

Xiloglucano: farmacologia e azione di protezione della parete intestinale

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

L'intestino è l'organo immunocompetente più importante del corpo umano. E' a contatto con il mondo esterno attraverso gli alimenti, i farmaci, i contaminanti ambientali.

Il suo contenuto è tenuto separato dal torrente circolatorio e dai tessuti circostanti dalla parete dell'intestino, che svolge un ruolo preziosissimo di barriera dinamica (Pelaseyed et al, 2014).

La **barriera intestinale** è un'unità funzionale selettiva che, pur consentendo l'assorbimento delle sostanze nutritive, impedisce il passaggio delle molecole dannose e dei germi intestinali, che transitano quotidianamente dalla cavità orale nel tubo digerente (Viggiano et al, 2015). Organizzata come un sistema multi-strato, è formata da due componenti principali:

- una **barriera fisica** superficiale;
- una **barriera funzionale** più profonda.

La **barriera fisica** previene l'adesione batterica e regola la diffusione intercellulare attraverso le giunzioni strette (tight junction) presenti fra le cellule.

La **barriera funzionale** distingue tra la flora batterica commensale e i batteri patogeni, organizzando la tolleranza immunitaria e la risposta immune verso i patogeni (Viggiano et al, 2015).

La barriera intestinale è costituita da una serie di attori in rapporto tra loro:

- lo strato mucoso;
- lo strato epiteliale;
- i componenti dell'immunità naturale e acquisita;
- il sistema endocrino e neuroenterico;
- il sistema vascolare e linfatico;
- gli enzimi digestivi.

Il microbiota intestinale: caratteristiche e ruolo

Il **microbiota intestinale** è un altro attore importante che contribuisce al mantenimento dell'ecosistema intestinale. E' costituito da batteri, miceti

e comunità virali.

Il microbiota intestinale svolge importanti funzioni fisiologiche:

- effetto **barriera**;
- azioni **immunostimolanti**;
- azioni **biosintetiche**;
- azioni **metabolico-trofiche** (Gasbarrini et al, 2013).

Il corpo umano alla nascita è completamente sterile, ma già al momento del parto viene a contatto con numerose comunità microbiche, fra tutte il microbiota fecale, vaginale e cutaneo della madre.

L'interazione con le varie popolazioni microbiche fa sì che nel tempo ognuno di noi sviluppi un **microbiota di base** (core microbiota) che colonizza l'apparato intestinale, genito-urinario e respiratorio, unico per ciascun individuo, come una vera e propria **“carta d'identità”** microbiologica.

Le comunità batteriche del microbiota intestinale hanno una biomassa totale di circa 1 kg e sono costituite da numerosissime specie (circa 1.000) Ogni individuo, però, ha un pool di specie batteriche dominanti (il cosiddetto **enterotipo**) (Gasbarrini et al, 2013).

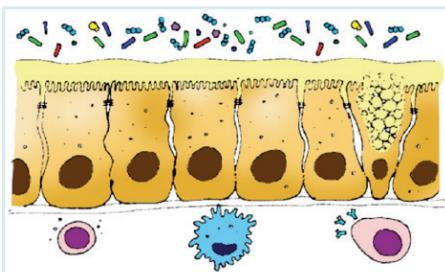
Il lume intestinale rappresenta “l'ambiente esterno”.

La prima linea di difesa del tratto gastrointestinale è costituita dal microbiota, dagli enterociti e dal muco.

Gli **enterociti** formano la componente epiteliale, sono separati tra loro da **tight junction** e **desmosomi**, che mantengono un'appropriata permeabilità intestinale selettiva. Sono ricoperti da uno strato di **muco**, prodotto dalle cellule caliciformi, diverso nelle varie zone del tratto gastroenterico, più spesso nel colon e più sottile a livello del tenue (Lo Petuso et al, 2015).

Il **muco** svolge diverse funzioni:

- protegge l'epitelio dagli antigeni, dai microrganismi dannosi e dal danno meccanico;
- lubrifica il tratto gastrointestinale per la motilità intestinale;
- nutre il microbiota;
- costituisce un sito di legame (Viggiano et al, 2015; Pelaseyed et al, 2014).



Lo strato di muco è formato da:

- una porzione interna molto aderente (**inner layer**), formata da un gel idrosolubile;
- una porzione esterna più lassa (**outer layer**), che si comporta da filtro.

Nell'outer layer risiedono i batteri che compongono il **microbiota**.

In condizioni fisiologiche lo **spessore dello strato di muco** è mantenuto sempre relativamente costante grazie:

- all'**equilibrio** esistente tra sintesi, secrezione e degradazione del muco;
- forze meccaniche della **peristalsi**.

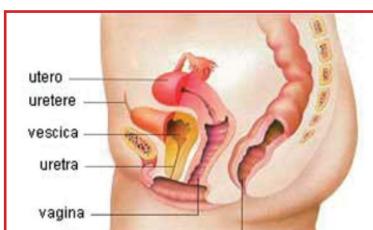
In determinate condizioni – sforzi fisici, stress protratto, assunzione di determinati alimenti – oppure in condizioni patologiche sia confinate al tratto gastrointestinale (malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali, allergie alimentari, gastroenteriti acute, cirrosi epatica, eccetera), sia sistemiche (traumi e ustioni gravi, sepsi, insufficienza renale, cardiaca e respiratoria grave, diabete, eccetera), si realizza **un danno a livello della barriera intestinale**, si danneggia lo strato di muco e i batteri mutualisti vengono a contatto diretto con gli enterociti, determinando danno epiteliale e aumento della permeabilità intestinale (leaky gut), con passaggio di molecole batteriche (**traslocazione batterica**) e conseguente iperattivazione immunologica.

Le modalità per ripristinare l'efficienza della barriera intestinale sono molteplici: modulando il sistema immunologico, modificando il microbiota (antibiotici o bioterapie), agendo sul sistema neuroendocrino e neuroenterico, ristabilendo lo strato di muco (Gasbarrini et al, 2013; Viggiano et al, 2015; Scaldaferrri et al, 2012).

Le infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie (IVU), sia alte sia basse, sono un processo infiammatorio di natura infettiva del tratto urinario, che può essere interessato in toto o parzialmente. In funzione della loro presentazione clinica, possono essere distinte in acute, ricorrenti e croniche.

La patogenesi delle IVU avviene principalmente tramite la via ascendente attraverso l'uretra: i patogeni migrano dal serbatoio intestinale e, attraverso il perineo, raggiungono il vestibolo vaginale e il meato urinario, e risalgono l'uretra fino a raggiungere la vescica.



Il più frequente patogeno responsabile delle IVU acute non complicate è l'*Escherichia coli* (75-95%), seguito da *Enterococcus faecalis* (4.0%), *Staphylococcus saprophyticus* (3.6%), *Klebsiella pneumoniae* (3.5%) e *Proteus mirabilis* (3.5%) (Naber et al, 2008).

I **ceppi** di *E. coli* possono essere suddivisi in tre gruppi:

- ceppi **commensali**, che vivono in simbiosi con noi e non causano patologie;
- ceppi **patogeni intestinali**, che causano malattie a livello intestinale;
- ceppi **patogeni extraintestinali** (ExPEC), che causano patologie in altri distretti (Katouli 2010).

Nell'ambito del terzo gruppo distinguiamo gli UPEC, ***E. coli uropatogeni***: presentano alcuni fattori di virulenza che permettono di superare i meccanismi di difesa del tratto urinario e resistere al flusso urinario determinando la comparsa di UTI (Bien et al, 2012).

Nell'intestino, gli UPEC sono innocui. Ma quando lo strato di muco è alterato, possono aderire alla parete intestinale e proliferare, aumentando la carica batterica e la possibilità di colonizzare il distretto vaginale. Inoltre, possono entrare all'interno della cellula e formare un **reservoir intestinale** che costituisce la componente batterica alla base delle cistiti ricorrenti (Zhang e Foxman, 2003).

Xiloglucano: una terapia innovativa delle infezioni delle vie urinarie

In Italia è presente solo un prodotto che contiene lo xiloglucano. Si tratta di un dispositivo medico per uso orale contenente una combinazione di xiloglucano, hibiscus e propoli, concepito per prevenire e ridurre le UTI con un meccanismo d'azione innovativo: **agire a livello intestinale, all'origine del problema**.

Lo **xiloglucano** appartiene a una nuova classe di prodotti, definiti **"protettori della mucosa"**: forma un film bio-protettivo ed esercitando così un effetto biomeccanico è in grado di **ripristinare le funzioni fisiologiche della parete intestinale**.

E' un'emicellulosa di origine vegetale, ottenuta dai semi dell'albero di tamarindo (*Tamarindus indica*), solubile in acqua e non metabolizzata dagli enzimi digestivi (Sekkal et al, 2014).

Si stratifica sulla mucosa intestinale per formare **un film bio-protettivo** che migliora la resistenza della mucosa alle aggressioni patologiche e aiuta a ripristinarne la normale funzione.

L'effetto barriera diminuisce la permeabilità della mucosa intestinale ed evita il legame dei patogeni presenti, riducendo la loro proliferazione (Gnessi et al, 2015).

Lo xiloglucano ha dimostrato di aumentare la resistenza elettrica

trans-epiteliale (TEER), un indice di buona funzionalità delle tight junction mucosali, nelle colture cellulari **in vitro**, il che conferma la sua capacità di neutralizzare la permeabilità mucosale dopo il danno indotto dall'esposizione al patogeno *E. coli* (Gnessi et al, 2015).

Le stesse proprietà dello xiloglucano sono state dimostrate **in vivo**, dove ha migliorato il danno mucosale indotto dall'iniezione intraperitoneale di LPS di *E. coli* o dall'esposizione intestinale alla tossina colerica nei ratti adulti (Gnessi et al, 2015).

Le proprietà protettive dello xiloglucano nell'intestino impediscono l'adesività dell'*E. coli* nel "serbatoio intestinale", che rappresenta il primo step della proliferazione di *E. coli* uropatogeno seguito dalla sua migrazione dal tratto intestinale alla regione perianale e, infine, al tratto urinario. Una riduzione della quantità di *E. coli* nel serbatoio intestinale riduce la colonizzazione dell'area perianale e del tratto urinario, e la reinfezione (De Servi et al, 2016).

Lo xiloglucano:

- ha proprietà muco-mimetiche e protettive;
- inizia la sua azione nell'intestino;
- non è metabolizzato ed è eliminato per via fecale;
- ha solo un'azione meccanica e non possiede attività farmacologica;
- non interagisce con i farmaci;
- è un componente sicuro (GRAS).

In base agli studi pubblicati, infine, lo xiloglucano ha dimostrato di:

1) **in vitro** (De Servi et al, 2016)

- non essere citotossico;
- rinforzare le tight junction e ridurre la permeabilità cellulare causata dall'*E. coli*;
- prevenire l'adesione dell'*E. coli* alle cellule epiteliali, e la traslocazione;
- creare una barriera fisica protettiva sulle cellule epiteliali intestinali che è in grado di ridurre la formazione dei reservoir di *E. coli*;

2) **in vivo** (Olier et al, 2016)

- formare un film protettivo nell'intestino che impedisce la sovraccrescita del colibioti fecale e degli enterococchi fecali.

Conclusioni

Lo **xiloglucano** appartiene a una nuova classe di prodotti, i **protettori della mucosa**. Forma un film bio-protettivo ed esercitando così un **effetto biomeccanico** è in grado di ripristinare le funzioni fisiologiche della parete intestinale.

E' un'emicellulosa di origine vegetale, ottenuta dai semi dell'albero di Tamarindo (*Tamarindus indica*). Stratificandosi sulla mucosa intestinale,

ne migliora la resistenza alle aggressioni patologiche e l'aiuta a ripristinare la normale funzionalità.

Lo xiloglucano può quindi integrare in modo efficace le strategie terapeutiche multimodali per ridurre sia gli effetti negativi delle alterazioni infiammatorie della parete intestinale sia la conseguente vulnerabilità ad infezioni vulvare, vaginali e vesicali da parte di enterobatteri.

Bibliografia

- Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic Escherichia coli Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. International Journal of Nephrology Vol. 2012, Article ID 681473
- De Servi B, Ranzini F, Piquè N. Effect of Utipro (containing gelatin-xyloglucan) against Escherichia Coli invasion of intestinal epithelial cells: results of an in vitro study. Future Microbiol, 29 Marzo 2016
- Gasbarrini A, Stanghellini V, Ubaldi E. Gut barrier e diarrea acuta. Congress Report. 2013 Rivista Società Italiana di Medicina Generale. http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2013/01_2013/9.pdf
- Gnessi L, Bacarea V, Marusteri M, Piquè N. Xyloglucan for the treatment of acute diarrhea: results of a randomized, controlled, open-label, parallel group, multicentre, national clinical trial. BMC Gastroenterol. 2015 Oct 30;15:153. doi: 10.1186/s12876-015-0386-z.
- Katouli M. Population structure of gut Escherichia coli and its role in development of extra-intestinal infections. Iranian J. Of Microbiology, volume 2, n°2 (June 2010) 59-72
- Lo Petuso LR, Scaldaferri F, Bruno G, Petito V, Franceschi F, Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. Eur. Rev. For Med and Pharm. Sciences 2015; 19: 1068-1076
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. Eur Urol 2008; 54: 1164-1175
- Olier M, Harkat C, Eutaméne E, Théodorou V, Bueno L. In vivo evaluation of properties of a new medical device against intestinal commensals with uropathogenic potential. Abstract presented at the Digestive Disease Week San Diego, 21-24 May 2016
- Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GMH, Schütte A, Van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñeiro AM, Nyström EEL, Wising C, Johansson MEV, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. Immunol Rev. 2014 July ; 260(1): 8-20
- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. J Clin Gastroenterol 2012; 46: S12-7
- Sekkal S, Theodorou V, Llop X, Bueno L. Xyloglucan: a new agent to protect the intestinal mucosa and to prevent bacterially-mediated alteration of tight junction permeability. Poster UEGW 2014
- Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G, Mele G. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. Eur. Rev. For Med and Pharm. Sciences 2015, 19:1077-1085
- Zhang L, Foxman B. Molecular epidemiology of Escherichia coli mediated urinary tract infections. Front Biosci. 2003 Jan 1;8:235-44.

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

(a cura di)

**ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**



Il dolore vulvare dall'A alla Z: dall'infanzia alla post-menopausa

Milano - 7 APRILE 2017



www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 - 8.45 **Registrazione**

8.45 - 9.00 **Introduzione e saluti**

9.00 - 9.30 **Opening lecture**

Il dolore vulvare dall'infanzia alla post-menopausa

Alessandra Graziottin (Milano)

Introduce: Filippo Murina (Milano)

9.30 11.50

Mastociti, infiammazione e comorbilità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

Moderatori: Maria Adele Giamberardino (Chieti), Filippo Murina (Milano)

9.30 - 9.50 **Mastociti, infiammazione e comorbilità
nel dolore viscerale**

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

9.50 -10.10 **Dolore vulvare e dolore gastrointestinale**

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10.10 -10.30 **Dolore vulvare e dolore vescicale**

Daniele Grassi (Modena)

10.30-10.50 **Dolore vulvare e dolore pelvico cronico**

Alessandra Graziottin (Milano)

10.50-11.10 **Il progetto VU-NET: indagine epidemiologica
multicentrica sul dolore vulvare in Italia**

Dania Gambini (Milano)

*Coordinatori Nazionali: Alessandra Graziottin (Milano),
Filippo Murina (Milano)*

11.10-11.30 **Discussione**

11.30-11.50 **Coffee Break**

11.50 14.00

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 1

Moderatori: Metella Dei (Firenze), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

11.50 -12.10 **Nell'infanzia e nell'adolescenza**

Metella Dei (Firenze)

12.10 -12.30 **Nelle mutilazioni genitali**

Jasmine Abdulcadir (Svizzera)

12.30 -12.50 **Nelle comorbilità dermatologiche**

Filippo Murina (Milano)

12.50 -13.00 **Discussione**

13.00 -14.00 **Lunch**

14.00 15.30

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 2

Moderatori: Claudio Crescini (Treviglio), Emmanuele Jannini (Roma)

14.00 -14.20 **Nel dolore sessuale: dispareunia e vaginismo**

Alessandra Graziottin (Milano)

14.20 -14.40 **Nel post parto e in puerperio**

Raffaele Felice (Milano)

14.40 -15.00 **In post-menopausa, dopo tumori e cause iatrogene**

Filippo Murina (Milano)

15.00 -15.20 **Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile**

Emmanuele Jannini (Roma)

15.20-15.30 **Discussione**

15.30 18.15

Principi e protocolli di terapia del dolore vulvare nell'arco della vita

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Ezio Vincenti (Padova)

15.30 -15.50 **Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: contraccezione e strategie terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

15.50 -16.10 **Fisioterapia nel dolore vulvare**

Arianna Bortolami (Padova)

16.10 -16.30 **Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare**

Filippo Murina (Milano)

16.30 -16.50 **Psicoterapia nel dolore vulvare**

Chiara Micheletti (Milano)

16.50 -17.10 **Terapia antalgica nel dolore vulvare**

Ezio Vincenti (Padova)

17.10 -17.30 **Stili di vita e terapia farmacologica del dolore vulvare - Linee Guida**

Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)

17.30 -17.45 **Discussione**

17.45 -18.00 **Conclusioni e take home message**

18.00 -18.15 **Test ECM e chiusura dei lavori**

INDICE

Microbiota intestinale e dolore vulvare Il ruolo dell'Escherichia coli di Nissle	pag. 120
Xiloglucano: farmacologia e azione di protezione della parete intestinale	pag. 125
Saccharomyces boulardii: farmacologia e meccanismo d'azione come probiotico	pag. 131
Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento della vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa: uno studio randomizzato e controllato	pag. 135