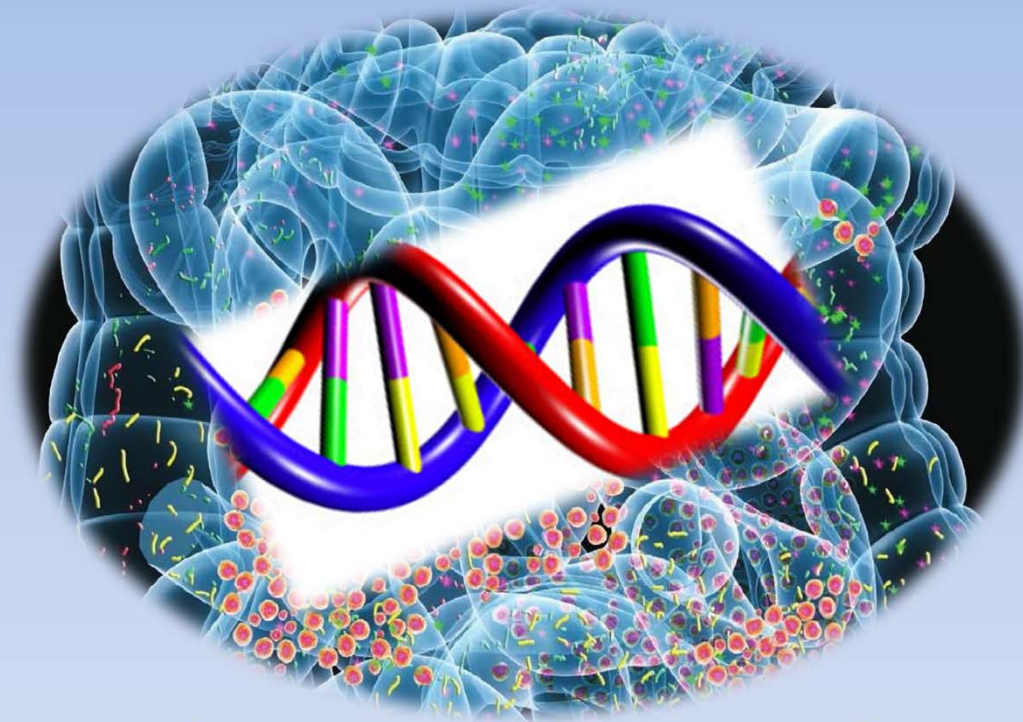


Il Microbiota. L'Organo Sconosciuto



Il Microbiota. Definizione e funzioni

Vincenzo Mazzuca Mari

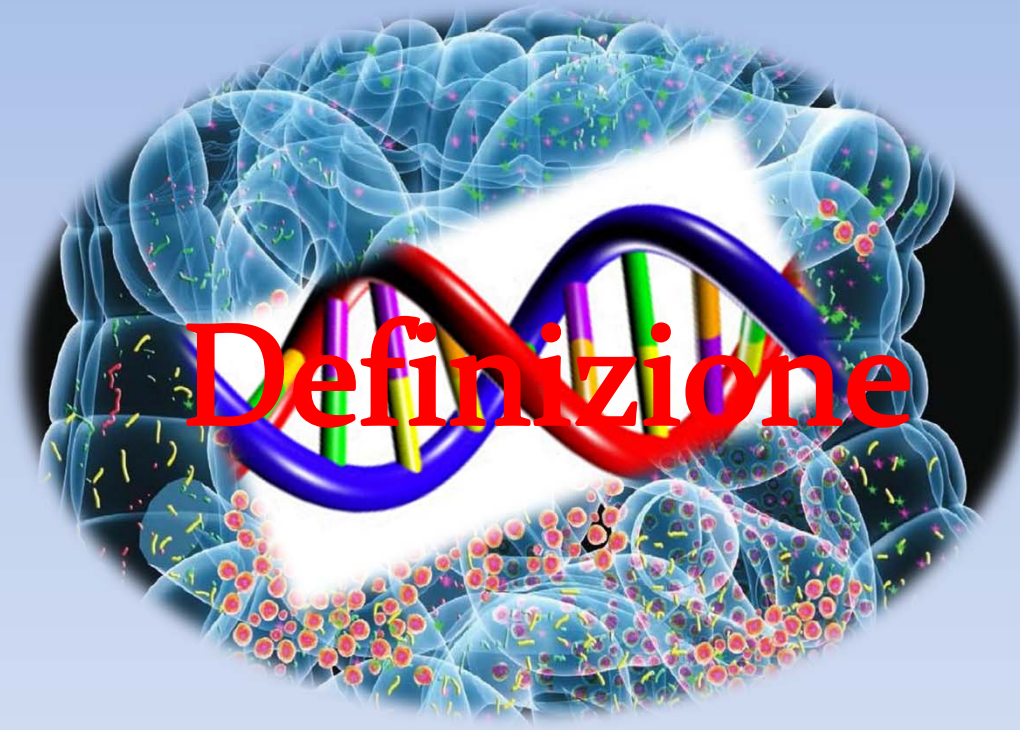
Roma, 12 Novembre 2016

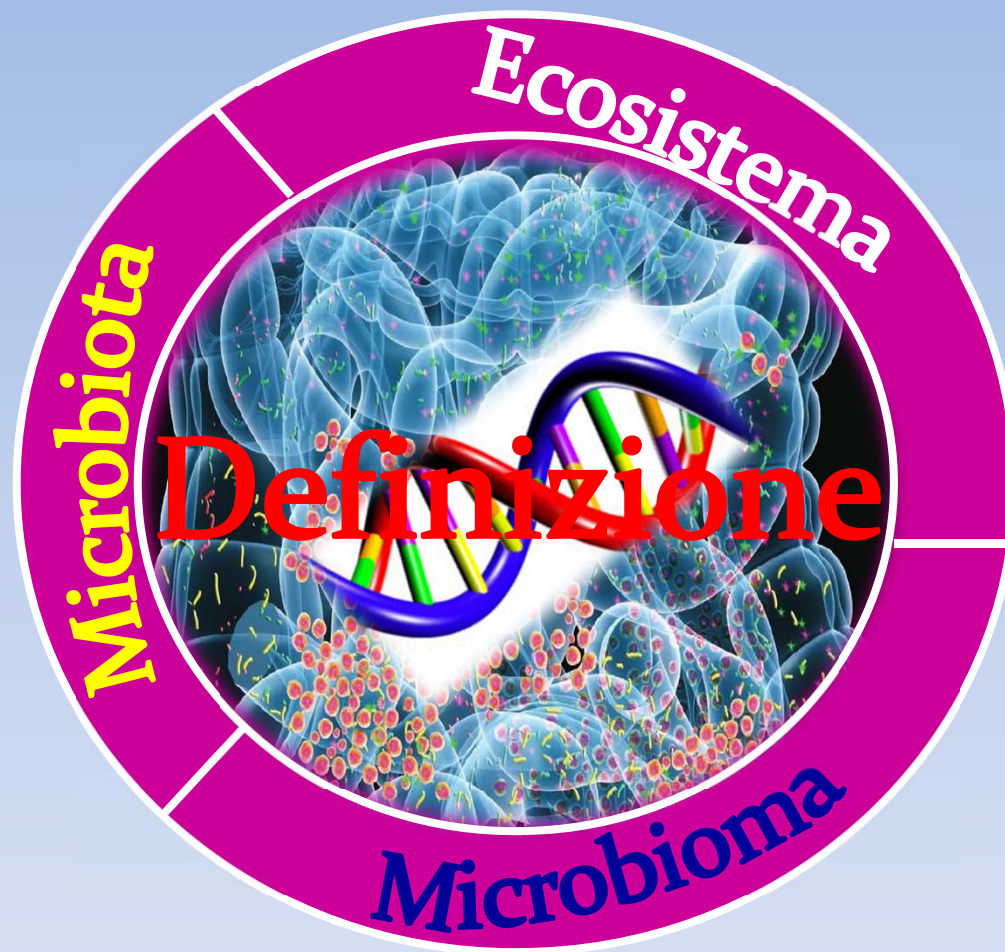


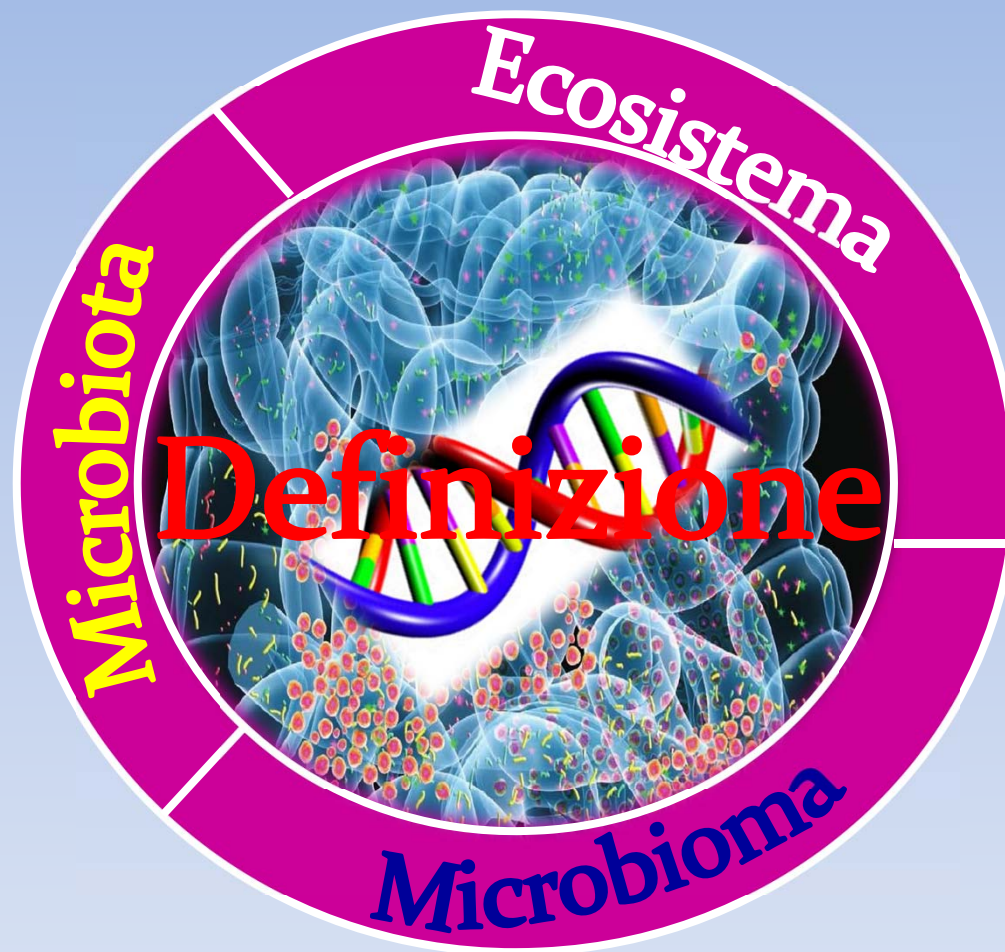
Medicina Mediterranea Moderna

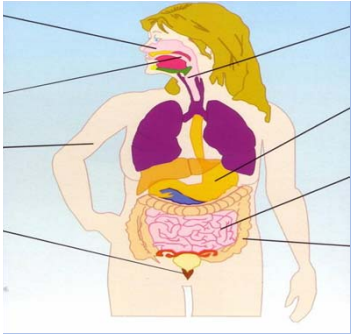


Il Microbiota









ECOSISTEMA



- Definisce i miliardi di germi che popolano le diverse parti del corpo umano e che, allo stesso tempo, sono a contatto con il mondo esterno.
- Esistono gli ecosistemi che riguardano le mucose della bocca (***ecosistema buccale***), dell'intestino (***ecosistema intestinale***) e della vagina (***ecosistema vaginale***)
- Esistono altri ecosistemi che riguardano la pelle (***ecosistema cutaneo***) ulteriormente specializzato in quella zona particolare chiamata vulva (***ecosistema vulvare***)

GLI ECOSISTEMI



ECOSISTEMA NASALE

Staphylococcus spp.
Branhamella catarrhalis
Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Corynebacteri

ECOSISTEMA BUCCALE

Staphylococcus spp.
Fusobacterium spp
Actinomyces spp
Leptotrichia spp.
Veillonella spp

ECOSISTEMA CUTANEO

Staphylococcus spp.
Propionibacterium spp
Micrococcus spp
Acinetobacter spp
Bacillus spp

ECOSISTEMA VAGINALE

Lactobacillus spp
Streptococcus spp
Candida
Escherichia coli
Gardnerella vaginalis

ECOSISTEMA VULVO-URETRALE

Streptococcus spp
Mycobacterium spp
Bacteroides spp

ECOSISTEMA FARINGEO

Staphylococcus spp.
Streptococcus spp
Branhamella catarrhalis
Haemophilus spp
Corynebacterium spp
Neisseria spp
Mycoplasma spp

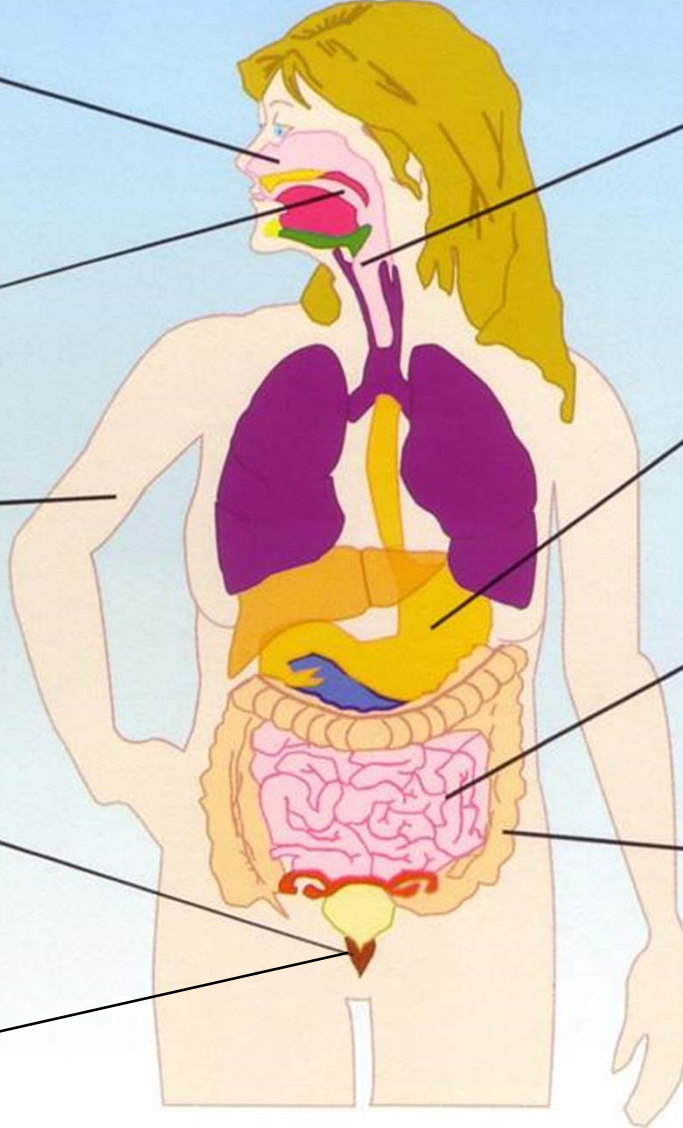
ECOSISTEMA GASTRICO

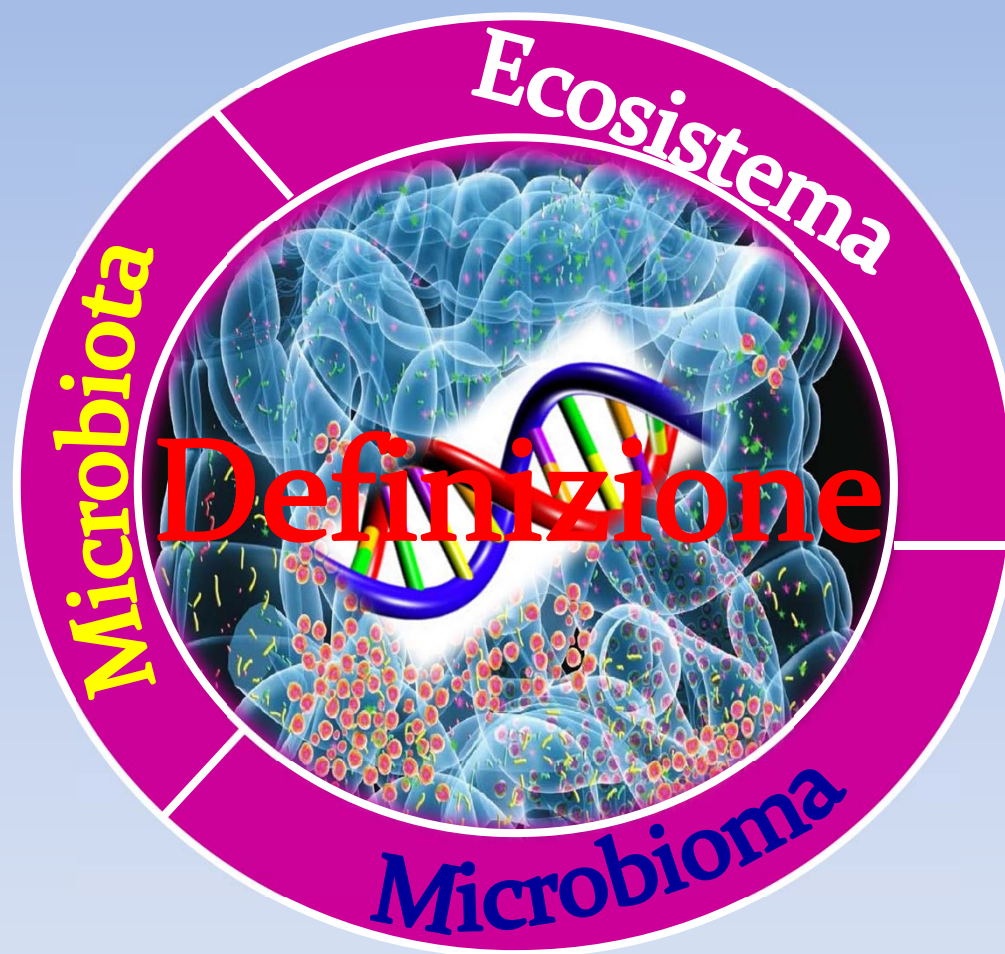
Helicobacter pylori
Lieviti
Alcuni batteri lattici

ECOSISTEMA INTESTINALE

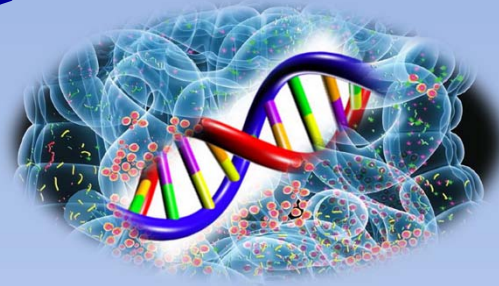
Lattobacilli
Enterococchi
Bacteroides spp
Candida albicans

Enterobacter
Escherichia coli
Bacteroides spp
Lactobacillus spp
Streptococcus spp
Clostridium spp
Klebsiella spp
Candida albicans
Pseudomonas aeruginosa
Proteus spp
Fusobacterium spp



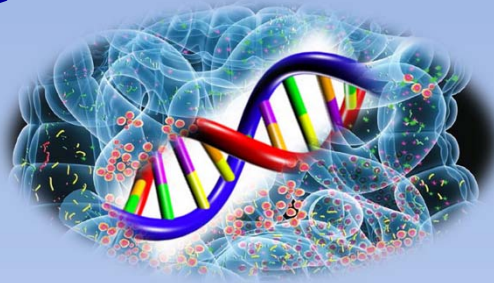


Microbioma



- Il **MICROBIOMA** è costituito dal corredo genetico dei microorganismi simbiotici che si trovano nel tubo digerente dell'uomo
- È costituito da un enorme quantitativo di geni perfettamente complementare con il corredo genico dell'uomo, con il quale si integra realizzando un perfetto sinergismo mutualistico

Microbioma



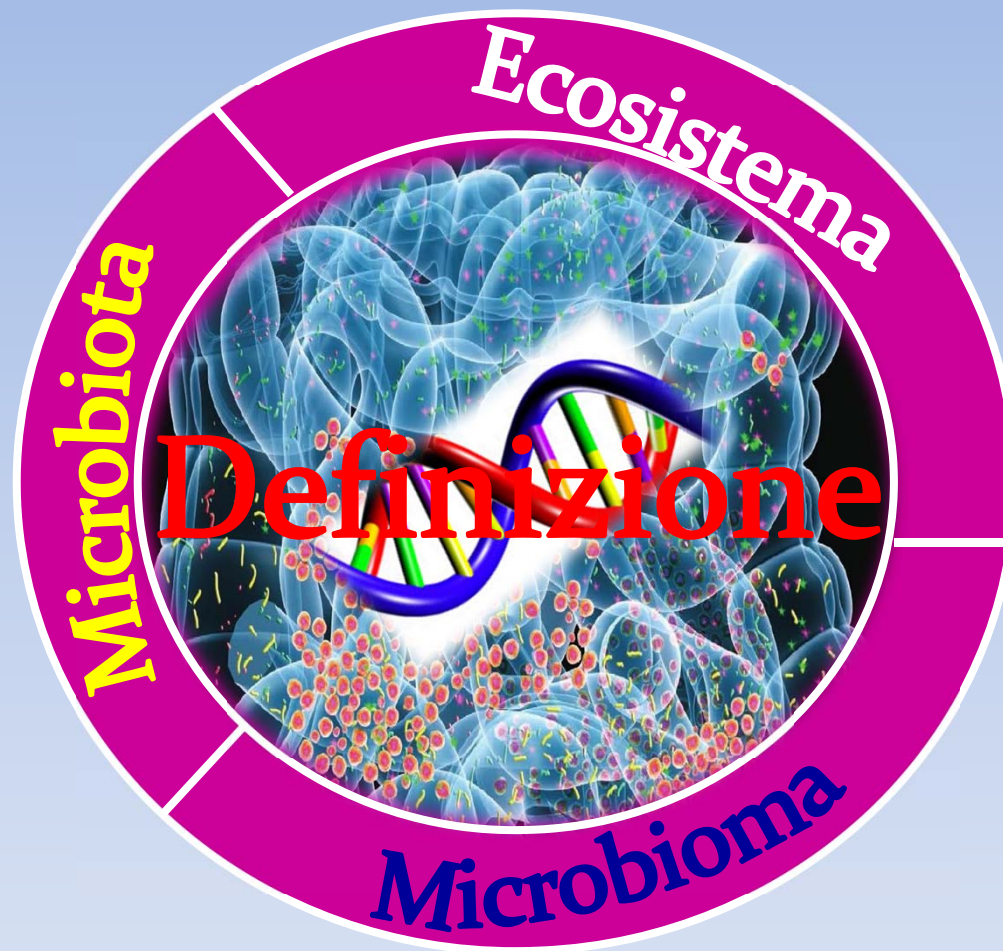
10^6 GENI

58% CONOSCIUTI

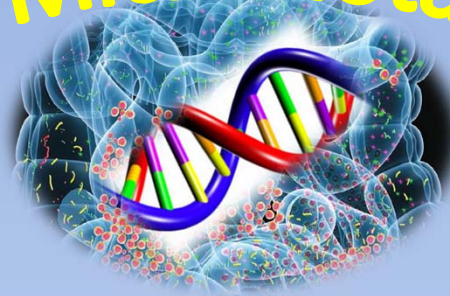
42% SCONOSCIUTI

- ❖ **METAB. CARBOIDRATI**
- ❖ **METAB. ENERGETICO**
- ❖ **METAB. VITAMINE**
- ❖ **FUNZIONI PROTETTIVE**
- ❖ **FUNZIONI IMMUNITARIE**





Microbiota

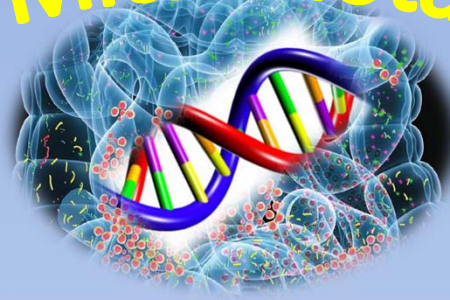


- Insieme di microorganismi simbiotici che si trovano nel tubo digerente dell'uomo.
- Rappresenta un **organo funzionalmente attivo ed in parte sconosciuto** capace di svolgere importanti funzioni biologiche, alcune delle quali direttamente deputate alla difesa dell'ospite



Il “**quarto organo**” dell'apparato intestinale

Microbiota



- Altamente specifico e individuale, ogni individuo ha una sua specifica “**impronta digitale batterica**”, cioè un profilo di specie suo proprio, diverso da quello di altri individui
- Esiste tuttavia un core di almeno 57 specie batteriche che può essere considerato comune a tutti.

Microbiota



- Le divisioni batteriche (phyla) dominanti sono due/quattro, i ***Bacteroidetes*** , ***Firmicutes***, Proteobacteria e Actinobacteria che costituiscono più del 90% delle categorie filogenetiche presenti nell'intestino umano, almeno nella sua parte distale
- Il microbiota cambia molto rapidamente in funzione di diversi stimoli, primo tra tutti **l'alimentazione**, per permettere l'adattamento dell'individuo e mantenerne la individualità

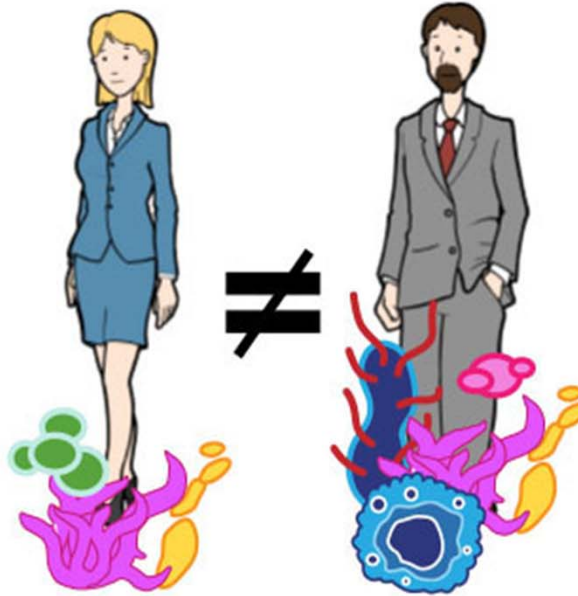


Con l'invecchiamento il microbiota presenta:

- Bassa biodiversità
- ↑ Patobionti proinfiammatori
- ↑ Batteri proteolitici → ↑ putrefazione
- ↓ Batteri saccarolitici

ADULTO - ANZIANO

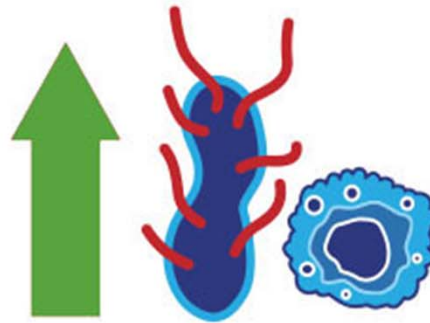
La composizione del microbiota adulto varia da persona a persona



Bacteroidetes e Clostridi

Bifidobacteria

Nell'età adulta la presenza delle specie anaerobie è pronunciata ma ...

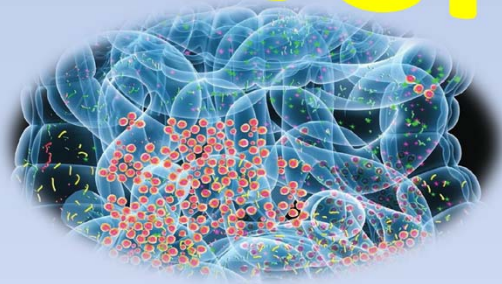


L'invecchiamento del microbiota ha inizio a un'età soglia, diversa da individuo a individuo che dipende da diversi fattori.
La diversità diminuisce e le popolazioni dominanti sono: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes*, *Clostridium*

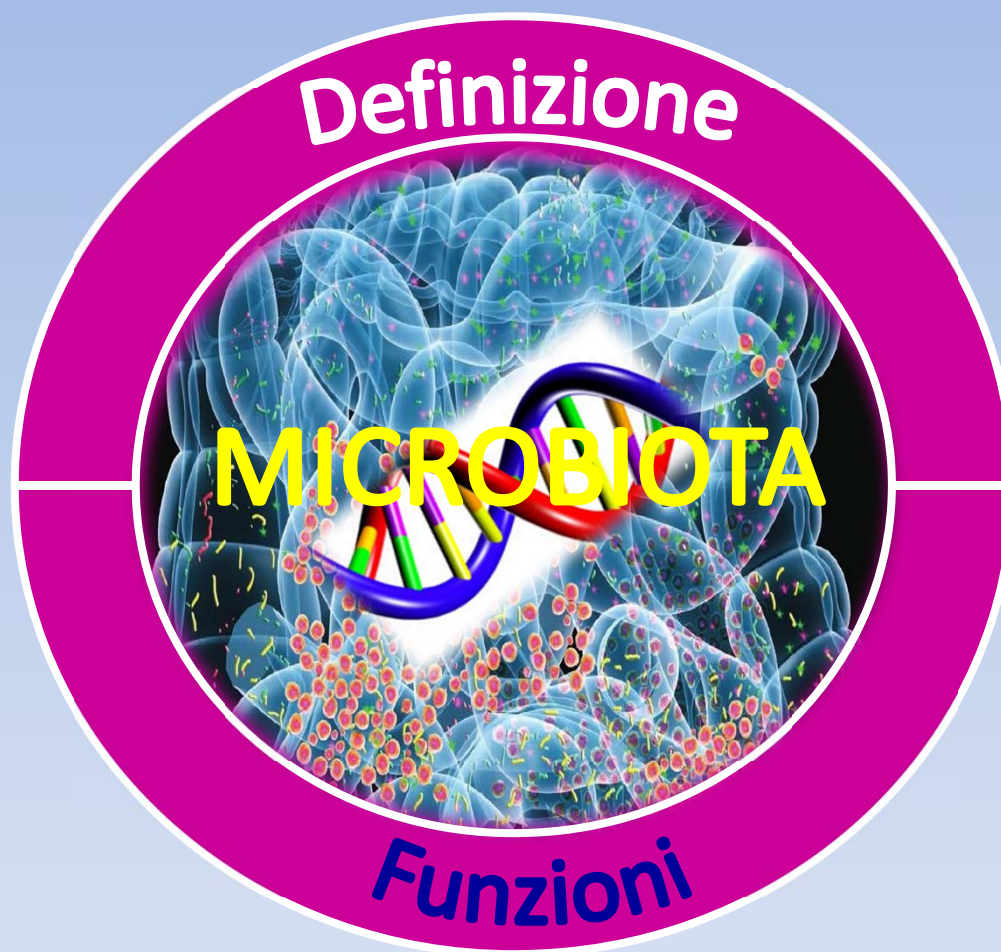
Microbioma

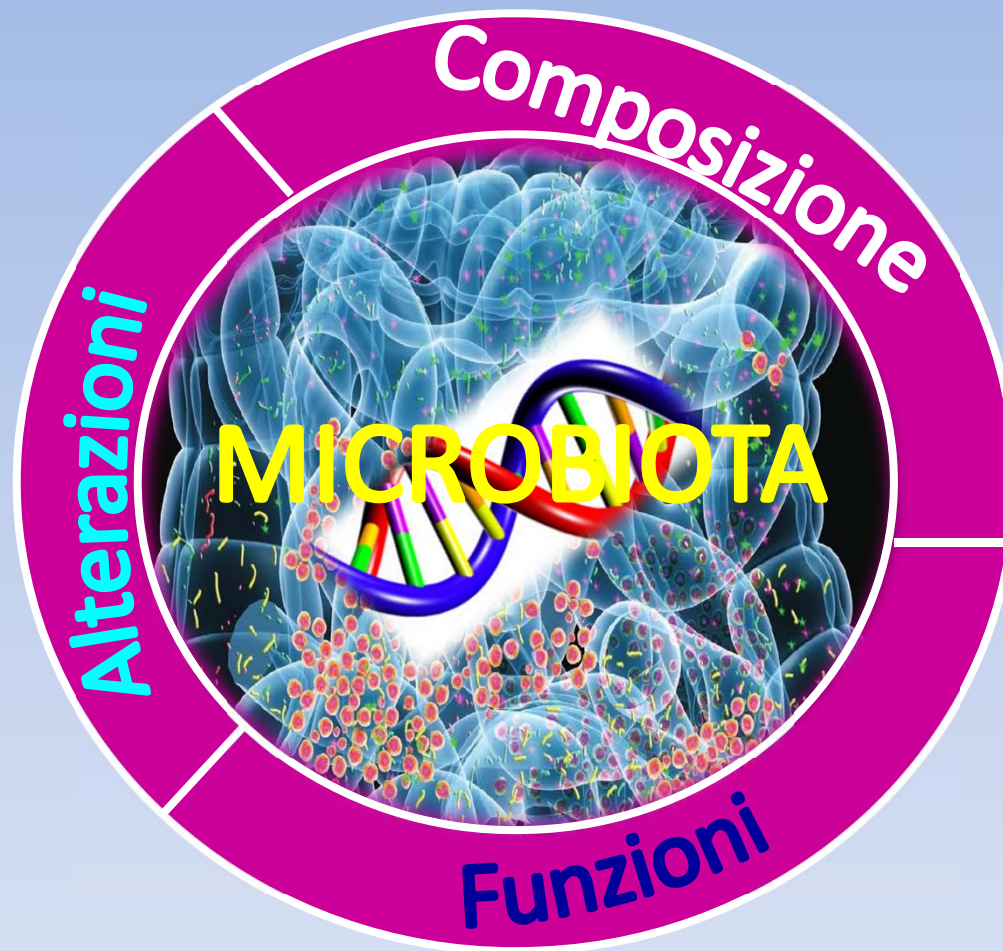


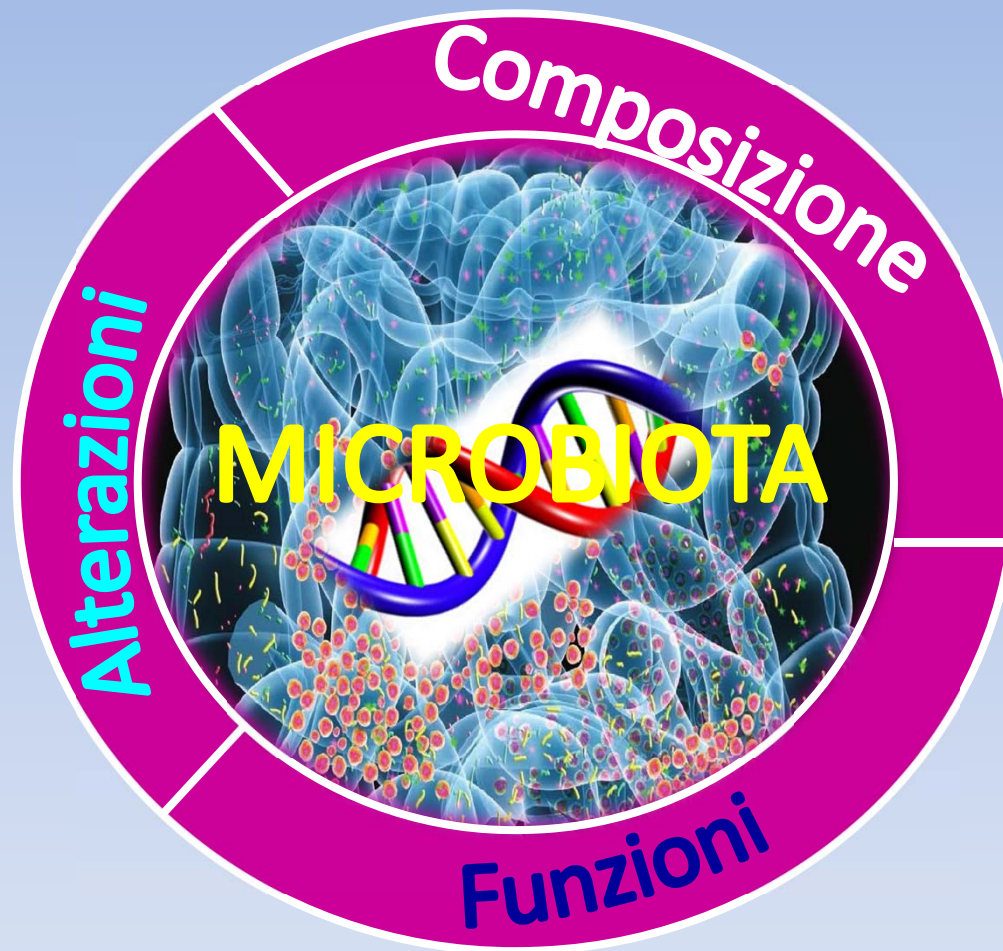
Microbiota



Ecosistema intestinale





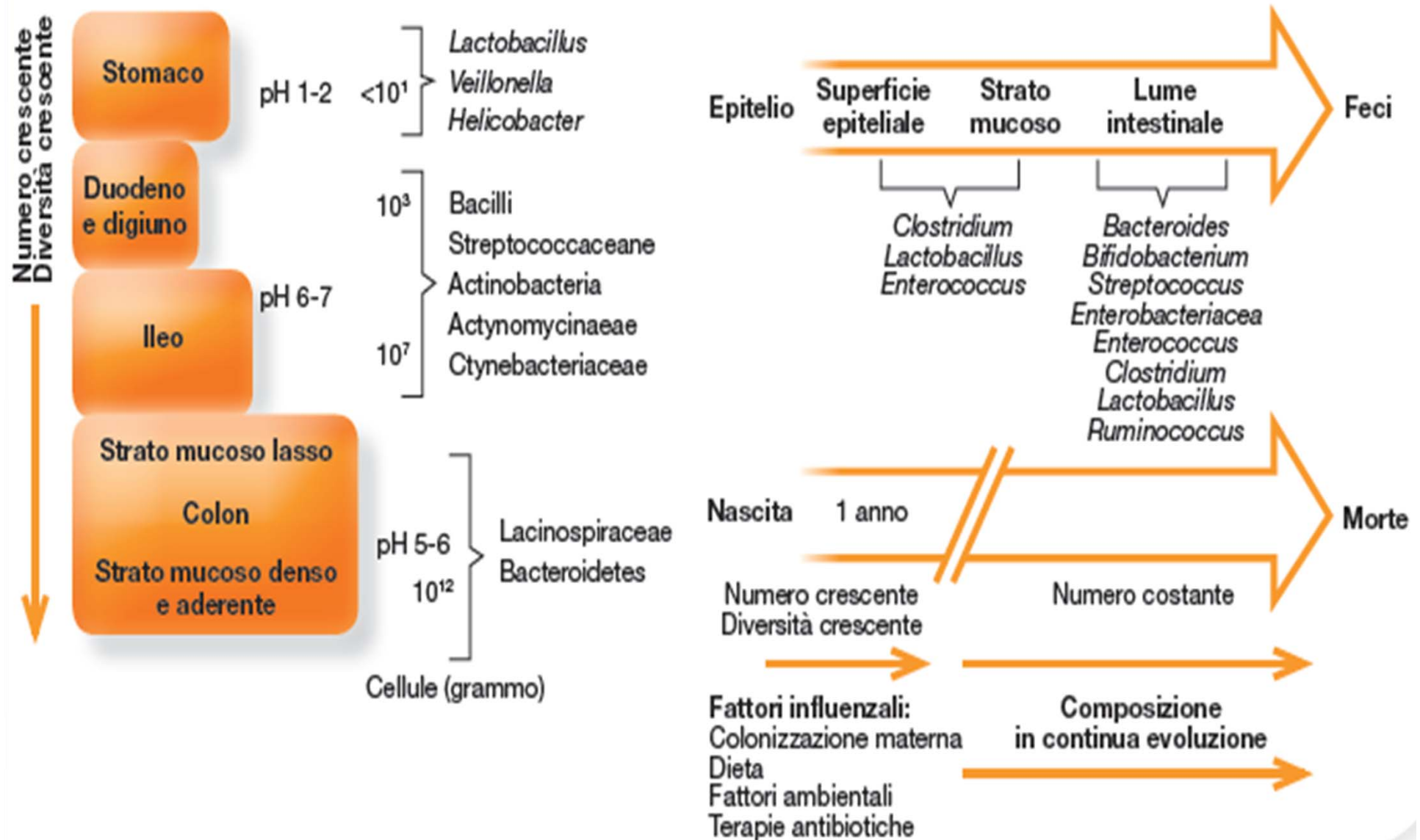


Microbiota Composizione

- La distribuzione e la composizione della microflora batterica è diversa nei diversi tratti del tubo gastroenterico.
- La carica microbica aumenta man mano che si avanza dallo stomaco verso il retto, parallelamente alla componente anaerobica, mentre diminuisce quella aerobica.

Microbiota Composizione

- Stomaco e duodeno sono relativamente poveri di germi, nell'intestino tenue il loro numero aumenta fino a raggiungere il massimo della colonizzazione, sia per numero che per varietà, nel colon.
- I vari germi hanno funzioni diverse e complementari.

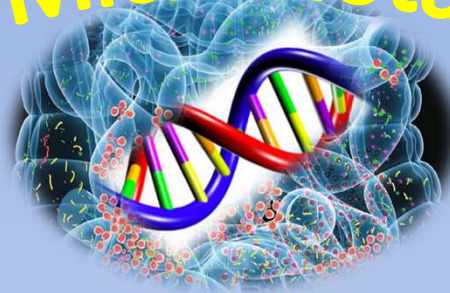


Nel colon si stima la presenza di 10^{14} microrganismi, la concentrazione più elevata rispetto agli altri segmenti del tubo digerente e pari a 1,5 Kg di peso

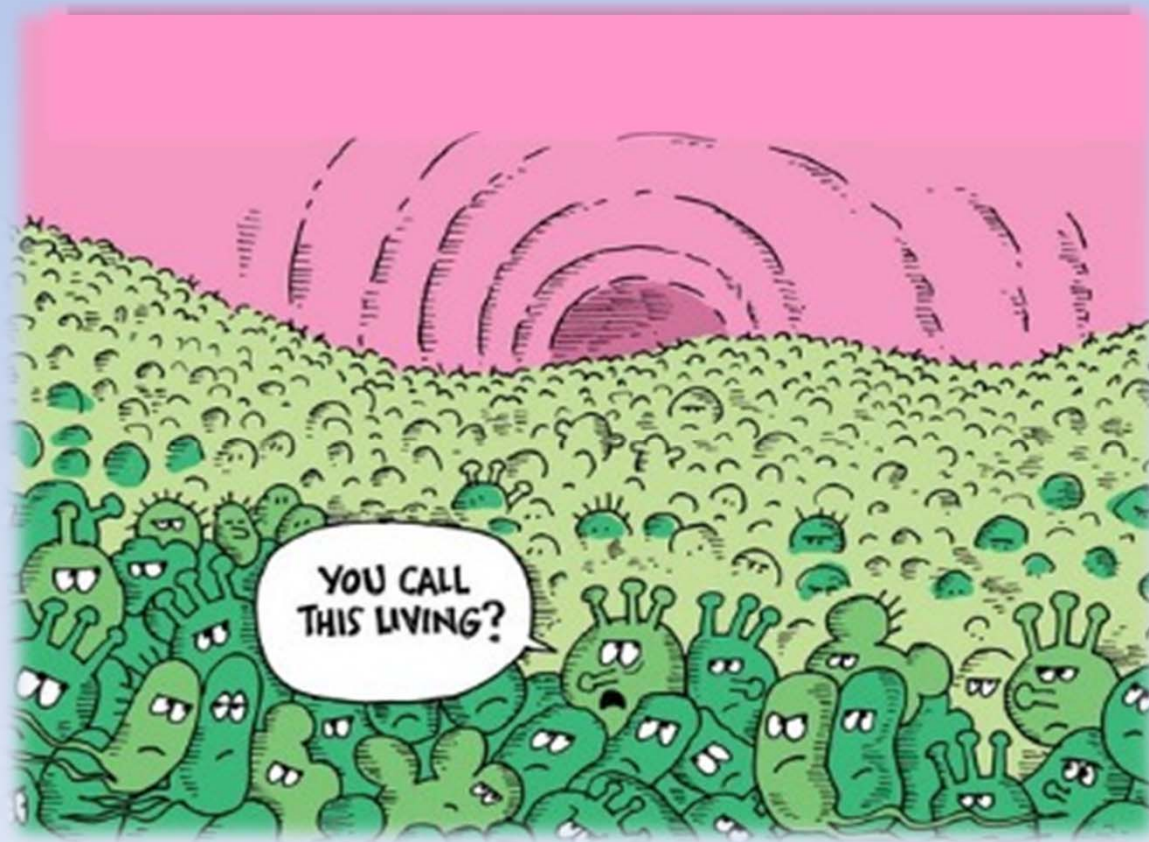
Microbiota Composizione

- Se facciamo un raffronto dal punto di vista cellulare tra *Homo sapiens* composto da organi e tessuti e gli *organismi unicellulari* che lo colonizzano, è evidente come questi ultimi sono nettamente in maggioranza
- Il corpo umano infatti possiede in totale circa 10.000 miliardi di cellule, mentre nel solo intestino tenue e nel colon sono presenti circa 100.000 miliardi di cellule microbiche.
- Le cellule umane sono in netta minoranza !

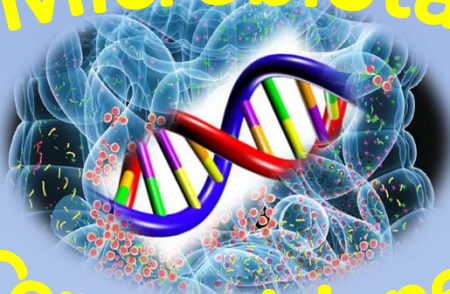
Microbiota



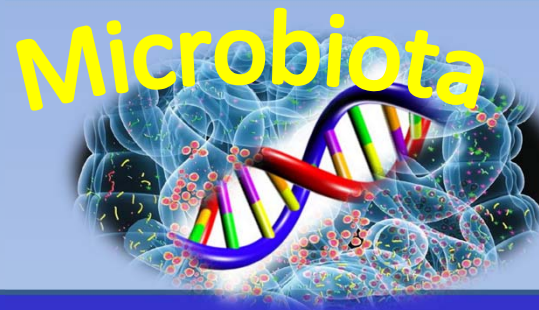
100.000 miliardi di cellule microbiche!!!...



Microbiota Composizione



- Assente nel feto
- Poco prima della nascita alcune specie di microrganismi acidofili provenienti dalla flora batterica intestinale materna colonizzano l'intestino del feto
- Dopo la nascita la concentrazione di batteri aumenta progressivamente man mano che il bambino cresce e si stabilizza con il passare degli anni



ECOSISTEMA INTESTINALE MATERNO

Colonizzazione iniziale

- Trasferimento del microbiota materno
- Tipo di parto
- Esposizione ad antibiotici
- Ambiente



**ESPOSIZIONE
AL DNA
MICROBICO IN
UTERO**

NASCITA



**MICROBIOMA
PRECOCE**

Fattori che influenzano la composizione

- Genetica dell'ospite
- Alimentazione materna
- Tipo di allattamento (materno o con formula)
- Esposizione antibiotici
- Esposizione ambiente
- Sviluppo sistema immunitario



INFANZIA

**MICROBIOMA
STABILE,
ACQUISITO
ATTORNO AI
1-2 ANNI**

ECOSISTEMA INTESTINALE DEL BAMBINO



V.Mazzuca Mari





PATOGENI

Microbiota

POTENZIALMENTE PATOGENI

BENEFICI



Putrefazione intestinale

Produzione di carcinogeni

Diarrea, stipsi, infezioni, epatopatie, cancro, produzione di sostanze tossiche

Proteus

Stafilococchi

Clostridi

Pseudomonas

Formazione di una barriera microbica

Inibizione della crescita di batteri esogeni e/o patogeni

Digestione ed assorbimento di nutrienti e minerali

Stimolazione e modulazione del sistema immune

Sintesi di vitamine

Enterococchi

Lattobacilli

E. coli

Bifidobatteri

Batteriodi





Microbiota



PATOGENI

POTENZIALMENTE PATOGENI

BENEFICI

Proteus

Stafilococchi

Clostridi

Pseudomonas

Enterococchi

Lattobacilli

E. coli

Bifidobatteri

Batterioidi

Rappresentano la componente funzionale più numerosa della flora fisiologica *dell'intestino tenue*.

Hanno un importante ruolo difensivo contro i germi patogeni.

Producono acido lattico ed altri acidi che, acidificando l'ambiente intestinale, neutralizzano i cataboliti alcalini e determinano resistenza alla colonizzazione di batteri patogeni alcalogeni.

Attivano le cellule NK e i macrofagi, ma non i linfociti T e B (*attività immunitaria aspecifica*).





Microbiota

POTENZIALMENTE
PATOGENI

PATOGENI

BENEFICI



Proteus

Stafilococchi

Clostridi

Pseudomonas

Insieme ai Lattobacilli sono tra le specie predominanti nelle microflоре intestinali, e sono inoltre tra i principali responsabili dell'equilibrio e della stabilizzazione dell'ecosistema microbico intestinale.

Enterococchi

Come i Lattobacilli producono acido lattico, che contribuisce a regolare il pH dell'intestino, e batteriocine che svolgono un'azione antimicrobica contro i potenziali patogeni intestinali.

Lattobacilli

E. coli

Come i Lattobacilli attivano le cellule NK e i macrofagi, ma non i linfociti T e B (*attività immunitaria aspecifica*).

Bifidobatteri

Batterioidi





Microbiota

POTENZIALMENTE PATOGENI

PATOGENI

Proteus

Stafilococchi

Clostridi

Pseudomonas

BENEFICI



Fanno parte della flora intestinale
parietale dell'intestino tenue

Ostacolano la crescita di germi patogeni
acidificando l'ambiente e producendo
sostanze batteriostatiche e battericide.

Enterococchi

Lattobacilli

E. coli

Bifidobatteri

Batterioidi

Hanno una importante
attività immunitaria
poiché sono in grado
di stimolare *l'intera
gamma di immunociti*
(NK, macrofagi,
linfociti T, linfociti B).





PATOGENI

Microbiota

POTENZIALMENTE PATOGENI

BENEFICI



Proteus

Stafilococchi

Clostridi

Pseudomonas

Fa parte della flora intestinale fisiologica ed è un germe importante per mantenere la resistenza alla colonizzazione di germi patogeni.

Ha un effetto *immunomodulante* sul sistema immunitario della mucosa intestinale, attiva la produzione di IgA secretorie e produce vitamina K.

Enterococchi

Lattobacilli

E. coli

Bifidobatteri

Batterioidi

Un aumento di questo germe può essere causato da un'alimentazione troppo ricca di proteine e grassi e spesso può causare infezioni croniche recidivanti anche nel tratto urogenitale.





PATOGENI

Microbiota

POTENZIALMENTE PATOGENI

BENEFICI



Proteus

Stafilococchi

Clostridi

Pseudomonas

Rappresentano la componente più numerosa della flora batterica dell'*intestino crasso*

Insieme ai Bifidobatteri sono molto importanti per la resistenza alla colonizzazione.

Enterococchi

Lattobacilli

E. coli

Metabolizzano prevalentemente proteine, ma rispetto ad altri germi aerobici sono poco attivi

Bifidobatteri

Batterioidi



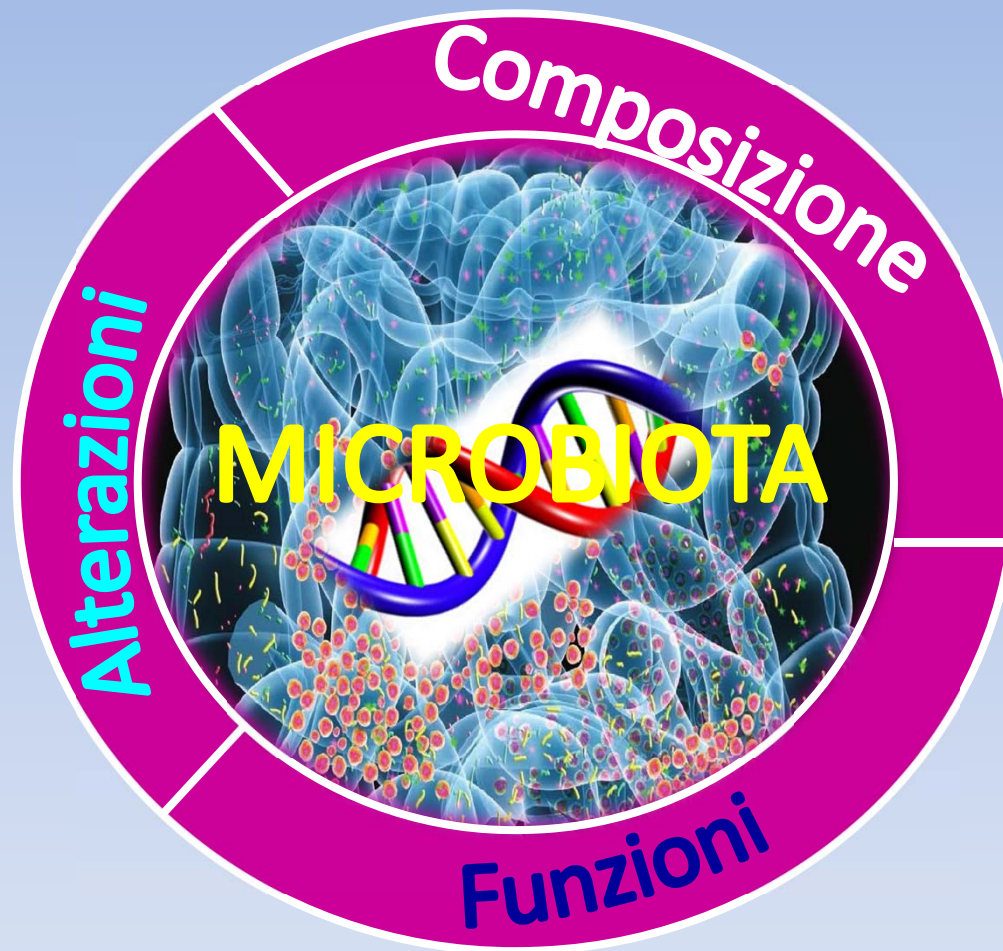
“Human Microbiome Project” (USA)

- I microrganismi a noi noti fino a poco tempo fa (ossia quelli coltivabili con le classiche tecniche microbiologiche) costituiscono solo una piccola percentuale dell'intero “cosmo” microbiologico che abita nel nostro corpo
- Esiste una continua interazione tra noi e il microbioma che può fortemente influenzare il nostro stato di salute

GENOMA UMANO
che ereditiamo dai nostri
genitori e che a volte ha
dei difetti che ci
predispongono a una
plethora di malattie

MICROBIOMA
molto più dinamico
cambia da individuo a
individuo e nello stesso
individuo nel tempo

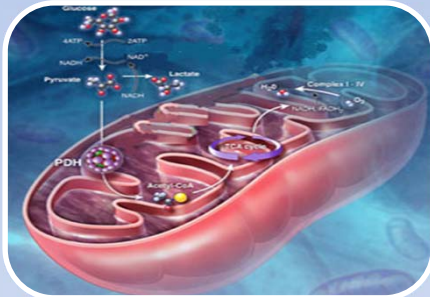




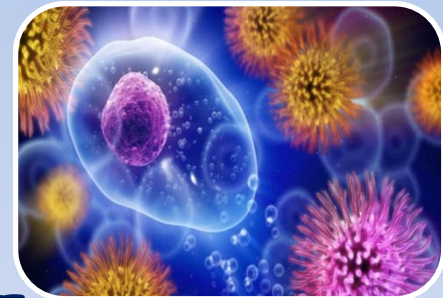
Microbiota



FUNZIONI METABOLICHE



FUNZIONE IMMUNOMODULATORIA



FUNZIONE TROFICO/PROTETTIVA



FUNZIONE MOTORIA



FUNZIONI METABOLICHE

- Attivazione metabolismo dei glucidi e delle proteine
- Metabolismo degli zuccheri complessi con produzione di acidi grassi a catena corta benefici per l'organismo (ac. propionico → inibitore dei meccanismi di assorbimento del colesterolo; ac. butirrico → principale substrato energetico delle cellule epiteliali)
- Decomposizione della cellulosa
- Decomposizione di alcune sostanze cancerogene (nitrosamine)
- Sintesi di vitamine (B1, B2, B6, B12 , K)
- Produzione di sostanze antibatteriche (ac. lattico, ac. solfidrico, H_2O_2 , batteriocine)

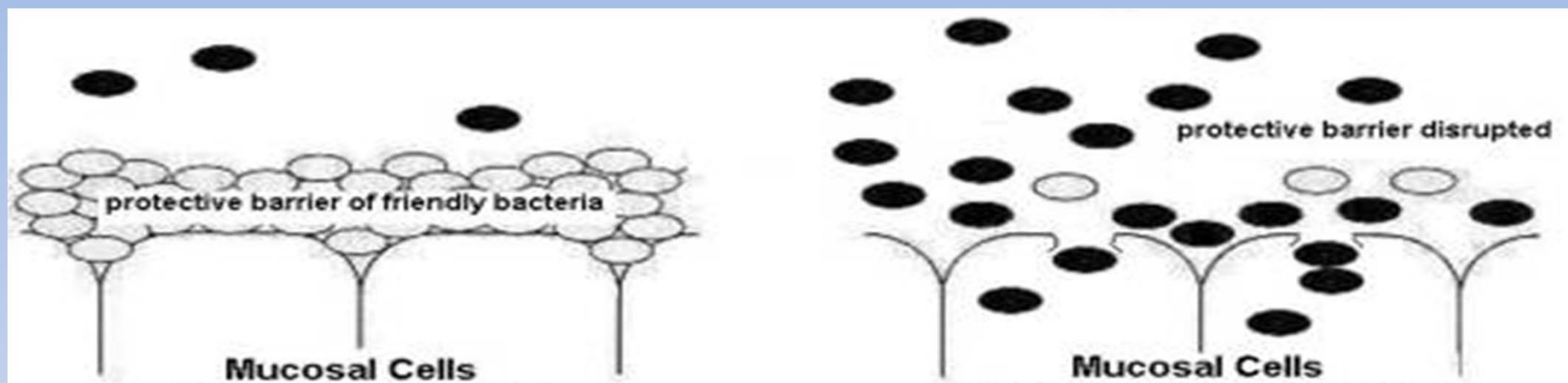
Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115-1118.

Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307:1915-1920.



FUNZIONE PROTETTIVA

FORMAZIONE DI UNA BARRIERA MICROBICA



MECCANISMI DIRETTI

- Produzione di sostanze microbicide o microstatiche (batteriocine, acidi grassi a catena corta, acido solfidrico, perossido di idrogeno)
- Produzione di metaboliti tossici
- Deplezione di nutrienti essenziali
- Adesione ai recettori delle mucose ed ostacolo all'insediamento degli invasori patogeni

MECCANISMI INDIRETTI

- Aumento della produzione anticorpale
- Stimolazione fagocitaria
- Stimolazione produzione citochine (TNF, IFNs)



FUNZIONE IMMUNITARIA

**MICROBIOTA
INTESTINALE**

GALT

IMMUNOMODULAZIONE

IMMUNOSTIMOLAZIONE

IMMUNOSOPPRESSIONE

- “Maturazione funzionale” del sistema immunitario intestinale
- Stimolazione delle IgA secretorie
- Mantenimento della tolleranza immunologica



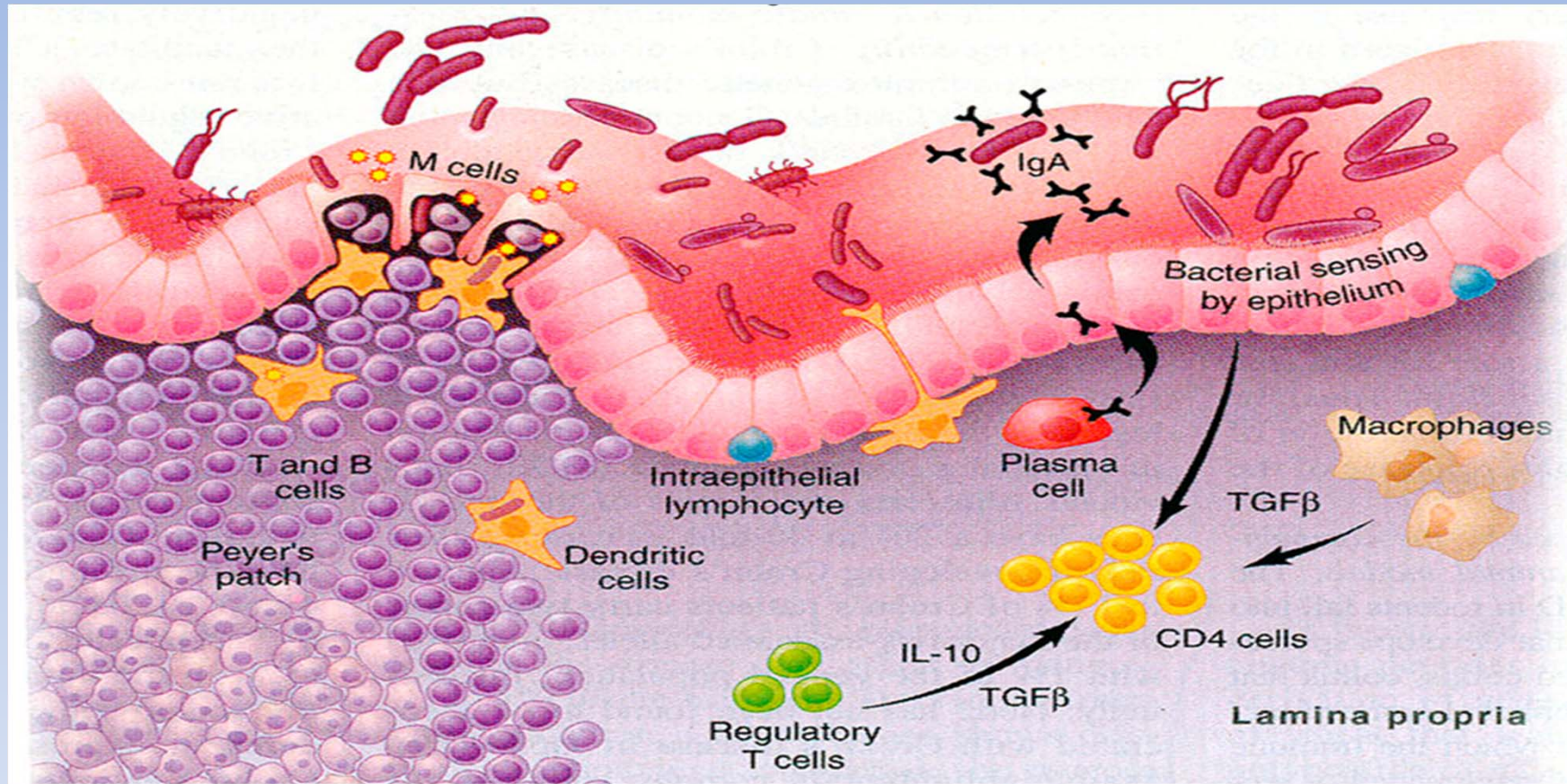
Medicina Mediterranea Moderna

V.Mazzuca Mari



TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

Training microbico del sistema immune mucosale



La maggior parte degli antigeni vengono già processati dalle proteasi prodotte dai batteri intestinali prima di venire in contatto con la superficie mucosale.

I meccanismi di tolleranza orale vengono applicati non solo ad antigeni alimentari ma anche alla microflora residente

Microbiota e Tolleranza orale



Animali da esperimento privati di IL-10 e TGF- β sviluppano una risposta infiammatoria mucosale diretta contro la microflora residente

Groux H., Powrie F. Immunol today, 1999



Medicina Mediterranea Moderna

V.Mazzuca Mari



Microbiota e GALT

⇒ Ratti neonati *germ-free*:

- bassa % di cellule linfoidi intestinali
- follicoli pochi e piccoli
- basso numero di Immunoglobuline sieriche
- assenza di attività T suppressor
- assenza di tolleranza antigenica



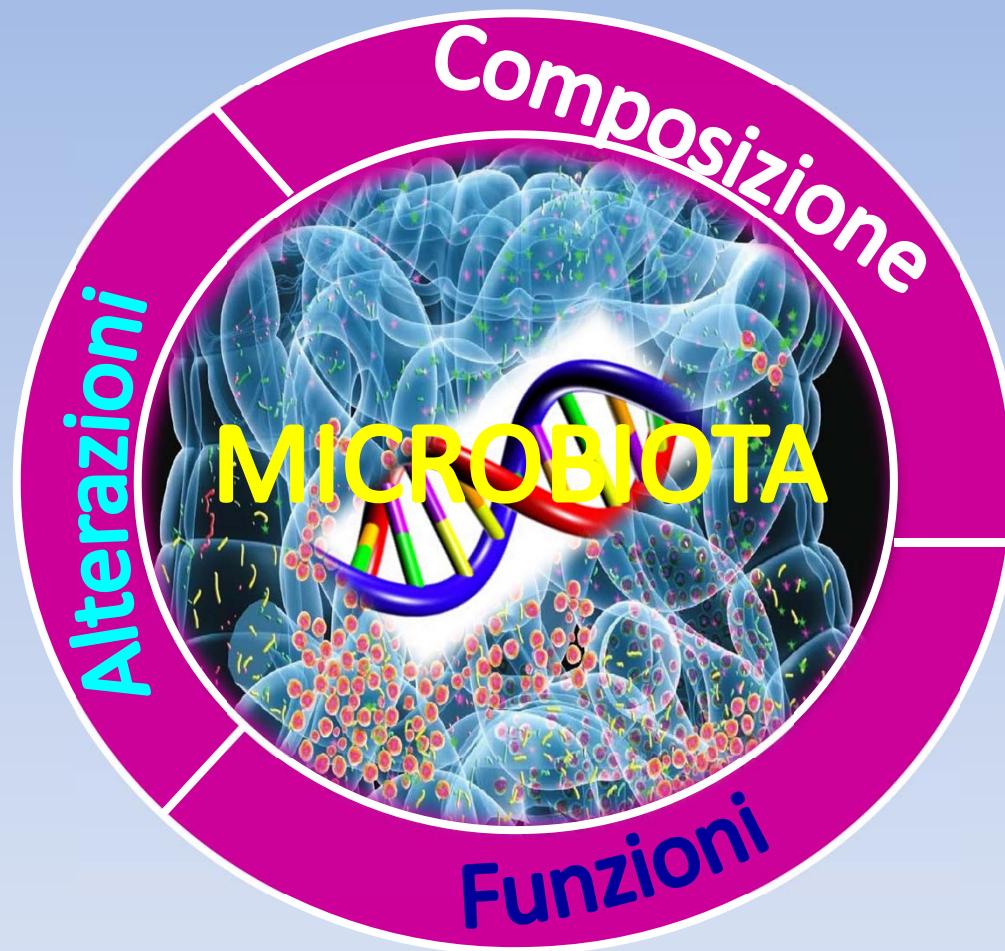
⇒ La *colonizzazione batterica* induce:

- proliferazione di linfociti intraepiteliali
- aumento dei centri germinali con plasmacellule nella lamina propria e nei follicoli
- incremento di Immunoglobuline sieriche



Tannock G, AJPN 2001
Butler J, Immun 2000





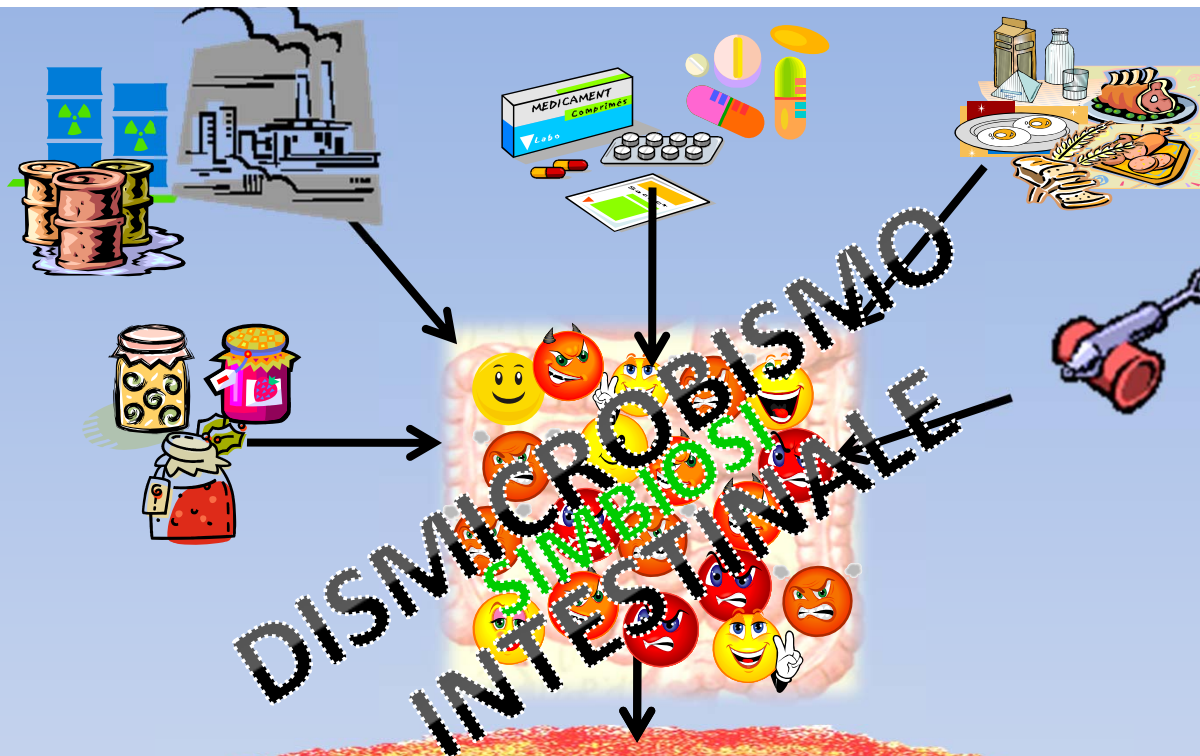
ALTERAZIONE MICROBIOTA



DISMICROBISMO

**PROCESSO CARATTERIZZATO DA
UN' INGRAVESCENTE
DISORGANIZZAZIONE DELLA FLORA
BATTERICA INTESTINALE E
PROGRESSIVA PREVALENZA DI
MICROORGANISMI PATOGENI, CON
ALTERAZIONE DELLE CATENE
ENZIMATICHE, FORMAZIONE DI
METABOLITI INTERMEDI TOSSICI,
ANOMALIE NELLA SINTESI DI
VITAMINE E NELL'ASSORBIMENTO
DELLE SOSTANZE NUTRITIVE.**





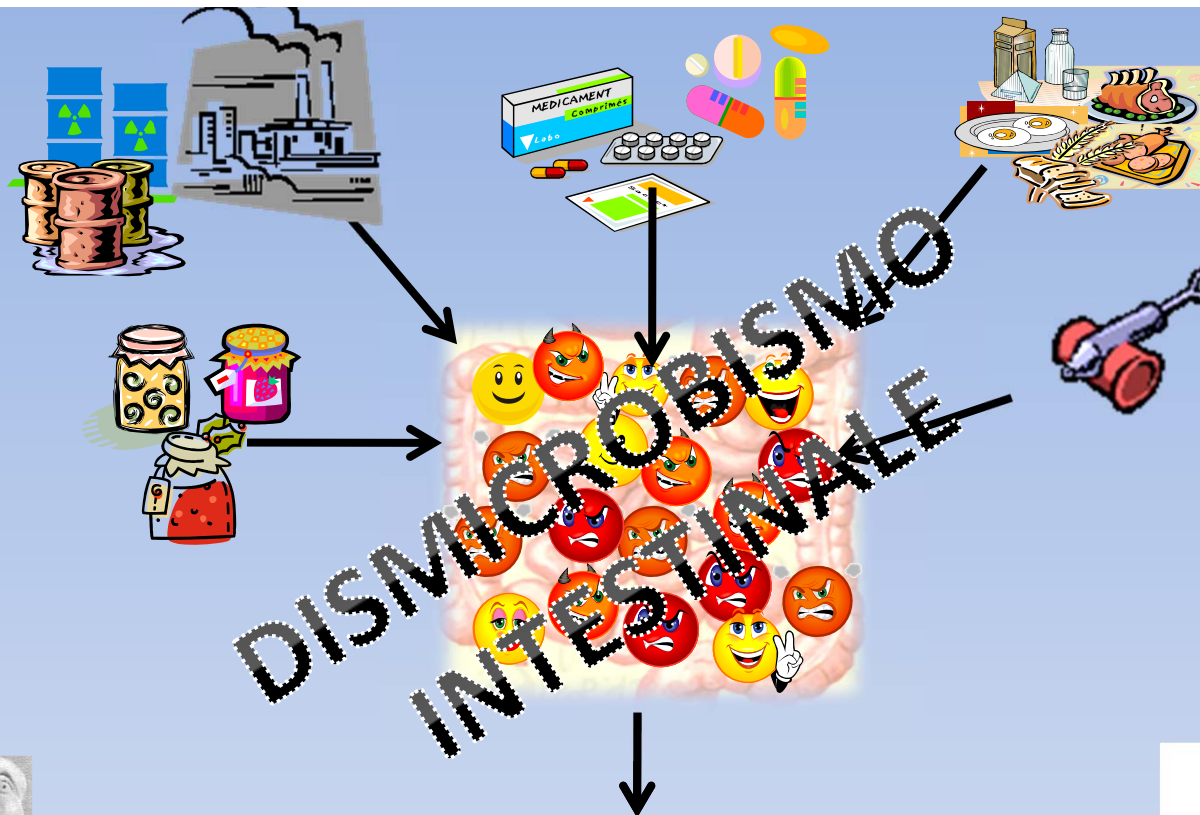
**abnorme immunoflogosi
intestinale**

Rilascio citochine proinfiammatorie

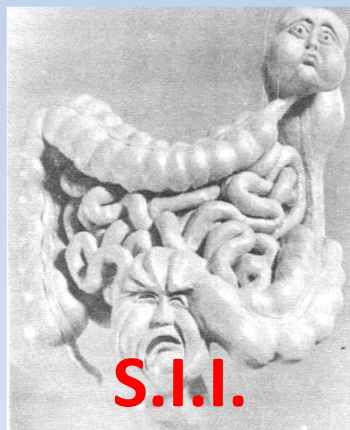
ALTERATA FUNZIONALITA' INTESTINALE

ASSORBIMENTO → MALASSORBIMENTO

DISINTOSSICAZIONE → INTOSSICAZIONE



DISMICROBISMO LIEVE
apparato gastroenterico



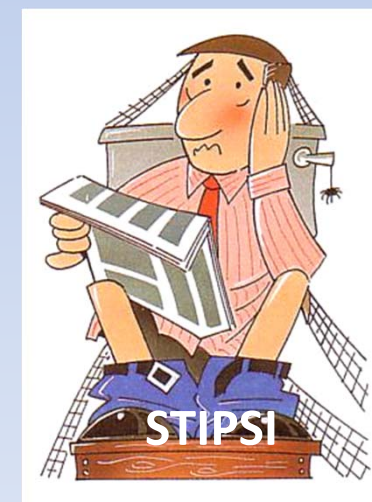
S.I.I.



METEORISMO

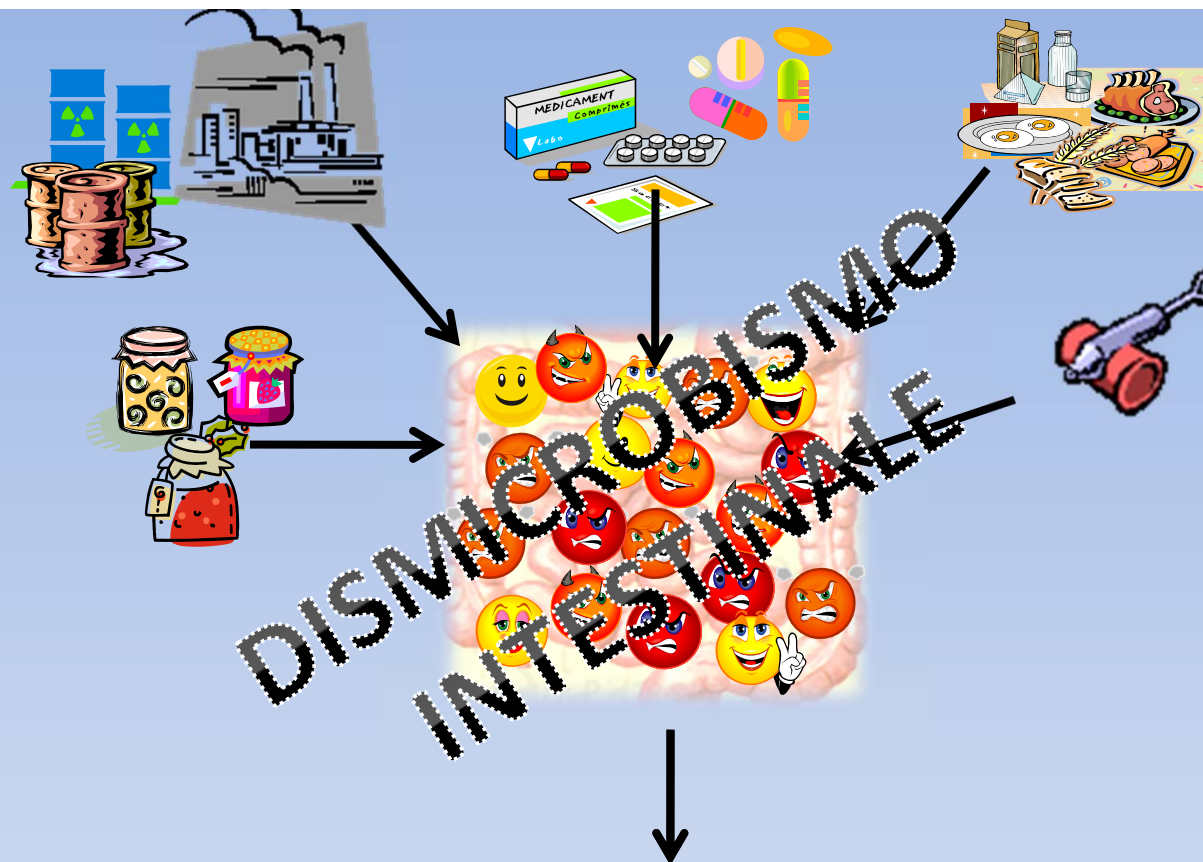


DIARREA



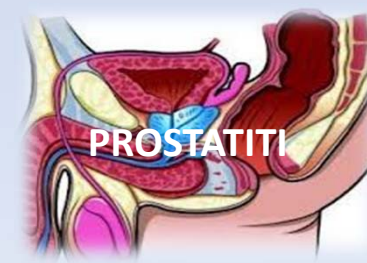
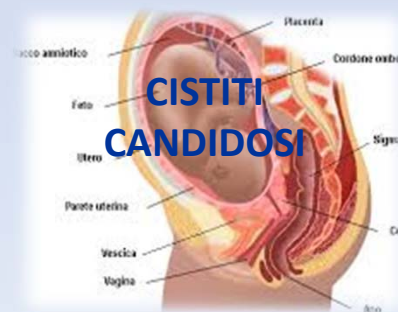
STIPSI

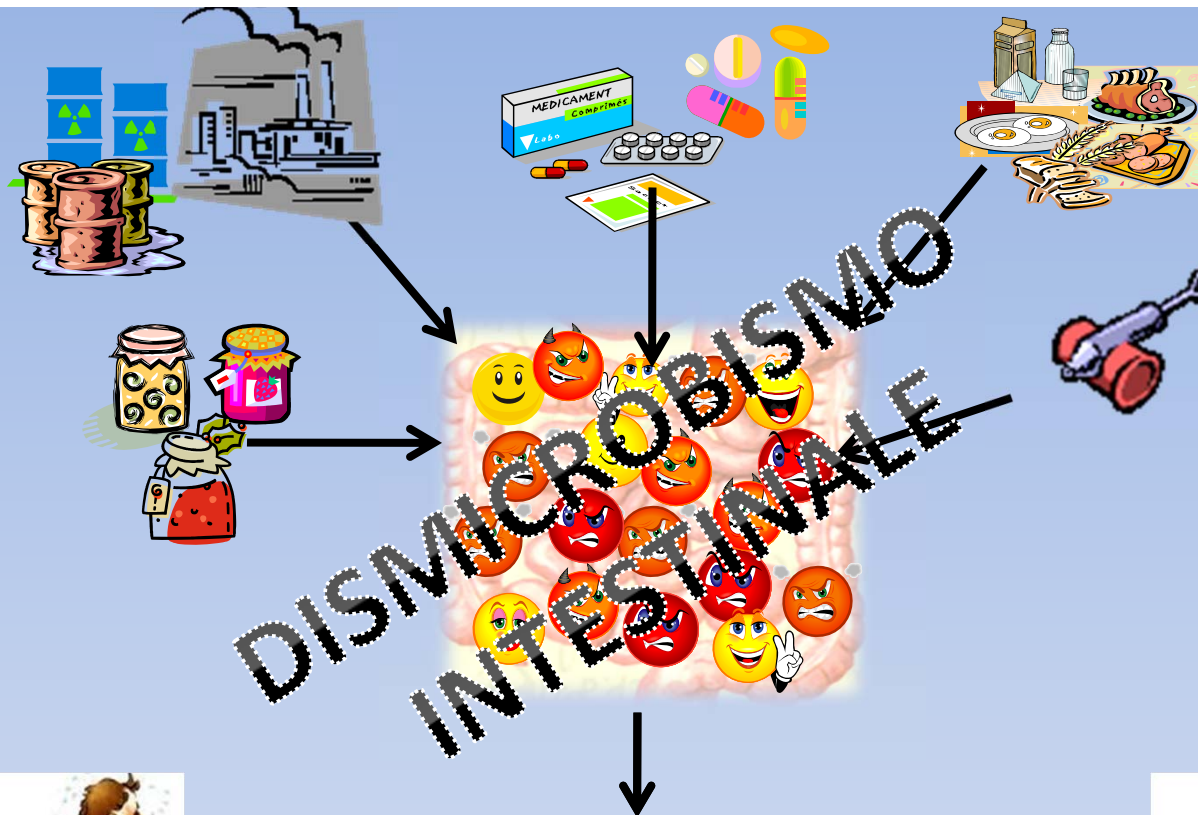




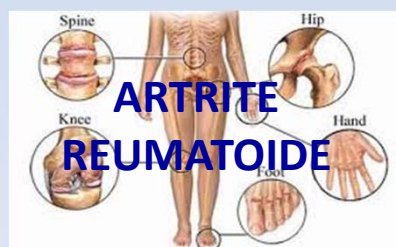
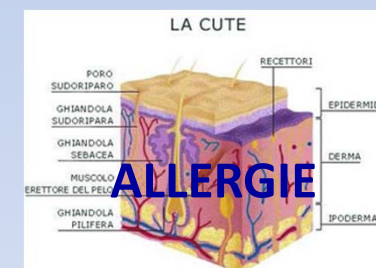
DISMICROBISMO MEDIO apparato gastroenterico e urogenitale

MALATTIE
INFIAMMATORIE
INTESTINALI





DISMICROBISMO GRAVE
disseminazione tossinica



Gut microbiota and metabolic syndrome.

D'Aversa F., Tortora A., Ianiro G., Ponziani F.R., Annicchiarico B.E., Gasbarrini A.
Intern Emerg Med (2013) 8 (Suppl 1)

La review evidenzia un crescente numero di dati a favore della **influenza del microbiota** sul **metabolismo lipidico** e di conseguenza sulla **steatosi epatica**, **obesità**, aumento del grasso viscerale, **sindrome metabolica** e rischio **cardiovascolare**.



Medicina Mediterranea Moderna

V.Mazzuca Mari



DISMICROBISMO, OBESITA' e SM

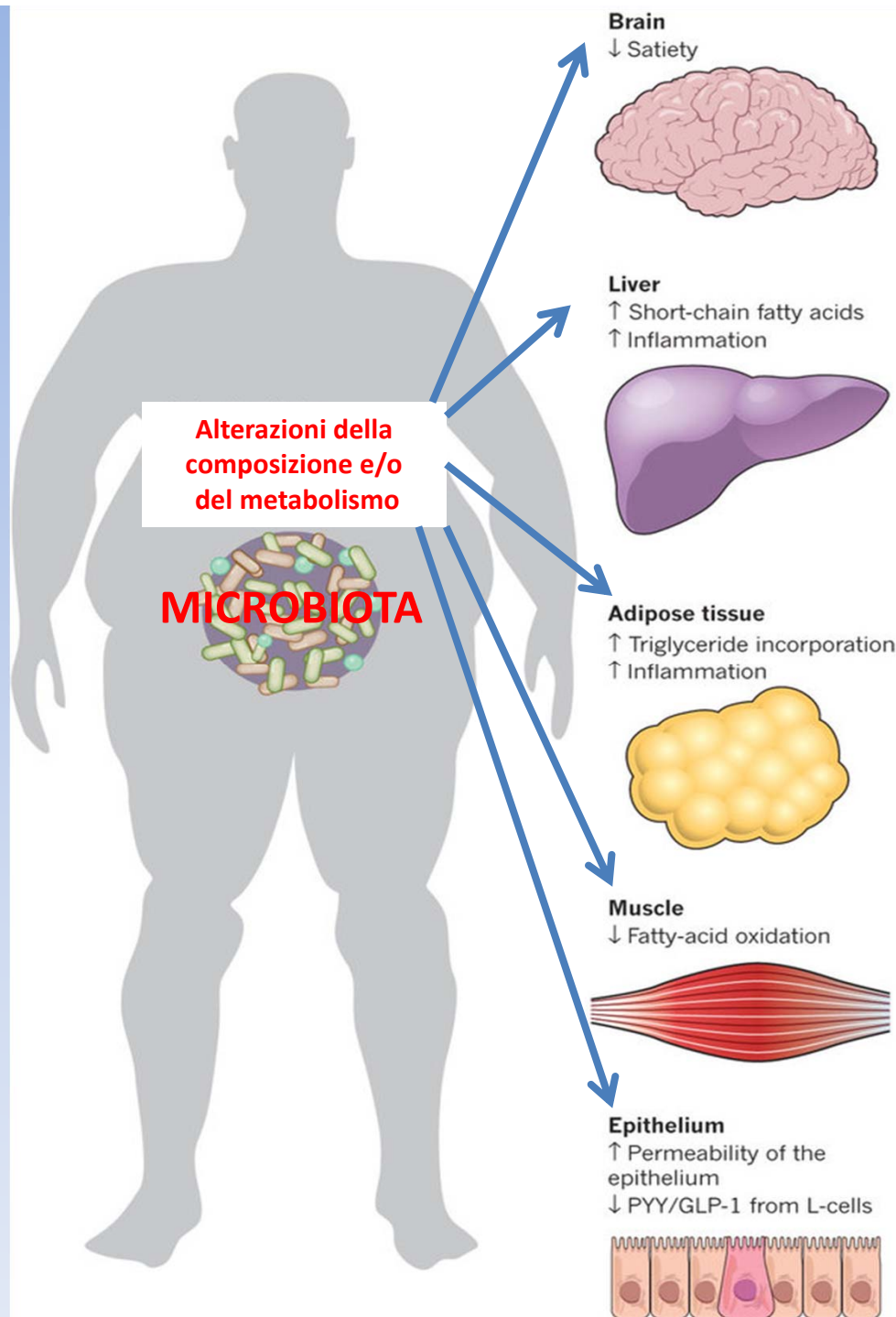
- La maggior parte degli studi suggeriscono che la dieta, soprattutto *quella occidentale a basso tenore di fibra e alto di grassi saturi, impatti in modo notevole sulla composizione del microbiota nei pazienti con la sindrome metabolica.*
- Studi recenti evidenziano nei soggetti obesi un *microbiota aberrante* ed alterazioni del suo metabolismo che si ripercuotono sulla funzionalità di organi periferici



Medicina Mediterranea Moderna

V.Mazzuca Mari





↓ senso di sazietà

↑ acidi grassi a catena corta

↑ infiammazione

↑ formazione trigliceridi

↑ infiammazione

↓ metabolismo acidi grassi

↑ permeabilità dell'epitelio

↓ produzione alcuni ormoni



Malattia celiaca e Microbiota



- Lo studio condotto presso l'Università di Valencia da Yolanda Sanz (*"Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota"*), ha evidenziato la presenza di **alterazioni del microbiota intestinale nei soggetti celiaci**, riassumibili in una più alta quota di batteri del genere Bacteroides, Prevotella e di E. Coli ed una minore quantità di batteri "buoni" come il Bifidobacterium longum
- Anche la **composizione del microbiota dei bambini a rischio genetico di celiachia è diversa** da quella degli altri bambini, suggerendo così che le alterazioni della flora batterica intestinale possano essere una causa più che un effetto della celiachia



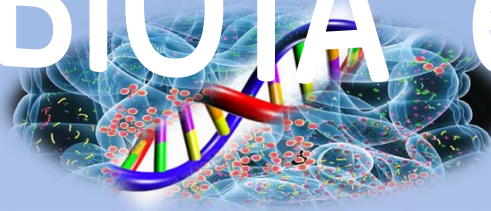
Malattia celiaca e Microbiota



- Inoltre è stato osservato che nell'adulto celiaco a dieta gluten-free, anche in assenza di sintomi della celiachia, la ***flora batterica non si ripristina integralmente***
- Ciò suggerisce ulteriormente che le alterazioni del microbiota osservate nei celiaci non siano solo conseguenza dell'infiammazione provocata dalla malattia, ma piuttosto possano essere precursori della celiachia stessa, da contrastare con un'adeguata **BATTERIO TERAPIA ORALE (B.T.O.)**

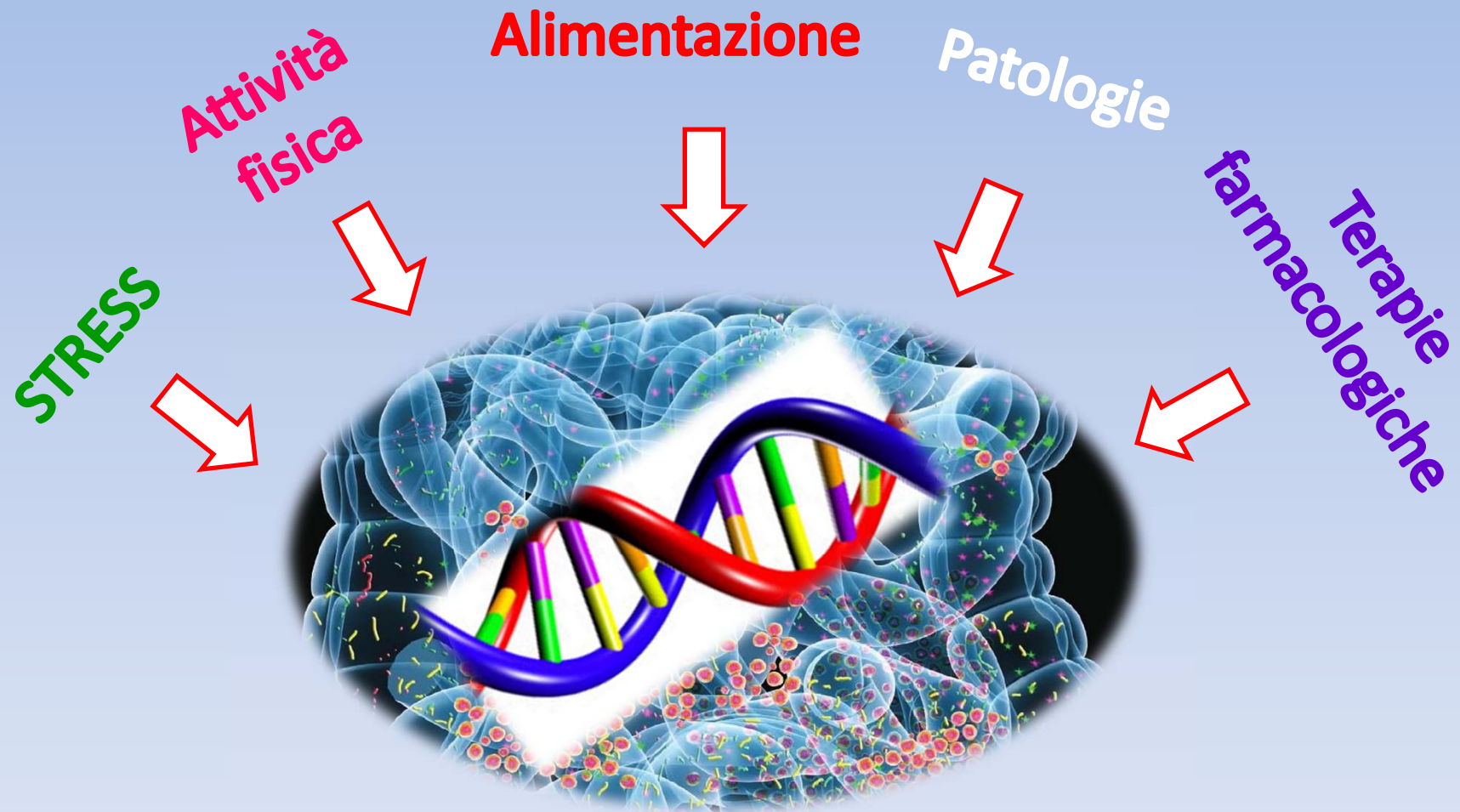


MICROBIOTA e SALUTE

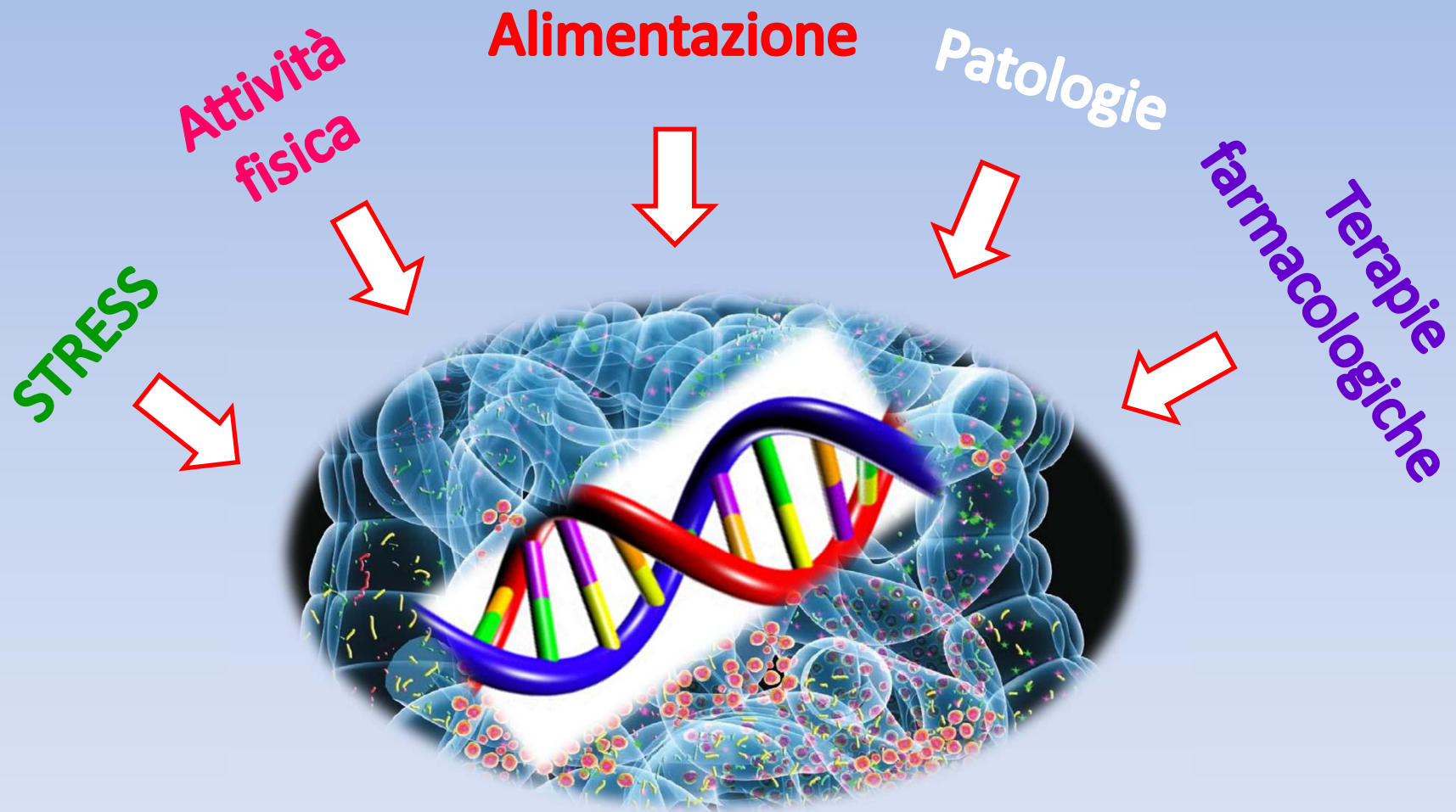


- È ormai noto che la sola predisposizione genetica non è sufficiente allo sviluppo di malattia ma è condizionata da fattori ambientali
- In questa ottica, come suggerisce il prof. Fasano, il microbioma potrebbe agire da “trasduttore” ambientale
- Il razionale di questa ipotesi si basa sull’azione di modulazione del GALT da parte del microbioma
- Molti studi infatti hanno evidenziato che la composizione del microbioma, soprattutto nei primi 3 anni di vita, ha una forte influenza sulla maturazione del tessuto linfatico intestinale

MICROBIOTA e SALUTE



MICROBIOTA e SALUTE



STRESS

INFIAMMAZIONE E
DISORDINI
IMMUNITARI

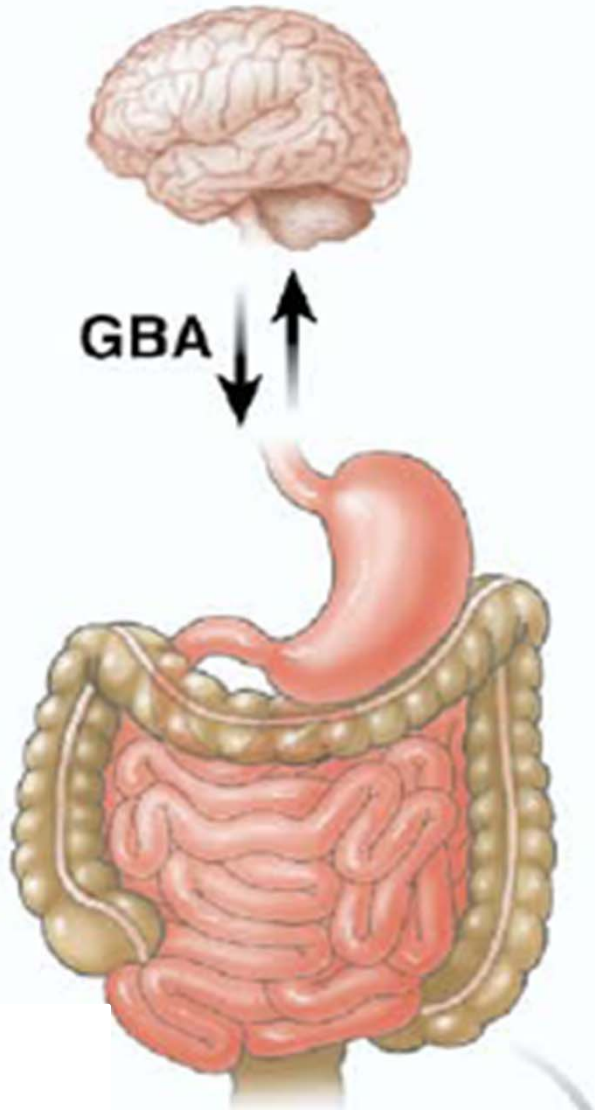
ALTERAZIONE DEL
MICROBIOTA¹

1-Chen C, Brown DR, Xie Y, Green BT, Lyte M. Catecholamines modulate *Escherichia coli* O157:H7 adherence to murine cecal mucosa. Shock 2003;20:183–188.
1-Freestone PP, Williams PH, Haigh RD, Maggs AF, Neal CP, Lyte M. Growth stimulation of intestinal commensal *Escherichia coli* by catecholamines: a possible contributory factor in traumainduced sepsis. Shock 2002;18:465–470.

Gut-Brain Axis - GBA

Il Gut-Brain Axis è un sistema di comunicazione neuro-umorale *bidirezionale* che integra le funzioni cerebrali e gastrointestinali.

Questo asse contribuisce all'omeostasi di vari sistemi incluse le funzioni GI, l'appetito, il controllo del peso.

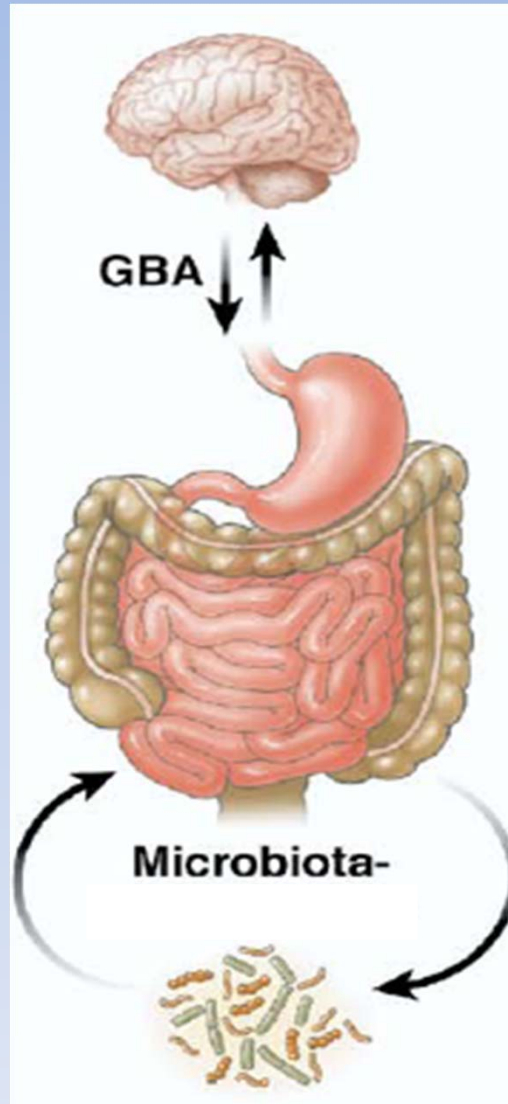


Gershon, M. D. The second brain: a groundbreaking new understanding of nervous disorders of the stomach and intestine. HarperPerennial Ed., 1999

Integrazione del Microbiota nel Gut-Brain Axis

Il SN influenza il microbiota attraverso:

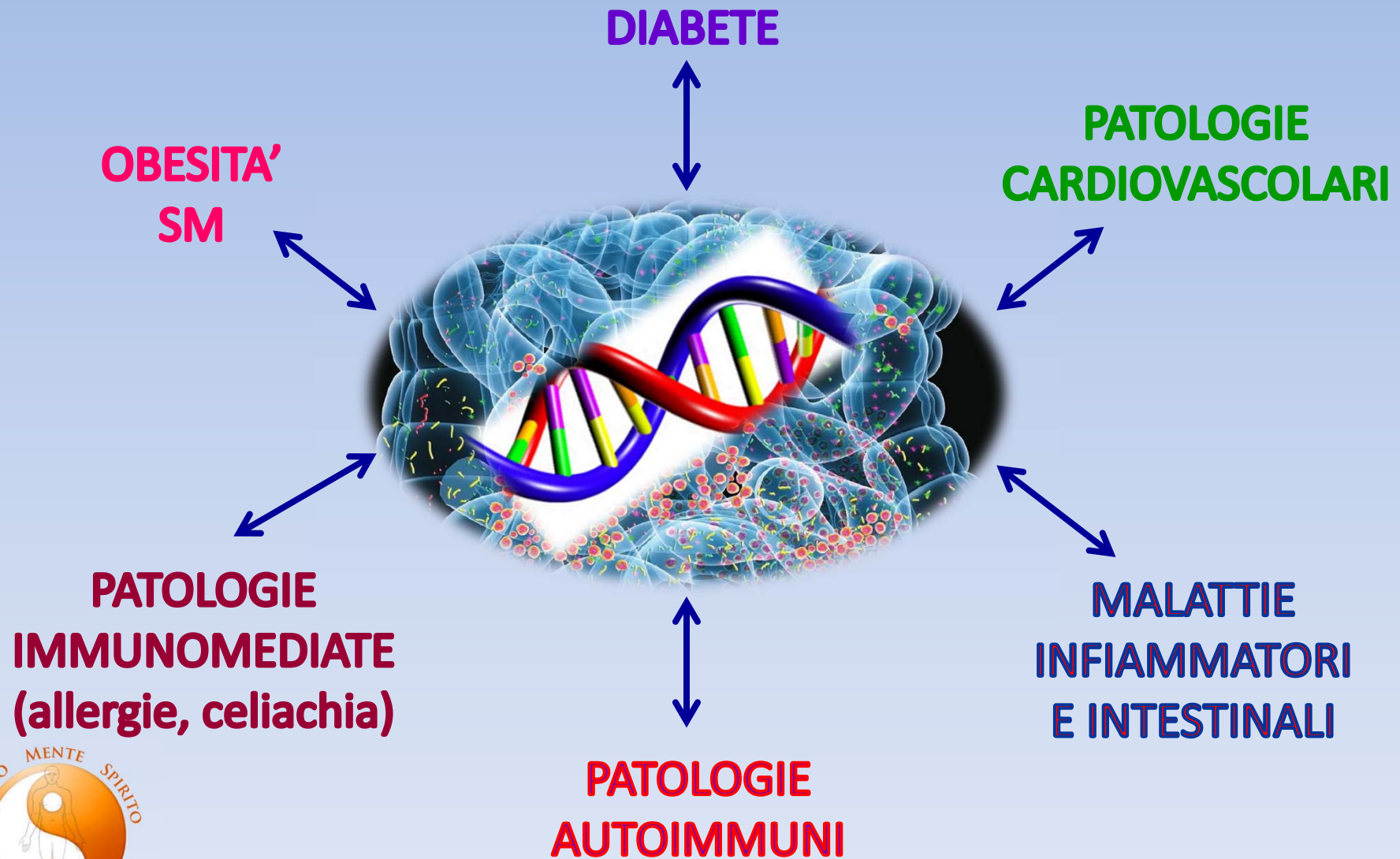
- Alterazione della produzione di muco e biofilm
- Alterazione della motilità
- Alterazione della permeabilità intestinale
- Alterazione della funzione immunitaria
- Rilascio di Neurotrasmettitori



- Produzione, espressione e turnover di neurotrasmettitori (serotonina , GABA) e fattore neurotrofico (BDNF)
- Attivazione di circuiti neuronal afferenti
- Attivazione di risposte immunitarie mucosali

Il microbiota influenza il SN ed il comportamento attraverso:

MICROBIOTA e SALUTE





DISMICROBISMO INTESTINALE

Condizione di ridotta funzionalità
intestinale con "screzi"
immunologici, infiammatori ed
infettivi



IL SISTEMA INTESTINALE
come starter
ezio-patogenetico
per un notevole numero di malattie

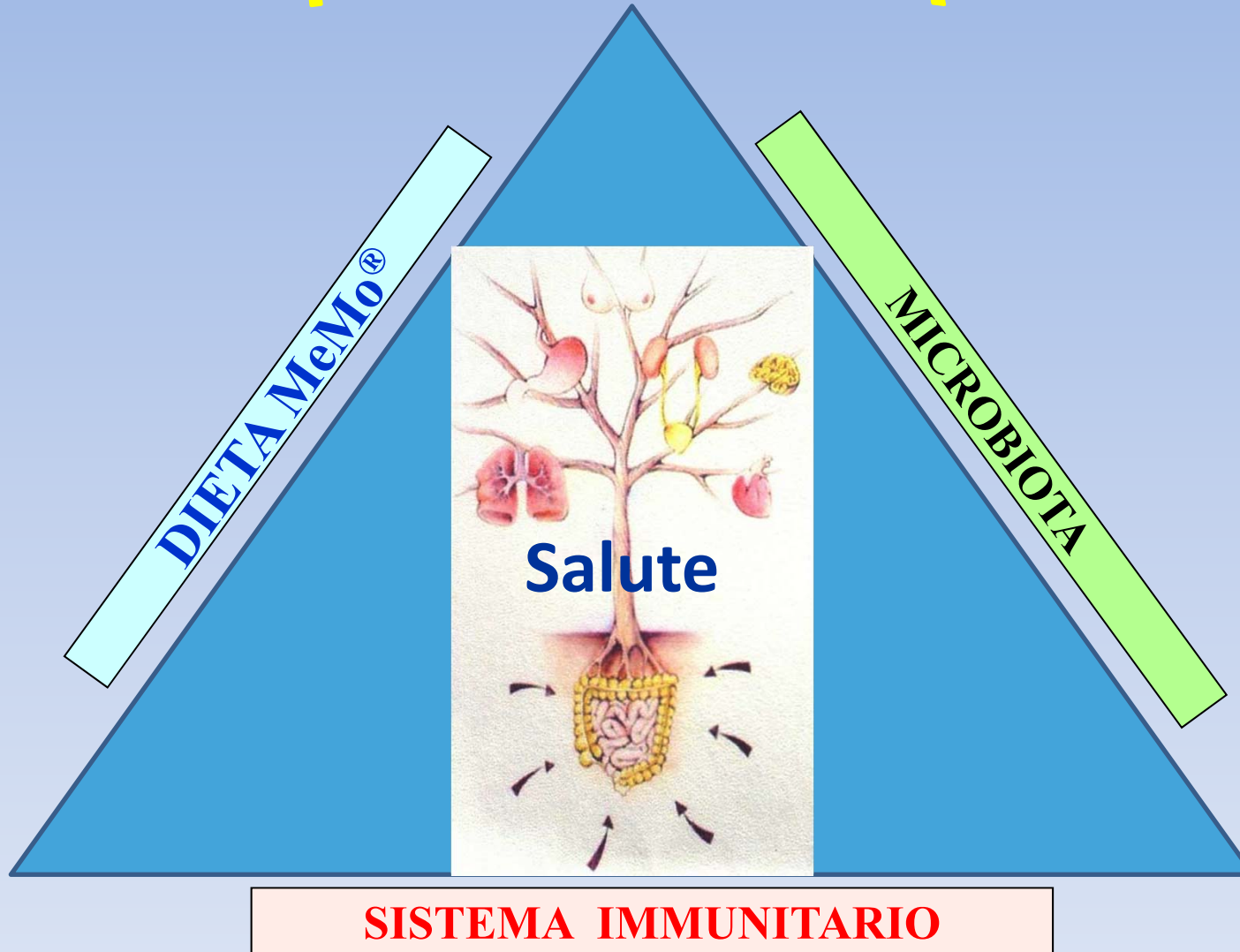


Il suo RIEQUILIBRIO diviene
condizione necessaria e sufficiente
per rigenerare lo stato di
BEN-ESSERE

MICROBIOTA



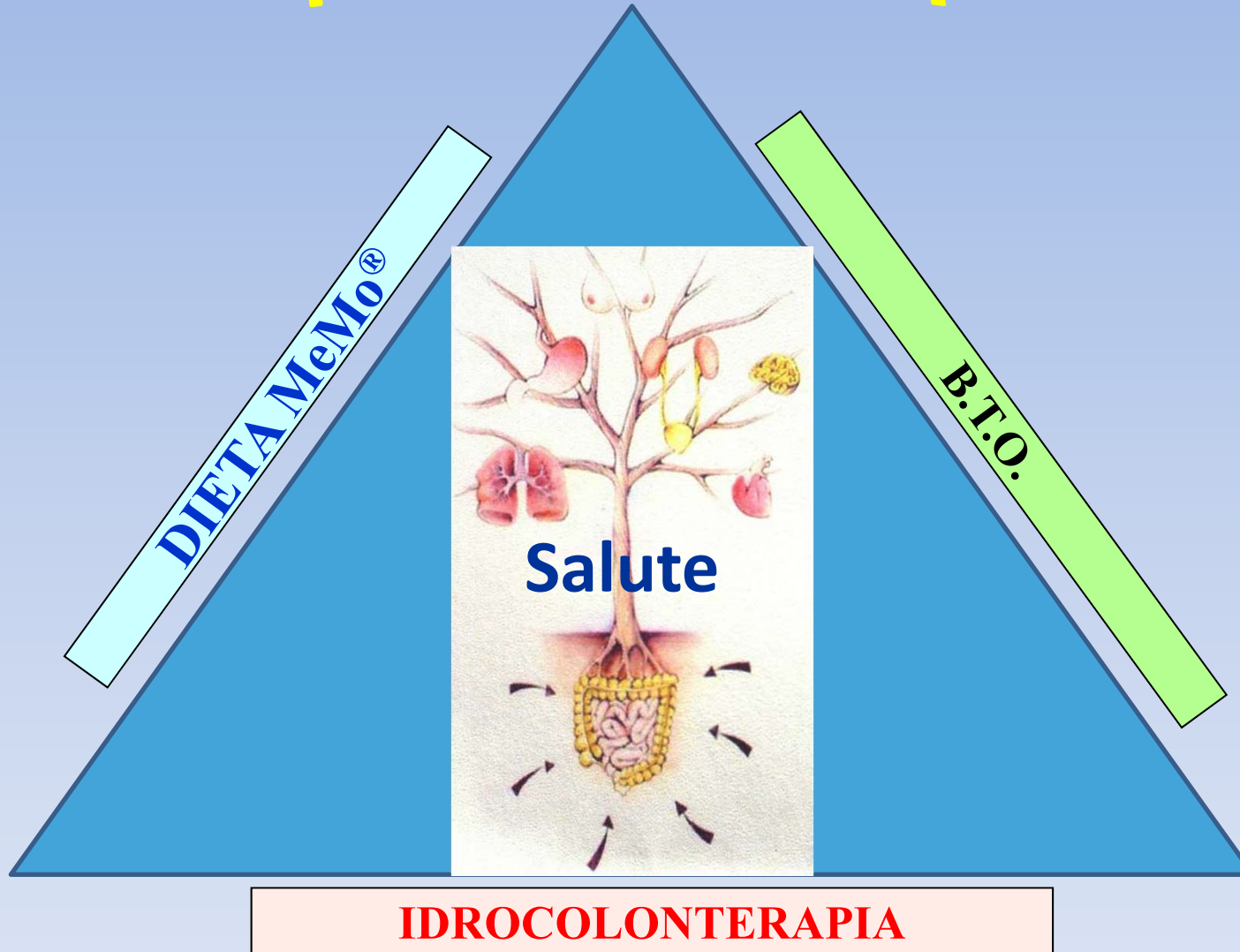
MICROBIOTA



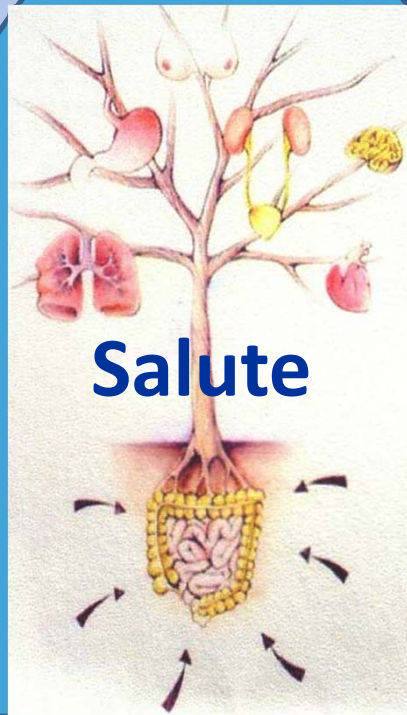
MICROBIOTA



MICROBIOTA



MICROBIOTA



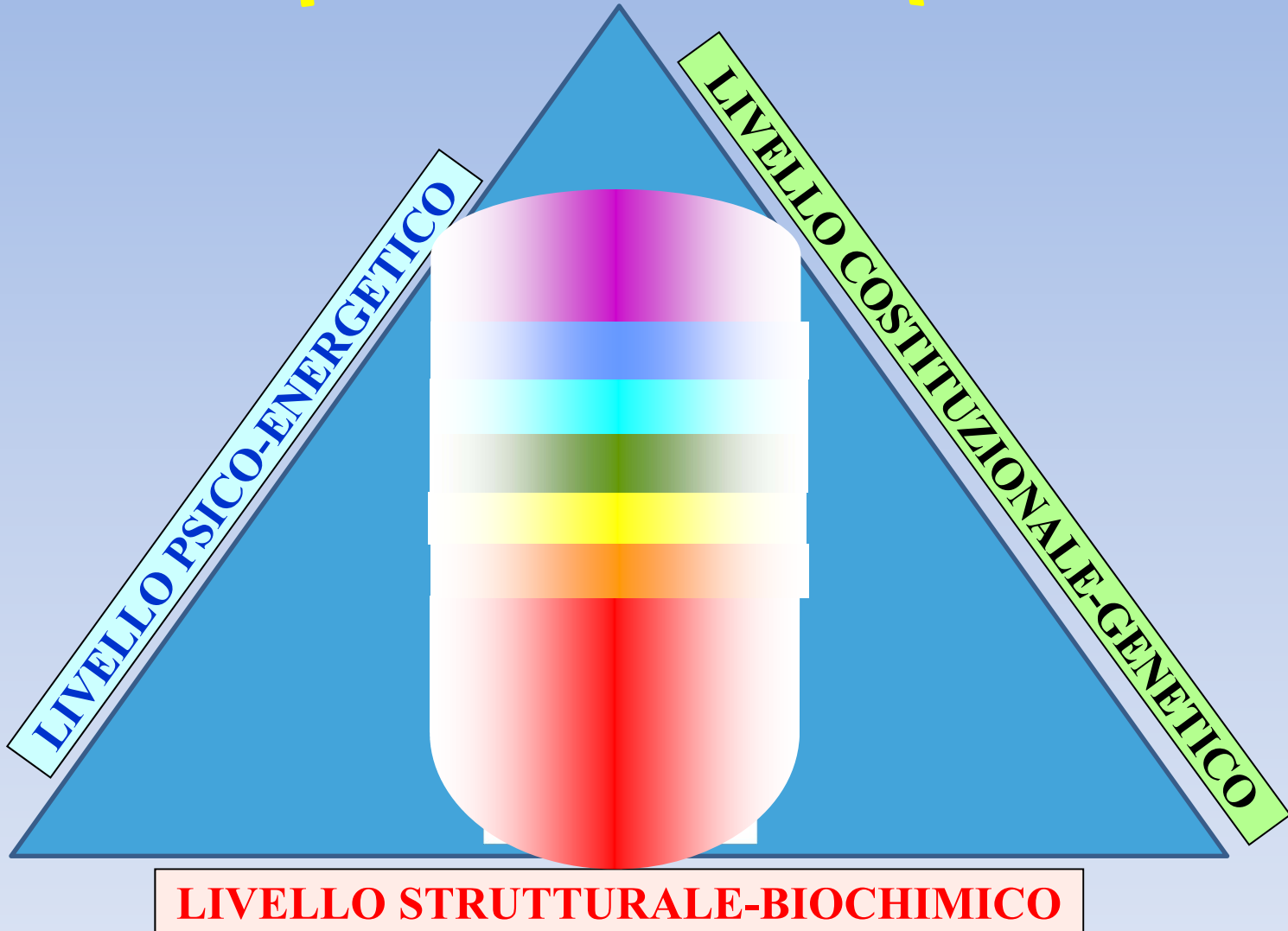
LIVELLO STRUTTURALE-BIOCHIMICO

Medicina Mediterranea Moderna

V.Mazzuca Mari



MICROBIOTA





GRAZIE

per la vostra
cortese attenzione



Medicina Mediterranea Moderna

