CROHN

Fattore di rischio per le malattie infiammatorie croniche intestinali sembra essere una dieta occidentale, ricca di grassi e proteine e povera di vegetali e frutta (1) Una dieta polimerica per alcune settimane è stata anche recentemente confermata essere più efficace della terapia steroidea nell'indurre una remissione della malattia (2,3)

1. Hou et al. Am J Gastroenterol 2011;106:563-573
2. Levine A et al. Gastroenterology 2019;157:440-450
3. Svolos V et al. Gastroenterology 2019;159:1354-1367

La dieta nella terapia e nella prevenzione del Crohn: dietary management of IBD.
Helmos EP e Gibson Pr

Nature Reviews Gastroenterology 12, 133, 2015

IBD: chi sono i soggetti a rischio

1) Figli di genitori ambedue con IBD; oppure gemelli di IBD; o “almeno” parenti di primo grado di IBD.
2) Soggetti con malattia pre-clinica (indici infiammatori e sierologici per IBD positivi)

Prevenzione di malattia in soggetti a rischio (prevenzione primaria e secondaria)

Studiando, in modo prospettico, in gruppi ad alto rischio soggetti sani o con malattia pre-clinica

IBD: interventi di prevenzione ipotizzabili

1) Modulare la risposta immune per correggere la iniziale infiammazione sub clinica e la disbiosi intestinale (prevenzione secondaria)
2) Abbassare il rischio di malattia intervenendo nelle fasi precoci dello sviluppo. (prevenzione primaria)

Per es., attraverso modifiche di lunga durata della dieta (GUT 2014 Martinez-Medina, Anaerobe 2013;

Science 2011, Wu)

Il futuro

1. Come si studiano le malattie oggi
2. La personalizzazione delle cure e della prevenzione
3. Necessità di interventi precoci: il ruolo del pediatra di famiglia

Come si studiano le malattie

Dell’uomo e del microbiota che colonizza i vari distretti, si studiano non solo il genoma, ma anche i meccanismi epigenetici di regolazione, a livello persino di singole cellule, e anche gli effetti dell’ambiente sullo sviluppo delle malattie (cosiddetto esposoma): **approccio di biologia dei sistemi**.

Ananthakrishnan AN et al.

Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence

Nature Review Gastroenterology and Hepatology 2018;15:39-49

La Biologia dei Sistemi ("System Biology") è sempre più riconosciuta essere un mezzo strategico per studiare i meccanismi molecolari delle IBD. Lo studio dei fattori ambientali rende ancor più complessa la comprensione della patogenesi di queste malattie.

Morbo di Crohn: il progredire delle conoscenze

Dai polimorfismi dei geni → alle vie metaboliche e ai meccanismi di malattia → ai fenotipi cellulari → ai fenotipi clinici

I’m eating for two: parental dietary effects on offspring metabolism

Rando OJ, Simmons RA.

Cell 2015;161:93-105.

È un fatto ben noto che le malattie metaboliche più comuni oggi, specie nei soggetti di età avanzata (diabete per esempio), sono dovute sia a fattori genetici che ambientali, tra i quali ultimi di importanza fondamentale è l’alimentazione.

È invece di acquisizione recente l’importanza per lo sviluppo di queste malattie non solo della dieta del singolo individuo, ma anche quella dei genitori.

Studi recenti di Elinav (Zeevi et al. Cell 2015;163:1079-1094) dimostrano l'importanza della personalizzazione nelle raccomandazioni dietetiche.

D'altra parte le priorità dell'insediamento batterico nell'intestino possono avere effetti di lunga durata, specialmente nelle fasi precoci della colonizzazione (Sprocket D et al, Nature Review Gastroenterology and Hepatology 2018;15:197).

Sembra quindi che sia necessario adottare, già nelle prime epoche della vita, un'alimentazione che favorisca lo sviluppo di una flora batterica intestinale "salutare".

Nabhani AL et al.
A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult.
Immunity 2019;50:1276-1288

Le alterazioni del microbiota indotte dallo svezzamento provocano una forte “reazione immune” (“weaning reaction”), che si realizza in un ambito temporale ristretto e che persiste nel tempo e porta lo sviluppo di cellule T regolatorie, con protezione, nelle epoche successive della vita, da varie malattie infiammatorie croniche autoimmuni.

È interessante il modello di studio dei colleghi della FIMP campana, coordinati dalla De Franchis. C'è un futuro per la ricerca fatta dai pediatri di famiglia, basti pensare al ruolo del pediatra di famiglia nello studio prospettico di coorti e in particolare per studi sul territorio di coorti a rischio di malattia. Importanti temi di ricerca andrebbero affidati ai pediatri che seguono i bambini dalla nascita.

Messaggi:

1. Gli alimenti regolano molteplici funzioni di tessuti ed organi.

2. Malattia celiaca (CD) e malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono esempi di malattie infiammatorie croniche da alimenti e da batteri intestinali.

3. La dieta mediterranea può prevenire, la dieta occidentale è fattore di rischio per le malattie infiammatorie croniche.

In futuro:

1. È ipotizzabile la prevenzione delle IBD e della CD in soggetti a rischio.

2. La terapia (e la prevenzione) verrà sempre più personalizzata.

3. Per la prevenzione delle malattie infiammatorie croniche più comuni sembra sia necessario adottare oggi già nelle prime epoche della vita un'alimentazione che favorisca lo sviluppo di una flora batterica intestinale "salutare", ricorrendo, per esempio, ad uno svezzamento a dieta mediterranea.

4. Importanti temi di ricerca andrebbero affidati a team di pediatri di famiglia, per esempio, per studi prospettici di coorti di bambini seguiti dalla nascita, specie se a rischio di malattie sulle quali siano ipotizzabili interventi preventivi (dietetici?)

La medicina oggi si avvia ad affrontare molti nuovi campi e in particolare la ricerca clinica si giova di approcci globali allo studio del malato, tra di loro coordinati, e tende alla medicina personalizzata, proprio attraverso gli studi di biologia dei sistemi. In questo panorama gli studi di coorte saranno sempre più importanti e, per noi pediatri, gli studi prospettici a partire dalla nascita per i primi anni di vita.