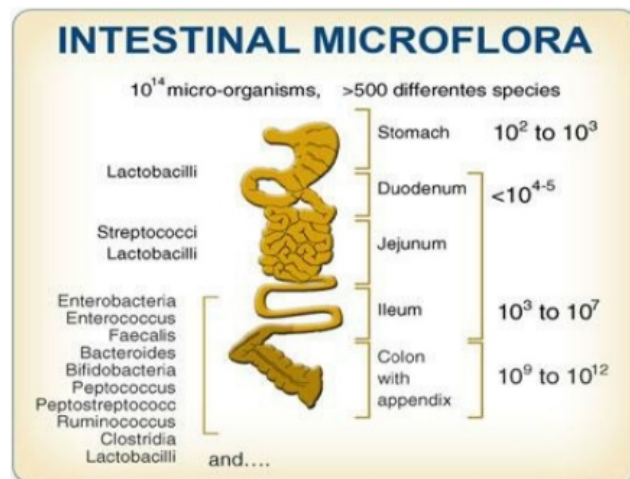
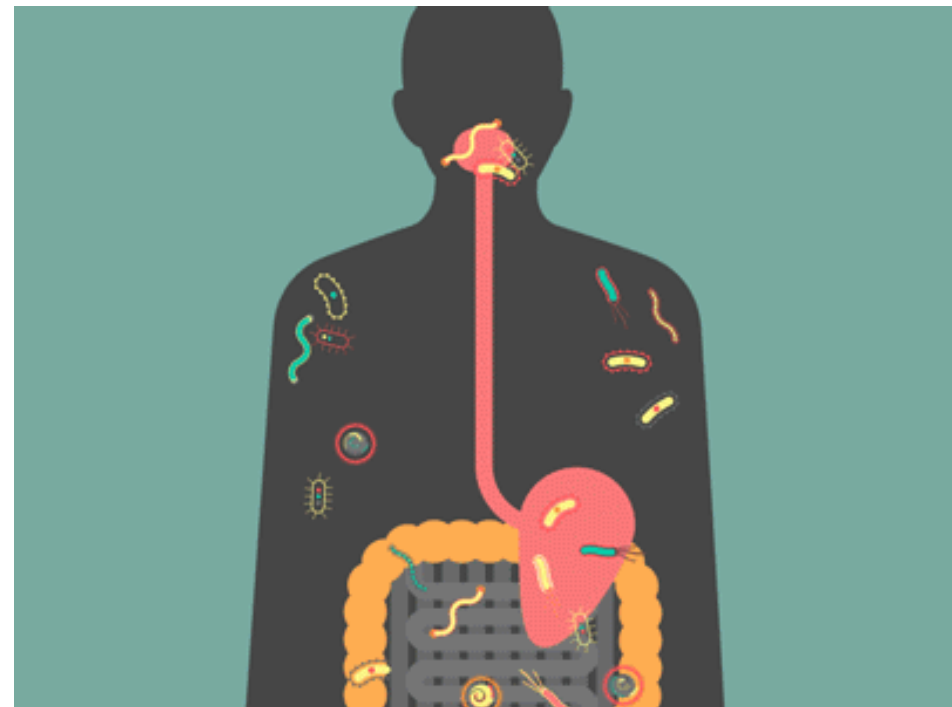
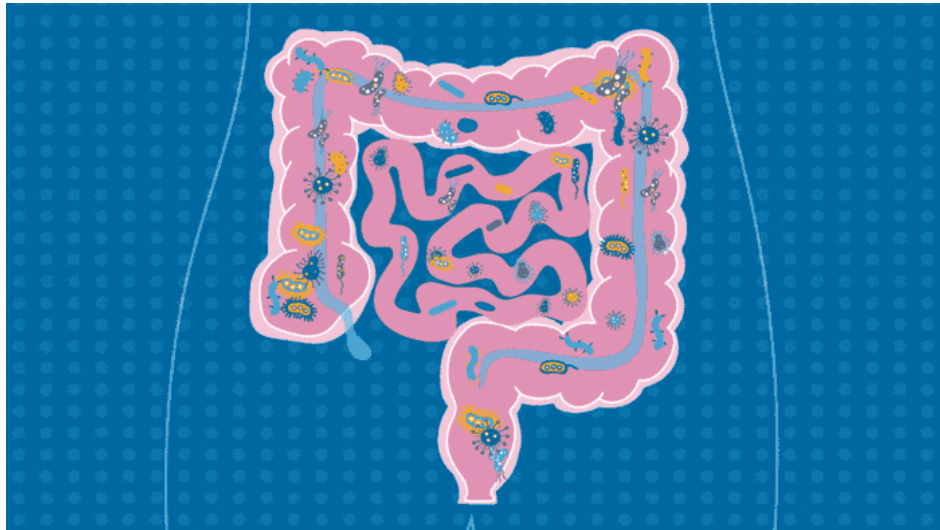


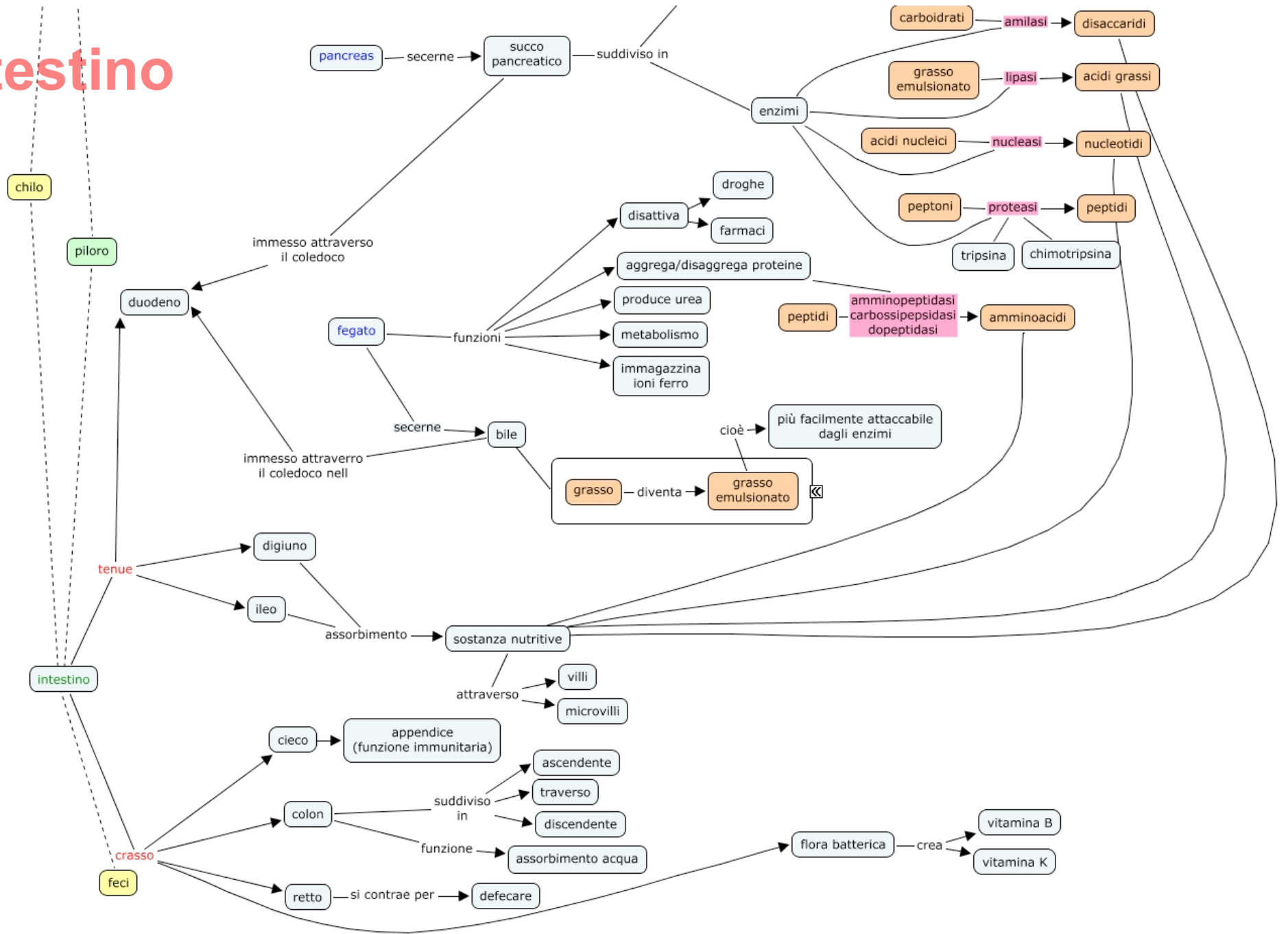
Fisiopatologia apparato gastrointestinale: Microbiota revolution



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

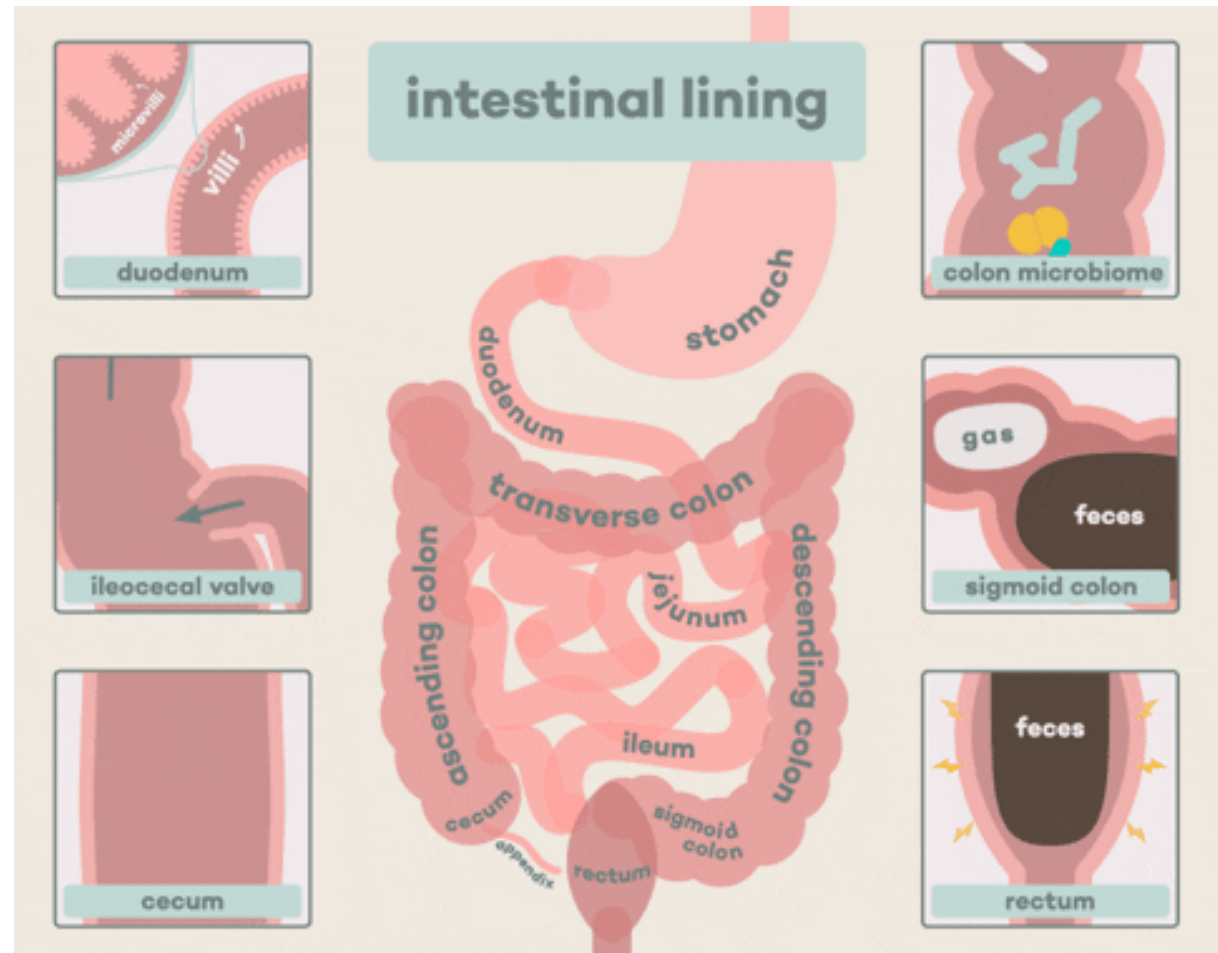
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

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

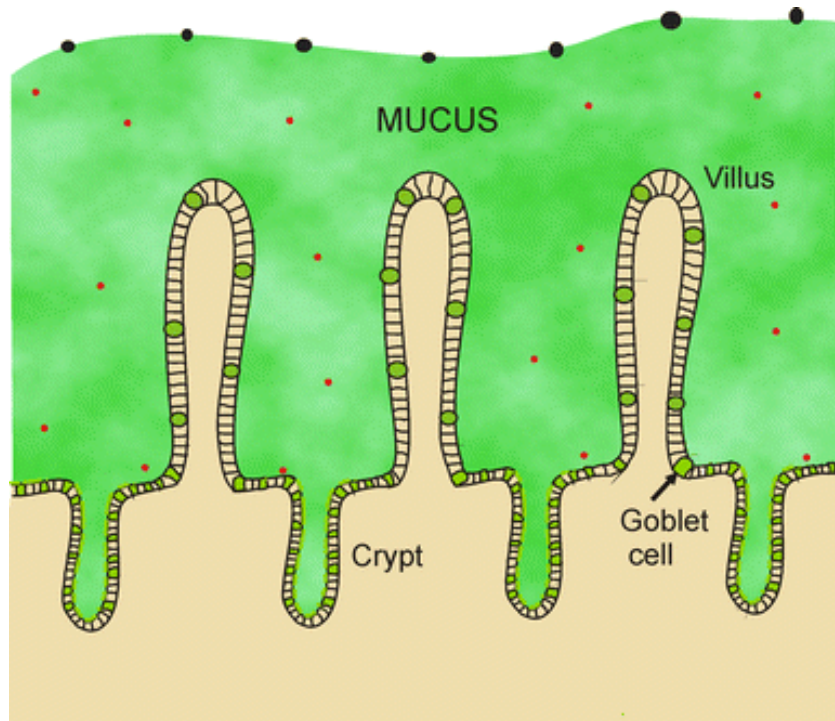
Cute 2 m²	Polmoni 80 m²	Intestino 250/400 m²
Batteri = 10 ¹²	Batteri = 10 ² - 10 ⁸ /gr	Batteri = 10 ¹² /cm ² (CRASSO) Batteri totali = 10 ¹⁴

- ❖ 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

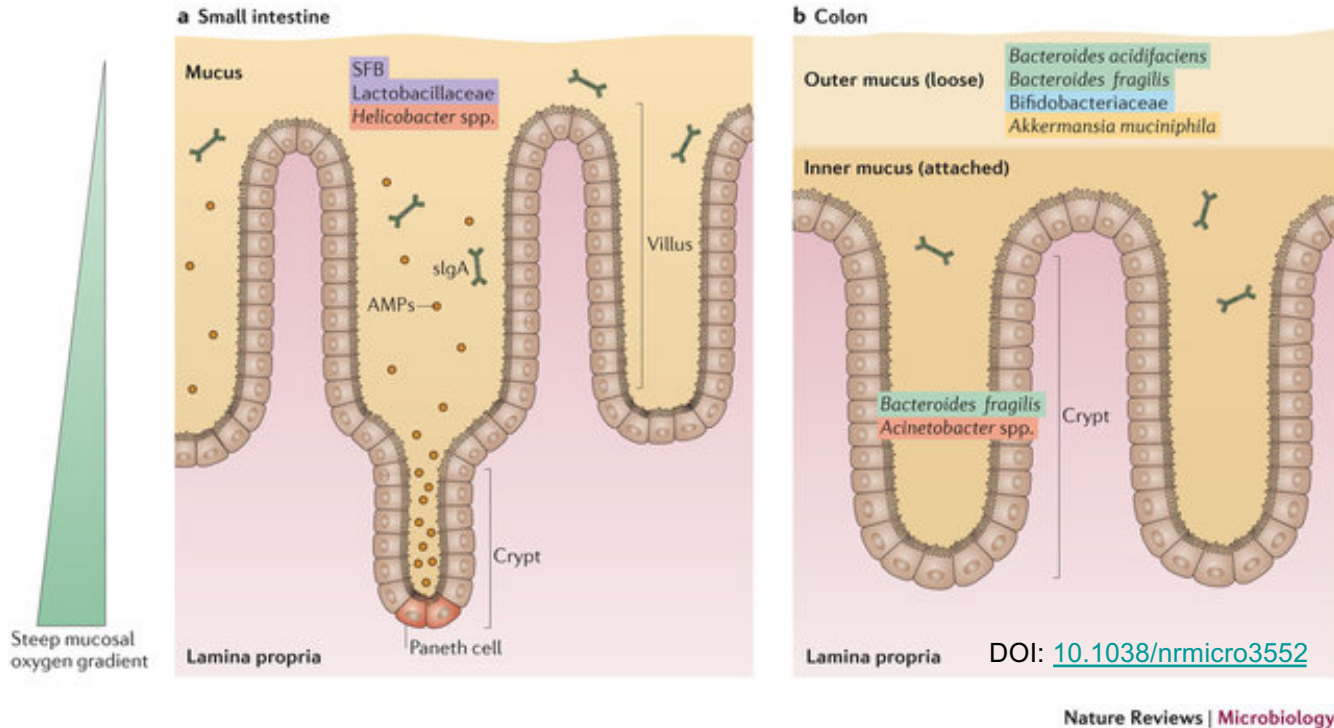
Epitelio intestinale:

formato da cellule epiteliali strettamente unite tra loro

Crea una barriera fisica che separa il lume intestinale dal resto dell'organismo.

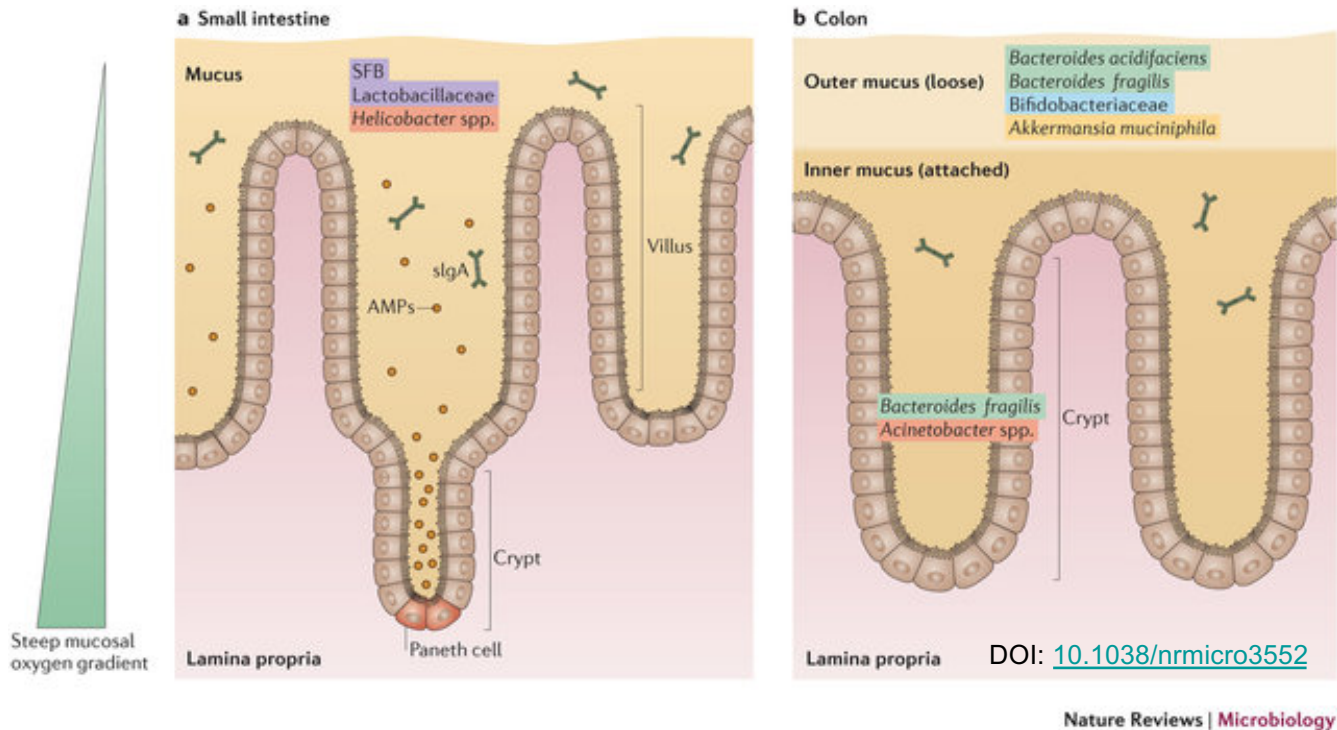
Gel mucoso: copre l'epitelio intestinale e si compone di due strati:

- **Strato interno:** strato idrosolubile a diretto contatto con le cellule epiteliali. Facilita il movimento dei nutrienti e protegge le cellule dai succhi digestivi aggressivi.
- **Strato esterno:** strato più viscoso che funge da barriera contro i microrganismi patogeni e favorisce la colonizzazione da parte del microbiota intestinale, la comunità di microrganismi che popola l'intestino. Lo spessore di questo strato varia lungo il tratto intestinale.



Mucosa intestinale

- ❖ 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

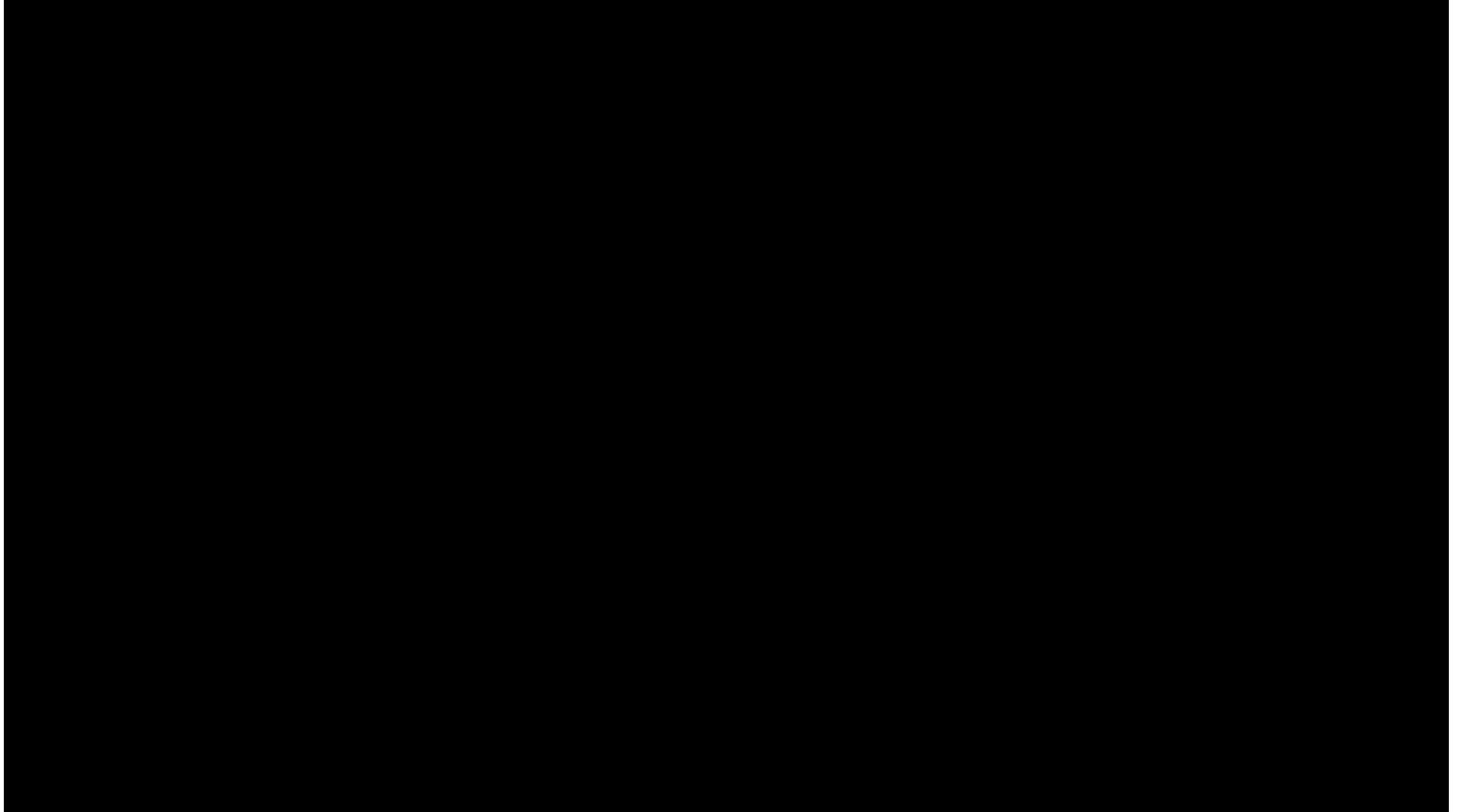
- **Cellule mucipare caliciformi (Globet):** ghiandole esocrine, intraepiteliali, unicellulari che secernono muco con la funzione di lubrificare e proteggere la superficie luminale dell'organo cavo.
- **Muco:** costituito da polimeri di **mucina**.
- **Glicosilazione:** nell'uomo la **glicosilazione** avviene con ~ **20 tipi diversi di oligosaccaridi**, che conferiscono al muco le sue proprietà strutturali e funzionali.

Pattern di glicosilazione individuale (ossia, la varietà di catene di zuccheri) presenti sulla superficie della mucosa intestinale.

- **Fattori genetici:** SNPs nei geni delle **glicosiltransferasi**
- **Fattori epigenetici**
- **Fattori ambientali:** Dieta, fumo.
- **Età**
- **Patologie**

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

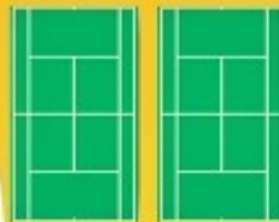


of our own bacteria located in the **gastrointestinal (GI) tract**



- 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**

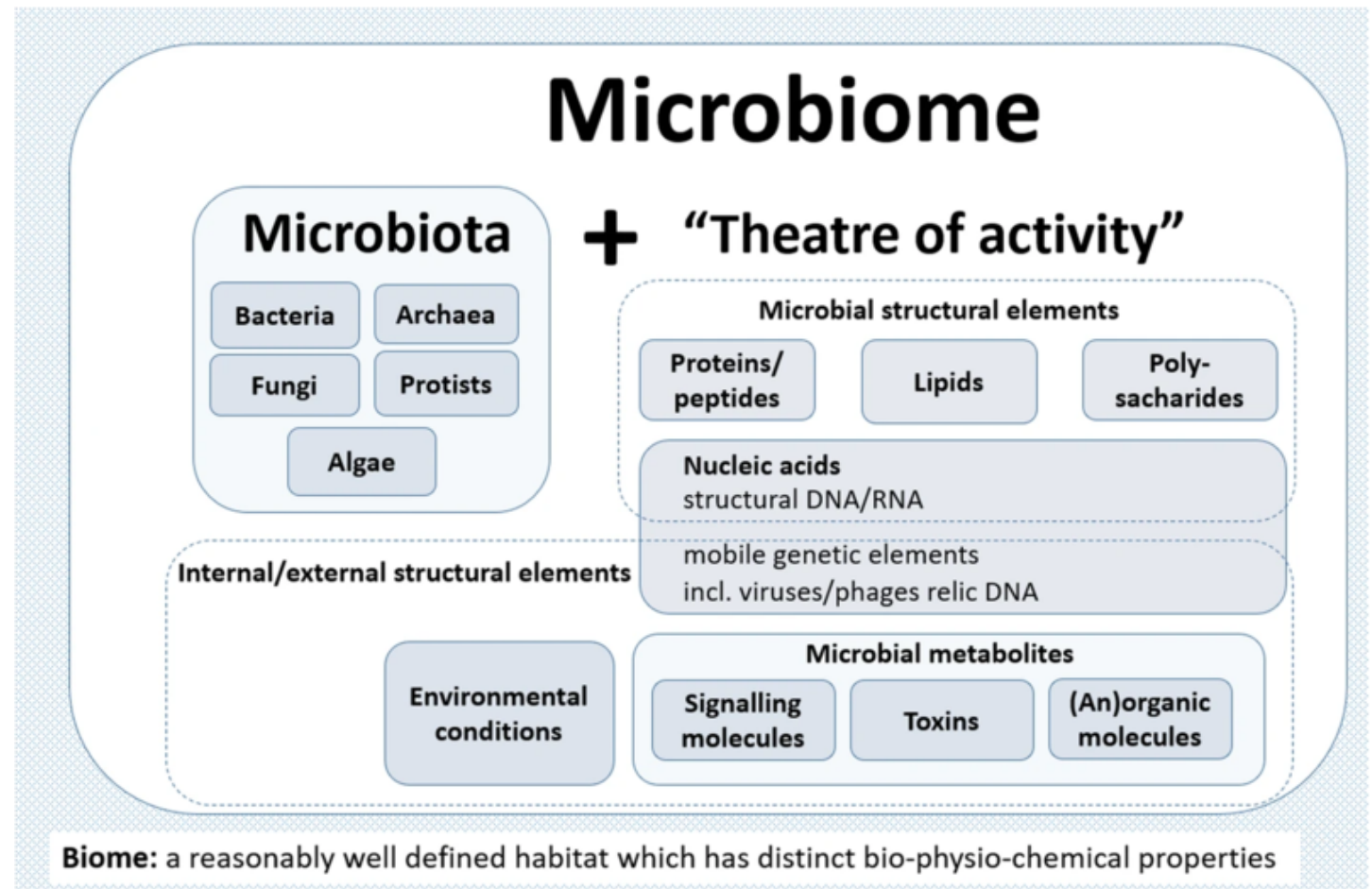
2,5 times



Microbiota e Microbioma

Spesso le parole microbiota e microbioma sono usate come se fossero sinonimi, eppure la differenza che passa tra i due termini è la stessa che esiste tra popolazione umana e genoma umano.

Microbiota	Microbioma
Popolazione di microrganismi in un determinato ambiente e tempo	Genoma del microbiota
Cosa studia	
Differenze tra i microrganismi e le relazioni tra essi	Geni + composti per cui essi codificano
Importanza per l'uomo	
Microbiota eubiotico permette di sviluppare un microbioma in grado di supportare le funzioni umane	Microbioma integra il genoma umano, fornendo il 99% dei geni



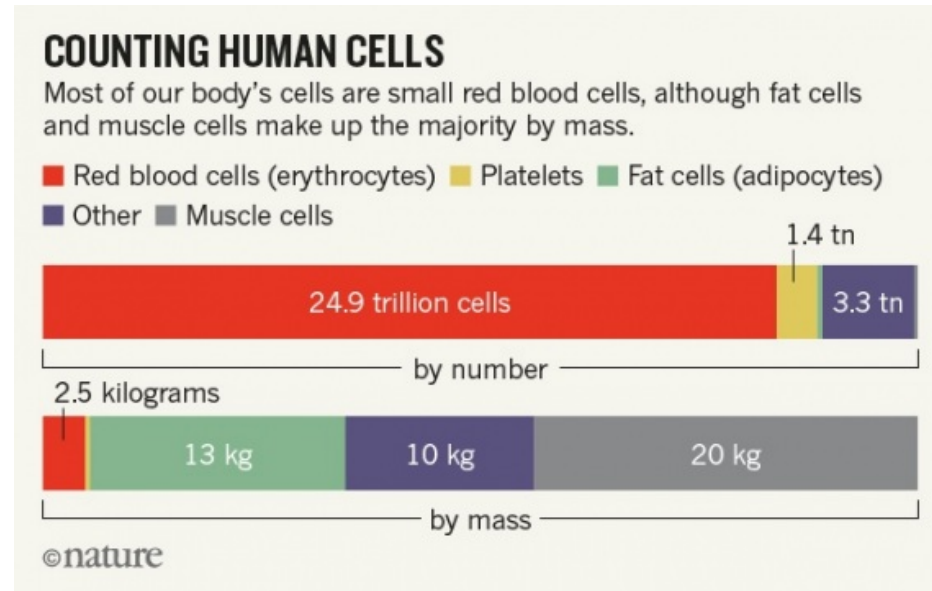
MICROBIOTA

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

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

MICROBIOTA
cellule del nostro corpo

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



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:

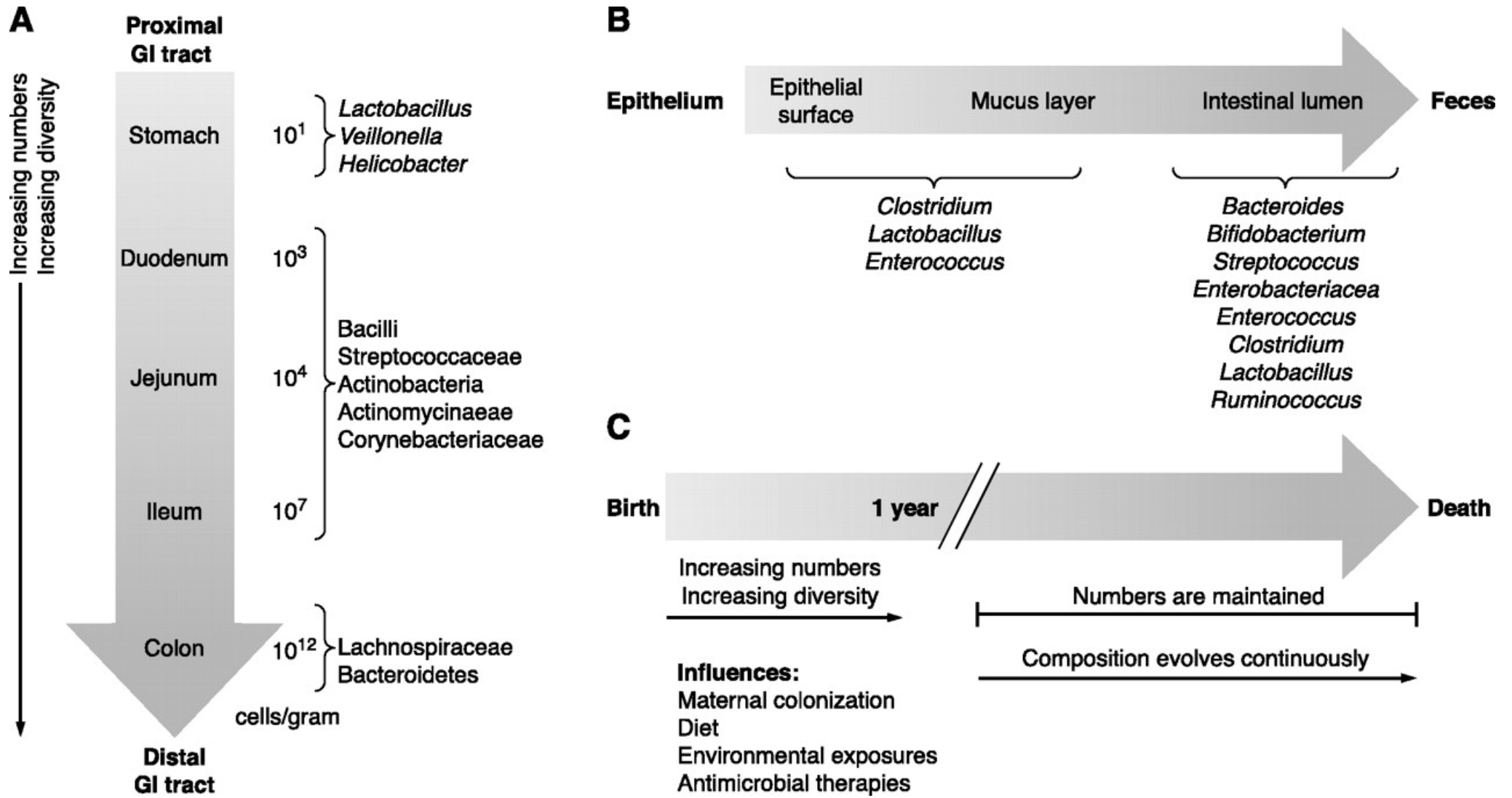
- **Anatomia & fisiologia intestinale:** gli animali “germ-free” hanno un cieco disteso ed una mucosa sottile;
- **Velocità del transito:** più lento negli animali “germ-free”;
- **Biochimica dell'intestino:** produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA); la conversione della bilirubina ad urobilinogeno;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

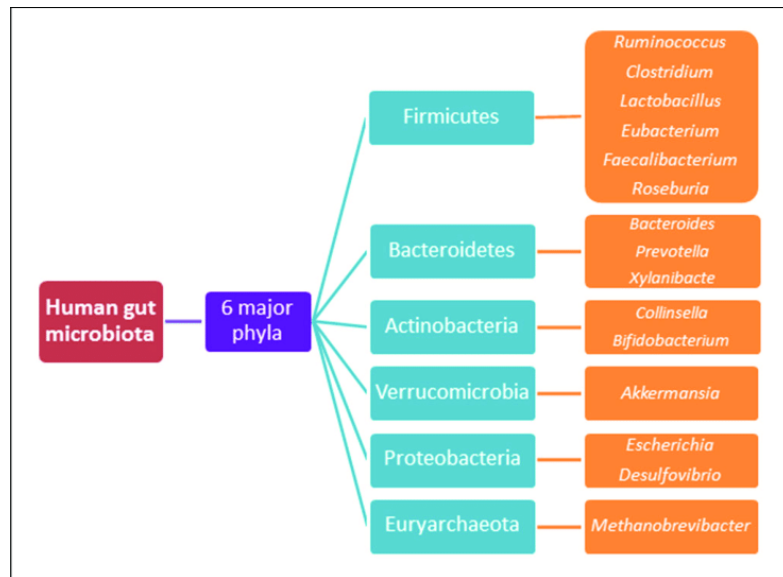
Effetto "barriera" verso infezioni patogene:

- **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).



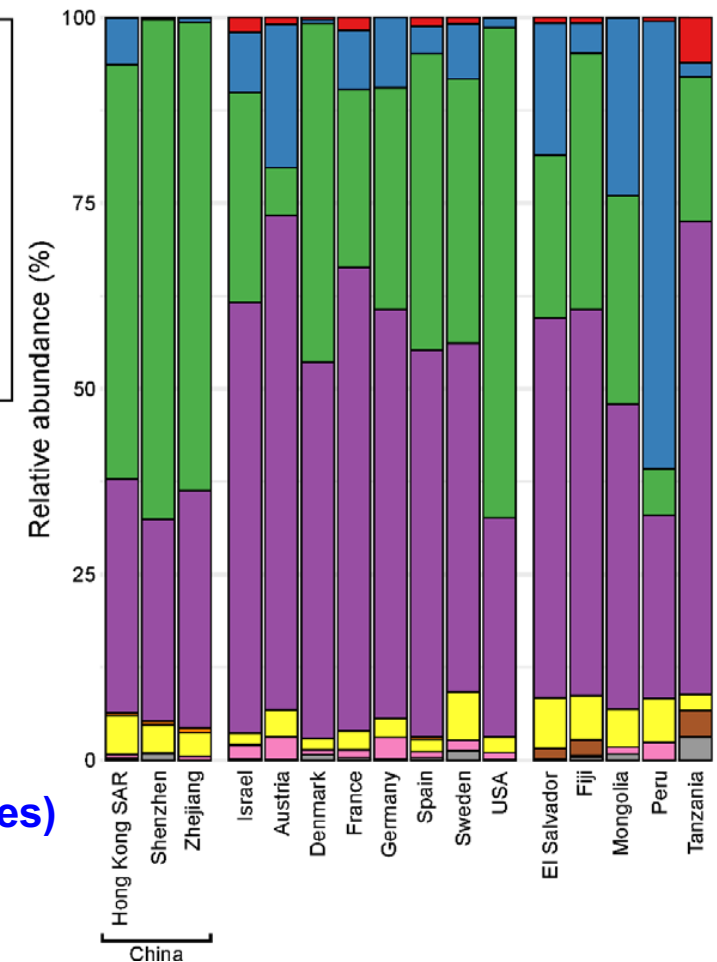
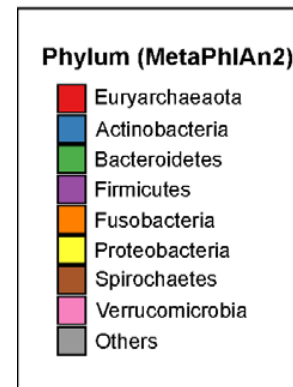
Aspetti spazio-temporali della composizione del microbiota intestinale





Front Microbiol. 2017; 8: 1221

Composizione del microbiota 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** **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)**

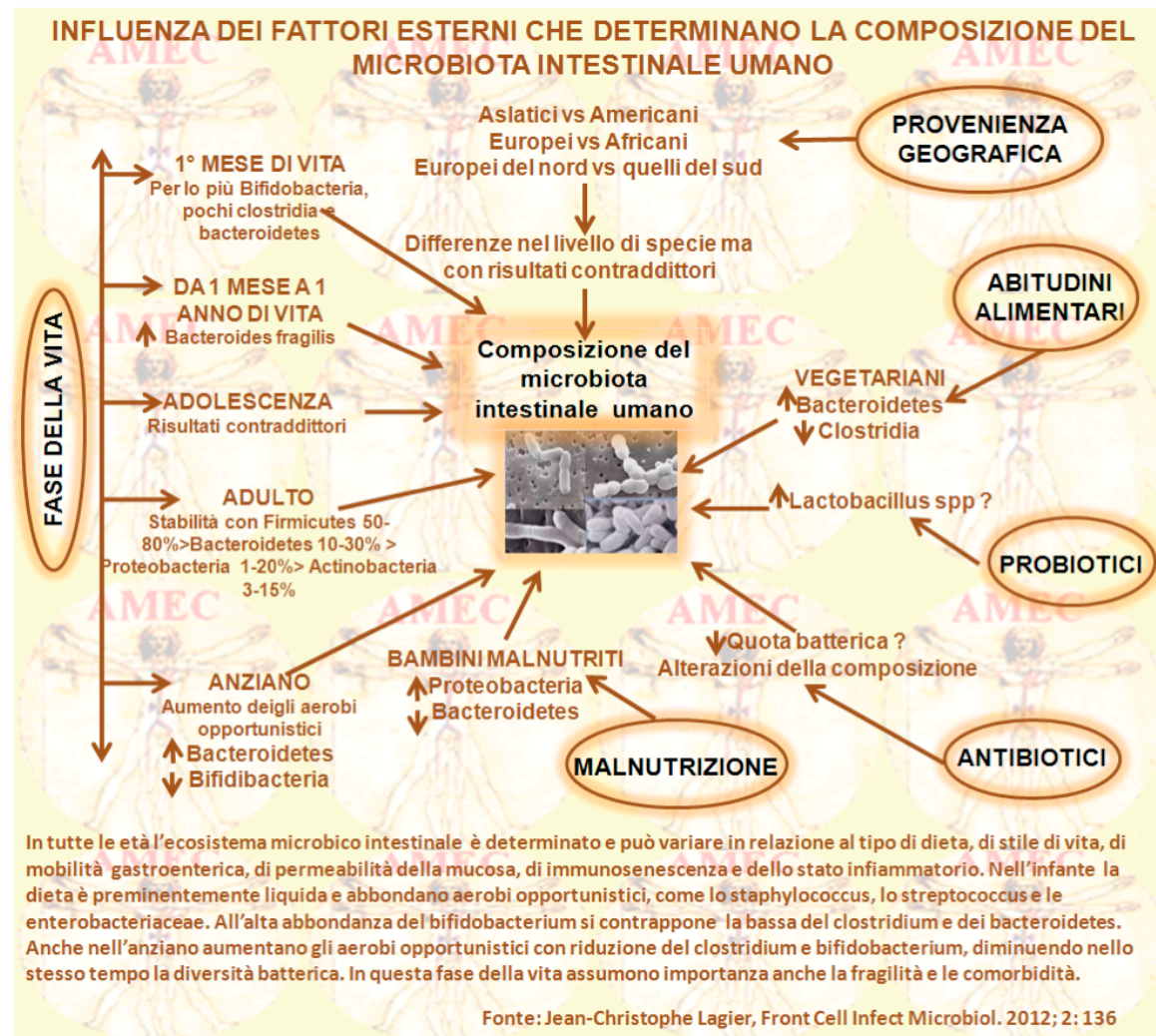
Composizione del microbiota intestinale dell'adulto

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

Batteri anaerobi: Escherichia Coli, Enterococchi, Batterioidi, Bifidobatteri e Clostridi.

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

Fattori che influenzano la composizione della microflora nel tratto intestinale

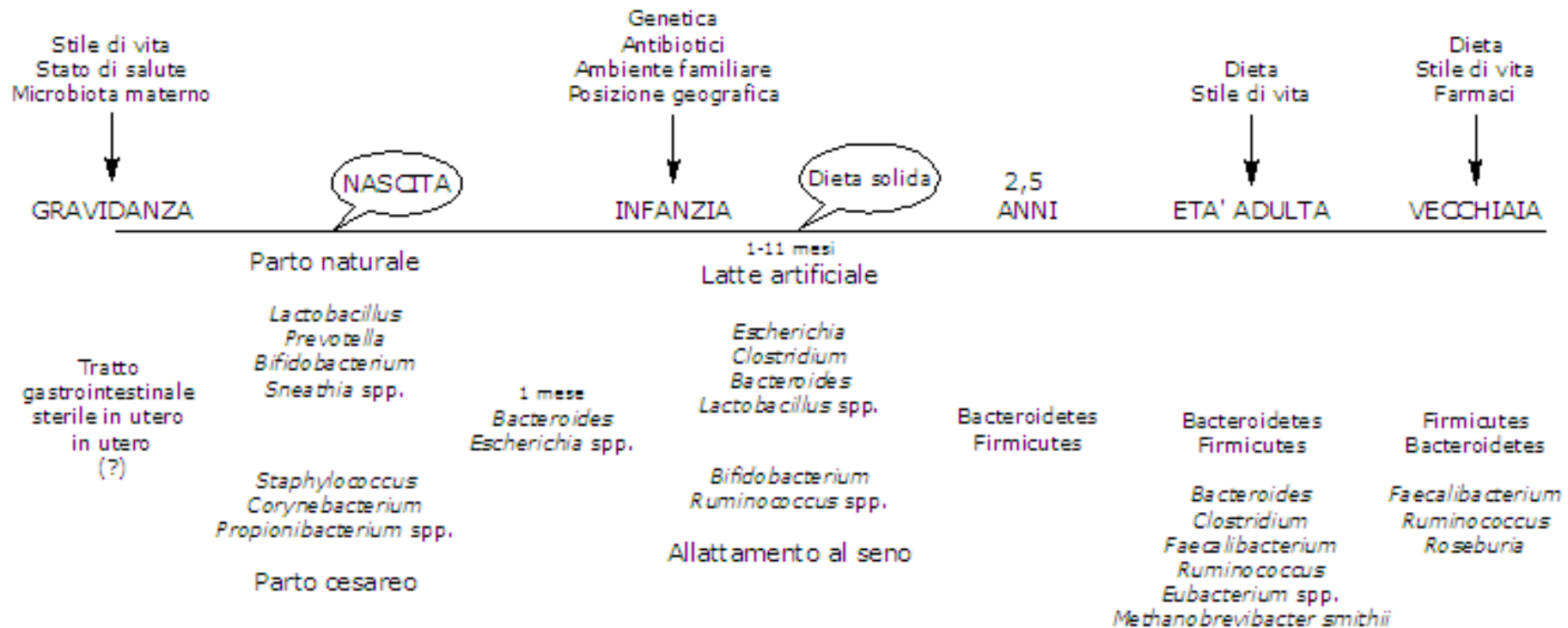


Genetica dell'ospite

Genotipi specifici dell'ospite sono associati a differenze nella diversità microbica intestinale e a strutture comunitarie specifiche

- **Varianti del gene HLA:** sono state associate a differenze nella composizione del microbiota intestinale, in particolare nella abbondanza di batteri commensali e patogeni.
- **Varianti del gene Toll-like receptor (TLR):** TLR svolgono un ruolo importante nel riconoscimento dei patogeni e nell'attivazione della risposta immunitaria innata. Varianti nei geni TLR possono influenzare la suscettibilità alle infezioni e la composizione del microbiota intestinale.
- **Varianti del gene NOD2:** codifica per una proteina coinvolta nel riconoscimento dei patogeni batterici. Varianti nel gene NOD2 sono state associate a malattie infiammatorie intestinali come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, ed è stato dimostrato che influenzano la composizione del microbiota intestinale in questi pazienti.
- **Varianti del gene FUT2:** codifica per un enzima responsabile dell'aggiunta di fucosio agli zuccheri delle cellule. Varianti nel gene FUT2 sono state associate a un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni come la celiachia e il diabete di tipo 1, e si pensa che influenzino la composizione del microbiota intestinale in questi pazienti.

Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

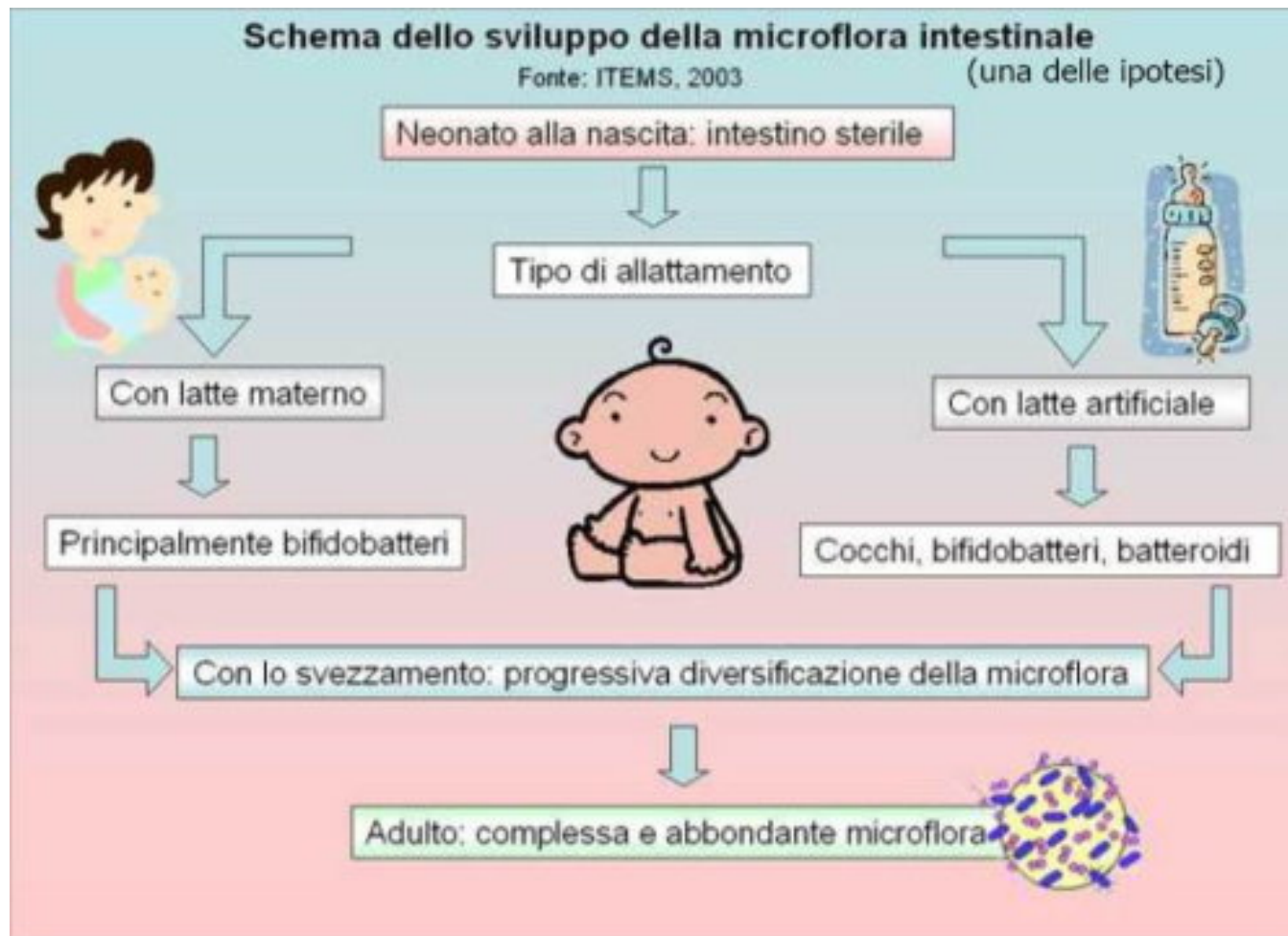


L'età è uno dei fattori più importanti che influenzano la composizione del microbiota umano. Con l'età:

- 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

- **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 (prevalenza ceppi di Stafilococchi).



Latte materno:
favorisce la
proliferazione dei
bifidobatteri

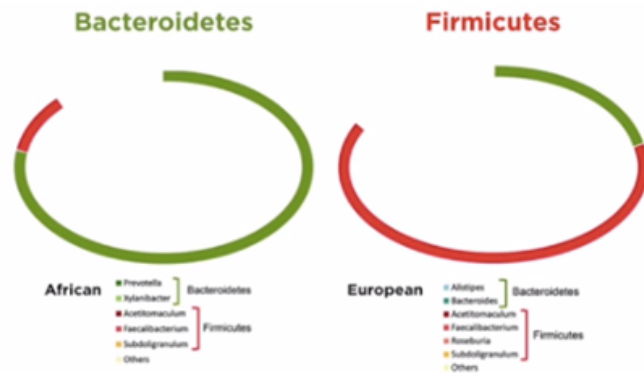
CON FORMULA O MISTO

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

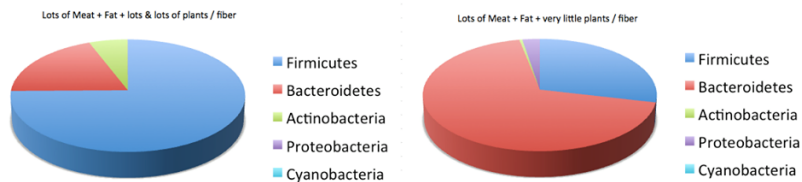
Fattori che influenzano la composizione del Microbiota

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

Provenienza geografica



Alimentazione



Esposizione a microrganismi ambientali

Regione geografica (Microbiota più diversificato nelle zone rurali rispetto a quelle urbane).

Clima

- Influenza sulla sopravvivenza e proliferazione di diverse tipologie di microrganismi.
- Climi caldi e umidi favoriscono la crescita batterica, climi freddi e secchi favoriscono i funghi.

Stile di vita

- Maggior esposizione ai microrganismi ambientali per chi lavora all'aperto o possiede animali domestici.

Fattori socioeconomici

- Accesso a cibo, acqua e servizi igienici sicuri influenza l'esposizione ai microrganismi e il microbiota.

Etnia

- Fattori genetici.
- Predisposizione genetica a determinate malattie infiammatorie intestinali associata ad un microbiota alterato in alcune popolazioni.

Dieta

Principali metabolismi del microbiota intestinale

Metabolismo Saccarolitico/Glicolitico

Fermentazione di carboidrati non digeriti (fibre, amidi resistenti) in:

- **SCFA:** acetato, propionato, butirato (nutrienti per le cellule del colon, supporto alla salute intestinale, regolazione dell'assorbimento di nutrienti)
- **Gas** (anidride carbonica, idrogeno)

Batteri:

- **Bacteroides, Bifidobacterium, e vari membri dei Firmicutes**

Metabolismo Metanogeno

- Conversione di anidride carbonica in metano (gas) utilizzando idrogeno come fonte di energia

Batteri:

- Archaea (Methanobrevibacter)

Metabolismo Proteolitico

Degradazione di proteine non digerite in:

- **Amminoacidi** (fonte di energia o per costruire proteine microbiche)
- **Peptidi**
- **Amine** (influenzano la funzione intestinale e la salute generale)

Batteri:

- **Bacteroides, Proteobacteria, e vari Firmicutes**

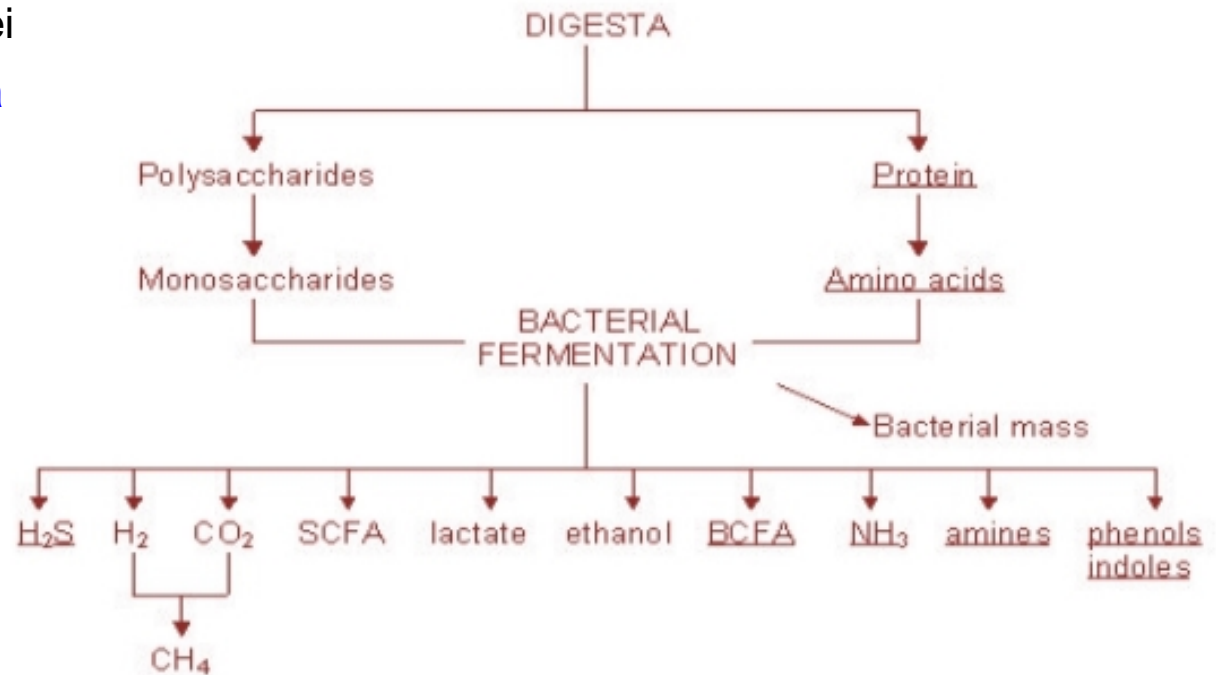
Altri metabolismi

- **Ammonio:** ammonio => nitrati e nitriti
- **Zolfo:** composti contenenti zolfo
- **Bile:** Trasformazione degli acidi biliari

Metabolismo saccarolitico

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

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

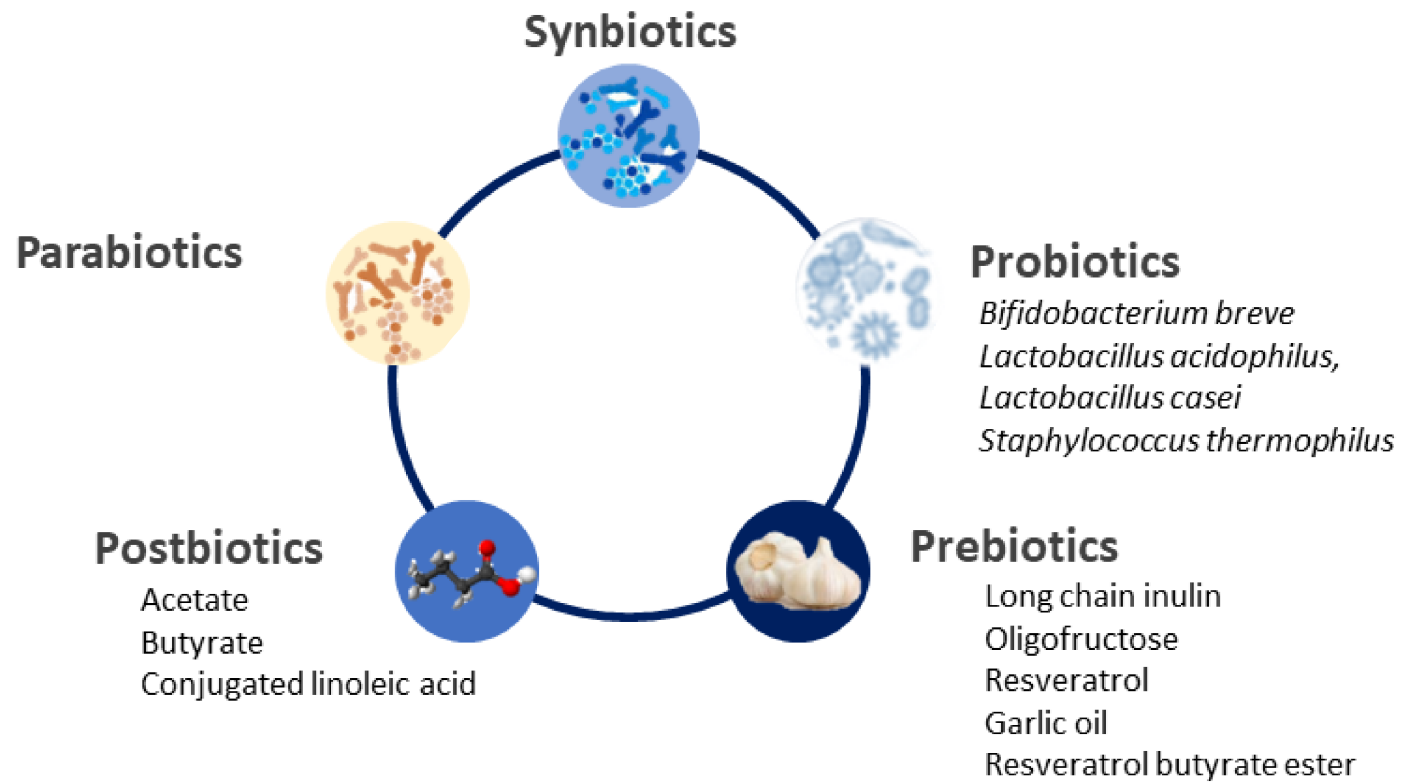
Proteolisi & Fermentazione proteolitica

Proteolisi

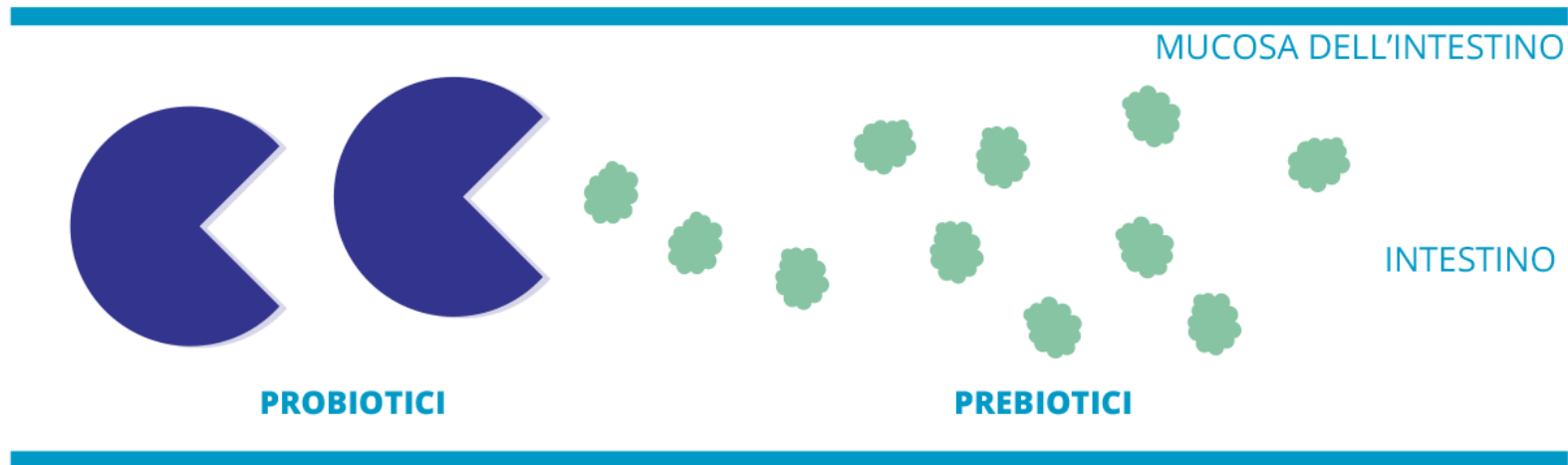
- **Definizione:** processo di degradazione delle proteine in peptidi e aminoacidi attraverso l'azione di enzimi proteolitici (proteasi)
- **Processo:** può avvenire nel tratto gastrointestinale attraverso l'azione degli enzimi digestivi prodotti dall'ospite (come la pepsina, la tripsina e la chimotripsina) o da enzimi prodotti dai microbi intestinali.
- **Prodotti:** peptidi e aminoacidi liberi.

Fermentazione proteolitica

- **Definizione:** successiva fermentazione di peptidi e aminoacidi da parte dei batteri intestinali, che produce vari metaboliti.
- **Processo:** dopo la proteolisi, i peptidi e gli aminoacidi liberi vengono ulteriormente metabolizzati dai batteri intestinali attraverso processi di fermentazione anaerobica.
- **Prodotti:** SCFA, ammoniaca, composti fenolici (come indolo, cresolo e scatolo), ammine biogene, idrogeno solforato e altri metaboliti.



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
- ❖ **CARATTERISTICHE NOTE:** essere composto da microrganismi ben caratterizzati in relazione a specie e ceppo e deve esserne valutata l'antibiotico-resistenza

Linee guida probiotici

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 10⁹ cellule vive per ceppo e per giorno**. La porzione di prodotto raccomandata per il consumo giornaliero deve, quindi, contenere una **quantità pari a 10⁹ 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.

Dose minima effettiva ed alla scadenza

Dose minima effettiva

- **Dose giornaliera:** un prodotto probiotico dovrebbe contenere una dose minima di 10^9 (un miliardo) unità formanti colonie (CFU) al giorno. Questo valore può variare a seconda del ceppo specifico e delle indicazioni di salute.
- **Kefir:** prodotto commercialmente spesso contiene livelli di probiotici che vanno da 10^7 a 10^8 CFU per millilitro, quindi una porzione tipica può facilmente fornire la dose raccomandata.
- Per raggiungere dose minima (10^9 CFU per porzione), si consiglia di consumare almeno una porzione di kefir (circa 200-300 ml) al giorno.

Dose minima effettiva alla scadenza

- Quantità minima di probiotici vivi e vitali alla scadenza deve essere di almeno 10^6 - 10^7 CFU per grammo o millilitro di prodotto, a seconda del tipo di alimento. Questo valore può variare, ma un intervallo comune è: 10^6 - 10^9 CFU per porzione.
- **Integratori probiotici:** dose minima effettiva può essere più alta, spesso $>10^9$ CFU per dose giornaliera, garantita fino alla scadenza.

Yogurt vs Probiotici



Yogurt

- Prodotto lattiero fermentato ottenuto dalla fermentazione del latte con colture starter specifiche, principalmente **Streptococcus thermophilus** e **Lactobacillus bulgaricus**.
- Non tutti gli yogurt contengono probiotici vivi. **Molti yogurt vengono pastorizzati dopo la fermentazione, il che uccide i batteri vivi.**



PROBIOTICI + PREBIOTICI 240 CPS

SPECTRO COMPLETO DI 18 CEPPI DI BATTERI AMICI DELL'INTESTINO



240 COMPRESSE
FINO A 4 MESI




240 COMPRESSE
FINO A 4 MESI

INTEGRATORE ALIMENTARE

Informazioni Nutrizionali	2 capsule
Bifidobacterium Lactis BS01	45,50 mg 4,54 mlrd CFU
Fruttoligosaccaridi (FOS)	30 mg
Inulina	30 mg
Lactobacillus Paracasei SGL04	10 mg 7 mg
Camomilla - di cui apigenina	10 mg 0,03 mg
Enzi-Mix™	10 mg
Lactobacillus Plantarum LP09	10 mg 1,0 mlrd CFU
Lactobacillus Breve BR03	8,24 mg 0,828 mlrd CFU
Lactobacillus Adolescentis BA02	2,5 mg 0,25 mlrd CFU
Lactobacillus Faecium SGEI01	2,5 mg 0,25 mlrd CFU
Lactobacillus Fermentum SGI10	2,5 mg 0,25 mlrd CFU
Lactobacillus Rhamnosus SGL06	2,5 mg 0,25 mlrd CFU
Lactobacillus Acidophilus LA-02	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Casei LC03	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Crispatus LC86	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Delbrueckii/Bulgarus	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Gasseri SGL09	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Infantis SGB03	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Longum SGB05	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Reuteri SGLD1	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Shermanii	1,24 mg 0,124 mlrd CFU
Lactobacillus Thermophilus SGS101	1,24 mg 0,124 mlrd CFU



Probiotico

- Microrganismo vivo che, se assunto in quantità adeguate, apporta benefici alla salute dell'ospite.
- I probiotici si trovano in diversi alimenti fermentati, tra cui lo yogurt, ma possono anche essere assunti sotto forma di integratori.
- **Non tutti i microrganismi vivi sono probiotici:** solo quelli che hanno superato studi scientifici rigorosi e che dimostrano effetti benefici sulla salute possono essere definiti tali.



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 “tecnic 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.

Prebiotici

Inulina

- **Cicoria:** forma ~47% delle fibre alimentari nella radice della cicoria.
- **Cipolla e aglio:** costituisce ~10% delle fibre alimentari.

Frutto-oligosaccaridi (FOS)

- **Cipolla e aglio:** contengono ~6% di FOS.
- **Topinambur**
- **Asparagi e porri**

Galatto-oligosaccaridi (GOS)

- **Latte e latticini**
- **Legumi**

Lattulosio

- **Prodotti derivati dal latte**

Isomalto-oligosaccaridi (IMO)

- **Soia**
- **Miele**

Xilo-oligosaccaridi (XOS)

- **Grano e crusca di grano**
- **Bambù**



Prebiotici

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

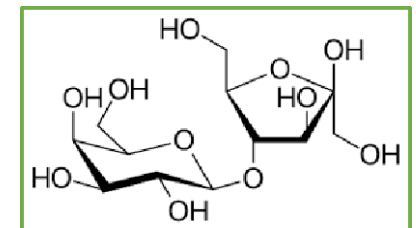
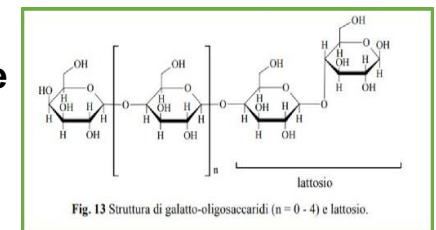
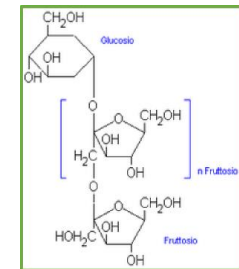
❖ **INULINA** Polimeri di FRUTTOSIO legati ad un GLUCOSIO terminale (fino a 60 unità)

❖ **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

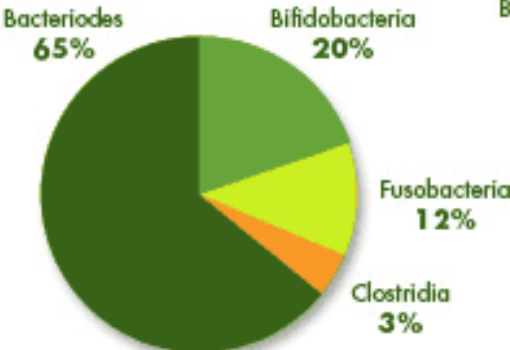
❖ **LATTULOSIO** DISACCARIDE composto da un FRUTTOSIO e un GALATTOSIO

- 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)

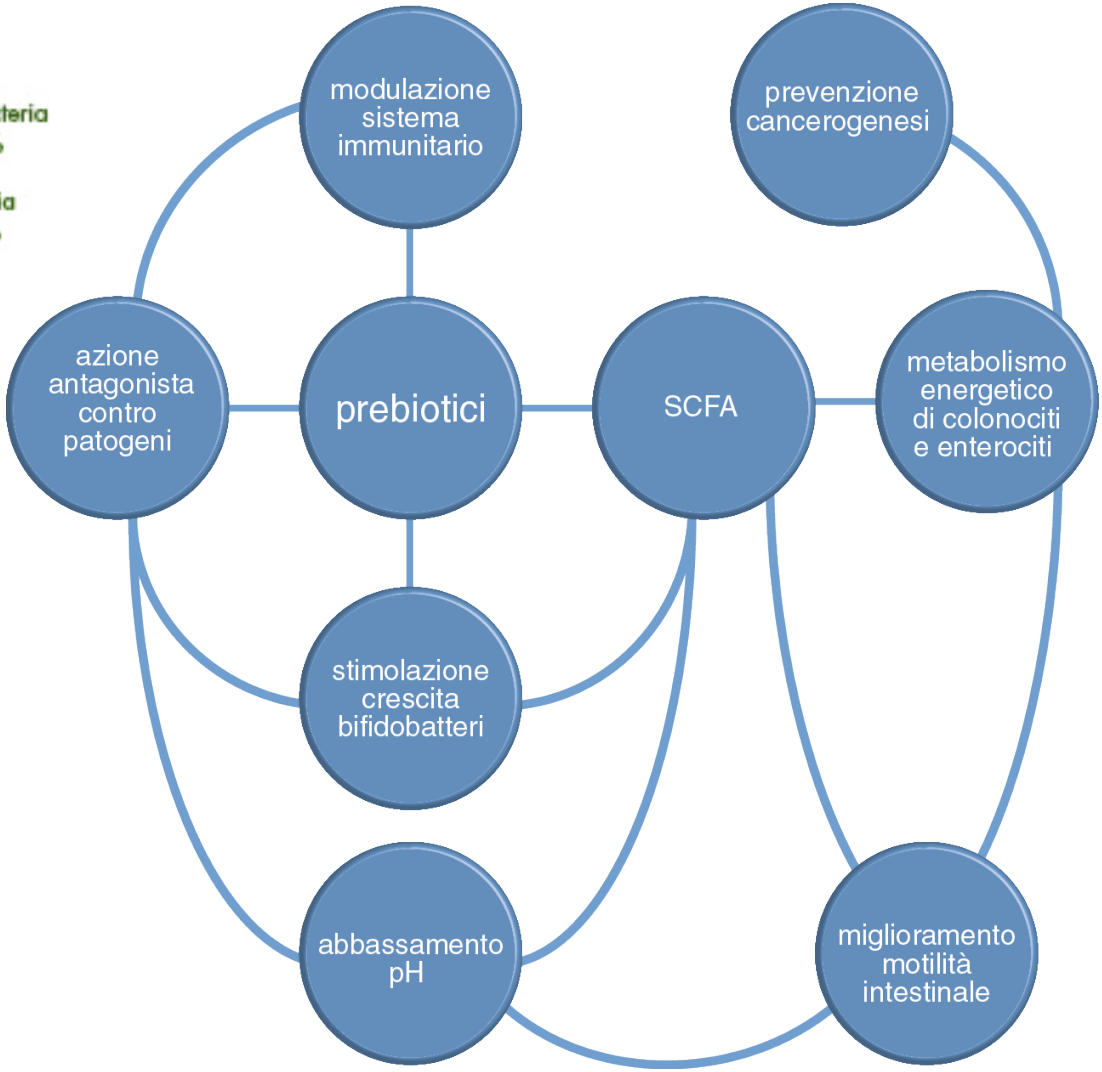
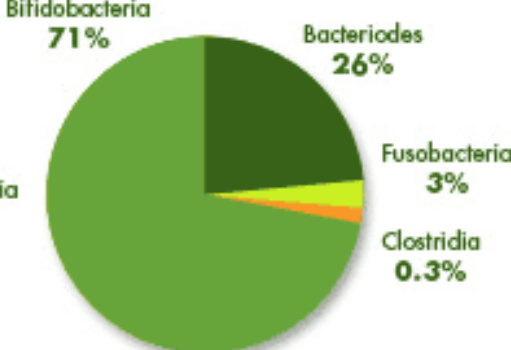


Effetti dei Prebiotici

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



Proportion of healthy bacteria after eating prebiotic fibre on a daily basis.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)

PROBIOTICI vs PREBIOTICI

Caratteristiche dei probiotici

Aiutano a mantenere un equilibrio sano della flora intestinale, influenzando positivamente l'intero corpo.

- 1. Specie-specifico:** devono essere compatibili con l'uomo, a differenza di quelli derivati da animali come la vacca.
- 2. Resistenti agli acidi gastrici:** devono sopravvivere all'ambiente acido dello stomaco.
- 3. Vivi e vitali:** I ceppi liofilizzati devono poter raggiungere l'intestino vivi e vitali.
- 4. Capacità di aderire alle pareti intestinali:** devono potersi attaccare alle pareti intestinali per colonizzare l'intestino.
- 5. Formare colonie permanenti:** devono essere in grado di formare colonie stabili e competere con i patogeni.
- 6. Esplicare un'azione probiotica:** devono avere un effetto benefico noto e dimostrabile.

Caratteristiche dei prebiotici

Supportano la crescita di batteri benefici nell'intestino, contribuendo a una flora intestinale sana.

Per essere definiti prebiotici, devono:

- **Resistenti agli acidi gastrici:** non devono essere assorbiti nel tratto gastrointestinale superiore.
- **Fermentazione:** devono essere fermentati dalla microflora intestinale nel colon.

Sostanze con questi requisiti

- 1. Inulina e fruttani derivati:** stimolano la crescita di Bifidobacteria e Lactobacilli nell'intestino crasso. Presenti in alimenti come cicoria, carciofi, aglio, banana e asparagi.
- 2. Frutto-oligosaccaridi (FOS):** favoriscono la crescita di bifidobatteri e sono presenti in vari alimenti.
- 3. Galatto-oligosaccaridi (GOS):** derivano dal lattosio e stimolano la crescita di bifidobatteri.
- 4. Carboidrati non digeribili:** presenti in amido resistente, pectina, arabinogalattano, grani integrali e legumi.

Simbiotici

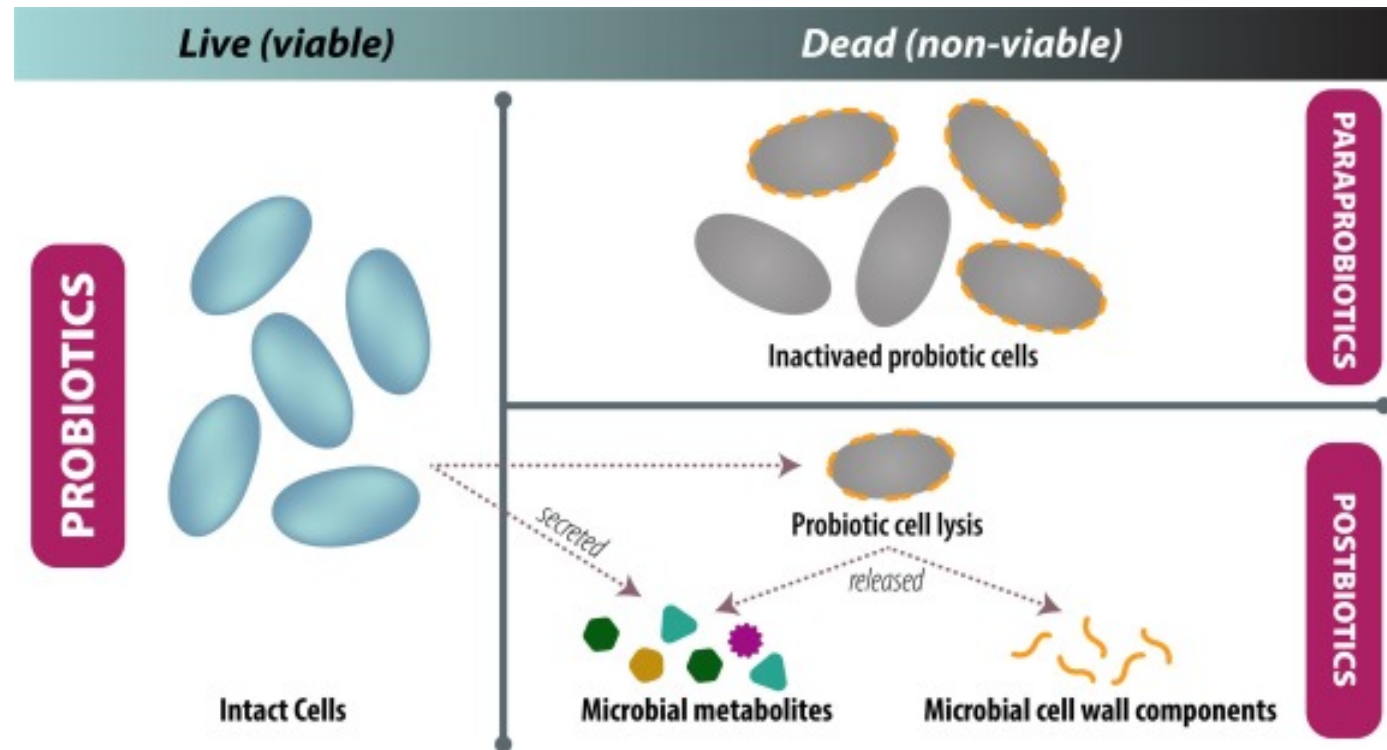
Alimenti in cui sono
simultaneamente
presenti
microrganismi
probiotici e substrati
prebiotici

	PROBIOTICI		PREBIOTICI	SENBIOTICI
Lactobacilli	<i>L. acidophilus</i>	FOS	Inulina Oligofruttosio 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</i> <i>salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>			
	<i>Enterococcus</i> <i>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 "Post-biotici"

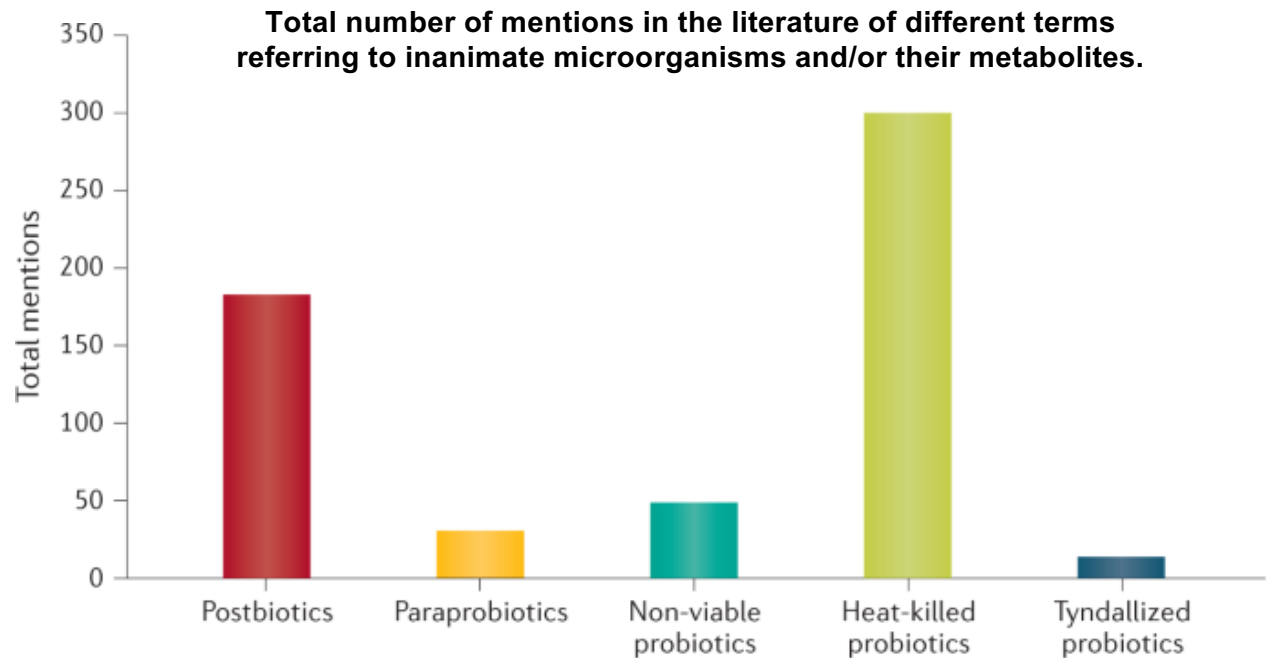
❖ 2021 - Consensus da parte Associazione Scientifica Internazionale per i Probiotici e Prebiotici (ISAPP)

❖ Post-biotici:

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 post-biotico devono essere confermati nell'ospite target (uomo e animali) e nel contesto d'uso
- ❖ Il sito d'azione non è limitato all'intestino
- ❖ Sicurezza deve essere opportunamente testata e confermata



Post-biotici

Definizione: prodotti derivati da microrganismi ottenuti dalla fermentazione di alimenti con microrganismi selezionati, tra cui i probiotici.

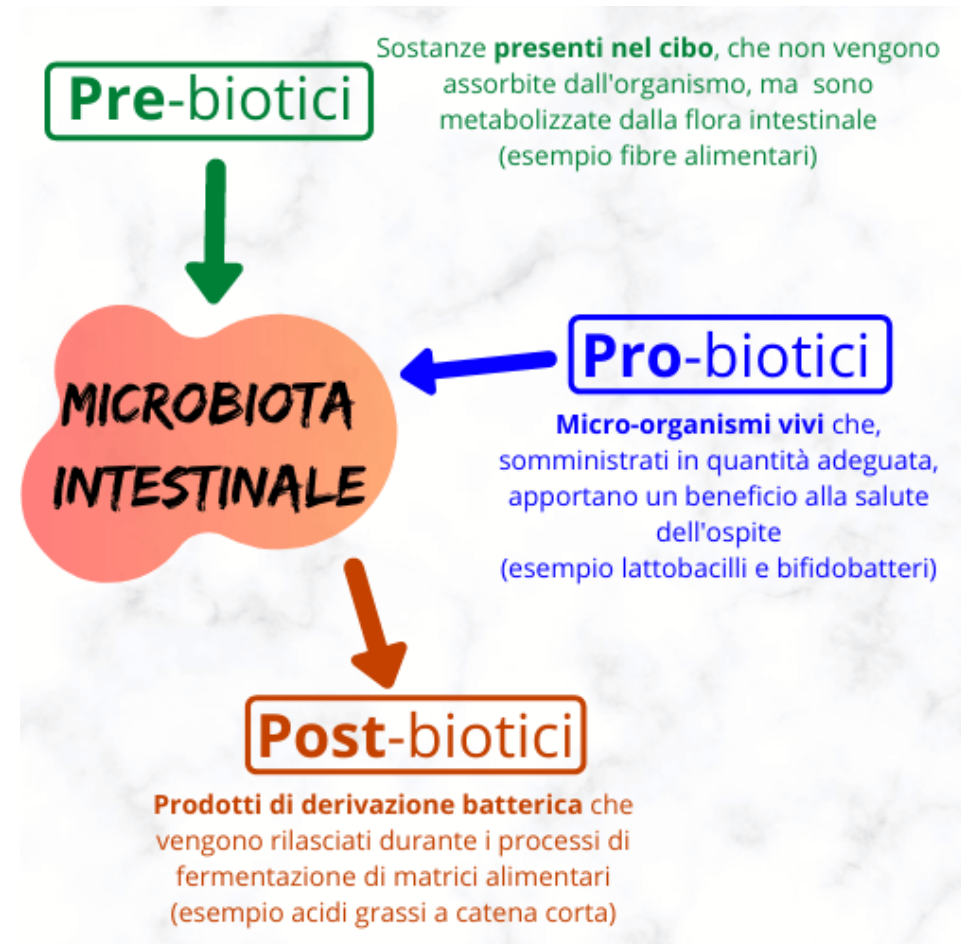
Differenza dai probiotici:

Postbiotici: non sono vitali

Probiotici: microrganismi vivi.

Benefici per la salute

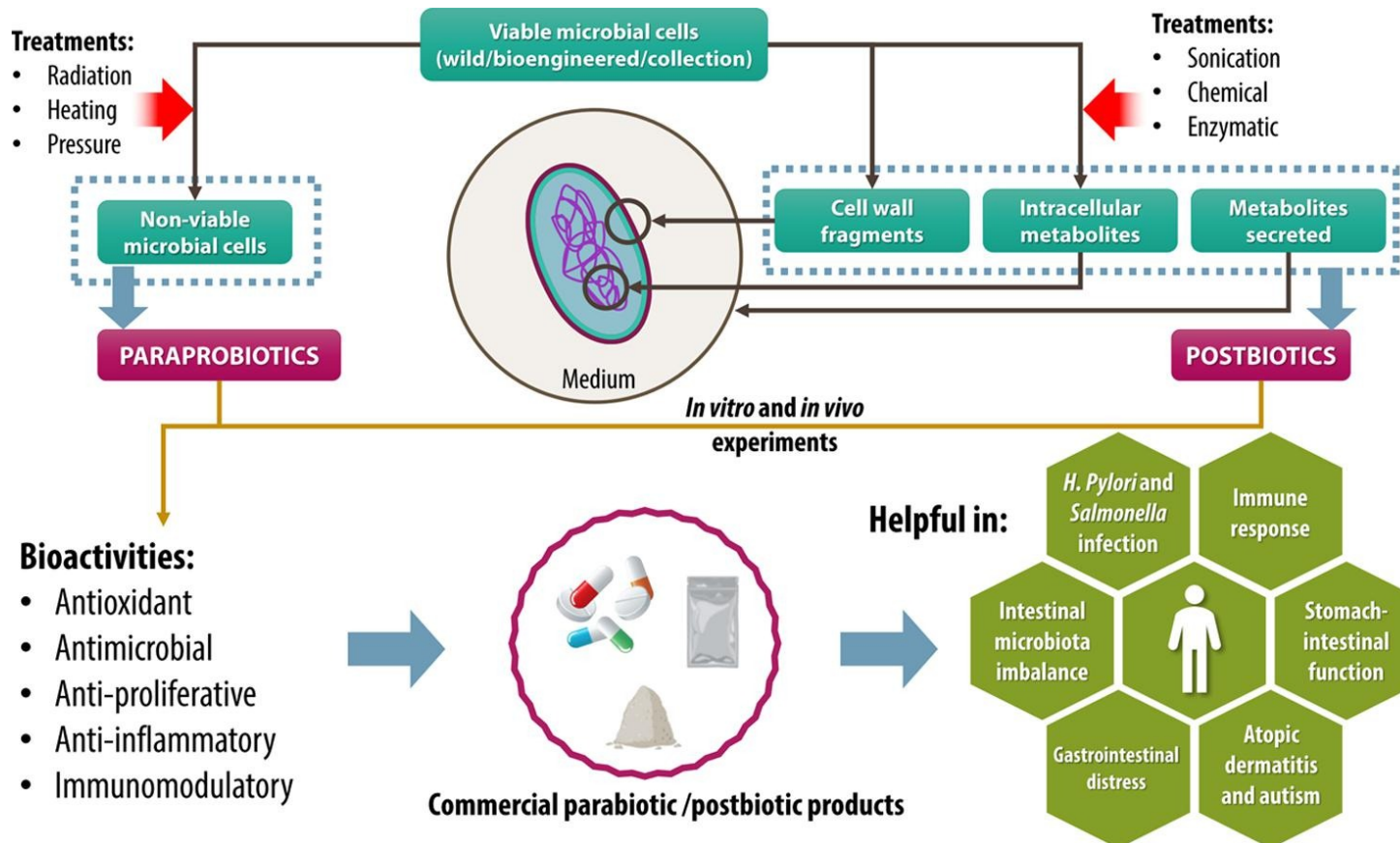
- Riducono le infiammazioni croniche.
- Combattono le infezioni croniche.
- Alleviano i disturbi gastrointestinali.
- Favoriscono la gestione di malattie metaboliche.



Evoluzione del concetto

❖ Distinguere le cellule non vitali da fattori microbici, metaboliti e molecole:

- **Postbiotici** = fattori microbici, metaboliti e molecole
- **Parabiotici** = cellule non vitali



-10%

Postbiotix Restore 20 Bustine

Br

★★★★★ 1 recensione

[Scrivi una recensione](#)

Prezzo al pubblico

€25,00

Prezzo Farmac

€ 22,40

QTA:

AGGIUNGI AL CARRELLO

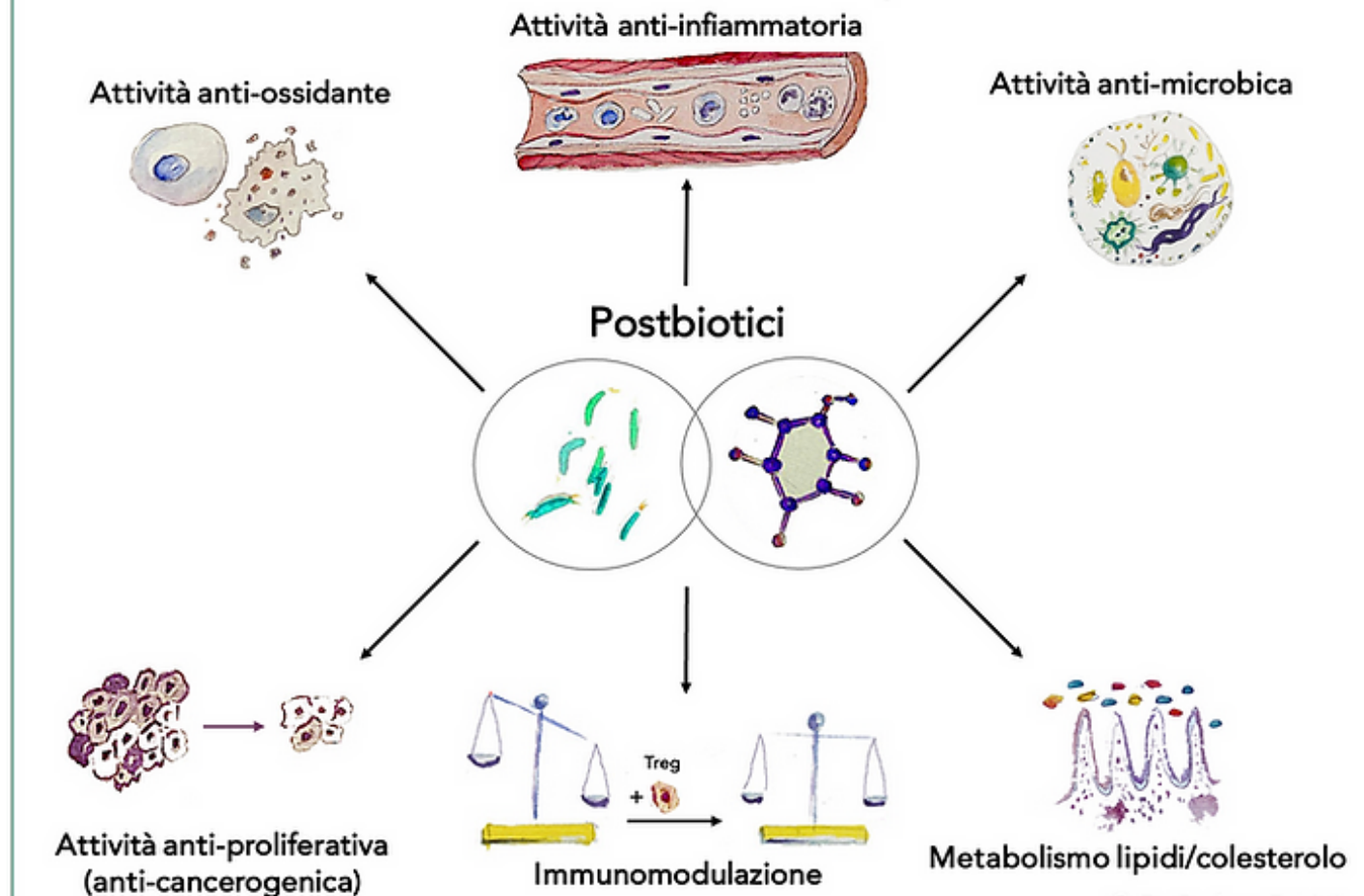
Disponibilità

Codice Minsan 984561821

AGGIUNGI ALLA TUA WISHLIST



Meccanismi d'azione dei postbiotici



Postbiotici

- **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

"Evoluzione" del concetto di postbiotico

Table 3

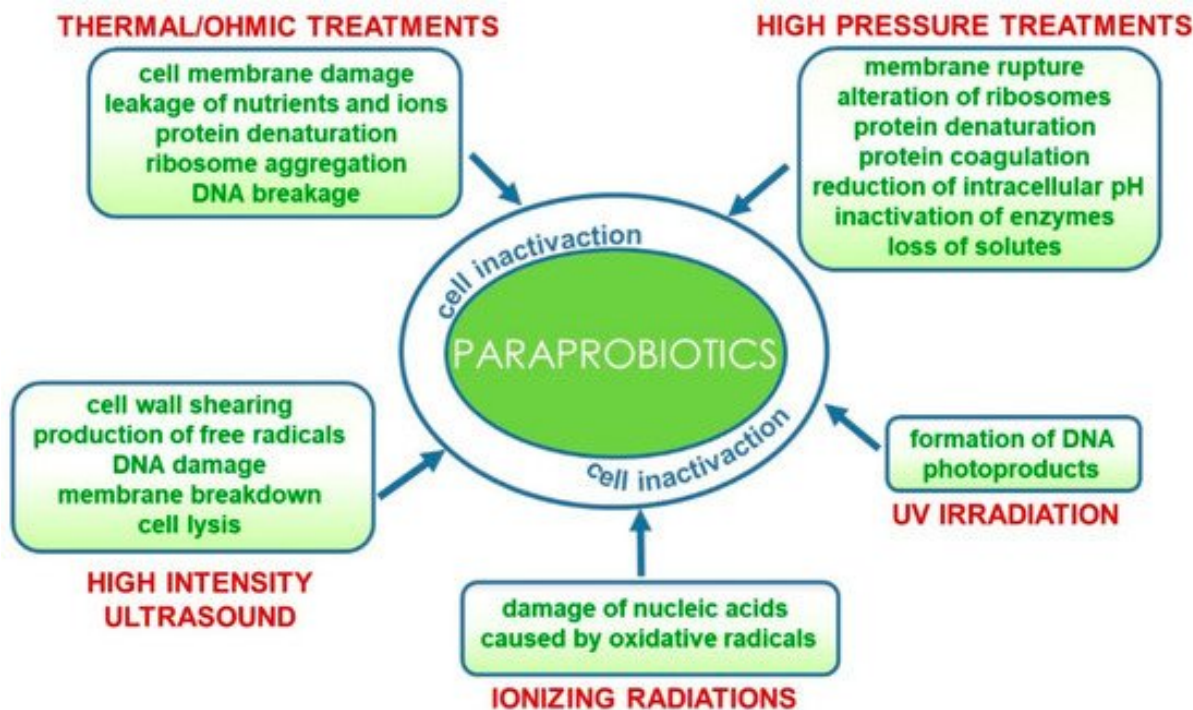
Commercial paraprobiotic and postbiotic products for human use.

Brand	Paraprobiotic	Manufacturer (Country)	Comments
Pylopass™	Spray-dried dead of <i>L. reuteri</i> DSMZ 17648.	Novozymes (Germany)	Effective in the control of <i>H. pylori</i> infection.
Lacteol® Fort	Non-viable cells of <i>L. acidophilus</i> LB.	Carnot Laboratories (France)	Effective in the treatment of diarrhea
Brand	Postbiotic	Manufacturer (Country)	Comments
Bactistatin®	Metabolites of <i>Bac. subtilis</i> VKPM V-2335.	Kraft (Russia)	Restores the microbial ecology of the digestive tract.
Pro-Symbioflor®	Lysate and supernatants from <i>Ent. faecalis</i> DSM 16,440 and <i>E. coli</i> DSM 17252.	SymbioPharm (Germany)	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. rhamnosus</i>	Pure Research Products (USA)	Reduces the severity of gastrointestinal distress in children

Parabiotici (2011, Taverniti e Guglielmetti): nati come evoluzione del concetto di probiotici, sono **microrganismi non vitali** che offrono benefici per la salute. Si distinguono dai probiotici per la loro natura inattiva, che comprende:

Para(pro)biotici

- **Cellule microbiche intatte o in frammenti:** ottenute da microrganismi utili per l'organismo, come i probiotici, ma sottoposte a trattamenti che ne inattivano la vitalità.
- **Estratti cellulari grezzi:** derivati da cellule microbiche, ricchi di una complessa composizione chimica che esplica gli effetti benefici.



Conferiscono numerosi vantaggi quando assunti in quantità adeguate:

- **Disturbi gastrointestinali:** alleviano diarrea, colite e lesioni intestinali.
- **Fegato:** contrastano le malattie epatiche legate all'alcol.
- **Lattosio:** migliorano la tolleranza al lattosio in caso di intolleranza.
- **Colesterolo:** aiutano a ridurre i livelli di colesterolo.
- **Sistema immunitario:** modulano il sistema immunitario e favoriscono l'equilibrio del microbiota intestinale.

Post-biotici vs Parabiotici

Composizione

- **Post-biotici:** composti bioattivi derivati dal metabolismo dei probiotici.
- **Paraprotobiotici:** cellule batteriche intere, non vitali, o loro componenti strutturali.

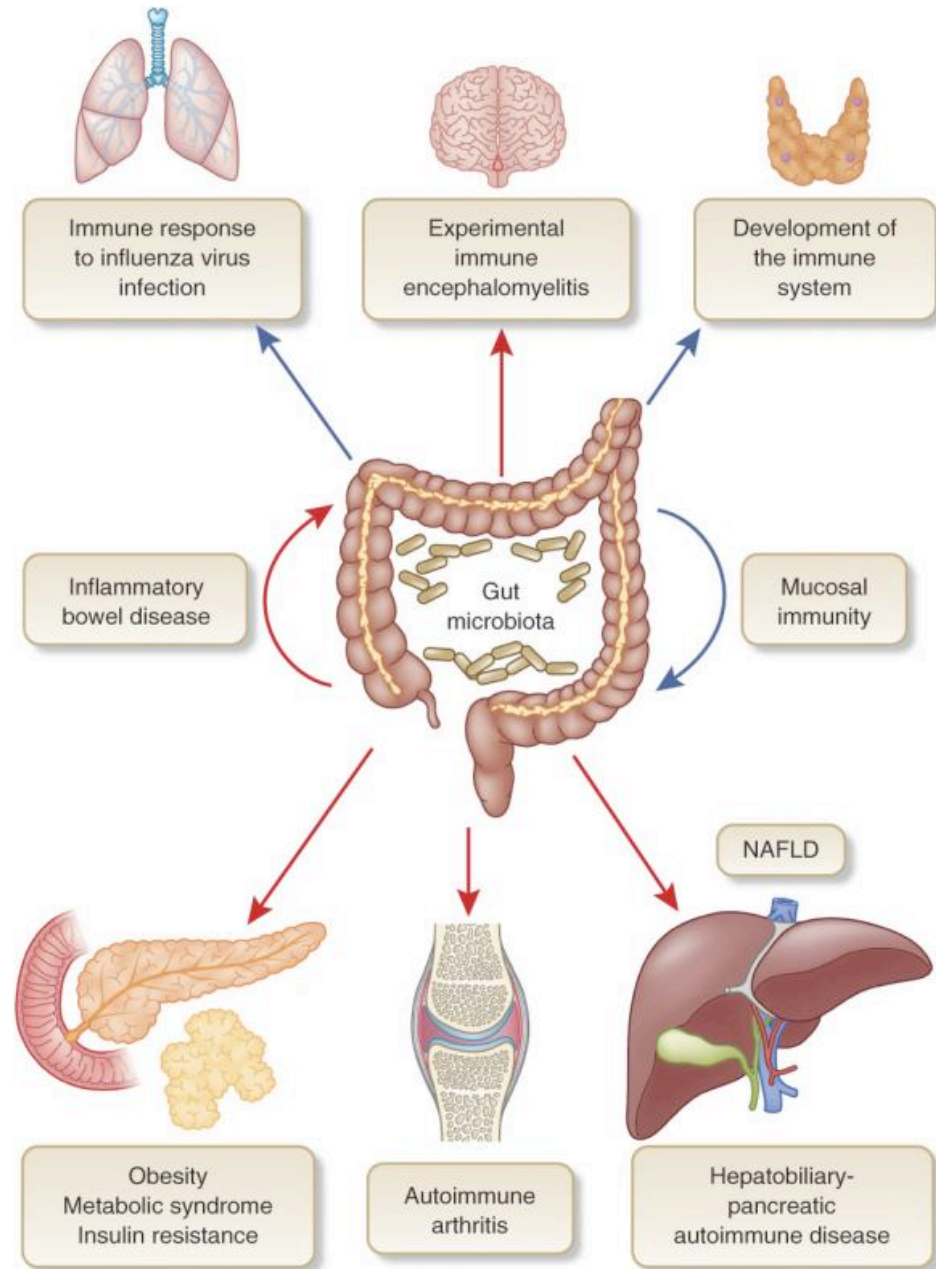
Vitalità

- **Post-biotici:** non sono cellule vive, ma i metaboliti prodotti dai probiotici.
- **Paraprotobiotici:** cellule batteriche inattivate, quindi non vive, ma ancora strutturalmente intatte.

Modalità di azione

- **Post-biotici:** agiscono principalmente attraverso i loro metaboliti e le loro proprietà bioattive.
- **Paraprotobiotici:** agiscono tramite l'interazione delle loro componenti strutturali con il sistema immunitario e la barriera intestinale.

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.

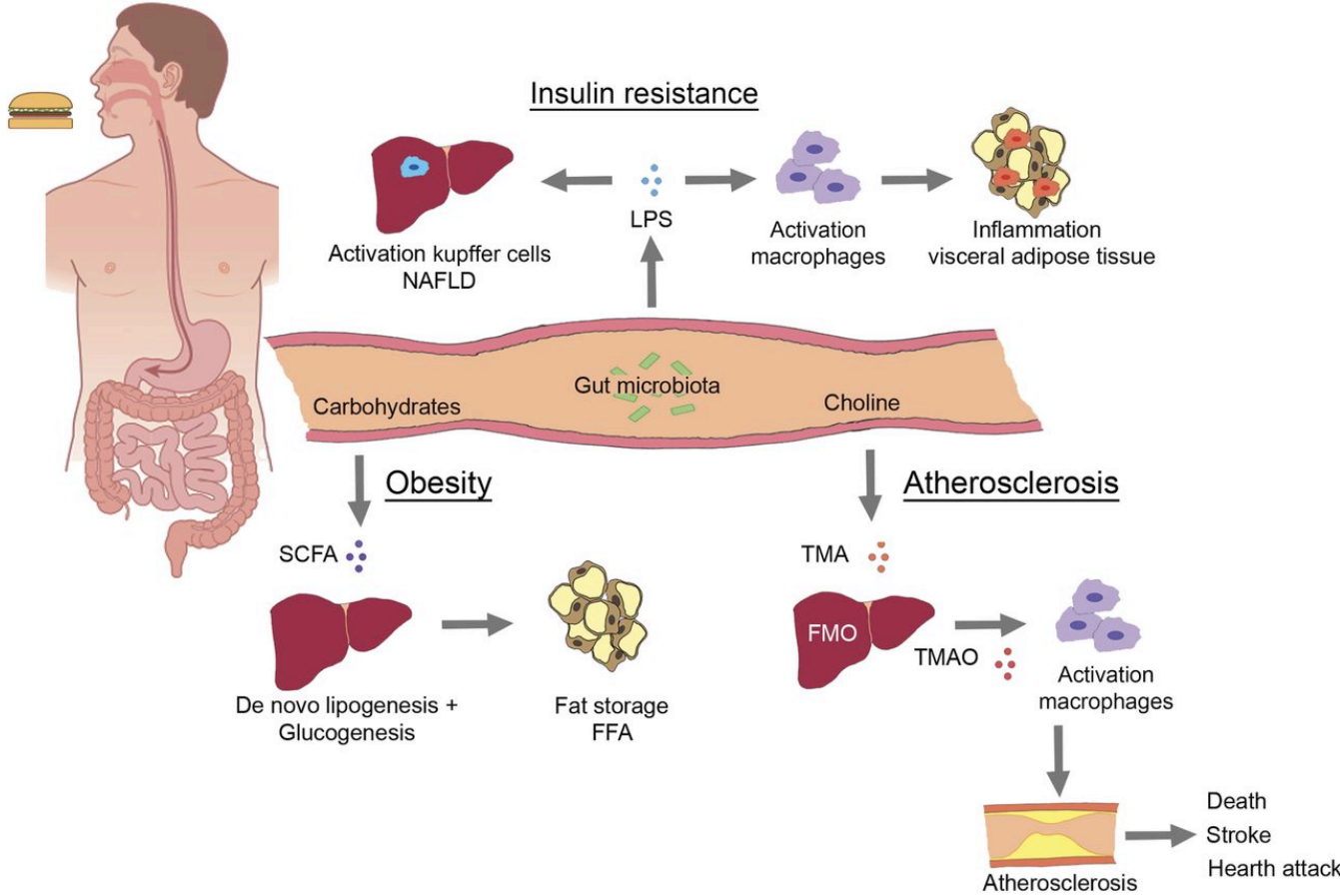
Aberration	Most relevant observations and potential correlation	References
Crohn's disease	Diversity decrease – reduced <i>F. prausnitzii</i>	Kaser et al. 2010 ⁵¹ ; Sokol et al. 2009 ⁵² ; Willing et al. 2010 ⁵³
Ulcerative colitis	Diversity decrease – reduced <i>A. muciniphila</i>	Png et al. 2010 ⁵⁴ ; 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	Nistal 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	Larsen 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 & Obesità



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.

Microbiota & Obesità

1. Composizione del microbiota intestinale

- Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra la composizione del microbiota intestinale e l'obesità.
- **Individui obesi: abbondanza di Firmicutes** (più efficienti nella degradazione e nell'assorbimento di carboidrati complessi e fibre) + **riduzione di Bacteroidetes** => **maggiore assorbimento di calorie dagli alimenti.**

2. Metabolismo del microbiota

- **Produzione SCFA:** possono influenzare l'appetito, la sazietà e la produzione di energia da parte dell'organismo.
- **Metabolismo dell'ammonio:** coinvolto nel recupero dell'ammonio dall'urea, che può essere convertito in aminoacidi e utilizzato per la sintesi proteica.
- **Produzione di composti bioattivi:** produce composti che possono influenzare l'infiammazione, la motilità intestinale e la sensibilità all'insulina.

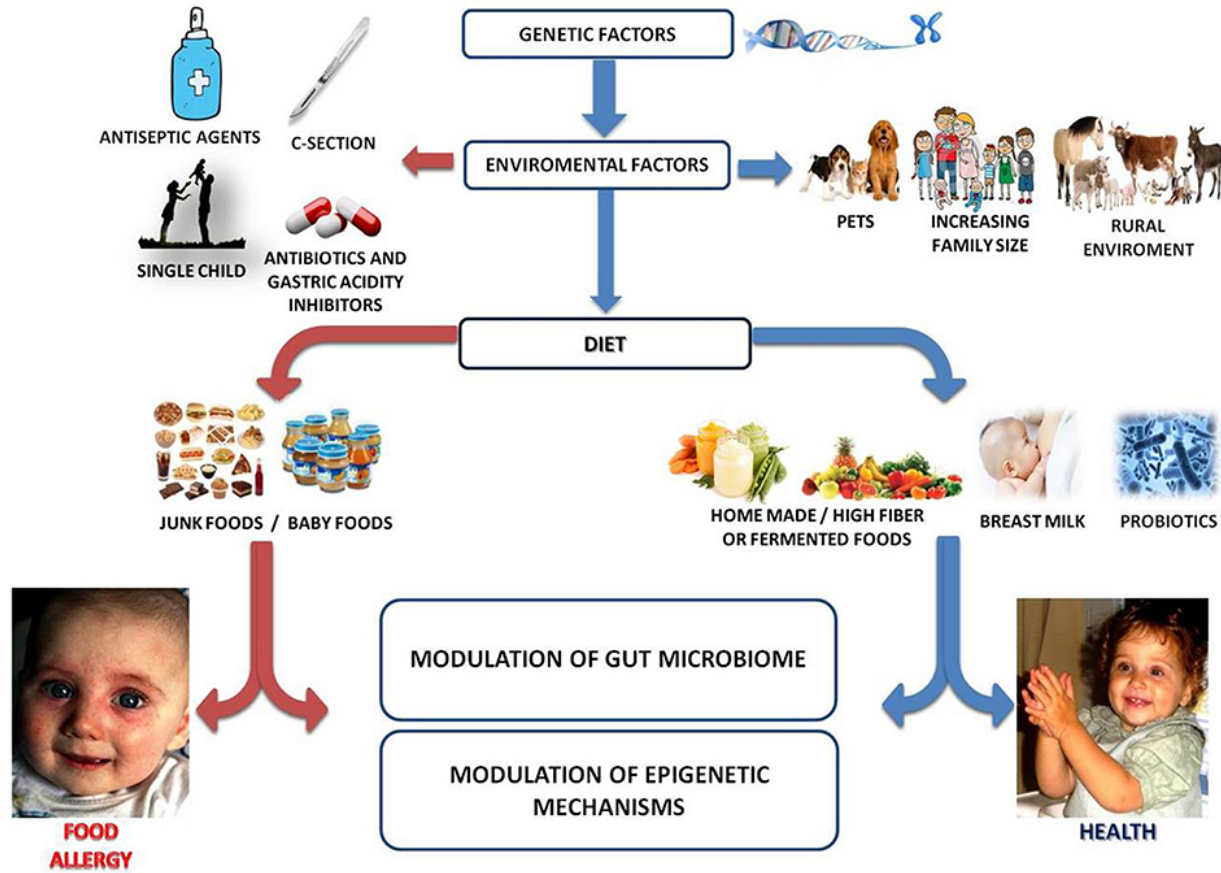
3. Trasferimento del microbiota

- Studi su animali hanno dimostrato che il trapianto di microbiota fecale da individui obesi a individui magri può aumentare l'aumento di peso nei secondi.
- Questo suggerisce che il microbiota intestinale può giocare un ruolo causale nello sviluppo dell'obesità.

4. Meccanismi di azione

- Aumento dell'assorbimento di calorie
- Alterazione del metabolismo energetico
- Modulazione dell'infiammazione

Microbiota & Allergie



Microbiota & Allergie

1. Alterazioni del microbiota intestinale

- **Diversità:** bambini con allergie presentano un microbiota intestinale diverso rispetto ai bambini sani.
- Riduzione di Bifidobatteri e Lattobacilli + aumento di Bacteroidetes e Staphylococcaceae.

2. Meccanismi di azione

- **Alterazione della barriera intestinale:**

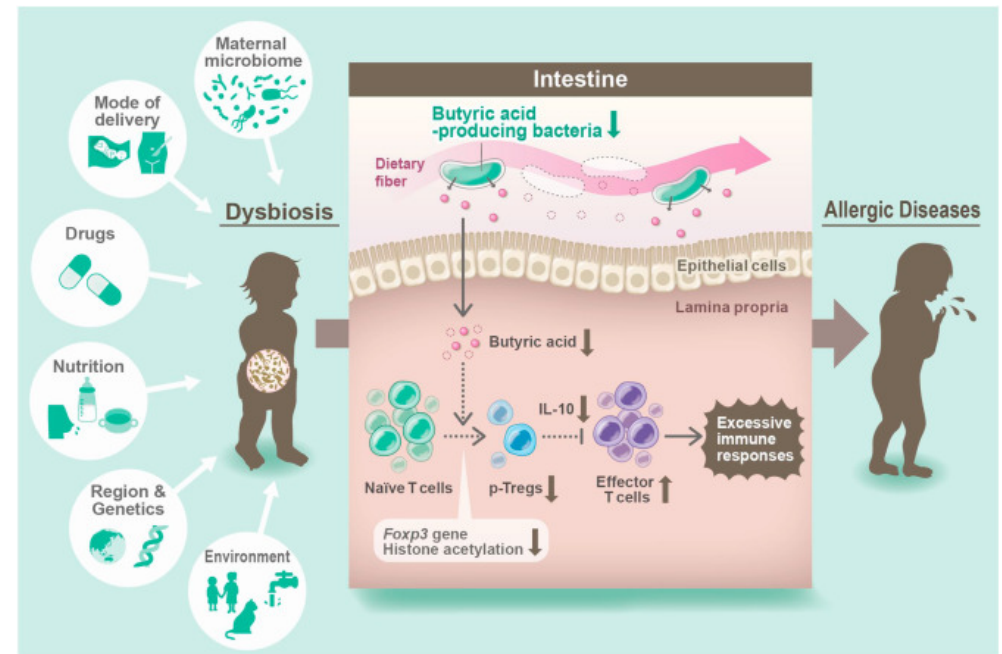
disbiosi può aumentare la permeabilità della barriera intestinale

- **Modulazione del sistema immunitario:**

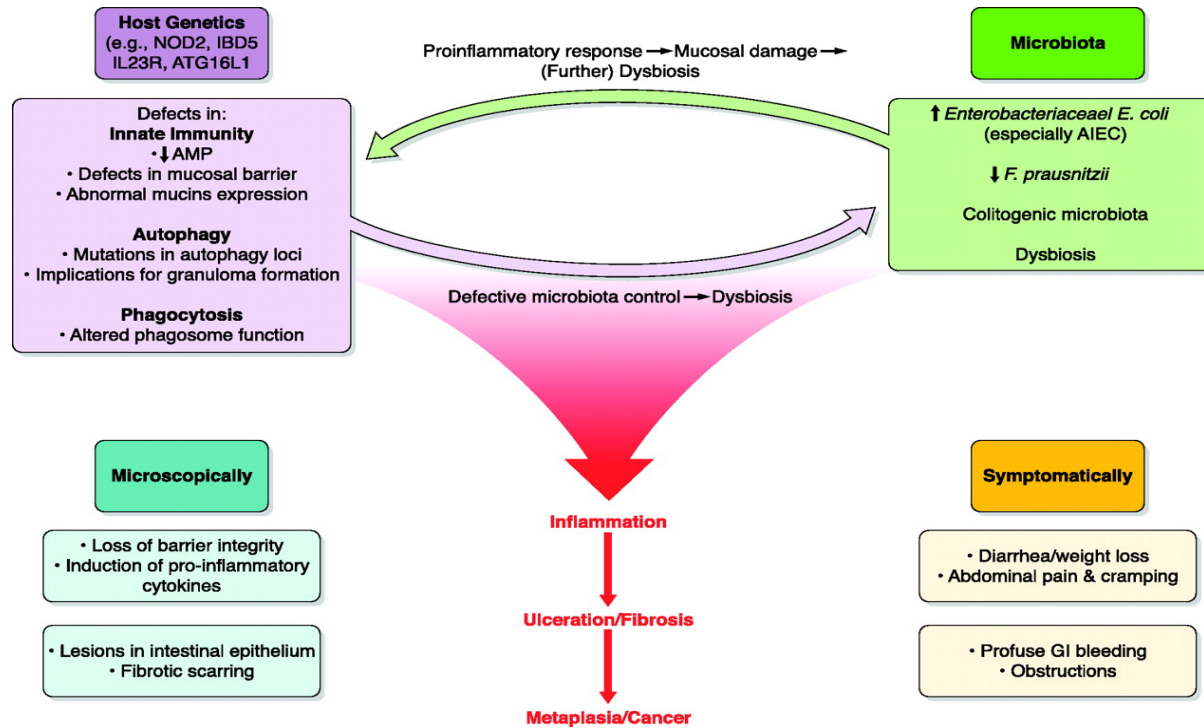
disbiosi può favorire lo sviluppo di una risposta Th2 mediata da IgE

- **Produzione di metaboliti:**

batteri intestinali possono produrre metaboliti che influenzano funzione immunitaria e risposta infiammatoria.



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



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

Microbiota & IBD

- **Disbiosi:** IBD sono associate a una disbiosi intestinale, caratterizzata da una riduzione della diversità microbica e un'alterazione nell'equilibrio tra batteri benefici e patogeni.
- **Riduzione dei batteri benefici:** diminuzione dei batteri produttori di SCFA (Faecalibacterium prausnitzii e altri membri dei Firmicutes), che sono noti per avere effetti anti-infiammatori.
- **Aumento dei batteri patogeni:** aumento di batteri patogeni e potenzialmente pro-infiammatori (E. coli aderente-invasiva AIEC nel morbo di Crohn e Clostridium difficile nella colite ulcerosa).
- **Barriera intestinale compromessa:** aumentando la permeabilità intestinale e permettendo il passaggio di antigeni batterici e tossine => attivare la risposta immunitaria e infiammatoria.
- **Attivazione della risposta immunitaria:** batteri patogeni e i prodotti microbici possono attivare i TLR => risposta infiammatoria cronica.
- **Genetica:** mutazioni nei geni associati alla funzione della barriera intestinale e alla risposta immunitaria (come NOD2) possono alterare l'interazione con il microbiota.

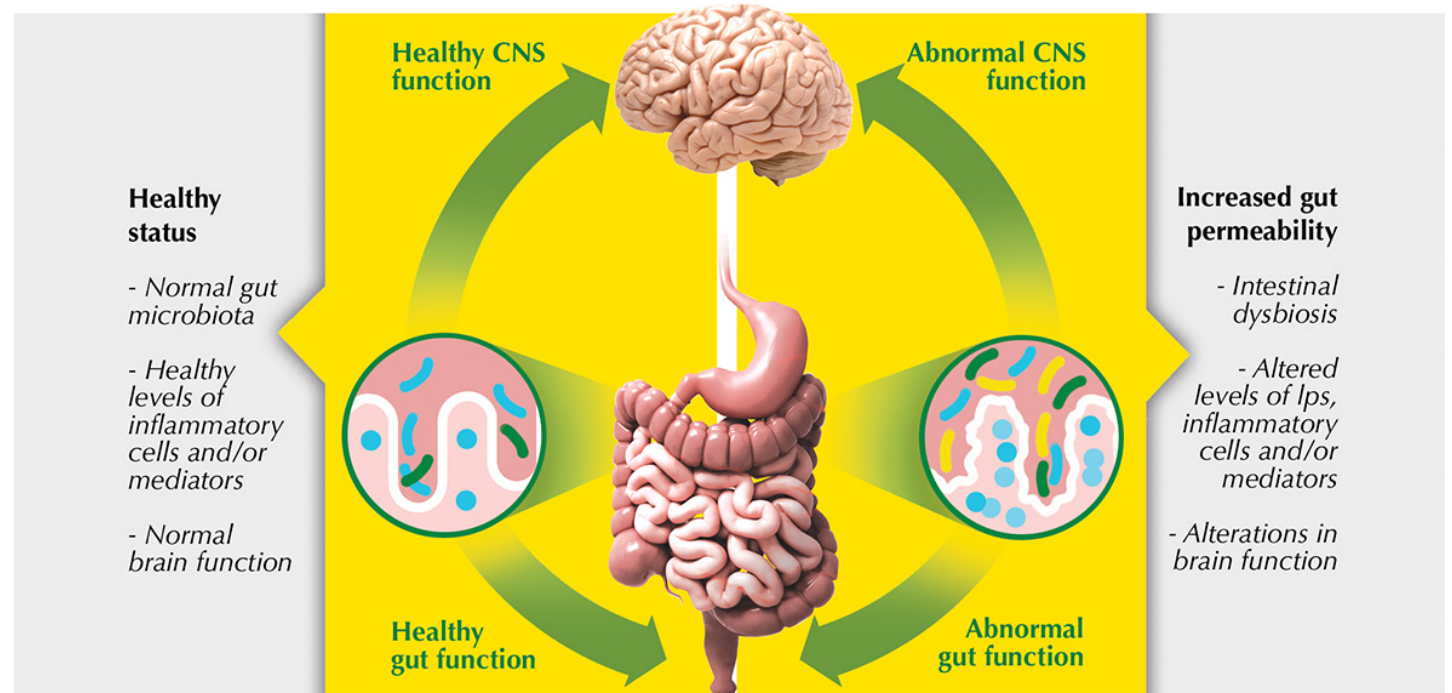
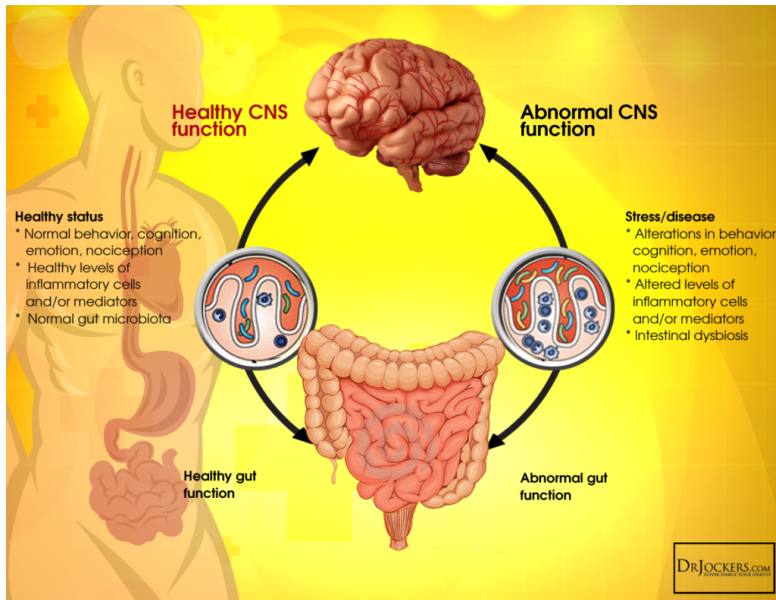
25 GIUGNO 2013

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>





Microbiota & Sistema Nervoso Centrale + Enterico

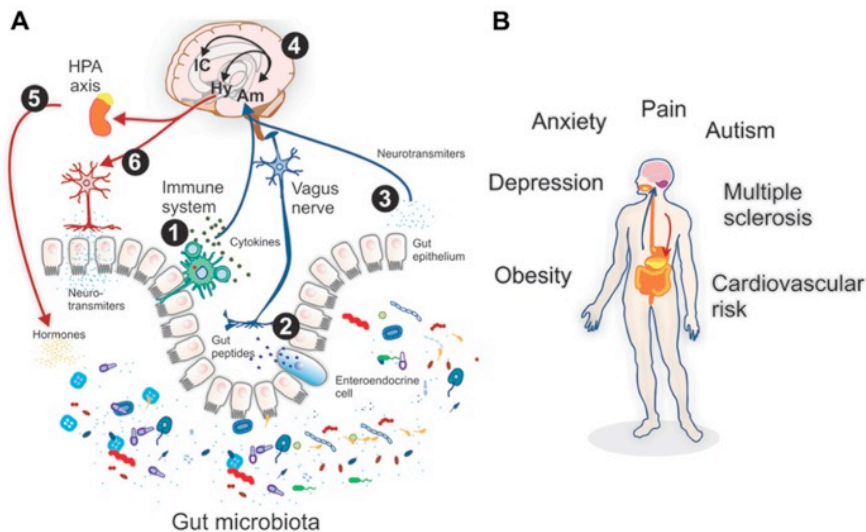
- L'interazione tra il **sistema enterico nervoso (ENS)** e il **sistema nervoso centrale (SNC)**

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:

- **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 è costituito da un numero di neuroni stimato tra 100 e 500 milioni

Microbiota & Sistema Nervoso Centrale + Enterico

ENS e SNC collaborano strettamente per mantenere l'equilibrio fisiologico del corpo. ENS, spesso definito il "secondo cervello", svolge un ruolo cruciale nella comunicazione tra il microbiota intestinale e SNC.

Disbiosi intestinale e infiammazione

- **Disbiosi** => Infiammazione intestinale cronica può aumentare la permeabilità della barriera intestinale, permettendo il passaggio di molecole dannose come lipopolisaccaridi (LPS) e microrganismi nel circolo sanguigno.
- **Sindrome dell'intestino permeabile**, o "Leaky Gut", è la condizione in cui la barriera intestinale diventa eccessivamente permeabile. Questo permette a:
 - Microrganismi: batteri, virus e funghi
 - Tossine: endotossine, lipopolisaccaridi (LPS)
 - Particelle di cibo non digerito: frammenti di proteine, grassi e carboidrati di entrare nel flusso sanguigno e nella circolazione linfatica.
- Inondazione di queste sostanze estranee può:
 - **Sovrastimolare il sistema immunitario**: causando infiammazione sistemica cronica.
 - **Stressare le ghiandole surrenali e il fegato**: questi organi lavorano incessantemente per eliminare le tossine dal sangue, con il rischio di esaurimento.
 - **Contribuire a malattie neurodegenerative e autoimmuni**: l'infiammazione cronica e l'attivazione del sistema immunitario possono danneggiare il cervello e altri organi.

Microbiota & Parkinson

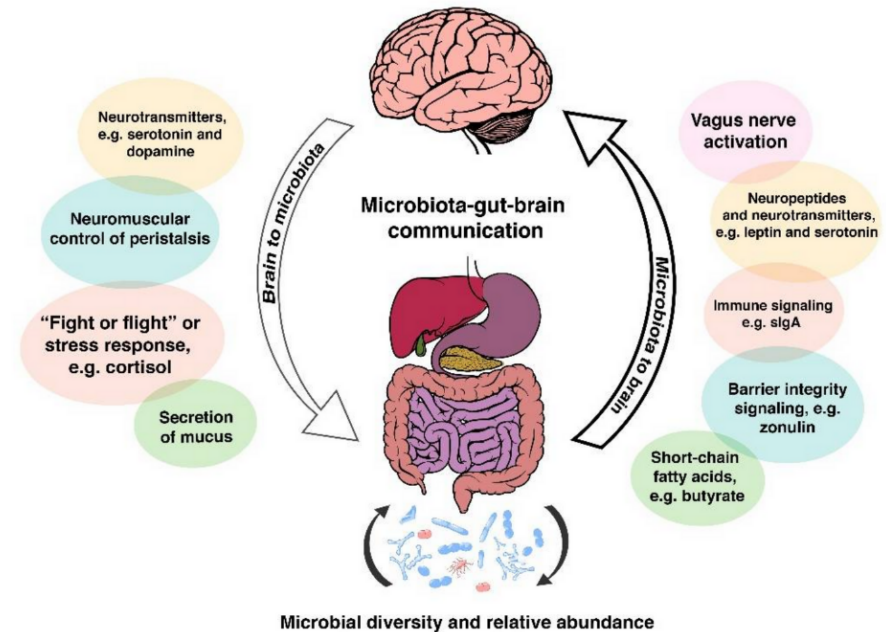
Microbiota & Parkinson

1. Alterazioni del microbiota intestinale

- Disbiosi caratterizzata da una **riduzione della diversità batterica** da un **aumento di Firmicutes** (in particolare Enterococcus) e una **diminuzione di Bacteroidetes**.
- Disbiosi potrebbe influenzare la produzione di metaboliti intestinali (SCFA) che svolgono un ruolo nella funzione neurologica e nell'infiammazione.

2. Infiammazione intestinale

- Disbiosi intestinale può aumentare la permeabilità della barriera intestinale.
- L'attivazione del sistema immunitario da parte di questi LPS può portare a un'**infiammazione cronica di basso grado**, sia a livello intestinale che sistemico.
- Infiammazione cronica è associata a diverse malattie neurodegenerative, incluso il MP.



3. Aggregazione di alfa-sinucleina e formazione dei corpi di Lewy

- I batteri intestinali possono influenzare la produzione ed aggregazione di **alfa-sinucleina** nelle cellule cerebrali dei pazienti con MP.
- Alcuni batteri intestinali (E. coli, S. aureus, Clostridi) potrebbero favorire la degradazione della barriera ematoencefalica, permettendo all'alfa-sinucleina aggregata di entrare nel cervello e contribuire alla neurodegenerazione.

4. Asse intestino-cervello

Microbiota & Alzheimer

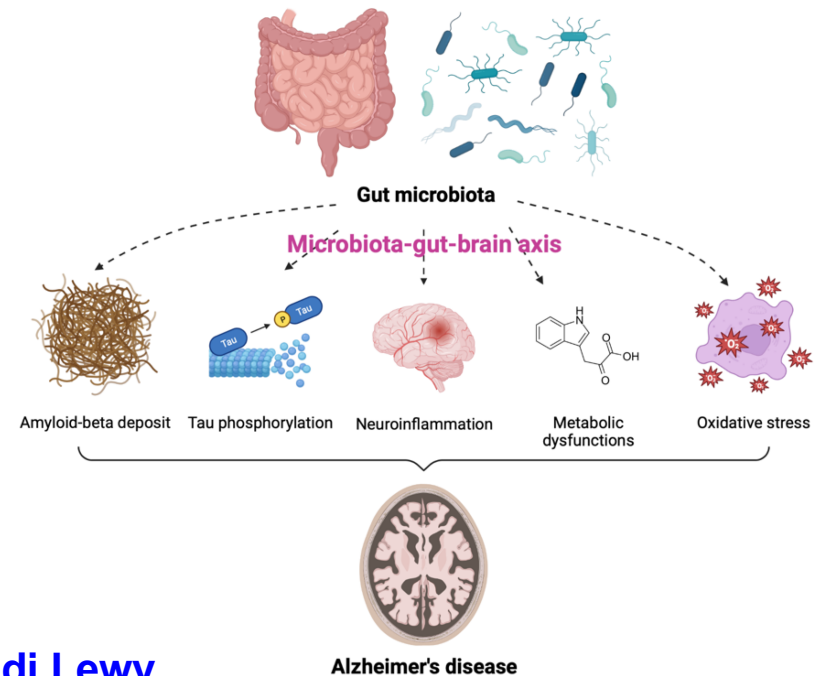
Microbiota & Alzheimer

1. Alterazioni del microbiota intestinale

- Disbiosi caratterizzata da una **riduzione della diversità batterica** da un **aumento di Firmicutes** (in particolare Enterococcus) e una **diminuzione di Bacteroidetes**.
- Riduzione di batteri benefici Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii e Bifidobacterium lactis

2. Infiammazione intestinale

- Disbiosi intestinale può aumentare la permeabilità della barriera intestinale.
- L'attivazione del sistema immunitario da parte di questi LPS può portare a un'**infiammazione cronica di basso grado**, sia a livello intestinale che sistemico.
- Infiammazione cronica è associata a diverse malattie neurodegenerative, incluso il MP.



3. Aggregazione di alfa-sinucleina e formazione dei corpi di Lewy

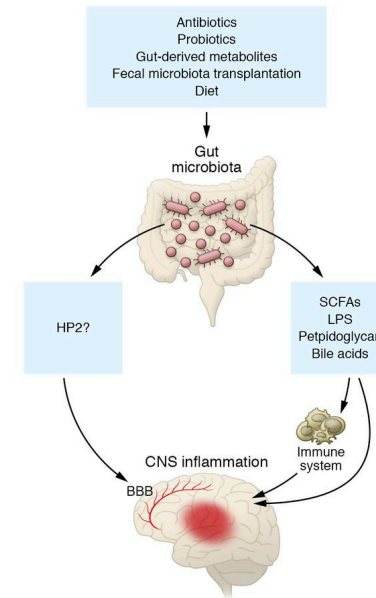
- Batteri intestinali possono influenzare la produzione di **beta-amiloide**, una proteina che, quando si aggrega in modo anomalo, forma le caratteristiche placche neuritiche nei neuroni dei pazienti con MA.
- Inoltre, alcuni batteri intestinali potrebbero favorire la degradazione della barriera ematoencefalica, permettendo al beta-amiloide aggregato di entrare nel cervello e contribuire alla neurodegenerazione.

4. Asse intestino-cervello

Microbiota & Sclerosi multipla

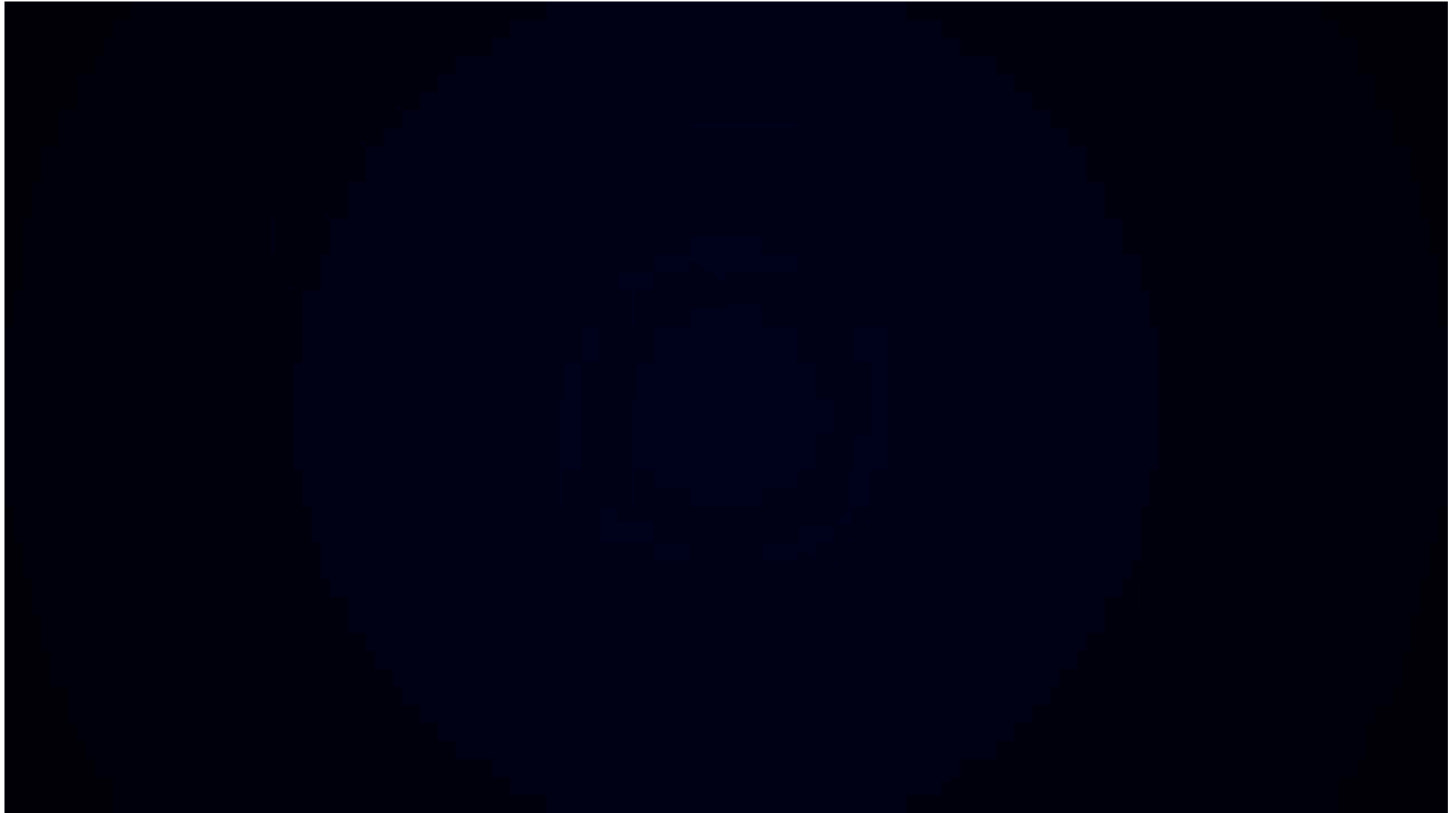
Microbiota & Sclerosi multipla

- **Disbiosi:** alterazioni nella composizione del microbiota intestinale nei pazienti con SM.
- **Infiemmazione sistemica:** disbiosi intestinale può contribuire a uno stato pro-infiammatorio sistemico (caratteristica della SM). La presenza di batteri pro-infiammatori può favorire la produzione di citochine infiammatorie.
- **Barriera intestinale ed ematoencefalica:** disbiosi può compromettere la barriera intestinale. Questo può permettere il passaggio di antigeni e tossine nel circolo sanguigno, influenzando anche la barriera ematoencefalica e contribuendo alla neuroinfiammazione.
- **Sistema immunitario:** nella SM, c'è spesso una diminuzione delle Treg e un aumento delle Th17, che promuove l'infiammazione autoimmune.
- **Metaboliti:** microbiota produce vari metaboliti che possono influenzare il sistema nervoso centrale (SNC). SCFA prodotti dalla fermentazione delle fibre alimentari possono avere effetti anti-infiammatori e neuroprotettivi.
- **Mimetismo molecolare:** alcuni batteri intestinali possono produrre antigeni che mimano componenti del SNC, innescando una risposta autoimmune contro la mielina, la sostanza che riveste le fibre nervose.
- **Genetica e Ambiente**

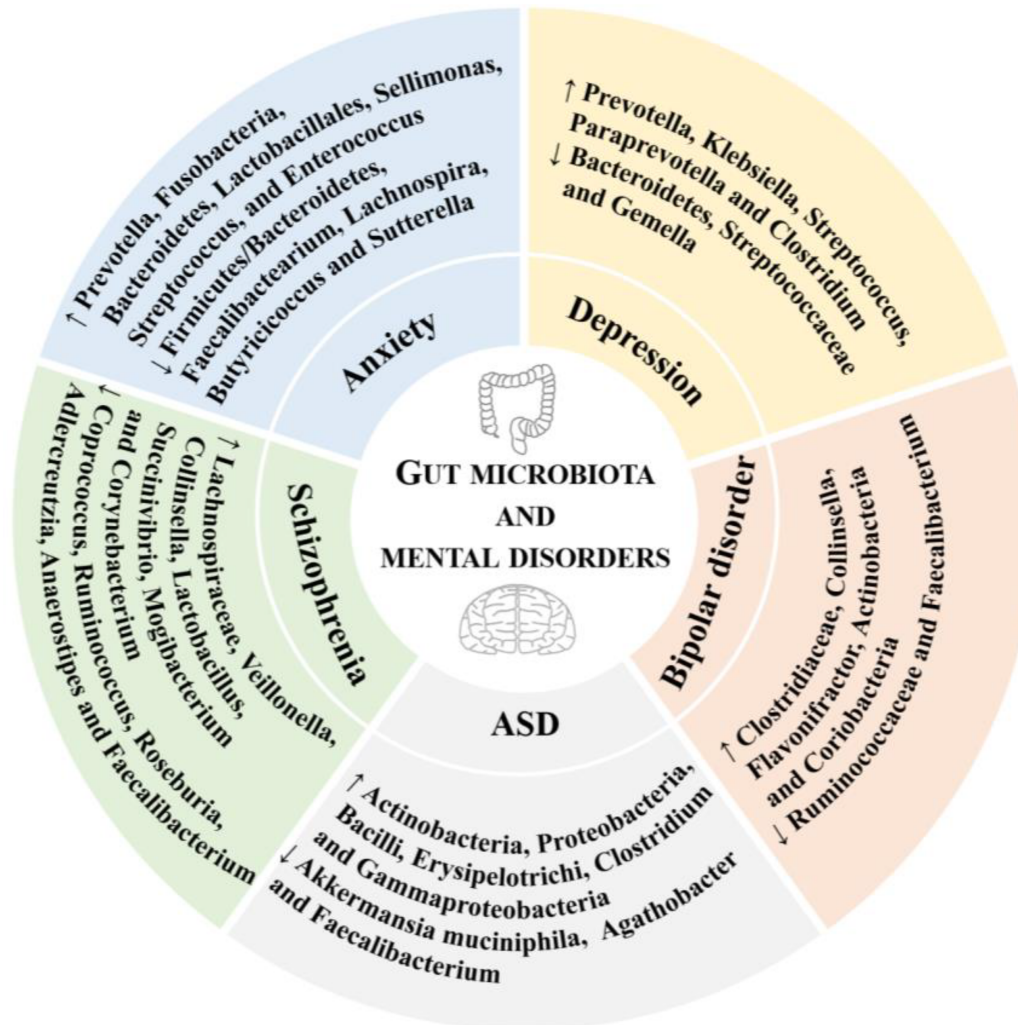


Profili del microbiota e patologie correlate

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

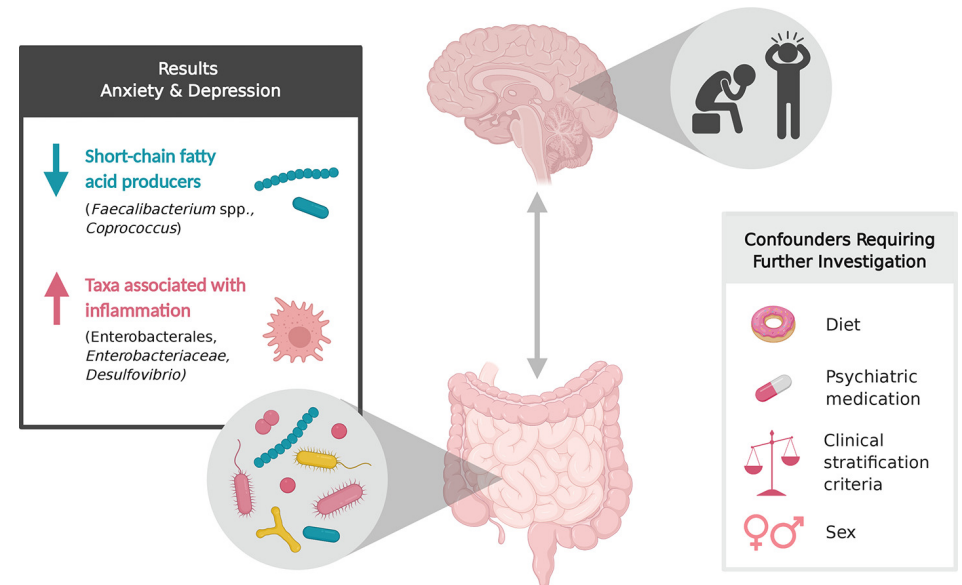


Microbiota & Ansia, Depressione e Disturbi Spettro Autistico



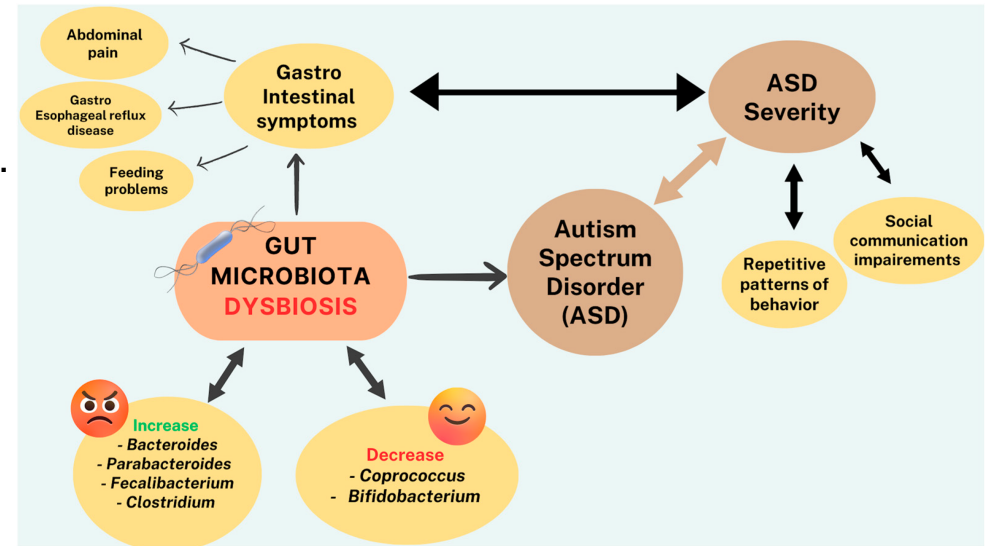
Microbiota & Ansia & Depressione

- **Asse Intestino-Cervello:** microbiota intestinale comunica con il SNC attraverso l'asse intestino-cervello, influenzando la funzione cerebrale e i comportamenti emotivi. Questa comunicazione avviene tramite vie neurali (nervo vago), immunitarie e metaboliche.
- **Produzione di neurotrasmettitori e metaboliti:** batteri intestinali possono produrre neurotrasmettitori (serotonina, dopamina, e GABA) e metaboliti (SCFA) che possono attraversare la barriera ematoencefalica ed influenzare la funzione cerebrale e l'umore.
- **Inflammation e risposta immunitaria:** disbiosi intestinale può portare a una risposta infiammatoria sistemica, con aumento di citochine pro-infiammatorie (IL6, TNF- α e IL-1 β) che possono influenzare il SNC e contribuire ai sintomi di ansia.
- **Permeabilità intestinale:** barriera intestinale compromessa ("leaky gut") permette il passaggio di endotossine e antigeni batterici nel circolo sanguigno, attivando la risposta immunitaria e infiammatoria, che può influenzare negativamente la funzione cerebrale e il comportamento.
- **Disbiosi:** studi hanno mostrato una correlazione tra disbiosi intestinale (alterazioni nella composizione del microbiota) e disturbi d'ansia e depressione.



Microbiota & ASD

- **Asse Intestino-Cervello:** alterazioni in questo asse di comunicazione possono influenzare il comportamento e le funzioni cognitive.
- **Produzione di neurotrasmettitori e metaboliti:** batteri intestinali (**psicobiotici: Lactobacillus rhamnosus, L. casei, L. plantarum; Bifidobacterium longum, B. breve**) possono produrre neurotrasmettitori (serotonina, dopamina, e GABA) e metaboliti (SCFA) che possono attraversare la barriera ematoencefalica ed influenzare la funzione cerebrale e l'umore.
- **Inflammation e risposta immunitaria:** bambini con ASD possono presentare infiammazione intestinale cronica, che può essere correlata alla disbiosi e contribuire ai sintomi gastrointestinali e comportamentali.
- **Permeabilità intestinale:** barriera intestinale compromessa ("leaky gut") permette il passaggio di antigeni e tossine nel circolo sanguigno, che possono influenzare il sistema nervoso centrale e contribuire ai sintomi dell'ASD.
- **Disbiosi:** può alterare la risposta immunitaria, portando a uno stato pro-infiammatorio che può influenzare lo sviluppo neurocomportamentale.
- **Dieta:** può influenzare la composizione del microbiota intestinale e, di conseguenza, i sintomi dell'ASD. Diete specifiche **senza glutine e caseina** sono state esplorate per i loro effetti sul microbiota e sui sintomi dell'ASD.



Biomolecules 2023, 13(10), 1549; <https://doi.org/10.3390/biom13101549>

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

<https://youtu.be/jXC3FkHezak>

