

IL MICROBIOTA: L'ORGANO SCONOSCIUTO

Malattie infiammatorie dell'apparato
digerente da alterazione del
MICROBIOTA

ROMA 2016

ERCOLE DE MASI

Malattia Ulcerosa 1990

da malattia chirurgica
a malattia medica

1983 Warren e Marshall

Helicobacter pylori

IBD 1859 2000
1932

da malattie chirurgiche
a malattie mediche

1979 sulfasalazina-steroidi

1980 antibiotici-- 6-MP

1993 5-ASA

1995 MTX

1998 Infliximab

2000 probiotici

2005 seconda generazione di farmaci biologici

Inflammatory Bowel Disease

- **Morbo di Crohn**
- **Colite ulcerosa**
- **Colite indeterminata**
- **Colite microscopica**

patogenesi

- possibile ruolo della flora batterica nell'attivazione del sistema immunitario
- riconoscimento di una proteina epiteliale colica (CEP) comune anche ad altri organi come maggior “target” dell'attacco autoimmune
- predisposizione familiare indice di forte influenza genetica

gastroenterology 1998
gastroenterology 1997

Storia dei probiotici/ 1

Nascono da lontano, sia geograficamente che culturalmente

Pasteur, Mechnikov

Insonnia, tubercolosi, rigenerazione del sangue, longevità (PANACEA)

Da un lato sviluppo dell'aspetto piacevole e alimentare

Dall'altro influsso positivo sulla salute e sul benessere

Storia dei Probiotici/2

- In ambito medico → il caldo e la cattiva conservazione degli alimenti favoriva la diarrea e i disturbi intestinali
- Utilizzati nei Paesi esotici a fronte di una scarsa igiene alimentare, di diarree, di febbre e dolori intestinali e di spossatezza
- Diarrea del viaggiatore - diarrea dei chemioterapici

Storia dei Probiotici/3

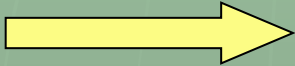
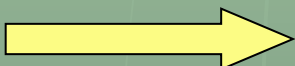
- Contrapposizione agli antibiotici
- Sostegno in corso di terapia antibiotica e/o prima e dopo
- Difesa dell'organismo da infezioni esterne intestinali, ma anche vaginali e vescicali

Storia dei Probiotici/4

Anni 2000

- Stipsi
- Assorbimento dei microelementi
- Malassorbimento/rigenerazione dei villi
- Intolleranza al lattosio
- Stimolo di sostanze antibiotiche naturali
- Assorbimento del calcio
- Aumento delle difese immunitarie
- Contrasto del colesterolo LDL
- Protezione della barriera mucosa prevenendo infezioni urinarie, vaginali da virus, batteri e da funghi

Storia dei Probiotici/5

- IBD:  moncone rettale
 malattia vera e propria

Intestinal microbiota in IBD: friend of foe?!
Trattare il fuoco con il fuoco?!

- IBS
- HP
- Allergie alimentari
- Clostridium difficile
- V V C (Vulvo Vaginite da Candida)

Storia dei Probiotici/6

Anni 2005-2011

- Probiotici e prebiotici veri e propri **farmaci**
- Sicurezza - Produzione - Stabilità - Capacità adesiva al Colon - Capacità di riprodursi - Resistenza ai succhi gastrici e biliopancreatici - Origine umana
- **Azioni extraintestinali:** infezioni respiratorie - tonsillari - urinarie - vaginali - dermatologiche - steatosi epatica

Storia dei Probiotici/7

Anni 2005-2011

- **Azione sul metabolismo:** obesità - sovrappeso → azione di estrazione di calorie degli alimenti
- **Azione trofica:** controllo proliferazione differenziazione cellule epiteliali - protezione del tessuto linfatico associato alla mucosa intestinale e quindi alla risposta immunitaria locale
- **Azione protettiva:** effetto barriera su virus, funghi e batteri patogeni

Storia dei Probiotici/8

- Oggi, **2014**, non sterilizziamo più ma **eradichiamo** i flagelli, i microbi letali e farmacoresistenti, potenziando il sistema immunitario
- Da Brain - Gut Axis
a Microbiota - Gut - Brain Axis

Storia dei Probiotici

Microbiota e MICI

- **Amico e nemico**
- Complice e traditore
- **Equilibrio e squilibrio**
- Modulatore immunitario e deregulation immunitaria
- **Effetto barriera positivo** sulla permeabilità parietale ed **effetto negativo** sulla penetrazione e infiltrazione parietale
- **Azione immunitaria** e azione infettiva

Storia della Terapia Medica delle IBD

- 1940: salazopirina e mesalazina - antinfiammatori intestinali
- 1950-60: corticosteroidi - idrocortisone topico e sistemico
- 1960-70: 6-mercaptopurina (6-MP), azatiopirina (Azt) - immunosoppressori
 - Forme gravi
 - Pazienti steroideo-resistenti o steroideo-dipendenti
 - Morbo di Crohn perianale

Storia della Terapia Medica delle IBD/2

- **1970: 5- ASA - Acido Aminosalicilico antinfiammatorio**
 - Riduzione effetti collaterali della salazopirina
 - Combinazioni per os e per via topica
- **1970-80: Methotrexate**
 - Farmaco **immunosoppressore** che determina un'attiva inibizione del sistema immunitario
 - Usato nei linfomi, malattie croniche, artrite reumatoide.
 - Necessario monitoraggio di laboratorio
 - Non in gravidanza.

Storia della Terapia Medica delle IBD/3

- **1980: Ciclosporina** - immunosoppressore
Forme gravi resistenti ai corticosteroidi e candidate all'intervento chirurgico d'urgenza
- **1990: i nuovi cortisonici** a basso assorbimento sistemico: **Budesonide** **Beclometasone**
- **1990-2000: farmaci biologici**
 - **Infliximab** - anticorpo monoclonale prevalentemente usato nella malattia di Crohn
 - **Adalimumab** - Malattia di Crohn moderata e/o severa

Storia della Terapia Medica delle IBD/4

2000-2010: Probiotici

Microbiota - IBD

Down Modulation of Severity

La **DGGE** (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) ha **confermato** e **dimostrato** cambiamenti positivi del microbiota concomitanti a remissione clinica anche solo temporanea

The Evolution of Therapy: Which role for Probiotics?

- In association with...
- Maintaining therapy
- In mild/moderate U.C./Proctitis
beginning therapy

Probiotici e salute: stato dell'arte basato sulle evidenze

Il microbiota: partecipa alla funzione di barriera contro l'adesione alla mucosa dei batteri patogeni, momento cruciale per l'inizio dei processi infettivi. Quando questa funzione di barriera é alterata da agenti chimici, da antigeni o da fattori stressogeni di varia natura, possono manifestarsi disordini intestinali, talora dovuti alla crescita di batteri patogeni.

Numerosi dati sperimentali suggeriscono che **i probiotici** possano concorrere al rinforzo delle attività della barriera mucosa intestinale, in particolare influenzando aspetti della funzionalità delle cellule epiteliali intestinali o dei macrofagi

Disordine	Ceppo
Trattamento della diarrea acuta infettiva nei bambini	
Trattamento della diarrea acuta infettiva negli adulti	
Prevenzione della diarrea da antibiotici	
Prevenzione della diarrea nosocomiale nei bambini	
Prevenzione della diarrea da <i>C difficile</i> negli adulti	
Coadiuvante nella terapia per eradicazione <i>H. pylori</i>	
Riduzione sintomi s. colon irritabile	
Remissione colite ulcerosa	<i>E. coli</i> Nissle 1917
Remissione pouchite	<i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. salivarius subsp thermophilus</i>
Prevenzione enterocolite necrotizzante	<i>B. infantis</i> , <i>S. salivarius subsp. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>

Microbiota e materia grigia sono strettamente correlati: i batteri intestinali secernono molecole che modulano lo sviluppo del cervello sia nella vita fetale, sia dopo, con ripercussioni sulla psiche e sulla salute mentale.

Il microbiota infatti è in grado di agire sul cervello, sintetizzando ormoni e neuromodulatori del “benessere” come l'**acido gamma-amminobutirrico (GABA)** e la **dopamina**