

ARGOMENTO 3



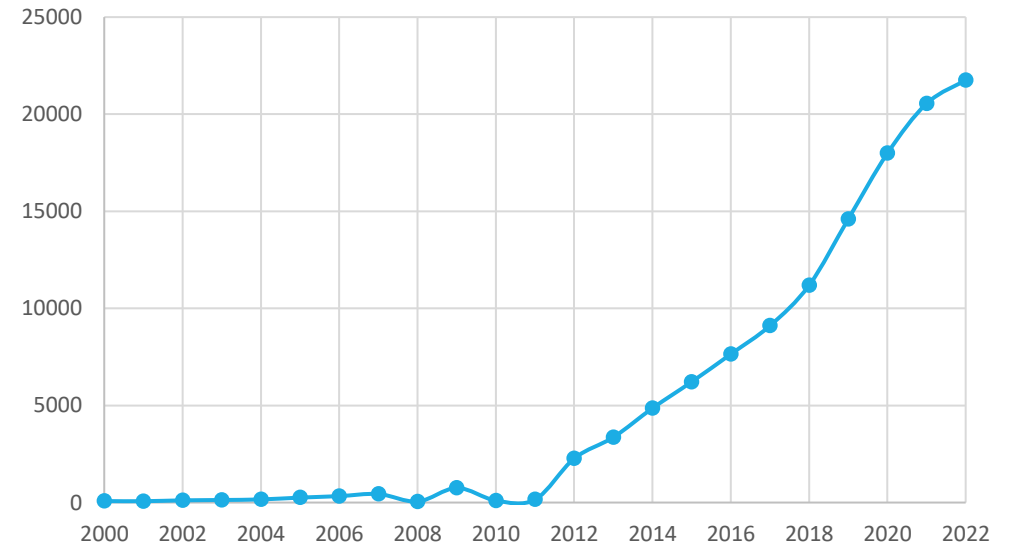
IL MICROBIOTA INTESTINALE

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE E CULTURE GASTRONOMICHE
PER LA SOSTENIBILITÀ (L-GASTR)**

MICROBIOTA REVOLUTION

The screenshot shows the NIH National Library of Medicine PubMed search interface. The search term 'microbiota' is entered in the search bar, and the results page displays '125,526 results' (circled in red). The interface includes navigation options like 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. Below the search bar, there are buttons for 'Save', 'Email', and 'Send to', along with sorting options set to 'Most recent'. A 'RESULTS BY YEAR' chart shows a sharp increase in publications starting around 2010, peaking in 2024. A sample result is shown with the title 'Gut microbiota aggravates neutrophil extracellular traps-induced pancreatic injury in hypertriglyceridemic pancreatitis' and authors Li G, Liu L, Lu T, Sui Y, Zhang C, Wang Y, Zhang T, Xie Y, Xiao P, Zhao Z, Cheng C, Hu J, Chen H, Xue D, Chen H, Wang G, Kong R, Tan H, Bai X, Li Z, McAllister F, Li L, Sun B. The result is from Nat Commun. 2023 Oct 4;14(1):6179. doi: 10.1038/s41467-023-41950-y. PMID: 37794047.

Microbiota publications 2000-2022



Il microbiota intestinale è una delle grande novità della medicina moderna. La «microbiota revolution» ha scombussolato tutte le nostre conoscenze sulle malattie oncologiche, malattie dismetaboliche come obesità e diabete, malattie autoimmuni come sclerosi multipla o colite ulcerosa, ma anche altre malattie multifattoriali.



microbiota



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sort by: Most recent



Display options

MY CUSTOM FILTERS

151,058 results

Page 1 of 15,106

RESULTS BY YEAR



PUBLICATION DATE

- 1 year
- 5 years
- 10 years
- Custom Range

TEXT AVAILABILITY

1 [Respiratory tract bacteria distribution and transmission patterns among individuals in close contact.](#)

Cite Zhao N, Lian X, Du J, Ren H, Zhao T, Lu Q, Li Y, Cui F, Qin T.
BMC Infect Dis. 2024 Nov 13;24(1):1289. doi: 10.1186/s12879-024-10019-6.
Share PMID: 39538143

However, the transmission patterns of oropharyngeal **microbiota** among healthy individuals living in clusters are unclear. Therefore, we aimed to investigate the respiratory tract bacteria distribution and transmission patterns among individuals in close contact. ...

2 [Pristimerin Alleviates DSS-Induced Colitis in Mice by Modulating Intestinal Barrier Function, Gut **Microbiota** Balance and Host Metabolism.](#)

Cite Wang Y, Qin X, Shuai J, Wan X, Yu D, Ling L, Lu Q, Lv M.
Inflammation. 2024 Nov 14. doi: 10.1007/s10753-024-02182-4. Online ahead of print.
Share PMID: 39538091

Meanwhile, pristimerin decreased the TNF-alpha, MPO and MDA levels and increased the levels of IL-10, IL-22, SOD activity, occludin and claudin-1 in colon tissues. Gut **microbiota** analysis of cecum contents revealed that pristimerin treatment effectively alleviated gut m

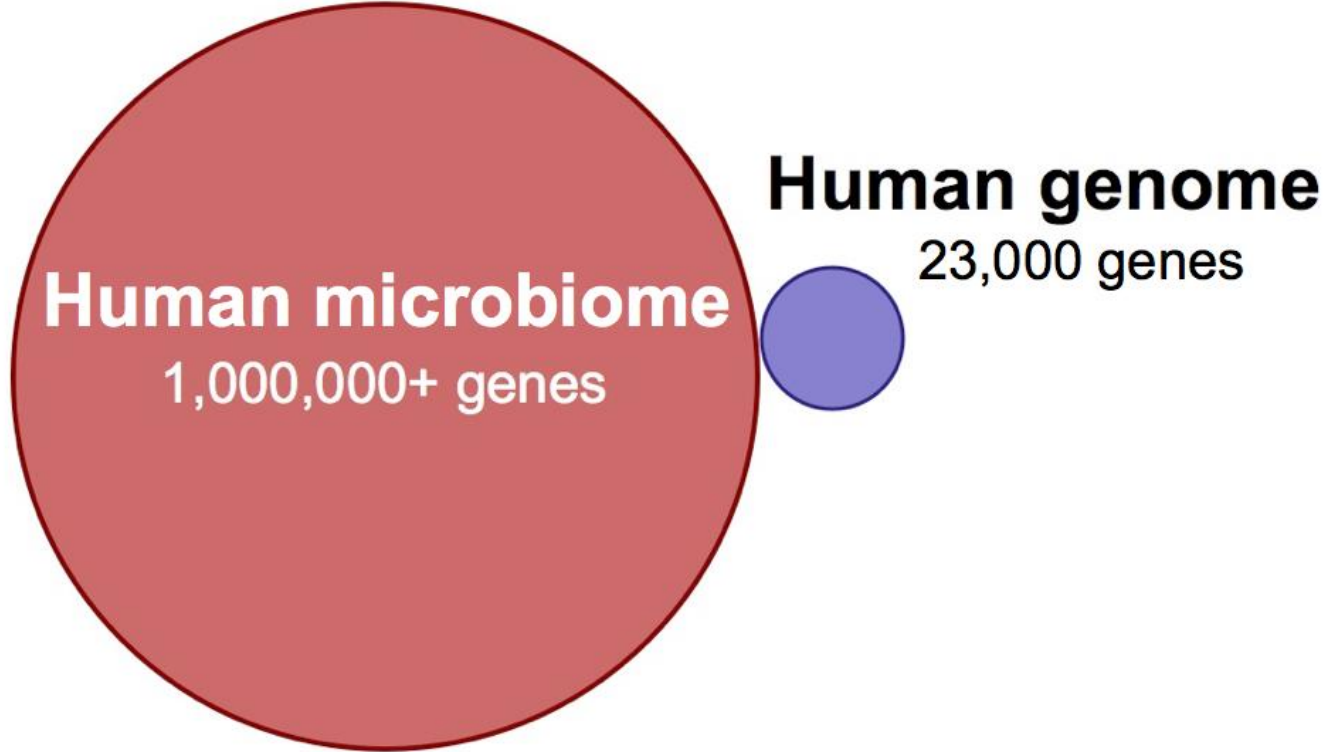
Microbiota... cos'è?

Microbiota Vs. microbioma

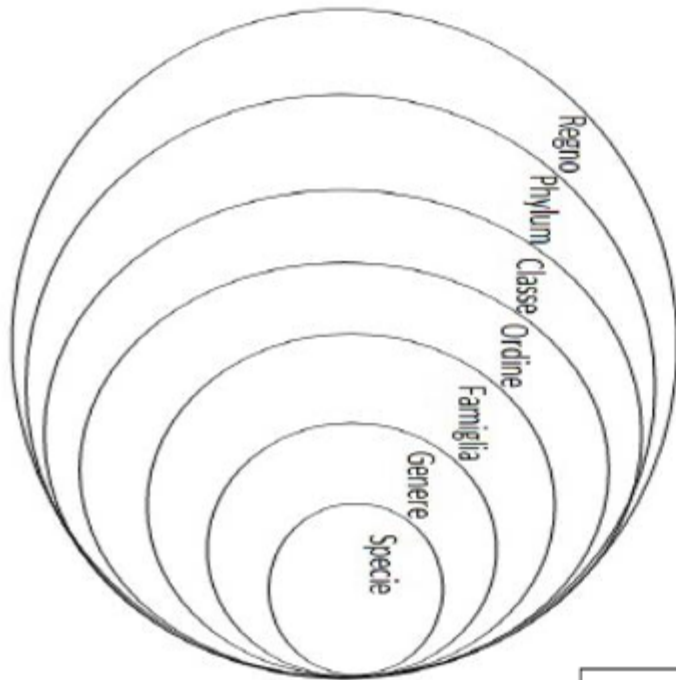
- Microbiota: insieme dei microrganismi (batteri, funghi, parassiti, virus commensali) che convivono con l'organismo in maniera fisiologica (talvolta patologica) senza danneggiarlo (in condizioni di normale funzionamento del sistema immunitario).
- Microbioma: insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi che “convivono” con l'organismo

Introduzione al microbiota: numeri e curiosità

- ❑ Lo studio del microbiota ha origini nei primi anni del 1900, quando fu trovato un vasto numero di microorganismi, tra cui virus, batteri e lieviti che coesistevano in diverse zone dell'organismo umano (pelle, intestino, polmoni, cavità orale).
- ❑ «L'organo nascosto»
- ❑ Totale di 38,000 miliardi di batteri, concentrati nel tratto intestinale (totale 1.5-2 kg).
- ❑ Assente nel cervello e nel sistema circolatorio.
- ❑ Circa 1/3 del microbiota è comune a tutti gli individui, mentre i 2/3 sono specifici per ciascuno: carta di identità.
- ❑ Il microbiota possiede più geni di quelli del genoma umano → superorganismo



Classificazione tassonomica



ESEMPIO: *Staphilococco aureus*

Regno: Bacteria

Phylum: Firmicutes

Classe: Cocchi

Ordine: Coccaceae

Famiglia: Staphiloccaceae

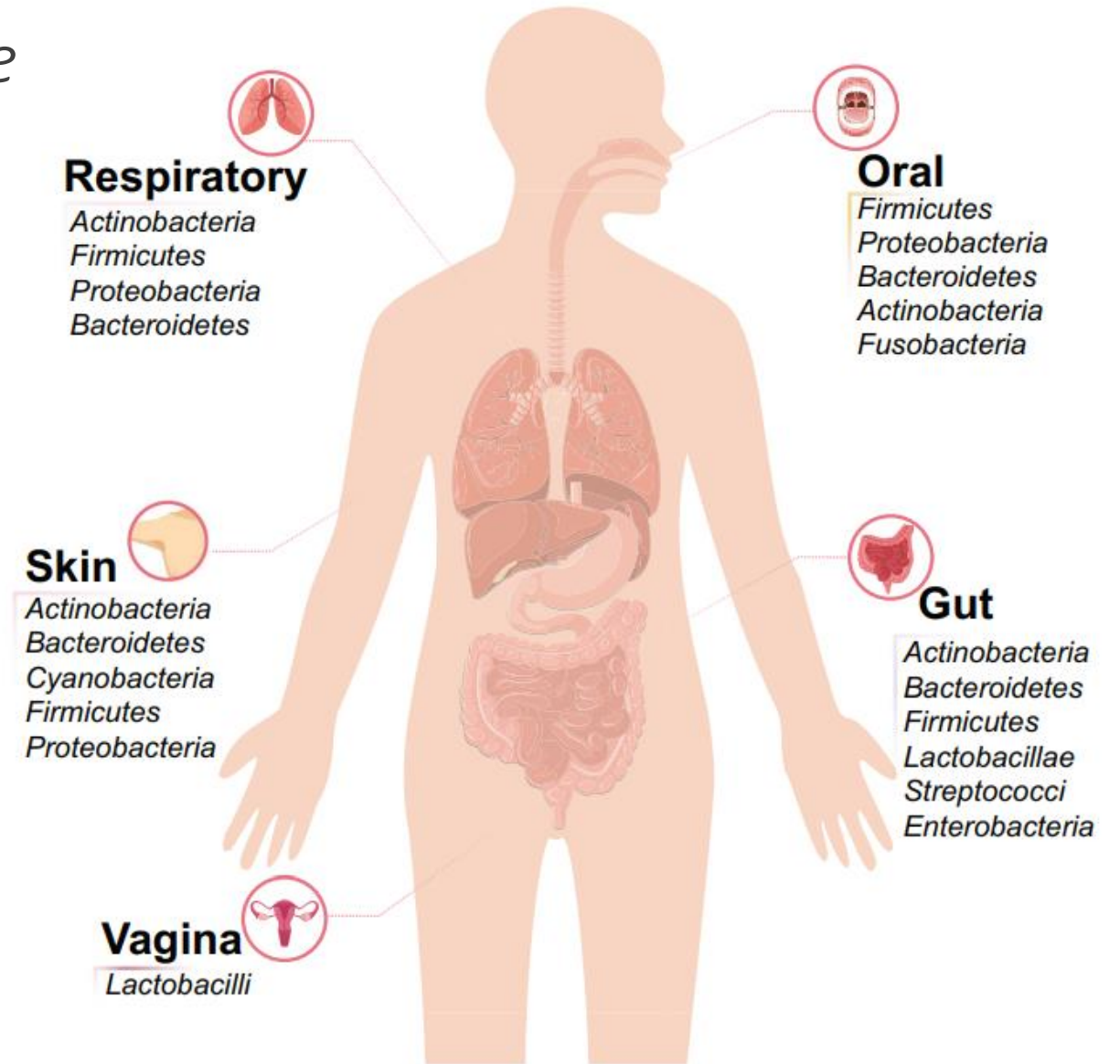
Genere: Staphilococcus

Specie: Staphilococcus aureus

MICROBIOTA UMANO: 500 PHYLA, > 1000 SPECIE

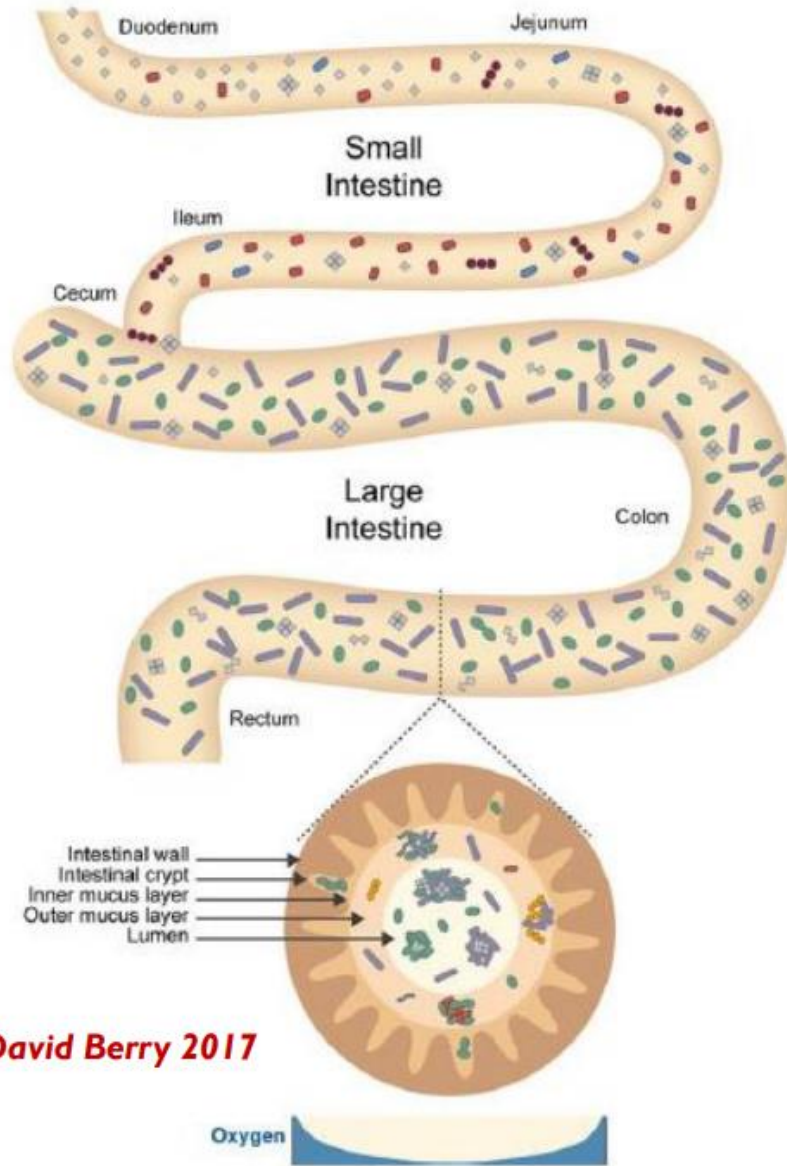
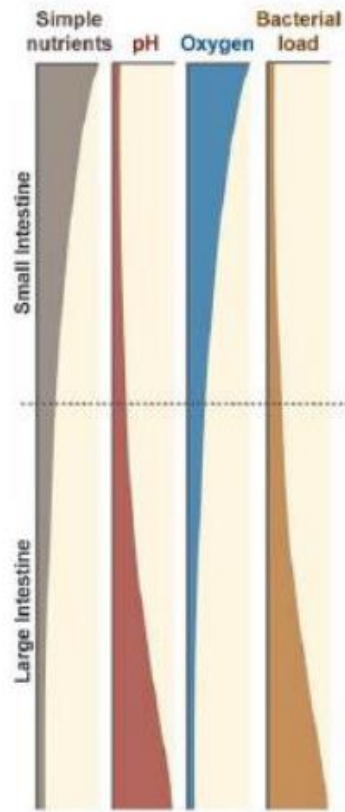
Composizione del microbiota regionale

- La composizione della microbiota cambia di un posto all'altro.
- Il microbiota intestinale è considerato il più importante per il mantenimento del nostro stato di salute.
- Confinati prevalentemente nel colon, costituendo una massa di circa 1,5 kg pari a 10^{14} microorganismi
- I phyla più abbondanti sono ***Firmicutes*** e ***Bacteroidetes***.



Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

Il microbiota intestinale



Legend:

Small Intestine

- ◆ Simple nutrients
- *Proteobacteria*
- *Streptococcus* spp.
- ▭ *Lactobacillaceae*

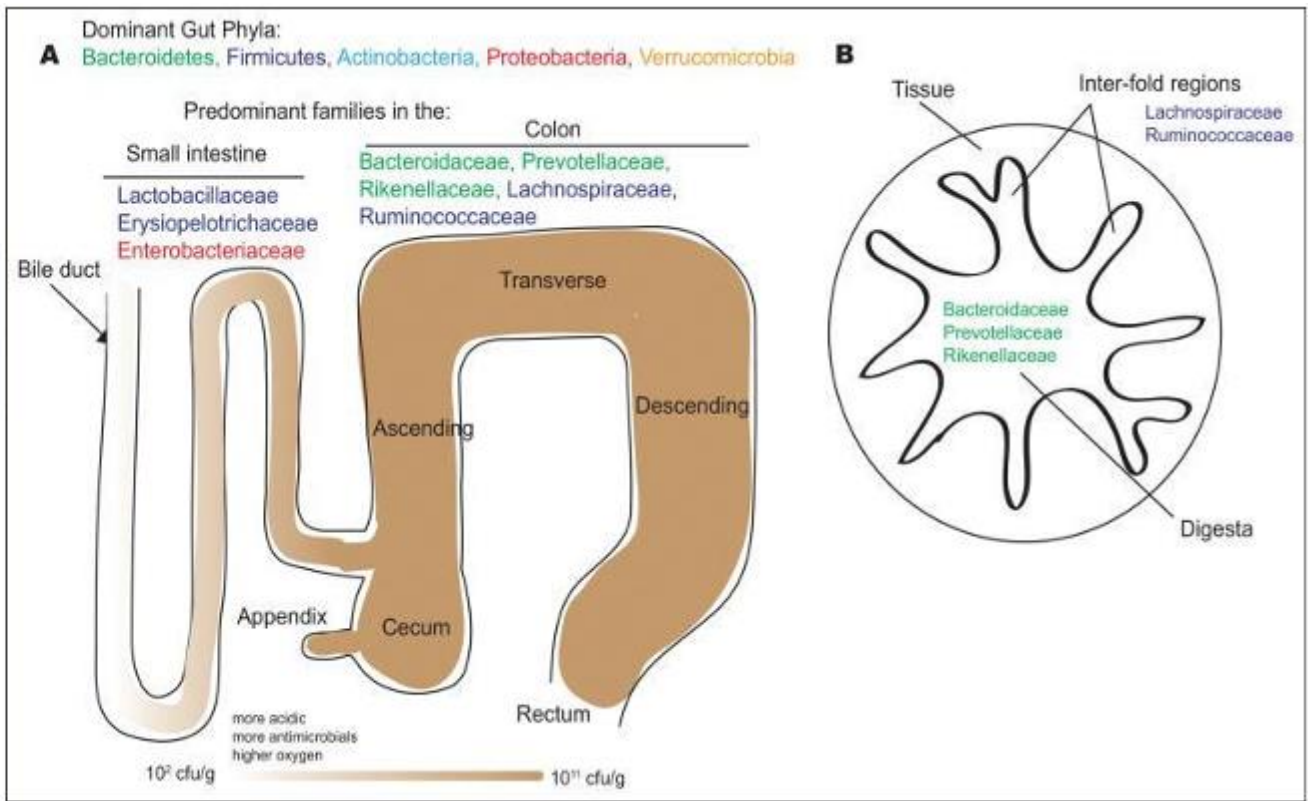
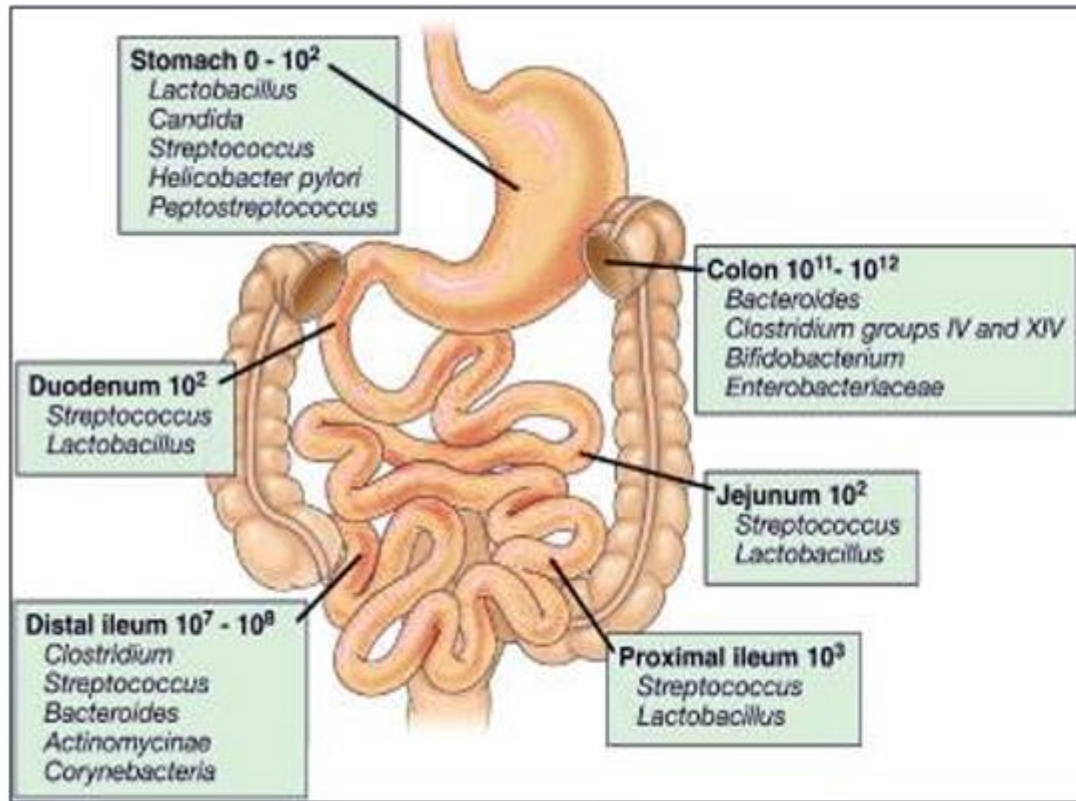
Large Intestine

- ◆ Undigestible nutrients
- ◆ Recalcitrant nutrients
- *Bacteroidaceae*
- *Prevotellaceae*
- *Rikenellaceae*
- ▭ *Ruminococcaceae*
- ▭ *Lachnospiraceae*

Mucus layer

- *Bacteroidaceae*
- ▭ *Ruminococcaceae*
- ▭ *Lachnospiraceae*
- *Coriobacteriaceae*
- ~ *Desulfovibrio* spp.
- Lactic acid bacteria

Fatima C. Pereira and David Berry 2017



Il microbiota intestinale

Due phyla principali di batteri:

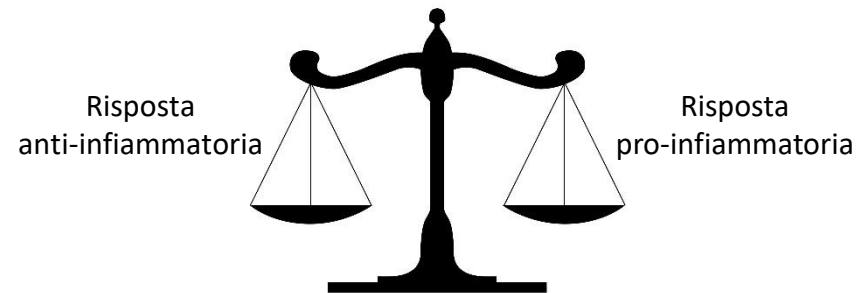
- ❖ Bacteroidetes (batteri Gram-negativi)
- ❖ Firmicutes (batteri Gram-positivi)

Altri come gli Actinobacteria e Protobacteria possono colonizzare l'intestino di alcuni individui e in determinate condizioni di disbiosi in seguito a terapia antibiotica

Il microbiota intestinale e le relative cellule immunitarie presenti a livello dell'intestino interagiscono tra di loro attivamente.

Bacteroides fragilis
Lactobacilli

Stimolano una risposta anti-inflammatoria (IL-10) a livello intestinale



Batteri filamentosi segmentati dall'intestino stimolano risposte infiammatorie (attivazione linfociti Th1 e Th17)

BACTEROIDETES (gram -)

- caratterizzano diete occidentali miste, ricche di proteine, grassi animali, carboidrati
- protettivi verso obesità
- GENERI → *BACTEROIDES* → ENTEROTIPO 1 : dieta ricca di grassi saturi
→ *PREVOTELLA* → ENTEROTIPO 2 : dieta paesi poveri, pochi grassi

FIRMICUTES (gram +)

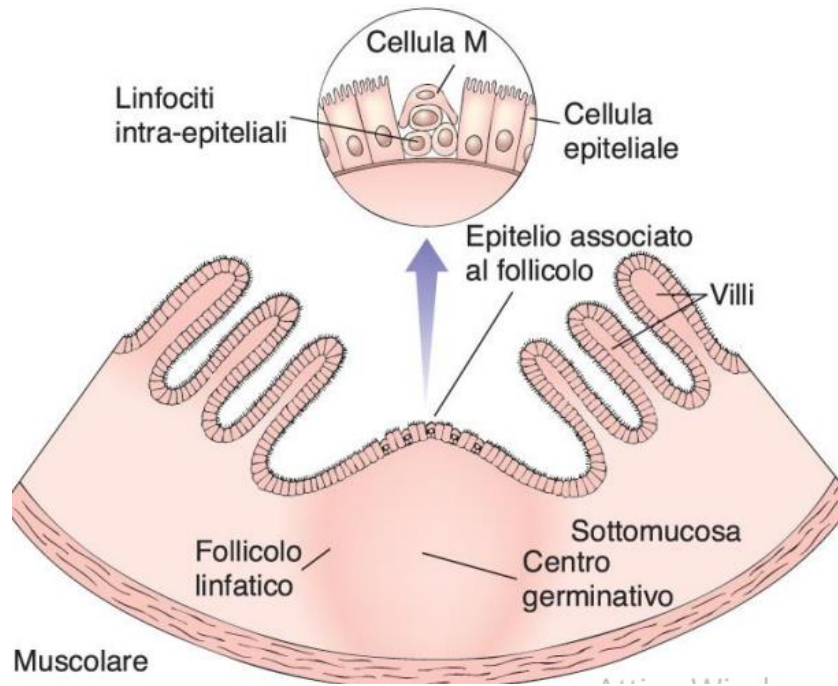
- caratterizzano diete occidentali ricche di grassi e carboidrati complessi, raffinati
- GENERE → *RUMINOCOCCUS* → ENTEROTIPO 3: infiammatorio
- *Faecalibacterium* → abile produttore di BUTIRRATO → protezione da RCU e MC

Back to...il sistema immunitario intestinale

IgA
secretorie

Cellule
epiteliai
intestinali

Linfociti T



Lamina
propria

Cellule M

Placche di
Peyer

IgA secretorie

Le IgA hanno una struttura differente dal resto delle altre immunoglobuline poiché sono avvolte da una glicoproteina chiamata «pezzo secretorio». Questa è una struttura che protegge le IgA stesse dalla digestione da parte di enzimi intestinali come la tripsina, che normalmente si occupa di digerire le proteine del cibo.

Tale pezzo serve anche a trasportare le IgAs dalla profondità della lamina propria fin sulla superficie epiteliale.

In generale, i complessi IgAs/Ag sono veicolati al fegato per la loro disattivazione da parte delle cellule di von Kupffer, macrofagi intraepatici deputati alla demolizione di agenti patogeni.

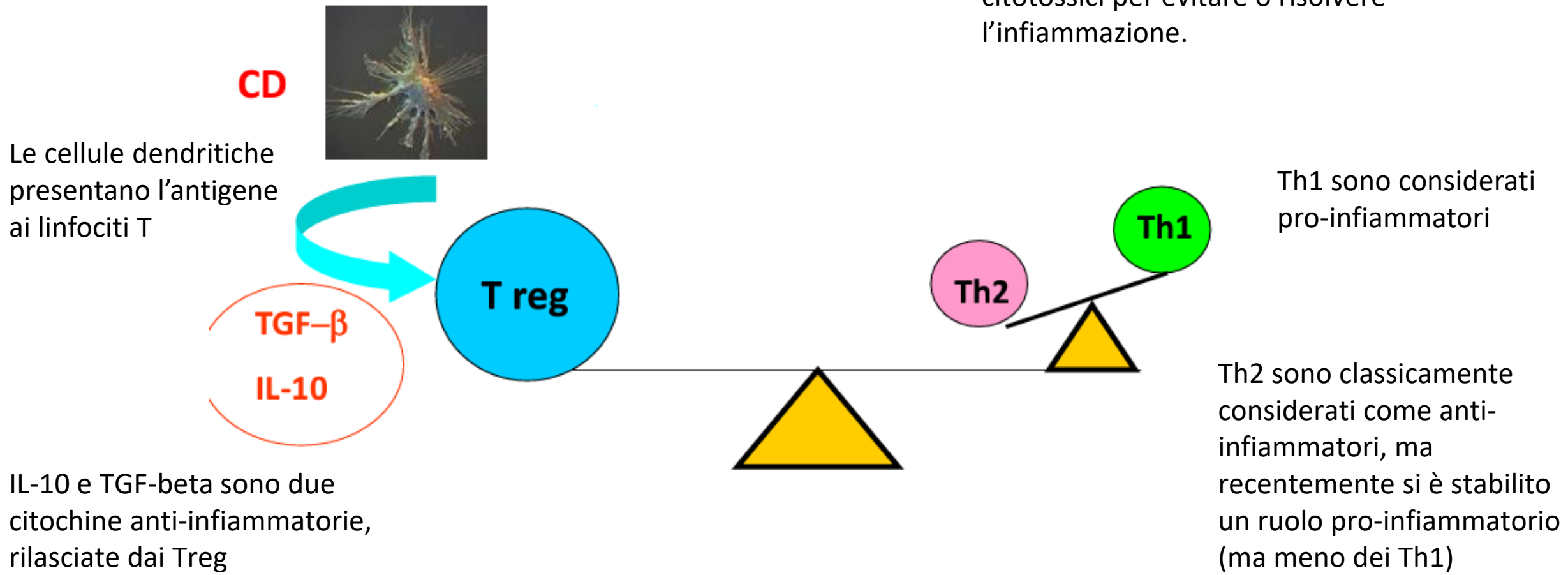
Il sistema immunitario intestinale

La barriera intestinale costituisce una superficie di incontro molto estesa tra l'ospite e gli agenti esterni, tra i quali esistono molte sostanze che possono agire da antigeni, quindi in grado di attivare il sistema immunitario (SI) dell'ospite stesso. Il sistema immunitario del tratto gastrointestinale, definito GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), è l'organo immunitario più esteso ed ha il compito di impedire il contatto tra SI e antigene intatto (immunità innata), oppure di regolare le risposte agli antigeni che hanno superato la barriera (sistema immune adattativo). La risposta immunitaria può essere "buona", quindi definita tolerogenica o "cattiva" e determinare un'inflammazone, un'infezione o una risposta iperergica come nel caso della reazione allergica.

Normalmente le proteine della dieta sono fisiologicamente sottoposte a degradazione e distruzione dei loro epitopi conformazionali per l'azione del processo digestivo, determinando uno stato di "ignoranza immunologica" e solo circa il 2% di queste rimangono immunogenicamente intatte. Il destino "immunologico" di tali proteine può seguire tre vie:

- a) un gruppo di cellule chiamate, "cellule M", sparse tra gli enterociti della barriera intestinale, campionano l'antigene nella mucosa intestinale e lo trasportano per endocitosi alle cellule dendritiche (DC) situate nelle "Placche del Peyer";
- b) l'antigene viene campionato direttamente nel lume intestinale attraverso le "braccia", ovvero i dendriti, delle DC localizzate nella lamina propria;
- c) l'antigene passa direttamente dal lume alla lamina propria attraverso giunzioni tra le cellule epiteliali (tight junction) che si sono allentate per qualche insulto esogeno concomitante.

L'antigene viene processato dalle DC, la popolazione cellulare del sistema "innato" specializzata nel presentare l'antigene (APC). Esse da un lato esprimono tutti i recettori del sistema immune innato, dall'altro hanno il potenziale di catturare l'antigene, processarlo in piccoli peptidi e presentarli ai linfociti T reg situati o direttamente nelle stesse placche del Peyer della mucosa intestinale o nei linfonodi locoregionali mesenterici. È a questo punto che si attiva il sistema di difesa del SI per rendere inerti gli antigeni processati, attraverso meccanismo di risposta umorale, quale la sintesi di immunoglobuline di diverse classi (IgA, IgM), oppure cellulari, attraverso linfociti T con memoria immunologica verso l'antigene, localizzati a livello intraepiteliale oppure nella lamina propria ed in grado di attivare altri "bracci effettori" o "regolatori" della risposta immunitaria.



L'importanza del microbiota

Il microbiota produce a livello intestinale acidi grassi a catena corta (SCFA), dotati di capacità anti-infiammatorie e antineoplastiche e in grado di proteggere da eventuali danni l'epitelio intestinale, per cui sono utili nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale.

Principali SCFA:

- Butirrato: è il più importante, fornisce energia all'epitelio intestinale
- Acetato
- Propionato

Decifienza di SCFA → atrofia epiteliale (ridotta produzione di muco) → ingresso di patogeni attraverso la mucosa



Incidenza carcinoma colon-rettale
(soggetti anziani)

Gli SCFA (principalmente acetato, propionato e butirrato) sono metaboliti microbici derivanti dalla fermentazione di polisaccaridi complessi, che giocano un ruolo chiave e multifattoriale nella fisiologia u.

Quindi, nonostante esista una separazione anatomica tra microbiota e sistema immunitario ospite, che limita la dispersione sistemica dei microbi commensali, i metaboliti batterici sono rilevabili nei tessuti periferici, a seguito della colonizzazione commensale. Per esempio, prodotti del metabolismo batterico come gli acidi grassi a catena corta (SCFA, short chain fatty acids) raggiungono la circolazione sistemica e controllano l'ematopoiesi (il processo di produzione dei leucociti) e l'educazione delle cellule ematopoietiche sistemiche. mana e sono particolarmente importanti per il mantenimento dell'omeostasi metabolica e immunologica

Funzioni del microbiota

➤ Metaboliche:

Sintesi di vitamine (K, B12, tiamina, niacina, riboflavina)

Produzione di SCFAs (butirrato, propionato, acetato)

Produzione di gas

Metabolismo degli acidi biliari

➤ Protettive contro i patogeni

Competizione per i recettori sulle cellule ospite

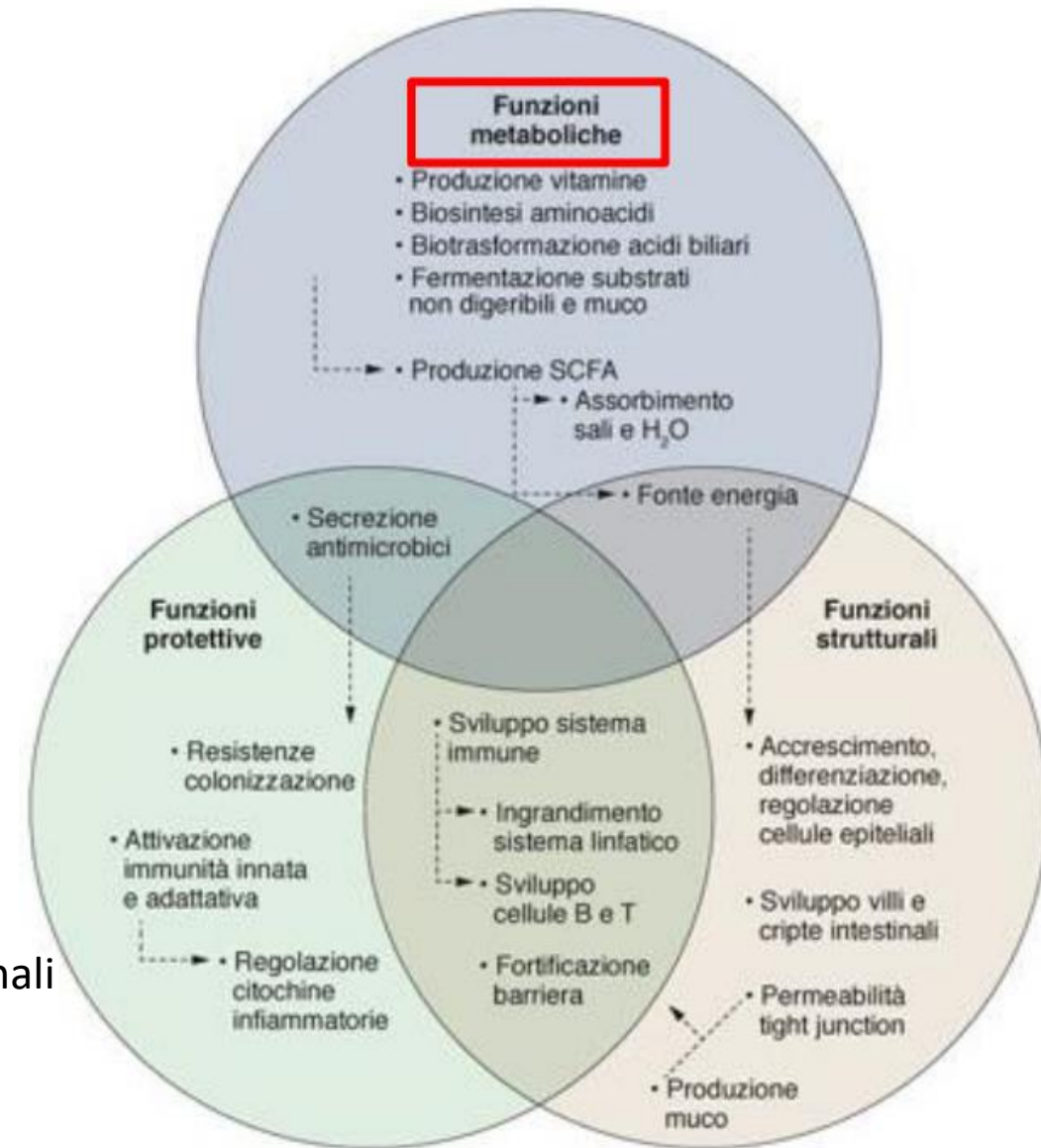
Concorrenza per le sostanze nutritive

Abbassamento del pH

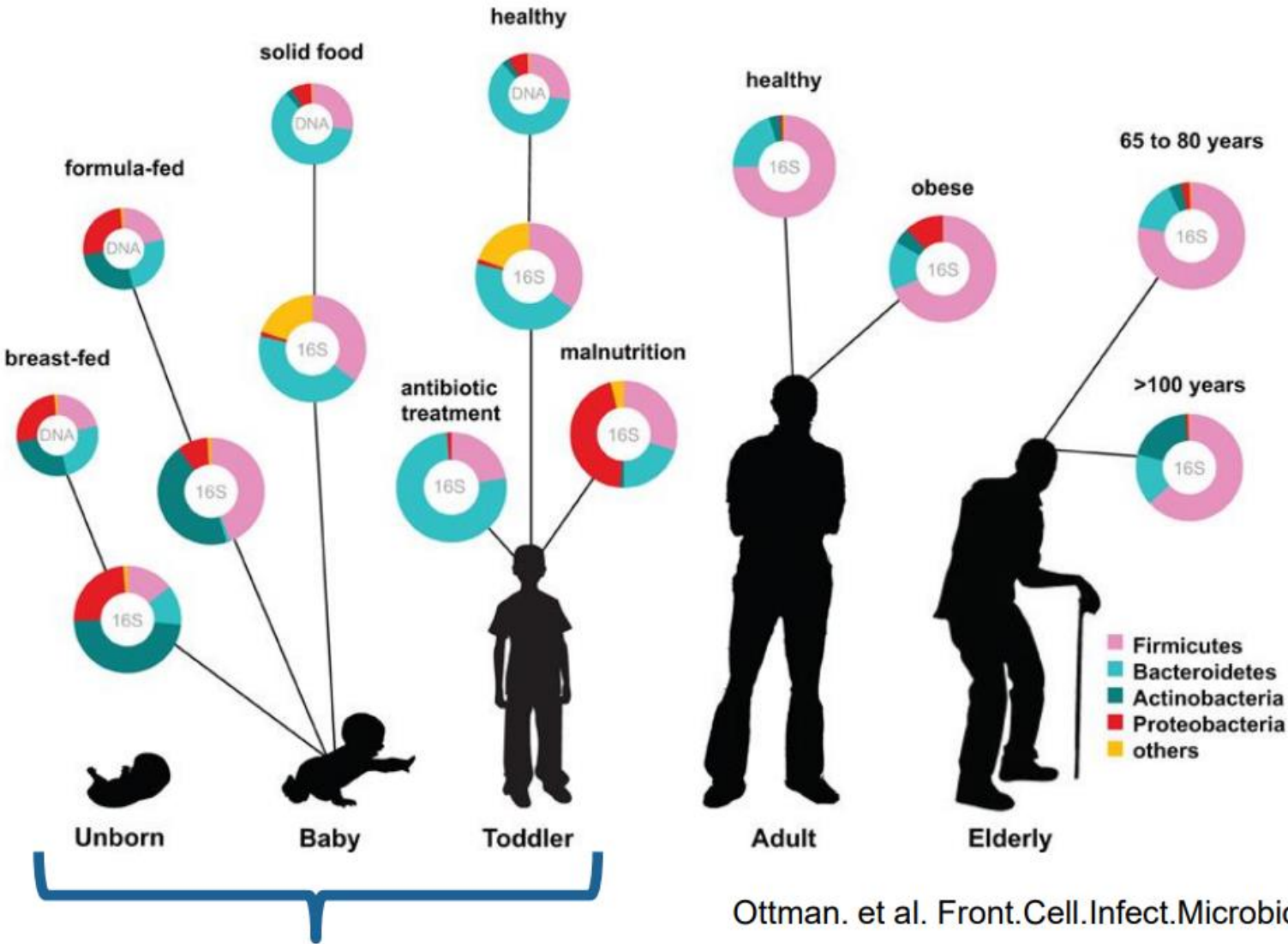
Produzione di sostanze antibiotiche e batteriocine

➤ Strutturali

Modulazione della espressione genica nelle cellule epiteliali intestinali (creazione di habitat favorevoli per la flora residente)



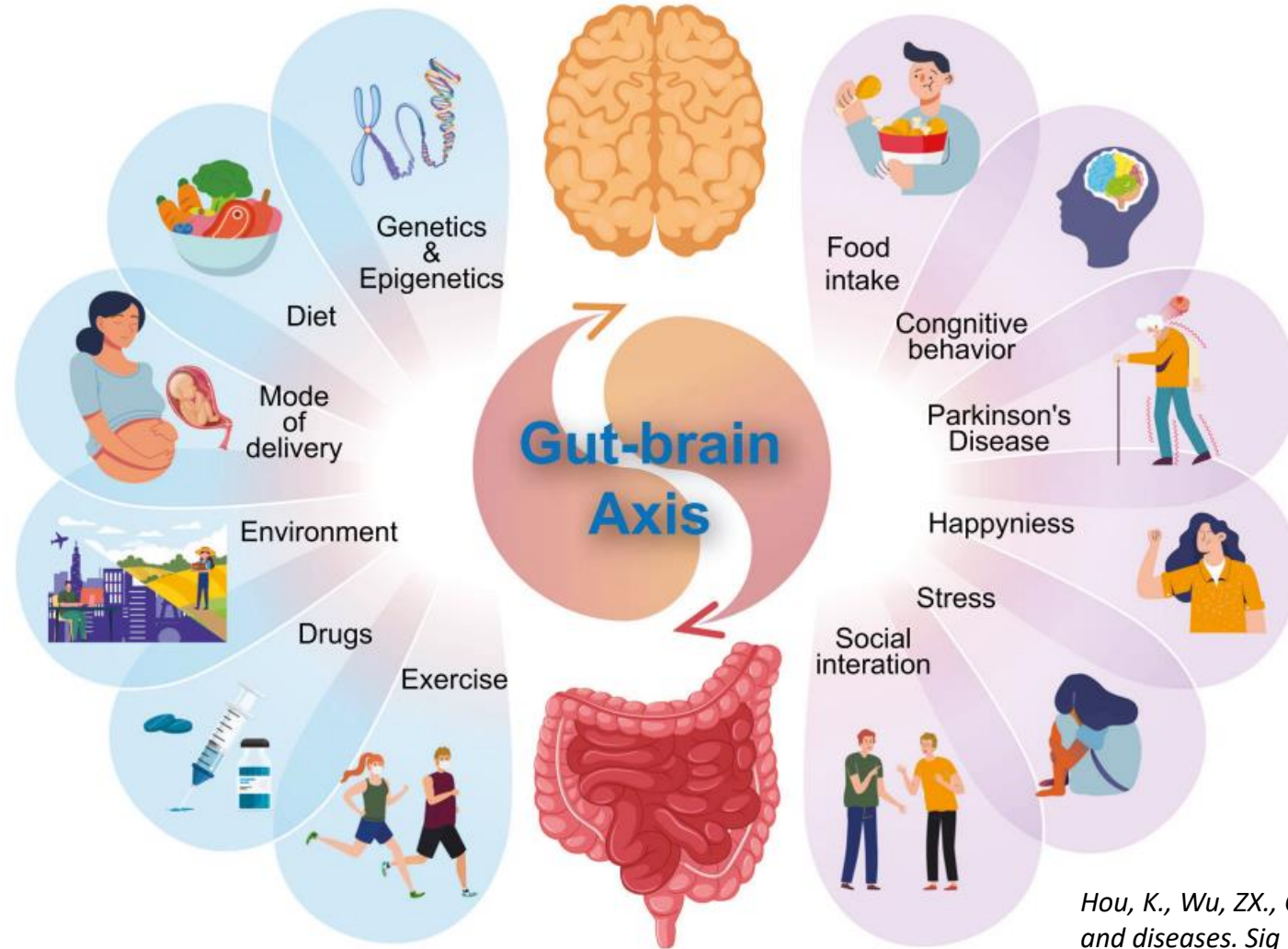
Il microbiota cambia in base all'età...



Ottman. et al. Front.Cell.Infect.Microbiol. 2012

... ma anche in base a tanti altri fattori

- Dieta
- Stress
- Stile di vita
- Attività fisica
- Malattie



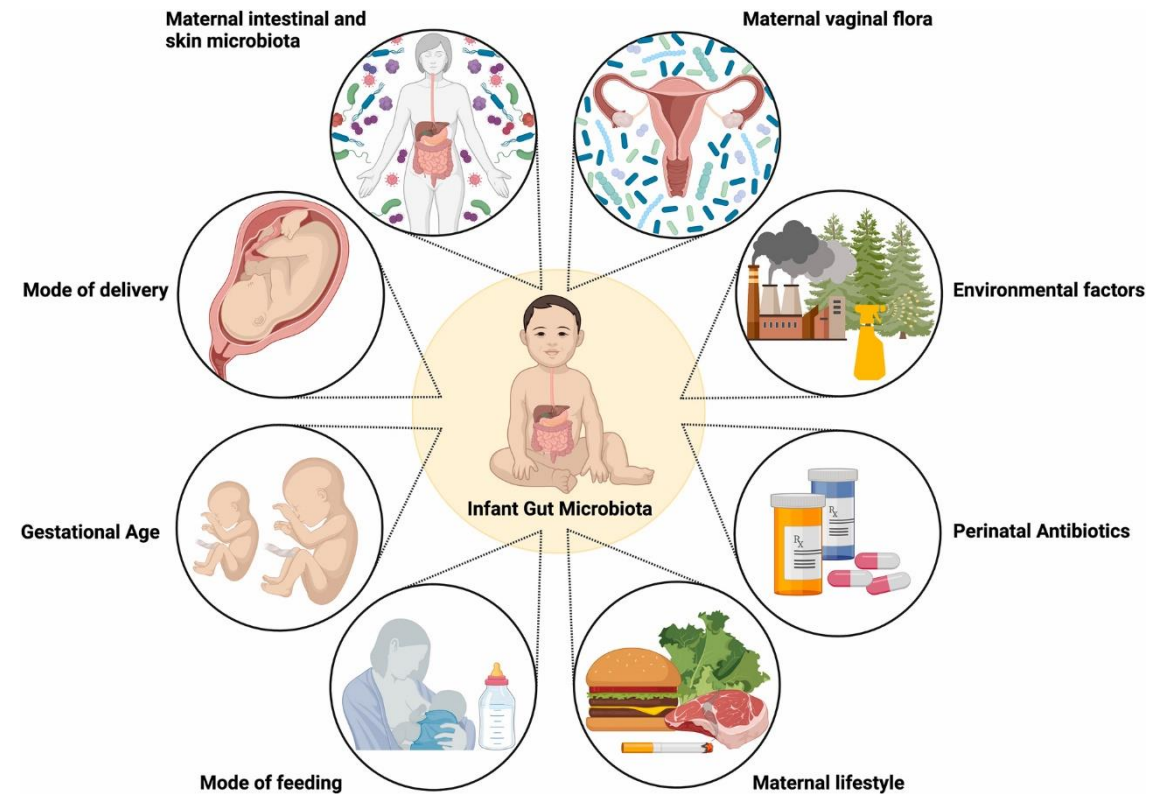
Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

Il microbiota nelle prime fasi di vita

L'intestino del neonato è sterile alla nascita?

La formazione dell'ecosistema microbiota intestinale è un processo complesso ma continuo, influenzato da fattori endogeni e esogeni.

- ❖ Modalità del parto: parto naturale Vs parto cesareo
- ❖ Esposizione peri-natale agli antibiotici
- ❖ Nascita pretermine
- ❖ Peso molto basso alla nascita
- ❖ L'allattamento materno



Benché l'ipotesi paradigmatica che alla nascita l'intestino del neonato sia sterile ("sterile womb paradigm") sia stata recentemente rivisitata ("in utero colonization"), ancora oggi si ritiene che l'intestino del neonato sia colonizzato da batteri provenienti prevalentemente dalla madre (parto naturale), ma anche dall'ambiente esterno (parto cesareo). La formazione dell'ecosistema microbiota intestinale è un processo complesso ma continuo, influenzato da vari determinanti di variabilità sia endogeni che esogeni, che producono effetti immediati al momento del parto e possono protrarsi, almeno in parte, per diversi anni durante l'infanzia.

Determinazione del microbiota inizia sin dalla nascita

La colonizzazione inizia al momento del parto.

Fattori materni:
antibiotici intrapartum,
tipo parto (eutocico vs cesareo)

Allattamento:
esclusivo al seno, misto, artificiale.



Infancy

- Breast or formula feeding

0-1 year



Toddlerhood

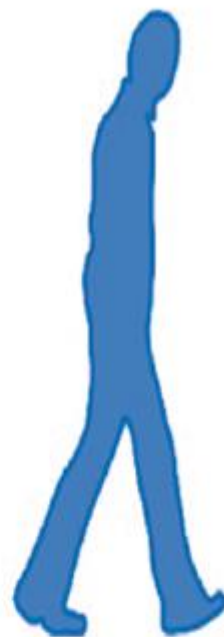
- Solid food weaning

1-6 years



Childhood

6-13 years



Teens

13-19 years

In età adulta

Microbiota elevata inter-individualità

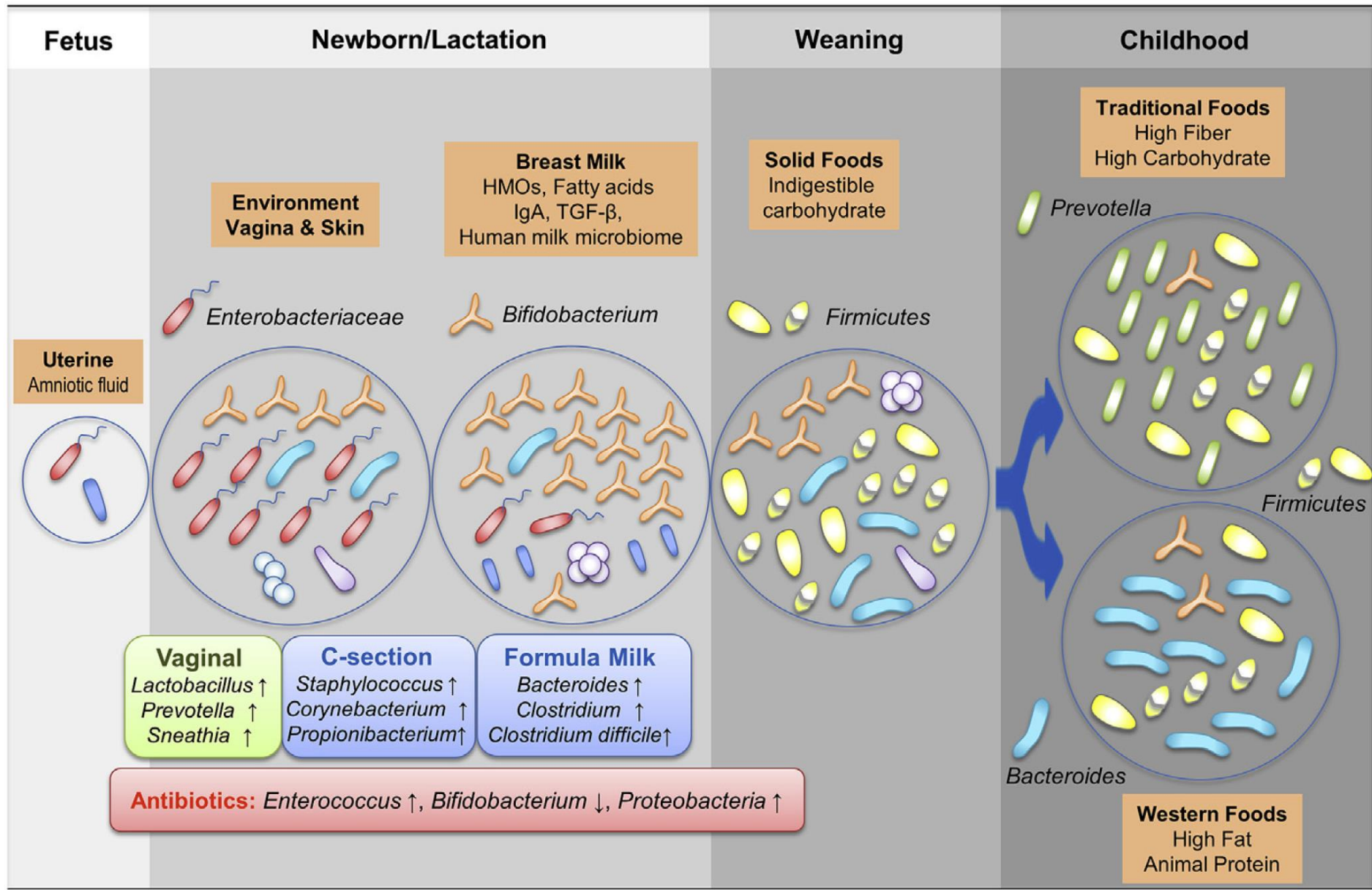
E' unico ed irripetibile per ogni individuo.

Composizione relativamente stabile

continue influenze da parte di numerosi fattori ambientali come alimentazione, antibiotici, stress e stile di vita.

Infanzia ed adolescenza: grandi variazioni del microbiota
determinate dall' alimentazione, dallo sviluppo del sistema immunitario, sviluppo puberale, stile di vita.





Effetto *bifidogeno* del latte materno: il ruolo degli oligosaccaridi



• **EFFETTO BIFIDOGENO**: gli oligosaccaridi sono resistenti ai processi digestivi nel tratto gastrointestinale superiore, arrivano integri nel colon dove subiscono il processo di **FERMENTAZIONE SELETTIVA principalmente da parte dei BIFIDOBATTERI (*Bifidobacterium longum, infantis e bifidum*)** costituendone il principale substrato energetico per la sopravvivenza e la proliferazione e con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA).

SCFA (acido acetico, butirrico e propionico):

1. Principale substrato energetico per gli enterociti, favorendo il trofismo della mucosa intestinale.
2. Stimolano la maturazione ed il corretto funzionamento dei linfociti T regolatori, contribuendo allo sviluppo ed il mantenimento della tolleranza immunologica.

Smith et al. The Microbial Metabolites, Short Chain Fatty Acids Regulate Colonic Treg cell Homeostasis. Science 2013

La colonizzazione intestinale nello sviluppo della tolleranza immunologica

- La colonizzazione intestinale precoce è importante per lo sviluppo ed il mantenimento della **TOLLERANZA IMMUNOLOGICA**, che a sua volta è necessaria per la prevenzione di patologie immuno-mediate.
- Il mancato sviluppo della tolleranza immunologica nei primi mesi di vita e/o la perdita della tolleranza immunologica nelle epoche successive predispongono alla comparsa di **malattie allergiche o autoimmuni**.



- **SPECIFICI BATTERI** possono contribuire in modo significativo allo sviluppo della tolleranza immunologica:
-***Bacteroides fragilis* e Clostridia**: favoriscono la proliferazione di **linfociti T regolatori** nella lamina propria della mucosa intestinale.

L'influenza dell'esposoma sulla modulazione del microbiota intestinale

- ❖ Processo complesso e dinamico
- ❖ Dopo i 3 primi anni di vita → «adult type» (introduzione cibi solidi, sviluppo mucosa intestinale, maturazione sistema immunitario)
- ❖ Elevata diversità → Firmicutes e Bacteroidetes costituiscono oltre il 90% dell'ecosistema microbico intestinale adulto
- ❖ Età: nelle persone anziane e soprattutto in quelle fragili, l'ecosistema microbico intestinale presenta un assetto generalmente infiammato e proinfiammatorio, con riduzione della biodiversità e l'incremento di patobionti
- ❖ Fattori nutrizionali: l'età di svezzamento, la dieta e gli stili nutrizionali (quantità fibra e verdure, ad esempio), sottanutrizione, malnutrizione, obesità.
- ❖ Stili di vita: carenza di sonno, stress, attività fisica, abitudini familiari, presenza di animali da compagnia, caratteristiche ambientali urbane o rurali
- ❖ Antibioticoterapia

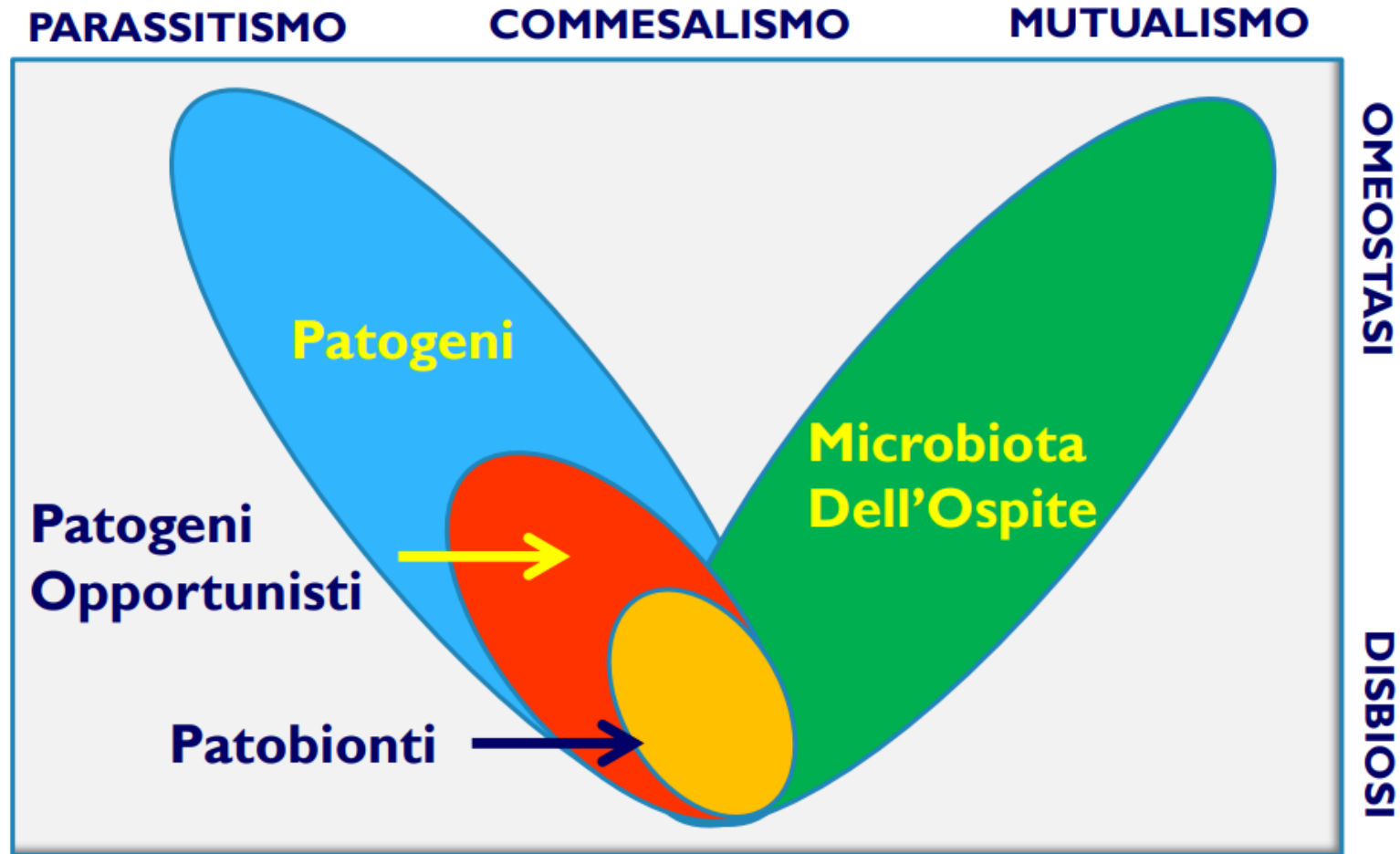
Ad esempio, nel microbiota di popolazioni urbane occidentali rispetto a quello di popolazioni che vivono in zone rurali e seguono uno stile di vita tradizionale, è stato riscontrato un maggior quantitativo di geni coinvolti nella detossificazione di xenobiotici (come conservanti alimentari e sottoprodotti del petrolio) e nella resistenza agli antibiotici, ampiamente utilizzati in campo medico ma anche negli allevamenti. Inoltre, è stato dimostrato che persone che condividono gli stessi spazi, condividono anche una simile struttura del microbiota intestinale.

Il microbiota degli sportivi professionisti sarebbe diverso da quello dei soggetti sedentari non solo per composizione, ma anche a livello metabolico e funzionale. In particolare, sembra essere in grado di produrre un maggior quantitativo di acidi grassi a catena corta, associati ad una migliore performance muscolare e, in generale, ad un miglior stato di salute.

Microbiota e antibiotici

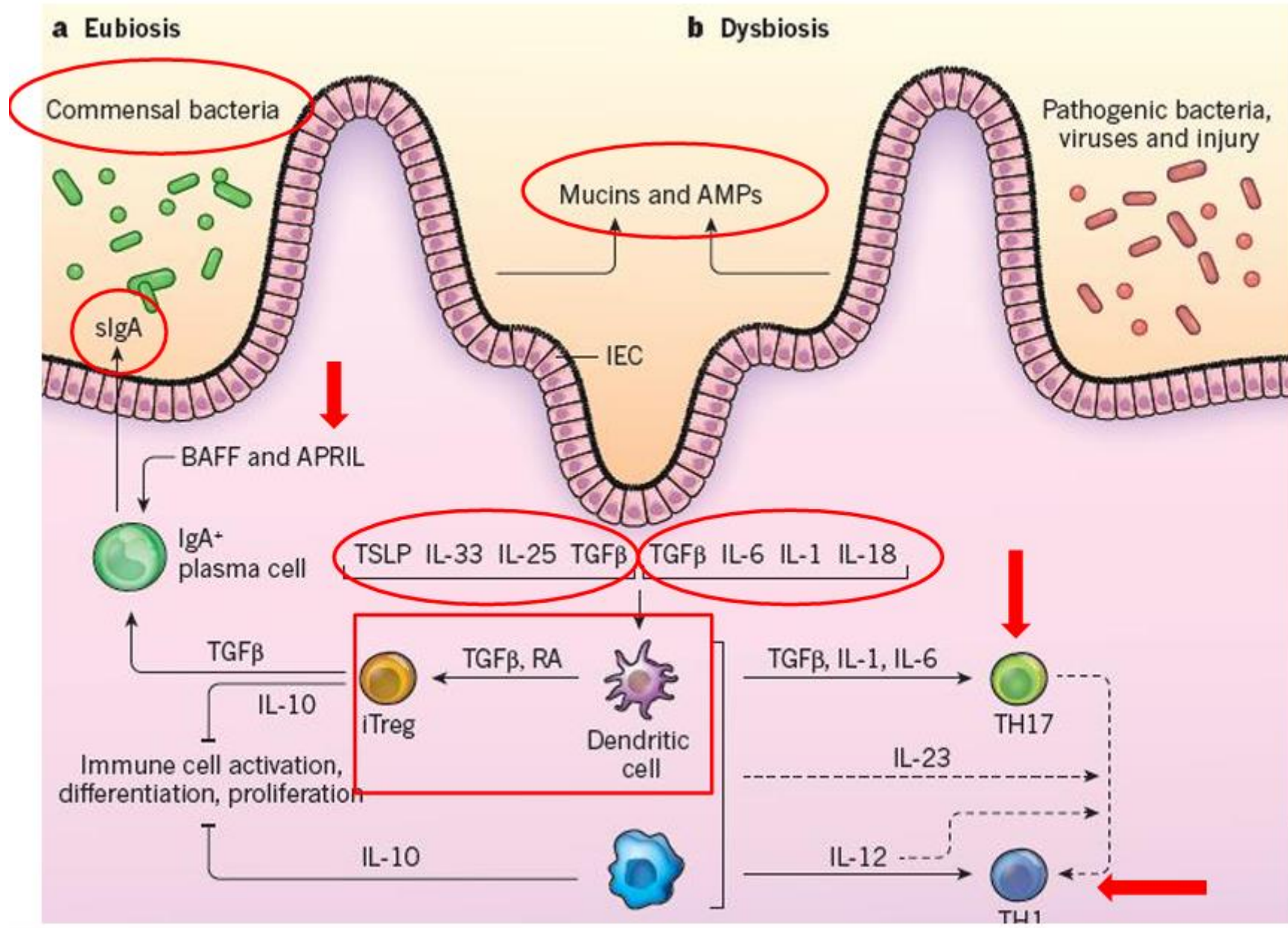
- ❑ Antibiotici: «nemini» classici del microbiota. Doppia funzione: impediscono il proliferare dei patogeni e lo sviluppo di malattie infettive, mentre compromettono la normale popolazione batterica che risiede soprattutto nell'intestino, la quale svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dello stato di salute dell'organismo ospitante.
- ❑ Studi in modelli sperimentali hanno dimostrato che l'alterazione del microbiota persiste per alcune settimane dopo l'interruzione dell'antibiotico-terapia.
- ❑ Antibioticoterapia: particolarmente in età pediatrica, soprattutto per i bambini e in età anziana, l'antibioticoterapia determina una soppressione sia delle specie benefiche che di quelle patogene, permettendo la crescita prevalente di ceppi antibiotico-resistenti. Gli effetti negativi sul microbiota intestinale variano in base al principio attivo, alla dose ed alla modalità di somministrazione dell'antibiotico somministrato.

Eubiosi Vs. disbiosi



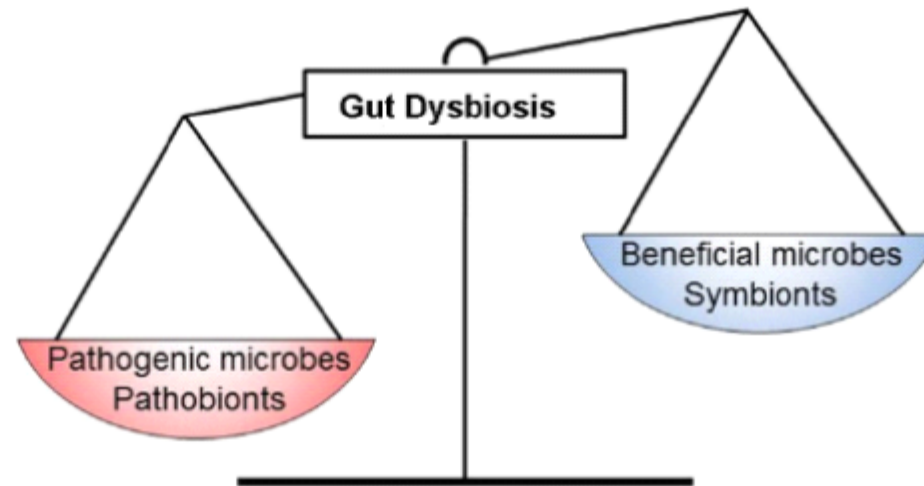
Stecher B et al. Nat. Rev Microbiol 2013

- Eubiosi: stato di equilibrio tra i batteri buoni e i batteri dannosi, fondamentale per garantire il buon funzionamento di tutto l'organismo
- Disbiosi: rottura dell'equilibrio che da origine a molti stati patologici non solo a carico del sistema digerente, come intestino irritabile, stipsi o diarrea, infiammazioni intestinali , ma anche malattie legate alla sfera immunologica, allergie, patologie autoimmuni, sovrainfezioni batteriche che possono essere la fonte di infezioni recidivanti ricorrenti dell'apparato urinario (cistiti, vaginiti, prostatiti), patologie metaboliche (insulino-resistenza, ipercolesterolemia, obesità), insufficienza renale cronica e persino disturbi comportamentali e dell'umore (irritabilità, depressione, autismo).





**INCREASE OF
HARMFUL
MICROBES**
e.g. Escherichia coli



**DECREASE OF
BENEFICIAL
BACTERIA**
Firmicutes
Bacteroidetes

Colonizzazione non corretta è associata a rischio di sviluppo di patologie

Colonizzazione con *E.Coli* e *C.difficilis* associata a eczema e dermatite atopica.

Bambini allergici hanno meno *Bifidobatteri* e più *Staphylococcus aureus*.

Soggetti obesi hanno microbiota con maggior concentrazione di *Firmicutes* e rapporto sbilanciato tra *Firmicutes* e *Bacteroides* (da 3:1 a 35:1)

Non esistono «buoni» o «cattivi»...

In diverse condizioni patologiche intestinali e sistemiche, il microbiota si può presentare con con variazioni nell'abbondanza di alcuni gruppi tassonomici, rispetto alla popolazione “sana di controllo”.

- ✓ Inflammatory bowel diseases (IBD): Crohn' s disease (CD) and Ulcerative colitis (UC)
- ✓ Intestinal cancer
- ✓ Obesity and metabolic syndrome
- ✓ Liver cancer
- ✓ Allergic diseases (food allergy)
- ✓ Atopic dermatitis
- ✓ Type I diabetes
- ✓ Rheumatoid Arthritis
- ✓ Autism (Gut-Brain axis)
- ✓ Neurodegenerative diseases
- ✓ Infection by intestinal pathogen (e.g. *Clostridium difficile* infection

Ogni individuo è diverso...

- Ognuno di noi ospita all'incirca più di 1000 differenti filotipi
- Nonostante il microbiota intestinale sia altamente divergente all'interno della popolazione, il profilo funzionale dei geni è abbastanza simile in individui diversi.

Le funzioni principali del microbiota intestinale comprendono vie metaboliche centrali e vie particolarmente importanti nell'intestino, inclusi il metabolismo dei carboidrati e degli aminoacidi. Questi studi hanno quindi dimostrato l'esistenza di un microbioma condiviso a livello funzionale ma non a livello delle specie che lo compongono.

Diversità
microbica

Alpha diversity: misura la variabilità della specie all'interno di un campione.

Beta diversity: valuta le differenze nella composizione tra due campioni

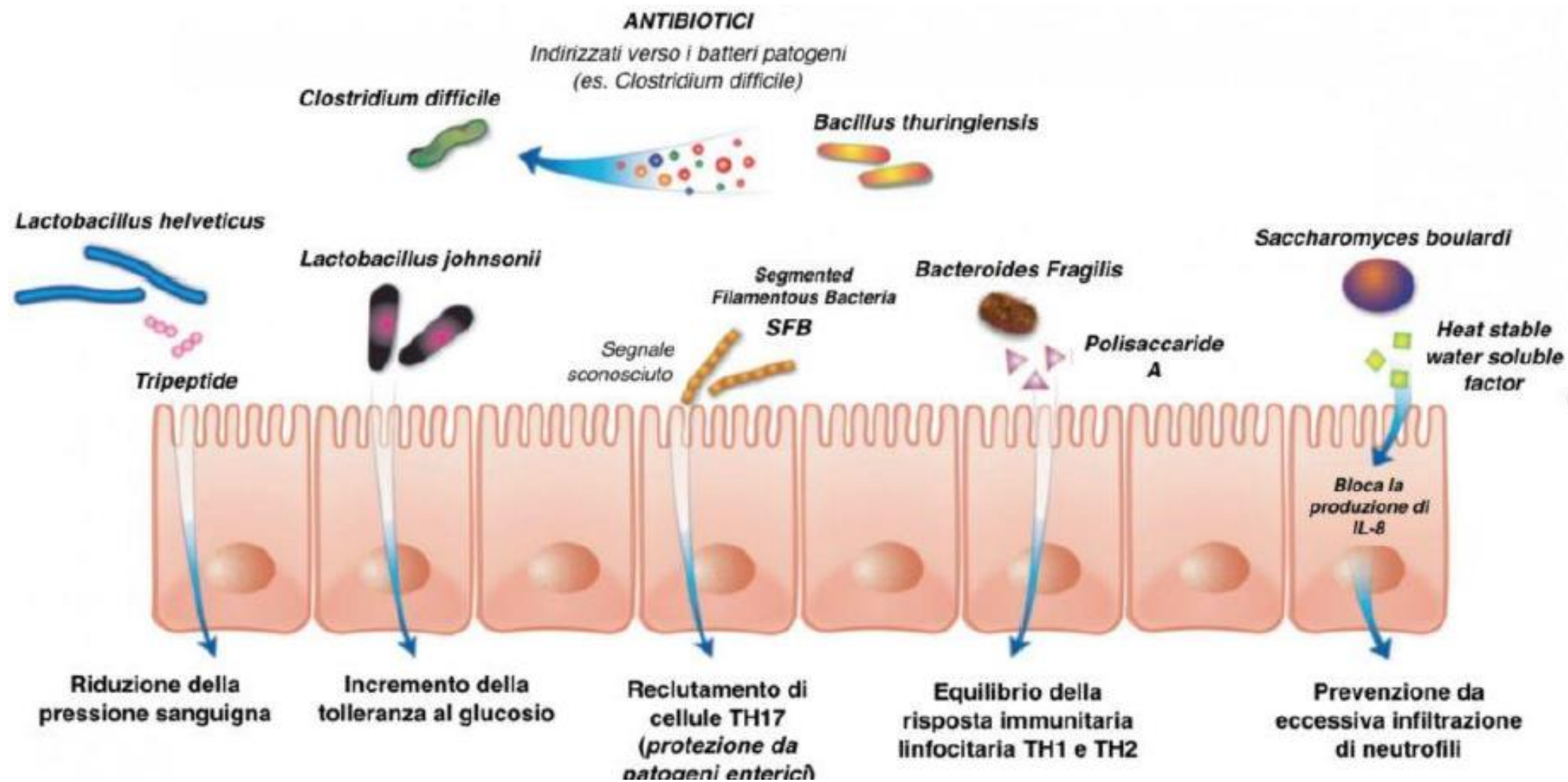
Ricchezza

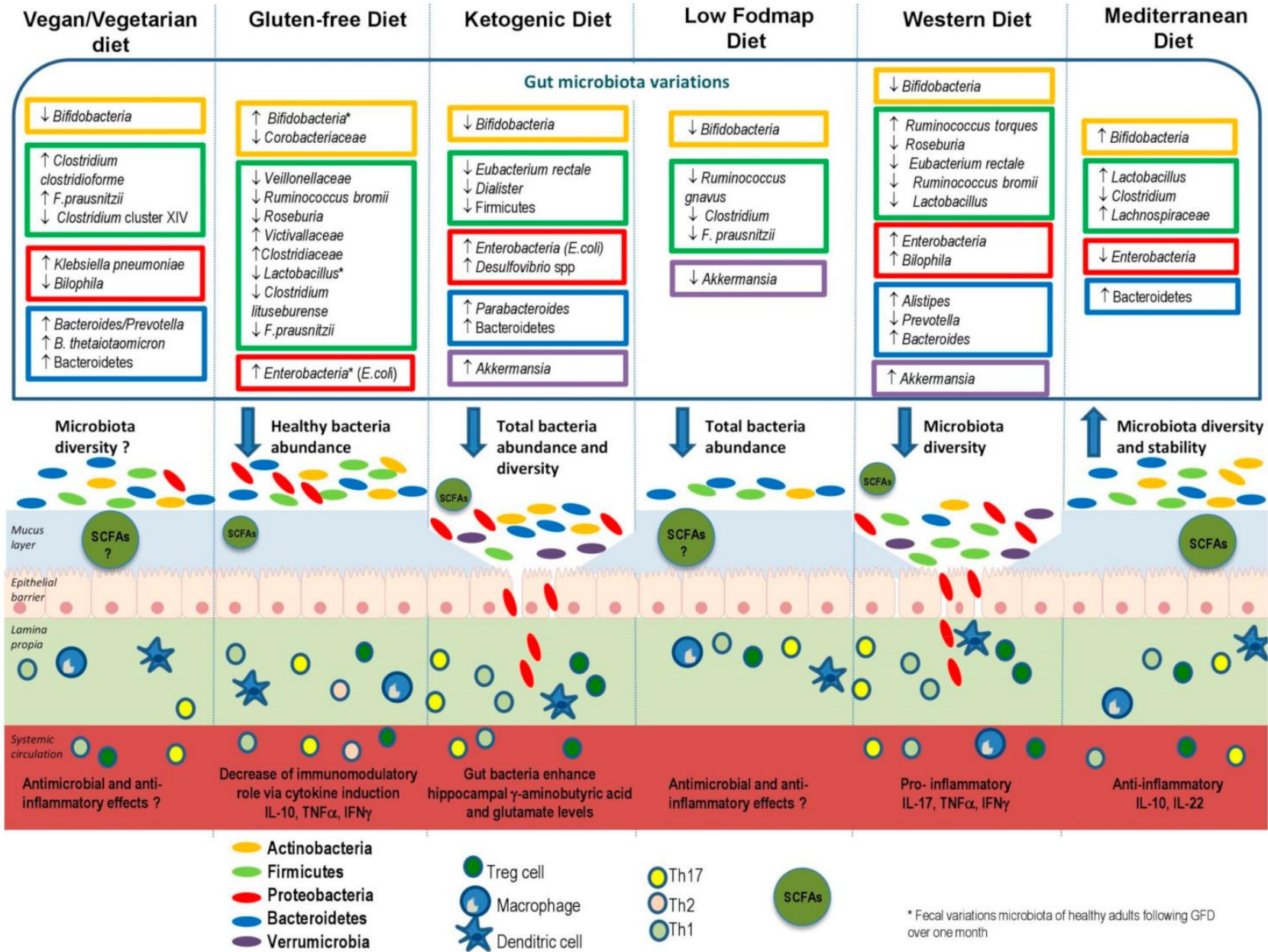
Uniformità

Quanto è diverso il microbiota da persona a persona?

Diversi studi basati su analisi di metagenomica hanno dimostrato l'esistenza di una grande diversità microbica altamente variabile sia nel tempo che tra diverse popolazioni. Queste osservazioni hanno messo quindi in dubbio l'esistenza di un *core* batterico comune a tutti gli individui. Ognuno di noi ospita all'incirca più di 1000 differenti filotipi, e la maggior parte di questi sono batteri che appartengono a pochi phyla. Negli adulti, i Bacteroides e i Firmicutes solitamente rappresentano i phyla dominanti, mentre Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia sono frequenti ma generalmente sono meno abbondanti. Ulteriori studi hanno tuttavia dimostrato che nonostante il microbiota intestinale sia altamente divergente all'interno della popolazione, il profilo funzionale dei geni è abbastanza simile in individui diversi. Le funzioni principali del microbiota intestinale comprendono vie metaboliche centrali e vie particolarmente importanti nell'intestino, inclusi il metabolismo dei carboidrati e degli aminoacidi. Questi studi hanno quindi dimostrato l'esistenza di un microbioma condiviso a livello funzionale ma non a livello delle specie che lo compongono.

Come si definisce “la diversità tra le persone”? La diversità microbica può essere valutata mediante l'utilizzo di alcuni indici, spesso utilizzati in ecologia, che possono essere divisi in due tipi di misure, l'*alpha* e la *beta diversity*. L'*alpha diversity* misura la variabilità delle specie all'interno di un campione. Questa misura tiene in considerazione sia la **ricchezza** delle specie, ovvero il numero di specie differenti all'interno dell'ecosistema considerato, sia l'**uniformità**, che misura l'omogeneità nell'abbondanza delle differenti specie nel campione. L'*alpha diversity* rappresenta una misura molto importante, poiché spesso viene utilizzata come indicatore delle buone o cattive condizioni di un ecosistema. Solitamente una diversità microbica maggiore è spesso associata a un migliore stato di salute. Ad esempio, la complessità microbica (e quindi l'*alpha diversity*) in pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali è significativamente più bassa rispetto a quella di soggetti sani. La *beta diversity* tiene invece conto delle differenze nella composizione tra due campioni. Esistono diversi tipi di distanza che permettono di definire quanto vicini sono due campioni sulla base della composizione microbica. Tra le varie misure a disposizione è importante citare la distanza UniFrac, che non tiene conto solo del numero di specie in comune tra due campioni, ma considera anche un albero filogenetico che rappresenta le relazioni evolutive tra i diversi taxa. In questo modo, individui che hanno un microbiota composto da batteri differenti ma vicini dal punto di vista filogenetico, saranno più simili rispetto ad individui con un microbiota composto da specie distanti filogeneticamente

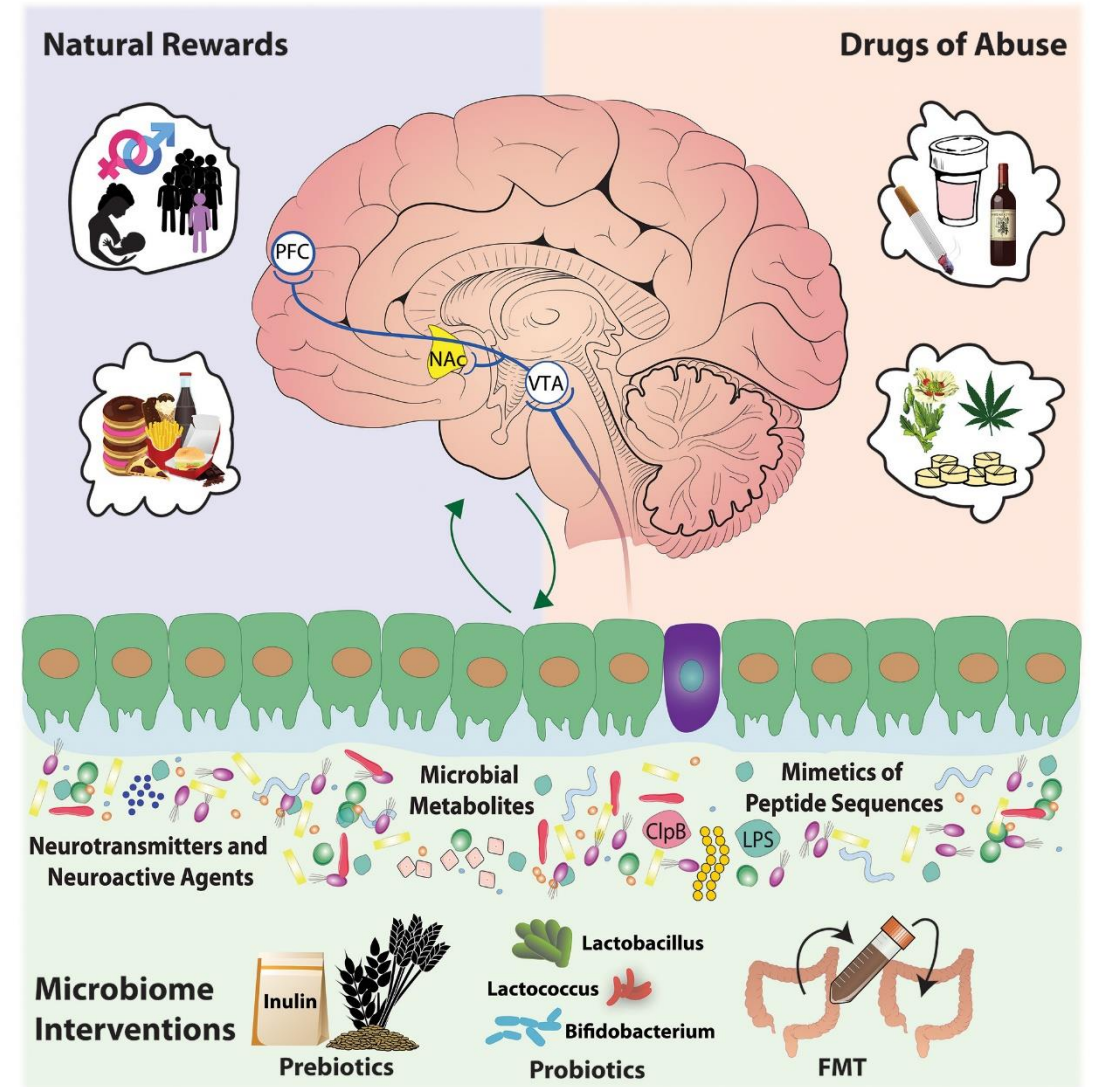




Microbiota e cervello

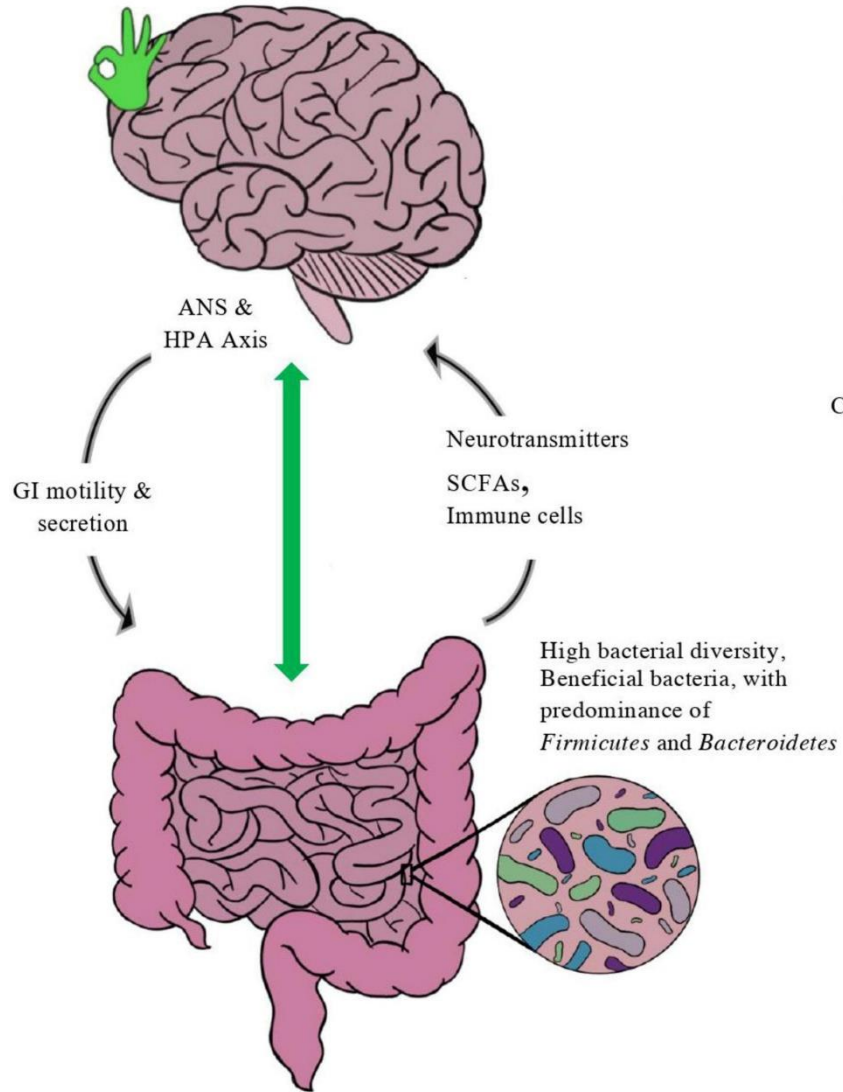
Asse intestino-cervello

Rete di comunicazione bidirezionale comprendente il sistema nervoso centrale (SNC), sia il cervello che il midollo spinale, il sistema nervoso autonomo (ANS), il sistema nervoso enterico (ENS) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Implica pathways diretti e indiretti tra i centri cognitivi ed emotivi nel cervello con le funzioni intestinali periferiche.

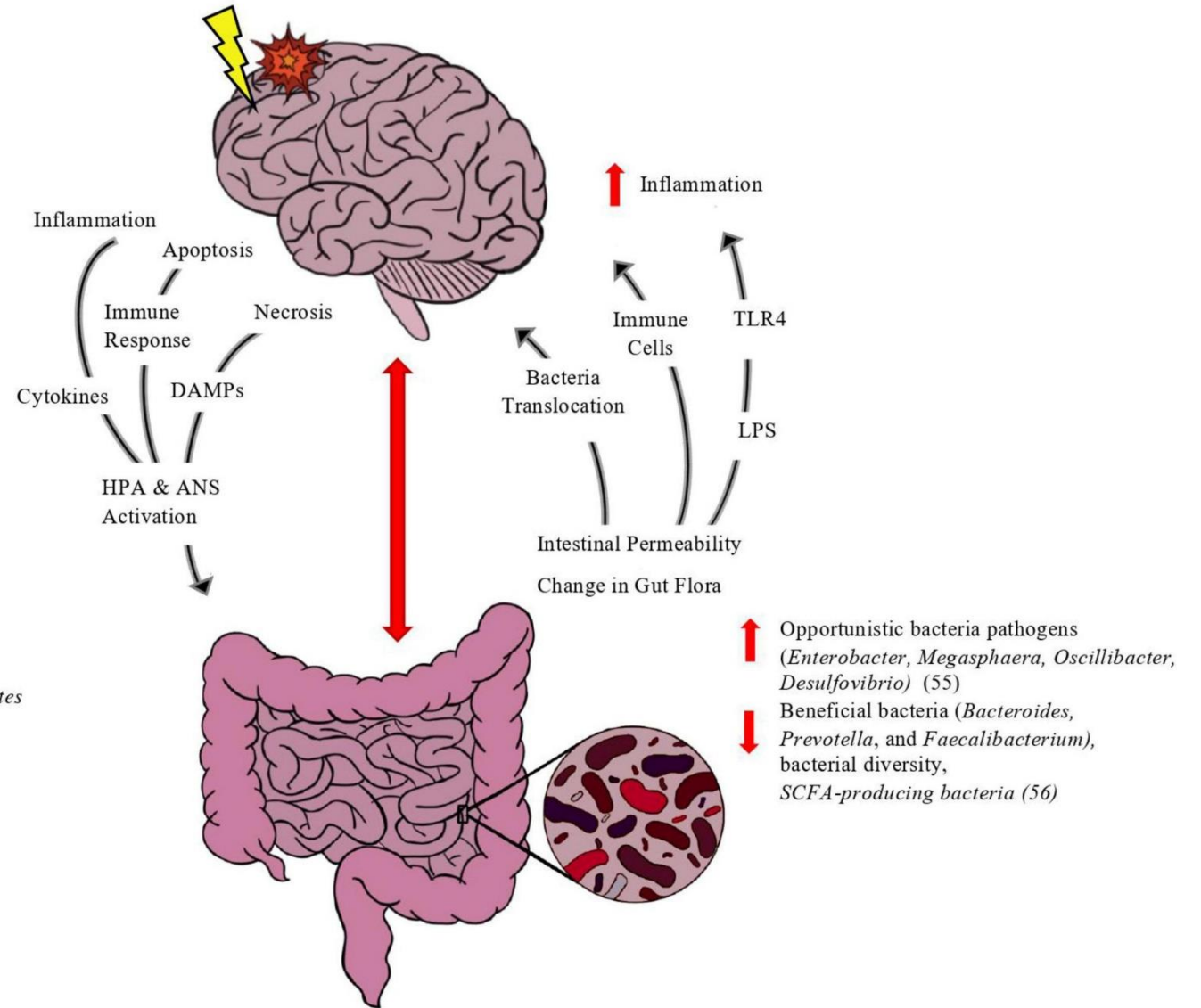


García-Cabrerizo, R, Carbia, C, O' Riordan, KJ, Schellekens, H, Cryan, JF. Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *J Neurochem.* 2021; 157: 1495-1524. <https://doi.org/10.1111/jnc.15284>

Healthy Brain



Injured Brain



- 1) **Il nervo vago**- i neuroni sensoriali spinali e vagali afferenti trasmettono feedback dall'estremità intestinale al tronco encefalico che a sua volta coinvolge l'ipotalamo e il sistema limbico (responsabile della regolazione delle emozioni). Allo stesso modo, le proiezioni discendenti dal sistema limbico (attivato tramite stress) influenzano l'attività autonoma dell'intestino.
- 2) **Il sistema immunitario** - Il tessuto linfoide associato all'intestino comprende il 70% del sistema immunitario del corpo e può essere concettualizzato come il più grande organo immunitario del corpo.
- 3) **Sistema circolatorio**- Metaboliti microbici, neurotrasmettitori e altre molecole segnale sono rilasciate nella circolazione sistemica e possono raggiungere il sistema nervoso centrale.
- 4) **Interferenza con il metabolismo del triptofano** - Circa il 95% della serotonina (5-HT) è prodotta dalle cellule enterocromaffini della mucosa intestinale. A livello periferico, la 5-HT è coinvolta nella regolazione della secrezione gastrointestinale, della motilità (contrazione muscolare regolare e rilassamento) e della percezione del dolore, mentre nel cervello la 5-HT è implicato nella regolazione dell'umore e delle funzioni cognitive. **Anche il microbiota intestinale svolge un ruolo importante nel metabolismo del triptofano, che è il precursore per la sintesi della serotonina.**
- 5) **Segnalazione neuroendocrina** (ormone intestinale) - È noto che i prodotti batterici stimolano le cellule enteroendocrine (EEC) a produrre diversi neuropeptidi come il peptide YY, il neuropeptide Y (NPY), la colecistochinina, il peptide-1 e -2 del glucagone e la sostanza P. Questi neuropeptidi entrano quindi nel flusso sanguigno e / o influenzano direttamente il sistema nervoso enterico.
- 6) **Permeabilità intestinale alterata** - Lo stress cronico ha dimostrato di alterare la permeabilità intestinale (sindrome da alterata permeabilità intestinale), che è associata a un'inflammatione di basso grado che può essere funzionalmente collegata a disturbi psichiatrici come la depressione. In molti di questi casi, è la maggiore presenza di endotossine batteriche circolanti, note come lipopolisaccaridi, che sono fondamentali fattori di rischio per la malattia. In alternativa, altri studi hanno suggerito che il microbiota intestinale può produrre sostanze neuroattive che possono influenzare i sintomi fondamentali dei disturbi neuropsichiatrici. Questa ipotesi alternativa suggerisce un ruolo critico e rilevante del microbiota intestinale nella fisiopatologia di molti disturbi, tra cui schizofrenia, autismo, ansia e depressione.

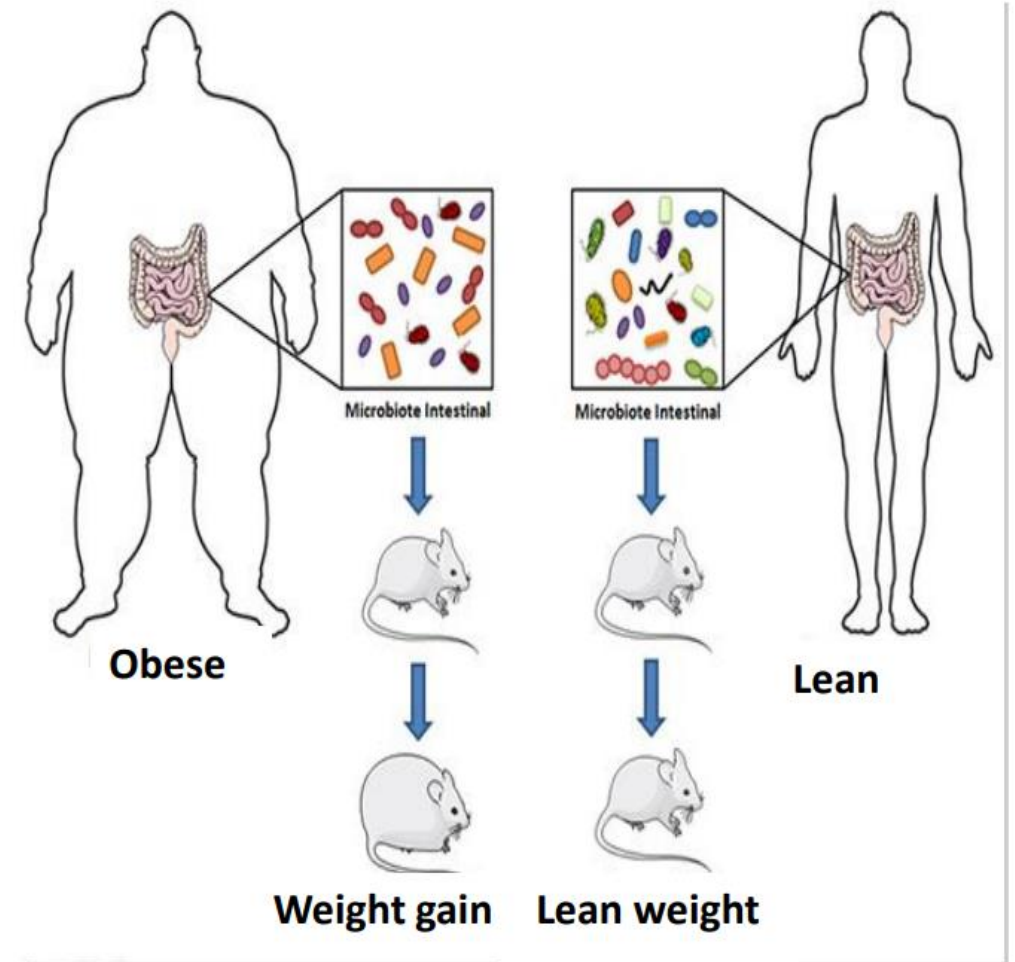
Microbiota e trapianto fecale

Il trapianto di microbiota intestinale (FMT – fecal microbiota transplantation) consiste nell'introduzione del materiale fecale di un donatore sano nell'intestino di un soggetto malato per il trattamento di una specifica patologia correlata a uno squilibrio del microbiota intestinale (disbiosi).

Circa nell'anno 500 in Cina, primo trapianto fecale riportato

Utile nel trattamento dell'infezione recorrente per *Clostridium difficile*

Altre: malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie neurologiche, patologie metaboliche





Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità - Sezione III

**Il Microbiota umano: dalla ricerca alle
applicazioni cliniche.
Raccomandazioni e Linee di indirizzo**

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2800_allegato.pdf

Riassumendo...

- Microbiota: definizione e importanza
- Microbiota intestinale: funzioni principali
- Microbiota intestinale e sistema immunitario
- Eubiosi-disbiosi
- Antibiotici e trapianto fecale della microbiota

Prossima lezione... Malattie infiammatorie croniche intestinali