

## MICROBIOTA, MICROBIOMA

*Microbioma*: indica esclusivamente il patrimonio genetico (insieme dei suoi geni) del microbiota. La differenza tra questi due termini è la stessa che c'è tra uomo e genoma umano. Conoscere il microbioma è importante perché esso rappresenta il 90% circa del totale dei geni, rappresentati dai geni del microbiota e del genoma umano e perché permette di conoscere la struttura del microbiota, ossia i microbi che lo compongono, per poi valutarne le funzioni e studiarne il metabolismo.

*Microbiota*: descrive l'insieme dei microrganismi che popola il tratto digerente, per lo più l'intestino. Oltre mille miliardi di batteri, virus, funghi, protozoi, per un peso totale di circa un chilogrammo e mezzo che, comunicando tra loro, agiscono come se fossero un unico organismo e svolgono funzioni importanti per la salute dell'uomo.

La diversità dei microbi, la prevalenza di alcune specie su altre, dipende da molteplici fattori dell'ospite:

- *popolazione a cui appartiene*
- *luogo in cui vive*
- *patrimonio genetico*
- *storia personale, inclusa la gravidanza della propria madre*
- *tipo di parto e di allattamento*
- *alimentazione*
- *stile di vita*
- *farmaci*
- *patologie*

L'essere umano è un super organismo, che sfrutta le informazioni codificate sia dal proprio corredo genico (1%), che da quello del microbiota intestinale (99%).

### **Produzione di energia**

- Fermentazione di oligosaccaridi indigeribili (dall'uomo) e sintesi di acidi grassi a catena corta (SCFA): propionato, acetato, butirato, composti benefici dalle molteplici funzioni.
- Substrati energetici (5-15% della resa energetica)
- Nutrimento per gli enterociti (butirrato)
- Regolazione del metabolismo (propionato)
- Azioni a distanza su altri organi (acetato - SNC)

### **Metabolismo di farmaci e xenobiotici**

- Digossina inattivata da un meccanismo di up-regulation di un citocromo ad opera di Eggerthella lenta
- Trasformazione della colina alimentare in composti nocivi sull'apparato cardiovascolare (TMAO)
- Irinotecan, chemioterapico, viene deconiugato nel lume intestinale da alcuni batteri contribuendone alla tossicità (diarrea, anoressia, stato infiammatorio)

### **Protezione dai patogeni**

- Induce nelle cellule di Panethla sintesi di proteine antimicrobiche (AMPs) come catelicidine, pro-difensine, lectine
- Induce l'attivazione delle pro difensine (Bacteroides thetaiota o micron)
- Produce acido lattico, che potenzia l'attività antimicrobica del lisozima (Lactobacillus sp.)
- Produce IgA secretorie che rivestono i batteri del MB (Gram- come Bacteroides)

- Competizione per i nutrienti
- Competizione sterica

### **Mantenimento della struttura della mucosa enterica**

- Mantenimento dei desmosomi (Bacteroides thetaiota o micron)
- Prevenzione dell'apoptosi delle cellule epiteliali intestinali (Lactobacillus rhamnosus)
- Potenziamento dell'attività endocannabinoide e riduzione dell'endotossiemia (Akkermansia muciniphila)
- Sviluppo della trama microvascolare intestinale.

### **Immunomodulazione**

MBI ha un ruolo cruciale nello sviluppo, maturazione, regolazione del sistema immunitario. C'è un continuo scambio reciproco di informazioni tra microbiota e sistema immunitario.

### **Biosintesi di vitamine e composti benefici**

- SCFAs
- Vitamina K
- Vitamine del gruppo B
- Acido linoleico coniugato (CLA)
- Trasformazione degli acidi biliari primari in secondari
- Metaboliti pro-energetici (acido piruvico, acido citrico, acido fumarico, acido malico)
- Biotrasformazione di composti fenolici in prodotti attivi

### **SCFAs**

- Down-regulation di proteine pro-infiammatorie (IL-6, IL-12)
- Differenziazione di linfociti Treg che controllano l'infiammazione
- Induzione di IL-10
- Inibizione della proliferazione cellulare
- Induzione dell'apoptosi.

### **Neuromodulazione**

- Produzione di pro ormoni
- Produzione di precursori di NT
- Produzione diretta di metaboliti attivi
- Influenza del sistema immunitario che agisce a sua volta sul SNC
- Influenza del SNE sul SNC (nervo vago)
- GABA
- Serotonina
- Dopamina
- Noradrenalina
- Acetilcolina
- Istamina

### **Malattia e microbiota**

MB e tratto GE

Correlazione intuitiva tra disbiosi e alterata funzione gastro-enterica e comparsa di: meteorismo, alterazioni dell'alvo, discomfort addominale.

MB e IBD/IBD (Morbi di Crohn e Rettocolite Ulcerosa) come conseguenza di una complessa interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali e microbiota intestinale.

La disbiosi alla base delle IBD può essere determinata da fattori ambientali, in primis dalla dieta, aggravando l'influenza negativa del MB sulla patogenesi dell'IBD.

- Abbondanza di solfato-produttori, favorita dalla dieta ricca di proteine e grassi
- Abbondanza di patobionti specifici (es. *Bacteroides fragilis*) favorita dalla dieta ricca di grassi

**MB e Celiachia**

La disbiosi è ritenuta centrale nello sviluppo e nella progressione della malattia celiaca.

**MB e Cancro CR**

MB considerato fattore chiave nella genesi (e nella protezione) del cancro.

**MB e cancro colo-rettale (CRC)**

Ridotta sintesi di metaboliti protettivi: SCFAs (butirrato)

**MB e cancro non CR**

- Mammella
- Ovaio
- Fegato
- Pancreas
- Vescica
- Polmone
- Melanoma
- altri organi coinvolti

**MB e Malattie Metaboliche**

È nota la correlazione tra MB e Obesità.

**MB e Malattie Immuno Mediate**

- Malattie allergiche
- Strettissimo interplay tra MB e immunità.
- Alterazione del MB si riflette in una alterazione della risposta immunitaria.
- Malattie reumatiche–Artrite reumatoide–Spondiloartrite–Lupus eritematoso sistemico (LES)–Artrite psoriasica
- Altre malattie autoimmuni–Psoriasi–Sclerosi multipla–IBD

**MB e Malattie cardiovascolari**

Molti studi attestano questa interdipendenza

**MB e Asma bronchiale**

- Bambini asmatici hanno un MB con maggior prevalenza di *Clostridium difficile* e ridotta di *Bifidobacterium*
- Somministrazione di *L. Rhamnosus*GG e *L. fermentum* a madri in gestazione e nel primo periodo post natale è efficace nel prevenire malattie atopiche precoci nei neonati e bambini (CT).

**MB e Malattie Neurologiche**

MB è elemento centrale del sistema neuro-endocrino-immunologico.

### **Come si forma il microbiota dell'apparato digerente umano**

Inizia subito dopo la nascita, colonizzazione, e si sviluppa in circa 2 anni. Si mantiene stabile durante l'età adulta anche se vari fattori possono influenzare quantità e rapporti numerici.

**Primo mese** dopo la nascita importante colonizzazione da parte dei batteri umani e anche da quelli che provengono dal mondo esterno e familiare.

L'allattamento al seno stimola lo sviluppo di batteri coinvolti nella digestione dell'alimento.

### **Dai due a sei mesi**

Nel microbiota intestinale sono presenti delle specie batteriche in grado di utilizzare carboidrati vegetali.

### **Da sei mesi a due anni**

Con il divezzamento inizia un microbiota dell'apparato digerente simile a quello dell'adulto. Ai due anni e mezzo il microbiota è quello dell'adulto.

È di indiscussa importanza l'allattamento materno per la costituzione del microbiota intestinale del piccolo perché influenzerà le caratteristiche del microbiota dell'adulto.

Genetica, alimentazione, farmaci, e specie gli antibiotici, influiscono sulla composizione del microbiota.