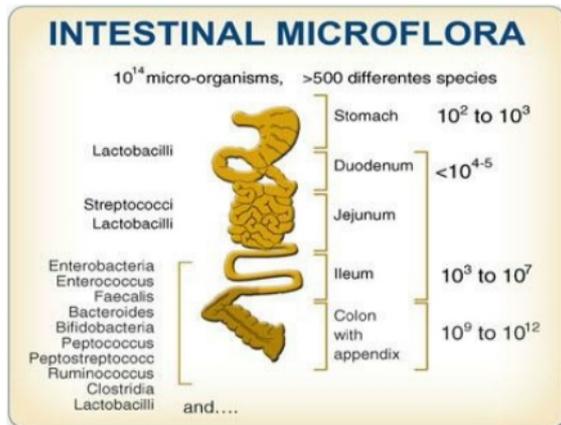
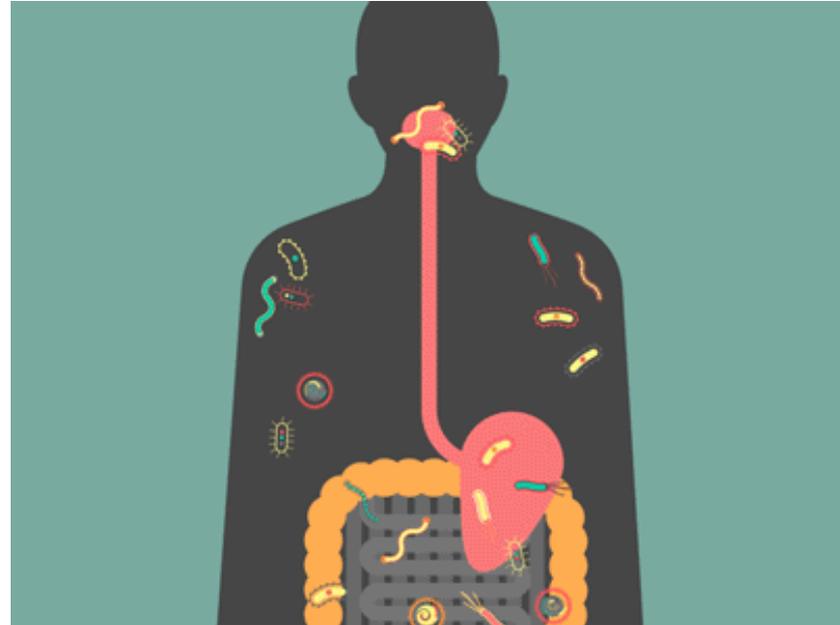
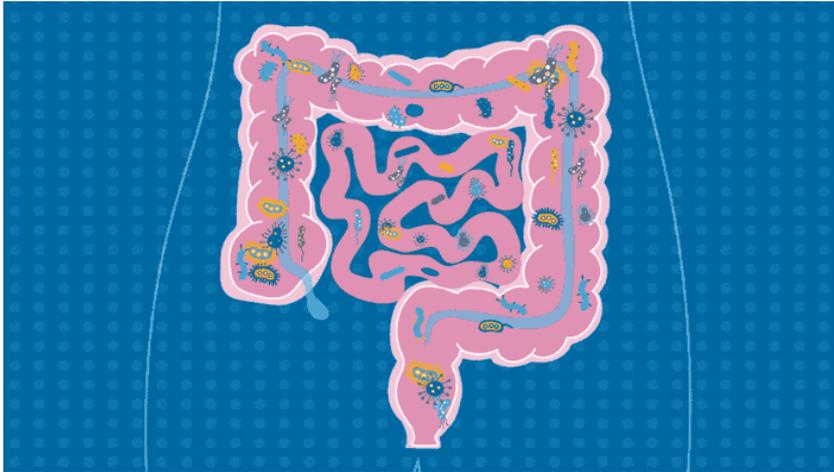


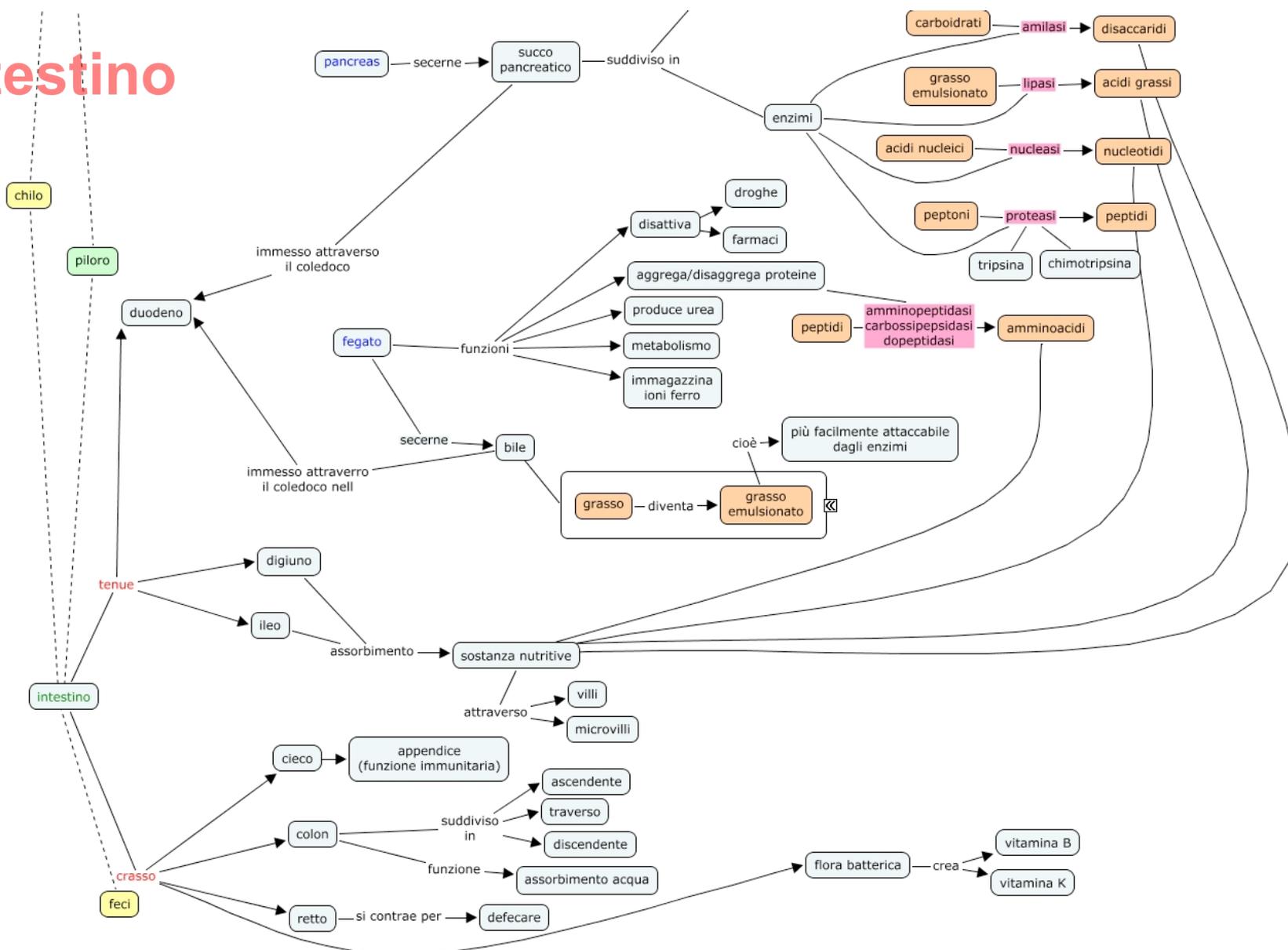
Fisiopatologia apparato gastrointestinale: Microbiota revolution



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

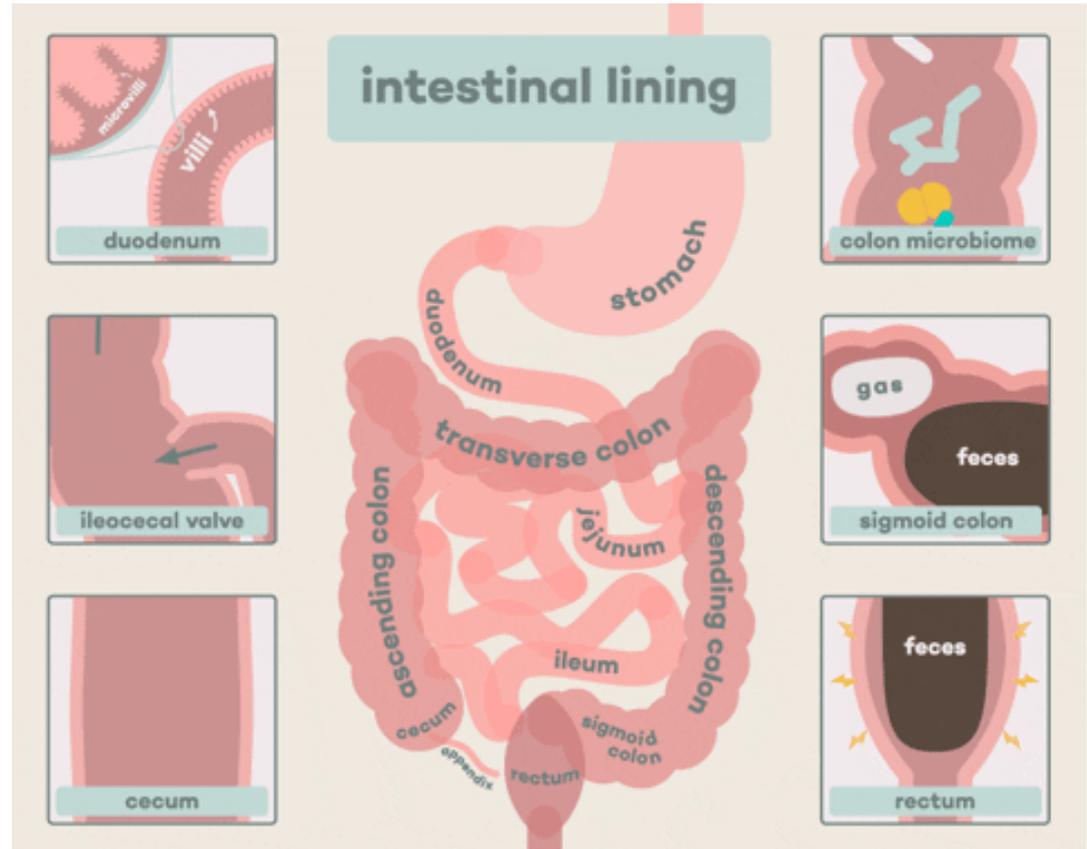
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Intestino



Anatomia Intestino

- **Intestino:** tenue + crasso
- **Tenue:** lunghezza media ~ 6 metri (3-9 metri)
- **Colon:** lunghezza media ~ 140 cm (99 a 198 cm)
- **Funzioni:** assorbimento dei nutrienti; funzione difensiva
- **SNI:** parete intestinale ospita il sistema nervoso intrinseco (~100 milioni di neuroni) capace di coordinare le varie funzioni digestive anche in assenza di qualsiasi connessione con il SNC



Mucosa Intestinale

- ❖ Mucosa intestinale => "superficie" corporea più ampia

Estensione cute/mucose

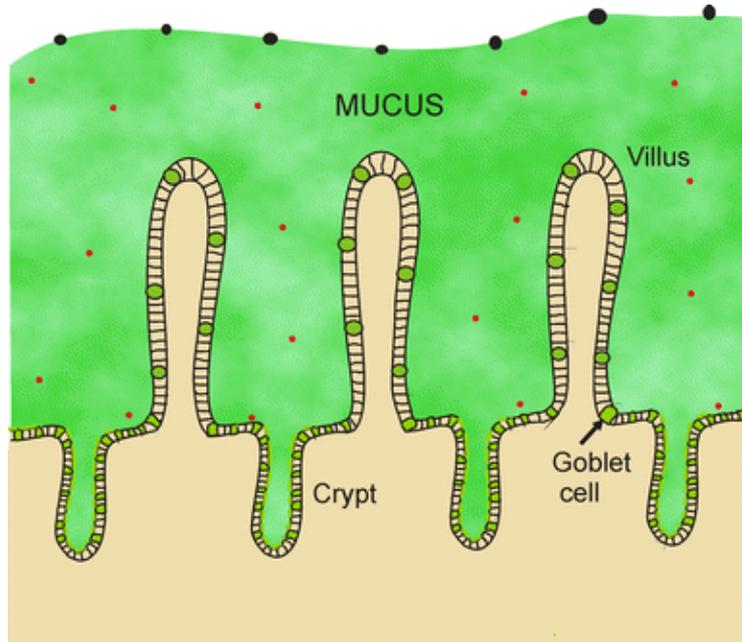
Cute 2 m ²	Polmoni 80 m ²	Intestino 250/400 m ²
Batteri = 10 ¹²		Batteri = 10 ¹² /cm ² (CRASSO) Batteri totali = 10 ¹⁴

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

Ecosistema che presenta tre componenti maggiori:

- Mucosa
- Sistema immunitario
- Batteri

Johansson, M.E.V., Ambort, D., Pelaseyed, T. *et al.* Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cell. Mol. Life Sci.* **68**, 3635–3641 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0822-3>



Mucosa intestinale

- ❖ Superficie dell'intestino è rivestita da una mucosa formata da cellule epiteliali
- ❖ Epitelio intestinale rivestito da gel mucoso in cui si distinguono:

✓ Strato interno:

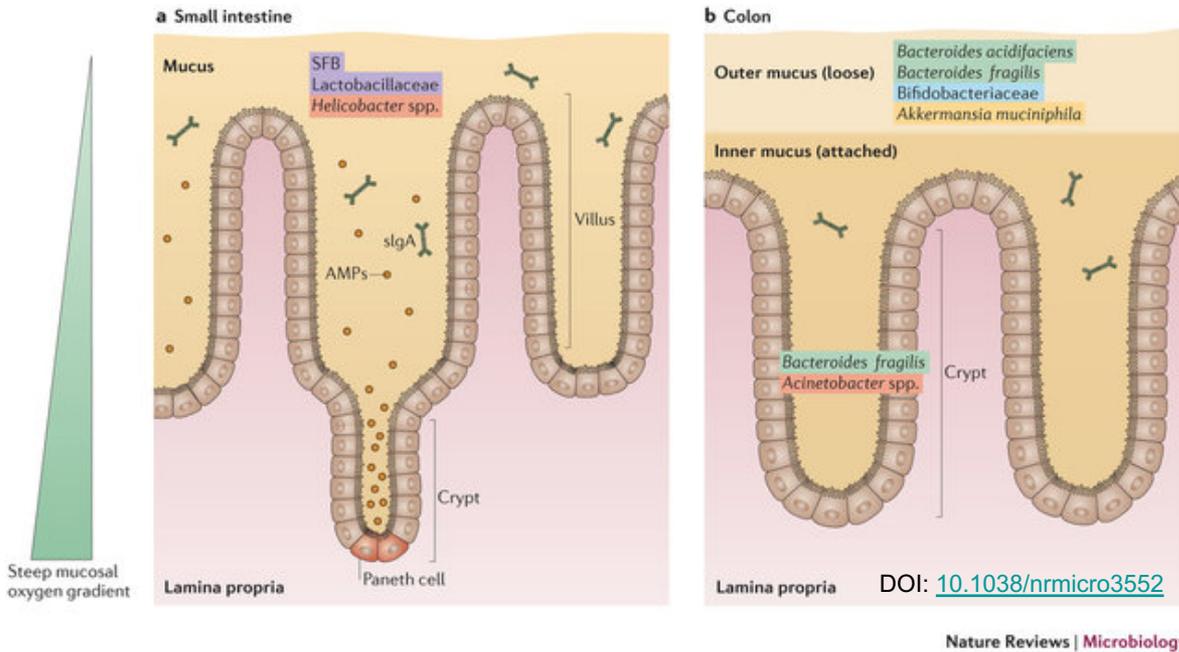
Gel idrosolubile

- 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

Mucosa intestinale



- ❖ I carboidrati sulla superficie mucosa rappresentano: **siti di legame per adesine batteriche + nutrienti per il microbiota**
- ❖ A seconda del tipo di carboidrati presenti il muco avrà diversa attività antigenica.
- ❖ Repertorio individuale di carboidrati (geneticamente controllato) ⇔ resistenza dell'ospite alle infezioni.
- ❖ Strato di muco di spessore variabile e che copre parzialmente o completamente l'epitelio a seconda della regione.
 - **Tenue:** singolo strato di muco aderente alla parete
 - Superficie modellata in villi e cripte ed è colonizzata da alcune specie batteriche aderenti (batteri filamentosi segmentati – SFB - Lactobacillaceae ed Helicobacter spp.)
 - **Colon:** muco è organizzato in due strati distinti (strato esterno ed uno interno).
 - **Strato esterno** => colonizzato da batteri che degradano la mucina (Bacteroides acidifaciens, Bacteroides fragilis, Bifidobacteriaceae e gli Akkermansia muciniphila)
 - **Strato interno + cripte** => colonizzati da comunità più ristretta (Bacteroides fragilis e Acinetobacter spp.)

Mucosa intestinale: una barriera selettiva essenziale per la salute

<https://youtu.be/FcivFTi0MM0>





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

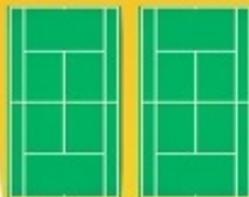


of our own bacteria located in the **gastrointestinal (GI) tract**



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

400m²



- 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



MICROBIOTA

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

MICROBIOTA
cellule del nostro corpo

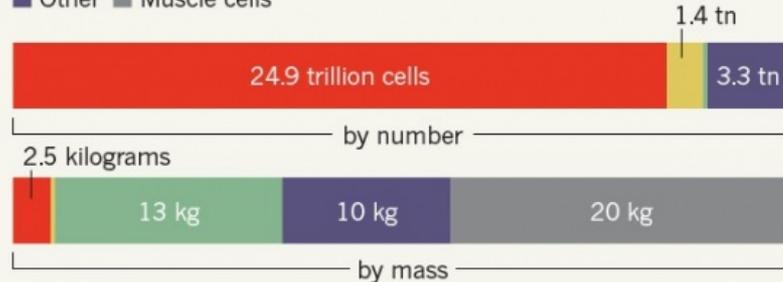
$\frac{10}{1}$ oppure $\frac{1}{1}$??

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

COUNTING HUMAN CELLS

Most of our body's cells are small red blood cells, although fat cells and muscle cells make up the majority by mass.

■ Red blood cells (erythrocytes) ■ Platelets ■ Fat cells (adipocytes)
■ Other ■ Muscle cells



©nature

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 trilione 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

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.**

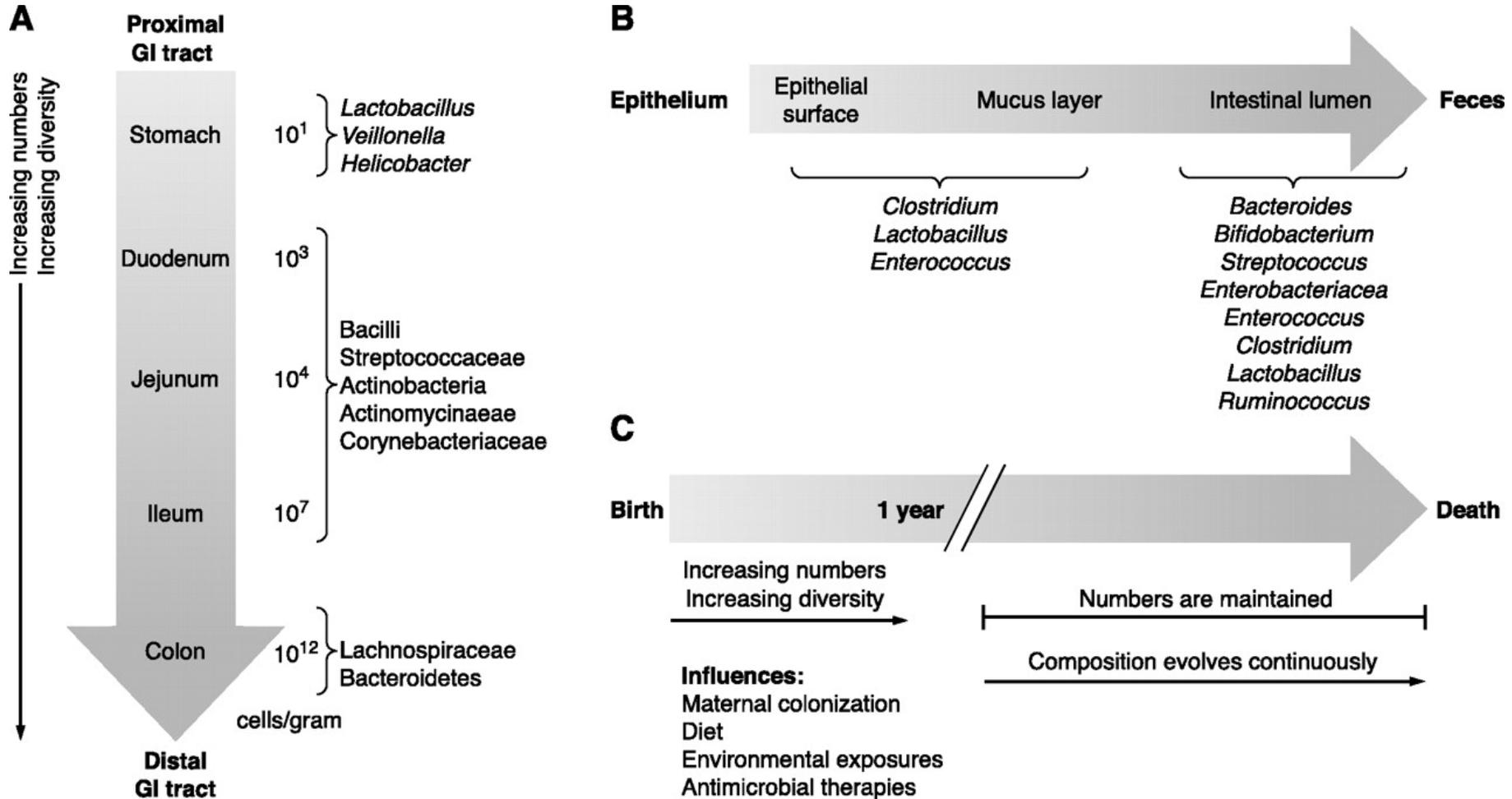
Effetto "barriera" verso infezioni patogene:

- **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).

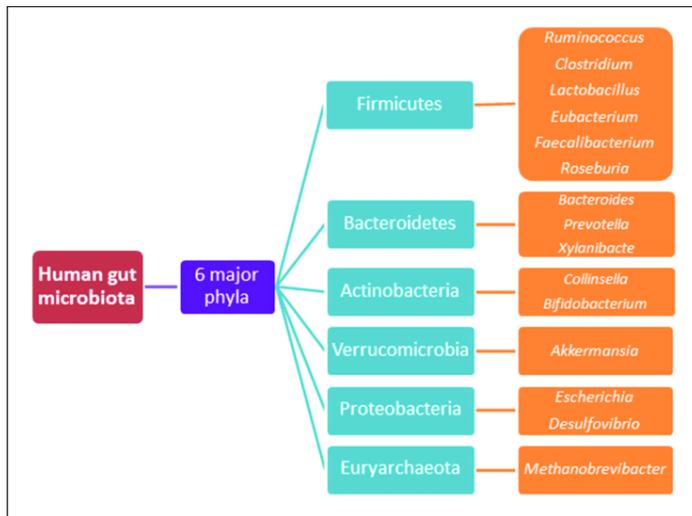
FUNZIONI DELLA MICROFLORA INTESTINALE



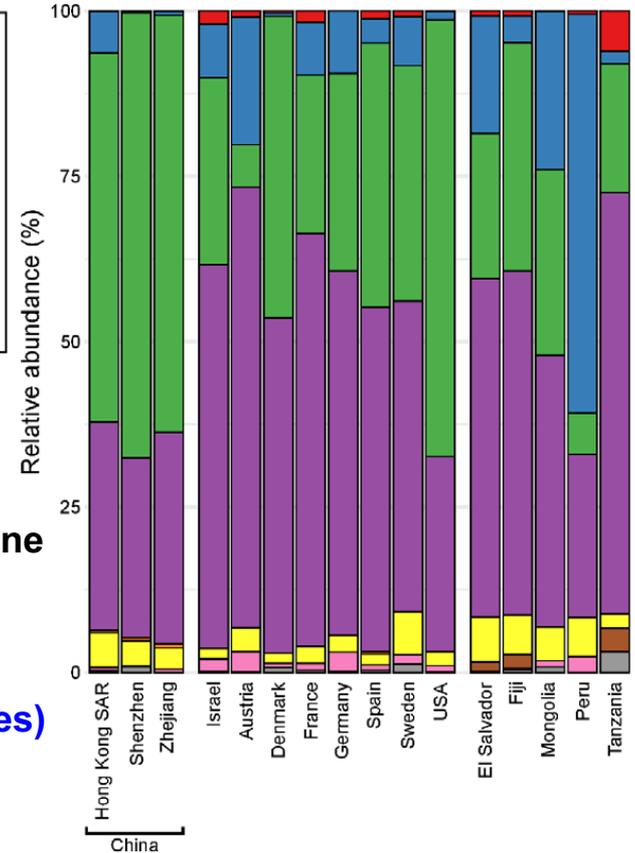
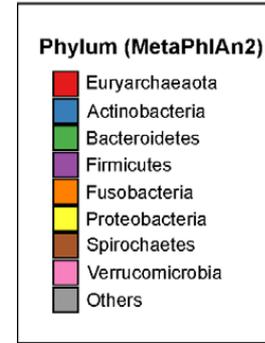
Aspetti spazio-temporali della composizione del microbiota intestinale



Composizione del microbiota intestinale dell'adulto



Front Microbiol. 2017; 8: 1221



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** 0-8% **G- (E. coli; H.pylori)**
- **Actinobacteria** 2-6% **G+ (Bifidobacterium)**
- **Verrucomicrobia** 0-5% **G- (Akkermansia)**
- **Euryarchaeota** 0-4% **G+/G- (Methanobrevibacter)**
- **Fusobacteria** **G- (F. nucleatum)**

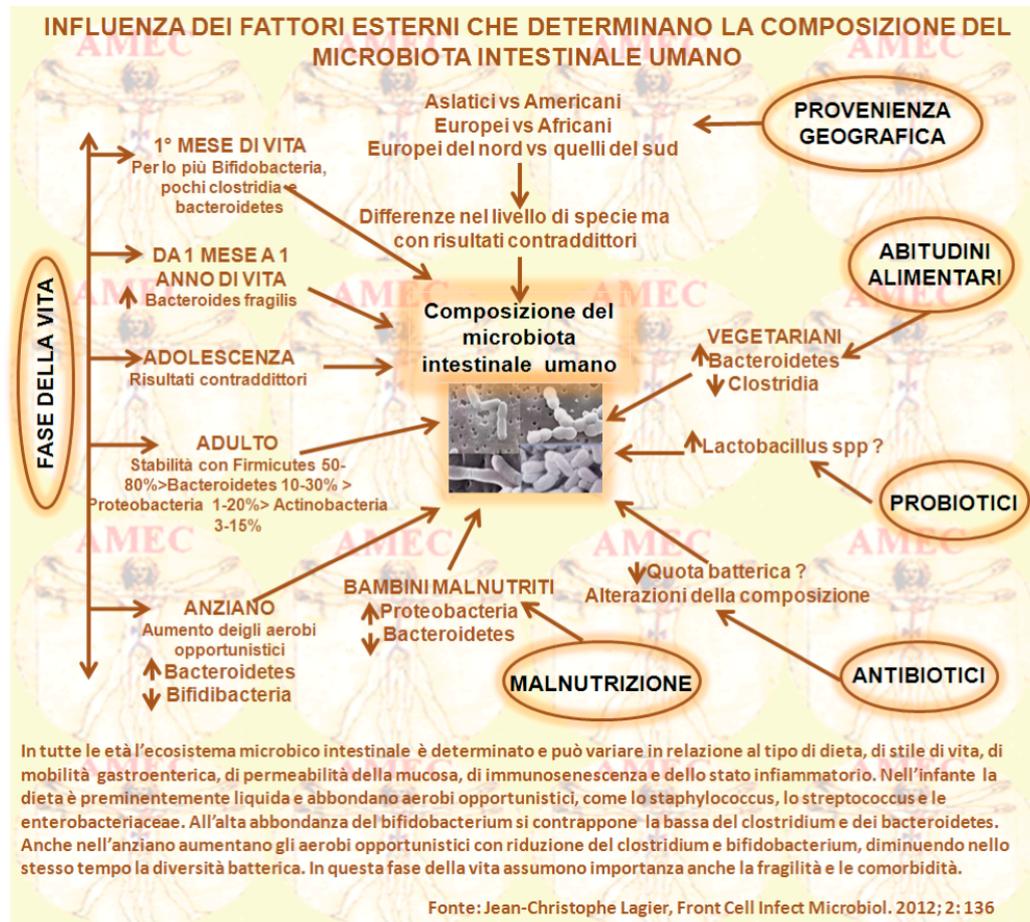
Composizione del microbiota intestinale dell'adulto

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).

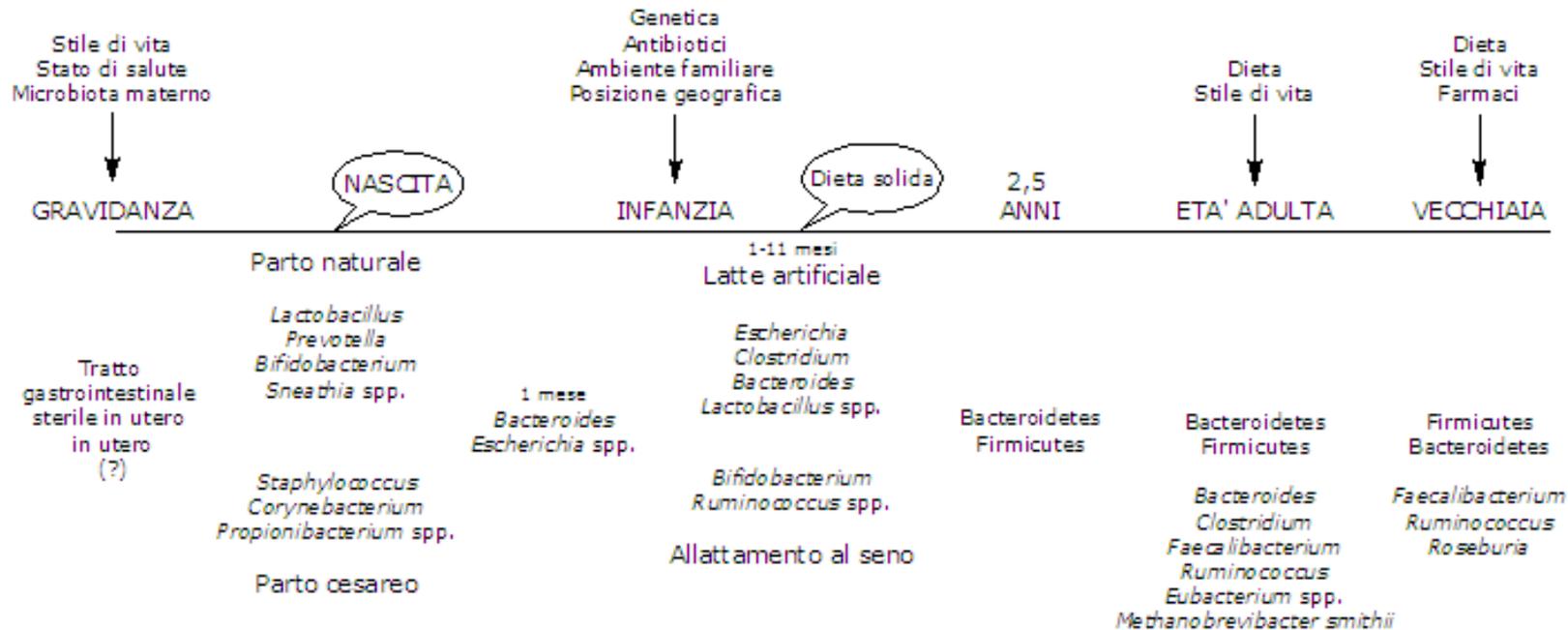
Fattori che influenzano la composizione della microflora nel tratto intestinale



Genetica dell'ospite

- ❖ Genotipi specifici dell'ospite sono associati a differenze nella diversità microbica intestinale e a strutture comunitarie specifiche
- ❖ Individui con la variante **rs651821 del gene APOA5** => **maggiore probabilità di avere membri dei generi Lactobacillus, Sutterella e Methanobrevibacter** => **maggiore rischio di disturbi metabolici**
- ❖ Varianti specifiche di geni associati al microbiota sono associate a condizioni quali l'obesità, la schizofrenia, il diabete di tipo 2, la sclerosi laterale amiotrofica e le malattie infiammatorie intestinali
- ❖ **Gene SLIT3**: sembra avere un ruolo nell'infiammazione indotta dai prodotti microbici. Le varianti del gene sono risultate associate al BMI (ruolo nell'obesità?).
- ❖ Variazioni della struttura dell'HLA ⇔ cambiamenti nel microbiota intestinale: relazione tra la variante **HLA-B27 e la spondilite anchilosante** è ben documentata.
- ❖ **Esistenza di un profilo microbico intestinale distinto associato all'HLA-B27** => la spondilite anchilosante potrebbe derivare da predisposizione genetica per specifici processi immunologici, mediati dal microbiota intestinale.

Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

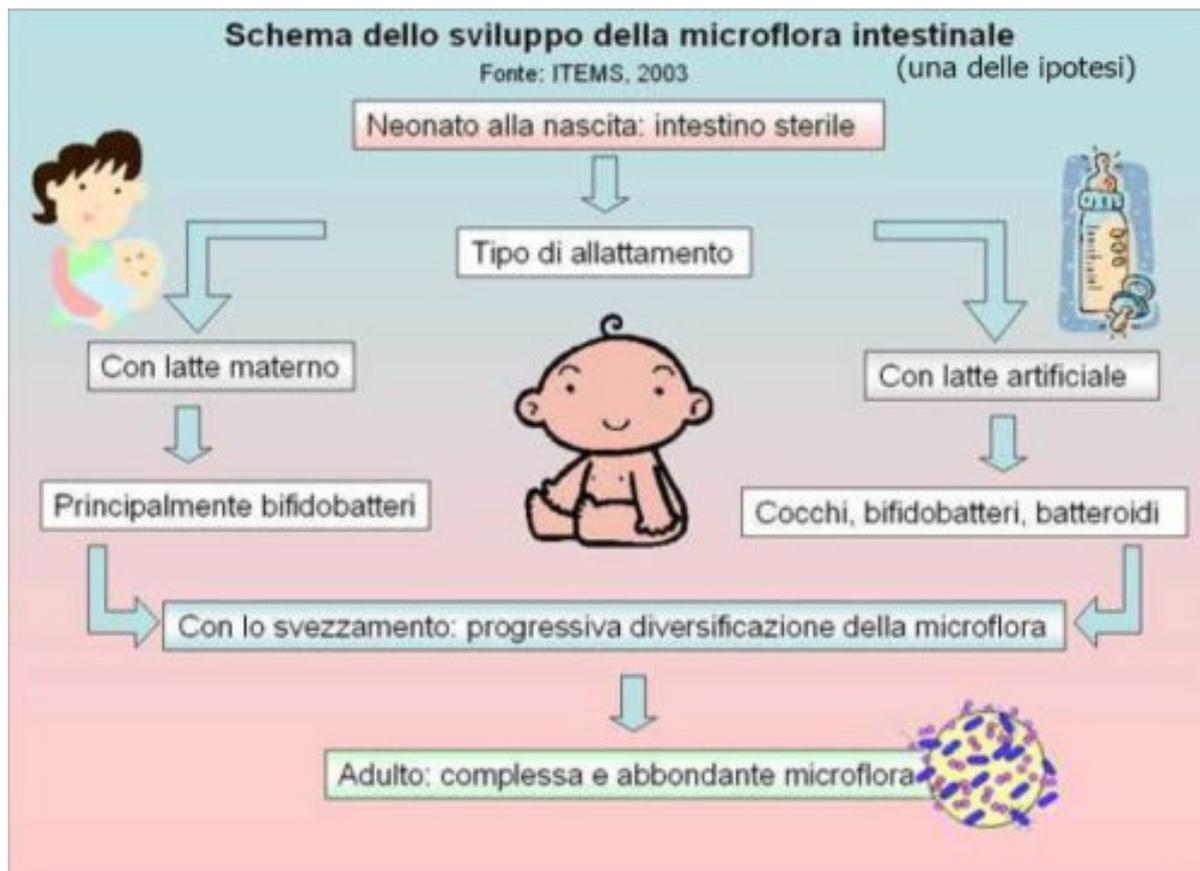


Con l'età:

- ❖ 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.



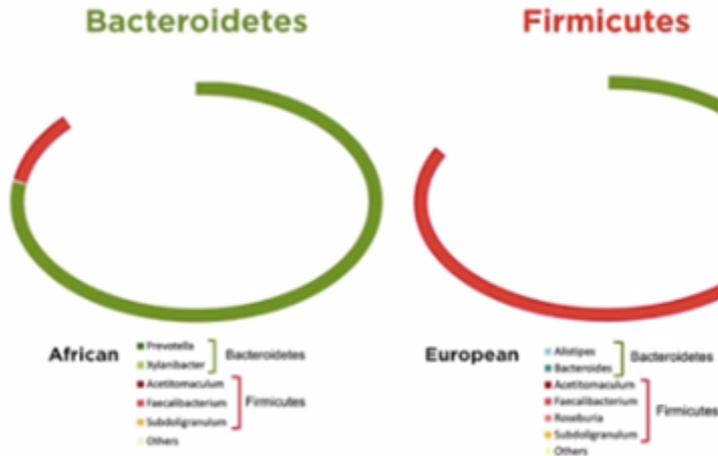
Il latte materno favorisce la proliferazione dei bifidobatteri (ceppo dominante per la salute del bambino)

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

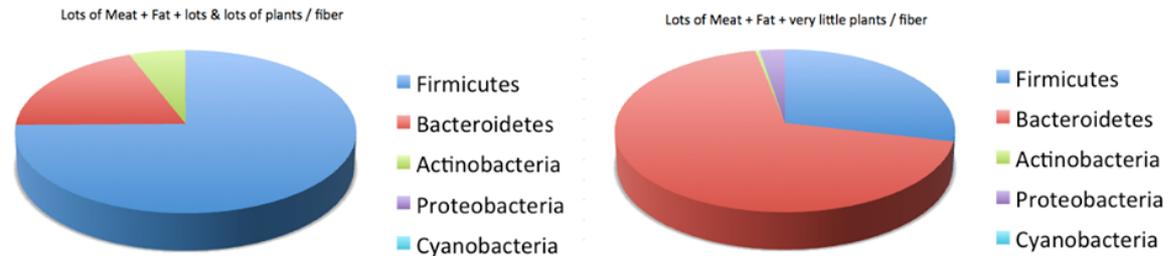
Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

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

Provenienza geografica



Alimentazione

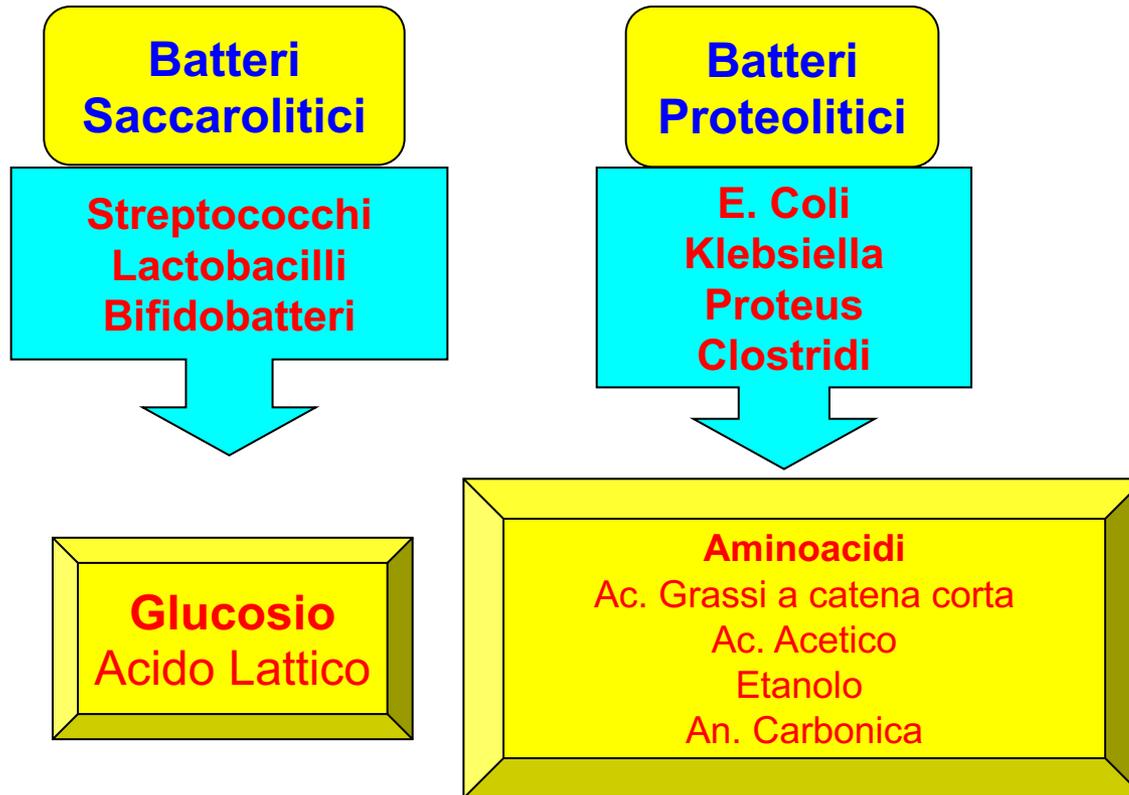


Principali Pathway Metabolici nel Colon

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)**

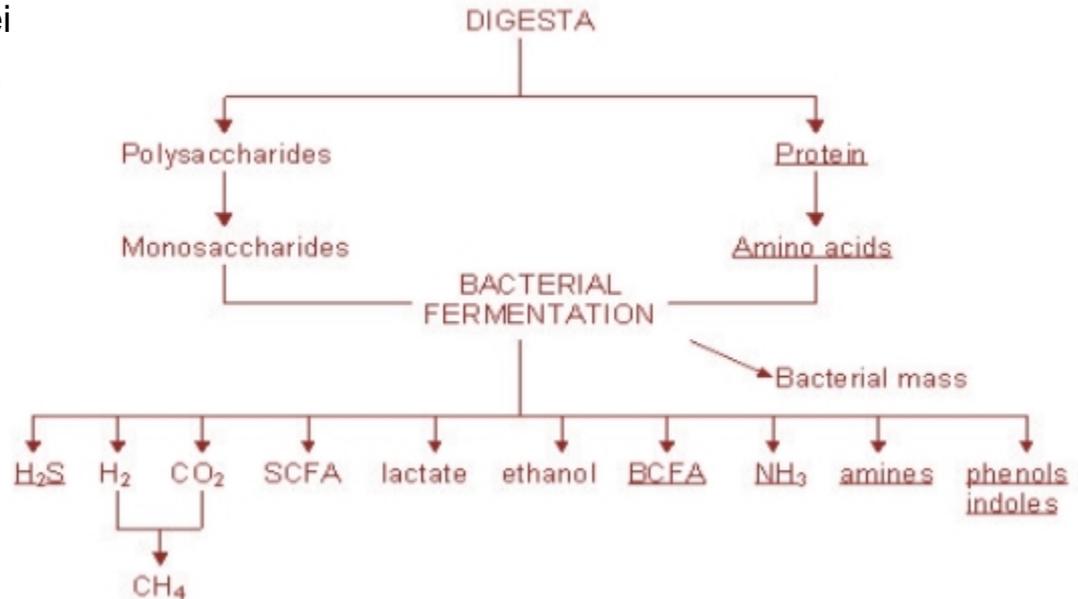


- **80% dei batteri “buoni”** provocano la **fermentazione** (soprattutto **LATTOBACILLI** e **BIFIDOBATTERI**)
- **20% dei batteri** provocano la **proteolisi** (in particolare **E. coli**, **BACTEROIDES**, **EUBACTERIA**, **CLOSTRIDIUM**).

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 + 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

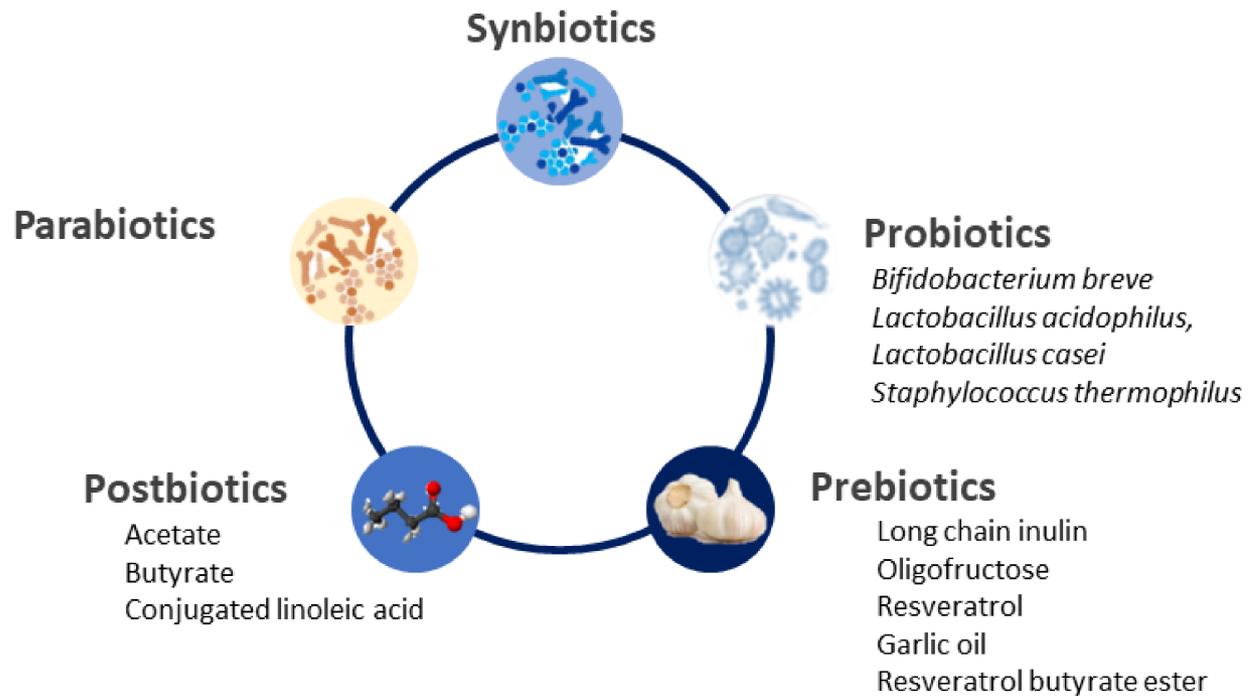
- ❖ La fermentazione rappresenta il meccanismo di elaborazione finale dei carboidrati e delle proteine con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), H₂ e CO₂, ammoniaca, amine, fenoli ed energia.
- ❖ Fermentazione delle proteine => formazione di SCFA + numerosi metaboliti potenzialmente tossici quali:
 - **Composti fenolici:** Indolo, cresolo e scatolo => cancerogeni
 - **Ammine:** Mutagene e cancerogene
 - **Ammoniaca:** Azione tossica a livello cerebrale
 - **Idrogeno solforato** Induce proliferazione cellulare

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

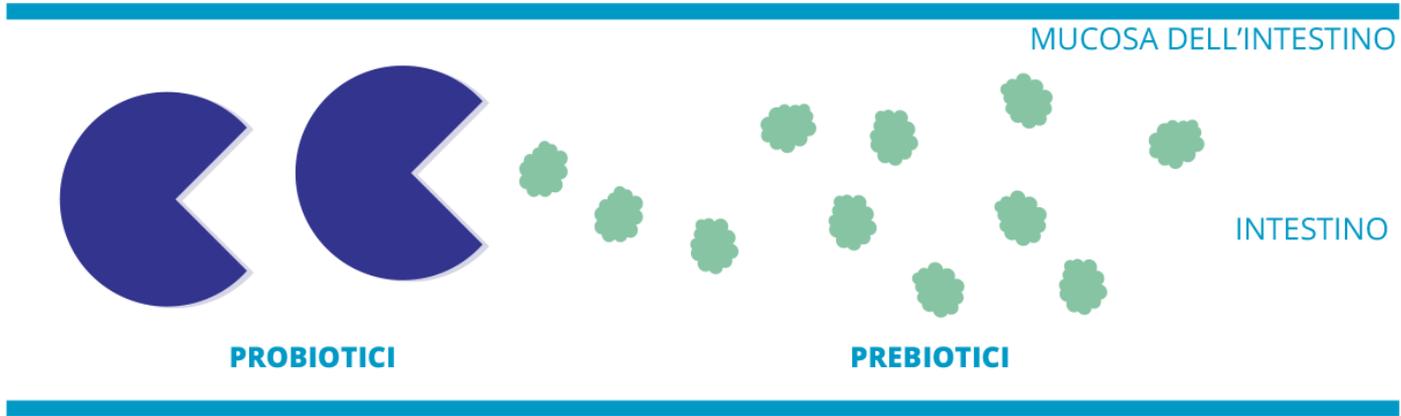
Favorisce Bifidobatteri e Lattobacilli,

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

Favorisce batteri putrefattori => formazione di sostanze cancerogene



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.

CARATTERISTICHE DEI PROBIOTICI

I microrganismi che possono essere utilizzati negli alimenti e negli integratori alimentari per favorire l'equilibrio del microbiota devono possedere i seguenti requisiti:

- ❖ **INTEGRAZIONE:** essere tradizionalmente utilizzati per **INTEGRARE** il microbiota intestinale dell'uomo (dove sono già presenti)
- ❖ **SICUREZZA:** Essere considerati **SICURI** per l'impiego nell'uomo
- ❖ **CAPACITÀ DI COLONIZZAZIONE:** Essere attivi a livello intestinale in **QUANTITÀ** tale da essere capaci di moltiplicarsi in tale sede (=> probiotico deve fornire almeno 10^9 cellule vive al giorno)
- ❖ **CARATTERISTICHE NOTE:** Essere composto da microrganismi ben caratterizzati in relazione a specie e ceppo e deve esserne valutata l'antibiotico-resistenza

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 5×10^8 cellule/giorno

L. reuteri SD2112 e B. infantis 35264 - 1×10^8 cellule/giorno



Probiotics: Fact Sheet for Health Professionals

Lactobacilli	Bifidobacteria	Others
<i>L. casei</i> Shirota	<i>B. longum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. bifidum</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. breve</i>	Propionibacteria
<i>L. reuteri</i>	<i>B. animalis</i>	
<i>L. casei</i>	<i>B. adolescentis</i>	
<i>L. fermentum</i>		
<i>L. crispatus</i>		

[Source: Kaur *et al.*, 2002; Senok *et al.*, 2005; de Vrese and

Effetti del Probiotici

PROBIOTICI

**INIBIZIONE DEI
MICRORGANISMI
PATOGENI**

- **COMPETIZIONE PER I NUTRIENTI**
- **SECREZIONE SOSTANZE AD ATTIVITÀ ANTIMICROBICA (BATTERIOCINE)**
- **SATURAZIONE DEI SITI RECETTORIALI**
- **SECREZIONE DI SCFAs E RIDUZIONE DEL pH ALL'INTERNO DEL LUME INTESTINALE**

**MIGLIORAMENTO
DELLA FUNZIONE
DI BARRIERA
INTESTINALE**

- **SECREZIONE DI SCFAs E RIDUZIONE DEL pH ALL'INTERNO DEL LUME INTESTINALE**
- **DEGRADAZIONE DI SOSTANZE CANCEROGENE**
- **PRODUZIONE DI MUCINA DA PARTE DELLE CELLULE EPITELIALI INTESTINALI**

**MODULAZIONE DEL
SISTEMA
IMMUNITARIO**

- **STIMOLO ALLA PRODUZIONE DI IgA**
- **RIDUZIONE DELLE CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE**
- **MODULAZIONE DELLA RISPOSTA DEI LINFOCITI T**

CARATTERISTICHE DEI PREBIOTICI

Un alimento, per essere definito prebiotico, deve possedere i seguenti requisiti:

- ❖ **SICUREZZA:** essere SOSTANZE ritenute SICURE per l'impiego nell'uomo
 - ❖ **EFFETTO PREBIOTICO:** essere presenti sulle quantità di assunzione giornaliera in quantità plausibili per svolgere un effetto "prebiotico"
- Tali sostanze **NON sono METABOLIZZATE né ASSORBITE** nella parte superiore del tubo digerente
- Arrivano intatte a livello intestinale dove sono in grado di «alterare» il microbiota con effetti positivi sull'organismo



Normativa su 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.**

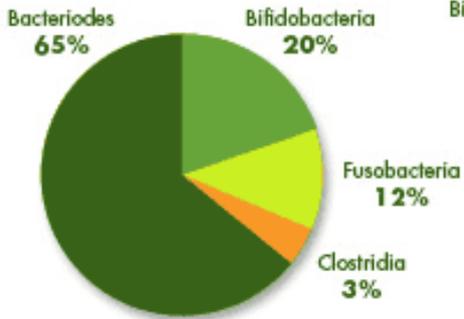
2.2 Indicazione d'uso:

“Favorisce l'equilibrio della flora intestinale”

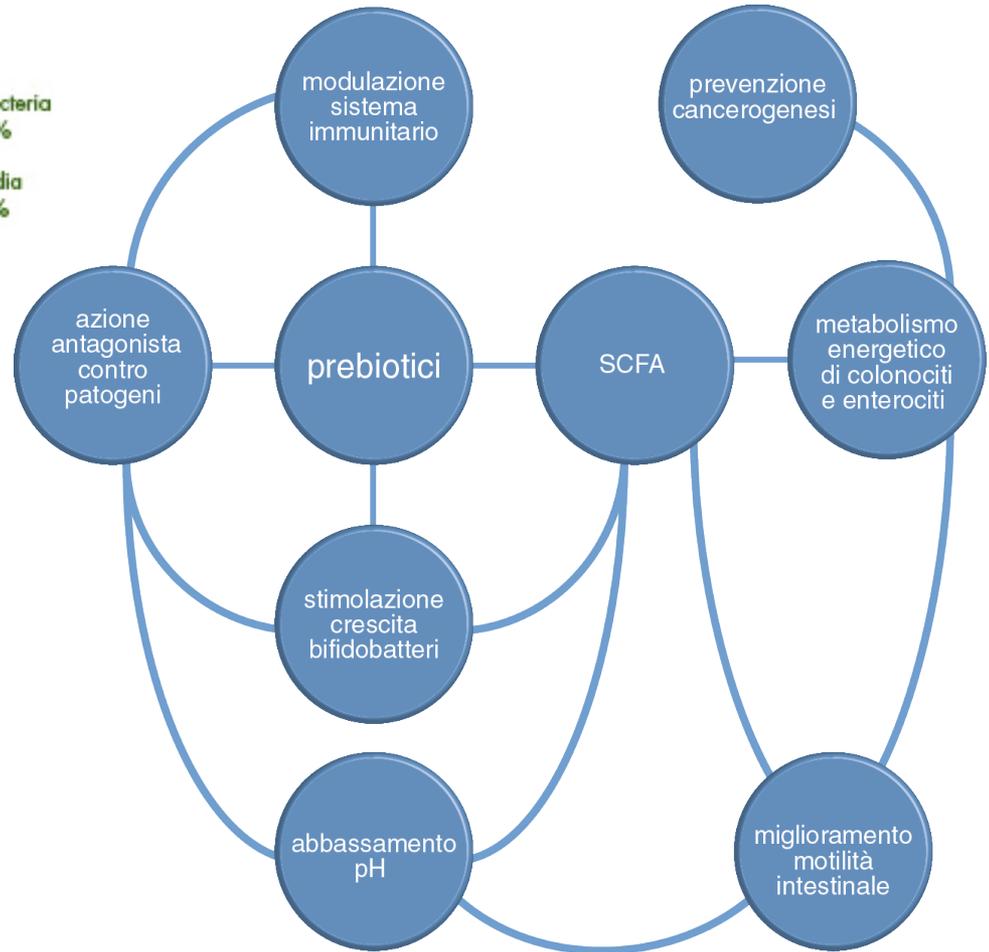
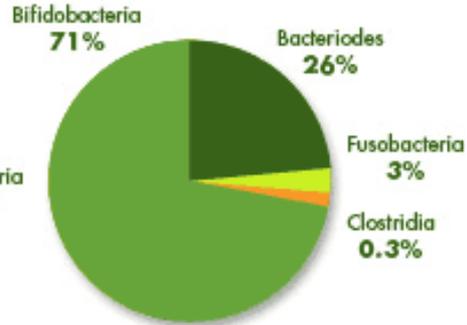
- I **prebiotici** sono componenti **indigeribili** del cibo (carboidrati) **di origine vegetale**. Nutrono i batteri utili e li aiutano a superare numericamente quelli potenzialmente nocivi.
- Il consumo di alimenti ricchi di fibre prebiotiche riduce il rischio di malattie cardiache abbassando i livelli di colesterolo.
- Le **fibre indigeribili** possono essere convertite in **SCFA** dai batteri intestinali.

Effetti dei Prebiotici

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



Proportion of healthy bacteria after eating probiotic fibre on a daily basis.²



Effetti dei Prebiotici

Sostanze prebiotiche agiscono sul microbiota intestinale e sulla sua attività metabolica attraverso i seguenti meccanismi:

- ❖ Aumento del substrato per la **CRESCITA SELETTIVA** di alcuni ceppi batterici con attività positiva maggiore verso i microrganismi della specie *Bifidobacterium*
- ❖ Modulazione del **SISTEMA IMMUNITARIO** dell'organismo
- ❖ Modulazione del **METABOLISMO LIPIDICO**
- ❖ Miglioramento dell'**ASSORBIMENTO** del **CALCIO**
- ❖ Modificazione della **FUNZIONE INTESTINALE** (transito)

Sostanze ad attività prebiotica

- Famiglia dei **CARBOIDRATI** (zuccheri non assorbibili, fibre, oligosaccaridi)
- Tra quelle maggiormente studiate per uso umano e con maggiori evidenze scientifiche:

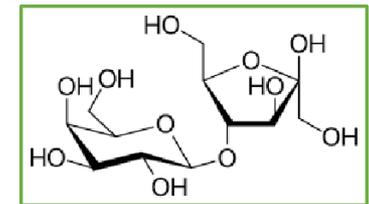
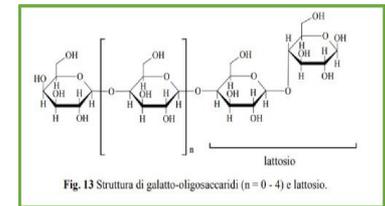
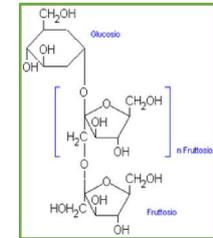
❖ **INULINA** Polimeri di FRUTTOSIO legati ad un GLUCOSIO terminale (fino a 60 unità)

❖ **FOS (frutto-oligosaccaridi)** Polimeri di FRUTTOSIO legati ad un GLUCOSIO terminale (3-10 unità)

❖ **GOS (galatto-oligosaccaridi)** Oligomeri di GALATTOSIO legati ad un GLUCOSIO TERMINALE; presenti in abbondanza nel latte materno ma possono essere anche prodotti, per attività enzimatica, a partire dal lattosio

❖ **LATTULOSIO** DISACCARIDE composto da un FRUTTOSIO e un GALATTOSIO

- Prebiotici possono essere assunti sia attraverso l'ingestione di **alimenti di origine prevalentemente vegetale** (INULINA) oppure attraverso l'integrazione con specifici **prodotti di sintesi** (GOS, FOS, LATTULOSIO)



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



Inulina forma:

~47% delle fibre alimentari nella radice della cicoria.

~10% delle fibre alimentari presenti nella cipolla e nell'aglio

cipolla e nell'aglio contengono ~6% di frutto-oligosaccaridi (FOS).

cipolla e l'aglio agiscono come prebiotici favorendo la riproduzione dei bifidobatteri utili nell'intestino.

L'orzo e i fiocchi d'avena contengono betaglucano, che stimola la crescita dei probiotici del genere dei lattobacilli.

Le banane non mature (verdi) contengono molti "amidi resistenti" che hanno un effetto prebiotico scientificamente dimostrato.

PROBIOTICI vs PREBIOTICI

Probiotici

Microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo

Prima di assumere Probiotici è bene rivolgersi al medico di base.

Come prevenire la disbiosi intestinale?

Regime alimentare sano, stile di vita dinamico, no fumo e alcool, no abuso di antibiotici.

Prebiotici

Sostanze di origine alimentare non digeribili che attraverso la loro metabolizzazione da parte dei microrganismi intestinali modulano la composizione e/o l'azione del microbiota intestinale, favorendo la crescita e/o l'attività di uno o più microrganismi inducendo un effetto fisiologico benefico all'ospite

Quello che mangiate può influire sulla salute dei batteri del vostro intestino, ma non è in grado di ricolonizzarlo. I prebiotici sono sostanze che favoriscono l'equilibrio (eubiosi), ma per avere gli effetti massimi sarebbe opportuno assumere (sempre sotto controllo medico) probiotici.

WWW.MYSMILEROUTINE.COM



7 caratteristiche molto importanti:

- 1) Specie-specifico: quindi compatibili con l'uomo per cui quelli della vacca servono alla vacca e non a noi (es: yogurt)
- 2) Resistenti all' acidità gastrica
- 3) Vivi e vitali: essendo liofilizzati devono essere rivificabili per poter raggiungere l'intestino vivi e vitali
- 4) Conservati in un ambito molto ristretto di umidità assoluta
- 5) Capaci di aderire alle pareti intestinali per poter colonizzare l'intestino
- 6) Formare colonie permanenti e con capacità di rinnovamento;
- 7) Esplicare un' azione probiotica a noi utile.

I probiotici aiutano a mantenere uno stato di eubiosi intestinale ovvero l'equilibrio della flora batterica.

In caso di disbiosi le complicanze possono essere anche molto gravi: dalla sindrome del colon irritabile a correlazioni con malattie come Alzheimer e Disturbo dello spettro autistico.

Per essere definito tale un Prebiotico deve resistere all'attività gastrica, all'idrolisi di enzimi digestivi e non essere assorbito nel tratto gastroenterico superiore o essere fermentato dalla microflora nel colon.

Sostanze che hanno questi requisiti:

- 1) Inulina: favorisce la crescita di Bifidobatteri e di Lattobacilli nell'intestino agevolandoli nella produzione di acido butirrico. E' presente nelle radici della cicoria, nei carciofi, cipolle, aglio, banana, asparagi, topinambur
- 2) Frutto-oligosaccaridi (FOS o oligo-fruttosio): raggiungono il colon dove contribuiscono ad abbassare il pH e stimolano la crescita di Bifidobatteri a discapito dei batteri putrefattivi
- 3) Galatto-oligosaccaridi (GOS): contenuti principalmente nei legumi (fagioli, ceci, lenticchie, ecc.)
- 3) Alcol-zuccheri: tra cui il Lattitolo
- 4) Carboidrati non digeribili come amido, pectina arabinosilano, grani integrali

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 +
	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>			Lattitolo
	<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

Simbiotici

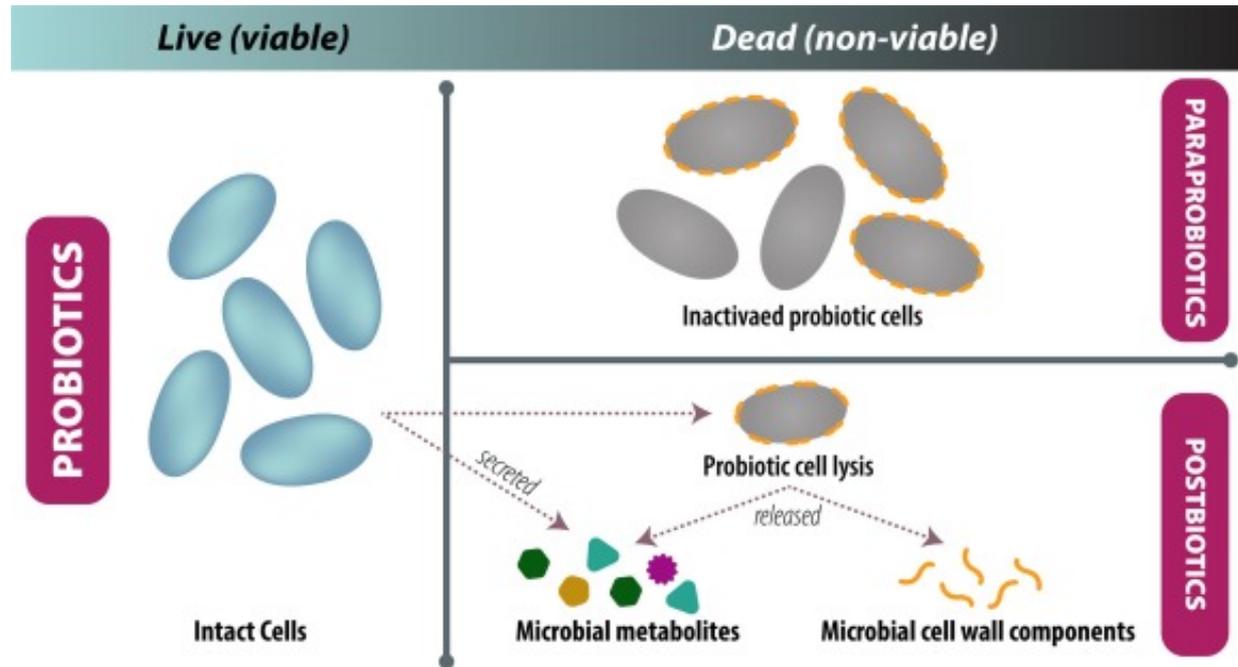
Alimenti in cui sono simultaneamente e presenti microrganismi probiotici e substrati prebiotici

	PROBIOTICI		PREBIOTICI	SINBIOTICI
Lactobacilli	<i>L. acidophilus</i>	FOS	Inulina Oligofruuttosio Neozucchero	Bifidobacteria + FOS
	<i>L. casei</i>			Lactobacilli +
	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>			Lattitolo
	<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

Oltre i pre e i pro...

POSTBIOTICI & PARABIOTICI



Reference

Cuevas-González PF, Liceaga AM, Aguilar-Toalá JE. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. Food Res Int. 2020 Oct;136:109502.

Vallejo-Cordoba B, Castro-López C, García HS, et al. Postbiotics and paraprobiotics: A review of current evidence and emerging trends. Adv Food Nutr Res. 2020;94:1-34.

Consensus statement "Postbiotics"

❖ 2021 - Consensus da parte Associazione Scientifica Internazionale per i Probiotici e Prebiotici (ISAPP)

❖ **Postbiotici:**

prodotti batterici non vitali, costituenti cellulari o prodotti del metabolismo di microrganismi che esercitano un'attività biologica nell'ospite

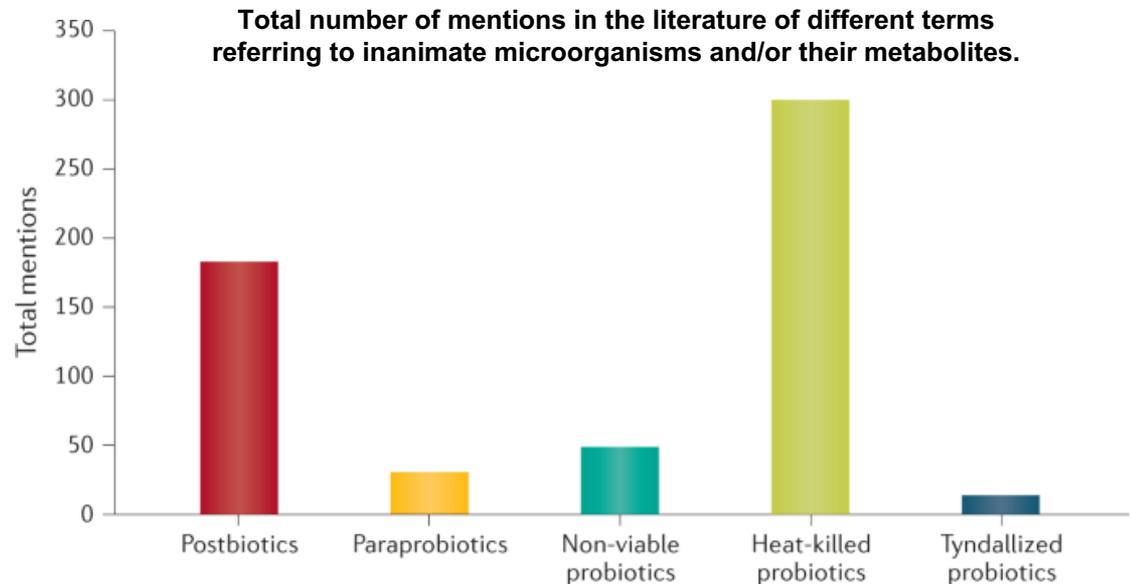
❖ **Caratteristiche formulative**

- **Inattivazione**
- **Stabilità**
- **Sicurezza**

❖ I benefici del postbiotico devono essere confermati nell'ospite target (uomo e animali) e nel contesto d'uso

❖ Il sito d'azione non è limitato all'intestino

❖ La sicurezza deve essere opportunamente testata e confermata



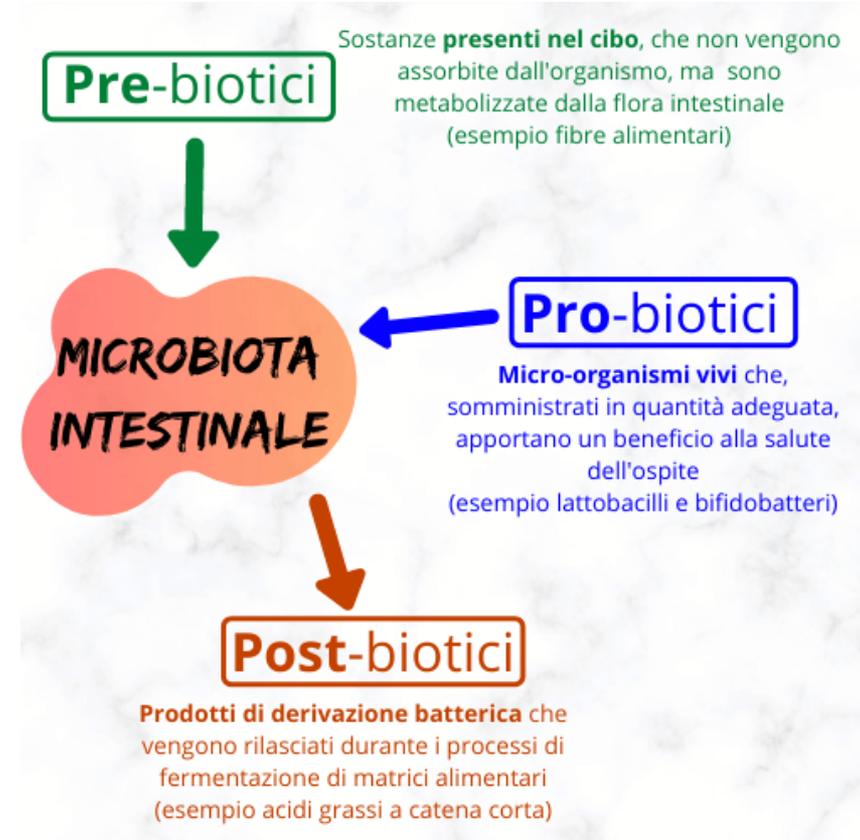
Postbiotici

Preparazione di prodotti di derivazione microbica in grado di promuovere comunque un beneficio per la salute dell'ospite (il consumatore)

I postbiotici sono prodotti di derivazione batterica, in particolare derivano dai batteri che vengono rilasciati durante i processi di fermentazione di matrici alimentari.

Secondo alcuni recenti studi, che hanno indagato e osservato le applicazioni cliniche di queste sostanze, si stanno rivelando la più recente frontiera contro infiammazioni e infezioni croniche

Gli alimenti vengono fatti fermentare con microrganismi, anche probiotici, che, a seconda della tipologia, possono generare una serie di sostanze con proprietà diverse



- **Supernatanti** **Metaboliti** biologicamente attivi secreti da batteri o funghi nel liquido di coltura. **Attività antiossidante e anti-infiammatoria**
- **Esopolissaccaridi (EPSs)** **BIOFILM** aggregato di cellule microbiche associate ad una superficie e incluse in una matrice polimerica extracellulare da essi prodotta. Biopolimeri rilasciati al di fuori della parete cellulare batterica formando un gruppo eterogeneo di sostanze chiamate esopolisaccaridi. Utilizzati nell'industria alimentare come stabilizzanti, emulsionanti
- **Enzimi** Enzimi anti-ossidanti anti-infiammatori. **Attività antiossidante e anti-infiammatoria**
- **Frammenti di parete cellulare** Presentano potenziale immunogenico. **Acido lipoteicoico riduce** espressione interleuchine **pro-infiammatorie (IL-12) + aumenta** l'espressione di citochine **anti-infiammatorie (IL-10)**
- **Acidi grassi a catena corta (SCFAs)** **Acido acetico, propionico e butirrico.** Prodotti dalla fermentazione delle fibre alimentari. **Effetti anti-infiammatori**
- **Lisati batterici** Ottenuti per degradazione chimica o meccanica di batteri Gram + e - . Somministrati per os raggiungono le placche del Peyer (intestino tenue) dove stimolano le cellule dendritiche e => attivano linfociti T e B. I linfociti maturi migrano poi nelle membrane del tratto respiratorio e **stimolano l'immunità** con la produzione di IgA secretorie

-10%

PostbiotiX Restore 20 Bustine

Br

1 recensione

Scrivi una recensione

Prezzo al pubblico

€ 25,00

Prezzo Farmac

€ 22,40

QTA: - 1 +

AGGIUNGI AL CARRELLO

Disponibilità

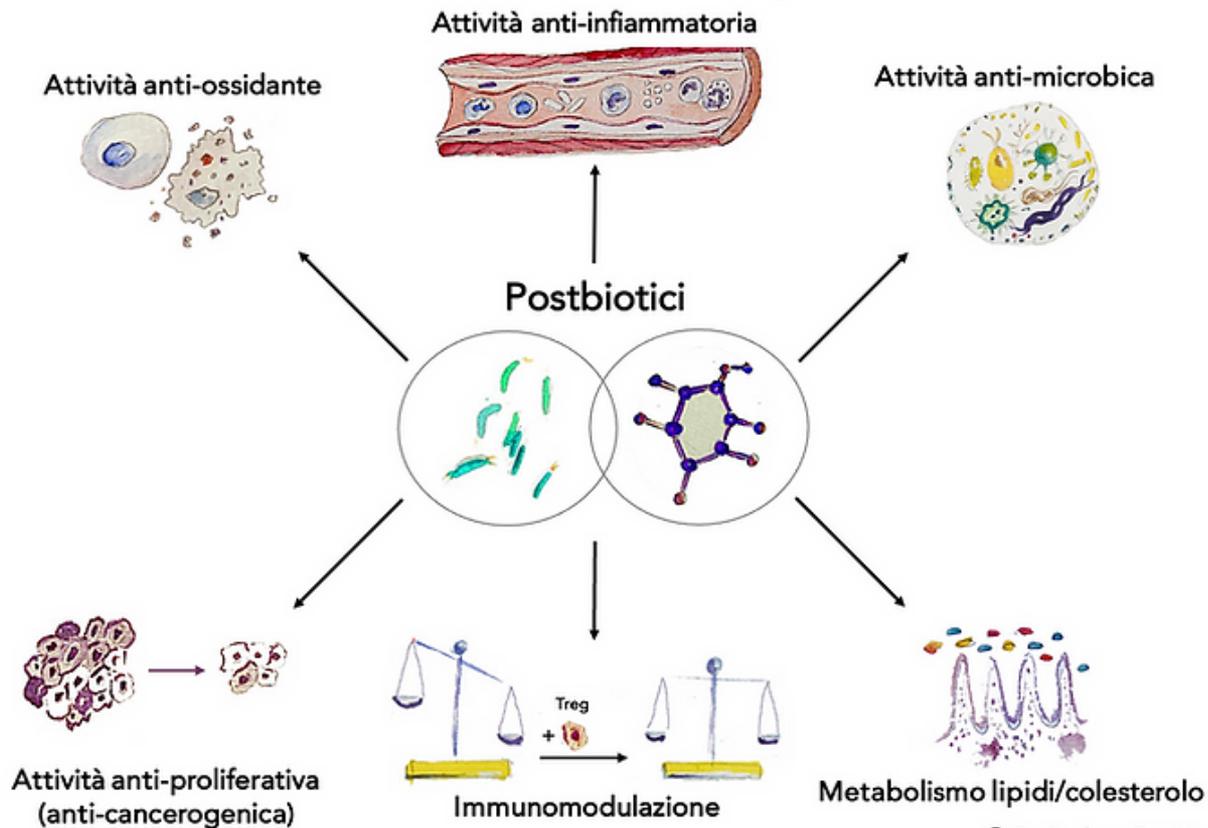
Codice Minsan 984561821

AGGIUNGI ALLA TUA WISHLIST



Postbiotici

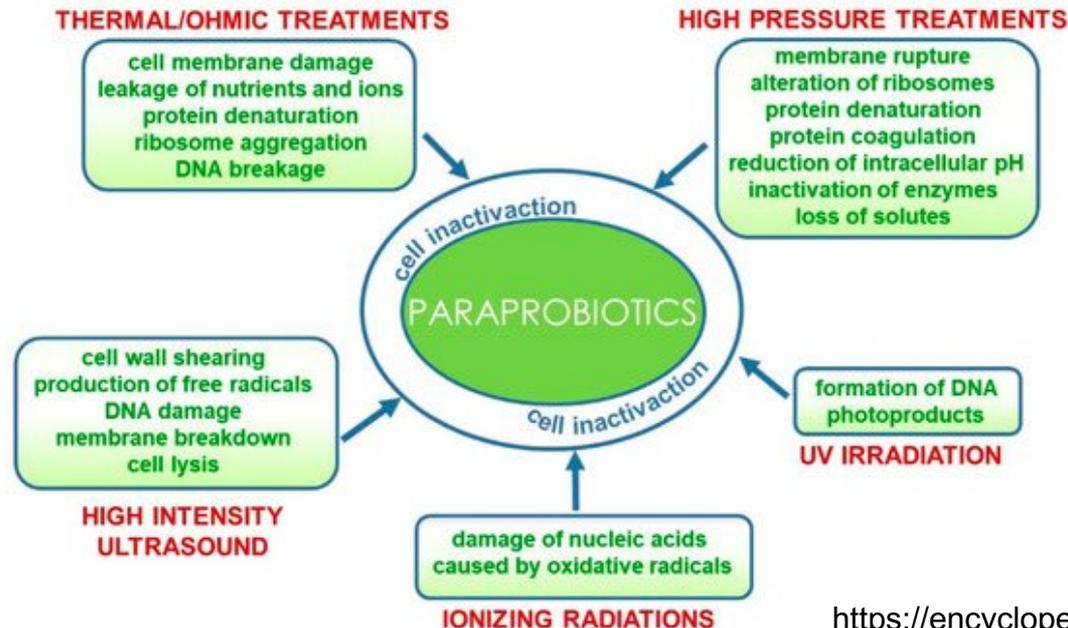
Meccanismi d'azione dei postbiotici



Para(pro)biotici

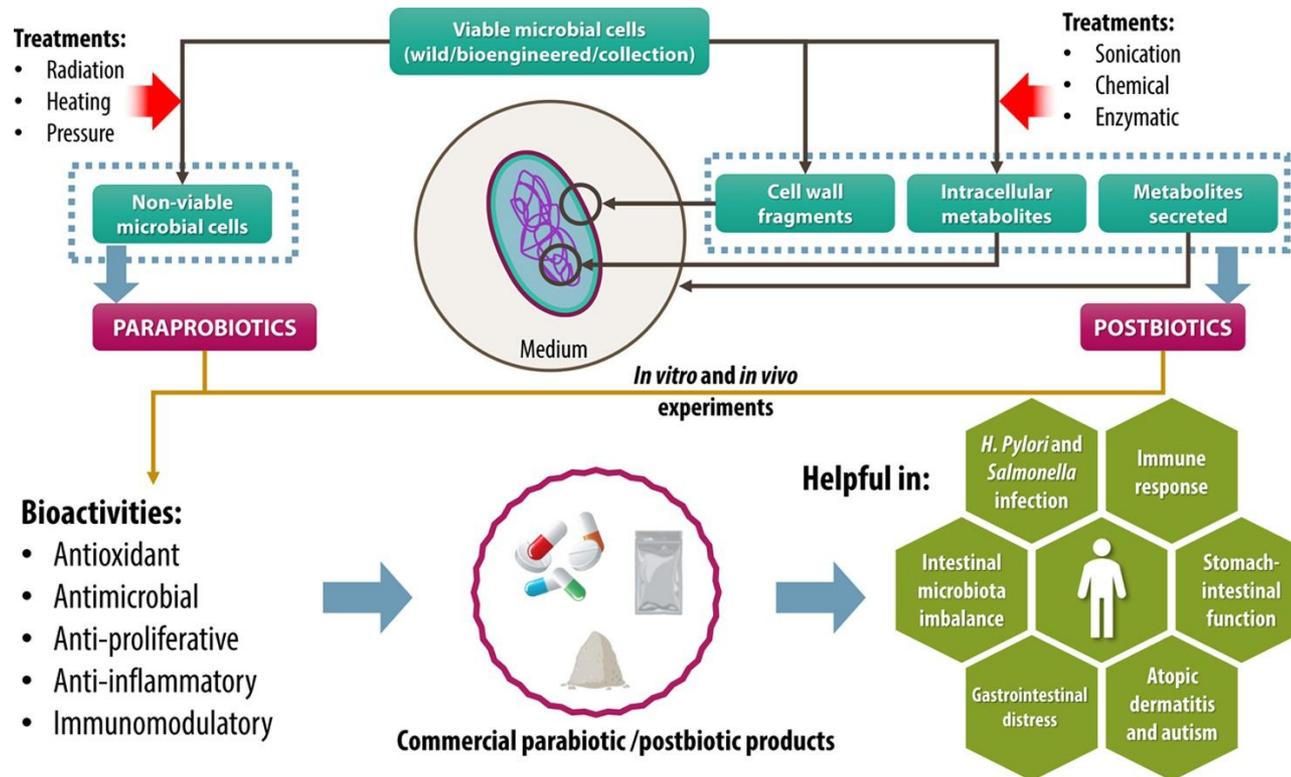
Il termine “**paraprobiotico**” è stato coniato da Taverniti e Guglielmetti nel 2011, per definire i **probiotici inattivati** come “**cellule microbiche non vitali (intatte o in frazioni) o estratti cellulari grezzi (cioè con composizione chimica complessa), che, se somministrati (per via orale o topica) in quantità adeguate, conferiscono un beneficio al consumatore umano o animale**”

Possibile utilizzo per il trattamento di diarrea, colite e lesioni intestinali, malattie epatiche correlate al consumo di alcol, intolleranza al lattosio, per la riduzione del colesterolo e per la regolazione del sistema immunitario e del microbiota intestinale. La loro efficacia si basa sui metaboliti microbici e sulle molecole complesse contenute nelle cellule inattivate



Evoluzione del concetto

- ❖ Distinguere le cellule non vitali da fattori microbici, metaboliti e molecole:
 - **Parabiotici** = cellule non vitali
 - **Postbiotici** = fattori microbici, metaboliti e molecole
- ❖ Evitare il termine inanimato, che non è supportato dalla letteratura.

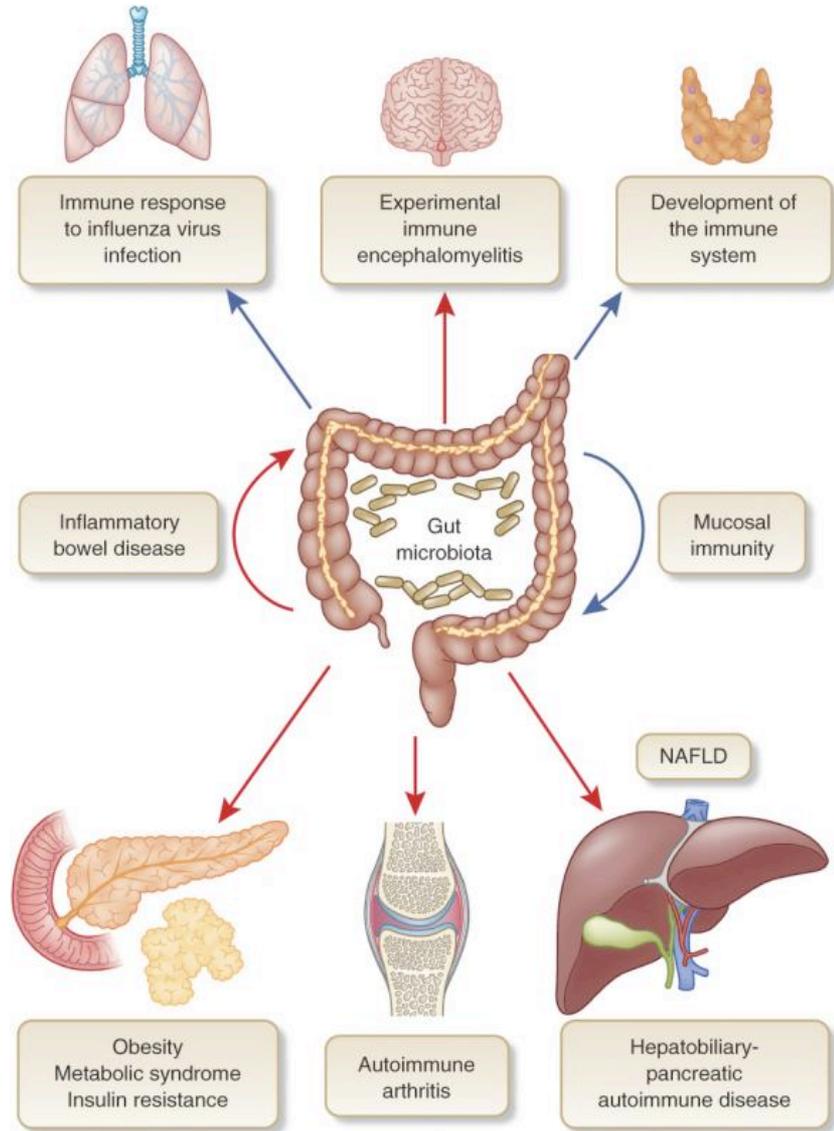


"Evoluzione" del concetto di postbiotico

Table 3
Commercial paraprobiotic and postbiotic products for human use.

Brand	Paraprobiotic	Manufacturer (Country)	Comments
Pylopass™ Lacteol® Fort	Spray-dried dead of <i>L. reuteri</i> DSMZ 17648. Non-viable cells of <i>L. acidophilus</i> LB.	Novozymes (Germany) Carnot Laboratories (France)	Effective in the control of <i>H. pylori</i> infection. Effective in the treatment of diarrhea
Brand	Postbiotic	Manufacturer (Country)	Comments
Bactistatin® Pro-Symbioflor®	Metabolites of <i>Bac. subtilis</i> VKPM V-2335. Lysate and supernatants from <i>Ent. faecalis</i> DSM 16,440 and <i>E. coli</i> DSM 17252.	Kraft (Russia) SymbioPharm (Germany)	Restores the microbial ecology of the digestive tract. Effective in helps complaints of stomach- intestinal function, trains the immune system and the development of atopic dermatitis
Hylak® Forte	Metabolites of <i>E. coli</i> DSM 4087, <i>Strept. faecalis</i> DSM 4086, <i>L. acidophilus</i> DSM 414, and <i>L. helveticus</i> DS 4183.	Ratiopharm/Merckle (Germany)	Useful to flatulence, diarrhea and constipation, chronic gastritis, as well as salmonellosis and radiation-induced diarrhea.
CytoFlora®	Cell wall of diverse <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> strains.	BioRay Inc. (USA)	Promotes a balanced immune response, and improve symptoms in autistic children
Del-Immune V®	Cell wall peptidoglycans and DNA fragments of <i>L.</i> <i>rhamnosus</i>	Pure Research Products (USA)	Reduces the severity of gastrointestinal distress in children

Microbiota & Malattie



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	
EUBIOSI 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
DISBIOSI Come squilibrio o interruzione, che possono portare alla patologia, di una comunità microbica simbiontica	Sintesi di proteine
	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

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

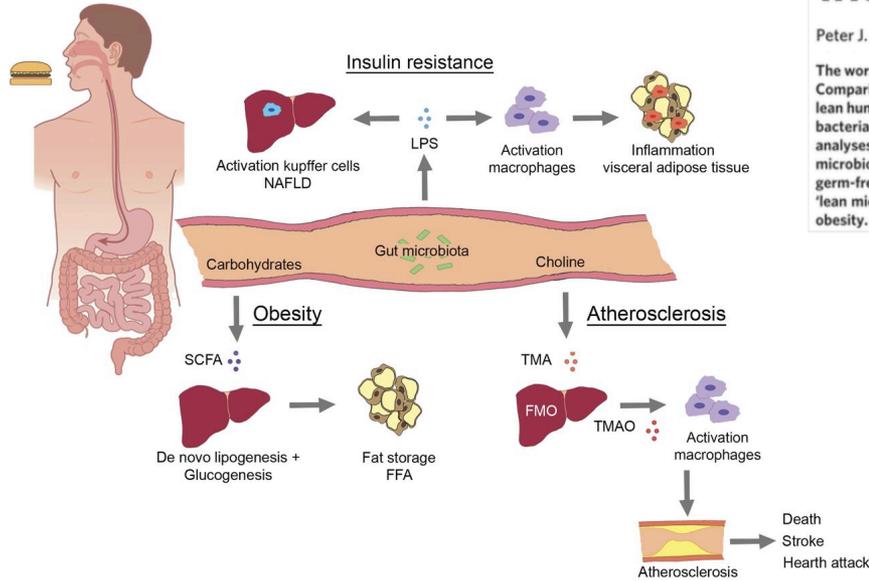
Aberration	Most relevant observations and potential correlation	References
Crohn's disease	Diversity decrease – reduced <i>F. prausnitzii</i>	Kaser et al. 2010 ⁵¹ ; Sokol et al. 2009 ⁵² ; Willing et al. 2010 ⁵³
Ulcerative colitis	Diversity decrease – reduced <i>A. muciniphila</i>	Png et al. 2010 ⁵⁴ ;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

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 ¹⁰³
Atherosclerosis	Analysis of plaques in humans	Koren et al. 2011 ¹⁰⁴
Autistic spectrum disorders	Analysis of mucosa in children with autism spectrum disorders	Williams et al. 2011 ¹⁰⁵
Chronic fatigue syndrome	Cultured microbiota in patients with chronic fatigue syndrome	Sheedy et al. 2009 ¹⁰⁶
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 ⁴⁸
Depression and anxiety	Probiotic intervention in stressed mice	Bravo et al. 2011 ³⁴
Frailty	Analysis of elderly and high frailty scores	van Tongeren et al. 2005 ¹⁰⁷
Graft-vs-host disease	Review of human data on graft-vs-host disease	Murphy et al. 2011 ¹⁰⁸
Multiple sclerosis	Involvement of microbiota in mice with multiple sclerosis	Berer et al. 2011 ¹⁰⁹
Nonalcoholic fatty liver disease	Effect of choline depletion in humans	Spencer et al. 2011 ¹⁰¹
Parkinson's disease	Role of enteric nervous system and review of Parkinson's disease development	Braak et al. 2003 ¹¹⁰
Rheumatoid arthritis	Microbiota as predisposing factor in rheumatoid arthritis	Scher and Abramson 2011 ¹¹¹
Retrovirus infection	Mouse retrovirus infection relies on microbiota	Kane et al. 2011 ¹¹²
Poliovirus infection	Mouse microbiota promotes poliovirus infection	Kuss et al. 2011 ¹¹³

Microbiota e malattie cardiovascolari



Vol 444 | 21/28 December 2006 | doi:10.1038/nature05414

An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest

Peter J. Turnbaugh¹, Ruth E. Ley¹, Michael A. Mahowald¹, Vincent Magrini², Elaine R. Mardis^{1,2} & Jeffrey I. Gordon¹

The worldwide obesity epidemic is stimulating efforts to identify host and environmental factors that affect energy balance. Comparisons of the distal gut microbiota of genetically obese mice and their lean littermates, as well as those of obese and lean human volunteers have revealed that obesity is associated with changes in the relative abundance of the two dominant bacterial divisions, the Bacteroidetes and the Firmicutes. Here we demonstrate through metagenomic and biochemical analyses that these changes affect the metabolic potential of the mouse gut microbiota. Our results indicate that the obese microbiome has an increased capacity to harvest energy from the diet. Furthermore, this trait is transmissible: colonization of germ-free mice with an 'obese microbiota' results in a significantly greater increase in total body fat than colonization with a 'lean microbiota'. These results identify the gut microbiota as an additional contributing factor to the pathophysiology of obesity.

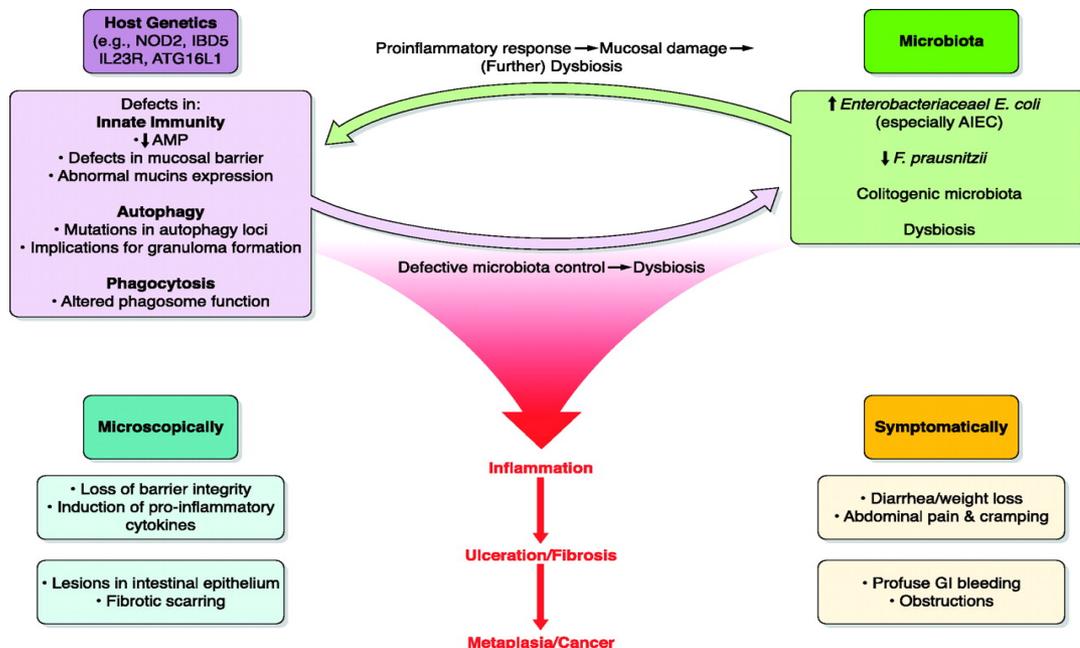
- Microbiota dei topi obesi = elevato rapporto Firmicutes/Bacteroidetes
- Metagenoma dei topi obesi è più ricco in geni che codificano per il trasporto e la metabolizzazione dei carboidrati non digeribili della dieta

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.

Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Aug 2;102(31):11070-5. doi: 10.1073/pnas.0504978102. Epub 2005 Jul 20. PMID: 16033867; PMCID: PMC1176910.

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



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

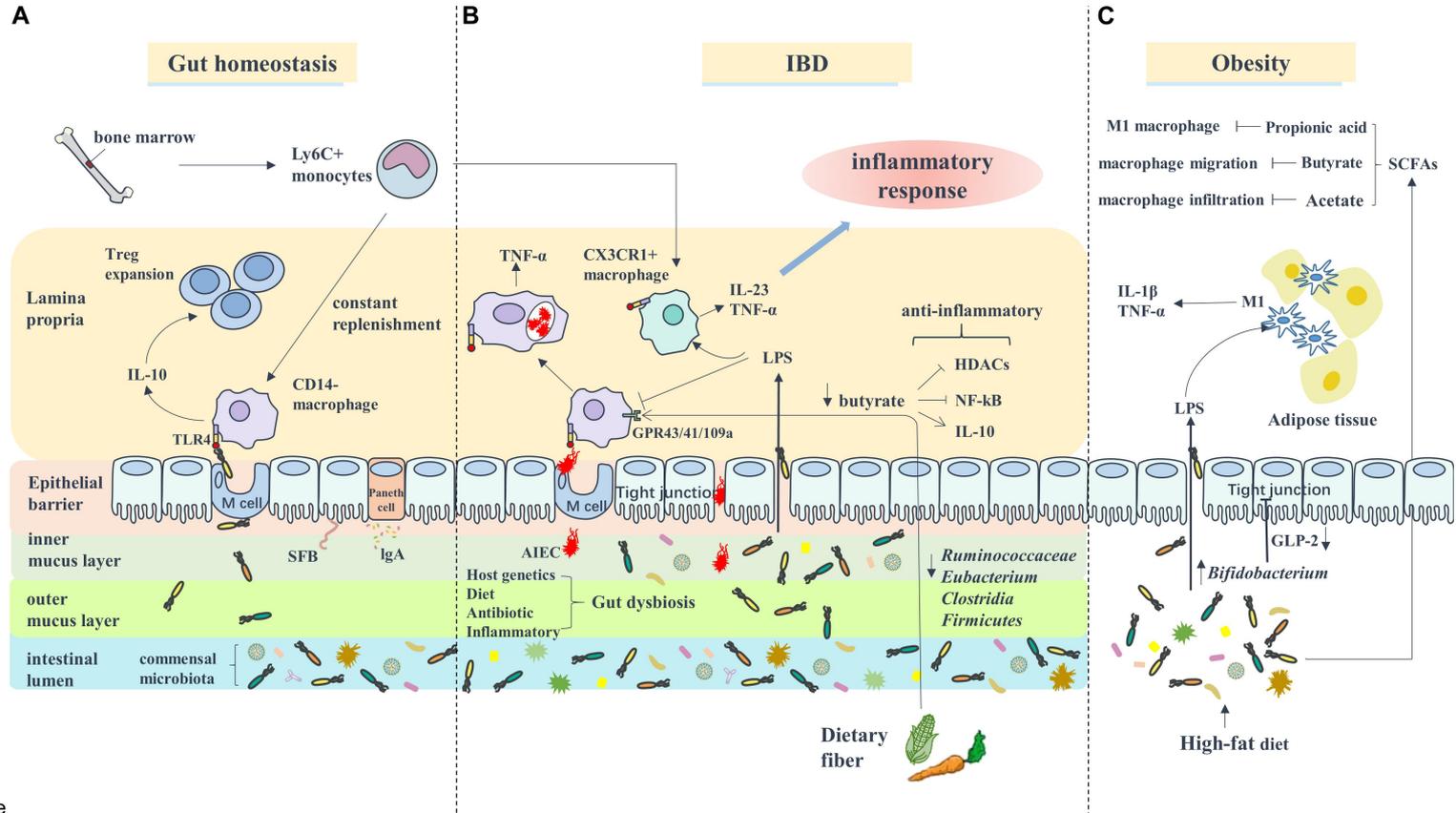
- Cause delle [malattie infiammatorie croniche dell'intestino](#), [Morbo di Crohn](#) e [retto colite ulcerosa](#), non sono tuttora definite
- Il fatto di essere localizzate all'intestino e di svilupparsi attraverso meccanismi di infiammazione che sono dovuti ad alterazioni delle funzioni del [sistema 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.

I macrofagi sono coinvolti nell'interazione Microbiota intestinale ⇔ IBD o obesità

(A) Omeostasi intestinale: i monociti derivati dal midollo osseo sono costantemente reclutati nell'intestino per rifornire i macrofagi intestinali (macrofagi CD14-) che riconoscono il patogeno attraverso il recettore TLR4 e secernono la citochina antinfiammatoria IL-10 per promuovere l'espansione delle cellule Treg.

(B) IBD: l'ambiente infiammatorio porta a una disbiosi intestinale che comprende un aumento del numero di batteri AIEC che possono sopravvivere e replicarsi nei macrofagi e una diminuzione dei batteri butirrici → riduzione capacità antinfiammatoria attraverso l'inibizione di HDACs/NF-κB (GPR43/41) o la promozione della secrezione di IL-10 (GPR109a mediata). Inoltre, i monociti Ly6C+ del sangue vengono reclutati nell'intestino per diventare macrofagi infiammatori (macrofagi CX3CR1+) e secernono citochine pro-infiammatorie come IL-23 e TNF-α per partecipare alla risposta infiammatoria

(C) OBESITÀ: l'alterazione della composizione del microbiota intestinale causata dalla dieta HFD porta a un aumento della permeabilità intestinale, per cui l'LPS entra in circolo nel sistema (cioè l'endotossemia metabolica). I macrofagi del tessuto adiposo rispondono all'attivazione dell'LPS e si trasformano in fenotipo M1.



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”.**
- ✓ **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_{helper}: IL-10, IL-12, TGF-β;**
- **Riduzione della produzione di anticorpi IgE;**
- **Sviluppo di cellule dendritiche localizzate nei tessuti che favoriscono l'istaurarsi della tolleranza immunitaria;**
- **Attivazione di linfociti Natural Killer;**
- **Stimolazione dei recettori Toll-like;**
- **Produzione di IgA secretorie.**

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

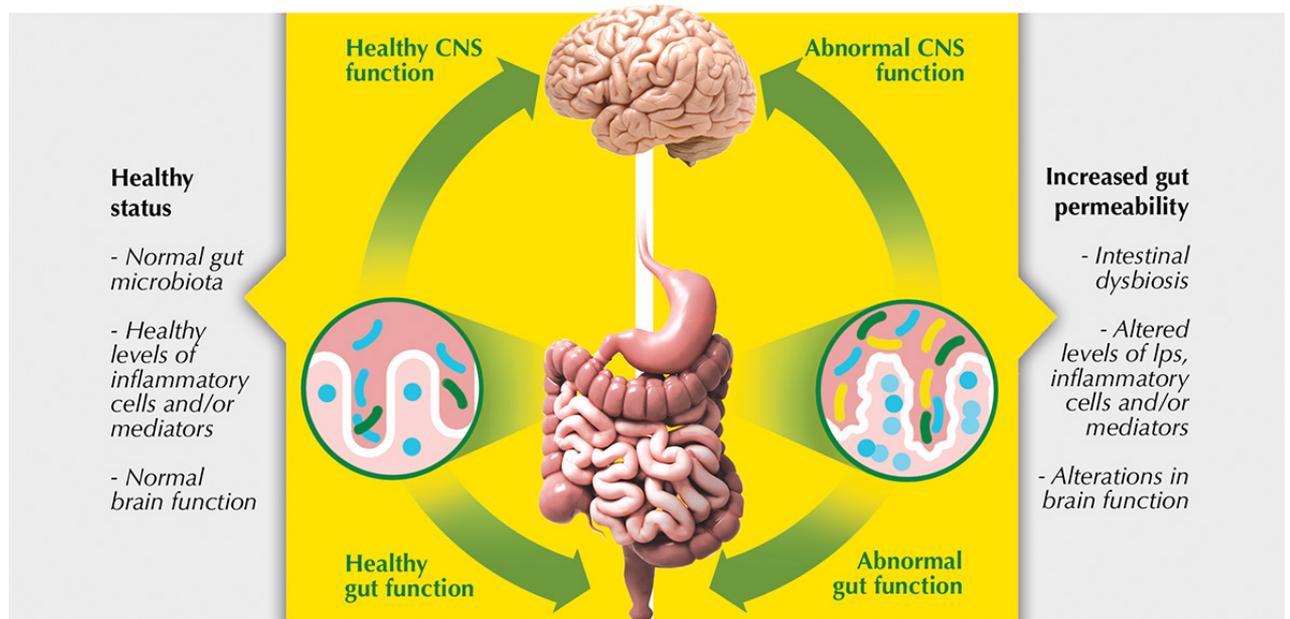
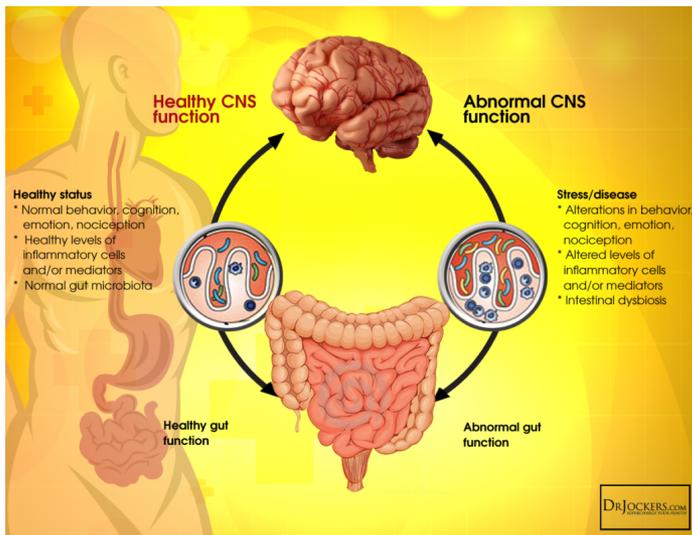
Studio pilota: FMT da donatore magro nei maschi obesi con sindrome metabolica => miglioramento del metabolismo del glucosio e all'alterazione della composizione del microbiota intestinale.

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.

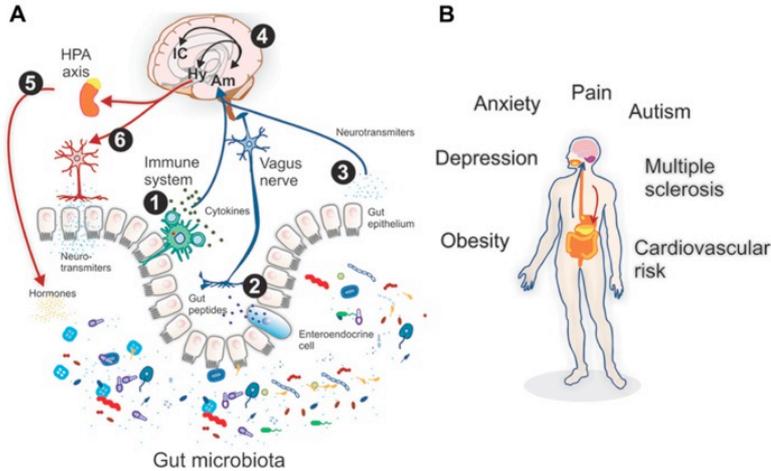
Il trapianto del microbiota fecale (FMT – Fecal Microbiota Transplant) da un donatore magro migliorerebbe, per un certo periodo di tempo (circa 4 mesi), la sensibilità all'insulina in pazienti obesi con sindrome metabolica.

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

- **Insulino-resistenza:** condizione che si viene a creare quando le cellule dell'organismo presentano una scarsa "sensibilità" all'insulina.
- Il glucosio non riesce ad essere assorbito dalle stesse in risposta all'azione esercitata dall'ormone e rimane a livello ematico.
- Nella maggior parte dei pazienti, l'iperinsulinemia compensa l'insulino-resistenza, anche per diversi anni.
- Quando la risposta insulinica non è più adeguata alle richieste, si instaura uno **stato iperglicemico**, che può progressivamente evolvere verso il **diabete mellito di tipo 2**.



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.

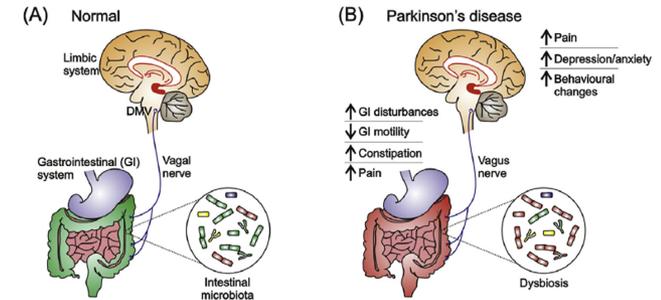
- ✓ I pazienti parkinsoniani si distinguevano anche per una minore quantità di virus.

- ✓ Il microbioma dei **pazienti parkinsoniani** presentava:

- ❖ **Aumento dei batteri della specie Akkermania muciniphila** (degrada la mucina) => **alterazione della barriera intestinale ???**

- ❖ **Riduzione dei batteri Prevotella ed Eubacteria** (producono SCFA).

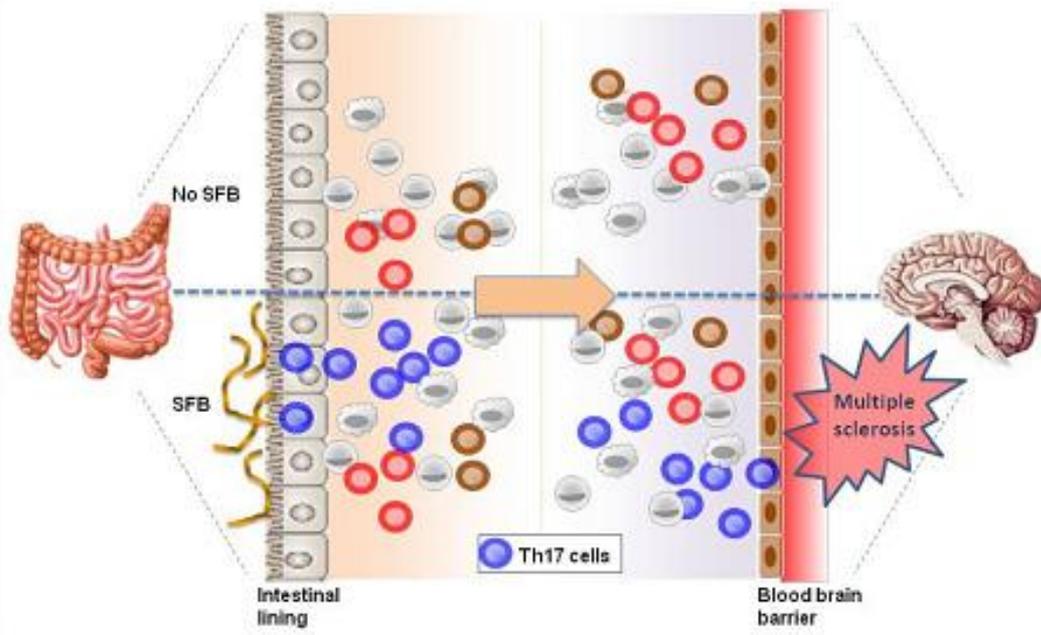
Alcuni ritengono che questi acidi grassi possano essere coinvolti nel processo neurodegenerativo che vede coinvolta la alfa-sinucleina. Dato che una dieta ricca di fibre fa aumentare gli SCFA, prossimo effetto di una dieta di questo tipo sul processo neurodegenerativo?



Credit: Felice VD et al. Parkinsonism Relat Disord 2016

Microbioma intestinale & Parkinson

- 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.**

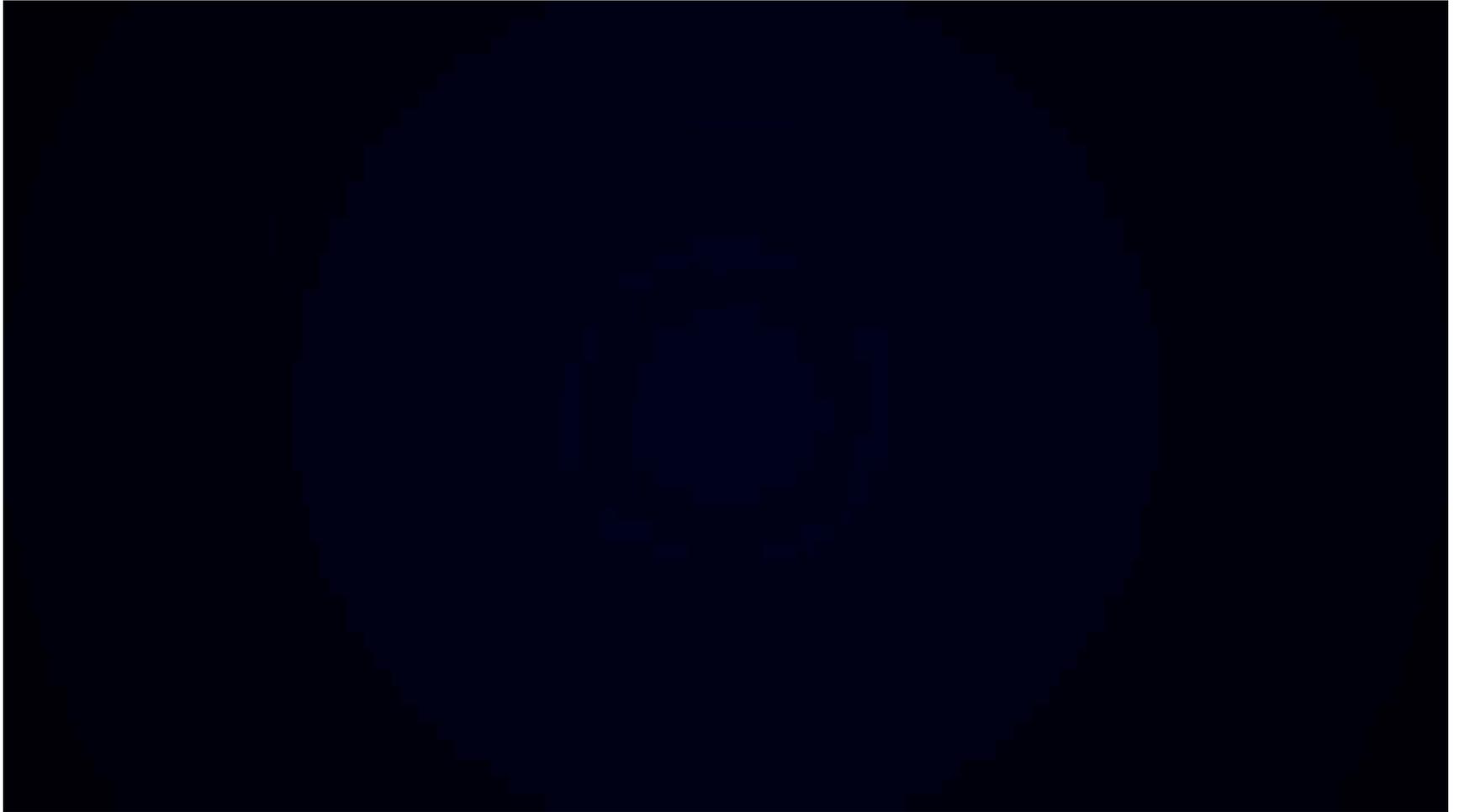


- **Nei tessuti intestinali dei pazienti con la malattia in fase attiva era presente una quantità aumentata di linfociti T_H17 .**
- **L'analisi del microbiota intestinale ha evidenziato che nelle persone con malattia attiva erano presenti due anomalie:**
 - ✓ **una quantità ridotta di *Prevotella***, batterio che riduce il differenziamento dei linfociti in cellule T_H17 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**

Profili del microbiota e patologie correlate

<https://youtu.be/wnMljajcG-M>



**DISTURBI D'ANSIA E MICROBIOTA:
scoperto il legame fra infiammazione intestinale e stati d'ansia**

<https://youtu.be/jXC3FkHezak>

