



M.L. Primo

## RIASSUNTO

Oltre ai batteri ed ai virus, anche i parassiti sono responsabili di malattia nell'animale e nell'uomo. Le malattie provocate dai parassiti sono comunemente indicate con il nome di parassitosi: possono essere classificate in base alle specie animali fonte di infestazione per l'uomo (zoonosi da bovini, ovini, ecc.), in base all'*habitat* (zoonosi urbane, rurali, ecc.) o in base alla modalità di trasmissione, diretta o indiretta (zoonosi trasmesse per via alimentare, attraverso vettori, ecc.).

Sebbene la maggior concentrazione di infestazioni si registri nei Paesi in via di sviluppo a causa delle scarse condizioni igieniche e della promiscuità fra uomo ed animale, anche nei Paesi economicamente più sviluppati continuano a registrarsi malattie parassitarie che in taluni casi possono assumere forme di estrema gravità.

Nell'articolo vengono trattati gli argomenti più recenti concernenti questo *topic* – alle nostre latitudini poco esplorato – e le possibilità terapeutiche *low dose* e nutraeutiche.

**PAROLE CHIAVE** PARASSITOSI, *LOW DOSE MEDICINE*, INTERLEUCINE *LOW DOSE*, GUNAELMINT, GUNA-TANACETUM, COLOSTRONONI, ENTEROSGEL®, PROFLOA

**SUMMARY:** In addition to bacteria and viruses, parasites are also responsible for disease in animals and humans. Diseases caused by parasites are also commonly referred to as parasitoses. They can be classified according to the animal species that is the source of infestation for humans (zoonoses from cattle, sheep, etc.), according to the habitat (urban, rural, etc.) or to the mode of transmission, i.e. direct or indirect (food-borne, vector-borne, etc.). Although the highest concentration of infestations occurs in developing countries, due to poor hygienic conditions and mixing between humans and animals, parasitic diseases continue to occur in more developed countries, and in some cases can take on extremely serious forms.

The article will discuss the most recent studies in this field – which is little explored at our latitudes – and the therapeutic possibilities with *low dose* medicine and nutraceuticals.

**KEY WORDS:** PARASITOSE, *LOW DOSE MEDICINE*, *LOW DOSE INTERLEUKINS*, GUNAELMINT, GUNA-TANACETUM, COLOSTRONONI, ENTEROSGEL®, PROFLOA

## IL MACROBIOTA – LA VITA CHE NON TI ASPETTI

– PRIMA PARTE

### THE MACROBIOTA – THE LIFE YOU DON'T EXPECT

– FIRST PART

#### INTRODUZIONE

L'infestazione da elminti intestinali – parassiti trasmessi dal suolo (STH, *Soil-Transmitted Helminths*, NdR) o dall'acqua infestata – colpisce più di **1,5 miliardi** di persone al mondo, frequentemente nelle comunità più svantaggiate nelle quali queste malattie sono endemiche.

– Queste parassitosi sono una delle malattie tropicali più trascurate, portando enormi morbilità alle popolazioni ospitanti.

Trattamenti e vaccini efficaci contro gli elminti sono attualmente limitati e, pertanto, è essenziale comprendere i *sensori* molecolari che l'epitelio intestinale utilizza per rilevare gli elminti e come i fattori di risposta prodotti dall'organismo agiscono da modulatori dell'immunità.

Anche nei Paesi più sviluppati le infestazioni da parassiti intestinali sono frequenti interessando tutti gli strati della popolazione, in particolare i bambini (**incidenza** nella popolazione infantile pari al **20%**); alcune specie appartenenti alla Fam. *Oxyuridae*, in particolare *Enterobius vermicularis*, risultano essere le maggiori responsabili di elmintiasi nelle zone temperate, tra cui l'Italia.

- Nella popolazione umana si riscontra una **correlazione inversa** tra incidenza delle infestazioni parassitarie e incidenza di allergie; questa relazione è posta alla base della c.d. "ipotesi dell'igiene": la mancanza di esperienze del non *self* antigenico nel mondo reale, favorita da migliore qualità di vita, alimentazione, vita nelle metropoli, vaccinazioni, antibiotici, ecc., conduce ad un aumento della propensione a recepire segnali di pericolo anche quando questi sono assenti.

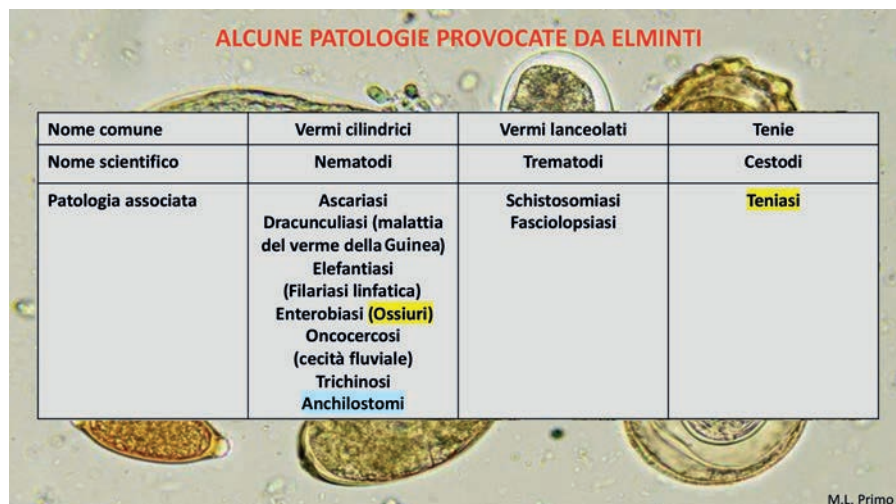


FIG. 1

– I dati epidemiologici suggeriscono che l’epidemia allergica sia una **conseguenza** inaspettata e non certo voluta del successo dell’eliminazione delle patologie parassitarie.

Sulla base di queste recenti acquisizioni, le infestazioni da elminti (poche uova) sono in fase di studio come potenziali trattamenti per le malattie allergiche gravi e per le malattie autoimmunitarie come la Sclerosi multipla (vedi p. 38).

Gli elminti sono vermi che vivono e si riproducono nell’intestino.

Sono suddivisi in tre gruppi (Nematodi, Trematodi e Cestodi); possono causare malattie croniche e debilitanti entrando in competizione con l’ospite per l’utilizzo

dei nutrienti e causando danni anche imponenti locali e sistemici (FIG. 1).

Normalmente questi parassiti non si moltiplicano nel corpo come gli altri patogeni, ma lo utilizzano in via temporanea durante particolari fasi del loro ciclo vitale.

– L’intestino di tutta la popolazione mondiale umana, eccetto quella appartenente ai Paesi sviluppati, è infestato da elminti, per cui molti programmi sanitari globali hanno lo scopo di eradicare tali infestazioni in tutta la popolazione nella sua globalità.

In realtà, a seguito della moltitudine di studi correlati *in primis* ai batteri, e ora anche ai parassiti intestinali, si è scoperto che gli elminti in basse quantità fisiologiche non sono sempre patogeni, ma anche commensali, impegnati – insieme alle altre popolazioni di germi e virus – al mantenimento della salute dell’ospite.

Il Sistema Immunitario ha sviluppato una serie di meccanismi atti al contenimento e, quando necessario, all’eliminazione degli elminti: tosse, vomito, diarrea, scarificazione cutanea per intenso prurito, aumento delle secrezioni mucosali, spasmi addominali.

• Molti di questi sintomi sono presenti anche nella IBS (Sindrome del colon irritabile) con la quale bisogna porre diagnosi differenziale.

La risposta più efficace è dipendente dal ciclo vitale del parassita.

Alcuni elminti si attaccano al lato luminale dell’epitelio intestinale, altri superano le barriere e colonizzano le cellule epiteliali, altri invadono organi extra-intestinali come Fegato, Polmone e Muscolo striato per trascorrevi parte del proprio ciclo vitale.

## LA VITA CHE NON TI ASPETTI

Circa il 90% delle cellule del corpo umano non sono cellule eucariote bensì di origine procariotica (circa **1-2 kg** nell’adulto).

Il colon ospita più del **70%** dei microrganismi che colonizzano il Tratto gastrointestinale (FIG. 2).

– Il corpo umano ospita decine di trilioni di microbi ma anche virus, fagi e parassiti.

La maggior parte di questi sono ospitati nell’intestino tanto da meritare il nome di “organo” o di “superorganismo”.

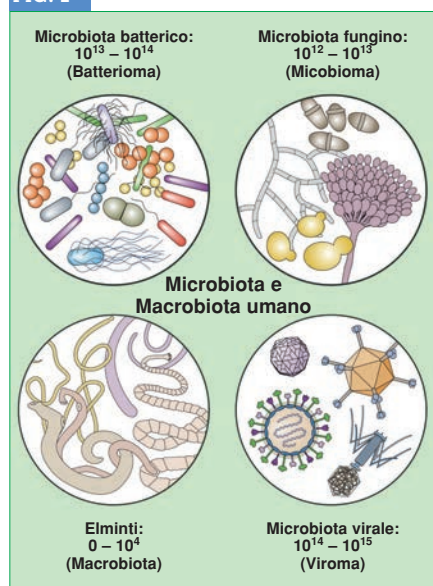
• È un mondo intero che convive con noi, per parafrasare il titolo di un fortunatissimo libro di Ed Yong, “*Conteniamo moltitudini*” (*I Contain Multitudes: The Microbes Within Us and a Grand View of Life*. HarperCollins, 2018, Ndr).

Essendo già presenti nel Paleozoico, gli elminti possiedono le chiavi per comprendere tutta la vita sulla Terra e hanno sviluppato rapporti di reciprocità che permettono loro di sopravvivere e riprodursi, ovvero di mantenere il *motore* dell’evoluzione.

La parte meno conosciuta è relativa alla quota elmintica scarsamente rappresentata rispetto alle altre popolazioni, ma fisiologicamente presente ed in grado di stipulare rapporti di reciprocità con il Sistema Immunitario ed il microbioma.

– Dal punto di vista biologico e chimico i parassiti pluricellulari (Metazoi) sono molto più simili all’uomo rispetto ai patogeni di origine batterica, fungina, virale e protozoaria. Di conseguenza sono meno antigenici; gli antigeni che provocano una risposta immunitaria sono il risultato di antigeni proteici che hanno una controparte negli antigeni di

FIG. 2



altre specie, inclusa quella umana.

Gli elminti, inoltre, sono spesso troppo grandi per essere fagocitati direttamente, per cui in migliaia di anni di co-evoluzione si sono sviluppate strategie alternative che consentono di eliminare i parassiti dall'organismo attraverso forze fisiche quali spasmi muscolari, vomito, diarrea e tosse.

A tal scopo, cooperano particolari cellule epiteliali (*tuft cells* o cellule a ciuffo) in grado di "annusare" e "gustare" i parassiti con i propri recettori chemosensoriali e il proprio vasto arsenale di molecole di difesa.

In seguito verrà illustrato come alcuni parassiti siano in grado di difendere le popolazioni da malattie endemiche ed autoimmunitarie, riequilibrando la bilancia immunitaria troppo spostata in direzione del braccio Th1.

– Il contenuto intestinale è stato a lungo considerato semplicemente come un prodotto di scarto, ignorando una comunità vitale le cui strette interazioni con l'organismo influenzano la nostra vita a vari livelli.

## COEVOLUZIONE – NOTIZIE DAL TEMPO PROFONDO

Circa 540 milioni di anni fa, durante il Cambriano, il nostro pianeta è stato teatro di uno dei principali eventi paleontologici della sua storia: la comparsa e la diversificazione della maggior parte dei gruppi di animali complessi; già nel periodo appena successivo all'esplosione cambriana (Ordoviciano, NdR) gli animali dovevano fare i conti con i parassiti.

– Gli studi hanno documentato la loro presenza nei fossili di Brachiopodi, piccoli animali marini simili a molluschi bivalvi, risalenti a circa 512 milioni di anni fa: si tratta della più antica relazione parassita-ospite finora identificata nelle registrazioni fossili (FIG. 3). I reperti fanno ipotizzare che nei tubuli mineralizzati fossero presenti parassiti vermiformi che si nutrivano filtrando l'acqua; questi vanno classificati tra i Cleptoparassiti che vivevano sottraendo alimenti all'ospite.

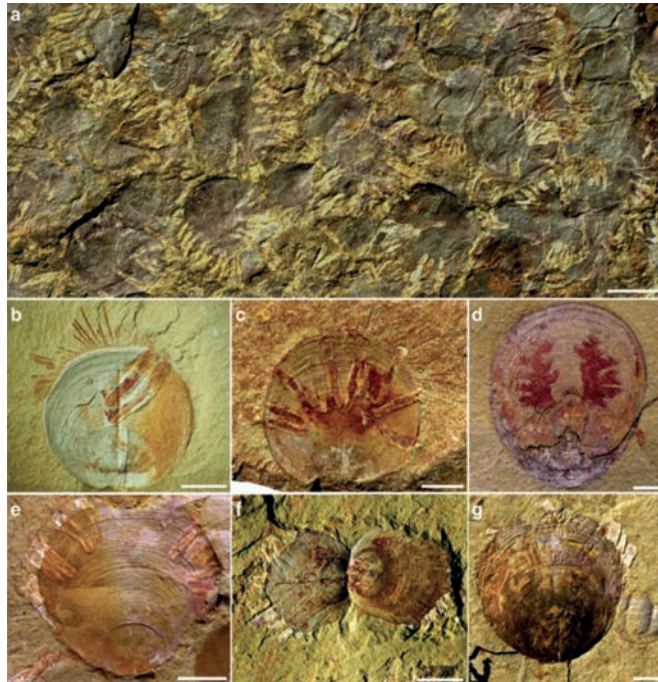


FIG. 3

Ogni conchiglia ne "ospitava" in media tre o quattro, ma alcune arrivavano anche ad averne sette o più.

## UNA CORSA AGLI ARMAMENTI... CON QUALE IMMUNITÀ?

Poiché i linfociti B e T sono presenti solo nei Vertebrati, gli scienziati ritenevano che anche la memoria immunitaria esistesse unicamente in questi animali.

Gli Invertebrati sembravano cavarsela con le sole risposte immunitarie innate, considerato che in genere non vivono a lungo e che si riproducono abbastanza rapidamente da compensare le perdite dovute alle aggressioni patologiche.

– Qui stava il mistero: se i macrofagi sono incapaci di fare distinzioni e fanno poco più che "ingoiare" i materiali estranei, come avrebbero potuto essere responsabili di un effetto protettivo ampio e duraturo come quello che i ricercatori avevano rilevato nei loro esperimenti?

Sembrava assurdo, tanto più che i macrofagi vivono solo per qualche giorno o poche settimane.

In realtà il termine "memoria" può anche rivestire un significato più ampio...

Minuscoli crostacei come i Copepodi

(FIG. 4) combattono le larve parassite di tenia con maggiore efficacia dopo ripetute esposizioni ad esse; i ricercatori hanno compreso che l'origine dei parassiti era una variabile importante.

È possibile che i Copepodi diventassero più resistenti alle tenie appartenenti allo stesso genere?

All'epoca l'opinione prevalente era che i Sistemi Immunitari degli Invertebrati fossero incapaci di simili distinzioni.

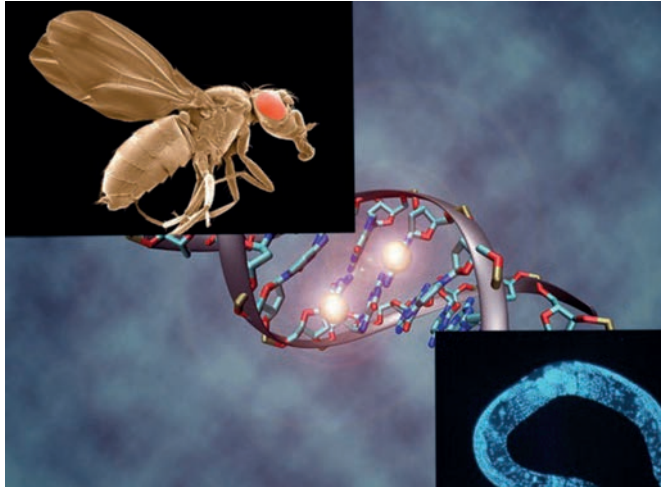
E invece... in un nuovo ciclo di esperimenti, i Copepodi resistevano chiaramente meglio a tenie affini fra loro rispetto a tenie meno strettamente imparentate grazie ai macrofagi, cellule del Sistema Immunitario innato (Mreg).

– Gli studi sulla capacità dei Copepodi di resistere a tali infestazioni hanno evidenziato la presenza inaspettata di una memoria immunitaria negli Invertebrati.

FIG. 4



FIG. 5



## UOMO, VERME E MOSCERINO – “GEMELLI DIVERSI” NEL DNA

Osservando i moscerini o i vermi è difficile ipotizzare che l’Uomo abbia qualcosa in comune con loro.

Ora però siamo in grado di trovare profonde similitudini che permettono di meglio interpretare il genoma umano.

Tra i tanti tratti simili, i 3 DNA condividono infatti il *set* di “comandi” con le istruzioni per accendere e spegnere i geni in maniera coordinata (FIG. 5).

In tutti i 3 organismi, per esempio, molti geni sono situati vicino agli HOT (*High-Occupancy Target*) *spot*, regioni “interuttore” che contengono gruppi di sequenze regolatorie.

– Queste vengono attivate dal legame con particolari proteine che cambiano secondo lo stadio di sviluppo dell’organismo, il tipo di cellula e la struttura 3D del DNA in quel punto preciso. Caratteristiche simili e differenti sono

FIG. 6



poi state trovate anche in un altro meccanismo molto importante che regola l’espressione genica: la modificazione della struttura della cromatina, il complesso di DNA e proteine che permette al genoma di compattarsi all’interno del nucleo cellulare.

*Caenorhabditis elegans* (FIG. 6) è un Nematode di dimensioni microscopiche che, per le sue caratteristiche biologiche, è stato utilizzato fin dagli anni ‘70 del secolo scorso come modello per la ricerca in Biologia molecolare, Medicina, Farmacologia e Tossicologia.

È stato il primo animale il cui genoma è stato completamente sequenziato ed ha svolto un ruolo chiave nella comprensione dell’apoptosi e dell’interferenza del RNA.

La trasparenza del suo corpo, la breve durata della sua vita, la capacità di autofecondarsi e la facilità di coltura sono vantaggi che lo rendono un modello ideale in Tossicologia. In laboratorio, *C. elegans* vive su piastra, si nutre di batteri e può essere facilmente osservato utilizzando lo stereomicroscopio.

Sia gli embrioni sia gli adulti sono trasparenti, caratteristica che rende questo elminto un modello unico per lo studio dello sviluppo embrionale e del differenziamento cellulare. Oltre a fornire nutrienti essenziali i batteri proteggono i Nematodi dalle infezioni e modulano le cellule immunitarie dell’ospite.

## SINGOLAR TENZONE

Per poter sopravvivere e prosperare gli elminti devono cercare di non essere espulsi dall’organismo ospite; modalità difensiva che – contrariamente – impegna il Sistema Immunitario ad espellerli con le feci.

Ciò avviene attivando una **risposta** adattativa **Th2** che coinvolge le citochine associate: IL4, IL9, IL13, IL25 e IL33.

– **Guna-Interleukin 4** (15-20 gtt x 2 vv/die) favorisce la proliferazione dei linfociti B, la sintesi delle IgG e delle IgE e l’inibizione delle citochine pro-infiammatorie; nella vaccinoterapia migliora la risposta individuale.

In alcuni individui prevale, tuttavia, una risposta dominata dai linfociti Th1 e dalla produzione di interferone  $\gamma$  che non solo non elimina i parassiti, ma favorisce la possibilità di sviluppare un’infezione cronica e debilitante.

Uno degli effetti più marcati dell’interferone  $\gamma$  è appunto quello di ridurre il *turnover* delle cellule epiteliali mantenendo adeso il parassita alla superficie luminale.

## INTEMPERANZE IMMUNITARIE

Negli ultimi mesi è stata dedicata molta attenzione agli interferoni, in quanto rappresentano una prima linea di difesa per bloccare i vari passaggi della replicazione virale nella cellula.

– Alcuni studi relativi a SARS-COV-2 hanno evidenziato comportamenti alterati di questa citochina, con risposte inadeguate o tardive, con alterato livello di citochine che, in caso di risposta ritardata o eccessiva, possono favorire infiammazioni croniche gravi.

Anche nel caso delle infestazioni parassitarie la risposta dell’ospite conta più della classica bilancia immunitaria, come illustrato in seguito.

Ad esempio, un virus può ridurre la capacità di produrre interferoni, oppure possono collaborare fattori genetici, oppure una difesa immunitaria può essere

tanto erratica da produrre anticorpi contro gli interferoni.

Una risposta immunitaria *deragliata* può quindi agire sulla eliminazione dell'elminta bloccando il *turnover* cellulare a livello intestinale, favorendo l'ancoraggio del parassita invece della sua eliminazione.

## RISPOSTA IMMUNITARIA PROTETTIVA CONTRO L'INFESTAZIONE DA ELMINTI

Le cellule epiteliali intestinali sono i direttori d'orchestra della difesa immunitaria: tramite i loro recettori NOD e *Toll-like* attivano NFκB e secernono IL33 (un acceleratore della risposta Th2) e TSLP (Linfopietina stromale timica).

– TSLP attiva le cellule dendritiche locali che hanno catturato gli antigeni elmintici in modo da mobilizzarle verso i linfonodi mesenterici drenanti, stimolando le cellule T antigene specifiche a differenziarsi in cellule CD4+ Th2.

Questo stimola anche le cellule **Tfh** (T *helper* follicolari) che ingaggiano le cellule B antigene specifiche inducendone lo *switching* isotipico, favorendo la produzione di IgE. Le IgE specifiche contro i parassiti *armano* le cellule del Sistema Immunitario innato dotando queste cellule infiammatorie di recettori specifici che consentono loro di rispondere contro gli antigeni parassitari. L'intensa reazione infiammatoria ha lo scopo di *sni-dare* i parassiti nascosti nei Tessuti e di cercare di espellerli: benché questo sia di fatto assai difficile, vista la grandezza del *nemico*, se ne riduce la consistenza numerica e la gravità sintomatologica.

– I Tfh sono un sottoinsieme specializzato di cellule T CD4+ identificate per la prima volta nelle tonsille umane. Svolgono un ruolo fondamentale nell'immunità protettiva, aiutando le cellule B a produrre anticorpi contro gli agenti patogeni estranei.

I Tfh si trovano negli organi linfoidi secondari (SLO), inclusi tonsille, milza e linfonodi. Anche l'abbondanza di mastociti in un Tessuto infestato da elminti è caratteristica della risposta Th2.

Sono IL3 e IL9 che reclutano i precursori dei mastociti mucosali dal sangue periferico; questi legano le IgE in assenza di antigene con un recettore ad alta affinità. Se un antigene parassitario lega le IgE, questo favorirà la degranolazione mastocitaria, non solo di istamina, ma anche di mediatori dell'infiammazione in grado di indurre spasmi muscolari nell'intestino e feci acquose, favorendo il distacco del parassita.

– **Guna-Interleukin 9** (15-20 gtt x 2 vv/die) è un medicinale PRM prescritto per la stimolazione della linea linfocitaria.

Presenta sinergismo con l'Eritropoietina nello sviluppo della proliferazione eritroide: è una citochina pleiotropica prodotta da una varietà di cellule come mastociti, cellule NK, cellule Th2, Th9, Th17, Treg e ILC2.

Le Th2 producono anche IL 5, che controlla lo sviluppo degli eosinofili e ne aumenta la concentrazione nei tessuti intestinali infetti e nel sangue.

– **Guna-Interleukin 5** (15-20 gtt x 2 vv/die) è indicata in caso di parassitosi intestinale, dolori contusivi, stipsi e flatulenza, dolori addominali crampiformi e deficit di IgA.

Come i mastociti anche gli eosinofili possono legare IgE specifiche.

Le IgE possono aggregarsi legandosi agli antigeni presenti sulla superficie del verme attivando l'eosinofilo e favorendo la produzione di molecole tossiche dai granuli direttamente sulla superficie del verme, danneggiandolo e spesso uccidendolo.

Al contempo, la citochina IL13 favorisce l'iperplasia delle cellule staminali delle cripte, aumentando la produzione di cellule caliciformi e la produzione di muco, sostenendo a propria volta l'intrappolamento del parassita e la sua espulsione dall'ano.

Purtroppo l'aumentata produzione di enterociti aumenta il *turnover* ma non il loro numero: il dimezzamento dell'emivita degli enterociti perturba l'ambiente e aumenta la probabilità che i vermi vengano eliminati; tuttavia provoca atrofia dei villi e perdita di peso.



FIG. 7

**Una risposta Th2 non è mai a costo zero.**

– Le riserve metaboliche vengono convogliate per stimolare la risposta immunitaria, sottraendole al metabolismo del parassita e dell'organismo ospite.

Le IgE si avvalgono di basofili, mastociti ed eosinofili per controllare le infestazioni.

Nei Paesi sviluppati dove le infestazioni sono più rare gli stessi meccanismi hanno la propensione ad essere indirizzati verso antigeni proteici di derivazione animale o vegetale che non rappresentano una minaccia diretta alla salute, provocando una **malattia allergica**.

Molti studi confrontano le proteine degli elminti riconosciute dalle IgE con allergeni riconosciuti dalle IgE presenti negli individui allergici.

– In molti casi le proteine allergizzanti sono simili dal punto di vista strutturale alle proteine degli antigeni elmintici.

Gli allergeni rappresentano – infatti – un numero esiguo di proteine vegetali ed animali alle quali l'organismo umano è esposto.

Ad esempio, la papaina è una cisteina proteasi vegetale strutturalmente correlata alla cisteina proteasi cathepsina B simile dello *Schistosoma mansoni* (FIG. 7), un Platelmita; la cistatina, antigene del Nematode *Anisakis simplex*, è strutturalmente simile agli allergeni del gatto; sempre lo stesso Nematode presenta similarità strutturali tra il suo antigene subunità 3 della citocromo C ossidasi con gli antigeni del polline della graminacea e dell'antigene troponina C con l'antigene dello scarafaggio.

– Da quanto sopra esposto deriva che l'organismo mette in atto risposte adattive

tative di varia natura allo scopo di eliminare l'intruso, ma la selettività è scarsa e la risposta è sempre la stessa; questa non si adatta alle differenze che contraddistinguono i cicli vitali delle varie specie di elminti.

La possibilità di un elminto di essere eliminato o convivere con l'uomo è legata alla risposta adattativa Th1 o Th2.

Una risposta Th2 eliminerà il parassita a beneficio dell'ospite; una risposta Th1 aiuterà il parassita.

Ma non tutto il male viene per nuocere...

### SOLO LA DOSE FA IL VELENO - L'ESEMPIO DELL'ANCHILOSTOMA

L'anchilostoma *Necator americanus* stabilisce infestazioni di impressionante longevità nell'ambiente immunologicamente ostile dell'ospite umano (FIG. 8).

Nel processo, promuove una pronunciata attività delle cellule T-helper 2 (Th2), che però, a propria volta, sembra offrire all'ospite un grado di protezione.

Data la natura relativamente asintomatica dell'infestazione, *Necator americanus* parrebbe avvicinarsi a una relazione simbiotica mutualistica con gli esseri umani.

L'infestazione è in genere controllata dal Sistema Immunitario e supportata da una sottile strategia di evasione immunitaria che è tollerata (possibilmente benefica) dall'ospite in determinate circostanze immunitarie, come nel controbilanciare le risposte Th1 potenzialmente dannose.

Nel 2020 è stata testata una terapia sperimentale con questo parassita nella Sclerosi multipla (SM).

Somministrato in quantità di 25 larve, sembra in grado di controllare il Sistema Immunitario. Lo studio ha coinvolto 71 pazienti con la forma più comune di SM,

la recidivante-remittente, in cui si alternano fasi di remissione a fasi di recidiva.

– A metà dei pazienti è stata somministrata una piccola dose di parassita, alla restante metà è stato somministrato placebo. Il parassita sembra aiutare l'organismo a “tenere a bada” il Sistema Immunitario, favorendo l'aumento di cellule immunitarie regolatorie (i linfociti Treg); oltre la metà dei pazienti trattati col parassita non ha presentato nuove lesioni del Sistema Nervoso dopo 8 mesi dal trattamento. Si tratta ovviamente di risultati ancora molto preliminari e comunque non comparabili con quelli dei farmaci in uso; tuttavia ulteriori studi potranno accertare gli eventuali benefici di questa terapia alternativa.

Le infezioni elmintiche influenzano la salute dell'ospite e hanno un impatto anche sul microbioma.

Un altro esempio esemplificativo. Indipendentemente dall'età, dal genere o dal luogo di nascita, i soggetti colpiti da Schistosomiasi urogenitale presentano anche un'alterata espressione di determinati ceppi batterici a livello intestinale.

Di contro, il resistoma non sembra essere influenzato.

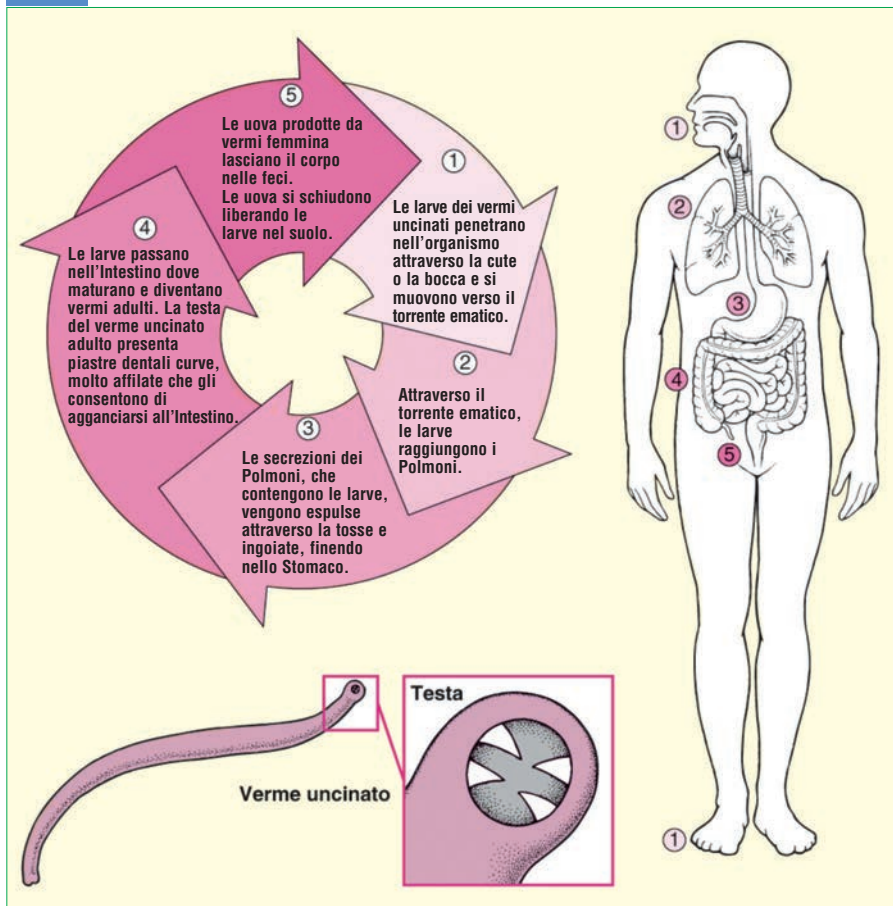
– In uno studio del 2020 è stato analizzato il resistoma (l'insieme dei geni implicati nei meccanismi di resistenza antimicrobica) e il microbioma intestinale di 113 bambini (1-5 anni) dello Zimbabwe affetti e non da Schistosomiasi urogenitale (*Schistosoma haematobium*).

La Schistosomiasi, colpendo il Tratto urogenitale in età infantile, causa malnutrizione, alterazione della crescita e dello sviluppo cognitivo, riduce l'efficacia vaccinale ed influenza la prognosi di eventuali altre co-infezioni.

Nonostante il trattamento con antielmintici sia generalmente efficace, i suoi effetti immunomodulanti possono influenzare l'ospite ben oltre l'eliminazione dell'agente infestante, alterando il microbiota.

*Prevotella* e *Proteobacteria* sono i più rappresentati nei bambini infestati da *S. haematobium*, *S. mansoni*, *Ascomycota* e *Basidiomycota* tra i lieviti.

FIG. 8



– Oltre alle interazioni Schistosoma-microbiota, sono segnalate anche altre interazioni rilevanti per la salute dell'ospite all'interno dell'ecosistema intestinale. Uno di questi esempi è la capacità della *Salmonella* di persistere nell'organismo legandosi agli Schistosomi intestinali, eludendo ripetuti trattamenti antibiotici, aumentando la popolazione di *Salmonella* e favorendo una potenziale resistenza agli antibiotici.

### LA COMPLESSA INTERAZIONE TRA ELMINTI GASTROINTESTINALI, MICROBI INTESTINALI E SISTEMA IMMUNITARIO: L'ESEMPIO DI *ASCARIS LUMBRICOIDES*

L'Ascariasi è una delle infestazioni parassitarie umane più comuni nel mondo e una malattia tropicale trascurata.

Nei Paesi in via di sviluppo la prevalenza di elminti trasmessi dal suolo (STH) spesso supera il 10%, una grande percentuale dei quali è causata dal Nematode *Ascaris lumbricoides*.

Il parassita compie una complessa migrazione nel corpo dall'Intestino attraverso il Fegato e il Polmone prima di tornare nell'Intestino (FIG. 9).

– In tutto il mondo, le infestazioni da *Ascaris* causano circa **60.000 decessi** all'anno, principalmente nei bambini che soffrono anche di malnutrizione e di deficit dello sviluppo per infestazioni multiple croniche; l'infestazione da *Ascaris* compromette il controllo di altri agenti infettivi, tra cui *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium* spp e HIV, nonché le risposte agli antigeni non parassitari, ostacolando – così – l'efficacia della vaccinazione contro altri patogeni.

– Si stima che il tasso di infestazione di *Ascaris suum* negli allevamenti suini raggiunga il 30-70% in tutta Europa.

Come negli esseri umani, l'infestazione da *A. suum* influisce negativamente sulle risposte vaccinali ad altri patogeni dei suini. Il controllo dei patogeni è complicato da diversi fattori, come le uova che sopravvivono per diversi anni in terreni

umidi, reinfestazioni frequenti nonostante il trattamento di massa con farmaci antielmintici, la sovradisposizione tra gli ospiti a causa della mancanza di sistemi fognari e di vaccini applicabili sia all'uomo sia ai suini.

Le infestazioni da elminti sono associate ad alterazioni del microbioma intestinale e del metaboloma; si ritiene che queste interazioni influenzino la suscettibilità dell'ospite ai Nematodi e ai batteri patogeni.

*Ascaris* rappresenta un'opportunità particolarmente interessante: le infestazioni da *Ascaris* nei suini rispecchiano essenzialmente la malattia umana; il maiale fungo da modello per le infestazioni.

L'infestazione inizia con l'ingestione di uova contenenti larve che si schiudono entro 3 ore dall'assunzione. Le larve impiegano circa 6 h per raggiungere i siti ciecali e del Colon in cui viene avviato il processo di invasione nel Tessuto mucoso. La rapida penetrazione nella mucosa contrasta con la competizione per

i nutrienti tra microbi e nuovi parassiti invasori; i segnali derivati dai microbi svolgono un duplice ruolo.

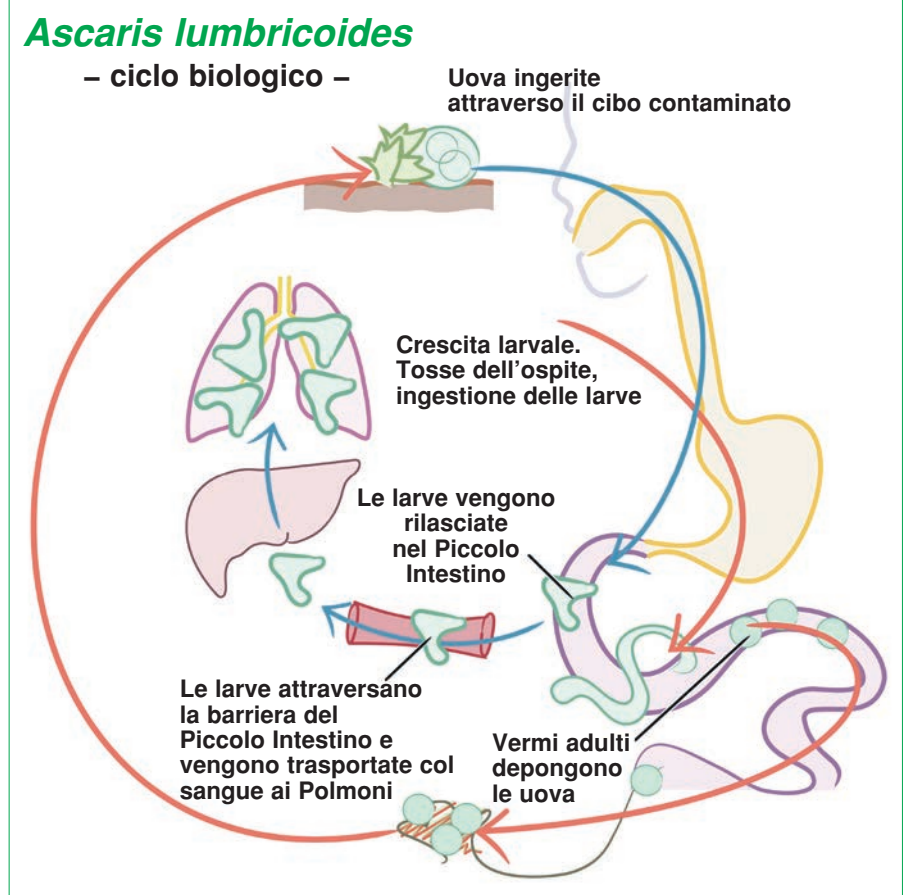
I microbi intestinali sono necessari per la schiusa ottimale delle larve dalle uova ingerite, ma i cambiamenti strutturali del microbioma ciecale durante l'infestazione sopprimono la successiva schiusa delle uova del parassita, proteggendo l'ospite dal sovraffollamento.

– *Ascaris* trascorre parte della propria vita nell'Intestino circondato da microbi che costituiscono una notevole sfida; è costantemente esposto e attaccato da cellule immunitarie e non immunitarie ospiti di diversi organi, secondo la localizzazione delle fasi della vita.

Prima incontra le cellule epiteliali, segue il meccanismo di difesa cellulare del Fegato e del Polmone, per ritrovare infine la risposta della mucosa dell'Intestino tenue al termine della migrazione nel corpo.

- *Bacillus thuringiensis*, tramite la proteina cristallina che forma i pori

FIG. 9



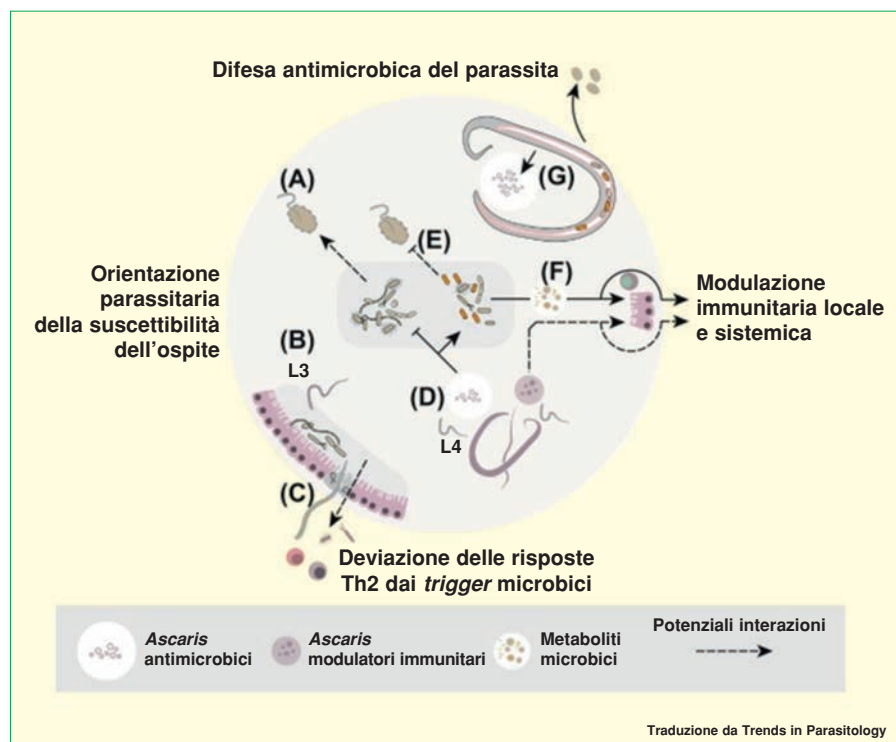


FIG. 10

Cry5B, mostra una notevole attività antielmintica, uccidendo gli *Ascaris* *in vitro* e *in vivo*

- i ceppi fungini come *Aspergillus fumigatus* possono inibire lo sviluppo larvale e la vitalità delle uova di *A. suum*
- *Ascaris* ha dimostrato di portare ad alterazioni del microbioma dell'ospite attraverso il rilascio di fattori antimicrobici; l'intestino degli *Ascaridi* adulti contiene batteri (ad es. *Bacteroides thetaiotaomicron*) il che suggerisce che *Ascaris* ospiti una propria comunità microbica intestinale.

*A. lumbricoides*, isolato da pazienti affetti da colera, è stato colonizzato anche da *Vibrio cholerae*, suggerendo che l'Intestino del Nematode potrebbe servire come nicchia di sopravvivenza per i patogeni microbici. Può anche trasportare agenti patogeni non batterici come il virus della diarrea epidemica suina (PEDV). Le coinfezioni con agenti patogeni Th1-associati possono supportare la sopravvivenza dei Nematodi sopprimendo o bloccando lo sviluppo delle risposte Th2. Non è quindi improbabile che gli *Ascaris* possano trarre vantaggio dalla deviazione delle

risposte immunitarie quando l'ospite umano o suino si confronta con diversi agenti patogeni contemporaneamente.

– Metaboliti microbici e immunomodulatori *Ascaris*-derivati possono sinergizzare nel supportare le popolazioni di cellule regolatorie come le cellule T regolatorie (Tregs) o i macrofagi regolatori (Mregs) e quindi reprimere le risposte antiparassitarie a livello locale.

Un'esposizione ricorrente all'infestazione da *Ascaris* può provocare lo sviluppo di risposte allergiche guidate dai Th2 e Th17 agli allergeni mix ambientali e derivati dagli *Ascaris* (FIG. 10).

L'allergene dell'acaro della polvere è molto simile all'antigene di *Ascaris lumbricoides* glutatione s-transferasi.

I circuiti regolatori promossi dai prodotti parassitari e metaboliti microbici derivati dall'Intestino possono prevenire tali reazioni avverse.

### ASSE INTESTINO-POLMONE E SOPRAVVIVENZA DEGLI ASCARIDI NELL'INTESTINO

I cambiamenti nella composizione del

microbioma intestinale, attraverso la dieta, il trattamento antibiotico o le infestazioni da Nematodi, sono collegati a risposte immunitarie alterate e a omeostasi nel Tratto respiratorio.

L'analisi del contenuto del Colon di suini infestati sperimentalmente con *A. suum* ha rivelato un aumento delle concentrazioni totali di **acidi grassi a catena corta (SCFA – Short-chain fatty acids, NdR)** con aumenti significativi di propionato e butirato e una tendenza verso un aumento delle concentrazioni di acetato.

L'aumento degli SCFA associato agli elminti attenua l'infiammazione allergica delle Vie aeree nei topi infestati da *H. polygyrus*.

In una popolazione umana asmatica, i membri del microbiota intestinale sono associati a un'ostruzione fissa del flusso aereo e ad una risposta IgE specifica inferiore nei soggetti infestati da *Ascaris*.

Uno studio sperimentale su topi infestati con *Heligmosomoides polygyrus* ha dimostrato che un'infestazione da elminti strettamente enterici può avere effetti antivirali protettivi nel Polmone attraverso l'induzione di una risposta all'interferone di tipo I dipendente dal microbiota.

– Quindi, le conseguenze di *Ascaris*, la migrazione attraverso il Polmone e la dimora nell'Intestino influiscono sui processi infiammatori delle Vie aeree attraverso l'Asse Intestino-Polmone.

Comunità microbiche intestinali alterate, associate a maggior produzione di SCFA, portano alla protezione contro l'Asma allergico come chiaro esempio di immunomodulazione dell'ospite attraverso l'Asse Intestino-Polmone. □

– La Seconda Parte dell'articolo sarà pubblicata in La Medicina Biologica 2021/4.



## Bibliografia essenziale

- AA.VV. – Nutrition 4 Health. Rivista di aggiornamento su Nutrizione e Integrazione Alimentare Supplemento n° 5; **2018**.
- Abo-Madyan A.A. *et Al.* – Efficacy of Myrrh in the treatment of schistosomiasis (haematobium and mansoni) in Ezbet El-Bakly, Tamyia Center, El-Fayoum Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol.* **2004** Aug; 34(2): 423-46.
- Aduragbemi A.F. *et Al.* – Helminth Sensing at the Intestinal Epithelial Barrier - A Taste of Things to Come. *Front. Immunol.*; 30 July **2020**.
- Andiran N. *et Al.* – *Blastocystis hominis*: una causa emergente e imitante dell'addome acuto nei bambini. *J. Pediatr. Surg.* 41: 1489-1491; **2006**.
- Araujo C.C. *et Al.* – Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2001**; 96(5): 723-8.
- Arrighi A. *et Al.* – Profilassi e trattamento naturale delle Elmintiasi. Indagine osservazionale sull'attività ed efficacia di Gunaelmint e Guna-Tanacetum nelle parassitosi intestinali. *Pediatria preventiva e sociale.* Anno IX - Numero 1; **2014**.
- Baranov A.A. *et Al.* – Efficacy of the clinical application of Enterogel in the clinical unit of childhood diseases of I.M. Sechenov. *Moscow Medical Academy.* Moscow; **1998**.
- Boesman-Finkelsein M. *et Al.* – Bovine lactogenic immunity against cholera toxin-related enterotoxins and *Vibrio cholerae* outer membranes. *Infection and Immunity.* 57:1227-1234; **1989**.
- Campanini E. – Dizionario di fitoterapia e piante medicinali. Ed. Tecniche Nuove; **2012**.
- Caner A. *et Al.* – Comparison of the effects of *Artemisia vulgaris* and *Artemisia absinthium* growing in western Anatolia against trichinellosis (*Trichinella spiralis*) in rats. *Exp Parasitol* **2008**; 119:173-9.
- Cornelli U., Belcaro G. – Patologie croniche e colostro: attività nei confronti del colon irritabile (IBS). – Esperienza in doppio cieco di confronto fra due tipi di colostro bovino e placebo. *La Med. Biol.*, **2004**/3; 5-11
- Cosmi L. *et Al.* – Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports.* **2017** Sep 11; 17(10):66.
- Culha G. *et Al.* – Serum levels of zinc, copper, iron, cobalt, magnesium, and selenium elements in children diagnosed with *Giardia intestinalis* and *Enterobius vermicularis* in Hatay, Turkey. *Biol Trace Elem Res* **2007**; 118:21-6.
- Dhariwal J. *et Al.* – Mucosal type 2 innate lymphoid cells are a key component of the allergic response to aeroallergens. *Am J Respir Crit Care Med.* **2017** Jun 15; 195(12):1586-1596.
- Duranti S. *et Al.* – Exploring the effects of COLOSTRONONI on the mammalian gut microbiota composition. *PLoS ONE* 14(5); **2019**.
- El-Shazly A.M. *et Al.* – *Blastocystis hominis* tra individui sintomatici e asintomatici nel Talkha Center, Governatorato di Dakahlia, Egitto. *J. Egitto. Soc. Parassitolo.* 35: 653-666; **2005**.
- Eroglu F. *et Al.* – Identification of *Blastocystis hominis* isolates from asymptomatic and symptomatic patients by PCR. *Parasitol Res.* **2009** Nov; 105(6): 1589-92.
- Feitosa F. *et Al.* – Anthelmintic efficacy of pumpkin seed (*Cucurbita pepo* Linnaeus, 1753) on ostrich gastrointestinal nematodes in a semiarid region of Paraíba State, Brazil. *Trop Anim Health Prod* **2012**; 45:123-7.
- Giacometti A. *et Al.* – Sindrome dell'intestino ir-
- ritabile in pazienti con infezione da *Blastocystis hominis*. *Euro. J. Clin. Microbiol. Infettare. Dis.* 18: 436-439; **1999**.
- Govind S.K. *et Al.* – Processi riproduttivi multipli in *Blastocystis*. *Tendenze Parasitol.* 18: 528; **2002**.
- Harris N. – The enigmatic tuft cell in immunity. *Science.* 18 Mar **2016**: Vol. 351, Issue 6279, pp. 1264-1265.
- Hoover B. *et Al.* – The intestinal tuft cell nanostructure in 3D. *Sci Rep* 7, 1652; **2017**.
- Howitt M.R. *et Al.* – Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science.* 18 Mar **2016**: Vol. 351, Issue 6279, pp. 1329-1333.
- Johnston C.J.C. *et Al.* – Cultivation of *Heligmosomoides polygyrus*: An Immunomodulatory Nematode Parasite and its Secreted Products. *J Vis Exp.* **2015**; (98): 52412.
- Kaya S. *et Al.* – Patogenicità di *Blastocystis hominis*, una rivalutazione clinica. *Turkiye Parazitol. Derg.* 31: 184-187; **2007**.
- Kurtz J. and Franz K. – Evidence for memory in invertebrate immunity. *Nature* 425, 37-38; **2003**.
- Loke P. and Cadwell K. – Getting a Taste for Parasites in the Gut. *Immunity.* **2018** Jul 17;49(1):16-18.
- McGinty J.W. *et Al.* – Tuft-Cell-Derived Leukotrienes Drive Rapid Anti-helminth Immunity in the Small Intestine but Are Dispensable for Anti-protist Immunity. *Immunity.* Volume 52, Issue 3, 17 March **2020**, Pp. 528-541.
- Midha A. *et Al.* – Trilateral Relationship: Ascaris, Microbiota, and Host Cells. *Trends Parasitol.* **2021** Mar; 37(3):251-262.
- Milani L. – *Overlapping* terapeutico tra Medicina Tradizionale e Medicina Non Convenzionale -Un compromesso possibile, un paradigma sostenibile. *La Med. Biol.*, **2014**/1; 25-34.
- Min J.A. *et Al.* – Bovine colostrum inhibits nuclear factor kappaB-mediated proinflammatory cytokine expression in intestinal epithelial cells. *Nutr Res.* **2009** Apr; 29(4): 275-80.
- Osakunor D.N.M. *et Al.* – The gut microbiome but not the resistome is associated with urogenital schistosomiasis in preschool-aged. *Communications Biology.* Volume 3, Article number: 155; **2020**.
- Paliy I.G. *et Al.* – Application of Enterogel enterosorbent in complex treatment of bowel dysbacteriosis. *Vinnitsa State University, Ukraine.* Vinnitsa; **2000**.
- Parham P. – Il sistema immunitario. Ed. Edises; **2020**.
- Pastò L. – Dottorato di ricerca in Scienze della Nutrizione e degli Alimenti. Alma Mater Studiorum Università di Bologna; **2010**.
- Perarca V. – Corso di Parassitologia. Università di Roma "La Sapienza" **2003-2004**.
- Peruzzi S. *et Al.* – Prevalenza delle parassitosi intestinali a Parma durante il 2005. *Acta Biomed* **2006**; 77; 197-199.
- Pinoli L.M. – Terapia *low dose*, nutraceutica fisiologica ed alimentare dell'infiammazione cronica sistemica di basso grado. *La Med. Biol.*, **2016**/3; 37-46.
- Poteryaeva E.L. *et Al.* – Application of the enterosorbent "Enterogel" in the clinic of occupational diseases (Procedural Guidelines). *Novosibirsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation Novosibirsk Research Institute of Sanitary Science, Ministry of Health of the Russian Federation.* Moscow; **2001**.
- Pritchard D.I. and Brown A. – Is *Necator americanus* approaching a mutualistic symbiotic relationship with humans? *Trends in Parasitology.* 01 Apr **2001**, 17(4):169-172.
- Rossignol J.F. *et Al.* – Effetto del nitazoxanide nella diarrea persistente e nell'enterite associata a *Blastocystis hominis*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3: 987-991; **2005**.
- Schad G.A. *et Al.* – Tropical and Geographical Medicine (Warren K.S. and Mahmoud A.A.F. eds). Pp. 359-372. McGraw-Hill; **1985**.
- Semenov V.M. *et Al.* – Application of the medication Enterogel in treatment of patients with acute enteric infections. *Vitebsk State Medical Institute, Vitebsk, Belarus;* **1998**.
- Sheldon S.H. *et Al.* – PDR Integratori Nutrizionali. CEC Editore; **2017**.
- Su S. *et Al.* – Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of *Commiphora myrrha*. *J Ethnopharmacol* **2011**; 134:251-8.
- Tanasescu R. *et Al.* – Hookworm Treatment for Relapsing Multiple Sclerosis - A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *JAMA Neurology.* **2020** Sep 1;77(9): 1089-1098.
- Tejada-Benitez L. and Olivero-Verbel J. – *Caenorhabditis elegans*, a Biological Model for Research in Toxicology. *Rev Environ Contam Toxicol.* **2016**; 237:1-35.
- Ting H-A. *et Al.* – The Immune Function of Tuft Cells at Gut Mucosal Surfaces and Beyond. *J Immunol* March 1, **2019**; 202 (5) 1321-1329.
- Tkachenko E. *et Al.* – Efficacy and safety of Enterogel (Polymethylsiloxane polyhydrate) in the treatment of irritable bowel syndrome. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica.* Vol 61, suppl.1-n°2; Giugno **2015**.
- Wang M.Y. *et Al.* – *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *University of Illinois College of Medicine Acta Pharmacol Sin* **2002** Dec; 23(12):1127-1141.
- Xu X.Y. *et Al.* – Nutrients Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients* **2018** Oct 19; 10(10): 1553.
- Zhang Z. *et Al.* – An encrusting kleptoparasite-host interaction from the early Cambrian. *Nat Commun.* **2020** Jun 2;11(1): 2625.

## Riferimento bibliografico

PRIMO M.L. – Il macrobiota. La vita che non ti aspetti. – Prima parte. *La Med. Biol.*, **2021**/3; 33-41.

## autore

## Dott.ssa Maria Letizia Primo

– Specialista in Psichiatria e Medicina legale  
– Docente al Percorso Formativo Permanente Triennale di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

Via Pergolesi, 21  
I – 10154 Torino