

# IMMUNITA' E NUTRIZIONE

GIAN VINCENZO ZUCCOTTI

Clinica Pediatrica

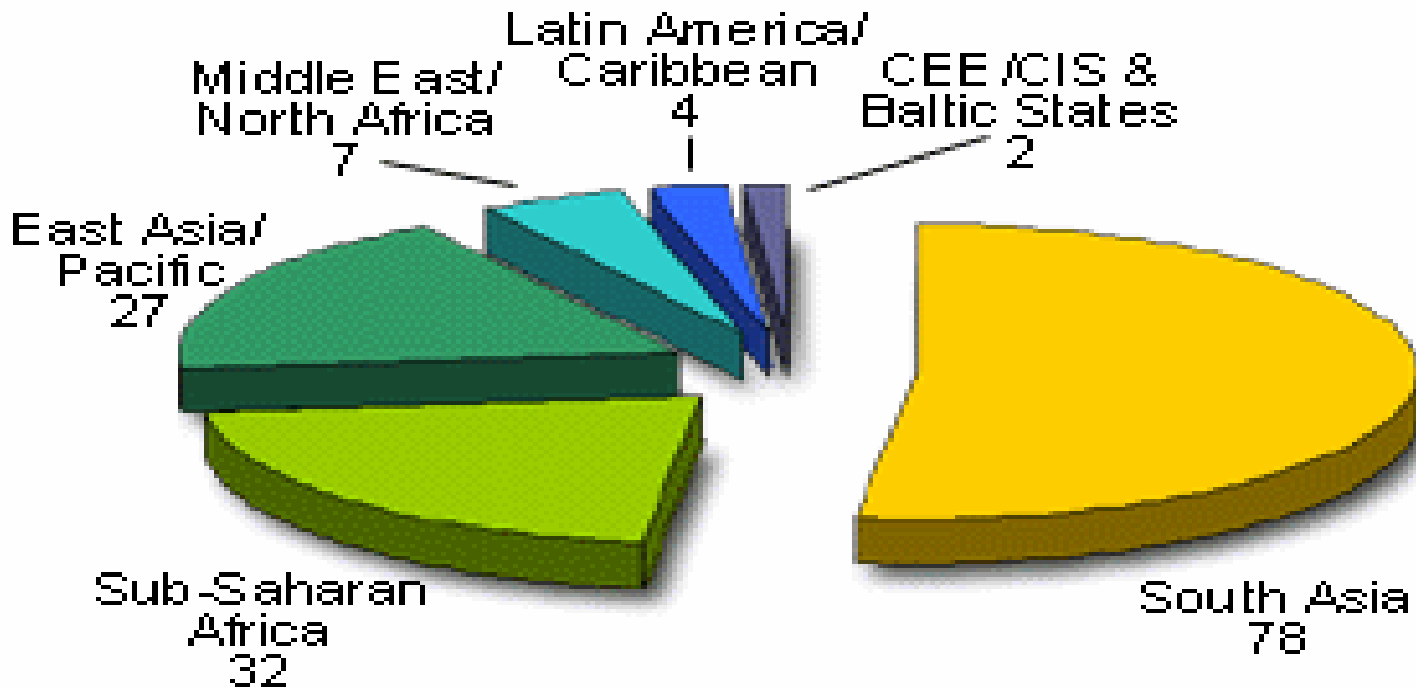
Università Studi Milano

Ospedale L. Sacco

Palermo, 14 gennaio 2006

# Immunità e Nutrizione

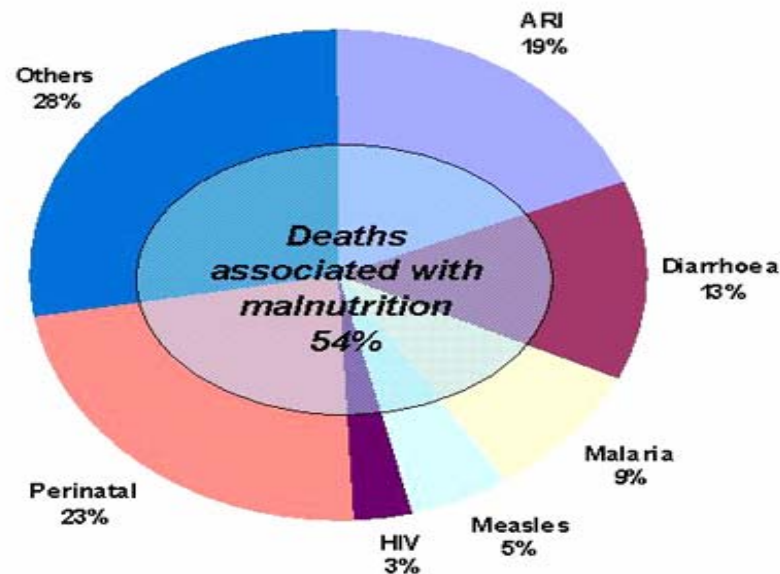
**150 million children in developing countries are still malnourished**



Source: UNICEF, 2001

# Immunità e Nutrizione

## Major causes of death among children under five, worldwide, 2000



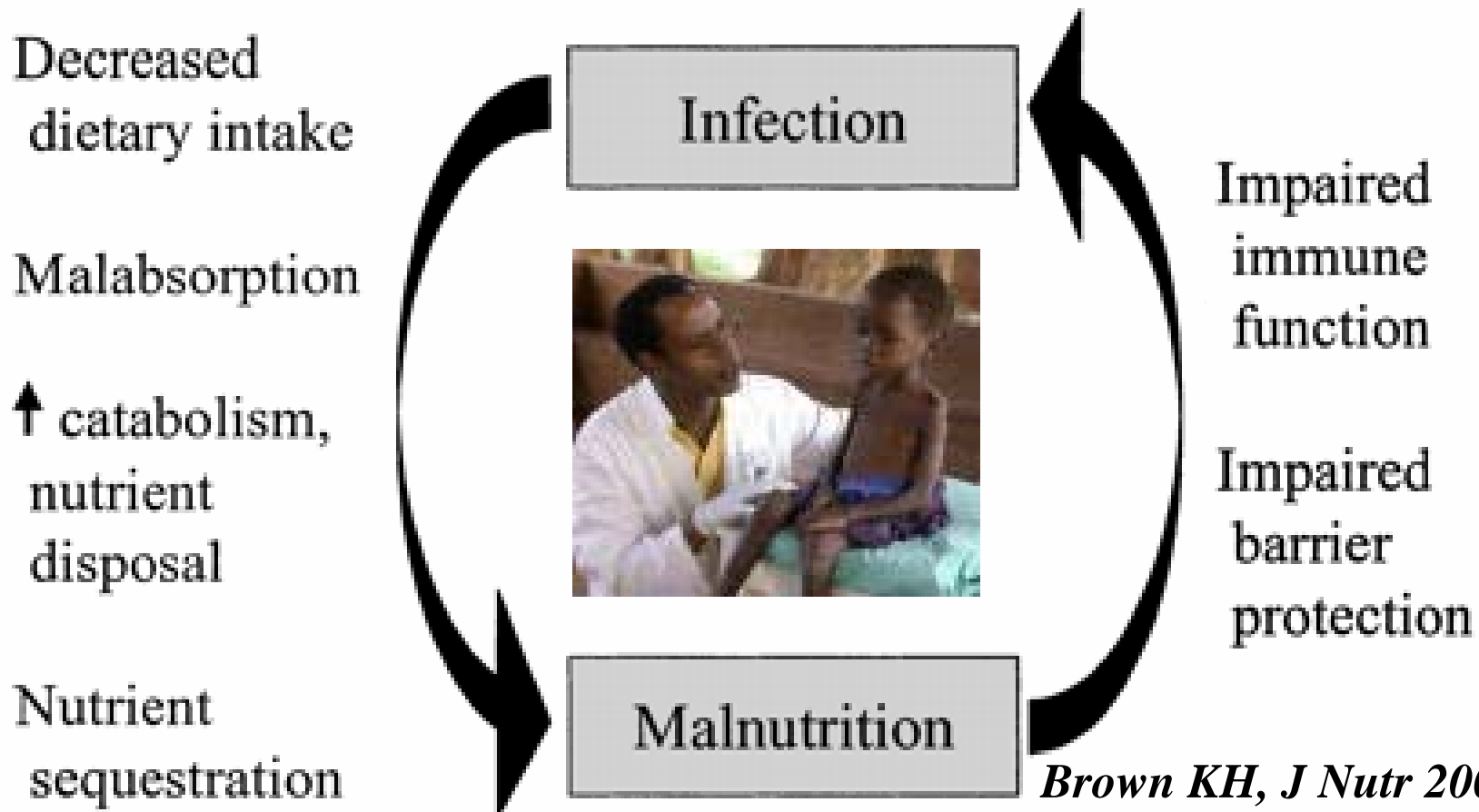
Sources:

*For cause-specific mortality, EIP/WHO*

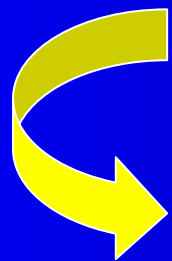
*For malnutrition: Pelletier DL, et al. AMJ Public Health 1998; 88:1130-3.*

# Immunità e Nutrizione

## Relationship between nutrition and infection

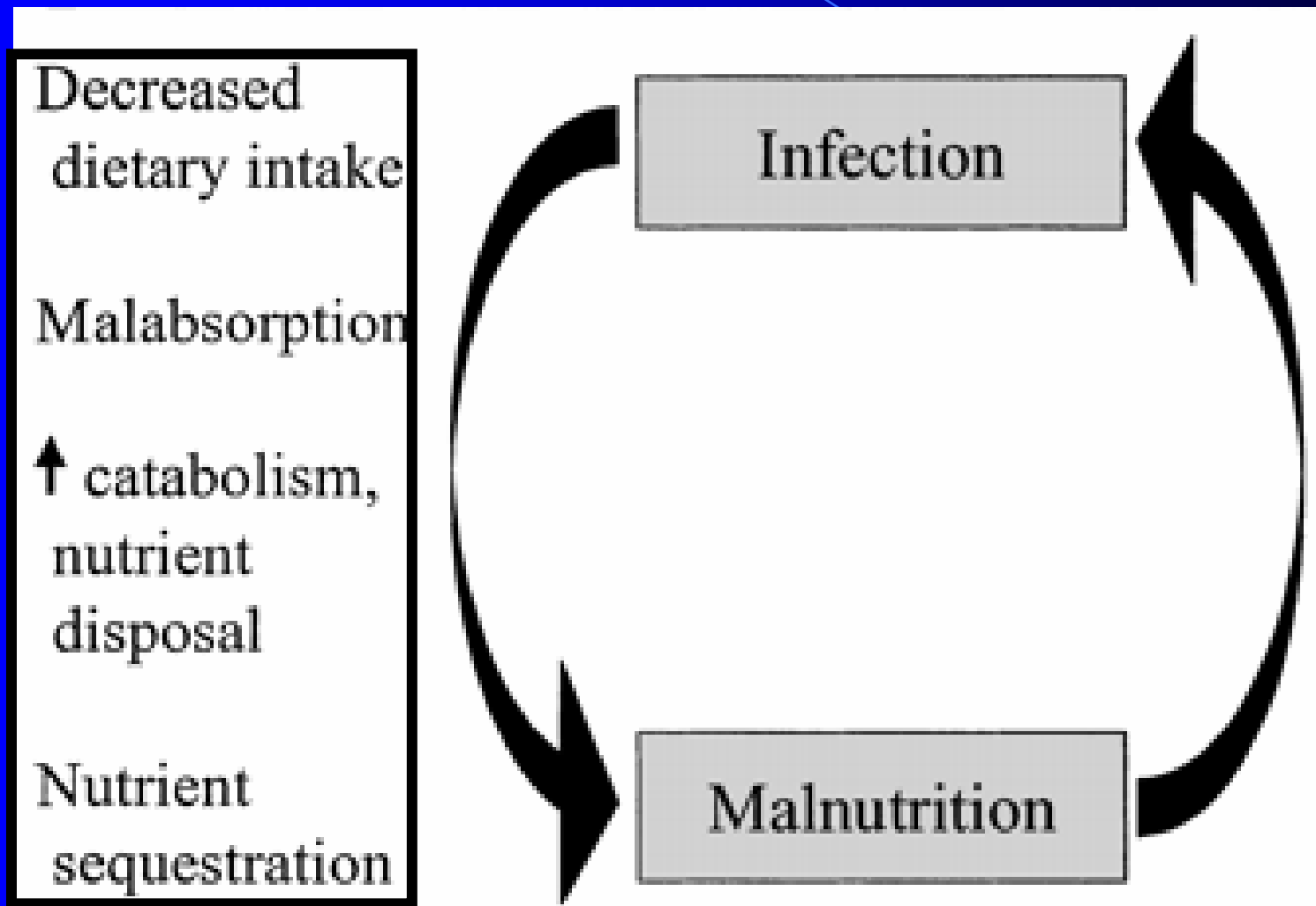


I bambini con HIV/AIDS , a causa della loro depressa funzione immune, soffrono spesso di infezioni che a loro volta possono esercitare un impatto negativo sullo stato nutrizionale provocando perdita di peso e quindi malnutrizione



**circolo vizioso**

La patogenesi della malnutrizione nei bambini HIV-infetti è certamente multifattoriale e comprende:



## 1. ↓ intake alimentare:

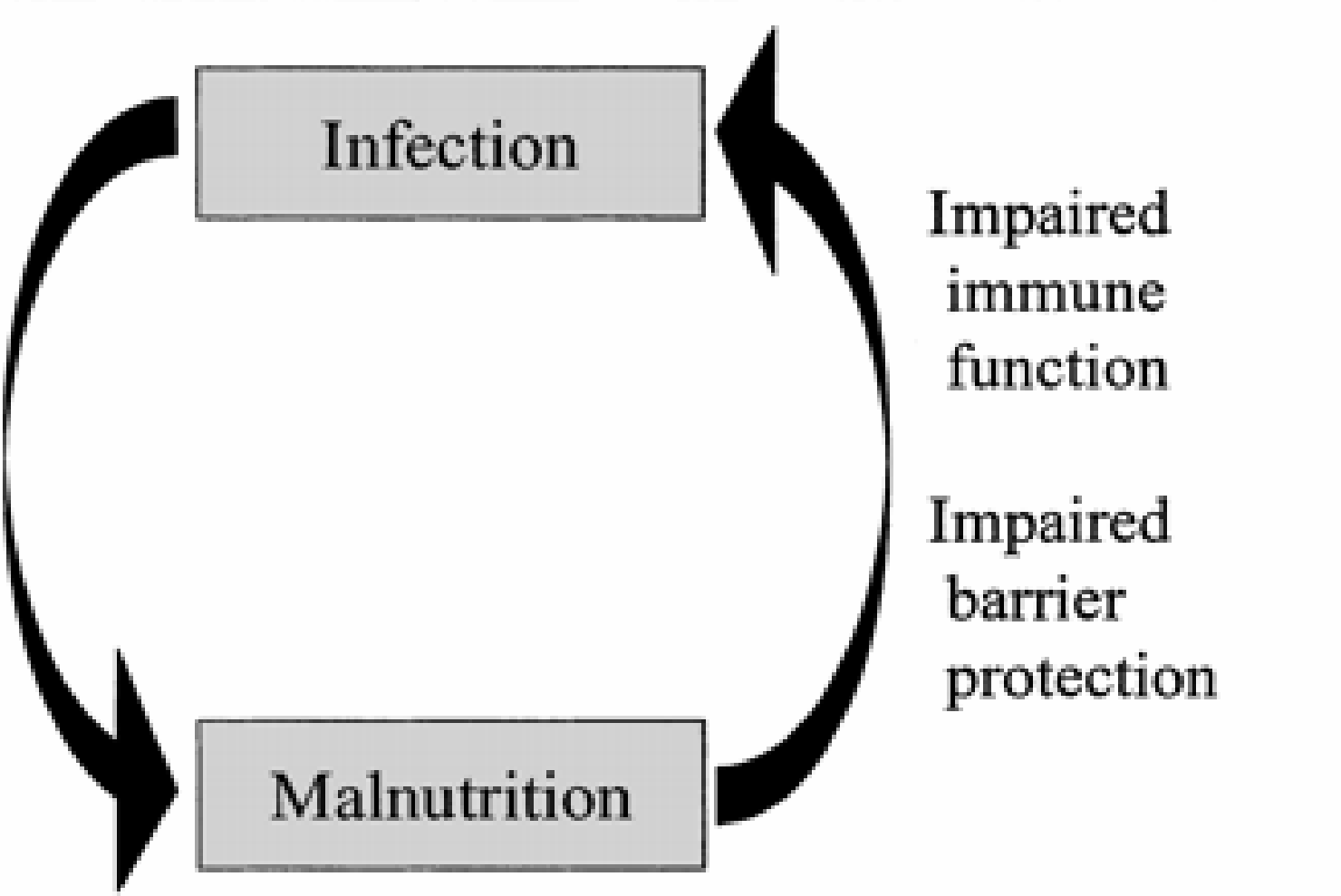
- \* causato da esofagiti, ulcere orali, gengiviti, persistente moniliasi, infezioni erpetiche ricorrenti, stomatiti aftose
- \* epatiti e pancreatiti HIV-correlate o secondarie ad infezioni opportunistiche (CMV, micobatteri) o alla farmacotossicità (pentamidina, ddI).
- \* malattie del tratto biliare con colangite sclerosante e stenosi papillare secondarie ad infezione da cryptosporidium, CMV e microsporidi
- \* il coinvolgimento neurologico (presente nel 34% dei bambini HIV-infetti) può associarsi a disturbi della deglutizione, a ricorrenti episodi di reflusso gastroesofageo, a regressione psicomotoria con difficoltà ad alimentarsi.
- \* la polichemioterapia che può essere causa di irritazione gastrica, nausea e vomito.
- \* l'aumentata produzione di citochine (TNF, interferon gamma, interleuchina 1 e 6) che possono provocare anoressia e causare un inefficace utilizzo dei substrati energetici

## 2. malassorbimento:

- \* causato da infezioni opportunistiche (cryptosporidiosi, CMV, mycobacterium avium intracellulare, tubercolosi, salmonellosi)
- \* intolleranza al lattosio
- \* insufficienza pancreatica
- \* atrofia villare HIV-indotta

## 3. ↑ richieste nutrizionali:

- \* causate da malattie febbrili
- \* anomalie metaboliche (cicli futili)
- \* anomala produzione di ormoni e di citochine che possono alterare il metabolismo intermedio e modificare il fabbisogno di nutrienti
- \* aumentato metabolismo energetico



Infection

Impaired  
immune  
function

Impaired  
barrier  
protection

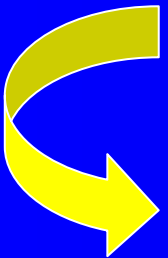
Malnutrition

Il buon funzionamento del sistema immune dipende da un adeguato apporto calorico, proteico, vitaminico e di sali minerali

La malnutrizione calorico-proteica



provocando una diffusa atrofia del tessuto linfatico  
(timo, milza, tonsille e linfonodi)



immunodeficit cellulo-mediato e alterata  
funzione T- linfocitaria

## Ne conseguono:

- \* Ridotti livelli circolanti di linfociti ed eosinofili
- \* Ridotta attività delle cellule NK
- \* Ridotta produzione degli ormoni timici
- \* Anergia cutanea
- \* o inversione del rapporto CD4+/CD8+

La funzione B- linfocitaria risulta invece intatta

Le specifiche componenti del sistema immune sono influenzate ad ogni livello da deficit nutrizionali :

## MICRONUTRIENTI

<b>ZINCO</b>	VITAMINA D	COBALTO
IODIO	TIAMINA	RIBOFLAVINA
VITAMINA B6	VITAMINA E	MAGNESIO
MANGANESE	<b>FERRO</b>	SELENIO
FOLATO	VITAMINA B12	NIACINA
<b>VITAMINA A</b>	FOSFORO	VITAMINA K
VITAMINA C	COBALAMINA	CROMO



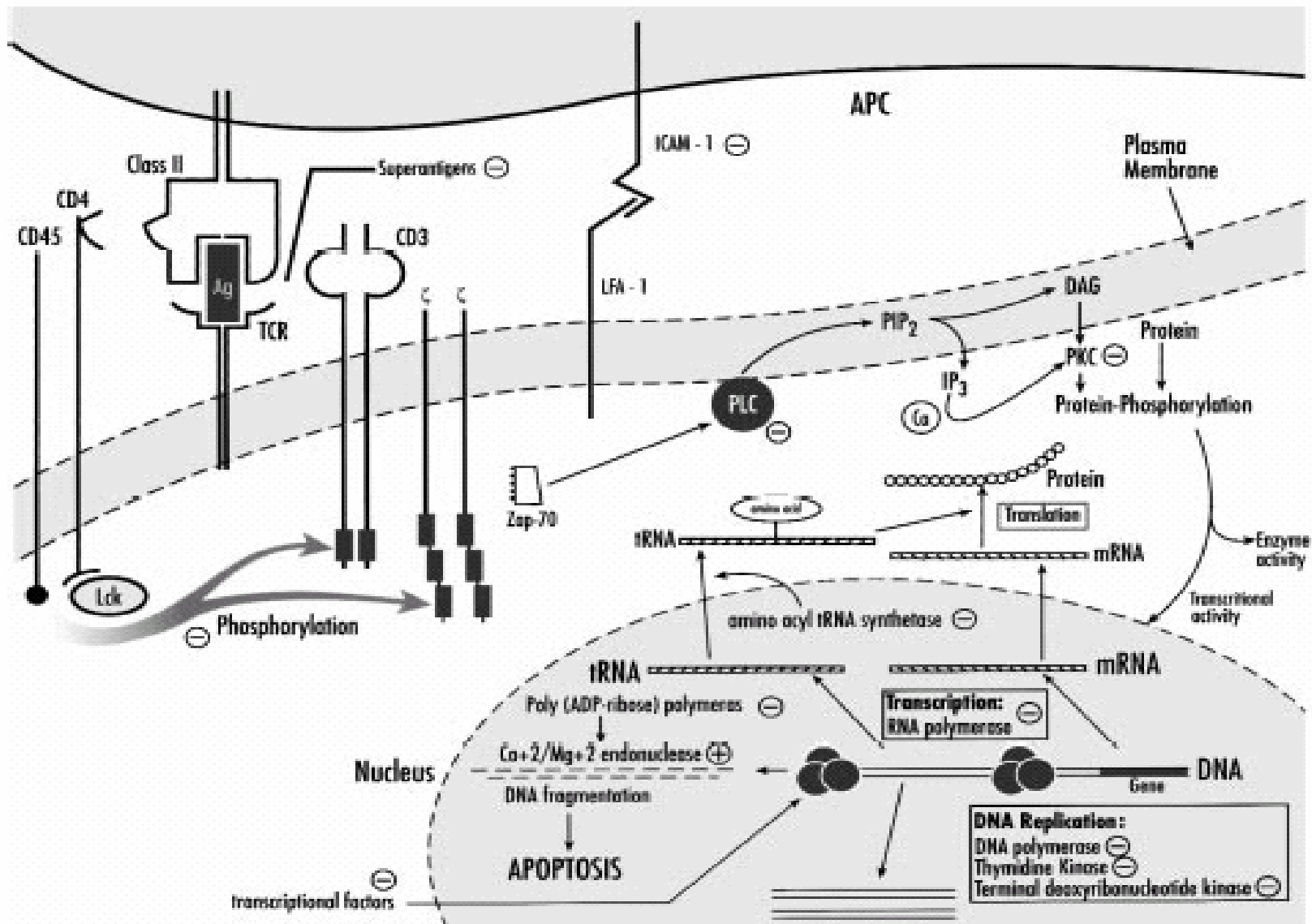


FIGURE 2. The influence of zinc deficiency on activation of lymphocytes. T lymphocyte activation via antigen presentation by class II or via superantigen binding directly to the T lymphocyte receptor (TCR). Ag, antigenic peptide; APC, antigen presenting cell; Lck, p56<sup>lck</sup>; PLC, phospholipase C; PIP<sub>2</sub>, phosphatidylinositol; IP<sub>3</sub>, inositol triphosphate; DAG, diacylglycerol; PKC, protein kinase C; ⊖ indicates that zinc deficiency down-regulates or inhibits the process or activity; ζ, η-chains of the CD3 T lymphocyte receptor complex; Zap-70, ζ-associated protein-70; ⊕ indicates that zinc deficiency enhances the process or activity. Cell activation pathways shown are limited to those where zinc may play a role.

# ZINCO

La carenza ha un rapido effetto negativo sulla linfopoiesi,

→ perdita del 40-70% fra i precursori T e B nel midollo e nel timo e una depressa funzione dei T e B linfociti

## ***T linfociti:***

- a. riduzione delle dimensioni del timo
- b. ridotto n° di linfociti nel sangue e nei tessuti linfatici periferici
- c. ↓ CD4/CD8 ratio
- d. ↓ CD8\* CD73+ linfociti T, precursori dei linfociti T citotossici

## ***B linfociti:***

- a. blocco sviluppo dei B linfociti nel midollo con conseguente ↓ B linfociti nella milza
- b. inibita risposta anticorpale dei B linfociti (s.t. la funzione B linfocitica T dipendente )

**Cellule NK:** ↓ attività

**Neutrofili:** ↓ chemiotassi

**Monociti/macrofagi:** ↓ chemiotassi e fagocitosi

**Timulina:** ↓ attività

**Citochine:** ↓ IL1-2-4 e IFN  $\gamma$

**Apoptosi:** > regolatore intracellulare dell'apoptosi

**Antiossidante:** protegge le cellule dall'effetto dannoso dei radicali generati durante l'attivazione immune

## Intake raccomandato

**RDAs:**

**15 mg per donne durante la gravidanza**

**19 mg per le donne durante l'allattamento (0-6 mesi)**

**16 mg per le donne durante l'allattamento (7-12 mesi)**

**15 mg per femmine età 11-50 anni**

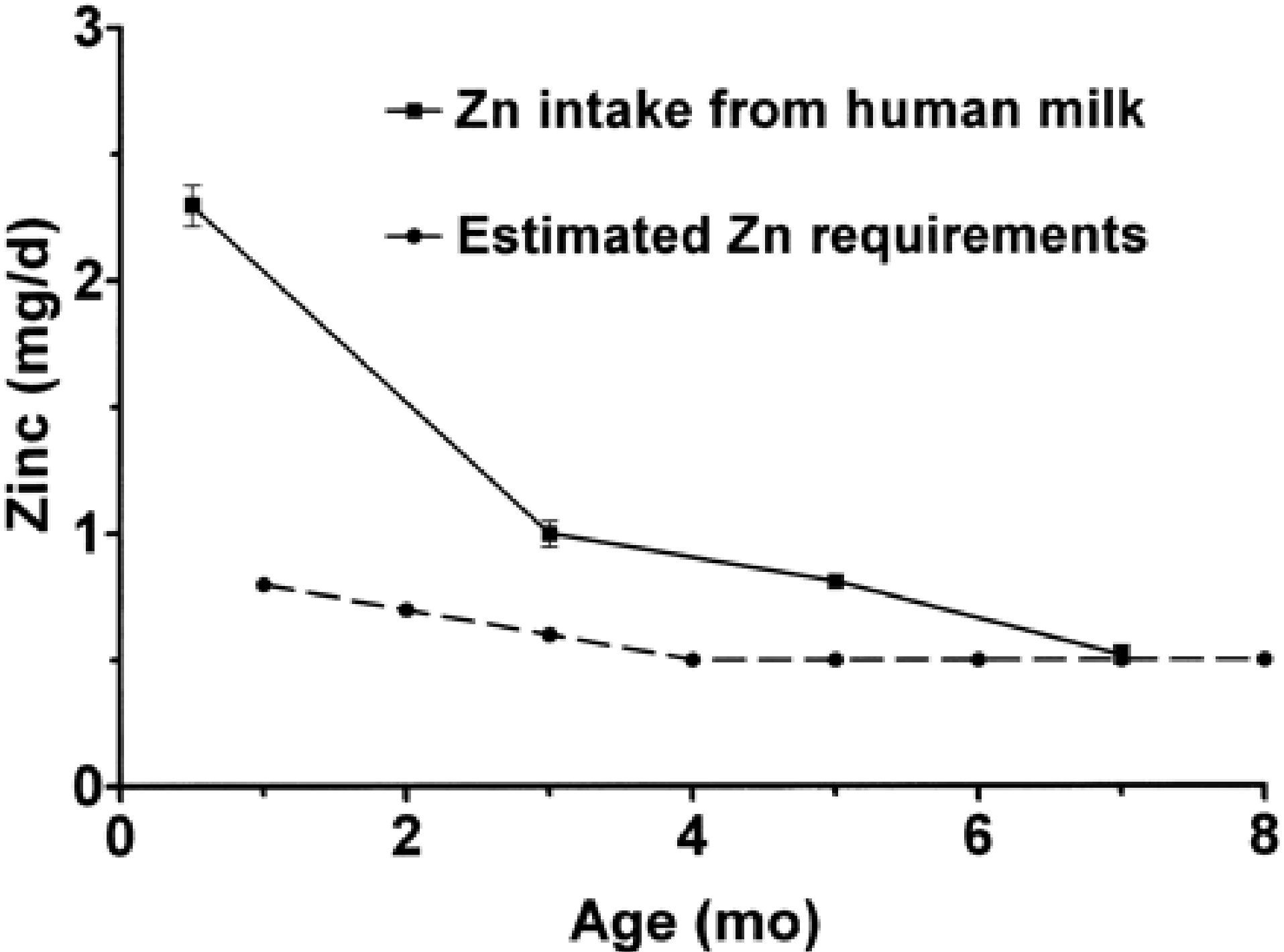
**12 mg per maschi di età 11-50 anni**

**10 mg per bambini al di sotto di 10 anni**

**5 mg per lattanti**

## Fonti alimentari

**carne, pesce, pollame, grano, vegetali**



# ZINCO E INFEZIONI

**Therapeutic and preventive effects of zinc  
on serious childhood infectious diseases  
in developing countries.**

*Black RE. Am J Clin Nutr 1998; 68:476*

**Prevention of diarrhoea and pneumonia by supplementation  
in children in developing countries: pooled analysis of  
randomised controlled trials.**

*Zinc investigators' Collaborative Group.*

*J Pediatrics 1999; 155:689-697*

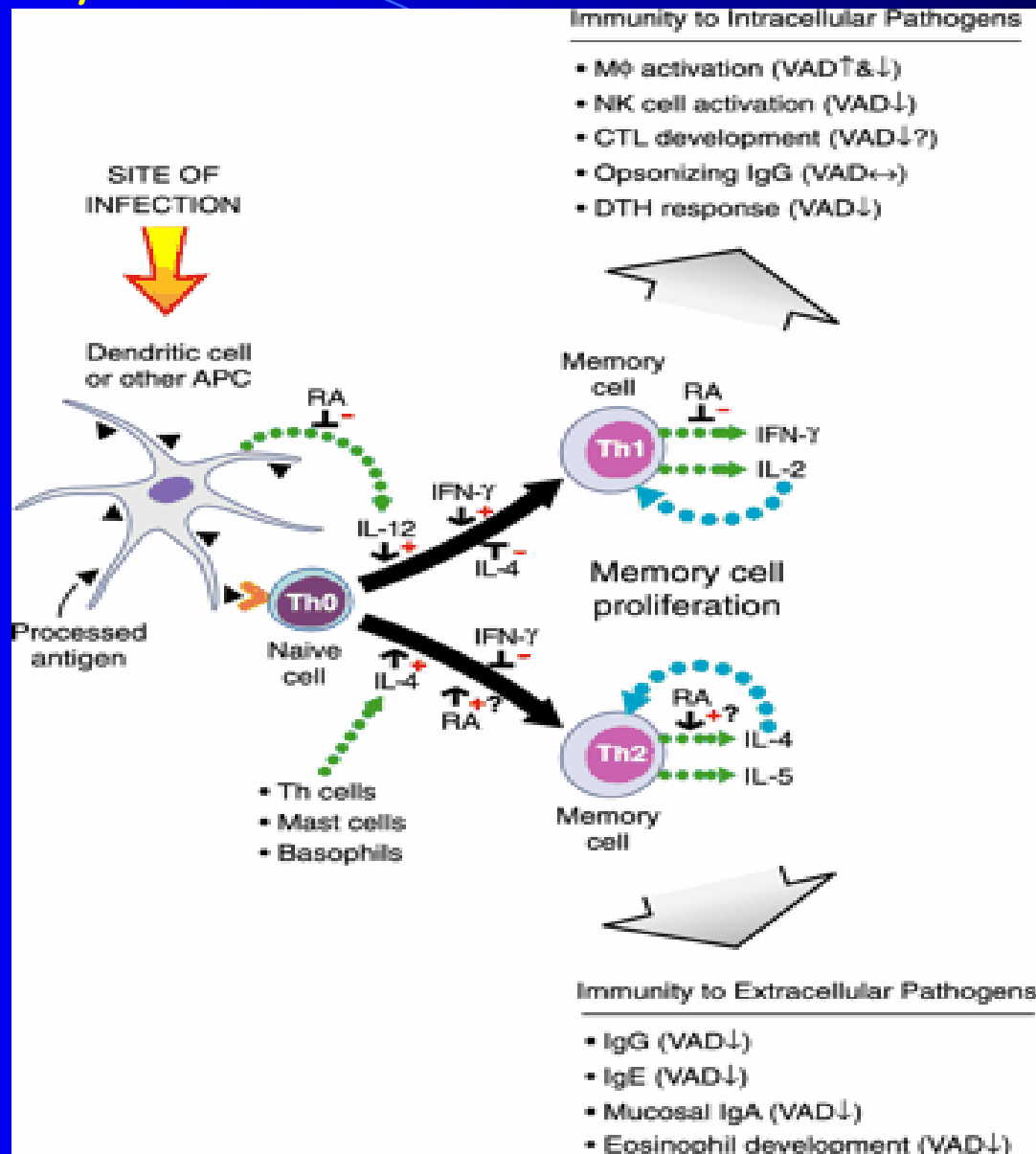
# Vitamina A

La Vitamina A è coinvolta nella maturazione, nella differenziazione e proliferazione delle cellule T

aumenta la produzione di  $\text{IFN}\gamma$  , riducendo quella di IL-5 e IL-10 (entrambe citochine di tipo 2)

# Vitamina A, infezione, e funzioni immunitarie

*Stephensen CB Annu Rev Nutr 2001. 21: 167-192*



## Intake raccomandato

**RDAs:**  
**1300  $\mu\text{g}$  di Retinolo e 1200  $\mu\text{g}$  RE per donne durante il primo e il secondo semestre di allattamento**

**375  $\mu\text{g}$  di Retinolo per lattanti, 400  $\mu\text{g}$  di Retinolo per bambini 1-3 anni, 500  $\mu\text{g}$  fra 4-6 anni, 700  $\mu\text{g}$  fra 7-10 anni**

## Fonti

**Alimenti fortificati (per lo più latticini), fegato, uova, vegetali a foglie verdi, arance, frutta**

# Vitamina A

**La supplementazione con Vitamina A in bambini malnutriti riduce il tasso di mortalità del 22%**

Beaton GH, et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in control of young child morbidity and mortality in developing countries. Final Report CIDA.

International Nutrition Program. Toronto, Canada, 1992

Fawzi WW, et al. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis.

JAMA 1993; 269: 898-903

# Vitamina A

**La supplementazione con Vitamina A incrementa il livello di anticorpi di tipo IgG e il numero totale di linfociti migliorando la morbidity per morbillo**

Coutsoudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, et al. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1992; 11: 203-9.

Freiden RT, Sowell LA, Henning KJ, et al. **Vitamin A levels and severity of measles (New York City).** *American Journal of Disease in Childhood* 1993; 146: 182-6.

## **Diarrea e infezioni del tratto respiratorio: risultati contraddittori**

Donnen P, et al. **Randomized placebo-controlled clinical trial of the effect of a single high dose or daily low doses of vitamin A on the morbidity of hospitalized, malnourished children.**

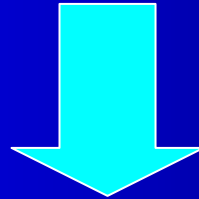
*American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68 (6): 1254-60

Sempertegui F. **The beneficial effects of weekly low-dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhea in Ecuadorian children**

*Pediatrics*, 1999; 104 (1)

# Vitamina A e infezione verticale da HIV

Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, et al. **Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1.** *The Lancet* 1994; 343: 1593-7.



Fawzi WW, et al. **Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania.**  
*The Lancet*, 1998, 351: 1477-1482

Fawzi WW, et al. **A randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania.**  
*J Acquired Immune Defic Syndr* 2000, 23: 246-254

Fawzi WW, et al. **Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality.**  
*AIDS* 2002, 16: 1935-44

# FERRO

Compromissione → immunità cellulo-mediata  
battericidia fagociti  
immunità mucosale  
attività NK  
produzione IL-2, IFN $\gamma$

## Intake raccomandato

### **RDAs:**

**30 mg per le donne durante la gravidanza**

**15 mg per le donne durante l'allattamento**

**15 mg per femmine età 11-50 anni**

**12 mg per maschi età 11-18 anni**

**10 mg per bambini 6 mesi - 10 anni**

**6 mg per lattanti 0-6 mesi**

### Fonti alimentari

**Carne, pesce, pollame, uova, legumi, frutta secca, cereali fortificati**

**Le specifiche componenti del sistema  
immune sono influenzate ad ogni livello  
da deficit nutrizionali :**

## **MICRONUTRIENTI**

**ZINCO**

**VITAMINA D**

**COBALTO**

**IODIO**

**TIAMINA**

**RIBOFLAVINA**

**VITAMINA B6**

**VITAMINA E**

**MAGNESIO**

**MANGANESE**

**FERRO**

**SELENIO**

**FOLATO**

**VITAMINA B12**

**NIACINA**

**VITAMINA A**

**FOSFORO**

**VITAMINA K**

**VITAMINA C**

**COBALAMINA**

**CROMO**

**\*deficit di vitamina B**

può diminuire la produzione anticorpale

**\* deficit di aminoacidi essenziali**

depressa sintesi proteica con  
conseguente ↓ delle difese

**deficit selenio e rame**

alterato funzionamento immunitario

**\*deficit vitamina C**

↓ chemiotassi

**deficit di acidi grassi essenziali**

↓ il numero e la varietà degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) con deficit nella sintesi di eicosanoidi e quindi di citochine ad essi correlate

**\* deficit arginina**

↓ la produzione di ossido di azoto

**Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka Slums**

*Arifeen S, Pediatrics, 2001*

**Ecological study of effect of breast feeding on infant mortality in Latin America**

*Betran AP, BMJ, 2001*

**Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study**

*Oddy WH, Arch Dis Child, 2003*

# Allattamento e protezione immunitaria

## Fattori immunologici

### *Specifici*

IgA secretorie

IgG, IgM, IgE, IgD

Linfociti B

Linfociti T CD4+, CD8+



### *Aspecifici*

Fagociti: macrofagi  
leucociti PMN

Fattori del complemento

Lattoferrina

Lisozima

# Allattamento e protezione immunitaria

## Fattori non immunologici

Mucina  
Lactoaderina  
Oligosaccaridi  
Glicosaminoglicani  
Lipasi  
Caseina  
Fibronectina  
Ormoni e fattori di crescita  
Fattore bifidogeno  
Altre componenti

## Fattori immunomodulanti

Citochine  
Nucleotidi

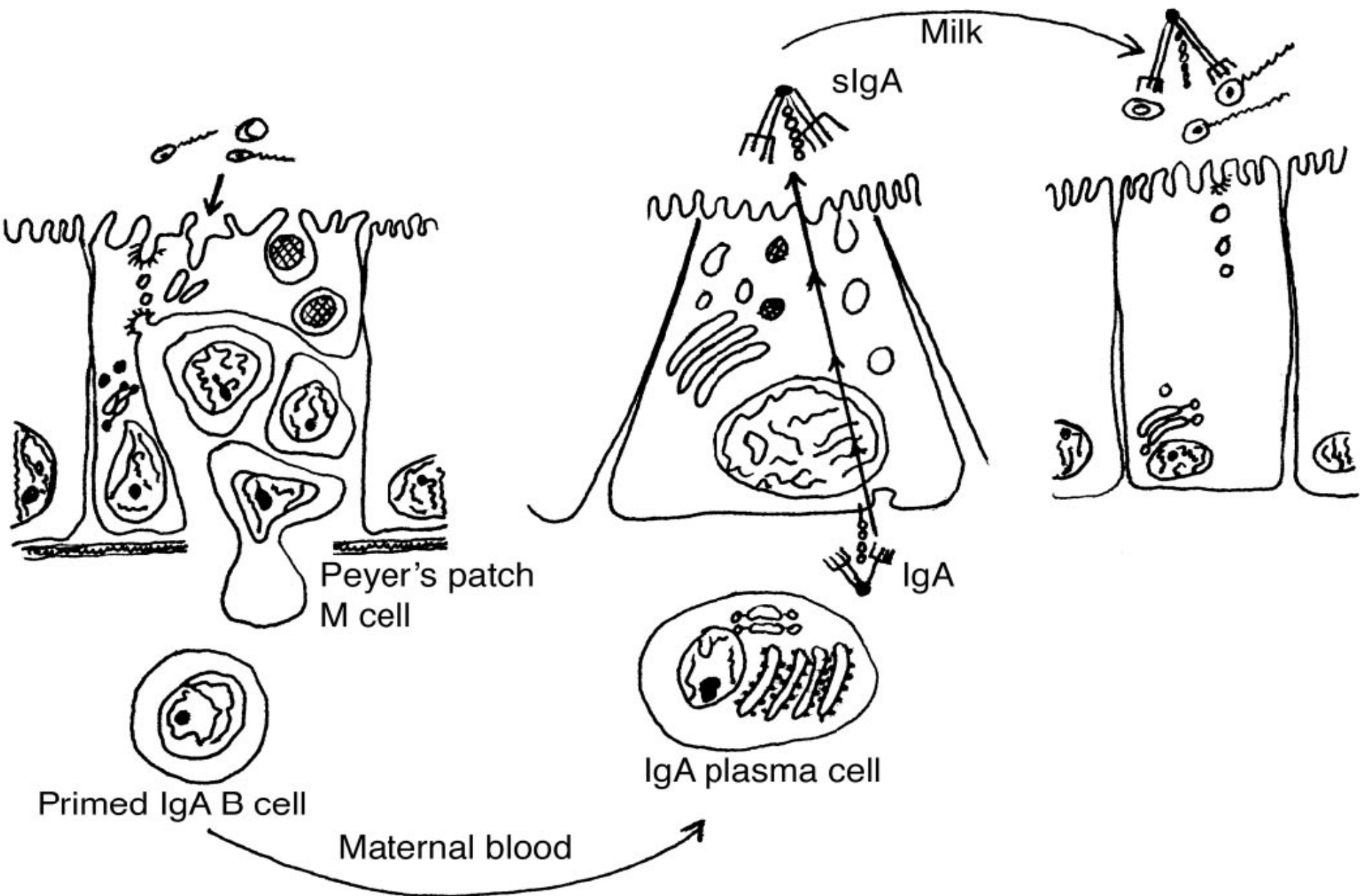
# MATERNAL

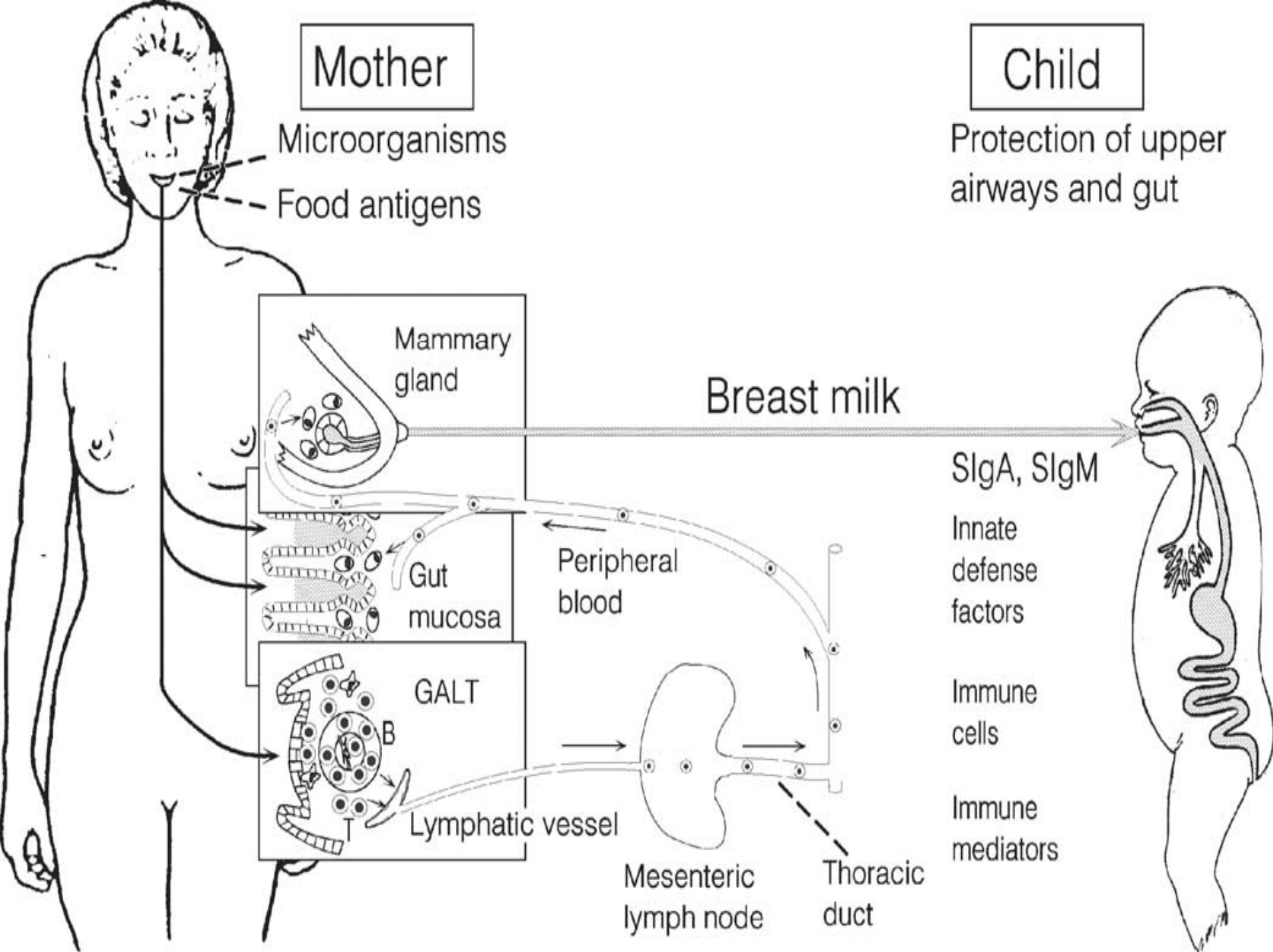
# INFANT

Intestinal mucosa

Mammary epithelium

Intestinal mucosa



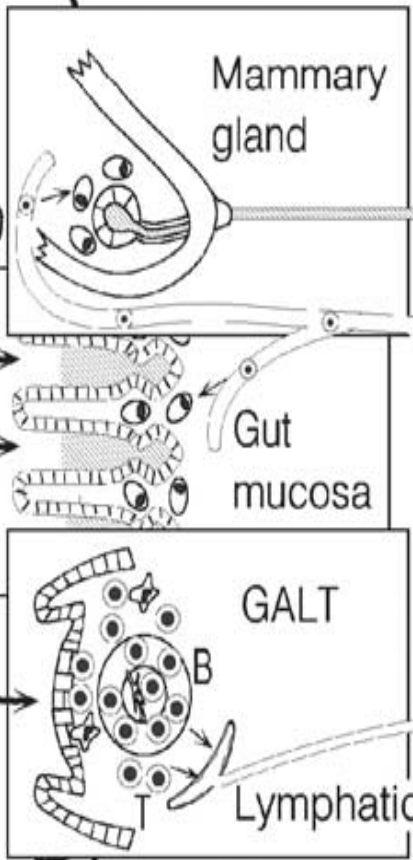


Mother

Child

Microorganisms  
Food antigens

Protection of upper  
airways and gut



Breast milk

Peripheral  
blood

Lymphatic vessel

Mesenteric  
lymph node

Thoracic  
duct

SIgA, SIgM

Innate  
defense  
factors

Immune  
cells

Immune  
mediators

# Allattamento e protezione immunitaria

## Fattori immunologici

### *Specifici*

IgA secretorie

IgG, IgM, IgE, IgD

Linfociti B

Linfociti T CD4+, CD8+



### *Aspecifici*

Fagociti: macrofagi  
leucociti PMN

Fattori del complemento

**Lattoferrina**

Lisozima

# LATTOFERRINA

La ***lattoferrina***, insieme alla ***transferrina***, fa parte delle cosiddette ***siderofilline***, proteine deputate al trasporto del ferro

# Dove agiscono le siderofilline

## Lattoferrina

- secrezioni esocrine
  - lacrime
  - saliva
- essudato nasale
- muco bronchiale
- fluidi gastrointestinali
- bile e secreto pancreatico
- muco cervico-vaginale
- latte
- liquido seminale

## Transferrina

- plasma
- linfa
- liquor
- latte di donna: 2-6 mg/mL  
( 15 % delle proteine)
- latte di mucca: 0,2-0,5 mg/mL  
( 0,5 - 1 % delle proteine)
- plasma umano 0,2 -1,5 µg/mL

# LATTOFERRINA

## Funzioni

- *Attività antibatterica*
- *Attività antivirale*
- *Attività immunomodulante*
- *Attività antiossidante*
- *Attività anti-adesiva*
- *Attività protettiva delle mucose*
- *Attività anti-invasiva*
- *Attività pro-apoptotica*
- *Attività anticancro*

# *Attività antibatterica*

può esplicarsi in due modi:

## *Attività ferro-dipendente:*

la lattoferrina sottrae ioni ferro dall'ambiente divenendo competitore dei siderofori batterici

***ATTIVITA' BATTERIOSTATICA***

# *Attività antibatterica*

## *Attività ferro-indipendente:*

la lattoferrina lisa direttamente le cellule batteriche legandosi a:

- i lipopolisaccaridi dei batteri gram (-)
- l'acido lipoteicoico dei batteri gram (+)

## ***ATTIVITA' BATTERICIDA***

E'probabile che l'attività battericida sia dovuta ad una sequenza di aminoacidi (25 nei bovini, 47 negli uomini), chiamata **BATTERICINA**, presente nel lobo N della lattoferrina.

# LATTOFERRINA

## Funzioni

- *Attività antibatterica*
- *Attività antivirale*
- *Attività immunomodulante*
- *Attività antiossidante*
- *Attività anti-adesiva*
- *Attività protettiva delle mucose*
- *Attività anti-invasiva*
- *Attività pro-apoptotica*
- *Attività anticancro*

# Attività antivirale

La lattoferrina è in grado di inibire numerosi virus patogeni mediante un'azione diretta e/o indiretta

- **Azione diretta:** si avvale del legame che essa instaura con i siti recettoriali del virus prevenendone, in tal modo, l'infezione cellulare. Es. → studi eseguiti in vitro hanno riscontrato che esistono forti legami tra la lattoferrina ed il loop V3 del recettore gp 120 dei virus HIV-1 ed HIV-2
- **Azione indiretta:** la lattoferrina è in grado di aumentare la risposta immunitaria sistemica contro l'invasione virale

# Attività antivirale

Attiva verso virus con o senza envelope

E' in grado di legarsi sia alle strutture del virus che alle cellule dell'ospite

I virus con envelope (es: CMV, HSV-1, HIV) entrano nella cellula usando i glicosaminoglicani, siti preferenziali per il legame tra lattoferrina e cellule

# LATTOFERRINA

## Funzioni

- *Attività antibatterica*
- *Attività antivirale*
- *Attività immunomodulante*
- *Attività antiossidante*
- *Attività anti-adesiva*
- *Attività protettiva delle mucose*
- *Attività anti-invasiva*
- *Attività pro-apoptotica*
- *Attività anticancro*

# Allattamento e protezione immunitaria

## Fattori non immunologici

Mucina

Lactoaderina

**Oligosaccaridi**

Glicosaminoglicani

Lipasi

Caseina

Fibronectina

Ormoni e fattori di crescita

Fattore bifidogeno

Altre componenti

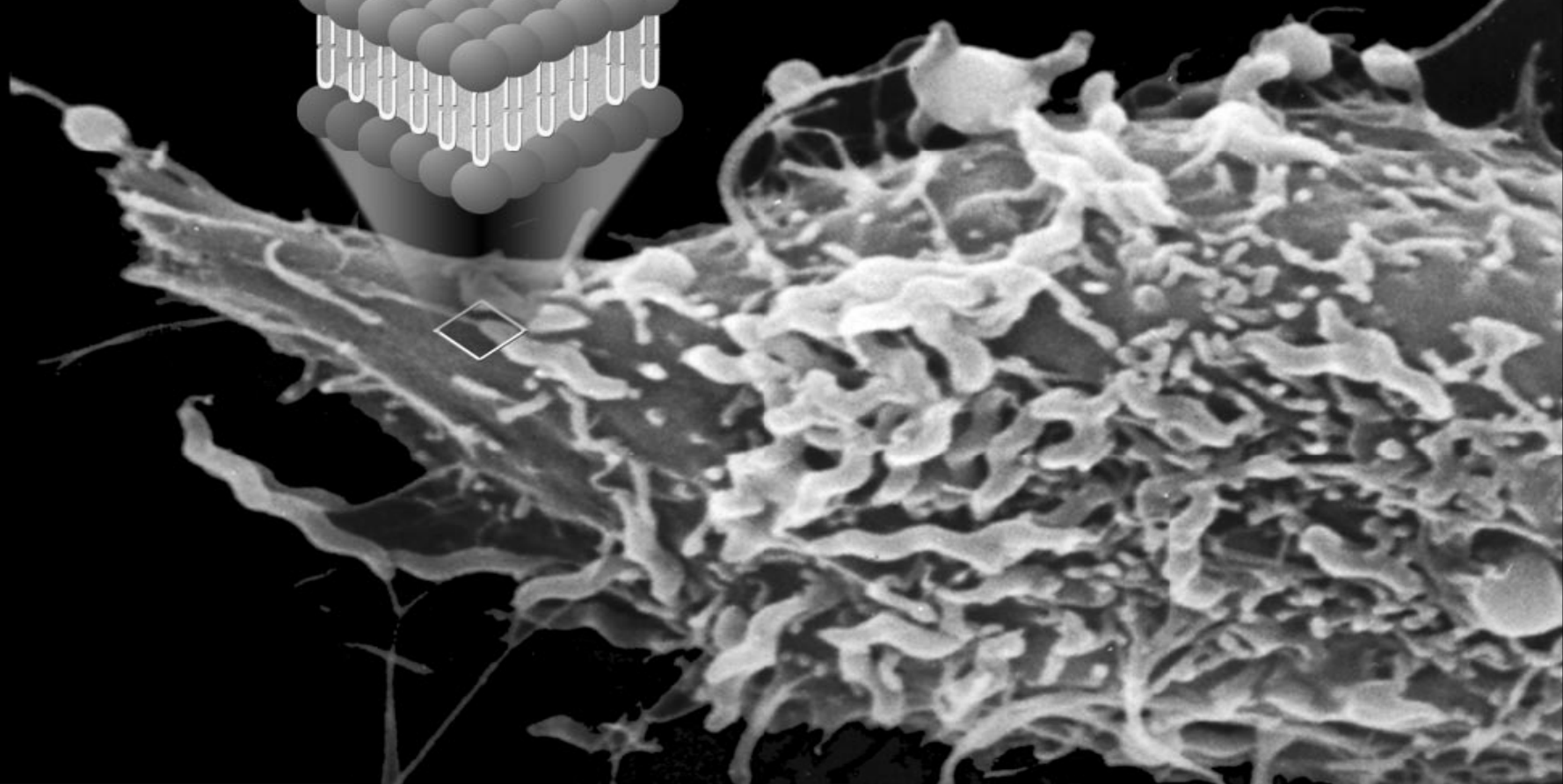
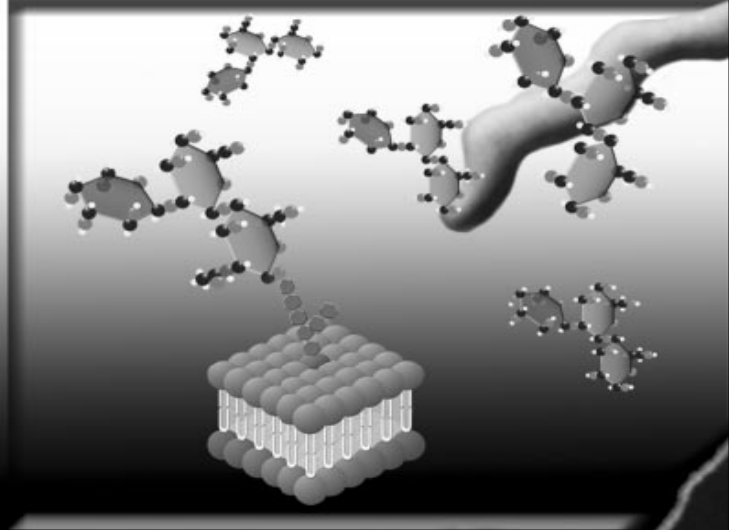
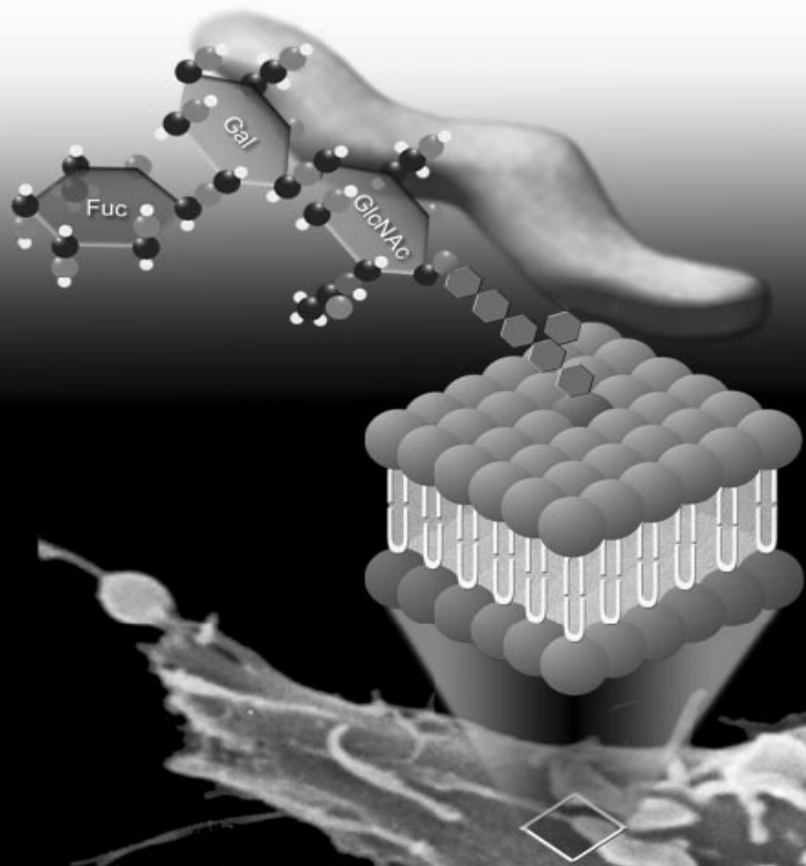
## Fattori immunomodulanti

Citochine

Nucleotidi

# OLIGOSACCARIDI caratteristiche

- **inibiscono l'adesione** dei batteri patogeni e delle tossine all'epitelio. Tale azione sembra essere associata in particolare ai gangliosidi che includono acido sialico
- la maggior parte degli oligosaccaridi contenuta nel latte materno non è idrolizzata dagli enzimi del tratto intestinale superiore e raggiunge intatta il grosso intestino
- **favoriscono lo sviluppo della flora bifidogena** a livello dell'apparato digerente creando un ambiente sfavorevole alla proliferazione di ceppi patogeni



## **EFFETTO ‘PREBIOTICO’**

**Incremento del numero e dell'attività di microrganismi favorevoli all'organismo ospite, in particolare bifidobatteri e lattobacilli**

# Principali specie di probiotici

## LACTOBACILLI

- *L. acidophilus*
- *L. casei, sp rhamnosus*
- *L. shirota*
- *L. delbrueckii s. bulgaricus*
- *L. reuteri*
- *L. brevis*
- *L. plantarum*

## BIFIDOBATTERI

- *B. bifidum*
- *B. infantum*
- *B. longum*
- *B. thermophilus*
- *B. lactis*

**MICETI:** *Saccharomyces boulardi*

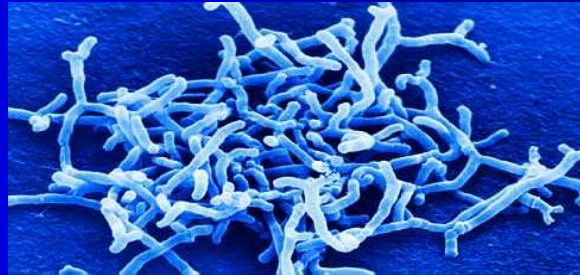
# Proprietà protettive della Flora a predominanza di Bifidi

Attivazione del sistema immunitario

Inibizione dei germi patogeni  
colonizzazione competitiva

Sintesi di vitamine

Abbassamento del pH intestinale

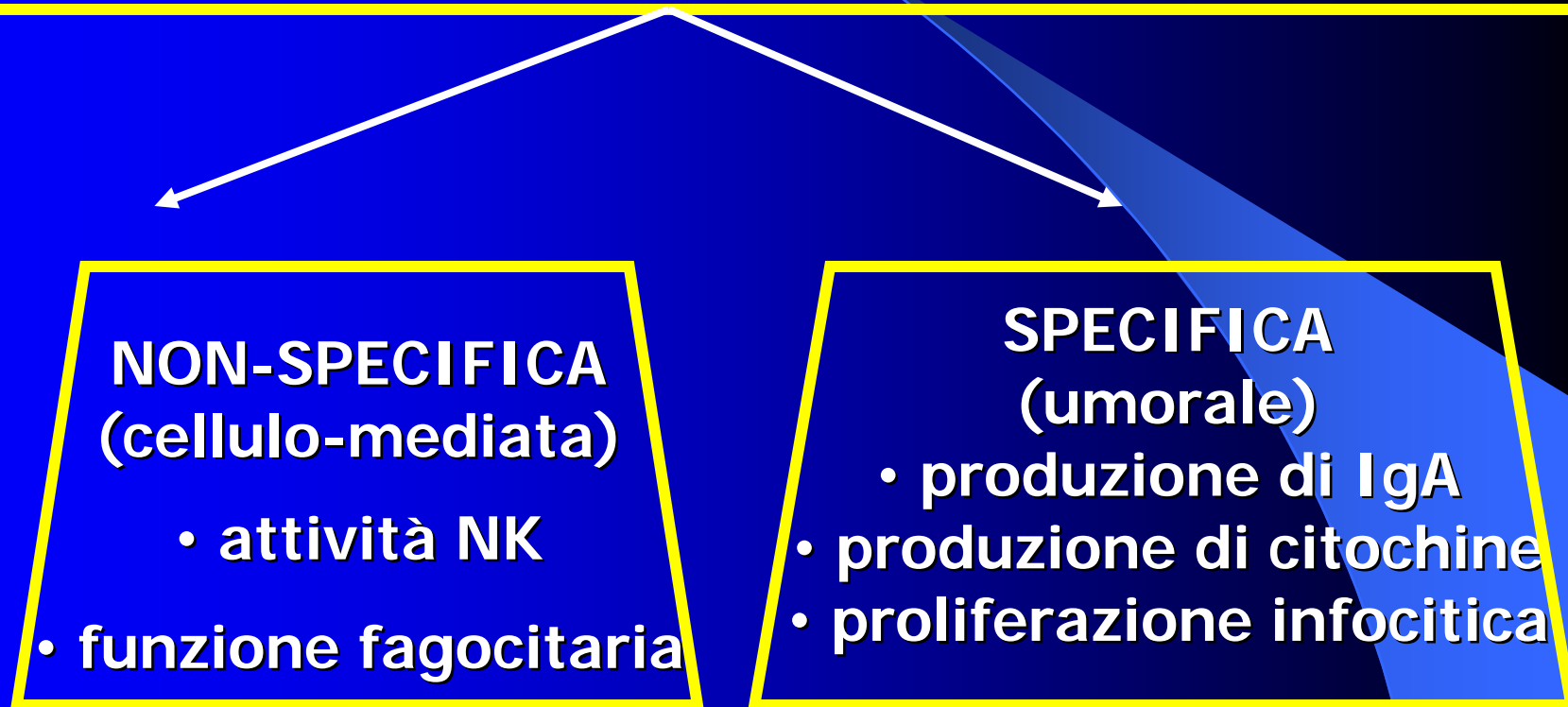


According to Gibson & Roberfroid , 1995

Sintesi di enzimi digestivi

# PROBIOTICI

## Modulazione della risposta immune



**LA IMMUNO-MODULAZIONE ATTRAVERSO  
LA SUPPLEMENTAZIONE DI PROBIOTICI E'  
STATA INDAGATA SU MODELLI ANIMALI**

**GLI STUDI SULL'UOMO RIGUARDANO  
L' IMMUNITA' SPECIFICA**



**RELATIONSHIP  
BETWEEN  
NUTRITION AND INFECTION**

