

Capire la Patogenesi delle Malattie Infiammatorie Intestinali Muovendosi verso una “Cura Funzionale”

Michael Briggs, Phd

Clausola esonerativa

Primo, questo documento è ancora in rielaborazione. Secondo, voglio essere chiaro nel dichiarare che pur essendo un dottore non sono un medico - sono un fisico. Il mio interesse nel campo della malattie infiammatorie intestinali (e della salute in generale) è nato dal fatto di aver ricevuto una diagnosi di Colite Ulcerosa (CU) circa 12 anni fa. Dopo essere diventato padre, ho deciso di non accettare l'opinione comune secondo la quale la CU sarebbe una malattia incurabile che può essere al massimo gestita con dei farmaci immunosoppressori dai pesanti effetti collaterali, con in più l'alta probabilità che i farmaci perdano efficacia nel tempo constringendomi alla rimozione del colon.

Nel 2012 ho svolto una piccola ricerca nel campo delle terapie alternative riguardanti la dieta e la ripopolazione del microbiota intestinale, riuscendo, apparentemente, a curarmi attraverso questi metodi. Avevo smesso tutti i farmaci e stavo meglio di quanto fossi mai stato dal 2000. Ma, nell'estate del 2013, la CU era tristemente ritornata. Ho perso 11 chili in 2 mesi. Ho deciso di capire esattamente qual era la causa, perché era ritornata, perché avevo sviluppato la CU originariamente e come impedirle di ritornare per sempre. Durante l'estate, ho letto più di 100 documenti di ricerca, con quest'obiettivo in testa. Questo documento riassume le mie scoperte e, in conclusione, il piano della terapia che ho elaborato per me stesso, che, fino ad ora, sembra funzionare molto bene.

Un motivo di frustrazione che ho incontrato durante la lettura delle ricerche sulle IBD è che l'obiettivo è spesso cercare di trovare una causa comune per tutti i casi di CU o della malattia di Crohn, ed un solo trattamento per curare la malattia. Come scienziato, ne capisco le ragioni. Per esempio, nella ricerca riguardante un farmaco, è desiderabile effettuare uno studio comparativo con una sola variabile tra il gruppo di studio ed il gruppo di controllo, in modo da determinare l'impatto di tale variabile. Tuttavia, come paziente, il mio obiettivo è quello di sviluppare un trattamento che funzioni, il che non necessariamente deve includere un solo farmaco, un solo supplemento o una sola di qualsiasi altra cosa.

Inoltre, poiché le IBD sono chiaramente delle malattie derivanti dal nostro stile di vita, al punto che alcuni aspetti del nostro stile di vita occidentale contribuiscono al loro sviluppo (come spiegherò in dettaglio più in basso), io sono convinto che un approccio che possa avere successo debba comprendere la modificazione di quegli aspetti del nostro stile di vita che possono contribuire alla ricorrenza della malattia.

Fino ad ora non sono mai stati effettuati studi che comprendano l'uso di diversi integratori (volti alla guarigione ed al mantenimento di una barriera epiteliale sana) e modificazioni dello stile di vita - quindi non ci sono dati su come questo protocollo funzionerà una volta applicato nel suo completo. Ma, io ho svolto i miei compiti a casa, e penso che esso sia fondato su solide basi scientifiche, con ogni parte del protocollo fondato su ricerche pubblicate.

Nelle ricerche scientifiche, è tipico per l'autore di rivelare qualsiasi conflitto di interesse che potrebbe danneggiare la sua imparzialità. In questo senso, voglio chiarire di avere un conflitto di interesse, ed è quello di non avere mai più sangue nelle feci. Se quello che ho imparato funziona, allora spero che funzioni anche per gli

altri, per questo pubblico questo documento liberamente per la lettura e la considerazione degli altri pazienti malati di IBD.

Aggiornamento del 6/1/2014

Ho cominciato il mio protocollo nell'agosto 2013 e, se la memoria non mi inganna, in 3 o 4 settimane i miei sintomi erano completamente spariti. Ho avuto una colonscopia nel tardo ottobre o inizio novembre che non rivelava nessun segno di infiammazione. Quando ho incontrato il mio gastroenterologo (il Dr. William Maher che mi è stato di supporto in modo straordinario) dopo che i risultati delle biopsie erano tornati indietro, le sue prime parole sono state: "le tue biopsie erano straordinarie!". Egli ha effettuato numerose biopsie per valutare il livello di infiammazione e mutagenicità e tutto è risultato completamente normale - nessun segno di infiammazione, un colon perfettamente normale. Woohoo!

Non sto assumendo più alcun farmaco per la colite - inizialmente ho assunto basse dosi di prednisone e 4 capsule di mesalazina al giorno. Ho cominciato a diminuire il prednisone subito, perché mi sembrava non fosse necessario. Ritengo che il Wellbutrin abbia avuto un ruolo fondamentale nell'aiutare a mantenere l'infiammazione sotto controllo in modo rapido, permettendo alla parte del protocollo volta alla guarigione di funzionare. Sto ancora assumendo Wellbutrin (3 x 100 mg al giorno), ma comincerò a diminuire la dose presto. Continuerò a prendere degli inibitori naturali della TNF-alpha, in particolare la curcumina e la quercetina, come continuerò ad assumere il colostro per aiutare una rapida riparazione di qualsiasi danno che possa incorrere alla barriera epiteliale.

Penso che la dieta e la gestione dello stress giocheranno un ruolo fondamentale nel mantenimento di una buona salute. Non ho ancora scritto in modo dettagliato riguardo la dieta - aggiungerò una sezione alla fine di questo documento. Poiché ora ho poco tempo, potrei non avere il tempo di aggiungere i riferimenti per tutto quello dico nella bibliografia. Tutto quello che è scritto in quella sezione è comunque basato su pertinenti ricerche scientifiche ed avrà i riferimenti appropriati una volta che avrò il tempo di metterli tutti in ordine.

Introduzione

Nell'analizzare il corrente stato della ricerca nel campo delle Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD), ma anche di altre "Malattie Occidentali" (malattie metaboliche come il diabete, l'obesità, la sindrome della stanchezza cronica, malattie del cuore e dei polmoni, etc), proverò a spiegare in che modo queste malattie abbiano in comune una causa sottostante, derivante dal nostro stile di vita occidentale - riguardante specialmente la dieta. La causa sottostante in comune a tutte queste malattie riguarda la rottura della barriera epiteliale dell'intestino (il cosiddetto "intestino permeabile" o "leaky gut") combinata con una risposta immunitaria iperreattiva geneticamente determinata in alcune persone che le porta a sviluppare i sintomi di IBD.

Molte di queste malattie presentano delle reazioni infiammatorie simili, riguardando in particolare la rottura del metabolismo dello zolfo nel corpo il quale metabolismo produce gli ossidanti e gli antiossidanti. Questo fattore gioca un ruolo fondamentale nel danno indotto nell'IBD dopo che la barriera epiteliale si è rotta e, nell'IBD del colon (come la colite ulcerosa), è anche la causa primaria della rottura della barriera epiteliale - un fattore dovuto principalmente alla nostra dieta.

Basandomi su questi fattori spiegherò quella che io penso sia una terapia adeguata e logica, con l'obiettivo di ottenere una "cura funzionale" - con questo intendendo di evitare la ricorrenza della malattia principalmente attraverso l'uso della dieta e di integratori, con un uso minimo di farmaci (il livello di uso dei farmaci necessario varia individualmente da caso a caso in base al grado di predisposizione genetica dell'individuo).

I farmaci usati oggi nel trattamento delle IBD sono costituiti da farmaci anti infiammatori e immunosoppressivi il cui ruolo è mantenere l'infiammazione sotto controllo per poi continuare gli stessi farmaci a basso dosaggio provando a mantenere la malattia in remissione. Proverò a spiegare perché un approccio del genere porta quasi sempre alla ricorrenza della malattia, richiedendo dosi progressivamente più alte di immunosoppressori per mantenere l'infiammazione sotto controllo fino a che dosi "sicure" di farmaci non sono più in grado di ottenere la remissione ed il paziente viene etichettato come "refrattario" ai trattamenti e viene consigliata la rimozione chirurgica del colon(o dovunque l'infiammazione sia).

Quello che penso sia un approccio migliore consiste nell'usare in un primo tempo i farmaci(anti infiammatori ed immunosoppressivi a seconda della necessità) per riportare i sintomi sotto controllo, in particolare inibendo la produzione di una precisa citochina infiammatoria(TNF- α) per poi passare alla riparazione della barriera epiteliale (e dei fattori che ne hanno causato la rottura), con l'obiettivo a lungo termine di mantenere integra la barriera epiteliale attraverso la dieta e gli integratori.

Notate che scrivo questo documento per la maggior parte nella forma di una ricerca scientifica, ma introdurrò occasionalmente le mie personali esperienze quando sarà necessario.

Una varietà di malattie è conosciuta per il fatto di essere più comune nelle società "occidentali" - Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD), Sindrome del Colon Irritabile(IFS), diabete, autismo, Sindrome della Stanchezza Cronica, etc..

Quando nei paesi più poveri si avvia uno sviluppo, assumendo delle caratteristiche della società occidentale, l'incidenza di queste malattie aumenta (12). La genetica da sola non è in grado di spiegare questo fenomeno, quindi presumibilmente sono presenti alcuni fattori nel nostro modo di vivere che contribuiscono all'inizio ed alla perpetuazione di queste malattie. Ipotizzerò il fatto che queste malattie condividano una patologia comune sottostante, che riguarda uno squilibrio nella metabolizzazione dello zolfo nel nostro corpo.

La ricerca nel campo delle IBD, negli ultimi decenni, ha investigato tre possibili cause primarie - un singolo organismo patogenico responsabile, fattori genetici, ed il ruolo del microbiota nel suo intero(l'intero gruppo di batteri ed altri organismi presenti nell'intestino). Mentre alcuni particolari organismi patogenici possono indurre la colite, come per esempio nel caso del *C. Difficile*, le IBD nel loro insieme non sembrano essere causate da un solo organismo patogenico. Invece, la ricerca punta verso una combinazione degli altri due fattori - una disbiosi batterica che porta alla rottura della barriera epiteliale, che a sua volta in soggetti geneticamente predisposti porta ad una risposta infiammatoria(1,2,3,4,5). Inizialmente si riteneva che la disbiosi batterica osservata nelle IBD fosse un risultato dell'infiammazione, invece di esserne la causa, ma più recenti ricerche stanno indicando il processo opposto. In particolare alcuni ricercatori del metabolismo hanno dimostrato che una disbiosi causata dalla dieta può produrre infiammazione, e la ricerca sui topi ha dimostrato che la disbiosi che causa l'infiammazione in un topo può essere trasferita ad un altro topo (un processo che accade principalmente con

l'ingestione di feci), questi topi sviluppavano l'infiammazione come conseguenza della disbiosi che acquisivano dal topo originario(6).

L'intestino dell'uomo contiene tipicamente circa 100 trilioni di batteri(7), questi batteri sono separati dal nostro sistema immunitario da un singolo strato di cellule - la "barriera epiteliale". Questa barriera è tenuta insieme da delle "giunzioni occludenti"(in inglese "tight junction proteins"), la funzione di questa barriera è quella di impedire ai batteri di migrare dall'altra parte(nella lamina propria) ma anche di permettere l'estrazione di nutrienti ed altri elementi necessari dal cibo che ingeriamo. Questa barriera è dotata di meccanismi di riparazione ridondanti in caso di lesioni, ma questi meccanismi sono limitati dalla disponibilità di risorse. Se il ritmo del danno subito alla barriera eccede la capacità di ripararsi, si romperà, diventando più permeabile a sostanze che non dovrebbero avere la possibilità di passare(come i batteri). Alcune delle modifiche genetiche più comuni rilevate nelle persone malate di IBD riguardano geni correlati alla riparazione della barriera epiteliale(9,10).

La rottura di questa barriera, spesso chiamata "intestino permeabile" o "leaky gut", è implicata in una varietà di malattie oltre alle IBD e alla Sindrome del Colon Irritabile(IFS)(11), tutte queste malattie sono più comuni nelle società occidentali(12), come l'autismo(13) ed il diabete(14). Cani, et, al.(2007) hanno dimostrato che un aumento della concentrazione del lipopolisaccaride(LPS, si trova nella membrana dei batteri gram negativi, sollecita una forte risposta immunitaria nell'uomo) è responsabile di malattie metaboliche come il diabete, dimostrando che l'infusione sottocutanea a basso dosaggio di LPS induceva la maggior parte se non tutti i sintomi delle malattie metaboliche(15). Inoltre hanno dimostrato che dando da mangiare ai topi una dieta fortemente occidentale - no carboidrati(e quindi fibre), molti grassi e molte proteine - essa produceva una disbiosi, che a sua volta produceva la rottura della barriera epiteliale permettendo ai batteri di passare attraverso la barriera. Il risultato era un aumento del LPS nel circolo sanguigno - che hanno dimostrato poter essere la causa delle varie malattie metaboliche. Non sono riusciti a capire esattamente come la barriera epiteliale si rompe, ma hanno notato un aumento nel rapporto tra batteri gram negativi e batteri gram positivi con la dieta no carboidrati(e fibre).

L'aggiunta delle fibre nella dieta ottiene una normalizzazione del rapporto batt gram-/gram+(16).

Quale relazione ha questa ricerca con le IBD ? E' stato dimostrato che una varietà di mutazioni genetiche relative alla risposta immunitaria sono più frequenti nei pazienti IBD rispetto alla popolazione sana(17).Nel complesso le persone affette da IBD sembrano avere una predisposizione genetica risultante da una varietà di mutazioni genetiche la cui conseguenza è una accresciuta risposta immunitaria alle infiltrazioni batteriche(7), sommata a questa molti pazienti IBD hanno anche una mutazione riguardante la riparazione della barriera epiteliale(come già menzionato sopra).

Nel 2011 Kovarik et. al(18) hanno dimostrato che le cellule mononucleari del sangue periferico dei pazienti IBD - anche di quelli in remissione clinica - esibisce una iperreattività alla stimolazione batterica che risulta in un incremento della produzione di citochine infiammatorie IL-12/p2340 e TNF- α . Entrambe le citochine, ma specialmente il Fattore di Necrosi Tumorale Alpha(TNF- α), svolgono un ruolo primario nella cascata infiammatoria che caratterizza le IBD. Questo è anche il motivo per cui gli anticorpi anti-TNF Remicade e Humira sono così efficaci nel trattare entrambi i tipi di IBD. Sfortunatamente Remicade e Humira sono delle proteine estranee alle quali il nostro corpo risponde producendo anticorpi dopo un certo periodo di tempo - per cui questi farmaci sono efficaci nei pazienti per un periodo limitato di tempo (che può andare da pochi mesi a diversi anni).

In una visione di insieme le IBD sembrano essere il risultato di una rottura della barriera epiteliale("intestino permeabile") in un paziente con una predisposizione genetica verso una iperreaazione immunitaria che

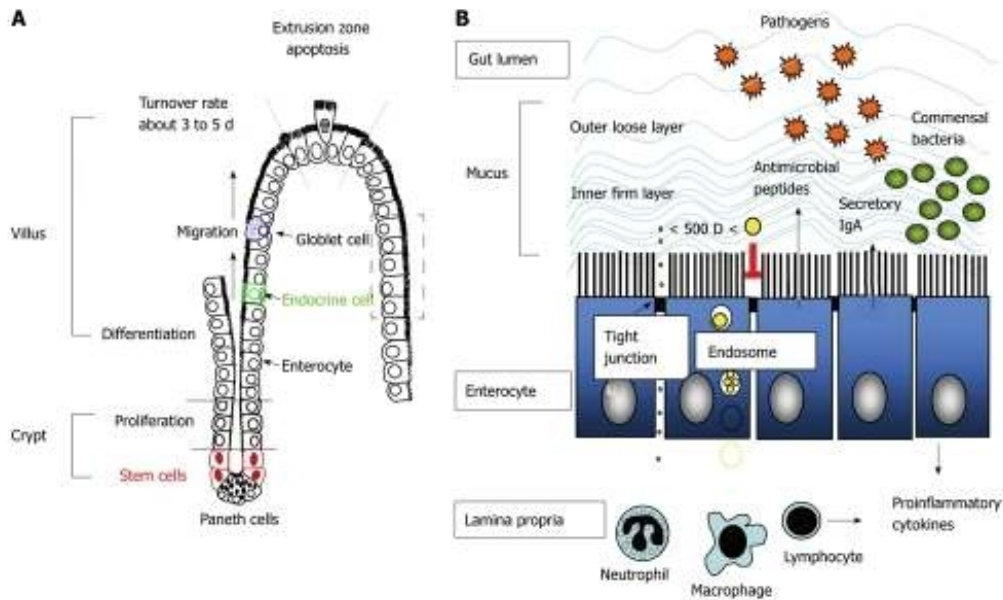
probabilmente coinvolge una produzione esagerata di TNF- α . Se la barriera non viene danneggiata, facendo passare i batteri e scatenando la iperreaione del sistema immunitario, la malattia non può ritornare. Una moltitudine di studi effettuati su topi allevati in modo da avere una predisposizione genetica verso una risposta immune iperreattiva hanno dimostrato che se la barriera epiteliale del topo è rotta, ed i “normali” batteri sono presenti nell’intestino, allora la cascata infiammatoria caratteristica dell’IBD ha inizio(19). Per esempio nei topi IL-10 “knock out”(topi che sono deficienti nel gene per la produzione della IL-10, una citochina che agisce come feedback negativo per l’infiammazione, inibendo la produzione di citochine infiammatorie, e quindi bloccando l’importante serie di reazioni infiammatorie NF κ B), gli studi hanno mostrato che pur avendo un sistema immunitario anormale che li predispone ad una risposta immunitaria iperreattiva(come negli uomini con l’IBD), la lesione della barriera epiteliale è comunque necessaria come causa iniziale(2). La lesione della barriera intestinale è spesso ottenuta negli esperimenti sui topi dando un’alta dose di agenti fortemente solfati come il Dextran Sulphate Sodium, il trinitrobenzene sulfonic acid e la carragenina(carrageenan)(69).

Notate che nella malattia di Crohn(CD), una delle IBD, è presente anche l’addizionale complicazione riguardante la formazione di granulomi, la quale sembra il risultato dell’azione di un batterio patogenico come il ceppo adesivo-invasivo di E.Coli che entra nei macrofagi attraverso le cellule-M replicandosi all’interno dei macrofagi ed infine causando la formazione dei granulomi attraverso la risposta del sistema immunitario. Tuttavia è stato recentemente scoperto che questi batteri non sono in grado di entrare nelle cellule-M fino a quando l’infiammazione non è già cominciata(21,22) (a causa della rottura della barriera epiteliale e la conseguente iperreaione del sistema immunitario) -quindi prevenire la rottura della barriera epiteliale dovrebbe anche prevenire i caratteristici granulomi del CD.

Il Microbiota Intestinale e la Rottura della Barriera Epiteliale

Come avviene la rottura della barriera epiteliale ? Per un’eccellente panoramica consiglio la lettura della ricerca “Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology” di Yu, et. al,(23). Per aiutare la comprensione del processo guardate la figura nella pagina seguente, presa senza permesso da quella ricerca.

Per i nostri fini, il principale problema da comprendere è come viene impedito ai batteri l’attraversamento della barriera in una situazione normale, qual è il motivo per cui riescono ad attraversarla e come impedir loro di farlo. La ricerca menzionata sopra tratta alcuni di questi argomenti in modo eccellente, in particolare il primo (come *si suppone* che funzioni). Quando i batteri sono in grado di attraversare la barriera o “traslocare”, lo possono fare in due modi - trasporto paracellulare (tra le cellule, attraverso le giunzioni occludenti/tight junction), oppure con il trasporto transcellulare (attraverso le cellule)(23).



Negli studi effettuati sui topi con IBD è stato scoperto che il trasporto paracellulare è iniziato da un trauma (amministrazione di alti livelli di indometacina, un anti infiammatorio non steroideo), e la manutenzione del breakdown paracellulare (attraverso delle “smagliature” nelle giunzioni ocludenti) è la causa della cronicità della malattia, mentre l’occasionale innesco del trasporto transcellulare causato dall’aumentata produzione di citochine risulta in una maggiore traslocazione di batteri, e corrisponde alle fasi attive della malattia (infiammazione severa)(24). Le malattie IBD nell’uomo sembra seguire parallelamente questo processo, quindi, presumibilmente, una soluzione a lungo termine della malattia deve includere la sottostante rottura delle giunzioni ocludenti(tight junctions) che permette la continua traslocazione paracellulare.

Nota: Sto ancora lavorando sulla distinzione tra paracellulare / transcellulare....

Possono essere presenti una varietà di fattori che possono contribuire all’indebolirsi della barriera epiteliale, e ci sono probabilmente una varietà di fattori che agiscono nel rompere la barriera (e potrebbero determinare dove la barriera si rompe, svolgendo un ruolo significativo nella presentazione delle IBD). Tuttavia ci sono delle caratteristiche comuni che si presentano non solo nelle IBD, ma in tutte le malattie tipicamente “occidentali”. In particolare vi sono delle modificazioni comuni nella flora intestinale che hanno un’azione negativa sulle giunzioni ocludenti della barriera epiteliale. Questo particolare meccanismo svolge probabilmente un ruolo primario nell’inizio dell’IBD che parte nel retto (ma, come verrà spiegato, è probabilmente un fattore meno importante nell’IBD che parte nel piccolo intestino o ileo, come è molto più comune nella malattia di Crohn).

In generale, il 90% del tipico microbiota umano(l’intestino di una persona contiene circa 100 trilioni di batteri) è composto da batteri provenienti da due phyla, i Firmicutes(25)(batteri gram-positivi, con i sottogruppi primari rappresentati da *Clostridium coccoides* e *Clostridium Leptum*) ed i Bacteroides (gram-negativi, con i sottogruppi primari rappresentati da *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*)(26). Quando siamo in salute abbiamo una relazione simbiotica con la nostra flora intestinale, fatto che indica una co evoluzione avvenuta tra esseri umani e microbiota. Dipendiamo dal microbiota per la digestione di composti dietetici, per la fermentazione di carboidrati non digeribili per la produzione degli Acidi Grassi a Catena Corta(Short Chain Fatty Acids-SCFAs), per l’inibizione dall’invasione di batteri patogeni (attraverso l’occupazione di spazio e la produzione di peptidi anti-microbici) e per le varie funzioni immuno-modulanti(1).

Con le varie funzioni che il microbiota svolge per noi, non è sorprendente che un significativo cambiamento della composizione del microbiota (per es. disbiosi) può portare a problemi di salute. Analisi del microbiota intestinale di pazienti IBD hanno rilevato alcuni elementi in comune, in particolare una riduzione dei batteri benefici che producono il butirrato (*Clostridium IXa* e *IV gruppo* in particolare) ed un incremento dei batteri solfato riduttori(1)(l'incremento nei batteri solfato riduttori è più comune nell'IBD che parte dal colon distale). Guarderemo questi due fattori separatamente e poi ne osserveremo l'effetto combinato.

Acidi Grassi a Catena Corta(Short Chain Fatty Acids-SCFAs)

La produzione di SCFAs,principalmente composti da butirrato,acetato e propionato, da carboidrati non digeribili (fibre e amidi resistenti)è una funzione estremamente importante.Gli SCFAs, specialmente il butirrato, servono come fonte primaria di energia per le cellule epiteliali, inibiscono il rilascio delle citochine infiammatorie come la TNF- α e giocano un ruolo fondamentale nell'espressione delle proteine che formano le giunzioni occludenti("tight junctions proteins")(28) dove la barriera epiteliale può rompersi. Come principale fonte di energia per le cellule un assorbimento diminuito di butirrato è stato osservato universalmente nei pazienti IBD(19,28,29,30,36). Come vedremo questo fattore gioca un ruolo primario nello sviluppo dell'IBD e di altre malattie occidentali ed è una conseguenza della "dieta occidentale" che è povera di fibre e amidi resistenti.

Il butirrato incrementa anche la produzione di mucina e peptidi antimicrobici ed i clisteri di butirrato si sono dimostrati efficaci nel trattamento della Colite Ulcerosa distale(30). In una ricerca che sta per essere pubblicata Smith, et. al,mostrano come gli Acidi Grassi a Catena Corta regolano l'omeostasi delle cellule del colon T-reg(31).

Le cellule T.reg producono le citochine anti infiammatorie Transforming Growth Factor β (TGF β) ed Interleuchina-10(IL-10) e sopprimono le risposte di altre cellule immunitarie, incluse quelle che promuovono l'infiammazione. TGF β svolge un ruolo critico nel mantenimento della barriera epiteliale e previene l'aumento della permeabilità da varie minacce(32,33,34).

Gli Acidi Grassi a Catena Corta(SCFA) prodotti dalla fermentazione di fibre e amidi resistenti svolgono chiaramente un ruolo di primaria importanza nel mantenere la salute del nostro intestino - ed infatti sono passate quasi tre decadi da quando è stato dimostrato che il danneggiamento dell'ossidazione degli SCFA può essere un fattore primario nel causare la colite(35). La suddetta citochina infiammatoria TNF- α , che i pazienti IBD producono in eccesso dovuto allo stimolo conseguente alla rottura della barriera epiteliale, inibisce l'assorbimento diretto del butirrato diminuendo l'espressione di geni coinvolti nel processo(36). Quindi, una volta che la barriera si è rotta, e che la risposta infiammatoria si è messa in moto, la produzione esagerata di TNF- α fornirà anche un meccanismo di feedback positivo che propagherà la cascata infiammatoria inibendo ulteriormente l'assorbimento di butirrato.

Un punto che ho avuto difficoltà nel comprendere è il perché,come i pazienti IBD scoprono presto, quando la malattia è in fase attiva mangiare cibi ricchi di fibre spesso peggiora i nostri sintomi. Poiché gli SCFA(il butirrato in particolare) svolgono molte ed importanti funzioni antinfiammatorie, e mantengono sana la barriera epiteliale, questo fatto inizialmente pareva non avere un senso. Tuttavia, la maggior parte degli effetti benefici svolti dagli SCFA avvengono dopo che essi sono assorbiti nell'epitelio(per esempio, il ruolo che svolgono nell'aumento delle cellule T-reg(31,37)).

Durante la fase di infiammazione attiva la produzione di TNF- α e di IFN- γ è iperattiva, queste citochine infiammatorie regolano il trasporto monocarbossilato 1 (MCT1), il quale svolge un ruolo critico nell'assorbimento degli SCFA(39,40) - quindi le citochine infiammatorie diminuiscono l'assorbimento di butirrato e gli altri SCFA, inibendo quindi la loro abilità di esercitare degli effetti anti infiammatori e di ricostruire la barriera epiteliale. In più l'ossidazione del butirrato (che avviene quando le cellule epiteliali lo usano come fonte di energia) è anche inibita dalla TNF- α .

In generale gli effetti benefici del butirrato sono largamente impediti dall'alta produzione di TNF- α , caratteristica della malattie IBD. Infatti, è probabilmente questo il motivo per cui i pazienti IBD in fase attiva hanno livelli di butirrato più alti nelle feci(41) - non perché una produzione eccessiva di butirrato è causa delle IBD, ma piuttosto perché l'infiammazione impedisce l'assorbimento e l'ossidazione del butirrato che quindi viene espulso con le feci.

Questo spiegherebbe perché il butirrato ha avuto dei risultati contrastanti(a dir poco) nel mitigare la fase attiva dell'IBD nonostante le molte proprietà anti infiammatorie che può avere(42,43). Ma perché dovrebbe addirittura peggiorare i sintomi? Una possibile spiegazione può derivare dalle osservazioni fatte da Berndt, et al per cui il butirrato aumenterebbe la produzione di IL-23(una citochina infiammatoria coinvolta nella progressione della IBD) nelle cellule dendritiche(44). Questa funzione del butirrato(uno dei pochi effetti pro-infiammatori) avviene senza che il butirrato abbia bisogno di passare attraverso la barriera epiteliale, quindi non sarebbe impedito dalla TNF- α .

Quindi quando il colon è in salute ed i livelli di TNF- α e di IFN- γ sono bassi le proprietà anti infiammatorie di protezione della barriera intestinale del butirrato prevalgono. Ma quando i livelli di queste citochine aumentano il passaggio del butirrato (e gli altri SCFA) attraverso la barriera intestinale viene inibito e di conseguenza anche le loro proprietà anti infiammatorie - di conseguenza gli effetti proinfiammatori prevalgono, in particolare quando i livelli del butirrato rimangono alti in conseguenza del ridotto assorbimento. Se questa è la spiegazione, questo vorrebbe dire che quando la malattia è in fase attiva sarebbe saggio non aumentare i livelli di SCFA(fibre e amidi resistenti),ma concentrarsi, invece, nel mantenere la risposta immunitaria sotto controllo - in particolare attraverso l'inibizione della TNF- α .

Idrogeno Solforato

Lo zolfo svolge una serie di funzioni nel nostro corpo ed in particolare nel nostro intestino(45).Per semplificare in modo estremo la discussione in generale il metabolismo dello zolfo può portare alla produzione di agenti ossidanti ed antiossidanti.Il primo pathway può essere effettuato attraverso un'azione puramente enzimatica, oppure può essere facilitato da batteri solfato riduttori , tutte e due i pathway portano alla produzione di idrogeno solforato, un gas altamente tossico con approssimativamente la stessa tossicità del cianuro(46), che può essere considerato come l'antagonista del butirrato avendo molti effetti esattamente opposti ad esso.L'Idrogeno Solforato incrementa la produzione dei ROS(Reactive Oxygen Species,i quali sono altamente ossidanti), incrementando la produzione di citochine infiammatorie(inclusa la TNF- α), inibendo l'ossidazione del butirrato(47) e l'assorbimento nell'epitelio ed in ultima istanza indebolendo la barriera epiteliale(48). L'Idrogeno solforato è stato sospettato di svolgere un ruolo principale nell'inizio della colite ulcerosa per oltre 20 anni(49).

Consumare conservanti solfiti come anche una dieta ricca in proteine(50)(quindi contenente amminoacidi solforati) risulta in un aumento della produzione di solfati, conducendo ad un indebolimento della barriera e può giocare un ruolo principale nell'inizio e nella ricorrenza degli episodi di IBD, particolarmente quelli che cominciano nel colon distale(51).

Come punto di interesse - nelle leggi sul posto di lavoro, i lavoratori possono lavorare in un ambiente contenente non più di 10 ppm(parti per milione) di Idrogeno Solforato per non più di 10 minuti. In aggiunta agli effetti deleteri dell'Idrogeno Solforato descritti sopra, esso inibisce anche la citocromo ossidasi come il cianuro. In studi effettuati sui topi sono stati rilevati livelli di Idrogeno solforato maggiori di 1000 ppm a livello del colon(46), una concentrazione che se inalata porterebbe alla paralisi, il coma e la morte in minuti. Chiaramente la nostra barriera epiteliale deve possedere l'abilità di metabolizzare questo gas in un prodotto non tossico. Inizialmente era stato ipotizzato che questo processo avvenisse attraverso la metilazione dell'Idrogeno Solforato nel methanethiol e nel dimethyl-sulfide, ma è stato scoperto che il processo è in realtà invertito con l'idrogeno che viene demetilato in tiocianato(46).

Un recente studio ha dimostrato che i pazienti affetti da CU hanno una peggiore abilità di detossificare l'Idrogeno Solforato in tiocianato, questo è dovuto ad una significativa diminuzione nell'attività e nell'espressione del gene della mucosa del colon thiosulfate sulfurtransferase(TST)(52), che è l'enzima responsabile della conversione al tiocianato. Questo è probabilmente una conseguenza dei livelli elevati di TNF- α , poiché il trattamento effettuato con l'anticorpo anti TNF- α Remicade(Infliximab) risulta in un significativo aumento dell'espressione genica del TST. Poiché questa sembra una conseguenza dei livelli elevati di TNF- α , la minore abilità di detossificazione dall'Idrogeno Solforato non è probabilmente la causa primaria della malattia, ma invece un effetto indotto risultante dalla risposta iperattiva del sistema immunitario(l'elevata produzione di TNF- α), la quale agisce come feedback positivo nell'esacerbare la malattia. Alcuni pazienti potrebbero possedere una mutazione genetica che riduce la velocità alla quale l'Idrogeno Solforato viene demetilato(53), ma come con tutte le mutazioni genetiche, non appare in un'alta percentuale di pazienti.La presenza di questa mutazione,comunque, risulterebbe in una soglia più bassa prima della rottura della barriera intestinale (quindi la ricorrenza della malattia potrebbe accadere più facilmente), e probabilmente anche in una più grave forma della malattia.

E' stato dimostrato che l'Idrogeno Solforato causa una scissione diretta del DNA e che aumenta la produzione di Specie Reattive dell'Ossigeno(ROS)(54), le quali sono agenti fortemente ossidanti. Uno sbilancio tra i ROS e le difese antiossidanti risulta in danno ai tessuti(55), come visto nelle IBD. Il principale antiossidante del corpo è il Glutazione, anch'esso prodotto da amminoacidi solforati(metionina e cisteina) come l'Idrogeno Solforato. Un equilibrio tra la produzione di ROS e del glutazione è importante per il mantenimento dell'omeostasi. L'eccessiva abbondanza di ROS e una diminuita sintesi e azione del glutazione sono stati ritrovati nei pazienti IBD(56). Lo sbilancio ossidativo svolge probabilmente un ruolo chiave nel danno ai tessuti che avviene nella malattia - ed io faccio l'ipotesi che questo è probabilmente una conseguenza dell'overproduzione di TNF- α che inizia con il danno e la rottura della barriera epiteliale.

Mentre gli aminoacidi solforati cisteina e metionina possono portare alla produzione di idrogeno solforato sia attraverso processi enzimatici che avvengono dentro le cellule epiteliali sia attraverso i batteri solfato riduttori, essi possono essere usati anche per la produzione di glutazione e di S-adenosil metionina(SAM), rispettivamente(57).Come già menzionato il glutazione è il più abbondante antiossidante nel nostro corpo e contrasta i ROS prodotti dall'idrogeno solforato. Il SAM gioca un importante ruolo in questo processo, mediando l'efficacia del glutazione incrementando l'attività del glutazione S-transferasi(58) il quale è coinvolto nel reprimere le specie ossidative e nell'eliminazione di xenobiotici tossici formando coniugati del glutazione(58).Se

lo zolfo è preferenzialmente usato per la produzione di idrogeno solforato invece che gli antiossidanti, ne consegue uno sbilanciamento tra specie ossidanti ed antiossidanti, da cui deriva un danno ai tessuti.

I pathway per la metabolizzazione della cisteina e la metionina (gli amminoacidi solforati) in glutatione e SAM sono dipendenti dall'ATP(76) presente all'interno delle cellule epiteliali, se queste riserve di energie sono esaurite a causa di una diminuzione dell'assorbimento del butirrato ne consegue una produzione difettosa e minore di glutatione e SAM. Quando l'assorbimento del butirrato è ridotto, le cellule epiteliali possono cambiare estraendo l'energia dal glucosio, ma incrementare la presenza di glucosio danneggia l'espressione di γ -GCS, l'enzima che regola la velocità nella produzione del glutatione (di conseguenza la produzione di glutatione diminuisce). Ridurre la protezione del glutatione e del SAM lascierebbe più cisteina e metionina in circolazione per la conversione ad idrogeno solforato da parte degli SRB, risultando quindi in uno sbilancio ossidativo che causerebbe un danno ai tessuti. Una volta che la barriera epiteliale è danneggiata in una persona geneticamente predisposta, la produzione in eccesso di TNF- α inizia. La TNF- α riduce l'assorbimento di butirrato e l'ossidazione da parte delle cellule epiteliali, riducendo il loro deposito di Adenosin Trifosfato (ATP) portando ad un ambiente molto ossidante, deficiente in glutatione e con un eccesso di Idrogeno Solforato e ROS, esattamente come è stato osservato nei pazienti IBD.

Si aggiunga che uno stato ossidativo risulta in una produzione aumentata di TNF- α su stimolazione batterica, ed una diminuzione nella produzione man mano che l'ambiente diventa meno riduttivo conseguentemente alla presenza di antiossidanti(59). Questo crea la possibilità che la risposta immunitaria iperreattiva osservata nell'IBD possa essere almeno in parte il risultato dello sviluppo di un ambiente esageratamente ossidante.

Mentre l'inibizione dell'assorbimento del butirrato da parte della TNF- α e dell'idrogeno solforato può creare questo sbilancio antiossidante-ossidante, esso può essere anche prodotto dalla dieta. Il percorso enzimatico per la produzione degli antiossidanti glutatione e SAM necessita di ATP cellulare (energia accumulata). La fonte primaria di energia per le cellule epiteliali (stimato attorno al 70% della loro energia) è il butirrato. Se la produzione di butirrato intestinale è diminuita a causa di un basso tasso di fibre e amidi resistenti nella dieta, oppure una riduzione di batteri che producono il butirrato (sebbene la seconda è probabilmente una conseguenza della prima), questo risulterebbe in una diminuzione di ATP nelle cellule, e una diminuzione nella produzione di antiossidanti dagli amminoacidi solforati. Questo lascerebbe più zolfo disponibile per la produzione di idrogeno solforato. I processi enzimatici cellulari potrebbero essere limitati nella velocità, ma i batteri (SRB) possono svolgere questo processo ugualmente, cosicché quando c'è più disponibilità di zolfo, gli SRB saranno in grado di crescere di numero e produrre un eccesso di idrogeno solforato - creando un ambiente ossidativo dannoso, il quale può danneggiare la barriera epiteliale come anche contribuire alla cascata infiammatoria ed al danno ai tessuti dopo che la barriera si è rotta (cosa che può accadere mediante un altro meccanismo).

Questo ambiente fortemente ossidante contribuisce in modo significativo al danno ai tessuti che si osserva nell'IBD, ed una deficienza del glutatione ridotto (comunemente abbreviato in GSH) ed un aumento nel glutatione ossidato (abbreviato GSSG) viene ritrovato non solo nei pazienti IBD(56,60) ma anche in altre malattie occidentali come il diabete(61), l'obesità(62), malattie dei polmoni(59), etc.. Poiché questo è il caso, potremmo aspettarci che aumentare i livelli di antiossidanti nell'intestino (in particolare nel sito dove è presente il danno) dovrebbe minimizzare il danno - e questo è esattamente ciò che è stato osservato. I clisteri a base di d-alpha tocoferolo (vitamina E) si sono dimostrati efficaci nel trattamento delle coliti di media gravità (circoscritte al retto e solo in parte nel colon sigmoideo)(63), agendo attraverso meccanismi sia anti infiammatori sia antiossidanti. Alla fine dello studio (12 settimane), tutti e 12 i pazienti avevano avuto un significativo miglioramento clinico, 9 pazienti avevano ottenuto la remissione. Dopo lo studio, 10 dei pazienti hanno deciso di continuare i clisteri di

vitamina E, e tutti sono rimasti senza sintomi negli otto mesi seguenti fino a che lo studio è stato pubblicato (nessuna informazione è disponibile nel periodo seguente alla pubblicazione). I due pazienti che hanno deciso di interrompere i clisteri hanno avuto entrambi una riattivazione della malattia, uno a 4 settimane e l'altro a 7 settimane dopo aver interrotto i clisteri.

Questo indica che probabilmente la vitamina E è in grado di inibire il danno ai tessuti perpetrato dai ROS, e probabilmente riduce la produzione di citochine infiammatorie mutando l'equilibrio redox (cioè tra antiossidanti ed ossidanti). Con tutto ciò questo fatto, da solo, non andrà a guarire la barriera epiteliale, né andrà ad aggiustare il problema fondamentale che ha causato il fallimento della barriera epiteliale - il quale è probabilmente il motivo per cui i pazienti che hanno interrotto i clisteri hanno visto la malattia ritornare.

In modo simile, integrare il SAM o il glutatione può essere efficace nell'inibire il danno ai tessuti e riequilibrare il rapporto antiossidanti/ossidanti. Per di più, la somministrazione orale o rettale dell'antiossidante etil-piruvato si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi di colite sperimentale nei topi(64) attraverso la deossidazione dei ROS(65). Il piruvato di etile è un mono-etil estere dell'acido piruvico, ed è stato usato come conservante per alimenti per decenni, il piruvato di etile si è dimostrato efficace nell'inibire il danno alla barriera epiteliale da parte delle citochine infiammatorie TNF- α , IFN- γ e IL-1 β (66), e nel migliorare la disfunzione della barriera epiteliale. Sfortunatamente, non è disponibile alla vendita per il pubblico, poiché gli unici fornitori della sostanza chimica pura sono delle compagnie produttrici di sostanze chimiche come la Sargent-welch (o compagnie che lo vendono in bidoni da 450 Kg per usarlo come conservante alimentare).

E' interessante notare che una delle classi di farmaci comunemente usate per trattare l'IBD, gli acidi-5 aminosalicilici (5-ASAs) come la mesalazina, sono stati usati inizialmente per le loro proprietà antiossidanti (inibendo il danno dei radicali liberi prodotti dal processo infiammatorio), ma la ricerca effettuata in un secondo tempo ha dimostrato che essi hanno anche un significativo effetto nell'inibizione della produzione di idrogeno solforato dai solfati.(67). E' stato anche dimostrato che aumentando la produzione in situ di SCFA aggiungendo fibre come gli oligosaccaridi alla dieta si ha una diminuzione della produzione di idrogeno solforato(68).

E' anche interessante notare che la colite sperimentale è tipicamente indotta nei topi da laboratorio attraverso la somministrazione di un agente fortemente solfato come il Dextran Sulphate Sodium, il trinitrobenzene sulfonic acid, o la carrageenina(69). Comunque, è stato dimostrato che i topi immuno compromessi e germ free(con un intestino sterilizzato) non sviluppano la colite quando vengono somministrati loro questi agenti, quando invece i topi con una flora intestinale normale la sviluppano(70). Questo indica un chiaro ruolo sia dell'idrogeno solforato sia della flora intestinale nel principio della malattia - o perlomeno delle vie attraverso cui la barriera epiteliale può rompersi e dare inizio alla malattia.

Creando la Disbiosi

Questa modificazione nel microbiota che è comunemente trovata nella IBD distale crea una disbiosi che promuove l'infiammazione, il danneggiamento e la rottura della barriera epiteliale. Come avviene questa modificazione dei microrganismi? La dieta è comunemente un importante fattore, considerando che i batteri che producono il butirrato si nutrono di certe fibre e amidi resistenti, i quali sono considerevolmente meno comuni nella tipica dieta occidentale rispetto ai paesi in via di sviluppo. Si aggiunga che la dieta occidentale è molto più ricca di alimenti che nutrono gli SRBs rispetto ai paesi in via di sviluppo, in particolare di conservanti solfiti e di proteine, specialmente considerando le fonti che contengono alti livelli di amminoacidi solforati (uova, prodotti caseari e carne rossa)(51). Con un eccesso di consumo di zolfo, particolarmente quando abbinato

con un ridotto apporto di fibre, è più probabile che il percorso chimico che produce gli antiossidanti nel metabolismo dello zolfo diventi saturato, portando ad un ambiente più ricco di ossidanti che di antiossidanti.

In un sondaggio e follow up di pazienti affetti da CU mirato ad identificare le potenziali associazioni dietetiche alla ricorrenza e riattivazione della CU, Jowett et. al. hanno scoperto che esisteva una forte correlazione tra l'assunzione di proteine (specialmente le carni rosse e quelle trattate), l'assunzione totale di zolfo e la riattivazione della malattia(71). Molti studi hanno dimostrato che i pazienti che sviluppano l'IBD che inizia nel colon distale tendono a mangiare una dieta più alta in proteine e più bassa in fibre e amidi resistenti rispetto alla popolazione normale(72,73). Questa tendenza non viene però osservata spesso in pazienti che sviluppano la IBD inizialmente nell'ileo o nel piccolo intestino, indicando probabilmente un meccanismo differente come responsabile del danneggiamento iniziale nella funzionalità della barriera (l'assorbimento difettoso del butirrato probabilmente gioca comunque un ruolo principale, ma potrebbe non essere relazionata all'idrogeno solforato quando la malattia parte in una zona prossimale del tratto digestivo).

Nella ricerca metabolica effettuata sui topi, la dieta usata per sviluppare un intestino permeabile(leaky gut) è una dieta senza carboidrati, contenente solo grassi e proteine(14). Ad un livello personale, questo coincide con la mia personale esperienza. Quando ho sviluppato per la prima volta l'IBD(attorno al 2000), ero un appassionato culturista, e consumavo una dieta ad alto contenuto di proteine (200-300 grammi al giorno) e bassa in fibre (probabilmente nell'ordine di 5-10 grammi al giorno). Dopo essermi apparentemente "curato" alla fine dell'estate del 2012 (attraverso una combinazione di trapianti fecali ed una dieta ricca di fibre), sono ritornato al culturismo e circa due mesi prima della riattivazione della CU ero ritornato alla mia vecchia dieta ricca di proteine e povera di fibre.

Considerando l'insieme dei dati possiamo affermare che la dieta può avere un ruolo significativo nel manipolare la flora intestinale, e in ultima istanza produrre la rottura della barriera epiteliale - la quale, in una persona geneticamente predisposta, può iniziare la cascata infiammatoria tipica dell'IBD. Il meccanismo descritto sopra che spiega come si può danneggiare la barriera epiteliale non è presumibilmente l'unica via in cui essa può danneggiarsi, ma è con ogni probabilità un meccanismo comune per le IBD che iniziano nel colon distale(per es retto,colon sigmoideo, etc) e lavora poi nella direzione prossimale da quel punto di partenza. La ragione per cui questo accade è che le fibre presenti nel cibo disponibili per la fermentazione ,man mano che passano attraverso l'intestino, diminuiscono, e quindi anche i livelli di SCFA diminuiscono(74).

Da un altro punto di vista, la riduzione di solfato diventa molto più comune , come diventano più comuni i batteri solfato riduttori, muovendosi verso la zona distale del colon(50). La combinazione di maggiore presenza di idrogeno solforato e di minore butirrato è capace di danneggiare la barriera epiteliale, ed in più la concentrazione di H₂S che aumenta ed il butirrato (ed altri SCFA) che diminuiscono nel colon distale , se è questo che causa il danneggiamento della barriera intestinale, ci si aspetterebbe che essa occorra nella zona più distale dell'intestino(il retto) - come è tipico della CU (la malattia che è associata con un incremento nell'assunzione di proteine ed decremento nell'assunzione di fibre prima dell'inizio della malattia, ed è fortemente associata con una riduzione nei batteri che producono il butirrato ed un aumento degli SRB - sebbene questo fattore sia stato osservato anche nel CD). E' anche interessante notare che gli SCFA sono ritenuti responsabili del ph più basso che si trova nel colon prossimale(75), e che i batteri che producono il butirrato che sono tipicamente minori in numero nell'IBD(specialmente la malattia distale) sono più tolleranti verso un ph più basso rispetto ai *Bacteroides* ed ai *Proteobacteria* che sono prevalenti nell'IBD. Questo potrebbe spiegare perché incrementare la produzione di SCFA aumentando l'assunzione di fibre risulta in una diminuzione della produzione di idrogeno solforato(68), oppure potrebbe essere perché la produzione di SCFA in sé consuma idrogeno solforato.

La super produzione di idrogeno solforato e la sotto produzione di SCFA non è il solo meccanismo attraverso il quale la barriera epiteliale può venire danneggiata. E' stato scoperto che diversi batteri patogeni sono capaci di rompere la barriera epiteliale individualmente (ad es. il *C. difficile*) e farmaci come gli NSAID(77,78). Le allergie alimentari , come le aberrazioni nella risposta immunitaria IgA della mucosa possono potenzialmente avere un ruolo causale nella progressione di alcuni tipi di IBD(79). In aggiunta uno stress emozionale può causare un danno epiteliale attraverso l'iperplasia e attivazione dei mastociti della mucosa (80). Di nuovo, in una nota personale, quando per la prima volta ho sviluppato l'IBD, e quando è ritornato nel 2013, precedenti a tutti e due gli episodi vi erano stati due dei periodi più stressanti della mia vita, e questo potrebbe avere avuto un ruolo nel principio della malattia e nella sua ricorrenza.

Altri fattori potrebbero essere più importanti nella malattia che inizia nella zona più prossimale ed "alta" dell'intestino, come l'intestino tenue o la regione dell'ileo (quindi più un fattore nel CD che nella CU), che è anche implicata nella celiachia. Il meccanismo attraverso il quale la barriera viene rotta può avere implicazioni nel modo in cui in seguito si manifesta la malattia. Generalmente si assume che la genetica di una persona determini se quella persona sia predisposta a sviluppare la CU o il CD - ma forse il fattore determinante è più collegato a come la barriera epiteliale viene danneggiata. E' interessante notare che mentre le mutazioni al gene NOD2 CARD15 sono sospettate di essere associate più con il CD che con la CU (poiché la mutazione è più comune nei pazienti con CD - sebbene solo un 10-20% dei pazienti possiede questa mutazione)(19), i topi NOD2 deficienti a cui viene somministrato un polisaccaride altamente solfato come il DSS sviluppano una colite sperimentale nella regione distale , al contrario di come è caratteristico della malattia di Crohn(che generalmente parte dall'ileo o dal piccolo intestino). Si aggiunga che, mentre avere un parente con IBD aumenta significativamente le probabilità di sviluppare l'IBD per una persona, quella stessa persona può sviluppare un IBD diverso dal parente malato - indicando che altri fattori a parte la genetica possono giocare un ruolo significativo nel come la malattia si manifesta.

Il trattamento - "il Protocollo Briggs"

Essendo arrogante ed egocentrico , chiamerò narcisisticamente il protocollo "il Protocollo Briggs". Il mio primo obiettivo non è quello di rendere il trattamento il più semplice possibile - per es " prendi giusto la pillolina magica e guarirai" - ma invece concentrarmi su una cura a tutto tondo con l'obiettivo primario di mettere il paziente (me, in questo caso) in remissione, e impedire alla maledetta malattia di tornare. Determinato il fatto che l'IBD sembra chiaramente correlato ad alcuni aspetti dello stile di vita occidentale, dovremmo aspettarci che ci sia il bisogno di alcuni cambiamenti in questo riguardo, in particolare nella nostra dieta. Non voglio nessuna forma di dieta estrema, ma fortunatamente ciò non sembra necessario. C'è un caveat però: molti pazienti IBD e IBS hanno probabilmente una difficoltà con il glutine, quindi evitarlo sarebbe preferibile. Sfortunatamente, il grano è praticamente onnipresente nella nostra cultura, e questo lo rende molto difficile da evitare. Con la rapida ascesa della intolleranza al glutine, però, c'è stato anche un aumento esponenziale dei prodotti "gluten free".

Il mio protocollo è diviso in tre fasi:

1. Indurre la remissione (bloccando la traslocazione batterica trascellulare e la cascata infiammatoria)
2. Guarire la barriera epiteliale, bloccando la traslocazione batterica paracellulare

3. Mantenimento della barriera epiteliale

Le terapie odierne si appoggiano sull'uso di farmaci antinfiammatori o immunosoppressivi per indurre la remissione in una persona, per poi mantenere la remissione con l'uso continuo degli stessi farmaci, tipicamente a basso dosaggio. I farmaci correntemente usati possono essere efficaci nell'indurre la remissione, ma ci sono alcuni punti supplementari da prendere in considerazione. In generale, le terapie odierne si appoggiano interamente su meccanismi immunosoppressivi ed anti infiammatori, non solo per indurre la remissione nel paziente, ma anche per mantenere la remissione. Il problema è che sopprimere la reazione immunitaria - mentre è necessario per riportare l'infiammazione sotto controllo - non aggiusta il problema fondamentale, cioè il danneggiamento della barriera epiteliale (e la causa della rottura della barriera).

Per esempio il prednisone inibisce l'espressione del gene NFκB al fine di sopprimere il pathway infiammatorio(81)(ma lo fa "tardi" nella produzione della TNF-α), ma inibisce significativamente anche l'espressione di TGF-β1, la quale ha un ruolo importante nella regolazione delle proteine che compongono le giunzioni occludenti(tight-junction proteins), e nel mantenere la barriera epiteliale funzionante. In simil modo la sulfasalazina (un 5-ASA) inibisce l'attivazione del NFκB. Anche se viene impedito alla TNF-α di attivare il pathway del NFκB, essa sarà comunque in grado di interferire con la demetilazione dell'idrogeno solforato, di inibire l'assorbimento e l'ossidazione del butirato - due step critici nel mantenere sana la barriera epiteliale.

Poiché vi è una iperproduzione di TNF-α, una volta che l'infiammazione è iniziata, sarebbe benefica una qualche forma di soppressione diretta della produzione di TNF-α non solo per ottenere il controllo dell'infiammazione, ma anche per ricostruire la barriera epiteliale - poiché la continua superproduzione di questa citochina ha un ruolo centrale nell'esarcebare la rottura della barriera epiteliale.

Infatti, potrebbe essere proprio perché le terapie correnti consistono in anti infiammatori che sopprimono l'attivazione del NFκB che la maggioranza dei pazienti IBD vede i loro sintomi ritornare, generalmente richiedendo dosi superiori di immunosoppressivi per ritornare alla remissione. Se il danno alla barriera epiteliale non viene aggiustato (come anche fattori concomitanti come l'iperproduzione di idrogeno solforato), la rottura della barriera probabilmente si estenderà, con una sempre maggiore stimolazione del già iperattivo sistema immunitario, finché alla fine la dose corrente di immunosoppressivo non sarà più sufficiente a bloccare l'iperproduzione di TNF-α dallo stimolare la cascata infiammatoria (poiché l'inibizione di NFκB avviene in maniera dose dipendente), di conseguenza la malattia ritornerà (e richiederà livelli superiori di immunosoppressivi per riportarla sotto controllo - fino a che i dosaggi raggiungeranno la massima dose sicura, al che il paziente sarà etichettato come refrattario ai farmaci e la rimozione chirurgica del colon verrà raccomandata).

La soppressione diretta della citochina infiammatoria che, non solo stimola il pathway del NFκB, ma gioca un ruolo fondamentale nell'aumentare la produzione di idrogeno solforato e che previene l'ossidazione e l'assorbimento del butirato(che da solo può essere sufficiente a causare la colite), sembra un approccio migliore per far ritornare l'infiammazione sotto controllo. Una volta che l'infiammazione è sotto controllo, invece di appoggiarsi solo sull'inibizione delle citochine infiammatorie per mantenere la remissione, si dovrebbe spostare l'attenzione verso la ricostruzione e poi il mantenimento della barriera epiteliale(attraverso la dieta ed i supplementi). La continua inibizione del TNF-α potrebbe essere consigliabile comunque, in modo che un piccolo danno alla barriera (ed una conseguente overproduzione di TNF-α) sia prevenuto dal causare una ricorrenza della malattia.

Terapia Stage 1

Questo stage si concentra principalmente nel riportare l'inflammatione sotto controllo attraverso la combinazione di immunosoppressivi ed antiossidanti. Come menzionato prima, per il primo stage, e potenzialmente anche più a lungo, si dovrebbe attuare una modulazione diretta della TNF- α . Come già menzionato nella sezione riguardante gli Acidi Grassi a Catena Corta (SCFA), quando vi è una iperproduzione di TNF- α potrebbe non essere saggio aumentare l'assunzione di fibre (per aumentare la produzione di butirrato), poiché la TNF- α bloccherà tutti gli effetti benefici del butirrato (inibendone l'assorbimento e l'ossidazione), e gli effetti proinflammatori del butirrato rimarranno (stimolando la produzione infiammatoria delle cellule dendritiche).

Gli agenti biologici Remica e Humira sono efficaci nel controllo della TNF- α (agendo come anticorpi anti TNF- α), ma poiché sono delle proteine estranee, il nostro corpo produrrà anticorpi verso di loro, rendendole inefficaci (ed anche pericolose). Quindi, non rappresentano delle soluzioni a lungo termine. Un'alternativa che può essere usata per la modulazione a lungo termine della TNF- α è l'antidepressivo bupropione (il nome commerciale è Wellbutrin), il quale è un inibitore sia della TNF- α sia dell'Interferone- γ (84), un'altra citochina infiammatoria coinvolta nell'IBD. Per qualche ragione che non è stata chiarita la versione ad immediato rilascio è più efficace nel controllare i sintomi dell'IBD rispetto alla versione a rilascio prolungato - forse perché la versione a rilascio prolungato non raggiunge concentrazioni abbastanza alte. In addizione a queste opzioni, esistono alcuni inibitori naturali della TNF- α come la Curcumina e la Quercetina (85), ma l'esatto dosaggio necessario per questi agenti non è ancora stato stabilito.

I tradizionali 5-ASA (come la mesalazina) possono essere utili, non solo per i loro effetti anti infiammatori, ma anche perché inibiscono parzialmente la produzione di idrogeno solforato, il quale gioca un ruolo importante nel principio e nell'esacerbazione dell'IBD, particolarmente a livello del colon. Eventualmente gli SCFA svolgeranno questo ruolo, ma poiché il butirrato potrebbe avere un effetto infiammatorio fino a che la produzione di TNF- α sarà sotto controllo, i 5-ASA possono svolgere questo ruolo all'inizio.

Durante la fase di controllo dell'inflammatione, e durante il processo di ricostruzione della barriera epiteliale, può essere molto benefico aumentare i livelli di antiossidanti nel sito del danno (proprio a causa della deficienza di glutazione ridotto che è stata dimostrata nell'IBD (56), la quale crea un ambiente fortemente ossidante). Nella CU, poiché parte nel colon distale, dei clisteri a base di agenti antiossidanti possono aiutare nel mantenere l'inflammatione sotto controllo - ed anche a ricostruire la barriera epiteliale. Come già menzionato, la vitamina E ed il piruvato di etile si sono dimostrati efficaci nella colite distale (sebbene il piruvato di etile non sia attualmente disponibile), e gli antiossidanti SAM e glutazione o l'intermediario derivato della metionina N-Acetil-Cisteina (NAC) sono altre opzioni (orali o come enema se l'inflammatione è distale).

La somministrazione orale di questi antiossidanti sarebbe probabilmente utile, ma più nelle malattie prossimali dell'intestino che in quelle distali poiché i livelli probabilmente scenderebbero considerevolmente nel transito attraverso l'intestino. Notate che la vitamina E ha un effetto osmotico quando somministrata come clistere, il che risulta spesso in feci liquide nel primo movimento intestinale.

Inoltre, la somministrazione orale ed i clisteri di colostro bovino si sono dimostrati efficaci nel trattamento delle coliti distali (86), ed anche nel ricostruire la barriera epiteliale (a causa di un aumento della TNF- β). Sembra che sia più benefico per l'ultimo meccanismo di azione che per il primo, quindi penso che sia importante dargli più

importanza nello stage 2 (la ricostruzione), e poi continuare ad usarlo a piccole dosi come forma a lungo termine di mantenimento della barriera epiteliale (stage 3).

Per la maggior parte, le opzioni antiossidanti sono farmaci da banco relativamente economici che il paziente si può somministrare con dei clisteri, inizialmente tutti i giorni per far rientrare l'infiammazione sotto controllo (lo studio sulla vitamina E usava 8000 ui la sera, ma, specialmente se combinata con altri aiuti come descritto sopra, una dose minore può essere sufficiente), per poi diminuire la frequenza. Nello studio sulla vitamina E (63), i partecipanti hanno continuato a fare i clisteri per tutto il periodo di follow up per mantenere la remissione. Il nostro obiettivo è quello di aggiustare il problema fondamentale, guarire la barriera epiteliale, ed aumentare la produzione in situ dell'antiossidante glutatione come quella degli SCFA (Acidi Grassi a Catena Corta). Con questo approccio, dovrebbe presumibilmente non essere necessario continuare i clisteri di antiossidanti, sebbene potrebbe essere utile supplementare antiossidanti addizionali (come il glutatione gastroprotetto, SAM o il NAC).

Trattamento Stage 2

Una volta che l'infiammazione è sotto controllo l'attenzione si deve spostare sulla ricostruzione e poi la manutenzione della barriera epiteliale, invece di appoggiarsi solamente agli immunosoppressivi per mantenere la remissione. E' necessario seguire una dieta alta in contenuto di fibre, particolarmente inulina e frutto-oligosaccaridi, i quali sono le migliori risorse alimentari per la produzione di butirrato (87). Anche il Chitosano oligosaccaride (Chitosan oligosaccharides) possiede molte proprietà che recano giovamento come l'inibizione dell'infiammazione intestinale, attraverso l'inibizione dell'attivazione della citochina NFκB, della produzione di TNF-α e IL-6 ed inoltre aiuta a mantenere la barriera epiteliale integra in condizioni di stress (88). Inoltre, i conservanti solfati devono essere evitati ed il consumo di proteine deve essere mantenuto a livelli modesti (in particolare le uova, i latticini e la carne rossa), anche l'alcol dovrebbe essere evitato, poichè tutti questi fattori dietetici sono stati riconosciuti come elementi che possono indurre la malattia (71), probabilmente per il loro alto contenuto di solfati. Il paziente dovrebbe essere testato per le intolleranze alimentari (IgA/IgG) per identificare gli alimenti che possono provocare una risposta immunitaria, la quale può contribuire ad un indebolimento della barriera intestinale. Altri fattori che promuovono il danneggiamento della barriera epiteliale (stress, NSAID, etc) dovrebbero essere evitati.

Allo stesso tempo, sarebbe giovevole assumere degli integratori che sono stati dimostrati efficaci nella ricostruzione e nel mantenimento della barriera epiteliale, come il colostro bovino (89) e l'integrazione supplementare di butirrato. Durante questo stage, un'integrazione di grosse dosi di colostro dovrebbe essere giovevole (sull'ordine di 10 grammi al giorno - notate che il colostro può essere comprato in polvere invece delle pillole per dosaggi alti). A causa dell'importanza del microbiota nel mantenere l'omeostasi, dell'attenzione dovrebbe essere data anche alla correzione di un eventuale disbiosi batterica. La dieta può giocare un ruolo in questo, come descritto sopra, ma altri metodi possono aiutare ugualmente.

In particolare, il trapianto di microbiota (o trapianto fecale) si è dimostrato efficace nel risolvere problemi di disbiosi nei pazienti IBD, in particolare nelle coliti si è dimostrato essere una cura efficace (90). Il Center for Digestive Diseases (CDD) in Australia è stato pioniere in questo approccio, ed ha avuto risultati migliori rispetto a più recenti studi effettuati da altri gruppi (91). Comunque, questo potrebbe essere un risultato delle diverse metodologie usate. Il CDD non solo effettua trapianti ripetuti spesso per settimane o mesi, ma richiede ai pazienti di passare ad una dieta ad alto contenuto di fibre (ed evitare alcuni alimenti come la carne conservata, che tende ad essere alta in solfati) una volta iniziati i trapianti. Gli studi che non hanno dimostrato effetti benefici a lungo termine non hanno imposto restrizioni dietetiche ai partecipanti.

Un fattore addizionale da considerare è che i trapianti fecali hanno più probabilità di avere successo se eseguiti dopo che il processo infiammatorio è stato riportato in remissione. Se la barriera epiteliale è rotta, e la produzione di TNF- α non è inibita, aggiungere le feci di un donatore nel colon da trattenere per diverse ore potrebbe risultare in una traslocazione batterica attraverso la barriera epiteliale, potenziamente esacerbando i sintomi invece di aiutare.

Parlando della mia esperienza, far rientrare l'infiammazione sotto controllo prima e consumare una dieta appropriata poi sono stati fattori fondamentali. Ho fatto dei trapianti fecali nella tarda estate del 2012 mentre stavo assumendo Remicade (quindi con i sintomi totalmente sotto controllo), ed in seguito ho smesso Remicade, e sembravo perfettamente curato. Per la prima volta in 12 anni, non solo avevo un sistema digestivo che funzionava normalmente, ma avevo anche smesso tutti i farmaci. Ma dopo 6 mesi ho cambiato la dieta introducendo un alto livello di proteine e un basso livello di fibre, la mia Colite Ulcerosa è ritornata.

Uno dei problemi consiste nel fatto che quando l'IBD è attiva la maggior parte dei pazienti è disposta a fare di tutto per portare la malattia alla remissione (fatto che aiuta nel superare il disgusto dei trapianti fecali, particolarmente se auto somministrati), una volta in remissione la nostra filosofia cambia nel non voler provare qualsiasi cosa nuova che possa distruggere l'equilibrio raggiunto. Quindi, i pazienti IBD sono più disposti a provare i Trapianti Fecali quando non è il momento giusto per farli - e quando il periodo è giusto (i sintomi sono sotto controllo, ed è giunto il momento di correggere la disbiosi che sta alla base della malattia) la loro volontà sparisce.

Esistono altre opzioni per aiutare a migliorare il microbiota. In generale, sembra che il problema batterico principale nell'IBD non sia la presenza(o l'assenza) di un particolare ceppo batterico, ma invece una modificazione significativa nelle popolazioni di alcuni ceppi batterici comuni. Sia la dieta che i trapianti fecali possono aiutare a risolvere questo problema. Riguardo la dieta ci dovrebbe essere una particolare enfasi sulle fibre, in particolare l'inulina, i frutto oligo saccaridi e l'oligofruttosio, i quali sono fondamentali per la produzione di SCFA(Acidi Grassi a Catena Corta). Un paziente dovrebbe concentrarsi nella limitazione dell'assunzione dello zolfo, il che vuol dire assumere livelli bassi di proteine (ed evitare per quanto sia ragionevolmente possibile gli alimenti che contengono zolfo in alte quantità:uova,carne rossa, crostacei e formaggi), in particolare durante questa fase di ricostruzione. La Carragenina (un polisaccaride solfato usato come agente addensante in molti alimenti, specialmente nella carne e nei latticini) ed i conservanti solfati dovrebbero essere evitati.

Come aggiunta, la supplementazione di vari ceppi di probiotici si è dimostrato giovole nel riportare l'IBD sotto controllo come anche nel mantenere la remissione (generalmente attraverso la produzione di butirrato e di altri SCFA, o di citochine anti infiammatorie, o attraverso la soppressione delle citochine infiammatorie). In particolare, il Bifidobacterium Longum (come Synbiotic ,mixato con l'inulina per alimentare i batteri)(92,93), il Lactobacillus Casei(94,95) (aumenta la produzione delle citochine anti infiammatorie IL-10 e TGF- β , diminuisce i livelli di attività della mieloperossidasi e dell'interleuchina pro infiammatoria (IL)-12p40), costituiscono delle buone scelte.

L' E. Coli Nissle 1917 si è dimostrato efficace quanto la mesalazina nell'indurre e mantenere la remissione nell'IBD, ma è anche in qualche modo genotossico verso le cellule eucariote, il che potrebbe incrementare la probabilità di sviluppare un tumore del colon(96). Si aggiunga che, poiché il ceppo è stato inizialmente coltivato da feci umane(da un soldato che non ha sviluppato la dissenteria, al contrario degli altri soldati del plotone), e la FDA americana ha classificato le feci come un farmaco, questo probiotico non è attualmente venduto negli USA(è invece disponibile in Europa ed in Italia).

L'epitelio è normalmente protetto contro il contenuto del lume intestinale (inclusi i batteri) da uno strato di muco contenente fosfatidilcolina (PC, fosfolipidi contenenti colina). Uno dei sintomi caratteristici dell'IBD è la perossidazione dei lipidi dovuta agli alti livelli di Specie Reattive dell'Ossigeno, causati dalla super produzione di citochine infiammatorie. Come risultato, è stato dimostrato che i pazienti IBD hanno uno spessore ridotto dello strato protettivo di muco costituito da lipidi(97), con livelli ridotti di PC(98,99). Una conseguenza di questo sono i ridotti livelli di fosfatidilcolina(PC). Infatti, il meccanismo più probabile attraverso cui gli NSAID causano l'ulcerazione gastrointestinale è dovuto proprio alla loro affinità a legarsi con la fosfatidilcolina(100). Un supplemento di fosfatidilcolina può avere un ruolo importante nell'aiutare a ridurre la traslocazione batterica (attraverso la ricostruzione dello strato protettivo) e guarire l'intestino. La supplementazione orale di fosfatidilcolina si è dimostrata efficace nel ridurre l'infiammazione intestinale(101) e nell'indurre la remissione in pazienti affetti da CU (102). Quindi, una parte del mio protocollo includerà la supplementazione di una modesta dose di fosfatidilcolina(1 grammo/giorno).

Glutammina.....

Il Selenio è usato per la produzione di un enzima necessario per la sintesi di glutazione....

Sto ancora lavorando su questa parte....

“Il Protocollo Briggs” Sintesi del Trattamento

Per avere informazioni più dettagliate, guardate la descrizione più dettagliata del protocollo sopra.

Fase 1: Indurre la remissione(velocemente)

- A. Terapia Anti-TNF- α : l'antidepressivo Wellbutrin (bupropione), nella versione a rilascio immediato, al dosaggio di 3 pillole da 100 mg al giorno, sembra essere efficace nell'inibire la produzione di TNF- α . Alcune opzioni naturali sono la curcumina e la quercetina, ma nessuno studio ha determinato il dosaggio che sarebbe necessario per una sufficiente inibizione tale da indurre la remissione (dosaggio che probabilmente varierebbe da persona a persona determinato da quanta se ne produce, basato anche sulla gravità del danno alla barriera epiteliale e su altri fattori). Gli anticorpi Anti-TNF- α Remicade e Humira sono molto efficaci nello svolgere questa funzione ma hanno uno svantaggio significativo - sono delle proteine estranee, verso le quali il corpo svilupperà degli anticorpi. In aggiunta, il loro meccanismo di azione sembra avere molti più effetti collaterali del Wellbutrin.
- B. Inibizione dell'Idrogeno Solforato: i 5-ASA come la mesalazina, sono efficaci nell'inibire la produzione batterica dell'idrogeno solforato, cosa che può aiutare nel riportare l'equilibrio redox sotto controllo. Sono anche dei potenti anti infiammatori.
- C. Addizionali medicinali anti infiammatori *se necessario*: per es il prednisone. Farmaci come il prednisone hanno degli effetti collaterali seri, dovrebbero essere evitati a meno che non siano necessari per indurre la remissione.
- D. Addizionali antiossidanti naturali: Vitamina E, n Acetil Cisteina, glutazione, cardo mariano(la

- componente attiva silimarina si è dimostrata efficace nel mantenere la remissione nella CU)(103)
- E. Testate i livelli di IgA ed evitate i cibi a cui avete una risposta IgA alta
 - F. Evitate l'acqua con l'aggiunta di fluoro (il fluoro svuota la riserva di ATP delle cellule epiteliali, riducendo la loro riserva di energia)(104).
 - G. Fosfatidilcolina (2 grammi al giorno fino a che il muco ed il sangue si sono fermati, poi 1 grammo al giorno.
 - I. Clisteri anti infiammatori fino a che l'infiammazione non è passata: da 3000 a 7000 UI di vitamina E naturale, 500 mg di glutazione ridotto, 1 grammo di colostro e 500 mg di fosfatidilcolina mischiati in 50 mL di acqua. Meglio eseguire i clisteri prima di andare a dormire per ritenerli tutta la notte. Notate che poiché il tessuto infiammato è inefficace nell'assorbire l'acqua, e la vitamina E ha un leggero effetto lassativo, tutto questo risulterà in delle feci acquose al mattino - ma aiuterà nel riportare l'infiammazione sotto controllo.
 - J. Probiotici: Lactobacillus Rhamnosus GG ("culturelle")(105), lactobacillus plantarum 299V (Jarrow lo vende (106)) e clostridium butyricum miyairi (venduto da Miyarisan, deve essere ordinato dal sito kenko.com in Giappone (107), tutti questi probiotici si sono dimostrati efficaci nell'inibire la risposta infiammatoria nell'IBD. Meglio eseguire i Trapianti Fecali **dopo** che l'infiammazione è stata controllata ed è assente(fase 2), ma questi probiotici possono essere assunti durante la fase 1.

Fase 2: Riparazione della Barriera Epiteliale

Una volta che l'infiammazione è stata fermata(no muco né sangue):

- A. Dieta: una volta che la produzione di TNF è sotto controllo, la dieta deve includere dei livelli di fibre e amidi resistenti significativi per la produzione di SCFA, in particolare il butirrato. In aggiunta al consumo di una significativa quantità di verdure (e fagioli e riso per gli amidi resistenti), io aggiungo anche 15-20 grammi di fibra in forma di supplemento al giorno, contenente inulina, frutto oligosaccaridi e oligofruuttosio, più 1-2 grammi di chitosan oligosaccharide(88). E' preferibile partire con una dose bassa per poi arrivare alle dosi indicate.
Inoltre, la dieta deve ancora essere relativamente bassa nell'apporto di zolfo (per es. evitare lo zolfo ed i conservanti solfiti, non esagerare con le proteine). Durante la fase 3 sarà ok mangiare una quantità normale di proteine, ma per ora bisogna rimanere bassi con le proteine, ma prendere il supplemento l-glutammina.
- B. Mantenere l'inibizione della TNF- α e dell'idrogeno solforato (idealmente il Wellbutrin ed una dose più bassa di mesalazina, quest'ultima può essere gradualmente ridotta in questo stage).
- C. Colostro bovino (5-10 grammi al giorno durante questo stage, la forma in polvere come quella venduta da Symbiotics è la più semplice e economica forma in cui assumerlo)
- D. Fosfatidilcolina (1 grammo al giorno)
- E. Aumentate le dosi di glutazione con del glutazione gastro protetto, oppure con l' n Acetil l cisteina (NAC, non c'è bisogno che sia gastro protetta). La NOW produce un integratore di

NAC che contiene selenio e molibdeno i quali sono necessari per la produzione dell'enzima che trasforma il NAC in glutazione.

- F. Prodotti commerciali: "GI Revive", il quale contiene mucina (tra le altre cose) per aiutare ad aumentare i bassi livelli di mucina presenti nei soggetti affetti da IBD.
- G. Ribilanciamento del microbiota: a seconda di quanto sia sbilanciato il microbiota di una persona, ed anche dall'inclinazione della persona, esso può essere corretto con probiotici e dieta o con l'aggiunta del trapianto fecale (una dieta ad alto contenuto di fibre e amidi resistenti sarebbe comunque benefica per la ripopolazione con batteri benefici, con incremento della produzione di SCFA). In aggiunta a ciò che ho già menzionato nella fase 1, Bifidobacterium Longum e Brevis, Lactobacillus Casei e Reuteri si sono dimostrati efficaci. Natural Factors Ultimate Protec-Probiotico contiene i primi tre menzionati ed è gastroprotetto.
- H. Glutamina - 15 grammi al giorno
- I. Selenio, vitamina D

Fase 3: Il mantenimento della barriera intestinale (a lungo termine)

La lunghezza della fase 2 non comprende un periodo di tempo preciso. La fase 3 sarà, in sostanza, una versione ridotta della fase 2 (i supplementi efficaci nel riparare lo strato epiteliale si sono dimostrati efficaci anche nel mantenerla intatta in maniera preventiva, in dosi più basse). Una buona indicazione per passare dalla fase 2 alla fase 3 potrebbe derivare dall'esecuzione del test al lattulosio/mannitolo che misura la permeabilità intestinale.

La dieta

Come già menzionato nell'update all'inizio di questa versione, potrei non avere il tempo di aggiungere tutte le referenze necessarie alla bibliografia.

Il mio protocollo, in generale, si basa sul minimizzare i fattori che sono coinvolti nel danneggiamento della barriera epiteliale (sul cui ruolo non vi sono dubbi a livello scientifico), e contemporaneamente si basa sull'uso di integratori (e fattori dietetici) che si sono dimostrati utili nel mantenere e riparare la barriera epiteliale. L'IBD è una malattia basata su una risposta iperattiva da parte del sistema immunitario ai batteri che traslocano attraverso la barriera epiteliale. Quindi, se la barriera epiteliale viene mantenuta integra, prevenendo (o almeno limitando il più possibile) il passaggio dei batteri, l'IBD non può accadere.

Una varietà di fattori non dietetici contribuiscono al danneggiamento della barriera epiteliale, inclusi lo stress emozionale(108), NSAID, alcool, rottura del ritmo circadiano(109), esercizi ad alta intensità(110), disbiosi batterica(111), e probabilmente altri fattori di cui non sono a conoscenza. Quindi, dovremmo mirare alla minimizzazione di questi fattori. Io amo fare esercizio, quindi non ho intenzione di smettere del tutto. Personalmente preferisco gli esercizi anaerobici, e gli studi che mostrano un danneggiamento della barriera epiteliale sono basati su esercizi di resistenza.

In aggiunta ai fattori non dietetici, ci sono anche una varietà di fattori dietetici che contribuiscono direttamente alla rottura della barriera epiteliale ed aumentano l'infiammazione. Alcuni di questi fattori sono già stati discussi sopra (mancanza di Acidi Grassi a Catena Corta derivati da fibre e amidi resistenti, eccessivo zolfo nella dieta, mancanza di batteri commensali che aiutano a mantenere la barriera intatta e mangiare cibi verso cui abbiamo una risposta allergica(112)), altri non sono stati discussi.

Vi sono due fattori dietetici su cui mi sono concentrato:

1. Minimizzare il danno causato dalle lectine
2. Ridurre il rapporto tra gli acidi grassi Omega 6 pro infiammatori e Omega 3 antinfiammatori

Le lectine sono un tipo di proteina che si trova praticamente in tutti i tipi di cibi, ma sono particolarmente concentrate nei semi, nella frutta a guscio e nei cereali. Questi tre gruppi possono essere visti come la "prole" della pianta, e le piante probabilmente non vogliono che sia mangiata. Le lectine sono delle endotossine blande ed i biologi pensano che siano concentrate nel frutto della pianta per scoraggiare gli animali dal mangiarle. La lectina più conosciuta è la gliadina, un componente del glutine che si trova nel grano, nell'orzo, nel segale e nella maggior parte dei tipi di avena. La gliadina stimola la produzione di zonulina nelle cellule epiteliali, e la zonulina ha l'effetto di far muovere le giunzioni occludenti (tight junctions protein) più lontano l'una dalle altre, permettendo a macromolecole di cibo (proteine intere in particolare) ed ai batteri di passare attraverso la barriera epiteliale(113). Questo accade in chiunque consumi cibi contenenti glutine, che abbia una sensibilità al glutine o meno. Far passare proteine intere aumenta la probabilità di sviluppare intolleranze e/o allergie alimentari, poiché il nostro sistema immunitario è più portato ad identificare una proteina come patogeno quando comincia a mostrarsi nel nostro circolo sanguigno.

Il frumento moderno è stato selezionato per avere una crescita rapida, il che è risultato non intenzionalmente in una alta concentrazione di gliadina. Basandosi su questo, sembra chiaro che nessuno affetto da IBD dovrebbe consumare cibo contenente glutine. Infatti, nessuno lo dovrebbe consumare del tutto, poiché la rottura della barriera epiteliale è stata collegata ad una larga varietà di malattie, non solo malattie infiammatorie, ma anche malattie come l'autismo e l'Alzheimer.

Le lectine in altri cereali, legumi, frutta a guscio, etc. non sembrano avere effetti così negativi, ma producono comunque un danno alla superficie epiteliale(114). Quindi, per queste ragioni, uno sforzo dovrebbe essere fatto per ridurre l'apporto di lectine. Notate che vogliamo anche dare nutrimento alla flora intestinale, la quale richiede una buona quantità di fibre ed amidi resistenti - i quali sono spesso contenuti in buona quantità proprio nei cibi che contengono lectine (cereali e legumi in particolare). Quindi, che fare?

L'approccio di alcune diete (la paleo, per esempio), è quello di escludere completamente i cibi che contengono lectine - cosa che elimina alcuni cibi molto salutari dalla dieta. La dieta Paleo elimina questi cibi sulla base dell'argomento che l'uomo paleolitico non mangiava questi cibi (frumento etc.). Una cosa che mi infastidisce è il fatto che essi assumono che la nostra evoluzione si sia fermata ad un certo punto dell'era paleolitica, il che è assurdo. Non solo ci siamo continuati ad evolvere, ma ci siamo *co-evoluti* con il nostro microbiota. L'essere umano moderno si appoggia alla flora intestinale per svolgere una varietà di funzioni, e per far sì che il microbiota svolga queste funzioni, dovremmo fornirgli il nutrimento - con fibre ed amidi resistenti, i quali si trovano nei cibi che la dieta Paleo esclude specificamente (come fa la Specific Carbohydrate Diet).

Gli esseri umani hanno mangiato frumento, legumi, frutta a guscio e semi per migliaia di anni. Ciò che è cambiato è come facciamo crescere, coltiviamo e processiamo questi cibi. Tradizionalmente, i cereali venivano lasciati germogliare prima di essere macinati in farina. Durante la germinazione avviene la rottura degli anti nutrienti come l'acido fitico e le lectine. Inoltre, prima dell'invenzione del lievito a lievitazione veloce, il pane aveva bisogno di molte ore per lievitare - durante questo periodo di tempo la fermentazione da parte dei lieviti e dei batteri abbassava ancora di più i livelli di lectine e di acido fitico. Mentre l'agricoltura moderna e le pratiche culinarie hanno semplificato enormemente le attività relative al cibo (permettendo che solo una piccola parte della popolazione fosse coinvolta nell'agricoltura, per esempio) ci sono stati degli effetti collaterali non voluti - in particolare l'alto consumo di lectine.

Possiamo minimizzare questo fattore usando dei metodi di preparazione del cibo tradizionali - in particolare usando farina germogliata e mettendo a bagno i legumi in un liquido leggermente acido per molte ore. In aggiunta, il danno da lectine possono essere mitigati con dei carboidrati "sacrificiali". Le lectine esercitano il loro danno legandosi a dei particolari carboidrati all'interno del nostro corpo. Per esempio, la gliadina si lega al n-Acetil L-Glucosammina, che si trova nelle nostre cellule epiteliali. Supplementando con l'n-Acetil L-Glucosammina quando mangiamo un cibo contenente la lectina che si lega ad esso, le lectine si legheranno invece al n-Acetil L-Glucosammina che abbiamo supplementato, risparmiando le nostre cellule dal danno. Sono disponibili alcuni prodotti che contengono sostanze che si legano alle lectine - "Lectin Lock", "Lectin Control Formula" e "GI Revive" (che contiene anche altre sostanze).

Un altro fattore dietetico riguarda i grassi. I meccanismi sono più complicati di quanto abbia tempo per spiegarli ora, ma in ultima istanza gli acidi grassi omega 6 sono pro-infiammatori (incrementata produzione di prostaglandine, TNF- α , etc), mentre gli omega 3 sono anti infiammatori. Il rapporto tra omega 6/omega 3 ha un significativo impatto sulla produzione di citochine infiammatorie (115). E' ormai accettato a livello scientifico (116) che gli uomini avevano tradizionalmente un rapporto omega6/omega3 di 1:1, ma la dieta moderna americana ha un rapporto che si aggira attorno a 16:1. La maggior parte di questo cambiamento può essere attribuito ad una maggiore assunzione di certi oli vegetali. Per esempio, l'olio di mais ha un rapporto di 83:1.

Sorprendentemente, il tanto demonizzato olio di canola ha un rapporto omega 6/omega 3 di circa 2.1:1. Circa l'80% dell'olio di canola venduto negli USA è un OGM, ma è possibile trovare dell'olio di canola non-OGM pressato a freddo. Comunque - molta informazione è disponibile online su come migliorare il rapporto omega 6/omega 3, quindi non la ripeterò qui. Alcuni sostenitori della dieta paleo enfatizzano questo aspetto, quindi vi sono anche molti siti riguardanti la dieta Paleo che contengono molte informazioni su questo particolare aspetto.

Ci sono una varietà di diete che sono diventate popolari tra le persone con un malattia infiammatoria (specialmente l'IBD), in particolare la Specific Carbohydrate Diet e la dieta paleolitica. Vi sono alcuni aspetti della dieta Paleo che mi piacciono (in particolare la limitazione delle lectine e l'attenzione verso il rapporto omega 6/omega3), ma ho un problema significativo con un aspetto della dieta - ed è lo stesso problema che ho con la Specific Carbohydrate Diet (SCD). Entrambe le diete ignorano l'importanza del microbiota per la nostra salute. La dieta Paleo si basa sull'assunzione che il nostro sistema digestivo non si è evoluto dall'era Paleolitica, il che è un'assunzione piuttosto assurda - particolarmente quando consideriamo i significativi cambiamenti avvenuti nell'agricoltura dell'uomo nelle ultime migliaia di anni, e come il microbiota coevolve con noi. Dozzine, forse centinaia di studi (molti dei quali sono nella bibliografia che segue) hanno dimostrato l'importanza del nostro microbiota per la nostra salute - quindi una dieta che ignora questo aspetto, e non fa nessuno sforzo per nutrire appropriatamente il microbiota, è nella mia opinione non ben pensata.

Alcuni sostenitori della dieta Paleo hanno recentemente cominciato a promuovere il consumo di alcuni amidi resistenti (in particolare l'amido di patata) per aiutare a dare nutrimento ai batteri - questa è una mossa saggia. I sostenitori della dieta Paleo hanno anche osservato un significativo miglioramento nel loro microbiota e nella salute in generale con questo aggiustamento. Personalmente, direi che potevano anche superare il loro divieto assoluto sui cereali e sui legumi (i quali sono proibiti sulla base del fatto che l'uomo paleolitico non li mangiava), ed invece concentrarsi su una corretta preparazione dei cibi.

La dieta SCD ha avuto un considerevole successo nell'aiutare molte persone con IBD ed altri problemi intestinali, ma con dei caveat. Basandomi su quello che ho osservato personalmente, come anche su quello che le persone presenti sulle mailing list riguardanti la SCD dicono, le quali hanno seguito la dieta per molti anni, c'è un difetto significativo. La dieta si basa sull'idea che i problemi digestivi siano puramente il risultato di una disbiosi batterica, la quale deve essere corretta "affamando i batteri cattivi" (praticamente un mantra della SCD). Il problema che viene completamente ignorato è che i così detti "batteri cattivi" si nutrono delle stesse cose di cui si nutrono i "batteri buoni" - carboidrati complessi, specialmente fibre e amidi resistenti. La dieta si concentra nel rimuovere i carboidrati complessi per affamare i batteri cattivi, ma il risultato inevitabile è che si affamano **tutti** i batteri, praticamente un taglia e distruggi del microbiota simile a quello effettuato dagli antibiotici.

Poiché dipendiamo dal microbiota per molte funzioni importanti - incluse mantenere sana la barriera epiteliale - affamare tutti i batteri non sembra un buon approccio per riparare la barriera (e, in ultima istanza, è la rottura della barriera il nodo del problema). Come menzionato prima in questo documento, gli studi sui topi hanno mostrato che se la barriera epiteliale è rotta, ma un quantitativo trascurabile di batteri sono presenti (come nei topi "germ free") non ci sarà una risposta infiammatoria - poiché la risposta infiammatoria è una reazione al passaggio dei batteri attraverso la barriera danneggiata. Potrebbe essere che il meccanismo attraverso cui la SCD funziona sia semplicemente creare un ambiente quasi "germ free" (senza batteri) affamando l'intero microbiota.

La SCD proibisce molti probiotici, ma permette i Lactobacilli. Gli studi sulla velocità del passaggio dei batteri attraverso la barriera hanno dimostrato una minore velocità proprio nei Lactobacilli. Quindi potrebbe essere la ragione per cui i Lactobacilli sono permessi nella SCD sia che la barriera rimane danneggiata, e qualsiasi ceppo batterico causerà infiammazione causata dal passaggio attraverso la barriera danneggiata. Infatti, questo potrebbe essere il motivo per cui molte persone che sono state apparentemente curate dalla SCD scoprono di dover rimanere con questa dieta per un periodo indeterminato, poiché mangiare qualsiasi carboidrato complesso porta al ritorno dei sintomi. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i carboidrati complessi danno da mangiare ai batteri che sono sopravvissuti nell'intestino, inclusi i non Lactobacilli, causando una temporanea "fioritura" dei ceppi che attraversano la barriera epiteliale, causando una risposta immunitaria.

Notate che questi sono solo dei pensieri personali su queste due diete, ed il perché ho deciso di non seguirle. Ho provato la dieta SCD per un breve periodo, incluso il periodo in cui la mia CU è ritornata, e sono rimasto nel primo stage della SCD per settimane mentre i miei sintomi continuavano a peggiorare (poiché stavo facendo simultaneamente i trapianti fecali, i quali immettevano una grossa quantità di batteri che attraversavano la mia barriera epiteliale danneggiata).

Bibliografia

1

Danese, S, "Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend or foe?", World Journal of

Gastroenterology. 2011 Feb;Vol 17 (5), 557-566

2

Sydora, BC, et. Al, "Epithelial barrier disruption allows nondisease-causing bacteria to initiate and sustain IBD in the IL-10 gene-deficient mouse", *Inflammatory Bowel Diseases* 13(8):947 (2007)

3

Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A (January 2008). "Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease". *World J. Gastroenterol.* 14 (3): 401–7

4

Fasano A, Shea-Donohue T (September 2005). "Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases". *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2 (9): 416–22

5

Edelblum KL, Turner JR, "The tight junction in inflammatory disease: communication breakdown", *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Dec;9(6):715-20

6

Hajishengallis, G, Darveau RP, Curtis, MA, "The Keystone Pathogen Hypothesis", *Nat Rev Microbiol.* 2012 October; 10(10): 717–725.

7

De Cruz, P., et. Al, "Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease", *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Feb;18(2):372-90

8

Dignass AU, "Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair", *Inflamm Bowel Dis.* 2001 Feb;7(1):68-77

9

Sedhom MA, et. al, "Neutralisation of the interleukin-33/ST2 pathway ameliorates experimental colitis through enhancement of mucosal healing in mice", *Gut.* 2012 Dec 8

10

Tang Y, et. al, "Epithelial NF-kappaB enhances transmucosal fluid movement by altering tight junction protein composition after T cell activation", *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):158-167

11

Piche, T., et. al, "Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators", *Gut.* 2009 Feb;58(2):196-201

12

Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504–1517

13

Liu Z, Li N, Neu J (April 2005). "Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases". *Acta Paediatr.* 94 (4): 386–93

14

Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R, "Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice", *Diabetes.* 2008 Jun;57(6):1470-81

15

Cani et al. (2007) "Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance", *Diabetes* 56:1761-1772.

16

Cani, et. al (2007) "Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes

in mice through a mechanism associated with endotoxaemia”, *Diabetologia*. 2007 Nov;50(11):2374-83
17

Cho, JH, “Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations”, *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 21;14(3):338-47.18

Kovarik, JJ, et. Al, “Impaired anti-inflammatory efficacy of n-butyrate in patients with IBD”, *Eur J Clin Invest*. 2011 Mar;41(3):291-8.
19

Strober, M, et. al., “The fundamental basis of inflammatory bowel disease”, *J Clin Invest*. 2007; 117(3):514–521
20

Ohkusa T, Nomura T, Sato N, “The role of bacterial infection in the pathogenesis of inflammatory bowel disease”,
Intern Med. 2004 Jul;43(7):534-9
21

Strober, M, “The multifaceted influence of the mucosal microflora on mucosal dendritic cell responses”,
Immunity. 2009 Sep 18;31(3):377-88
22

Barnich, N, and Darfeuille-Michaud, A, “Adherent-Invasive *Escherichia coli* and Crohn's Disease”, *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(1):16-20
23

Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH, “Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology”, *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012 Feb 15;3(1):27-43
24

Porras M, Martín MT, Yang PC, Jury J, Perdue MH, Vergara P, “Correlation between cyclical epithelial barrier dysfunction and bacterial translocation in the relapses of intestinal inflammation”, *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Sep;12(9):843-52
25

Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI, “Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases”, *Cell Host Microbe*. 2008 Jun 12;3(6):417-27
26

Eckburg PB, et. al., “Diversity of the human intestinal microbial flora”, *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8
27

O’Hara, A.M. and Shanahan, F, “The gut flora as a forgotten organ”, *EMBO reports* (2006) 7, 688 - 693
28

Hamer HM, et. al, “Review article: the role of butyrate on colonic function”, *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):104-19
29

Roediger WE., “The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease?”, *Lancet*. 1980 Oct 4;2(8197):712-5
30

Scheppach W, et. al., “Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis”,
Gastroenterology. 1992 Jul;103(1):51-6
31

Smith, et. al, “The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T reg cell homeostatis”,
Science, Vol 341, Aug (2013), 569-573
32

Howe KL, Reardon C, Wang A, Nazli A, McKay DM, “Transforming growth factor-beta regulation of epithelial tight junction proteins enhances barrier function and blocks enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7-induced increased permeability”, *Am J Pathol.* 2005 Dec;167(6):1587-97
33

Roche JK, Martins CA, Cosme R, Fayer R, Guerrant RL, “Transforming growth factor beta1 ameliorates intestinal epithelial barrier disruption by *Cryptosporidium parvum* in vitro in the absence of mucosal T lymphocytes”, *Infect Immun.* 2000 Oct;68(10):5635-44
34

Planchon SM, Martins CA, Guerrant RL, Roche JK, “Regulation of intestinal epithelial barrier function by TGF-beta 1. Evidence for its role in abrogating the effect of a T cell cytokine”, *J Immunol.* 1994 Dec 15;153(12):5730-9
35

W. E. Roediger and S. Nance, “Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation”, *Br J Exp Pathol.* 1986 December; 67(6): 773–782
36

De Preter V, “Impaired butyrate oxidation in ulcerative colitis is due to decreased butyrate uptake and a defect in the oxidation pathway”, *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jun;18(6):1127-36
37

Bollrath, J and Powrie, F, “Feed your T regs More Fiber”, *Science*, 2013 Aug(341), 463-464
38

Thibault R, et al, “Down-regulation of the monocarboxylate transporter 1 is involved in butyrate deficiency during intestinal inflammation”, *Gastroenterology.* 2007 Dec;133(6):1916-27
39

Ritzhaupt A, Ellis A, Hosie KB, Shirazi-Beechey SP. The characterization of butyrate transport across pig and human colonic luminal membrane. *Journal of Physiology.* 1998a;507:819–830
40

Kirat D, Kato S, “Monocarboxylate transporter 1 (MCT1) mediates transport of short-chain fatty acids in bovine caecum”, *Exp Physiol.* 2006 Sep;91(5):835-44
41

Treem WR, Ahsan N, Shoup M, Hyams JS, “Fecal short-chain fatty acids in children with inflammatory bowel disease”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Feb;18(2):159-64
42

Steinhart AH, Hiruki T, Brzezinski A, Baker JP, “Treatment of left-sided ulcerative colitis with butyrate enemas: a controlled trial”, *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Oct;10(5):729-36
43

Steinhart AH, Brzezinski A, Baker JP, “Treatment of refractory ulcerative proctosigmoiditis with butyrate enemas”, *Am J Gastroenterol.* 1994 Feb;89(2):179-83
44

Berndt BE, et al, “Butyrate increases IL-23 production by stimulated dendritic cells”, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 Dec 15;303(12):G1384-9245
45

Blachier F, et al, “Luminal sulfide and large intestine mucosa: friend or foe?”, *Amino Acids.* 2010 Jul;39(2):335-47
47

Levitt MD, Furne J, Springfield J, Suarez F, DeMaster E, “Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa”, *J Clin Invest.* 1999 Oct;104(8):1107-14
47

Moore JW, Millard S, Babidge W, Rowland R, Roediger WE, “Hydrogen sulphide produces diminished fatty acid oxidation in the rat colon in vivo: implications for ulcerative colitis”, *Aust N Z J Surg.* 1997 May;67(5):245-9
48

Medani M, et al, “Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology”, *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jul;17(7):1620-5
49

Roediger WE, Duncan A, Kapaniris O, Millard S, “Sulphide impairment of substrate oxidation in rat colonocytes: a biochemical basis for ulcerative colitis?”, *Clin Sci (Lond).* 1993 Nov;85(5):623-7
50

Carbonero, F, et. al, “Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease”, *Front Physiol.* 2012;3:448
51

Roediger WE, Moore J, Babidge W, “Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis”, *Dig Dis Sci.* 1997 Aug;42(8):1571-9
52

De Preter V, et al, “Decreased mucosal sulfide detoxification is related to an impaired butyrate oxidation in ulcerative colitis”, *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Dec;18(12):2371-80
53

Billaut-Laden I, et al, “Evidence for a functional genetic polymorphism of the human thiosulfate sulfurtransferase (Rhodanese), a cyanide and H₂S detoxification enzyme”, *Toxicology.* 2006 Aug 1;225(1):1-11
54

Hoffman M, Rajapakse A, Shen X, Gates KS, “Generation of DNA-damaging reactive oxygen species via the autoxidation of hydrogen sulfide under physiologically relevant conditions: chemistry relevant to both the genotoxic and cell signaling properties of H₂S”, *Chem Res Toxicol.* 2012 Aug 20;25(8):1609-15
55

Fiorucci S, Distrutti E, Cirinio G, Wallace JL: “The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver”. *Gastroenterology* 2006, 131:259–271
56

B Sido, V Hack, A Hochlehnert, H Lipps, C Herfarth, and W Droge, “Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease”, *Gut.* 1998 April; 42(4): 485–492
57

Medani M, Collins D, Docherty NG, Baird AW, O'Connell PR, Winter DC, “Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology”, *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jul;17(7):1620-5
58

Tchantchou F, Graves M, Falcone D, Shea TB., “S-adenosylmethionine mediates glutathione efficacy by increasing glutathione S-transferase activity: implications for S-adenosyl methionine as a neuroprotective dietary supplement”, *J Alzheimers Dis.* 2008 Jul;14(3):323-8

59

Haddad JJ, "A redox microenvironment is essential for MAPK-dependent secretion of pro-inflammatory cytokines: Modulation by glutathione (GSH/GSSG) biosynthesis and equilibrium in the alveolar epithelium", *Cellular Immunology*, Volume 270, Issue 1, 2011, Pages 53–61

60

Romagnoli, C, et al, "Role of N-acetylcysteine and GSH redox system on total and active MMP-2 in intestinal myofibroblasts of Crohn's disease patients", *Int J Colorectal Dis*. 2013 Jul;28(7):915-24

61

Tan KS, et al "Glutathione deficiency in type 2 diabetes impairs cytokine responses and control of intracellular bacteria", *J Clin Invest*. 2012 Jun 1;122(6):2289-300

62

Chang YC, et al, "Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human", *EMBO Mol Med*. 2013 Aug;5(8):1165-79

63

Mirbagheri SA, Nezami BG, Assa S, Hajimahmoodi M "Rectal administration of d-alpha tocopherol for active ulcerative colitis: a preliminary report", *World J Gastroenterol*. 2008 Oct 21;14(39)

64

Davé SH, "Ethyl pyruvate decreases HMGB1 release and ameliorates murine colitis", *J Leukoc Biol*. 2009 Sep;86(3):633-43

65

Kao KK, Fink MP, "The biochemical basis for the anti-inflammatory and cytoprotective actions of ethyl pyruvate and related compounds", *Biochem Pharmacol*. 2010 Jul 15;80(2):151-9

66

Sappington PL, Han X, Yang R, Delude RL, Fink MP, "Ethyl pyruvate ameliorates intestinal epithelial barrier dysfunction in endotoxemic mice and immunostimulated caco-2 enterocytic monolayers", *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jan;304(1):464-76

67

Pitcher MC, Beatty ER, Cummings JH, "The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis", *Gut*. 2000 Jan;46(1):64-72.

68

Lewis S, Brazier J, Beard D, Nazem N, Proctor D, "Effects of metronidazole and oligofructose on faecal concentrations of sulphate-reducing bacteria and their activity in human volunteers", *Scand J Gastroenterol*. 2005 Nov;40(11):1296-303.

4669

Ishioka T, Kuwabara N, Oohashi Y, Wakabayashi K, "Induction of colorectal tumors in rats by sulfated polysaccharides", *Crit Rev Toxicol*. 1987;17(3):215-44

70

Perse, M and Cerar, A, "Dextran Sodium Sulphate Colitis Mouse Model: Traps and Tricks", *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Volume 2012 (2012), Article ID 718617, 13 pages

71

Jowett SL, et al, "Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study", *Gut*. 2004 Oct;53(10):1479-84

72

Asakura H, Suzuki K, Kitahora T, Morizane T, "Is there a link between food and intestinal microbes and the

occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis?", *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;23(12):1794-801
73

Maconi G, et. al., "Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: a case-control study", *World J Gastroenterol*. 2010 Sep 14;16(34):4297-304
74

Topping DL, Clifton PM, "Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides", *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):1031-64
75

Macfarlane GT, Gibson GR, Cummings JH, "Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon", *J Appl Bacteriol*. 1992 Jan;72(1):57-64
76

Roediger WE, Babidge W, Millard S., "Methionine derivatives diminish sulphide damage to colonocytes--implications for ulcerative colitis", *Gut*. 1996 Jul;39(1):77-81.
77

Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 104: 1832–1847, 1993
78

Tadayuki Oshima, Hiroto Miwa, and Takashi Joh, "Aspirin induces gastric epithelial barrier dysfunction by activating p38 MAPK via claudin-7", *Am J Physiol Cell Physiol* September 2008 vol. 295 no. 3 C800-C806
79

Brandtzaeg P, "Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease", *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):554-63
80

J Santos, P-C Yang, J D Söderholm, M Benjamin, M H Perdue, "Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat", *Gut* 2001;48:630-636
81

Chen Y, Gan H, Ouyang Q, Xu D, Pan Y, A Z., "The effects of anti-inflammatory on activation of nuclear factor-kappaB and expression of cell adhesion molecules in patients with ulcerative colitis", *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2004 Oct;21(5):732-6
82

Zhu H, Chu Y, Huo J, Chen Z, Yang L, "Effect of prednisone on transforming growth factor-β1, connective tissue growth factor, nuclear factor-κBp65 and tumor necrosis factor-α expression in a murine model of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by *Gynura segetum*", *Hepatol Res*. 2011 Aug;41(8):795-803
83

Gan HT, Chen YQ, Ouyang Q, "Sulfasalazine inhibits activation of nuclear factor-kappaB in patients with ulcerative colitis", *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;20(7):1016-24
84

Brustolim D, et. al., "A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice", *Int Immunopharmacol*. 2006 Jun;6(6):903-7. Epub 2006 Jan 25
85

Paul AT, Gohil VM, Bhutani KK, "Modulating TNF-alpha signaling with natural products", *Drug Discov Today*. 2006 Aug;11(15-16):725-32

86

Khan Z, et al, "Use of the 'nutriceutical', bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: results from an initial study", *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Nov;16(11):1917-22

87

Guarner F, "Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders", *Br J Nutr.* 2005 Apr;93 Suppl 1:S61-5

88

Yousef M, Pichyangkura R, Soodvilai S, Chatsudthipong V, Muanprasat C, "Chitosan oligosaccharide as potential therapy of inflammatory bowel disease: therapeutic efficacy and possible mechanisms of action", *Pharmacol Res.* 2012 Jul;66(1):66-79

89

Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS, "Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders", *Am J Clin Nutr.* 2000 Jul;72(1):5-14

90

Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O, "Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy", *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jul;37(1):42-7

91

Kump PK, "Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis", *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jul 30

92

Macfarlane S, Cleary S, Bahrami B, Reynolds N, Macfarlane GT, "Synbiotic consumption changes the metabolism and composition of the gut microbiota in older people and modifies inflammatory processes: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study", *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):804-1693
Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT, "Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial", *Gut.* 2005 Feb;54(2):242-9

94

Chung YW, Choi JH, Oh TY, Eun CS, Han DS, "Lactobacillus casei prevents the development of dextran sulphate sodium-induced colitis in Toll-like receptor 4 mutant mice", *Clin Exp Immunol.* 2008 Jan;151(1):182-9

95

Qiu ZB, Chen J, Chen JJ, Rong L, Ding WQ, Yang HJ, Zhong L, "Effect of recombinant Lactobacillus casei expressing interleukin-10 in dextran sulfate sodium-induced colitis mice", *J Dig Dis.* 2013 Feb;14(2):76-83

96

Olier, et al, "Genotoxicity of Escherichia coli Nissle 1917 strain cannot be dissociated from its probiotic activity", *Gut Microbes.* 2012 November 1; 3(6): 501–509

97

Pullan, R.D.; Thomas, G.A.; Rhodes, M.; Newcombe, R.G.; Williams, G.T.; Allen, A.; Rhodes, J. "Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis", *Gut* 1994, 35, 353–359

98

Einerhand, A.W.; Renes, I.B.; Makkink, M.K.; van der Sluis, M.; Buller, H.A.; Dekker, J. "Role of mucins in inflammatory bowel disease: Important lessons from experimental models", *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002, 14, 757–765

99

Eehalt, R.; Wagenblast, J.; Erben, G.; Lehmann, W.D.; Hinz, U.; Merle, U.; Stremmel, W. "Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in intestinal mucus of ulcerative colitis patients", A quantitative approach by nanoElectrospray-tandem mass spectrometry. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004, 39, 737–742.

100

Lenard M. Lichtenberger, et. al, "Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: Characterization of interaction of NSAIDs with phosphatidylcholine", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, Volume 1821, Issue 7, July 2012, Pages 994–1002

101

Schneider, H, Braun, A, Füllekrug, J, Stremmel, W and Eehalt, R, "Lipid Based Therapy for Ulcerative Colitis — Modulation of Intestinal Mucus Membrane Phospholipids as a Tool to Influence Inflammation", *Int J Mol Sci.* 2010;

11(10): 4149–4164.

102

Stremmel W, Braun A, Hanemann A, Eehalt R, Autschbach F, Karner M, "Delayed release phosphatidylcholine in chronic-active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, dose finding study", *J Clin Gastroenterol.* 2010 May-Jun;44(5):e101-7

103

Rastegarpanah M, et al, "A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis", *Chin J Integr Med.* 2012 Apr 11

104

R Rastogi, et al, "Effect of fluoride on the intestinal epithelial cell brush border membrane", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology (Impact Factor: 1.11).* 08/1987; 39(1):162-7

105

M. A. ZOCCO, "Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 23, Issue 11, Article first published online:

12

MAY 2006

106

Schultz, M, et al, "Lactobacillus plantarum 299V in the Treatment and Prevention of Spontaneous Colitis in Interleukin-10-Deficient Mice", *Inflammatory Bowel Diseases*, 8(2):71–80

107

Hayashi, A, et al, "A Single Strain of Clostridium butyricum Induces Intestinal IL-10-Producing Macrophages to Suppress Acute Experimental Colitis in Mice", *Cell Host & Microbe* Volume 13, Issue 6, p711–722, 12 June 2013

108

Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M, Geffard M, Bosmans E, "In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against

O&NS-damaged neoepitopes”, *Acta Psychiatr Scand.* 2013 May;127(5):344-54
109

Summa KC, et al, “Disruption of the Circadian Clock in Mice Increases Intestinal Permeability and Promotes Alcohol-Induced Hepatic Pathology and Inflammation”, *PLoS One.* 2013 Jun 18;8(6)
110

Lamprecht M, Frauwallner A, “Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation”, *Med Sport Sci.* 2012;59:47-56
111

Larmonier CB, et al “Reduced colonic microbial diversity is associated with colitis in NHE3-deficient mice”, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Nov 15;305(10):G667-77
112

Heyman, et al, “Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function”, *Gastroenterology.* 1994 Jun;106(6):1514-23
113

Drago S, et al “Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines”, *Scand J Gastroenterol.* 2006 Apr;41(4):408-19
114

Rhodes JM, Campbell BJ, Yu LG, “Lectin-epithelial interactions in the human colon”, *Biochem Soc Trans.* 2008 Dec;36(Pt 6):1482-6
115

Kiecolt-Glaser JK, et al, “Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults”, *Psychosom Med.* 2007 Apr;69(3):217-24
116

Simopoulos AP, “The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids”, *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):365-79