

Nutrizione con i funghi, Dectina-1 e Autofagia: Implicazioni per la celiachia?

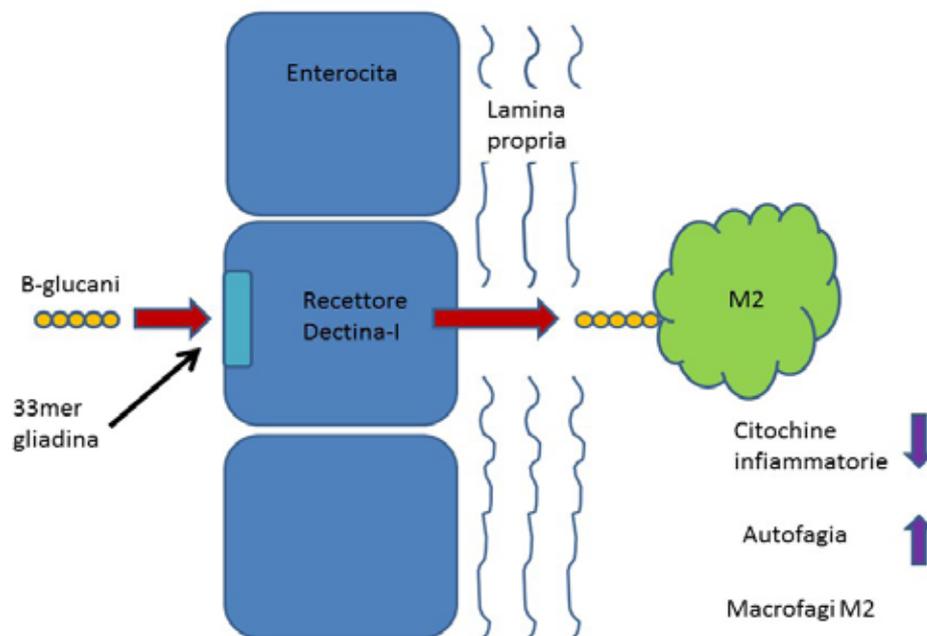
Chris J. Newton Ph.D.

Centro di Ricerca per l'Immuno-Metabolismo,
Società di Ricerca di Microbioma e Bioenergetica (CIMMBER) e Cito-genetica Srl, UK
- chris.newton@icloud.com

Gli studi più recenti sull'eziologia della celiachia (CD) forniscono nuove opportunità per analizzare il ruolo della nutrizione con i funghi nella protezione dell'intestino dagli stimoli pro-infiammatori. La logica che sottintende tale affermazione è duplice: i) il recettore dectina-1 contribuisce, insieme ai cambiamenti nella funzione barriera dell'intestino e nel recettore della transferrina (TFR), all'assorbimento del peptide della gliadina da parte della lamina propria ii) i β -glucani derivati dai funghi potrebbero modulare direttamente l'attività macrofagica (fenotipo) up-regolando l'autofagia. Asserire che i polisaccaridi dei funghi contribuiscano a ridurre gli esiti (ma in verità anche i rischi) delle infiammazioni da stress potrebbe essere considerato contro-intuitivo, dato che la maggior parte degli studi si concentrano sul ruolo infiammatorio dei β -glucani derivati dai funghi.

Tuttavia, il nostro suggerimento è che la nutrizione con i funghi bersagli i recettori dectina-1 degli enterociti, diminuendo l'assorbimento degli antigeni. In altre parole i β -glucani derivanti dai funghi competerebbero per legarsi alla forma 33-mer del peptide gliadina al recettore dectina-1. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che i β -glucani, agendo tramite il recettore dectina-1, up-regolano l'autofagia (Ohman et al., 2014), processo fondamentale per l'omeostasi cellulare e, in particolare, per mantenere il sistema immunitario in uno stato di tolleranza. Così non solo l'attività del percorso autofagosomale-lisosomiale è essenziale per mantenere il fenotipo regolatore dei linfociti T (Treg cells) (Wei et al., 2016) ma è anche importante per mantenere i macrofagi in quella che è definita una forma attivata alternativamente o M2 (opposta alla forma M1 che favorisce l'infiammazione).

Figura 1 – β -glucani superano la gliadina per legarsi al recettore dectina-1



Nota dell'Editore: L'importanza dell'Autofagia

Nel 2016 il Professore giapponese Yoshinori Ohsumi ha ottenuto il Nobel per aver scoperto il meccanismo dell'autofagia - grazie al quale le cellule distruggono e riciclano i loro componenti biochimici. L'interruzione di questo meccanismo è stato messo in relazione con il morbo di Parkinson, l'Alzheimer, il diabete di tipo 2 e il cancro, malattie che si manifestano in età avanzata. L'autofagia controlla molte funzioni fisiologiche nelle quali i componenti cellulari necessitano di essere distrutti e riciclati. Può fornire energia e componenti chimici in risposta a fenomeni quali deperimento o ad altri tipi di stress (ad esempio infezioni virali).

Dopo un'infezione, l'autofagia contribuisce a eliminare i germi. Contribuisce allo sviluppo dell'embrione e, più tardi, le cellule usano l'autofagia per eliminare i componenti danneggiati. Si tratta di un meccanismo di controllo qualità che contrasta le conseguenze negative dell'invecchiamento. Mutazioni nei geni dell'autofagia possono essere causa di malattie genetiche mentre alterazioni del meccanismo dell'autofagia sono state anche correlate al cancro

Fonte: "Japanese scientist wins Nobel Prize in medicine for cell studies" Clive Cookson, *Financial Times*,

Nutrizione con i funghi, Dectina-1 e Autofagia: Implicazioni per la celiachia?

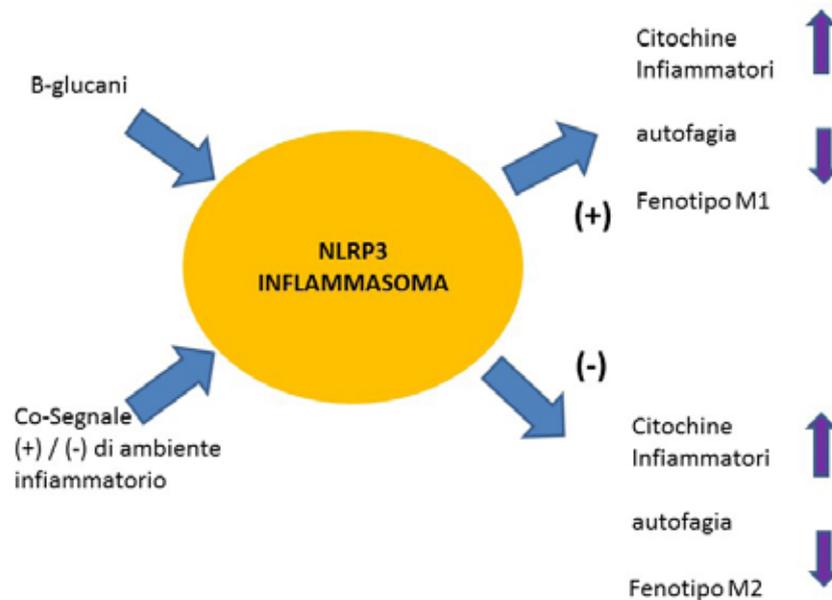


Figura 2 – A seconda dell'ambiente, l'inflammasoma NLRP3 attiva l'infiammazione o l'autofagia.

In uno studio sugli effetti di una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD) nell'autofagia dei macrofagi, Liu et al. (2015) hanno dimostrato un danneggiamento dell'autofagia dei macrofagi nei ratti obesi. Hanno inoltre evidenziato che la distruzione dei geni autofagi essenziali ha incrementato l'infiammazione sistemica e quella del fegato quando l'alimentazione dei ratti era ad alto contenuto di grassi in combinazione con i lipopolisaccaridi. Misurando l'espressione dei geni e delle proteine all'interno delle cellule Kupffer (cellule macrofagiche del fegato) e altre cellule macrofagiche, tali studi sono stati in grado di dimostrare che quest'effetto era causato dal mutamento del fenotipo da un simil-M2, forma alternativa attivata, a una forma pro-infiammatoria di tipo M1. L'apparente ruolo del recettore dectina-1 nell'attivare il percorso infiammatorio così come il processo dell'autofagia (un processo spesso considerato antiinfiammatorio) potrebbe essere spiegato con l'osservazione che anche gli inflammasomi, che si attivano all'inizio della

risposta infiammatoria, sembrano avere a che fare con l'autofagia.

La messa a tappeto dell'inflammasoma NLRP6 blocca l'autofagia nelle cellule caliciformi intestinali (Wlodarska et al., 2014) e il blocco della funzione della NLRP3 riduce l'espressione infiammatoria delle citochine, indotta dai lipopolisaccaridi, incrementano l'autofagia nei macrofagi (Abderrazak et al., 2015).

Queste scoperte inducono a considerare l'interessantissima possibilità che i β -glucani derivati dai funghi potrebbero up-regolare l'autofagia nei macrofagi associati con l'intestino e, così facendo, incrementare la tolleranza agli antigeni derivanti dal cibo, come la gliadina. Quindi, non solo l'alimentazione di funghi potrebbe ridurre la probabilità di sviluppare la celiachia in soggetti geneticamente predisposti, ma potrebbe anche essere di aiuto come supporto nutritivo allo stadio iniziale in una dieta priva di glutine.

Riferimenti

1. Abderrazak A, Couchie D, Mahmood DFD, Elhage R, Vindis C, Laffargue M, Mateo V, Buchele B, ayala MR, Gaafary ME, Syrovets T, Slimane M-N, Friguet B, Fulop T, Simmet T, El Hadri K, Rouis M. (2015) Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2.Ki mice fed a high-fat diet. *Circulation* 131: 1061-1070
2. Liu K, Zhao E, Ilyas G, Lalazar G, Lin Y, Haseeb M, tanaka KE, Czaja MJ. (2015) Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization. *Autophagy*11(2): 271-284
3. Ohman T, Teirila L, Lahesmaa-Korpinen A-M, Cypryk W, Veckman V, Saijo S, Wolff H, Hautaniemi S, Nyman TA, Matikainen S. (2014) Dectin-1 pathway activates robust autophagy-dependent unconventional protein secretion in human macrophages. *J. Immunol.* 192: 5952-5962
4. Wei JW, Long L, Yang K, Guy C, Shrestha S, Chen Z, Wu C, Vogel P, Neale G, Green DR, Chi H. (2016) Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis. *Nature Immunology* 17: 277-285
5. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang J-P, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. (2014) NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 156(5): 1045-1059