Webinar PinPick

Firenze 05 Febbraio 2021

Microbiota intestinale: perché così importante

Dott. Gianni Zocchi

Biologo Nutrizionista

Spec in Scienza dell' Alimentazione

Delega Nazionale per la Nutrizione per O.N.B.

NEI PRIMI 1000 GIORNI DI VITA (3 anni)

. . . . si determina il nostro microbiota e quindi il nostro futuro.

Il 40% del microbiota non sarà più modificabile.

Più contatti abbiamo con l' esterno, animali, terra, igiene non esasperata, assenza di antibiotici ecc…….. più biodiversità svilupperemo.

Tutto questo sarà fondamentale poi per tutto il resto della nostra vita.

L' altro 60% di microbiota evolverà continuamente in base al nostro stile di vita *(dieta, stress, microrganismi dell' ambiente, tipi di terapie, genetica e non solo)*

Pertanto una flora batterica intestinale endogena che rimane stabile e l' altra invece a caratterizzazione transitoria.

Guarner F. Prebiotics and mucosal bar-rier function. J Nutr 2006;136:2269; author reply 70-1.

IL MICROBIOTA E' INFLUENZATO:

ALLA NASCITA: - tipo di parto, tipo di allattamento (se artificiale, predominano: Escherichia coli, Bacteroides, Lactobacillus, Clostridium), genotipo dell' ospite

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012; 489: 220-30.

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci 2010; 107: 11971-5.

Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol 2007; 5: 1556-73.

ETA INFANTILE: *Lo sviluppo corretto del Microbiota intestinale nell' età infantile è importante perché concorre all' **educazione immunologica,** ecco perché molto presenti i Bifidabacterium, che risultano fondamentali in questa fase della vita.*

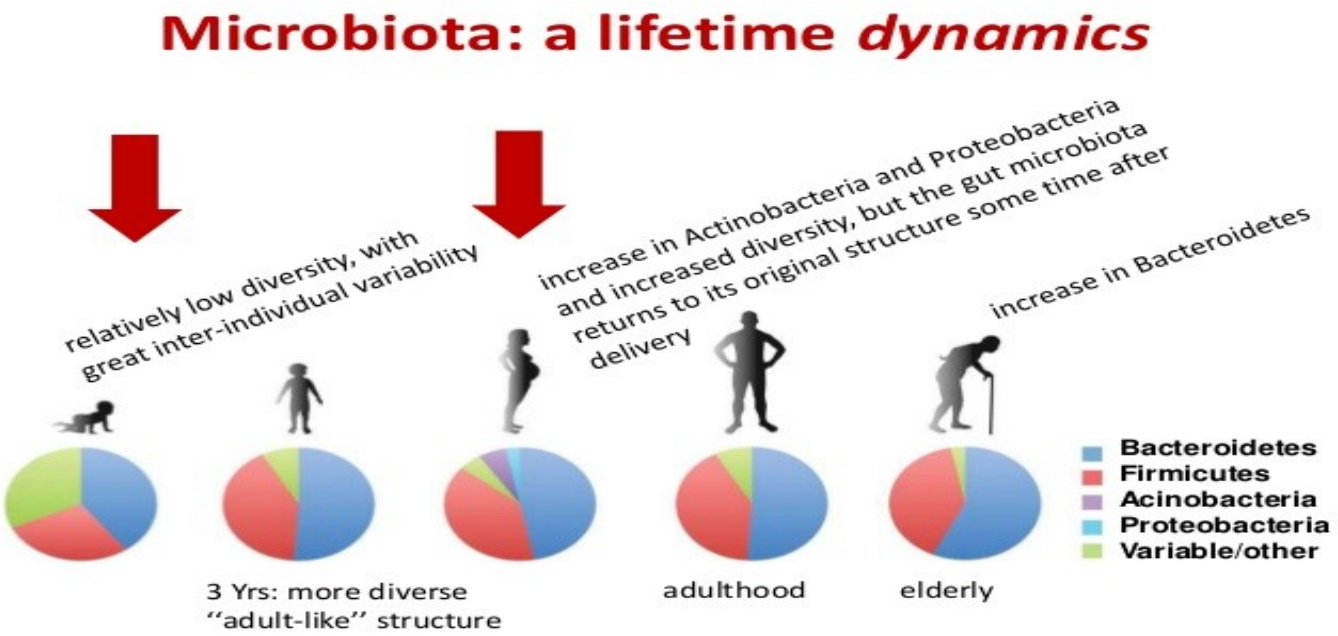
Alterazioni possono determinare una carente rimozione della risposta Th2 tipica del neonato.

Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V. Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. J Clin Gastroenterol 2012;46(Suppl):S12-7.

Negli ANZIANI

Uno studio condotto in Irlanda su 161 persone sane dell' età dai 65 anni in su, ha evidenziato come phyla dominante i Bacteroidetes seguiti dai Firmicutes, situazione in percentuale opposta a quella degli adulti giovani.

Generi più presenti con il suo 6% il Faecalibacterium, seguito da specie dei generi Ruminococcus, mentre il Bifidobacterium era presente solo nel 0,4%



Aleksandar D. Kostic, Michael R. Howitt and Wendy S. Garrett; *Genes Dev.* 2013 27: 701-718

INQUINAMENTO AMBIENTALE

LA NOSTRA CIVILTA' TECNOLOGICA continua ad ignorare che la terra *non è un sistema aperto*, capace di smaltire nell'universo le scorie da noi prodotte ed

IL NOSTRO ORGANISMO *non è impermeabile* agli inquinanti dispersi nell'ambiente.

Modifiche del microbiota

ALCUNI FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE/CONDIZIONARE IL NOSTRO MICROBIOTA:

- **Alcuni tipi di Farmaci (in particolare gli antibiotici)**
- **Anticrittogamici, pesticidi, ecc.**
- **Metalli pesanti**
- **Alcool**
- **Contatto con animali sia domestici che non**
- **Ambiente che ci circonda (casa, lavoro, scuola, ecc.), rapporto con la terra**
- **Attività fisica**
- **Igiene e pulizia personale e dell' ambiente dove viviamo**
- **Come trattiamo gli alimenti**
- **Cibo spazzatura**
- **Ingestione di poche fibre**
- **e non solo *(asp. psico)***

Solo per citarne alcuni

INTESTINO
una interfaccia fondamentale

Cento milioni di neuroni nel tratto gastro-intestinale in gran parte indipendenti dal S.N.C., che comunque si correlano grazie al S.N.A.

NELL' INTESTINO: si trova l' 80% delle cellule che compongono il sistema immunitario in età pediatrica per poi passare al 60% nell' età adulta.

ECCO PERCHE' COSI' IMPORTANTE

Lozio L, Microbiota intestinale. Preservare il corretto equilibrio dell' intestino, Tecniche nuove, 2011, p.92

IL MICROBIOTA è formato da:

- N° di cellule dei microrganismi, **10 volte superiori** alle nostre

- A secondo degli autori più di **1000 specie** diverse

- Quantità di geni superiore a **150** volte i nostri

Qin J, Li R, Reas J, (et.al.), A human gut microbial gene cataloguestabilshed by metagenomix sequencing, Nature. 2010 Mar 4,; 464 (7285): 59-65

I Phyla dominanti sono due (90%):

- Bacteroidetes
- Firmicutes *(Lactobacillus, Eubacterium, Streptococcus, Lactococcus, Enterococcus, Clostridium, Ruminococcus, ecc.)*

sono presenti pertanto Bifidobacteria, Lactobacilli, Proteobacteria e Streptococchi

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human microbiome. Nature 2011; 473: 174-80.

In AMBIENTE SANO e vario:

Si accrescono più generi e famiglie (phylum).

Dieta **Mediterranea** è quella che più sembrerebbe **garantire** salute del microbiota e **bio-diversità.**

Grazie a cereali, frutta, verdura che alimentano i lattobacilli e bifidibatteri.

di Luca Piretta (unicampus Biomedico, Membro SISA)

Microbiota

I batteri intestinali traggono energia dai carboidrati e dalle proteine e sono in massima parte dei fermentatori

I polisaccaridi non digeribili per noi esseri umani, vedi cellulosa, vengono elaborati grazie ad enzimi specifici dei batteri e da qui si formano gli acidi grassi a catena corta SCFA come l' *acido butirrico, l' acido acetico, e l'acido propionico*, oltre che sostanze volatili come idrogeno solforato, anidride carbonica, ecc.

Si genera così un abbassamento del pH intestinale, il quale rende ostile l' ambiente ai patogeni, favorisce la crescita e quindi la proliferazione e la differenziazione delle cellule intestinali epiteliali.

Guarner F. Prebiotics and mucosal bar-4. rier function. J Nutr 2006;136:2269; author reply 70-1.

I Bifidi batteri

Inoltre, impediscono la trasformazione dei nitrati in nitriti e quindi in nitrosammine, estremamente cancerogene.

La barriera di difesa del Colon è data dai **Bifido Batteri** (longum, infantis e breve), anche questi aderiscono alla parete della mucosa intestinale e producono:

- acido acetico
- acido lattico
- antibiotici naturali
- acidi grassi a catena breve, per esempio acido butirrico *(principale nutrimento per la mucosa gastrica, permettono proliferazione e differenziamento dell'epitelio intestinale).*

I Lactobacillus acidophilus *inoltre producono:*

- perossido di idrogeno

- acido lattico

- antibiotici naturali **(bifidin, acidolin, acidophilin, lactobacillin, lactocidin, lactobrevin, bulgarican, nisina)**

- **Degradazione e Binding dei composti mutageni**

*(Il **Lactobacillus bulgaricus** avrebbe un effetto anti-mutageno, dovuto alla capacità di legarsi alle ammine eterocicliche che vengono prodotte durante il processo di cottura dalle sostanze cancerogene contenute nella carne)*

L'inibizione da parte di L. Acidofilus di Clostridium e altri ceppi è fondamentale in quanto questi ultimi producono enzimi pro-cancerogenesi:

- beta-glucuronidasi
- beta-glucosidasi
- nitro-reduttasi

Ecco cosa può accadere in un quadro disbiotico ai nostri amminoacidi

-Arginina -------> agmatinacistina
- Cisteina --------> mercaptano
- Istidina ---------> istamina
- Lisina ----------> cadaverina
- Ornithina -------> putrescina
- Tirosina ---------> tiramina
- Triptofano ------> indolo e scatolo.

La tiramina ha effetto negativo sulle cefalee

Molte di queste ammine sono potenti veleni, vasocostrittori.

L'indolo e lo scatolo (metilindolo) sono responsabili del particolare odore delle feci, indicatori di permeabilità (disb.test)

IL MICROBIOTA sembrerebbe in grado di interagire:

- apparato gastro-intestinale
- tollerabilità agli alimenti
- sistema immunitario
- apparato cardio-vascolare
- sistema metabolico
- stato d' animo
- gusto
- sviluppo armonico delle strutture
- aumento delle difese tissutali
- produzione di antibiotici naturali
- sintesi di vitamine K e del gruppo B
- concorrono alla digestione dei macronutrienti (carboidrati complessi e proteine)
- producono sostanze in seguito alla fermentazione come il butirrato importante per il trofismo cellulare intestinale
- apparato ipotalamo-endocrino-surrenale
- permeabilità
- e non solo

Patologie che possono essere in correlazione anche con il microbiota:

- *Obesità e malattie metaboliche*
- *Cancro*
- *Malattie autoimmuni*
- *Malattie infiammatorie intestinali*
- *Sindrome intestino irritabile*
- *Intolleranze*
- *Allergie*
- *Insediamento di ceppi anomali* *(vedi il pericoloso Clostridium difficile)*-
- ***Correlazioni tra alterata permeabilità***
- ***Cattiva efficienza del sistema immunitario che collabora con il microbiota***
- ***Produzione di sostanze tossiche***
- ***Ridotta resilienza***

Tutti questi possono essere fattori che potrebbero incidere sulle malattie autoimmuni.

Studio coordinato da Dr.ssa Paola Vitellio dell' Università di Bari

pubblicato su "Nutrients"

Studio su intolleranti al lattosio non responsivi ad una dieta

Combinazione: Bifidobacterium longum BB536 – Lactobacillus rhamnosus HN001 – vitamina B6

Riduzione sintomi gastro-intestinali quali: gonfiore e dolore addominale, modifica della peristalsi (scala Bristol), aumento del genere Bifidobacterium *(associati a maggior tolleranza al lattosio)*

I risultati dovranno essere confermati da ulteriori studi.

Fonte: Effects of Bifidobacterium longum and Lactobaciullus rhamnosus on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intollerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised Double-Blind, Cross-Over Study.Paola Vitellio et al. Nutrients 2019,11,886

IBD

I PAZIENTI affetti da IBD hanno una **minor biodiversità** (minor grado di alpha diversity)

I PAZIENTI affetti da IBD hanno spesso un **aumento dei patogeni** come *Escherichia coli, Shigella, Rhodococcus, Prevotellaceae, Clostridiun difficile, Klebsiella pneumoniae, Helicobacter Hepaticus, Proteus mirabilis, Stenotrophmonas maltophilia.*

IN QUESTO QUADRO ABBIAMO:

- una **riduzione** dei FIRMICUTES
- un **decremento delle specie commensali** pro-SCFAs

tra i quali ricordiamo: *Faecalibacterium prausnitzii, Leuconostocaceae, Roseburia, Phascolarctobacterium e Odoribacter splanchnius*

Nei pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali IBD *(inflammatory bowel disease)*, risultano spesso anche depletati/ridotti i *Faecalibacterium prausnitzii*, una specie importante perché produce una sostanza dotata di funzione regolatoria dei processi infiammatori e in contrapposizione si registra un **aumento** *della presenza di* **Escherichia** coli aderenti

Esperimento fatto da Jeffrey Gordon dell università di Washington su topi germ free ai quali sono stati **inoculati nell intestino microbi cattivi tipo Firmicutes**, dopo due settimane avevano sviluppato un incremento di massa grassa del 60% e avevano sviluppato insulino-resistenza

Nel 2004 Jeffrey Gordon individuo una correlazione tra microbiota e obesità: erano presenti nel soggetto obeso più Firmicutes *(in particolare Prevotellaceae)* **rispetto ai Bacteroidetes**

Nativad JM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. Pharmacol Res 2013;69:42-51
Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012;489:242-9

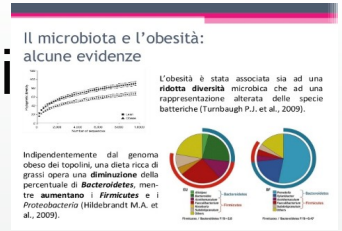
Microbiota e obesità

L' obesità è stata associata:

- ridotta diversità
- rappresentazione diversa delle specie batteriche

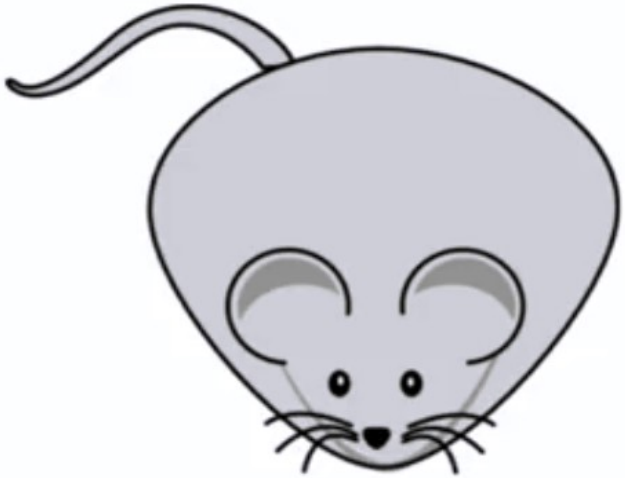
(Tumbaugh P.J. et al. ', 2009)

A prescindere dal genoma con caratteristiche di obesità dei topolini, **se la dieta è ricca di grassi** si registrano una diminuizione della presenza in percentuale di Bacteroidetes a differenza del Firmicutes e dei Proteobacteria che aumentano.



(Hildebrandt M.A. et al., 2009)

Bibliografia: Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI: Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell Host Microbe 2008;3: 213–223.



↑ Firmicutes

↓ Bacteroidetes

Turnbaugh *et al*., *Nature* 2006.

Altro studio condotto su 345 pazienti cinesi da *Quin et al* ha evidenziato che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 (T2D) sono deficitari di batteri produttori di butirrato ecco che ne consegue:

- **minor trofismo degli enterociti (danno della barriera)**
- **alterata permeabilità (passano sostanze anomale)**
- **ciò genera un aumento dell' infiammazione**
- **ciò interferisce con il normale "signaling" del recettore dell' insulina**
- **insorgenza/incremento dell' insulino-resistenza**
- **incremento di popolazioni patogene opportunistiche**

Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-11. wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 2012;490:55-60.

NON A CASO LA SINDROME DELL' INTESTINO IRRITABILE SII oppure IBS (Intestinal Bowel Syndrome) può essere associata a ansia o depressione.

Gershon MD, il secondo cervello , UTET 2013, p.205-2011

COMUNQUE ESISTE una intenso e articolato sistema di comunicazione tra cervello e intestino, in buona parte grazie al vago con meccanismi che coinvolgono i mediatori neuro-immuno-endocrini.

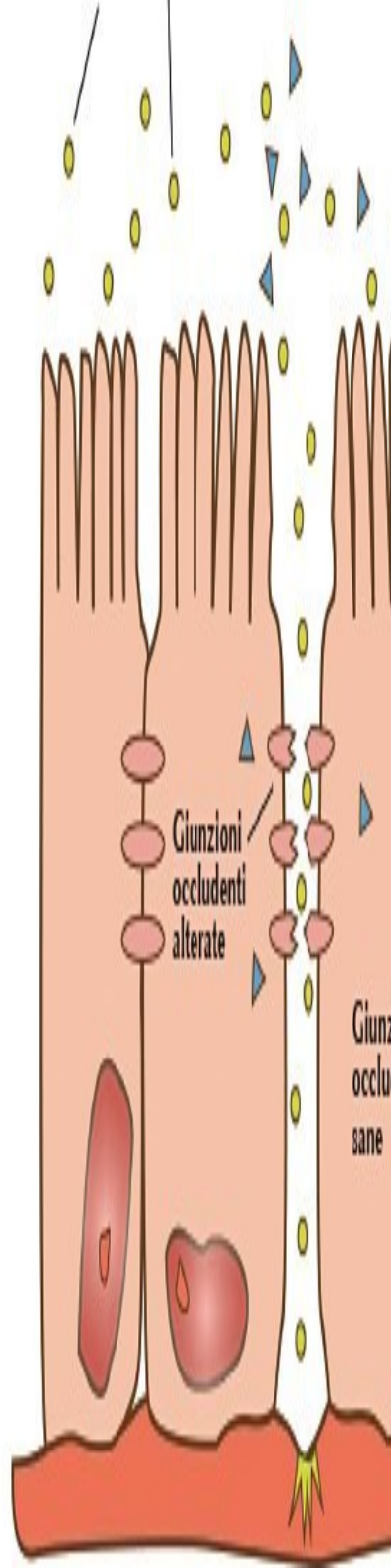
Carabotti M., (ed.al.), The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems, Annals of Gasstroeterology 2015 Apr-Jun; 28(2): 203-209-

Studi vari prima su animali germ-free (esposti a infezioni batteriche o/a probiotici o/a antibiotici) hanno ipotizzato e quindi suggerito come il microbiota intestinale possa influenzare funzioni cognitive, umore, obesità, infiammazione. Nasce così la Psychobiotics *(interventi terapeutici basati su batteri che possono favorire la salute mentale)*. Concetto che stà assumendo sempre più rilevanza.

Burokas A, (Det.al), Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis. Adv Appl Microbiol. 2015; 91:1-62.
Zhou L, jane A, Foster JA, Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness, Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 715-723

Funzioni strutturali:

- Accrescimento, differenziazione, regolazione delle cellule epiteliali
- Sviluppo dei villi e delle cripte intestinali
- Azione trofica
- Permeabilità tight junction con eventuale produzione di muco



Funzioni del microbiota intestinale. Modificato da Prakash et al

Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biothe

. Biologics 2011; 5: 71-86.

CORRELAZIONI con il Microbiota intestinale

-**Le differenze esistenti in termini di composizione, specie e loro densità hanno dimostrato di essere correlate a tanti fattori e/o potenziali o espresse patologie**:

- **Interferenza con potenziali microrganismi patogeni**
- **Miglioramento della funzione di barriera e di permeabilità**
- **Produzione di neurotrasmettitori**
- **Interferenza con il metabolismo**
- **Regolazione del sistema immunitario**
- **Regolazione dei processi infiammatori**
- **Regolazione degli stati psicologici**
- **Sistemi di detossificazione**
- **Produzione di (sostanze, vitamine, antibiotici, ecc.)**
- **Assorbimento**

• Disturbi immunologici • Obesità e sindrome metabolica • Malattie cardiovascolari • Patologie neurodegenerative,

I BATTERI DELL' INTESTINO, quindi:

- **Aiutano a digerire carboidrati** *(vedi lattosio)* **e proteine**
- **Modulano la bio-disponibilità di alcuni farmaci, ecco perchè la cinetica può risultare diversa in condizioni particolari di eu/disbiosi intestinale**
- **Producono varie sostanze ……**
- **Interferiscono con la tolleranza agli alimenti**
- **Concorrono ad antagonizzare sostanze tossiche (vedi fecapentani ecc.)**
- **Possono neutralizzare la crescita e l' attecchimento di batteri patogeni**
- **Preservare la permeabilità**
- **Produrre speciali antibiotici**