



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO **DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME**



DISBIOSI

LEAKY GUT SYNDROME



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****





IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



AMBIENTE ESTERNO
circolazione ematica / linfatica

**PARETE
INTESTINALE**

AMBIENTE INTERNO
lume intestinale

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

AMBIENTE ESTERNO
circolazione ematica / linfatica



**PARETE
INTESTINALE**



AMBIENTE INTERNO
Lume intestinale

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



AMBIENTE ESTERNO
circolazione ematica / linfatica



**PARETE
INTESTINALE**



- **MACROMOLECOLE**
- **MACROALLERGENI**
- **BATTERI**
- **ANTIGENI**
- **MICROORGANISMI**
- **SOSTANZE TOSSICHE**
- **SOSTANZE NOCIVE**

AMBIENTE INTERNO
Lume intestinale



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****




**PARETE
INTESTINALE**



**DIGESTIONE E ASSORBIMENTO
DEI NUTRIENTI**



- **SALUTE TRATTO DIGESTIVO**
- **SALUTE INTERO ORGANISMO**

- 
- **MACROMOLECOLE**
 - **MACROALLERGENI**
 - **BATTERI**
 - **ANTIGENI**
 - **MICROORGANISMI**
 - **SOSTANZE TOSSICHE**
 - **SOSTANZE NOCIVE**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**PARETE
INTESTINALE**



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

**PARETE
INTESTINALE**



**LEAKY GUT
SYNDROME**



- MACROMOLECOLE
- MACROALLERGENI
- BATTERI
- ANTIGENI
- MICROORGANISMI
- SOSTANZE TOSSICHE
- SOSTANZE NOCIVE

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

**PATOLOGIE INTESTINALI
INFIAMMATORIE / INFETTIVE**

**PATOLOGIE EPATICHE
PATOLOGIE PANCREATICHE**

**PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE**



**LEAKY GUT
SYNDROME**

**PARETE
INTESTINALE**



**PATOLOGIE
IMMUNITARIE**

**PATOLOGIE
REUMATICHE**

**SINDROME
STANCHEZZA
CRONICA**

**PATOLOGIE
NEURO
DEGENERATIVE**

**PATOLOGIE DA
ALLERGIA
INTOLLERANZA
ALIMENTARE**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**PATOLOGIE INTESTINALI
INFIAMMATORIE / INFETTIVE**

**PATOLOGIE EPATICHE
PATOLOGIE PANCREATICHE**

**PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE**



**PARETE
INTESTINALE**



**LEAKY GUT
SYNDROME**



**PATOLOGIE
IMMUNITARIE**

**PATOLOGIE
REUMATICHE**

**SINDROME
STANCHEZZA
CRONICA**

**PATOLOGIE
NEURO
DEGENERATIVE**

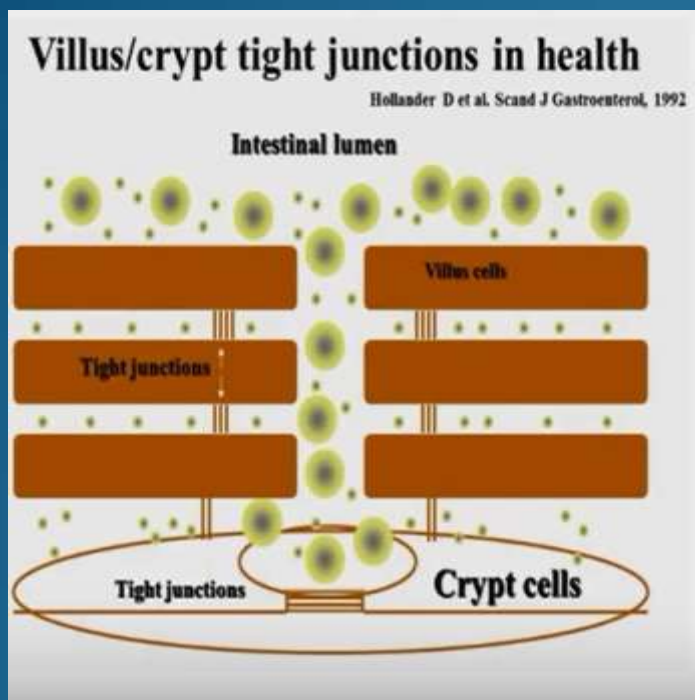
**PATOLOGIE DA
ALLERGIA
INTOLLERANZA
ALIMENTARE**

**QUASI TUTTE LE MALATTIE
DEL NOSTRO ORGANISMO
SONO ASSOCIATE A LGS**

LGS ↔ MALATTIA

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



LA BARRIERA INTESTINALE HA LA FUNZIONE DI
PROTEGGERE IL NOSTRO ORGANISMO DA
AGENTI TOSSICI E NOCIVI E LA SUA INTEGRITA'
E' FONDAMENTALE PER GARANTIRE LO STATO
DI SALUTE NON SOLO DELL' APPARATO
DIGERENTE MA DELL'INTERO ORGANISMO

**IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE
FUNZIONE DICOTOMICA DISCRIMINANTE**

→ **ASSORBIMENTO**

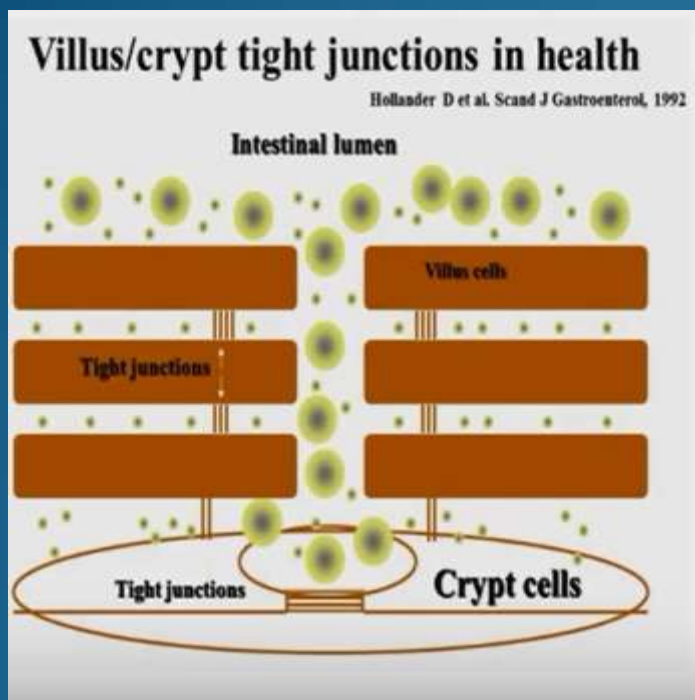
(nutrienti, acqua, elettroliti)

→ **PERMEABILITA' CORRETTA**

*difesa attraverso esclusione di
patogeni (microorganismi, tossine)*

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



LA BARRIERA INTESTINALE HA LA FUNZIONE DI
PROTEGGERE IL NOSTRO ORGANISMO DA
AGENTI TOSSICI E NOCIVI E LA SUA INTEGRITA'
E' FONDAMENTALE PER GARANTIRE LO STATO
DI SALUTE NON SOLO DELL' APPARATO
DIGERENTE MA DELL' **INTERO ORGANISMO**



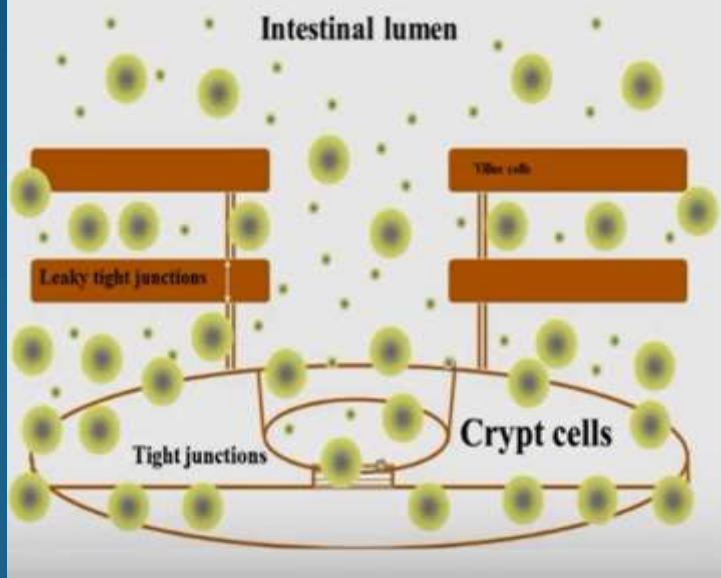
IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

Villus/crypt tight junctions in disease

Hollander D et al. Scand J Gastroenterol, 1992



LA BARRIERA INTESTINALE HA LA FUNZIONE DI PROTEGGERE IL NOSTRO ORGANISMO DA AGENTI TOSSICI E NOCIVI E LA SUA INTEGRITA' E' FONDAMENTALE PER GARANTIRE LO STATO DI SALUTE NON SOLO DELL' APPARATO DIGERENTE MA DELL'INTERO ORGANISMO

IN CONDIZIONI PATOLOGICHE
FUNZIONE DICOTOMICA NON PIU' DISCRIMINANTE

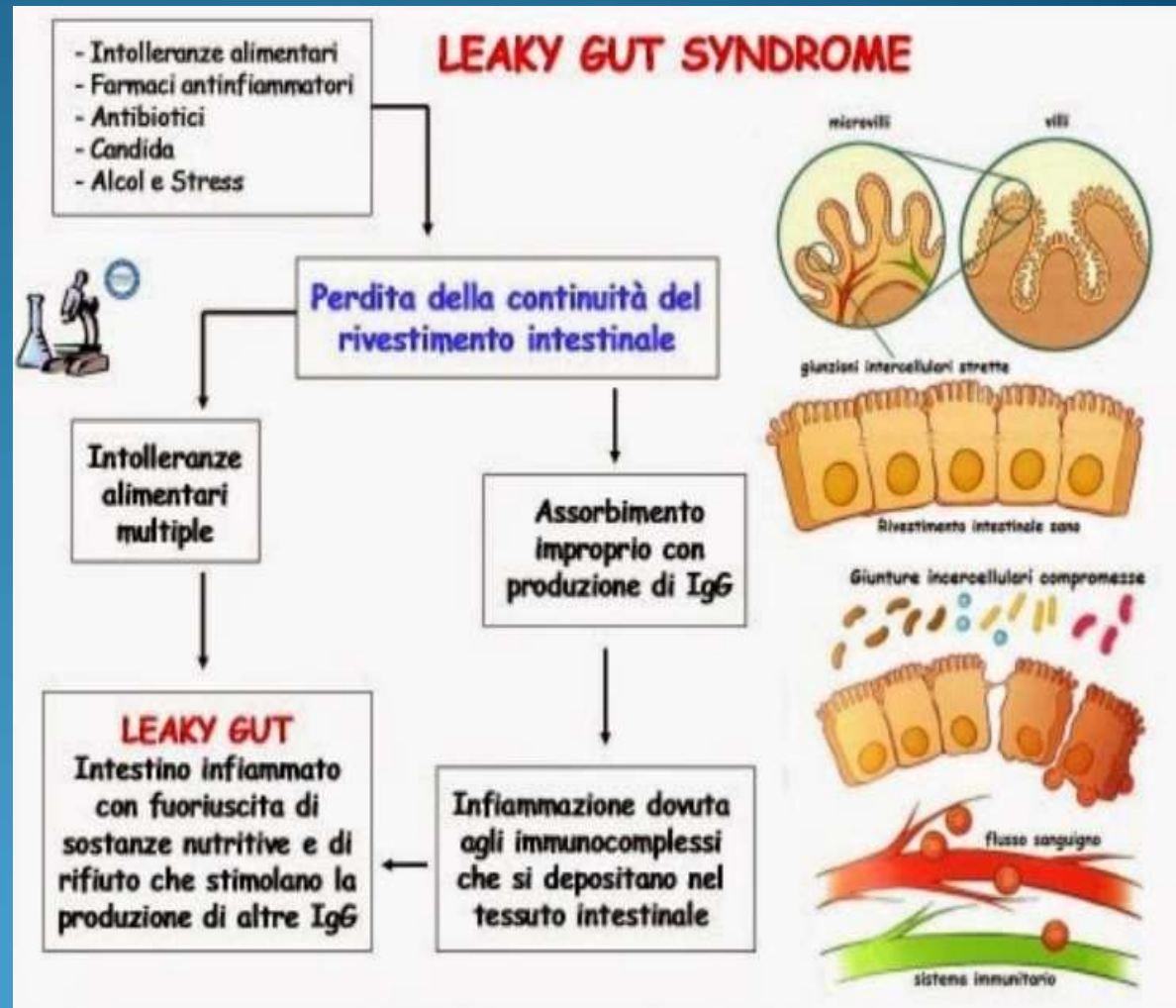
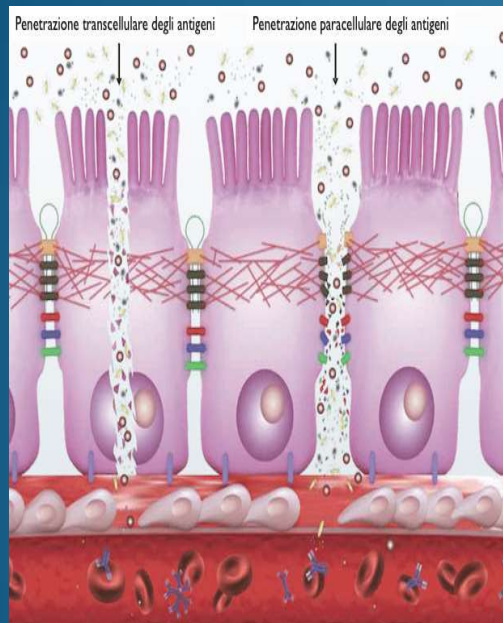
- ALTERATO ASSORBIMENTO
- ALTERATA PERMEABILITA'
- mancata esclusione patogeni*
- ALTERAZIONE INFIAMMATORIA
- DANNO FINO ALLA ATROFIA
- carenza enzimatica*
- carenza assorbimento e digestione*
- ANARCHIA DELLA RISPOSTA IMMUNE



**SUPERFICIE
MOLTO ESTESA:
200 – 300 m2**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****





IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**BARRIERA
INTESTINALE**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

FATTORI IMMUNOLOGICI

- tessuto linfatico associato all'intestino (GALT)
- placche Peyer
 - leucociti intraepiteliali
 - cellule linfatiche lamina propria



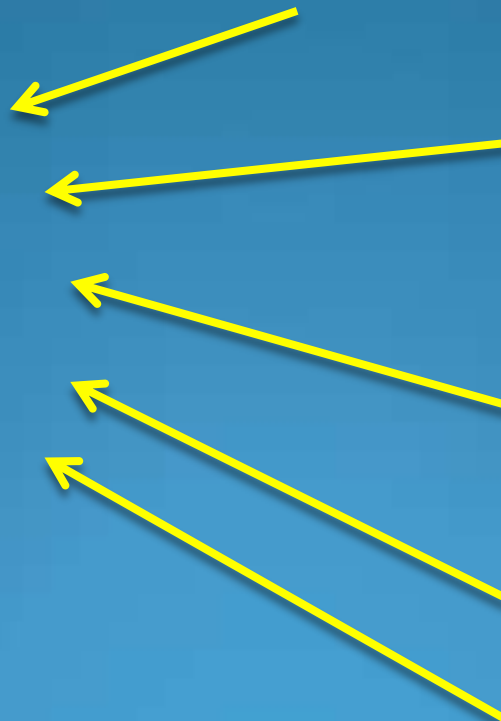
FATTORI ESTRINSECI

- saliva
- attività gastrica
- digestione proteolitica
- pH intestinale
- peristalsi intestinale

- SISTEMA ENDOCRINO
- SISTEMA NEUROENTERICO
- ENZIMI DIGESTIVI

MICROBIOTA

PATHWAY VASCOLARE



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

FATTORI IMMUNOLOGICI

- tessuto linfatico associato all'intestino (GALT)
- placche Peyer • leucociti intraepiteliali
- cellule linfatiche lamina propria



FATTORI ESTRINSECI

- saliva • attività gastrica
- digestione proteolitica
- pH intestinale
- peristalsi intestinale

- SISTEMA ENDOCRINO
- SISTEMA NEUROENTERICO
- ENZIMI DIGESTIVI

MICROBIOTA

PATHWAY VASCOLARE

SUPPORTO EPATICO

Passaggio attraverso il fegato di sostanze di derivazione enterica (rimozione di macromolecole assorbite – cellule di Kupffer -) prima di essere immesse nella circolazione



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

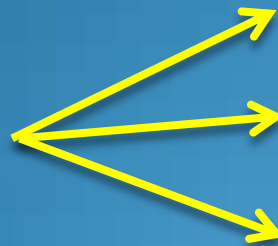
FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

EPITELIO INTESTINALE COSTITUITO DA ENTEROCITI, CELLULE FONDAMENTALI PER L'ASSORBIMENTO, DOTATE DI MEMBRANA CELLULARE A DOPPIO STRATO FOSFOLIPIDICO PERMEABILE AI COMPOSTI LIPOFILI MA NON PERMEABILE AI COMPOSTI IDROFILI SENZA SPECIFICI TRASPORTATORI (CARRIER)

EPITELIO
INTESTINALE



RESPONSABILE DELL'ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI

REGOLA OMEOSTASI DI ACQUA E IONI

BARRIERA PROTETTIVA CHE IMPEDISCE AI PATOGENI PRESENTI NEL LUME DI SUPERARE LA BARRIERA E DI PROVOCARE STATO INFIAMMATORIO

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

LE CELLULE SONO CONNESSE DA DUE PRINCIPALI
TIPI DI GIUNZIONI INTERCELLULARI

- GIUNZIONI SERRATE

TJ – TIGHT JUNCTIONS

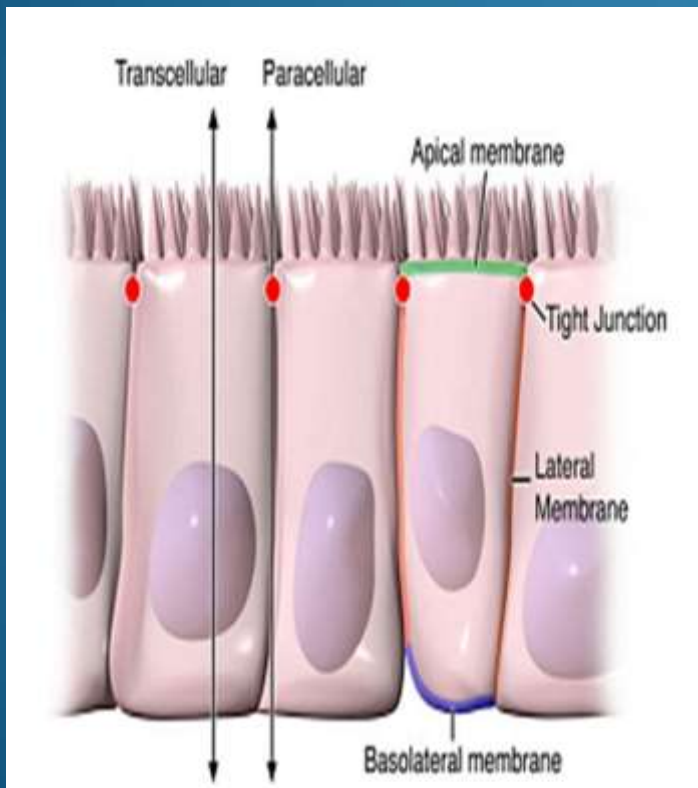
parte apicale della barriera

- GIUNZIONI ADERENTI

AJ – ADHERENS JUNCTIONS

parte basolaterale della barriera

CONTROLLANO LA PERMEABILITA'
PARACELLULARE ATTRAVERSO GLI
SPAZI INTERCELLULARI



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



FATTORI INTRINSECI

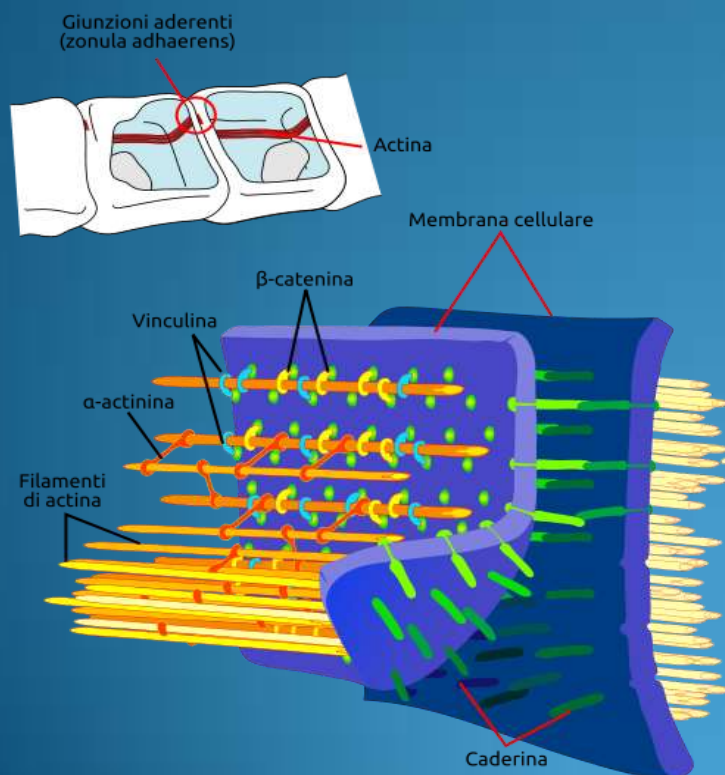
- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

GIUNZIONI ADERENTI

- RISULTATO DI UNA ASSOCIAZIONE COMPLESSA TRA MOLTEPLICI COMPONENTI
- RUOLO CENTRALE NELLA FORMAZIONE DEI CONTATTI TRA CELLULE VICINE E NELLA STABILIZZAZIONE DELLA ADESIONE
- PERDITA DI GIUNZIONI ADERENTI PROVOCA INTERRUZIONE DEI CONTATTI CELLULA-CELLULA E CELLULA-MATRICE CON CONSEGUENTE APOPTOSI PREMATURA



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME

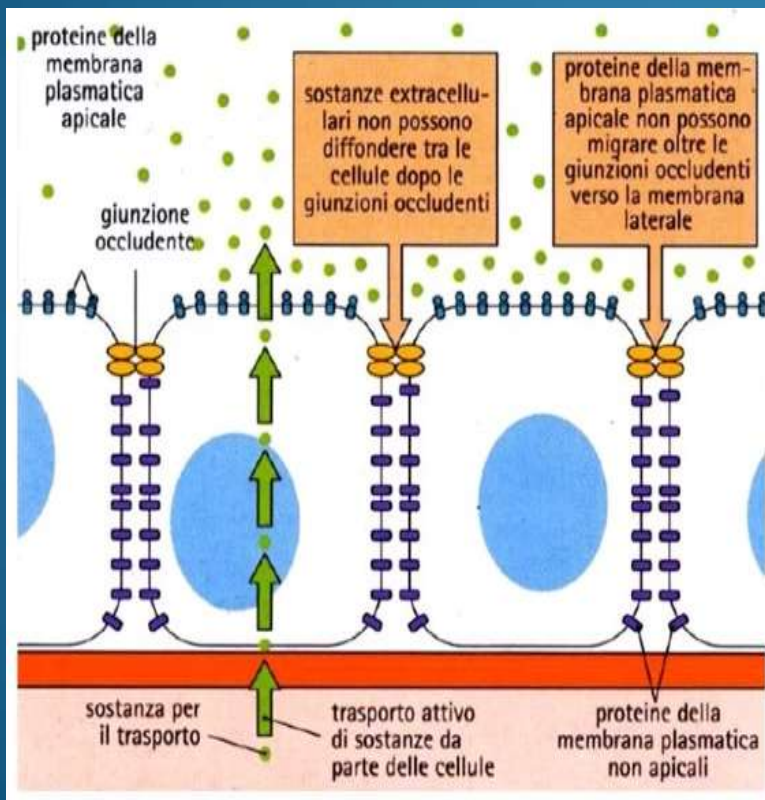
FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

GIUNZIONI SERRATE



- PARTE APICALE DELLA BARRIERA
- SIGILLANO LO SPAZIO PARACELLULARE ED HANNO BISOGNO DELLE AJ PER IL LORO ASSEMBLAGGIO
- COMPLESSI MULTIPROTEICI
 - ✓ proteine integrali di membrana (claudine, occludine, molecole di adesione giunzionale)
 - ✓ proteine periferiche di membrana (zonula occludens) cruciali per assemblaggio TJ
 - ✓ molecole regolatrici (chinasi)



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

GIUNZIONI SERRATE

DINAMICITA' DELLE TJ

LA PERMEABILITA' PARACELLULARE E' PRINCIPALMENTE GOVERNATA DALLE TJ CHE FORNISCONO CHIUSURA CONTINUA TRA LA REGIONE APICALE DELLE CELLULE ADIACENTI LIMITANDO IL LIBERO PASSAGGIO DI MOLECOLE E IONI

- LA PERMEABILITA' PARACELLULARE REGOLATA DA VARI SEGNALI
ancora sconosciute le vie di segnalazione
ancora sconosciute come queste vengono influenzate da eventi patologici



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

GIUNZIONI SERRATE

DINAMICITA' DELLE TJ

➤ STATO DELLE TJ INCREDIBILMENTE DINAMICO, SI APRONO E SI CHIUDONO IN OGNI MOMENTO IN RISPOSTA AD UNA VARIETA' DI STIMOLI

- stato della alimentazione
- segnali umorali e neuronali
- mediatori di infiammazione
- prodotti delle mast cellule
- prodotti cellulari da interazioni con microbi e virus



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

GIUNZIONI SERRATE

DINAMICITA' DELLE TJ

➤ STATO DELLE TJ INCREDIBILMENTE DINAMICO,
SI APRONO E SI CHIUDONO IN OGNI MOMENTO
IN RISPOSTA AD UNA VARIETA' DI STIMOLI

stato della alimentazione →

segnali umorali e neuronali

mediatori di infiammazione

mediatori di infiammazione

prodotti delle mast cellule

prodotti cellulari da interazioni

con microbi e virus

MALNUTRIZIONE /DIGIUNO

↑ trasporto intestinale di macromolecole

↑ conduttanza ionica

↑ permeabilità paracellulare di piccoli
soluti

alterazione delle difese immunitarie
mucosali

DIGIUNO

○ Riduce numero filamenti TJ

○ Altera la morfologia intestinale

Riduzione peso della mucosa

Riduzione altezza dei villi

Riduzione profondità delle cripte



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

STRUTTURA EPITELIALE

CONDIZIONI NORMALI → STRATO EPITELIALE INTATTO

GIUNZIONI SERRATE

MODULAZIONE DELLE TJ

CONOSCENDO I MECCANISMI MOLECOLARI CHE REGOLANO LA VIA PARACELLULARE SI POSSONO INDIVIDUARE MODULATORI CHE AGISCONO DIRETTAMENTE SUI COMPONENTI DELLE TJ E REGOLARE ASSORBIMENTO E PERMEABILITA'



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI IMMUNOLOGICI

tessuto linfatico associato all'intestino (GALT)

- placche Peyer
- leucociti intraepiteliali
- cellule linfatiche lamina propria

MALT

Mucosa Associated
Lymphoid Tissue

GALT

Gut Associated
Lymphoid Tissue

- IgA secretorie
- placche del peyer
- linfociti intraepiteliali
- macrofagi
- nk
- eosinofili

IL 70% DEL NOSTRO SISTEMA
IMMUNE E' SITUATO NEL
TUBO DIGERENTE

ESOFAGO

non ha cellule immunitarie

STOMACO

ha poche cellule immunitarie

COLON

non ha cellule immunitarie

TENUE

70% di tutte le cellule immunitarie
circolanti



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI IMMUNOLOGICI

tessuto linfatico associato all'intestino (GALT)

- placche Peyer • leucociti intraepiteliali
- cellule linfatiche lamina propria

GALT
Gut Associated
Lymphoid Tissue

➤ IMMUNOTOLLERANZA ORALE

consentire l'assorbimento di sostanze nutritive senza provocare reazioni immunitarie pericolose per l'ospite

➤ IMMUNOSORVEGLIANZA

consentire l'eliminazione di microorganismi patogeni e di eventuali sostanze dannose introdotte con l'alimentazione

IMMUNITA' INNATA

Riconoscimento di microorganismi attraverso specifici recettori (PRRs: Pattern Recognition Receptors) e mantenimento della omeostasi intestinale



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI IMMUNOLOGICI

tessuto linfatico associato all'intestino (GALT)

- placche Peyer
- leucociti intraepiteliali
- cellule linfatiche lamina propria

GALT - IgA SECRETORIE

**INTESTINO UMANO COLONIZZATO DA
Densa flora commensale e da un
importante carico antigenico
alimentare
E' importante sede di possibili
infezioni**

- **PROTEGGONO L'INTEGRITA' DELLA BARRIERA, PRIMA LINEA DI DIFESA**
 - restringono l'accesso degli antigeni microbici ed alimentari sulla superficie mucosa
 - modulano la selezione degli antigeni che hanno accesso alla mucosa
 - modulano la risposta immunitaria

**LA MUCOSA DELL'INTESTINO TENUE CONTIENE LA PIU' GRANDE
POPOLAZIONE DI PLASMACELLULE SECERNENTI ANTICORPI**

**NELL'INTESTINO UMANO, OGNI GIORNO, SONO SECRETI MOLTI GRAMMI
DI IgAs**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

IL NOSTRO ORGANISMO E' COLONIZZATO
DA MICROBI (pelle, bocca, vie respiratorie,
apparato genitourinario, tubo digerente)

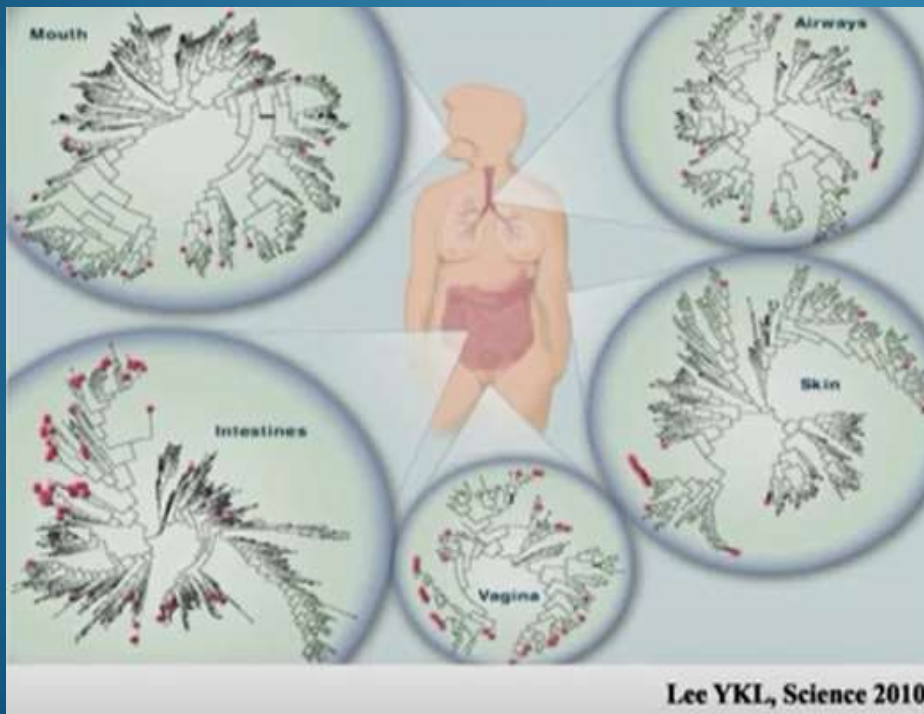


**NOI SIAMO UN VERO E PROPRIO
«METAORGANISMO»
OGNUNO DI NOI CONTIENE CELLULE
MICROBICHE IN NUMERO 10 VOLTE
MAGGIORE DI QUELLO DELLE CELLULE
UMANE**

ORGANISMO
UMANO

10.000 MILIARDI
DI CELLULE EUCARIOTICHE

100.000 MILIARDI DI
CELLULE BATTERICHE





IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



MICROBIOTA

**IL NOSTRO APPARATO DIGERENTE ESPOSTO ALL'AMBIENTE ESTERNO
ECOSISTEMA COMPLESSO E DINAMICO**

POPOLAZIONE BATTERICA

- **NUMEROSISSIME SPECIE**
- **INNUMEREOLE QUANTITA' DI CEPPI**
- **NON SOLO COMMENSALI**
- **VERO E PROPRIO ORGANO CON BIOMASSA DI > 1 KG.**
- **METABOLICAMENTE E IMMUNOLOGICAMENTE INTEGRATA**
- **IMPORTANTISSIME FUNZIONI METABOLICHE ED IMMUNOLOGICHE**
- **SENZA QUESTA COMUNITA' BATTERICA NON POTREMMO VIVERE**
- **GUT BACTERIOMA**

- ❖ **>1000 SPECIE BATTERICHE**
- ❖ **MICETI**
- ❖ **VIRUS CHIAMATI ANCHE BATTERIOFAGI, CHE CONTROLLANO LE COMUNITA' BATTERICHE profagi / fagi litici**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

1 kg di batteri, > 3.000.000 geni

8 divisioni batteriche (*superkingdoms*)
95% di identità genetica

> 1.100 specie
Più del 99% di identità genetica

> 15.000 ceppi
100% di identità genetica

Microbioma

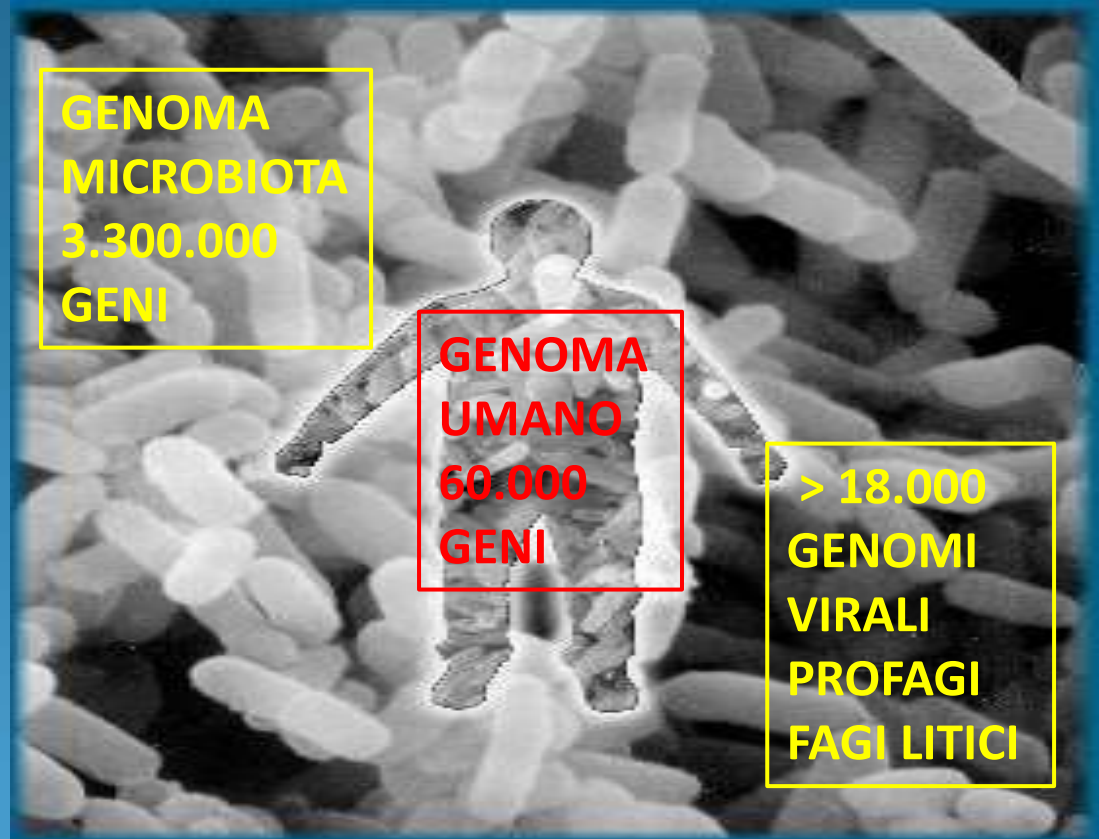


Metaboloma

GENOMA
MICROBIOTA
3.300.000
GENI

GENOMA
UMANO
60.000
GENI

> 18.000
GENOMI
VIRALI
PROFAGI
FAGI LITICI



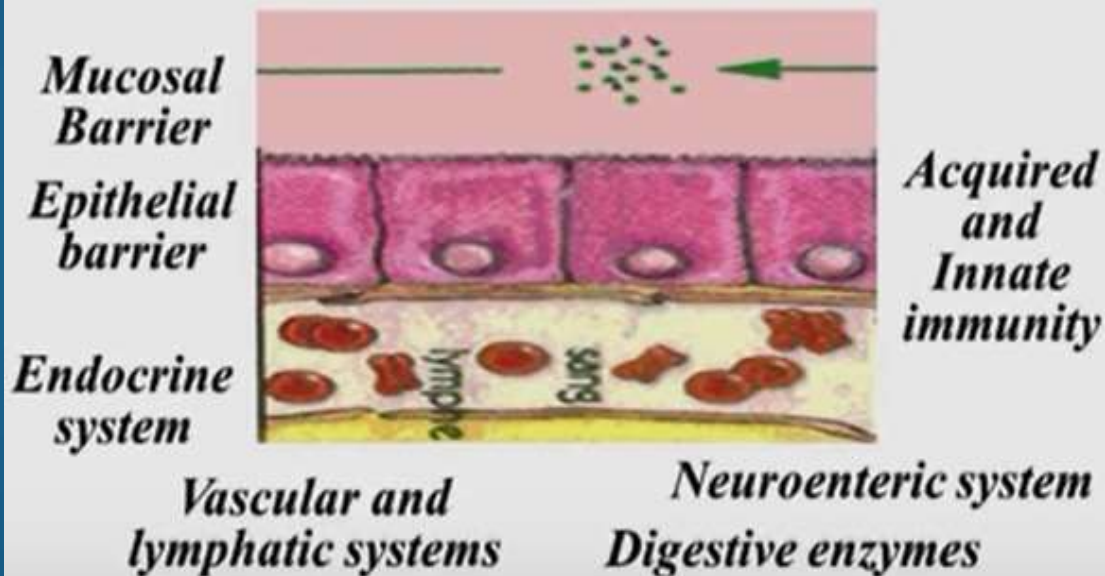
IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

Components of the GUT barrier

GUT Microbiota



COMPOSIZIONE

FUNZIONI

DISTRIBUZIONE

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

- ECOSISTEMA DIVERSO DA UN PUNTO DI VISTA SPAZIALE E TEMPORALE
- VARI FATTORI POSSONO INFLUENZARE LA COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA

VARIAZIONI EPIGENETICHE
CHE IL MICROBIOTA ESERCITA
SUI GENI DELL'ORGANISMO

DIETA



ETA'



ORIGINE



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

■ IL BAMBINO QUANDO NASCE E' STERILE

POI VIENE COLONIZZATO DA GERMI:

- Condizioni igieniche ambientali
- Microbiota vaginale materno
- Microbiota fecale materno
- Microbiota della cute
- Tipo di parto
- Ambiente
- Dieta



**MICROBIOTA NATIVO
NATIVE CORE MICROBIOTA
4-36 MESI**

IL MICROBIOTA NATIVO

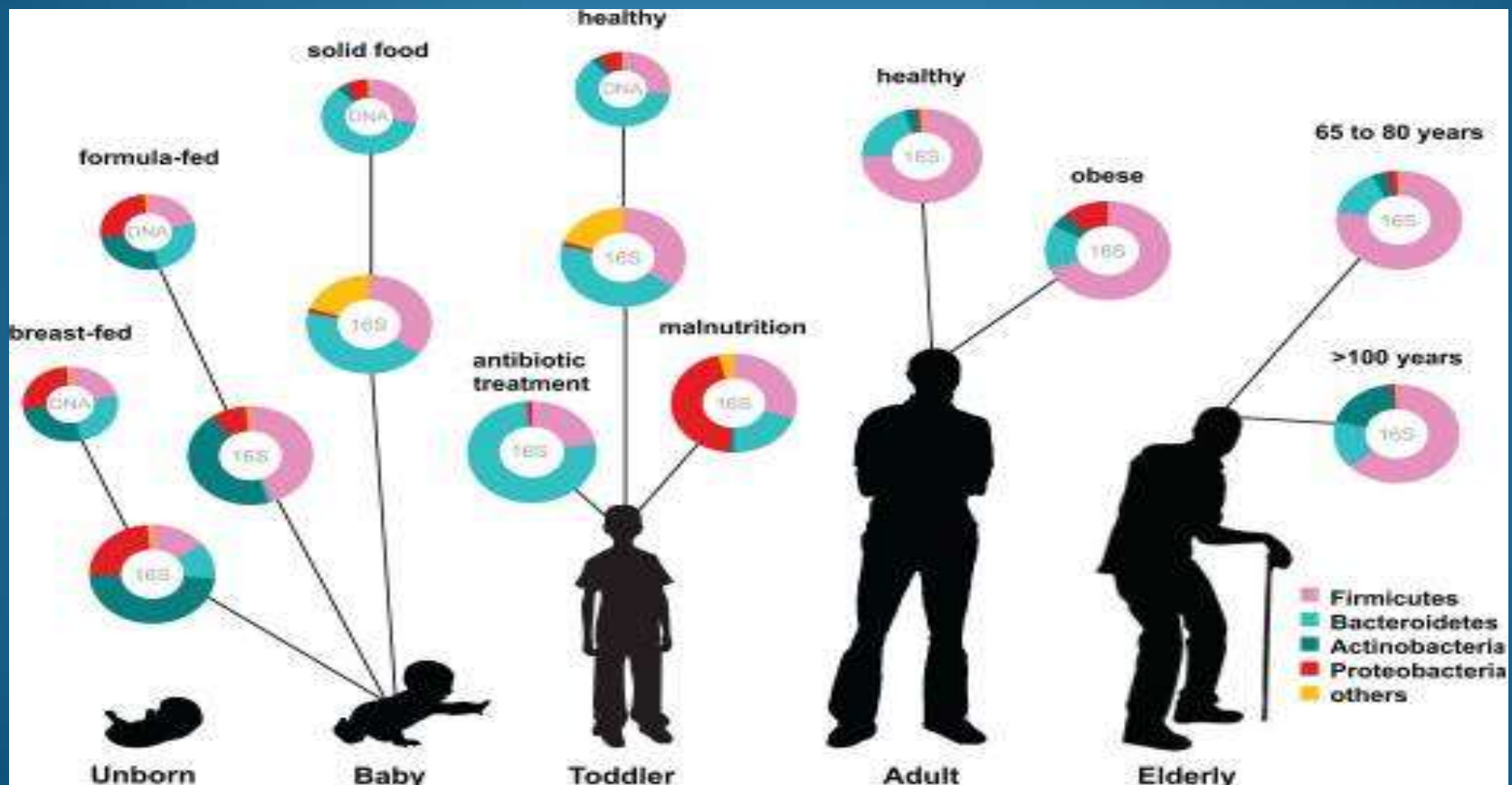
- ❖ SI SVILUPPA DI PARI PASSO CON IL SISTEMA IMMUNE
- ❖ EDUCA IL SISTEMA IMMUNE
- ❖ E' QUELLO CHE IL SISTEMA IMMUNE TOLLERA'

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

○ ETA'



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



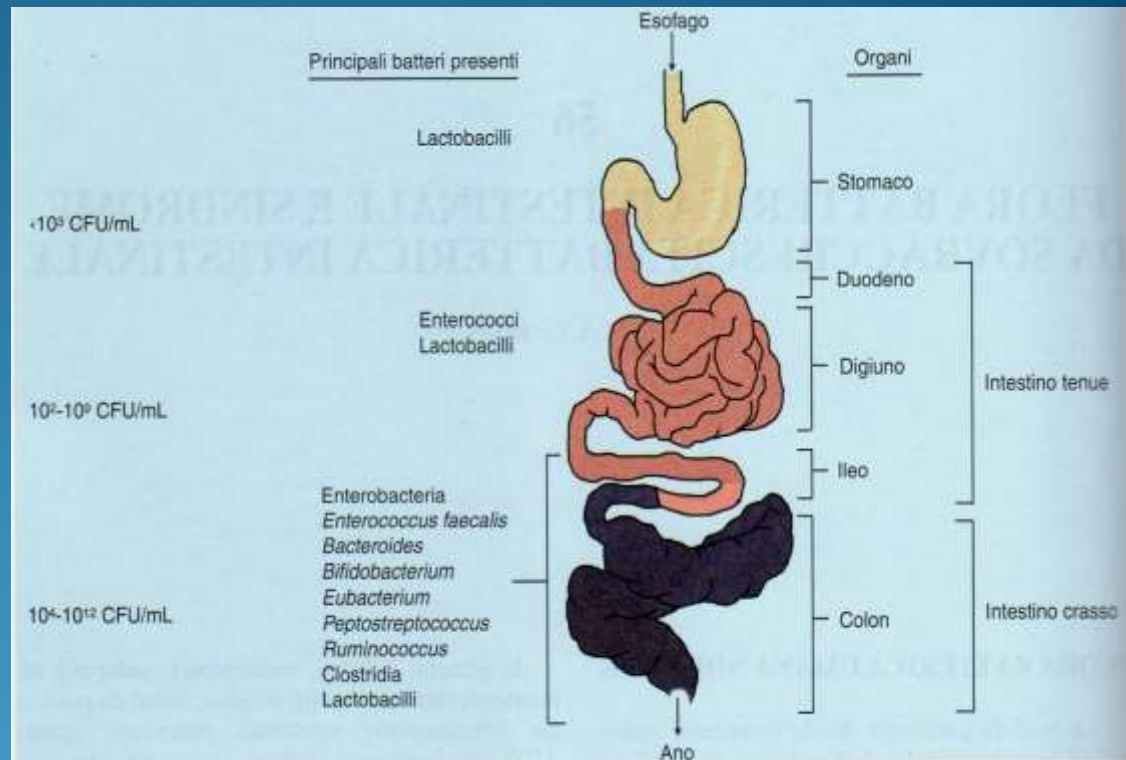
****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

- **STOMACO pH 1-2**
scarsità della microflora (streptococchi, lattobacilli, stafilococchi, e.coli)
- **INTESTINO TENUE**
progressivo aumento della microflora gastrica e comparsa di anaerobi (bacterioides, lattobacilli, clostridi)

- **ILEO**
Transizione da flora digiunale principalmente aerobia a flora colica

- **COLON**
Relativo aumento di specie aerobie e marcato aumento di specie anaerobie



BARRIERA IMPORTANTE
VALVOLA ILEOCECALE

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

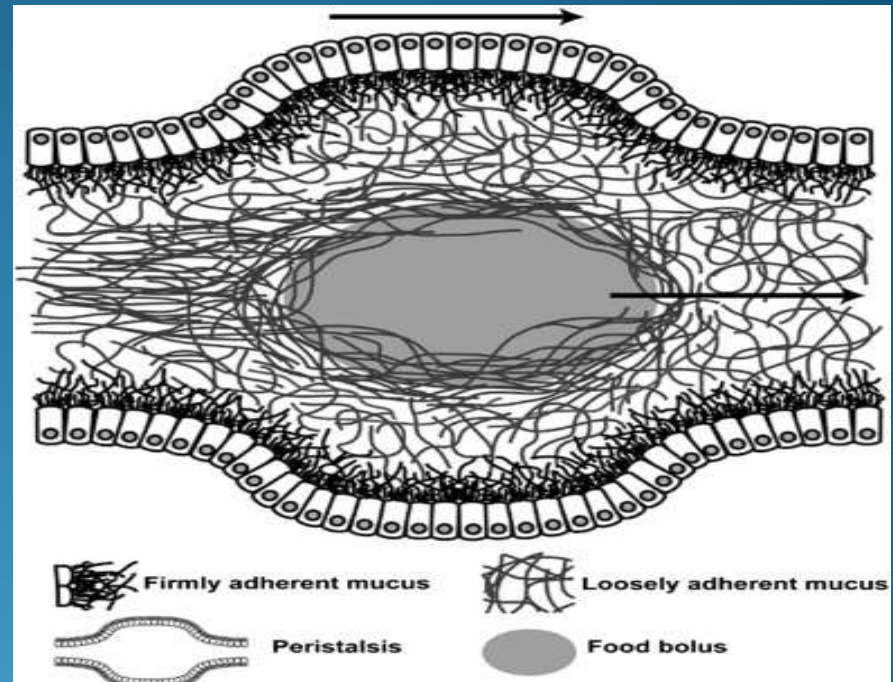
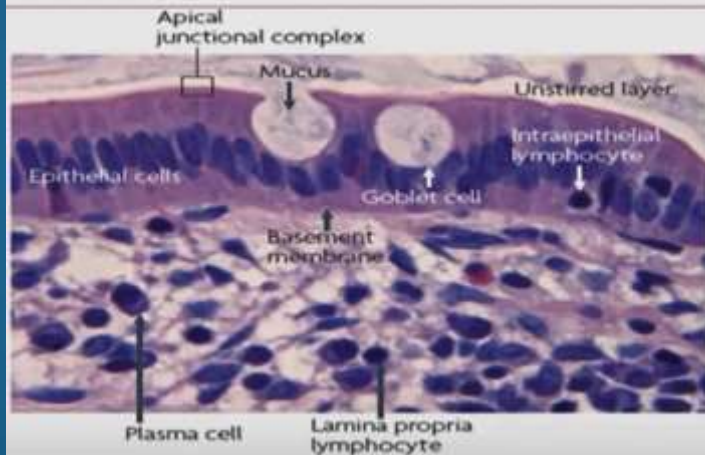


****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

LA BARRIERA INTESTINALE E'
COPERTA DA UNO STRATO DI
MUCO PRODOTTO DALLE
GOBLET CELLS

MUCOSAL BARRIER: the goblet cells



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

LA BARRIERA INTESTINALE E'
COPERTA DA UNO STRATO DI
MUCO PRODOTTO DALLE
GOBLET CELLS

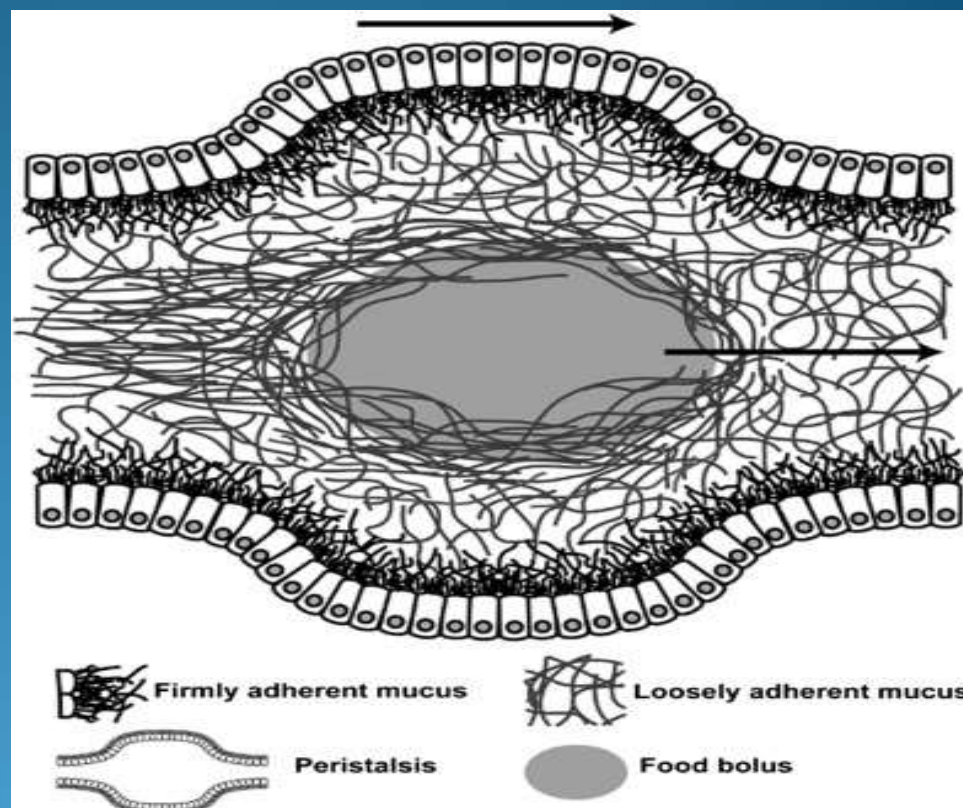
LO STRATO DI MUCO E'
COMPOSTO DA DUE STRATI:

- **INNER LAYER**

aderente alle cellule, molto
denso, fatto da mucine di vario tipo e non permette ai batteri di entrare

- **OUTER LAYER**

abitato dalla flora commensale



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

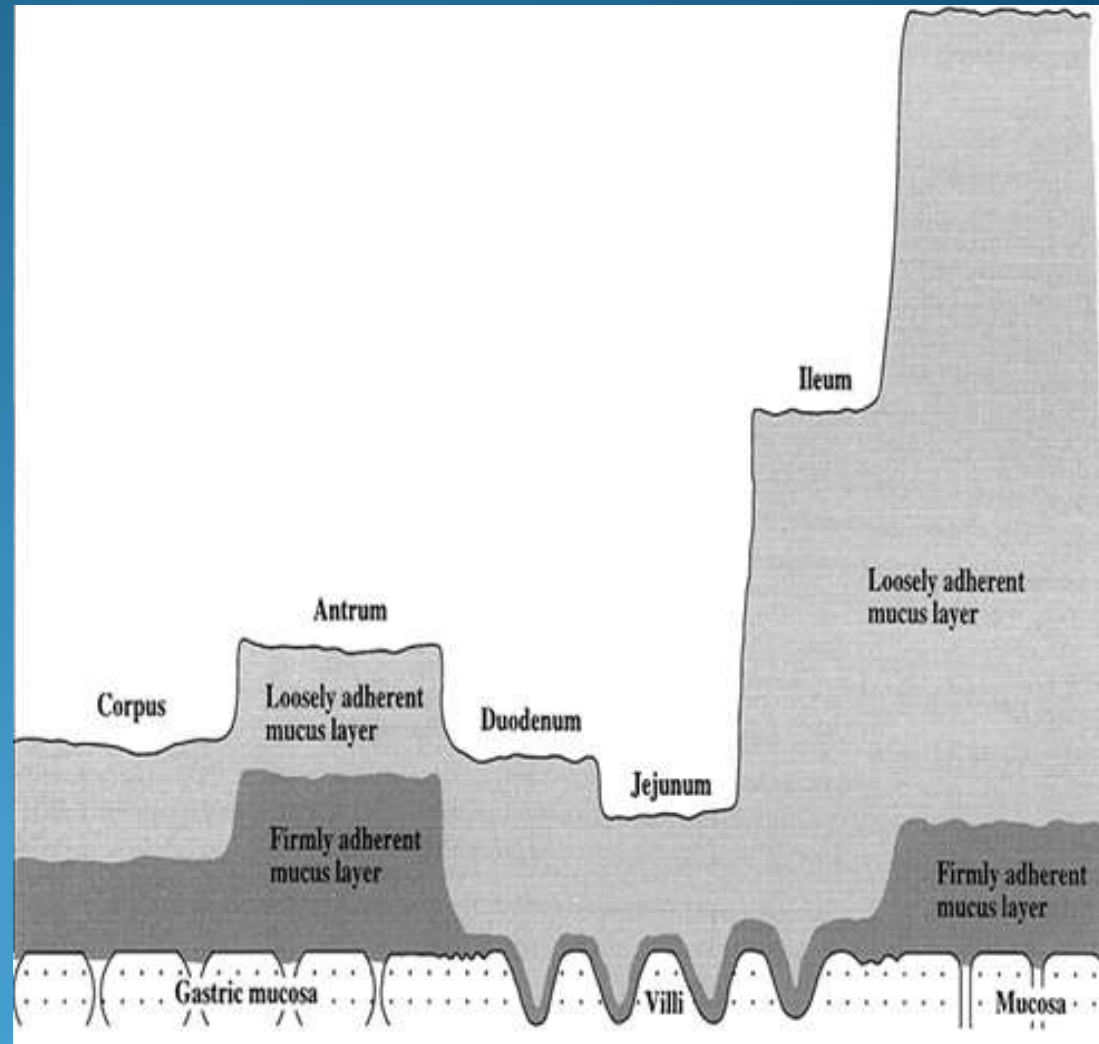
****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

LO STRATO DI MUCO VARIA NEI
VARI TRATTI DEL TUBO
DIGERENTE

MASSIMO STRATO DI MUCO
E' NEL COLON ED IL MASSIMO
DEL MICROBIOTA E' NELL'OUTER
LAYER DEL COLON DOVE SVOLGE
LA SUA FUNZIONE METABOLICA

STOMACO, DIGIUNO, ILEO:
POCO MUCO PERCHE' I
BATTERI DEVONO ANDARE A
CONTATTO CON LA PARETE
INTESTINALE, CON IL SISTEMA
IMMUNITARIO





IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

**MICROBIOTA NORMALE NELLA
SUA COMPOSIZIONE**



EUBIOSI



**MANTENIMENTO DELLA
OMEOSTASI INTESTINALE**



STATO DI SALUTE

**MICROBIOTA ALTERATO NELLA
COMPOSIZIONE / EQUILIBRIO**



DISBIOSI



**ALTERAZIONE DELLO STATO DI
SALUTE – PASSAGGIO DI BATTERI
E LORO FRAMMENTI TOSSICI NELLA
CIRCOLAZIONE PORTALE E SISTEMICA**



**PATOLOGIE GASTROINTESTINALI
PATOLOGIE SISTEMICHE**



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

MICROBIOTA ALTERATO NELLA
COMPOSIZIONE / EQUILIBRIO



DISBIOSI



↓
ALTERAZIONE DELLO STATO DI
SALUTE – PASSAGGIO DI
BATTERI E LORO FRAMMENTI
TOSSICI NELLA CIRCOLAZIONE
PORTALE E SISTEMICA



PATOLOGIE GASTROINTESTINALI
PATOLOGIE SISTEMICHE

ALTERAZIONE BARRIERA GASTRICA

- * Gastrite atrofica
- * Chirurgia
- * Patologie autoimmuni
- * Anti H2 - PPI

PATOLOGIE IMMUNITARIE

- * Deficit IgA
- * Immunosenescenza

ALTERAZIONE CLEARANCE INTESTINALE

- * Patologie vascolari
- * Diverticoli / fistole
- * Chirurgia / terapia radiante
- * Patologie neuromuscolari
- * Infezioni / connettivopatie / endocrinopatie
- * Farmaci

STRESS

- * Neuropeptidi / ormoni / alterazione ecosistema
- INQUINANTI TOSSICI / AMBIENTALI**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

MICROBIOTA ALTERATO NELLA
COMPOSIZIONE / EQUILIBRIO



DISBIOSI



**LEAKY
GUT
SYNDROME**



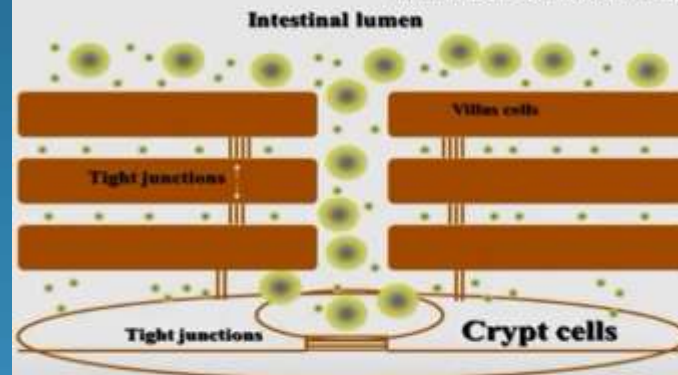
ALTERAZIONE DELLO STATO
DI SALUTE – PASSAGGIO DI
BATTERI E LORO FRAMMENTI
TOSSICI NELLA CIRCOLAZIONE
PORTALE E SISTEMICA



PATOLOGIE GASTROINTESTINALI
PATOLOGIE SISTEMICHE

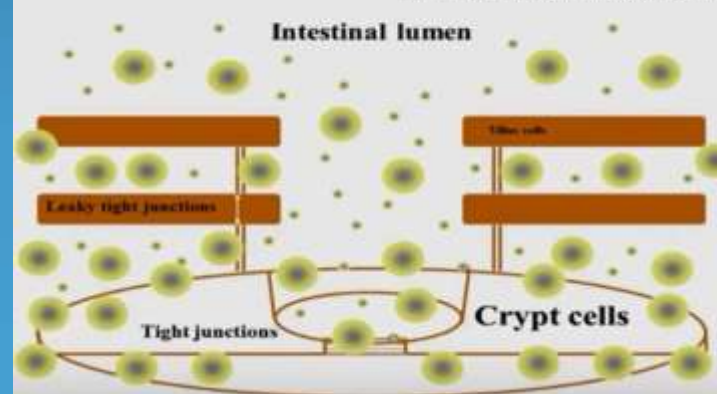
Villus/crypt tight junctions in health

Hollander D et al. Scand J Gastroenterol, 1992



Villus/crypt tight junctions in disease

Hollander D et al. Scand J Gastroenterol, 1992



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME

MICROBIOTA

➤ CIBO

alcune sostanze (peperoncino, zenzero, curcuma) sono in grado di determinare una L.G.S. transitoria e lieve

➤ SPORT

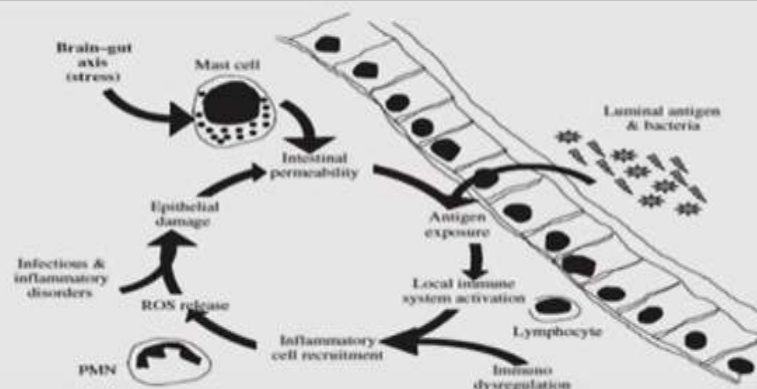
eccessiva attività fisica, specie in chi non è allenato, provoca ischemia intestinale per favorire apporto di sangue ai muscoli

➤ STRESS

intestino
iperpermeabile
passaggio di alimenti,
macroallergeni,
frammenti di
translocazione e
quindi danno

LEAKY GUT SYNDROME FISIOLOGICA

STRESS and Intestinal Permeability



Farhadi A, J Gast Hepatol 2003



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

**LEAKY GUT
SYNDROME**

PATOLOGICA

➤ PATOLOGIE DIGESTIVE

celiachia - IBD/IBS - gastroenteriti acute -
chirurgia digestiva: by pass intestinali -
ostruzione intestinale - peritonite - malattia di Wipple

➤ ALTRE PATOLOGIE

ustioni - traumi - sepsi - mof - diabete - nefropatie
malattie autoimmuni - patologie psichiatriche -
cardiopatie - pneumopatie -

**PATOLOGIE
EXTRAINTESTINALI**



**LEAKY GUT
SYNDROME**



**PATOLOGIE
GASTROTESTINALI**

TUTTE LE GRANDI MALATTIE SONO CARATTERIZZATE DA IPERPERMEABILITA'

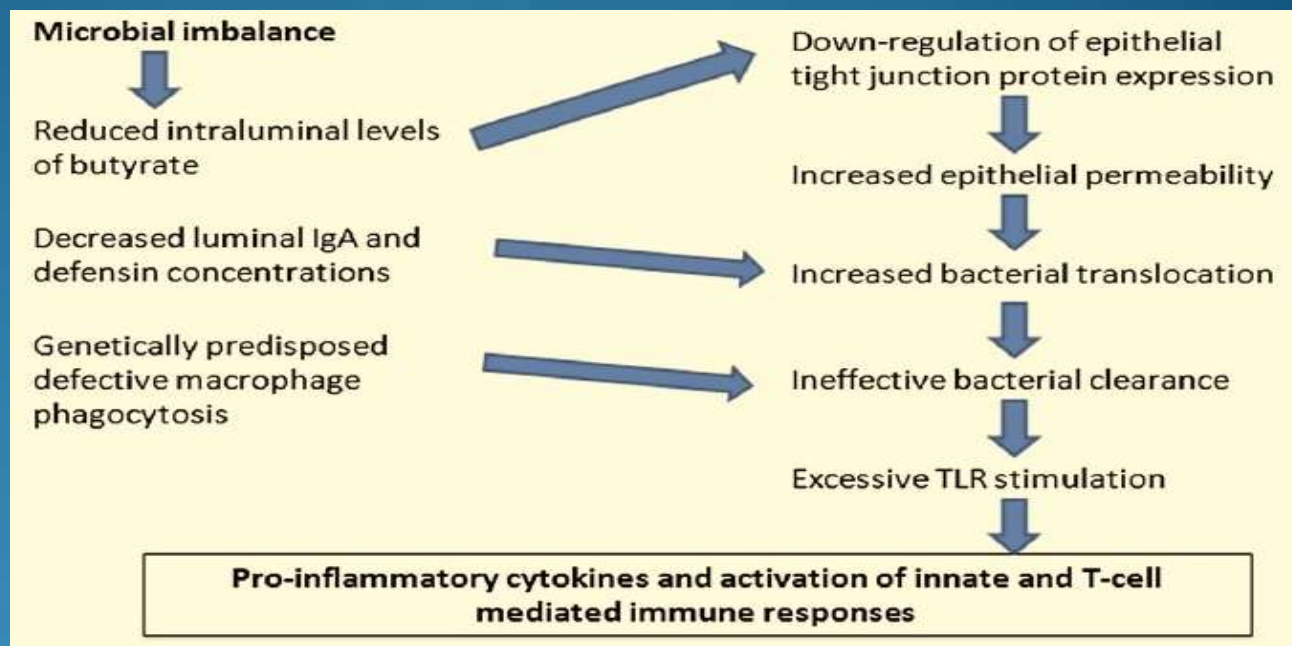
IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

**LEAKY GUT
SYNDROME
PATOLOGICA**



I PATOGENI SOVRACRESCONO, ATTRAVERSANO LA BARRIERA, MUOIONO MA I FRAMMENTI DI TRASLOCAZIONE PROVOCANO LA METAINFIAMMAZIONE CHE E' ALLA BASE DI QUASI TUTTE LE MALATTIE CRONICHE E DEGENERATIVE



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

MICROBIOTA

**LEAKY GUT
SYNDROME**



PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

- MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI
- SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE
- INFEZIONI GASTROINTESTINALI
- CANCRO GASTROINTESTINALE
- SIBO
- INTOLLERANZE / ALLERGIE ALIMENTARI
- OBESITA' / SINDROME METABOLICA
- EPATOPATIA

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**TUTTE LE GRANDI
MALATTIE SONO
CARATTERIZZATE
DA IPERPERMEABILITA'
INTESTINALE**

LEAKY GUT SYNDROME

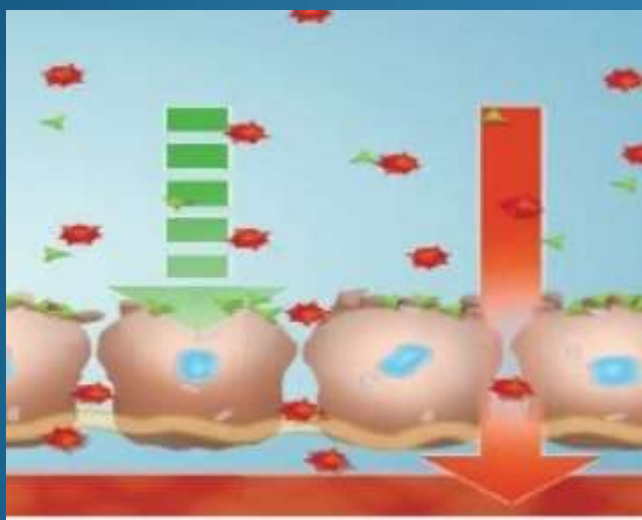


**LEAKY GUT SYNDROME
CAUSA?
CONSEGUENZA?
DELLE MALATTIE
ASSOCIATE**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

**L. G. S.
INTERVENTI POSSIBILI ?**



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

FATTORI INTRINSECI

- epitelio intestinale
- tight-junctions
- muco

FATTORI IMMUNOLOGICI

tessuto linfatico associato all'intestino (GALT)

- placche Peyer • leucociti intraepiteliali
- cellule linfatiche lamina propria

L. G. S.
INTERVENTI
POSSIBILI ?

FATTORI ESTRINSECI

- saliva • attività gastrica
- digestione proteolitica
- pH intestinale
- peristalsi intestinale

- SISTEMA ENDOCRINO
- SISTEMA NEUROENTERICO
- ENZIMI DIGESTIVI

MICROBIOTA

PATHWAY VASCOLARE



BARRIERA
INTESTINALE



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



L. G. S.
INTERVENTI POSSIBILI ?

➤ **COSA DOBBIAMO MODIFICARE?**

➤ **DOV'E' IL PROBLEMA: STOMACO? TENUE? COLON?**

anamnesi familiare

anamnesi personale →

- Terapie in atto
farmaci per la tiroide
steroidi / immunosoppressori
anti TNF alfa
- Età del paziente
- Malattie concomitanti
diabete, parkinson, m. neurodegenerative



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

**L. G. S.
INTERVENTI POSSIBILI ?**

➤ INTERVENTO SUL MICROBIOTA



- **DIETA**
correzioni / incremento fibre controllo calorie
controllo di grassi e carne; minerali / vitamine
- **ELIMINARE CONDIZIONI DANNOSE**
controllo delle terapie in atto (antidepressivi, ppi...)
controllo delle patologie in atto (specie quelle che
Interferiscono con la motilità intestinale)
- **FARMACI**
procinetici se necessario / antibiotici / prebiotici
probiotici / trapianto microbiota (??)

L. G. S. INTERVENTI POSSIBILI ?

➤ INTERVENTO SUL MICROBIOTA

○ PROBIOTICI

MICROORGANISMI VIVI CHE, SOMMINISTRATI IN ADEGUATA QUANTITA', APPORTANO BENEFICI EFFETTI SULLA SALUTE DELL'OSPITE, FAVORENDO L'EQUILIBRIO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

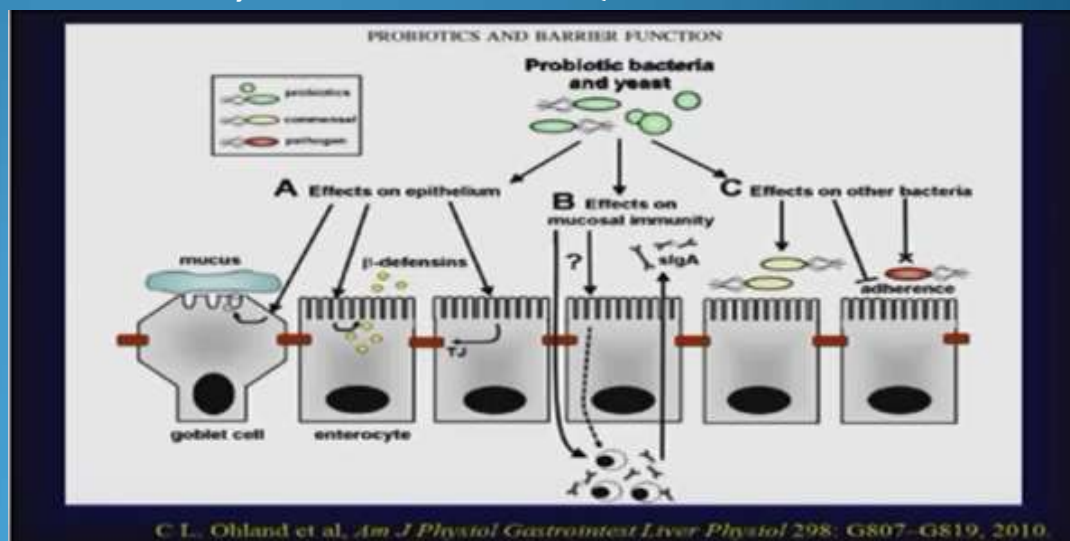
❖ FORTE RATIONALE

Controllano produzione di muco

Controllano i patogeni

Controllano le TJ

Controllano il sistema immune





IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



L. G. S. INTERVENTI POSSIBILI ?

➤ **INTERVENTO SUL MICROBIOTA**

○ **PROBIOTICI**

- **NE ESISTONO TANTI: SINGOLO CEPPPO - CEPPI MULTIPLI**
- **ATTENTA TERAPIA: SCELTA DEL CEPPPO DA UTILIZZARE (OGNI CEPPPO AGISCE IN MODO DIVERSO DALL'ALTRO)**
- **PROBLEMI DA DEFINIRE**
 - **meccanismo d'azione del singolo ceppo**
 - **dose ottimale**
 - **durata della terapia**
 - **singolo ceppo? associazione di ceppi?**
 - **sicurezza ? stabilità?**

IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO



****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****

L. G. S.

INTERVENTI POSSIBILI ?

➤ INTERVENTO SUI COMPONENTI MECCANICI DELLA BARRIERA

○ FUTURO

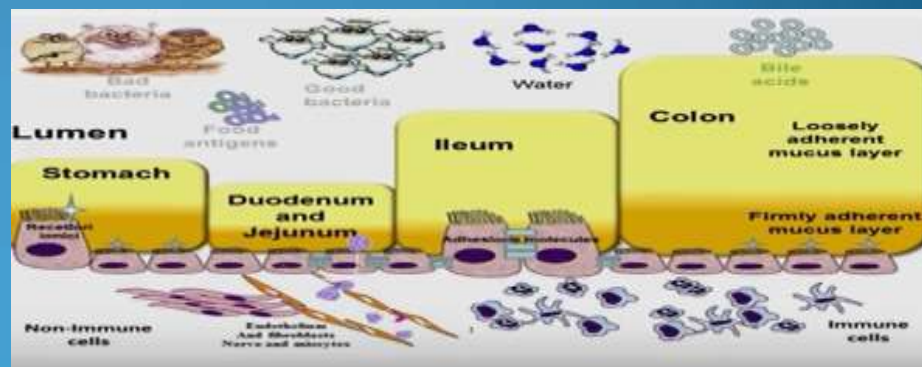
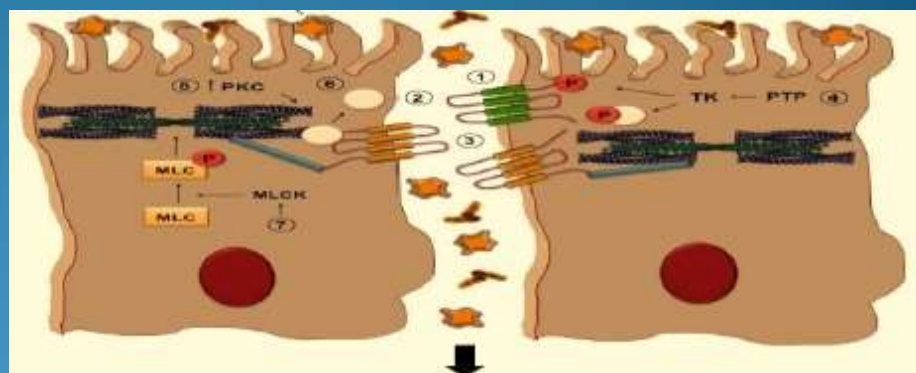
→ butirrato

→ glutammato

→ (chelanti, acidi grassi, surfattanti, ...) sostanze che intervengono su zonulina, occludina, proteine che serrano le TJ

○ FUTURO

→ studio delle mucine, intervento sul muco





IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**L. G. S.
DIAGNOSI ?**

METODO SEMPLICE E NON INVASIVO

**UTILIZZO DI ZUCCHERI IL CUI PASSAGGIO ATTRAVERSO LA BARRIERA INTESTINALE
AVVIENE MEDIANTE PROCESSI NON MEDIATI DA TRASPORTATORI**

ZUCCHERO	INFORMAZIONE
MANNITOLO	ASSORBIMENTO
RAFFINOSIO / MANNITOLO	DANNO MUCOSALE
SACCAROSIO / RAFFINOSIO	DANNO DUODENALE
LATTOSIO / RAFFINOSIO	IPOLATTASIA / DANNO DIGIUNALE
CELLOBIOSO	PERMEABILITA' INTESTINALE

- INTESTINAL ANTIGENIC PERMEABILITY SCREEN**

anticorpi contro le endotossine batteriche (lipopolisaccaridi), le proteine delle TJ – AJ (occludina e zonulina) e il citoscheletro della cellula (actomiosina)



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**L. G. S.
DIAGNOSI ?**

METODO SEMPLICE E NON INVASIVO

**UTILIZZO DI ZUCCHERI IL CUI PASSAGGIO ATTRAVERSO LA BARRIERA INTESTINALE
AVVIENE MEDIANTE PROCESSI NON MEDIATI DA TRASPORTATORI**

ZUCCHERO	INFORMAZIONE
MANNITOLO	ASSORBIMENTO
RAFFINOSIO / MANNITOLO	DANNO MUCOSALE
SACCAROSIO / RAFFINOSIO	DANNO DUODENALE
LATTOSIO / RAFFINOSIO	IPOLATTASIA / DANNO DIGIUNALE
CELLOBIOSO	PERMEABILITA' INTESTINALE

- INTESTINAL ANTIGENIC PERMEABILITY SCREEN**

anticorpi contro le endotossine batteriche (lipopolisaccaridi), le proteine delle TJ – AJ (occludina e zonulina) e il citoscheletro della cellula (actomiosina)



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**L. G. S.
DIAGNOSI ?**

ZUCCHERI	INFORMAZIONE
RAPPORTO LATTULOSIO/MANNITOLO	ASSORBIMENTO / DANNO MUCOSALE

MANNITOLO due zuccheri inerti, non metabolizzati dall'intestino;
LATTULOSIO la quota assorbita di questi due zuccheri si ritrova
completamente escreta nelle urine entro 6 ore dalla assunzione

MANNITOLO

assorbito agevolmente attraverso la mucosa intestinale; nell'intestino sano la percentuale di assorbimento del mannitolo è del 14%. Valori inferiori sono indice di alterato assorbimento intestinale

LATTULOSIO

in condizioni fisiologiche viene assorbito assai scarsamente, meno dell'1%. Valori più elevati sono indice di alterato assorbimento intestinale



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**L. G. S.
DIAGNOSI ?**

ZUCCHERI	INFORMAZIONE
RAPPORTO LATTULOSIO/MANNITOLO	ASSORBIMENTO / DANNO MUCOSALE

RISULTATO

normale rapporto tra lattulosio e mannitolo urinari, 6 ore dopo l'ingestione di 5 grammi di lattulosio e 1 grammo di mannitolo, è normalmente inferiore a 0,03.

Un valore più elevato è indice di un'alterata permeabilità intestinale



IL MICROBIOTA L'ORGANO SCONOSCIUTO

****DISBIOSI E LEAKY GUT SYNDROME****



**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**