

Dal ruolo delle antiche diete alle recenti acquisizioni sul ruolo dell'infiammazione cerebrale nell'epilessia. Ci sono dei collegamenti?

Domenico Serino¹, Michele Mainardi², Paolo Carta³, Paolo Mainardi⁴

1) Azienda ospedaliera Cuneo; 2) laureando in medicina, tesi di laurea in neurologia, Università di Genova; 3) Ministero della Salute, Genova; 4) DINOGMI, Università di Genova

INFIAMMAZIONE

1. L'infiammazione cerebrale è la causa patogenetica delle crisi

Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ (2013) The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 69: 16-24

3. Una infiammazione intestinale può migrare al cervello

Riazi K, Galic MA, Pittman QJ (2010) Contributions of peripheral inflammation to seizures susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 89: 34-42.

Allora disinfiammare l'intestino...?

5. L'azione antiepilettica della dieta chetogenica (KD) non dipende dai chetoni, ma da azioni disinfiammanti intestinali?

Mainardi P, Albano C. (2008) Is the antiepileptic effect of the ketogenic diet due to ketones? *Med Hypotheses* 70: 536-539

2. Ridurre l'infiammazione (cerebrale) per prevenire le crisi

D'Ambrosio R et al. (2013) Novel frontiers in epilepsy treatments: preventing epileptogenesis by targeting inflammation. *Expert Rev Neurother* 13: 615-625

4. Infiammare l'intestino abbassa la soglia convulsiva

Riazi K et al. (2004) Intestinal inflammation alters the susceptibility to pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 19:270-277

6. La dieta chetogenica (KD) ha azioni disinfiammanti

Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):e95-8.

DIETA, perché mangiamo?

✓ Mangiamo per nutrire le cellule

✓ Le cellule di tutti i mammiferi necessitano delle stesse cose:

- ✓ Amminoacidi essenziali (EAAs): derivano da proteine contenute in tutti gli alimenti
- ✓ Acidi grassi a corta catena (SCFAs) che sono:
 - ✓ I nutrienti delle cellule intestinali
 - ✓ Da questi possiamo sintetizzare quello che serve alle altre cellule

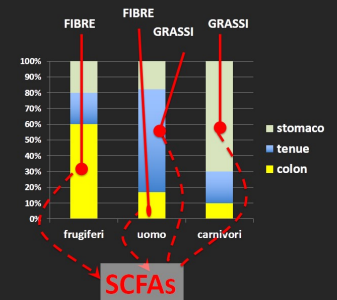
✓ Si sono sviluppati sistemi digerenti diversi che partendo da alimentazioni diverse ottengono gli SCFAs:

- ✓ I carnivori predatori mangiano SOLO carne grassa: mangiano un 60% di grassi, dalla demolizione dei quali nello stomaco (70% dell'impianto) ottengono gli SCFAs
- ✓ I necrofagi mangiano la carne magra, ma putrefatta/digerita da batteri ambientali
- ✓ I frugiveri mangiano un 60% di fibre, dalla cui fermentazione nel colon (60% impianto) ottengono gli SCFAs

SCFAs, NUTRIZIONE E DISINFIAMMANO:

- Ac. Butirrico → FANS
- Ac. Acetico → FANS
- Ac. Propionico → VPA
- Ac. Valerico → VPA

- Diventando onnivoro ha accorciato l'intestino per ridurre tempo di contatto agenti aggressivi
- Lo stomaco è rimasto il 15%
- Il colon dal 60% al 15% (carnivori 10%)
- Ridotto lo spazio abitativo per batteri capaci di produrre gli SCFAs
- Compensata produzione degli SCFAs nel tenue dalla demolizione dei grassi.
- Per demolire i grassi occorrono i sali biliari, prodotti dal colesterolo
- L'80% del colesterolo è sintetizzato dall'acido acetico



Una dieta ricca di grassi (KD) aumenta la produzione degli SCFAs, nutrienti e disinfiammanti intestinali

✓ Azioni prebiotiche disinfiammanti intestinali aumentano la soglia convulsiva, controllata da NPY

Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci*. 1999 Jan;22(1):25-30.

✓ La KD, il VPA, il Topiramato, il levetiracetam aumentano l'NPY

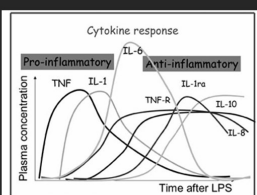
Park ES, et al. *J Vet Sci*. 2004 Dec;5(4):295-302; Cansu A, et al. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(1):65-71; Husum H, et al. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Jul;28(7):1292-9.

✓ L'Aspirina controlla le crisi in modelli farmaco resistenti di epilessia, aumenta NPY.

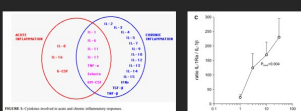
Ma L, et al. Aspirin attenuates spontaneous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain Res*. 2012 Aug 21;1469:103-13.; Halawa B, Salomon P. *Pol Arch Med Wewn*. 2001 Feb;105(2):117-22

L'INFIAMMAZIONE= ARTE DI RIPARARE, RUOLO INTESTINO ALFA-LATTOALBUMINA, MIGLIOR PREBIOTICO INTESTINALE

- I batteri anaerobici intestinali gestiscono i processi riparativi (infiammazione): le prime citochine inviate demoliscono (pro-infiammatorie), poi arrivano quelle antinfiammatorie che ricostruiscono.
- Una debolezza intestinale fa sì che siano prodotte citochine antinfiammatorie incapaci di ricostruire



- Le specifiche azioni prebiotiche intestinali dell'Alfa-lattoalbumina (ALAC), siero proteina che nel colostro è responsabile dell'attivazione del sistema digerente dell'uomo, consentono di riattivare la capacità di produrre citochine anti-infiammatorie corrette
- L'ALAC ha dimostrato di essere capace a controllare entrambi i tipi di crisi indotte da pilocarpina
- La capacità di controllare le crisi in topi audiogenici si è protratta per almeno un mese dalla sospensione del trattamento, durato 3 settimane
- Confermata azione serotoninergica nell'uomo



Rusu D et al. A bovine whey protein extract can enhance innate immunity by priming normal human blood neutrophils. *J Nutr*. 2009 Feb;139(2):386-92.

- ✓ Mainardi P, Leonardi A, Albano C. Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):876-9
- ✓ Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, Raggio R, Mainardi P, Perucca E, De Sarro G, Russo E. Preclinical activity profile of α -lactoalbumin, a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011 Jun;95(1-2):60-9.
- ✓ Russo E, Scicchitano F, Citraro R, Aiello R, Camastra C, Mainardi P, Chimirri S, Perucca E, Donato G, De Sarro G. Protective activity of α -lactoalbumin (ALAC), a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of epileptogenesis. *Neuroscience*. 2012 Dec 13;226:282-8
- ✓ Errichiello L, Pezzella M, Santulli L, Striano S, Zara F, Minetti C, Mainardi P, Striano P. A proof-of-concept trial of the whey protein alpha-lactalbumin in chronic cortical myoclonus. *Mov Disord*. 2011 Dec;26(14):2573-5