



PARTE 1

Il microbioma: un esercito invisibile che influenza la nostra salute.

Dott.ssa Tarallo Sonia

lunedì 23 aprile 2018

(Riassunto a cura della dott.ssa Scerna Chiara)



Definizione:

Il **microbiota** è l'insieme di microrganismi simbiotici (*batteri, funghi, protozoi e virus*) che convivono con il nostro organismo.

Il **microbioma** è l'insieme dei geni dei batteri (circa 10 milioni di geni).

Siamo ospiti di una incredibile biodiversità che ci caratterizza come un'impronta digitale.

Gli studi sul DNA dimostrano che i microrganismi che vivono in distretti differenti del corpo (bocca e intestino) presentano una diversità maggiore rispetto a quella che si riscontra in batteri che vivono in ambienti terrestri differenti.

Il nostro corpo rappresenta un'ecosistema dove si ha una relazione di interdipendenza tra i vari membri (batteri) ognuno con funzioni specifiche ed attività che si riflettono le une sulle altre (*da cui la definizione di superorganismo*).

FOCUS:

The Human Microbiom Project

Progetto Americano (sistema sanitario) basato sulla volontà di voler capire come le componenti microbiche potessero agire sulla normale fisiopatologia e predisposizione alle malattie dell'uomo.

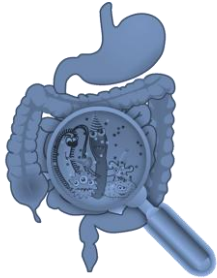
Obiettivi:

- ✓ definire nuovi sistemi diagnostici sullo stato di salute
- ✓ comprensione delle esigenze dello stato nutrizionale
- ✓ possibili applicazioni al livello industriale
- ✓ futura medicina personalizzata al livello di regime dietetico e farmacologico

Gli studi hanno dimostrato che:

- ✓ la composizione/funzione del microbiota contribuisce alle reti metaboliche, regolatrici e morfogenetiche dell'ospite umano (che diventa un superorganismo)
- ✓ la composizione è unica per ogni individuo
- ✓ la funzione è conservata tra gli individui.

Analizzando i diversi distretti (ad es. mucosa buccale, lingua e feci) si evidenzia come la distribuzione dei batteri sia differente a seconda del distretto; nelle feci c'è abbondante presenza di *Bacteroides* e *Firmicutes* mentre nella mucosa buccale, caratterizzata da maggiore variabilità, sono presenti *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Protobacteria* e *Actinobacteria*.



La colonizzazione del tratto intestinale inizia subito dopo la nascita, si popola attraverso la vagina, la flora fecale e l'allattamento al seno.

Ultimamente nell'acquisizione e nella composizione del microbiota sta emergendo anche l'importanza del periodo prenatale; eventuali alterazioni potrebbero risultare fattori di rischio per la futura insorgenza di malattie croniche/metaboliche nell'adulto.

Il microbiota si mantiene tendenzialmente stabile dai tre anni in su considerando tuttavia alcuni fattori come l'età, lo stile di vita, la dieta e l'utilizzo di terapie antibiotiche.

Composizione del microbiota:



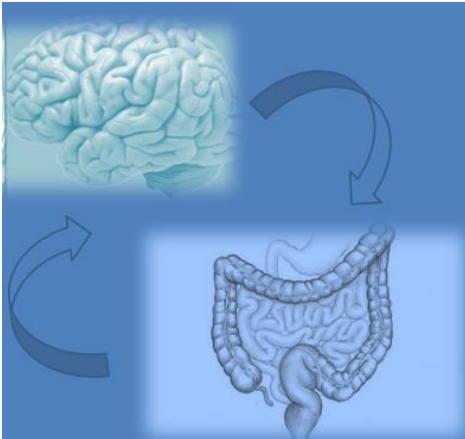
Non è ancora chiara la correlazione tra parto normale e parto cesareo e tra allattamento al seno e latte formulato.

La madre trasferisce i suoi batteri al neonato fin dalle prime fasi di vita attraverso il parto naturale (comunità batterica vaginale), l'allattamento al seno (microbioma del latte materno) e la trasmissione verticale (batteri presenti e trascrizionalmente attivi). I ceppi trasferiti dalla madre partecipano alla colonizzazione intestinale delle prime fasi di sviluppo del bambino; il microbioma intestinale del nascituro ha caratteristiche simili a quello della madre ma differenti dalle altre madri.

Dall'esofago al colon si può osservare la diversità temporale del microbiota intestinale che varia anche in funzione alle differenze di pH nelle varie sedi; nella parte distale dell'esofago, duodeno e digiuno sembra essere dominante *Streptococcus*, nello stomaco *Helicobacter*, nell'intestino *Firmicutes* e *Bacterioides* (tale rapporto influenza lo sviluppo delle patologie).

La colonizzazione dei batteri è fondamentale per lo sviluppo del sistema immunitario al livello intestinale (GALT); i *Bacterioides fragilis* sono, ad esempio, fondamentali per il mantenimento della risposta immunitaria poiché favoriscono la produzione delle cellule antinfiammatorie.

Il miglioramento delle condizioni igieniche e parallelamente la diminuzione della popolazione microbica hanno contribuito allo sviluppo ed aumento delle malattie autoimmuni nei paesi industrializzati (*disbiosi e aumento dell'infiammazione con conseguenti patologie come IBD, celiachia, allergie, malattie metaboliche, autismo, depressione, Alzheimer etc...*).



Il microbiota è strettamente legato al sistema nervoso e viceversa (controllo bidirezionale) in quanto modifiche nella sua composizione possono portare ad alterazioni del S.N. come fattori di stress al livello nervoso influenzano negativamente la composizione del microbiota intestinale. La comunicazione diretta tra intestino e cervello avviene attraverso il Nervo Vago responsabile della risposta adattativa dell'intestino a fattori di stress; i *Lattobacilli* e *Bifidobatteri* producono GABA (neurotrasmettitore inibitore), altri batteri producono norepinefrina e serotonina ed i prodotti batterici, rilasciati al livello dell'epitelio intestinale, stimolano la produzione di diversi neuropeptidi e della serotonina, la cui alterazione porta a molteplici disordini.

SINDROME DEL COLON IRRITABILE

Sindrome funzionale (assenza di alterazioni negli esami di laboratorio e nella diagnostica per immagini) caratterizzata da dolore, fastidio addominale ed alterazione dell'avo; alla base è presente disbiosi ed alterazione dell'asse cervello-intestino, attivazione continua del cortisolo e delle proteine infiammatorie, squilibri della serotonina e del triptofano, diminuzione di *Lattobacilli* e *Bifidobatteri* con aumento di *Firmicutes* e *Bacteroides* e parallela infezione da *Yersinia*, *Campilobacter* e *Shigella*.

MICROBIOTA ED IBD

Il microbiota, avendo ruolo primario nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e nella regolazione dell'immunità, se alterato è in grado di determinare l'insorgenza di malattie croniche infiammatorie; in corso di IBD i *Faecalobatteri*, i *Bacterioides* ed i *Firmicutes* diminuiscono mentre aumentano *Protobacteria* e *Actinobacteria* (variazioni della composizione microbica si verificano anche nel morbo di Chron o retto colite ulcerosa).

Somministrazioni con la dieta della multispecie VSL#3 (8 specie batteriche di probiotici) e di E.coli associate ad un regime alimentare antinfiammatorio possono dare esiti positivi nel controllo delle IBD.

MICROBIOTA E CRC (tumore del color retto)

E' il terzo tumore nel mondo e la seconda causa di morte; ha un andamento particolare poiché la mucosa normale si trasforma progressivamente prima in adenoma e poi in neoplasia a causa delle mutazioni degli oncosoppressori (APC, CTNNB1, p53) e degli oncogeni (KRAS).

La dieta e lo stile di vita influenzano lo sviluppo del tumore e non è chiaro quali siano i batteri coinvolti nella carcinogenesi; analizzando il microbioma fecale, si osserva aumento dei *Bacterioides* e dei *Fusobacteria* con diminuzione dei batteri produttori di butirato.

Studi sperimentali evidenziano che l'assunzione di probiotici favorisce la regolazione del sistema immunitario, in particolare *Lactobacillus johnsonii* riduce la concentrazione di Enterobatteri modulando la risposta immunitaria.

FOCUS:

Un aspetto importante nella determinazione del microbioma intestinale e anche la dieta che influisce con le sue componenti nella composizione del microbioma stesso variando lo stato di salute dell'ospite.

In uno studio comparato tra un gruppo di bimbi italiani (15 bambini tra 1 e 6 anni di età che vivono nel cosiddetto mondo sviluppato) ed un gruppo del Burkina Faso (14 bambini tra 1 e 6 anni di età che vivono in un villaggio rurale) si è osservato come l'effetto della dieta possa influire sul microbiota intestinale.

Differenze nella composizione della dieta:

- ✓ Burkina Faso: povera di grassi e proteine animali, ricca di amido, fibre e polisaccaridi delle piante (prevalentemente vegetariana con cereali, legumi e vegetali); allattamento materno fino a 2 anni di età.
- ✓ Europei: apporto calorico elevato, ricca di proteine animali, zuccheri, amido e grassi, povera di fibre; allattamento materno fino ad 1 anno di età.

Composizione del microbiota intestinale:

La presenza di *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* è stata riscontrata in entrambi i gruppi con differenze significative nelle proporzioni.

- ✓ Burkina Faso: *Actinobacteria* e *Bacteroides* più abbondanti
- ✓ Europei: *Firmicutes* e *Proteobacteria* più abbondanti

I bimbi africani presentano una maggiore biodiversità (*con alcuni generi di batteri presenti solo nel gruppo del Burkina Faso*) e ricchezza microbica data dall'assunzione di una maggiore quantità di fibre e dalle diverse condizioni igieniche.

Diete industrializzate (ricche di grassi e carboidrati ad elevato apporto calorico) aumentano lo sviluppo di patologie infiammatorie sia localizzate, come l'artite reumatoide, che intestinali e favoriscono l'insorgenza di malattie sistemiche come obesità e diabete.

La dieta industrializzata causa:

- ✚ modifiche del microbiota
- ✚ aumento della permeabilità intestinale
- ✚ aumento dell'assorbimento LPS (lipopolisaccaridi)
- ✚ endotossiemia
- ✚ aumento infiammazione
- ✚ patologie dismetaboliche e danno multiorgano

Raccomandazioni universali:

- ✚ consumare verdura, frutta fresca e proteine magre
- ✚ aumentare l'assunzione di fibre
- ✚ limitare l'assunzione di zuccheri raffinati e cibi processati
- ✚ limitare le porzioni
- ✚ evitare l'introito calorico derivante dalle bevande

I PREBIOTICI

Definizione:

“sostanze alimentari non idrolizzate dagli enzimi del tratto gastrointestinale che giunte nella parte distale dell'intestino favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di un numero limitato di batteri”

Sono sostanze complesse come i Fruttosio-oligosaccaridi (FOS) di cui l'inulina è il più comunemente utilizzato; contenuta nella cicoria favorisce la fermentazione di *Bifidobacterium* e protegge dai batteri patogeni.

I PROBIOTICI

Definizione (FAO & OMS):

“organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite”.

Ottimizzano le caratteristiche benefiche del microbiota intestinale senza alterare permanentemente la flora intestinale.

Per l'uso umano devono essere di origine umana, resistenti all'acidità dello stomaco ed ai sali biliari, capaci di aderire alle cellule epiteliali e di inibire i microrganismi patogeni.

Devono produrre sostanze antimicrobiche ed essere in grado di colonizzare transitoriamente l'intestino (dopo 15 giorni devono scomparire).

Il meccanismo d'azione:

- ✓ riduzione pH intestinale conseguente a produzione di *ac lattico*
- ✓ antagonismo microrganismi patogeni
- ✓ immunostimolazione

Alcuni probiotici possono anche ridurre il colesterolo, modulare la risposta immunitaria ed essere efficaci contro determinati patogeni.

I probiotici vengono utilizzati per il trattamento di numerose malattie gastrointestinali come diarrea, intolleranza al lattosio, malattie infiammatorie (IBD, colite ulcerativa, morbo di Crohn, *etc....*), eradicazione di *H. pylori* ed hanno attività antiinfettiva naturale nei confronti di infezioni da *Candida albicans* e *Clostridium difficile*.

Ulteriori azioni dei Probiotici:

- ✓ Immunomodulatori (influenzano l'immunità umorale e cellulo-mediata, stimolano T-helper, macrofagi e cellule mononucleari fagocitarie) in particolare *L.casei* e *L. acidophilus* innalzano la produzione di IgA migliorando la funzione di barriera intestinale.
- ✓ Anticancerogeni/Antimutageni (riducono l'insorgenza di cancro al colon, sopprimono la crescita di alcune specie batteriche, riducono la concentrazione di sostanze cancerogene nell'intestino) in particolare i *Lattobacilli* sequestrano composti potenzialmente mutageni riducendone l'assorbimento.

Elenco di probiotici da scegliere:

- ✚ *Lactobacillus acidophilus*
- ✚ *Lactobacillus bulgaricus*
- ✚ *Lactobacillus casei*
- ✚ *Lactobacillus paracasei*
- ✚ *Lactobacillus plantarum*
- ✚ *Lactobacillus rhamnosum*

Bifidobacterium bifidum: bifidobatterio con proprietà antinfiammatorie che producendo ac. acetico ed ac. lattico abbassa il pH del colon ed inibisce gli agenti patogeni oltre a stimolare la produzione di IgA.

Approcci terapeutici alla disbiosi:

- ✚ dieta e prebiotici
- ✚ probiotici
- ✚ trapianto fecale
- ✚ antibiotici



TRAPIANTO FECALE (FMT): Anche detto batterioterapia, consiste nell'infusione (per via endoscopica superiore, attraverso sondino naso-gastrico o naso-digiunale, colonscopia e clistere) di una sospensione fecale da feci di soggetto sano ad altro individuo al fine di curare un particolare disturbo. Attualmente riscoperto per il trattamento delle IBD e dell' infezione da *Clostridium difficile* (tasso di eradicazione pari quasi al 90%).

NB: Affinché la modulazione del microbiota intestinale diventi un nuovo metodo per la prevenzione, il management e il trattamento delle varie patologie sono comunque necessari ulteriori studi e nuovi approcci in tal senso.

PARTE 2

Lactobacillus reuteri.

Dott.ssa Maria Sara Carsoli



E' un bastoncello gram-positivo (presente nel microbiota sia umano che dei mammiferi) individuato negli anni 60 da Gerhard Reuter, da cui prende il nome, è stato riconosciuto come specie separata nel genere lactobacillus solo negli anni 80.

E' presente sia nel microbiota intestinale, vaginale che nel latte umano.

Il Lactobacillus reuteri è autoctono, sicuro e senza effetti collaterali, non patogeno, non presenta plasmidi di resistenza antibiotica ed anzi è sensibile ad alcuni antibiotici.

Resiste alle barriere fisiche dell'ospite, arriva vivo e intatto al livello intestinale e può essere utilizzato come probiotico poiché mantiene l'eubiosi e l'integrità della barriera mucosale migliorando la difesa nei confronti dei patogeni; grazie alle sue specifiche adesine aderisce alla barriera intestinale producendo un biofilm protettivo che riduce la permeabilità a patogeni ed allergeni.

L'azione competitiva nei confronti dei patogeni è a due livelli:

- ❖ ne occupa i siti di adesione
- ❖ ne utilizza i nutrienti

Il *Lactobacillus reuteri*:

- Produce la reuterina ad ampio spettro antimicrobico la cui attività si esplica sia in assenza che in presenza di ossigeno
- Ha effetti specifici al livello di mucosa
- Produce acidi grassi volatili a catena corta (rendono l'ambiente sfavorevole ai patogeni)
- Aumenta IgA e cellule Natural Killer
- Educa il GALT (aiuta a mantenere un basso grado di infiammazione e contribuisce alla formazione della cosiddetta tolleranza immunitaria)

I batteri non patogeni che aderiscono alla mucosa inviano segnali di un basso grado di infiammazione il che permette al microbiota e all'intestino di coesistere in modo simbiotico; la perdita della tolleranza immunitaria per il microbiota normale può precipitare in una anormale funzione intestinale, in un alto grado di infiammazione e malattie infiammatorie IBD o possibili neoplasie.

*Attuale studio e realizzazione di un prodotto (integratore veterinario) per la somministrazione di *Lactobacillus reuteri* specie specifico nei cani e nei gatti con risultati sperimentali positivi.*

Con i probiotici ci si pone l'obiettivo di:

- prevenire eventi acuti e mantenere l'eubiosi nei pazienti cronici
- ripristinare l'eubiosi dopo patologie intestinali infettive e non
- aumentare la risposta sistemica
- ripristinare le normali condizioni di barriera intestinale nei cuccioli e negli anziani in vari momenti stressanti della loro vita