

Il potenziale biologico del latte umano: non solo nutrizione

Augusto Biasini, Marcello Stella, Elena Conti, Annalisa Bastelli, Lucia Marvulli, Vittoria Rizzo, Giuseppe Pagano
 UO Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale, Banca del Latte umano donato, Ospedale "M. Bufalini", ASL Cesena

Abstract

Human milk and its biological potentials. Its not only nutrition

There is a strong and selective pressure on the biochemical and genetic evolution in the lactation process that promotes health and survival. The essential nutrients present in human milk protect both mother and infant against many diseases but there are different non essential factors acting as growth factors, toxin binding factors and immunoregulation factors. Substances with immunomodulation properties protect against some immune-related diseases later in life such as type 1 diabetes, celiac disease, inflammatory bowel disease and cancer. An heterogeneous cell population, from primitive multipotent stem cells to more differentiated ones is present in human milk. It may proliferate under immunologic regulation and thus contribute to tissue development and organogenesis in the infant who could choose to develop a tissue, from a maternal generative population, more "fit" to a particular environment.

Quaderni acp 2011; 18(2): 70-72

Key words Human milk. Evolution. Bioactive factors. Stem cells

Sulla evoluzione biochimica e genetica della lattazione, c'è una forte pressione selettiva orientata alla salute e alla sopravvivenza. I nutrienti essenziali presenti nel latte umano proteggono madre e bambino da molte malattie ma esiste una miriade di fattori non essenziali che sono immunoregolatori, promuovono la crescita e legano tossine. Sostanze con attività immunomodulante, proteggono da malattie più tardive, correlate all'immunità quali diabete tipo 1, malattia celiaca, malattie infiammatorie intestinali e cancro. Nel latte umano c'è una popolazione cellulare eterogenea di cellule mature e cellule primitive staminali multipotenti che possono proliferare in risposta a stimoli immunologici e contribuire allo sviluppo di tessuto e all'organogenesi nel lattante. Questi potrebbe scegliere di sviluppare un tessuto, amplificando la popolazione cellulare materna, più adatto a un particolare ambiente.

Parole chiave Latte umano. Evoluzione. Fattori bioattivi. Cellule staminali

Abbreviazioni

DNA deoxyribonucleic acid, RNA ribonucleic acid, cAMP cyclic adenosine monophosphate, cGMP cyclic guanosine monophosphate, ADP adenosine diphosphate, NAD nicotinamide adenine dinucleotide, CoA coenzim A, UDP uridyl diphosphate, GDP guanosyn diphosphate, CMP citosyn monophosphate, GF growth factor, IL-10 interleukins- 10, TF- transforming factor , TH 1 T-helper 1, MSCs mesenchimal stem cells, HSCs hematopoietic stem cells.

Introduzione

Il latte è il materiale biologico di cui si va scoprendo una complessità sempre maggiore. La sopravvivenza dei piccoli che assumono latte come unico loro cibo pro-

voca una forte pressione selettiva sulla evoluzione genetica e biochimica dell'allattamento, portando alla comparsa di componenti che promuovono la salute e la sopravvivenza.

Nel complesso sistema biologico del latte umano sono infatti presenti fattori nutrienti "essenziali" e vantaggiosi sia al bambino che alla madre, ma anche una miriade di fattori bioattivi che, pur non essenziali dal punto di vista nutritivo, sono causa di vantaggi biologici promuovendo la crescita tessutale, stimolando o regolando il sistema immunologico, esercitando un'attività diretta sui microrganismi [1]. Da dieci anni è stato sequenziato il DNA umano nei suoi 32.000 geni e la genomica, con le sue scienze affini (transcrittomica: *effettivo RNA trascrit-*

to; epigenomica: *cambiamento di espressione del DNA senza mutare la sequenza nucleotidica*; proteomica: *tipo di proteine e loro possibile configurazione*; metabolomica: *studio integrato dei vari metaboliti prodotti*), sta iniziando a farci capire il funzionamento dei geni prodotto dalla pressione evolutiva sulla lattazione.

È ora noto che i geni precursori, preposti alla sintesi delle proteine del latte, giungono a indurre modifiche che comportano vantaggi protettivi per il lattante [1]. Scopo dell'articolo è descrivere i molteplici benefici di questo complesso biologico riflettendo sulle più recenti scoperte e sui loro possibili vantaggi.

Gli obiettivi del latte materno

Le attività del latte materno stimolano e regolano lo sviluppo del lattante agendo sullo sviluppo della ghiandola mammaria stessa e del lattante con la regolazione e la selezione della microflora.

I primi batteri commensali che il neonato incontra provengono da vagina, intestino, cute della madre e dal latte materno e sono specifici dell'ambiente e della madre. Le migliaia di batteri che coabitano l'intestino e la superficie corporea rappresentano il più grande contenitore di geni nell'uomo. Il neonato emerge da un ambiente sterile in questa moltitudine dissonante di colonizzatori microbici e, nello spazio di giorni, instaura una pacifica coesistenza con una popolazione di microrganismi che è dieci volte il suo numero di cellule. L'origine e lo sviluppo del suo "microbiota" dipendono sia dalla modalità della nascita (parto naturale o cesareo) che dalla genetica del latte.

I fattori bioattivi del latte materno

Le sostanze bioattive sono fattori importanti nel metabolismo energetico e la loro importanza diventa cruciale in condizioni di aumentata attività metabolica quali malattie, infezioni, rapida crescita o altri

Per corrispondenza:
 Augusto Biasini
 e-mail: abiasini@ausl-cesena.emr.it

stress fisiologici; sono molteplici e una loro rigorosa classificazione è difficile.

Fattori energetici: ATP, nucleotidi e acidi nucleici (RNA, DNA, cAMP, cGMP, ADP), coenzimi nei processi metabolici (NAD, CoA), portatori di molecole in reazioni sintetiche (UDP, GDP, CMP).

Fattori ormonali: insulina, steroidi, prolattina, leptina, ghrelina, adiponectina e resistina, con un ruolo non solo nell'equilibrio energetico ma anche, nel lungo termine, sul programma metabolico.

Fattori di crescita: epidermic-GF, nerve GF, Trasforming GF e , relaxina, insulin-like GF, che contribuiscono alla crescita e differenziazione dei tessuti del lattante, in particolare del tratto gastrointestinale, sviluppano il sistema immunitario mucosale e la tolleranza.

Fattori antinfettivi: il rischio di infezioni del lattante è elevato per l'imaturità del suo sistema immunitario. Tutti i settori di difesa (fagociti e loro interferoni, attività cellulo-mediata dei linfociti T e Natural killer, B-linfociti e plasmacellule, cascata del complemento) esprimono un'attività insufficiente. A integrare l'immunità del lattante vi sono nel latte, oltre all'enorme quantità di IgA secretorie e di IgM, altri fattori bioattivi (lisozima, lattoperossidasi, lattoferrina, lipoproteini-lipasi, prebiotici, fattore bifido, glicani, oligosaccaridi, acidi grassi liberi, mono-gliceridi). Latte umano fresco inoculato con una coltura di stafilococchi a $1,85 \times 10^6$ UFC/ml e mantenuto in coltura a 4°, 6°, 8° e 10°, non ha evidenziato una crescita significativa nelle prime 12 ore di osservazione [2]. Anche la risposta immunitaria secondaria, cellulo-mediata e anticorpo-specifica, è facilitata nell'alimentato al seno; le ghiandole mammarie in lattazione sono parte del MALT (tessuto linfoide associato alla mucosa). Le cellule T e B mature del MALT reagiscono agli antigeni incontrati nelle mucose respiratorie e intestinali. I linfociti e gli anticorpi specifici che si trovano nel latte materno rispondono in modo rapido a una infezione in quanto cellule mature ma è il lattante che ne regola e definisce il livello di attività.

Fattori immunoregolatori: la cooperazione madre-figlio verso le infezioni si manifesta anche in una possibile interferenza del latte umano con la tolleranza verso antigeni per la sua funzione immu-

nomodulante e antinfiammatoria. Con la liberazione di IL-10, TF- e di una quantità di recettori solubili per le citochine, può essere guidata la risposta TH₃, evitando sia l'iperreattività allergica data dall'eccesso di attività TH₂ che quella autoimmunitaria data dall'eccesso di TH₁ [3]. Sappiamo che esiste una relazione fra assunzione di latte materno e insorgenza di alterazioni immunitarie a marker genetico, ma non quanto la relazione sia dovuta a interferenza genica o all'attività immunomodulante.

Ciò vale per il rischio di celiachia ridotto se il glutine è introdotto nella dieta fra i 4 e i 6 mesi durante l'allattamento al seno, per la diminuita prevalenza di diabete tipo 1 negli alimentati al seno, per il minor rischio di malattie infiammatorie croniche quali il morbo di Crohn e la retocolite ulcerosa, per la leucemia acuta linfoblastica, il morbo di Hodgkin, il neuroblastoma e il cancro del seno nelle femmine (dopo modificazioni nell'intestino, una lattealbumina chiamata "lattealbumina umana" risultò letale a cellule tumorali provocandone l'apoptosi) [4-7]. Per converso, nella madre che ha allattato è minore il rischio di artrite reumatoide.

Le cellule staminali nel latte materno

Un ultimo capitolo di grande interesse riguarda le cellule staminali. Patki ha recentemente dimostrato cellule staminali mesenchimali (MSCs) nella eterogenea popolazione di cellule estratte dal latte umano e messa in coltura [8]. Caratteristica di queste cellule è la loro capacità sia di generare se stesse in modo controllato che di dare origine a cellule progenitrici già orientate verso una linea maturativa in risposta a regolatori umorali. Si tratta di cellule mammarie positive alla nestina e ai marker di superficie delle cellule mesenchimali CD44, CD29 e SCA-1 [9]. In 24 ore queste ultime superano nella crescita tutte le altre e, poste in differenti colture, esprimono linee cellulari diverse: lipidiche, cartilaginee, osteitiche e neuronali. Queste cellule rappresentano il 10-15% del totale e, in coltura, aumentano fino al 90%. La coltura iniziale è altamente eterogenea, contenendo anche cellule staminali ematopoietiche (HSCs) che sono state identifi-

cate nel sangue del lattante e possono proliferare in risposta a uno stimolo immunologico [8]. MSCs e HSCs potrebbero quindi partecipare allo sviluppo tessutale e all'organogenesi. Già Maloney, confermato poi da altri Autori, aveva identificato cellule materne nei tessuti del neonato parlando di "microchimerismo" [10]. Lo scambio bidirezionale di cellule madre-figlio, dimostrato a livello prenatale e placentare, continua dunque anche dopo la nascita attraverso l'allattamento? La ricerca dovrebbe in futuro trovare la modalità di "marcare" queste cellule, tracciandone il percorso unidirezionale dal latte materno all'interno dell'organismo del figlio.

In che modo il lattante interagisce con l'attività di queste cellule? Sappiamo che la regolazione epigenetica non è limitata alla vita intrauterina ma si prolunga dopo la nascita; le cellule staminali potrebbero andare in circolo, creando un microambiente in cui l'espressione del DNA del figlio viene modificata con l'obiettivo biologico di produrre tessuti più adatti alla sopravvivenza in quel particolare ambiente [11]. Ciò dà origine a un concetto nuovo di eredità fenotipica basata su una via materna cellulare, accanto a quella classica, mendeliana, centrata sul DNA [12]. Si tratta solo di ipotesi, ma esempi di alterazioni epigenetiche ottenute modulando l'espressione del DNA attraverso la sua metilazione in regioni specifiche sono stati sperimentalmente già dimostrati in modelli animali: Weaver ha documentato variazioni nei promoter dei recettori glucocorticoidi nell'ippocampo di ratto in relazione alla nutrizione materna nei primi giorni di vita [13]. Sappiamo inoltre che individui geneticamente identici possono manifestare differenze fenotipiche, quali variazioni metaboliche o suscettibilità a malattie per differenti regolazioni epigenetiche [14]. Applicazioni terapeutiche delle HSCs potrebbero esservi nell'accelerare la maturazione e competenza del sistema immunitario in corso di sepsi. È in atto uno studio su 25 neonati affetti da infezione grave, trattati con cellule staminali estratte da colostro; i dati preliminari riportati sembrano incoraggianti. Le MSCs estratte dal latte materno potrebbero invece essere usate nella medicina rigenerativa in condizioni di malattie

gravi quali Parkinson o degenerazioni spinali [9].

Molto rimane da scoprire ma il latte materno si conferma ancora una volta come unico per i preziosi vantaggi che può portare allo sviluppo e alla salute del bambino. ♦

Non conflitti di interesse da parte degli Autori.

Bibliografia

- [1] German JB, Schanbacher FL, Lonnerdal B, et al. International milk genomics consortium. Trends Food Science & Technology 2005;17:656-61.
- [2] Marvulli L, Biasini A, Monti M, et al. Le risorse del latte umano e il suo trattamento. Atti del corso di aggiornamento Banca del Latte Evidenza e Applicazioni. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, 30-11-2007.
- [3] Lawrence RM, Pane CA. Human Breast Milk: Current Concepts of Immunology and Infectious Diseases. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007;1:7-35.
- [4] Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr 2002;75:914-21.
- [5] Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, et al. ABIS – Study Group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2 year-old Swedish children. Br J Nutr 2006;95:603-8.
- [6] Schack-Nielsen L, Fleisher Michaelsen K. Breast feeding and future health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:289-96.
- [7] Gustafsson L, Hallgren O, Mossberg AK, et al. HAMLET kills tumor cells by apoptosis: structure, cellular mechanism, and therapy. J Nutr 2005;135:1299-303.
- [8] Patki S, Kadam S, Chandra V, et al. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. Journal Compilation 2010 Japan Human Cell Society;1-6.
- [9] Cregan MD, Fan Y, Appelbee A, et al. Identification of nestin – positive putative mammary stem cells in human breast milk. Cell Tissue Res 2007;329:129-36.
- [10] Maloney S. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. J Clin Invest 1999; 104(1):41-7.
- [11] Gomes MV, Waterland RA. Individual Epigenetic Variation: when, why, and so what? Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program 2008;62:141-55.
- [12] Maurel MC, Kanelloppoulos L. Heredity venturing beyond genetics. Biol Reproduction 2008; 79:2-8.
- [13] Weaver IC, Cevoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behaviour. Nat Neurosci 2004;8:47-54.
- [14] Wong AH, Gottesman II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. Hum Mol Genet 2005; 14:11-8.



ICBD
International Centre
on Birth Defects and Prematurity
WHO Collaborating Centre



Corso di aggiornamento

Prevenzione delle malformazioni e della prematurità: perché? E... come?

Roma, 19-20 maggio 2011

Aula Ospedale Santo Spirito, Lungotevere in Sassia

Perché questo corso

Malformazioni e prematurità sono responsabili di circa l'80% delle morti nel 1° anno di vita e rappresentano le cause principali di mortalità infantile. Sono una frequente causa di disabilità. Prevenirle, riducendone il rischio, è un obiettivo ambizioso, ma possibile con interventi sia di sanità pubblica sia rivolti alle coppie che desiderano avere un bambino. L'intervento di prevenzione primaria di queste due condizioni viene sempre più frequentemente riconosciuta. In vari Paesi europei ed extra-europei si stanno sviluppando iniziative su questo tema. Conoscere l'epidemiologia, i fattori di rischio e i fattori protettivi per le malformazioni congenite e la prematurità è un compito primario per ogni medico impegnato nella promozione della salute materno-infantile.

A chi è rivolto il corso

Medici che operano nel settore della salute materno-infantile in ambito clinico o di sanità pubblica: pediatri, generalisti, neonatologi, ginecologi, ostetrici, genetisti.

Obiettivi

- Fornire ai partecipanti gli strumenti di base per comprendere il significato del termine "esiti avversi della riproduzione" e le possibilità di promuovere e realizzare interventi efficaci di prevenzione primaria. In particolare per malformazioni congenite, prematurità e restrizione della crescita intrauterina.
- Aggiornare i medici che operano a favore della salute materno-infantile su frequenza e fattori di rischio modificabili di malformazioni congenite, prematurità e restrizione della crescita intrauterina e su strategie e interventi di prevenzione.

Struttura del corso

Riservato a 30 partecipanti, è articolato in 8 moduli di 2 ore ciascuno. Ogni modulo è strutturato in:

- 2 lezioni frontali per una durata complessiva di 45 minuti
- 1 spazio interattivo di 75 minuti per: a) commento guidato di uno o due articoli forniti prima del corso; b) discussione su un "case study"; c) risposte dei partecipanti e loro valutazione di domande poste dai docenti.

Docenti:

Dante Baronciani, Vittorio Basevi,
Carlo Corchia, Pierpaolo Mastroiacovo

Quota iscrizione:

350 Euro, Richiesto accreditamento ECM

Programma dettagliato, scheda di iscrizione e informazioni:
icbd@icbd.org Tel. 06 3701905

e scaricabili dai siti:

www.pensiamociprima.net o www.acp.it

Scadenza iscrizione: 30 aprile 2011