



THERAPEUTICS

E. Biffi



RIASSUNTO

Viene qui considerata l'importanza della barriera intestinale nell'ambito dell'immunità innata e del *Microbiota Gut Brain Axis* (MGBA) ed esaminato il ruolo svolto dall'aumentata permeabilità intestinale nella patogenesi di importanti e diffuse patologie intestinali e sistemiche la cui diversa espressività clinica è legata essenzialmente all'interazione tra fattori epigenetici e genetici.

Tra le cause di aumentata permeabilità intestinale ve ne sono alcune particolarmente diffuse e frequenti, quali lo stress e l'uso di FANS più o meno associati ad inibitori pompa che rendono l'aumentata permeabilità intestinale un fenomeno estremamente diffuso soprattutto nelle popolazioni occidentali.

Ne consegue la necessità d'individuare dei trattamenti in grado di prevenire o curare il danno della barriera intestinale.

Numerosi studi, tra cui l'ultimo condotto presso il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Milano hanno dimostrato le capacità stimolanti la riparazione della barriera intestinale e le proprietà immunomodulanti possedute dall'associazione di colostro con il Noni (*Morinda citrifolia*).

PAROLE CHIAVE

DISBIOSI, INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO, SISTEMI GIUNZIONALI, MUCOSA INTESTINALE, COLOSTRO NONI

SUMMARY: It is here considered the importance of the intestinal barrier in the context of innate immunity and in the regulation of the *Microbiota Brain Gut Axis* (MGBA), then it is examined the role played by increased intestinal permeability in the pathogenesis of important and widespread intestinal and systemic diseases whose different clinical expressions is essentially linked to the interaction between genetic and epigenetic factors. Among the causes of increased intestinal permeability, some are particularly widespread and frequent, such as stress and the use of NSAID, with or without pump inhibitors.

All these are associated with increased intestinal permeability, which makes it an extremely widespread phenomenon, especially in Western populations. Hence, the need to identify treatments that can prevent or treat the damage of the intestinal barrier. Numerous studies, including the last one conducted at the Biomedical Science Department of the University of Milan (Italy) have shown the capacity of the association of colostrum with Noni (*Morinda citrifolia*) stimulating the repair of the intestinal barrier and the immune-modulating ability.

KEY WORDS: DISBIOSIS, LOW GRADE CHRONIC INFLAMMATION, JUNCTION SYSTEMS, INTESTINAL MUCOSA, COLOSTRO NONI

ATTI DEL XXVII CONGRESSO DI MEDICINA BIOLOGICA
– INFIAMMAZIONE – IL KILLER SILENZIOSO
Milano, 24 Maggio 2014

DALLA DISBIOSI ALLA LOW GRADE CHRONIC INFLAMMATION

– EFFETTI DI COLOSTRO NONI SUL
TURNOVER DELLE CELLULE EPITELIALI,
SUGLI STATI INFIAMMATORI E
SULL'INTEGRITÀ DEI SISTEMI GIUNZIONALI
DELLA MUCOSA INTESTINALE

FROM DYSBIOSIS TO LOW GRADE CHRONIC
INFLAMMATION

– EFFECTS OF COLOSTRO NONI ON THE TURNOVER OF EPITHELIAL
CELLS ON INFLAMMATORY CONDITIONS AND ON THE INTEGRITY OF
INTESTINAL MUCOSA JUNCTIONAL SYSTEMS

Lo stretto rapporto tra microbiota intestinale ed organismo umano che lo ospita ha condizionato il realizzarsi, sia in senso filogenetico sia ontogenetico, di strutture relazionali differenziate in grado di consentire l'instaurarsi di campi funzionali complessi coinvolti nella regolazione dell'intero sistema PsicoNeuroEndocrinoImmunitario (PNEI).

– Ciò consente di poter configurare nel contesto del rapporto esistente tra strutture neuroendocrine ed intestino, un ve-

ro e proprio *network* regolativo caratterizzato da funzioni estremamente delicate e complesse: il *Microbiota Gut Brain Axis* (MGBA) (1).

L'entità del condizionamento svolto dal microbiota intestinale può essere più facilmente compreso considerando che il patrimonio genetico ad esso appartenente supera di gran lunga quello delle nostre cellule.

Se l'*Human Genoma Project* (HGP) ha evidenziato che l'organismo umano

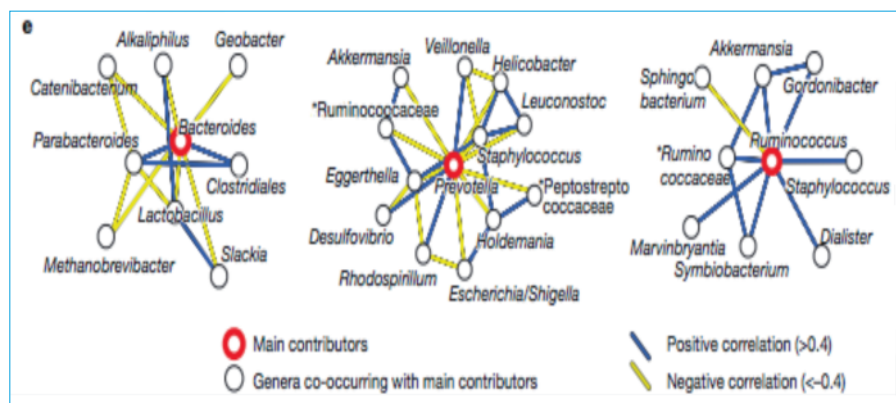


FIG. 1

I principali componenti microbici dei tre enterotipi umani.

Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. – Enterotypes of the human gut microbiome. Nature, Apr 20, 2011. Vol n 473. Issue n 7346. Figura riprodotta con il permesso di Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2011.

contiene circa venticinquemila copie di geni, il progetto METAHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) ha consentito di misurare la presenza di oltre **un milione** di geni appartenenti al **microbiota intestinale**, in grado d'influenzare numerose funzioni organiche.

Considerata questa stretta relazione funzionale, il patrimonio genetico del microbioma è ritenuto strettamente correlato al nostro.

Gli studi condotti nell'ambito del progetto METAHIT hanno individuato nel contesto umano **tre diversi enterotipi** (FIG. 1) che caratterizzano la popolazione mondiale.

– Ciascun enterotipo è rappresentato dalla prevalenza di un Genere batterico associato preferenzialmente ad alcuni piuttosto che ad altri, potendo – così – distinguere un primo enterotipo distinto dalla prevalenza del Gen. **Bacteroides**, un secondo dal Gen. **Prevotella** ed un terzo dal Gen. **Ruminococcus** (2).

La mucosa intestinale rappresenta l'interfaccia tra il microbiota e l'organismo. A questo livello si verifica lo scambio di un'enorme quantità di informazioni grazie allo sviluppo, nel contesto della parete intestinale, di strutture macro e microscopiche adattate all'interazione tra i due *partner* della relazione simbiotica.

La particolare organizzazione spaziale della parete intestinale si basa essenzialmente sull'autosimilarità, grazie alla quale l'ampia superficie intestinale, ripiegata dalla dimensione macroscopica a quella microscopica a formare anse, villi e microvilli, raggiunge una superficie di scambio con l'ambiente intra-intestinale, pari a circa **400 mq** pur essendo contenuta in una cavità di dimensioni molto più limitate, quale è la cavità addominale.

La mucosa intestinale, in quanto inter-

faccia tra l'organismo, il microbiota e l'ambiente intraluminale intestinale, dove giungono enormi quantità di *stressor*, svolge una complessa funzione di barriera che va oltre la semplice attività di controllo selettivo del passaggio.

– Essa entra, così, attivamente nei meccanismi regolativi del MGBA. Inoltre, le modalità di transito, paracellulare e transcellulare, condizionando la tipologia della risposta immunitaria, influenzano la realizzazione di fenomeni di tolleranza o di sensibilizzazione della stessa.

In questo modo le funzioni di barriera della mucosa intestinale rendono quest'ultima un'importante componente dell'Immunità naturale, la quale comprende fattori di vario ordine: meccanico, biochimico e cellulare (FIG. 2).

Con il progredire degli studi, il ruolo dell'Immunità innata (TAB. 1) nell'induzione e regolazione della risposta immunitaria adattativa è diventato sempre più evidente, così come si è sempre meglio delineata la sua funzione patogenetica e fisiopatologica in numerose malattie immunitarie e sistemiche.

Considerando il ruolo della barriera intestinale nell'ambito dell'Immunità innata, numerosi studi hanno sempre più coinvolto l'**alterazione della permeabilità** dell'intestino nella genesi delle suddette patologie.

– In questo lavoro si intende focalizzare l'attenzione in modo particolare su due componenti fondamentali della barriera intestinale e, quindi, dell'Immunità innata: le **tight junction** ed i **Pathogen Recognition Receptor** (PRRs), particolarmente coinvolti nei meccanismi patogenetici di numerose affezioni intestinali e sistemiche che presentano quale fattore patogenetico, scatenante o concomitante, le alterazioni della permeabilità intestinale.

– Il transito delle diverse sostanze attraverso lo spazio paracellulare compreso tra le cellule intestinali affiancate è regolato da vari sistemi giunzionali.

COMPONENTI DELL'IMMUNITÀ INNATA
Barriera fisica epiteliale <i>Tight junction</i> Muco Peristalsi
FATTORE BIOCHIMICO
Molecole recettoriali (PRRs: TLRs - NODs - NLRs) Peptidi per il <i>killing</i> batterico (defensine - lisozima - angiogenina, etc.) Citochine: <i>trait d'union</i> tra Immunità innata e Immunità adattativa
Cellule epiteliali Mastcellule Cellule dendritiche Cellule NK Linfociti T $\gamma\delta$ Fagociti – macrofagi – granulociti

TAB. 1

I componenti dell'Immunità Innata.

Tra questi, un ruolo fondamentale è svolto dalle **tight junction**, strutture giunzionali poste a livello della regione pre-apicale delle cellule.

La loro permeabilità presenta una regolazione estremamente complessa in quanto vari sono i fattori in grado di modificarla.

– Questi possono essere legati o alle diverse strutture dell'organismo, siano esse immunitarie, neurologiche ed endocrine, o ai componenti stessi del microbiota.

– Le strutture macromolecolari che entrano nella costituzione delle **tight junction** sono strettamente correlate a quelle del citoscheletro con l'intermediazione dei filamenti di actina (3,4).

Ne deriva che tutti i fattori che sono in grado di agire modificando la struttura del citoscheletro, quali i FANS ed i farmaci inibitori di pompa, possono determinare un aumento della permeabilità delle giunzioni intercellulari alterando la funzionalità della barriera intestinale.

I PRRs rappresentano un sistema recettoriale di membrana o citoplasmatico che consente alle cellule del Sistema immunitario innato di discriminare tra gli antigeni *self* e gli antigeni microbici *non self*, grazie al riconoscimento di un *pattern* molecolare ampiamente conservato.

Tra i recettori meglio studiati e conosciuti vi sono i *Toll Like Receptor* (TLRs), i *Nucleotide-binding Oligomerization Domain* (NODs) e i *NOD Like Receptor* (NLRs), noti anche come **Inflammosomi**.

La stimolazione di questi recettori da parte dei *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (PAMPs), antigeni stabilmente conservati nel corso dell'evoluzione dei microrganismi, attiva la trascrizione genica di molte **citochine pro-infiammatorie** in grado di stimolare sia l'infiammazione, sia la risposta immunitaria adattativa.

– Tra i PAMPs è possibile annoverare il Lipopolisaccaride (LPS) della parete dei

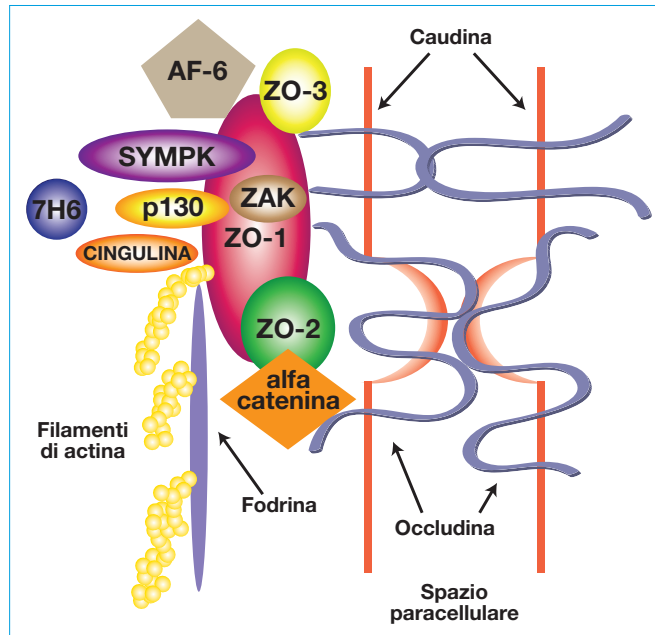


FIG. 2

Rappresentazione schematica della struttura macromolecolare delle **tight junction**.

batteri Gram-, riconosciuto dal TLR4, il peptidoglicano e l'acido lipoteicoico dei Gram+, riconosciuti dai TLR2.

L'equilibrio funzionale dei PRRs e, in particolare dei NODs e dei TLRs (5), è essenziale per il mantenimento dello stato di salute dell'organismo, di una buona capacità protettiva da parte della barriera intestinale e, quindi, di uno stato di tolleranza nei confronti dei batteri commensali e degli antigeni alimentari.

Conseguentemente ciò consente anche di garantire una buona attività antimicrobica ed una limitata invasività batterica.

– Il disequilibrio del rapporto tra il microbiota e le funzioni mucosali dell'intestino altera la funzionalità dei PRRs determinando l'attivazione dei fenomeni infiammatori e la distruzione della barriera intestinale, cui si associa la riduzione delle attività antibatteriche, un aumento dell'invasività batterica ed una riduzione della tolleranza immunitaria nei confronti degli antigeni alimentari e dei microrganismi commensali (6).

La distribuzione dei PRRs è ubiquitaria.

– Un'alterata permeabilità della barriera

intestinale, favorendo il passaggio dei PAMPs attraverso la parete, sia a livello della tonaca propria intestinale sia nel circolo linfatico e portale e, quindi a livello sistemico, induce la comparsa di un quadro di **Low Grade Inflammation** (LGI), a livello della parete intestinale stessa, a livello epatico (con comparsa di NAFLD) e a carico delle diverse strutture organiche.

Ciò, in funzione di altri fattori di ordine genetico ed epigenetico, può essere responsabile della comparsa/aggravamento di numerose malattie degenerative infiammatorie e, nei soggetti geneticamente predisposti, autoimmuni (7-18).

Spesso il quadro clinico associato all'aumentata permeabilità risulta così complesso da potersi delineare un vero e proprio quadro sindromico definito **Leaky Gut Syndrome**.

In **TAB. 2** sono elencate le più comuni e frequenti cause di aumentata permeabilità intestinale.

– Si tratta di cause molto comuni e frequenti così da rendere la problematica estremamente diffusa e spiegare, al tempo stesso, l'aumentata frequenza delle malattie comunemente associate al danno della barriera intestinale.

CAUSE PIÙ FREQUENTI DI AUMENTATA PERMEABILITÀ INTESTINALE

- Stress
- Disbiosi
 - Farmaci
 - FANS
 - Cortisonici
 - Inibitori di pompa
 - Chemioterapici
- Infezioni intestinali
- Elevati livelli di ROS
 - di origine biliare
 - di origine alimentare
 - prodotti da cellule infiammatorie
- Ipossia intestinale

TAB. 2

Cause di aumentata permeabilità intestinale.

Il quadro di LGI, derivante da quest'ultimo, è ritenuto alla base di patologie a diversa espressività che possono variare dai diversi **quadri artrosici**, alle **forme artriche sieronegative** e **sieropositive**, dalla **steatosi epatica** (NAFLD) alle **sindromi metaboliche** associate a **steatoepatite non alcolica** (NASH), dalla **sindrome del colon irritabile** (IBS) alle **malattie infiammatorie croniche dell'intestino** (IBDs).

Alla base della diversa espressività clinica vi è l'interazione tra fattori genetici ed epigenetici che hanno, in ogni caso, come base comune l'aumentata permeabilità intestinale e la conseguente LGI.

– Tra i fattori eziopatogenetici più comuni alla base dell'aumentata permeabilità intestinale vi sono lo stress e l'uso di FANS più o meno associati ad inibitori di pompa.

Lo stress danneggia la barriera enterica sia che lo stressore originario sia di tipo "cognitivo", sia di tipo "non cognitivo" (ad esempio gli stessi PAMPs).

Infatti, mentre il primo attiva l'asse HPA direttamente inducendo la liberazione di CRH, il secondo attiva lo stesso attra-

verso la produzione a livello delle cellule dell'immunità innata di **IL-1 β** e di **IL-6**, entrambi in grado di liberare il CRH a livello ipotalamico.

L'aumento della cortisolemia, conseguente all'attivazione dell'asse HPA, determina, a livello delle cellule epiteliali intestinali, un calo dell'attività degli infiammatori NLRP3 e NLRP6 (19,20) cui consegue una ridotta produzione di IL-1 β e di IL-18.

Ciò determina da un lato l'abbassamento delle capacità difensive nei confronti della flora batterica con aumento della crescita dei patogeni e, quindi, **disbiosi**, dall'altra la **riduzione del trofismo mucosale**.

La disbiosi, in particolare nel soggetto alimentato con una dieta ricca in acidi grassi saturi e in proteine animali, produce un danno alla permeabilità intestinale in maniera indiretta, in relazione all'induzione di un incremento della produzione di acidi biliari secondari con decremento della produzione di acido ursodesossicolico (21), ed in maniera diretta per azione di stimolo sulla chemochina CCL5 che determina un aumento della permeabilità intestinale per azione sulle *tight junction* (22).

– I FANS, diffusamente utilizzati, provocano un danno importante alla mucosa intestinale determinando un aumento della sua permeabilità fino alla comparsa di lesioni erosive (talvolta ulcerative), attraverso meccanismi patogenetici ad azione topica e sistemica. Diversi studi hanno evidenziato i danni prodotti da alcuni FANS (FIG. 3) e, in particolare, dall'indometacina sull'intestino di ratto.

– Entro un'ora dalla somministrazione del farmaco l'animale presenta danni evidenti alla microscopia a livello dell'*orletto a spazzola* delle cellule intestinali e dei mitocondri, che appaiono rigonfi e vacuolizzati.

Il meccanismo d'azione sistemico è legato essenzialmente all'azione inibente sulle ciclossigenasi, con riduzione degli

effetti regolatori delle prostaglandine sull'intestino (22).

L'effetto topico è indipendente dall'effetto inibente sulle ciclossigenasi essendo legato alla natura acida del FANS ed alla sua **capacità disaccoppiante la fosforilazione ossidativa**, cui consegue l'alterazione del trasporto degli elettroni a livello mitocondriale (23).

I FANS, provocando il rallentamento della respirazione mitocondriale (24) attraverso il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa, danneggiano le strutture del citoscheletro e, quindi, le *tight junction*.

– Gli effetti dannosi dei FANS sulla mucosa intestinale vengono aggravati quando associati agli inibitori di pompa e risultano ancora più accentuati quando associati a basse dosi di ac. acetilsalicilico (25).

Gli effetti dannosi dell'associazione dei FANS all'inibitore di pompa non sono legati solo al danno provocato alla mucosa (danno di membrana), bensì anche all'azione pro-sensibilizzante e pro-infiammatoria indotta dalla forte limitazione della digestione proteica.

L'inibitore di pompa, determinando il blocco della secrezione acida, oltre a favorire la disbiosi per il mancato effetto protettivo svolto dall'acidità gastrica sulla penetrazione dei batteri patogeni introdotti per via orale, determina la mancata attivazione degli enzimi digestivi che necessitano dell'ambiente acido per svolgere la propria funzione.

– Ciò porta alla mancata digestione delle proteine che – così – arrivano intatte a livello del lume intestinale dove, a causa dell'aumentata permeabilità intestinale prodotta dall'associazione tra FANS ed inibitori di pompa, possono passare per via paracellulare nella tonaca propria dove, superata la barriera, stimolano fenomeni di sensibilizzazione e di flogosi.

Conseguentemente all'elevata presenza nella popolazione delle cause che determinano l'alterazione della permeabi-

lità intestinale e l'importanza di quest'ultima nella patogenesi di malattie ad elevata incidenza, si pone il problema di individuare terapie che prevenivano o curino le alterazioni della barriera mucosale.

– Attualmente non esistono in commercio farmaci agenti in tal senso.

Importanti opportunità sono offerte dalla Nutraceutica Fisiologica, in particolare dall'associazione del colostro bovino con la *Morinda citrifolia* (**Colostro Noni**).

Il colostro è il prodotto della prima secrezione mammaria che si attiva subito dopo il parto, privo di lattosio e di proteine quali la caseina e la lattoalbumina. Considerando che l'intestino del neonato subisce una prima massiva colonizzazione alla nascita e che la stessa rappresenta il primo stimolo trofico ed immunitario esogeno, il colostro è il più completo strumento di preparazione (prebiosi) alla colonizzazione dell'intestino in fase di completamento dello sviluppo.

Risulta così utile, sia nel trattamento ricolonizzante l'intestino, quale importante prebiotico, sia nella prevenzione e terapia dell'aumentata permeabilità intestinale.

Per l'azione nutritiva fondamentale che deve svolgere, il colostro è ricco di substrati in rapporto ottimale: vitamine, microelementi, fattori di crescita e ormonali, anticorpi finalizzati a favorire lo sviluppo di una corretta barriera intesti-

ENTITÀ DEL DANNO SULLA BARRIERA INTESTINALE INDOTTO DA NAPROSSENE E DAL COLECOXIB IN ASSOCIAZIONE A BASSE DOSI DI ASA E DI OMEPRAZOLO

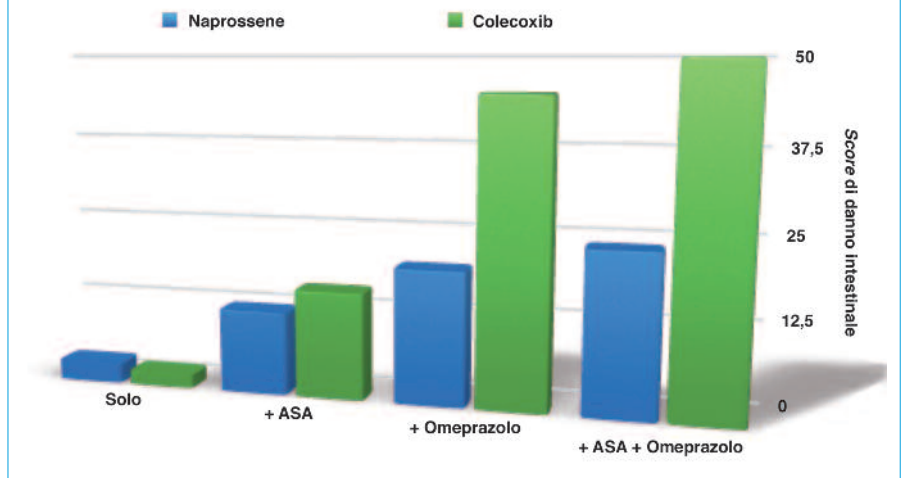


FIG. 3

Studio degli effetti dannosi di due FANS (Naprossene e Colecoxib) da soli o in associazione con ASA o/e Omeprazole. I valori di score riportati corrispondono a quelli medi.

– Tratto e modificato da Wallas J.L., 2013 (voce bibliografica 25).

nale e la selezione di una flora batterica commensale in grado di effettuare una migliore modulazione del Sistema immunitario (TAB. 3).

Il succo di *Morinda citrifolia* (Noni) presenta importanti capacità anabolizzanti ed immunostimolanti.

Queste ultime sarebbero attribuibili, oltre allo stesso effetto anabolizzante posseduto dai fitoestratti del succo, anche al contenuto in acido deacetilasperulosidico.

– Gli effetti anabolizzanti sarebbero indotti dal contenuto in proxeronina, xeronina e proxeronasi, enzima che, attivato a livello intestinale, determinerebbe la trasformazione della proxeronina

in xeronina, la quale possiede importanti effetti anabolizzanti proteici a livello cellulare.

L'effetto protettivo sulla mucosa intestinale posseduto dal colostro è noto da alcuni anni (26-28).

– Recentemente presso il Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università degli Studi di Milano, è stato effettuato uno studio per valutare gli effetti dell'associazione colostro/Noni in un modello *in vitro* di epitelio intestinale, sia sulla crescita di enterociti, sia sulla capacità induttiva la secrezione di IL8 (29) al fine di dimostrare le proprietà citoprotettive ed immunoregolat

PRINCIPALI COMPONENTI DEL COLOSTRO

Anticorpi e immunomodulanti	IgA/IgM/IgG, polipeptidi ricchi in prolina, lattoferrina, IL-10, IL-2, glicoproteine e inibitori tripsici, linfocchine, lisozima, oligopolisaccaridi e glicoconjugati.
Ormoni, fattori di crescita, aminoacidi	Estrogeni, androgeni, PTH, calcitonina, IGF-1, EGF, FGF, TGF, <i>pool</i> aminoacidico completo.
Vitamine, coenzimi, oligoelementi	Vitamine A, C, D, E, Gruppo vit. B, coenzima Q10, oligoelementi vari.
Minerali	Na, K, Mg, Fe, Cu, Zn, Cr, Se, P, S.

TAB. 3

Principali componenti del colostro.

del colostro abbinato al Noni e, quindi, le possibilità terapeutiche e preventive sul danno di membrana e le alterazioni di permeabilità della stessa.

Lo studio è stato condotto su cellule Caco2, derivate da carcinoma colon-rettile umano, coltivate in *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM), che, dopo 21 gg dalla semina, si differenziano in enterociti, formando un monostrato epiteliale dotato di sistemi giunzionali.

– Lo studio sulla valutazione della crescita cellulare ha dimostrato che il trattamento abbinato di colostro e di Noni influenza positivamente la curva di crescita, valutata mediante test di proliferazione cellulare WST-1.

L'analisi statistica ha mostrato che l'effetto sull'incremento di quest'ultima è

risultato nettamente maggiore quando nel terreno di coltura sono presenti sia il colostro sia il Noni (FIG. 4a).

L'IL-8 svolge un ruolo ambivalente nell'ambito delle funzioni di membrana a livello dell'epitelio intestinale. In condizioni di eubiosi (30) la IL-8 svolge prevalentemente un'attività trofica sulla mucosa intestinale stimolando l'angiogenesi, la migrazione delle cellule epiteliali ed il ripristino del turnover cellulare.

In caso, invece, di stimolazione dei PRRs da parte di patogeni, in condizioni di disbiosi, l'aumentata produzione di chemochine e la liberazione IL-8 in dosi più elevate favorisce l'effetto chemiotattico sui neutrofili, senza che questo provochi danno alla mucosa (31).

– Sarà l'intervento di altri fattori ad attivare i granulociti provocando un incre-

mento dello stress ossidativo e, quindi, della flogosi.

Per valutare la capacità di stimolo sulla produzione di IL-8 posseduta dal colostro in abbinamento con il Noni è stata considerata l'espressione di IL-8 (mRNA) in coltura di cellule Caco2 previa pre-stimolazione con TNF- α , citochina che favorisce la produzione dell'interleuchina dagli enterociti.

I risultati ottenuti hanno evidenziato un notevole incremento di IL-8 (mRNA) soprattutto quando il terreno di coltura è stato arricchito con colostro e con Noni, dimostrando come l'abbinamento dei due nutraceutici influenzi positivamente l'espressione della citochina a livello genico (FIG. 4b).

CONCLUSIONI

Possiamo concludere ribadendo l'importanza del ruolo patogenetico, confermato dai sempre più numerosi studi scientifici, svolto dalle alterazioni della permeabilità intestinale nella genesi di importanti e diffuse malattie intestinali e sistemiche, dall'incidenza sempre più elevata.

Ciò è particolarmente evidente nella popolazione occidentale dove i più comuni fattori responsabili della genesi del danno alla barriera intestinale sono molto diffusi.

Basti pensare all'uso massivo e spesso non controllato di FANS, al loro abbinamento agli inibitori di pompa utilizzati frequentemente per lunghi periodi di tempo, all'uso ricorrente, spesso non necessario, di antibiotici e, non ultimo per importanza, all'incremento dello stress indotto da modelli di vita frenetici associati ad una sempre maggiore compromissione della qualità dell'alimentazione.

Gli studi condotti sugli effetti del colostro e del succo di *Morinda citrifolia* (Noni) sulla mucosa intestinale, in

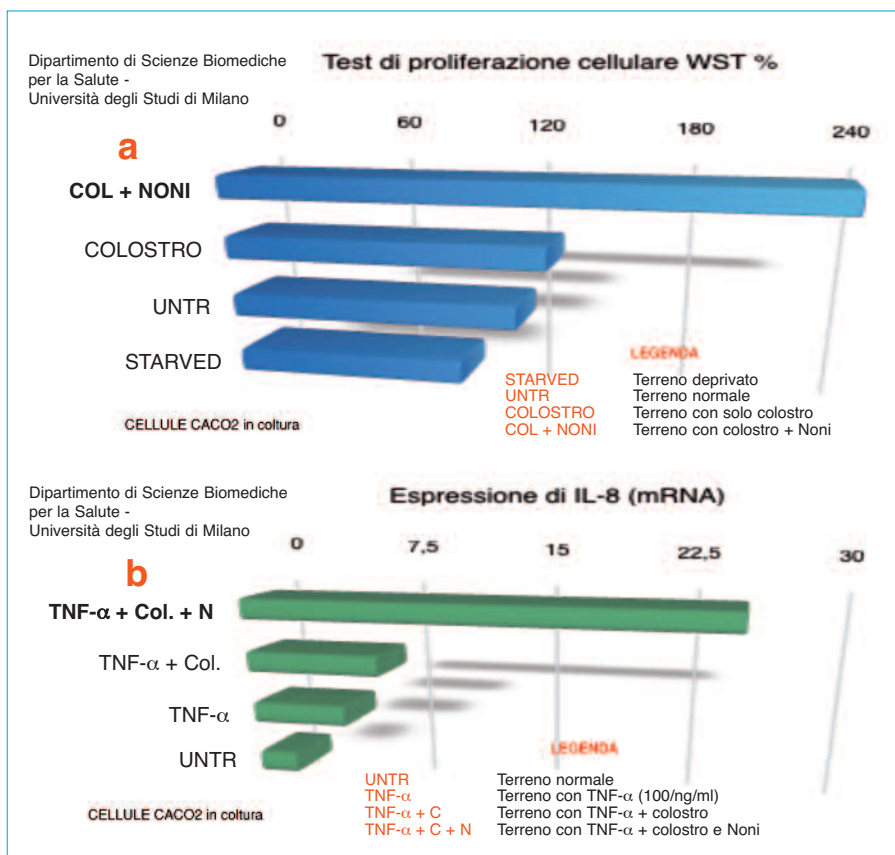


FIG. 4

Rappresentazione grafica dei risultati relativi allo studio sugli effetti di Colostro Noni su un modello *in vitro* di epitelio intestinale.

- a) Studio degli effetti in diverse condizioni di coltura sulla proliferazione cellulare.
- b) Studio sugli effetti delle diverse condizioni di coltura sull'espressione di IL-8 (RNAm).

– Tratto e modificato da Cardani D., 2014 (voce bibliografica 29).

relazione alla capacità di prevenire e riparare il danno alla funzione di barriera della stessa, hanno dimostrato la reale efficacia dell'abbinamento dei due componenti.

Considerando, quindi, l'attuale mancanza di farmaci in grado di prevenire o di curare il danno alla mucosa enterica provocato dai numerosi fattori iatrogeni e patogenetici di frequente occorrenza, il trattamento nutraceutico con l'**abbinamento di colostro e Noni** rappresenta un'efficace possibilità di prevenzione e di cura dei danni alla barriera intestinale provocati dalla disbiosi, dall'uso – sempre più frequente – di FANS, soli o abbinati ad inibitori di pompa, dall'abuso di alcool, dalla radio e/o chemioterapia o in pazienti affetti da patologie che riconoscano nei meccanismi patogenetici l'aumentata permeabilità della barriera intestinale. ■

Bibliografia

- Rhee S., Pothoulakis C. and Mayer E.A. – Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 6, 306-314; **2009**.
- Arumugam M. et Al. – Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174-180; **2011**.
- Fanning A.S., Mitic L.L. and Anderson J. M. – Transmembrane proteins in the tight junction barrier. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 10, 1337-1345; **1999**.
- Chiba H., Osanai M., Murata M., Kojima T. and Sawada, N. – Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1778, 588-600; **2008**.
- Abreu M.T., Fukata M. and Arditi M. – TLR signaling in the gut in health and disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 174, 4453-4460; **2005**.
- Cario E. – Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut*, 54, 1182-1193; **2005**.
- Picco P., Gattorno M., Marchese N., Vignola S., Sormani M.P., Barabino A., Buoncompagni A. – Increased gut permeability in juvenile chronic arthritides. A multivariate analysis of the diagnostic parameters. *Clin Exp Rheumatol*. **2000** Nov-Dec;18(6):773-8.
- Vaile J.H., Meddings J.B., Yacyszyn B.R., Russell A.S., Maksymowych W.P. – Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives. *J Rheumatol*. 26(1):128-35; **1999**.
- Sartor R.B. – Importance of intestinal mucosal immunity and luminal bacterial cell wall polymers in the aetiology of inflammatory joint diseases. *Baillieres Clin Rheumatol*. 3(2):223-45; **1989**.
- Faure E. et Al. – Bacterial Lipopolysaccharide Activates NF- κ B through Toll-like Receptor 4 (TLR-4) in Cultured Human Dermal Endothelial Cells Differential expression of the TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 275, No. 15, Issue of April 14, pp. 11058-11063; **2000**.
- Linda K., Curtiss L.K. and Tobias P.S. – Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *The Journal of Lipid Research*, 50, S340-S345; **2009**.
- Hazenber M.P., Klasen I.S., Kool J., Ruselervan Embden J.G., Severijnen A.J. – Are intestinal bacteria involved in the etiology of rheumatoid arthritis? Review article. *APMIS*. 100(1):1-9; **1992**.
- Ilan Y. – Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 7;18(21): 2609-18; **2012**.
- Miele L. et Al. – Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 49(6):1877-87; **2009**.
- Fasano A. – Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 91(1):151-75; **2011**.
- Vaarala O., Atkinson M.A., Neu J. – The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 57(10):2555-62; **2006**.
- Krack A. et Al. – The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 26(22):2368-74; **2005**.
- Mejia J.K. et Al. – Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*; 482(7384): 179-185; **2011**.
- Sun Y. et Al. – Stress-Induced Corticotropin-Releasing Hormone-Mediated NLRP6 Inflammasome Inhibition and Transmissible Enteritis in Mice. *Gastroenterology*. Published online 07 March **2013**.
- Sun Y. et Al. – Stress-Induced Corticotropin-Releasing Hormone-Mediated NLRP6 Inflammasome Inhibition and Transmissible Enteritis in Mice. *Gastroenterology*. 144, 1478; **2013**.
- Stenman L.K. et Al. – A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304: 227-234; **2013**.
- Tremaroli V., Bäckhed F. – Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. doi:10.1038/nature11552; **2012**.
- Tanaka A., Hase S., Miyazawa T. and Takeuchi K. – Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300, 754-761; **2012**.
- Somasundaram S. et Al. – Mitochondrial damage: a possible mechanism of the “topical” phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 41;344-353; **1997**.
- Wallas J.L. – Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 19(12): 1861-1876; **2013**.
- Uruakpa F.O., Ismond M.A.H. and Akobundu E.N.T. – Colostrum and its benefits: A review. *Nutrition Research*. doi:10.1016/S0271-5317(02)00373-1; **2002**.
- Playford R.J. et Al. – Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *American Journal of Clinical Nutrition* Vol.72, No.1, 5-14; **2000**.
- Thapa B.R. – Health factors in colostrum. *Indian Journal of Pediatrics*, 72, 579-581; **2005**.
- Cardani D. – Effetti di Colostro Noni sul turnover delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, Vol. 60 N.1; **2014**; 71-8.
- Wilson A.J., Byron K., Gibson P.R. – Interleukin-8 stimulates the migration of human colonic epithelial cells in vitro. *Clinical science* 97, 385-90; **1999**.
- Kucharzik T., Hudson J.T., Lügering A., Abbas J.A., Bettini M., Lake J.G., Williams I.R. – Acute induction of human IL-8 production by intestinal epithelium triggers neutrophil infiltration without mucosal injury. *Gut*, 54, 1565-1572; **2005**.

Riferimento bibliografico

BIFFI E. – Dalla disbiosi alla *low grade chronic inflammation*.

– Effetti del Colostro Noni sul turnover delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 77-83.

autore

Dr. Enrico Biffi

– Specialista in Chirurgia Generale
Via Niccolò Tommaseo, 2
I – 25128 Brescia