

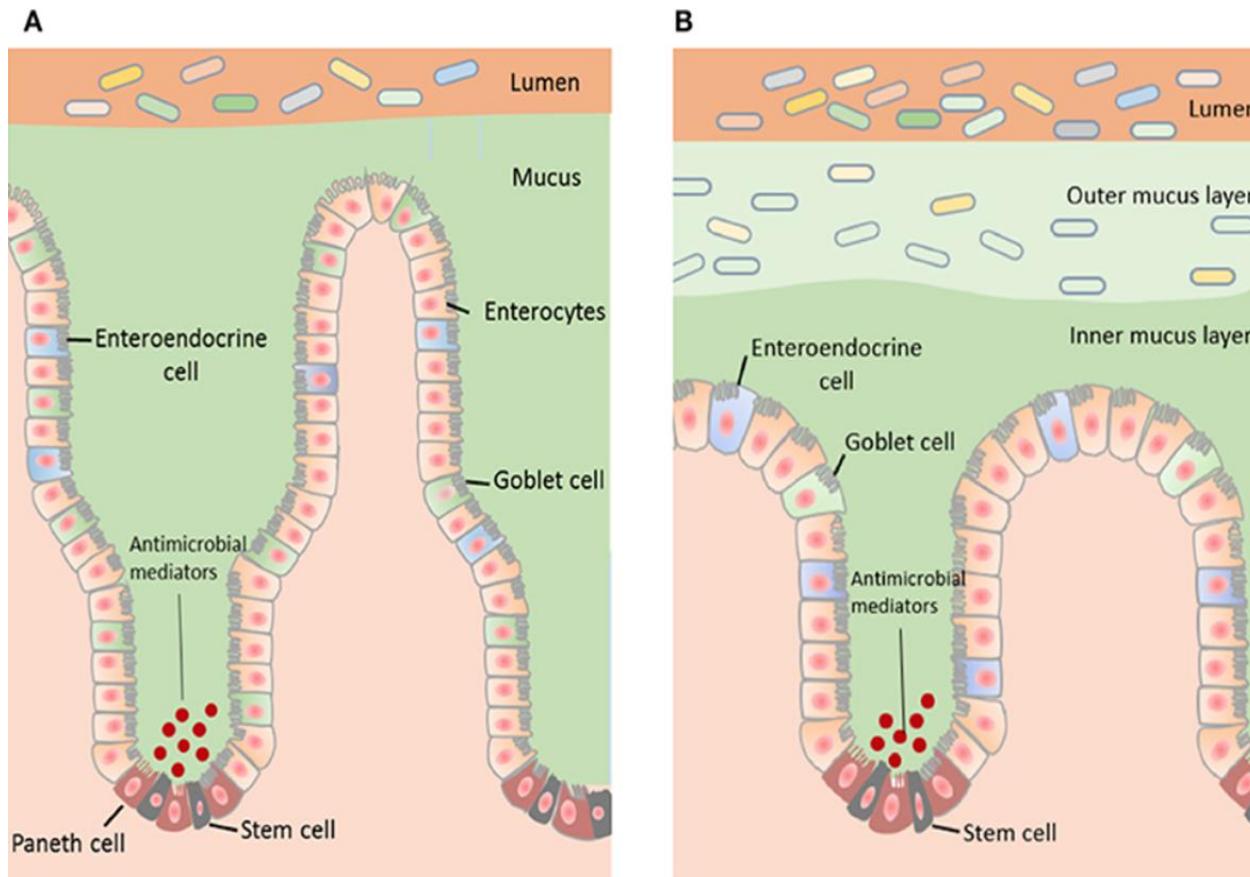
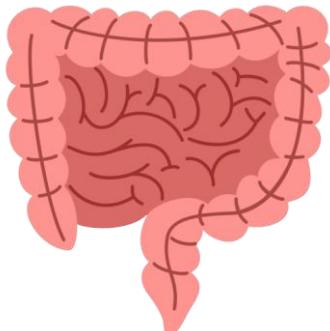
ARGOMENTO 4

MALATTIE INFiammATORIE CRONICHE INTESTINALI

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE E CULTURE GASTRONOMICHE
PER LA SOSTENIBILITÀ (L-GASTR)**

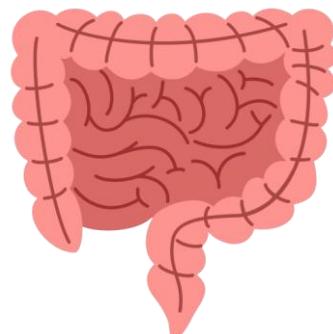
Introduzione all'intestino

- Intestino tenue (A)
- Intestino crasso (B)



Herath et al., *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020

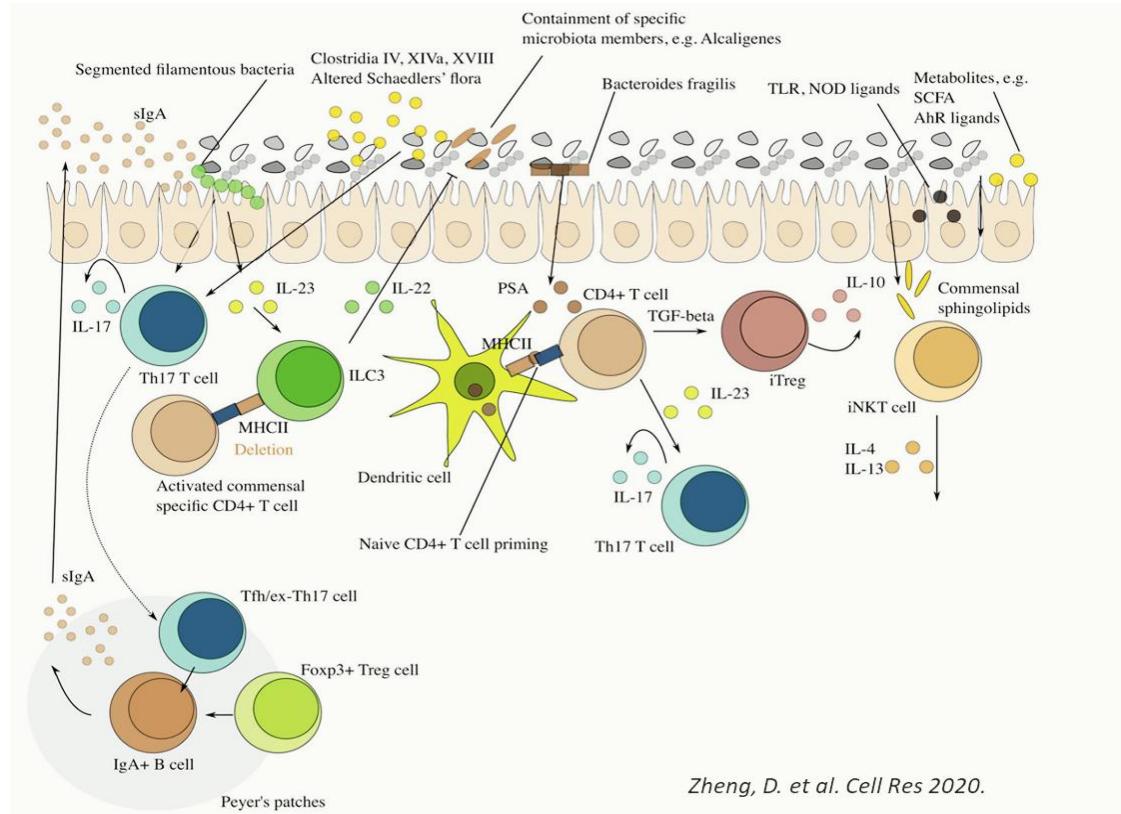
Intestino: funzioni principali



Digestione

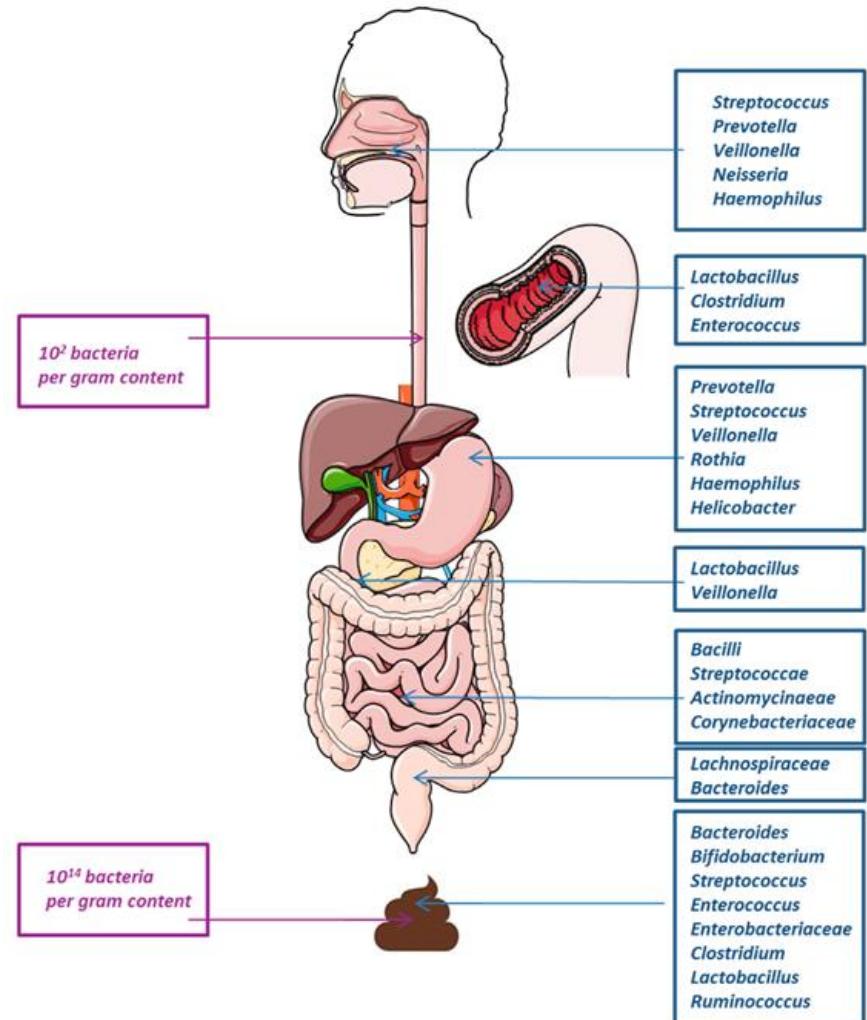
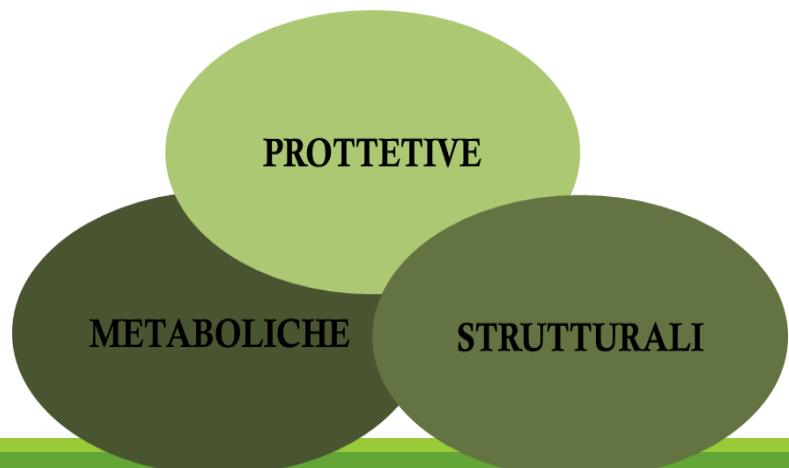
Assorbimento dei nutrienti

Modulazione della risposta immunitaria



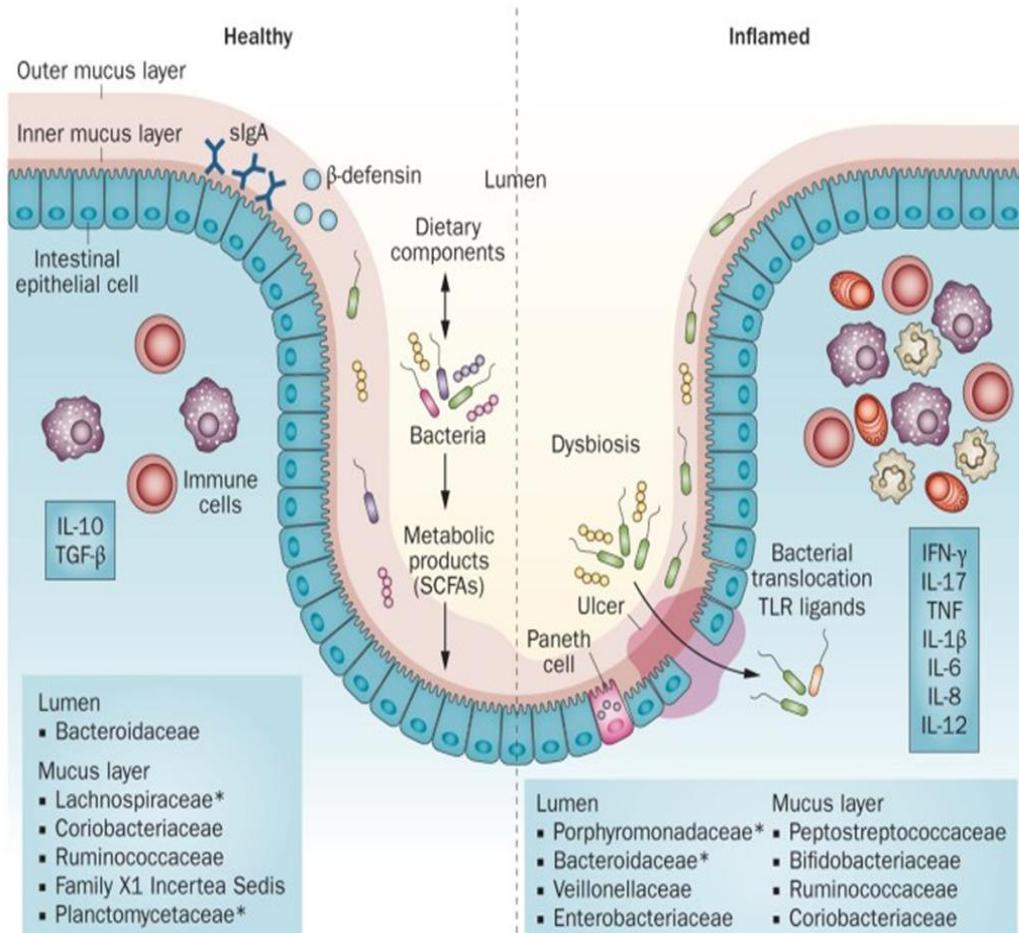
Il microbiota intestinale

- «L'organo nascosto»
- Totale di 38,000 miliardi di batteri, concentrati nel tratto intestinale (totale 1.5-2 kg)
- Circa 1/3 del microbiota è comune a tutti gli individui, mentre i 2/3 sono specifici per ciascuno
- Il microbiota possiede più geni di quelli del genoma umano (superorganismo)
- Due phyla principali: *Bacteroidetes & Firmicutes*



Pichon & Buruoa, Healthcare 2019

Microbiota e Sistema Immunitario



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Sartor, Nature Rev Gastroenterol & Hepatol 2015

Il microbiota e il Sistema immunitario comunicano in modo bidirezionale

- Mucosa intestinale: interfaccia principale delle interazioni tra ospite e microbiota (*giunzioni, IgA, cellule dendritiche, AMPs*).
- Crosstalk tra microbiota e immunità innata (*TLR, NDLs, Inflammasome, ILCs*).
- Interazione tra microbiota e immunità adattativa o specifica (*protagonisti i linfociti T*).

Infiammazione intestinale e cause

- INFEZIONI
 - Batteriche: dissenteriche (Salmonella, Shigella); entorocolitiche (Campylobacter); tubercolari
 - Virali (citomegalovirus, virus erpetico)
 - Parassitarie
 - Fungine
- INTOSSICAZIONI ALIMENTARE E/O FARMACOLOGICHE
 - Allergie alla proteina del latte, metalli pesanti, antibiotici
- FATTORI INTRINSECHI
 - Diverticolite, secondaria ad ostruzione
- IDIOPATICHE
 - Morbo di Crohn
 - Rettocolite ulcerosa
 - Colite indeterminata



Inflammatory bowel disease (IBD)
Malattie infiammatorie croniche intestinali
(MICI)

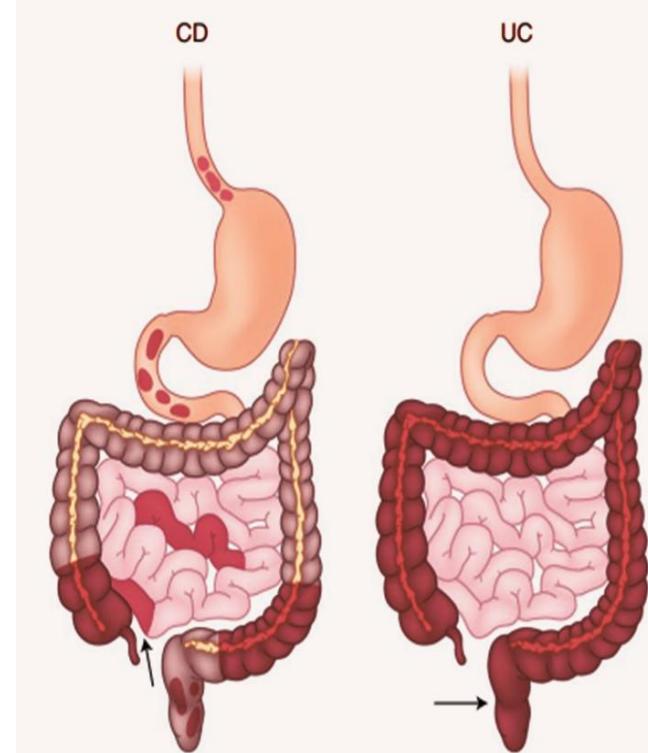


Attivazione del SI

Attivazione cellule del SI

Malattia di Crohn

- Infiammazione trasmurale
- Coinvolgimento variabile del tratto gastrointestinale
- Incidenza maggiore Europa, Oceania e Nord America
- Incidenza massima 20-30 anni
- *Creeping fat*
- Classificazione Montreal



Colite ulcerosa

- Infiammazione della mucosa intestinale
- Tratto distale - colon
- Incidenza maggiore Europa, Oceania e Nord America
- Incidenza bimodale (20-30 e 50-80)
- Classificazione Montreal

Neurath, Nature Immunology 2019

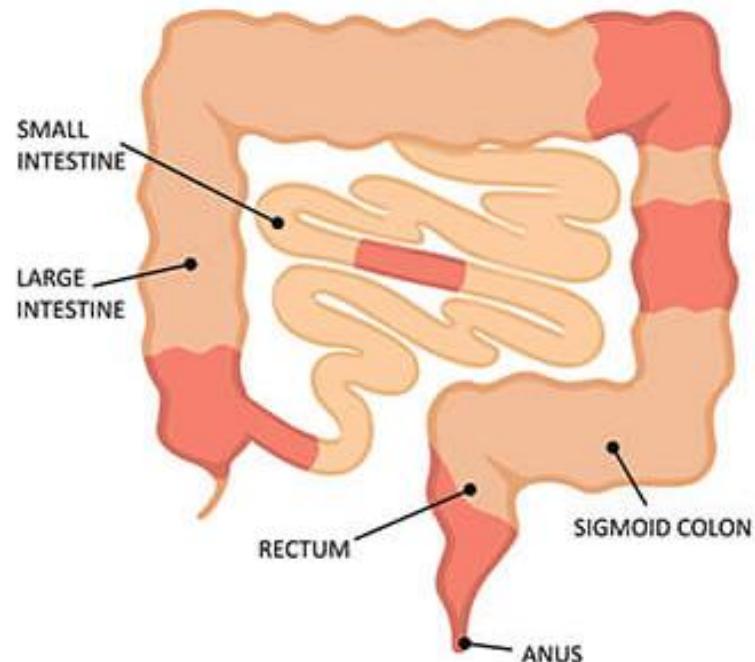
Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

IBD: Intestinal Bowel Disease

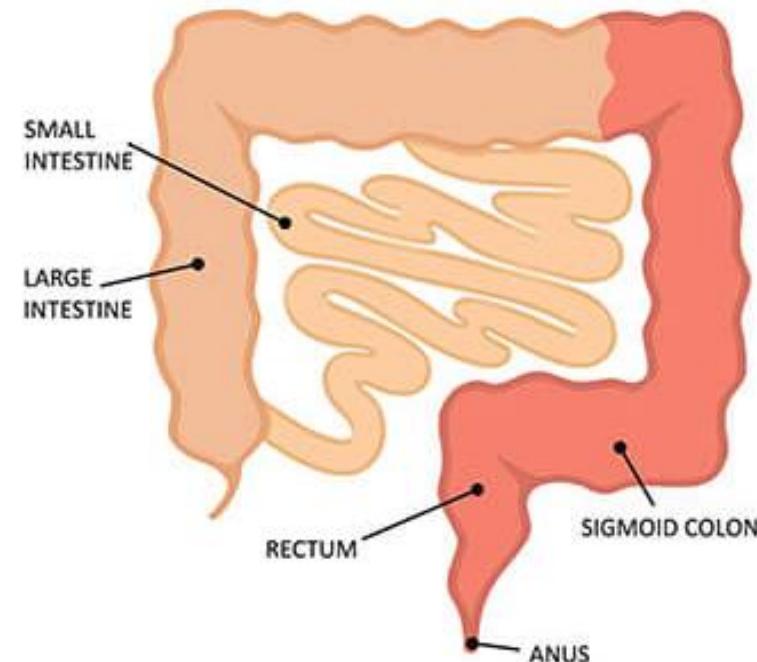
Le malattie infiammatorie croniche intestinali sono caratterizzate da un'infiammazione cronica dell'intestino. A seconda delle loro caratteristiche e del tratto intestinale colpito possono essere divise in:

- Morbo di Crohn: caratterizzato da un processo infiammatorio che può colpire tutto il tratto intestinale dalla bocca all'ano e che coinvolge tutti gli strati della parete dell'intestino;
- Rettocolite ulcerosa: caratterizzata da un processo infiammatorio superficiale (che interessa solo la mucosa intestinale) localizzato esclusivamente a livello del colon, che parte dal retto e si può estendere in maniera continuativa fino al ceco;
- Malattia infiammatoria cronica intestinale non classificata: questo termine è riservato a quei casi i cui sono presenti aspetti anatomico-patologici comuni sia alla rettocolite ulcerosa che al morbo di Crohn.

MALATTIA DI CROHN



RETTOCOLITE ULCEROSA

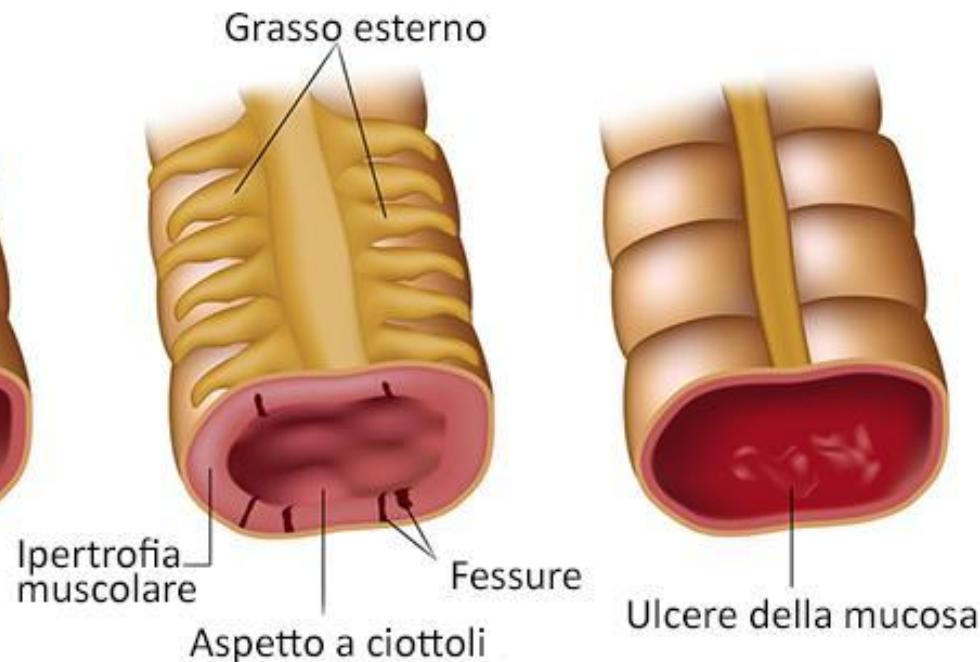


Malattie infiammatorie intestinali

In salute



Morbo di Crohn



Colite Ulcerosa

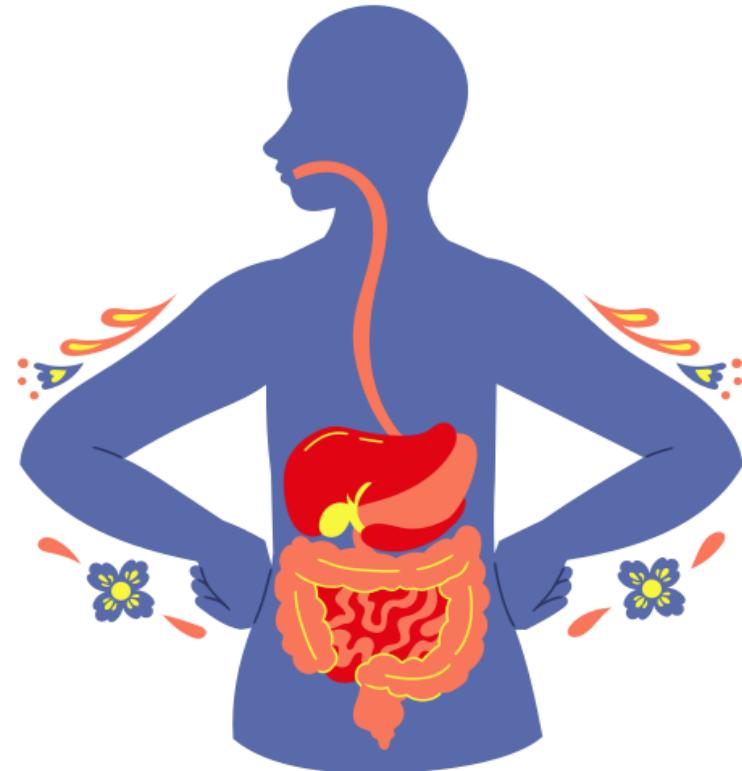


Caratteristiche e dati

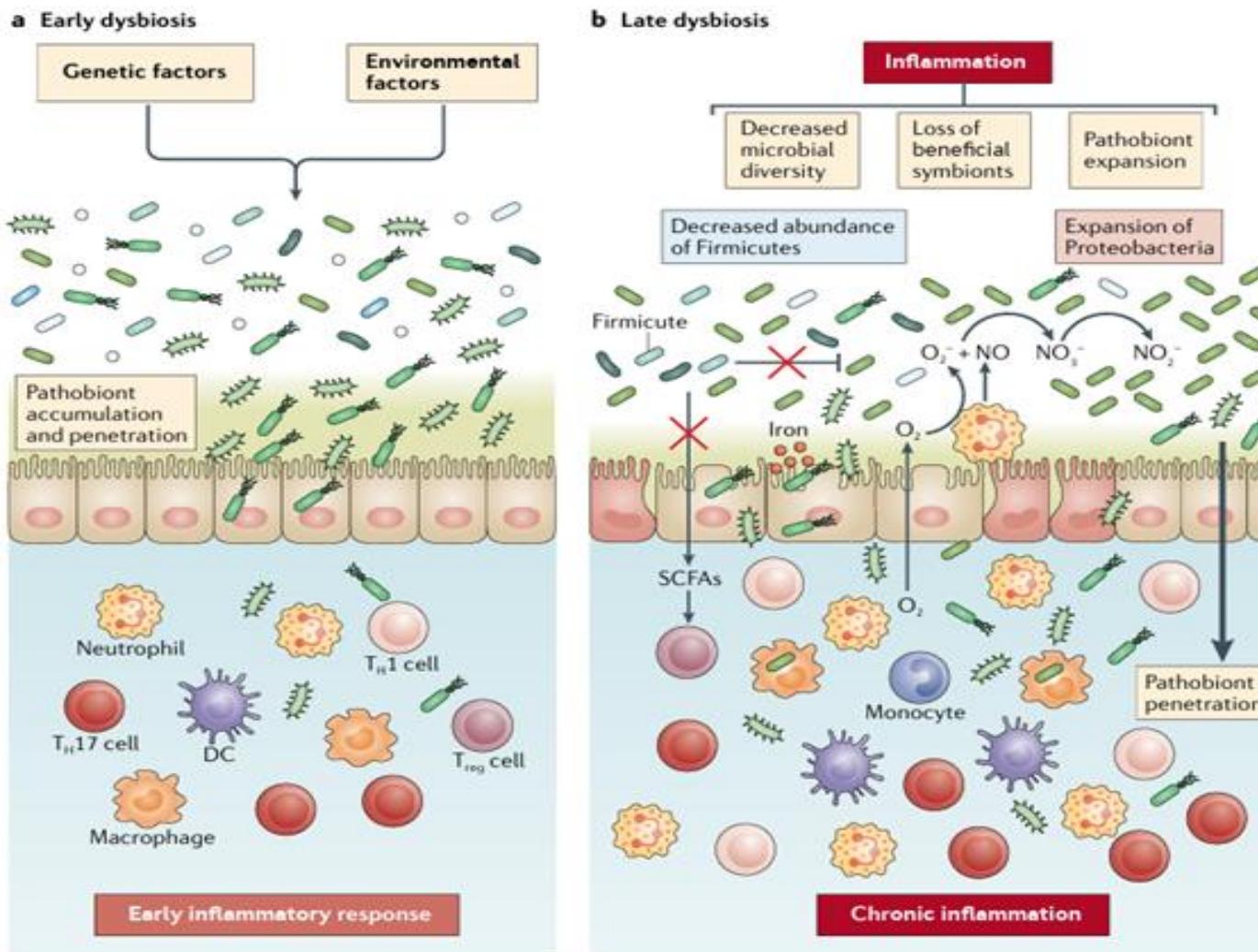
- Andamento cronico-recidivante
- Alternanza periodi remissione e riacutizzazione
- Incremento negli anni (5-10 casi per 100.000 abitanti)  **Italia stima 200.000 pazienti**
- Più diffuso in paesi industrializzati
- Patogenesi multifattoriale:
 - Predisposizione genetica: CARD15 codifica proteina NOD2. La mutazione altera la produzione di citochine pro-infiammatorie.
 - Fattori ambientali, dieta, stress, microbiota, fumo

MICI: fattori di rischio

- Fattori genetici
- Età e genere
- Razza et etnia
- Esposizioni ambientali
- Dieta
- Obesità
- Infezioni
- Antibiotici
- Farmaci anti-infiammatori non-steroidei (FANS)
- Appendicectomia



MICL e microbiota intestinale

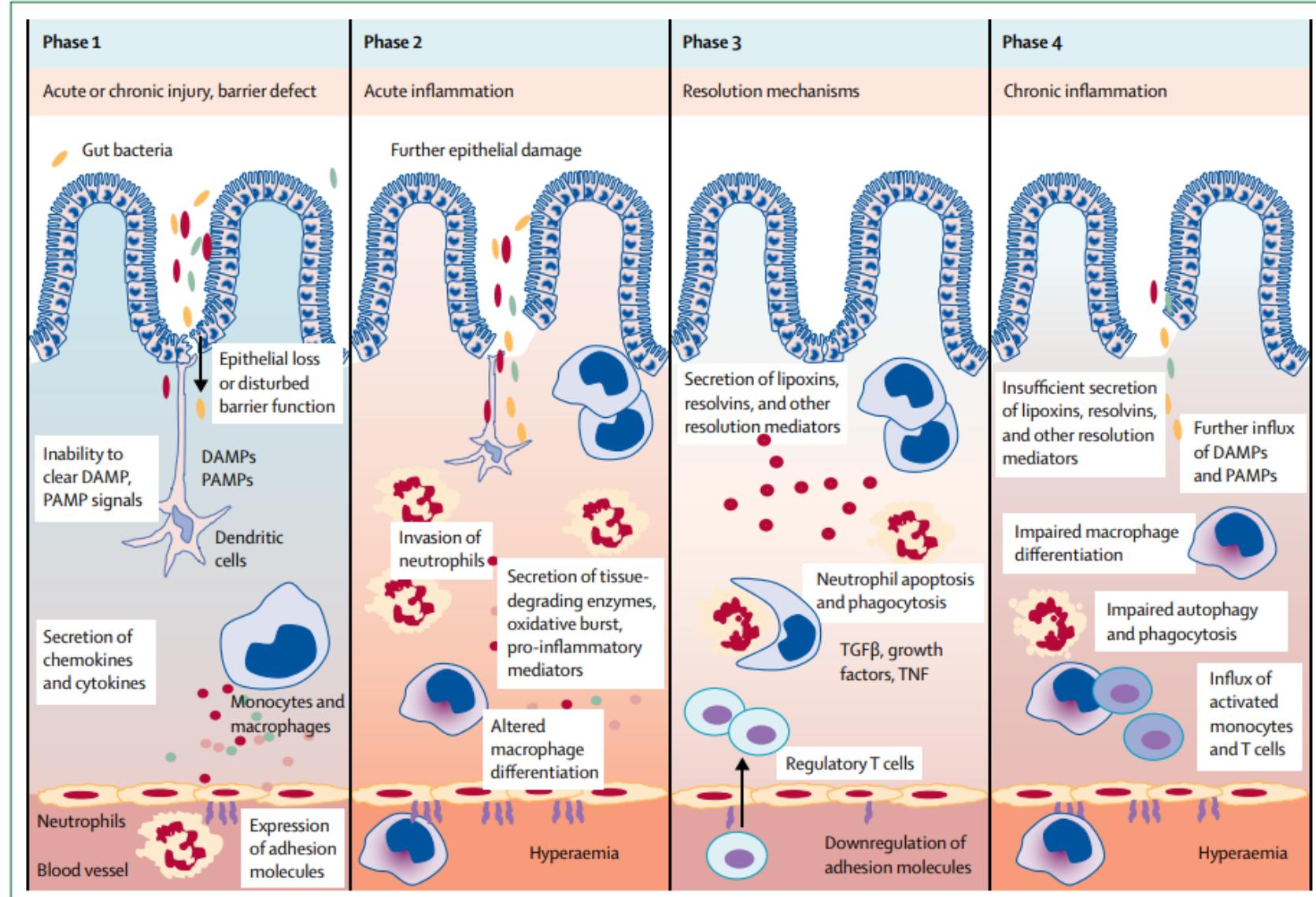


- Alterazione della produzione di SCFA
- Attivazione delle risposte immunitarie pro-infiammatorie
- Interazione con geni di suscettibilità

Le 4 fasi dell'infiammazione cronica

Rogler, *The Lancet* 2017

- Fase 1: danno acuto o cronico
- Fase 2: inizio infiammazione acuta
- Fase 3: meccanismi di risoluzione
- Fase 4: infiammazione cronica



Rettocolite ulcerosa

La UC è una condizione infiammatoria cronica caratterizzata da episodi recidivanti e remittenti, limitati allo strato mucosale del colon. Essa colpisce il retto e si estende tipicamente in modo prossimale e continuo per coinvolgere altre porzioni del colon.

- Diffusione in tutti i paesi
- In Italia: prevalenza 60 - 70 casi per 100.000 abitanti

Come si sviluppa la malattia? (eziologia)

Rettocolite ulcerosa: eziologia

Sebbene la patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali rimanga sconosciuta, sono stati identificati diversi fattori di rischio.

- Età: tra i 15 e i 40 anni; tra i 50 e gli 80 anni
- Predominanza in genere maschile
- Raza: incidenza più alta negli ebrei e più bassa nella popolazione nera e ispanica (fattori ambientali, stile di vita, differenze genetiche...)
- Genetica: approssimativamente il 10-25% degli individui ha un parente di primo grado con la malattia.
- Fumo: controversia, incremento del rischio associato alla cessazione del fumo.
- Dieta: dieta occidentale (ultraprocessati, fritti, zuccheri) e proteine del latte (infanzia) Esempio: Allergie/intolleranze alimentari. Osservazione di una frequente associazione con la intolleranza al lattosio. 20 % dei pazienti beneficiano dell'esclusione del latte dalla dieta

- Obesità: complicanza della malattia, legato all'accumulo di grasso intra-addominale che contribuisce all'infiammazione delle mucose.
- Infettiva – disbiosi o squilibrio del microbiota intestinale
 - Manca l'individuazione di un agente specifico
 - Un'ipotesi verosimile è che la normale microflora intestinale possa contribuire allo sviluppo di IBD, in individui geneticamente suscettibili. Questo è stato supposto grazie all'osservazione che gli animali geneticamente modificati per essere suscettibili alle IBD non sviluppavano una malattia quando crescevano in un ambiente privo di germi.
- Eventi di salute nel periodo perinatale
- Appendicectomia: potenziale fattore protettivo
- Stress e fattori psicosociali

Giallo: comuni con l'eziologia del morbo di Crohn

Morbo di Crohn o malattia di Crohn

- È più comune nei paesi industrializzati
- In Italia: 50-55 casi per 100.000 abitanti
- L'incidenza è aumentata progressivamente negli ultimi 50 anni stabilizzandosi negli anni '80
- Età di più frequente presentazione < 20 anni (tra i 15 e 25 anni è la più frequente causa organica di dolore addominale ricorrente)
- Lievemente più frequente nelle donne, sebbene in alcune aree a bassa incidenza esista una predominanza nel sesso maschile. La predominanza nel sesso femminile, specialmente in donne tardo-adolescenti o giovani adulte, suggerisce che fattori ormonali possono giocare un ruolo nell'espressione della patologia.
- Genetica: l'influenza dei fattori genetici è maggiore rispetto alla colite ulcerosa; il rischio stimato della malattia in chi ha un parente affetto da M. di Crohn è x 17 –35 volte quello della popolazione generale
- Obesità: aumento delle complicanze in tempi precoci.

Morbo di Crohn: eziologia (I)

Infettiva

E' stata proposta l'associazione con alcuni agenti infettivi, in particolare:

- Un micobatterio para-tubercolare (responsabile di una malattia granulomatosa intestinale nei ruminanti) potrebbe avere un ruolo potenziale in cross reazioni immunologiche
- Il virus del morbillo (i nati durante epidemie di morbillo presentano una maggiore incidenza di Crohn).

Mancano dimostrazioni dirette. Un esempio è la correlazione tra il morbo di Crohn e alcuni agenti infetti specifici (come il virus del morbillo, il *Mycobacterium paratuberculosis*, i *paramyxovirus*), ma non è ancora stata dimostrata.

Dieta – aumento di cibi confezionati, fritti, zuccheri → aumento del rischio di sviluppo della malattia.

L'assunzione a lungo termine di fibre alimentari, particolarmente frutta, è stata associata a diminuzione del rischio.

Allergia alimentare: Sono stati determinati molti anticorpi contro antigeni alimentari. Potrebbe contribuire allo sviluppo della malattia come fattore primario o solo come espressione secondaria della aumentata permeabilità dovuta alla malattia.

Riscontro di microelementi esogeni nelle zone infiltrate e nei granulomi (titanio, ecc).

Morbo di Croh: eziologia (II)

- Fumo: incrementato rischio di sviluppo della malattia. I sottoprodoti di nicotina e/o fumo possono influenzare direttamente le risposte immunitarie mucosali, il tono della muscolatura liscia, la permeabilità intestinale e la microvascolarizzazione.

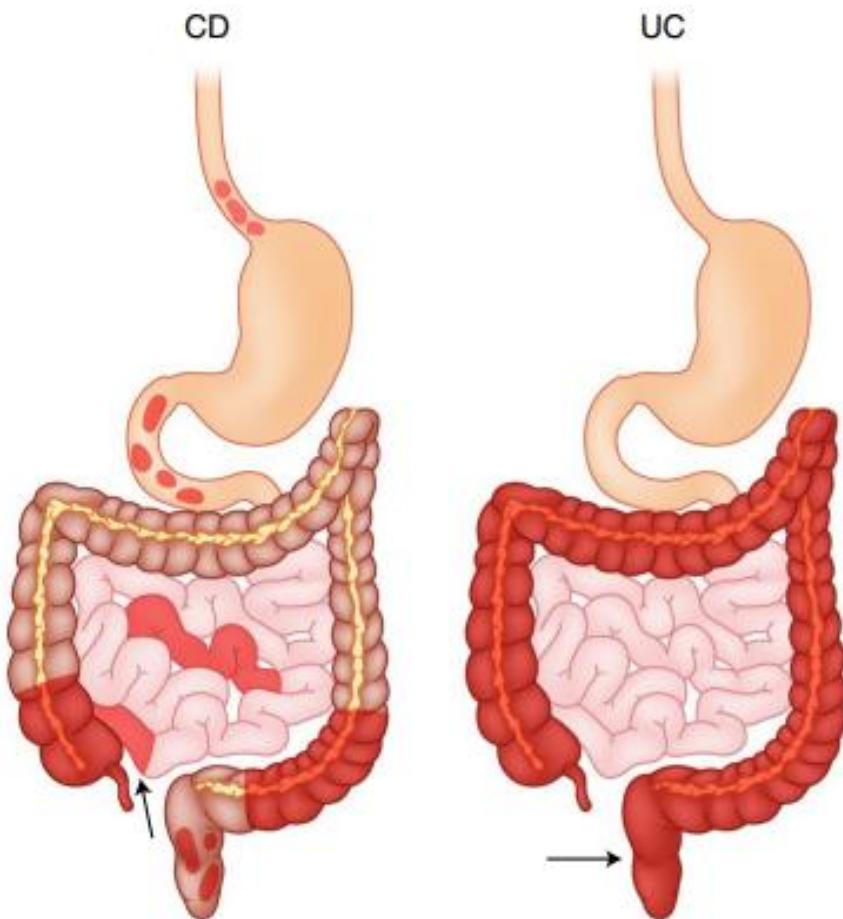
□ Immunologica

L'intestino è in grado fisiologicamente di autoregolare la risposta immunitaria al costante contatto con antigeni alimentari, batterici, ecc. Questa autoregolazione non avviene nella malattia di Crohn.

E' probabile che un fattore estrinseco inneschi una risposta infiammatoria che normalmente è autolimitante ma nella MC si automantiene determinando le modificazioni tissutali tipiche della malattia.

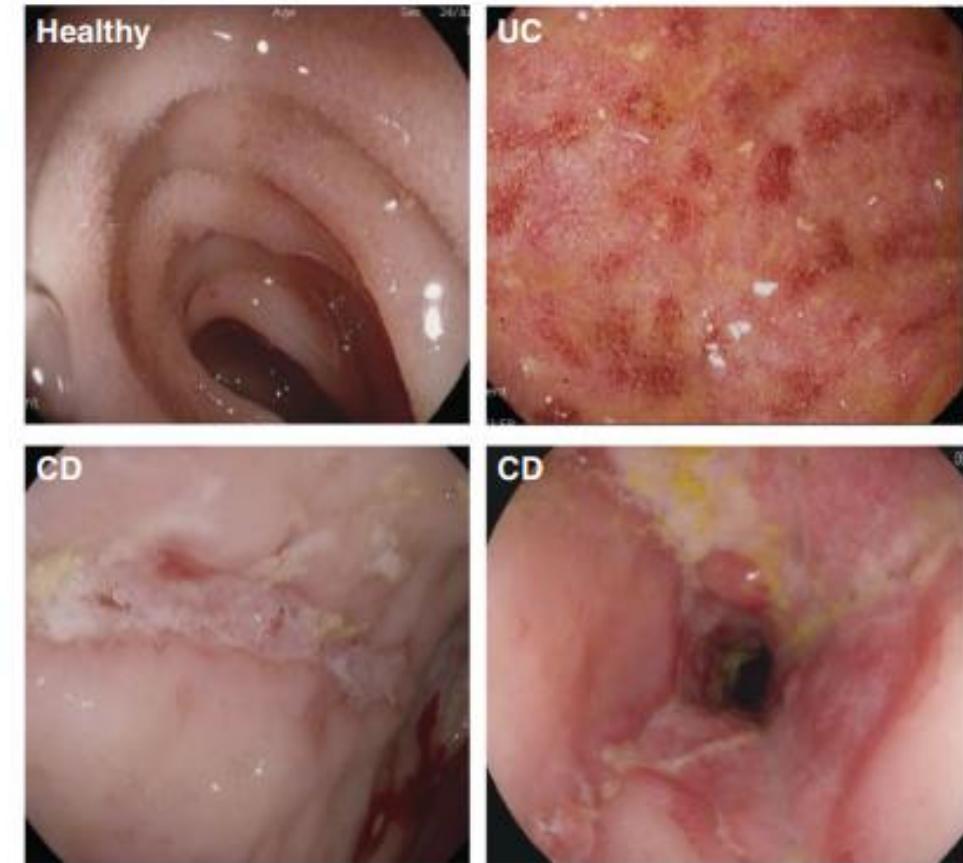
□ Fattori psicologici

Ruolo dei fattori di stress nelle fasi di riacutizzazione (dati contrastanti)



CD: Crohn disease (morbo di Crohn)

UC: ulcerative colitis (rettocolite ulcerosa)

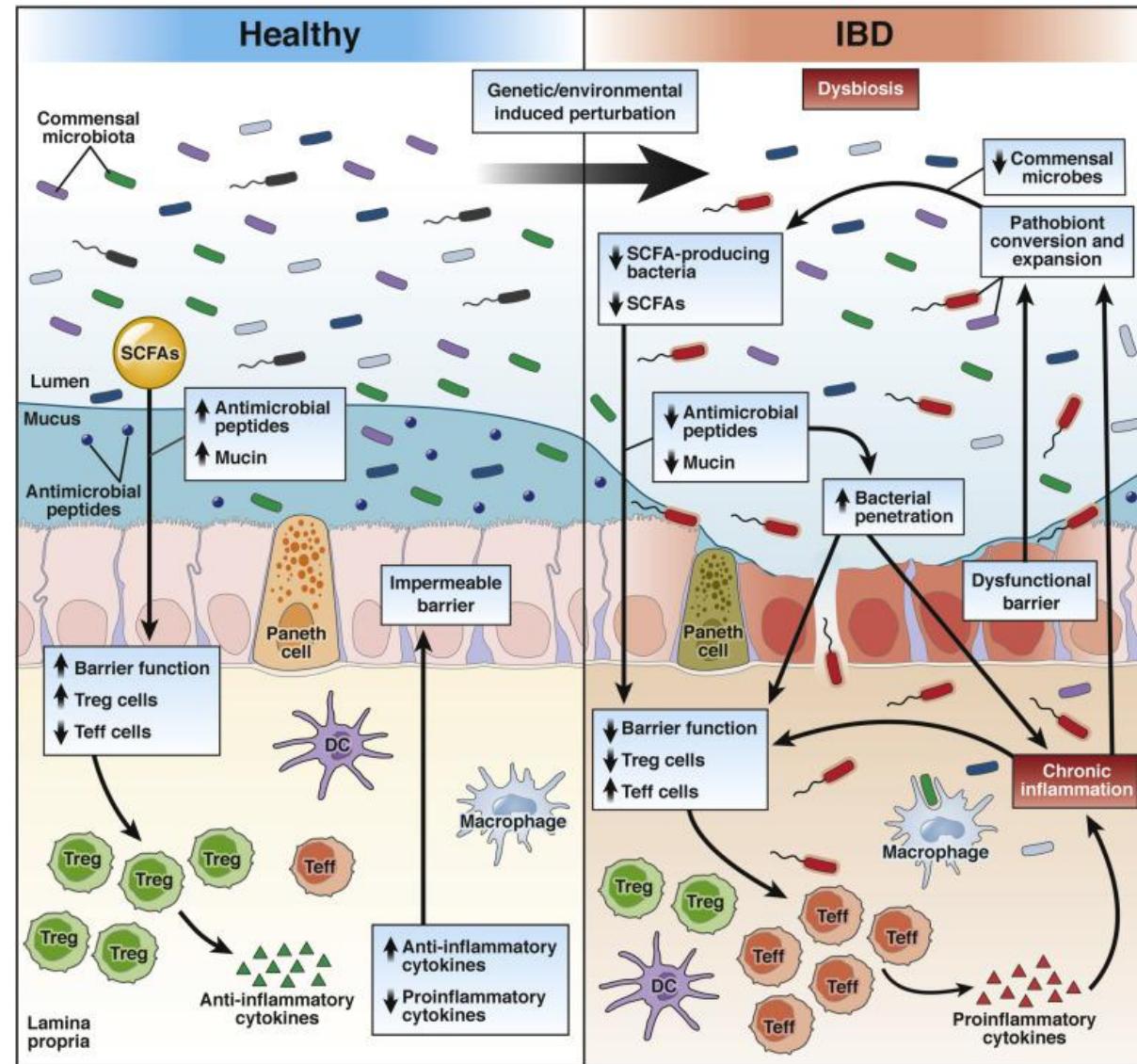


Neurath, Nature Immunology 2019

Intestino sano

- ↑ SCFA
- ↑ Microbi commensali
- ↑ Peptidi antimicrobiani
- ↑ Mucina
- ↑ Funzione della barriera
- ↑ Linfociti Treg

↑Citochine anti-infiammatorie
↓Citochine pro-infiammatorie



Intestino affetto da malattia infiammatoria cronica

- ↓ SCFA
- ↓ Microbi commensali
- ↓ Peptidi antimicrobiani
- ↓ Mucina
- ↓ Funzione della barriera
- ↓ Linfociti Treg

↑Penetrazione batteri
↑Citochine pro-infiammatorie

Manifestazioni cliniche

Malattia di Crohn

- Diarrea (con o senza sangue nelle feci)
- Dolore addominale
- Febbre
- Perdita di peso
- Fatiga generale

- Colon: fistule, fissure, abcessi, dolore addominale

- Intestino tenue: dolore addominale

- Esame fisico: sensibilità al tatto

- Analisi laboratorio: anemia, leucocitosi

Rettocolite ulcerosa

- Diarrea (con sangue nelle feci)
- Dolore addominale
- Febbre
- Perdita di peso
- Fatiga generale

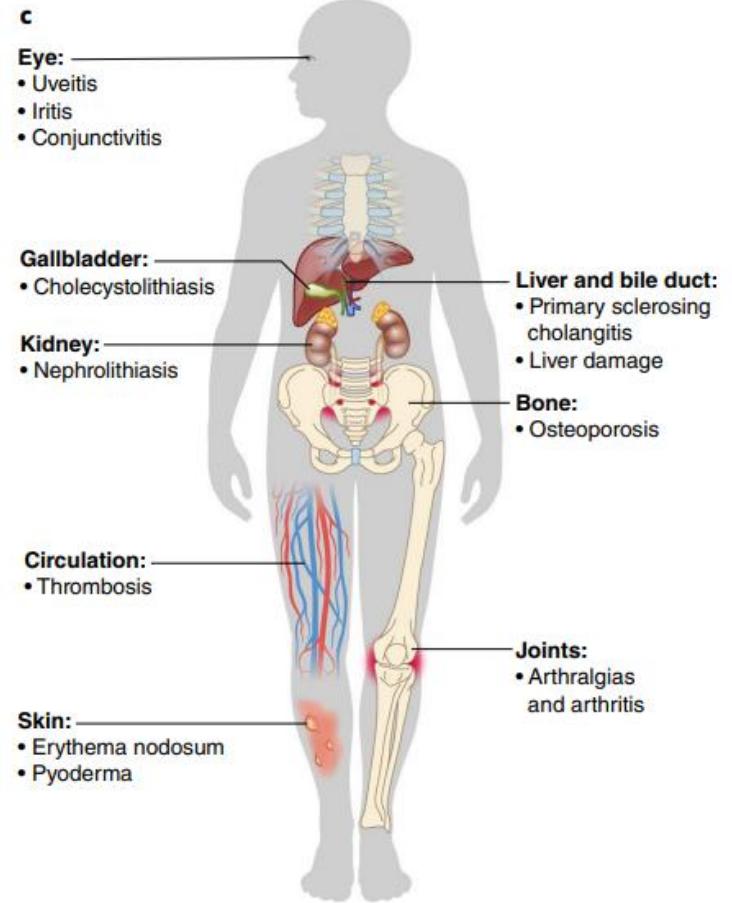
- Colon: fistule, fissure, abcessi, dolore addominale

- Intestino tenue: dolore addominale

- Esame fisico: sensibilità al tatto

- Analisi laboratorio: anemia, leucocitosi, ipoalbuminemia, altri.

Manifestazioni extraintestinali



Il sistema immunitario nelle MICI

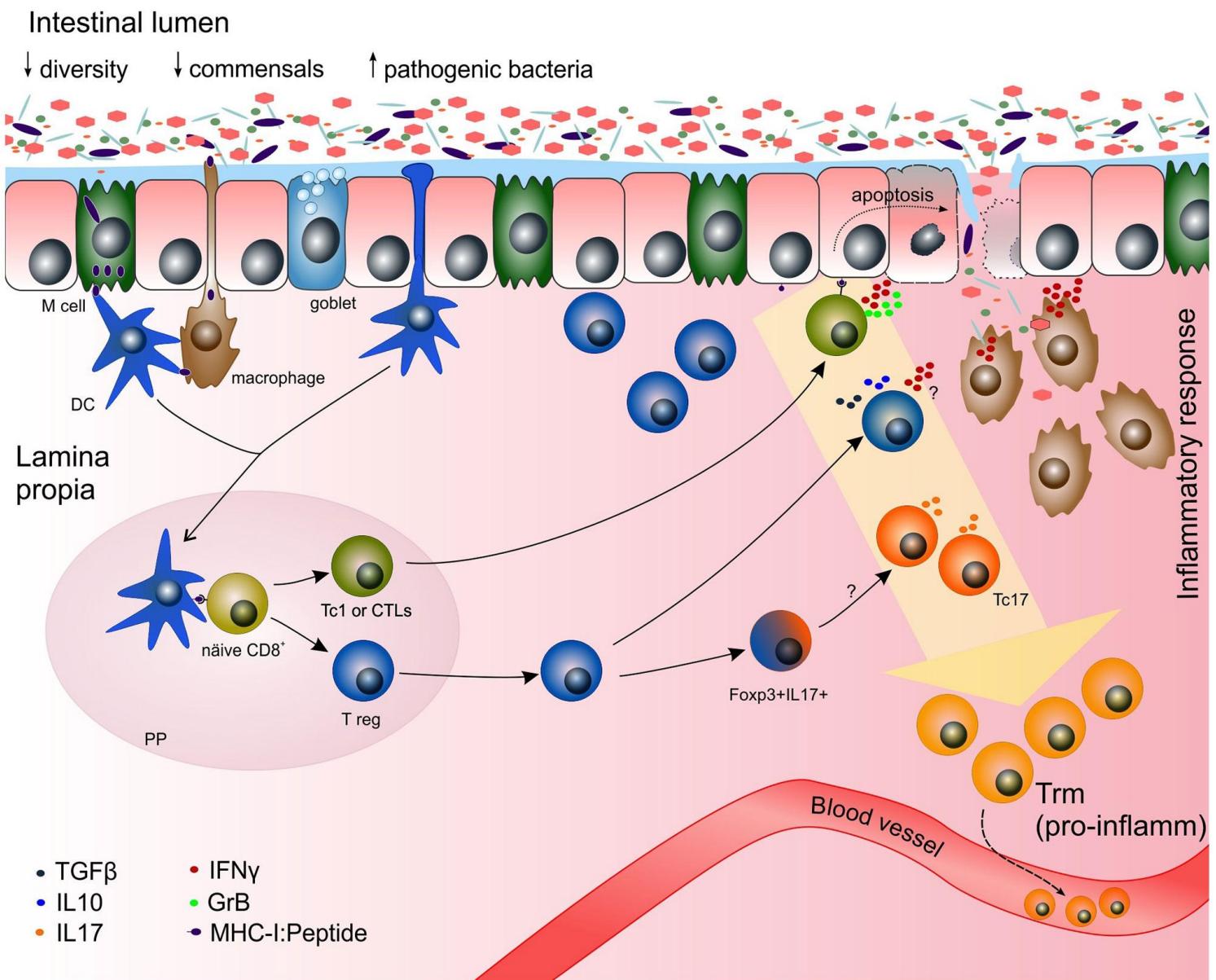
Linfociti T

Qual è il ruolo dei linfociti T nelle malattie infiammatorie intestinali?

I linfociti T sono cellule del sistema immunitario specializzate nel riconoscere e attaccare gli agenti patogeni. La loro azione è mediata da una molecola presente sulla loro superficie che è estremamente specifica per ogni patogeno: si tratta di un recettore chiamato TCR (recettore delle cellule T). Proprio per la sua elevata specificità, devono esistere tantissimi TCR diversi affinché tutti gli elementi con cui entriamo in contatto vengano riconosciuti. Ci sono circa 10¹⁶ diversi TCR.

Nelle malattie infiammatorie intestinali, i TCR dei linfociti T riconoscono una qualche molecola presente nel nostro organismo e danno il via a una reazione immunitaria completamente sregolata, che non si arresta quando invece dovrebbe e provoca un'infiammazione cronica dell'intestino. Non si sa ancora quale sia la causa scatenante di questa reazione, secondo la teoria più accreditata è qualcosa presente nella flora intestinale, cioè i batteri presenti nel nostro intestino.

Non tutte le cellule T saranno coinvolte nella reazione immunitaria ma solo quelle il cui TCR è in grado di riconoscere l'antigene.



Terapia nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

nature
immunology

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41590-019-0415-0>

Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease

Review

Markus F. Neurath^{ID}

Resolution of inflammation in inflammatory bowel disease



CrossMark

Gerhard Rogler

Treatment of inflammatory bowel disease at present mainly targets mediators of inflammation to stop or suppress pro-inflammatory processes. Typical examples are steroids, suppression of T cells by thioguanine nucleotides, or antibodies against cytokines such as tumour necrosis factor, interleukin 12, or interleukin 23. In addition to suppression of inflammation, development of therapeutic strategies that support resolution of inflammation or that actively resolve inflammation might be desirable. Resolution of inflammation is now seen as an active process involving specific mediators (eg, lipid mediators or specific cytokines) that is mandatory to restore organ function and completely shut down inflammation. The molecular pathways involved in resolution of inflammation have been investigated in recent years and could be adopted in treatment strategies for inflammatory bowel disease. Among these approaches are anti-integrin strategies and means to produce or locally increase restitution or resolution factors, such as restoration of the activity of transforming growth factor- β by anti-SMAD7 antisense oligonucleotides. The potential role of inflammation-resolving lipid mediators (eg, resolvins), however, still warrants further study and clinical development. This Review focuses on the specific role of active resolution of inflammation in inflammatory

Lancet Gastroenterol Hepatol
2017

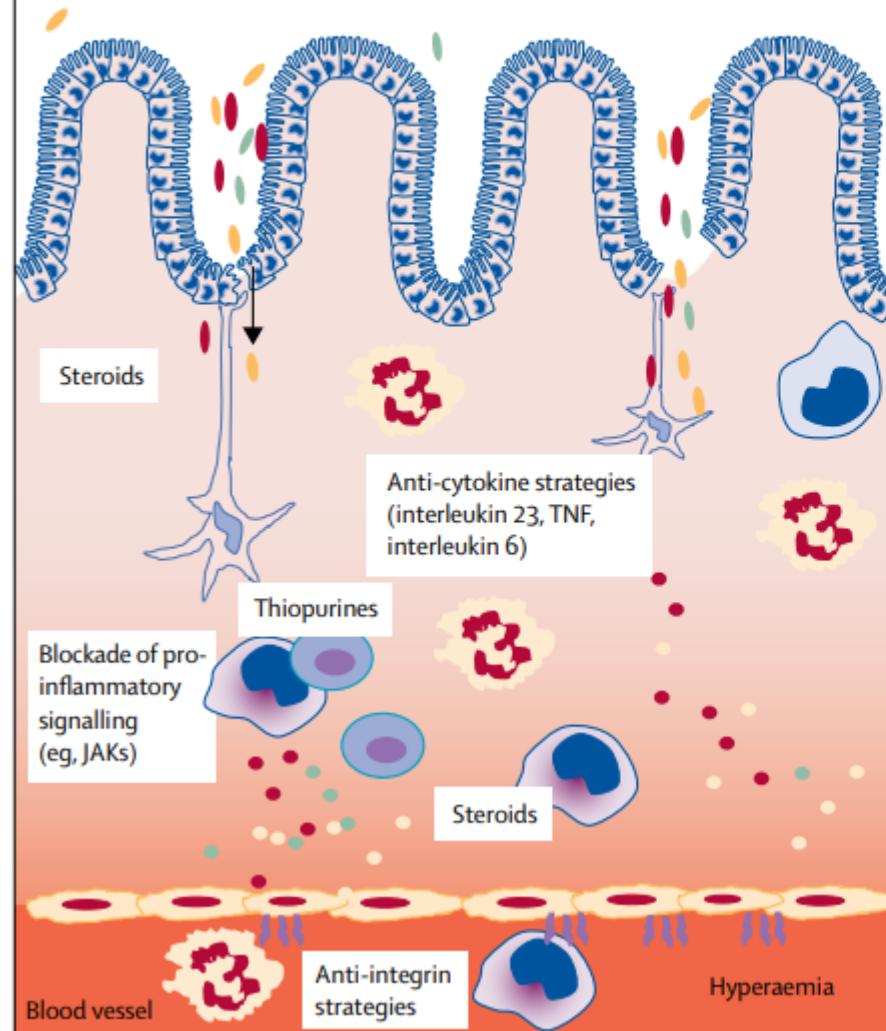
Published Online
April 12, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30031-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30031-6)

Department of
Gastroenterology and
Hepatology, University
Hospital Zurich, and Zurich
Center for Integrative Human
Physiology (ZIHP), University
of Zurich, Zurich, Switzerland
(Prof G Rogler MD)

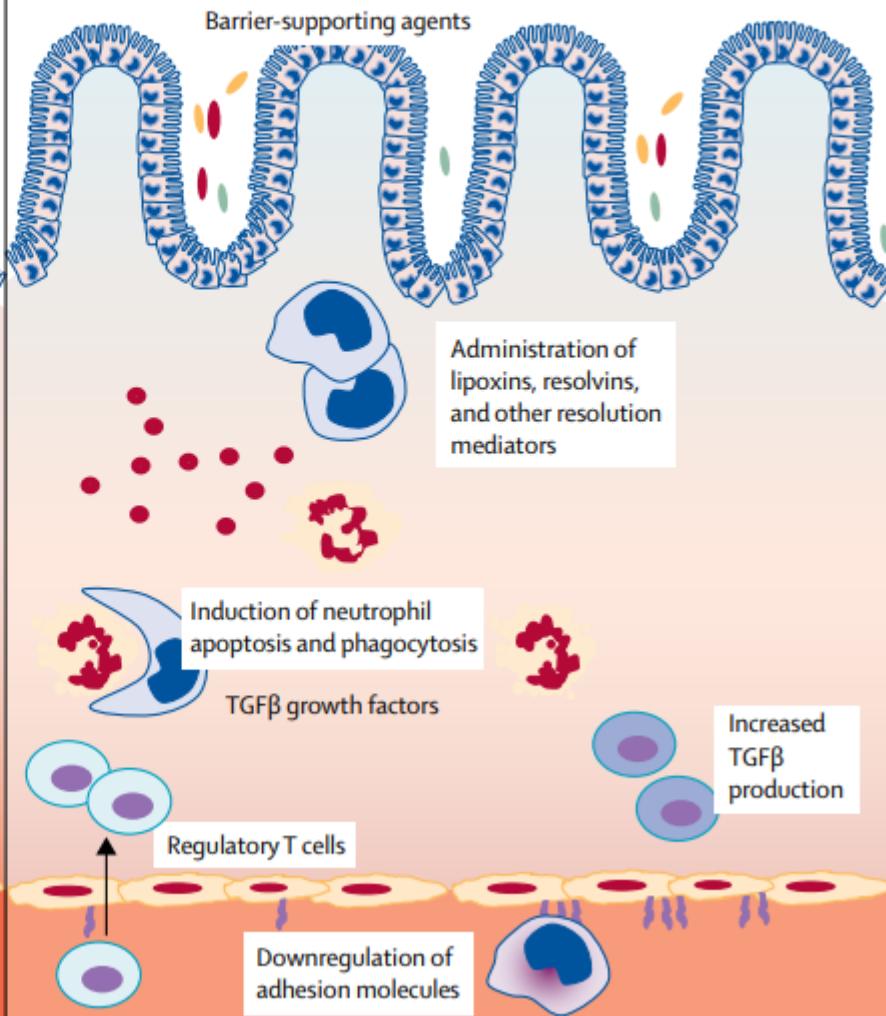
Current inflammatory bowel disease therapy

Interventions in phase 4



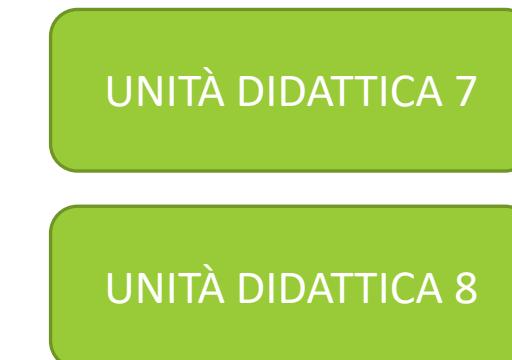
The future of inflammatory bowel disease therapy?

Interventions in phase 3



Due aspetti importanti

- ✓ Diagnosi: prove diagnostiche, analisi di laboratorio
- ✓ Modulazione nutrizionale del paziente con IBD (morbo di Crohn o rettocolite ulcerosa)



Modulazione nutrizionale del SI

Modelli sperimentali e analisi diagnostiche
in immunonutrizione

Riassumendo...

- Malattie infiammatorie croniche intestinali: similitudini e differenze
- Morbo di Crohn e implicazione del SI
- Rettocolite ulcerosa e implicazione del SI
- Differenze tra intestino sano e intestino infiammato

Prossima lezione... Allergie e intolleranze alimentari