



Prof. Dr. Giuseppe Caramia
Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi"
ANCONA

www.bambinoprogettosalute.it

www.gravita-zero.org

Libero Docente in Clinica Pediatrica
Libero Docente in Puericoltura
Specialista in Pediatria
Specialista in Malattie Infettive e Trop.
Specialista in Neuropsichiatria Infant.
Specialista in Medicina dello Sport

Strada Camposanto Vecchio n° 24
60019 SENIGALLIA
Tel. 071 659515
E-mail: caramiagm@libero.it
Cell. 3356166470

Senigallia 30 Settenbre 2018

ESPERIENZA CLINICA

E

NUOVE SFIDE PER UNA PEDIATRIA CHE CAMBIA

Giuseppe Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi"
ANCONA

Rem tene, verba sequuntur
(Catone - il censore 232 a. C – 147 a. C.)

Luis Pasteur (1822 -1895) ha avuto il merito di aver sostenuto che i microbi si trovano dappertutto e che possono essere causa di malattie, mentre a Charles-Emmanuel Sédillot (1804-1883) medico chirurgo militare francese, pioniere della chirurgia asettica, è stato il primo, nel 1878, ad introdurre il termine microbo.

Da allora i microbi sono diventati per definizione pericolosi, causa di tutte le malattie infettive e di morte. Questo nonostante la brillante intuizione di Eli Metchnikoff (1845-1916, vincitore fra l'altro del Premio Nobel nel 1908 gli studi su fagocitosi e immunità innata), di cento e 10 anni fa, il quale nel libro del 1907 "The prolongation of life. Optimistic studies" affermava che non tutti i microrganismi sono dannosi alla salute dell'uomo in quanto imputava la straordinaria longevità e ottima salute dei contadini bulgari alle quantità di yogurt che assumevano giornalmente e che contenevano un particolare lattobacillo, al quale diede nome "Lactobacillus Bulgaricus". Secondo Metchnikoff infatti tali lattobacilli inibivano i batteri proteolitici, come i Clostridia, che producono tossine responsabili di quella che chiamò "auto-intossicazione intestinale".

Ha così fatto nascere il concetto di probiotico, dal greco "pro-bios" a favore della vita, per ritardare il declino dello stato di salute e del livello cognitivo. Per tale motivo, alcuni anni dopo la sua morte, nel 1925, è iniziata la commercializzazione e la vendita dello "yogurt" e la cultura dei fermenti lattici ha anticipato l'era dei probiotici, prebiotici e alimenti funzionali (Caramia G. 2004; Caramia G. 2008; Caramia G, et al. 2008; Caramia G. 2008; Caramia G. 2009; Caramia G, Silvi S. 2011).

Nel nostro intestino il numero di microrganismi è stimato pari a diecimila miliardi numero dieci volte superiore a tutte le cellule del nostro corpo e la loro presenza, in un giusto equilibrio, è indispensabile alla nostra salute in quanto mantiene l'integrità dell'epitelio intestinale, protegge contro patogeni, interviene e regola, dall'inizio della vita, il nostro sistema immunitario (Gensollen T, et al.). In tal modo l'uomo sarebbe un superorganismo per la stretta relazione simbiotica con il microbiota intestinale per cui un alterato equilibrio porta alla disbiosi e a un gran numero di patologie intestinali e extraintestinali (Chang C, et al.).

Questo è emerso evidente, per la prima volta, nel 1976 quando sono comparsi in letteratura due articoli che chiamavano in causa il *Clostridium botulinum*, e la tossina da questo prodotta a livello intestinale, come responsabili di alcuni casi di "morti in culla" (Sudden Infant Dead) (Pickett J, et al; Midura TF e Amon SS.). Infatti tale bacillo, normalmente presente come saprofita nella flora intestinale, è stato riscontrato come spora nel miele, somministrato ai lattanti, e, nelle loro feci unitamente alla tossina mortale che produce.

E' stata così formulata diagnosi di "Sindrome da Botulismo infantile". Poco dopo nel 1978, in seguito ad indagini epidemiologiche, a livello internazionale è stato sconsigliato dare il miele ai bambini fino ad un anno di età cioè fino a quando il microbiota, in simbiosi con il suo ospite, non raggiunge un grado di "maturazione" tale da impedire, per un antagonismo vitale, lo sviluppo del *C. botulinum* e la produzione della sua tossina (Arnon SS, et al.).

In tutti i pediatri del tempo, che per esperienze professionali avevano vissuto il dramma delle "morti in culla", è rimasto indelebile il ricordo che il *C. botulinum*, per una disbiosi intestinale, produce la tossina botulinica responsabile della mortale "Sindrome da Botulismo infantile". E' così emerso per la prima volta, ma in maniera drammatica, che è indispensabile un equilibrio fra i diversi microrganismi che normalmente vivono nel GIT, dove svolgono un ruolo unitario ed essenziale non solo per i processi digestivi. Gli studi sul microbiota intestinale erano lontani da venire ma l'evento ha rappresentato, per chi scrive, un ammonimento in molta produzione scientifica che è seguita (Caramia G. 1983; Caramia G, Ruffini E. 1999; Caramia G, et al.2007.). Il divieto di dare il miele ai neonati è stato però un evento storico e un grande trauma a livello mondiale per tutte le culture.

1a – Il Miele nella Storia della Neonatologia e non solo

Gli antichi Sumeri, Accadi, Babilonesi, lo mettevano sulle labbra di neonati e lattanti come *“alimento utile per il corpo e simbolo di conoscenza”*. Nell’Antico Egitto era il *“cibo degli dei”*, utilizzato anche per guarire ferite, malattie di occhi, reni, e intestino mentre Omero chiama il miele *“fuso d’oro”*. Nella mitologia greca Zeus sarebbe stato nutrito con il *“miele della Ninfa Melissa”* e Pitagora (580 a.C. - 496 a.C.) suggeriva di mangiare miele con il pane così si sarebbero garantiti una vita lunga e sana mentre Aristotele (384 a.C.-322 a.C.) aveva ipotizzato l’origine *“celeste”* del miele.

Nella Bibbia è riportato: *“ la vergine partorirà un figlio, che mangerà panna e miele finché non imparerà a rigettare il male e a scegliere il bene”*. Nella cultura Romana il miele è stato usato per prevenire e curare molte malattie. Famosa è la frase del longevo imperatore Augusto sul segreto della sua lunga vita: *“miele dentro e olio fuori”* mentre il *“De arte coquinaria”* di Marco Gavio Apicio, è la fonte più ricca di informazioni sull’uso del miele in cucina.

Negli anni Trenta del secolo scorso, in Finlandia e Stati Uniti dei medici hanno pubblicato studi che dimostrano i benefici del miele e, durante la depressione degli Stati Uniti, è stato utilizzato per *“riportare alla vita neonati malnutriti”*.

Da quando il ciuccio è stato commercializzato, è stato dato ai lattanti che piangevano molto immerso nel miele per cui, negli anni ’40-60’ del secolo scorso, è stato indicato con l’appellativo di *“silenziatore”*.

A dispetto di tanta tradizione nel 1978, uno studio epidemiologico ha confermato la pericolosità del miele nel primo anno di vita per cui quello che per millenni è stato il *“cibo degli dei”* e, dopo il latte materno, l’alimento più adatto per i neonati, è improvvisamente diventato *“il bacio della morte”*. Tutto ciò è stato riportato in maniera coinvolgente, quasi 30 anni dopo, nel *“The Hive: The Story of the Honeybee and Us”* (Beatrice Dorothy 2005) e letto avidamente da chi, nell’espletare la professione, ha vissuto l’esperienza della morte in culla da *“Sindrome da Botulismo infantile”*.

2 - Microbiota intestinale ed evoluzione delle conoscenze

Secondo recenti indagini sui microrganismi dell’intestino è emerso che, nella costituzione del microbiota del neonato/lattante, è importante, dall’inizio della vita intrauterina, quello della madre. Si pensava che l’utero fosse sterile, ma alcuni scienziati sostengono che è qui che inizia il microbioma (Prince Al et al.; Willyard C.). Anche il meconio di neonati prematuri, nati da madri sane, conterrebbe un microbiota specifico. E’ però accettato da tutti che la trasmissione verticale, dalla madre al neonato e al bambino, di batteri, funghi quali Candida e Malassezia, e anche funghi benigni come gli *Saccharomyces boulardii*. Nonostante si pensi che il latte materno sia sterile, in realtà contiene un ricco microbiota formato da oltre 700 specie, dominato da stafilococchi, streptococchi e ricco di Actinobacteria, principalmente Bifidobatteri, che aumentano notevolmente, perché i Bifidobatteri, in particolare *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium breve*, si nutrono degli zuccheri contenuti nel latte materno, e batteri lattici che rappresentano una fonte importante per la colonizzazione e l’attecchimento del microbiota intestinale. Un tempo, in clinica prima della visita dei lattanti acuti, si dovevano vedere le feci delle 24 ore precedenti i cui pannoloni (non esistevano gli assorbenti) erano conservati in contenitori, uno per ogni singolo bambino, e nella grafica e diario giornaliero erano riportate, con dei simboli, le caratteristiche delle feci. Con il passare degli anni questa abitudine è in pratica scomparsa ma l’osservazione delle feci rappresentava la prima cosa da fare per un primo orientamento sullo stato di salute, in particolare dei lattanti con disturbi dell’alvo.

Nei primi 30 giorni di vita, nelle feci dei neonati allattati al seno, prevalgono i *Bifidobatteri spp* e Lattobacilli (in parte responsabili dell’odore acidulo), ed è ridotto il numero di *Clostridium difficile* e *E.Coli* (Pannaraj P, et al.). Nei neonati allattati con formula sono meno presenti i Bifidobatteri che sono sostituiti da Escherichia (ad es. *E. coli*), Clostridium (ad es. *C. difficile*), Bacteroides (ad es. *B. fragilis*) e Lactobacillus, fenomeno condizionato anche da vari fattori es. vita in città o in campagna, infezioni, terapie antibiotiche ecc.

Purtroppo, studi recenti hanno evidenziato che i bifidobatteri sono spesso assenti nel microbioma intestinale di neonati allattati al seno in alcune località. Questa mancanza di colonizzazione può essere dovuta o a particolari condizioni ambientali nel tratto gastrointestinale dei bambini non colonizzati, che impediscono la crescita dei bifidobatteri, o dal mancato apporto di nutrienti che possono favorire

l'acquisizione di tali specie batteriche. Bisognerà pertanto porre la massima attenzione sul ripetersi di tale fenomeno per prevenire danni certi alla salute di molti lattanti (Lewis ZT, Mills DA.).

I *Bifidobatteri spp* (consigliati in caso di disbiosi putrefattiva) e i *Lattobacilli* (consigliati in caso di disbiosi fermentativa, odore acido delle feci dell'allattato al seno), con notevoli differenze fra le varie specie, in rappresentano, in tutto l'arco della vita, i batteri benefici il cui sviluppo è favorito da un elevato consumo di verdure fresche, legumi, avena, crusca d'avena e una dieta ricca in carboidrati non glicemici (le cosiddette "Fibre alimentari" erbe e vegetali vari con basso Indice Glicemico [I. G.] da 5 a 35/100) ed anche frutta come ciliegie, mele, pere, albicocche (ma anche alimenti a basso I. G.: latte, yogurt, crostacei, pesce magro). A loro volta favoriscono il metabolismo saccarolitico e l'acidificazione del colon ascendente con ridotta solubilità degli acidi biliari e loro elevata escrezione con le feci. L'eliminazione degli acidi biliari determina anche un abbassamento del colesterolo in quanto deve essere utilizzato per la sintesi di nuovi acidi biliari. Con il passare dei mesi e il variare dell'alimentazione, la diversità microbica aumenta e la composizione del microbiota intestinale si avvicina a quella dell'adulto di 1.000 - 1.500 specie batteriche. Ogni soggetto però contiene solo 160 specie batteriche, tipiche di ogni individuo: poco studiati sono ancora i vari tipi di funghi, virus e anche protozoi (Thursby E, Juge N.). Il 92% dei batteri del GIT sono rappresentati da:

- Bacteroidetes (Gram negativi): oltre 20 generi tra cui *Bacteroides* che, dalla fermentazione dei carboidrati producono gli acidi grassi a catena corta (SCFA): acido acetico, butirrico e propionico;
- Firmicutes (Gram positivi): almeno 250 generi tra cui *Mycoplasma*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Sporobacter* e *Roseburia*). Il Genere *Clostridia* comprende oltre 220 Specie il 15% delle quali è patogeno e fra queste i più tristemente noti sono: il *C. Botulinum*, il *C. Difficilis*, il *C. perfringens*, e il *C. tetani*. In proporzioni assai minori sono presenti:
- Actinobacteria (Gram positivi): *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Eggerthella* e *Propionibacterium*;
- Cyanobacteria (Gram-negativi); Proteobacteria (Gram-negativi: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Helicobacter* e *Serratia*); Spirochaetes (Gram-negativi) e Verrucomicrobia (Gram-negativi)(<https://docplayer.it/61234914-Il-microbiota-intestinale.html>)

2a - Cieco e colon ascendente

Contengono oligo e polisaccaridi (5-20% dell'amido ingerito raggiunge il colon inalterato), fibre alimentari, residuo dietetico non digeribile, che vengono fermentati e producono zuccheri semplici, inulina, frutto-oligosaccaridi, polidestrosio, pectine, gomme, mucillagini, e delle emicellulose che:

- sono sostanze importanti sia per la nutrizione e lo stato di salute dell'intestino;
- riducono il pH e acidificano l'ambiente inibendo la flora putrefattiva e quindi la putrefazione;
- favoriscono lo sviluppo e la prevalenza di un microbiota saccarolitico (*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* e alcuni *Clostridium*);
- consentono, dall'età neonatale, lo sviluppo del tessuto linfoide intestinale (GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue) è determinante nell'evoluzione e sviluppo del sistema immunitario e nel permettere l'assorbimento di sostanze nutritive, senza che si verificano reazioni immunitarie nocive per l'ospite (tolleranza immunologica). Questo grazie anche alle Placche di Peyer che, sintetizzando le IgA secretorie, arrestano l'assorbimento di proteine estranee, prevengono la sensibilizzazione evidenziata dalle IgE, rendono inoffensivi microorganismi patogeni e, in parte, eventuali sostanze tossiche presenti negli alimenti;

- favoriscono attraverso il microbiota saccarolitico, la fermentazione e la produzione di acidi grassi a catena breve (SCFA) **acetato**, **butirrato** e **propionato** che a) concorrono ad acidificare il lume intestinale impedendo lo sviluppo di germi patogeni, b) rapidamente assorbiti e sono importanti per il fabbisogno energetico delle cellule muscolari e dei colonociti (soprattutto l'acido butirrico); c) hanno azione anti infiammatoria per cui vengono prospettate possibilità terapeutiche di patologie croniche dell'intestino: diarrea cronica, colite ulcerosa, morbo di Crohn.

Un microbiota non ottimale può determinare:

a) la **Sindrome del Colon Irritabile (IBS)**;

b) la **Malattia Infiammatoria Cronica dell'Intestino (IBD)**: a conferma di ciò, nell'IBD, vi è un calo dei batteri commensali, *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e un aumento dei batteri dannosi, come alcuni *Proteobacteria* e gli *Actinobacteria* e una disregolazione fra le cellule T regolatorie (Tregs), che controllano l'infiammazione, e le cellule T helper (Th) pro-infiammatorie (Shi et al.) con possibile evoluzione verso il **cancro**;

c) eccessiva putrefazione di proteine assunte con la dieta e giunte indigerite nel colon trasverso, che porta a formazione di **metaboliti potenzialmente tossici** quali **indolo e scatolo** (dal Triptofano, responsabili dell'odore di putrefatto delle feci, eliminati con le urine, l'indolo come indacano, sono espressione di disbiosi intestinale putrefattiva: sono cancerogeni), **fenoli**, ammine (mutagene e cancerogene), ammoniaca, idrogeno solforato e il frequente sviluppo di una candidosi;

d) un eccessivo aumento del bacillo ***Bilophila wadsworthia***, gram negativo anaerobico, secondario a eccessiva assunzione di carne, che riduce i solfiti, è associato a varie condizioni patologiche.

L'elevata incidenza di patologia infiammatoria e neoplastica del colon, che avviene, da vari decenni nelle popolazioni occidentali, sarebbe secondaria alla dieta povera di fibre e amidi complessi e ridotti SCFA.

2b - Colon trasverso e discendente

I carboidrati fermentabili si riducono progredendo verso il retto, fino all'esaurimento. L'attività delle proteasi di microbi proteolitici come Clostridi, Peptococchi e Bacteroides che idrolizzano le proteine ad amminoacidi e peptidi avviene principalmente nel colon discendente e aumentano: pH, putrefazione, gas endoluminali, ammoniaca, ammine, composti fenolici, indolo e scatolo e tioli già citati (Van der Beek et. al.).

Triptofano (TRP): è uno dei nostri otto/(nove) amminoacidi essenziali, è solo ingerito con gli alimenti proteici ed è importante nella sintesi proteica. Viene degradato in due distretti: quello epatico, in quantità modesta e per il 95% in quello periferico (cellule dendritiche, macrofagi, microglia, eosinofili, fibroblasti e cellule endoteliali). Un eccesso di TRP oltre a favorire un rapporto sbilanciato fra linfociti Th1 e Th2 a favore dei Th2, dal suo catabolismo derivano composti bioattivi pro-infiammatori, quali l'acido chinurenico (KA), la 3-idrossianinurenina (3-HK), l'acido 3-idrossiantranilico (3-HAA). Elevate concentrazioni di tali cataboliti nel siero sarebbero associate a diverse malattie cardiovascolari, aterosclerosi, ipertensione, malattie infiammatorie neuropsichiatriche e diabete, obesità e invecchiamento per cui sono in corso studi per inibire tali composti (Van der Leek et al.; Fujigaki H, et al; Song P, et al.).

Serotonina (5-HT): viene prodotta per il 90-95% nell'intestino sano, a partire dal triptofano e nel sistema nervoso centrale (SNC). Nell'intestino è sintetizzata da cellule enterocromaffine del colon e la forniscono alla mucosa del lume e da questa alle piastrine circolanti: influenza pertanto in modo significativo la fisiologia dell'ospite, modulando la funzione piastrinica (Yano JM, et al.). Attiva i riflessi peristaltici, regola la motilità gastrointestinale ed è anche un fattore di crescita neuronale di neuroni colinergici sottomucosi, e di crescita dell'epitelio della mucosa. Può stimolare la neurogenesi per il sistema nervoso enterico (SNE)

dell'adulto, promuove anche la neuroprotezione attraverso l'attivazione dei recettori 5-HT₄. E' stata però chiamata composto "spada e scudo" dell'intestino perché quella prodotta nella mucosa è pro-infiammatoria (la spada) e minaccia la sopravvivenza neuronale mentre quella neuronale è anti-infiammatoria (lo scudo) ed è neuroprotettiva per i neuroni enterici (Gershon MD.). Per quest'ultimo motivo è stato prodotto un composto (Prucalopride) antagonista del 5-HT₄ che ha tutte le premesse per essere una valida terapia per le malattie infiammatorie intestinali (Bianco F, et al.).

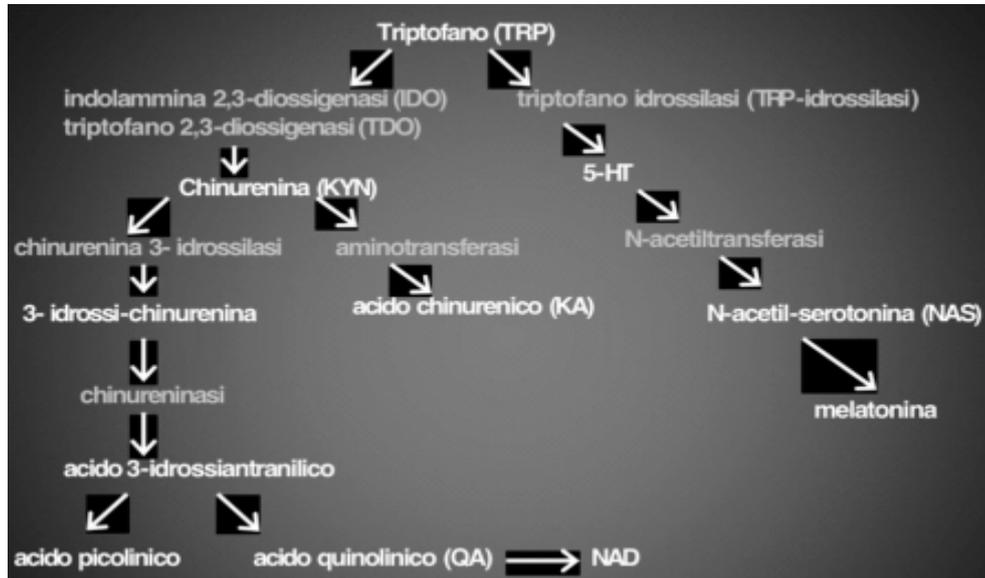


Fig. 6 : Da Marazziti D et al. (2018)

Niacina: o vitamina B3 o vitamina PP (Pellagra Preventive). Con tale termine s'intendono due molecole simili tra loro: l'acido nicotico (la niacina propriamente detta) e la nicotinammide (presente negli alimenti di origine animale). E' il componente di due coenzimi, il NAD (nicotinammide adenina dinucleotide) e il NADP (nicotinammide adenina dinucleotidofosfato) fondamentali nelle reazioni di ossido riduzione nel nostro metabolismo. Partecipano a numerose reazioni di ossidoriduzione, nella sintesi di acidi grassi e di aminoacidi. La niacina è essenziale per il regolare funzionamento del sistema nervoso, migliora lo stress psichico, la memoria, l'ansia. La niacina può venire sintetizzata dal triptofano sia dai batteri dell'intestino, sia nei tessuti. E' abbondante anche nella carne bianca (specie il tacchino) e rossa (vitello), pesce (acciughe, sarde, tonno, salmone, pesce spada), arachidi, crusca, latte e formaggio. E' molto stabile e non viene degradata da ossigeno, calore e luce.

2c – Disbiosi intestinale

Il microbiota intestinale, deve mantenere l'integrità della mucosa intestinale, ma è continuamente influenzato, (dalle prime ore della vita) da: fattori genetici, qualità e quantità dei cibi, stile di vita, stress fisici e psichici, situazioni climatiche, infezioni intestinali, farmaci, in particolare antibiotici, prebiotici e probiotici, condizioni fisiologiche o meno della mucosa intestinale e del sistema immunitario (Tomasello G.). Il primo evento eclatante di una disbiosi, secondaria all'ingestione di spore o del bacillo *Clostridium botulinum* neurotossigeno, è emerso nel 1976, per l'avvelenamento da neurotossina botulinica con "morte in culla" di un lattante per il quale poi la diagnosi fu di "Sindrome da botulismo infantile"

Oggi la Spondilite Anchilosante (AS), è associata alle malattie autoimmuni con infiammazione cronica ossea-tendinea. Infatti la disbiosi intestinale determinerebbe una alterazione delle proteine della parete del

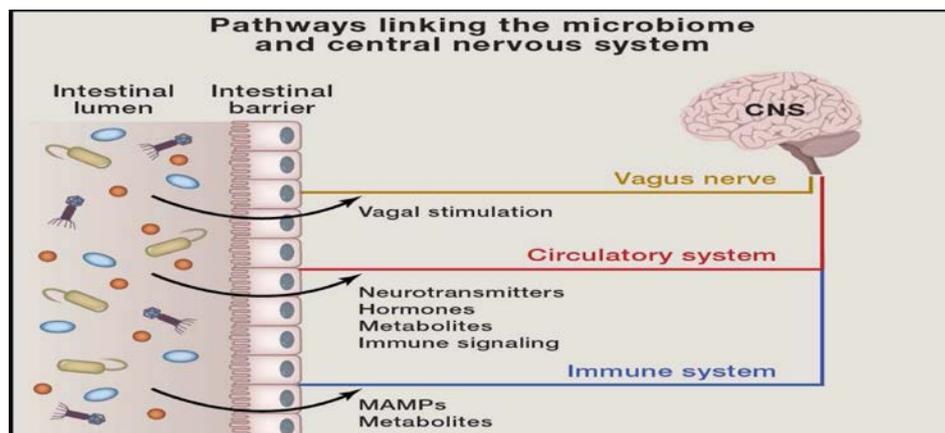
Colon che, passate in circolo e non venendo riconosciute dal sistema immunitario, scateneranno una vera e propria malattia autoimmune. Anche una minore produzione di butirato, riducendo le difese immunitarie, favorirebbe un'abbondante produzione di interleuchina-15 (IL-15) pro infiammatoria che sembra avere un ruolo nella patogenesi di alcune malattie intestinali e, in particolare della **Malattia Infiammatoria Cronica dell'Intestino (IBD)**. Anche infezioni in altre parti dell'organismo quali **infezioni vaginali, respiratorie** e persino **dentali** sono imputate ad alterazioni del microbiota intestinale (Meisel M.).

3 - Il nostro secondo cervello

L'intestino, con circa 5 milioni di villi ondeggianti nel suo interno, ci offre una superficie di assorbimento di circa 250-300 metri quadrati: quasi un campo da tennis. E' stato considerato sempre un apparato importante per la nutrizione, la crescita e il mantenimento della nostra salute fisica.

Da tempo però è emerso che nell'intestino si trova, oltre ad una parte significativa del nostro sistema immunitario, anche un sistema nervoso enterico (SNE) con 100 milioni di neuroni, un decimo di quelli del cervello e un numero pari a quelli del midollo spinale. Produce inoltre neurotrasmettitori, ormoni, oppiacei, antidolorifici ed il 90% della dopamina (precursore della noradrenalina, inibisce strutture extrapiramidali).

Il SNE consiste di due plessi nervosi, mioenterico e submucoso, con neuroni motori e sensoriali che si connettono tra loro per scambiare dati ed interagire come avviene nel cervello e nel midollo. Inviano quindi informazioni ai gangli prevertebrali che le raccolgono e le trasmettono al SNC ricevendone adeguate risposte, sia attraverso il nervo vago, via d'informazioni bidirezionale, sia con il sangue attraverso ormoni e metaboliti dell'asse intestino cervello (Fig.) (Forsythe P. et al.; Sampson TR, e Mazmanian SK.).



Lume intestinale – Barriera – Vie di comunicazione – SNC (Sampson TR, Mazmanian SK.)

- 1) "Cross talk" fra SNE e SNC attraverso N.Vago; 2) "Cross talk" attraverso la circolazione fra le varie sostanze e il SNC ; 3) Composti molecolari dei microbi e i metaboliti del microbioma comunicano con SNC

Tutto ciò che modifica ed altera l'omeostasi di queste interazioni nel microbiota, infezioni intestinali, stress e traumi fisici ma anche emotivi e psichici che determinano paura, malessere, angoscia, concorrono a modificare la flora intestinale, causare turbe della peristalsi, disbiosi, infiammazione gastrointestinale fino a condizioni patologiche e sindromi autoimmuni, neurologiche ecc. (Muller PA et al.; Wehner S. e Engel DR.). Batteri del microbiota intestinale promuovono inoltre, dal triptofano, sia la biosintesi della serotonina (ormone della felicità) sia della melatonina (ormone regolatore del ritmo veglia-sonno) e diversi altri ormoni. La serotonina viene prodotta anche da stimoli esterni, quali l'assunzione di cibo, notizie, emozioni,

abitudini gratificanti ed input interni ed è coinvolta in numerose altre importanti funzioni biologiche quali: desiderio sessuale, senso di fame/sazietà, umore: rappresenta quindi il neurotrasmettitore del benessere. Un livello di serotonina basso comporta pertanto disturbi dell'umore, favorisce o accentua l'ansia, stati depressivi, problemi di natura sessuale, insonnia ecc.

Controlla anche l'appetito e il comportamento alimentare, determinando una precoce comparsa del senso di sazietà. Gli zuccheri nel sangue aiutano la serotonina a superare la barriera ematoencefalica e a lanciare così il suo messaggio di sazietà, calma e benessere emotivo. E' la molecola del "buonumore" (Marazziti D, Stahl SM) che conferma il cross talk fra secondo e primo cervello.

Un tempo, molto romanticamente, si riteneva che fosse il cuore la "casa nobile dei nostri affetti", delle nostre emozioni, dei nostri sentimenti. In realtà, per quanto il concetto possa apparire inadeguato, è nel tessuto neuronale enterico dell'intestino, con il suo sgradevole contenuto, la casa della sensibilità emozionale e, senza input dal cervello o dal midollo spinale, segnala ed elabora emozioni, gioie e dolori da ricordare, sensazioni vissute autonomamente dal sistema nervoso centrale (Margolis KG, et al.). È il solo organo a contenere un SNE in grado di mediare i riflessi in completa assenza di input dal cervello o dal midollo spinale per cui è più intellettuale del cuore e con una "reattività emozionale" superiore.

Ansia e tensioni si accumulano proprio sull'addome, che spesso ce lo ricorda gonfiandosi o, peggio ancora, determinando bruciori di stomaco, ulcere gastroduodenali, colite ecc. Sono proprio disturbi e vere malattie causate da emozioni forti, conflitti emotivi, stress, traumi psichici che modificano secreti, pH ed equilibrio fisiologico del microbiota intestinale nei quali, mediatori - co-attori, sono i batteri. Il SNE con il contributo della serotonina (5-HT) coordina quindi aspetti emozionali ed immunologici che, anche attraverso il nervo vago, giungono al sistema nervoso centrale modificando i nostri comportamenti. L'intestino è, con il SNE, anche il nostro non meno rispettabile ed importante "Secondo Cervello" (Margolis KG, et al.).

3a - Attualità del nostro "Secondo Cervello"

Fino a poco tempo fa si riteneva che la neurogenesi fosse impossibile e quindi assente nonostante il riscontro di perdite di cellule neuronali nei gangli enterici dell'intestino tenue adulto che però non diminuivano di numero ma rimanevano invariate.

Recentemente è stato dimostrato che l'omeostasi neuronale è mantenuta da nuovi neuroni che si formano all'interno dei gangli enterici da una Cellula Precursore Neurale Enterica (ENPC) (Kulkarni S et al.). La neurogenesi nell'adulto al di fuori del SNC può però essere anche espressione della vulnerabilità del SNE con possibile insorgenza di patologie quali ad es. l'acalasia dell'esofago nella quale, per un danno post infettivo, degenerativo o autoimmune del plesso mioenterico (di Auerbach) dell'esofago inferiore vi è una perdita progressiva della peristalsi esofagea, incapacità di rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, al confine tra esofago e stomaco, e ristagno persistenze di cibo. La capacità di identificare la cellula ENPC adulta permetterà pertanto di comprendere la patogenesi delle malattie neuromuscolari enteriche e il possibile sviluppo di nuove terapie rigenerative (Kulkarni S et al.).

4 - Autismo e Disturbo dello Spettro Autistico

L'autismo è un grave disturbo dello sviluppo evolutivo neuro-psico-comportamentale, ad insorgenza sotto i 3 anni di età, descritto da Asperger nel 1938 e da Kanner nel 1943, che appartiene, con le sindromi di Asperger e di Rett, ai disturbi dello spettro autismo (ASD) (Lyons V, Fitzgerald M.; Volkmar FR, et al.; Paris

P.). Da un punto di vista clinico, l'autismo si potrebbe caratterizzare, molto sinteticamente e dalla primissima infanzia, in una triade di disturbi che interessano:

- **1° DIFFICOLTÀ/qualità della comunicazione**

la comunicazione, lo scambio di informazioni tra due o più soggetti, è pre-verbale e inizia mentre il bambino succhia il latte al seno o biberon. Se l'inizio è precoce, il lattante con tratti autistici a 5 - 6 mesi di vita non guarda negli occhi la madre o la persona che lo accudisce, non accenna a sorridere, **manca la comunicazione preverbale** con l'oggetto della diade (interazione sociale gratificante fra due). Più tardi non rivolge lo sguardo alle persone, **evita il contatto con gli occhi**, non sorride.



Lattante di 6 - 7 mesi: con gli occhi *“parla vivacemente e amorevolmente con la mamma”* e accenna alla *“lallazione”*: *“Interazione sociale gratificante a due = Diade”*

La **Lallazione**: inizia di solito a 5 – 6 mesi di vita (varia tra 4 - 10 mesi) e precede il linguaggio. Il bambino comunica con gli occhi e, con la bocca, gratificata dal latte che seda anche la fame, inizia la lallazione. Il lattante con tratti autistici non condivide quindi l'esperienza soggettiva, i suoi stati affettivi, la sua attenzione, le sue intenzioni, con quelli di un'altra persona, la MAMMA: è di conseguenza alquanto assente con modeste interazioni e il linguaggio è ritardato o assente per l'età;

- **2° DIFFICOLTÀ nella socializzazione/interazione sociale**

A 12 mesi, il bambino con tratti autistici non inizia a comprendere il significato delle parole e a tentare di utilizzarle per comunicare: primo vocabolario. Può riguardare non solo la parte verbale, come le richieste o la risposta a richieste, ma anche comportamenti non verbali come il guardare negli occhi, il saluto o altri gesti.

A 15-18 mesi, in genere non raggiunge un vocabolario di circa 20-30 parole;

- **3° DIFFICOLTÀ interessi limitati e/o nei comportamenti e/o attività**

A: alterazioni sensoriali: a 12-15 mesi il bambino presenta interessi limitati e/o ritardati a stimoli circostanti, scarso interesse alla vita attorno a lui, non risponde se chiamato, non partecipa al gioco, non guarda la televisione, non guarda in faccia e negli occhi;

B: alterazioni comportamento: comportamenti motori stereotipati e ripetitivi, come il battere le mani, o vocali, come la ripetizione continua di una stessa sillaba, parola o frase; si concentra su piccoli oggetti, non risponde se chiamato, presenta quindi comportamenti limitati e ripetitivi e reagisce male ai rumori improvvisi. Questi ultimi disturbi, con l'espressione della faccia, sono quelli che appaiono subito evidenti in una società che rifiuta le anomalie comportamentali.

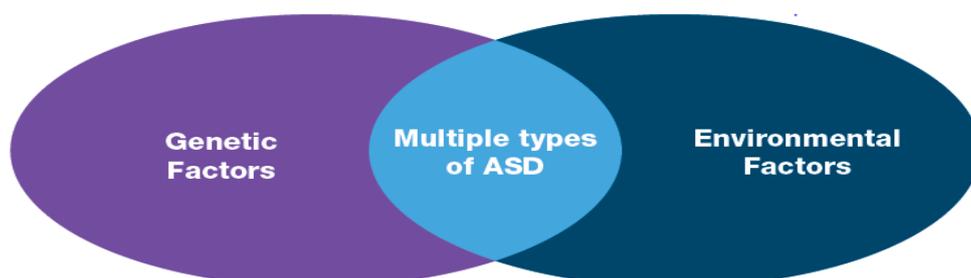
Salvo dei possibili casi di autismo ad inizio tardivo, dopo uno sviluppo apparentemente normale fino a 4 anni, il sospetto ed la diagnosi clinica può essere fatta entro l'anno. A volte sono presenti sintomi gastro intestinali, espressione di un alterato microbiota, convulsioni o comportamenti autolesionistici (Poling JS, et al.; McElhanon BO et al.; Luna RA, et al.; Rose DR, et al.).

4a - Inspiegabile e grave Disagio Giovanile

In tutto il mondo economicamente più evoluto, da qualche decennio si sta assistendo al significativo aumento di un *"disagio giovanile"* con una serie di condizioni patologiche, un tempo rare se non sconosciute. In base ai dati forniti dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) e dalla Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, negli ultimi 10-20 anni il numero di pazienti seguiti dai servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza è quasi raddoppiato (oltre 5% di nuove richieste all'anno dal 2004 ad oggi). I disturbi possono iniziare a manifestarsi all'età di circa otto anni per cui un bambino o adolescente su cinque ha un disturbo neuropsichico, dall'anoressia alla bulimia, da disordini alimentari più difficili da interpretare, come la disfagia, cioè la difficoltà a deglutire, all'alimentazione selettiva e/o disturbo emotivo con l'avversione per certi cibi, alla sindrome da alimentazione incontrollata (o Binge Eating Disorder) al disturbo del comportamento alimentare, solo di recente descritto in modo chiaro ed esaustivo, caratterizzato da grandi abbuffate, in modo veloce e vorace, fino a completa sazietà, dall'insoddisfazione per il proprio corpo, alla scarsa autostima e agli episodi di autolesionismo, come farsi dei tagli sulle braccia, manifestazioni secondarie ad un gioco esplosivo sul web con il nome di "Blue whale o Balena blu", e compiere una serie di gesti al limite, come camminare sui binari in prossimità dell'arrivo di treni, da immortalare con delle fotografie per condividerle online con qualche amico, fino all'ultima prova: togliersi la vita (Mukhra R, et al.).

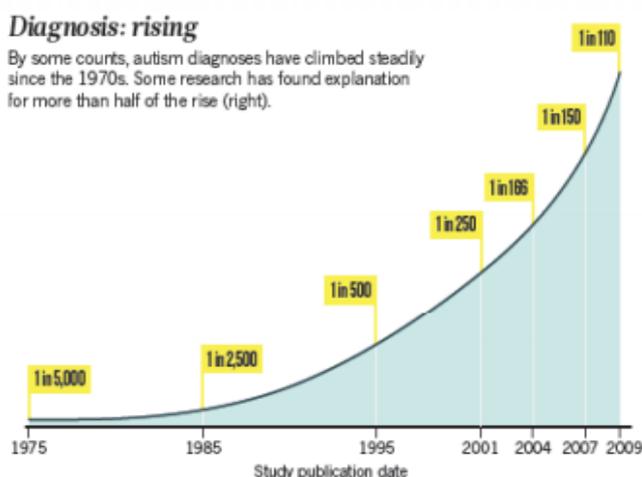
Secondo recenti indagini, in Italia sarebbero due milioni i giovani affetti da questi disturbi che, nel 40 per cento dei casi, si aggravano tra i 15 e i 19 anni mentre nel 63 per cento dei casi, si associano a patologie psichiatriche come ansia, depressione e attacchi di panico. Purtroppo solo il 10 per cento chiede aiuto o parla con i genitori di questi disagi dai quali, con precisi aiuti, è possibile uscirne, anche se a fatica.

Premesso che i geni dell'uomo non possono essere cambiati e non sono cambiati negli ultimi 40 anni, è assolutamente fuori luogo chiamare in causa, come unici fattori eziologici dell'AD, e degli inusuali aspetti clinici ora citati, le sole anomalie genetiche anche perché molte persone che non presentano sintomi dello spettro autistico e sono perfettamente sane, hanno le stesse mutazioni spesso riscontrate nei soggetti affetti da autismo.



Riconoscendo però l'importanza della genetica, come fattore predisponente, ugualmente importanti sembrano essere i molteplici fattori epigenetici prenatali, **soprattutto quando si sommano**, riguardanti l'età dei genitori (in particolare l'età paterna), la salute fisica e mentale della madre (e la storia psichiatrica familiare), luoghi di vita stressanti, problemi finanziari e solitudine, lo stato socio economico della famiglia, esposizione della madre ad alcune sostanze chimiche come pesticidi, inquinanti dell'aria e dell'acqua, metalli pesanti, fumo ed alcool, tipo e quantità di alimenti, assunzione di farmaci, carenza di acido folico, di vitamina D importanti in processi biologici come la riparazione del DNA e la sua qualità antinfiammatoria sul tessuto cerebrale, carenza di omega-3, i molteplici fattori di rischio perinatali, es. il taglio cesareo, prematurità, complicazioni materne e post natali es. basso peso neonatale, infezioni, meningiti, ecc., che possono condizionare l'espressione di vari geni, e dar luogo a molteplici quadri clinici (Kinney DK., et al.; Karimi P, et al.; Kinney DK, et al.; Hamza M, et al.; Siu MT, Weksberg R.; Saeliw T, et al.) (Fig.).

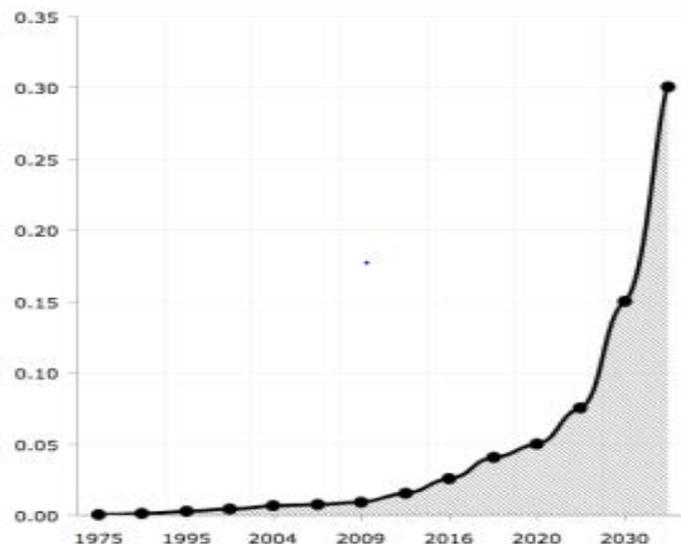
Prevalenza



- Negli ultimi anni si è assistito a un incremento della prevalenza dei disturbi dello spettro autistico
- L'incremento di prevalenza è stato così marcato da aver fatto parlare di una "epidemia" di autismo

Drammatico aumento dell'autismo da far parlare di una "epidemia di autismo"

Se un tale aumento progredirà per i prossimi 15-30 anni, la nostra Società andrà in una grave crisi.



Proiezione della Prevalenza fino al 2045, in base al trend costante di raddoppio ogni 5 anni. In accordo con altre previsioni statistiche, si arriva a circa il 30 - 35% di bambini autistici fra 2030/2045 (Lucarelli D. 2018).

5 - Epigenetica

Dopo il completamento del genoma, è emerso chiaramente che quello che noi siamo, non dipende solo ed esclusivamente dal nostro patrimonio genetico, ereditato dai nostri genitori, ma da un insieme di fattori esterni ed ambientali che influenzano il modo in cui il nostro DNA, si esprime.

Tutto ciò richiama alla mente anche il concetto di *imprinting* nel comportamento delle oche, della fine degli anni 1930, di Konrad Lorenz (1903 –1989), padre dell’ambientalismo e premio Nobel nel 1973 per la medicina e la fisiologia, e viene oggi imputato alla drammatica trasformazione dell’ambiente e dello stile di vita, responsabili del “*programming*” soprattutto in epoca embrionale-fetale (concetto introdotto alla fine degli anni 1980), ma non solo. L’alimentazione in tale ambito, è infatti un fattore ambientale di massima importanza, ed anche più studiato, e molte prove evidenziano che alcuni alimenti possono intervenire, come fattore epigenetico, nella genesi ma anche nella prevenzione e terapia di varie patologie.

Un esempio, noto a tutti, di quanto possa influire il modo di alimentarsi sulla manifestazione genetica è fornito dalle api. Allo stato larvale, l'ape diventata regina dell'alveare, possiede lo stesso corredo genetico e fenotipico delle api operaie. La differenza è che le larve nutrite con pappa reale, secreta dalle ghiandole ipofaringee e mascellari delle api operaie, solo per i primi tre giorni di età, diventano api operaie mentre l'ape regina è nutrita con pappa reale per tutta la vita larvale. Questa differente alimentazione, anche secondo la teoria più recente, è il fattore che attiva il gene della fertilità e rende fecondabili le api che saranno regine dopo essere fecondate. Saranno invece regine vergini se non saranno fecondate. L'alimento pappa reale è pertanto il fattore epigenetico che attiva il gene della fertilità e le rende fecondabili e quindi possibili api regine (Mao W, et al.; Caramia G.2015).

Esempi di alimenti come fattori epigenetici nutrizionali, emergono nei difetti del tubo neurale (spina bifida, anencefalia) determinati da un’insufficiente apporto di acido folico (contenuto in tutte verdure fresche a foglia verde) prima e durante la gravidanza e la vita fetale. La possibilità di modificare la trascrizione genica con alimenti ricchi in acido folico è pertanto, un fattore di estrema importanza epigenetica durante le fasi dello sviluppo del feto, per prevenire gravi effetti dannosi.

5a - Epigenetica ed eredità epigenetica transgenerazionale

L'epigenetica transgenerazionale è quella parte dell'epigenetica che studia le modificazioni ereditate che intervengono sull'espressione genica, influenzando il fenotipo della prole, che è determinato non tanto dal genotipo ereditato dai genitori ma dalla sovrapposizione al loro genotipo di una "impronta", una specie di "imprinting", determinato dall'ambiente, che però va a modificare l'espressione dei geni della prole e anche il loro comportamento funzionale (es. Silenziamento genico; inattivazione cromosoma X, ecc.).

Queste modifiche, dette epimutazioni, possono trasmettersi a generazioni successive attraverso le divisioni cellulari, senza tuttavia che sequenze di DNA siano mutate. Sono quindi fattori non-genomici che provocano una diversa espressione dei geni dell'organismo.

Il comportamento alimentare nutrizionale materno durante la gravidanza può ad esempio alterare il fenotipo metabolico della prole mediante la regolazione epigenetica di specifici geni che può essere trasmesso anche alle generazioni successive.

Le caratteristiche epigenetiche, da noi acquisite senza alcuna modifica del nostro DNA, possono essere vantaggiose o dannose per l'organismo, possono essere trasmesse alle generazioni successive dando luogo a quella che è indicata come ereditarietà transgenerazionale epigenetica. E' pertanto possibile vedere l'effetto di un cambiamento epigenetico sulle generazioni successive, come se ci fosse un altro sistema che trasmette dati alle generazioni successive e che dipende dalla regolazione epigenetica (Skinner MK. 2015).

Nell'uomo un classico e ben noto esempio di questo meccanismo si è verificato in seguito al cosiddetto "inverno della fame olandese" del 1944, quando l'esercito tedesco ridusse drasticamente le razioni di cibo alla popolazione dei Paesi Bassi occupati. La scarsità di nutrienti sulle donne in gravidanza ha avuto una serie di effetti sulla generazione che è seguita, dando luogo a molti casi di obesità, diabete, malattie degenerative. Gli effetti transgenerazionali di tale carestia hanno però colpito anche la seconda generazione, cioè i nipoti delle donne in gravidanza durante l'inverno del 1944.

Da quanto ora riportato, appare evidente che, contrariamente a quanto da sempre ritenuto, non solo quello che è scritto nei geni nel nostro DNA viene trasmesso alle generazioni successive. Vengono anche trasmesse informazioni che derivano da un'azione/regolazione epigenetica cioè dall'ambiente esterno, sociale ed alimentare, dall'inquinamento dell'aria, dell'acqua, dagli alcolici, ed anche da quello interno fatto di pensieri, emozioni (quindi la nostra mente) azioni e reazioni, senza dimenticare i molti composti chimici.

Le gravi alterazioni dei sistemi biologici, determinate dai molti prodotti chimici che l'industria ha immesso, in tutti gli ambiti della vita, produttiva, sociale e domestica, rappresentati da plastiche (Bisfenolo A) ftalati (anche nei cosmetici), interferenti endocrini/obesogeni, detersivi, vernici, diossine, prodotti di scarico di inceneritori, idrocarburi aromatici delle nostre macchine, pesticidi ecc., in gran parte prodotti del progresso degli ultimi 90-100 anni, e immessi quotidianamente nell'aria, nell'acqua e nei terreni, non hanno solo un'azione tossica a tessuti ed apparati (<http://www.worldometers.info/view/toxchem/>).

Con il loro persistere possono alterare sistemi metabolici, neuroendocrini, immunitari, ed innescare una modulazione epigenetica dannosa con possibili effetti transgenerazionali come è evidente da ampi studi sugli animali (Burgio E. et al.; Street ME, et al.).

I fattori epigenetici trasmessi possono essere rilevati solo da indagini epidemiologiche. Questo permetterà alla medicina, ed in particolare alla pediatria dell'imminente futuro, la medicina preventiva dell'adulto, non solo di mettere in atto azioni preventive ma anche terapie che possono bloccare il loro estrinsecarsi come ad es. obesità, diabete, patologie degenerative ecc., derivate da un imprinting epigenetico (Burgio E. et al.).