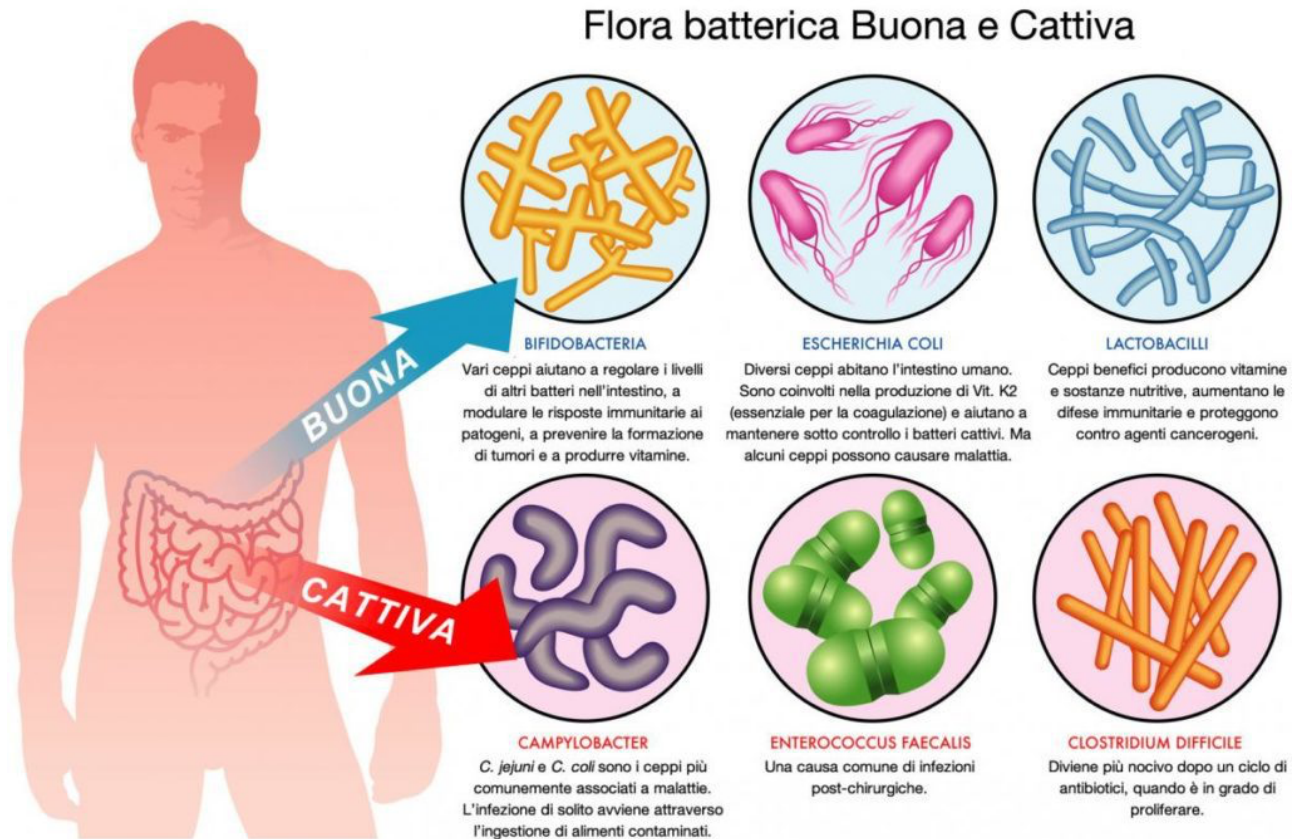


Dieta, Microbiota e Sclerosi Multipla

Negli ultimi anni si è accumulata una serie di evidenze sperimentali che dimostrano un possibile ruolo dell'alimentazione e della flora batterica intestinale, denominata microbiota, nell'insorgenza e nello sviluppo della sclerosi multipla. Tale ipotesi, se confermata da ulteriori studi, potrebbe aprire la strada a nuovi e più specifici trattamenti.



La flora batterica intestinale o microbiota è rappresentata da miliardi di microrganismi, di diverse specie e generi, che popolano le superfici del sistema gastroenterico, in uno stato di simbiosi, ovvero di convivenza e interazione, con reciproco vantaggio sia per l'organismo umano sia per le diverse specie di batteri presenti all'interno dell'intestino, a partire dalla nascita e dall'allattamento. La mucosa intestinale, con il suo microbiota composto prevalentemente da batteri, tra cui predominano specie denominate Firmicutes e Bacteroides, rappresenta un'ampia superficie di contatto tra l'organismo e l'ambiente esterno, fornendo uno stimolo continuo per il sistema immunitario e influenzandone le risposte specifiche; nel contempo l'organismo stabilisce una condizione di tolleranza cosiddetta immunologica nei confronti dei microrganismi ospiti, che ne impedisce l'eliminazione. È stato dimostrato che il sistema immunitario dell'uomo viene "educato" a livello intestinale e di conseguenza qualsiasi variazione che alteri l'immunità a livello intestinale è in grado di influenzare la funzione di organi e tessuti anche lontani, sino allo sviluppo di patologie che possono colpire non soltanto il sistema gastroenterico (ad es., malattia di Crohn), ma anche il sistema nervoso centrale e periferico (polineuropatie infiammatorie), il pancreas (diabete mellito di tipo 1) o le articolazioni (artrite reumatoide). Questa attività sul sistema immunitario da parte della flora batterica intestinale si esplica attraverso il continuo stimolo alla differenziazione e proliferazione di cellule linfocitarie ad azione regolatoria (denominate Treg), in grado di difenderci dagli agenti patogeni esterni o dallo sviluppo di malattie autoimmuni.

I microrganismi colonizzatori della mucosa intestinale soddisfano anche alcuni passaggi metabolici necessari all'individuo, come la sintesi di numerose vitamine (acido folico, vitamina K, vitamine del gruppo B), alcune funzioni digestive (ad es., la digestione degli zuccheri complessi e delle proteine) e la modulazione della biodisponibilità di alcuni farmaci. La flora batterica intestinale si modifica costantemente nel corso della vita dell'individuo, a partire dalla nascita e sino all'adolescenza; è influenzata da numerosi fattori quali dieta, farmaci (soprattutto antibiotici) e stress e favorisce, a livello intestinale, un ambiente antinfiammatorio e protettivo, in grado di inibire la crescita di microrganismi patogeni, causa di diverse malattie. Gli studi sugli animali, in cui attraverso l'inoculazione di derivati della mielina è possibile sviluppare una malattia che assomiglia molto alla sclerosi multipla ed è chiamata encefalomielite allergica autoimmune (EAE), hanno dimostrato un possibile ruolo del microbiota intestinale nello sviluppo della malattia sperimentale; sono stati infatti osservati una ridotta gravità o un esordio più tardivo di EAE nei topi cresciuti in assenza di microflora intestinale, e il ritorno alla suscettibilità allo sviluppo della stessa, dopo il ripopolamento dell'intestino con diverse specie di microrganismi. La presenza della flora batterica intestinale è pertanto un prerequisito necessario per lo sviluppo dell'EAE e probabilmente anche per la sclerosi multipla. Inoltre, la sterilizzazione della flora batterica attraverso la massiccia somministrazione di antibiotici si è dimostrata in grado di ridurre la gravità dell'EAE, attraverso la riduzione della concentrazione ematica e cerebrale di sostanze denominate citochine in grado di favorire i processi infiammatori (in particolare interleuchina-17 e interferone gamma) e cellule linfocitarie capaci di distruggere la mielina all'interno del sistema nervoso centrale, denominate Th17.

In condizioni di alterazioni dell'interazione tra batteri intestinali e organismo ospite, chiamate **disbiosi**, causate ad esempio dalla modificazione selettiva di determinati microrganismi, con sopravvento di alcuni batteri patogeni, potrebbero instaurarsi condizioni favorevoli allo sviluppo di diverse malattie, tra cui la sclerosi multipla. È stato dimostrato che alcuni batteri dall'aspetto filamentoso, appartenenti alla specie dei "batteri filamentosi segmentati", sarebbero in grado di stimolare la proliferazione di cellule linfocitarie ad azione favorente l'infiammazione come le Th17, a livello sia ematico sia cerebrale, e così favorire lo sviluppo della sclerosi multipla; diversamente, altre specie batteriche appartenenti alla famiglia dei Bacteroides fragilis favorirebbero la proliferazione di cellule ad azione regolatoria, in grado di bloccare i processi infiammatori e impedire lo sviluppo della malattia, chiamate Treg. Queste osservazioni sono tanto più importanti se consideriamo che i linfociti Th17 sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e provocare, nei modelli animali di sclerosi multipla, il danno della mielina; inoltre le citochine da essi prodotte sono presenti in grande quantità nelle placche di demielinizzazione dei pazienti affetti da sclerosi multipla.

Uno studio più recente ha analizzato la flora batterica intestinale di pazienti con sclerosi multipla in fase di ricaduta clinica di malattia, dimostrando una riduzione intestinale di batteri appartenenti alla specie Prevotella (in grado di determinare una riduzione della formazione di cellule infiammatorie Th17) e la presenza di due diversi ceppi di Streptococco (Streptococcus oralis e Streptococcus mitis), che solitamente risiedono nella cavità orale e possono favorire lo sviluppo di infiammazione.

Lo studio sulle possibili relazioni tra microbiota e sclerosi multipla, campo nuovo ma in rapida espansione, non è importante solo per la comprensione dei meccanismi responsabili dell'insorgenza e dello sviluppo della malattia, ma potrebbe anche aprire la strada a nuovi trattamenti, attraverso la modificazione della composizione della flora batterica intestinale con l'utilizzo di probiotici, ovvero di integratori alimentari a base di microrganismi vivi ad azione antinfiammatoria e protettiva. I probiotici, somministrati per via orale in quantità adeguate, impedirebbero il propagarsi della cascata

di eventi infiammatori responsabili dei processi di demielinizzazione e degenerazione cellulare alla base della malattia. Alcuni di questi prodotti contengono diverse specie di Lactobacilli, che in uno studio si sono dimostrati in grado di prevenire malattie autoimmuni come il diabete di tipo 1 e, quindi, potenzialmente utili per il trattamento della sclerosi multipla. Altri probiotici con effetto terapeutico sono quelli contenenti ceppi del genere Clostridia, capaci di favorire la proliferazione di linfociti ad attività regolatoria.

È importante, d'altra parte, mantenere una corretta alimentazione al fine di favorire il metabolismo e lo sviluppo delle specie batteriche sopracitate. La dieta infatti è in grado di influenzare la composizione della flora batterica intestinale e indirettamente favorire lo sviluppo di malattie infiammatorie autoimmuni come la sclerosi multipla. Una delle ipotesi più recenti suggerisce che la globalizzazione della dieta di tipo occidentale, ricca di grassi e zuccheri e povera in fibre, potrebbe essere la causa dell'aumento di frequenza delle malattie autoimmuni e, della sclerosi multipla in particolare, soprattutto nei Paesi in cui negli ultimi anni si è assistito a un aumento considerevole dei casi di malattia, come nelle nazioni asiatiche. In Giappone, per esempio, i casi di sclerosi multipla sono aumentati drasticamente tra i nati dopo il 1960, nel momento in cui le abitudini dietetiche della popolazione si sono per così dire "occidentalizzate" e da una dieta a base di pesce e vegetali si è passati a un'alimentazione ricca di carne e bevande zuccherate. Vi sono ormai numerose evidenze scientifiche che dimostrerebbero come una dieta ricca di grassi e zuccheri raffinati e povera in fibre possa modificare la flora batterica intestinale e favorire lo sviluppo di uno stato infiammatorio cronico favorente l'autoimmunità. Bambini cresciuti in Paesi poveri con diete prevalenti di fibre e con pochi grassi animali hanno una flora batterica completamente differente da quella di bambini cresciuti nei Paesi occidentali. Alcune specie di batteri appartenenti al genere Prevotella, che favoriscono lo sviluppo di un ambiente intestinale sano, sono praticamente assenti nella flora batterica intestinale di bambini che seguono una dieta occidentale. Naturalmente anche l'uso indiscriminato di antibiotici può alterare sensibilmente la composizione della flora batterica intestinale e predisporre allo sviluppo di malattie infiammatorie come la sclerosi multipla.

Stanno diventando sempre più numerosi i dati sulla capacità di alcune sostanze nutritive di modificare la flora batterica intestinale con effetti benefici sull'organismo, come ad esempio gli acidi grassi polinsaturi omega-3, contenuti nei pesci, nell'olio d'oliva e nella frutta secca, che favoriscono a livello intestinale la proliferazione di microrganismi batterici capaci di produrre sostanze ad azione antinfiammatoria.

Conclusioni

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze sperimentali che hanno dimostrato il ruolo dell'alimentazione e dei microrganismi a contatto con la mucosa dell'intestino nell'insorgenza e nello sviluppo della sclerosi multipla. Nell'intestino delle persone con sclerosi multipla recidivante-remittente, durante le fasi che precedono la riattivazione della malattia, si osserva un'alterazione della flora batterica (microbiota) in grado di favorire la proliferazione di cellule linfocitarie ad azione infiammatoria che, dopo aver attraversato la barriera emato-encefalica e raggiunto il sistema nervoso centrale, sono in grado di innescare tutta quella serie di eventi infiammatori a cascata, che esitano nella distruzione del rivestimento mielinico delle cellule nervose tipico della malattia.

Consigli Pratici

Sulla base di quanto appreso finora, è possibile pensare di ridurre l'insorgenza di ricadute cliniche di malattie nei pazienti affetti da sclerosi multipla attraverso interventi terapeutici in grado di modificare la flora batterica intestinale, in maniera da favorire lo sviluppo di microrganismi "buoni" con azione antinfiammatoria. Come già detto, si è dimostrato come una dieta di tipo occidentale, ricca di carne rossa, zuccheri raffinati e povera in fibre si associ a una riduzione di batteri del genere Prevotella a livello intestinale, cui si associa una maggior predisposizione allo sviluppo di malattie autoimmuni

come la sclerosi multipla. In generale, è possibile pertanto affermare che un regime alimentare corretto ed equilibrato dal punto di vista nutrizionale, in particolare povero di grassi animali e di zuccheri, con poco sale e ricco di frutta e verdure, rivesta un ruolo protettivo, anche attraverso una modificazione della composizione del microbiota intestinale. Anche l'assunzione di probiotici può favorire lo sviluppo di microrganismi come *Lactobacilli*, *Bacteroides fragilis* e *Prevotella* ad azione antinfiammatoria e prevenire malattie autoimmuni come il diabete mellito di tipo 1 e probabilmente anche la sclerosi multipla. Saranno necessari ulteriori studi per fornire ai pazienti precise indicazioni dietetiche o suggerire supplementi dietetici e probiotici con l'obiettivo di ridurre, in associazione alla somministrazione delle attuali terapie immunomodulanti, sia la frequenza delle riacutizzazioni cliniche di malattia sia la progressione della disabilità correlate alla sclerosi multipla.

Bibliografia

- Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv* 2017;3:e1700492.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-6.
- Dolpady J, Sorini C, Di Pietro C, et al. Oral probiotic VSL#3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2,3-Dioxygenase-enriched tolerogenic intestinal environment. *J Diabetes Res* 2016:7569431.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485-98.
- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016; 7:12015.
- Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4615-22.
- MacPherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:478-85.
- Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrío LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2009;183(10):6041-50.