

Il microbiota e la disbiosi

Dott. Guido Marini
Gastroenterologo
Grosseto



GIFT
Gradualità Individualità Flessibilità Tono

DERMOBIOTICA

MICROBIOTA E PELLE

Modena, 29 Novembre 2018

Policlinico di Modena Largo del Pozzo, 71 - Aula Magna



THE HUMAN

Bacteria, fungi, and viruses outnumber human cells in the body by a factor of 10 to one. The microbes synthesize key nutrients, fend off pathogens, and impact everything from weight gain to perhaps even brain development. The Human Microbiome Project is doing a census of the microbes and sequencing the genomes of many. The total body count is not in, but it's believed over 1,000 different species live in and on the body.

**25
SPECIES**

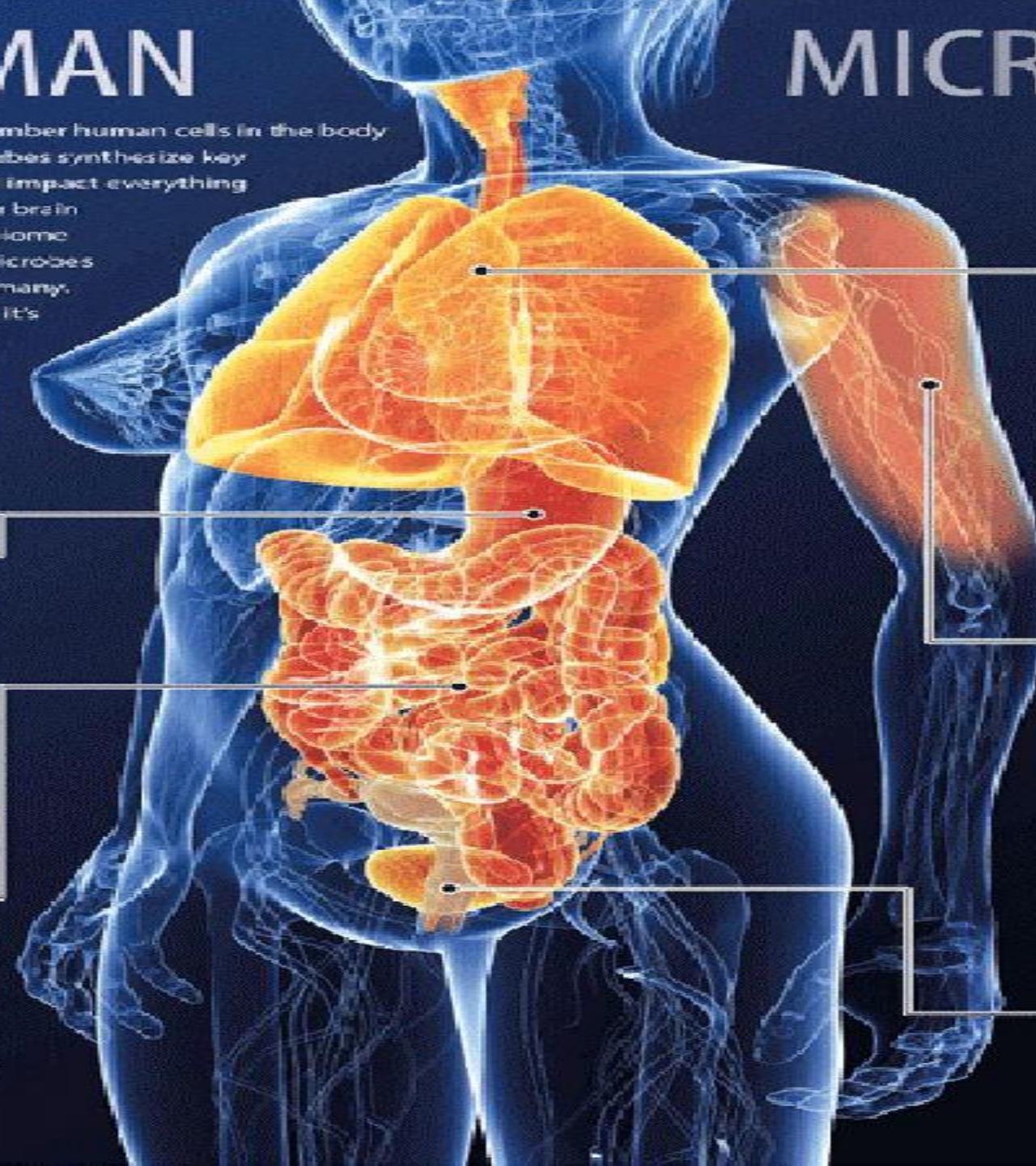
in the stomach include:

- *Helicobacter pylori*
- *Streptococcus thermophilus*

**500-
1,000
SPECIES**

in the intestines include:

- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Escherichia coli*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaetaomicron*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium difficile*



MICROBIOME

**600+
SPECIES**

in the mouth, pharynx and respiratory system include:

- *Streptococcus viridans*
- *Neisseria sicca*
- *Candida albicans*
- *Streptococcus salivarius*

**1,000
SPECIES**

in the skin include:

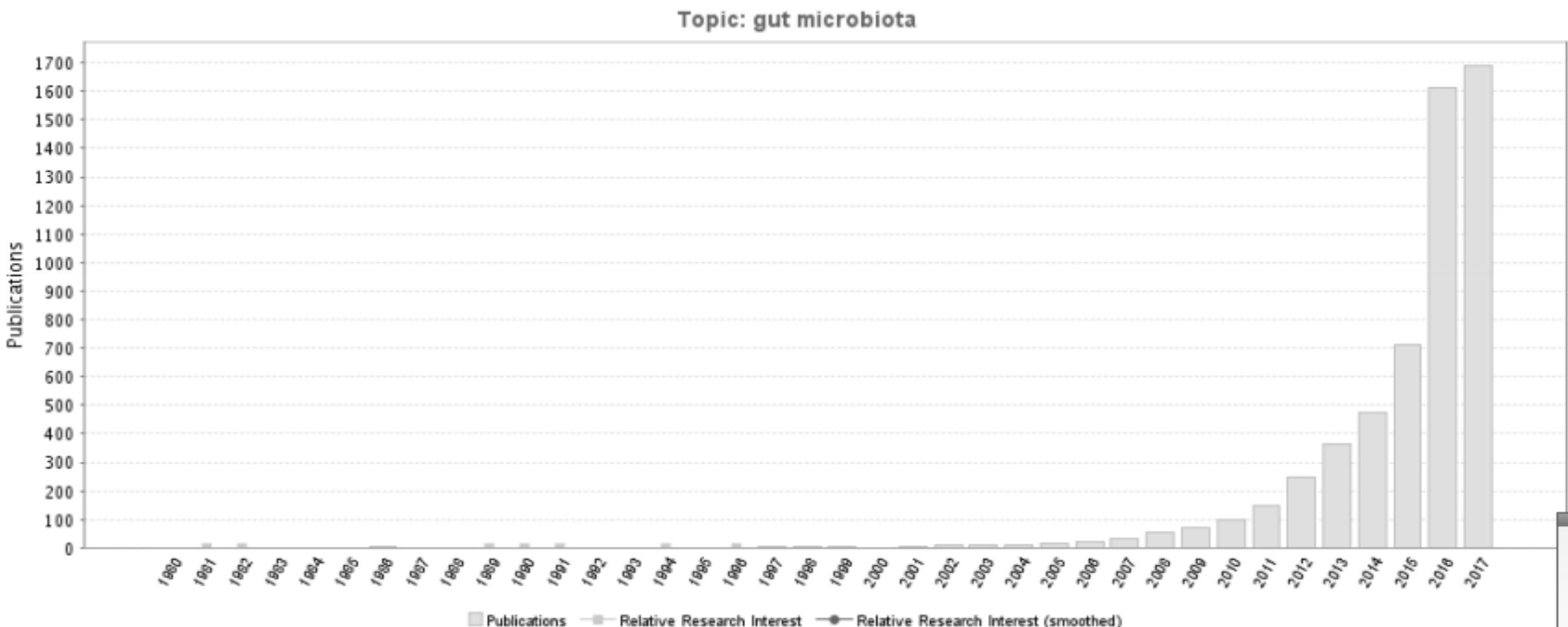
- *Pityrosporum ovale*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Corynebacterium jeikeium*
- *Trichosporon*
- *Staphylococcus haemolyticus*

**60
SPECIES**

in the urogenital tract include:

- *Ureaplasma parvum*
- *Corynebacterium aurimucosum*

N° di pubblicazioni/anno su Microbiota intestinale, 1980→2017





US National Library of Medicine
National Institutes of Health

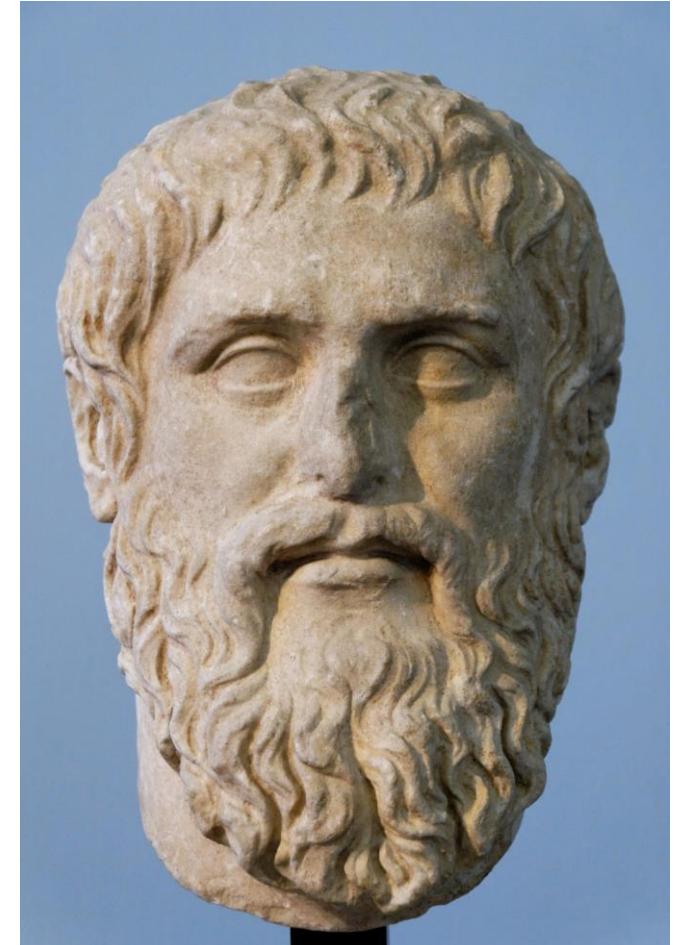
Dal 1956 al 1987 : **108** lavori alla voce MICROBIOTA.

Dal gennaio 2013 a luglio 2017 : **22.369** lavori alla voce MICROBIOTA!

DUALISMO (separazione mente-corpo):

nasce la medicina moderna che non conosce l'uomo ma solo il suo organismo anno 1600.

Res cogitans - Res extensa





Medicina funzionale

Medicina classica

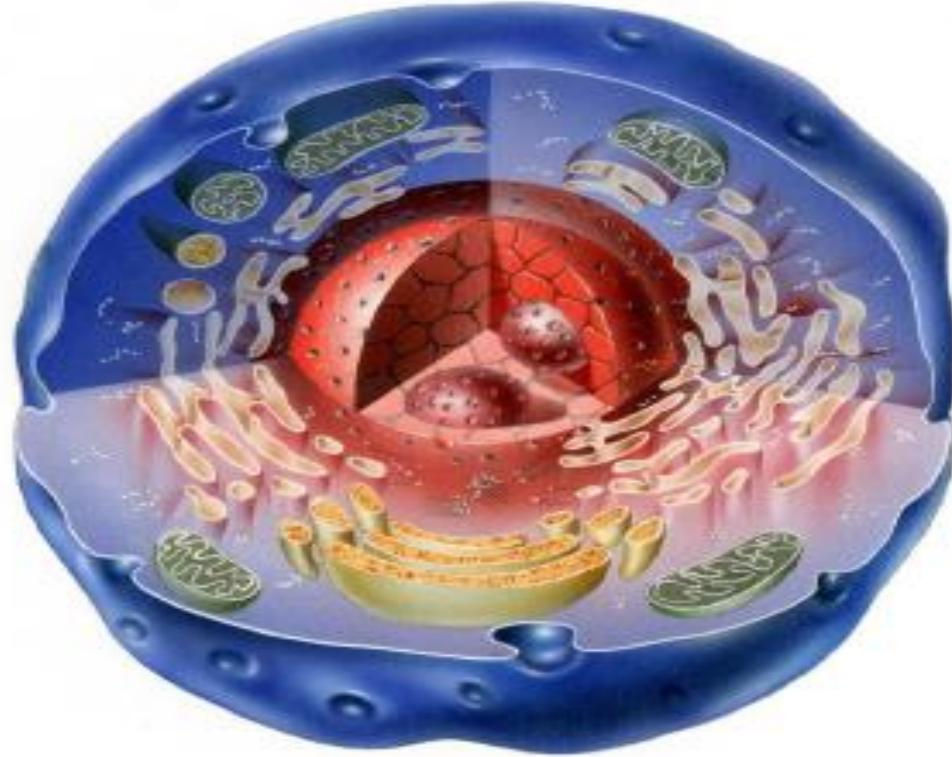
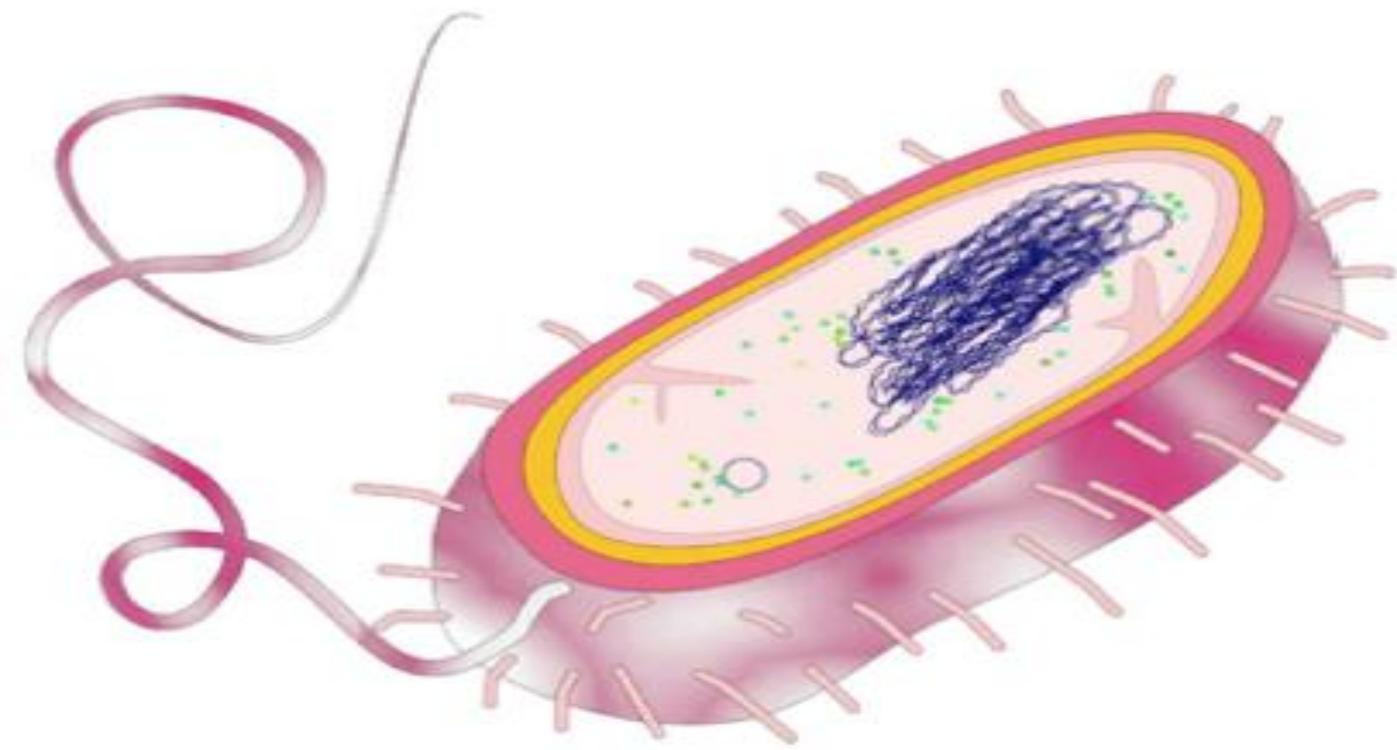
Meta-Organismo

OLOGENOMA : Somma dei vari contributi genetici di organismi che vivono in simbiosi.

OLOBIONTE : Entità biologica che risulta dalla somma dei vari contributi di singoli organismi.

Simbionti batterici hanno 10 volte il numero di cellule di quelle umane che però sono più grandi, li sovrastiamo solo per dimensioni cellulari non per numero.

Fenotipicamente siamo più umani ma Genotipicamente siamo più batteri!!!



PROKARYOTES VERSUS EUKARYOTES: WHO IS HOSTING WHOM?

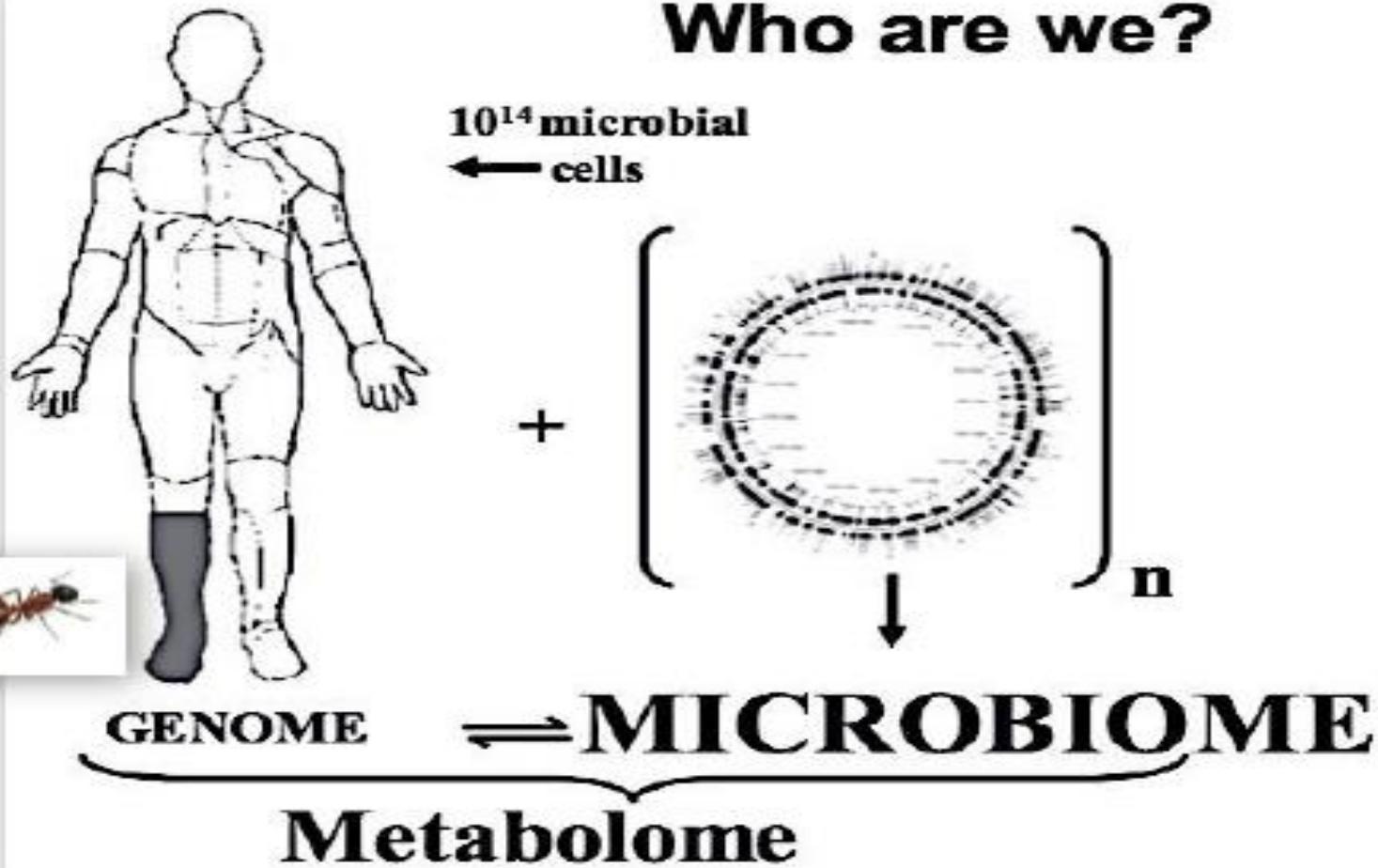
Tellez G. *Front Vet Sci*, 2014 Oct 14;1:3.

CHI SIAMO?

99% GENOMA: BATTERICO



GENOME



M.J. Blaser, Trans Am Clin Climatol Assoc. 2012

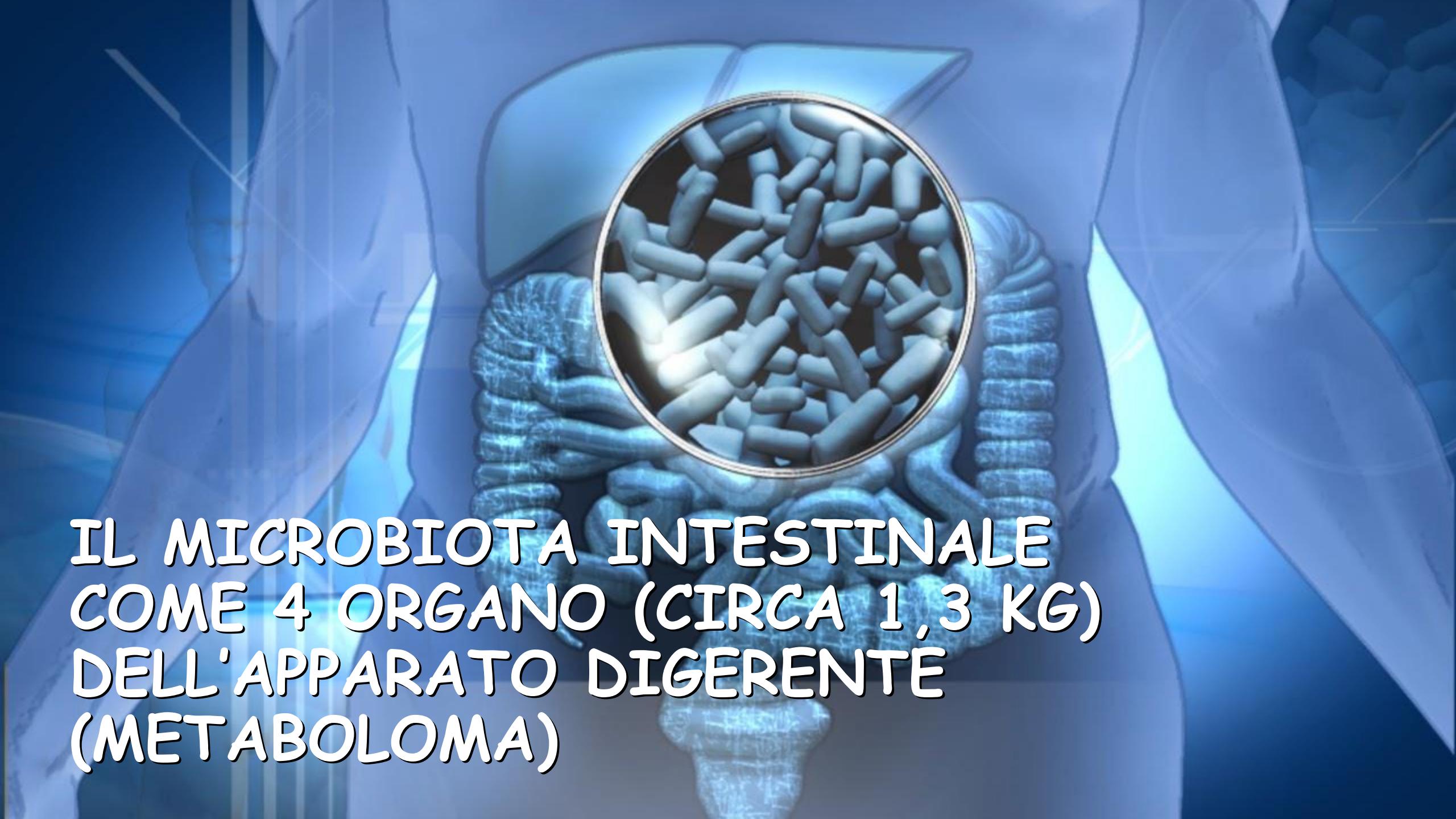


- CELLULE UMANE: 10.000.000.000.000
- CELLULE BATTERICHE: 100.000.000.000.000 (90%)

Genoma umano
30000 geni
funzionanti
 10×10^{12} cellule



Microbioma
3.300.000 geni
 100×10^{12} cellule

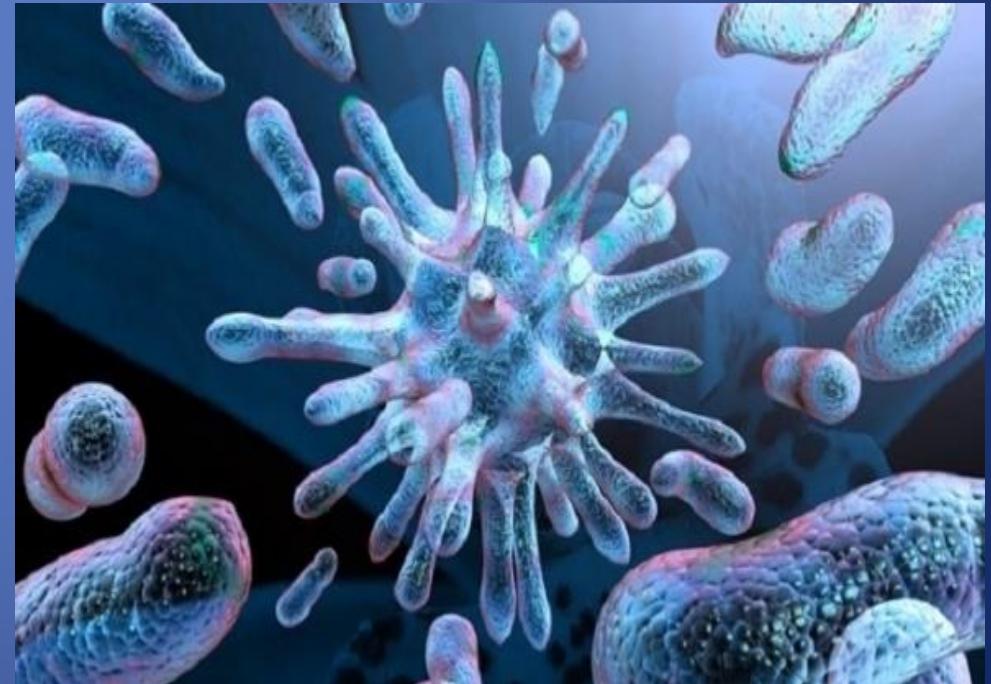


**IL MICROBIOTA INTESTINALE
COME 4 ORGANO (CIRCA 1,3 KG)
DELL'APPARATO DIGERENTÉ
(METABOLOMA)**

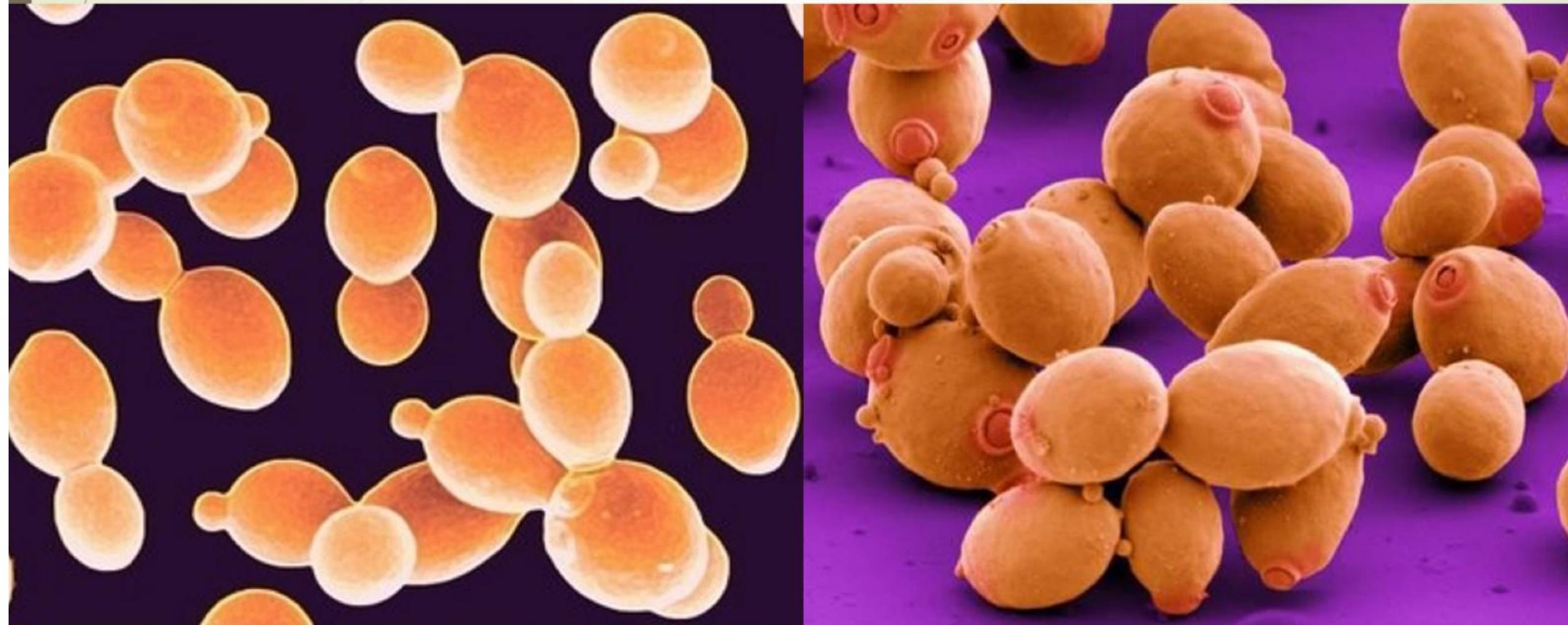
GUT VIROMA

18000 GENOMI VIRALI CHE
CONTROLLANO LE COMUNITÀ
BATTERICHE

- FAGI LITICI
- PROFAGI



MICETI (MICOBIOTA)



PHYLA MICROBICI MAGGIORI

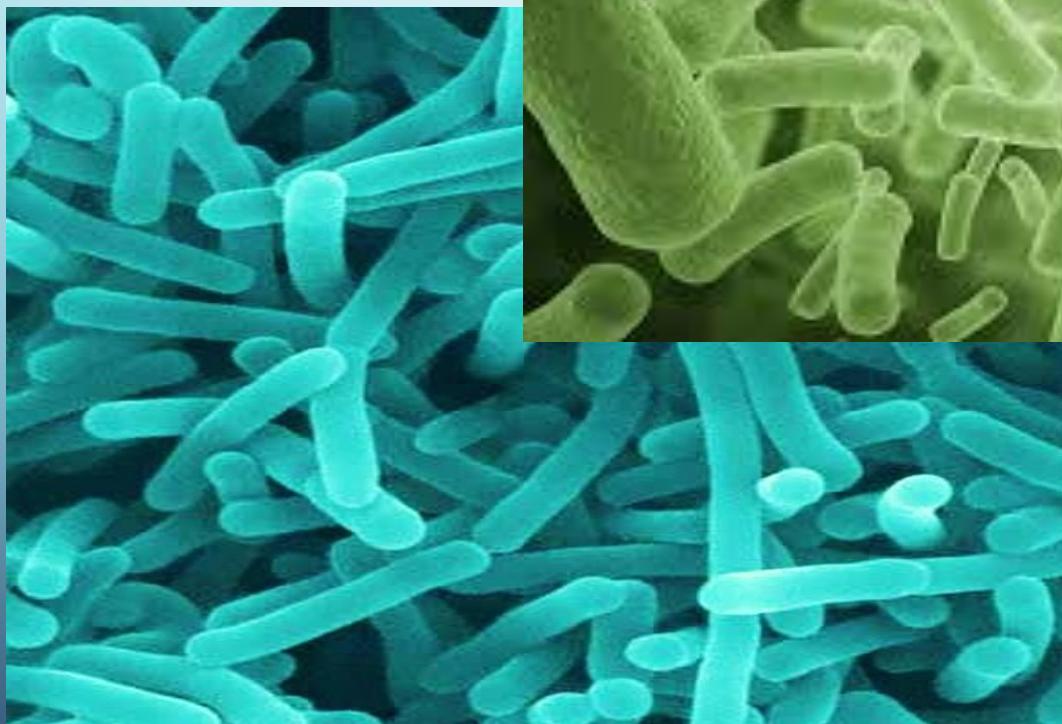
(90% DEL MICROBIOTA UMANO)

1. Firmicutes

2. Proteobacteria

3. Bacteroides

4. Actinobacteria



ENTEROTIPI MICROBIOTA INTESTINALE UMANO

ENTEROTIPO 1

Bacteroides

ENTEROTIPO 2

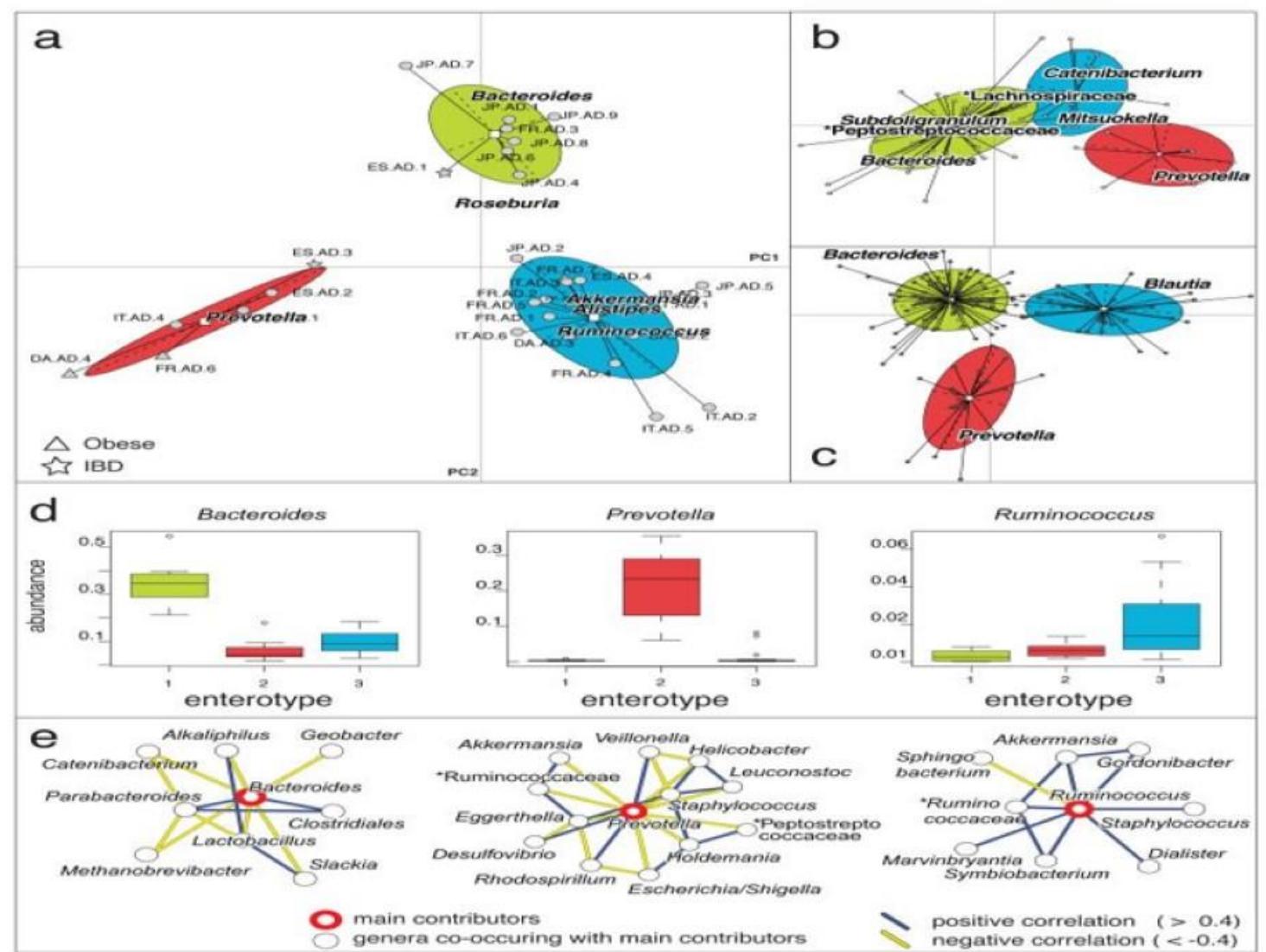
Prevotella

ENTEROTIPO 3

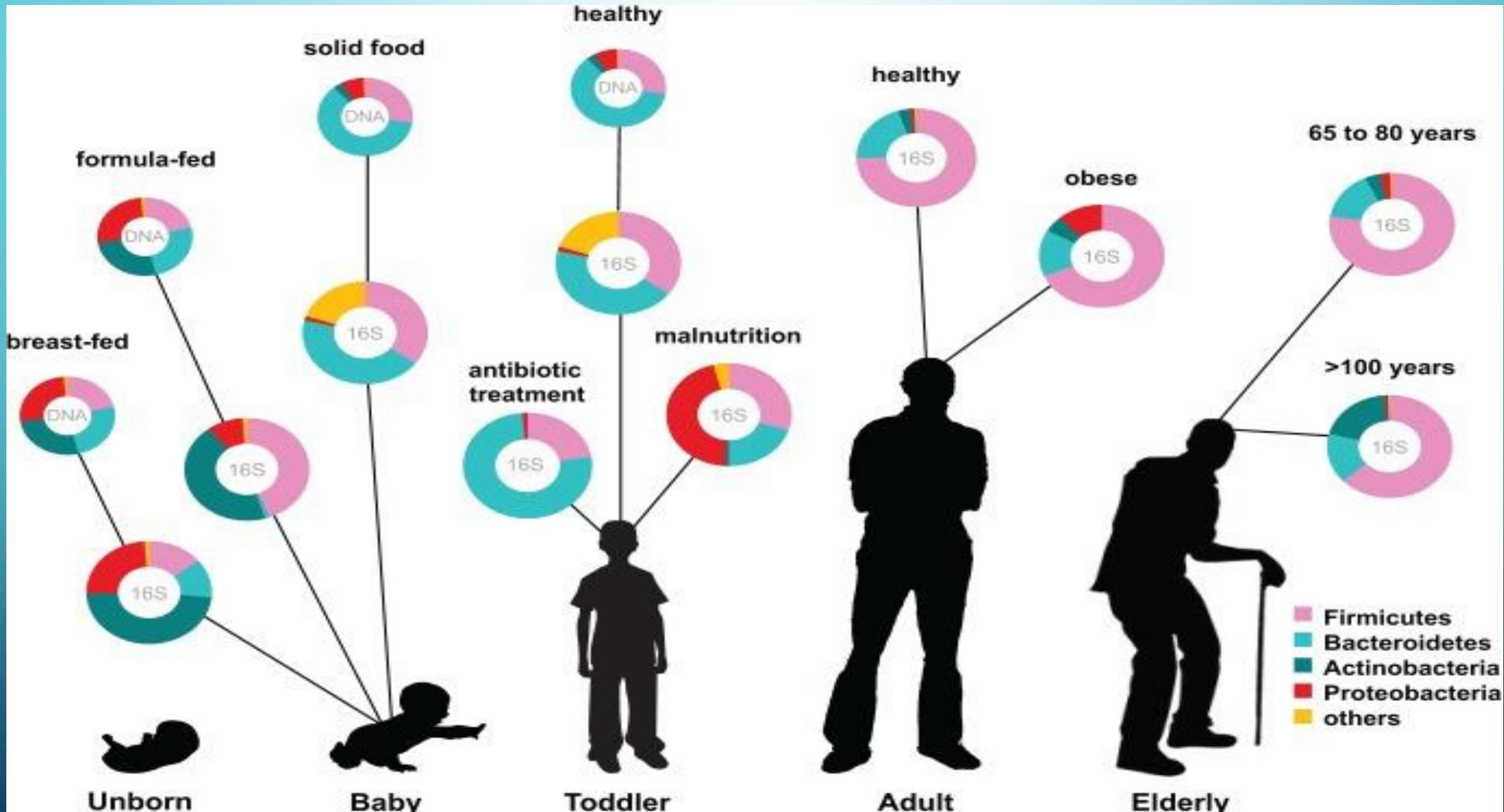
Ruminococcus



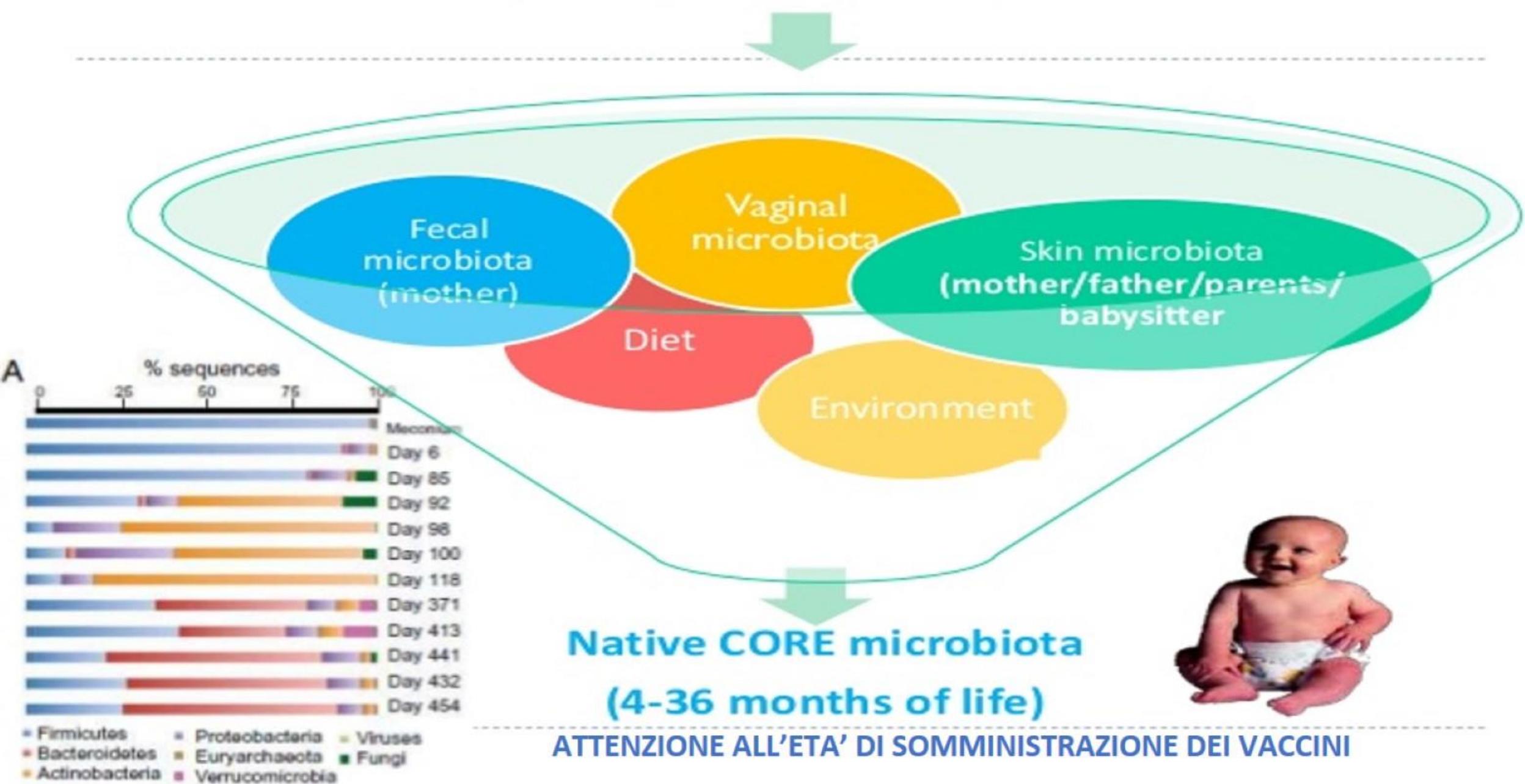
Arumugam, Nature 2011



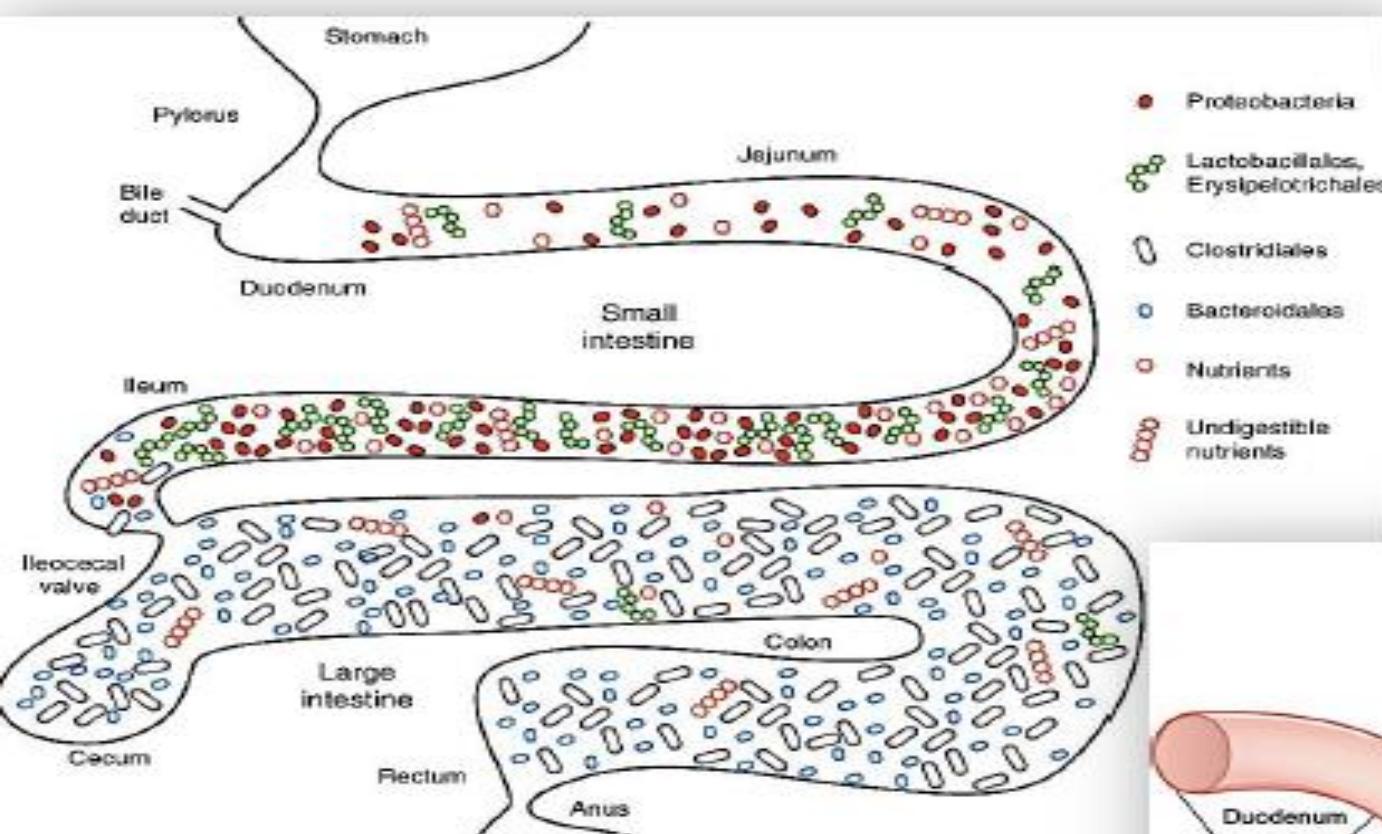
Human microbiota: onset and shaping through life stages and perturbations



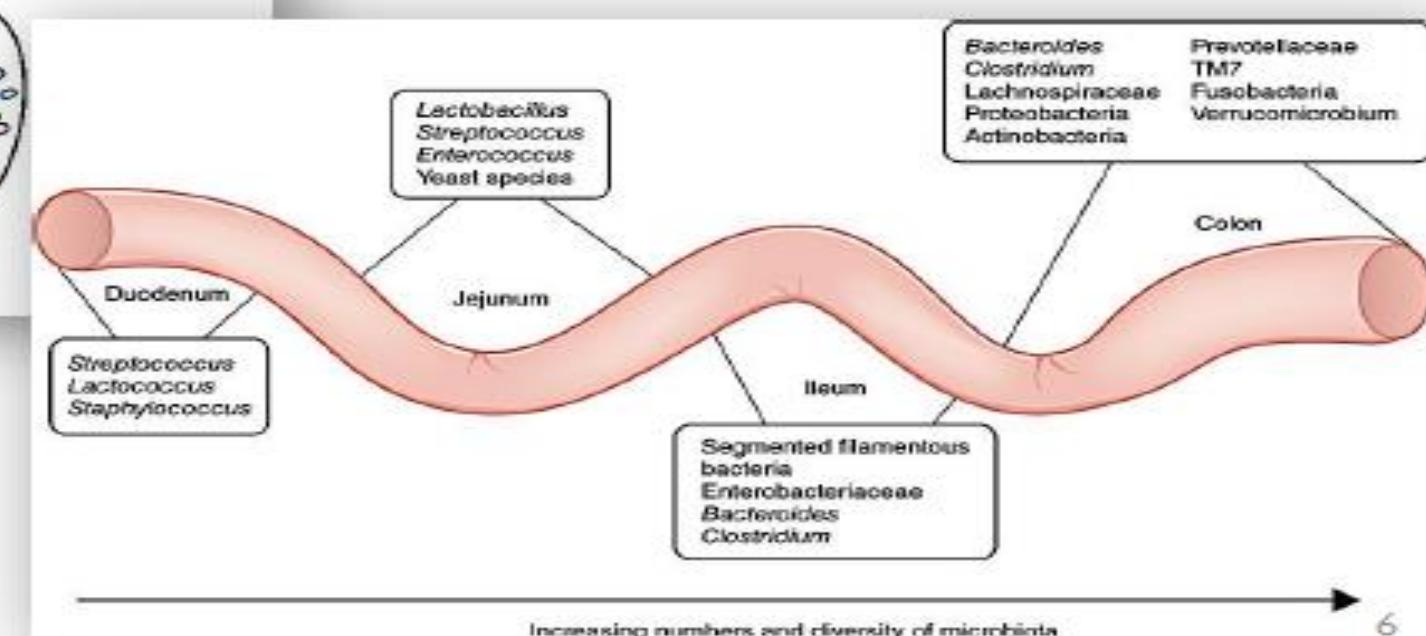
Human body is almost sterile at birth



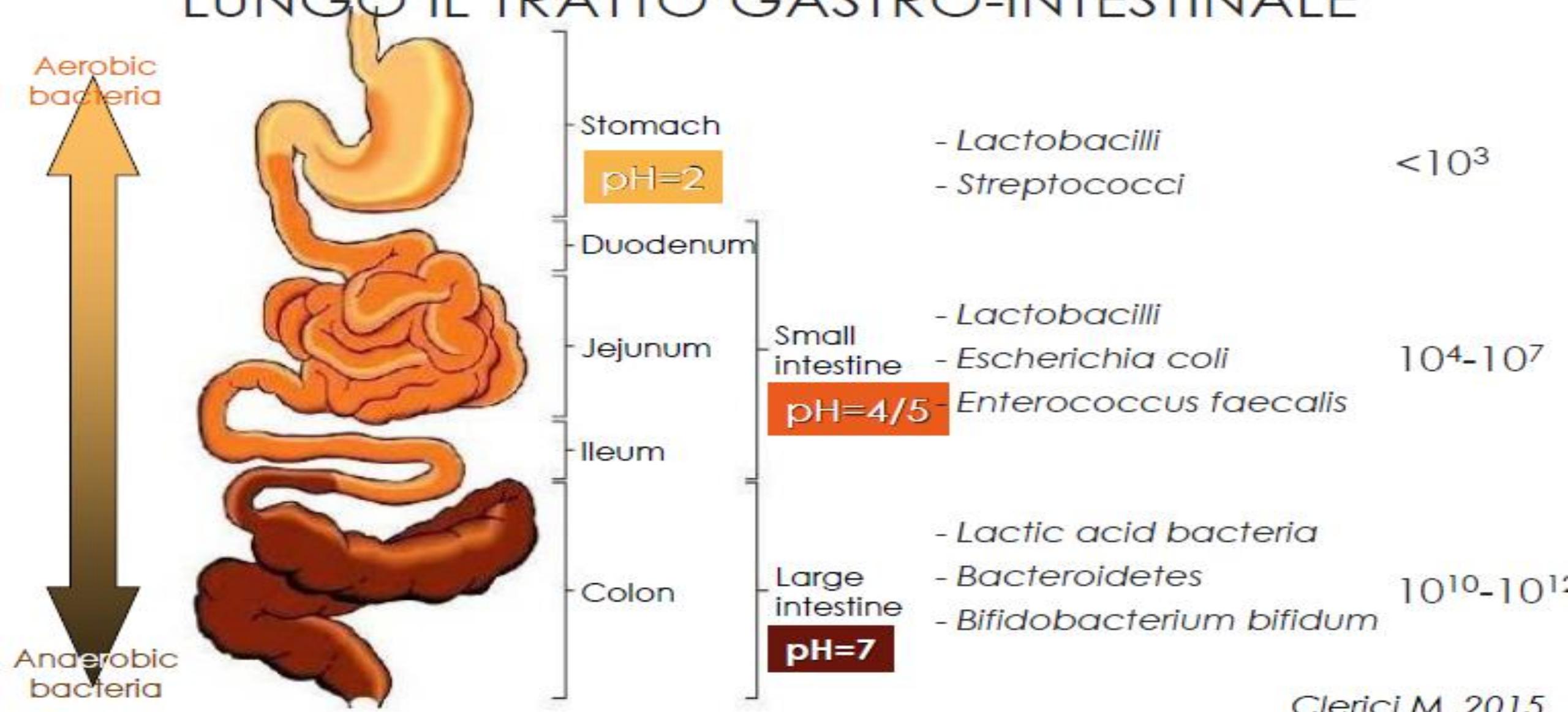
MICROBIOTA GASTROINTESTINALE: UNA PRESENZA UBIQUITARIA



MICROBIOMA INTESTINALE:
“THE FORGOTTEN ORGAN”



DISTRIBUZIONE DELLE POPOLAZIONI MICROBICHE LUNGO IL TRATTO GASTRO-INTESTINALE



Clerici M, 2015

FUNZIONI DEL MICROBIOTA

I cattivi batteri...

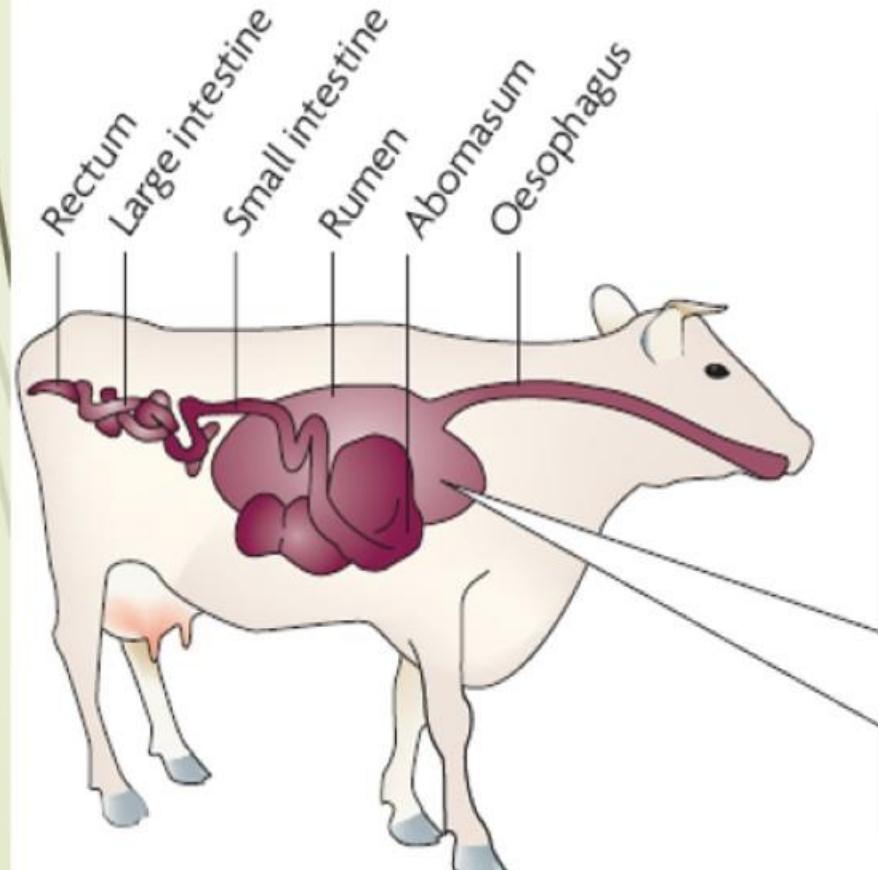


Vivono nel nostro
apparato digerente

- Funzione metabolica
- Funzione immunitaria

IL MICROBIOTA E' UNO STREPITOZO ORGANO METABOLICO

GUT METABOLOMA



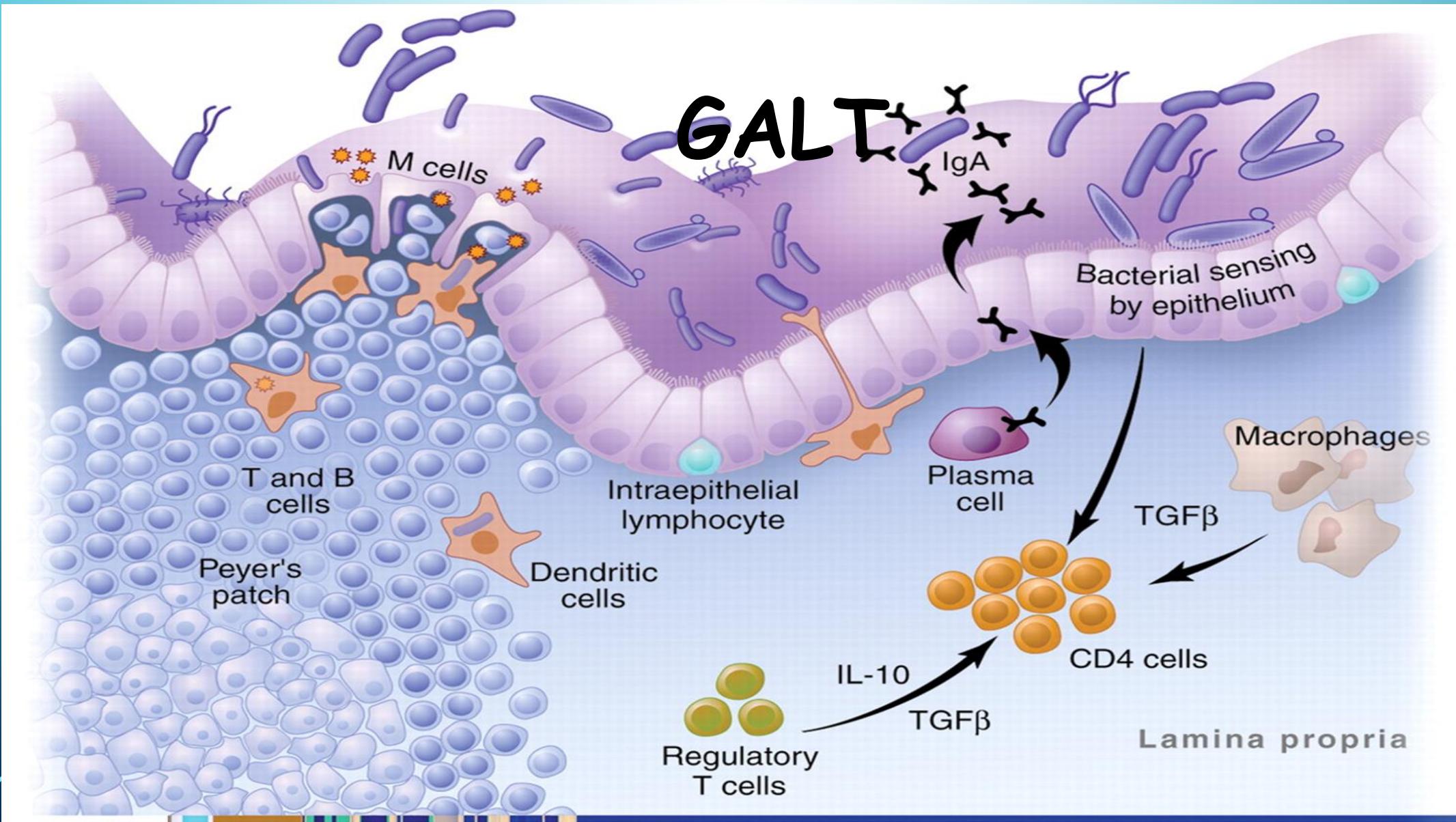
Rumen

- Bacteroidetes
Prevotella ruminicola (X,S)
Prevotella bryantii (X,S)
- Firmicutes
Butyrivibrio fibrisolvens (X,S)
Ruminococcus flavefaciens (C,X)
Ruminococcus albus (C,X)
Eubacterium cellulosolvens (C,X)
- Fibrobacter
Fibrobacter succinogenes (C)
Fibrobacter intestinalis (C)

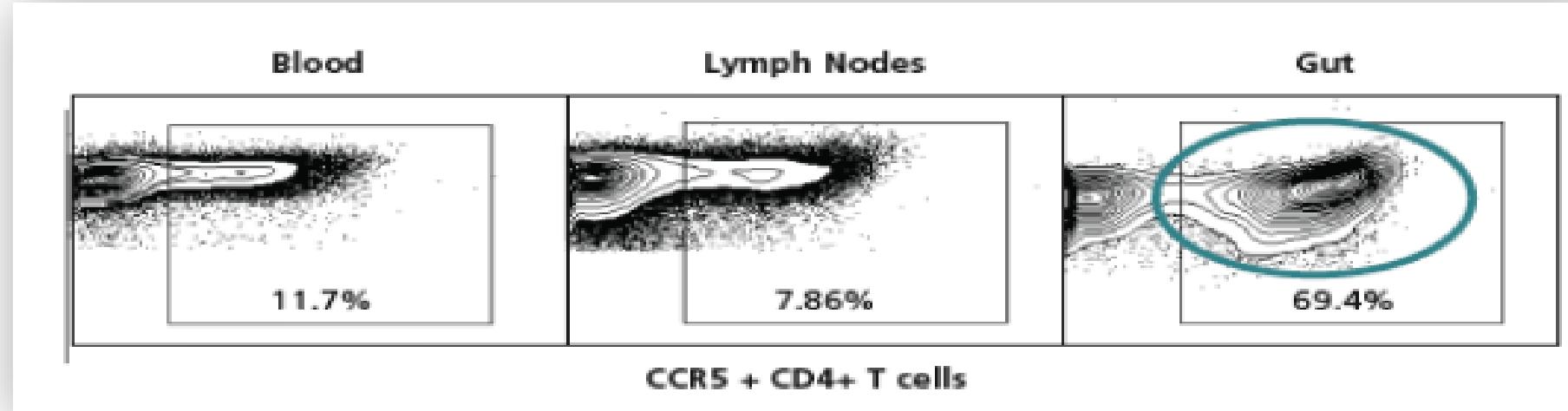
GLI ERBIVORI TRAGGONO IL 70% DELLA LORO ENERGIA DALLA DIGESTIONE MICROBICA DEI POLISACCARIDI VEGETALI

ARCHEOMEDICINA

PER COMPRENDERE LA TOLLERANZA IMMUNITARIA

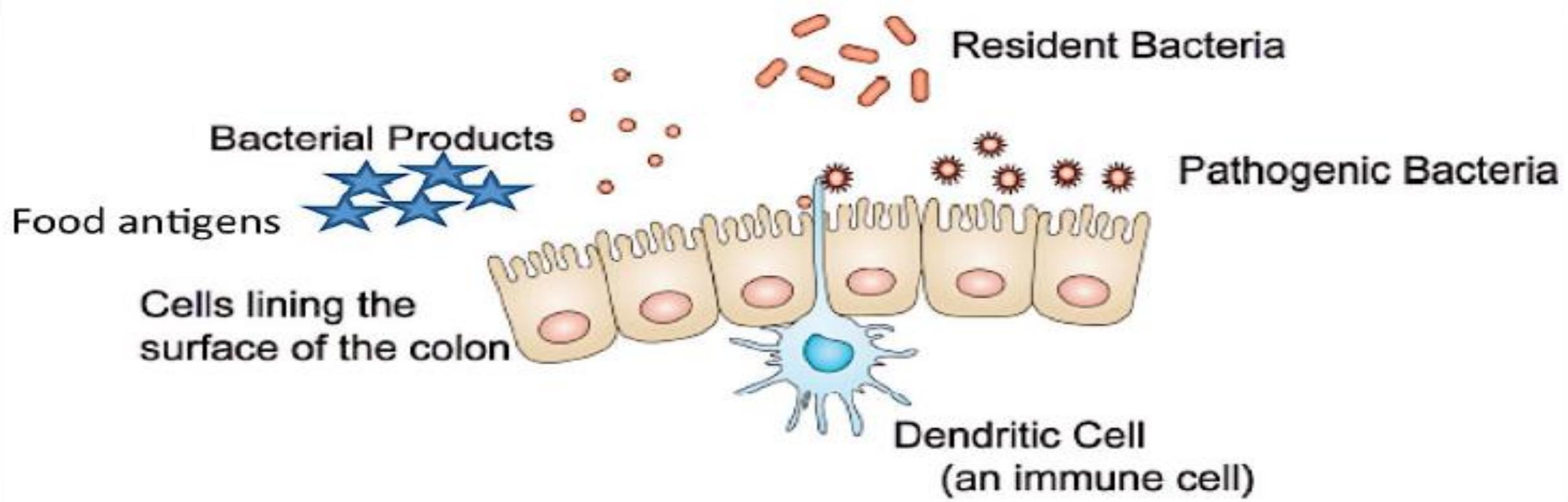


INTESTINO E SISTEMA IMMUNITARIO

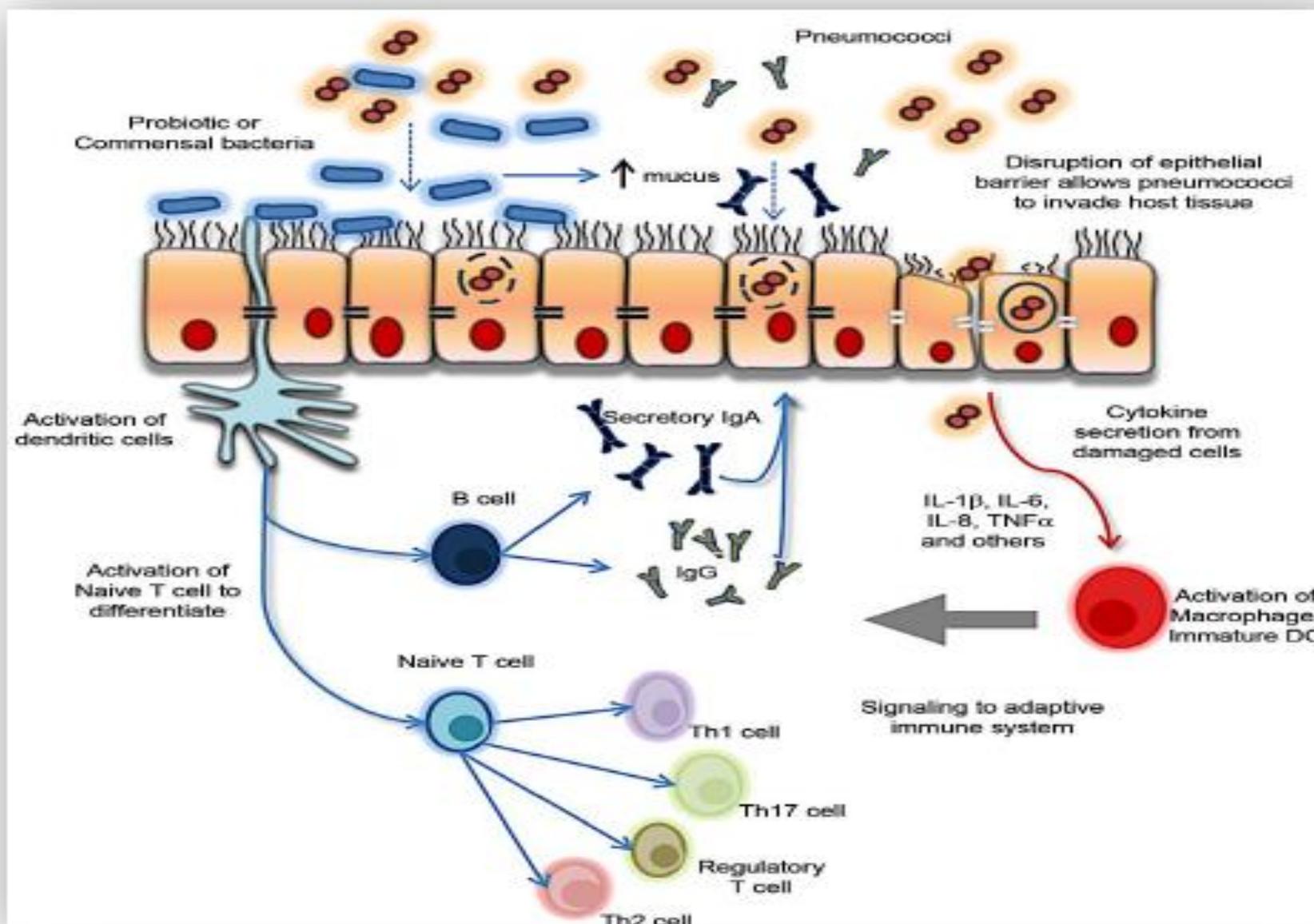


- tratto gastrointestinale:
70-80% delle cellule immunitarie (**GALT**)!
- **Interazione continua** cellule immunitarie-microbiota-antigeni alimentari
- Risultato finale: **condizionamento della salute** locale e sistemica

LE CELLULE IMMUNITARIE "CAMPIONANO" IL CONTENUTO DEL COLON



ATTIVAZIONE IMMUNITARIA O TOLLERANZA?



MA PERCHÉ LE FIBRE FANNO BENE??

Faecalibacterium prausnitzii



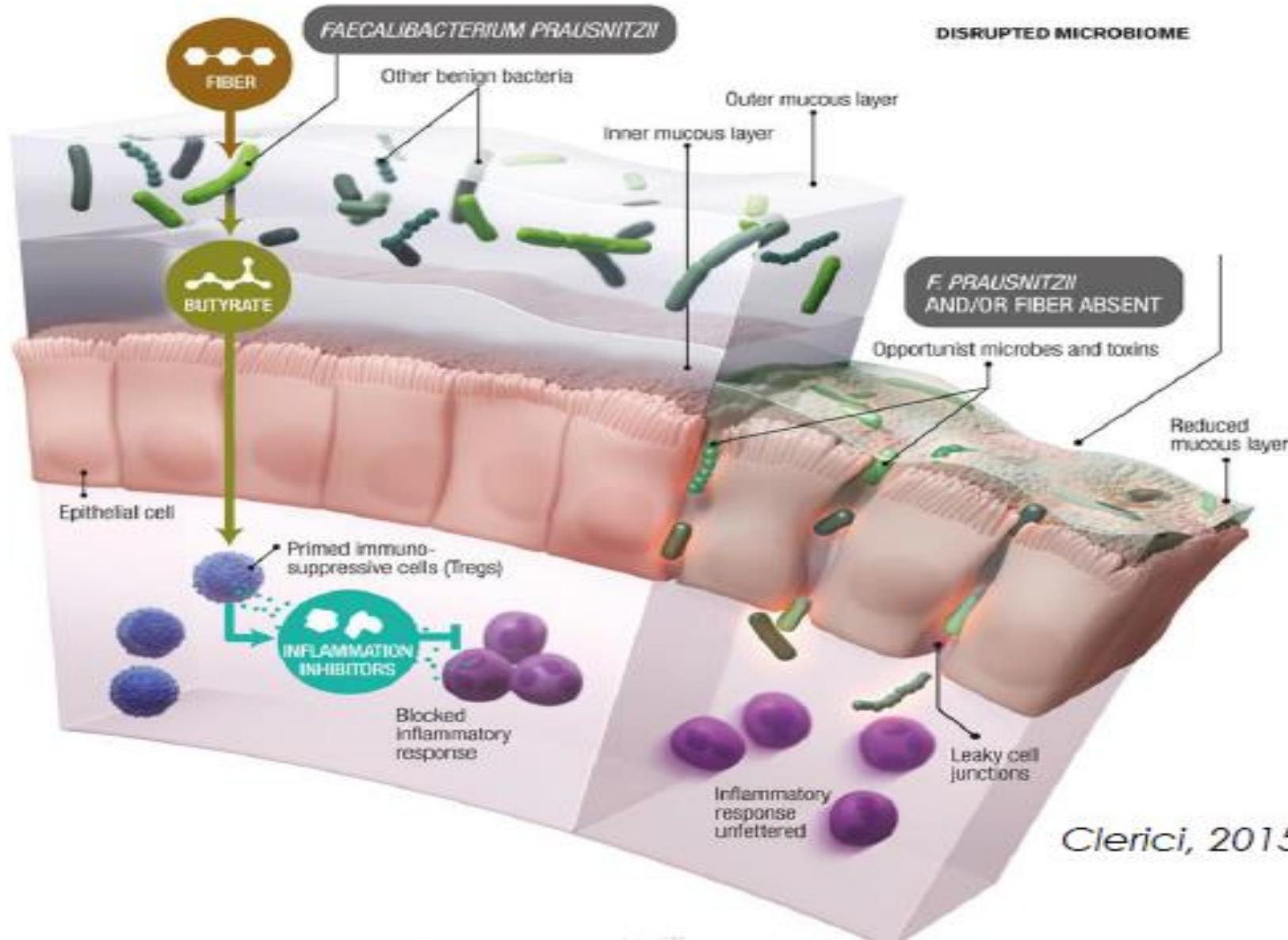
Fibre



SCFA



T-Reg
(tolleranza)



Clerici, 2015

LA BARRIERA INTESTINALE

BALUARDO DI PROTEZIONE

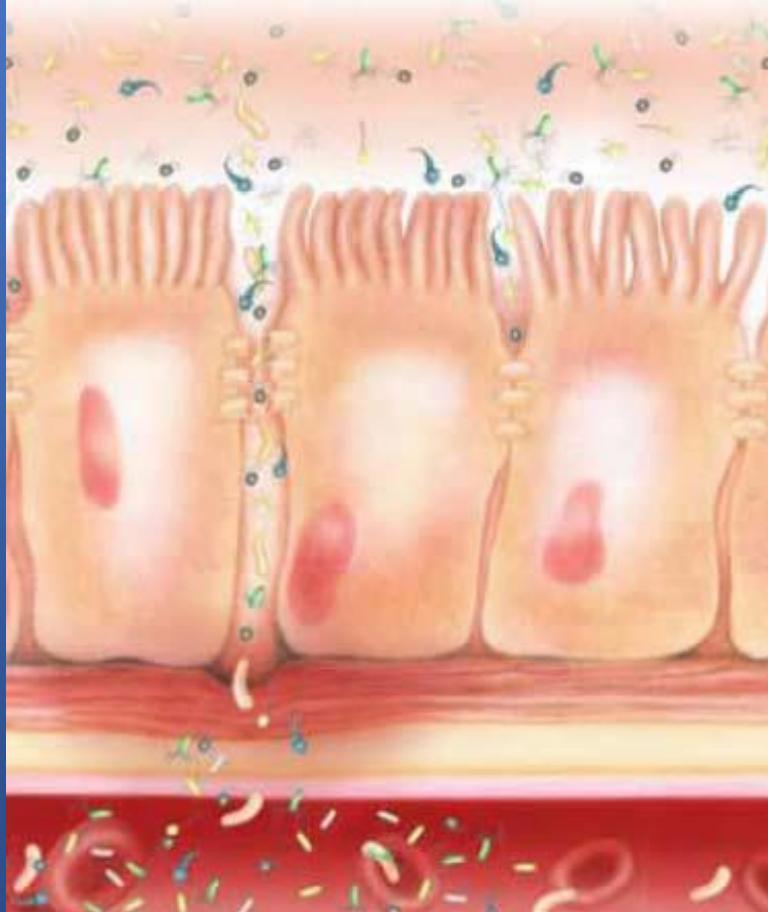


Barriera intestinale

BARRIERA
MUCOSA

BARRIERA
EPITELIALE

SISTEMA
ENDOCRINO



SISTEMA VASCOLARE E LINFATICO

IMMUNITA' INNATA
E ACQUISITA

SISTEMA
NEUROENTERICO

ENZIMI DIGESTIVI

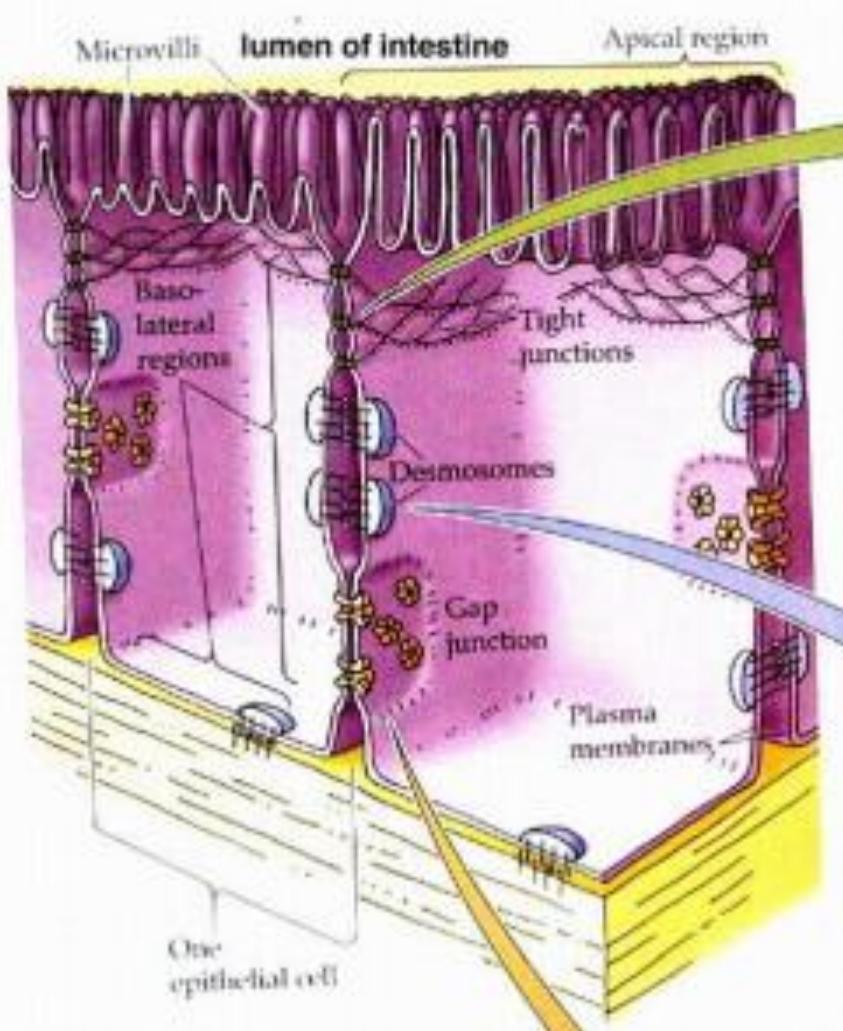
DISFUNZIONE DELLA BARRIERA INTESTINALE



AUMENTO PER LA PERMEABILITA' INTESTINALE
(LEAKY GUT)

LEAKY GUT

undigested food particles / toxins



- Traslocazione

- Endotossiemia

- Infiammazione

Possibili CAUSE di LEAKY GUT

Dieta

Intolleranze alimentari

Glutine

Alterazioni digestive

Carenze di nutrienti

Errori alimentari protratti

Allergie alimentari

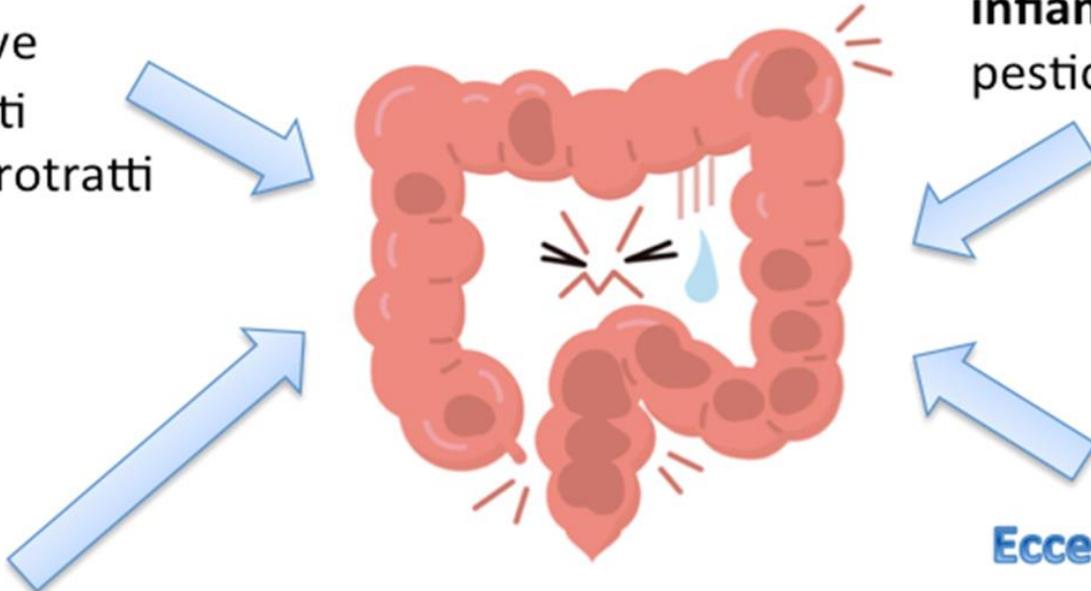
Infezioni

Candida

Parassiti

Batteri patogeni

Virus



Farmaci e sostanze tossiche

Antibiotici, anti-acidi, anti-infiammatori, cortisonici, pesticidi, metalli pesanti

Eccesso di stress

Traumi psico-fisici

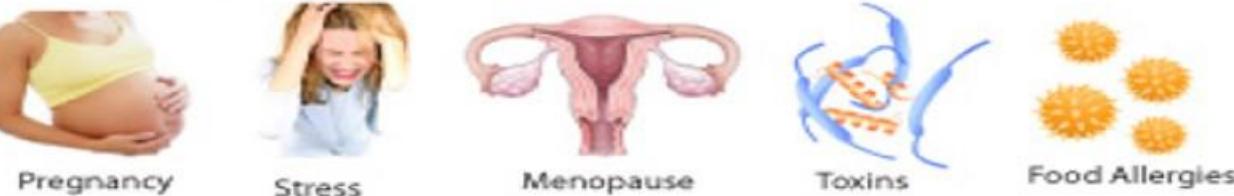
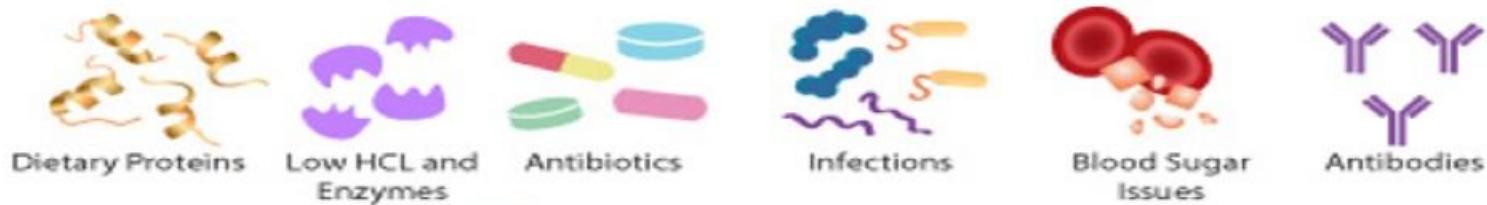
Eccessi sportivi

Stress protratti

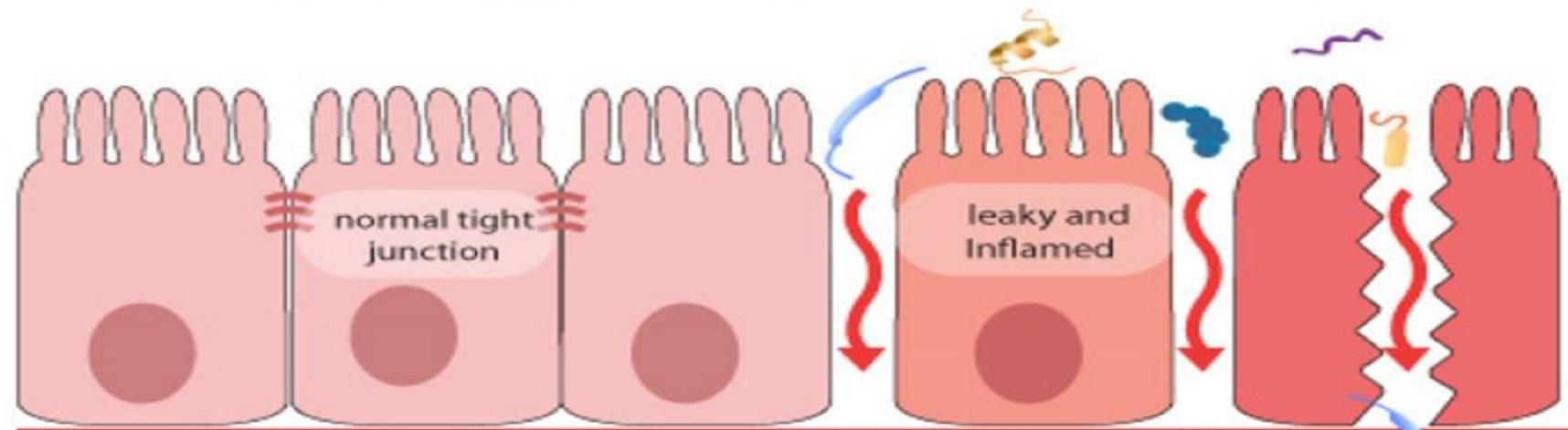
Interventi chirurgici

Leaky Gut Syndrome

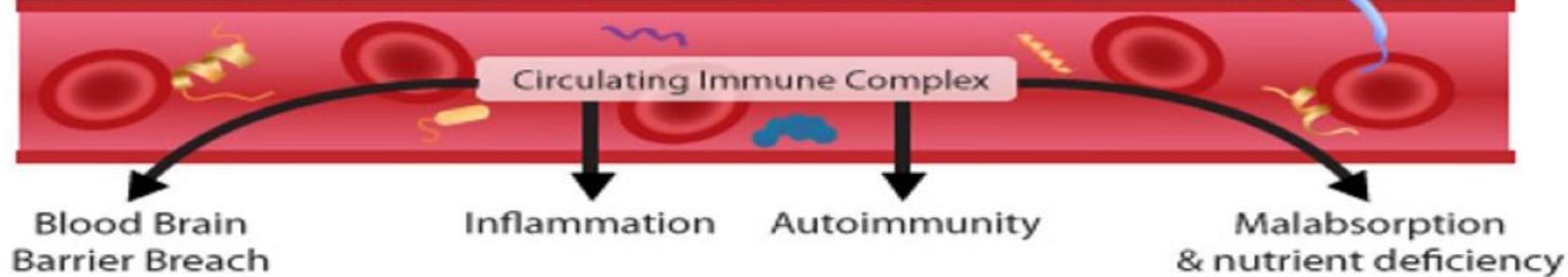
Triggers Causing Intestinal Damage



Intestinal Mucosal Cells



Blood Stream





Sinus and Mouth

Frequent Colds
Food Sensitivities



Joints

Rheumatoid Arthritis
Fibromyalgia
Headaches

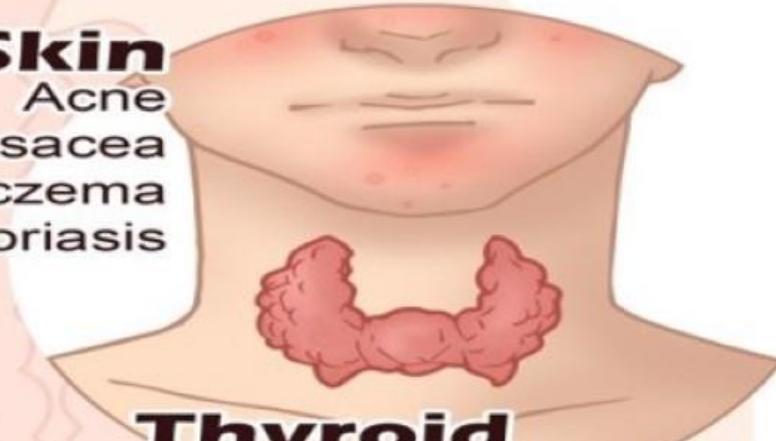


Brain

Depression
Anxiety
ADHD

Skin

Acne
Rosacea
Eczema
Psoriasis



Thyroid

Hashimotos
Hypothyroidism
Graves

Leaky Gut

Affects the Whole Body

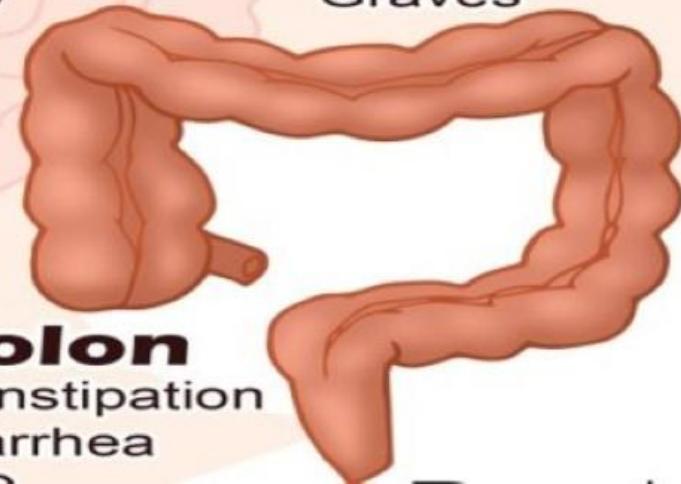
Adrenals

Fatigue



Colon

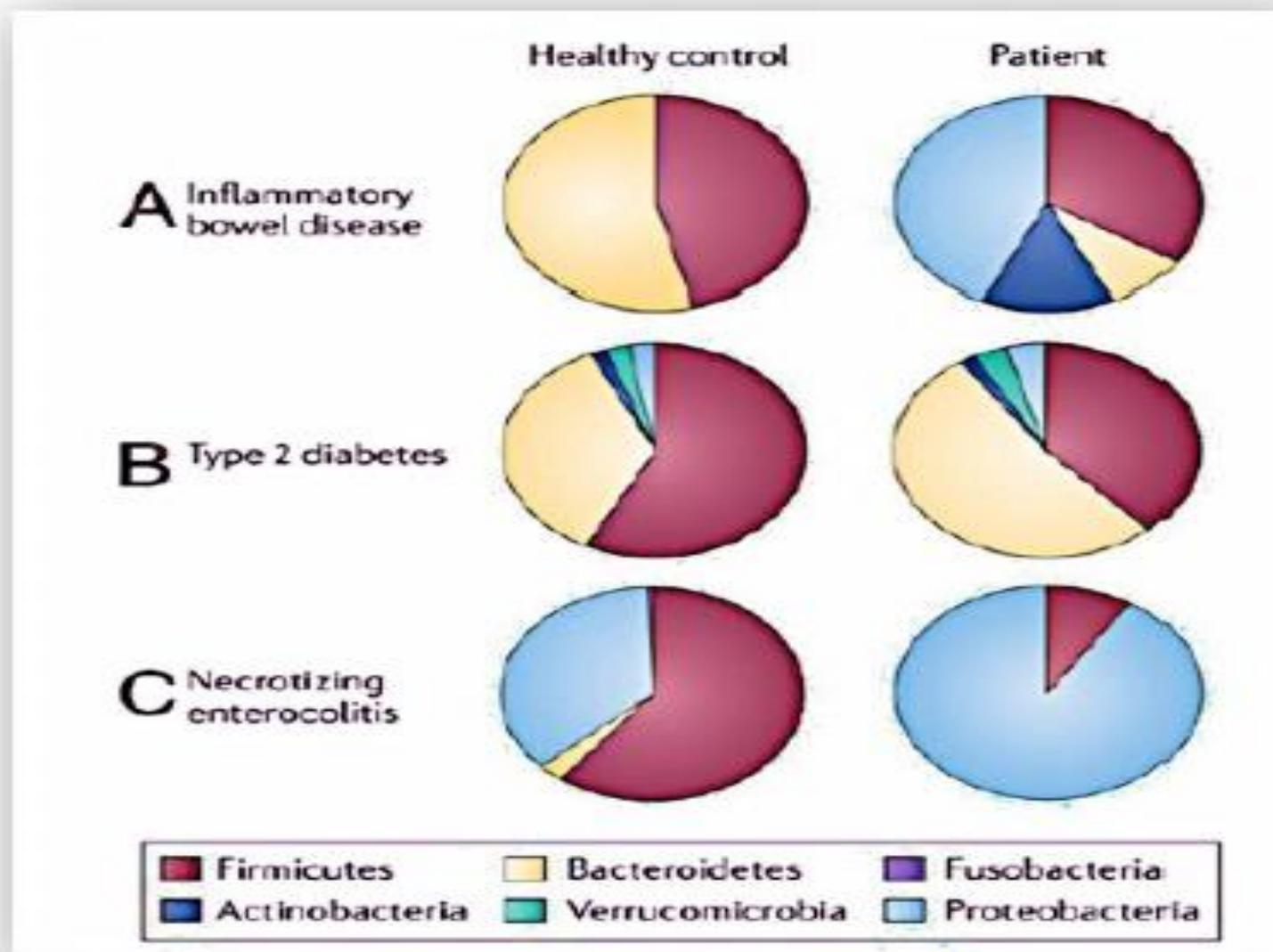
Constipation
Diarrhea
IBD



INTERAZIONI METABOLICHE OSPITE-MICROBIOTA

Batteri	Metaboliti	Potenziali funzioni biologiche
Clostridial clusters IV e XIVa of Firmicutes, comprese specie di <i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Coprococcus</i>	Acidi grassi a catena corta: acetato, propionato, butirrato, isobutirrato, 2-metilpropionato, valerato, isovalerato, esanoato	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione pH colon Inibizione sviluppo patogeni Stimolo assorbimento acqua e Na Contributo sintesi colesterolo Energia a epitelio colon Impatto obesità, insulino-resistenza, diabete 2, Ca colorettale
<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i>	Acidi biliari	<ul style="list-style-type: none"> Assorbimento lipidi alimentari e vitamine liposolubili Facilitazione assorbimento lipidi Mantenimento funzione di barriera intestinale Interazione con funzioni endocrine per regolare trigliceridi, colesterolo, glucosio e omeostasi energia
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium</i>	Metaboliti colina	<ul style="list-style-type: none"> Modulazione metabolismo lipidi e glucosio Impatto su steatosi, obesità dieta-indotta, diabete e malattie CV
<i>Clostridium difficile</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Lactobacillus</i>	Derivati fenolici, benzoici e fenilici	<ul style="list-style-type: none"> Eliminazione xenobiotici Indicazione composizione e attività microbiota intestinale Uso polifenoli Ac. Ippurico: biomarker ipertensione e obesità 4-idrossifenilacetato e 4-cresol-, e fenilacetato: alti in Ca colon-retto 4-cresil solfate: alto in autismo grave bambini
<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>E. coli</i>	Derivati indolici	<ul style="list-style-type: none"> protezione contro lesioni stress-indotte GI modulazione espressione geni pro-infiammatori aumento espressione geni antinfiammatori rinforzo azione barriera epitelio coinvolgimento in patologie GI, brain-gut axis e problemi neurologici

MICROBIOTA, SALUTE E MALATTIA



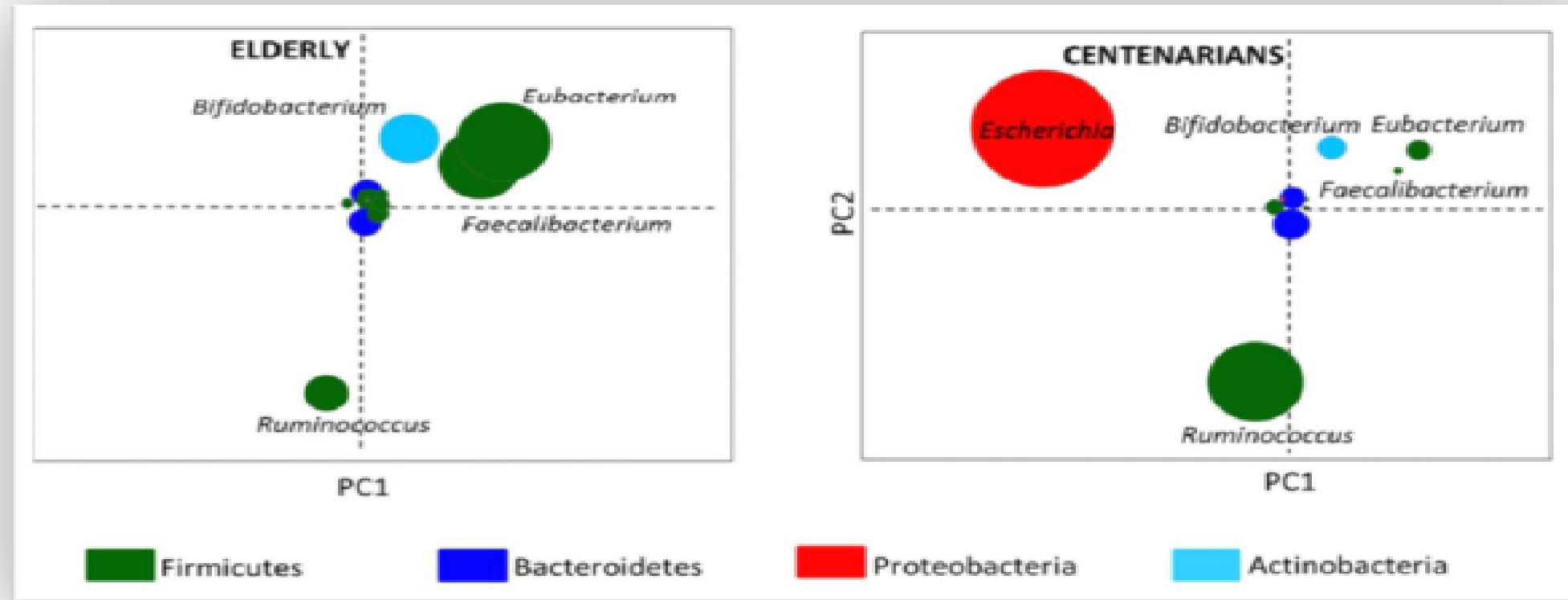
Spor A et al. Net Rev Microbiol, 2011

RUOLO PROTETTIVO DEL MICROBIOTA IN CONDIZIONI DI OMEOSTASI

Modulazione del sistema immunitario

- PRODUZIONE DI FATTORI ANTIMICROBICI
(acido lattico, SCFA, bacteriocidine)
- LIMITAZIONE DELLA TRASCRIZIONE DI ALCUNI FATTORI QUALI NF-κB E QUINDI DELLA SINTESI DI CITOCHINE PRO-INFAMMATORIE
- SOSTEGNO AL MANTENIMENTO DELLA BARRIERA INTESTINALE
(METABOLISMO DEI CARBOIDRATI A SCFA)
- CONTRIBUTO A OMEOSTASI DELL'EPITELIO ENTEROCITARIO
(INTERAZIONE CON PRR)

IL MICROBIOTA DEGLI ULTRA-CENTENARI



Rampelli et al. Aging 2013

RIDUZIONE GENI PRODUZIONE SCFA
RIDUZIONE POTENZIALE SACCAROLITICO
MAGGIORE FUNZIONE PROTEOLITICA

MICROBIOTA NELL'ANZIANO: MICROBIOTA E LUOGO DI VITA

L'analisi del microbiota separa gli anziani che vivono:

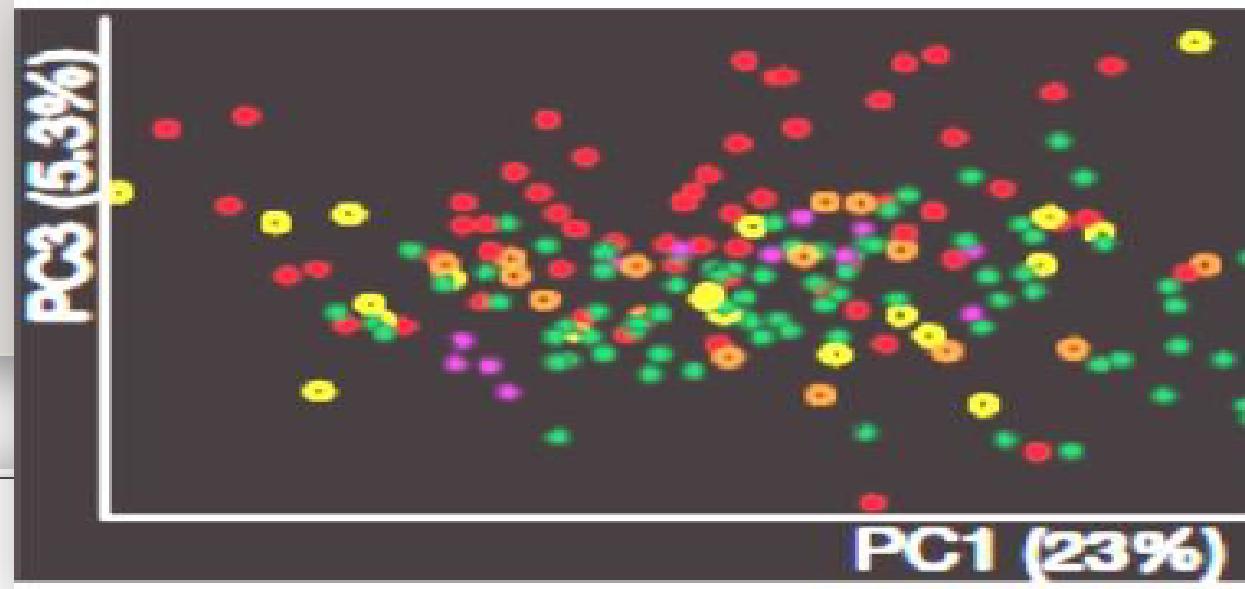
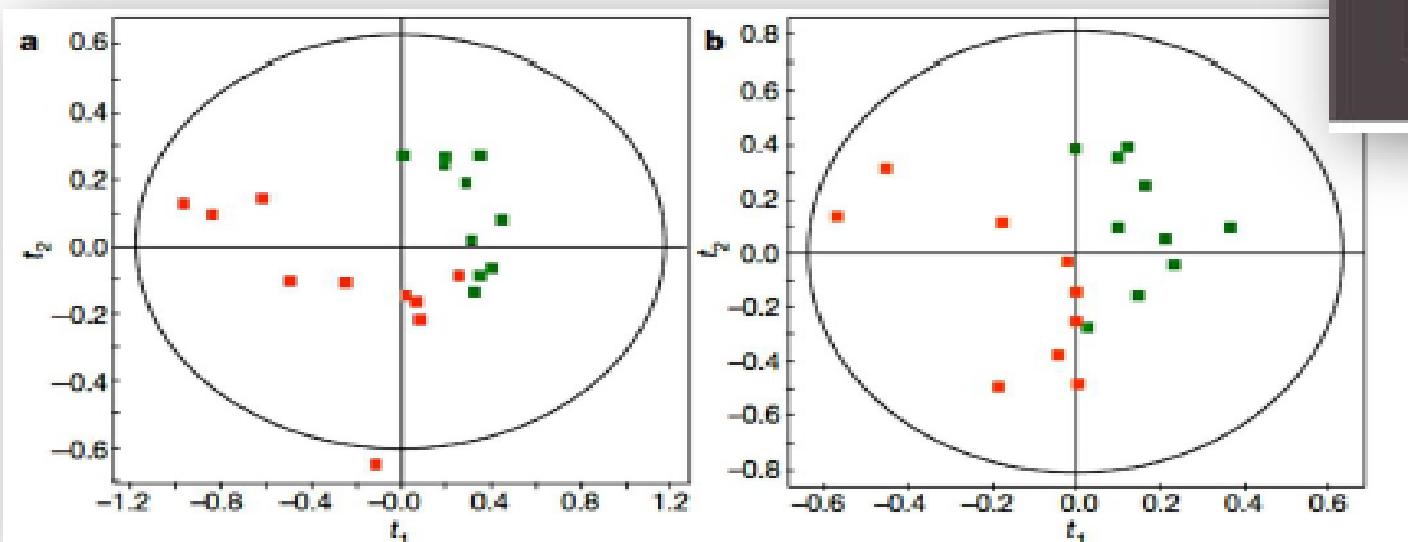
Verde: comunità

Giallo: Day Hospital

Arancio: Riabilitazione

Rosso: Istituzione di lungodegenza

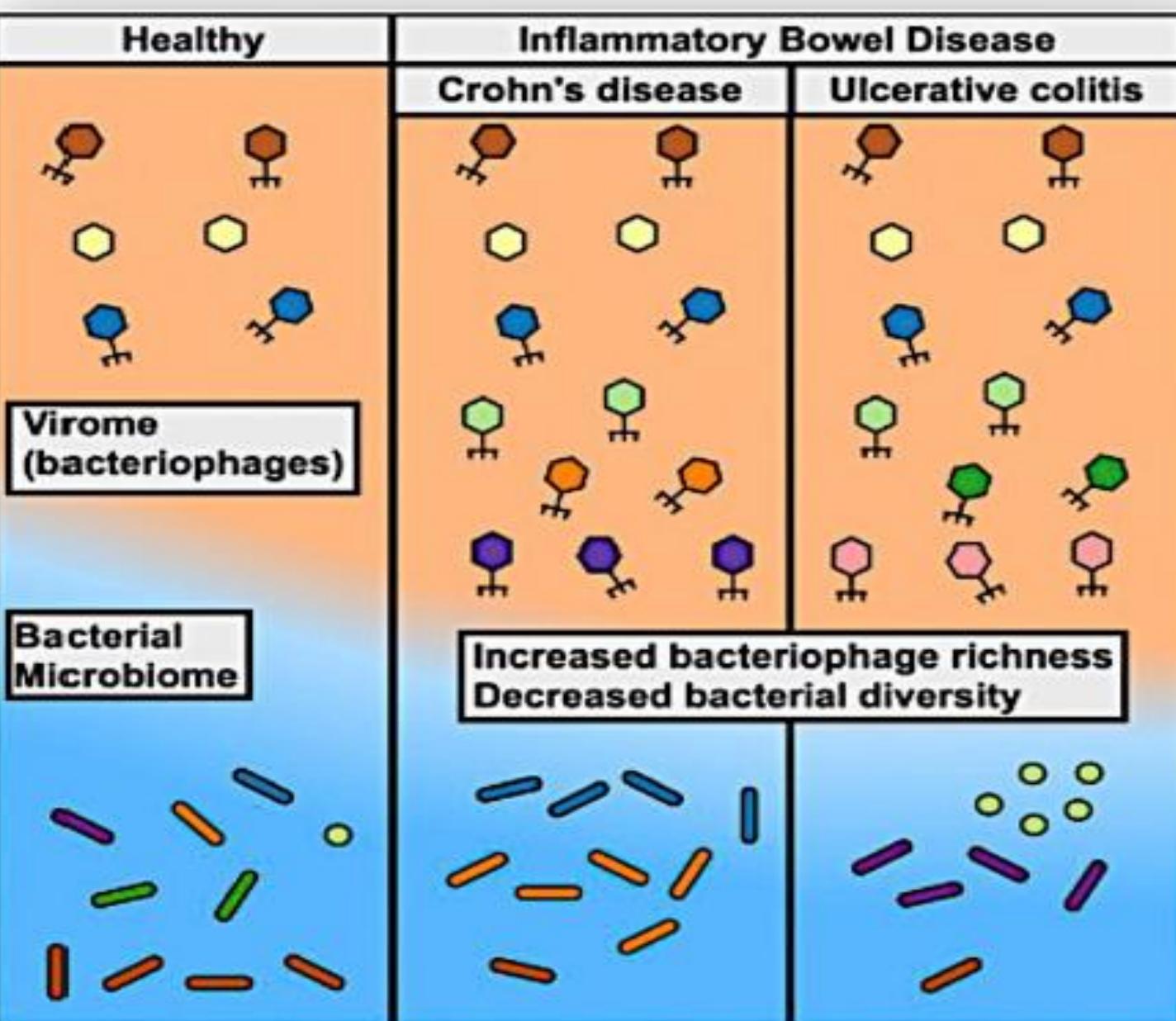
Viola: Giovani



Claesson et al, Nature 2012

MICROBIOTA. BATTERI... E VIRUS!

- Il viroma enterico è anormale in diverse coorti di pazienti con IBD
- L'entità del viroma enterico aumenta in Crohn e colite ulcerosa
- I cambiamenti del viroma enterico non sono spiegabili con riduzione numero e specie batteriche
- I cambiamenti del Viroma in Crohn e colite ulcerosa sono malattia-specifici



MICROBIOTA INTESTINALE

CONCLUSIONI 1

- Noi “siamo” sostanzialmente batteri (e virus):
 - solo 1 cellula su 10 è una cellula umana
 - il genoma umano è appena 1/100 del genoma presente nell'individuo
- Microbiota: non solo contributo alla digestione dei cibi...
- Microbioma: responsabile di numerosi processi metabolici da cui dipendono lo stato di salute e numerose malattie

Some Studies May Change
View of Probiotics:
One Size May Not Fit All



PANDORA'S BOX



Si e' aperto un Vaso di Pandora
sull'utilizzo dei PROBIOTICI

Annals of Internal Medicine®

Research and Reporting Methods | 21 August 2018

Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review

Aïda Bafeta, PhD; Mitsuki Koh, MPH; Carolina Riveros, MSc; Philippe Ravaud, MD, PhD

Conclusioni: Gli eventuali danni riportati nei trials randomizzati e controllati(RCTs) sull'uso di probiotici, prebiotici e simbiotici sono spesso carenti ed inadeguati.

Non possiamo quindi concludere che il loro utilizzo sia certamente sicuro.

• Probiotic Safety—No Guarantees

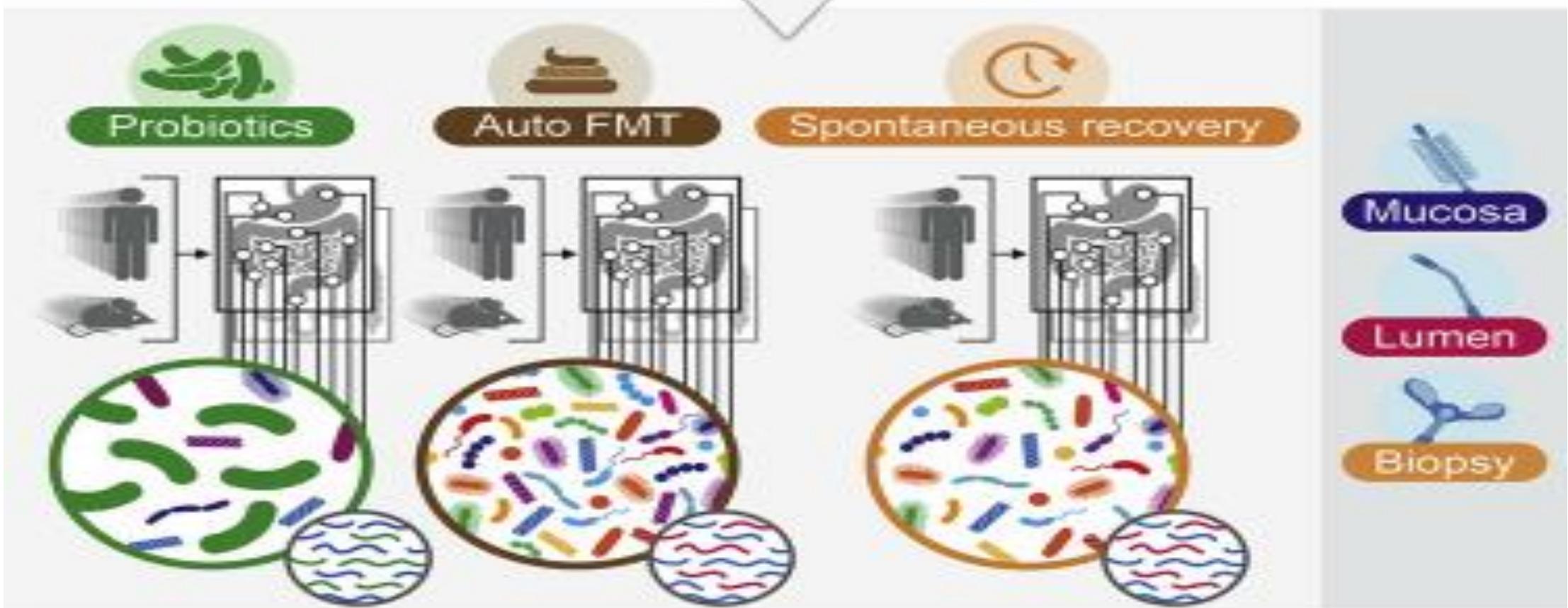
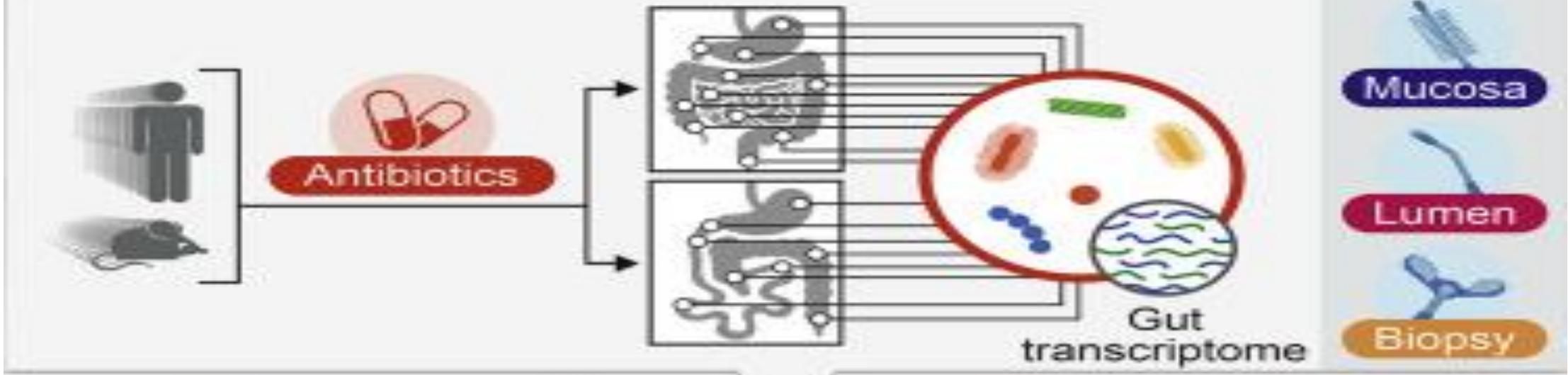
- Pieter A. Cohen, MD
- Author Affiliations :
- Cambridge Health Alliance, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
- Somerville Hospital Primary Care, Somerville, Massachusetts
- **JAMA Intern Med. Published online September 17, 2018.**

For centuries, people have consumed live bacteria in many foods, such as yogurt, cheese, kimchi, and sauerkraut. **The mass-marketing of isolated live bacteria for their purported beneficial or “probiotic” properties, however, is a relatively recent phenomenon.** The World Health Organization defines probiotics as “live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host.” **Yet to be sold as a probiotic supplement in the United States, a live microorganism does not require evidence of efficacy or even safety.**

Cell. 2018 Sep. 6

Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT.

Suez J¹, Zmora N², Zilberman-Schapira G¹, Mor U¹, Dori-Bachash M¹, Bashiardes S¹, Zur M¹, Regev-Lehavi D¹,
Ben-Zeev Brik R¹, Federici S¹, Horn M¹, Cohen Y¹, Moor AE³, Zeevi D⁴, Korem T⁴, Kotler E⁴, Harmelin A⁵, Itzkovitz S³, Maharshak N⁶, Shibolet O⁶, Pevsner-Fischer M¹, Shapiro H¹, Sharon I⁷, Halpern Z⁸, Segal E⁹, Elinav E¹⁰.



- Probiotics administration after antibiotics can impede the microbiome's return to baseline flora in humans, though the clinical significance of that is unclear.

CONCLUSIONI

- La comunità medica ha molto da imparare circa i probiotici ed i loro effetti sui diversi pazienti prima che possano essere prescritti largamente per realizzare gli effetti uniformi, come mostrano i risultati di due nuovi studi. Gli studi randomizzati-controllati che si basavano su biopsie seriali piuttosto che campioni di feci, mostrano che **mentre alcuni pazienti sembrano beneficiare di probiotici, altri possono avere poca risposta o reazioni potenzialmente avverse ai supplementi.**
- Può essere allettante concludere che i probiotici non hanno alcun effetto benefico o sono dannosi, in realtà i risultati sono più sfumati. Ma per lo meno **i nuovi dati mostrano che i probiotici hanno il potenziale di danno, che è una scoperta importante dato che pochi studi studiano potenziali danni da parte dei probiotici.**

I risultati hanno aperto un vaso di Pandora sui probiotici. I medici ed i consumatori dovranno accettare le attuali incertezze del loro uso, gli effetti altamente personalizzati e la necessità di esaminare a fondo le prove prima di prendere una decisione su quale probiotico da usare, in chi, per cosa e perché.

"Dal nostro punto di vista, nel processo decisionale clinico, i probiotici dovrebbero essere considerati dai medici come qualsiasi altro trattamento medico", ha detto Eran Elinav, MD, PhD, presidente di immunologia presso il Weizmann Institute of Science di Rehovot, in Israele, e senior autore di entrambi gli articoli.

I medici dovrebbero valutare le prove attuali di efficacia clinica e la potenziale disbiosi dimostrata sull'uso dei probiotici con antibiotici, con le sue potenziali implicazioni a lungo termine.

«Necessitiamo di studi multicentrici di alta qualità, per valutare l'efficacia e gli effetti avversi associati all'uso dei probiotici nell'affermare o ridimensionare la loro utilità e, fino ad allora, crediamo che l'onere della prova sia mani di quelli che somministrano probiotici» afferma Eran Elinav.

"È un po' un campanello d'allarme per chi consiglia di integrare i probiotici", ha detto Johnson a Medscape Medical News.

I probiotici non vanno visti come una pillola magica che possa sostituire una corretta dieta, l'esercizio fisico e altri aspetti dello stile di vita.

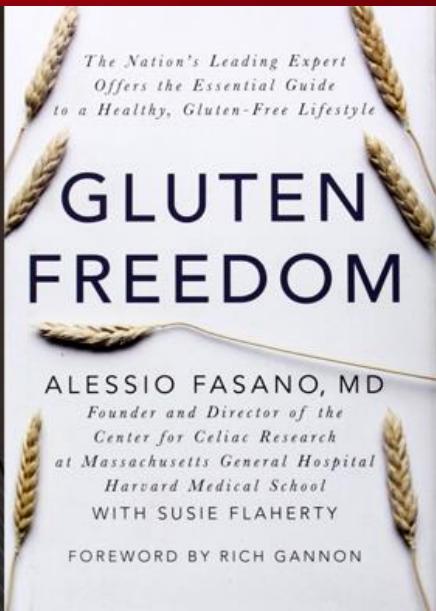
Probabilmente i probiotici non sono una scarpa adatta a tutti.



il microbiota intestinale come centrale del *Benessere*

I migliori probiotici sono DIETA,
ATTIVITA' FISICA, ma soprattutto
IL SORRISO !!!

Prof. Alessio Fasano



... UFFA NONNO ...
FINALMENTE HAI FINITO !!!



THANK
YOU

The word "THANK" is written vertically in large, light-colored letters, and "YOU" is written horizontally below it in smaller, light-colored letters. The letters are set against a dark brown wooden background. Several dried autumn leaves are scattered around the text: a red maple leaf at the top center, a large yellow oak leaf on the left, a small yellow leaf at the bottom center, and two long, narrow yellow leaves on the right.