

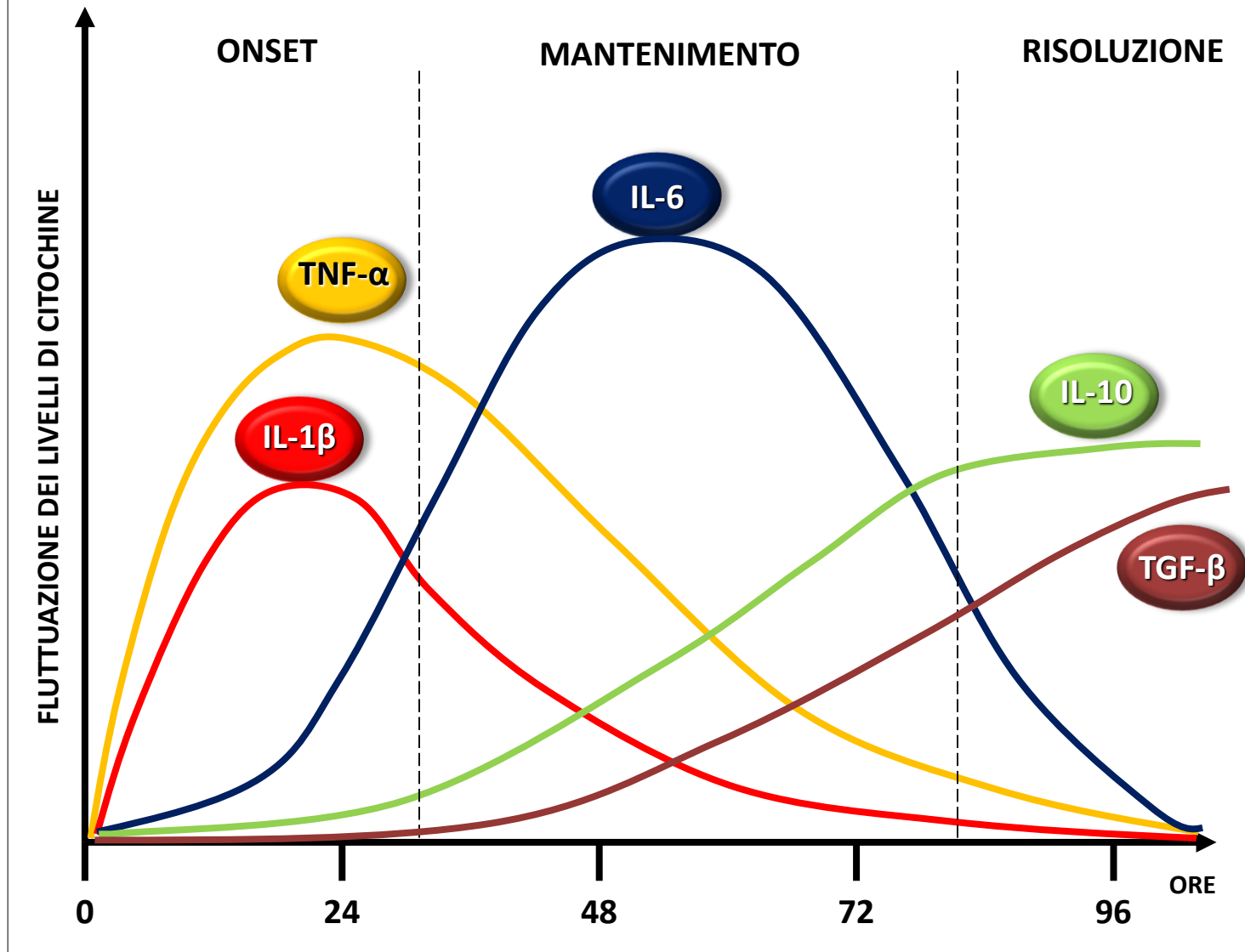
Microbiota e cross-talk intermucosale

La strategia “3R” nelle patologie
ginecologiche intestino-correlate

Dr.ssa Maria Cristina Iannacci



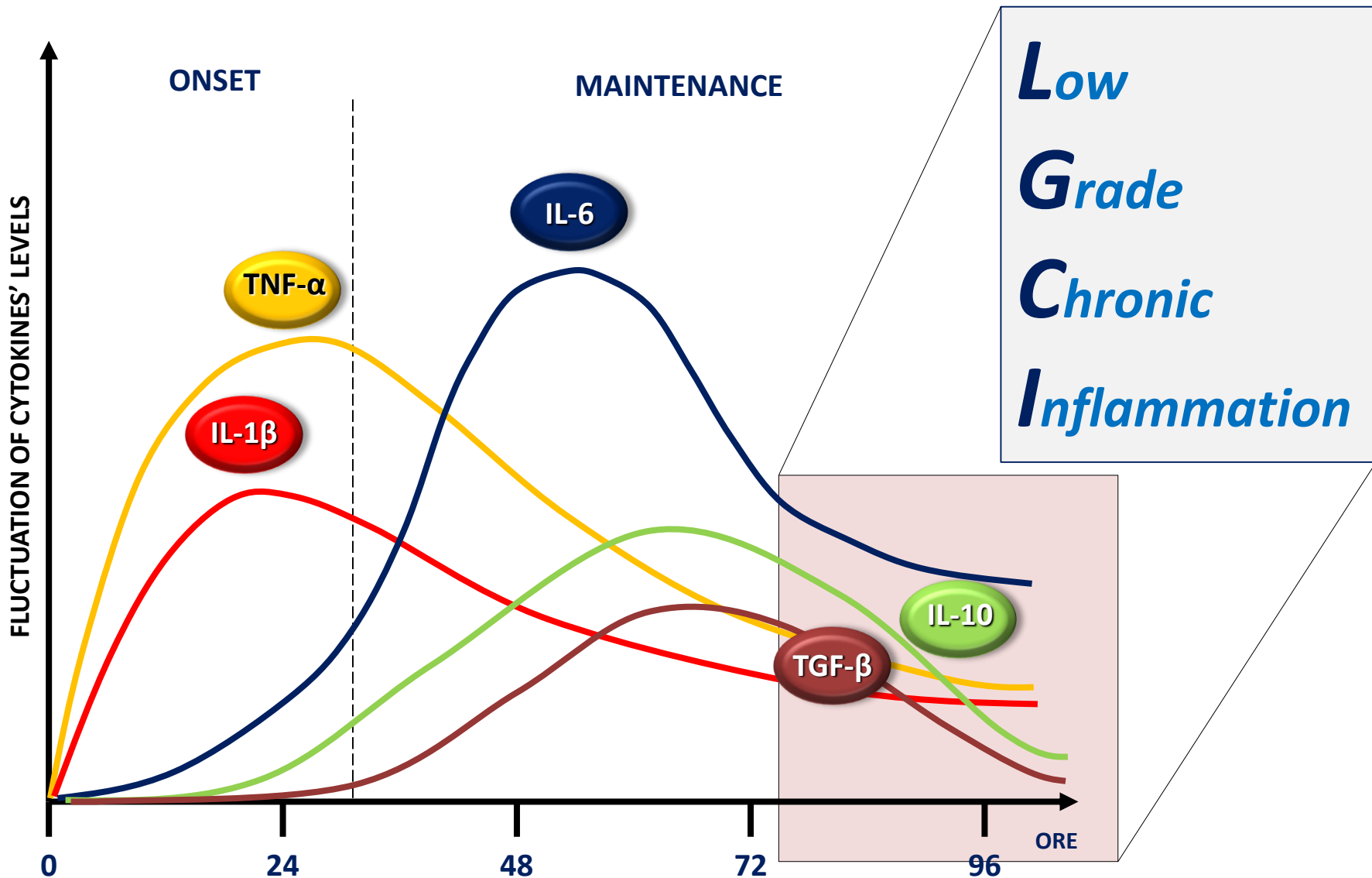
CRONOBIOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE FISIOLÓGICA



Petersen AM¹, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr;98(4):1154-62

Modificata a fini didattici.

CRONOBIOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA

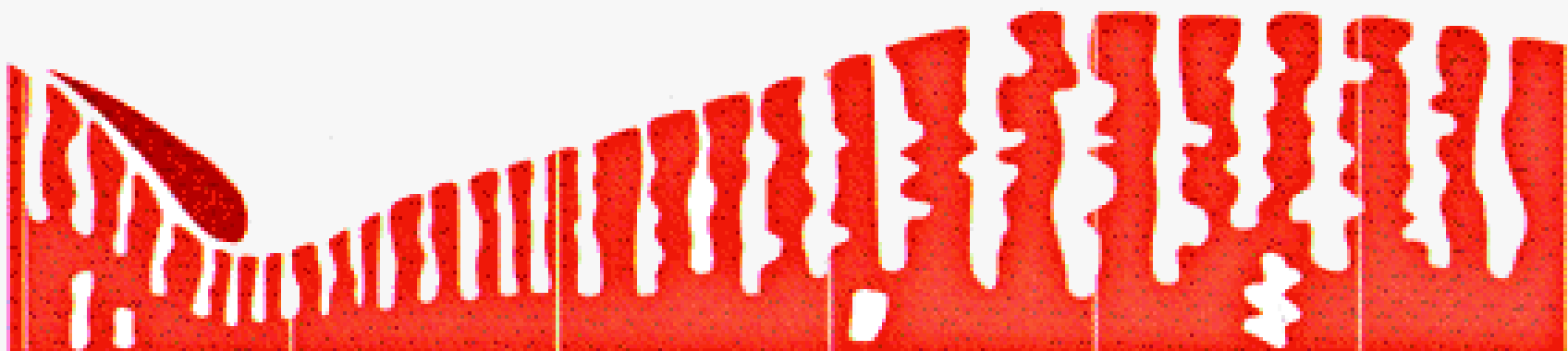
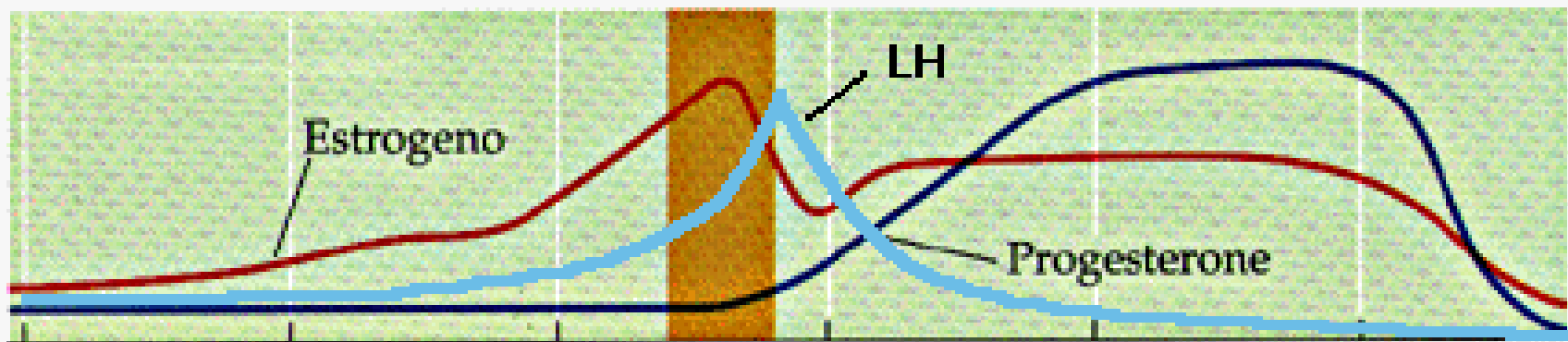
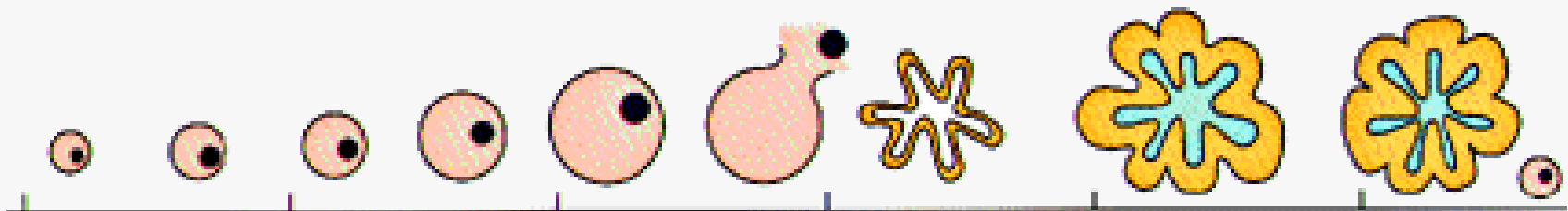


Low
Grade
Chronic
Inflammation

sviluppo del follicolo

ovulazione

corpo luteo



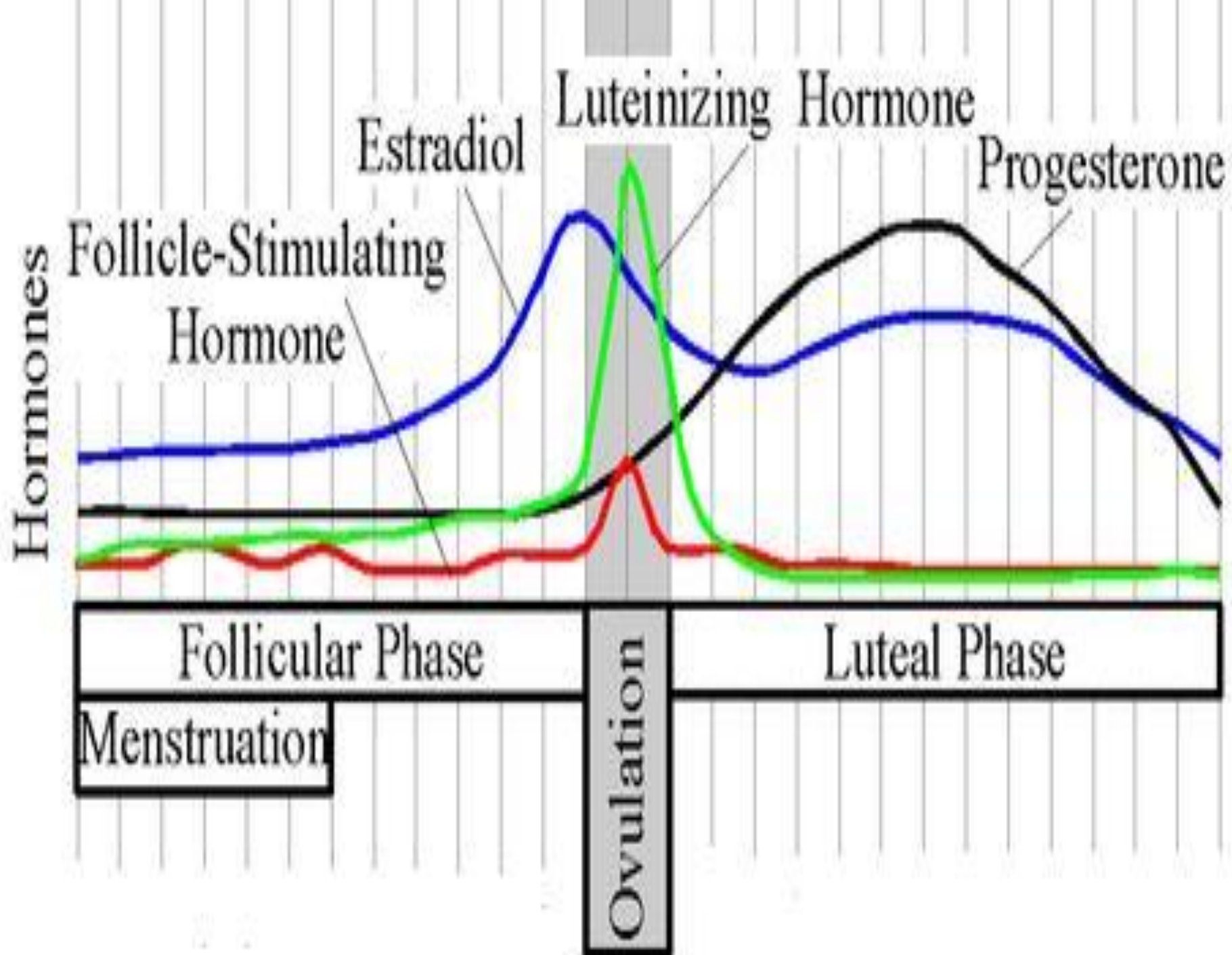
mestruo

fase proliferativa

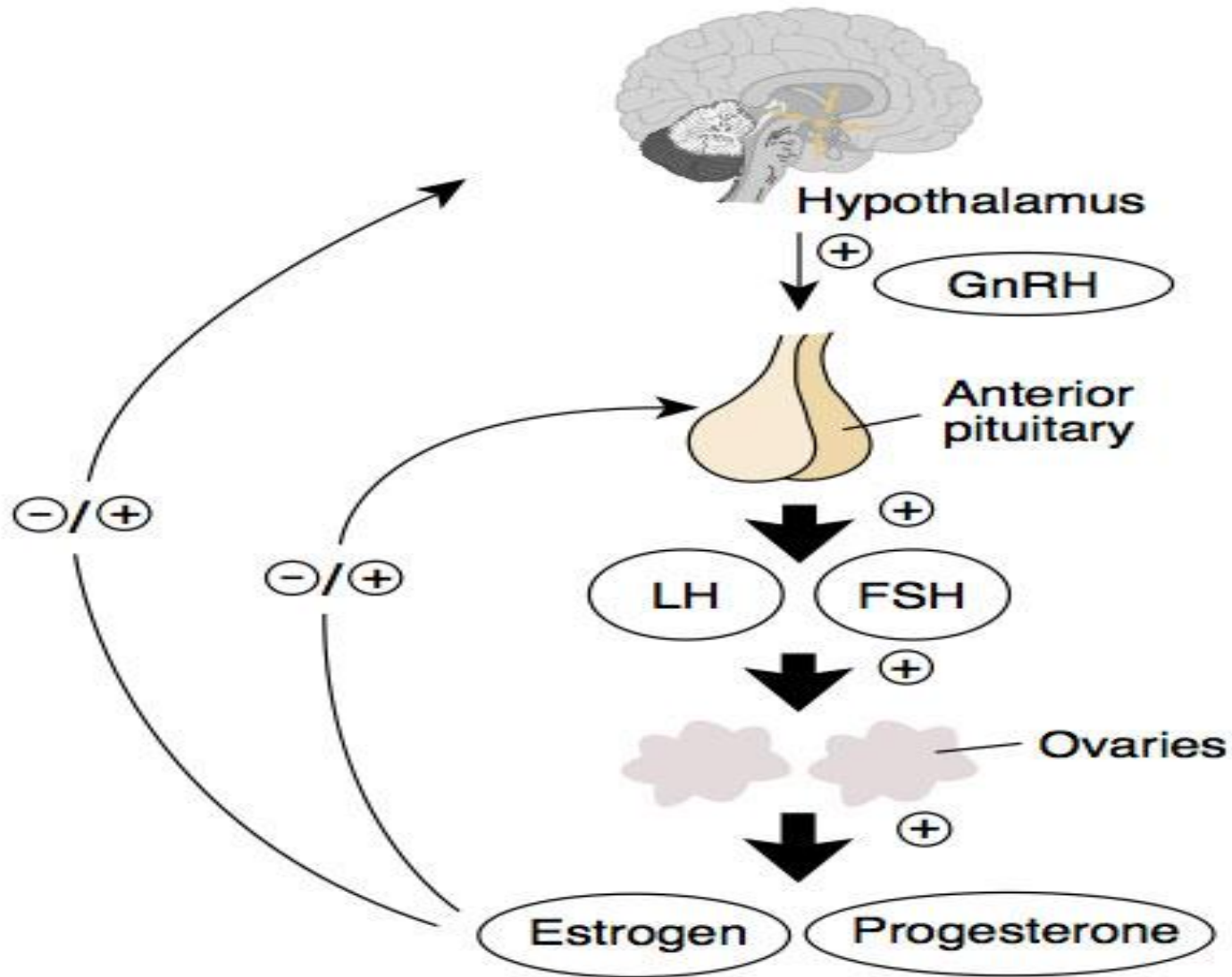
fase secretiva

0 5 10 15 20 25

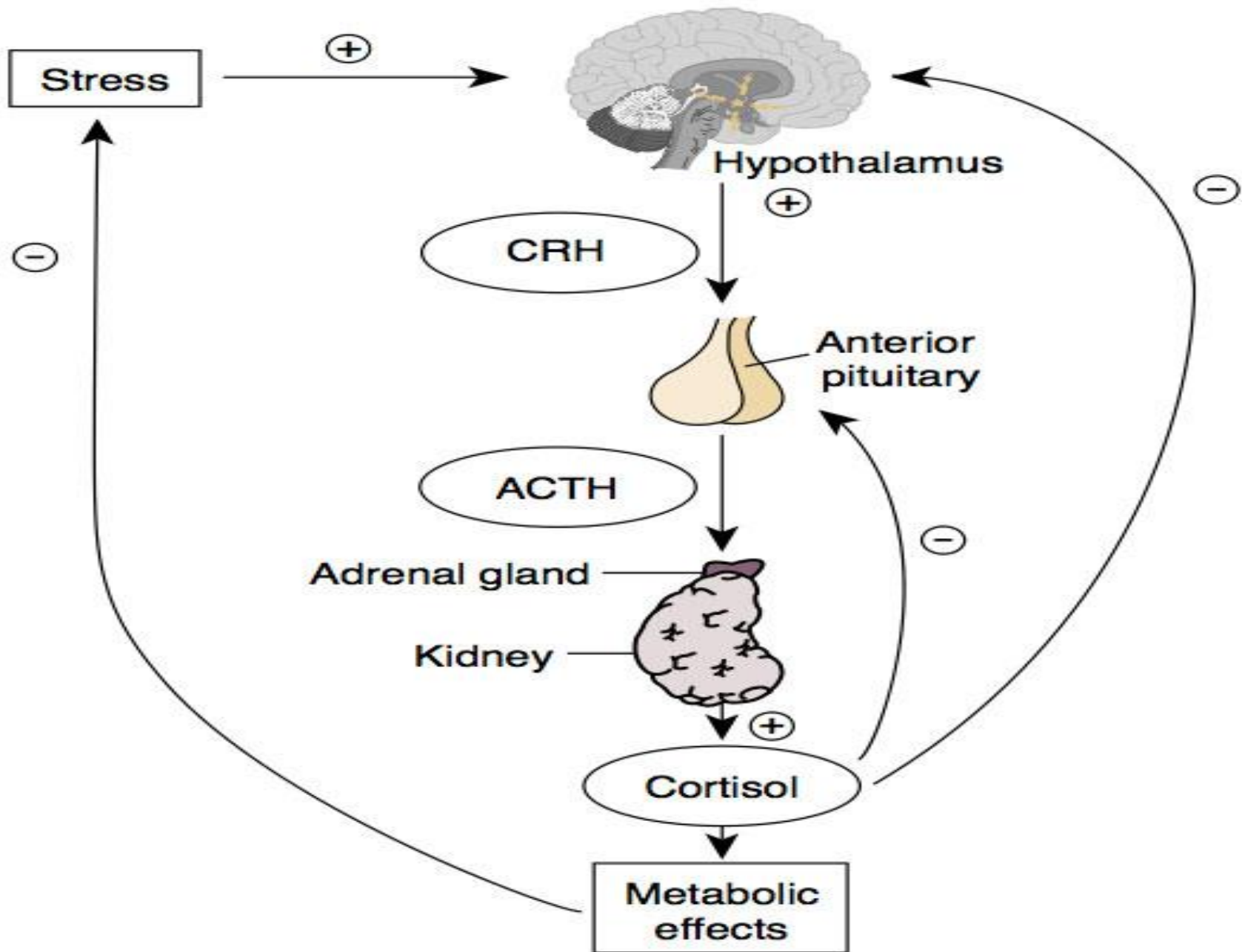
giorni del ciclo



Female HPG Axis



HPA Axis



B₅

Acetyl CoA

Cholesterol

Circulating LDLs

Cholesteryl Sulfate

Progesterone

Pregnenolone

17 α - Hydroxylation

17 - Hydroxyprogesterone

17 - Hydropregnenolone

21 Hydroxylation

11 - Deoxy - corticosterone

11 - Deoxycortisol

Androstenediol

Dehydro - epiandrosterone

Dehydro - epiandrosterone Sulfate

11 β - Hydroxylation

Corticosterone

Cortisol

Testosterone

Androstenedione

16 α - Hydroxydehydro - epiandrosterone

5 α - Dihydro - testosterone

19 - Hydroxy - testosterone

19 - Hydroxy - androstenedione

16 α Hydroxy - androstenedione

Aldosterone

Cortisone

Estradiol - 17 α

Estrone

16 α 19 - Dihydroxy - androstenedione

Estradiol - 17 β

16 α - Hydroxyestrone

Estriol

B₅

Acetyl CoA

Cholesterol

Circulating LDLs

Cholesteryl Sulfate

Progesterone

Pregnenolone

17 α - Hydroxylation

17 - Hydroxyprogesterone

17 - Hydropregnenolone

21 Hydroxylation

11 - Deoxy - corticosterone

11 - Deoxycortisol

11 β - Hydroxylation

Cortisol

Corticosterone

Aldosterone

Androstenediol

Dehydro-epiandrosterone

Dehydro-epiandrosterone Sulfate

Testosterone

Androstenedione

16 α - Hydroxydehydro-epiandrosterone

5 α - Dihydro - testosterone

19 - Hydroxy - testosterone

19 - Hydroxy - androstenedione

16 α Hydroxy - androstenedione

Estradiol - 17 α

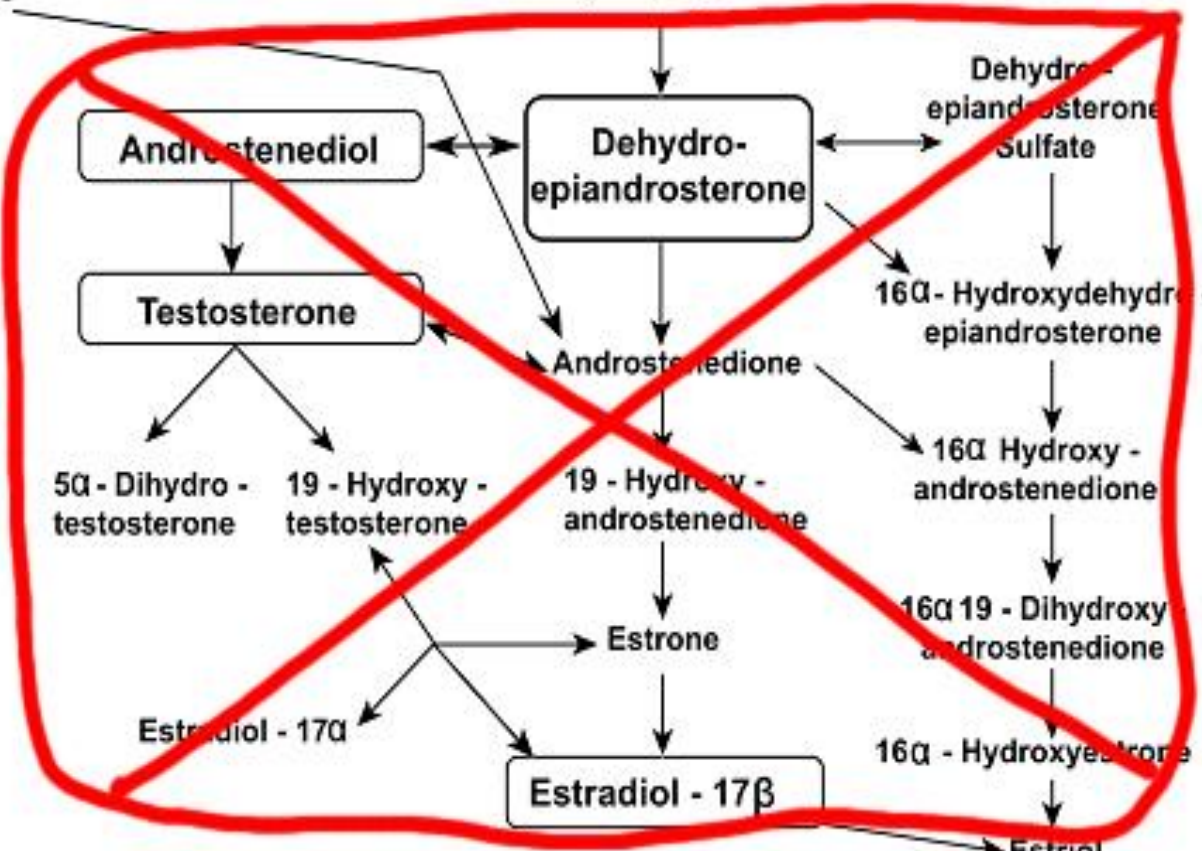
Estrone

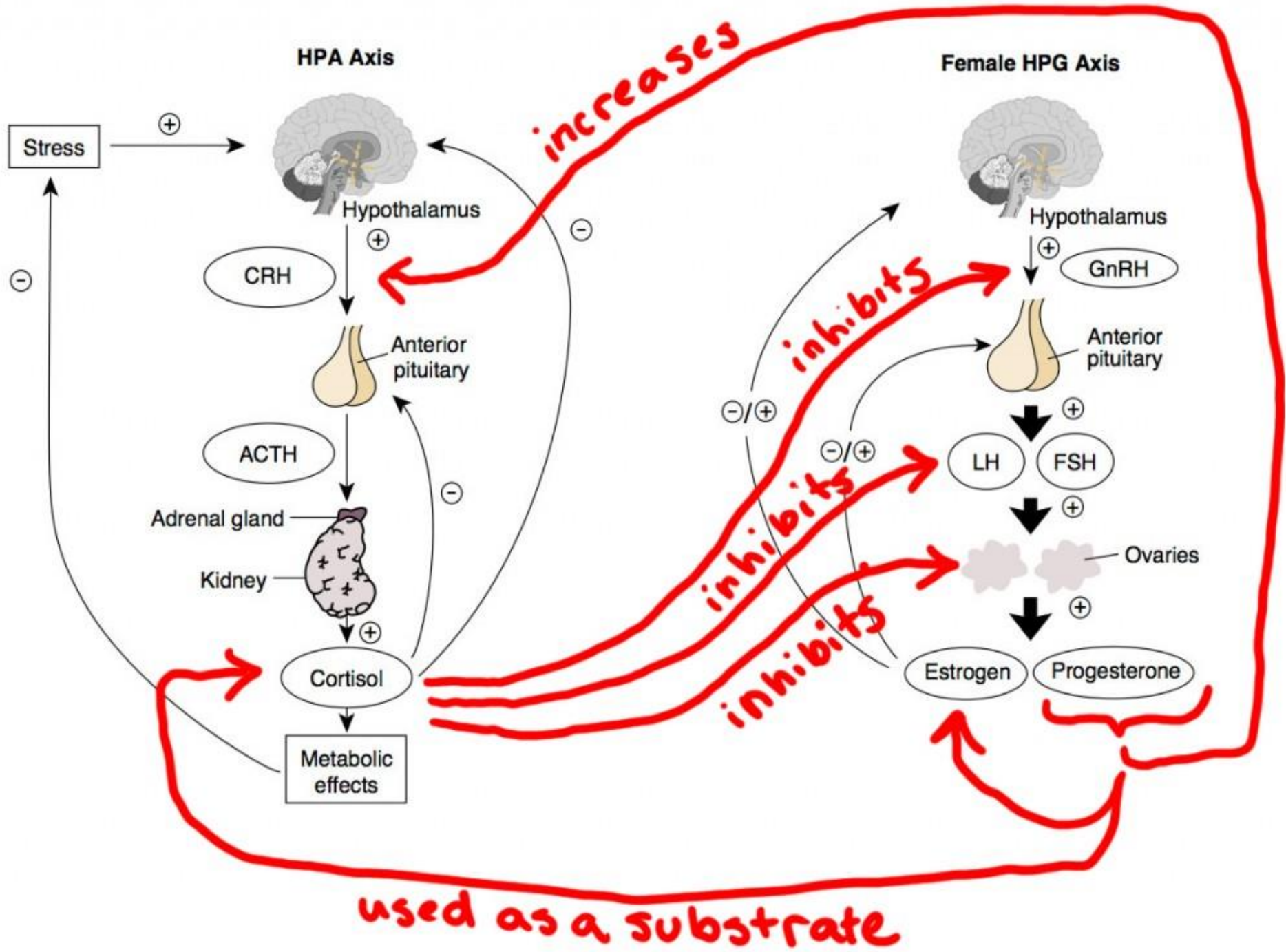
16 α 19 - Dihydroxy androstenedione

Estradiol - 17 β

16 α - Hydroxyestrone

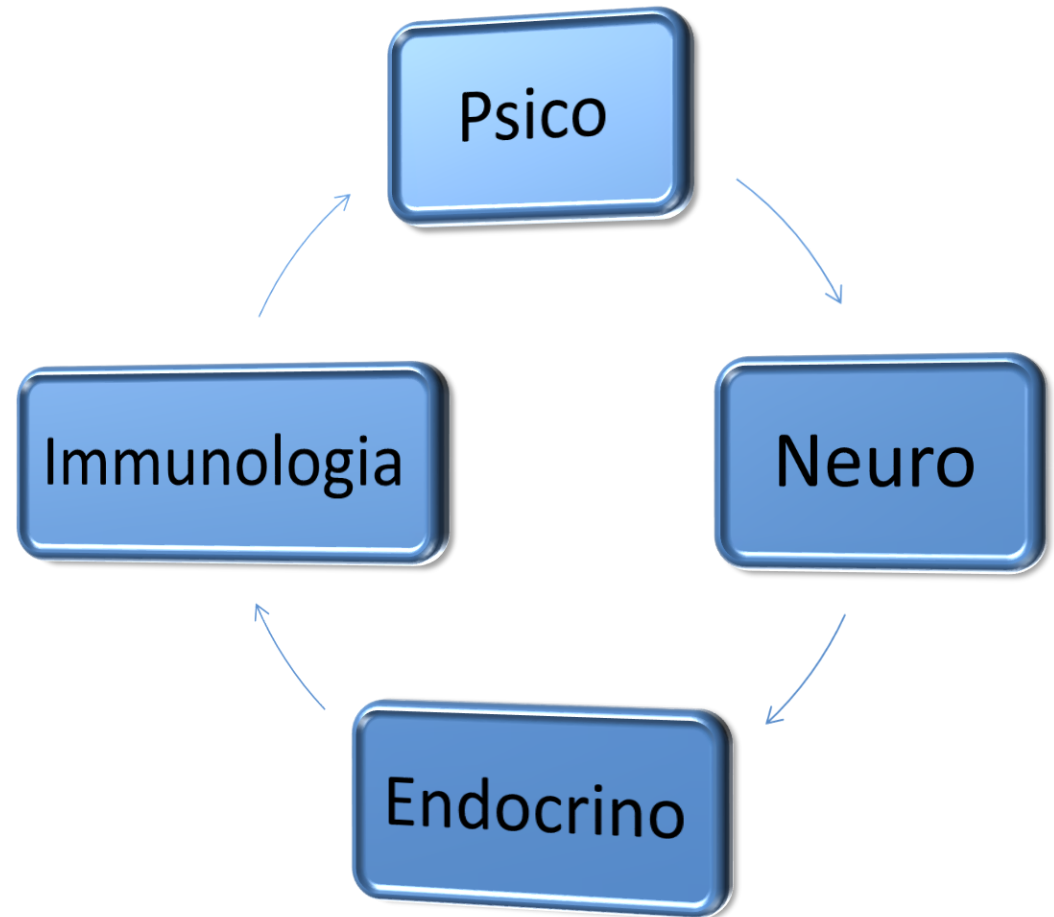
Estriol

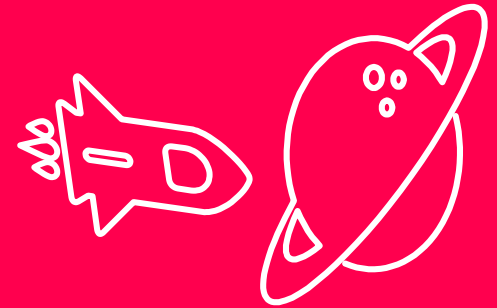




P.N.E.I.

- **P** psico
- **N** neuro
- **E** endocrino
- **I** immunologia

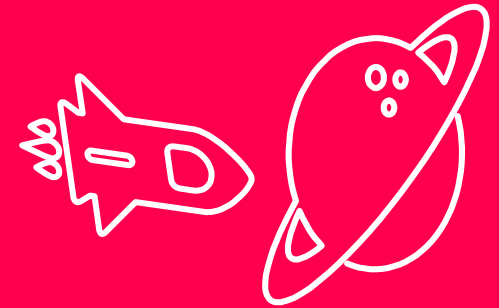




LOW DOSE MEDICINE

P.N.E.I.

BIOLOGIA MOLECOLARE



INTESTINO

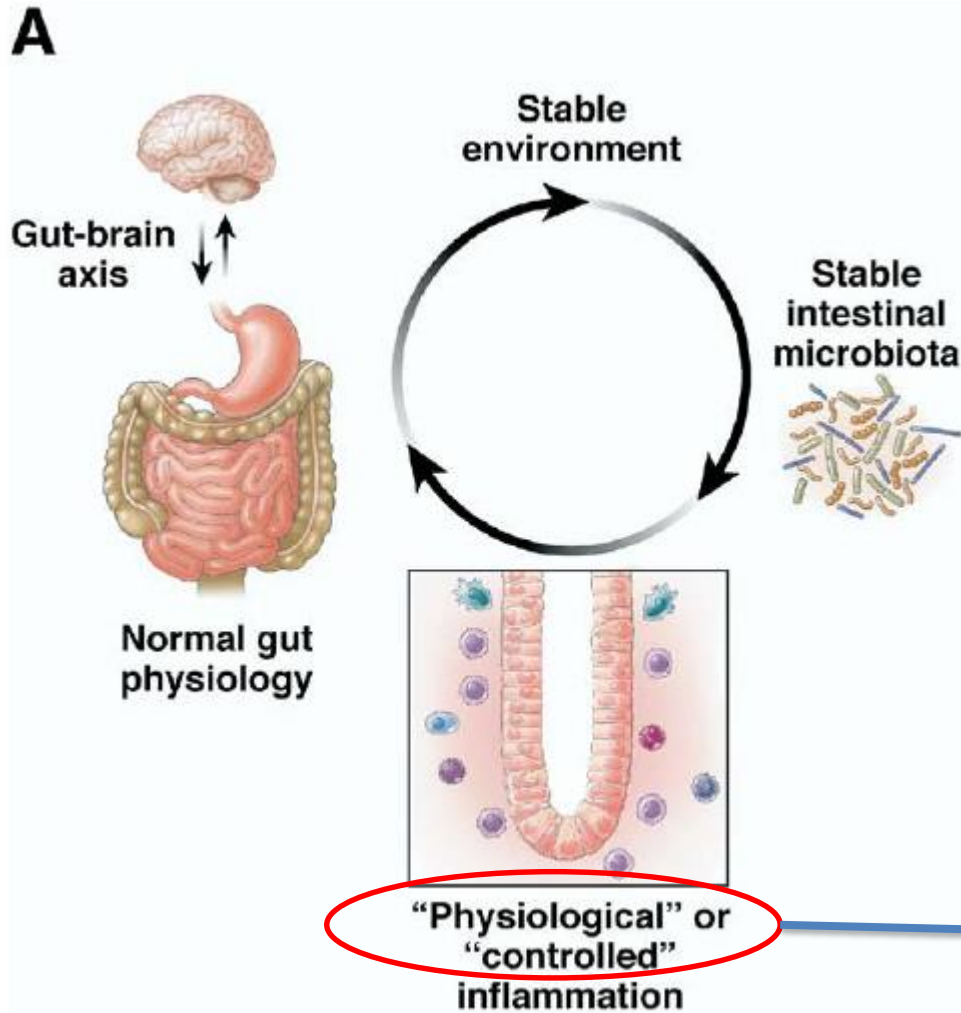
Estensione

2o Cervello

GBAxis

Organo Immunologico/Endocrino

Influence of stress on gut inflammation - physiology



Under normal conditions, the G.I. tract provides a stable habitat for commensal bacteria that supports its structural and functional integrity also via a physiological, controlled inflammation

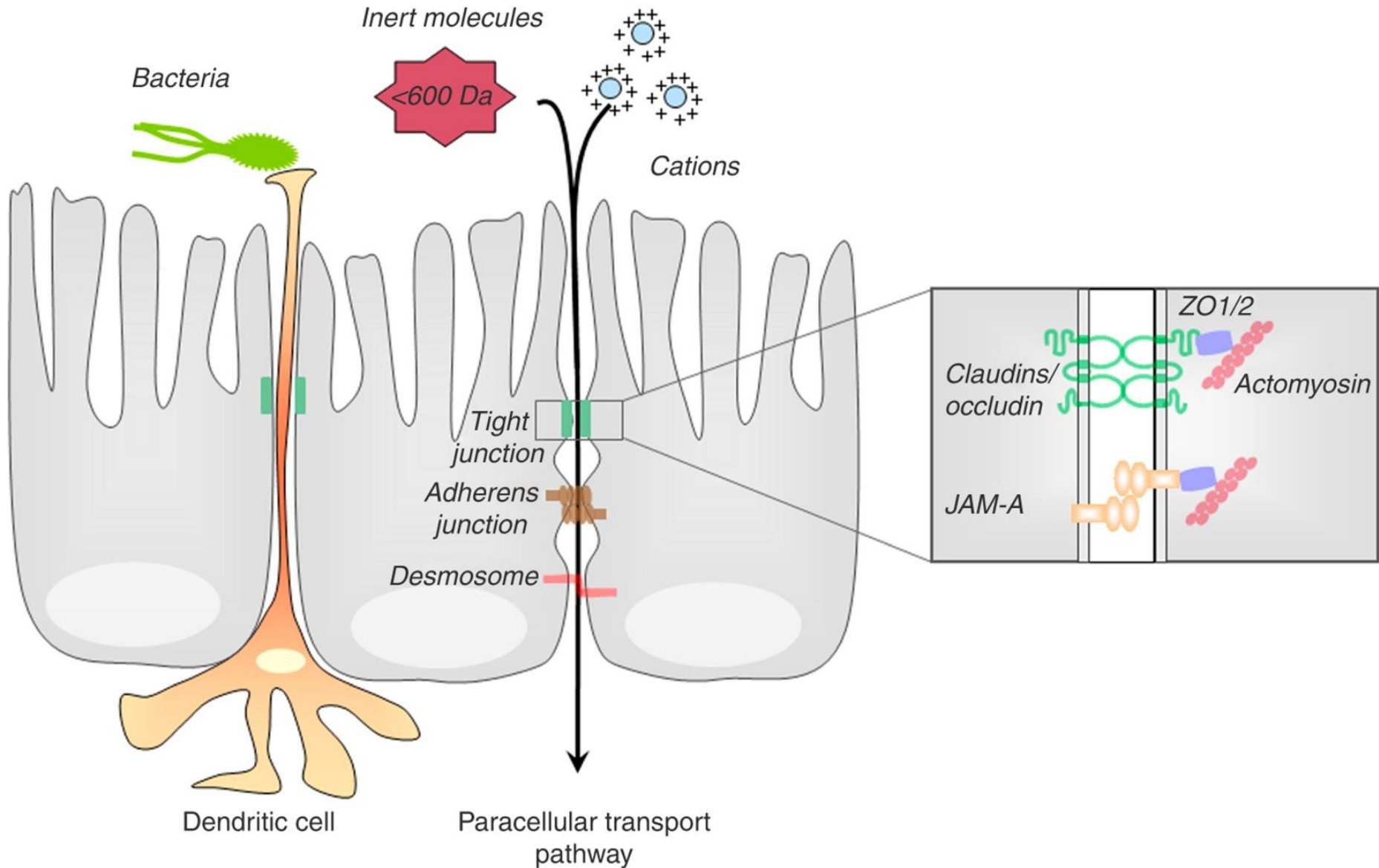
i.e. immunotolerance

Collins S M, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. GASTROENTEROLOGY 2009;136:2003–2014

IL MICROBIOTA NELL' INFIAMMAZIONE CONTROLLATA E NON-CONTROLLATA

- I batteri commensali istruiscono i sistemi immunitario e fisiologico nel corso della vita e sono responsabili della presenza di cellule infiammatorie e nell'intestino sano: *cosiddetta infiammazione "fisiologica" o "controllata"*
- **L'infiammazione fisiologica** è legata alla presenza di cellule infiammatorie nella mucosa e sottomucosa del tratto GI sano e riflette la **presenza e l'adattamento immunologico (e l'immunotolleranza) del microbiota intestinale.**

JUNCTIONAL SYSTEMS



S Ménard, N Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunology* 2010

Gut is the main target of a wide range of inflammatory triggers. In particular:

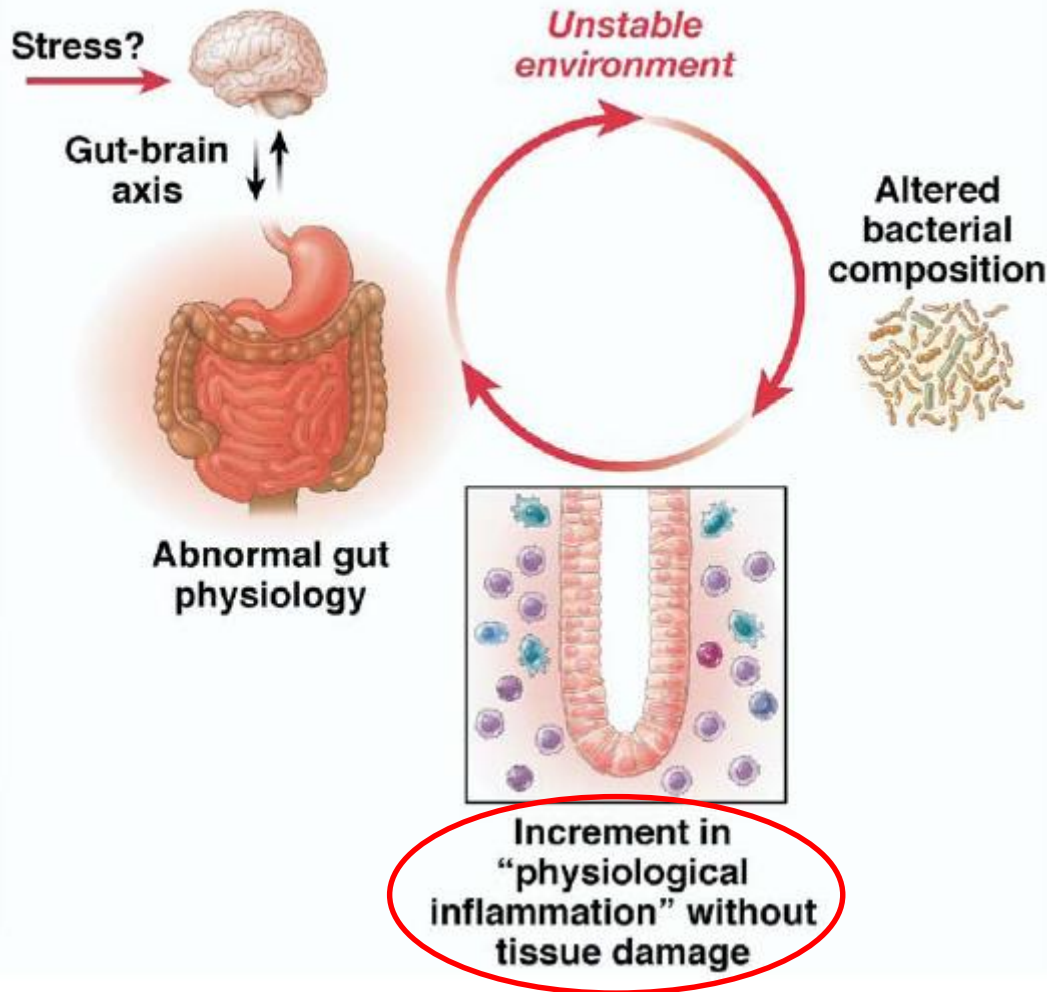
- Food
- **Stress**
- Drugs
- Autoimmune mechanisms

Gut is the main target of a wide range of inflammatory triggers. In particular:

- **Food**
- Stress
- Drugs
- Autoimmune mechanisms

Influence of stress on gut inflammation - pathology

B



A change in G.I. physiology provides an altered habitat that in turn supports a different microbiota. This could be a basis for maintaining a **state of G.I. dysfunction after perturbation of the microbiota**; it could also explain the development and persistence of dysbiosis in conditions in which there is a primary disturbance of G.I. physiology.

Collins S M, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2009;136:2003–2014

STRESS

**EOSINOPHILS
CELLS**

Corticotrophin Releasing Hormone -CRH-

**MAST
CELLS**

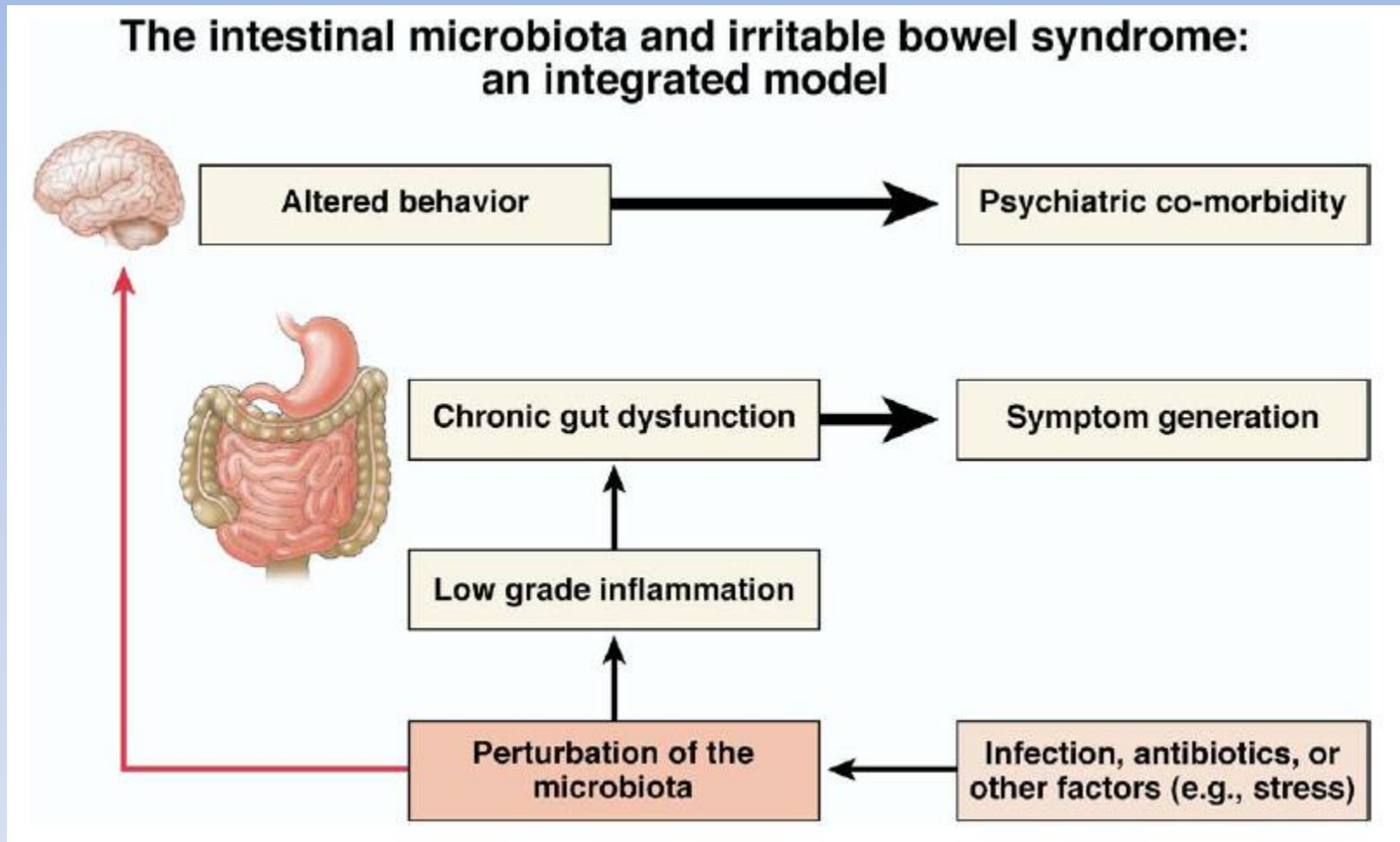
**GOBLET
CELLS**

**ENTERO-
ENDOCRINE
CELLS**

**INCREASED INTESTINAL MOTILITY
IMPAIRED INTESTINAL PERMEABILITY**

- Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Dec;16(12):2017-28
- Ferrier L. Significance of increased human colonic permeability in response to corticotrophin-releasing hormone (CRH). *Gut.* 2008 Jan;57(1):7-9.
- Zheng PY et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut.* 2009 Nov;58(11):1473-9.

GBA AXIS – consequences on CNS and I.S.



Collins S M, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. GASTROENTEROLOGY 2009;136:2003–2014

GBA AXIS

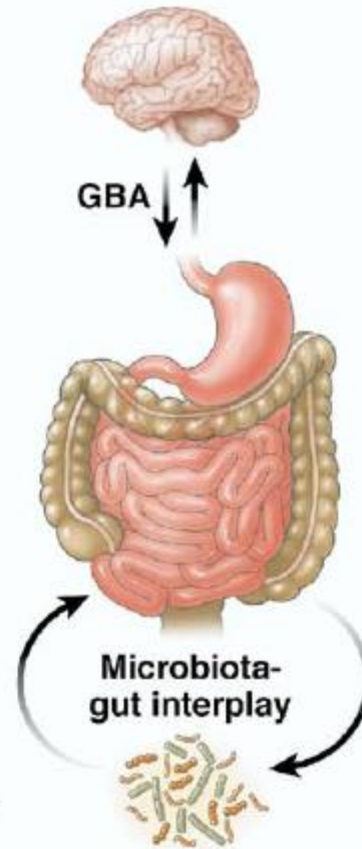
Integration of the microbiota into the gut-brain axis

The ability of the brain to influence the intestinal microbiota

Perturbation of normal habitat via stress-induced changes in gastrointestinal:

- Physiology
- Epithelial function
- Mucin production
- EE cell function
- Motility

Release of neurotransmitters



The ability of the microbiota to influence brain and behavior

Activation of neural afferent circuits to the brain

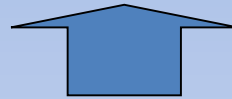
Activation of mucosal immune responses

Production of metabolites that directly influence the CNS

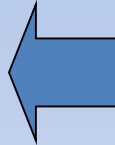
Collins S M, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. GASTROENTEROLOGY 2009;136:2003–2014

Abilità del Microbiota di Influenzare il Cervello e il Comportamento

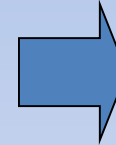
Influenza sullo sviluppo delle risposte del cervello allo stress



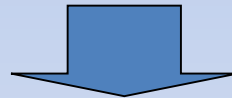
Influenza sul comportamento alimentare



Microbiota intestinale



Influenza sull'umore



Influenza sulle funzioni cognitive

I meccanismi attraverso i quali il microbiota influenza il Cervello e il Comportamento potrebbero includere meccanismi **immuno-mediati neurali** e **umorali**.

Il microbiota e la PNEI

EPIGENETICA -1

Il microbiota influenza l'espressione di un'ampia gamma di geni dell'ospite.

La rottura della relazione simbiotica tra il microbiota e il tratto GI, legata a disbiosi o a trattamenti antibiotici, perturba le funzioni dell'ospite e, in alcuni casi, provoca la manifestazione di malattie gravi e conclamate come l'IBD e la colite da *Clostridium difficile*.

Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004;9:180–197.

Lepage P, Colombet J, Marteau P, Sime-Ngando T, Dore J, Leclerc M. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut* 2008;57:424–425.

Jacobs NF Jr. Antibiotic-induced diarrhea and pseudomembranous colitis. *Postgrad Med* 1994;95:111–120.

McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16:292–307.

Il microbiota e la PNEI

EPIGENETICA -2

I batteri commensali possono influenzare l'espressione di geni che controllano e regolano la funzione del **Sistema Nervoso**¹.

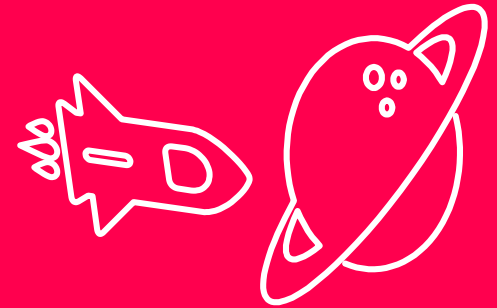
1- Skehel PA, Armitage BA, Bartsch D, et al. Proteins functioning in synaptic transmission at the sensory to motor synapse of Aplysia. *Neuropharmacology* 1995;34:1379–1385.

Essi sono, inoltre, in grado di influenzare le **cellule enteroendocrine** che secernono il triptofano²

2- Uribe A, Alam M, Johansson O, Midtvedt T, Theodorsson E. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology* 1994;107:1259–1269

M.A.L.T.

Mucosal Associated Lymphoid Tissue



G.A.L.T.

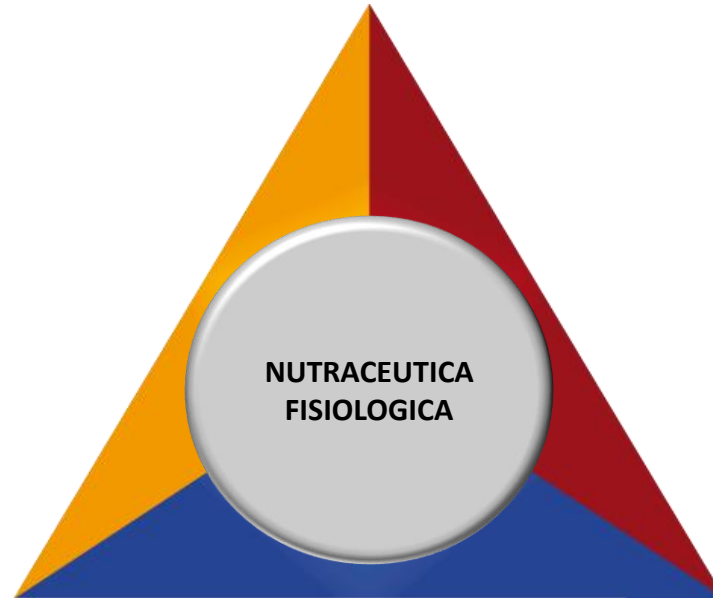
B.A.L.T.

S.A.L.T.

...

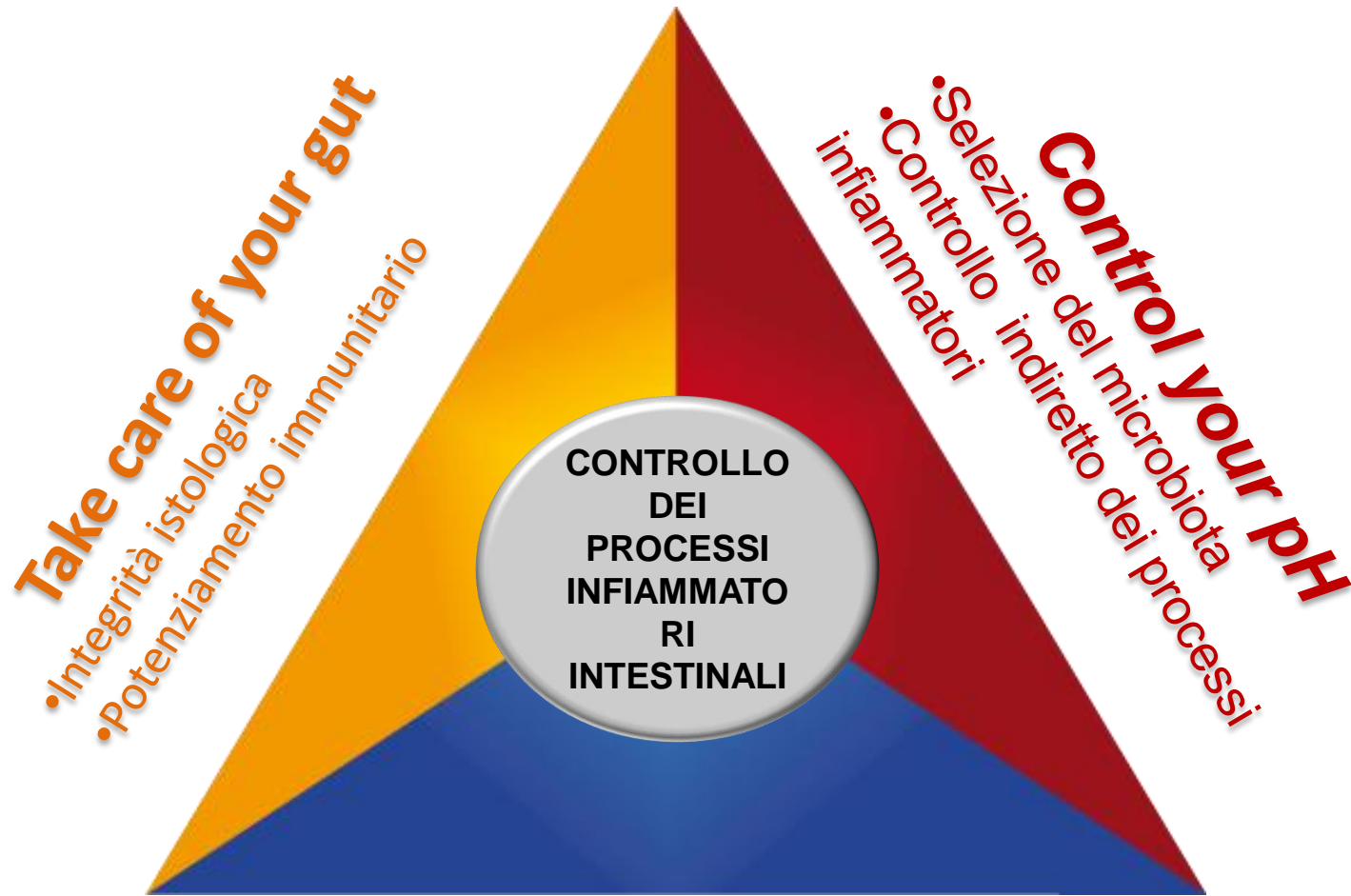


La Regola delle **3 R**



1. **Rimuovi** (le tossine)
2. **Ripara** (la mucosa intestinale)
3. **Ripopola** (la flora batterica intestinale)

Nutraceutica Fisiologica di Regolazione



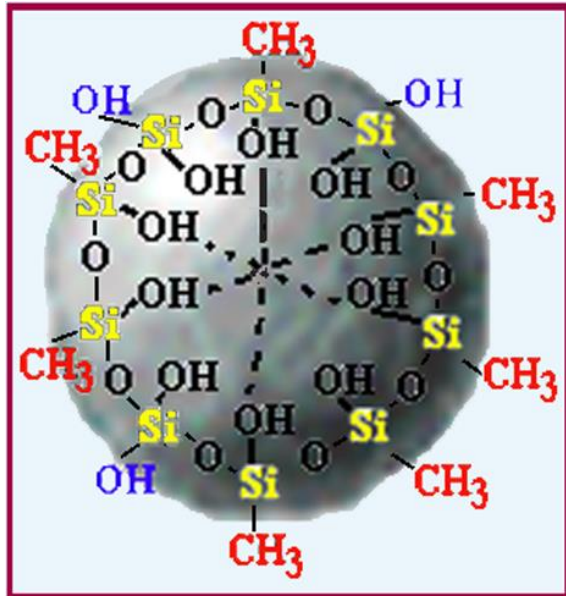
Clean your Body

- Detossificazione
- Drenaggio
- Entero-adsorbimento selettivo

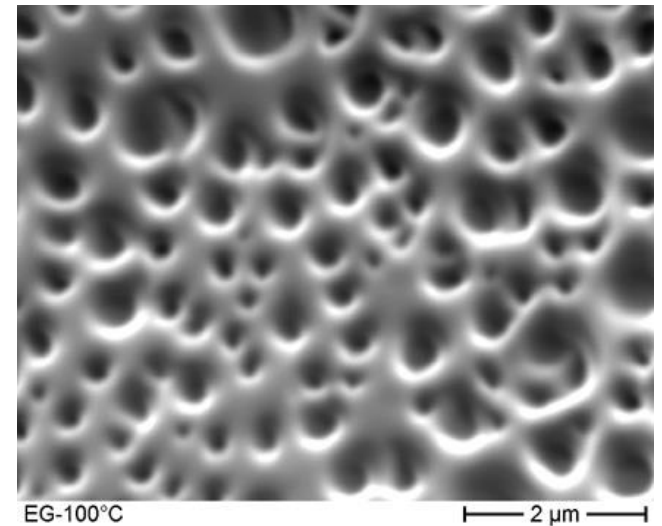
ELEVATA ATTIVITA' ADSORBENTE SELETTIVA E DETOSSIFICANTE NATURALE DOCUMENTATA

IDROGEL INERTE DI SILICIO

COMPOSIZIONE: 70 % gel di *polimetilsiloxane*
poliidrato, acqua purificata 30%



Globulo di Enterogel :
i radicali metilici sulla superficie del
globulo, comportano una elevata
idrofobicità



Struttura porosa della "rete"
Enterogel ; Immagine al microscopio
elettronico (x20000)

"WASH-OUT" SELETTIVO DEL TUBO DIGERENTE

Riduzione del sovraccarico tossinico
a livello di:

- *Cellule* • *Matrice Extra-Cellulare*
- *Circolazione linfo-ematica* • *Organi emuntori*

Protezione della
mucosa intestinale

Selezione del microbiota
non patogeno

**MAGGIORE
EFFICIENZA FISIOLGICA
DELL'INTERO ORGANISMO**

**PREVENZIONE DEI
FENOMENI DI
IMMUNOFLOGOSI
INTESTINALE**

**MAGGIORE
EFFICIENZA DEL
SISTEMA IMMUNITARIO**

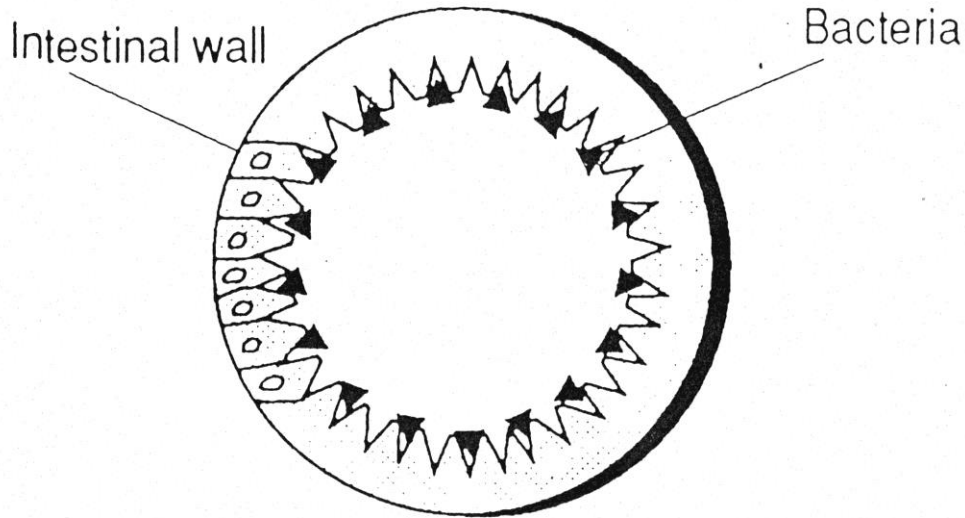
Benefici a livello
MECCANICO

Benefici a livello
STRUTTURALE

Benefici a livello
IMMUNOLOGICO

CAPACITA' SELETTIVA DI ADESIONE E SEQUESTRO DEI PATOGENI

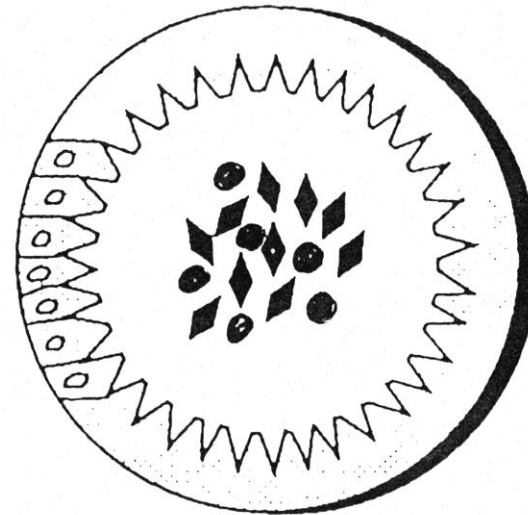
TRUE MICROFLORA
PERMANENT



Human compatible bacteria adhere to human intestinal wall and are accepted by the immune system

“BIOFILM”

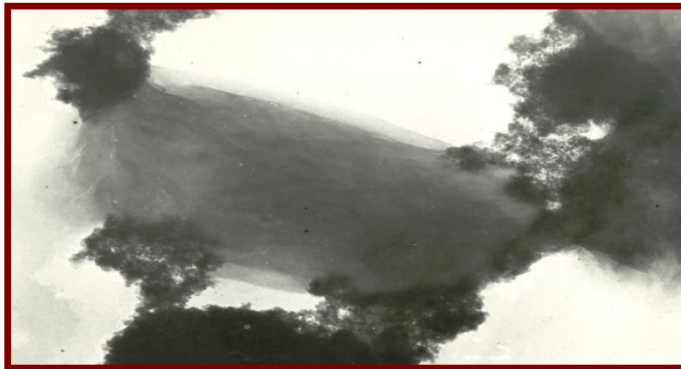
PSEUDO MICROFLORA
TRANSIENT



Animal-derived bacteria do not attach well to the human intestinal wall and are rejected by the immune system.

CAPACITA' SELETTIVA DI ADESIONE E SEQUESTRO DEI PATOGENI

- **DISTRUGGE E RIMUOVE SELETTIVAMENTE I GERMI PATOGENI DEL TRATTO DIGESTIVO COMPRESSE LE TOSSINE ENDOGENE ED ESOGENE : Helicobacter pyloris, Salmonella, Shigella, Klebsiella and other gram-negative and gram-positive microorganisms, and also Candida type fungus.**
- **AIUTA IL RECUPERO DEL MICROBIOTA (Lactobacilli, Bbifidobacteri)**
- **ELIMINA I SINTOMI DI DISBIOSI**



Shigella flexneri interagisce con Enterogel, che penetra attraverso la superficie cellulare

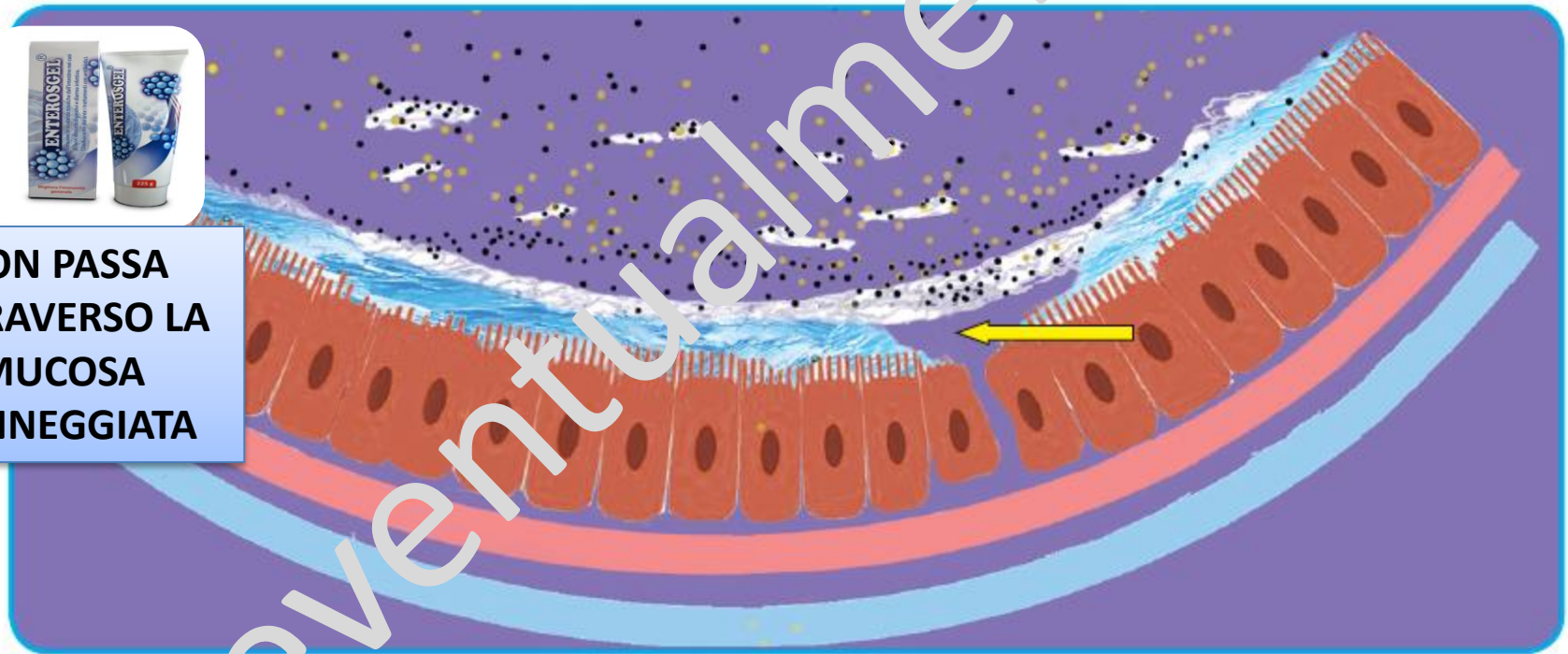
European Bioinformatics Institute (EBI) Cambridge University

Microbiology department KMAPE. Property of Grigoriev A.V.

- **Prevenzione del passaggio di sostanze tossiche nel torrente circolatorio attraverso la mucosa gastrointestinale danneggiata**
- **Protezione della Mucosa Gastrointestinale;**
- **Non presenta superfici irritanti per la mucosa**



**NON PASSA
ATTRAVERSO LA
MUCOSA
DANNEGGIATA**



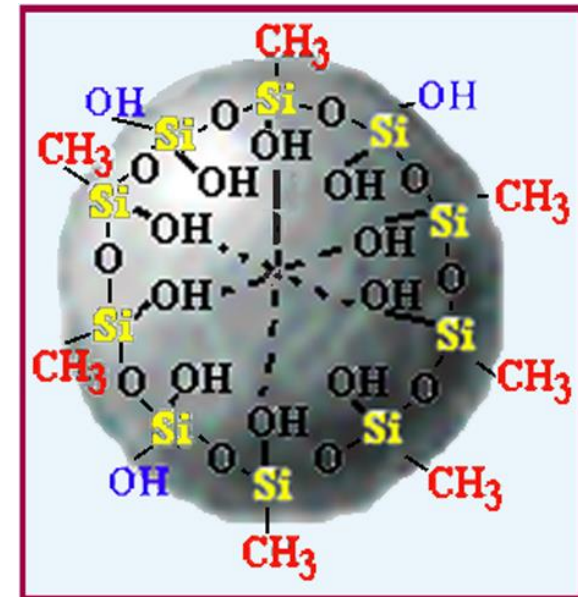
Si forma un idrogel in fase acquosa che previene il passaggio delle sostanze tossiche nel torrente circolatorio attraverso la mucosa danneggiata (indicato da una freccia gialla).

**NON ADERISCE ALLA MUCOSA INTESTINALE: VIENE VELOCEMENTE
ESPULSO DALL'INTESTINO E NON ENTRA NEL CIRCOLO SANGUIGNO
ATTRAVERSO LA BARRIERA MUCOSALE INTESTINALE**

Data la sua natura idrofobica, il gel non penetra nell'ambiente interno se la barriera epiteliale dell'intestino non è integra.

Il gel non è né soggetto all'idrolisi nell'intestino né assorbito dallo stomaco

**Globulo:
i radicali metilici sulla superficie del
globulo, comportano una elevata
idrofobicità**



- **ENTEROADSORBIMENTO SELETTIVO**
- **WASH OUT SELETTIVO**
- **DRENAGGIO ESTERNO**
- **IDROCOLONTERAPIA DALL' ALTO**

CAMPI DI UTILIZZO DEL GEL

- **PATOLOGIE GASTROINTESTINALI**

- Intossicazioni alimentari
- Patologie infiammatorie intestinali (IBD)

- **PATOLOGIE INTESTINO-CORRELATE**

- Afezioni ginecologiche

- **INTOSSICAZIONI**

- Da agenti chimici, metalli pesanti, radio o chemio-terapia



Dipartimento Scientifico

IgA/IgM/IgG
PRP (polip ric. Prolina)
Lattoferrina
Pool citochinico (IL10 e IL2)
Glicoproteine e inibitori tripsici
Linfochine
Lisozima
Oligopolissacaridi e gliconiugati
NONI

•Protezione vs infezioni virali, batteriche, micotiche.

•Ripristino dell' equilibrio osmotico e del pattern idrosalino.

Minerali e oligoelementi (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Cr, Se, P, S)



IGF/EGF/FGF/TGF
Profilo aa. Completo
Ormoni

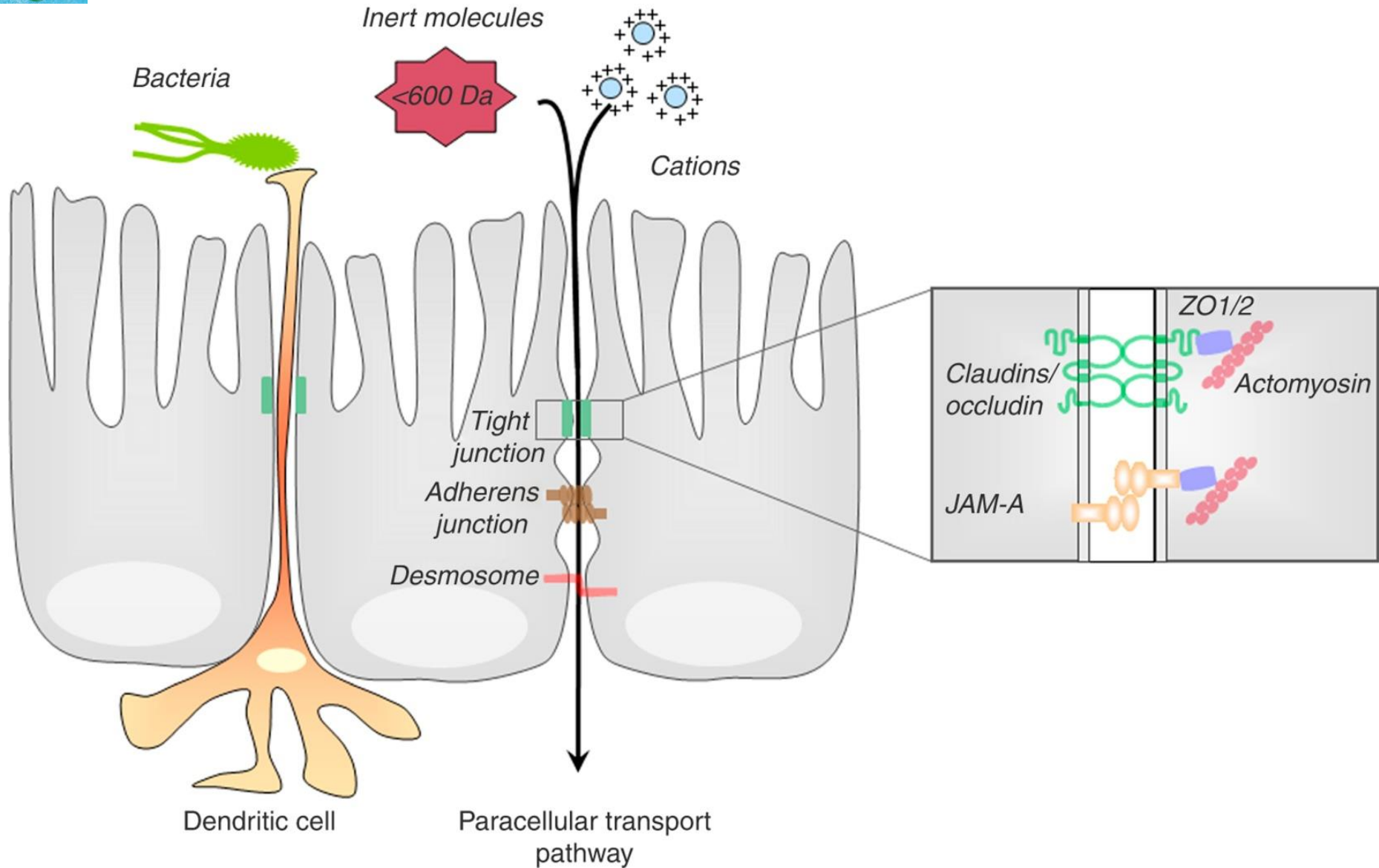
• Crescita e riparazione della mucosa intestinale.
• Miglioramento dell' effetto barriera.

Vitamine (A, C, D, E, gruppo B)
Coenzimi (Q10)
Oligoelementi (Zn, SE, CU, ...)
NONI

•Miglioramento del metabolismo cellulare.
•Azione antiossidante.



SISTEMI GIUNZIONALI





CAMPI DI UTILIZZO

- **LEAKY GUT SYNDROME (Sindrome dell' Intestino Permeabile)**
- **GASTRITE ATROFICA E ULCERA PEPTICA**
- **IBS (*Irritable Bowel Syndrome* - Sindrome dell' Intestino Irritabile)**
- **IBD (*Inflammatory Bowel Diseases* – Malattie Infiammatorie Intestinali)**
- **DISBIOSI**
- ***GLUTEN SENSITIVITY***
- **CELIACHIA**



MICROINCAPSULATO GASTROPROTETTO

INFORMAZIONI NUTRIZIONALI PER BUSTINA

Valore energetico	6,75 kcal (28,26 kJ)
Proteine	2,0 mg
Carboidrati	2336,5 mg
Grassi	17,6 mg
Frutto-oligosaccaridi a catena corta (FOSsc)	1500 mg

Bifidobacterium lactis BS01, *Lactobacillus acidophilus* LA02,
Lactobacillus paracasei LPC00, *Lactobacillus plantarum* LP02,
Lactobacillus rhamnosus LR06, *Lactobacillus salivarius* LS03
carica per bustina: ≥ 2 MLD/U.F.C.

U.F.C. = Unità Formanti Colonia

- simbiotico (EFSA = pre + probiotico)
- ceppi microincapsulati (100% colonizzanti, vivi e vitali)
- **allergen-free (EFSA)**
- 6 ceppi per colonizzare ogni segmento intestinale
- adeguata quantità (2 mld U.F.C./dose)
- elevata resistenza a succhi digestivi e antibiotici
- ottimale capacità adesiva parietale
- carica garantita a scadenza
- inodore ed insapore

- ➔ 6 ceppi probiotici selezionati, esclusivi, in forma “microincapsulata gastroprotetta” per la massima attività biologica probiotica:
 - ✓ *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus acidophilus* LA02 e *Lactobacillus paracasei* LPC00: 3 ceppi e specifici per una efficace colonizzazione dell'intestino
 - ✓ *Lactobacillus salivarius* LS03: maggiore adesività alla mucosa intestinale e sinergia nella colonizzazione dei diversi tratti dell'intestino
 - ✓ *Lactobacillus rhamnosus* LR06 e *Lactobacillus plantarum* LP02: specifici per contrastare la diffusione di batteri coliformi (*Escherichia coli*)
- ➔ potenziata capacità di ripristino dell'ambiente e della funzionalità intestinale
- ➔ Frutto-oligosaccaridi a catena corta (FOSsc) per la più efficace sinergia prebiotica
- ➔ elevata facilità d'uso per il paziente

Grazie!!!



www.iannacci.it