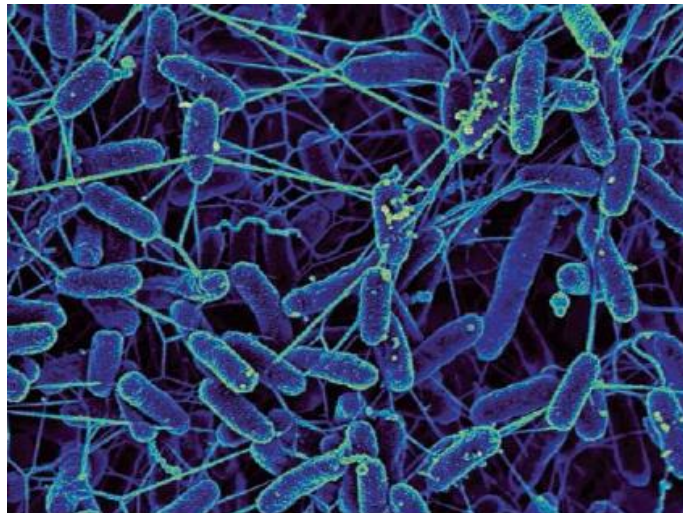


Alla scoperta del microbiota intestinale: il super-organismo compagno della vita

Fabio Pace

UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva,

ASST Bergamo Est, Seriate (BG)



REVIEW ARTICLE

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., *Editor*

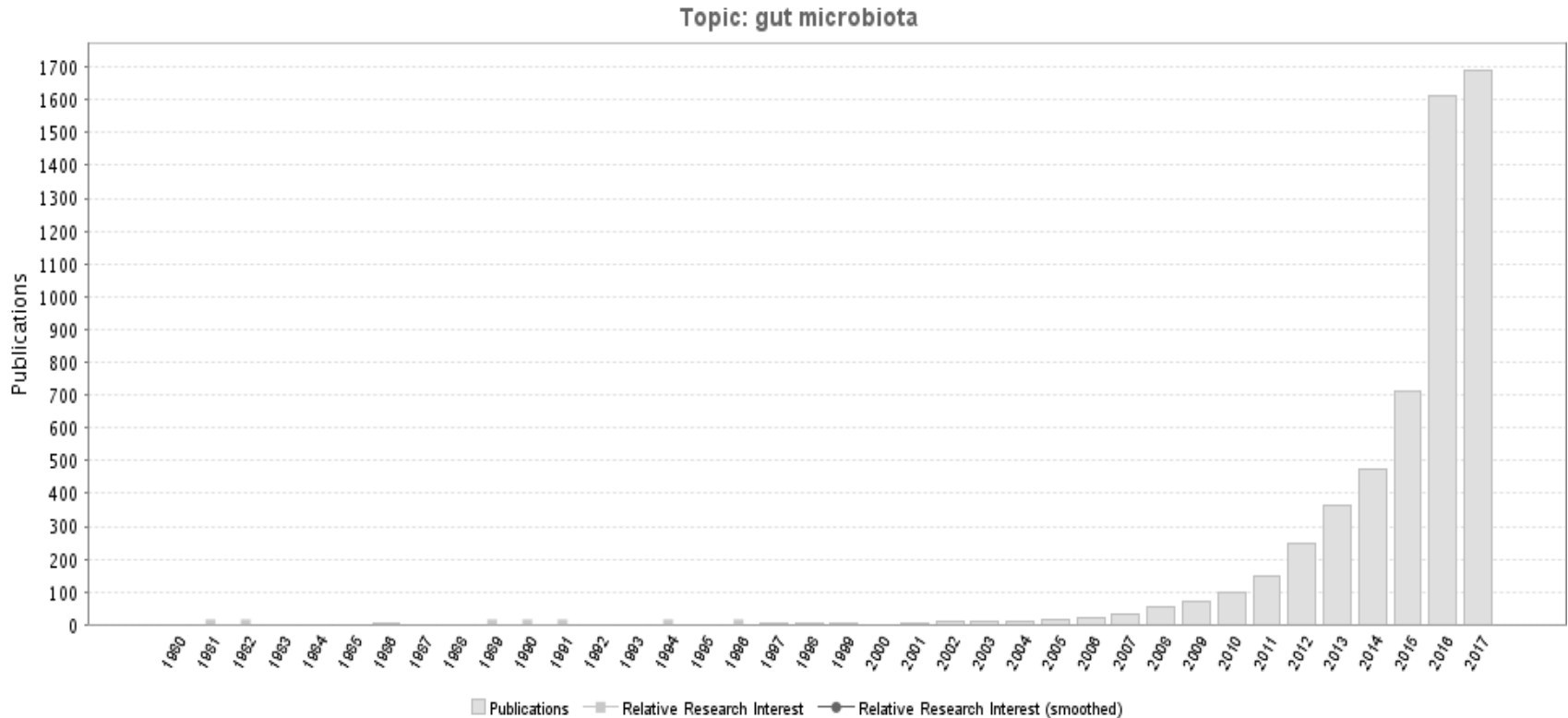
The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease

Susan V. Lynch, Ph.D., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc.

La “Rivoluzione” del Microbiota Umano

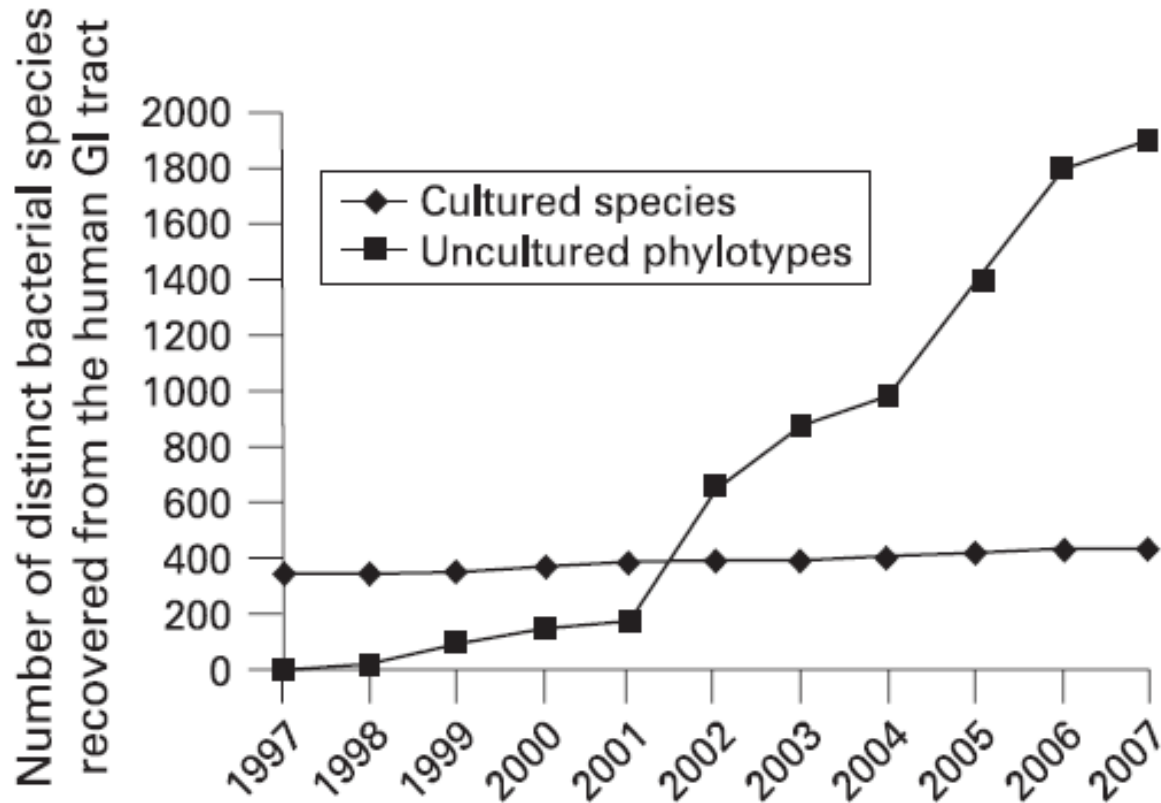
La tradizionale visione antropocentrica del microbiota intestinale come essenzialmente patogeno e minaccia per il sistema immune è stata sostituita dal riconoscimento che esso ha prevalentemente un effetto benefico per la salute umana.

N° di pubblicazioni/anno su Microbiota intestinale, 1980→2017

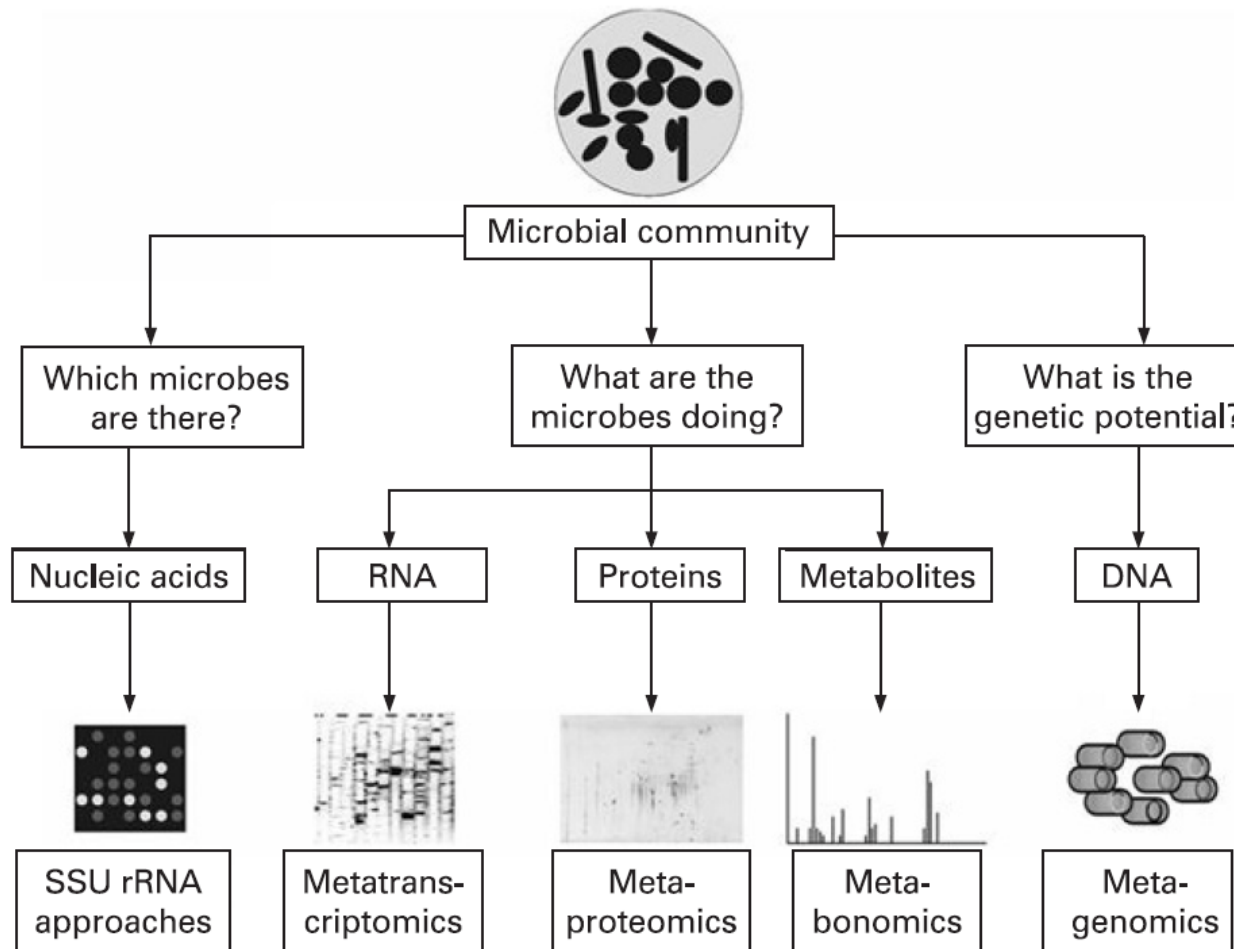


Fonte: GoPubMed, accesso 14/9/17

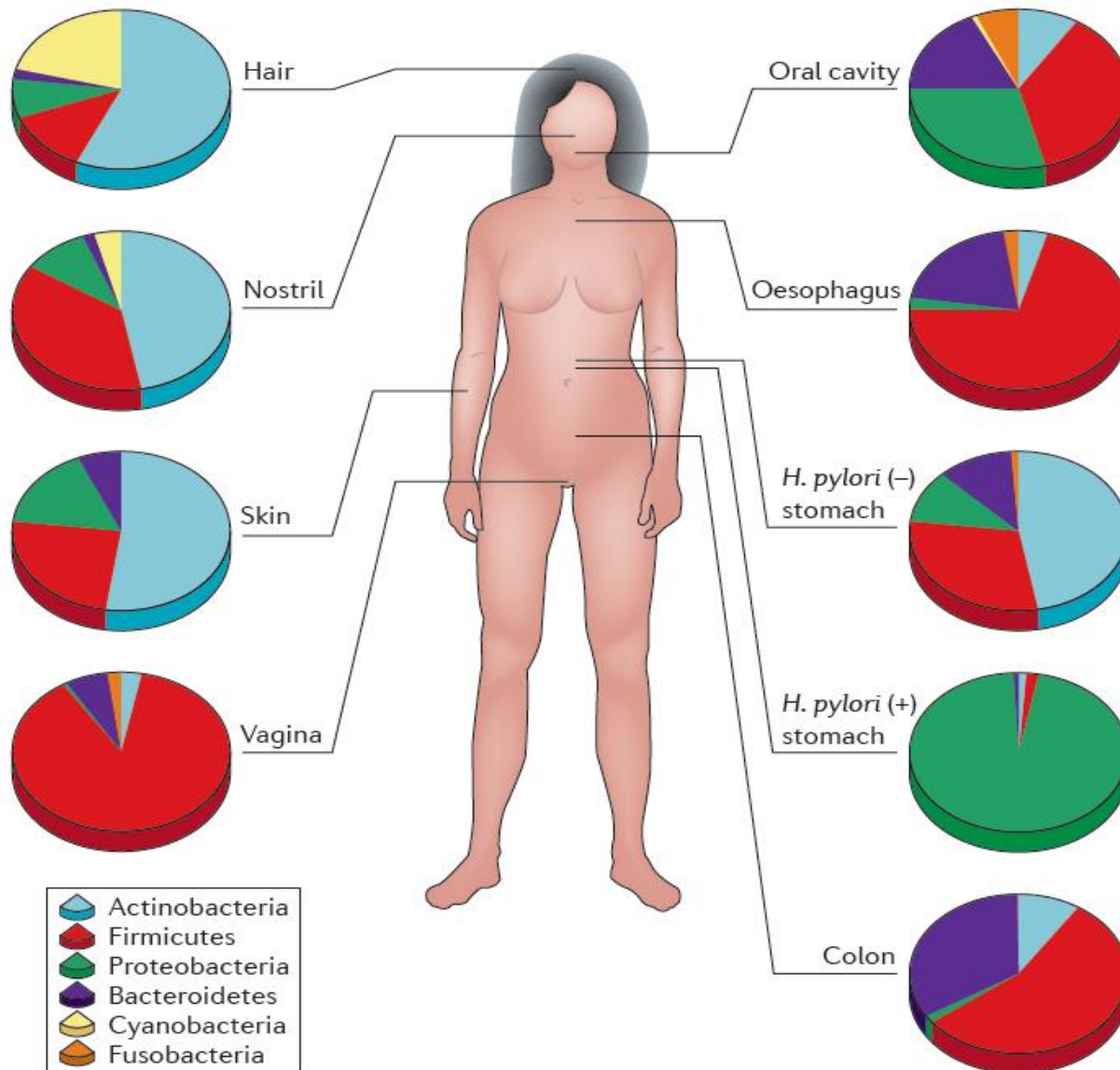
Metodi di identificazione coltura-dipendente vs coltura-indipendente



Oggi la ricerca procede da: ***chi c'è ?*** verso: ***che cosa fa ?*** I vari approcci ***...-omici***



I diversi microbiota umani



Definizione di microbiota umano

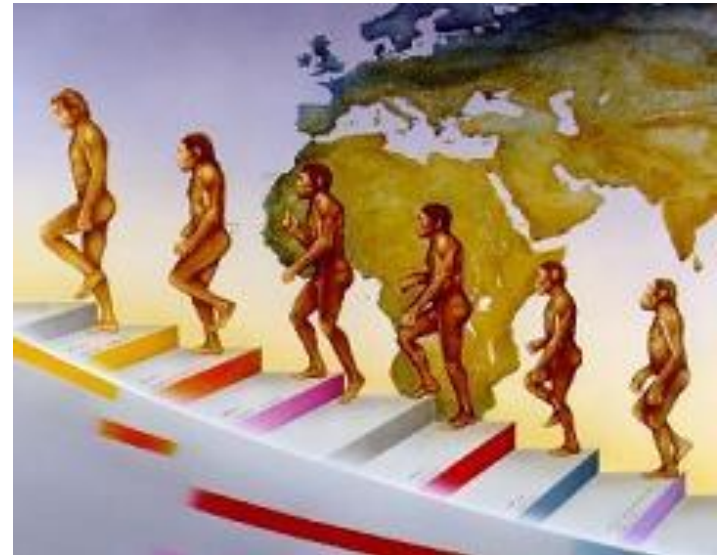
Il microbiota umano è costituito dalla comunità dei microrganismi (e relativi genomi) che colonizzano varie regioni anatomiche dell'organismo, interne o superficiali.

Outline della lettura

1. Mutualismo uomo-microbiota
2. Funzioni del microbiota intestinale
3. Colonizzazione intestinale e influenze ambientali
4. Disbiosi e malattie croniche

Microbiota ed evoluzione di *Homo sapiens*

- I microbi commensali hanno accompagnato l'evoluzione delle specie terrestri a partire da 400 milioni di anni fa.
- Senza questa stretta simbiosi e alleanza probabilmente la specie umana non sarebbe mai esistita.
- In nessun area della biologia umana i concetti stanno cambiando più rapidamente.



Mutualismo tra esseri umani e microbiota intestinale

THE INNER TUBE OF LIFE

REVIEW

SPECIAL SECTION

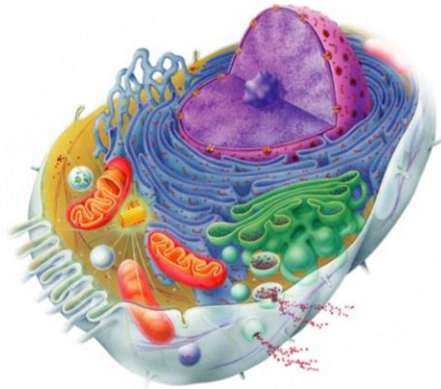
Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine

Fredrik Bäckhed,* Ruth E. Ley,* Justin L. Sonnenburg, Daniel A. Peterson, Jeffrey I. Gordon†

“Il microbiota intestinale (MI) rappresenta un bioreattore anaerobico programmato con un enorme popolazione di batteri, dominata da relativamente poche divisioni (*phyla*) ma molto diverse a livello di specie/ceppo. Questo microbiota e il suo genoma (microbioma) ci forniscono capacità metaboliche e genetiche che nel corso dell’evoluzione si sono disattivate, tra le quali la capacità di estrarre calorie da alimenti non direttamente digeribili per *Homo sapiens*. Studi recenti ci hanno rivelato che il MI si è evoluto in parallelo a noi e come esso sia in grado di modificare e complementare la nostra biologia in modo reciprocamente favorevole.”

Bäckhed et al, *Science* 2005;307:1915

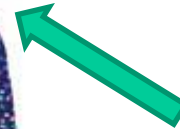
Cellule umane (eucariotiche) + Microbiota (procariotiche) = Superorganismo



Cellule
eucariotiche
 10^{13}



Cellule
procariotiche
 10^{14}



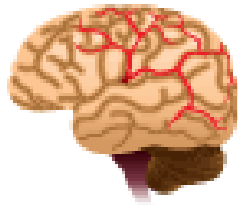
Organi del nostro corpo a confronto

Cuore



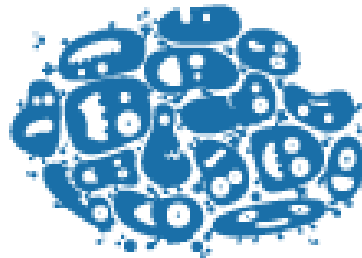
360 g

Cervello



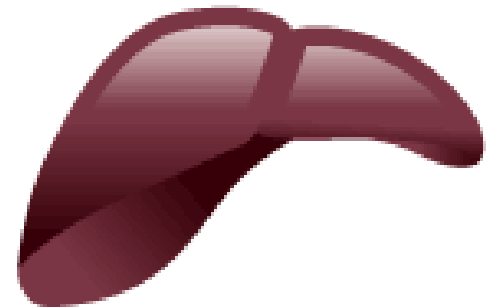
1360 g

Microbiota



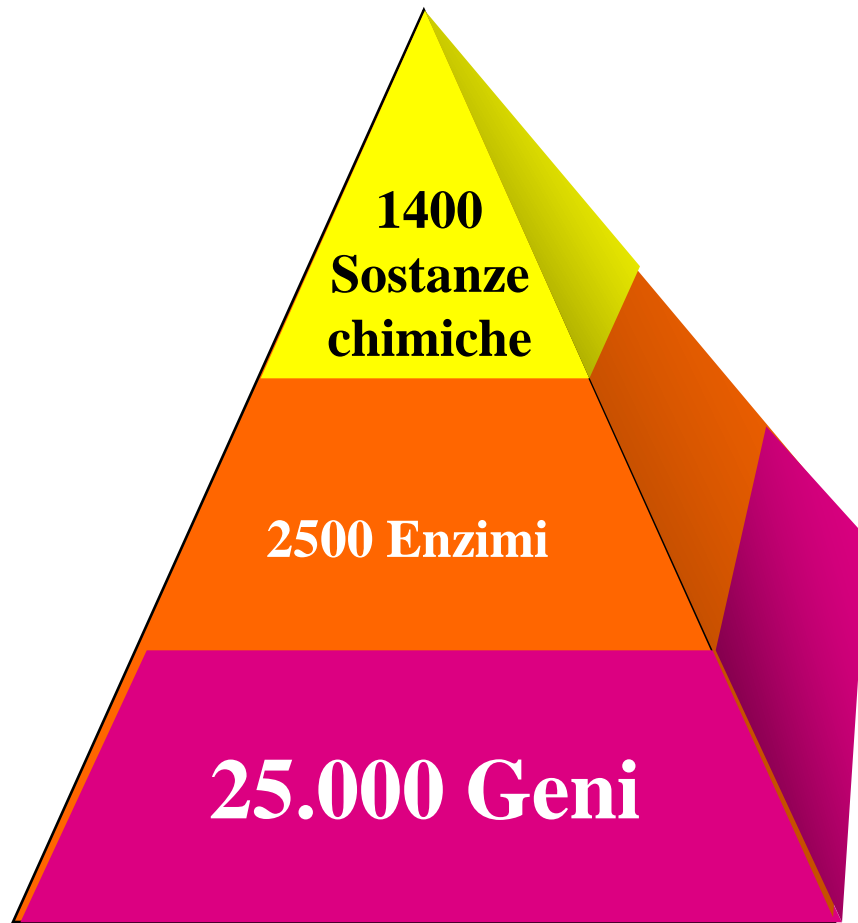
1600 g

Fegato



1800 g

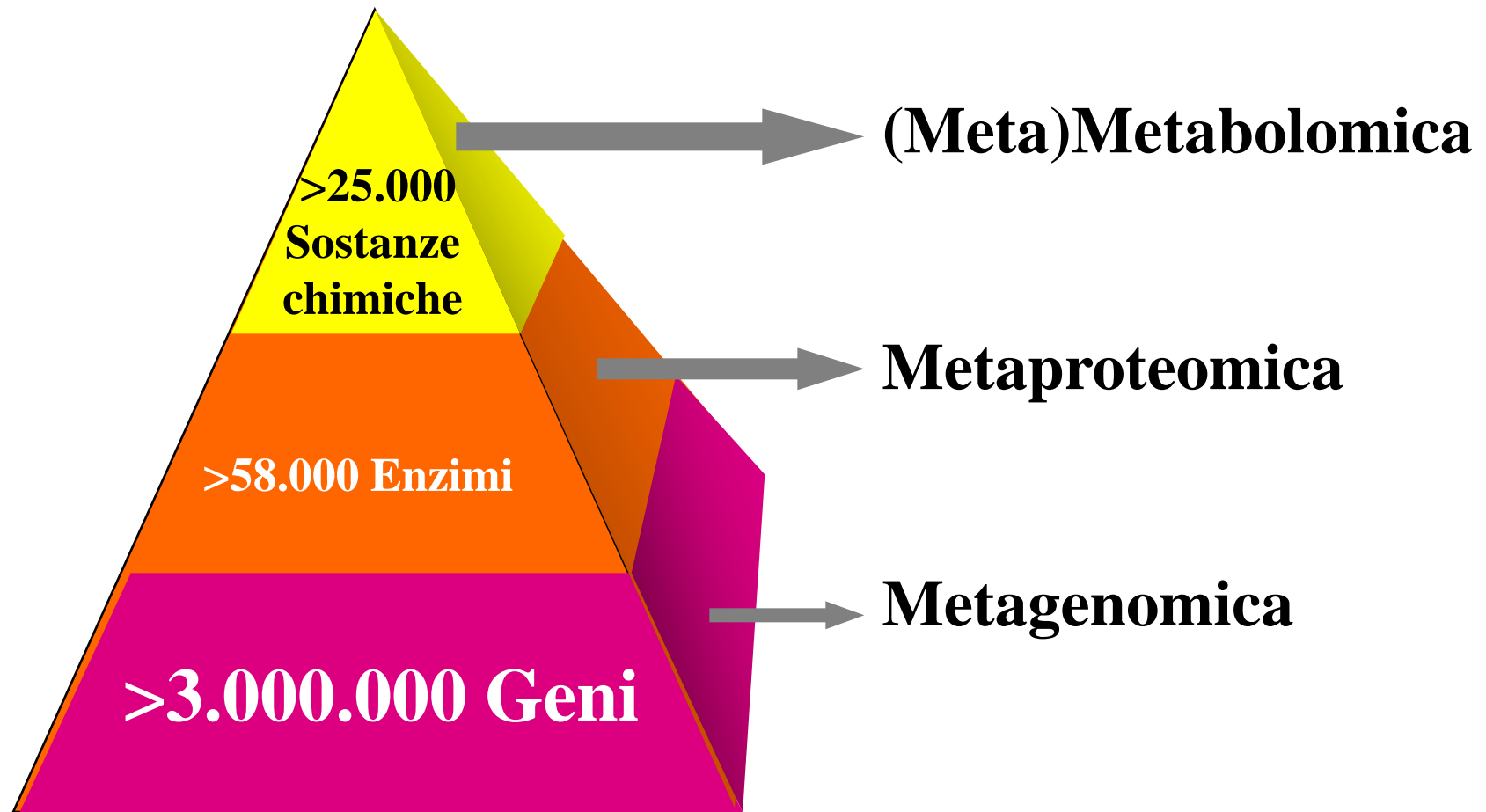
Piramide della vita: il corpo umano



Kau et al, Nature 2011

Qin et al, Nature 2011

Piramide della vita: il microbiota umano



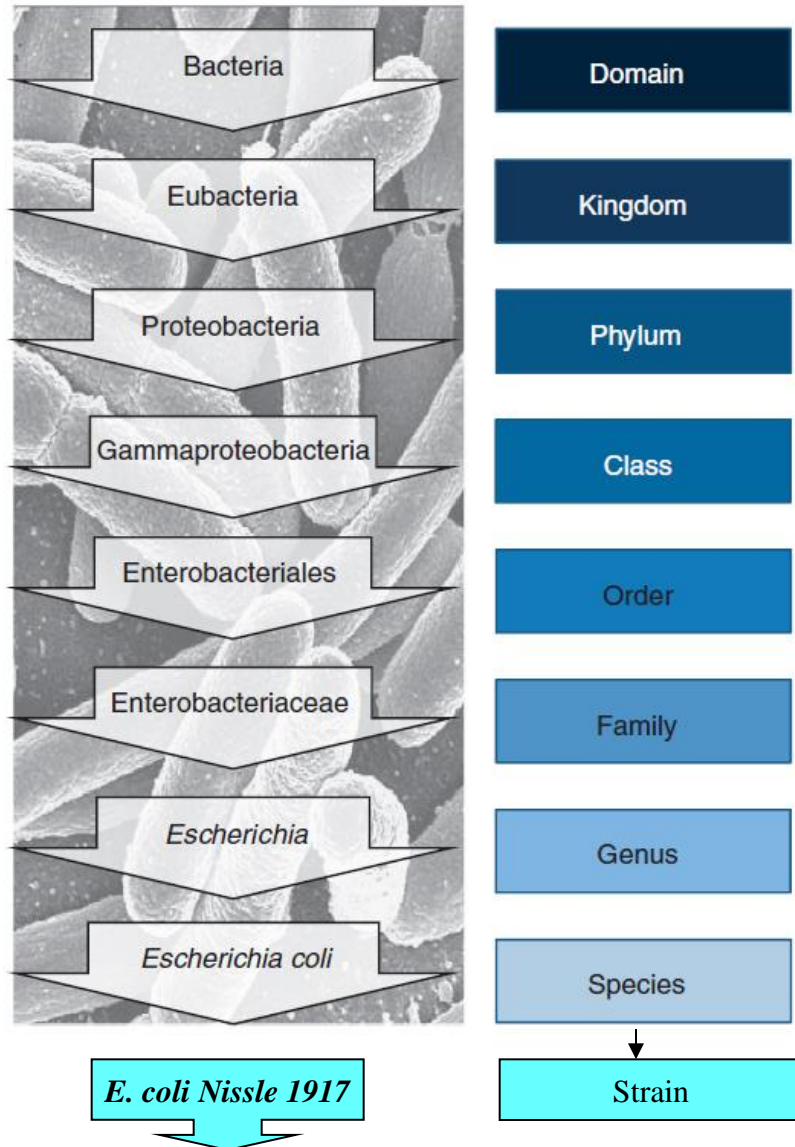
Kau et al, Nature 2011

Qin et al, Nature 2011

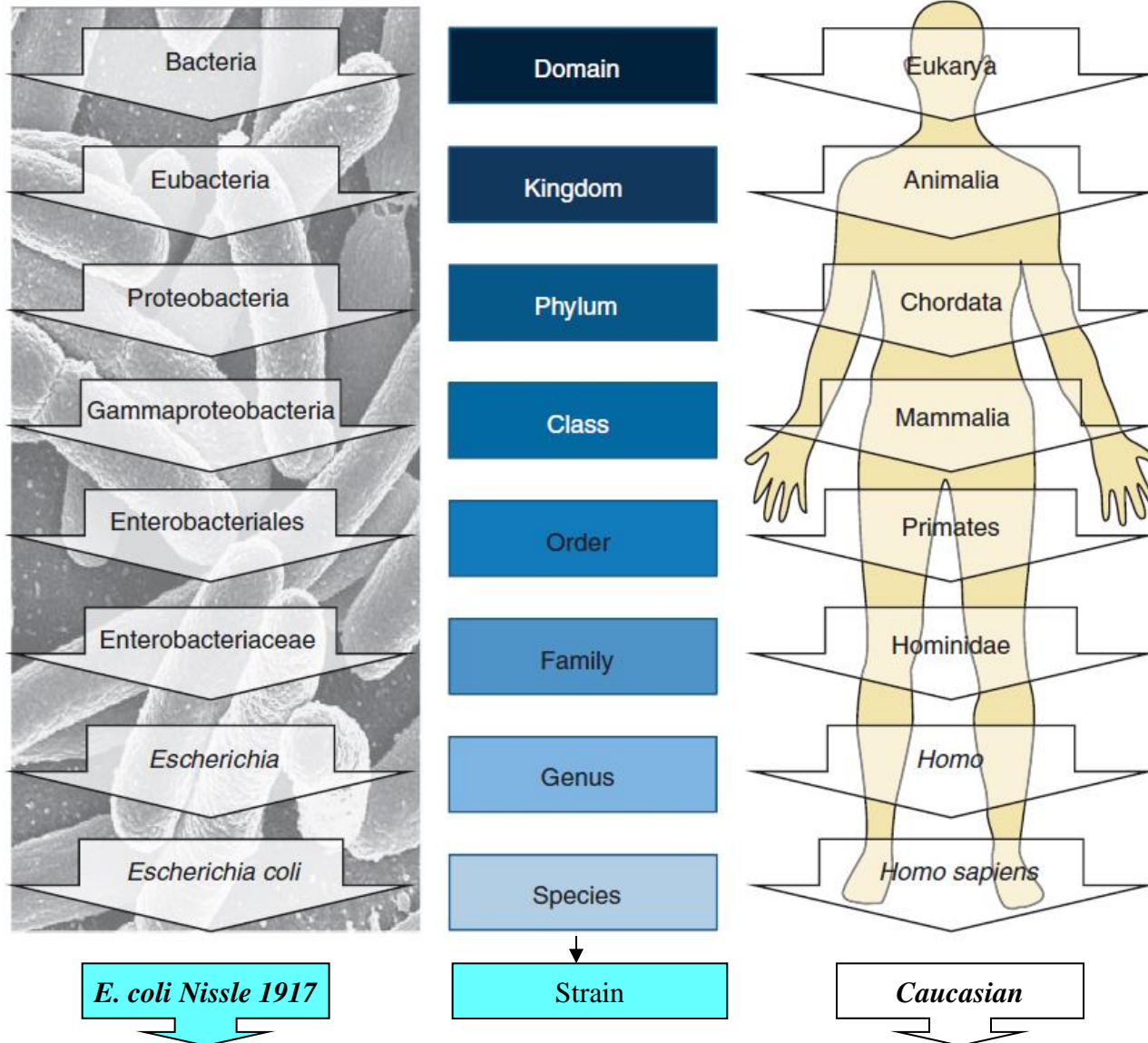
Microbiota umano: solo batteri ?

- Virus
- Batteriofagi
- **Batteri**
- Archea
- Protozoi
- Elminti
- Lieviti

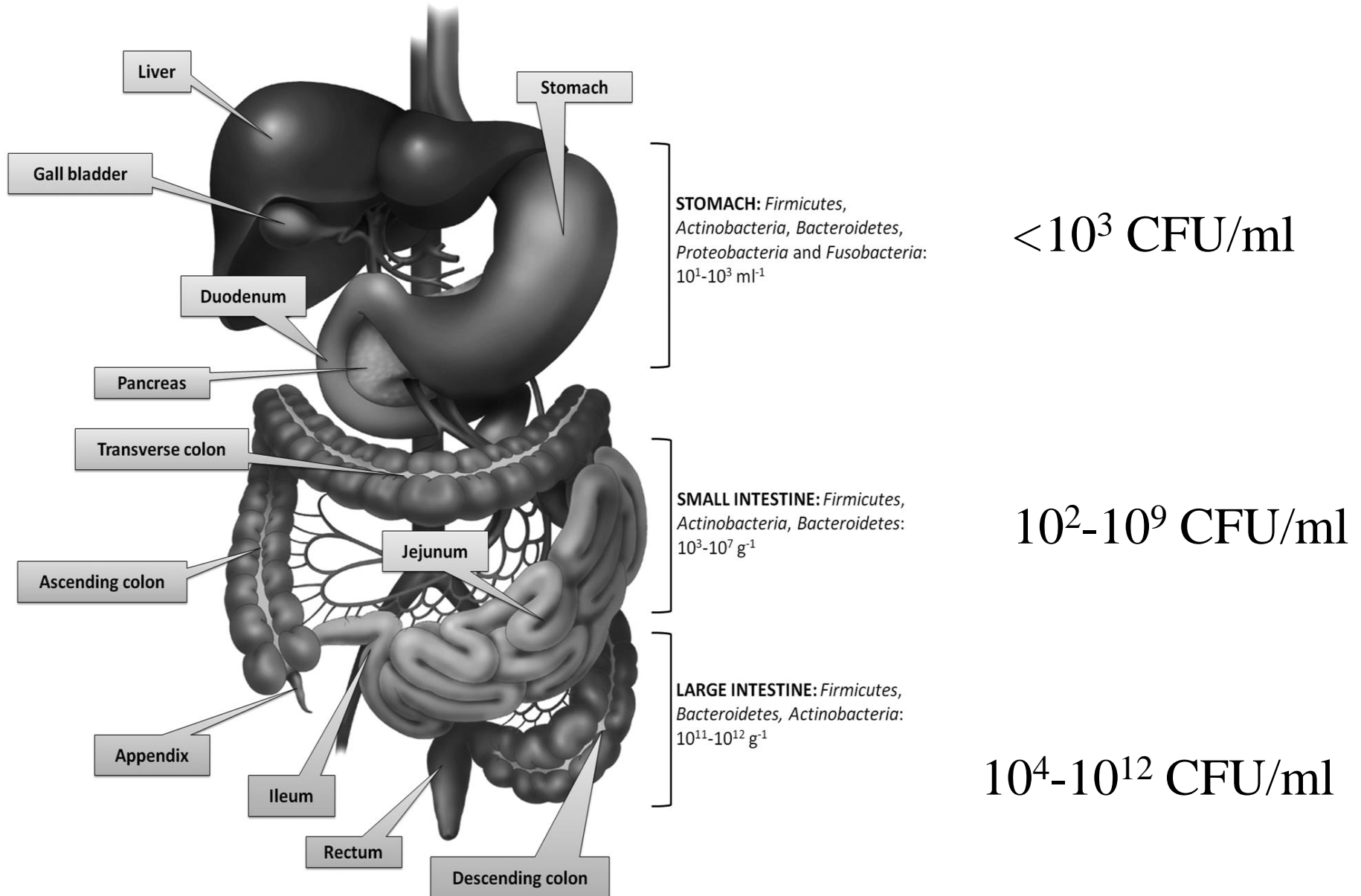
Tassonomia: *E. coli* vs *Homo sapiens*



Tassonomia: *E. coli* vs *Homo sapiens*

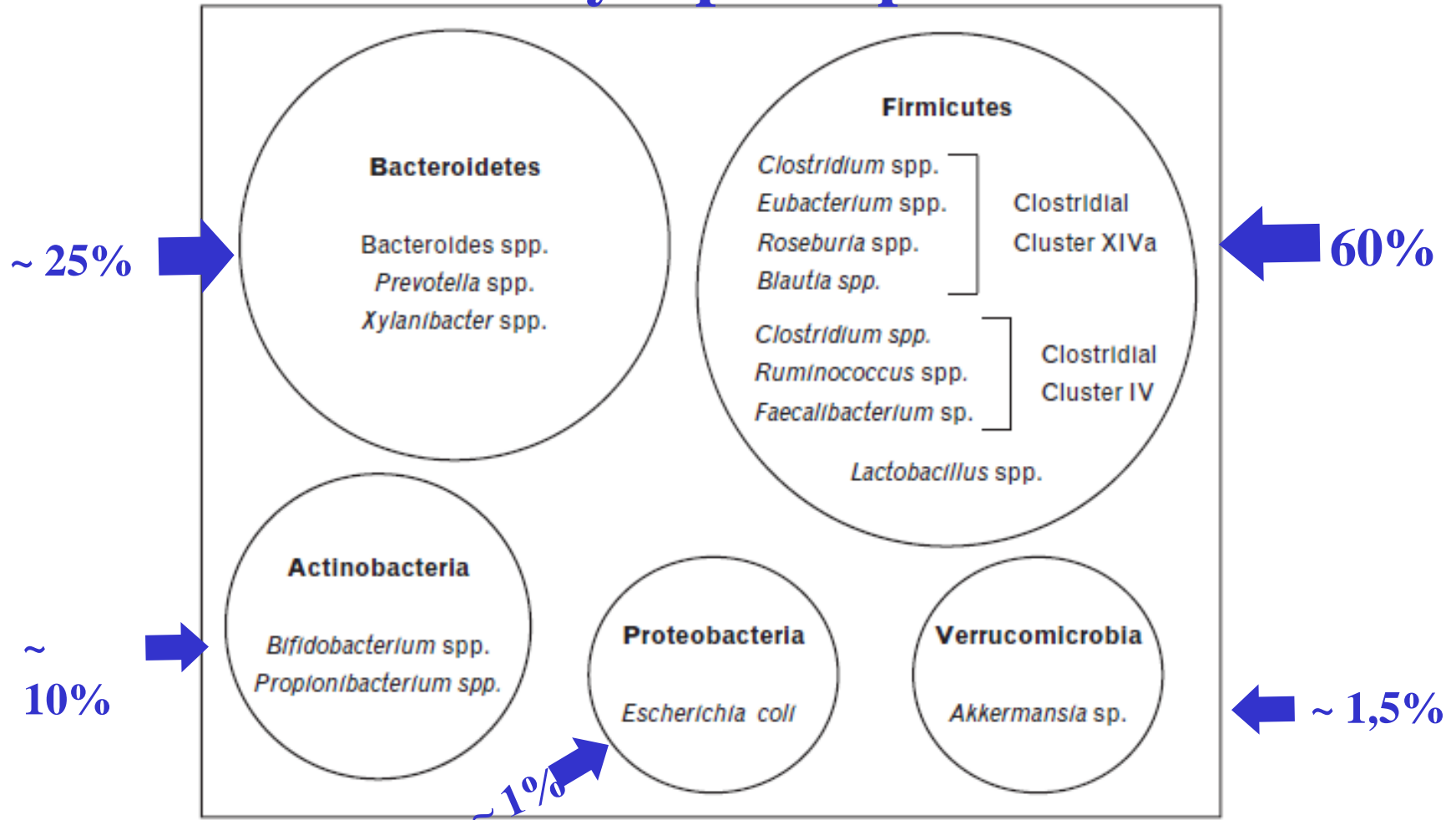


Distribuzione qualitativa e quantitativa del microbiota intestinale umano

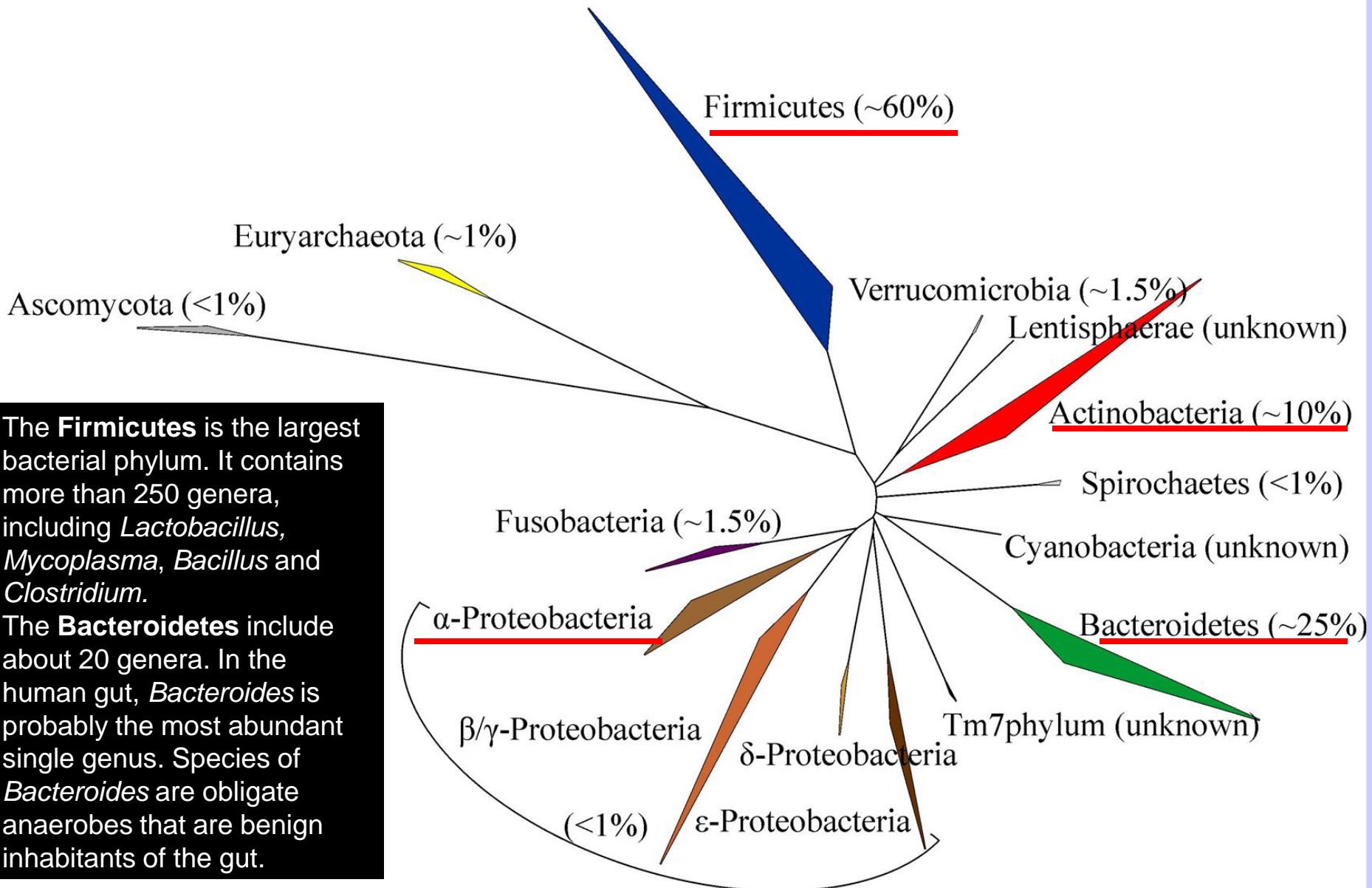


Il microbiota intestinale adulto umano

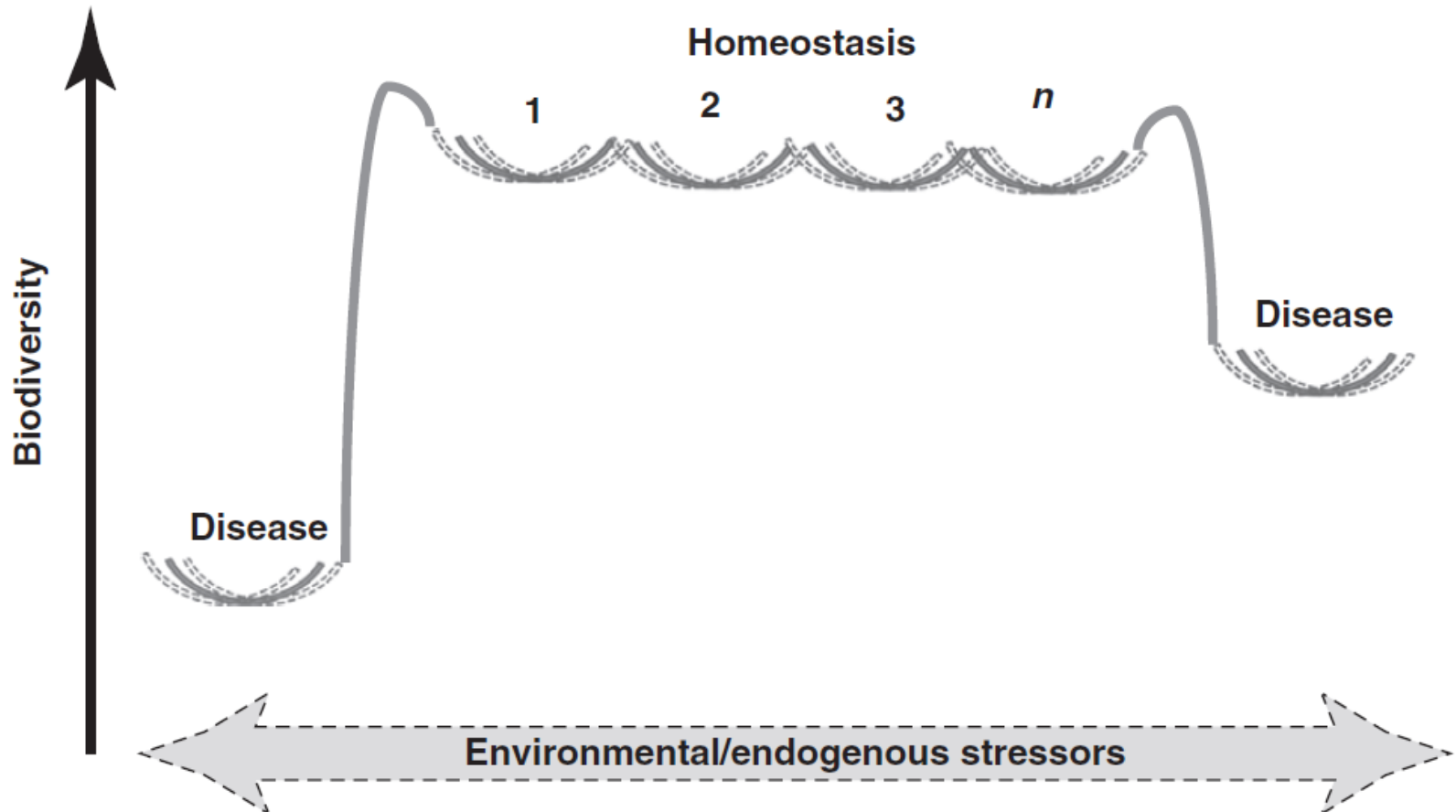
Phyla principali



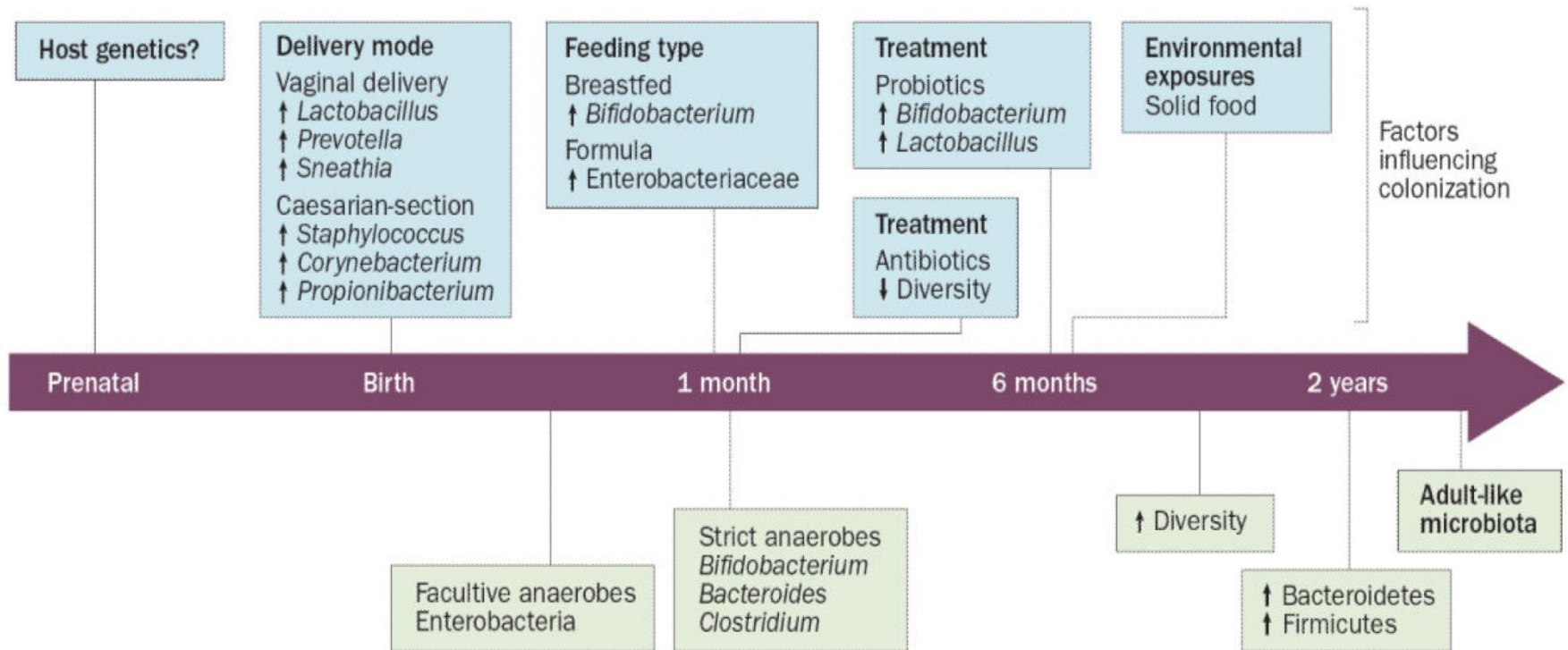
Il microbiota intestinale umano



Il MI è un sistema dinamico che fornisce una veloce risposta adattativa ambientale



Sviluppo del Microbiota Intestinale nei primi due anni di vita



Alla nascita il corpo umano è sterile (\pm)

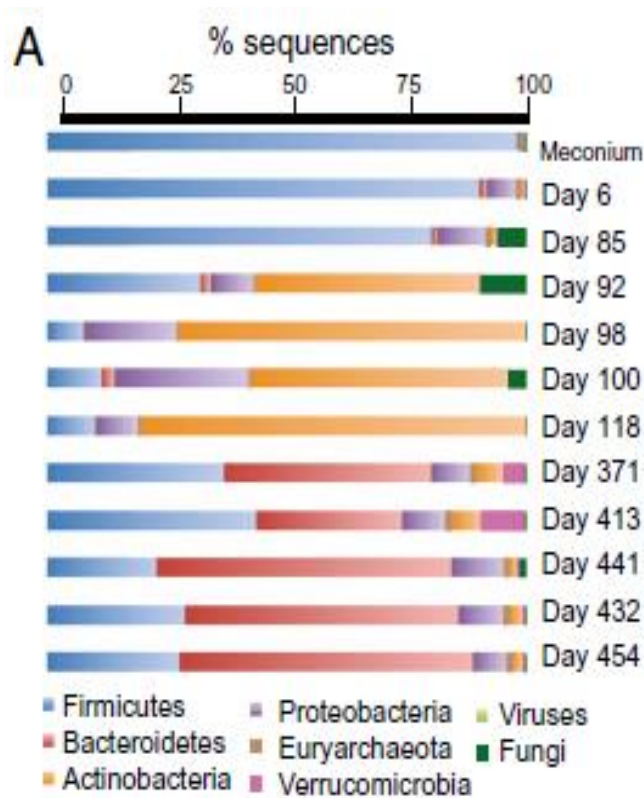
Microbiota vaginale (madre)

Microbiota fecale (madre)

Microbiota cutaneo
(madre/padre/parenti/baby
sitter)

Dieta

Ambiente



**CORE microbiota
(8-36 mesi)**

Conseguenze sul microbiota del tipo di parto

Vaginal Delivery



vs.

Cesarean Delivery



Introduced to Vaginal Microbes: Lactobacillus

Introduced to Skin Flora: Staphylococcus

Normal Introduction of Gut Microbes

Abnormal Microbial Introduction

Normal Development of the Immune System
•Production of specific cytokines for proper immune system development

Disrupted Intestinal Microbial Colonization
•Increase risk for Atopic Diseases, Asthma, Allergic Rhinitis, and Celiac Disease
•Association: Delayed Onset of Lactation
•Lack Breast Milk Support for Gut Flora

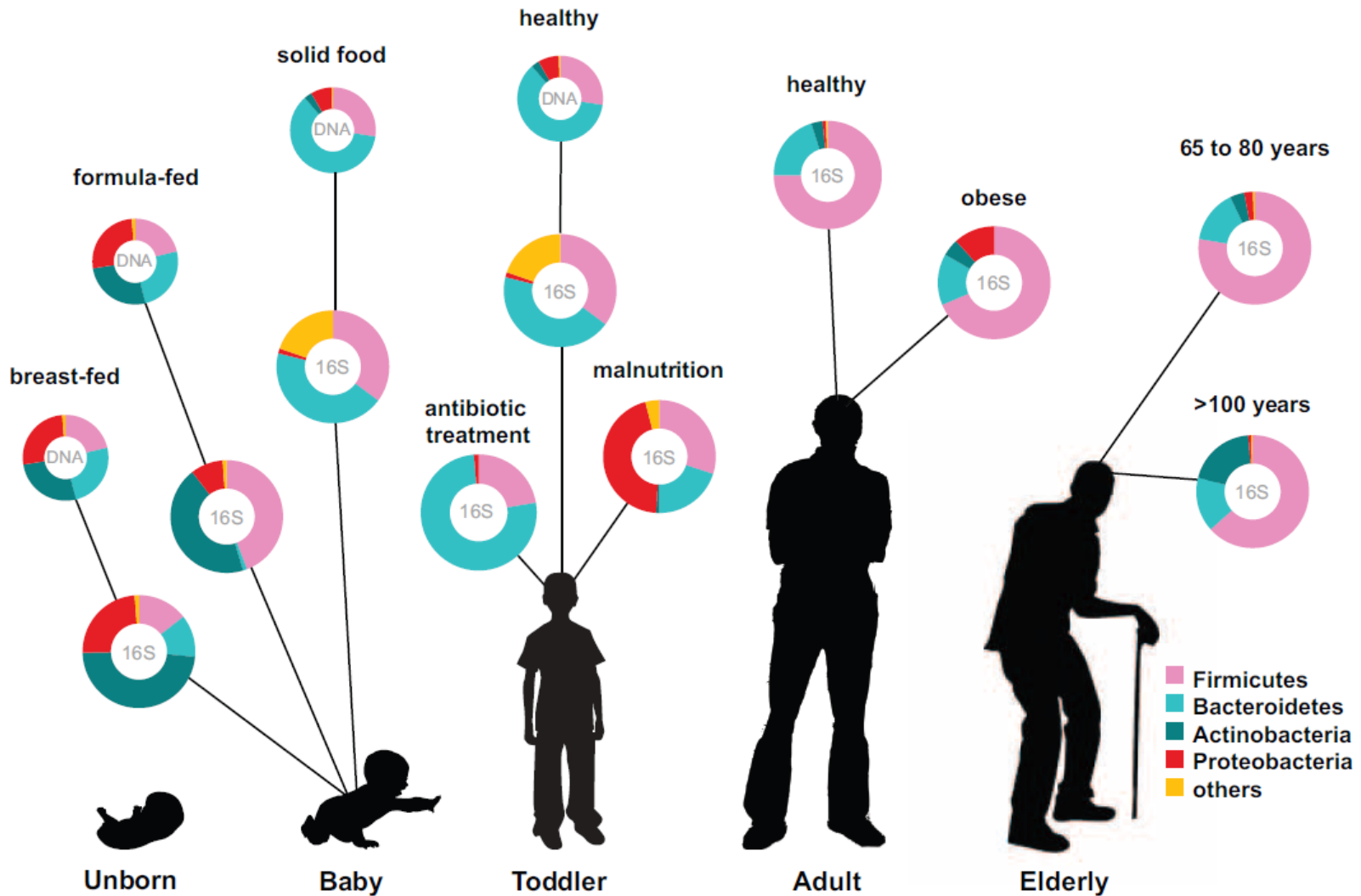
Le prime specie batteriche del neonato sono anaerobi facoltativi, come Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus e Enterobacter.

Queste specie creano un **ambiente anaerobico** che promuove la crescita di anaerobi obbligati, come Bifidobatteri, Bacteroides, Clostridium e Eubacterium

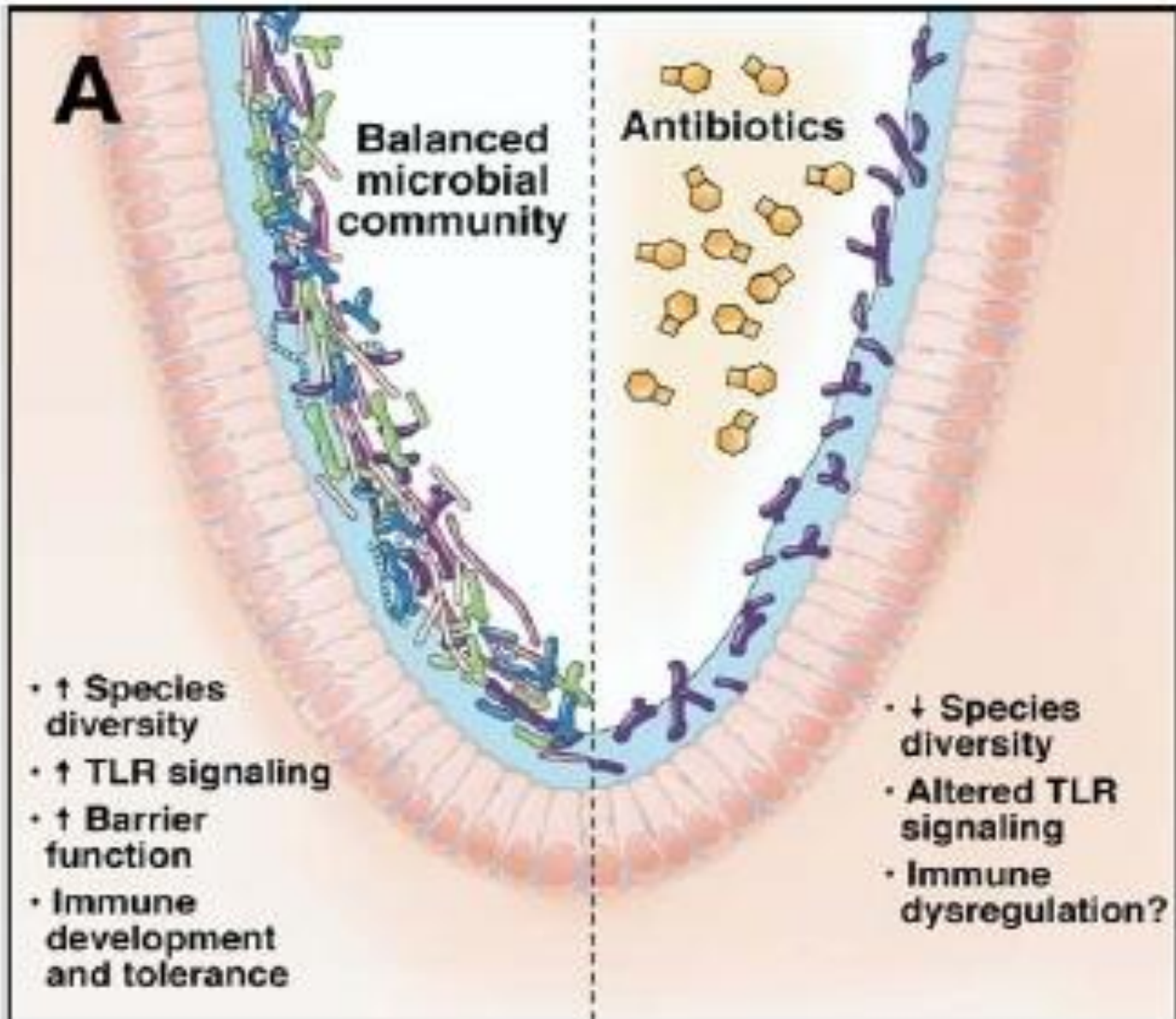
Ridotta diversità e ritardata colonizzazione da parte dei Bifidobatteri

Richardson, 2013

Cambiamenti temporali nella composizione del microbiota



Un fattore perturbante: gli antibiotici



Le prime 8 prescrizioni di farmaci in pediatria (USA, 2010)

Prescription	Pediatric Patients (M)
• Amoxicillin	18 292 768
• Azithromycin	10 171 046
Albuterol	7 343 063
• Amoxicillin/clavulanate	4 454 926
• Cefdinir	4 308 857
• Cephalexin	4 009 275
Fluticasone	3 144 844
Prednisolone sodium phosphate	2 932 124

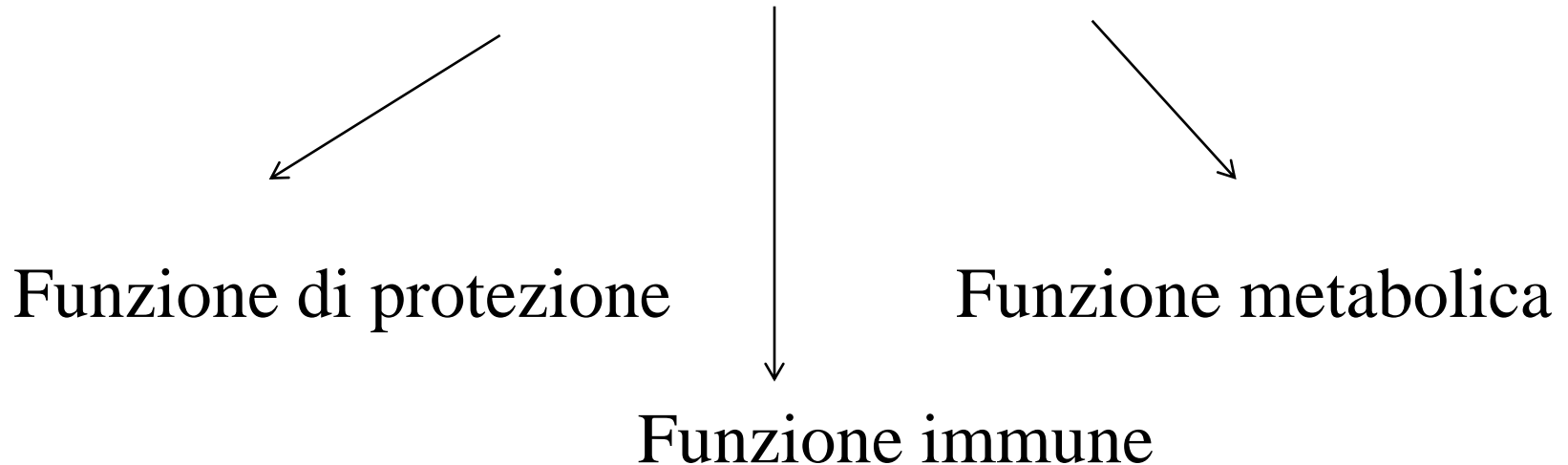
Age: 0-17 years

Criteria: Unique patients

Source: Retail pharmacies

Funzioni principali del microbiota intestinale

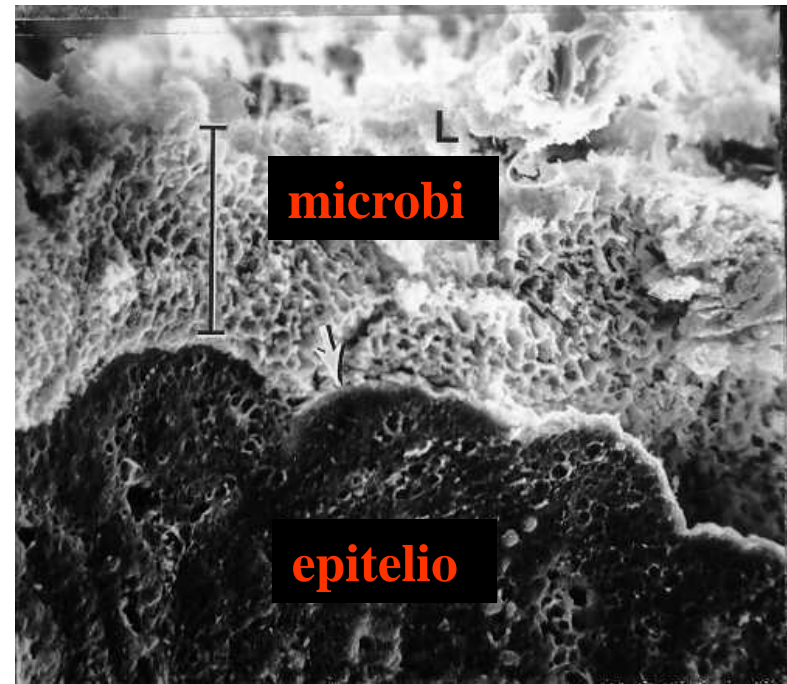
Microbiota Intestinale



Il microbiota intestinale favorisce la funzione di barriera intestinale

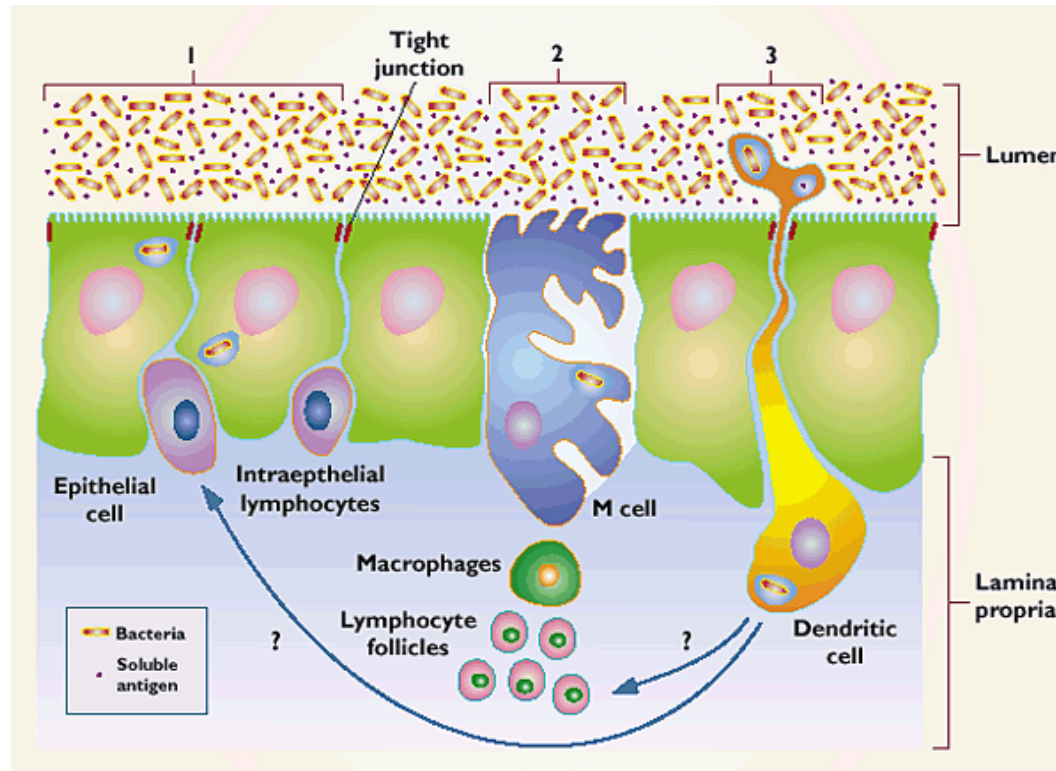
Il microbiota costituisce la prima linea di difesa dai patogeni

- Produzione di specifiche sostanze proteiche, ad es. batteriocine
- Meccanismi di competizione per i siti di adesione epiteliali e per i nutrienti disponibili

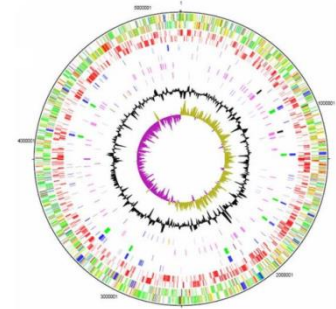


Funzione immune: interazione con il sistema immune

- Rinforzo della immunità innata e modulazione dell'infiammazione attraverso regolazione attività *linfociti e macrofagi, cellule M e cellule dendritiche, e produzione IgA*



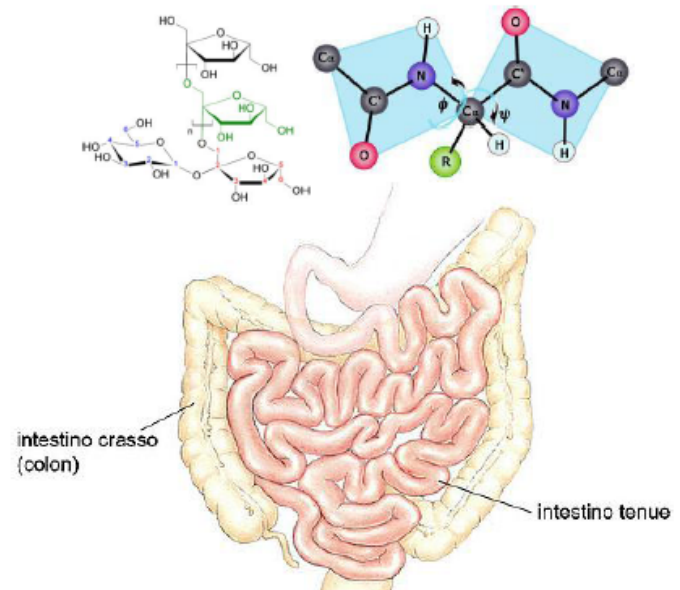
Potenzialità metabolica del microbiota intestinale



- Fermentazione saccarolitica e proteolitica
- Conversione dei componenti della dieta
- Conversione dei xenobiotici
 - Deconiugazione dei metaboliti prodotti dal fegato e dagli enterociti e/o
 - Riduzione, idrolisi, degradazione, anche ossidativa
- Detossificazione

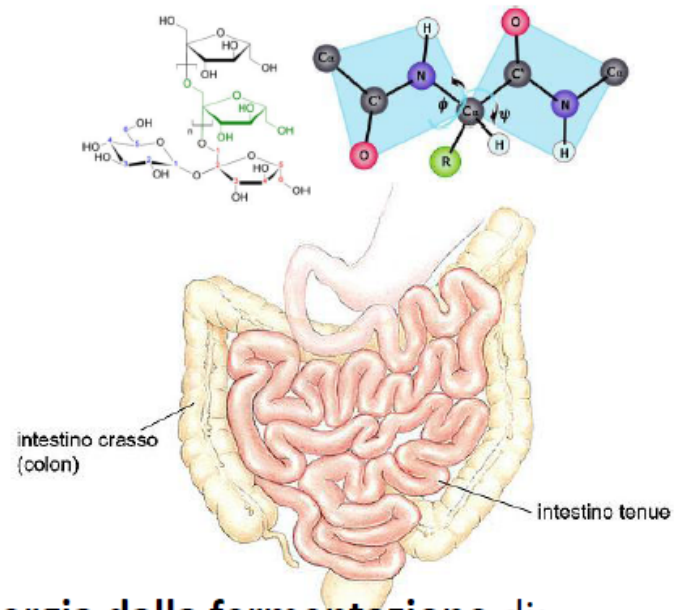
La biochimica dell'intestino: i principali pathway metabolici nel colon

Le fonti di **carbonio** e di **azoto** disponibili nel colon, che la microflora si è adattata ad utilizzare, sono costituite dai **carboidrati** e **dalle proteine che sfuggono all'idrolisi** da parte degli enzimi digestivi dell'ospite e **raggiungono il colon senza che ne avvenga l'assorbimento durante il transito nell'intestino tenue.**



La biochimica dell'intestino: i principali pathway metabolici nel colon

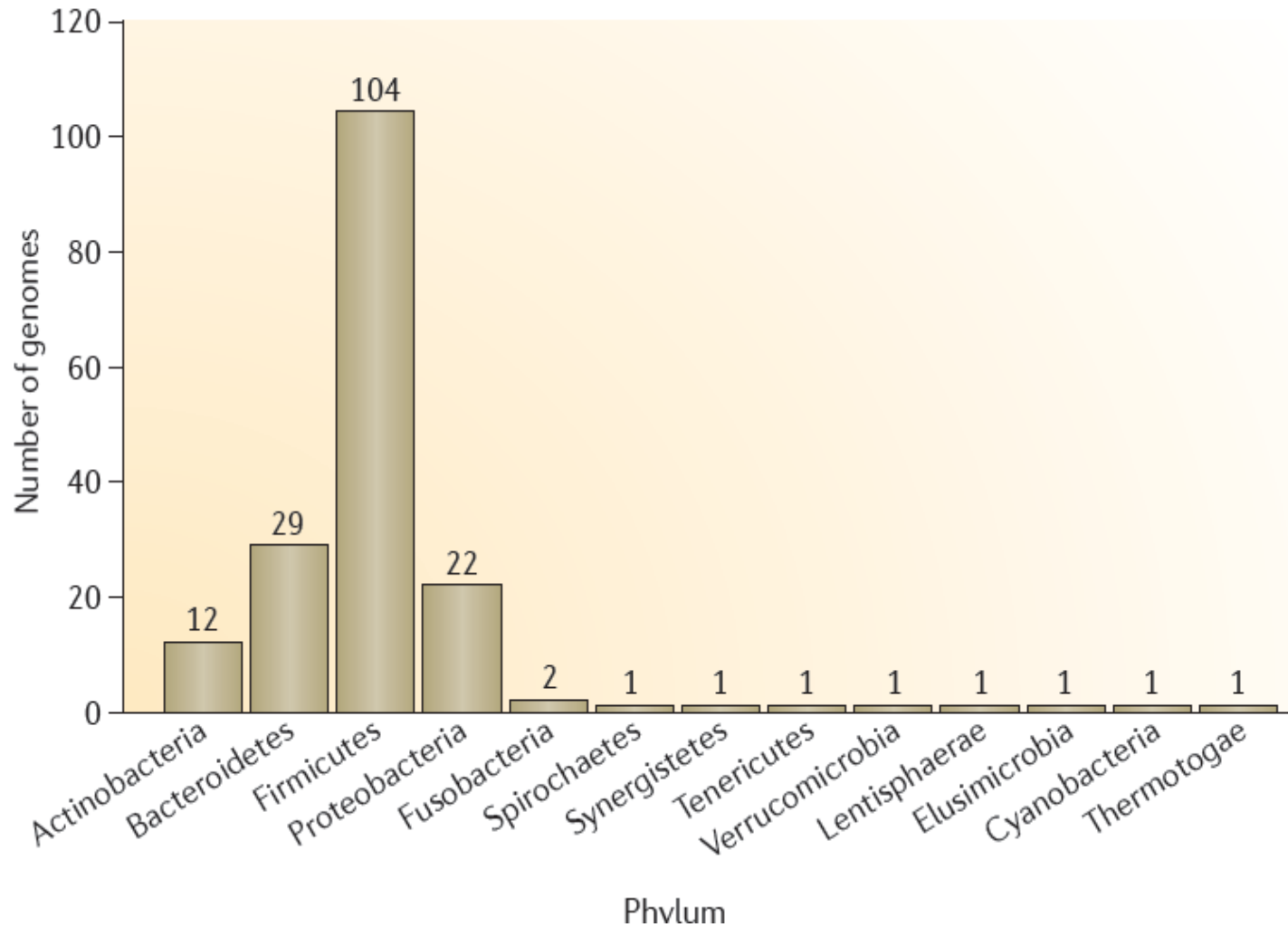
Le fonti di **carbonio** e di **azoto** disponibili nel colon, che la microflora si è adattata ad utilizzare, sono costituite dai **carboidrati** e **dalle proteine che sfuggono all'idrolisi** da parte degli enzimi digestivi dell'ospite e **raggiungono il colon senza che ne avvenga l'assorbimento durante il transito nell'intestino tenue.**



I principali gruppi microbici intestinali **ricavano energia dalla fermentazione di:**

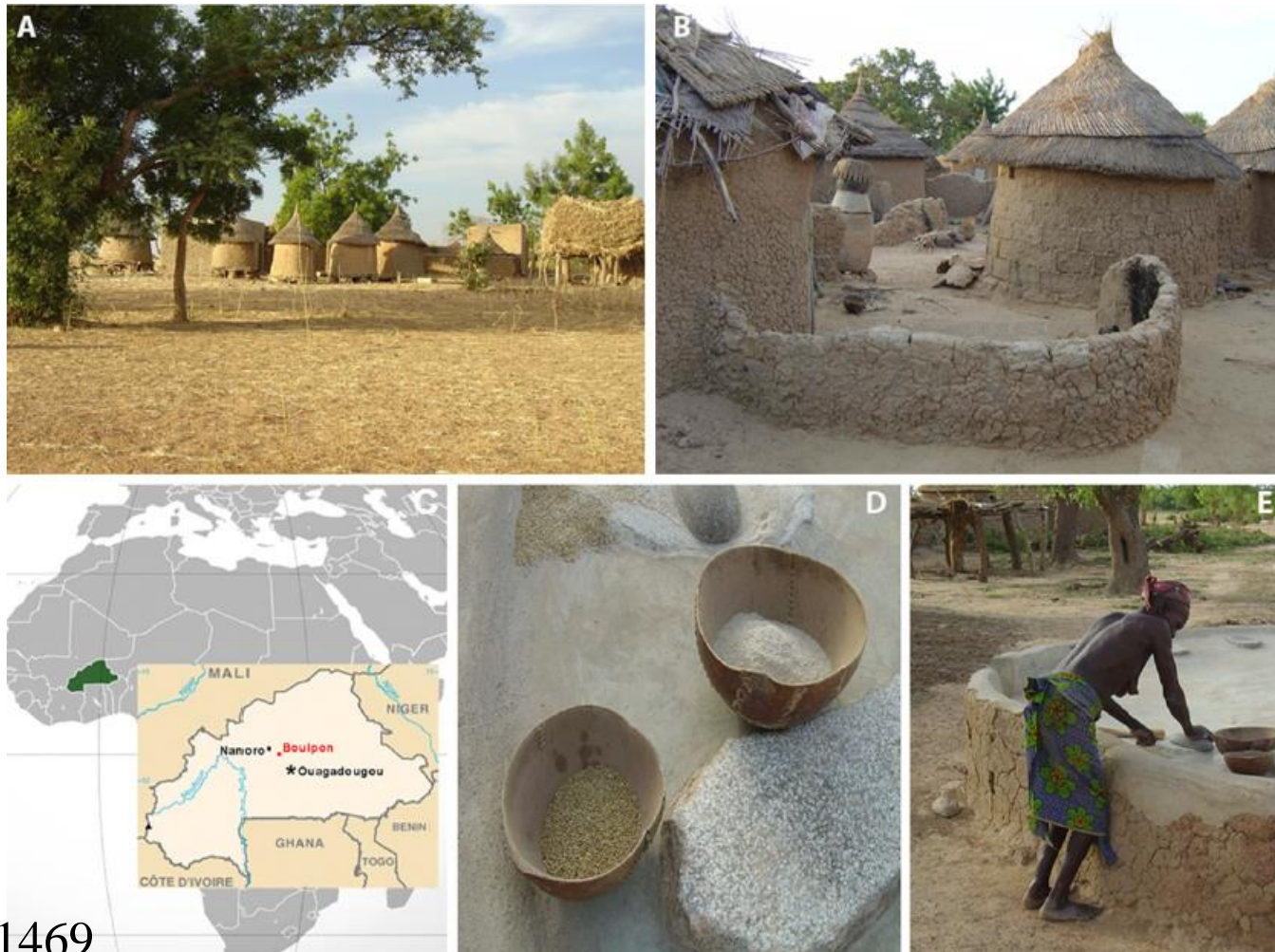
- carboidrati (**metabolismo saccarolitico**)
- proteine (**metabolismo proteolitico**).

Varietà di geni del microbiota che codificano enzimi attivi sui carboidrati complessi

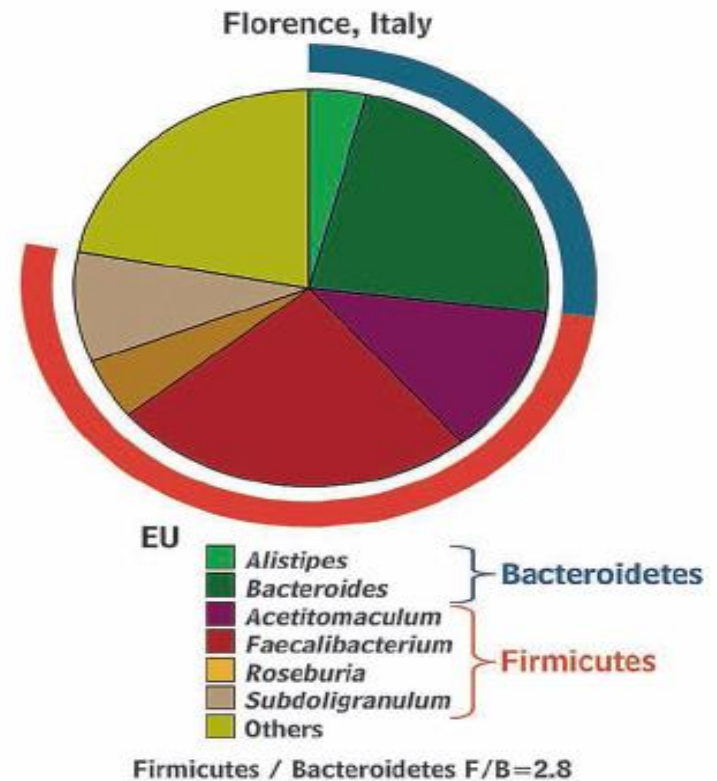
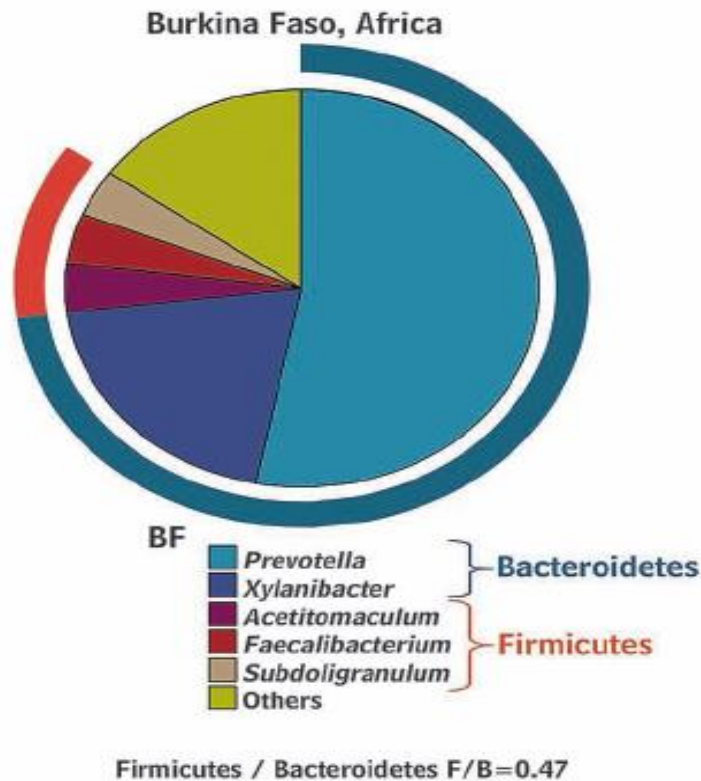


Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa

Carlotta De Filippo^a, Duccio Cavalieri^a, Monica Di Paola^b, Matteo Ramazzotti^c, Jean Baptiste Poulet^d, Sebastien Massart^d, Silvia Collini^b, Giuseppe Pieraccini^e, and Paolo Lionetti^{b,1}

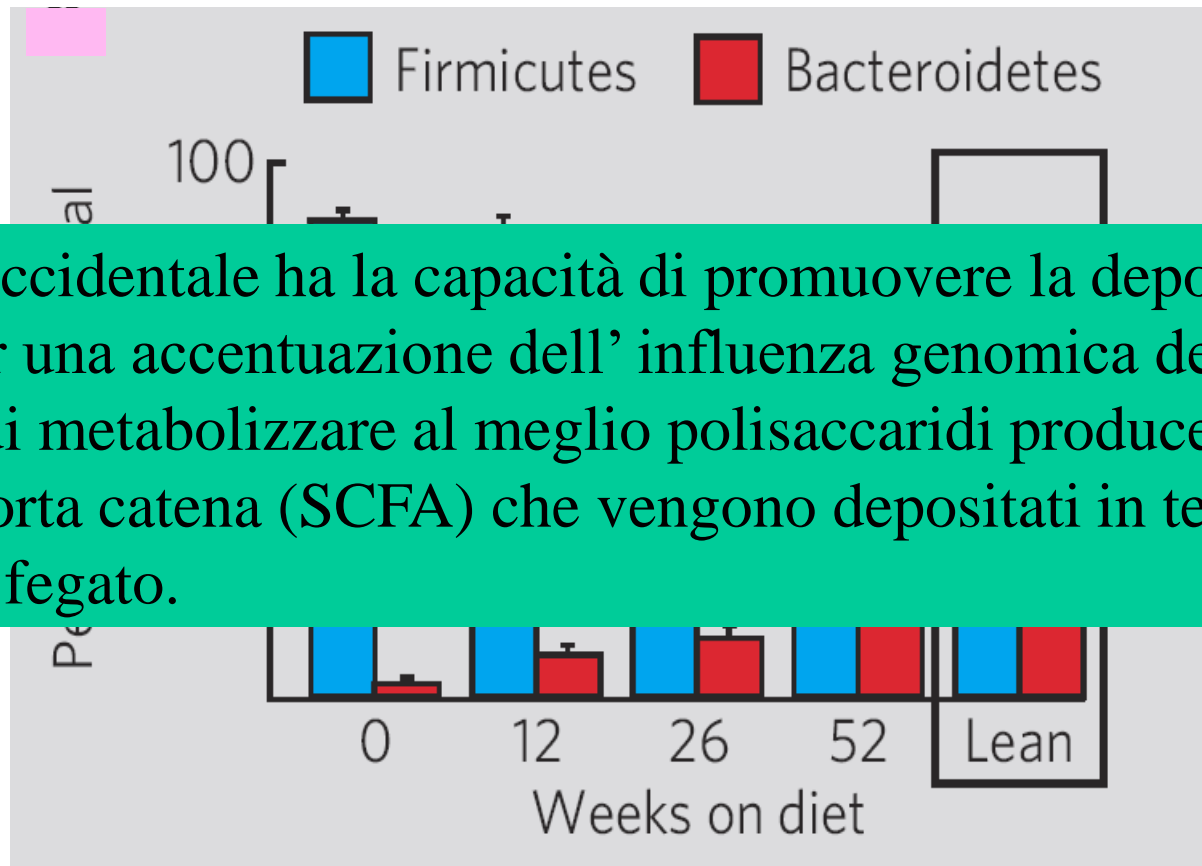


Differente composizione del microbiota intestinale in bambini con diete diverse



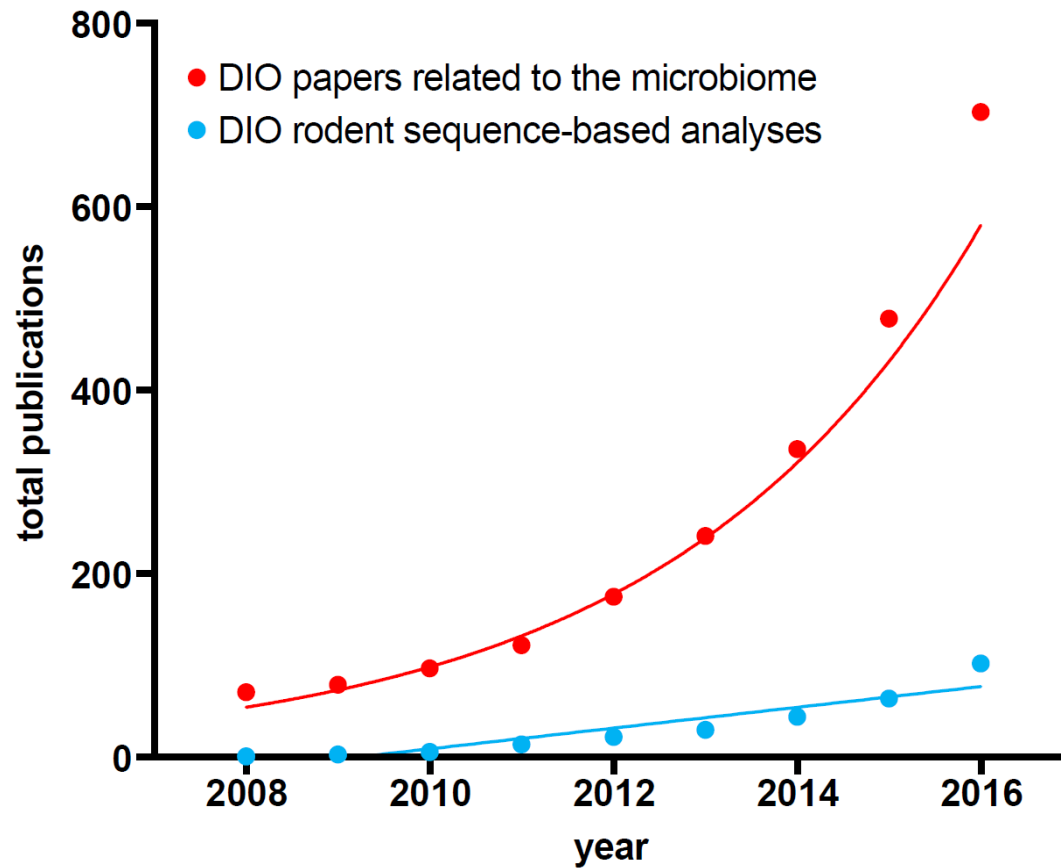
	kcal	Prot. (g)	Grassi (g)	Totale Carb.	Fibre solubili
BF	996	40	31	149	14
EU	1512	67	74	290	8

Effetti della dieta in soggetti obesi sul rapporto Firmicutes/Bacteroidetes

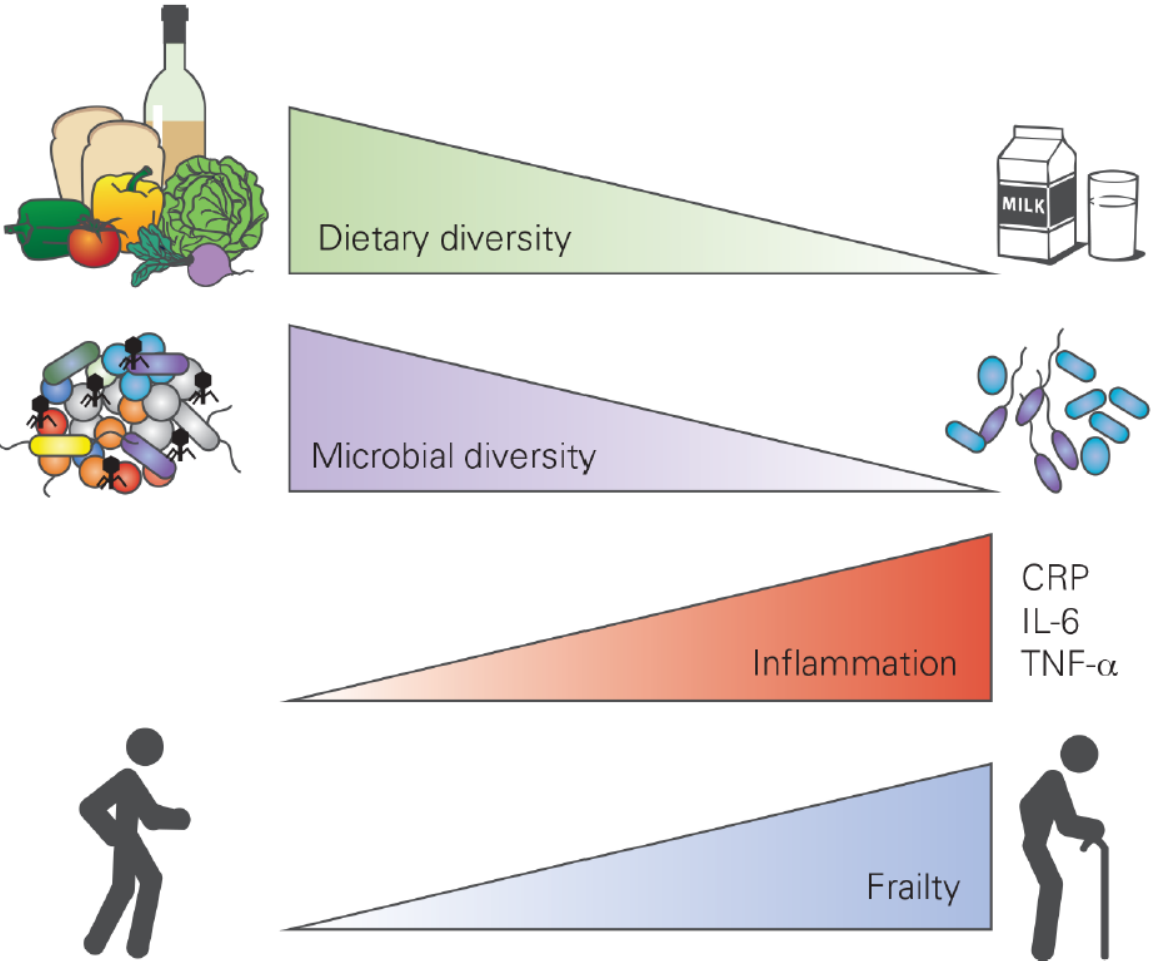


La dieta occidentale ha la capacità di promuovere la deposizione di grasso per una accentuazione dell'influenza genomica dei firmicutes in grado di metabolizzare al meglio polisaccaridi producendo acidi grassi a corta catena (SCFA) che vengono depositati in tessuto adiposo e fegato.

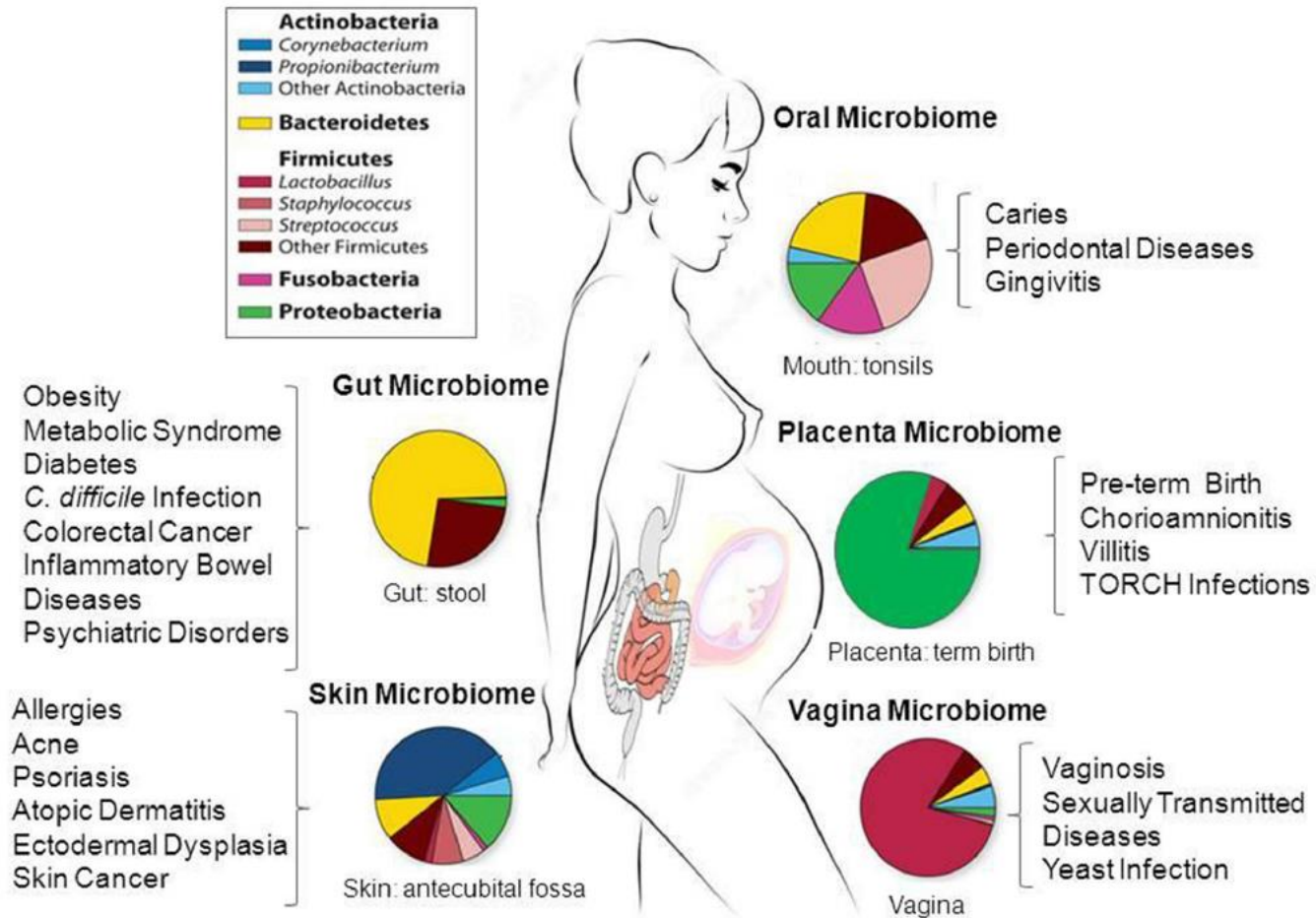
Lavori pubblicati su Diet-Induced Obesity (DIO) e Microbiota dal 2008



Correlazione tra alimentazione, biodiversità del microbiota, infiammazione e benessere



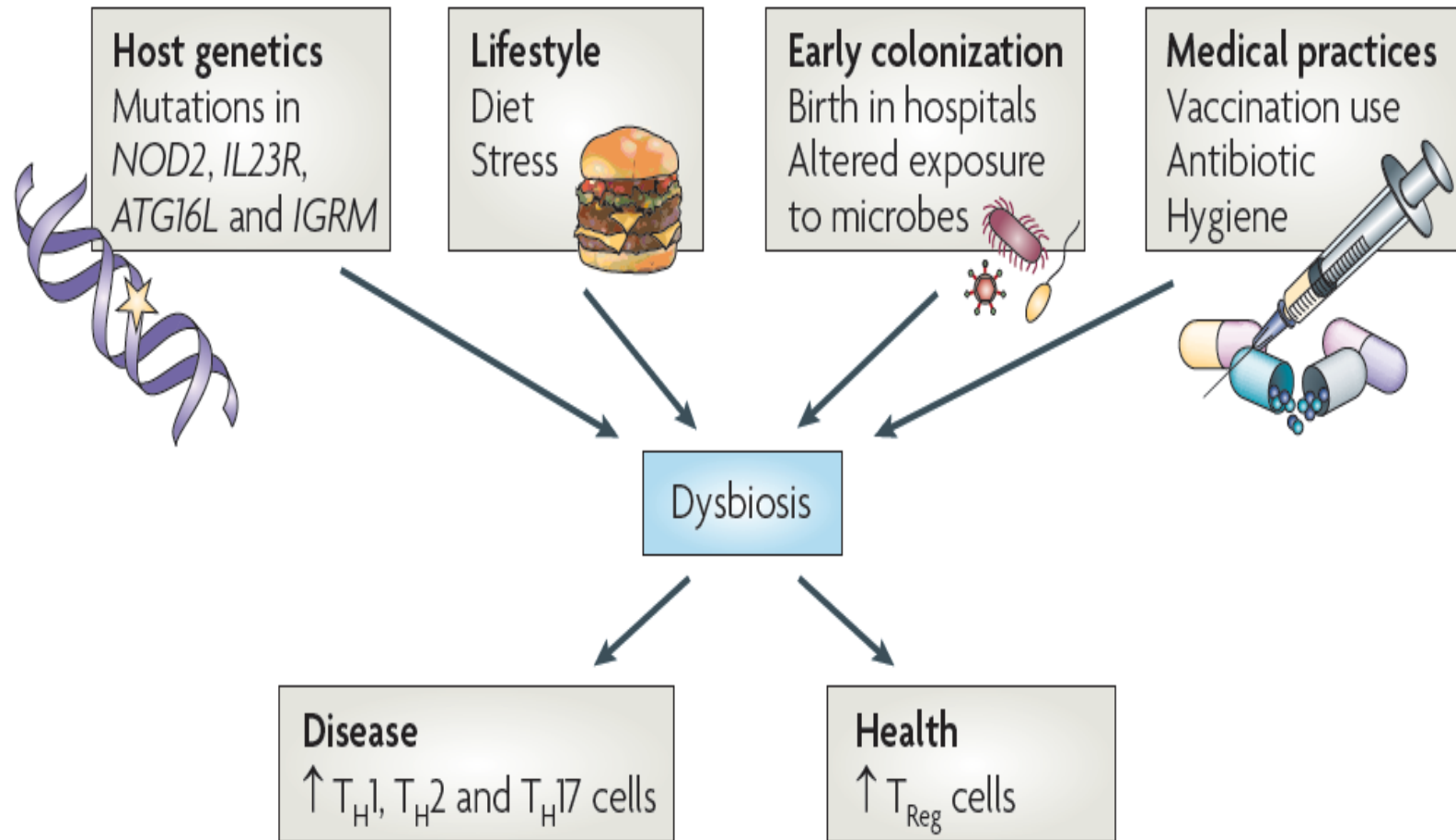
Alterazioni del Microbiota umano (= disbiosi) e malattie



Malattie digestive associate a disbiosi

- *Infezioni gastrointestinali*
- *IBS (Irritable Bowel Syndrome)*
- *SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth)*
- *Malattia diverticolare sintomatica del colon*
- *IBD (Inflammatory Bowel Diseases)*
- *Cancro gastrointestinale*
- *Intolleranze/allergie alimentari*
- *Steatosi epatica e patologie pancreatiche*
- ...

Cause di disbiosi intestinale e sue conseguenze



Grazie per l'attenzione !