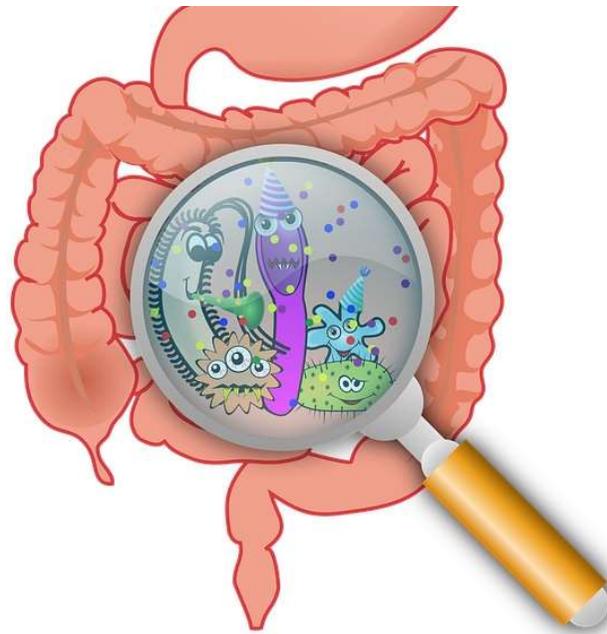


## Il Microbiota Intestinale:



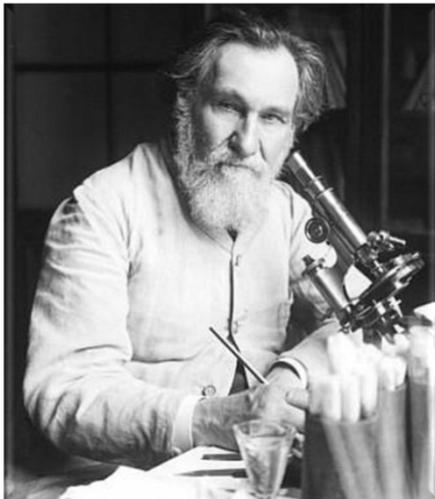
**Batteri**

Funghi

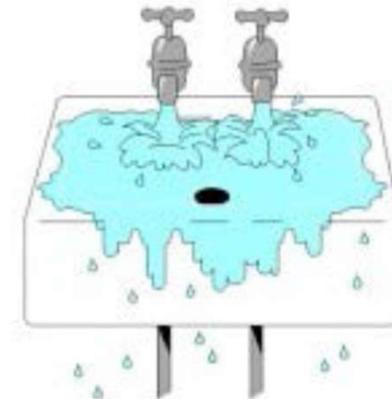
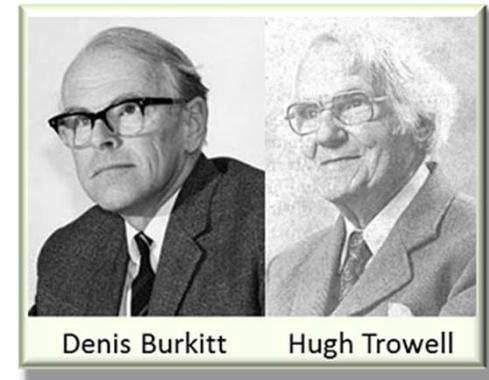
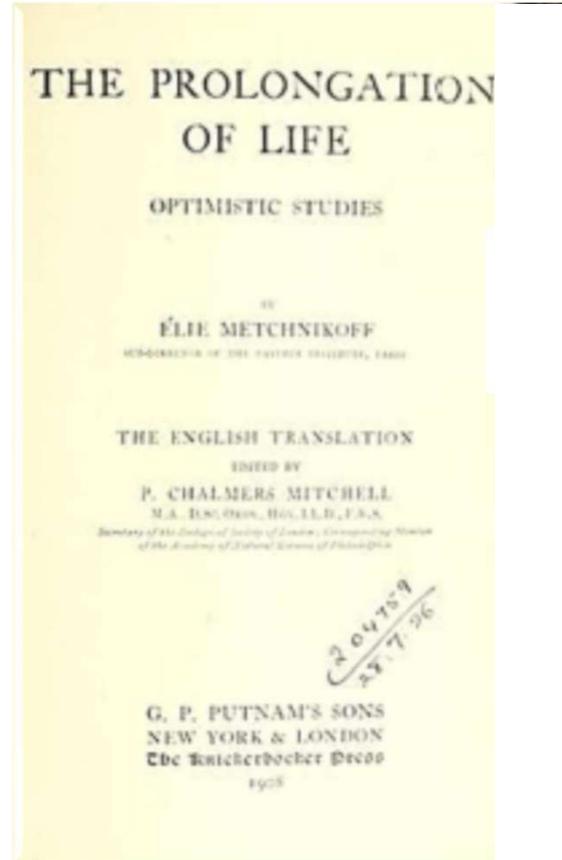
Protozoi

Virus

Fagi



**Elie Metchnikoff (1845–1916)**  
**Premio Nobel per la Medicina 1908**  
**(immunologia cellulare)**



## Cosa hanno in comune yogurt e fibra?

Funzione immunitaria

Contenitore di scorie

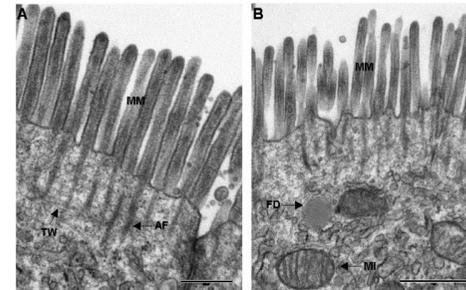
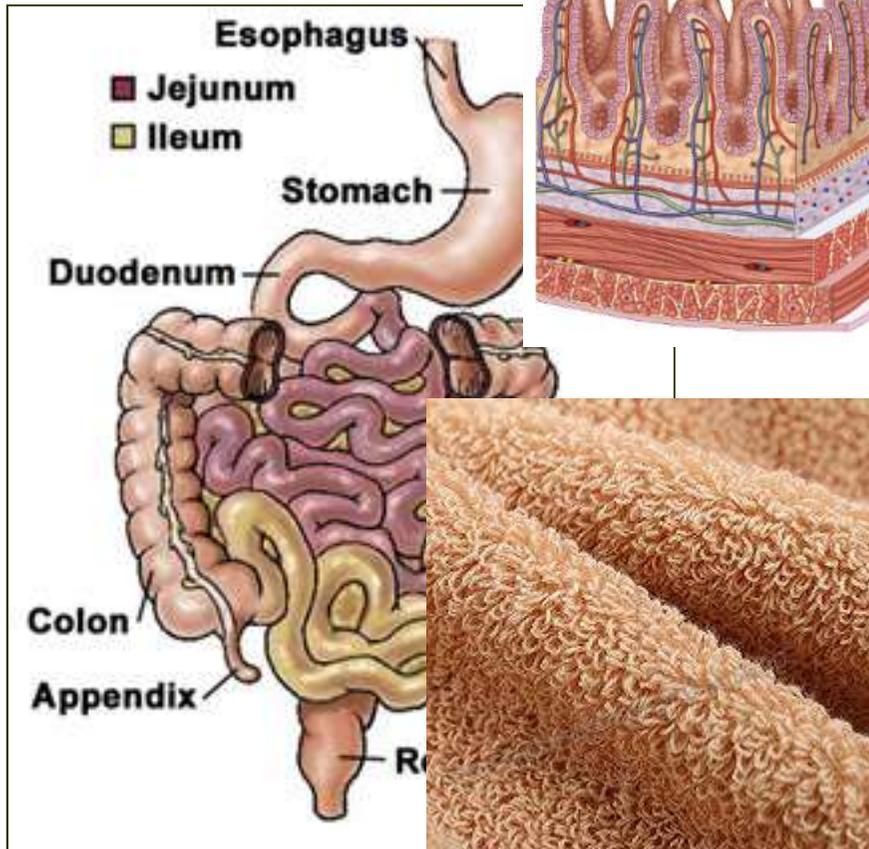


Assorbimento selettivo dei nutrienti

Deputato al riassorbimento d'acqua

# Superficie interna dell'intestino: 200-300 m<sup>2</sup>

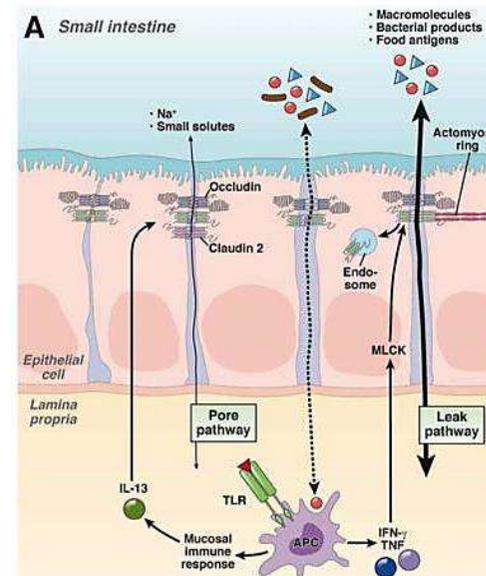
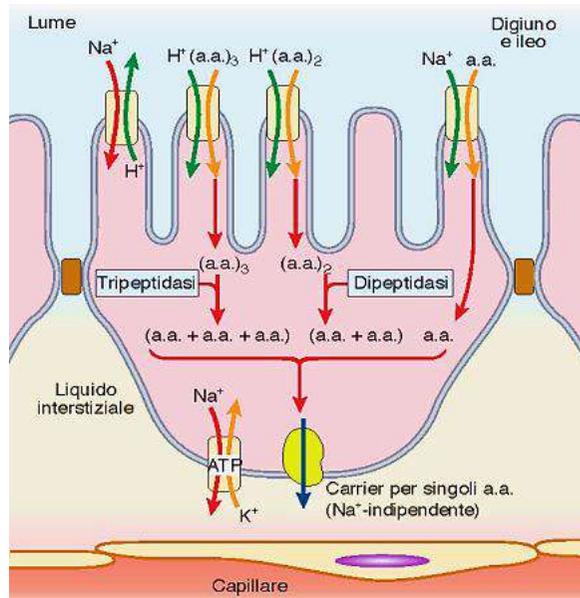
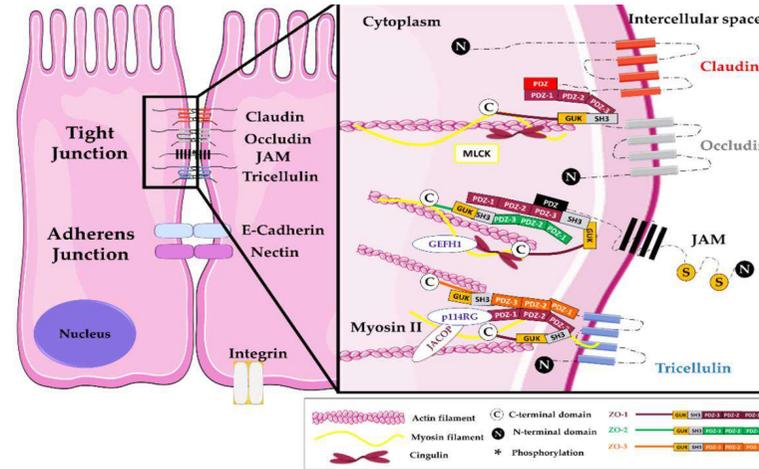
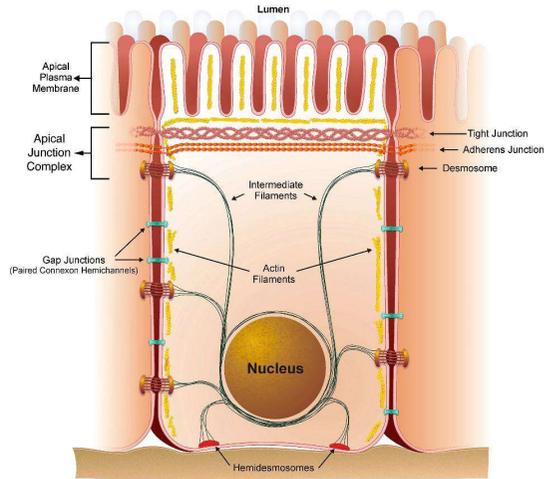
Milioni di protuberanze: i villi



Orletto a spazzola: membrana apicale dei colonociti

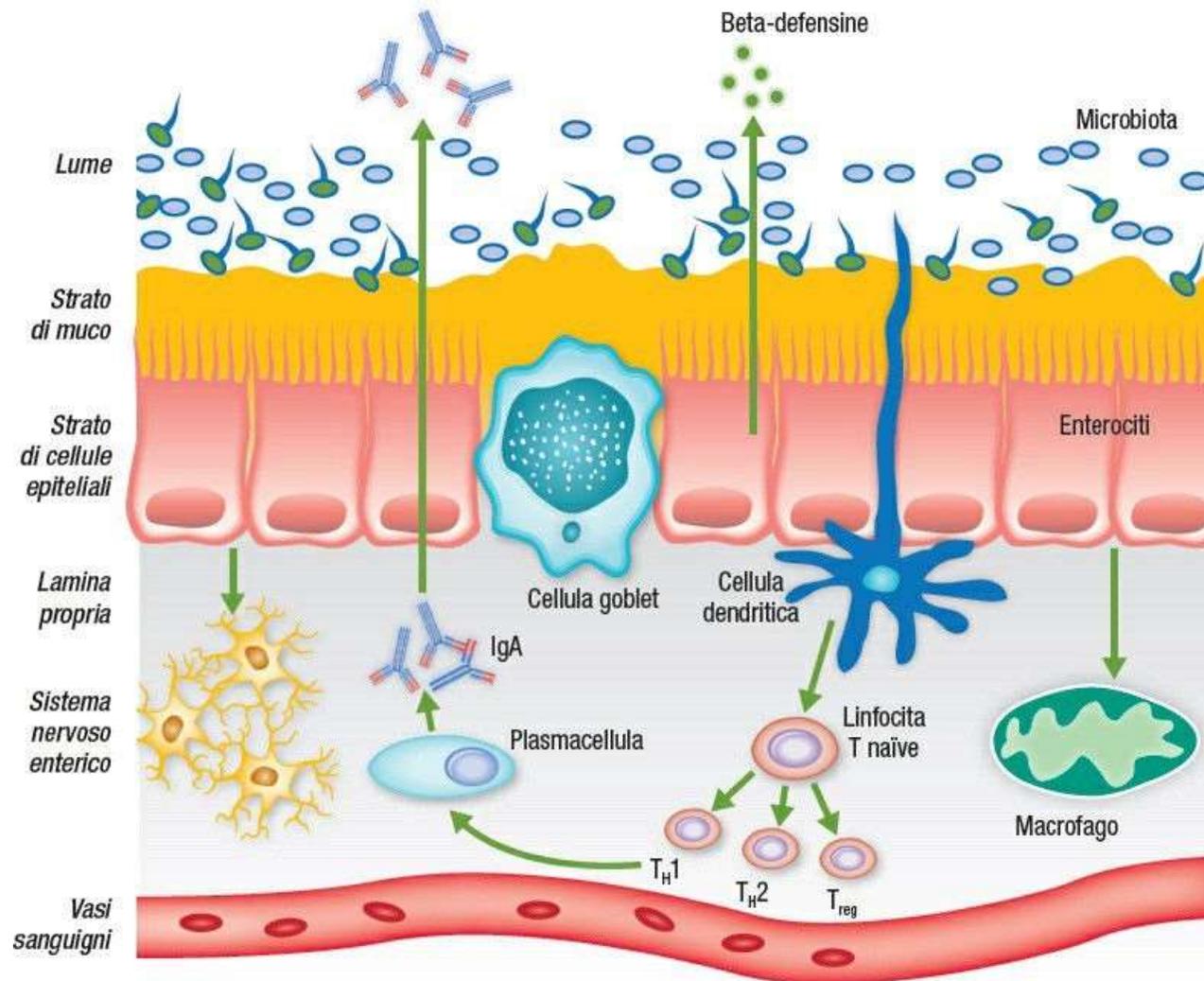


# L'epitelio intestinale: una barriera selettiva



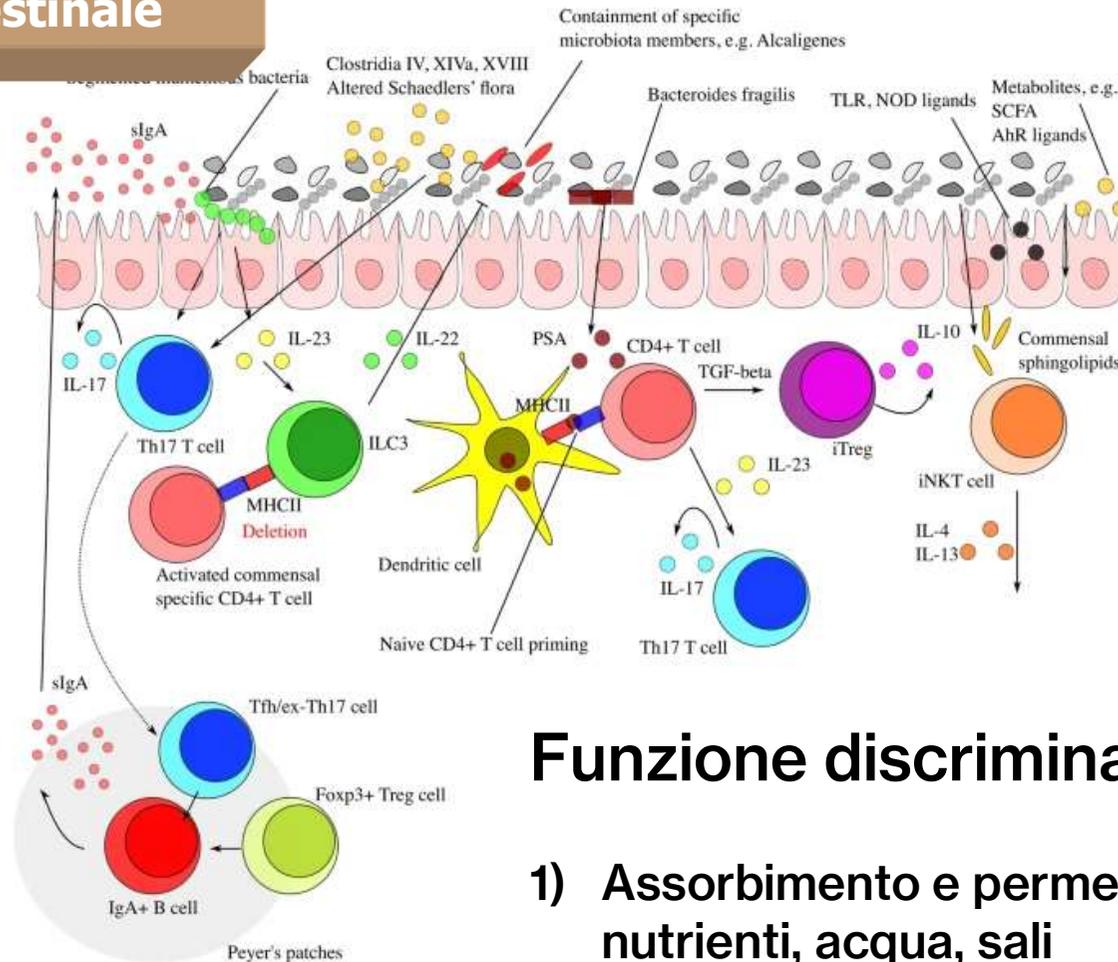
# FUNZIONE IMMUNITARIA

interfaccia con l'ambiente esterno



70–80% of immune cells is present in the gut

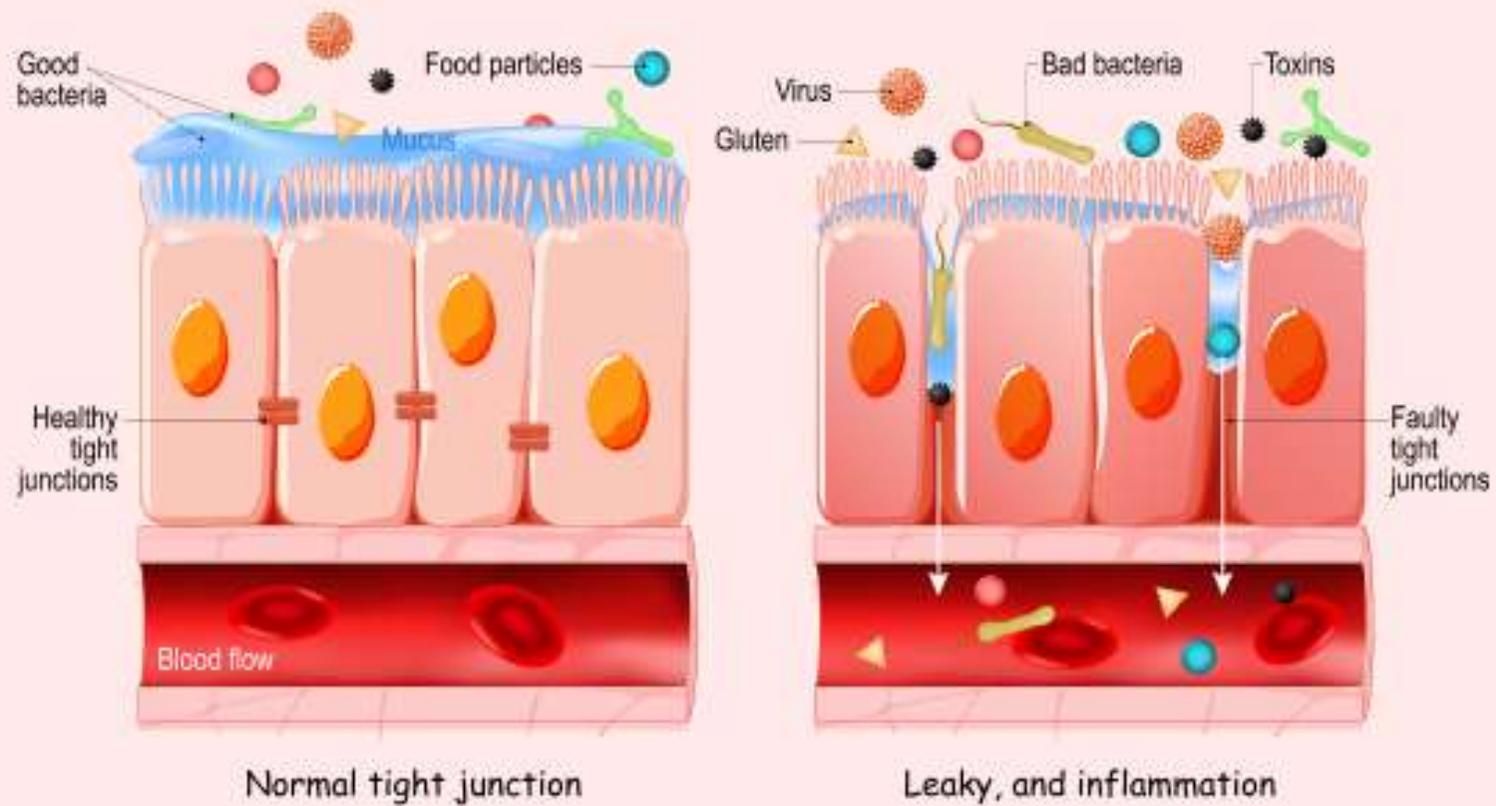
## Barriera intestinale



## Funzione discriminante :

- 1) Assorbimento e permeabilità :  
nutrienti, acqua, sali
- 2) Difesa attraverso esclusione dei  
patogeni ( microorganismi e tossine  
presenti nel cibo)

# Leaky gut syndrome



# 11 SIGNS OF LEAKY GUT

Anxiety & Depression

Low Pain Tolerance

Glucose Dysregulation

Fatigue

Poor Sleep Quality

IBD

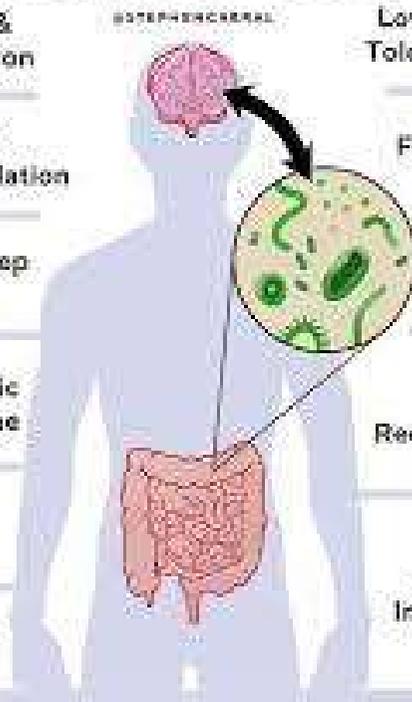
Metabolic Syndrome

Poor Recovery

Apathy

Auto-Immune

Obesity



# Microbiota e Microbioma

**Microbiota:** l'insieme delle specie microbiche che convivono con un organismo senza danneggiarlo



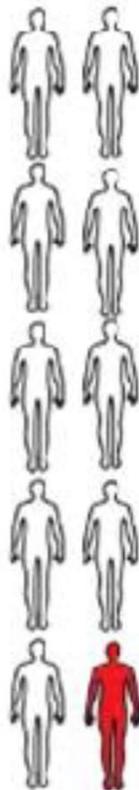
**Microbioma:** l'insieme del patrimonio genetico di tutti i microrganismi presenti in un dato ambiente



# Quanti batteri ospitiamo?

## Microbiota

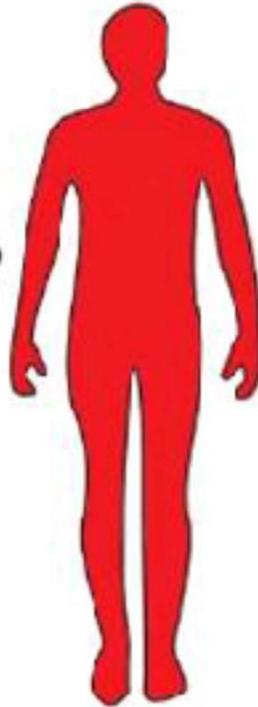
100.000 miliardi di cellule batteriche



## Human

10.000 miliardi cellule umane

20,000 human genes



10%?

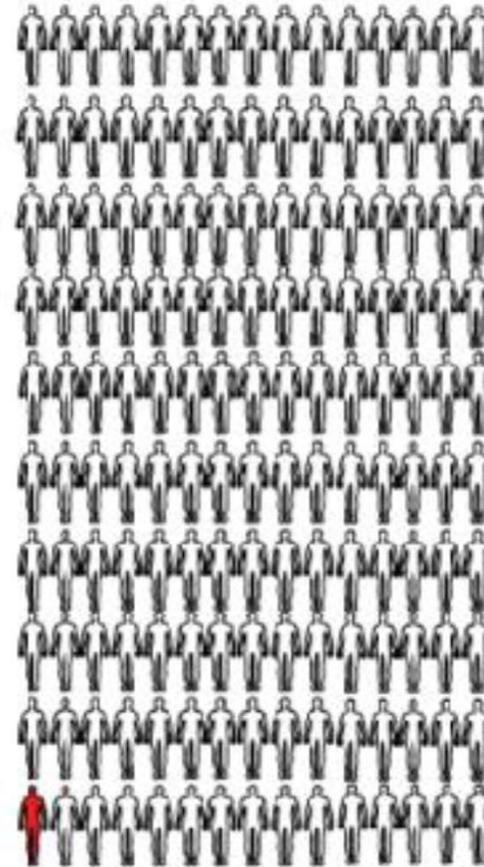


<1%?



## Microbiome

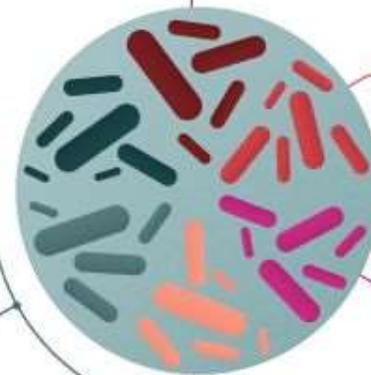
3,000,000 microbial genes



# THE MICROBIOME: BY THE NUMBERS

A revolution in our understanding of human health & disease has come about because the technologies developed to sequence and probe the human genome has enabled microbiome science. If you pick up a microbiology text book from the year 2000, you will not find a single reference to "the microbiome". Everything we know, we've learned in the past 10-15 years.

**TENS OF TRILLIONS**  
OF MICROBIAL CELLS



A COMPLEX MICROBIAL  
ECOSYSTEM



**> 1000 SPECIES**

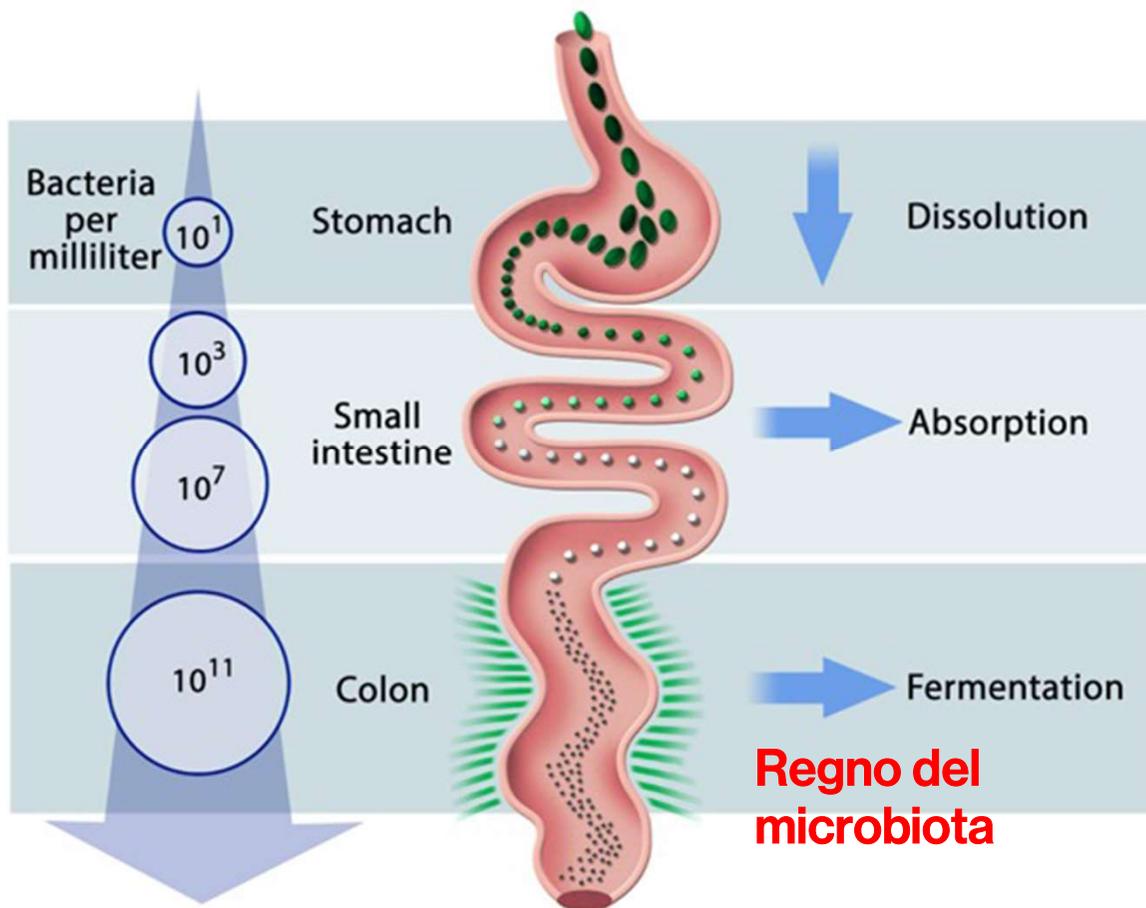
**MILLIONS**  
OF MICROBIAL GENES



**30%** OF THE METABOLITES  
FOUND IN YOUR BLOOD  
ARE COMING FROM THE MICROBIOME



PRODUCING  
**OVER 500,000**  
DIFFERENT METABOLITES



•Nello stomaco la crescita batterica è inibita dall'elevata acidità

•La concentrazione batterica aumenta progressivamente lungo il tenue

•Nel colon si raggiungono le massime concentrazioni batteriche (pari a 10-100 miliardi di batteri/ml)

•Nel colon, il 99% della flora batterica è anaerobia ( l'ossigeno la ucciderebbe)



# SUPERORGANISMO

L'essere umano come superorganismo che è composto da cellule e microrganismi che condividono una **relazione simbiotica mutualistica**

La relazione tra membri del microbiota e uomo è descritta come mutualistica (la selezione di comunità stabili favorisce relazioni di vantaggio per entrambi)

## VANTAGGI

### MICRORGANISMO

- temperatura stabile
- anaerobiosi
- nutrienti

### OSPITE UMANO

- protezione:
  - Barriera contro i patogeni
  - Regolazione del sistema immunitario
  - Integrità della parete intestinale
- nutrizione:
  - Produzione di nutrienti
  - Produzione di vitamine
  - Digestione della fibra
  - Scomposizione di sostanze tossiche

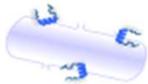
# BATTERI produttori di BATTERIOCINE

**molti Lattobacilli: produttori di lattato**

## Bacteriocins



### Antimicrobial



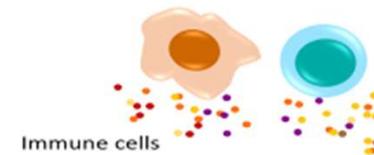
- ✓ Alternative antibiotic
- ✓ Anti-biofilm
- ✓ Oral health
- ✓ Gastrointestinal health

### Probiotic



- ✓ Improves the growth performance
- ✓ Prevents villus atrophy
- ✓ Inhibits pathogens

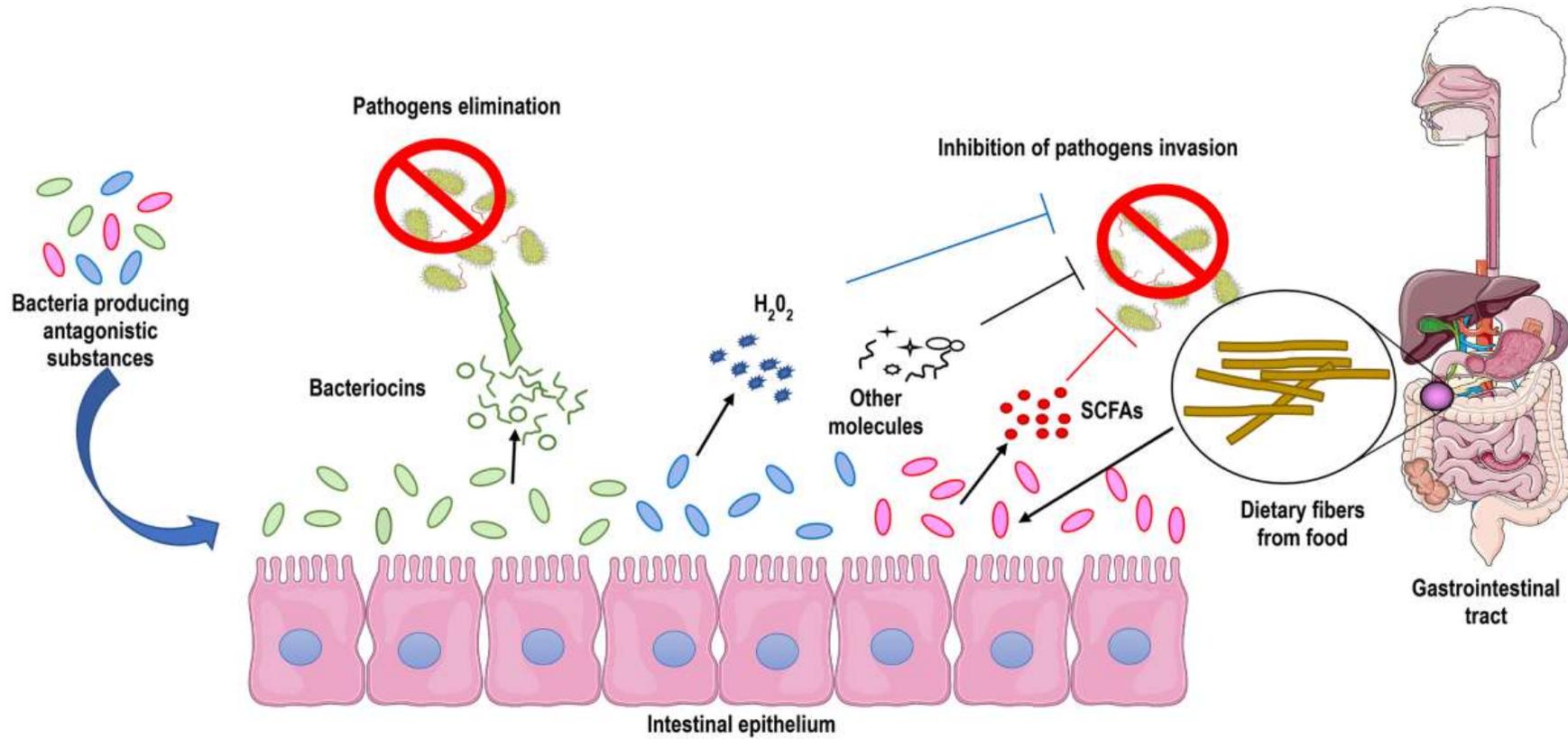
### Immunomodulatory



Immune cells

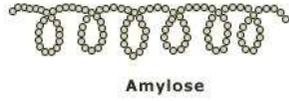
- ✓ Promotes the maturation of gastrointestinal lymphoid tissue
- ✓ Modulation of inflammation

# CONTRASTO AI PATOGENI

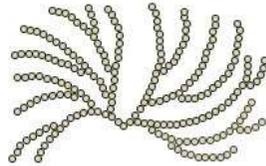




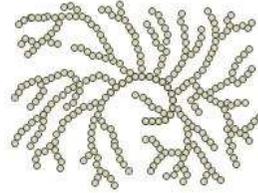
# Vantaggi evolutivi del microBIOMA



Amylose

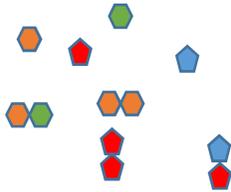


Amylopectin

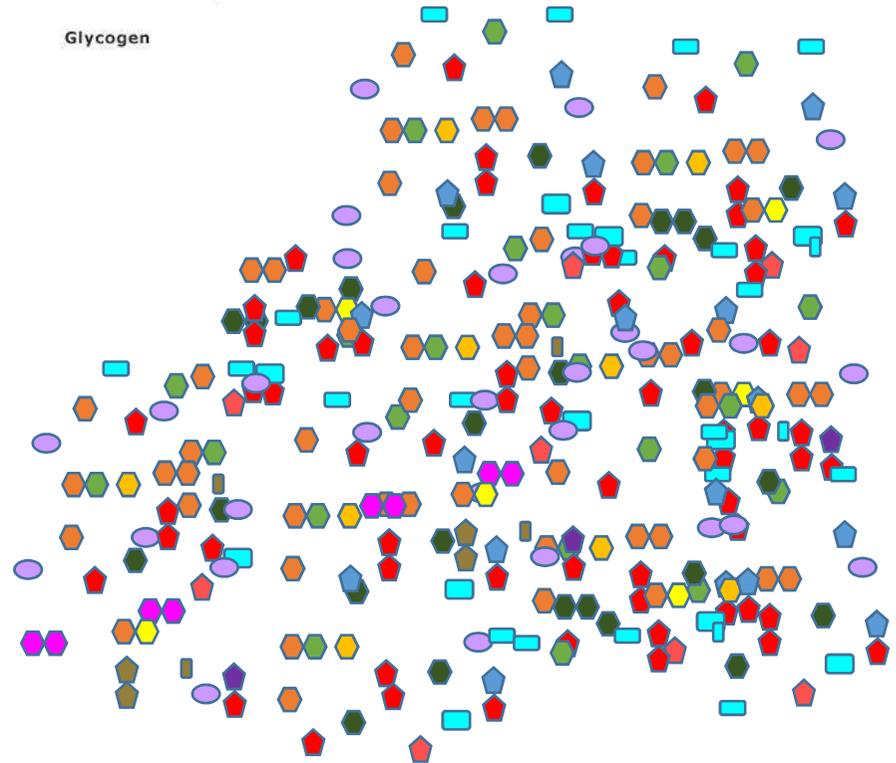
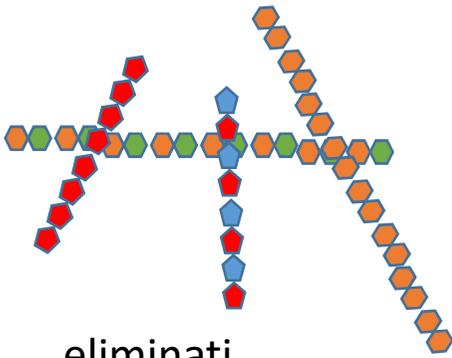


Glycogen

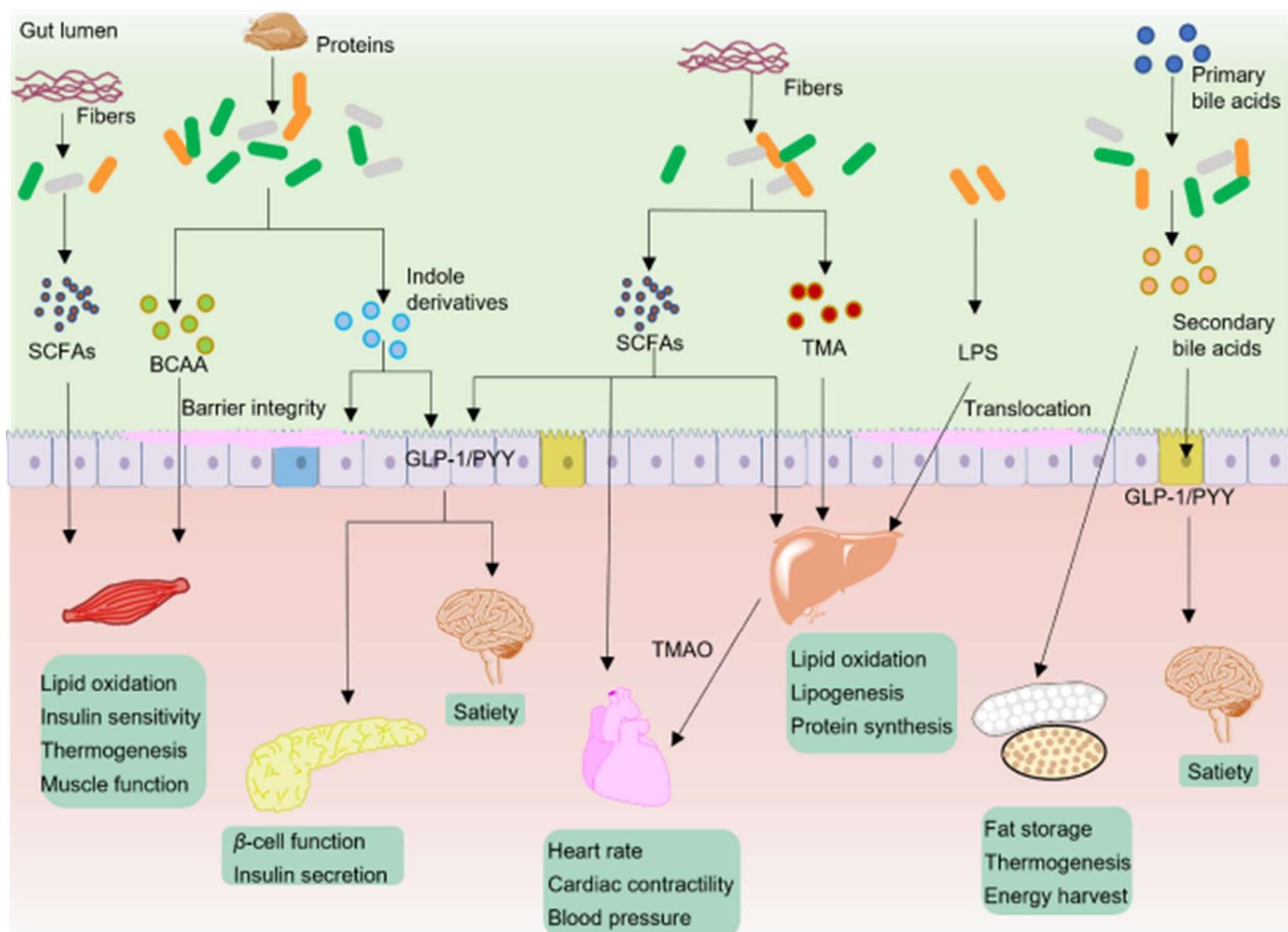
assorbiti

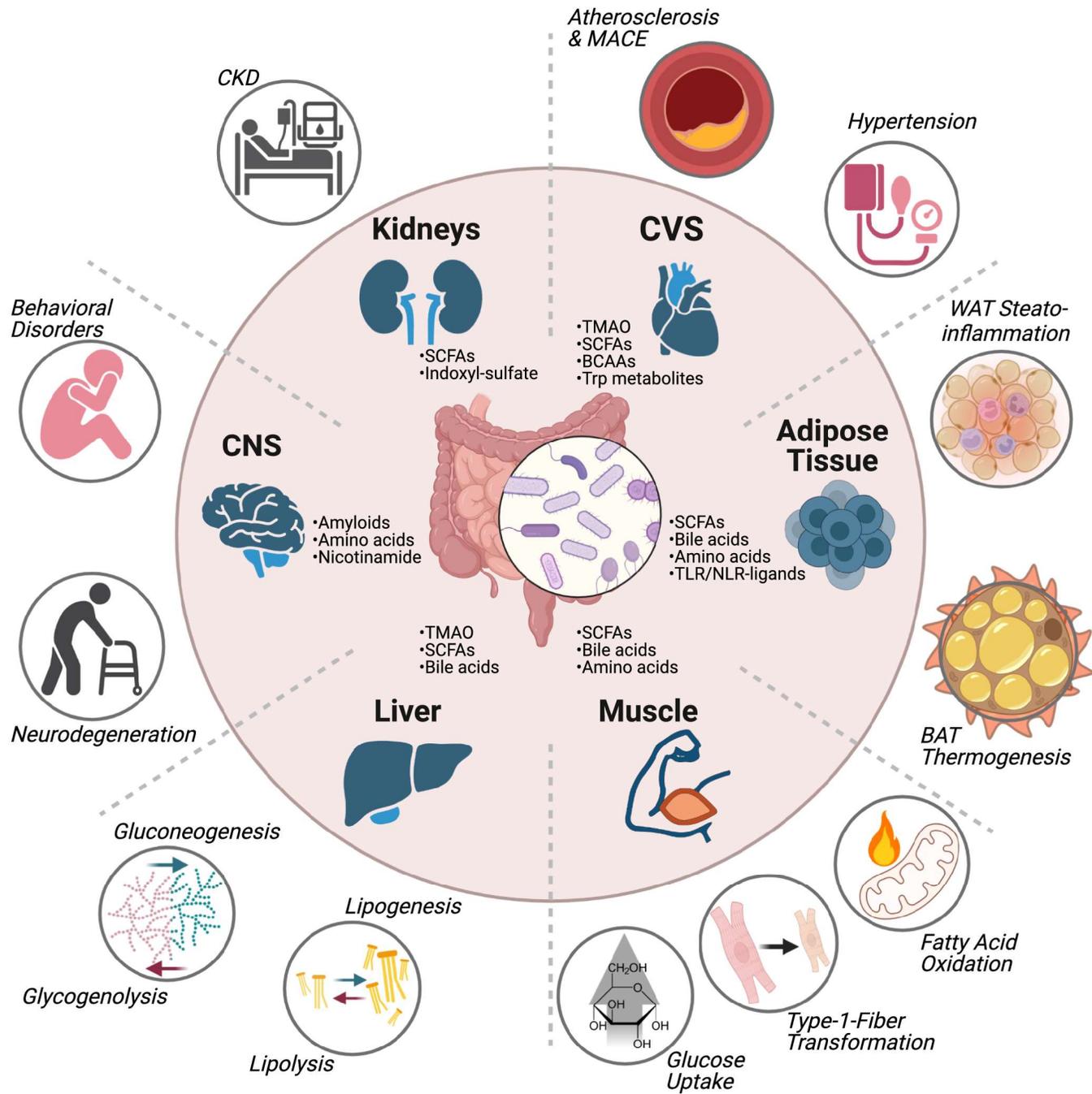


eliminati

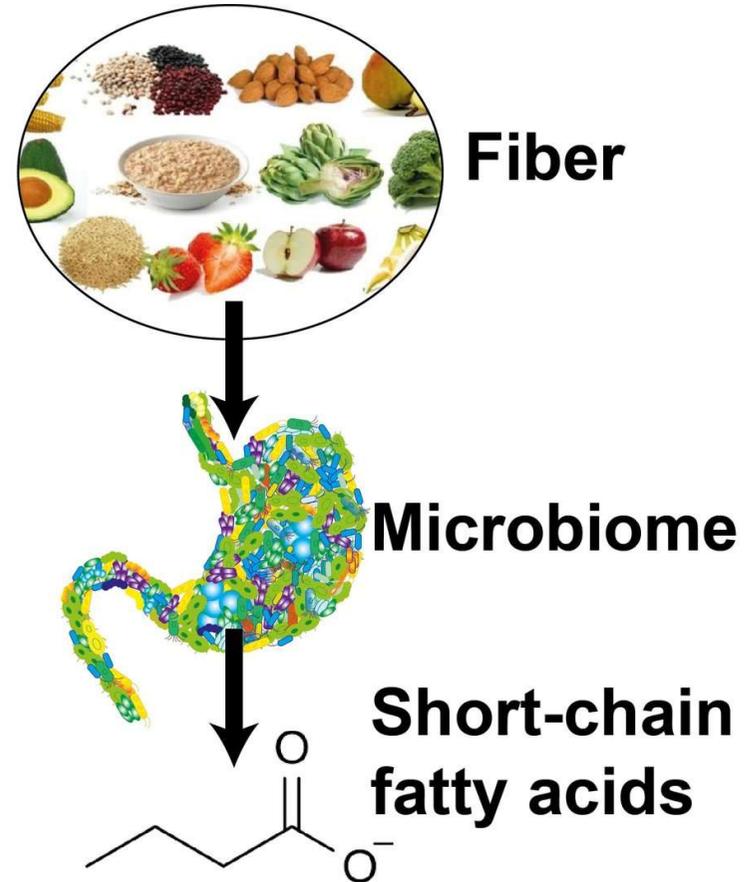
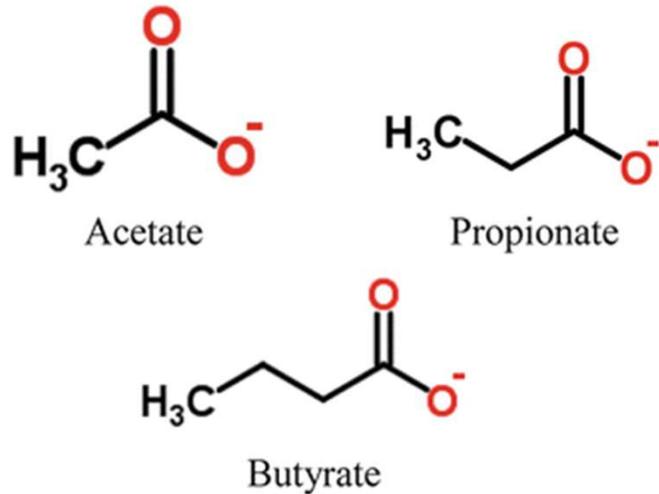


# I metaboliti batterici e le loro interazioni con l'ospite





# Gli ACIDI GRASSI A CATENA CORTA (SCFA)



# L'intestino agisce come un bioreattore per i carboidrati

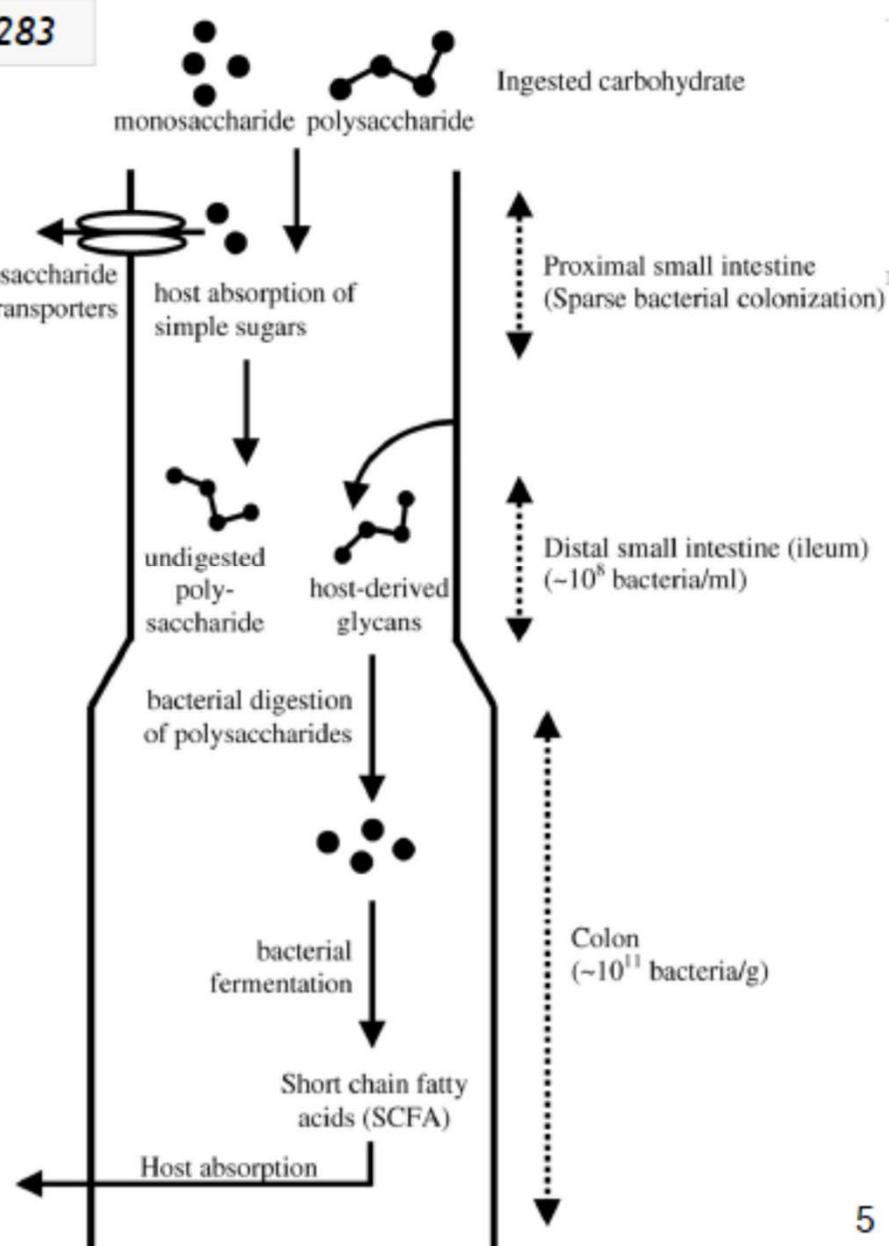
Hooper et al. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:283

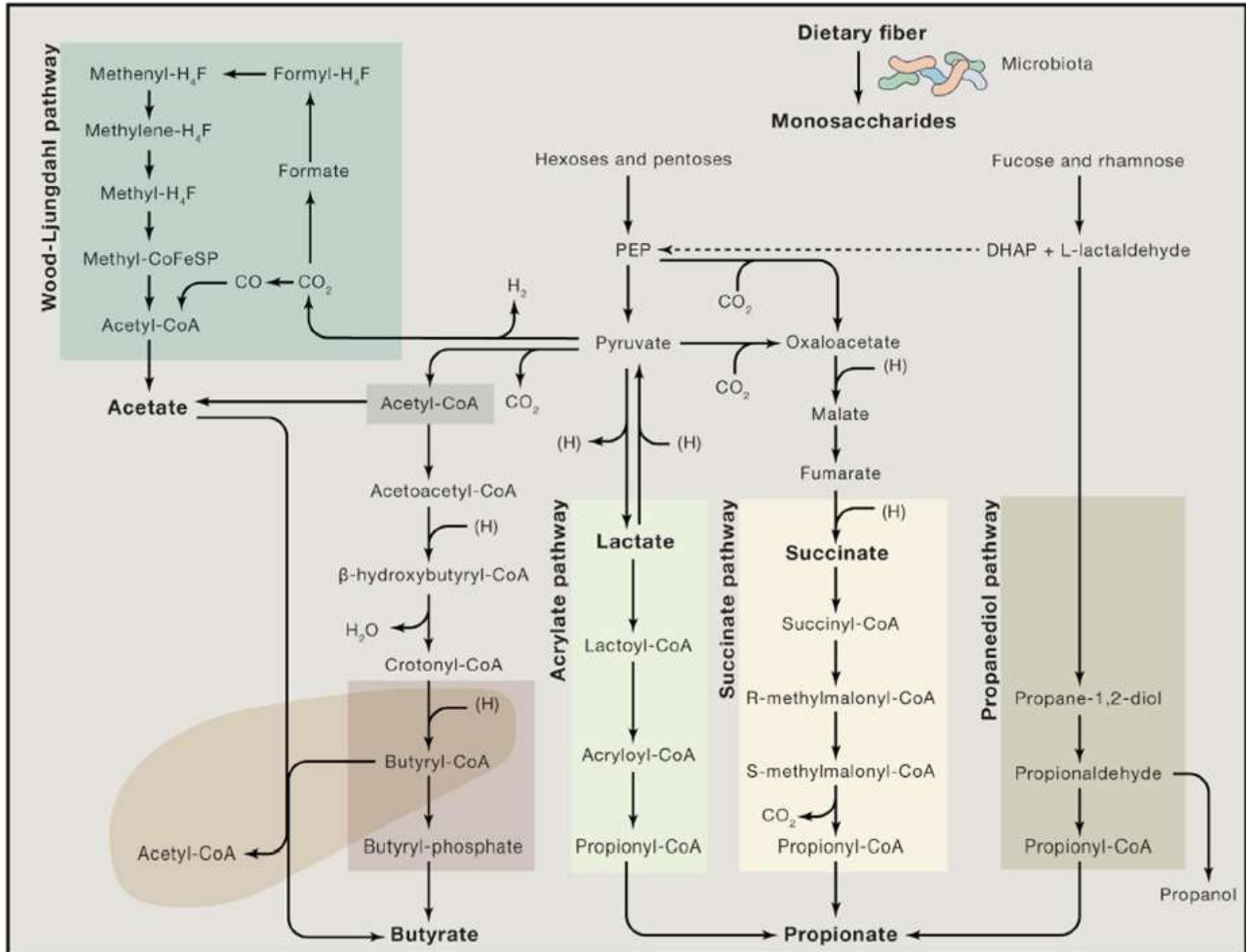
## Overview of host and bacterial contributions to carbohydrate utilization in the intestine

I mammiferi assorbono gli zuccheri semplici nell'intestino tenue. Tuttavia, hanno una capacità intrinseca limitata di digerire i polisaccaridi

I polisaccaridi non digeriti (cioè, ad es., cellulosa, xilano, amido indigerito o glicani di origine endogena come le mucine e i glicosfingolipidi) passano attraverso le parti distali del piccolo intestino (ileo) e del colon e sono degradati dai microrganismi del microbiota intestinale

Il risultato di questa degradazione è la formazione di monosaccaridi che sono quindi convertiti in prodotti di fermentazione batterica quali gli **ACIDI GRASSI A CORTA CATENA (SCFA; acidi acetico, lattico, butirrico, propionico)**. I monosaccaridi liberati e gli SCFA prodotti possono quindi essere assorbiti ed utilizzati dall'ospite





**Table 1. SCFA Production by Microbes in the Gut**

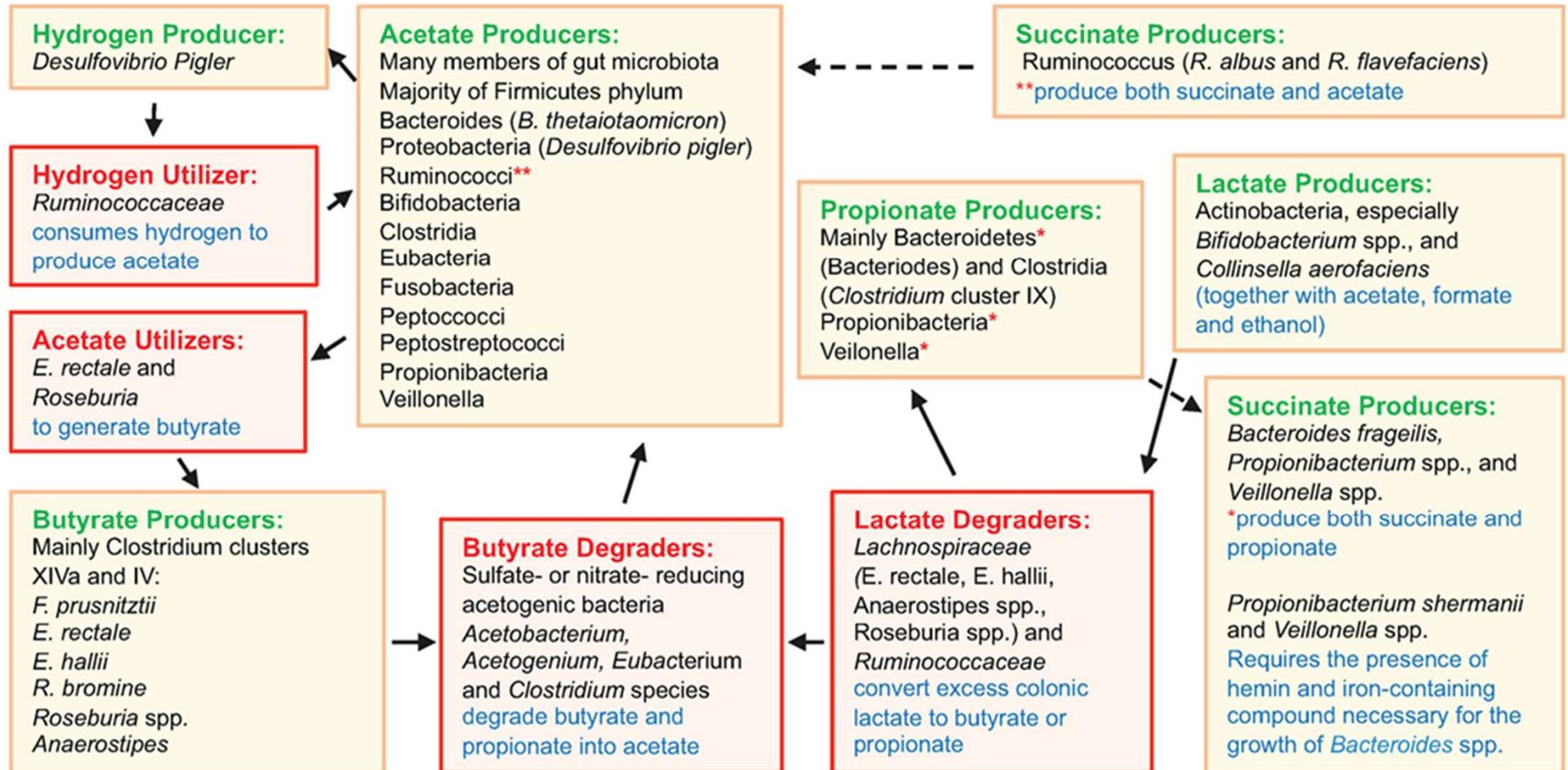
SCFAs	Pathways/Reactions	Producers	References
Acetate	from pyruvate via acetyl-CoA	most of the enteric bacteria, e.g., <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.	<a href="#">Louis et al., 2014</a> ; <a href="#">Rey et al., 2010</a>
	Wood-Ljungdahl pathway	<i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	
Propionate	succinate pathway	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Dialister</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.	<a href="#">Louis et al., 2014</a> ; <a href="#">Scott et al., 2006</a>
	acrylate pathway	<i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Coprococcus catus</i>	
	propanediol pathway	<i>Salmonella</i> spp., <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus obeum</i>	
Butyrate	phosphotransbutyrylase/ butyrate kinase route	<i>Coprococcus comes</i> , <i>Coprococcus eutactus</i>	<a href="#">Duncan et al., 2002</a> ; <a href="#">Louis et al., 2014</a>
	butyryl-CoA:acetate CoA- transferase route	<i>Anaerostipes</i> spp. (A, L), <i>Coprococcus catus</i> (A), <i>Eubacterium rectale</i> (A), <i>Eubacterium hallii</i> (A, L), <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (A), <i>Roseburia</i> spp. (A)	

A, acetate is the substrate for producing butyrate; L, lactate is the substrate for producing butyrate.

The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism

Gijs den Besten,<sup>\*,†</sup> Karen van Eunen,<sup>\*,†</sup> Albert K. Groen,<sup>\*,†,§</sup> Koen Venema,<sup>†,\*\*,</sup>  
Dirk-Jan Reijngoud,<sup>\*,†,§</sup> and Barbara M. Bakker<sup>†,\*,†</sup>

# II CROSS-FEEDING



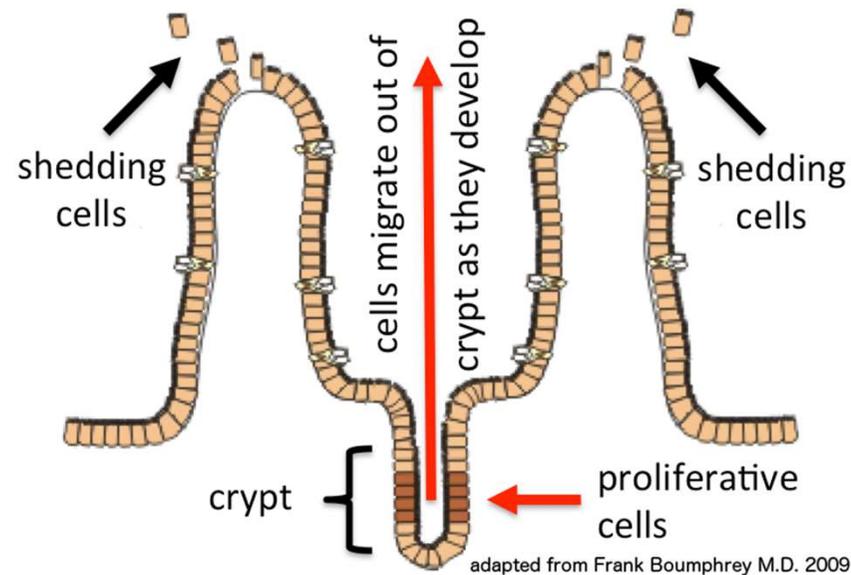
## Substrates associated with bacterial utilization

**Ruminococcus:** RS1-RS4, cellulose  
**Bacteroides:** RS1-RS4, cellulose, hemi-celluloses (xylan and arabinoxylan), pectin, fructans (inulin and FOS), mucins and mucopolysaccharides  
**Roseburia:** hemi-celluloses (xylan and arabinoxylan), fructans, fructose (if malabsorption)

**Faecalibacterium:** Pectin, fructans (inulin and FOS)  
**Prevotella:** Hemi-celluloses (xylan and arabinoxylan), bacterial polysaccharides  
**Bifidobacterium:** milk oligosaccharides, fructose, bacterial polysaccharides, lactose (if malabsorption)  
**Akkamansia:** mucin and mucopolysaccharides

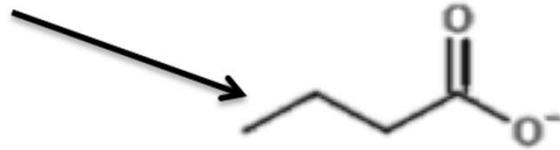
## II BUTIRRATO viene TRATTENUTO dagli ENTEROCITI A COSA SERVE?

La superficie cellulare dell'intestino si rinnova  
ogni 2-3 giorni



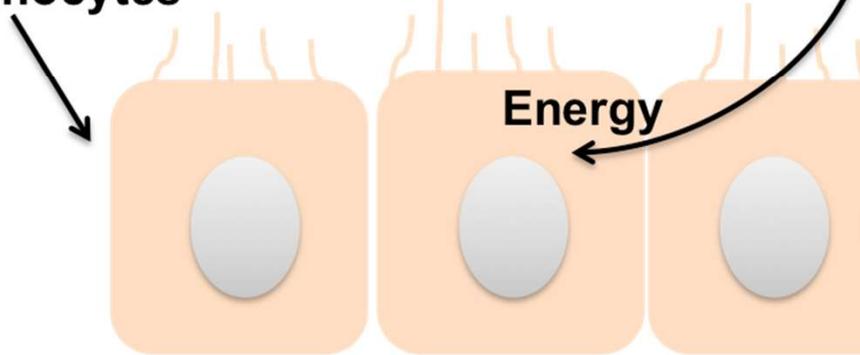
Imponente richiesta di energia

Batteri butirrogenici



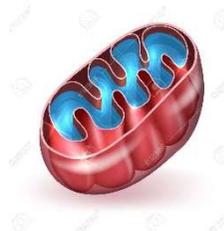
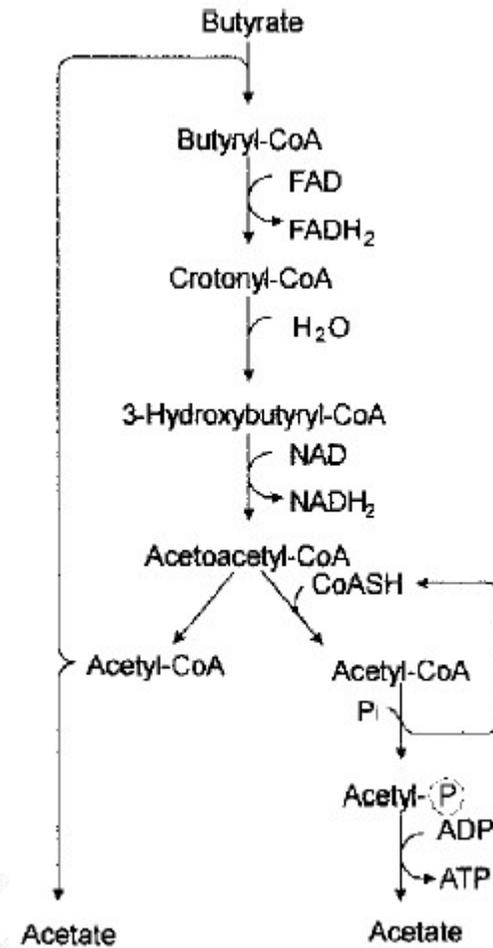
Butyrate

Colonocytes

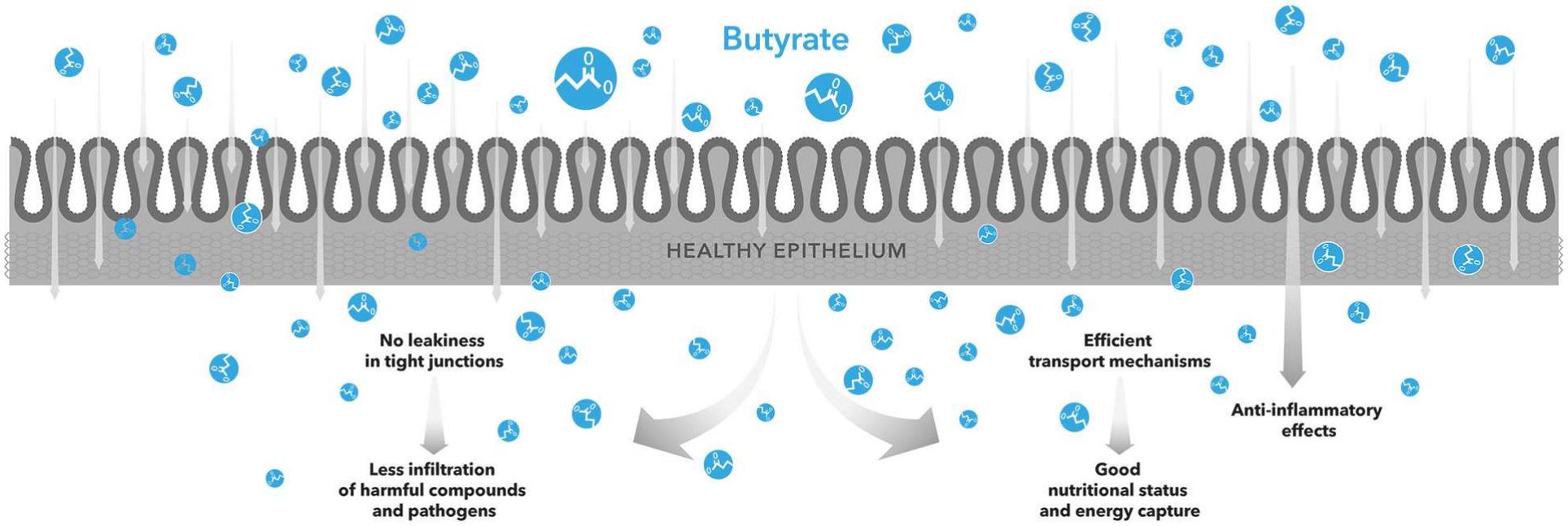
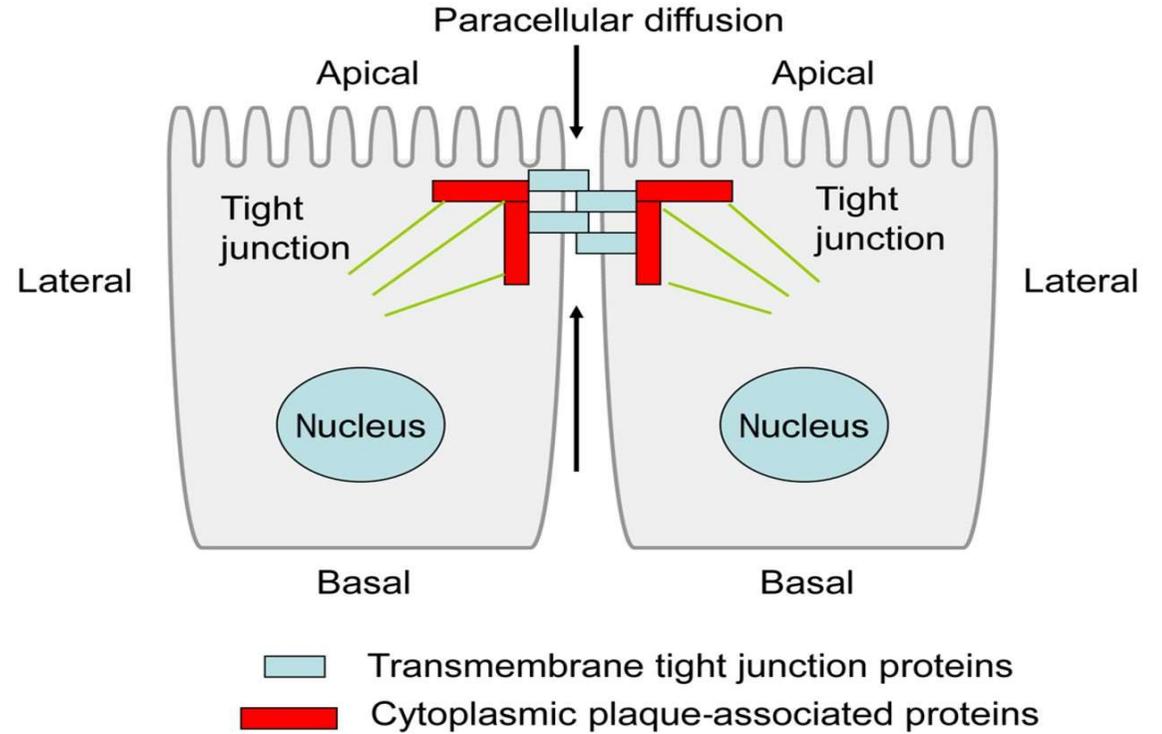


Energy

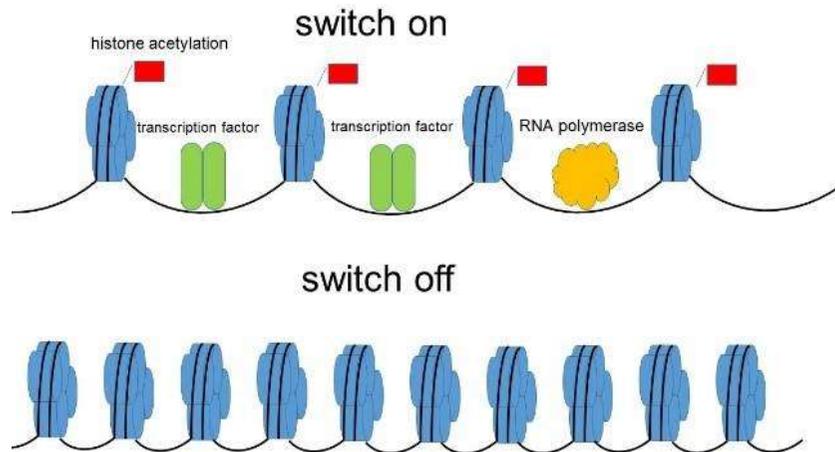
$\beta$ -ossidazione



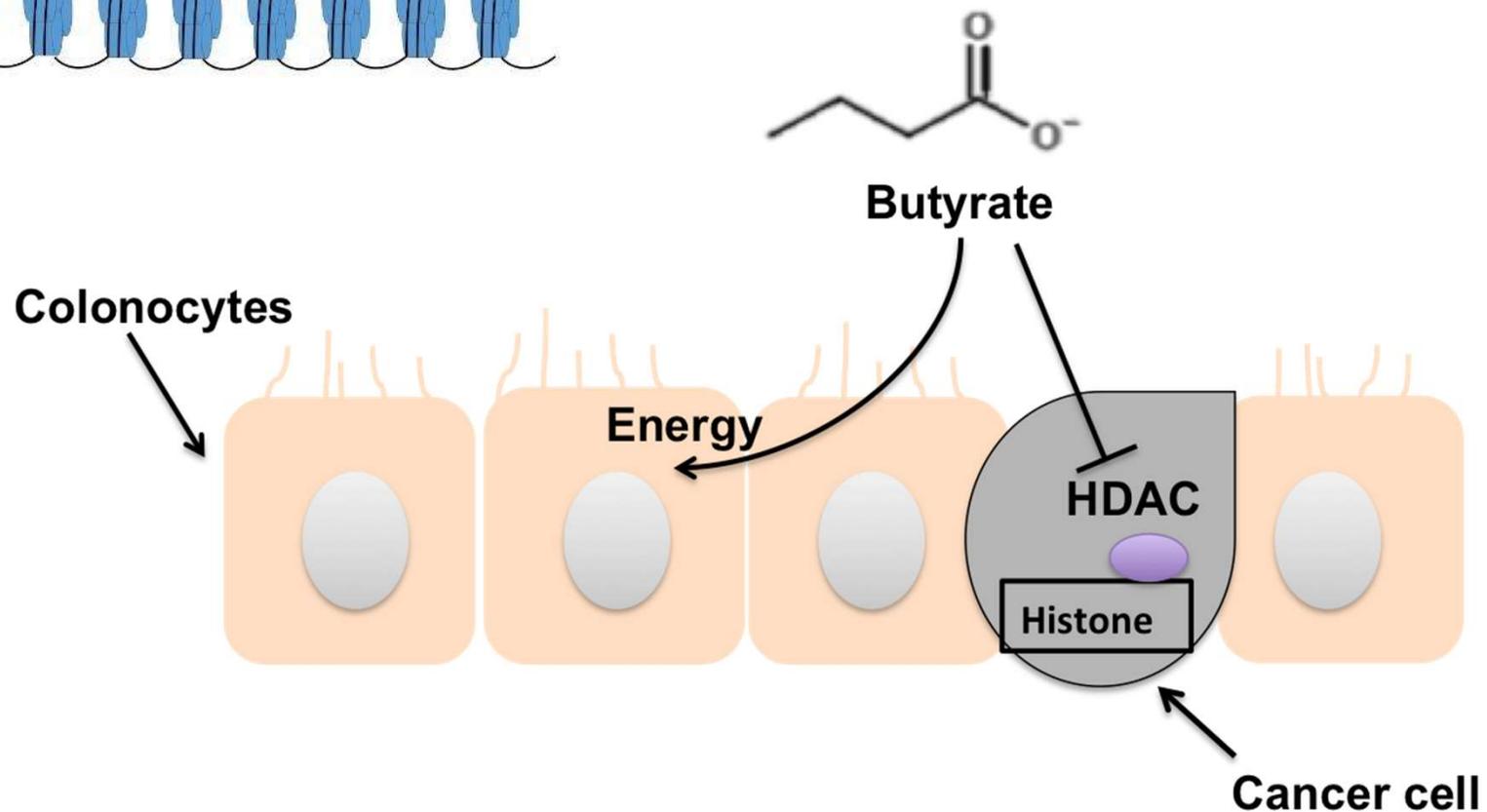
Il butirrato è necessario per la corretta espressione e funzionalità della giunzioni occludenti (tight junctions)



# EFFETTO SULL'ESPRESSIONE DEI GENI



Il butirrato mantiene acetilati gli istoni: la cromatina è trascrizionalmente attiva



## Butyrate

---

Is mainly taken up by the colon epithelial cells, only small amounts reach the portal vein and the systemic circulation

### **Intestinal effects**

Is the preferred energy source for the colon epithelial cells

Decreases the pH of the colon (which decreases bile salt solubility, increases mineral absorption, decreases ammonia absorption, and inhibits growth of pathogens)

Stimulates proliferation of normal colon epithelial cells

Prevents proliferation and induces apoptosis of colorectal cancer cells

Affects gene expression of colon epithelial cells

Plays a protective role against colon cancer and colitis

Improves the gut barrier function by stimulation of the formation of mucin, antimicrobial peptides, and tight-junction proteins

Interacts with the immune system

Has anti-inflammatory effects

Stimulates the absorption of water and sodium

Reduces oxidative stress in the colon

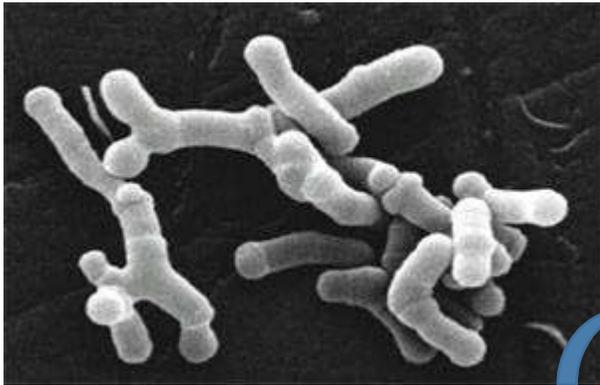
### **Other effects**

Promotes satiety

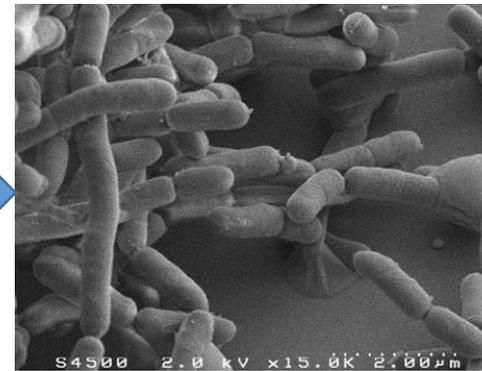
---

# II CROSS-FEEDING dei batteri butirrogenici

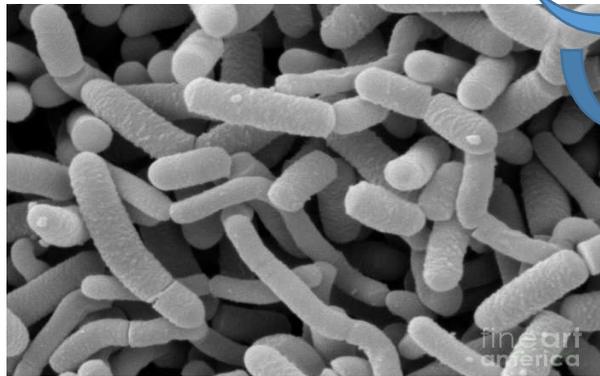
Bifidobatteri



Faecalibacterium prausnitzii



Lattobacilli

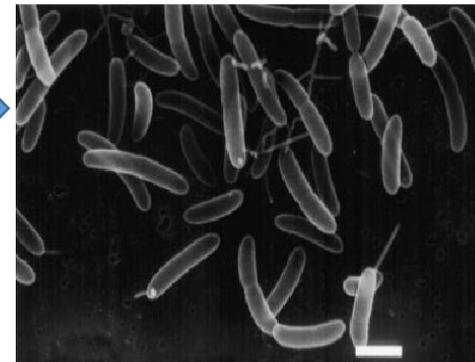


Acetato

Lattato

**Butirrato**

Roseburia spp



## II PROPIONATO

# Los Angeles Times

Marathon runners get a boost from the bacteria in their guts

By STEPHANIE DEMARCO  
JUN 25, 2019 | 4:00 AM



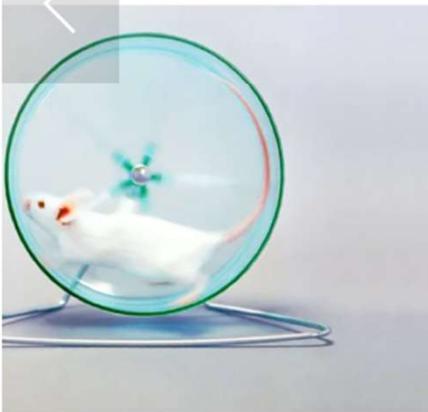
# SCIENTIFIC AMERICAN

BIOLOGY

## Runners' Gut Bacteria Give Them a Boost

Research shows that the bacteria in their guts appear to enhance athletic performance

By Emily Willingham on June 24, 2019



# The New York Times

PHYS ED

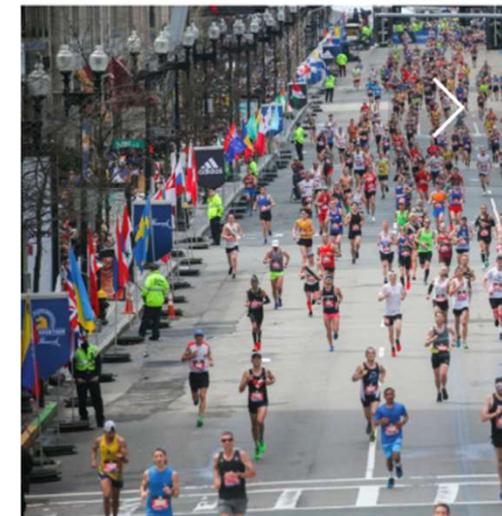
## Could a Gut Bacteria Supplement Make Us Run Faster?



YOUR HEALTH

## Could A Microbe Boost Your Performance?

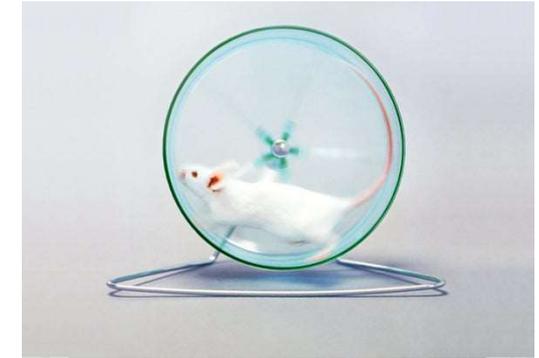
June 24, 2019 · 11:53 AM ET





+ Veillonella  
+ propionato

**Germ-free**

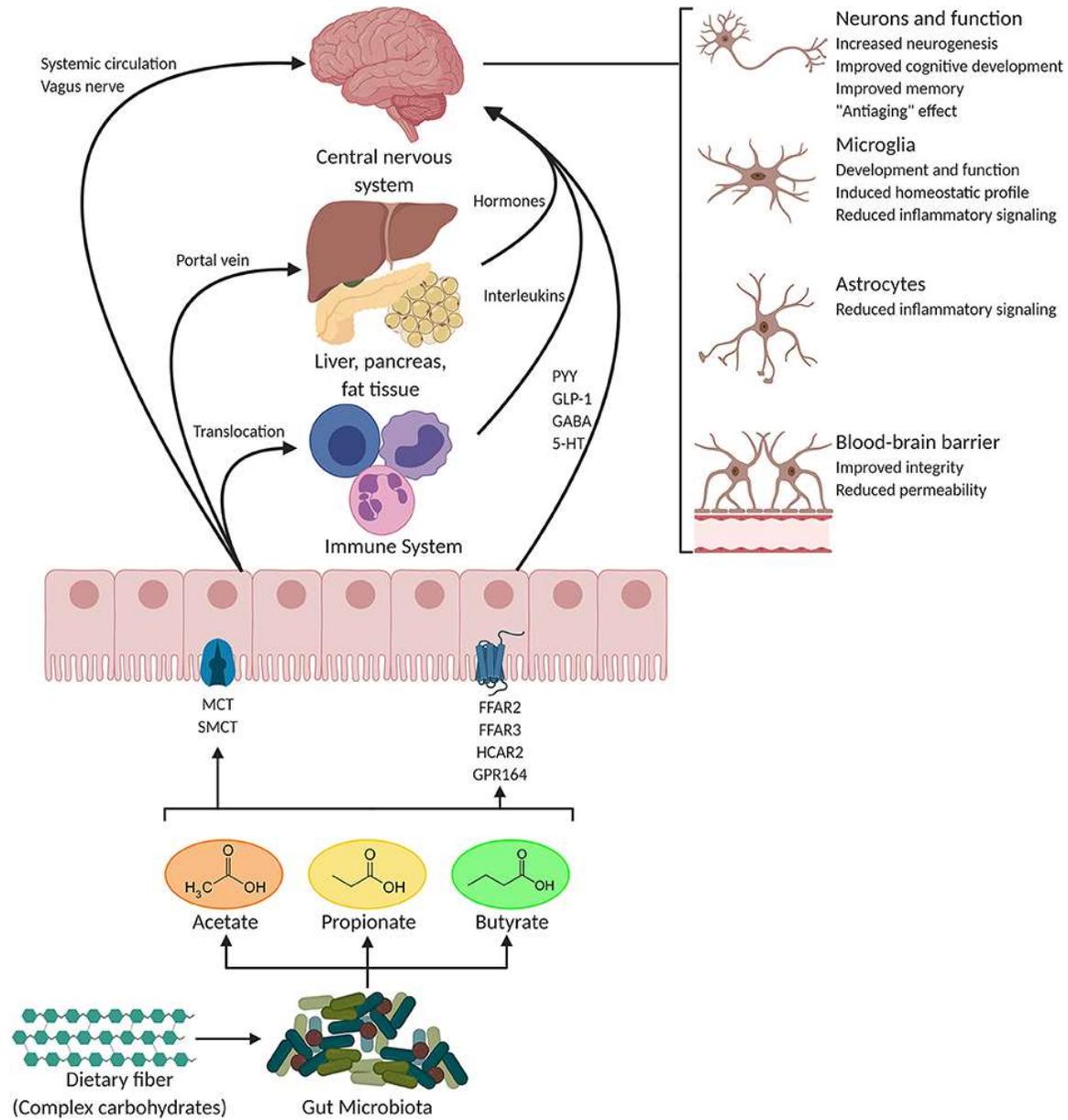


- Veillonella  
- propionato



Veillonella, presente nel microbiota intestinale degli atleti (ma non in quello delle persone sedentarie) è in grado di metabolizzare l'acido lattico e di convertirlo in propionato, un acido grasso a catena corta che il nostro corpo utilizza per migliorare la prestazione fisica.

# EFFETTI SISTEMICI dei SCFA



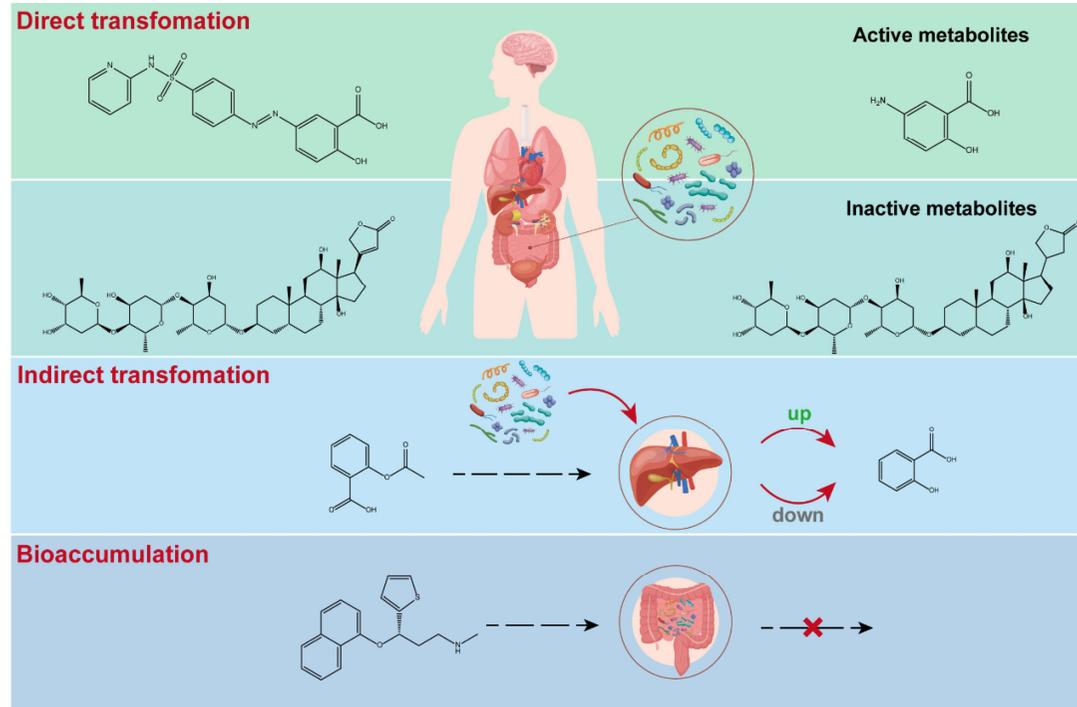
## Interazioni Farmaci - Microbiota

### Trasformazioni dirette:

Enzimi batterici scindono o modificano le molecole dei farmaci modificandone l'attività

### Trasformazioni indirette:

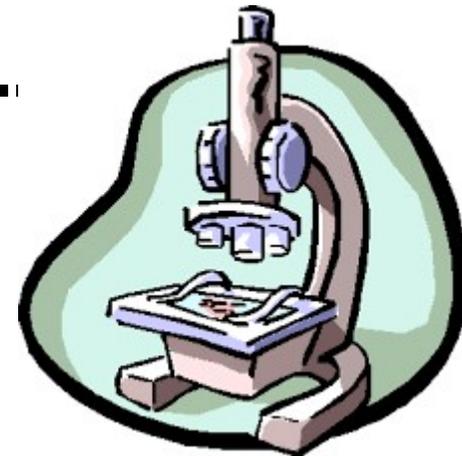
E' ottenuta dai metaboliti batterici, inclusi SCFA, indoli e acidi biliari secondari. Queste molecole possono modulare l'espressione e l'attività degli enzimi epatici del citocromo P450 (CYP) deputati al metabolismo dei farmaci.



**Il bioaccumulo** si riferisce al processo in cui alcuni farmaci vengono assorbiti e trattenuti dai batteri che popolano l'intestino umano. Il meccanismo prevede il legame dei farmaci alle pareti cellulari, alle membrane o ai componenti intracellulari dei batteri, impedendone così l'assorbimento o il metabolismo da parte dell'ospite.



**Qualche dettaglio «tecnico»..**



**ci permetterà di capire l'enorme impatto del microbiota sulla salute umana**

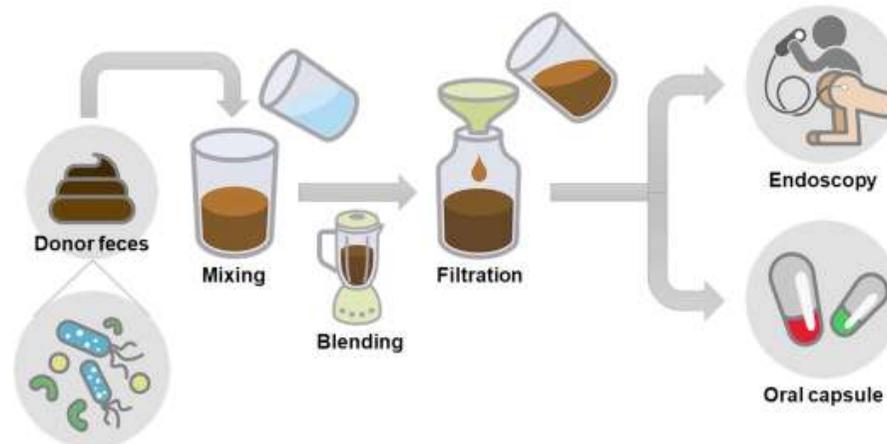
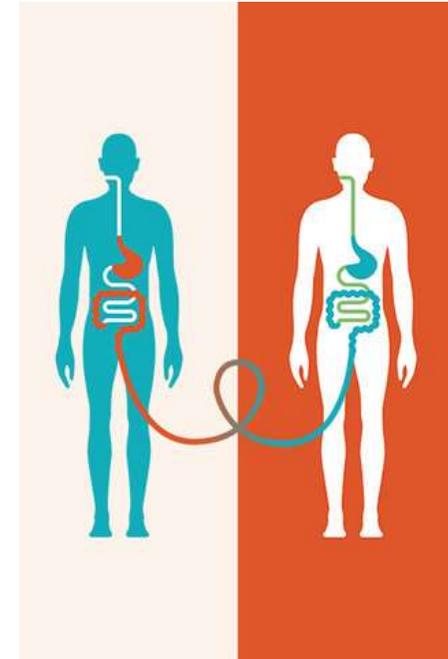
# Batterioterapia fecale

Il monaco Ge Hong e il segreto della zuppa gialla

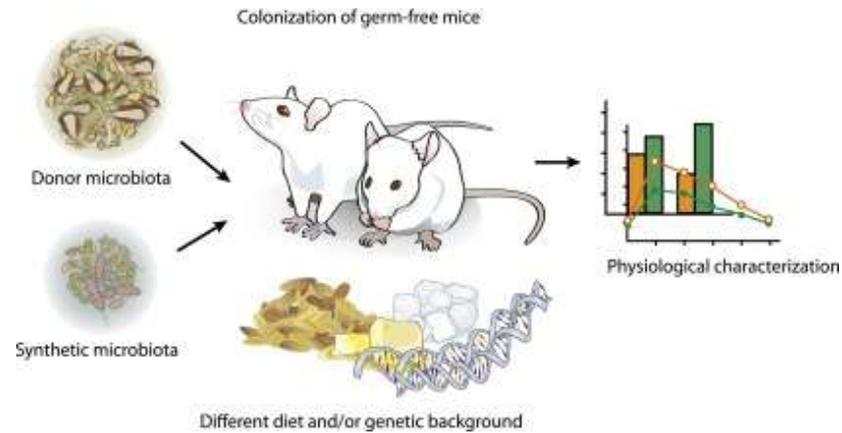


Cina, IV secolo d.C.

trapianto di feci



# I topi con intestino sterile (germ-free)

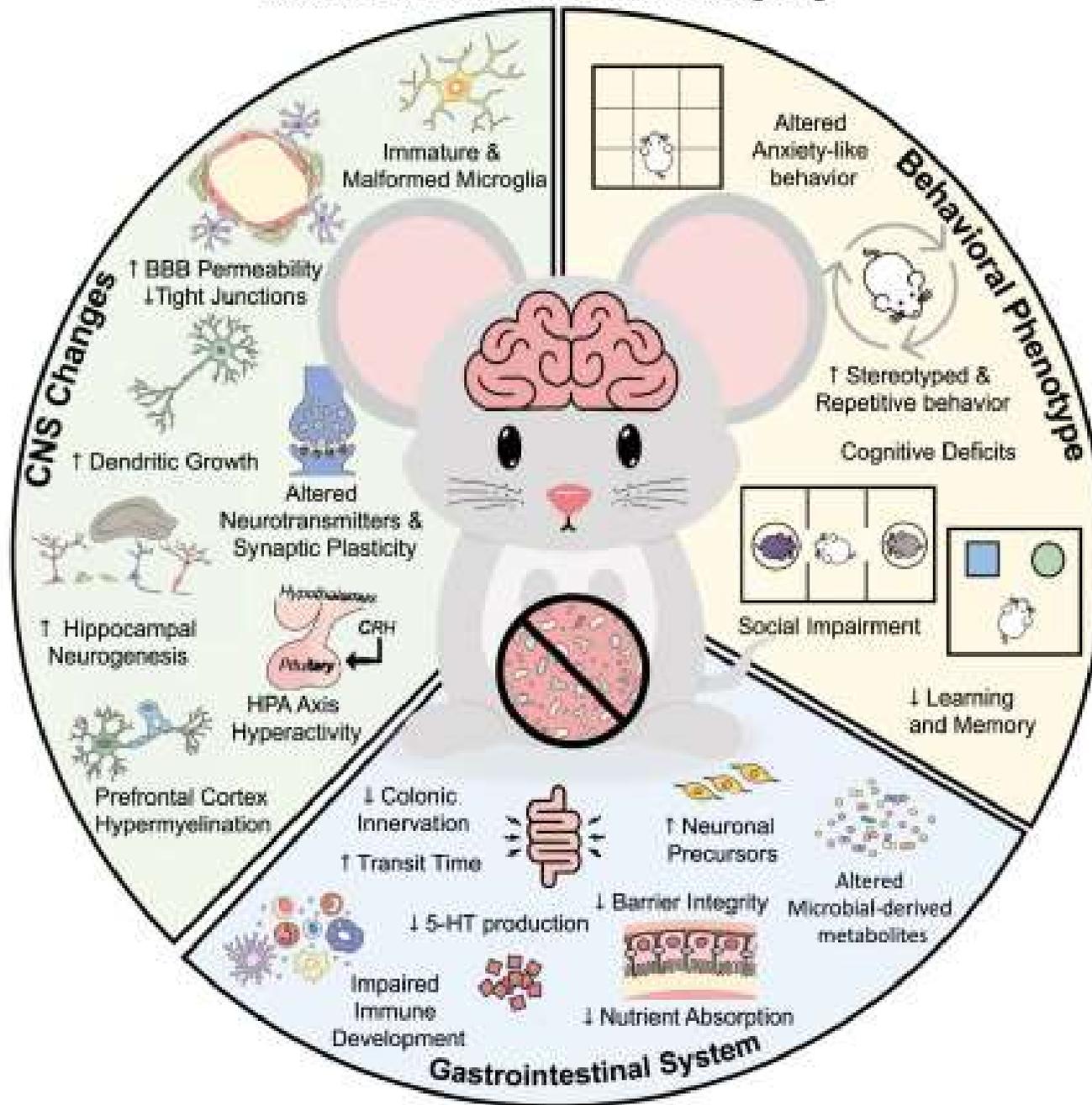


Senza un microbioma composto da batteri, archaea, funghi e relativi virus,

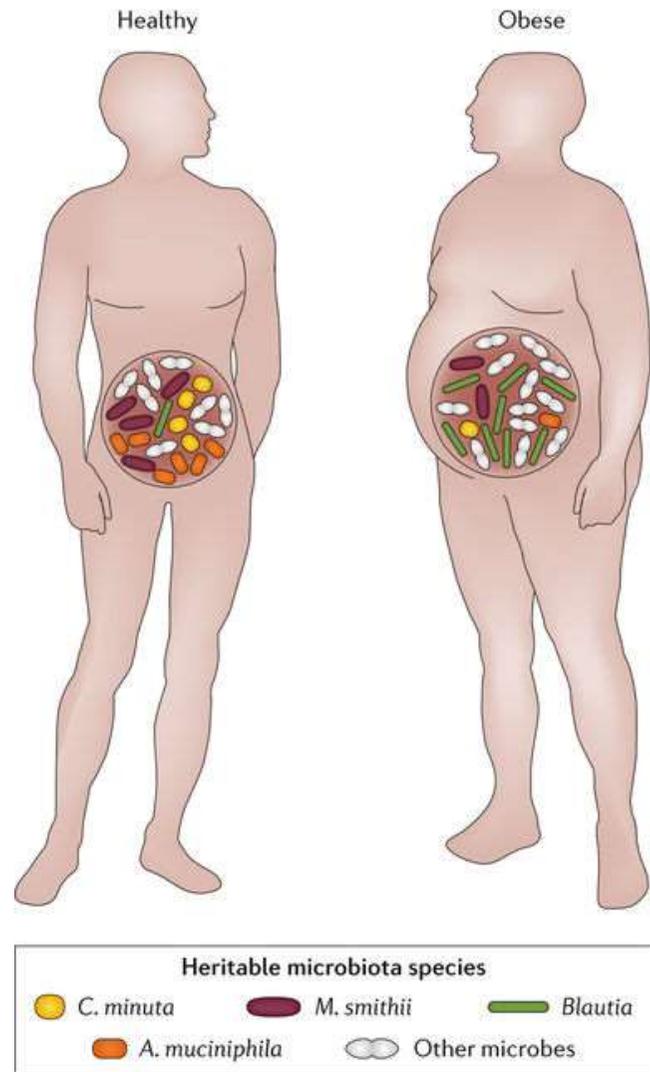
- a) le dimensioni degli organi dei topi GF differiscono da quelle degli animali convenzionali,
- b) estraggono meno energia dalla loro dieta,
- c) mostrano alterazione nella barriera intestinale
- d) sono più suscettibili alle infezioni,
- e) mostrano deficit comportamentali associati ad uno sviluppo neurale alterato

# THE GERM-FREE MOUSE

Model of Perturbed Microbiota-Gut-Brain-Axis Signaling

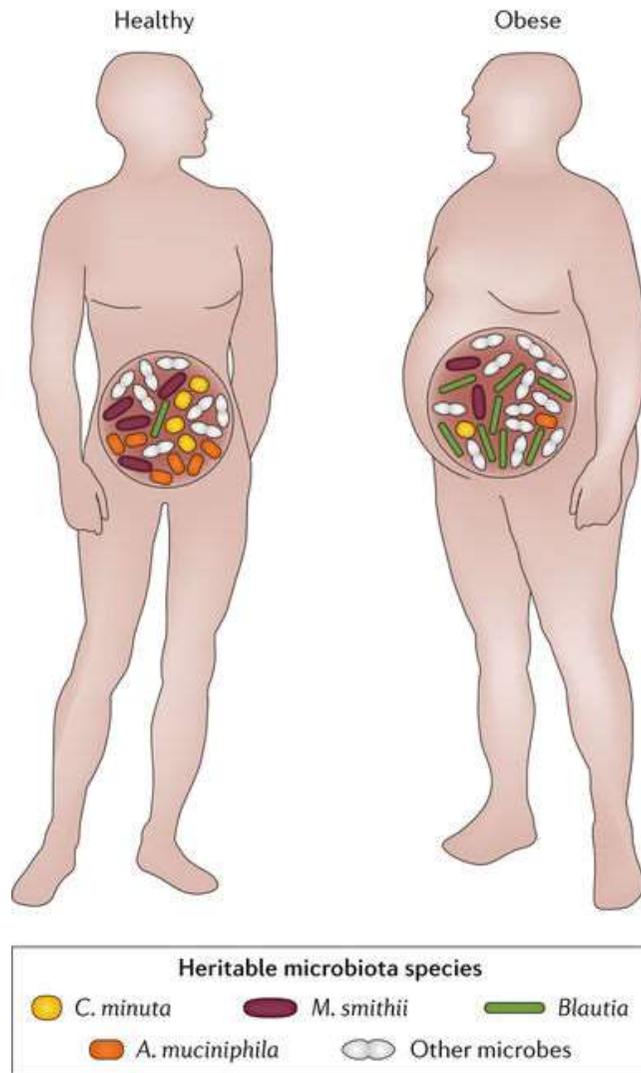


# I batteri intestinali e il controllo del peso corporeo

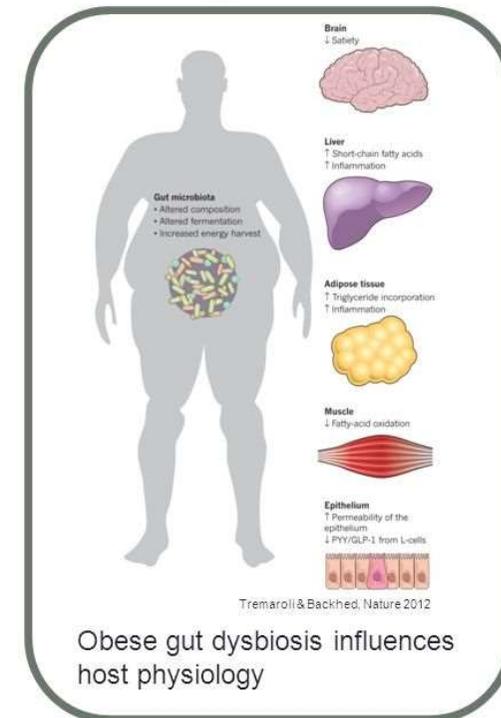
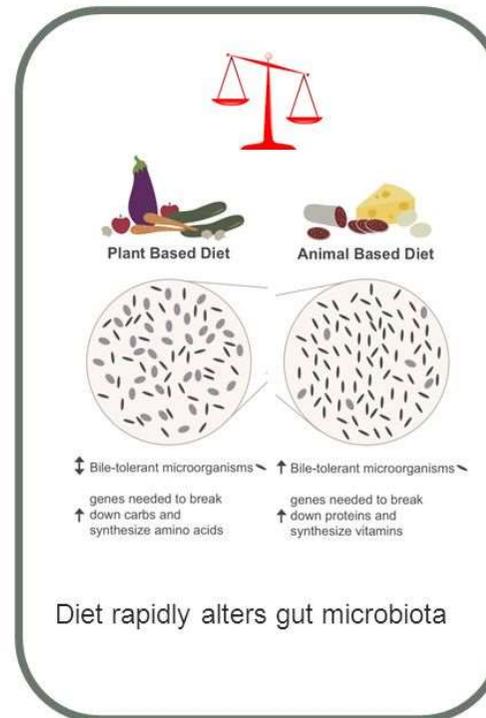


L'obesità è associata ad una ridotta diversità microbica (disbiosi)

L'obesità è associata ad una ridotta diversità microbica (disbiosi)  
 Diete iperlipidiche e ipercaloriche mimano i cambiamenti del microbiota associati all'obesità



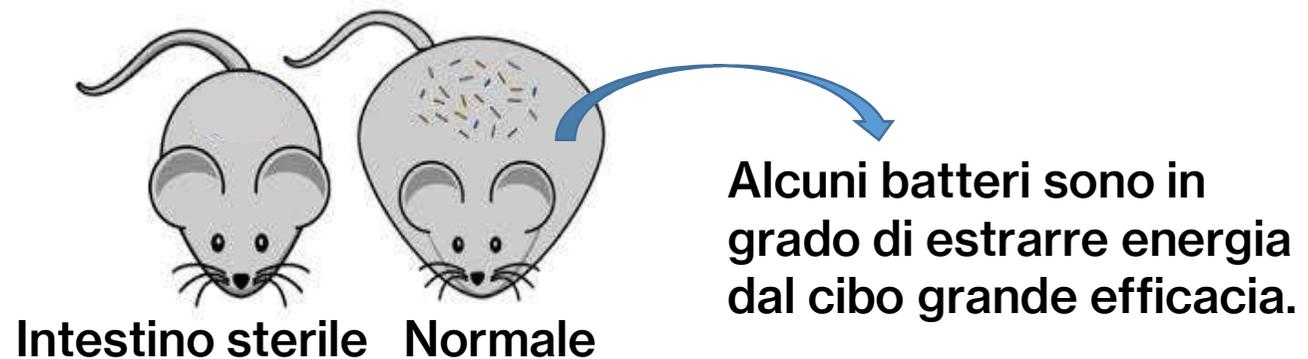
## The gut microbiome influences energy balance



**Estrarre energia dal cibo:**

**I nostri sistemi digestivi non sono efficienti al 100%: una parte delle calorie che assumiamo viene eliminata. I batteri intestinali digeriscono alcuni alimenti al posto nostro.**

**I topi con intestini sterili sono più magri dei topi normali, anche se consumano le stesse calorie.**



**Quando il cibo era meno abbondante, ciò era estremamente utile perché significava che le persone con grandi quantità di questi batteri estraevano il massimo dell'energia da quello che mangiavano.**

**Oggi non è tanto positivo, ed è correlato al rischio di obesità.**

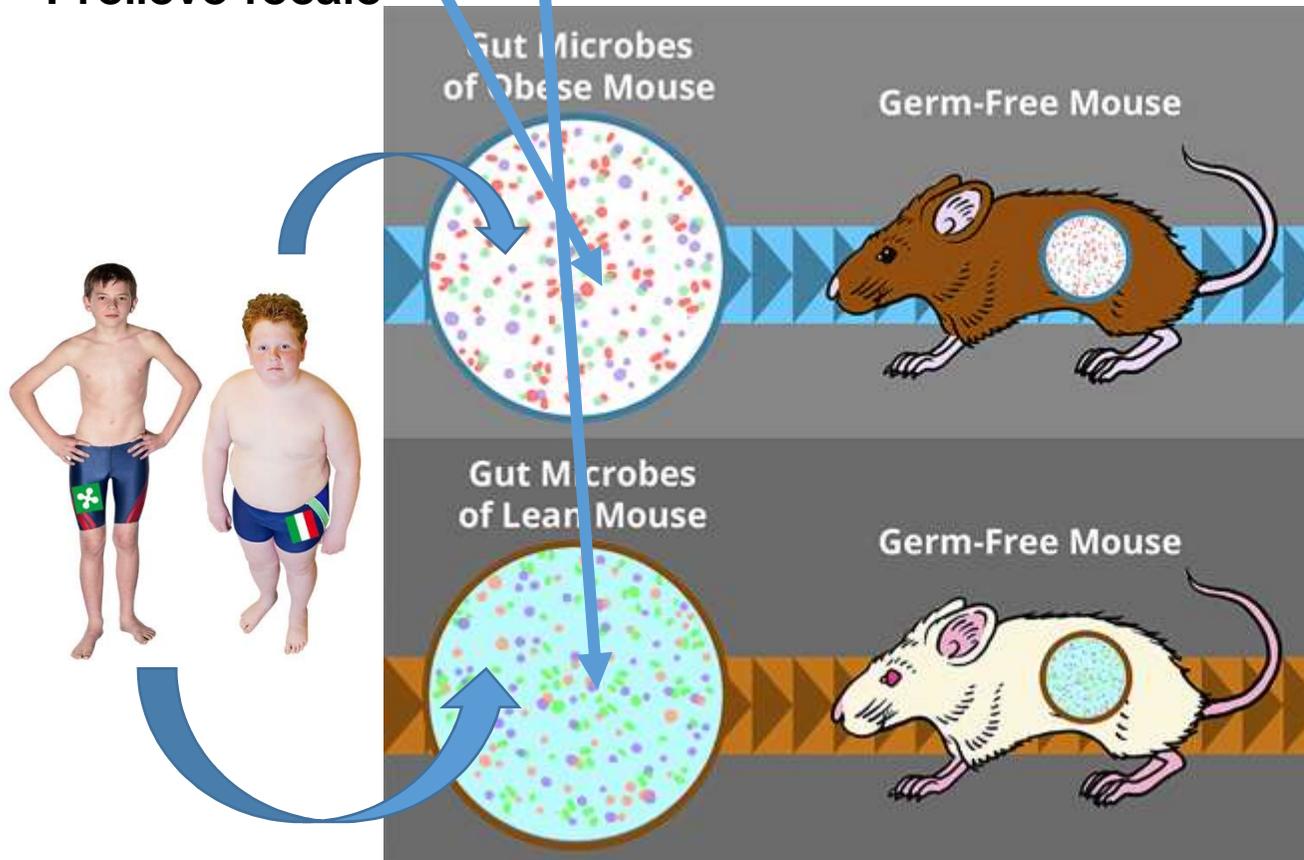
**Topi di laboratorio resi  
obesi**



**L'analisi delle specie presenti conferma che il  
microbiota dei topi obesi è diverso.  
Aumentano le specie più capaci di recuperare  
energia dal cibo**

**Prelievo fecale**

**impianto**



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

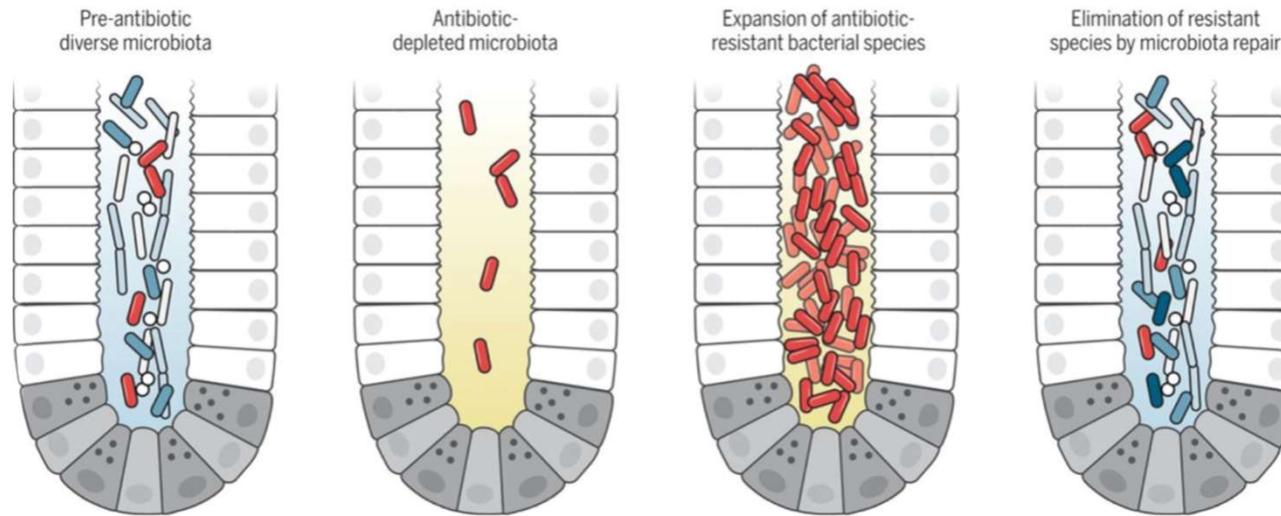
Peter J. Turnbaugh<sup>1</sup>, Ruth E. Ley<sup>1</sup>, Michael A. Mahowald<sup>1</sup>, Vincent Magrini<sup>2</sup>, Elaine R. Mardis<sup>1,2</sup> & Jeffrey I. Gordon<sup>1</sup>

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.



*Le analisi del contenuto di geni nel microbioma e le prove biochimiche sul contenuto intestinale indicano che **il microbiota intestinale associato all'obesità ha una maggiore capacità di recuperare energia dalla dieta***

# Microbiota e terapie antibiotiche



## Importanza della biodiversità

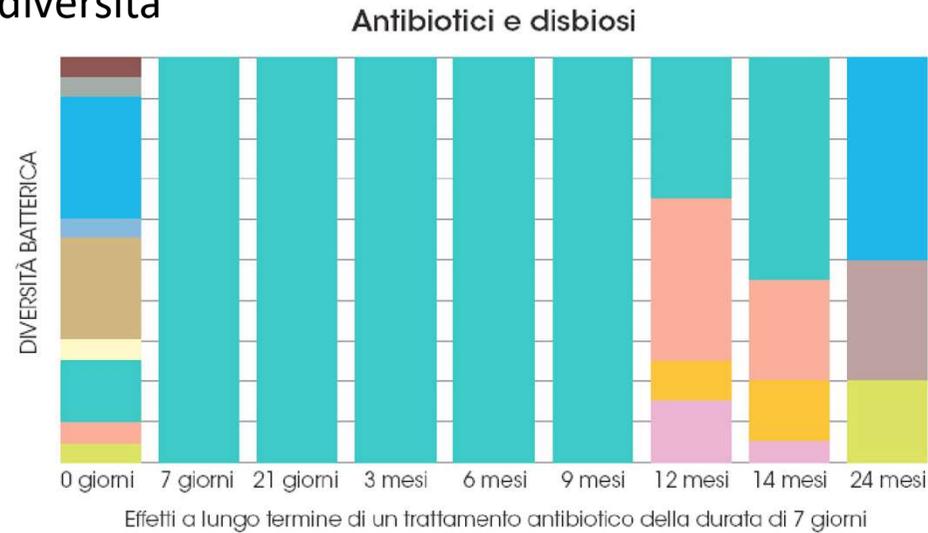


Figura 2.7 Numerosi studi dimostrano che a seguito di un singolo trattamento antibiotico ad ampio spettro della durata di una settimana l'alterazione del microbioma intestinale è talmente significativa che in alcuni pazienti possono non bastare due anni per ricostruire la diversità batterica originaria.

# ANTIBIOTICI e ALLEVAMENTO INTENSIVO

infectious diseases initially relegated discussions of microbial flora back to the scientific periphery. On the other hand, the late-1940s discovery of the growth-promoting aspects of antibiotics in farm animals forced attention back upon the very nature and impact of such colonic inhabitants.

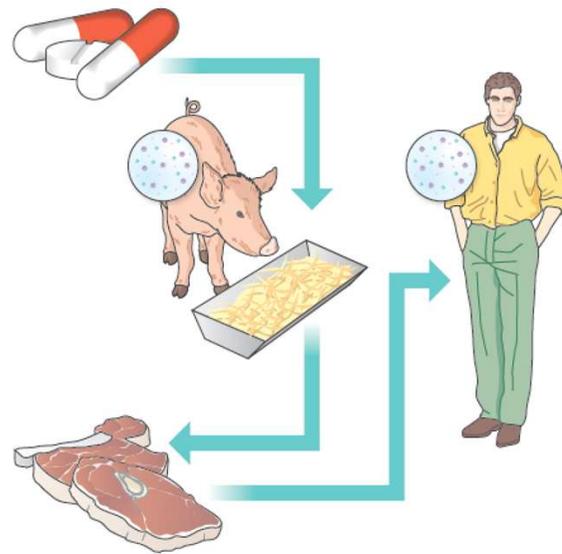


Figura 2.10 Modalità attraverso cui gli antibiotici per uso veterinario arrivano dagli animali all'uomo.



Fiorente ecosistema intestinale



...devastato dagli antibiotici



Lasciato a se stesso viene  
invaso dalle erbacce



Seminare probiotici



Nutrire con prebiotici

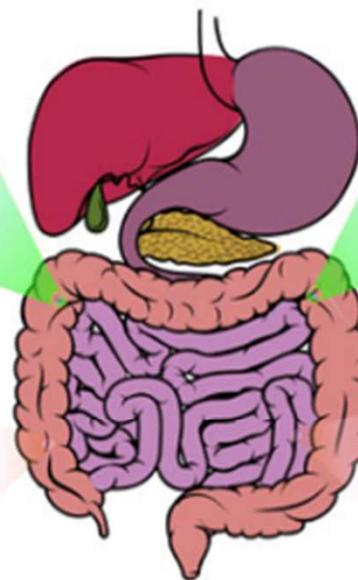
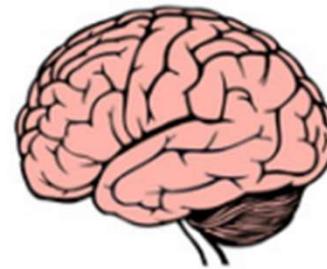


Batterioterapia

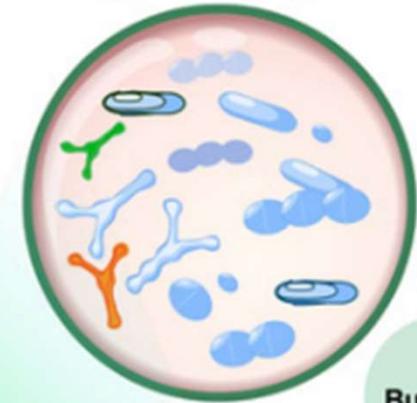


# Lo stile alimentare che aiuta il nostro microbiota

Mediterranean-style diet, rich in varied fresh produce



Eubiosis



Butyrate

Acetate

Pr

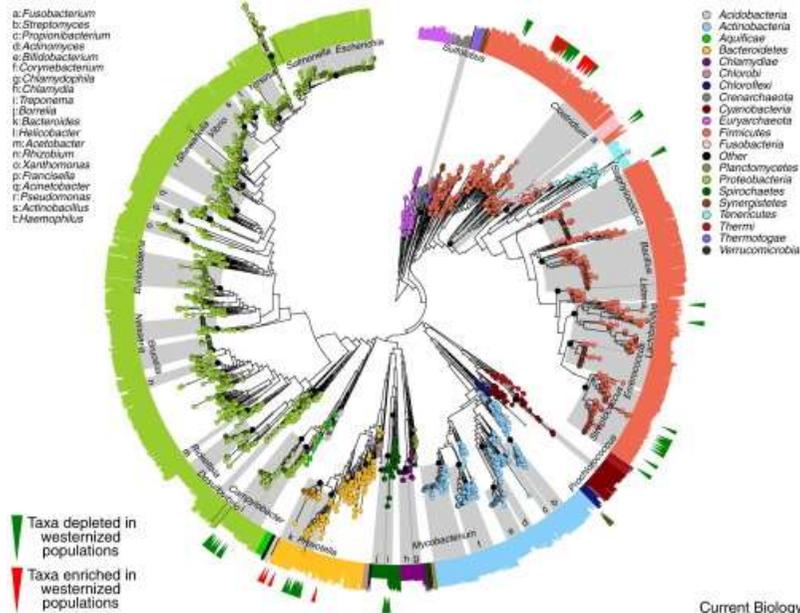


Diet rich in ultra-processed foods



Dysbiosis

# Cosa manca per tradurre tutto ciò in una pratica terapeutica efficace e riproducibile?



Current Biology



## Probiotici a disposizione

### Lattobacilli

*Lactobacillus acidophilus*  
*Lactobacillus casei subs. casei*  
*Lactobacillus casei subs. rhamnosus*  
*Lactobacillus paracasei*  
*Lactobacillus plantarum*  
*Lactobacillus fermentum*  
*Lactobacillus reuteri*  
*Lactobacillus salivarius*  
*Lactobacillus gasseri*  
*Lactobacillus delbrueckii*  
*subs. bulgaricus/lactis*  
*Lactobacillus brevis*  
*Lactobacillus cellobiosus*  
*Lactobacillus curvatus*

### Bifidobatteri

*Bifidobacterium bifidum*  
*Bifidobacterium breve*  
*Bifidobacterium longum*  
*Bifidobacterium infantis*  
*Bifidobacterium adolescentis*  
*Bifidobacterium lactis*  
*Bifidobacterium animalis*

### Altri batteri

*Streptococcus salivarius subs. thermophilus*  
*Lactococcus lactis subs. cremoris*  
*Enterococcus faecium*  
*Bacillus subtilis subs. clausi*  
*Bacillus coagulans*  
*Bacillus cereus*  
*Escherichia coli Nissle 1917*

# Cosa manca per tradurre tutto ciò in una pratica terapeutica efficace e riproducibile?

Tantissimo, è una disciplina nuova (15 anni)

Capire l'ecosistema, che comprende moltissimi organismi diversi

Seguire nel tempo l'attività dei diversi organismi e non solo la loro presenza

Seguire negli anni l'andamento del microbiota e dei parametri biochimici dell'ospite, vs dieta, farmaci, attività fisica, patologie (studi longitudinali su larga scala)

