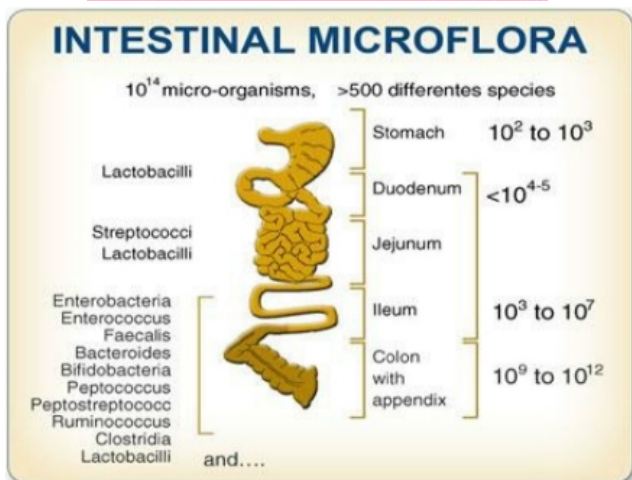
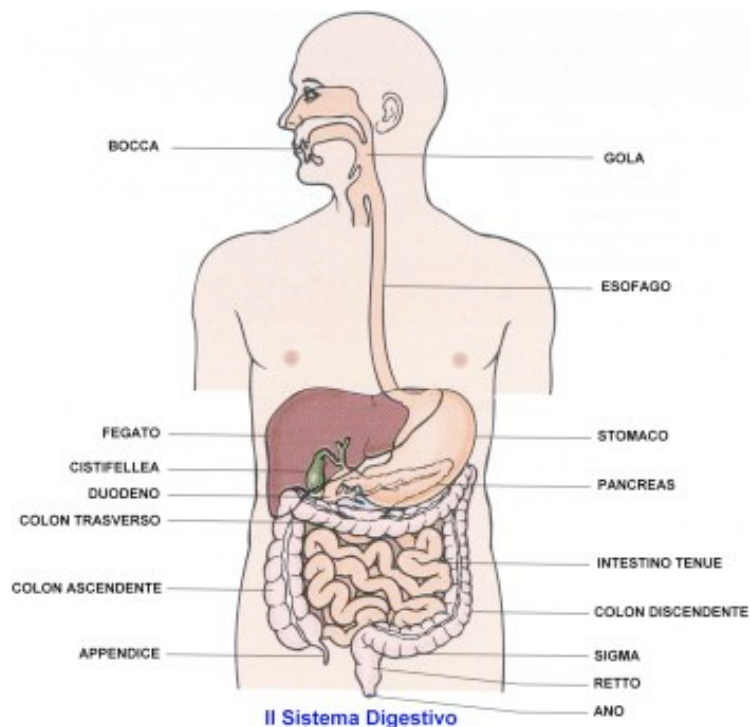
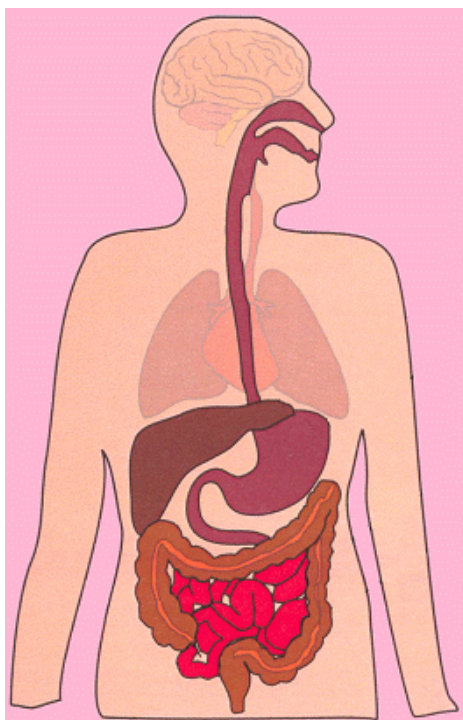


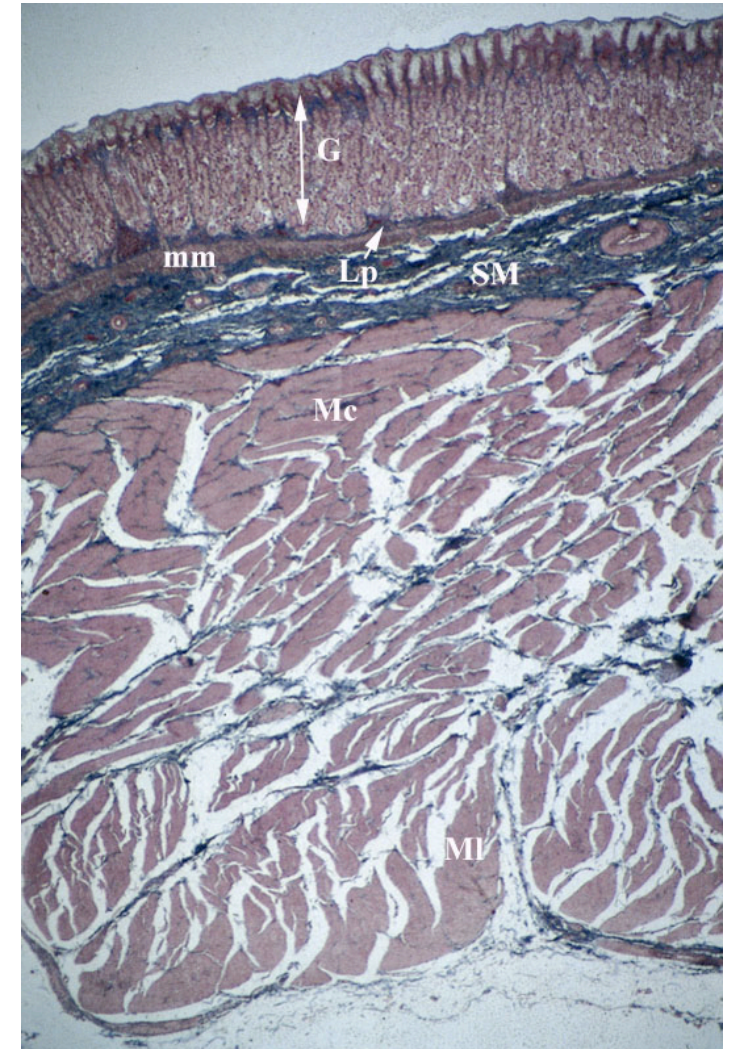
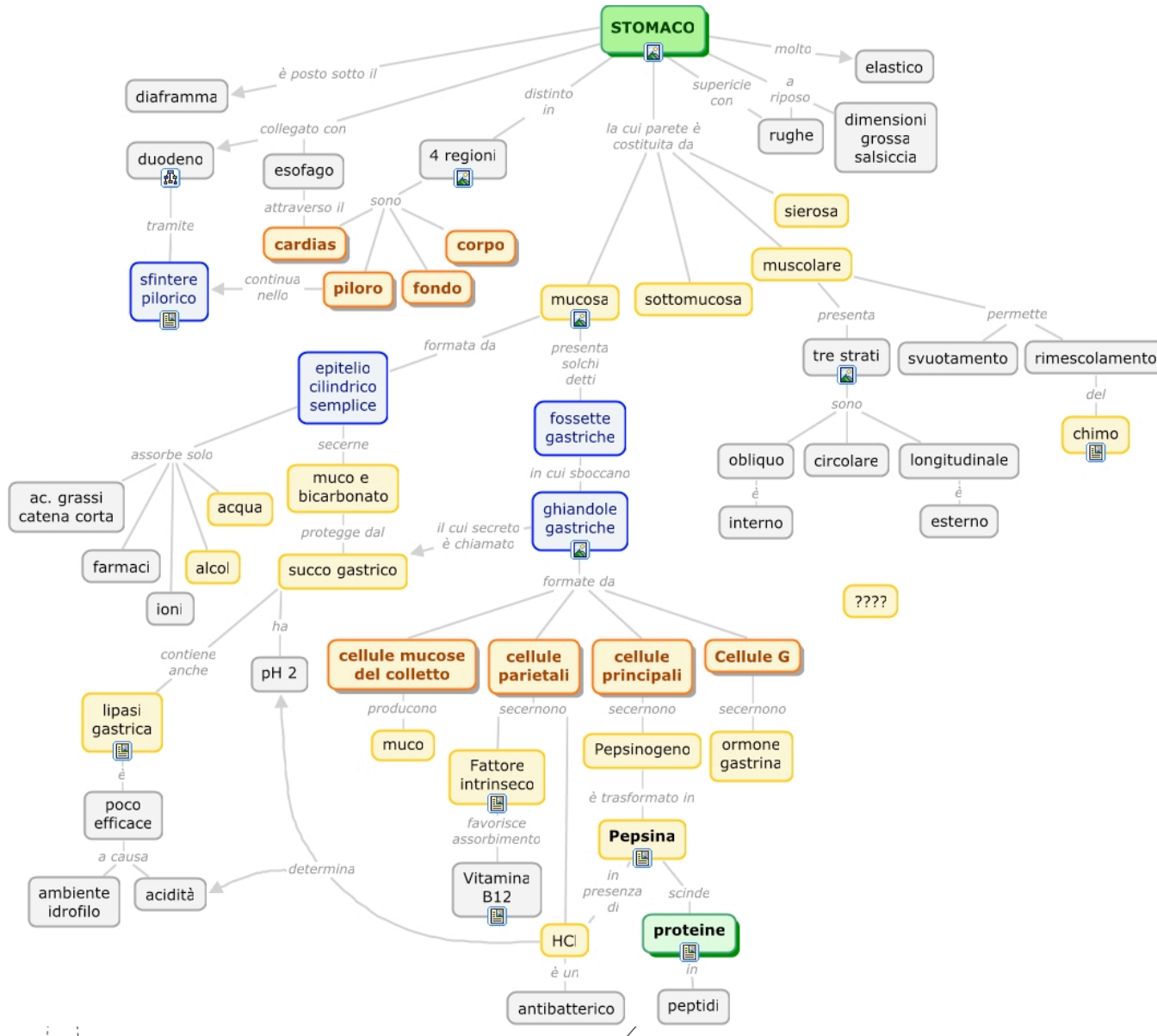
# Fisiopatologia apparato gastrointestinale



**Maurizio Romano, PhD**  
 Dipartimento di Scienze della Vita  
 Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

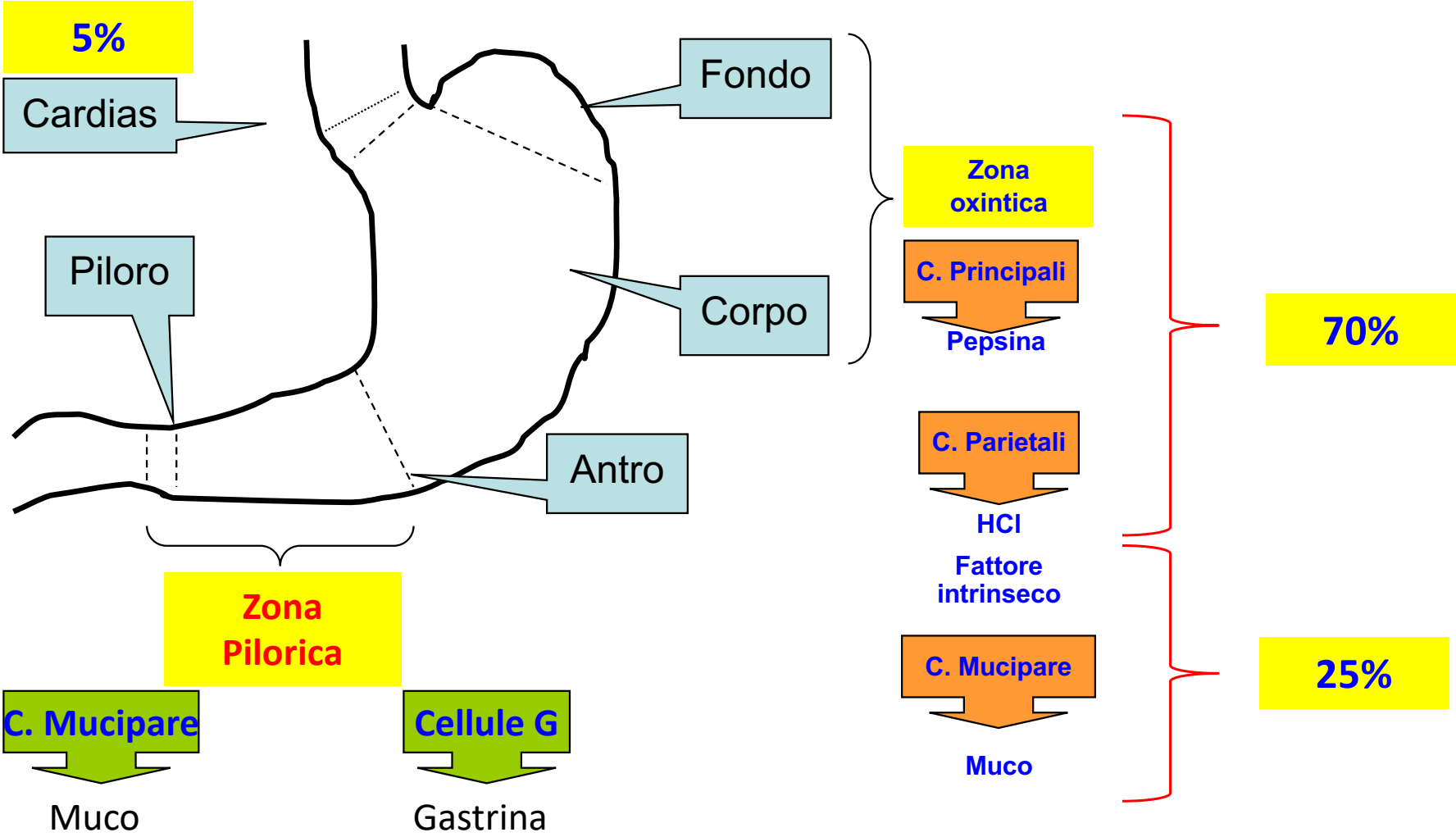
**Università di Trieste**  
 Via A. Valerio, 28  
 Tel: 040-3757316  
 e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

## Organizzazione generale della parete gastrica.



Stomaco

# Anatomia dello stomaco



# Gastrite

tab. 1: principali classificazioni endoscopiche della gastrite. Evoluzione nel tempo

Sauerbruch et al 1984 (2)	Tytgat (Sydney) 1990 (3)	Redeer et al 2003 (4)
Eritema	Eritematosa/essudativa	Erosioni
Visibilità delle areole gastriche	Atrofica	Eritema spot, lineare, diffuso
Rete vasale sottomucosa	Erosioni rilevate	Rete vasale sottomucosa
Aumento muco superficiale	Congestizia	Assenza di pliche
Reflusso entero-gastrico	Reflusso entero-gastrico	
Erosioni	Emorragica	
Aspetto granulare	Erosioni piatte	
Riduzione di pliche		
Emorragia intramucosa		
Ispessimento focale della mucosa		
Placche mucosali bianche		

# Gastrite

**Processo infiammatorio a decorso acuto o cronico della mucosa gastrica associato a stimoli algogeni legati ad uno o più fattori etiologici.**

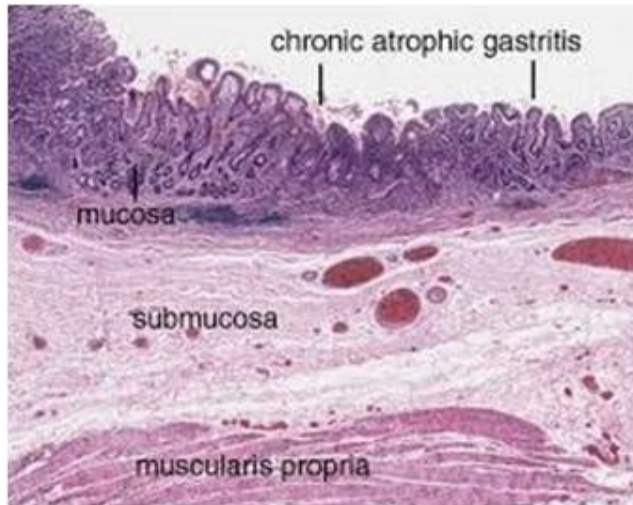
- Spettro di lesioni istologiche caratterizzate dalla presenza di cellule infiammatorie nella mucosa gastrica.
- La diagnosi di gastrite richiede l'esame istologico di un campione di mucosa gastrica.
- La sintomatologia clinica è definita **sindrome dispeptica**.
- La sindrome dispeptica (dolore epigastrico con o senza pirosi, eruttazione, gonfiore gastrico, disturbi digestivi) può essere associata a infiammazione mucosa.
- La specificità della sindrome è tale che spesso la sua eziologia va ricercata al di fuori dello stomaco.
- Le sindromi dispeptiche possono essere acute o croniche, ma non esiste un limite temporale che convenzionalmente distingue l'acuzie dalla cronicità.

**Attenzione!**

**Asintomatica nel 50% dei casi**



# Gastrite: ANATOMIA PATOLOGICA



Gastrite cronica atrofica al microscopio.

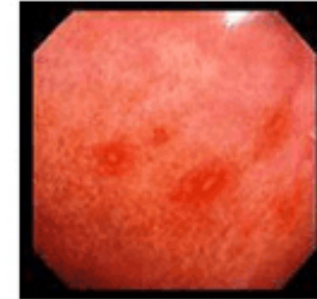
## Gastrite:

Infiemmazione della mucosa interna dello stomaco

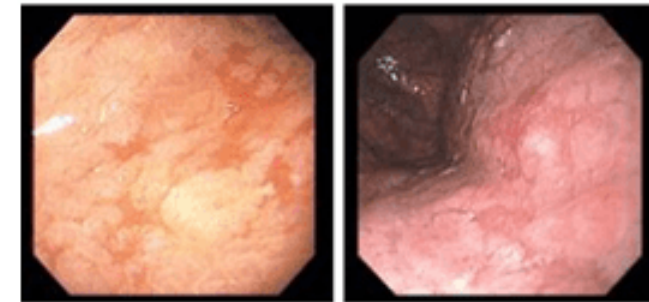
- E' importante valutare "attività" della gastrite => presenza di infiltrato infiammatorio "neutrofilo" nella lamina propria.
- Nelle gastriti croniche è importante valutare anche il grado/profondità dell'atrofia/metaplasia.

## Gastrite acuta

Forma erosiva che provoca lesioni superficiali, anche sanguinanti



Gastrite acuta



Gastrite cronica con metaplasia intestinale

## Gastrite cronica

Forma erosiva che provoca lesioni profonde, con possibile atrofia e metaplasia

# Gastrite: classificazione/anatomia patologica

## Gastrite ACUTA

- Gastrite non-atrofica autolimitata
- Endoscopia: Lesioni erosivo-emorragiche

- **Erosioni:** soluzioni di continuo della mucosa, con eritema, a base biancastra o centrata da piccolo coagulo
- **Emorragia subepiteliale:** petecchie o strie rosso vivo

### CLINICA

- **Sanguinamento:** palese (ematemesi/melena)/occulto
- **Dolore epigastico, Anorresia, Nausea, Vomito**

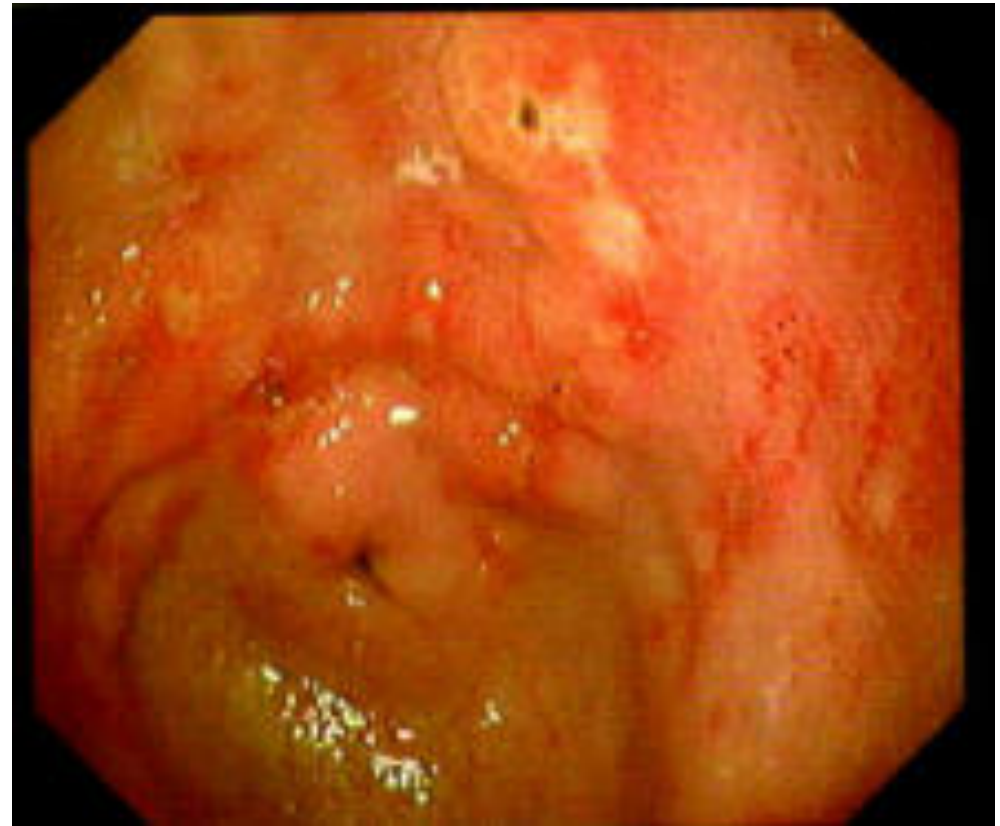
## Gastrite CRONICA Non Specifica

- Non c'è correlazione tra reperto istologico e sintomatologia.
- Reperto istologico (su biopsia effettuata in corso di esofago-gastro-duodeno-scopia) è frequente nella popolazione adulta “sana”. In oltre 60% dei soggetti di età > 45 aa.
- **Caratteristiche istopatologiche:**
  - origine nella parte più superficiale della mucosa (area delle foveole)
  - tendenza ad estendersi nella mucosa (non negli strati sottostanti)
  - variabile attività della flogosi
  - variabile distribuzione nelle aree topografiche dello stomaco.
- L'estendersi in profondità determina il grado:
  - A) **Gastrite Cronica Superficiale (non atrofica) (40%)** = NO alterazioni dello spessore della mucosa o della qualità dell'epitelio muco-secernente, non comportano modificazioni macroscopiche.
  - B) **Gastrite Cronica Atrofica (GCA) (60%)** = infiammazione più estesa in profondità nella mucosa e compromette il compartimento ghiandolare, con perdita di ghiandole gastriche (atrofia ghiandolare). Secondo l'estensione della flogosi e l'entità dell'atrofia ghiandolare sarà gastrite atrofica: lieve, moderata e severa.

## **Gastrite EROSIVA (acuta)**

- **Gastrite erosiva = erosione della mucosa gastrica provocata da un danno alle difese mucosali.**
- **Tipicamente (ma non esclusivamente) acuta: sanguinamento + nessun/pochi sintomo.**
- **La diagnosi viene posta mediante l'endoscopia.**
- **La terapia è di supporto, con la rimozione della causa scatenante.**

- **Compaiono erosioni superficiali e lesioni mucose puntiformi.**
- **Queste si possono sviluppare rapidamente, anche 12h dopo la lesione iniziale.**
- **Nei casi gravi o non trattati: erosioni profonde, ulcere e, a volte, perforazione.**
- **Le lesioni si verificano tipicamente nel corpo, ma può essere coinvolto anche l'antro.**



### **Sintomatologia**

Spesso asintomatica, sebbene alcuni pazienti lamentino dispepsia, nausea o vomito.

Spesso, il primo segno è l'ematemesi, la melena o il sangue nell'aspirato nasogastrico, solitamente entro 2-5 gg dall'evento scatenante. Il sanguinamento di solito è lieve-moderato, sebbene possa essere massivo se è presente una profonda ulcerazione, particolarmente nella gastrite acuta da stress.



## Gastrite acuta: patogenesi

### Cause frequenti di Gastrite erosiva:

- Stress
- Farmaci
- Alcol
- *Helicobacter pylori*

- Patogenesi non ancora ben conosciuta
- Si ipotizza una genesi multifattoriale

- Eccessiva produzione acida
- Diminuita produzione di tamponi bicarbonato
- Riduzione del flusso sanguigno della mucosa
- Alterazione secrezione della mucosa gastrica
- Reflusso biliare

### FARMACI

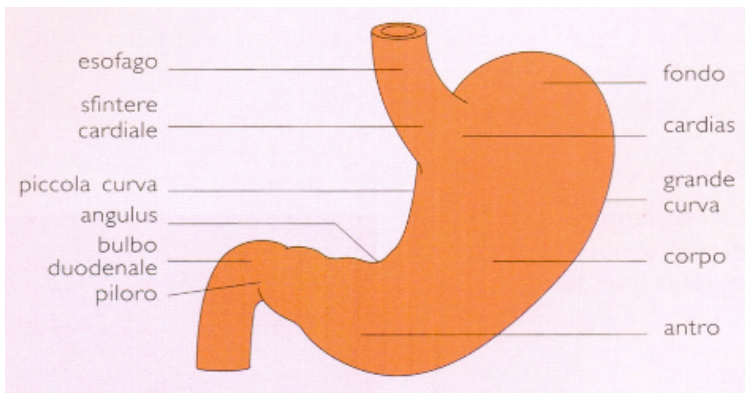
Ordine decrescente di gastrolesività: acido acetilsalicilico, indometacina, aminofenazone, fenilbutazone, naproxene, pirazoloni, ibuprofene, sulindac.  
Clinica: dolore (talora assente) epigastrico di entità lieve-moderata, sanguinamento (manifesto o, più spesso, occulto), anemia ipocromica (sideropenica) secondaria alla perdita ematica protratta, e, nei casi con sanguinamento manifesto, i 2/3 hanno melena, 1/3 ematemesi.

### STRESS

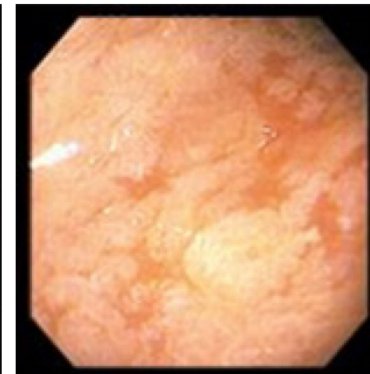
- Soggetti con gravi patologie presentano spesso lesioni gastriche erosivo-emorragiche, anche se asintomatici. Le patologie che più frequentemente si correlano al rischio di gastropatia acuta sono le ustioni, le sepsi ed i traumi.
- Incidenza: 85-100% a seconda della patologia considerata.
- Clinica: sanguinamento e non dolore. Sanguinamento macroscopico (25-40%) od occulto. Quindi ematemesi e melena. Nel 5% dei casi sanguinamento massivo.

## Topografia della gastrite cronica

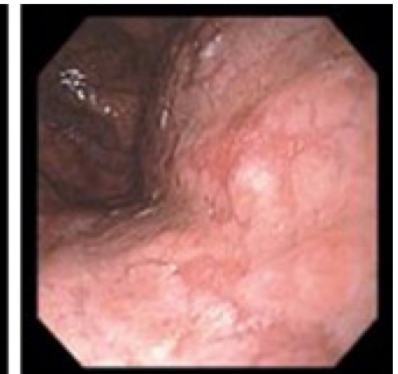
- Quando è multifocale con prevalente interessamento dell'antro: in genere di grado superficiale o con atrofia ghiandolare lieve.
- Quando è di grado moderato o severo è divisa in 3 gruppi:
  - ✓ **corpo-fondo = gastrite tipo A**
  - ✓ **antro = gastrite tipo B** → successiva diffusione a corpo e fondo in un tempo variabile da 15 a 20 anni (pangastrite)
  - ✓ **diffusa = pangastrite tipo A/B**
- Antro è coinvolto nel 97% dei casi delle forme di gastrite cronica.
- Distruzione ghiandolare associata a metaplasia dell'epitelio superficiale e/o ghiandolare.
- Metaplasia intestinale interessa le ghiandole fundiche e quelle antro-piloriche (completa od incompleta).
- Quella completa = cellule assorbenti intestinali spesso con cellule di Paneth.
- Quella incompleta da cellule calciformi miste a cellule foveolari gastriche mucosecarnenti.
- Storia naturale della gastrite cronica non specifica dipende dalle 4 variabili:
  - ✓ **Grado = superficiale/atrofica (lieve/moderata/grave)**
  - ✓ **Attività = attiva/quiescente**
  - ✓ **Distribuzione = antrale/fundica/pangastrite**
  - ✓ **Metaplasia = completa/incompleta.**



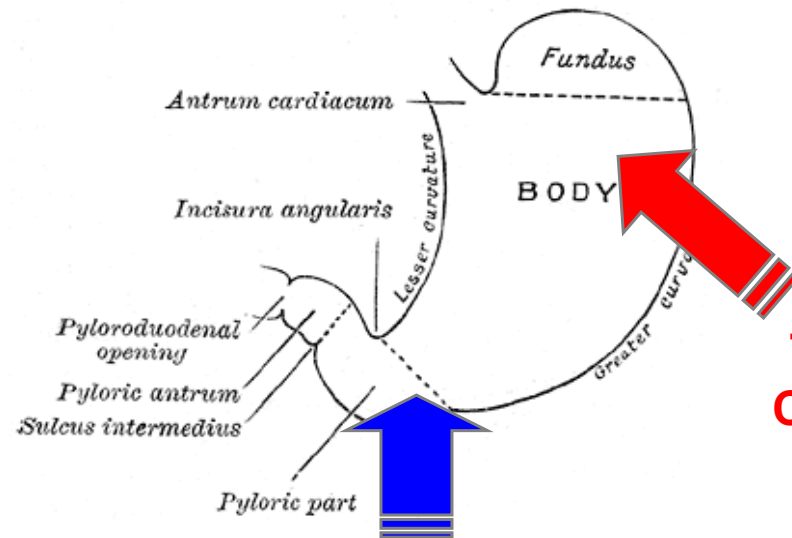
**Gastrite acuta**



**Gastrite cronica con metaplasia intestinale**



## Topografia della gastrite cronica

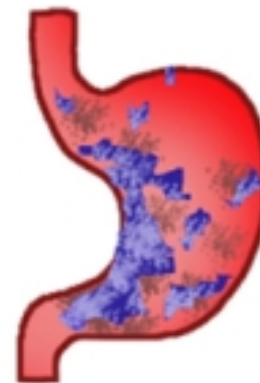


**Tipo A**  
Corpo e fondo

**Tipo B**  
Antro

Helicobacter pylori  
Infection:

Multifocal  
atrophic gastritis



Automimmune  
gastritis:

Corpus-fundus  
restricted atrophic  
gastritis



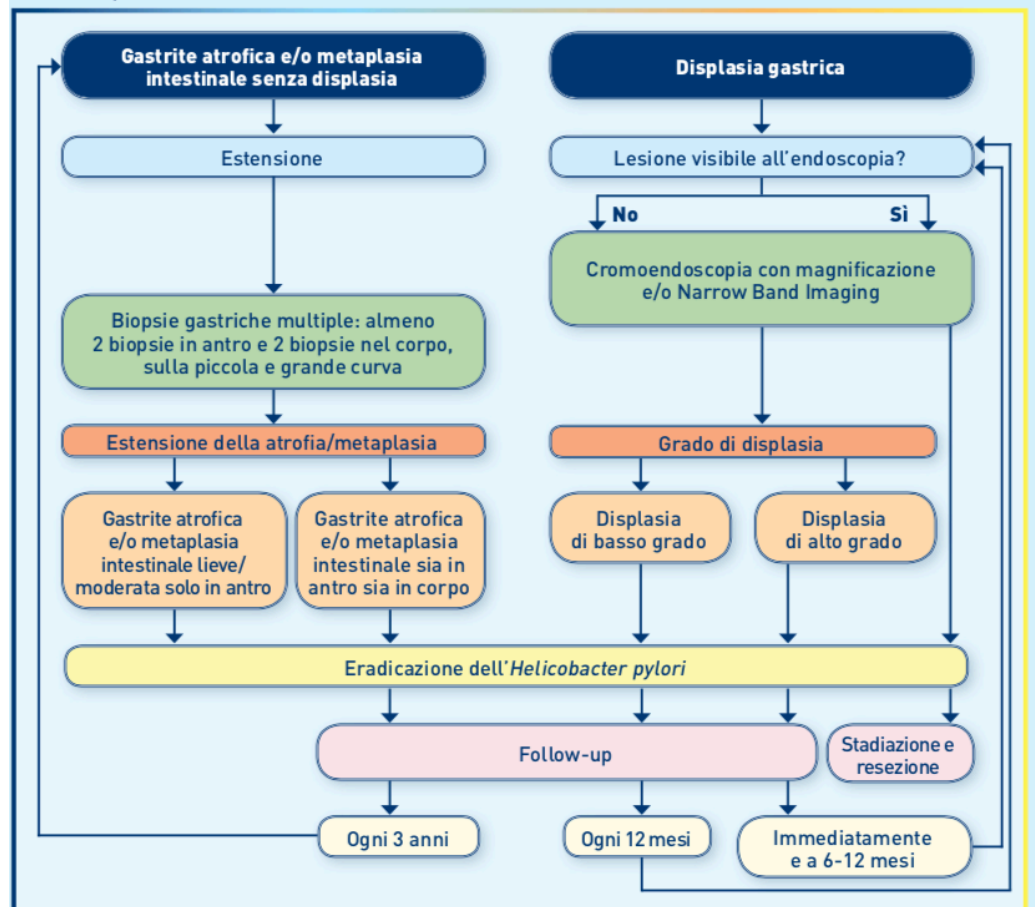
**Tipo A:** corpo - fondo.  
**Tipo B:** antro  
**Pangastrite A/B:** diffusa

- **Gastriti croniche**
- **Gastrite di tipo A (10%):** Autoimmune (anti cellule parietali gastriche e anti fattore intrinseco)
- **Gastrite di tipo B (90%):** Batterica (Hp)
- **Metaplasia intestinale**
- **Alterazione del Differenziamento Cellule epitelio gastrico >> Cellule intestinali**

**A** = gastrite cronica atrofica con lesioni al corpo-fondo, non infiammazione attiva, ipocloridia, ipergastrinemia, anticorpi anti-mucosa gastrica, substrato anatomico della anemia perniciosa.

**B/AB** = gastrite cronica atrofica con infiammazione attiva, normo od ipercloridria, normogastrinemia, non autoanticorpi. Associazione ulcera peptica, rischio cancro.

Figura 1: gestione del paziente con gastrite atrofica, metaplasia intestinale e displasia gastrica secondo le linee Guida Europee-MAPS (1)

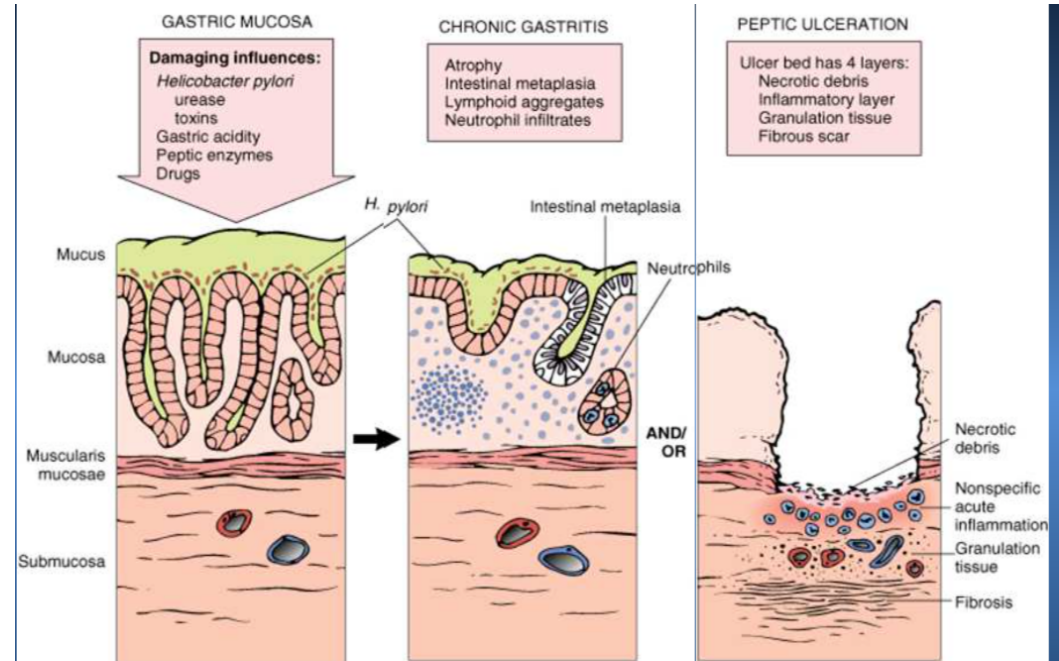
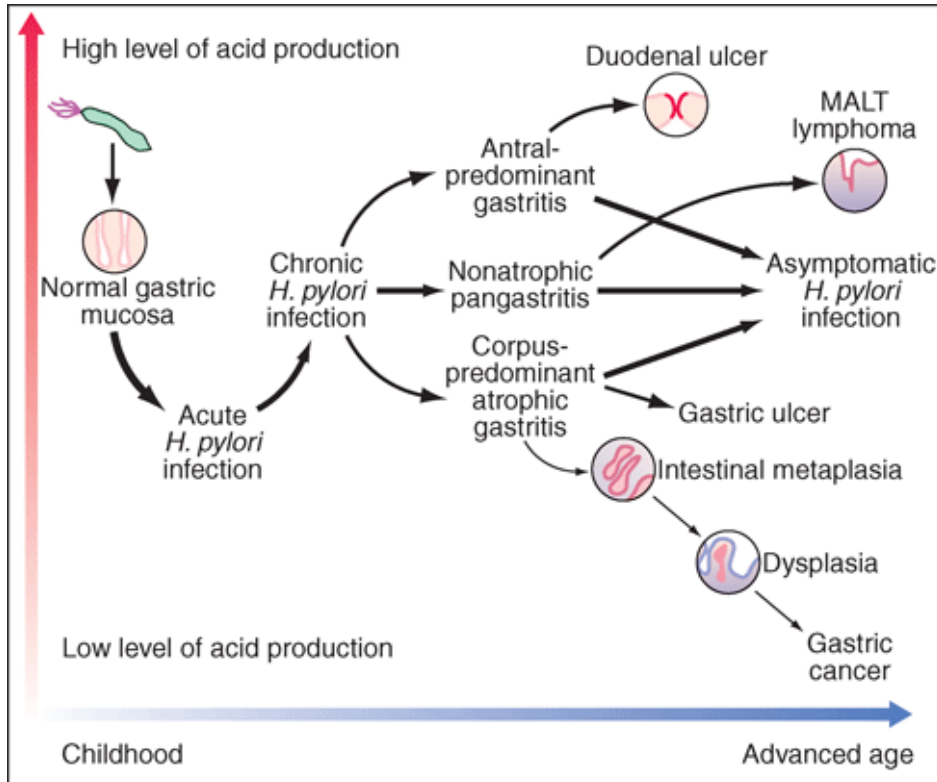


### Classificazione e grading della atrofia della mucosa gastrica (19)

- 0. Atrofia assente
- 1. Atrofia indefinita
- 2. Atrofia presente
  - 2.1 Senza metaplasia degli epitelii ghiandolari
    - 2.1.1 Grado lieve (i.e. G1)
    - 2.1.2 Grado moderato (i.e. G2)
    - 2.1.3 Grado elevato (i.e. G3)
  - 2.2 Con metaplasia degli epitelii ghiandolari (intestinale e/o pseudopilorica)
    - 2.2.1 Grado lieve (i.e. G1)
    - 2.2.2 Grado moderato (i.e. G2)
    - 2.2.3 Grado elevato (i.e. G3)

## Gastrite cronica

# Natural history of *H. pylori* infection



**Schematic presentation of the presumed action of *H. pylori* in the development of chronic gastritis and peptic ulceration.**

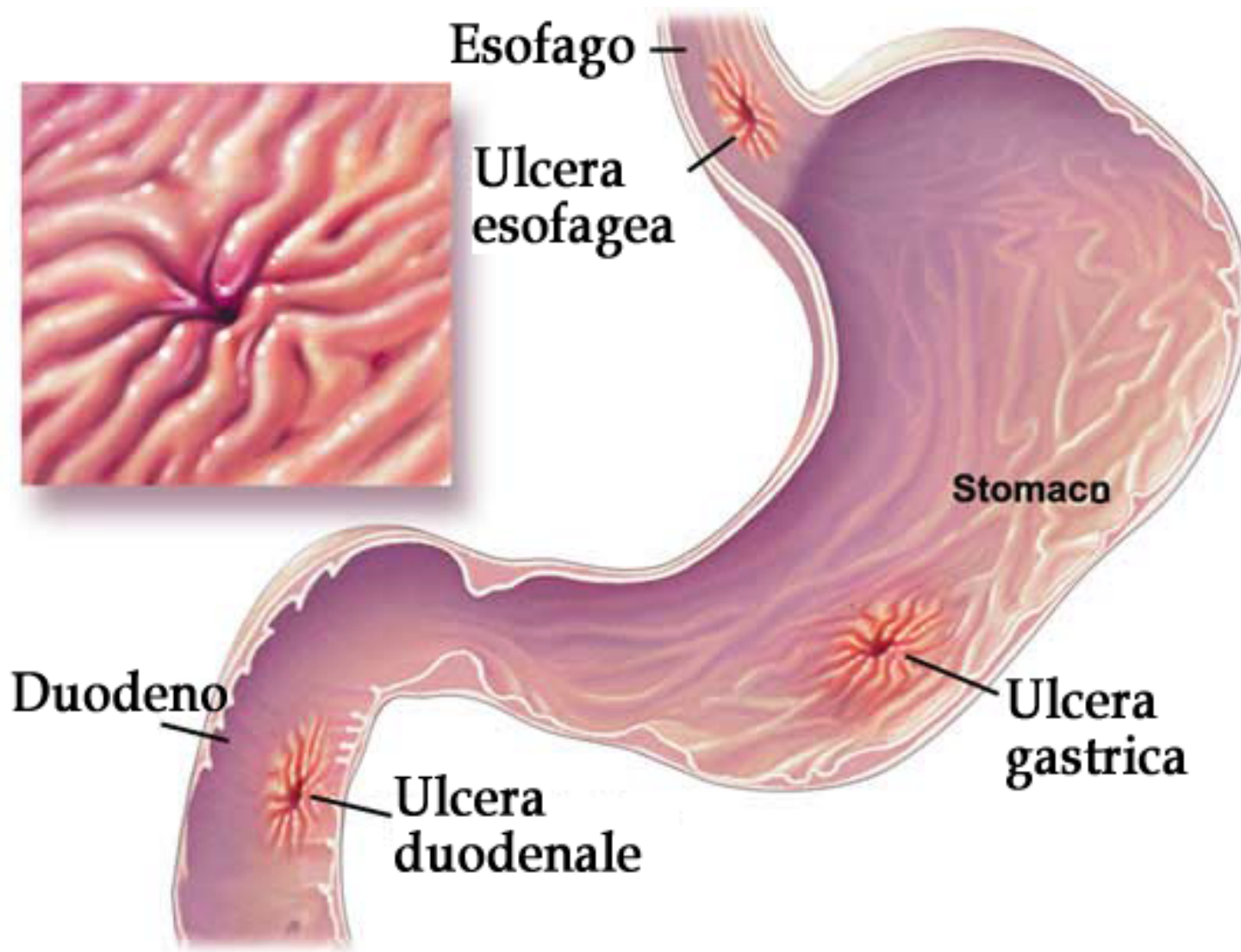
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

## Gastrite in video...

<https://youtu.be/cyD98Ooo2YQ>



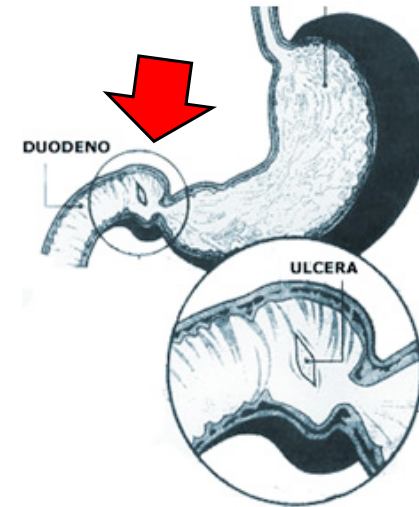


# Ulcera gastrica e duodenale

**Ulcera =>**

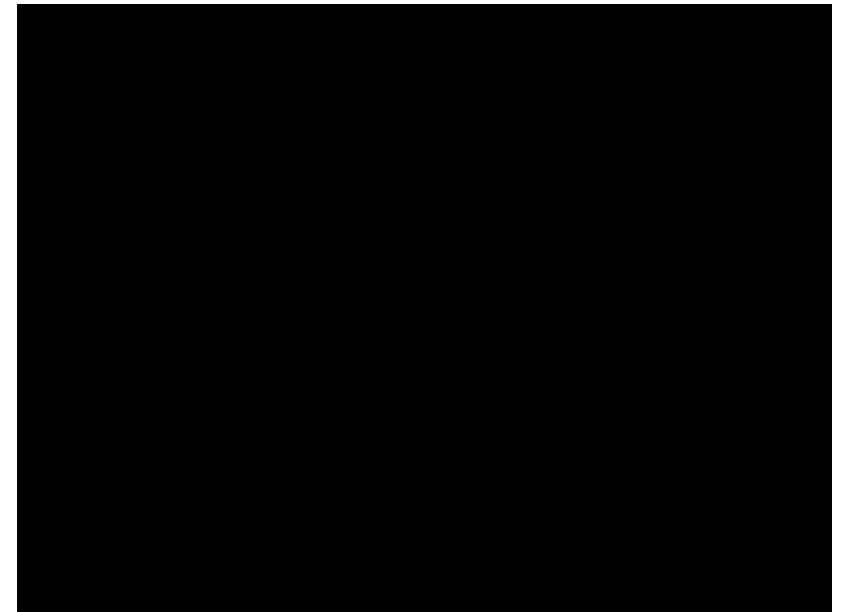
**Soluzione di continuo della mucosa del tratto digestivo con interessamento dell'epitelio, della tonaca propria, della muscularis mucosae e della sottomucosa.**

- **Ulcera duodenale più frequente (4-10x) e compare in età più giovane (30-40 anni).**
- **Ulcera peptica meno frequente; compare in età più avanzata (si associa a un quadro di gastrite cronica atrofica). Elevata incidenza di recidive.**
- **Ulcera peptica ⇔ *Helicobacter pylori***
- **Ulcera duodenale può essere associata a un aumento della secrezione di acido da parte dello stomaco, a sua volta favorita da fattori genetici, stimoli nervosi, fumo.**
- **Ulcera peptica: secrezione acida gastrica non gioca alcun ruolo. Un tipo particolare di ulcera, prevalentemente localizzata allo stomaco, può essere provocata dall'impiego di aspirina o di altri farmaci antinfiammatori, che inibiscono la produzione dei fattori protettivi normalmente in grado di difendere lo stomaco dall'azione dell'acido.**



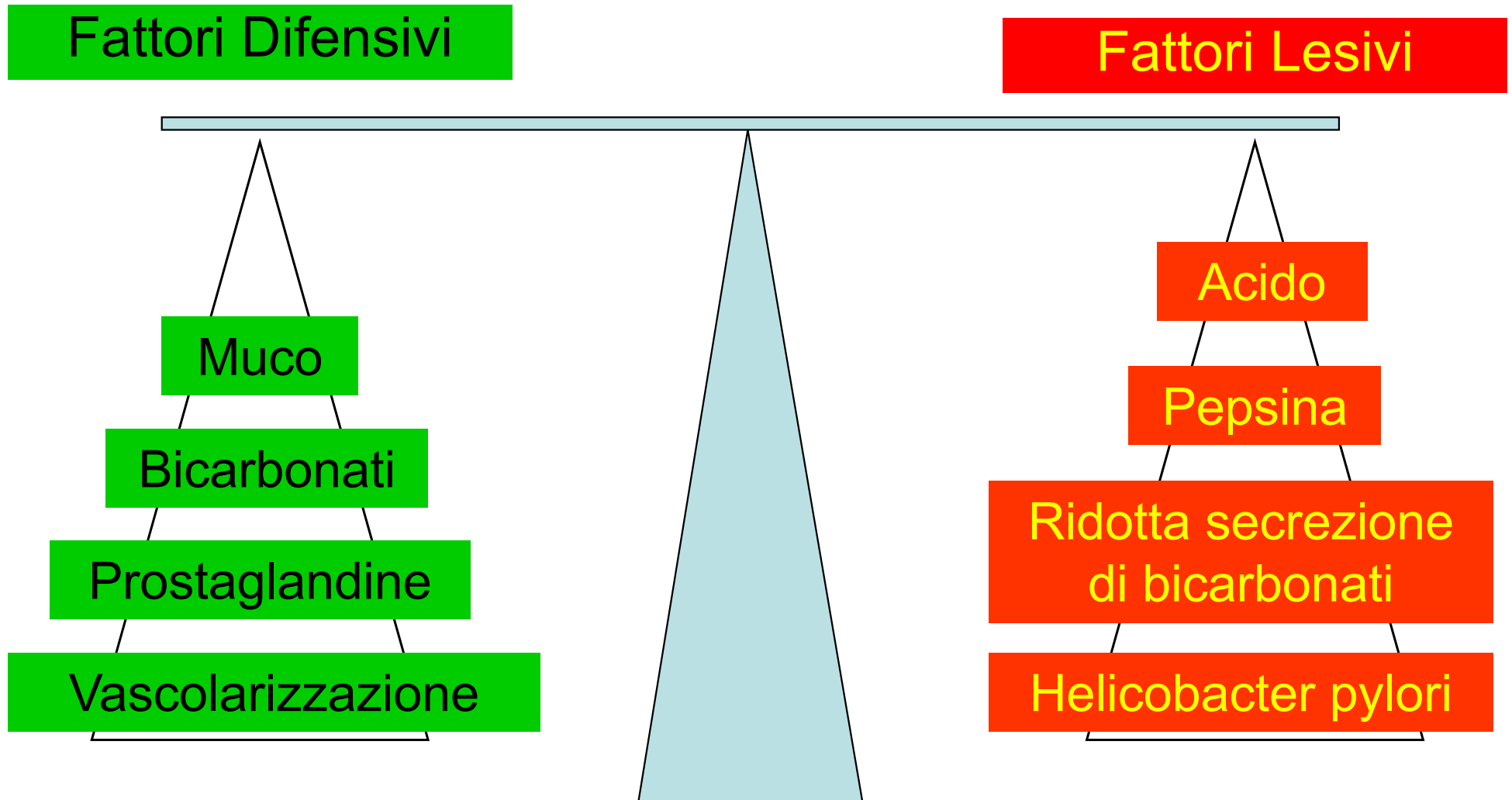
**Il 95% delle ulcere duodenali si localizza nel bulbo duodenale, entro 3cm dal piloro**

<https://youtu.be/K-Ao6kyoaNk>





# Fisiopatologia dell'ulcera peptica



# Helicobacter pylori



1896: J. Jaworski, Prof. UJ. Cracow, described first time the presence of spiral bacteria (*Vibrio rugula*) now classified as *H.pylori*.

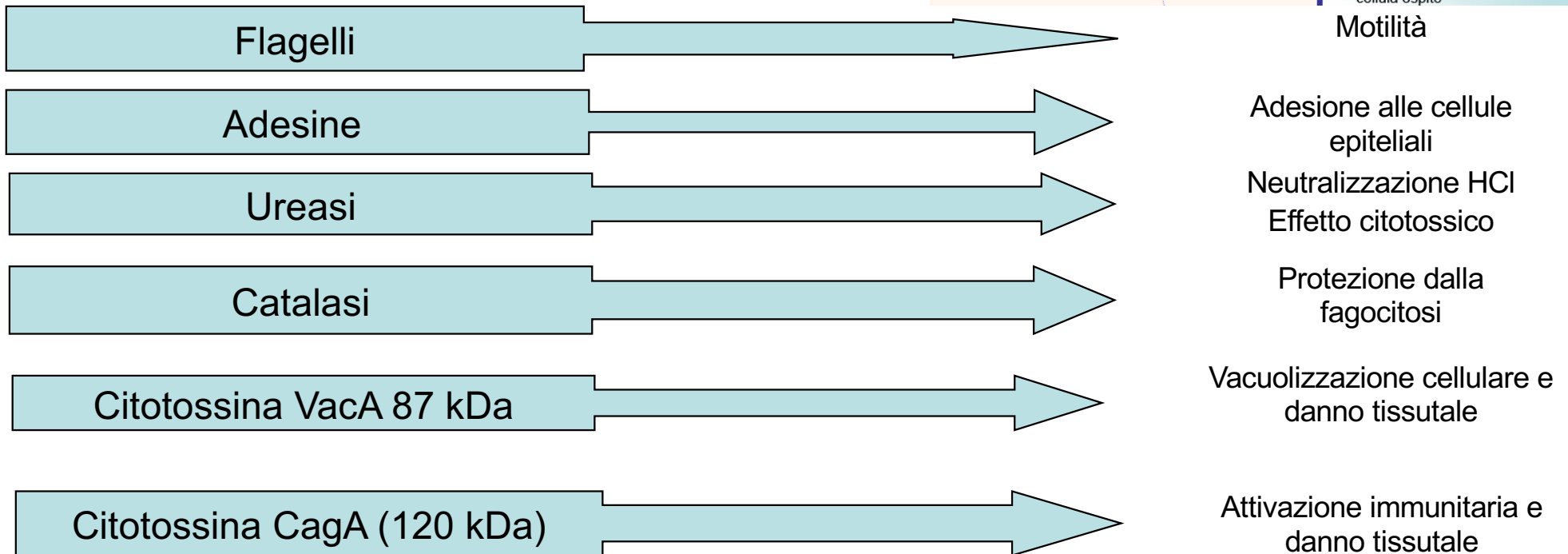
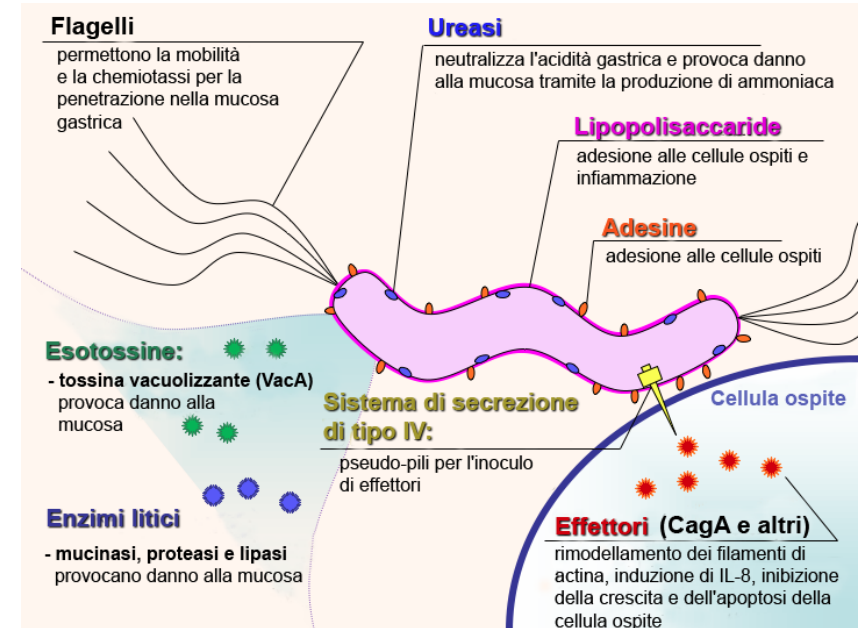


1982: Warren and Marshall discovered *Campylobacter pylori* in stomach of ulcer patients

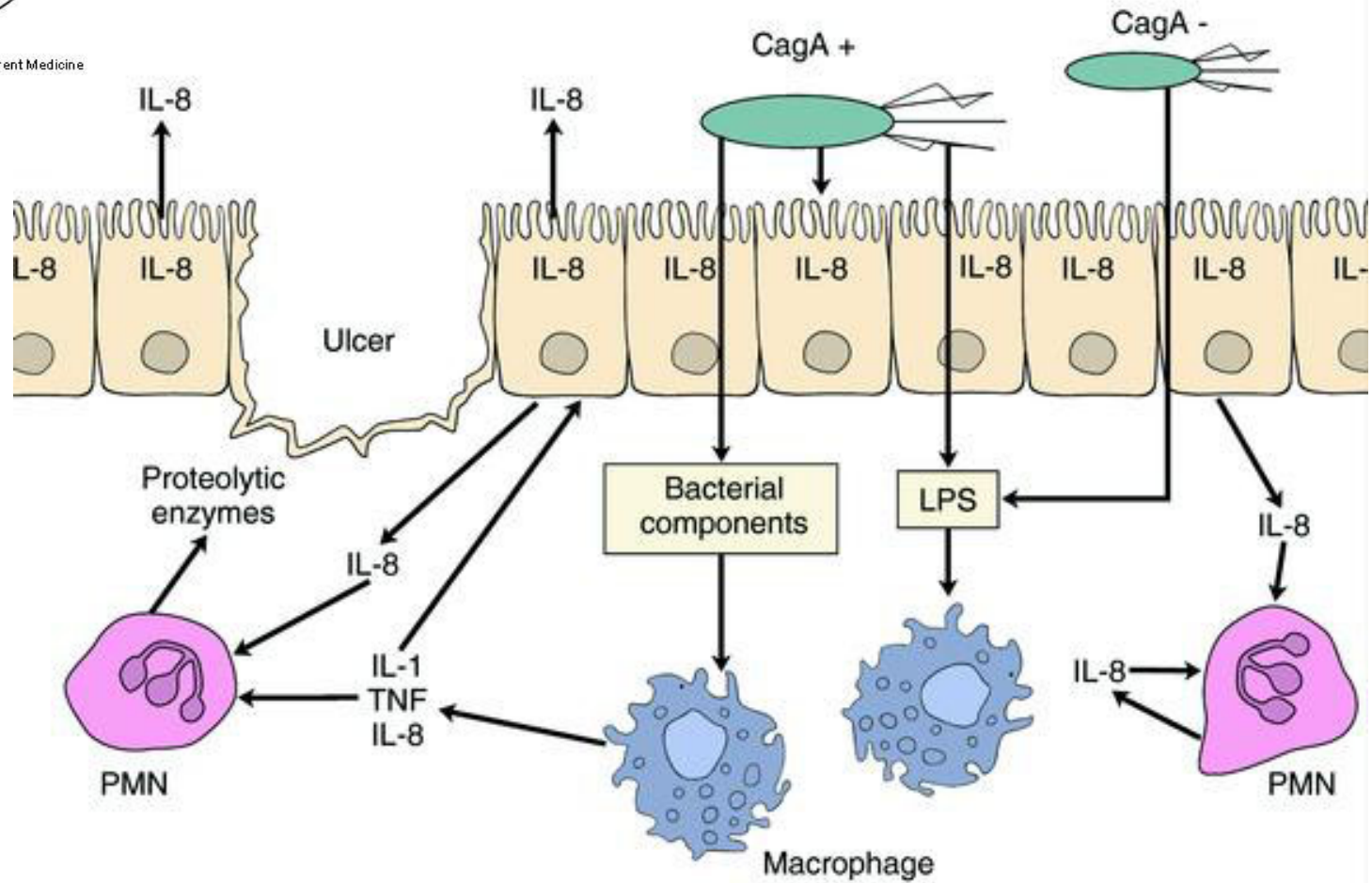
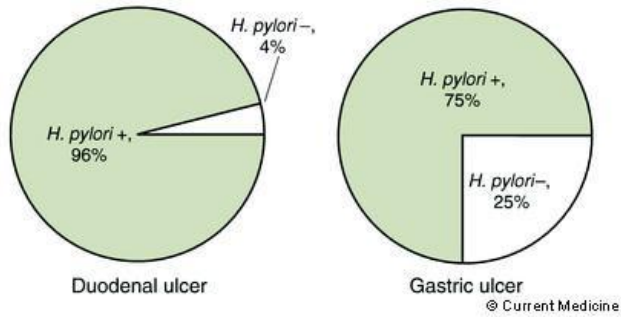
1994:IARC classified *H.pylori* as a class I carcinogen

# Helicobacter pylori

- Descritto per la prima volta nel 1983
- Batterio **Gram-negativo**, microaerofilo, spiraliforme, della lunghezza di circa 5µm, dotato di flagelli.
- Ha tropismo elettivo per epitelio gastrico.
- Nei paesi sottosviluppati l'acquisizione della infezione, per contagio interumano (oro-orale ed oro-fecale), avviene nella prima infanzia.
- Nei paesi industrializzati la prevalenza della infezione aumenta con l'età (circa il 30 % a 40 anni e circa 80% a 80 anni)



<https://youtu.be/7NIXpTcQGY>



## Hp & Ulcerazione della mucosa

<https://youtu.be/HIXrxpHtsx8>

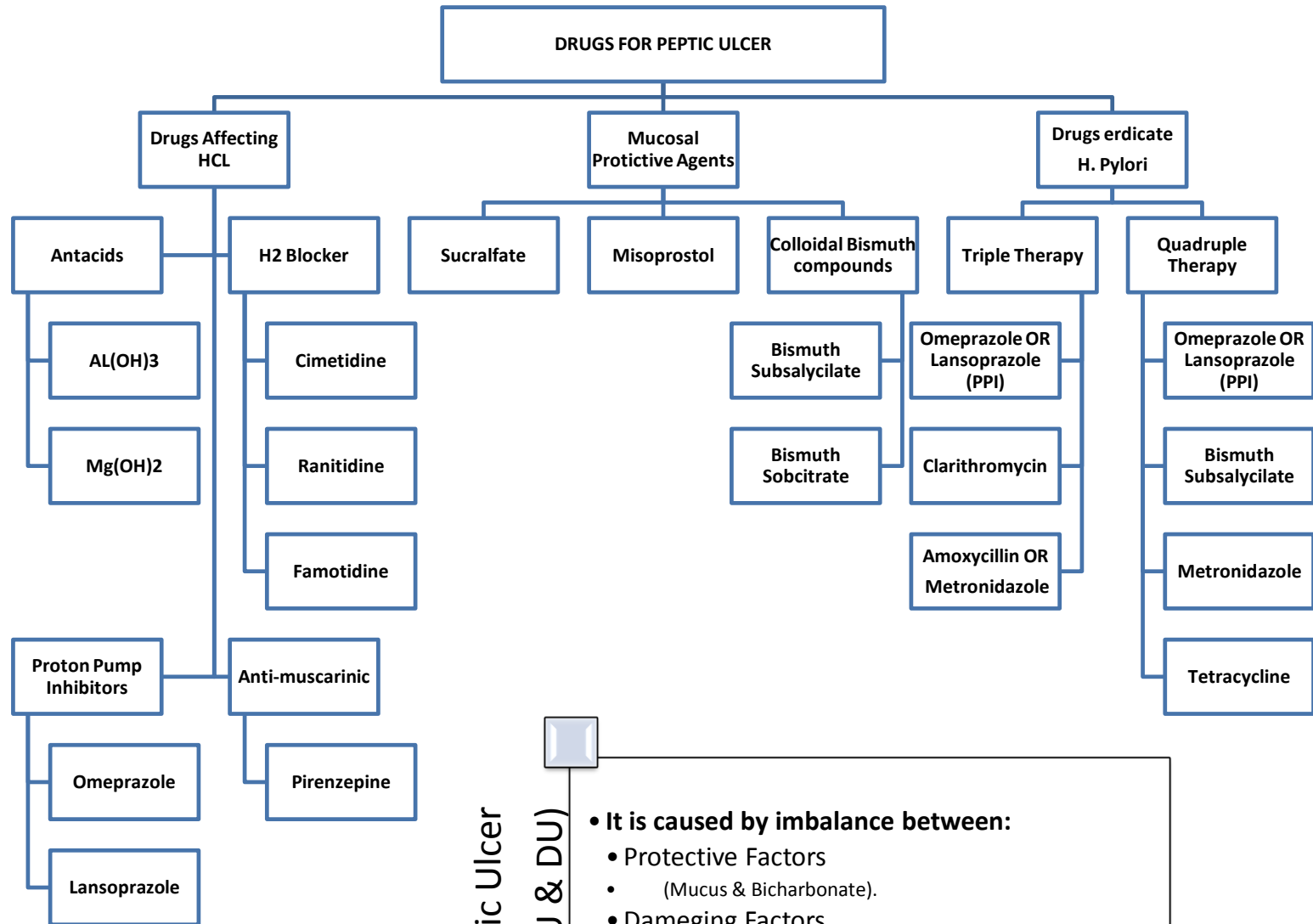


## Ulcera in video

<https://youtu.be/QZhvJc7PCVI>



# Terapie dell' ulcera peptica



Peptic Ulcer  
(GU & DU)

- It is caused by imbalance between:
  - Protective Factors
    - (Mucus & Bicharbonate).
  - Daming Factors
    - (HCL & pepsin).
- So, it is caused by either ↑ DF or ↓ PF.



# Getting to know your gut microbiota

A huge quantity (hundreds of trillions) of bacteria and other microorganisms inhabit your intestines fulfilling key functions for your health and wellbeing

- Gut microbiota's **weight** can reach up to

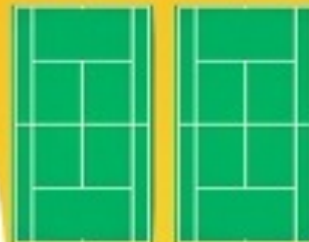


95%  
of our own bacteria located in the **gastrointestinal (GI) tract**



- The **GI tract** surface is as big as 2 tennis courts

400m<sup>2</sup>



- Bacteria are **10 to 50** times smaller than human cells



- In our body **microbes outnumber** human cells by

10:1



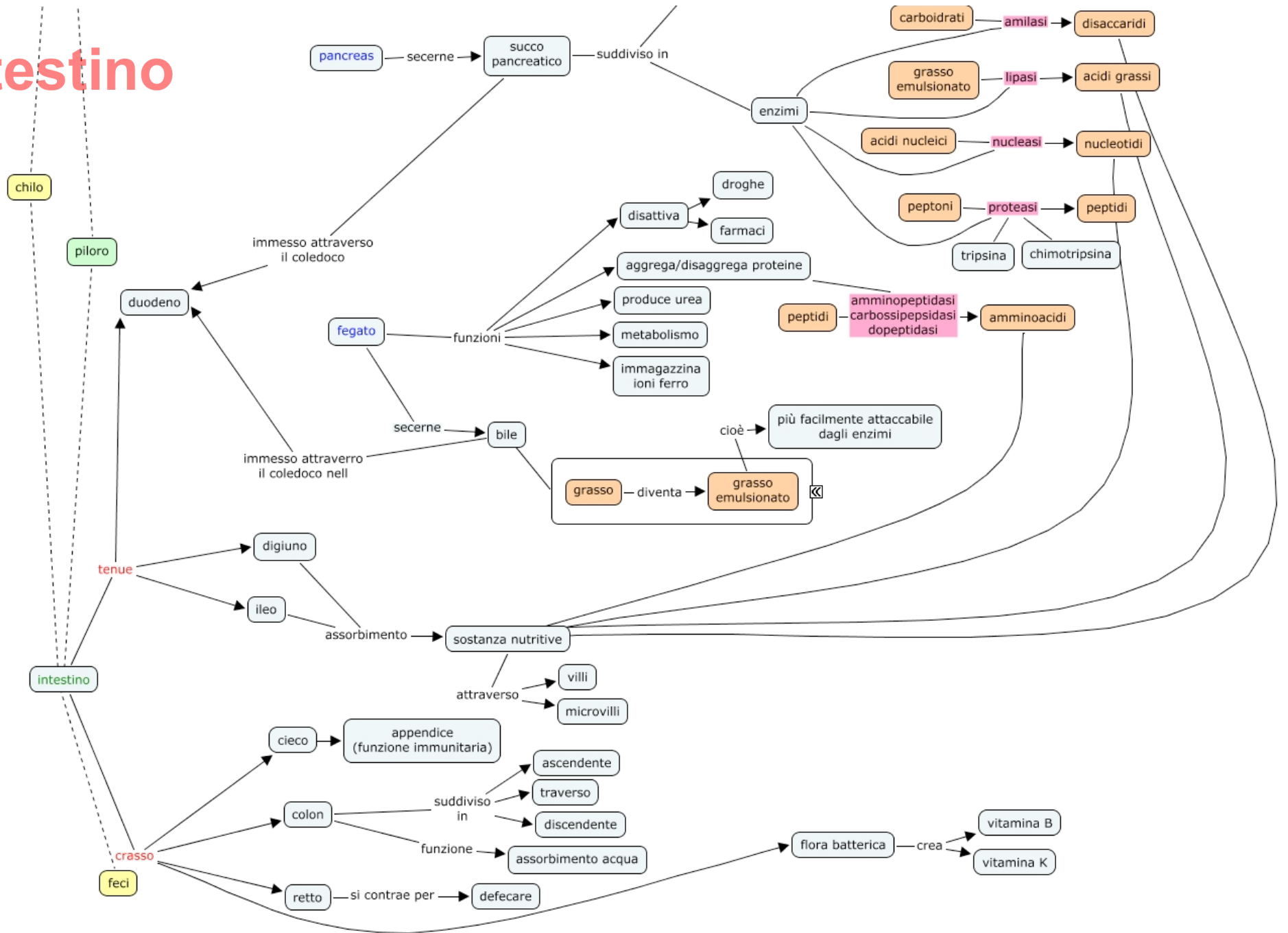
- Laid end to end, our body's bacteria would **circle the earth**

2,5 times



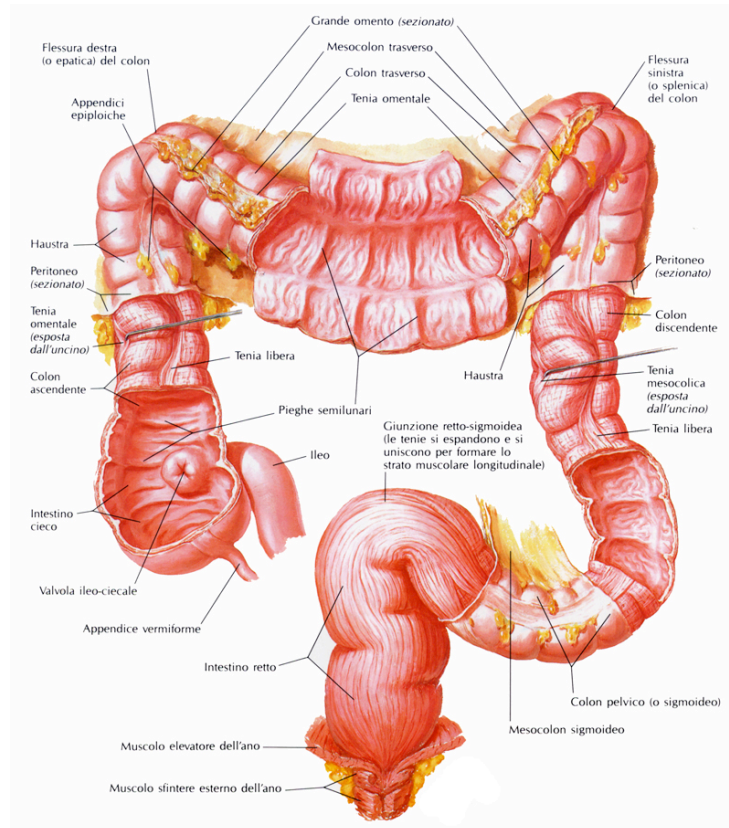


# Intestino



# Anatomia Intestino

- L'intestino è distinto in due parti principali, intestino tenue e intestino crasso.
- Tenue: lunghezza media è di circa 6,7 metri (minimo 3 metri e massimo 9 metri)
- Colon: lunghezza media è di circa 142 cm in media, con ampie variazioni da 99 a 198 cm

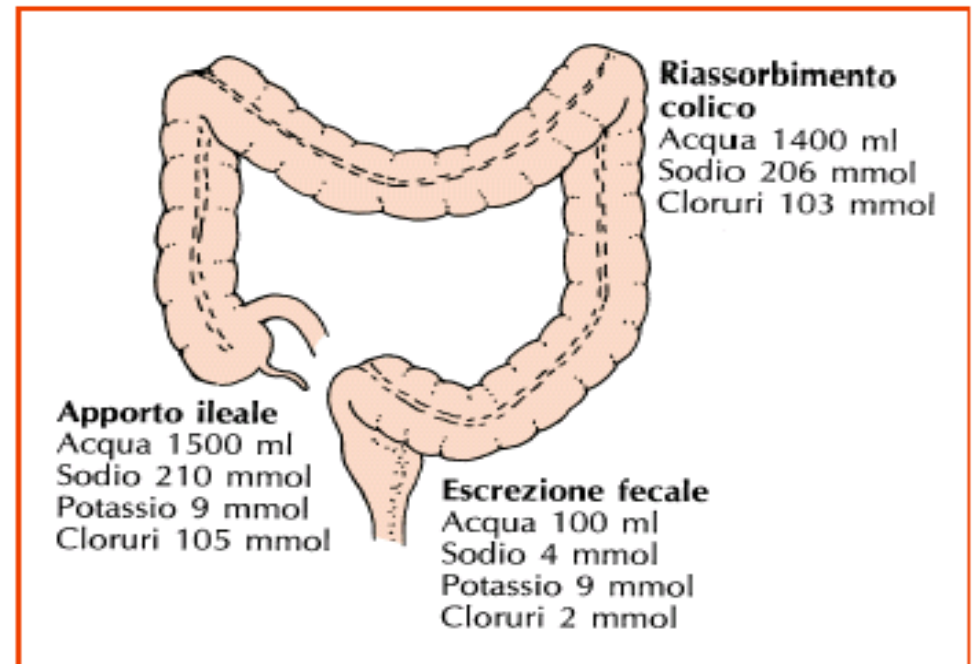


Funzione principale: assorbimento di acqua ed elettroliti

## Attività motoria:

nel colon *ascendente* e nel *trasverso* i movimenti tendono a facilitare il contatto con le pareti → per facilitare il trasporto ionico transmurale.

Nel *sigma* i movimenti hanno lo scopo di modulare il passaggio delle feci nel retto impedendone un troppo rapido riempimento.



*Fisiologia del colon-retto: riassorbimento ed escrezione.*

La parete intestinale ospita il sistema nervoso intrinseco (ca 100 milioni di neuroni) capace di coordinare le varie funzioni digestive anche in assenza di qualsiasi connessione con il sistema nervoso centrale

# Mucosa Intestinale

- La mucosa intestinale rappresenta la superficie corporea più ampia

## Estensione cute/mucose

Cute 2 m <sup>2</sup>	Polmoni 80 m <sup>2</sup>	Intestino 250/400 m <sup>2</sup>
Batteri = 10 <sup>12</sup>		Batteri = 10 <sup>12</sup> /cm <sup>2</sup> (CRASSO) Batteri totali = 10 <sup>14</sup>

- Sottoposta a costante stimolo antigenico (fronte immunitario più importante del corpo)

Ecosistema che presenta tre componenti maggiori:

- Mucosa
- Sistema immunitario
- Batteri

# Mucosa intestinale

- La superficie interna del tratto intestinale è rivestita da una mucosa formata da cellule epiteliali.

- Epitelio intestinale rivestito da gel mucoso di cui si riconoscono:

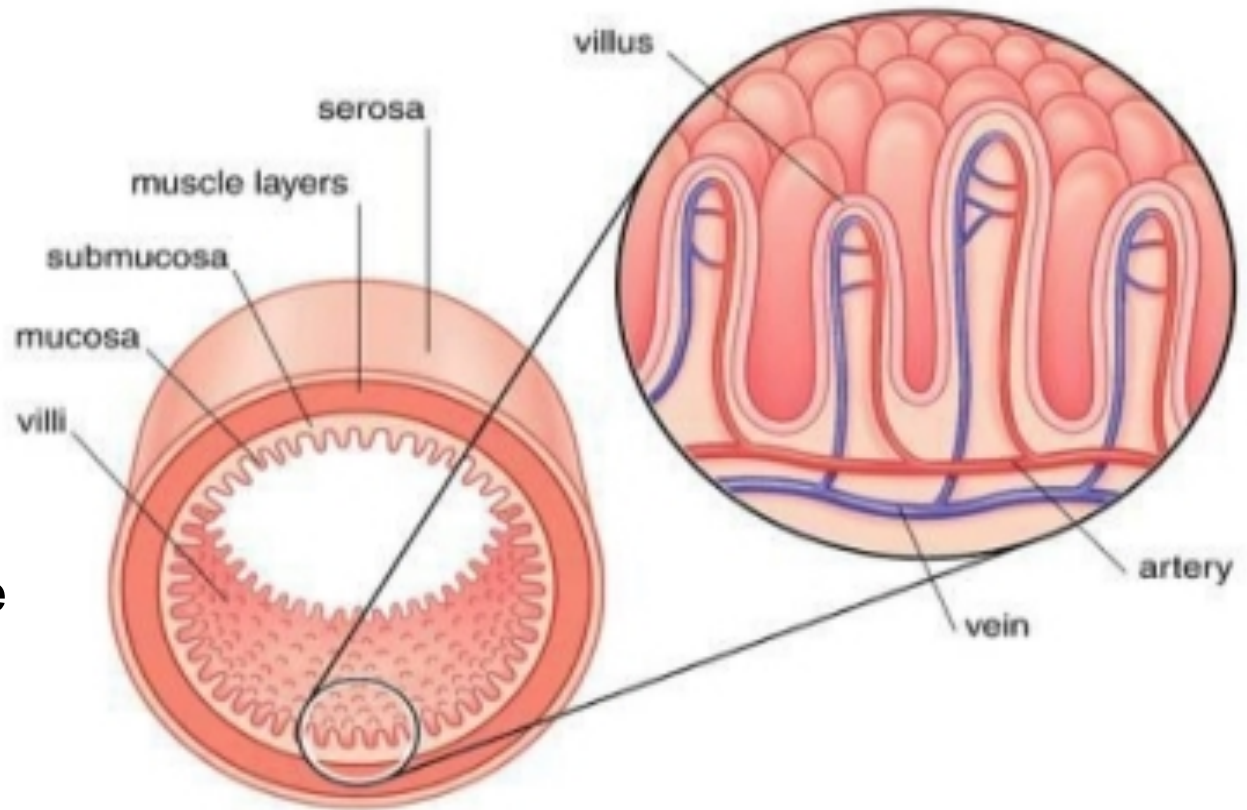
- ✓ **Strato interno:**

- Gel idrosolubile**

- a diretto contatto con le cellule dell'epitelio intestinale

- ✓ **Strato esterno:**

- Più vischioso, sovrapposto a quello interno e colonizzato da batteri
- Suo spessore è variabile nelle diverse parti dell'intestino



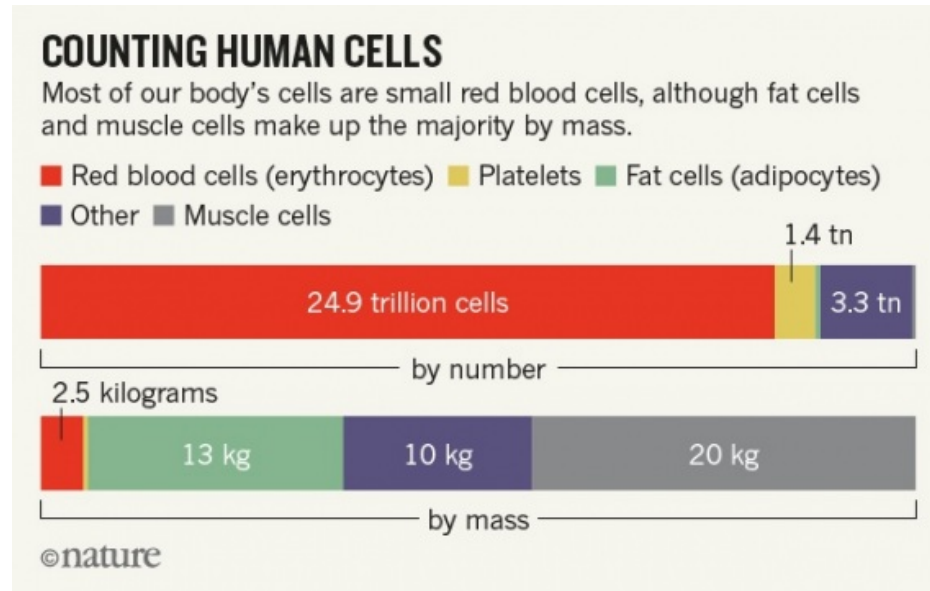
# MICROBIOTA

La popolazione microbica intestinale (**MICROBIOTA**) rappresenta l'ecosistema più concentrato del nostro corpo.

**MICROBIOTA**  
cellule del nostro corpo

$\frac{10}{1}$  oppure  $\frac{1}{1}$  ??

<https://www.biorxiv.org/content/early/2016/01/06/036103>



La stima del numero di cellule presenti nel corpo umano (in alto) e la loro massa (in basso). Come si vede, la maggior parte delle nostre cellule è costituita dai globuli rossi, ma la maggior parte della massa cellulare è dovuta alle cellule di grasso e a quelle muscolari.

**Attenzione!** Secondo i calcoli di Ron Milo e Ron Sender del Weizmann Institute of Science di Rehovot (Israele) e di Shai Fuchs dell'Hospital for Sick Children di Toronto (Canada), **il rapporto tra cellule corporee e batteri è più probabilmente di 1:1, ossia tanti batteri quante sono le cellule.** In un uomo "medio" (20-30 anni di età, 1,70 m di altezza per 70 kg di peso), ci sono circa 30 trilioni di cellule e 39 trilioni di batteri (un trillione equivale a mille miliardi).

**1-2 Kg del nostro peso**

Questa complessa popolazione è riferibile ad un numero relativamente limitato di specie (**500-800**) e, se ben bilanciata, contribuisce in modo sostanziale allo stato di salute dell'ospite

## Microbiota intestinale influenza:

- **Anatomia & fisiologia intestinale:** gli animali “germ-free” hanno un cieco disteso ed una mucosa sottile;
- **Velocità del transito:** più lento negli animali “germ-free”;
- **Biochimica dell'intestino:** produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA); la conversione della bilirubina ad urobilinogeno; la trasformazione dei sali biliari e la conversione del colesterolo a coprostanolo;
- **Modulazione dell'attività immunitaria.**

## MICROBIOTA

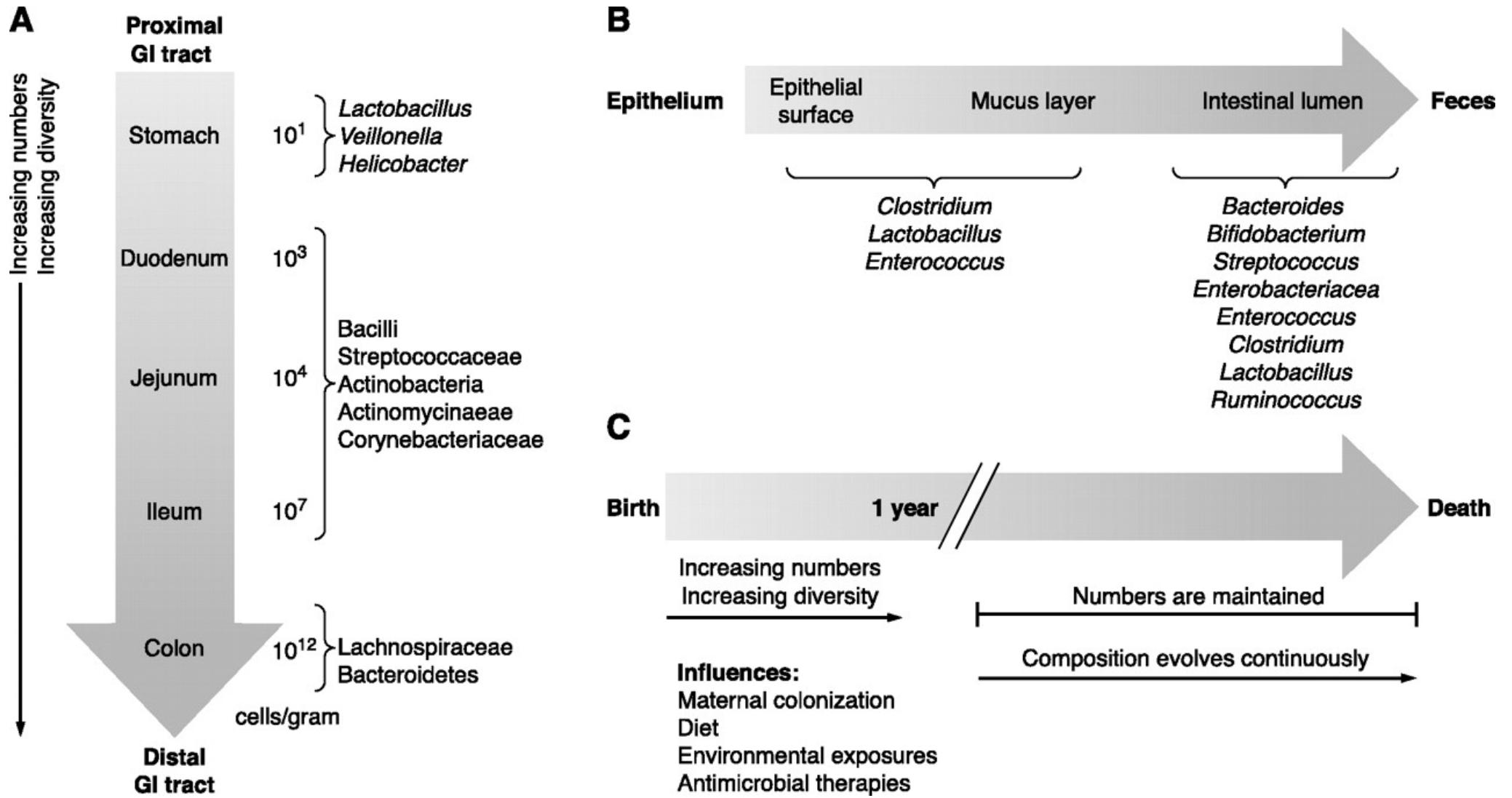
Effetto "barriera" verso infezioni patogene:

- **Competizione** (per i nutrienti, per lo spazio);
- **Amensalismo** (da produzione di sostanze che sono tossiche per altre specie microbica. Ad es. SCFA inibiscono la crescita degli aerobi facoltativi e di batteri patogeni quali la Salmonella);
- **Effetto predatorio** (una specie microbica consuma un'altra specie di dimensioni più piccole);
- **Parassitismo** (un tipo di batteri uccide un altro tipo di dimensioni maggiori, es.: batteriofagi infettanti altri batteri).

### FUNZIONI DELLA MICROFLORA INTESTINALE



# Aspetti spazio-temporali della composizione del microbiota intestinale



## Composizione della microflora nel tratto intestinale dell'adulto

La maggior parte delle comunità microbiche intestinali appartiene al regno dei Bacteria e comprende molte sottoclassi, diversamente distribuite:

- Firmicutes 40-80% G+ (Bacilli, Clostridi e Mollicutes)
- Bacteroidetes 20-40% G- (Bacteroides)
- Proteobacteria 8% G- (E. coli; H.pylori)
- Actinobacteria 3% G+ (Bifidobacterium)

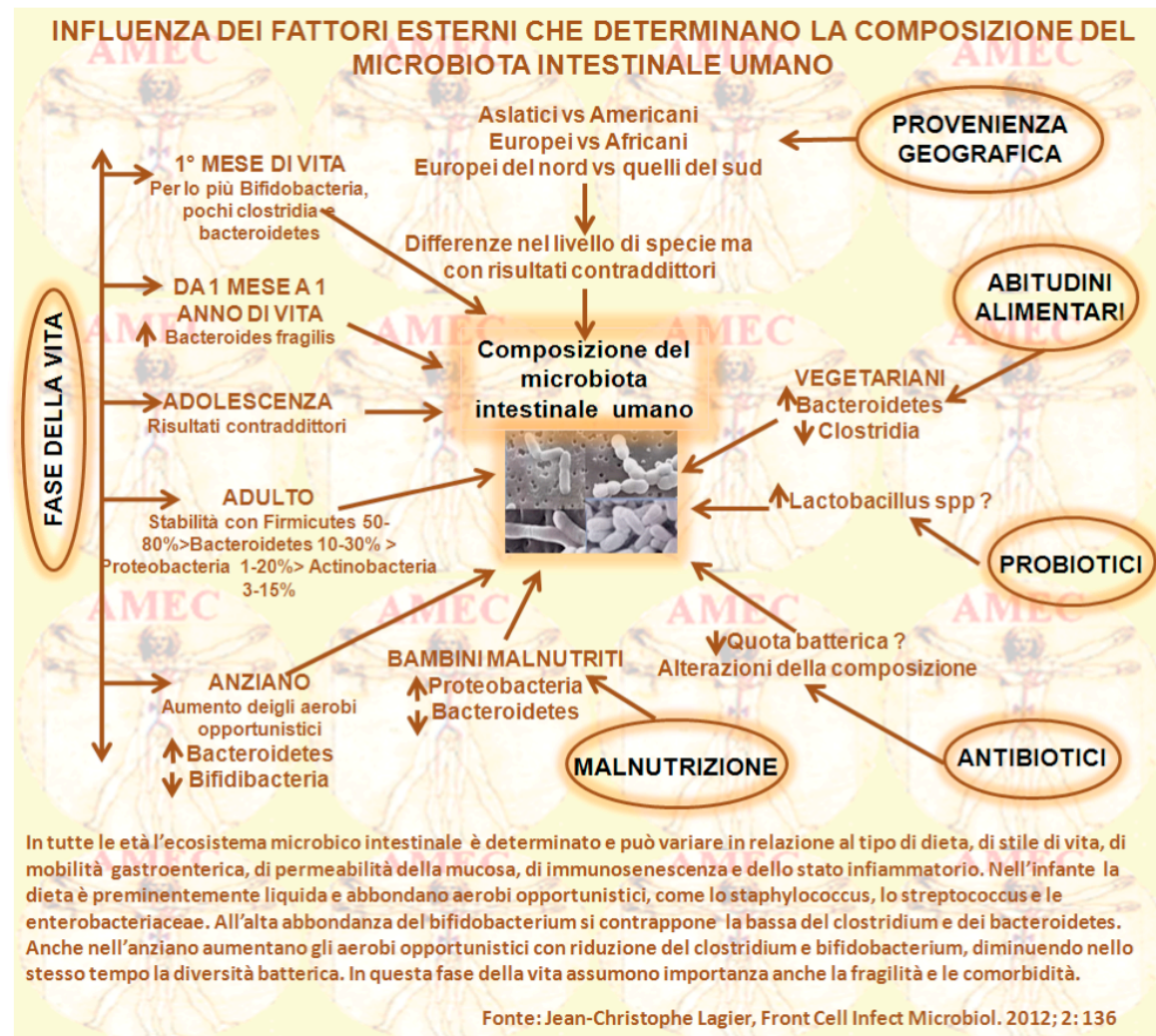
Microbiota: 95% batteri anaerobi + 5% batteri aerobi.

Tra i batteri anaerobi: Escherichia Coli, Enterococchi, Batterioidi, Bifidobatteri e Clostridi.

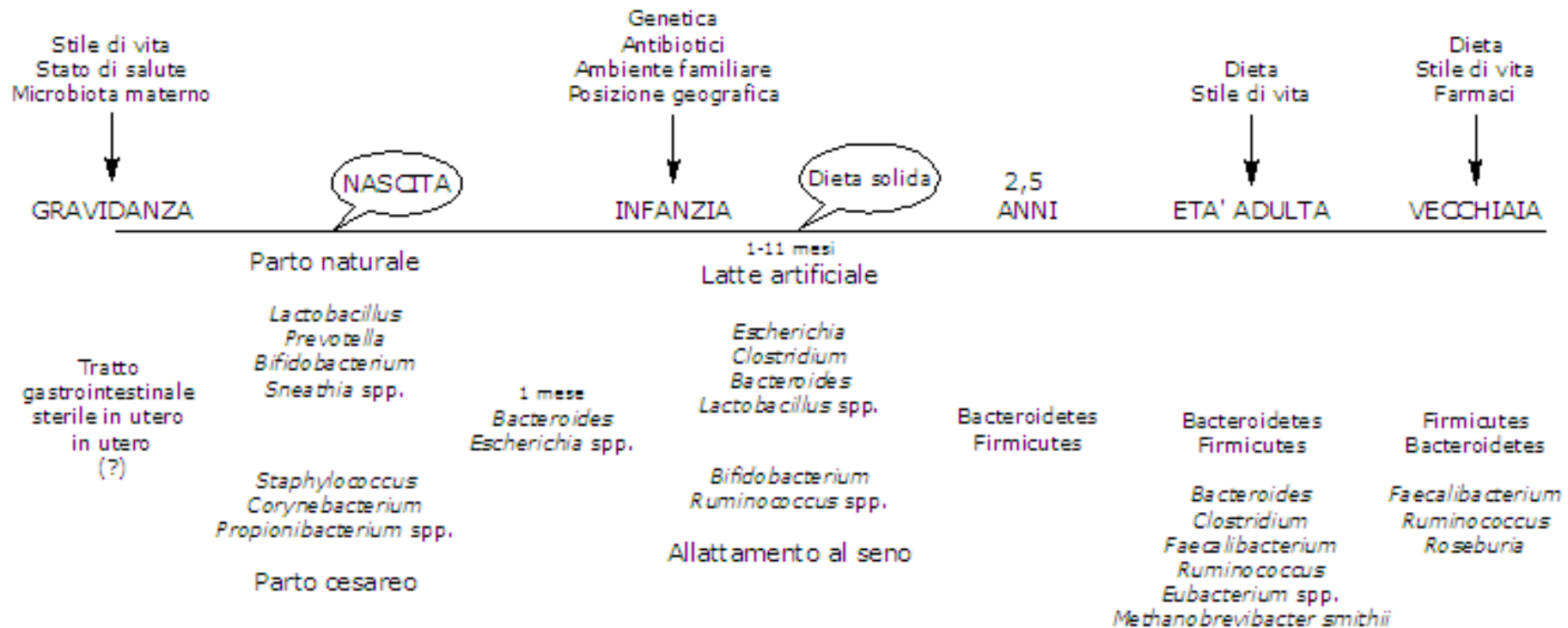
Batteri aerobi più comuni sono invece: Lactobacilli (anaerobi facoltativi), Proteus, lieviti, Stafilococchi (anaerobi facoltativi).



# Fattori che influenzano la composizione della microflora nel tratto intestinale



# Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

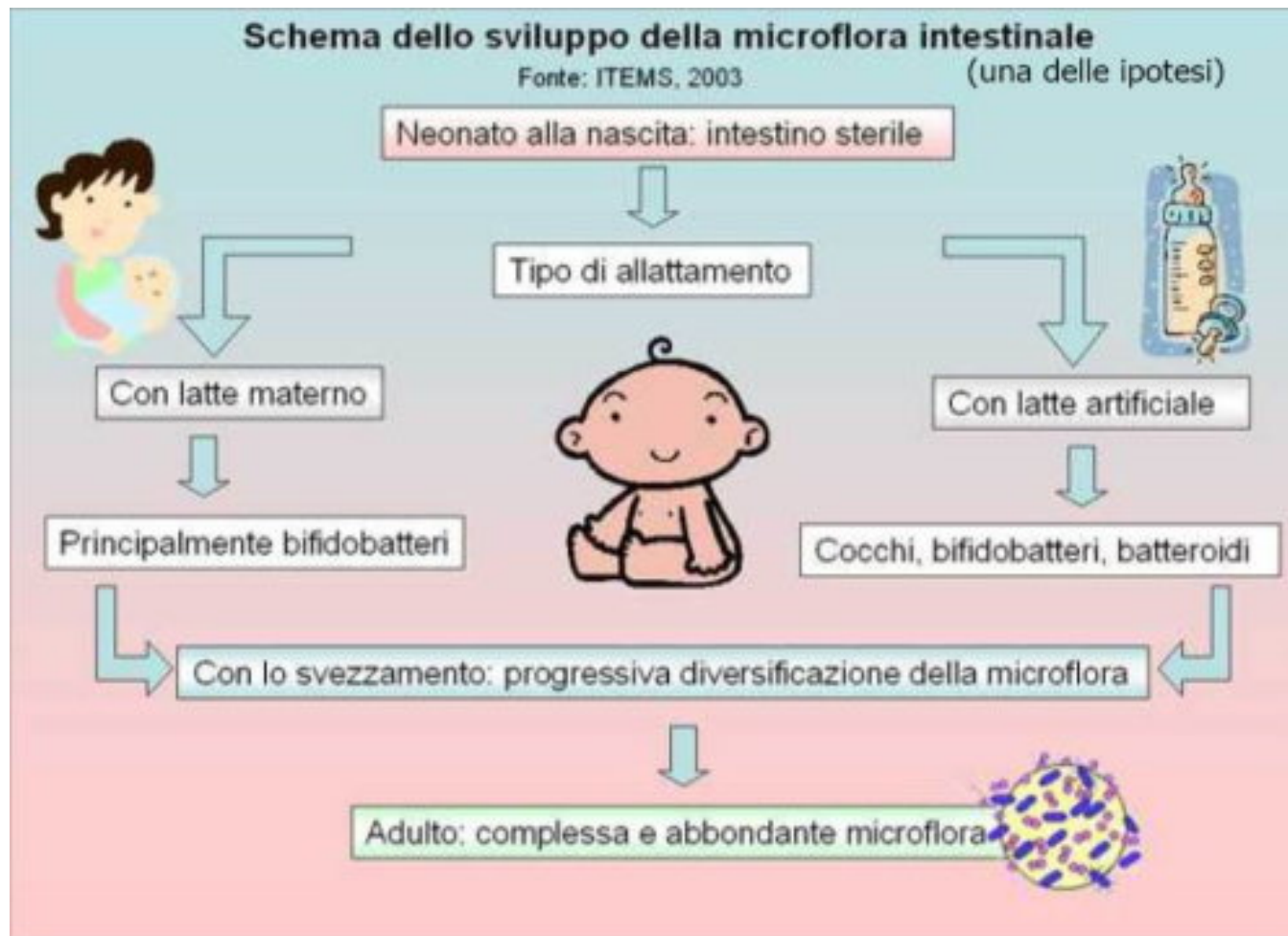


## Con l'età:

- Aumento di anaerobi facoltativi, con un progressivo cambiamento nel rapporto tra le specie *Bacteroidetes* e *Firmicutes*.
- Diminuzione in Bifidobatteri nei soggetti over 60 (nel periodo in cui il sistema immunitario inizia a perdere efficienza).

## Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

- Alla nascita, il colon del neonato è popolato da circa 100 specie microbiche.
- Parto naturale: Microbiota del neonato dominato da ceppi di origine vaginale
- Taglio cesareo: Microbiota del neonato dominato da ceppi di origine cutanea materna, con una prevalenza di ceppi di stafilococchi.



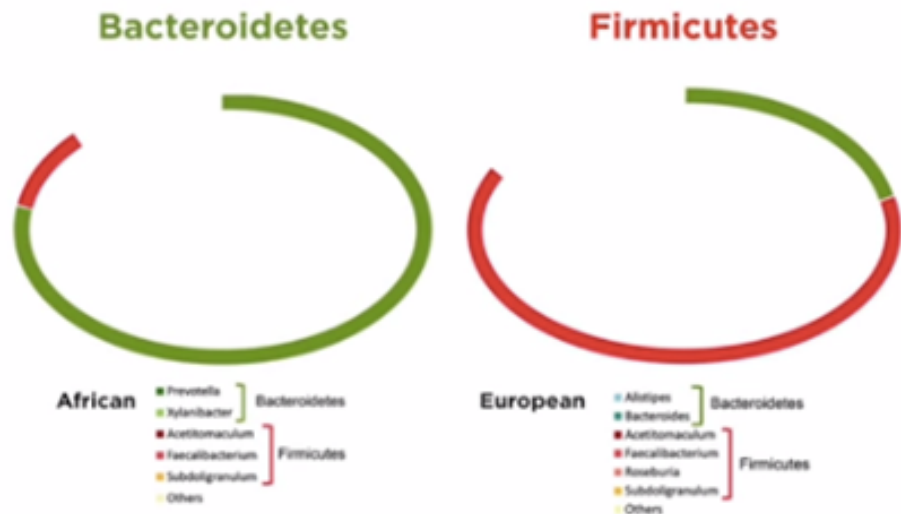
**Il latte materno favorisce la proliferazione dei bifidobatteri (ceppo dominante per la salute del bambino)**

**CON FORMULA O MISTO**  
Il bambino allattato con formula o in allattamento misto ha una **carenza di Bifidobatteri** ed un **aumento di Bacteroides ed Escherichia coli**.

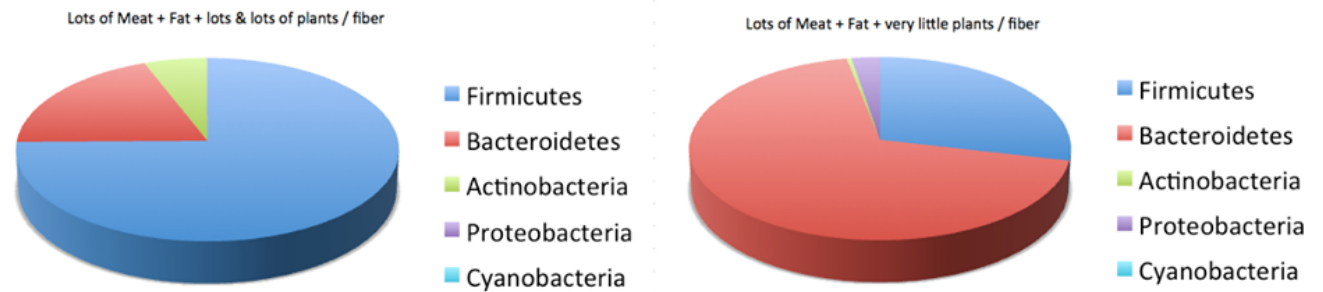
# Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

Negli adulti sani: 80% del microbiota fecale è costituito da tre phyla dominanti (*Bacteroidetes*, *Firmicutes* & *Actinobacteria*)

## Provenienza geografica



## Alimentazione

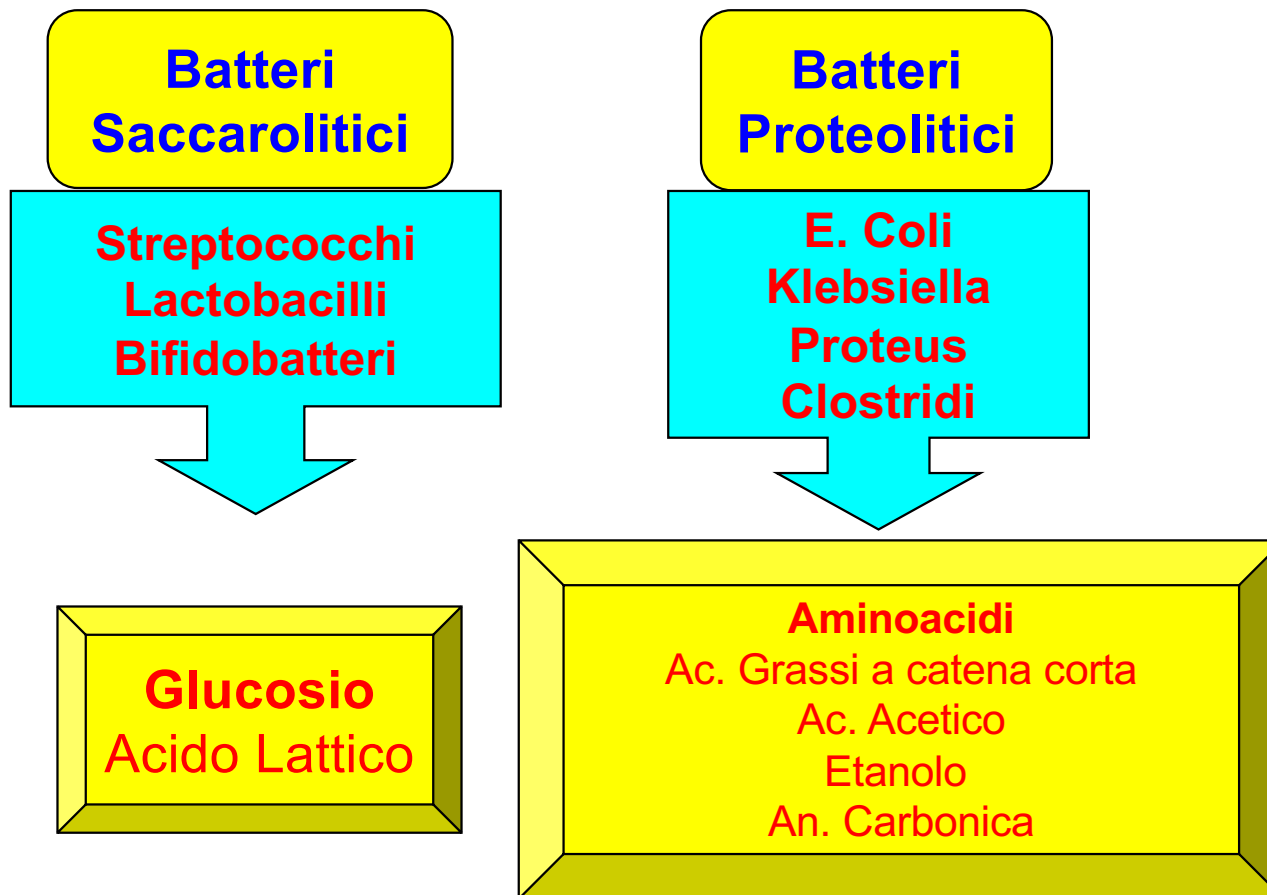


## Principali Pathway Metabolici nel Colon

Carboidrati e proteine sfuggite all'idrolisi digestiva che giungono al colon superando l'intestino tenue => **fonti di carbonio e di azoto disponibili per il microbiota**

I principali gruppi microbici intestinali ricavano energia dalla fermentazione di:

- carboidrati (metabolismo saccarolitico)
- proteine (metabolismo proteolitico)

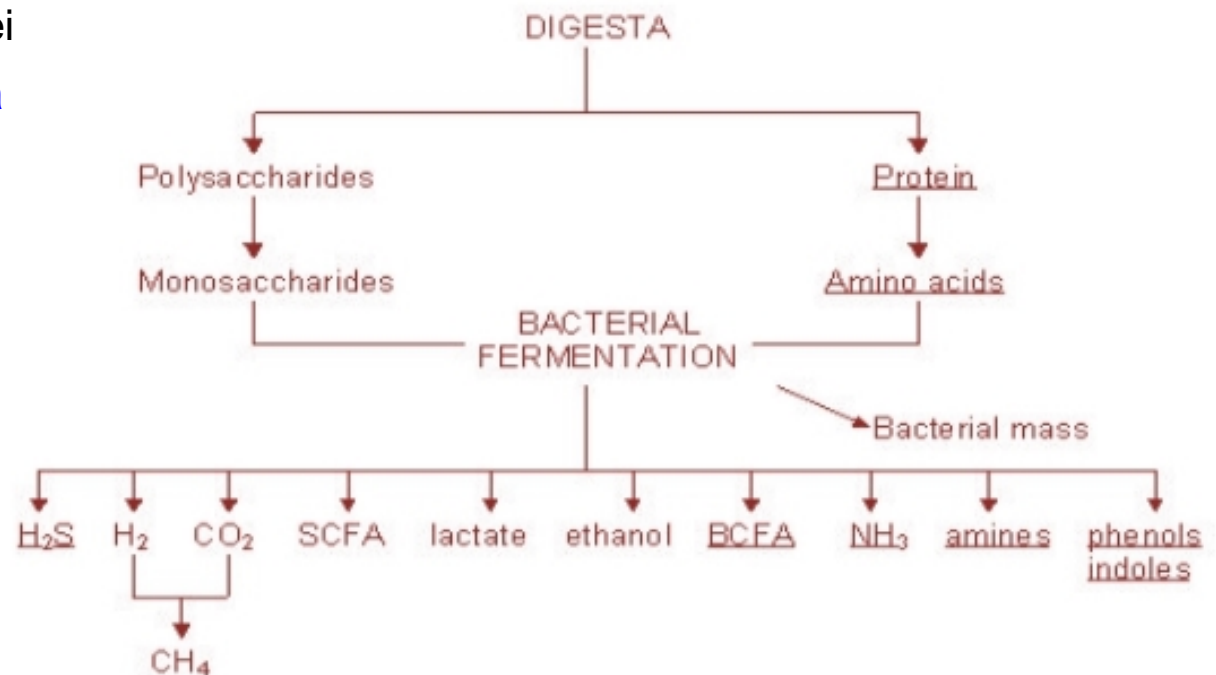


- 80% dei batteri “buoni” provocano la fermentazione (soprattutto **LATTOBACILLI** e **BIFIDOBATTERI**)
- 20% dei batteri provocano la proteolisi (in particolare E. coli, **BACTEROIDES**, **EUBACTERIA**, **CLOSTRIDIUM**).

# Fisiologia del colon regolata dai prodotti della fermentazione batterica

I principali prodotti della fermentazione dei carboidrati sono gli **acidi grassi a catena corta** (SCFA, Short Chain Fatty Acids) :

- **Acetato (60%)**
- **Propionato (20%)**
- **Butirrato (20%)**



- Acido lattico, prodotto in grandi quantità da bifidobatteri e batteri lattici, viene velocemente fermentato da altri batteri.
- Attraverso la produzione di SCFA si instaurano importanti interazioni di cross-feeding metabolico tra diverse specie del microbiota poiché molti prodotti della fermentazione dei carboidrati complessi (quali acetato, lattato, succinato e acidi grassi ramificati) sono riutilizzati dalla comunità microbica.

## Metabolismo Fermentativo vs Proteolitico

Proteasi prodotte dai gruppi microbici proteolitici degradano le proteine ad amminoacidi e peptidi semplici (fonte di azoto per l'intero microbiota).

**Clostridium**  
**Bacteroides**  
**Peptococcus**  
**Eubacterium**

principali batteri proteolitici a livello intestinale



- La secrezione di proteasi da parte di questi gruppi microbici avviene in risposta alla limitazione di nutrienti e ha luogo principalmente a livello del **colon discendente**.
- Nell'**intestino crasso**:  
[carboidrati fermentabili] ↓ => **metabolismo fermentativo** ↓ => proteolitico  
putrefattivo ↑ => progressivo aumento del pH

## Metabolismo Fermentativo vs Proteolitico

La fermentazione delle proteine porta alla formazione di SCFA, ma anche di numerosi metaboliti potenzialmente tossici quali:

- **Composti fenolici:** Indolo, p-cresolo e scatolo, sono cancerogeni
- **Ammine:** Mutagene e cancerogene
- **Ammoniaca:** Azione tossica a livello cerebrale
- **Idrogeno solforato** Induce proliferazione cellulare

- **Dieta ricca in carboidrati non glicemici (Fibre alimentari):**

**Favorisce Bifidobatteri e Lattobacilli,**

- **Dieta ricca di grassi e carne:**

**Favorisce batteri putrefattori => formazione di sostanze cancerogene**



# Prebióticos X Probióticos



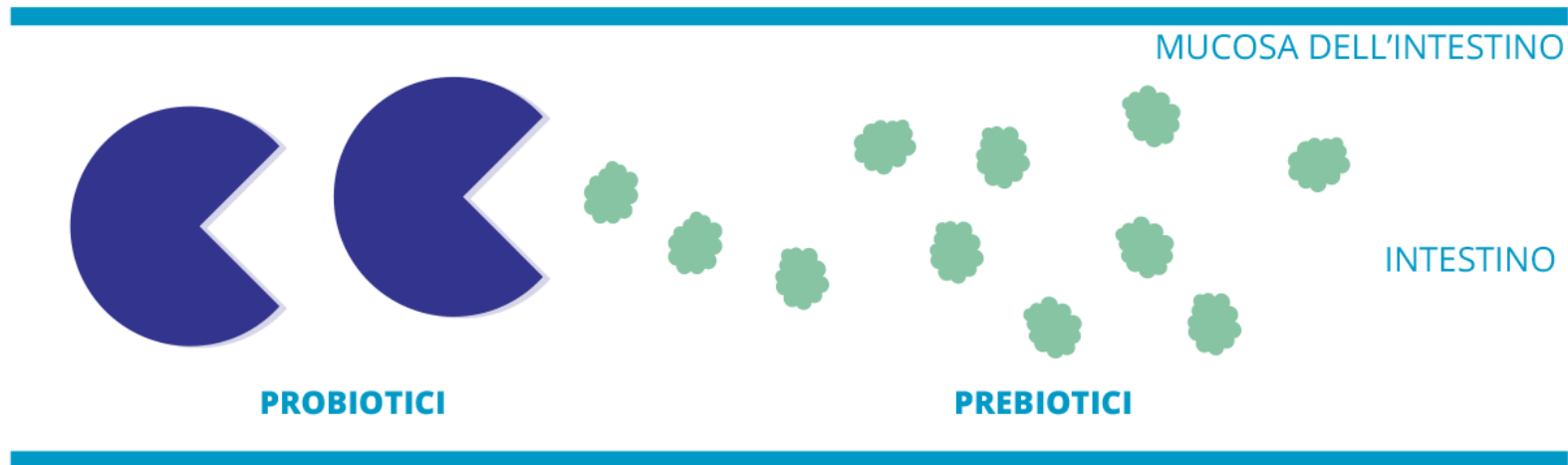
Prebióticos

Probióticos



Simbióticos

## Differenze tra Probiotici e Prebiotici



I PROBIOTICI sono “microrganismi vivi che - una volta ingeriti in quantità adeguate (e prestabilite) - si dimostrano in grado di esercitare funzioni benefiche per l'organismo.”  
(Ministero della Salute, 2001)

In genere sono specifici ceppi batterici o lieviti. Aiutano a mantenere sano l'intestino e svolgono altri benefici per tutto l'organismo.

I PREBIOTICI sono “sostanze non digeribili di origine alimentare che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico.”  
(Ministero della salute 2007)

Sono una fonte nutritiva per i probiotici.

**Linee guida probiotici. Indicazioni per alimenti e integratori contenenti microrganismi (batteri e/o lieviti) probiotici, tradizionalmente utilizzati per gli equilibri della flora intestinale**

## PROBIOTICI

**Indicazioni per l'uso negli alimenti e negli integratori alimentari di microrganismi probiotici (batteri e/o lieviti), tradizionalmente utilizzati per l'equilibrio della flora intestinale**

### **Caratteristiche dei microrganismi che possono essere utilizzati negli alimenti e negli integratori alimentari**

I microrganismi che possono essere impiegati negli alimenti e negli integratori alimentari devono soddisfare i seguenti requisiti:

- a) **essere usati tradizionalmente per integrare la microflora (microbiota) intestinale dell'uomo.**
- b) **essere considerati sicuri per l'impiego nell'essere umano.** A questo scopo, un utile riferimento è rappresentato dai criteri definiti dall'EFSA sullo status di "QPS" ("Presunzione Qualificata di Sicurezza"). In ogni caso, oltre agli eventuali ulteriori parametri che l'EFSA considererà opportuno introdurre, i microrganismi usati per la produzione di alimenti non devono essere portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmissibile
- c) **essere attivi a livello intestinale in quantità tale da moltiplicarsi nell'intestino** (vedi sezione "Quantità di microrganismi").

<http://tinyurl.com/probiotici>



### **1.5 Indicazioni d'uso**

*"Favorisce l'equilibrio della flora intestinale"*

### **1.3 Quantità di microrganismi**

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, la quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo di fermento lattico è di almeno  $10^9$  cellule vive per ceppo e per giorno. La porzione di prodotto raccomandata per il consumo giornaliero deve, quindi, contenere una quantità pari a  $10^9$  di cellule vive per almeno uno dei ceppi presenti nel prodotto. L'uso di quantità diverse può essere consentito solo se il rationale per tale scelta è supportato da adeguati studi scientifici.

La quantità di cellule vive presenti nel prodotto deve essere riportata in etichetta **per ogni ceppo** e deve essere garantita, alle modalità di conservazione suggerite, fino al termine della shelf-life, con una incertezza di 0,5 log.

Si precisa che i metodi d'analisi più adatti per quantificare le cellule batteriche vive possono essere diversi per ogni specie.

### **La dose giornaliera varia notevolmente da ceppo a ceppo.**

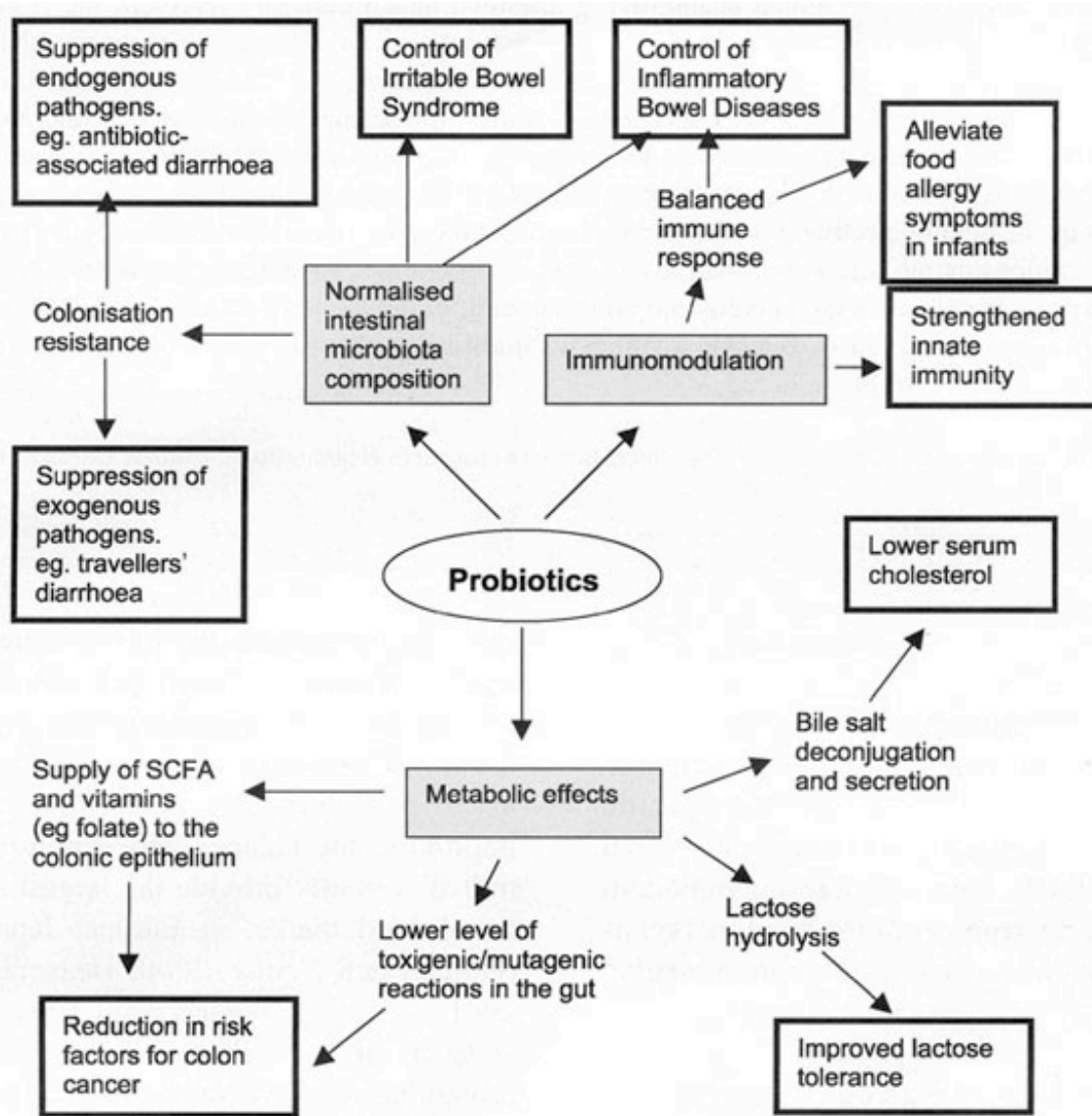
**L.rhamnosus GG:  $10^9$ - $10^{10}$  cellule/giorno**

**L.johnsonii LA1:  $10^{10}$  cellule/giorno**

**L.plantarum 299V  $5 \times 10^8$  cellule/giorno**

**L. reuteri SD2112 e B. infantis 35264 -  $1 \times 10^8$  cellule/giorno**

# Possibili influenze del Microbiota intestinale e dei Probiotici



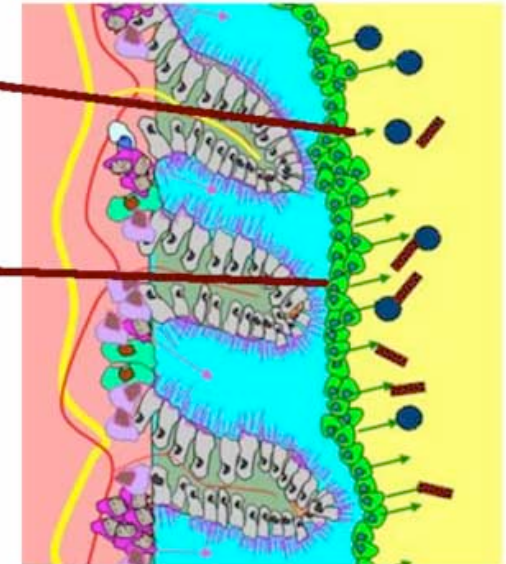
Proposed health benefits stemming from probiotic consumption.

## Probiotic Benefits

ACIDOPHILUS AND OTHER PROBIOTIC BACTERIA SECRETE: ANTIVIRAL ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL CHEMICALS.

PROBIOTICS FORM A PHYSICAL BARRIER TO HINDER INVASION OF BACTERIA AND YEASTS

PROBIOTICS LIKE ACIDOPHILUS CREATE AN ACIDIC MICROENVIRONMENT WHICH PROMOTES IRON AND OTHER MINERAL ABSORPTION.



# Normativa su Prebiotici

## PREBIOTICI

**Indicazioni per l'uso negli alimenti e negli integratori alimentari di prebiotici tradizionalmente utilizzati per l'equilibrio della flora intestinale**

### 2.1 Definizioni

Le presenti indicazioni fanno riferimento al documento FAO “tecnica Meeting Report: Prebiotics” (Roma, Settembre 2007), dove il termine “prebiotico” è definito come segue:

“A prebiotic is a non-viable food component that confers a health benefit on the host associated with modulation of the microbiota”

**(Un prebiotico è un costituente degli alimenti non vitale che conferisce un beneficio alla salute mediante una modulazione del microbiota)**

Costituenti alimentari impiegati come prebiotici devono soddisfare i seguenti requisiti:

- essere sicuri per l'uomo sulla base di un uso tradizionale, in modo che al loro impiego non risulti applicabile il Regolamento (CE) 258/97 sui novel food;
- essere presenti sulle quantità di assunzione giornaliera in quantità plausibili per svolgere un effetto “prebiotico” secondo le evidenze scientifiche disponibili.

### 2.2 Indicazione d'uso:

*“Favorisce l'equilibrio della flora intestinale”*

## Prebiotici

**INULINA**: lunghe catene di fruttosio (carciofi, aglio, cipolla, porri, banane)

**FRUTTO-OLIGOSACCARIDI FOS**: oligosaccaridi con fruttosio e glucosio (cicoria e topinambur)

**GALATTO-OLIGOSACCARIDI GOS**: oligosaccaridi con galattosio e glucosio (es. lattosio)

**LATTULOSIO**: galattosio + fruttosio

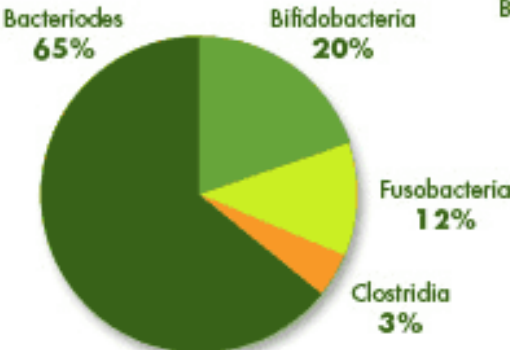
**ISOMALTO-OLIGOSACCARIDI**

**XILO-OLIGOSACCARIDI XOS**

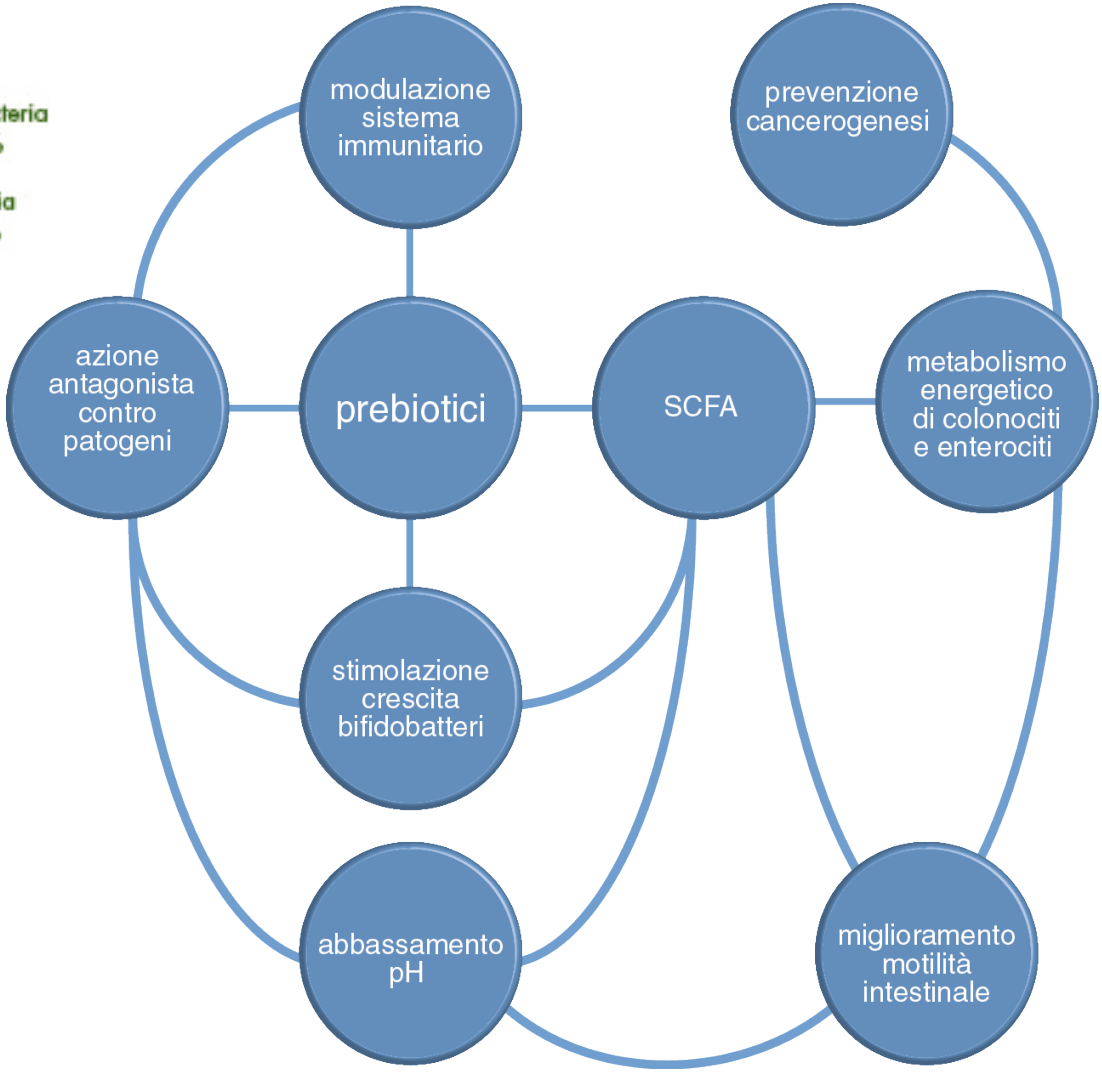
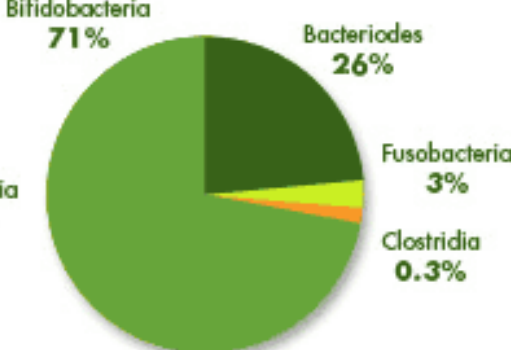


# Effetti dei Prebiotici

Proportion of healthy bacteria before eating 15g of prebiotic fibre.



Proportion of healthy bacteria after eating prebiotic fibre on a daily basis.<sup>2</sup>



## Simbiotici

Alimenti in cui sono simultaneamente e presenti microrganismi probiotici e substrati prebiotici

PROBIOTICI		PREBIOTICI		SINBIOTICI
Lactobacilli	<i>L. acidophilus</i>	FOS	Inulina Oligofruuttosio Neozucchero	Bifidobacteria + FOS
	<i>L. casei</i>			Lactobacilli +  Lattitolo
	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>			
	<i>L. reuteri</i>	GOS	Lattulosio	Bifidobacteria + GOS
	<i>L. brevis</i>		Lattitolo	
	<i>L. cellobiosus</i>			
	<i>L. curvatus</i>			
	<i>L. fermentum</i>			
	<i>L. plantarum</i>			
Gram-positive cocci	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>			
	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>			
	<i>Enterococcus faecium</i>			
	<i>S. diaacetylactis</i>			
	<i>S. intermedius</i>			
Bifidobacteria	<i>B. bifidum</i>			
	<i>B. adolescentis</i>			
	<i>B. animalis</i>			
	<i>B. infantis</i>			
	<i>B. longum</i>			
	<i>B. thermophilum</i>			

FOS: fruttooligosaccaridi. GOS: galattooligosaccaridi

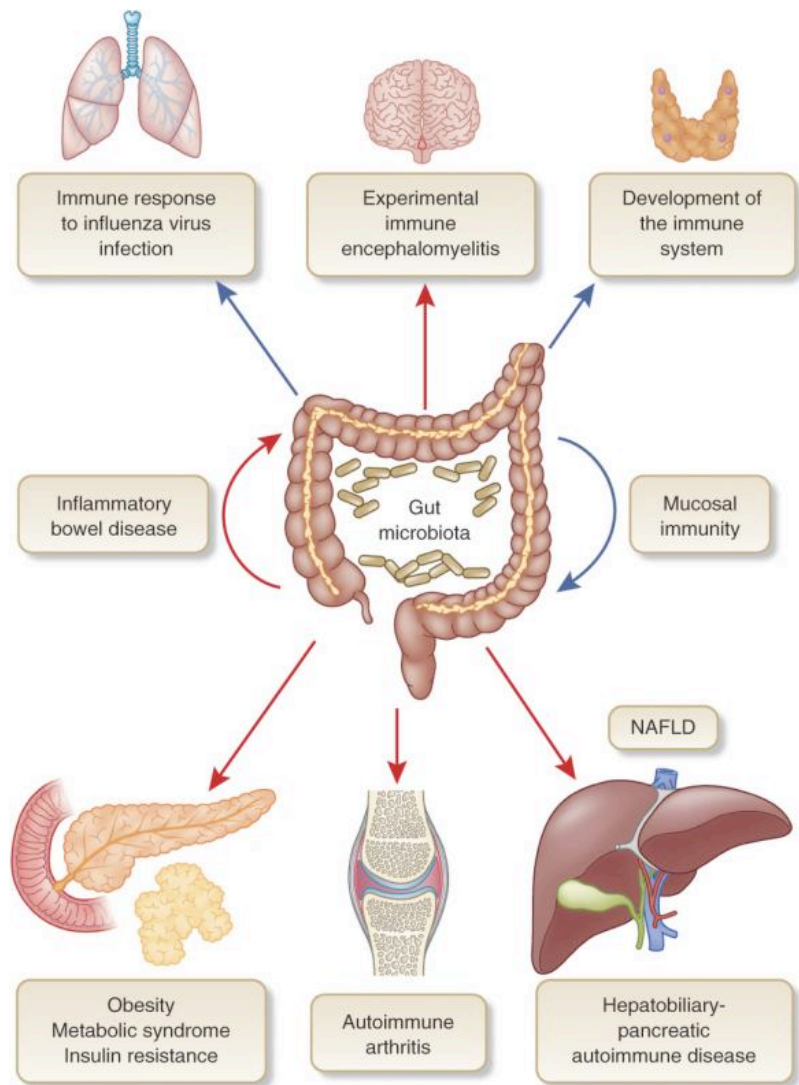


# LA DISBIOSI INTESTINALE (Alterazione dell'ecosistema)

- Condizione caratterizzata da uno squilibrio del microbiota intestinale.
- Porta ad insieme di disturbi funzionali gastroenterici e non solo.

CONDIZIONE DELL'EUBIOSI CONTRAPPOSTA ALLA DISBIOSI	
<b>EUBIOSI</b> come coesistenza tra microflora e ospite in una simbiosi favorevole a entrambi	Protezione della mucosa intestinale contro batteri patogeni e invasivi
	Effetto antagonista verso microrganismi nocivi
	Cooperazione alla maturazione e stimolazione del sistema immune dell'ospite
	Digestione dei nutrienti
	Sintesi di vitamine
	Sintesi di proteine
<b>DISBIOSI</b> Come squilibrio o interruzione, che possono portare alla patologia, di una comunità microbica simbiontica	Danno dell'epitelio intestinale. ispessimento della mucosa con riduzione dell'assorbimento dei nutrienti
	Produzione di metaboliti tossici
	Decomposizione e aumento di produzione di gas, come Idrogeno solforato, metano, anidride carbonica.
	Indebolimento del sistema immune
	Reazione del sistema immune con aumento delle necessità energetiche
	Accelerazione del turn over cellulare con aumento del dispendio energetico

# Microbiota & Malattie



Debbie Maizels

## Microbiota & Malattie

Intestinal microbiota-associated diseases, syndromes, or other aberrations, with summaries of multiple studies that support an association between the microbiota and the indicated aberration.

Aberration	Most relevant observations and potential correlation	References
Crohn's disease	Diversity decrease – reduced <i>F. prausnitzii</i>	Kaser et al. 2010 <sup>51</sup> ; Sokol et al. 2009 <sup>52</sup> ; Willing et al. 2010 <sup>53</sup>
Ulcerative colitis	Diversity decrease – reduced <i>A. muciniphila</i>	Png et al. 2010 <sup>54</sup> ; Kaser et al. 2010 <sup>51</sup> ; Lepage et al. 2011 <sup>55</sup>
Irritable bowel syndrome	Global signatures – increased <i>Dorea</i> and <i>Ruminococcus</i>	Salonen et al. 2010 <sup>36</sup> ; Saulnier et al. 2011 <sup>56</sup> ; Rajilić-Stojanović et al. 2011 <sup>13</sup>
<i>Clostridium difficile</i> infection	Strong diversity decrease – presence of <i>C. difficile</i>	Grehan et al. 2010 <sup>57</sup> ; Khoruts et al. 2010 <sup>58</sup>
Colorectal cancer	Variation in <i>Bacteroides</i> spp. – increased fusobacteria	Sobhani et al. 2011 <sup>59</sup> ; Wang et al. 2012 <sup>60</sup> ; Marchesi et al. 2011 <sup>61</sup>
Allergy/atopy	Altered diversity – specific signatures	Stsepetova et al. 2007 <sup>62</sup> ; Bisgaard et al. 2011 <sup>63</sup> ; Storrø et al. 2011 <sup>64</sup>
Celiac disease	Altered composition, notably in small intestine	Nital et al. 2012 <sup>65</sup> ; Di Cagno et al. 2011 <sup>66</sup> ; Kalliomäki et al. 2012 <sup>67</sup>
Type 1 diabetes	Signature differences	Vaarela 2011 <sup>68</sup> ; Giongo et al. 2011 <sup>69</sup> ; Brown et al. 2011 <sup>70</sup>
Type 2 diabetes	Signature differences	Larsen et al. 2010 <sup>71</sup> ; Wu et al. 2010 <sup>72</sup> ; Kootte et al. 2012 <sup>73</sup>
Obesity	Specific bacterial ratios ( <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> )	Ley et al. 2006 <sup>74</sup> ; Turnbaugh et al. 2009 <sup>10</sup> ; Musso et al. 2011 <sup>75</sup>

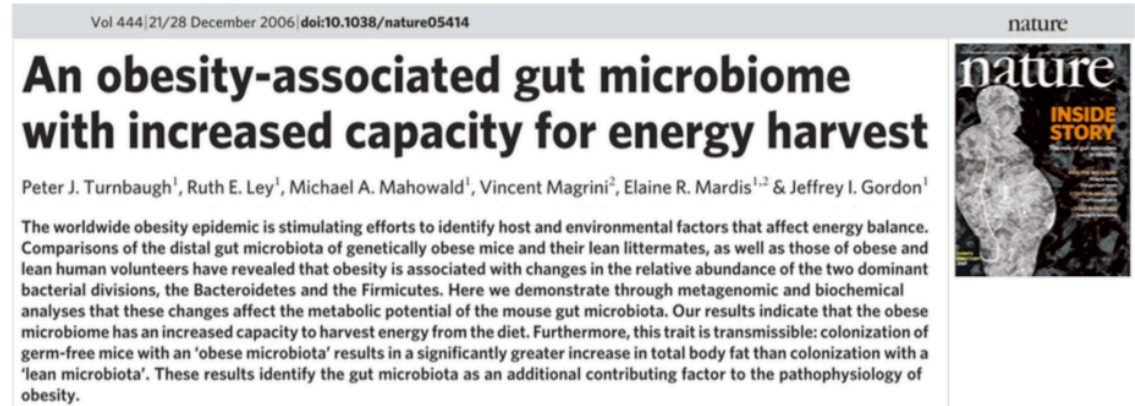
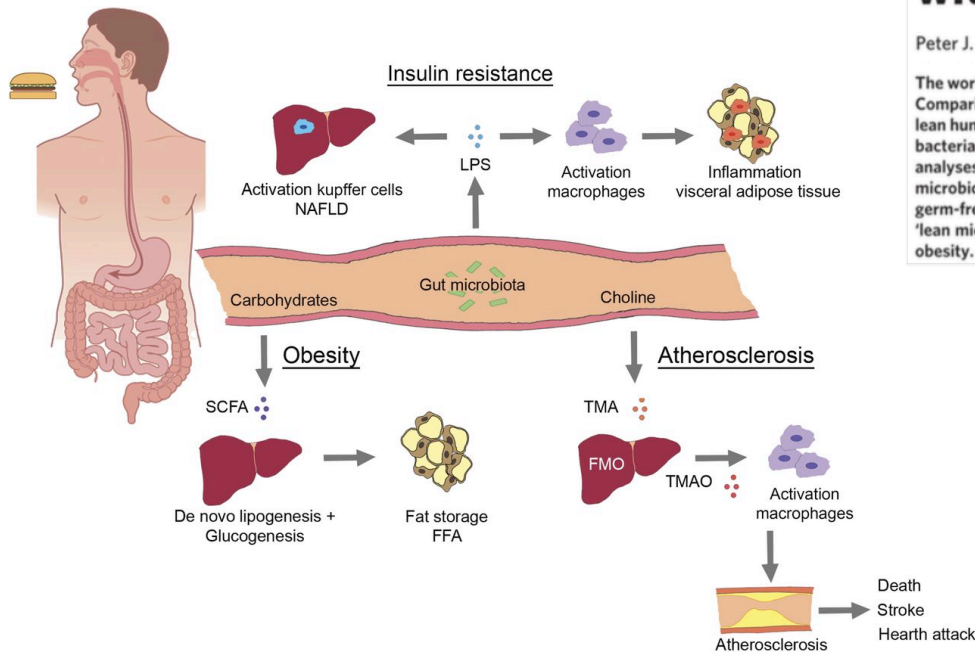
Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation  
 Willem M de Vos, Elisabeth AJ de Vos  
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x> S45-S56 First published online: 1 August 2012

## Microbiota & Malattie

Indications for associations between the microbiota and health aberrations, provided as an alphabetical listing of the aberrations suggested to be associated with the intestinal microbiota, along with support for such an association.

Disease or aberration	Type of support	Reference
Alzheimer's disease	Microbiota in a mouse model of Alzheimer's disease	Karri et al. 2010 <sup>103</sup>
Atherosclerosis	Analysis of plaques in humans	Koren et al. 2011 <sup>104</sup>
Autistic spectrum disorders	Analysis of mucosa in children with autism spectrum disorders	Williams et al. 2011 <sup>105</sup>
Chronic fatigue syndrome	Cultured microbiota in patients with chronic fatigue syndrome	Sheedy et al. 2009 <sup>106</sup>
Colic babies	Longitudinal analysis of colic babies cohort	de Weerth et al. 2012 unpublished data
Cardiovascular disease	Cardiovascular-diseased mice and microbial metabolism	Wang et al. 2011 <sup>48</sup>
Depression and anxiety	Probiotic intervention in stressed mice	Bravo et al. 2011 <sup>34</sup>
Frailty	Analysis of elderly and high frailty scores	van Tongeren et al. 2005 <sup>107</sup>
Graft-vs-host disease	Review of human data on graft-vs-host disease	Murphy et al. 2011 <sup>108</sup>
Multiple sclerosis	Involvement of microbiota in mice with multiple sclerosis	Berer et al. 2011 <sup>109</sup>
Nonalcoholic fatty liver disease	Effect of choline depletion in humans	Spencer et al. 2011 <sup>101</sup>
Parkinson's disease	Role of enteric nervous system and review of Parkinson's disease development	Braak et al. 2003 <sup>110</sup>
Rheumatoid arthritis	Microbiota as predisposing factor in rheumatoid arthritis	Scher and Abramson 2011 <sup>111</sup>
Retrovirus infection	Mouse retrovirus infection relies on microbiota	Kane et al. 2011 <sup>112</sup>
Poliovirus infection	Mouse microbiota promotes poliovirus infection	Kuss et al. 2011 <sup>113</sup>

# Microbiota e malattie cardiovascolari



- Microbiota dei topi obesi = elevato rapporto Firmicutes/Bacteroidetes
- Metagenoma dei topi obesi è più ricco in geni che codificano per il trasporto e la metabolizzazione dei carboidrati non digeribili della dieta

**Microbiota intestinale associato all'obesità ha una maggiore capacità di recuperare energia dalla dieta**

**Trasmissibilità del fenotipo obeso: colonizzazione dei topi germ-free con flora batterica di derivazione obesa => aumento del grasso totale pari al 60% in più rispetto a topi colonizzati con la flora batterica di un topo normopeso.**

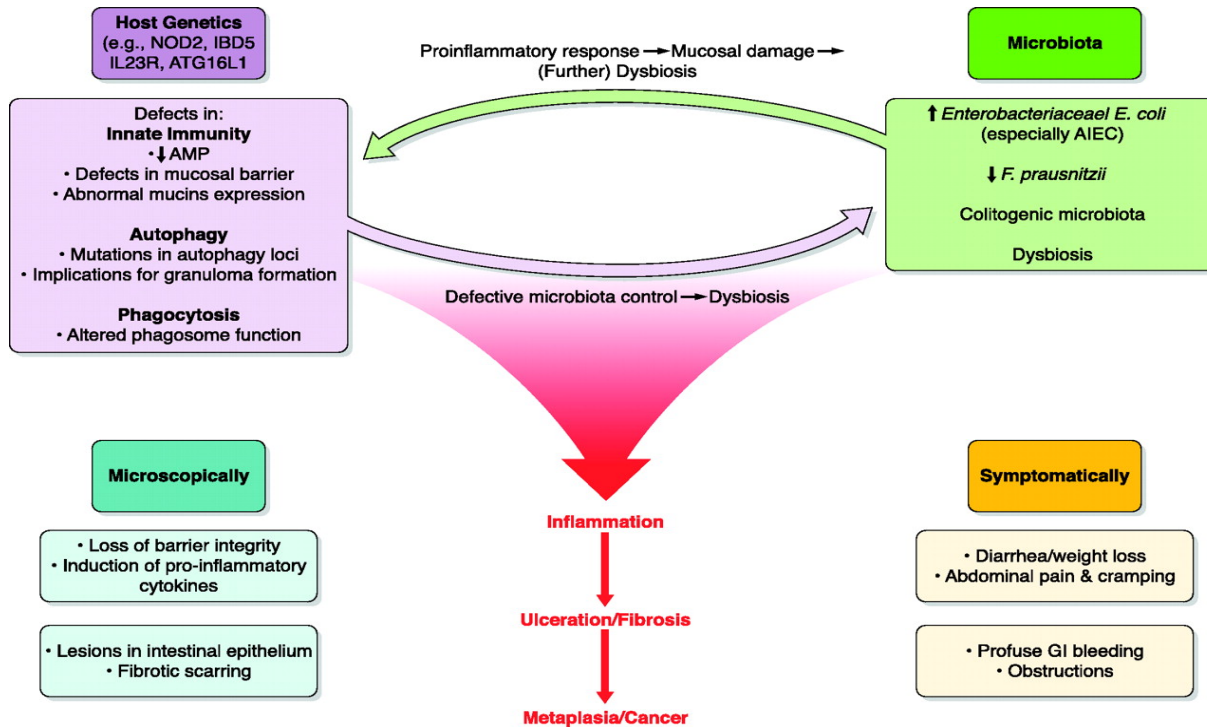
## Evidenze microbiota intestinale ↔ allergie

- ✓ **Bambini allergici hanno livelli più alti di batteri di tipo Clostridium e più bassi del tipo Bifidobacterium.**
- ✓ **Colonizzazione precoce con batteri potenzialmente causa di infezioni (patogeni) come Clostridium difficile e Staphylococcus aureus avviene in misura maggiore nei bambini che svilupperanno allergia, mentre Lattobacilli e Bifidobatteri sono più abbondanti nella flora intestinale dei bambini che si manterranno “sani”.**
- ✓ **E' stata quindi ipotizzata l'importanza di somministrare, ai soggetti a rischio di allergie, prodotti a base di probiotici con frequenza quotidiana e per lunghi periodi di tempo, con lo scopo di regolare il sistema immunitario per prevenire le reazioni allergiche.**
- ✓ **Quali sono le caratteristiche dei probiotici che possono contribuire a questa regolazione?**
  - **Inibire la colonizzazione dell'intestino da parte di microrganismi dannosi, grazie alla produzione di sostanze dirette contro di essi e/o mediante competizione per l'occupazione della mucosa;**
  - **Ripristinare la capacità della mucosa dell'intestino di limitare il passaggio di elementi estranei all'interno dell'organismo;**
  - **Contribuire al ripristino del microbiota corretto;**
  - **Ridurre il contatto fra organismo e antigeni, grazie alla loro capacità di modificarli;**
  - **Regolare la produzione di citochine, orientando lo sviluppo del sistema immunitario. In particolare, l'effetto di prevenzione delle allergie dei probiotici è attribuibile a:**

- ❖ **modulazione del sistema immunitario con variazione del rapporto fra i diversi tipi di linfociti T helper;**
- ❖ **secrezione di citochine di tipo 1 prodotte dai linfociti T<sub>helper</sub>: IL-10, IL-12, TGF-β;**
- ❖ **riduzione della produzione di anticorpi IgE;**
- ❖ **sviluppo di cellule immunitarie localizzate nei tessuti (denominate dendritiche) che favoriscono l'istaurarsi della tolleranza immunitaria e per questo sono chiamate tollerogeniche;**
- ❖ **attivazione di linfociti Natural Killer;**
- ❖ **stimolazione dei recettori Toll-like;**
- ❖ **produzione di IgA secretorie.**

**Microbiota & Allergie**

# Ruolo del Microbiota nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche (IBD)



Inna Sekirov et al. *Physiol Rev* 2010;90:859-904

- Cause delle [malattie infiammatorie croniche dell'intestino](#), [Morbo di Crohn](#) e [retto colite ulcerosa](#), non sono tuttora definite
- Il fatto di essere localizzate all'intestino e di svilupparsi attraverso meccanismi di infiammazione che sono dovuti ad alterazioni delle funzioni del [sistema immunitario](#) => **rapporto fra microbiota e organismo?**
- Nelle persone con MICI => **reattività anomala dei linfociti T nei confronti di elementi del microbiota.**
- Nei soggetti con Morbo di Crohn e RCU sono **alterati geni in qualche modo correlati con le funzioni di riconoscimento, analisi ed eliminazione dei batteri.**
- **Modificazioni in questi geni sono presenti anche in individui affetti da altre malattie autoimmunitarie, che nulla hanno a che fare con l'intestino.**
- Prodotti a base di probiotici fanno parte di molti protocolli di cura delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino e in alcuni casi è stato sperimentato il trapianto di contenuto intestinale da individui sani a soggetti affetti da queste malattie.
- La procedura si chiama, in inglese **"Fecal Microbiota Transplantation" (FMT)**, vale a dire trapianto del microbiota fecale.

25 GIUGNO 2013

## Università Cattolica. Primo trapianto di microbiota intestinale nel Lazio

Un gruppo di ricerca dell'Università Cattolica-Policlinico A. Gemelli di Roma ha eseguito con successo il **primo trapianto di microbiota (flora batterica intestinale)** da un soggetto sano a un paziente con una forma incurabile di diarrea perché resistente agli antibiotici. Il trapianto, primo nel Lazio, secondo in Italia, segna l'avvio di un nuovo importante progetto di ricerca che prevede l'utilizzo di flora batterica sana come nuova frontiera terapeutica contro varie malattie tra cui anche obesità e diabete.

<https://youtu.be/tvgWy2OWkZw>





## **Trapianto microbiota fecale: se da donatore magro migliora sensibilità all'insulina**

**Studio pilota:** FMT da donatore magro nei maschi obesi con sindrome metabolica => miglioramento del metabolismo del glucosio e all'alterazione della composizione del microbiota intestinale.

**Nuovo studio:** l'effetto a breve e a lungo termine del FMT sulla composizione del microbiota intestinale e in relazione alla resistenza all'insulina, in un gruppo più ampio composto da 38 pazienti obesi sempre affetti da sindrome metabolica.

**Il trapianto del microbiota fecale (FMT – Fecal Microbiota Transplant) da un donatore magro migliorerebbe, per un certo periodo di tempo (circa 4 mesi), la sensibilità all'insulina in pazienti obesi con sindrome metabolica.**

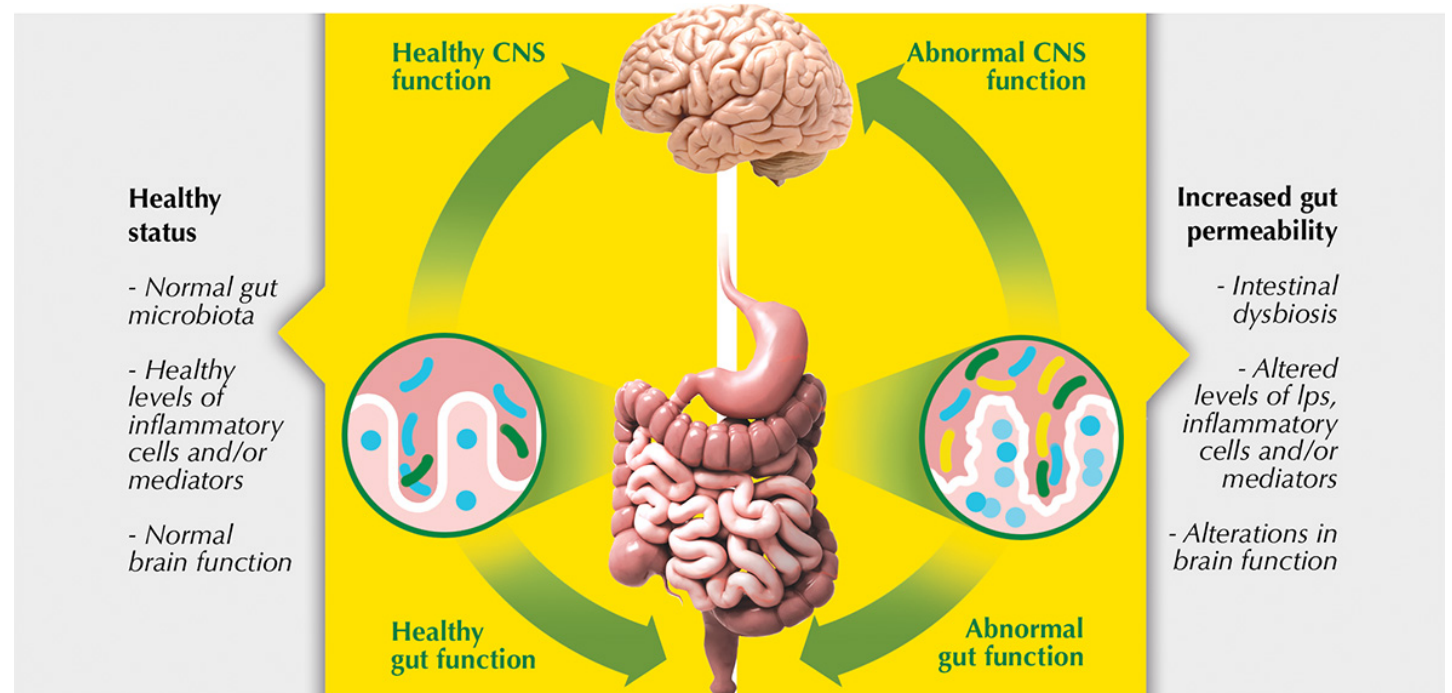
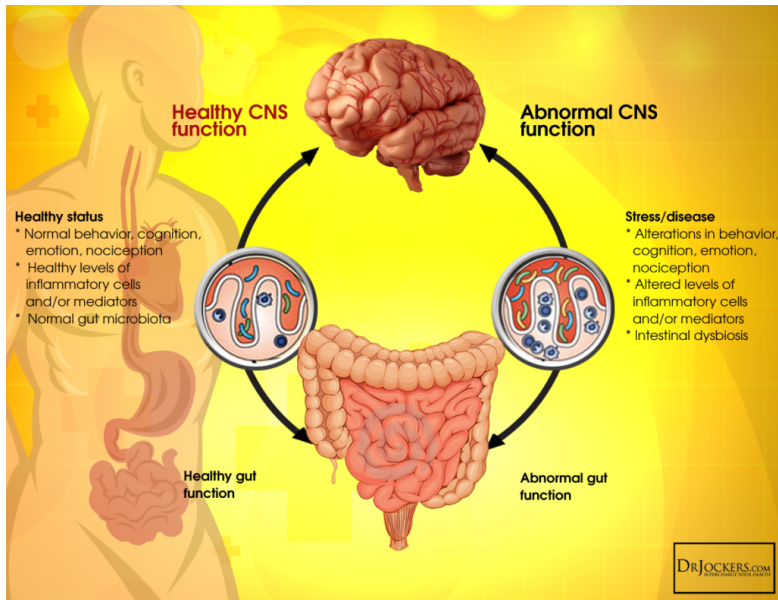
**il microbiota intestinale sembrerebbe svolgere un ruolo minore, ma significativo, nel metabolismo del glucosio**

Resistenza all'insulina => maggior rilascio di INSULINA al fine di contrastare la bassa concentrazione di trasportatori GLUT-4.

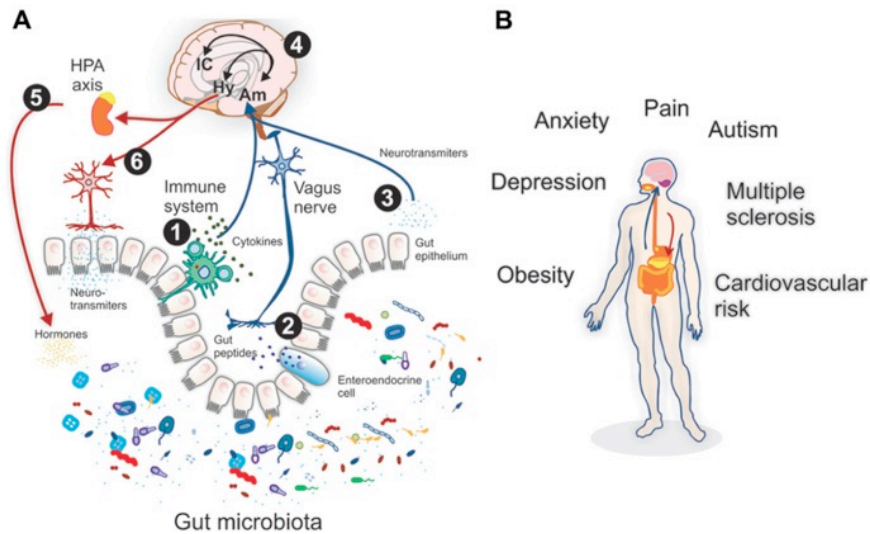
Chi possiede un certo grado di resistenza rilascia più insulina in risposta ad un uguale livello glicemico di chi avrà una maggiore sensibilità.

La resistenza all'insulina comporta:

- maggiore ossidazione dei grassi a scopo energetico
- mantenimento di una certa "stabilità glicemica" (non si avranno "crolli" da crisi ipoglicemiche)
- preservazione glicogeno muscolare
- migliore conservazione della massa muscolare (l'altalenanza dei livelli glicemici ed insulinici, in deficit calorico, porta ad una maggiore ossidazione delle proteine al fine di stabilizzare la glicemia)



# Microbiota & Sistema Nervoso Centrale

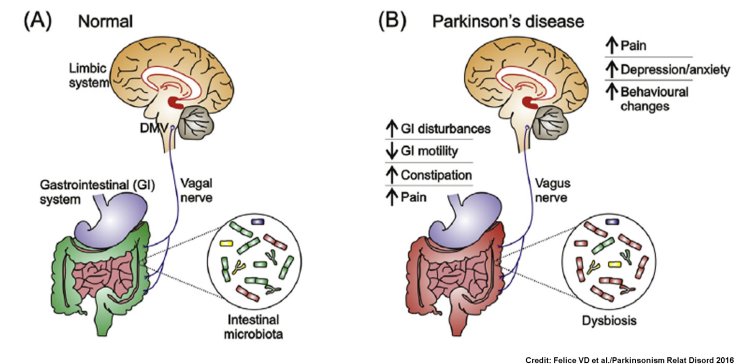


- L'interazione tra il **sistema enterico nervoso (ENS)** e il **sistema nervoso centrale (SNC)** aiuta a regolare molti processi:
  - la motilità intestinale
  - flusso di sangue
  - bile
  - secrezione acida dello stomaco
  - produzione di enzimi digestivi
- **ENS possiede legami di comunicazione con:**
  - il **sistema limbico** (=> stress psicologico ed emotivo può facilmente mettere in pericolo la salute e funzione intestinale).
  - **Muscoli scheletrici**, in particolare quelle intorno all'addome (una corretta programmazione di movimento e abitudini di esercizio sani sono molto importanti per la normale funzione intestinale).

- **ENS e SNC collaborano** nel contribuire a soddisfare le esigenze fisiologiche del corpo. L'ENS offre anche un mezzo significativo attraverso il quale il microbiota GI comunica con il SNC.
- **DISBIOSI => l'infiammazione intestinale => "sindrome di Leaky-gut" o iperpermeabilità intestinale.**
- Una volta che la parete intestinale diventa troppo permeabile, microbi, tossine e particelle di cibo non digerito fuoriescono dall'intestino può sovrastimolare il sistema immunitario ed esaurire le ghiandole surrenali e il fegato tanto che questi organi devono rispondere alla marea di antigeni entrati nel flusso sanguigno, nella circolazione linfatica, e nelle matrici extracellulari
- Una volta che ha sviluppata la **sindrome di Leaky-gut, citochine pro-infiammatorie a livello intestinale possono essere trasportate al cervello dopo aver superato la barriera emato-encefalica e richiamare l'infiammazione delle cellule gliali nel cervello** =>> malattie degenerative croniche e / o alle condizioni autoimmuni.

- ✓ Lo studio “Gut microbes promote motor deficits in a mouse model of Parkinson’s disease” pubblicato sulla rivista Cell supporta la possibile esistenza di un collegamento **microbiota intestinale - malattia di Parkinson**.
- ✓ Questi risultati suggeriscono un’influenza negativa diretta da parte del microbioma intestinale nell’esacerbare i sintomi, con la creazione di un ambiente favorevole all’accumulo di proteine deformi, e che le terapie probiotiche o prebiotiche possono potenzialmente alleviare i sintomi della malattia.
- ✓ Differenze significative tra il microbiota parkinsoniano e quello sano
- ✓ **Influenza sulla barriera intestinale ed il processo neurodegenerativo?**
- ✓ Riscontrate differenze importanti tra i pazienti ed i controlli sani. In base ai soli dati quantitativi relativi alla presenza di sei diversi gruppi batterici (taxon) è stato possibile distinguere correttamente l’84% dei pazienti parkinsoniani dai controlli sani.
- ✓ I pazienti parkinsoniani si distinguevano anche per una minore quantità di virus.
- ✓ Il microbioma dei pazienti parkinsoniani presentava:
  - ❖ **Aumento dei batteri della specie Akkermansia muciniphila** (degrada la mucina) => **alterazione della barriera intestinale ???**
  - ❖ **Riduzione dei batteri Prevotella ed Eubacteria** (producono SCFA).

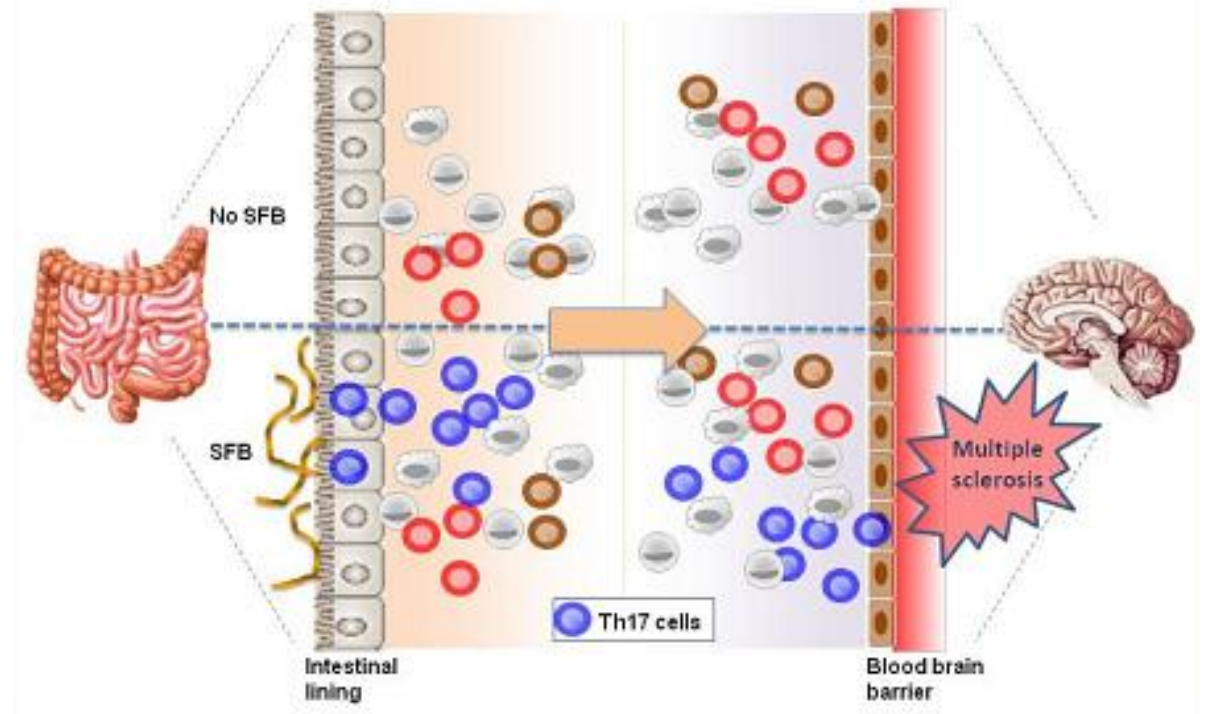
Alcuni ritengono che questi acidi grassi possano essere coinvolti nel processo neurodegenerativo che vede coinvolta la alfa-sinucleina. Dato che una dieta ricca di fibre fa aumentare gli SCFA, prossimo effetto di una dieta di questo tipo sul processo neurodegenerativo?



## Microbioma intestinale & Parkinson

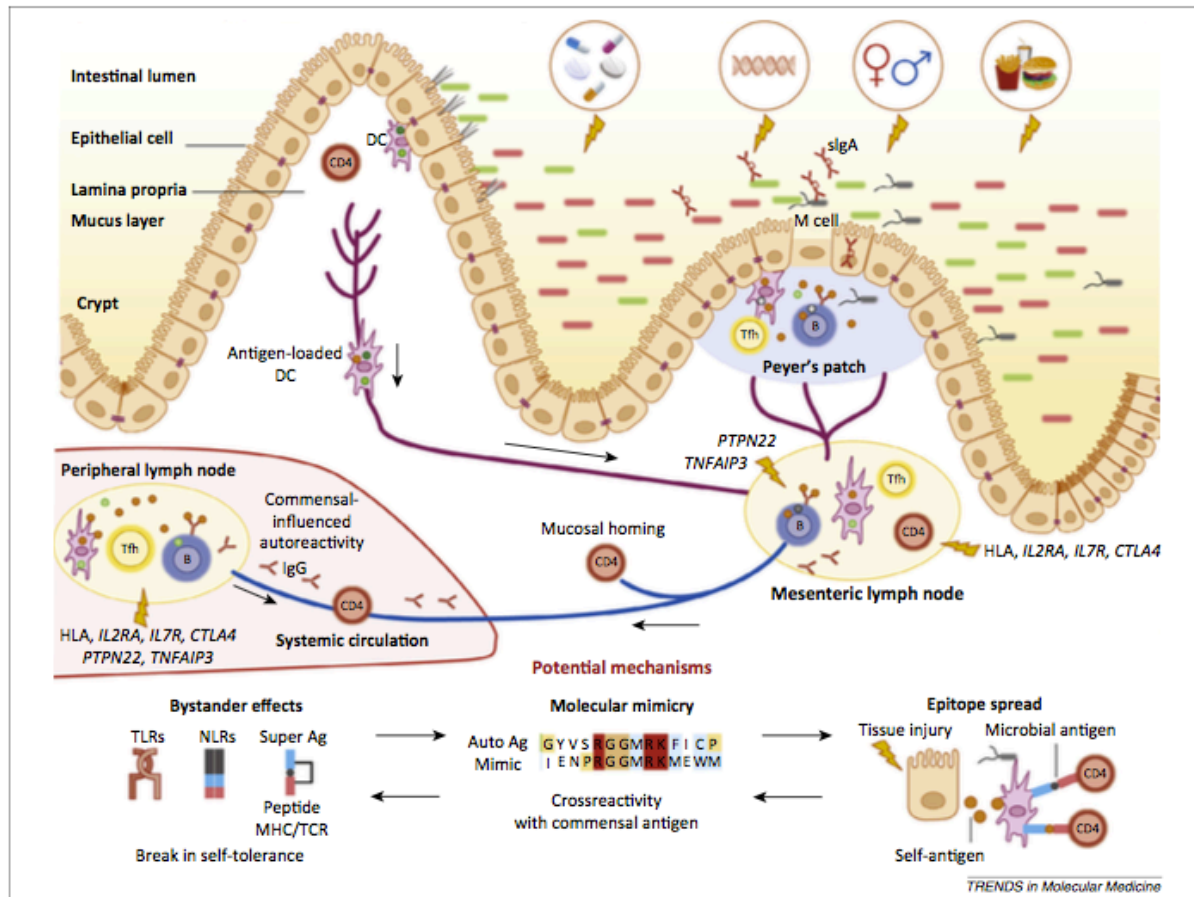
## Scoperta al San Raffaele, con il sostegno di AISM/FISM, una correlazione tra l'alterazione della flora batterica intestinale, l'attivazione del sistema immunitario e l'attività di malattia nelle persone con sclerosi multipla recidivante-remittente

- Analizzati i tessuti dell'intestino di 19 persone con **sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR)** e di 18 individui sani. Il primo gruppo, a distanza di due anni dalla raccolta dei campioni, è stato ulteriormente diviso in due sottogruppi: pazienti con la malattia in fase attiva e pazienti in fase di remissione (nella SM-RR, tipicamente, le due fasi si alternano con tempi e ritmi eterogenei).
- **Gli scienziati hanno potuto analizzare le popolazioni di batteri e di cellule del sistema immunitario presenti a livello intestinale e metterle in relazione con lo stato di attività della malattia.**



- **Nei tessuti intestinali** dei pazienti con la **malattia in fase attiva** era presente **una quantità aumentata di linfociti T<sub>H</sub>17**.
- **L'analisi del microbiota intestinale ha evidenziato** che nelle persone con malattia attiva erano presenti **due anomalie**:
  - ✓ **una quantità ridotta di *Prevotella***, batterio che riduce il differenziamento dei linfociti in cellule T<sub>H</sub>17 e, al contrario,
  - ✓ **aumento della presenza di due ceppi di *Streptococco* (*S. oralis* and *S. mitis*)**, che solitamente risiedono nella cavità orale e che hanno notevoli capacità infiammatorie.

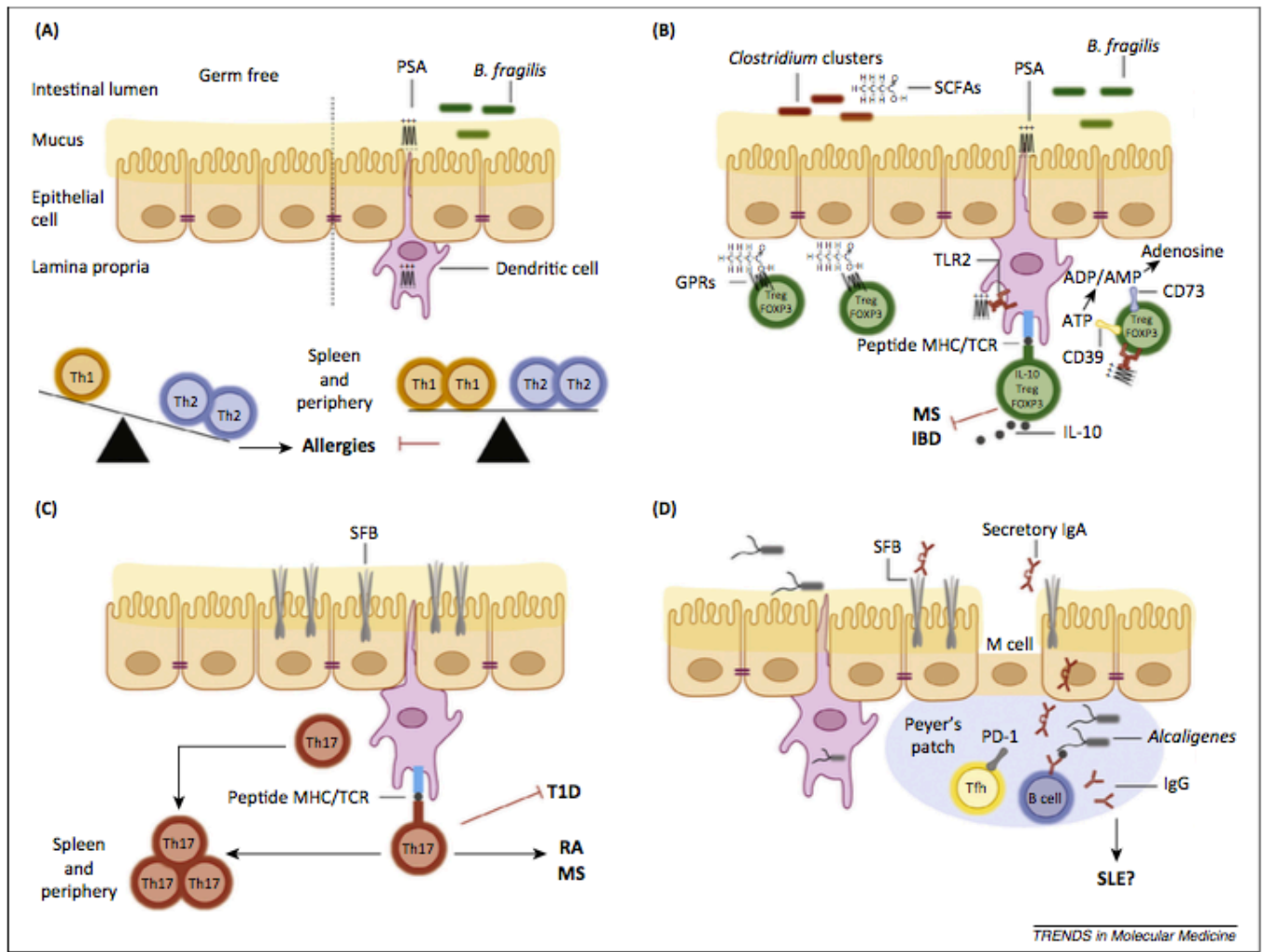
**Microbiota  
intestinale  
&  
Sclerosi  
multipla**



- A. Mimetismo molecolare**
- B. Epitope spreading**
- C. Bystander activation/effect**
- D. Cryptic antigen**

**Figure 3.** The gut microbiota impinges on non-gut autoimmunity. The gut microbiota balances the development of organ-specific and systemic autoimmunity in animal models. Dietary, antibiotic, genetic, hormonal, and hygienic factors affect the composition of the intestinal microbiota. Altered microbial community composition or function (dysbiosis) influences immune homeostasis locally and systemically. Genetic susceptibility (particularly via HLA haplotypes and genes regulating inflammation), combined with barrier disruption and dysbiosis, will increase the propensity of antigen-presenting cells [e.g., dendritic cells (DCs) or B cells] to take up antigen at different sites (lamina propria and Peyer's patches), become activated, and present antigen to cognate T cells in secondary lymphoid organs. Follicular T<sub>H</sub> cells (T<sub>H</sub>) cells help B cells in the germinal centers of lymph nodes or Peyer's patches to produce different classes of antibodies, such as secretory IgA (sIgA) in the gut and IgG and IgA in the periphery. Activated immune cells traffic from the intestine to the mesenteric lymph nodes where they become imprinted with intestinal-homing markers. Some cells will also circulate systemically entering peripheral lymph nodes and target tissues. The development of autoreactive lymphocytes is proposed to occur due to three mechanisms: bystander effects, molecular mimicry, and epitope spreading. These mechanisms are not mutually exclusive and can also affect barrier organ autoimmunity. Each of these three mechanisms applied to commensals could be implicated in the development of non-barrier organ autoimmune diseases, for example type 1 diabetes (T1D), rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (MS), or systemic lupus erythematosus (SLE), similarly to transient autoimmune syndromes induced by pathogenic infections affecting for instance the joints (rheumatic fever) or nervous system (Guillain-Barré syndrome). Without genetic susceptibility, the proposed anti-commensal responses would be limited and lead to no overt autoimmunity. In a genetically predisposed host, several scenarios can occur depending on the genetics and pathobiont/symbiont balance. Dysbiosis could be sustained by a genetic predisposition that leads to innate or B cell hyper-responsiveness, for example via polymorphisms in protein tyrosine phosphatase 22 (PTPN22) or tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced protein 3 (TNFAIP3). Without overt dysbiosis, antigen-specific recognition of commensals could lead to autoimmunity via crossreactivity if HLA polymorphisms or genetically encoded defects in T<sub>H</sub>reg or T cell homeostasis are present, for example in interleukin-2 receptor  $\alpha$  (IL2RA), interleukin-7 receptor (IL7R), or cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4).

**Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond**



**Figure 2.** Microbiota influence CD4<sup>+</sup> helper T (T<sub>H</sub>) cell subsets. **(A)** Germ-free animals have decreased numbers of CD4<sup>+</sup> T cells in the periphery. The splenic CD4<sup>+</sup> T cell population of germ-free animals is skewed towards T<sub>H</sub>2 cells over T<sub>H</sub>1 cells, favoring allergic diseases. This phenotype is reversed by monocolonization with the zwitterionic polysaccharide-A (PSA)-producing *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) or oral administration of PSA alone. This process is mediated through the recognition and presentation of PSA by dendritic cells (DCs) sampling the intestinal lumen. **(B)** In the gut, PSA signals through the innate toll-like receptor 2 (TLR2) mediating the expansion of CD39<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> interleukin-10<sup>+</sup> (IL-10) T<sub>reg</sub>s. The ectonucleotidases CD39 in conjunction with CD73 promote degradation of ATP. PSA-induced T<sub>reg</sub>s have been shown to inhibit multiple sclerosis (MS) and colitis in animal models. Additional anti-inflammatory effects are elicited by bacterial production of short-chain fatty acids (SCFAs) that also dampen colitis. SCFAs promote the stabilization of T<sub>reg</sub>s by inhibiting histone deacetylases and triggering chemotactic G protein-coupled receptors (GPRs) on FOXP3<sup>+</sup> T<sub>reg</sub>s. **(C)** Segmented filamentous bacteria (SFB) induce the differentiation of inflammatory CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>17 cells through direct interactions with intestinal epithelial cells and MHC class II-dependent antigen presentation of SFB antigens to CD4<sup>+</sup> T cells by intestinal DCs. The induction of intestinal T<sub>H</sub>17 cells by SFB has been linked to inhibition of type 1 diabetes (T1D) and the induction of rheumatoid arthritis (RA) and MS in animal models. **(D)** SFB and *Alcaligenes* species promote the antigen-specific and antigen-independent production of immunoglobulin A (IgA) in the intestinal lumen and in the periphery. The gut microbiota influences the production of T cell dependent immunoglobulin (Ig) production likely through PD-1<sup>+</sup> follicular T<sub>H</sub> cells (T<sub>FH</sub>) that are known to instruct B cells to produce antigen-specific Ig. This process could influence systemic lupus erythematosus (SLE) or other autoantibody-mediated autoimmune diseases.

## Autoimmune host–microbiota interactions at barrier sites and beyond

<https://youtu.be/aygHyaO9X90>

