

MICROBIOTA: L'ORGANO CON L'UOMO INTORNO

“Tutte le malattie nascono nell'intestino”: Ippocrate, 2500 anni fa.

La tecnologia ha trasformato e sta trasformando l'intero sapere medico (nuove tecniche diagnostiche, di imaging e terapeutiche, come l'"ultraveloce" vaccino anti Covid e le tecniche endoscopiche e laparoscopiche, le analisi genomiche, la medicina "omica", la scoperta di nuovi marcatori, ecc.).

Ci stiamo dirigendo a passi veloci verso una medicina di precisione e personalizzata.

Il "**microbiota umano**" è la comunità di microrganismi che vivono dentro e fuori di noi. Lo "Human Microbiome Project", nel 2007, ha evidenziato che questa comunità si compone di diverse tipologie di esseri viventi: da batteri a funghi, da virus a protozoi.

In tale contesto, l'analisi del microbiota fecale colonico è un importante tassello nella pratica clinica, attraverso il quale **valutare eventuali "alterazioni" quali-quantitative della comunità batterica intestinale, al fine di un approccio diagnostico-terapeutico personalizzato**. E, se è vero che l'omeostasi e l'armonia del microbiota (**eubiosi**) contribuisce allo stato di salute, è altrettanto vero che alterazioni nella sua composizione (**disbiosi**) possono contribuire allo sviluppo di diverse condizioni patologiche, come l'infiammazione cronica. La "disbiosi" risulterebbe essere data da quel microbiota, di un soggetto ospite, inserito nel suo spazio e nel suo tempo, capace di non creare alcun vantaggio biologico per quest'ultimo, oppure addirittura capace di contribuire negativamente alla sua salute. La disbiosi può provocare danni alla barriera intestinale e alla barriera vascolare intestinale, aprendo le porte a una serie di patologie potenzialmente gravi: correlate ad infiammazione e perdita di efficienza del sistema immunitario. Si chiama Sindrome di Leaky Gut, o Sindrome dell'intestino gocciolante/permeabile: se presente va ricercata e poi trattata, con ogni mezzo a disposizione! L'integrità della parete intestinale è un requisito fondamentale per rimanere in salute. Tante malattie che prima si pensava fossero specifiche di un organo, in realtà hanno origine nell'intestino, per alterata sua permeabilità e passaggio in circolo di batteri e tossine, ecc., causando infiammazione cronica a distanza in altri organi. L'eubiosi porta alla salute!! **Molte patologie hanno una disbiosi precoce, prima delle loro comparsa clinica. Fare il test del microbiota è fare prevenzione!!**

Le evidenze in letteratura suggeriscono infatti, che specifiche anomalie compositive possano partecipare allo sviluppo di patologie come infezioni gastrointestinali, sindrome dell'intestino irritabile, cancro del colon-retto, malattie infiammatorie intestinali, obesità e sindrome metabolica, sazietà e disturbi alimentari, malattie epatiche, allergiche, autoimmuni, alterazione dell'umore, come ansia e depressione, malattie neurologiche e condizionare la longevità. Comunque, anche se a volte manca l'esclusivo rapporto causa-effetto, le possibili alterazioni nella struttura del microbiota possono effettivamente rappresentare "concause", che facilitano o che non ostacolano, lo sviluppo del processo patologico.

Quindi una analisi accurata del microbiota fecale può evidenziare queste "anomalie" e guidare ad approcci di "contrasto alla disbiosi" mirati, che contribuiscono, insieme alla comune pratica clinica, a migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Per una diffusa adozione clinica, sono ovviamente necessari ulteriori studi clinici, ma nuove convincenti evidenze ci stanno arricchendo.

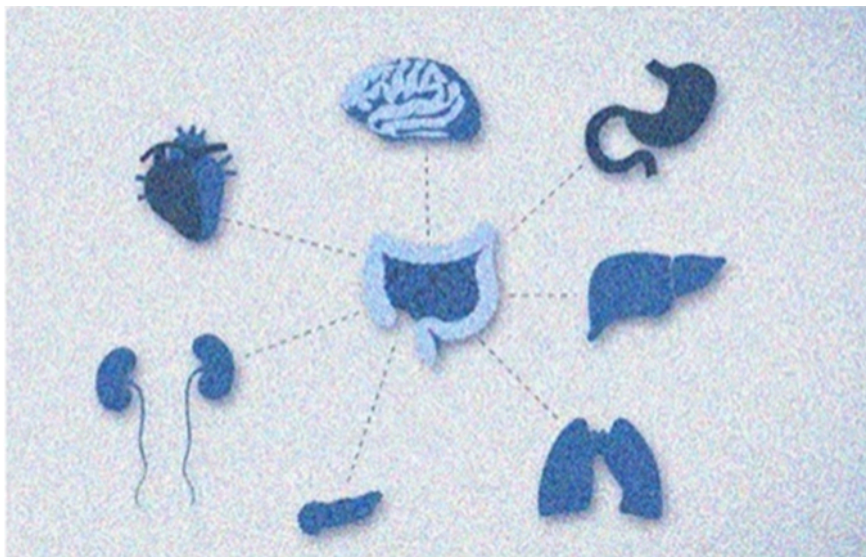
Serve una particolare formazione per comprendere e spiegare il referto dell'analisi del microbiota, di un determinato paziente, per poi far adottare un approccio terapeutico fatto di alimentazione corretta, probiotici, nutraceutici, fitoterapici e farmaci, utili nei casi in cui questo microbiota, in relazione alle caratteristiche del suo ospite, debba essere modulato.

L'intestino è centrale per la salute. Valutare il microbiota in tutti i suoi aspetti, aiuta a capire le cause di molte malattie e indicare strategie di intervento mirate.

Fino a qualche anno fa, per la medicina occidentale, l'apparato digerente ed in particolare l'intestino, venivano considerati estrattori di nutrienti e un escretore di rifiuti, che si ammala di gastrite, ulcera, polipi, cancro, colite ulcerosa, colon irritabile, ecc. Oggi invece sappiamo che è molto di più: è una **"super centrale"** di controllo, di produzione, di smistamento, di regolazione ormonale e biochimica e di controllo e modifica delle emozioni, che dominano, anche inconsapevolmente, la nostra vita, dalla nascita alla morte. Inoltre, l'intestino possiede un sistema nervoso autonomo, spesso definito **"secondo cervello"**, che produce una vasta gamma di neurotrasmettitori, tra cui la serotonina e la dopamina (Neurogastroenterologia).

E' importante, pertanto, favorire l'equilibrio del microbiota, in quanto aiuta a regolare il metabolismo, svolge una funzione digestiva (carboidrati complessi e fibre), a tenere efficiente il sistema immunitario (GALT), a produrre elementi essenziali, come le vitamine (K, gruppo B, SCFA, come butirrato e propionato, alcuni aminoacidi essenziali), a proteggere dai patogeni, dalle infezioni e dalle tossine (barriera protettiva) e a sostenere la salute mentale-umore e la funzione cognitiva, attraverso l'asse intestino-cervello. Dal mantenimento di questo equilibrio dipende la nostra salute. I microbi, in cambio di cibo, da cui ricavano ATP, e di protezione, ci offrono "funzioni", piccole molecole che costituiscono vere e proprie medicine naturali. Oggi il microbiota è considerato un **"organo funzionale"**, se non addirittura un "apparato": non è una banale miscela caotica di microrganismi, ma vere e proprie "collettività intrecciate", consorzi e reti cellulari, con una propria struttura precisa ed importanti aspetti clinici traslazionali, cioè il contributo di questi allo stato di salute o malattia dell'ospite. Si pensi alle interconnessioni, grazie ai cosiddetti "assi": intestino-cervello, intestino-vagina- vescica, intestino-vescica-prostata, intestino-fegato, intestino-polmone, ecc.

Il microbiota convive con l'ospite sano che dà loro spazio abitativo e nei confronti del quale, come in un mutuo scambio, favoriscono condizioni di salute.



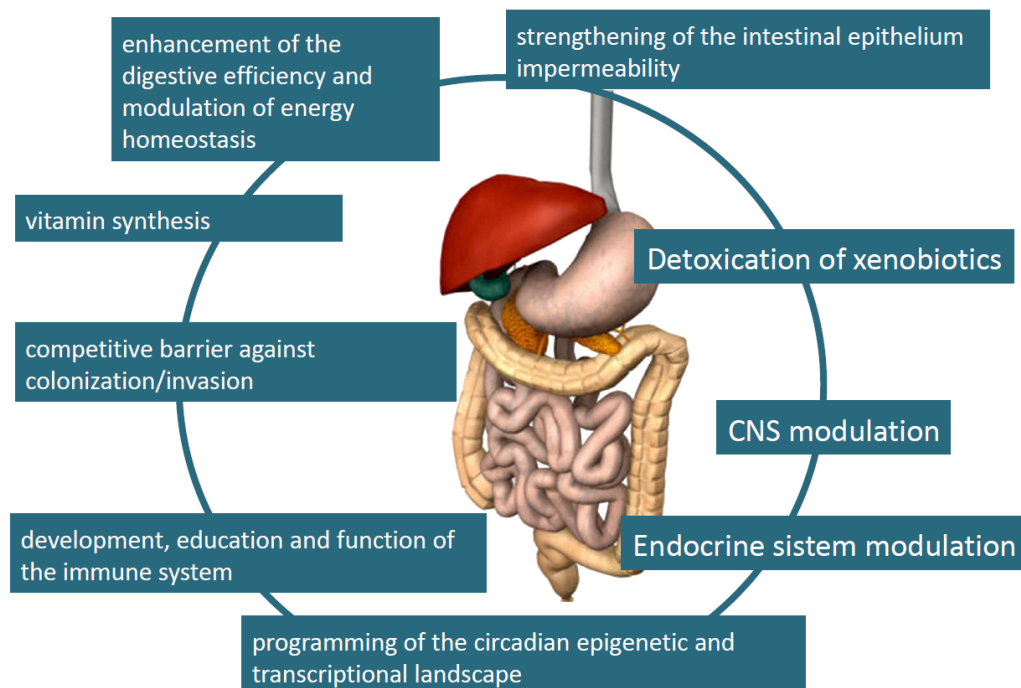
Il microbiota è considerato una delle "frontiere" della fisiologia umana, con un intreccio-reti, tra i suoi elementi costitutivi, determinante impatti netti, quanto positivi quanto negativi, producendo o consumando risorse oppure modificando l'ambiente: vivono in competizione o in mutualismo, predatori-preda, commensalismo o amensalismo, in un contesto dato dalla dieta, esposizione ad antibiotici, età, pH, bile,

eccessiva igiene, ecc. Le covarianze del consorzio batterico fecale possono altresì, far intravedere la possibilità di trattamenti mirati.

Il microbiota intestinale si è certamente evoluto con il proprio ospite. Da questa co-evoluzione, batterio-ospite, entrambi gli attori hanno ottenuto vantaggi. Il primo ha sostanzialmente “trovato casa” nel secondo. Il secondo ha invece ricavato dal primo, servizi, oltre ad un costante “training” immunitario, soprattutto vitamine, mediatori funzionali e calorie. Oltre a tenere vigile il sistema immunitario dell’ospite, il microbiota ha infatti nel tempo sviluppato la capacità di trasformare gli “scarti alimentari”, che si accumulano in sede colonica, in sostanze utili alla salute dell’ospite stesso: tramite fermentazione, produce una serie di composti, come gli acidi grassi a catena corta (SCAFi), che sono benevoli per l’ospite (detto output batterico), ma anche colina e triptofano, che possono invece risultare di impatto negativo. A volte tra batteri si realizza un rapporto batterio-batterio, (detto cross-feeding), nel quale i batteri cooperano tra loro per la salute della loro collettività, a vantaggio dell’ospite in modo eubiotico, ma può accadere, anche a svantaggio dell’ospite, in modo disbiotico. Ha funzione di barriera contrastando l’invasione di specie patogene, aiuta la digestione, produce vitamine e sostiene la permeabilità della parete intestinale. Influenza altresì la comunicazione intestino-cervello, intervenendo sulla “sensibilità viscerale”, regolando umore e metabolismo.

L’analisi del microbiota è pertanto sicuramente utile e può essere impiegata per intercettare la presenza di disbiosi e l’eventuale contributo che questi batteri possono dare alla patologia complessiva del soggetto. Non serve però a fare diagnosi! Certamente può far suonare campanelli d’allarme in quelle situazioni nelle quali una diagnosi non sia ancora fatta. Ma non è uno strumento diagnostico in senso classico. Può servire invece a costruire piani terapeutici specifici.

Attività del microbiota intestinale

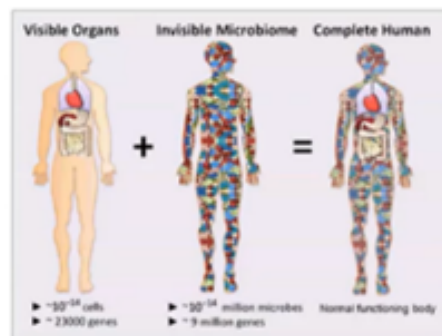


Gli esseri umani, organismi “olobionti”, ospitano un numero di batteri impressionante, che scambiano con l’ospite energia e materia: tra 10^{13} e 10^{14} cellule per individuo ospitante (100.000 miliardi di

microrganismi): valore che corrisponde all'incirca ad un peso di 200 g di materiale biologico vivente. Per una persona di 70 Kg la stima attuale è 3,8 per 10^{13} ! Considerando come riferimento una persona che pesa 70 Kg, di 20-30 anni e alta 1,70 m, contiene circa 30 mila miliardi di cellule umane e 39 mila miliardi di batteri. Numero 1,3, volte superiore a quello delle cellule presenti nell'organismo!

I batteri possono condizionare la nostra salute, le scelte alimentari e sul piano del peso, il successo o l'insuccesso delle diete.

Questi batteri "mangiano" ciò che ogni persona ingerisce e forniscono nuove molecole, che possono essere assimilate dall'organismo, influenzando la qualità della vita.



Si ha un rapporto di circa 1 cellula umana per 1,3 batteri, ma il genoma batterico, "microbioma", è 100-150 volte più grande del genoma umano, e ciò comporta una unità ecologica di impatto sulla salute umana (metaboliti che interagiscono con i complessi networks metabolici del nostro organismo). Nell'intestino si realizza un amalgama di microrganismi e cellule di homo sapiens: loro ci portano in dote il nostro "altro DNA". Noi beneficiamo dei milioni di geni che offre il microbioma.

E' dal Progetto Genoma Umano (MPH), che nasce l'idea e la possibilità di sequenziare il microbiota, cioè di fare una fotografia genetica della colonia di batteri che abitano il nostro intestino.

I batteri portano il loro specifico genoma detto "microbioma", che interagisce con il nostro DNA.

Il microbiota varia da una persona all'altra ed è un microcosmo dinamico: ciascuno di noi, infatti, possiede un proprio peculiare assetto, "impronta digitale batterica o ecosistema personale" (**fingerprinting batterico**), ossia un personale profilo di specie, differente da quello degli altri individui, ma una sua parte, che costituisce il "nucleo filogenetico" è comune a tutti.

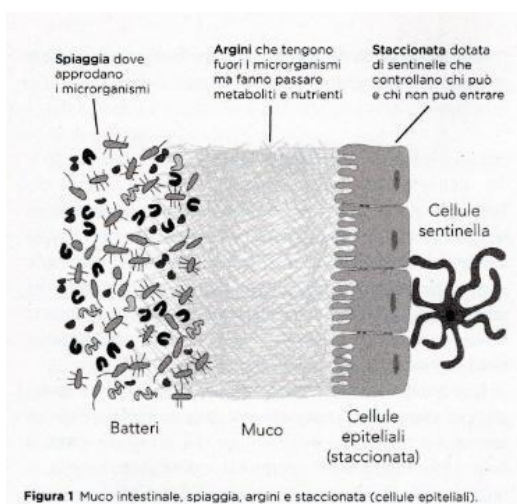
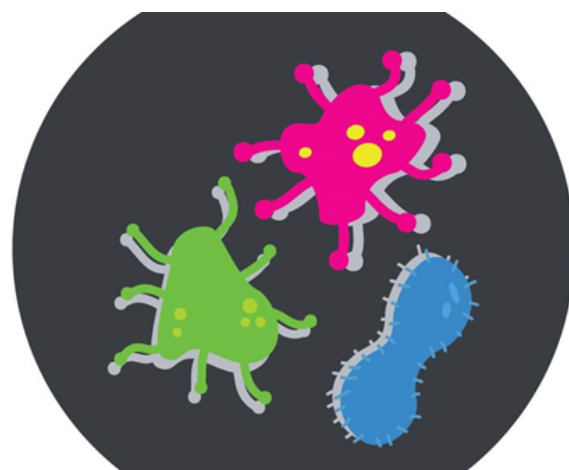


Figura 1 Muco intestinale, spiaggia, argini e staccionata (cellule epiteliali).



Il nostro microbiota (“superorgano”, con alleanza forzata tra noi e il microbiota per convivere) si forma alla nascita e sarà diverso, se da parto spontaneo o cesareo e dal tipo di allattamento e poi si evolve in biodiversità nelle varie fasi della vita (pretermine, infanzia, età adulta, gravidanza, senectus o grandi centenari). Poi il microbiota viene influenzato dalla alimentazione (vegana od onnivora), dal DNA dell’ospite (genetica, intolleranza al lattosio o gluten sensitivity), da dove si vive (ambiente, condizioni sociali, popolazioni rurali, tradizionali od occidentali evolute, stressor), dalla motilità dell’alvo, dalla pratica sportiva, dallo stile di vita e dalle abitudini voluttuarie, dalla attività sessuale, dal ruolo del pH intestinale, dalla quantità di bile secreta, dall’uso di antibiotici e di IPP introdotti, dagli ormoni (progesterone, estrogeni, ciclo mestruale, gravidanza, esposizione a pesticidi, residui tossici della plastica, OGM, consumo di fitoestrogeni), dallo stato immunitario dell’ospite, dai ritmi circadiani, sincronizzati o no e dalla modulazione dei batteri tra di loro (simbiosi od ostacolo a vicenda).

Insomma, il microbiota non è mai un “caos”, ma un insieme di un risultato biologico complesso, dato da ambiente, socialità, interazioni interindividuali e scelte di vita, più che dalla genetica individuale di ciascuno.

La mappatura rigorosa del microbiota costituisce uno strumento straordinario per la medicina personalizzata ed è utile per la prevenzione e la cura di molte malattie, fisiche e psichiche.

Si possono ricavare importanti informazioni; sensibilità verso alcuni alimenti, carenza di micronutrienti e prodotti di origine batterica, modulazione del sistema immunitario, come autoimmunità e risposta ai vaccini, efficienza digestiva e metabolica, metabolismo del glucosio, asse intestino-cervello, asse intestino-cuore, correlazioni con pelle e vie urinarie e infiammazione cronica, ecc.

Ad esempio, un microbiota intestinale in salute è direttamente **associato all’invecchiamento di successo** e questo probabilmente è dovuto alle sue funzioni di regolazione dell’asse intestino-cervello-sistema immunitario.

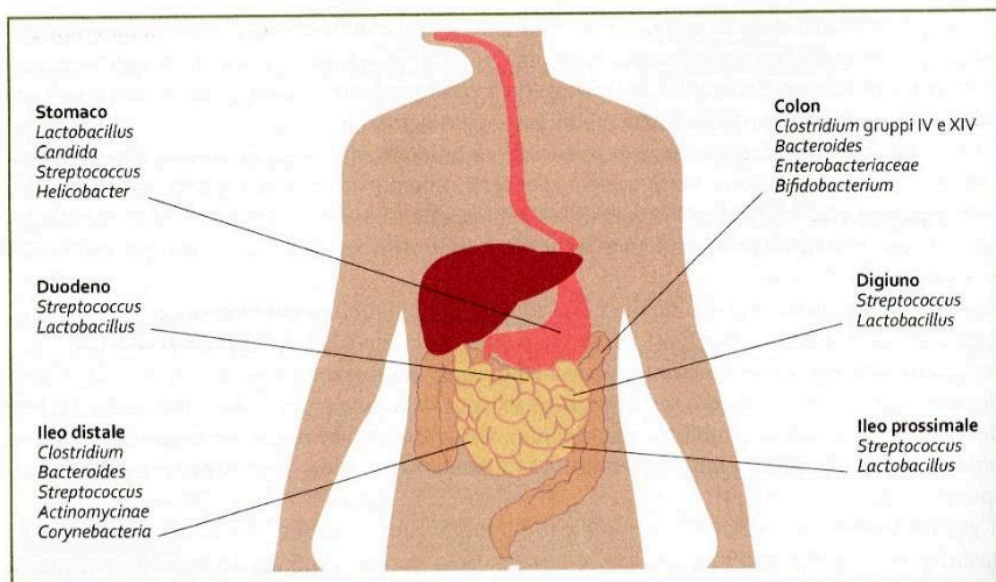
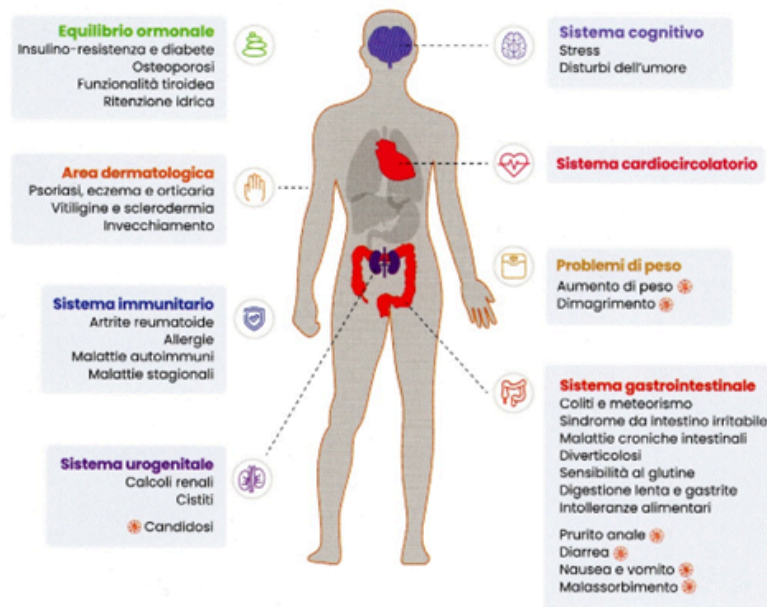


Figura 9.2 Il microbiota gastrointestinale.

Non solo per il benessere intestinale

L'infiammazione intestinale può provocare sintomi fastidiosi anche in altri distretti:



L'equilibrio dinamico dei batteri influenza la salute umana più di quanto la comunità scientifica non avrebbe immaginato, sino a non moltissimi anni fa e lo stesso, è notevolmente influenzato a sua volta, dalla alimentazione, dallo stile di vita e dallo stress. Mantenere quindi un microbiota equilibrato e sano, è fondamentale per promuovere il benessere e prevenire la comparsa di molte malattie (simbionti e patobionti). **Un buon microbiota ci aiuta a vivere meglio!!**

E dobbiamo anche **riconoscere i segnali di un microbiota sofferente**, che ci arrivano: senso di pesantezza, gonfiore intestinale e dolori addominali, inappropriata consistenza delle feci, con stipsi o diarrea, mal di testa, prurito generalizzato, difficoltà di concentrazione e oscillazione dell'umore.

Insomma, **conoscere il proprio microbiota, allarga il punto di vista sulla medicina ufficiale e aiuta ad entrare nei meccanismi fisiopatologici all'origine delle malattie ed è utile anche nei follow-up di controlli di patologie e di terapie. Studiare il microbiota è necessario per realizzare una vera "medicina personalizzata" e anche per programmare un regime alimentare personalizzato, insieme ad assetto genetico, valori basali del metabolismo e lo stile di vita,**

CONOSCERE IL MICROBIOTA PER VIVERE IN SALUTE E CONOSCERLO, STA TRASFORMANDO LA MEDICINA.

Oggi è possibile disporre di una **fotografia del microbiota**, quindi del proprio ecosistema intestinale, attraverso test specifici, di sequenziamento genomico di seconda e terza generazione e tecniche avanzate di spettrometria di massa, dando una mappa genetica completa delle specie batteriche che compongono il microbiota, insieme a una mappa biochimica: si tratta di una mole di informazioni indispensabili per riequilibrare la popolazione del Gut microbiota. Dall'analisi del DNA (**metagenomica**) si definisce chi c'è nel microbiota, dall'analisi dell'RNA (**trascrittomica**) si conosce l'attività e cosa stanno facendo queste specie e dall'analisi delle proteine (**metaproteomica**) o dei metaboliti (**metabolomica**) rilasciati, possiamo comprendere la loro funzione metabolica, ovvero cosa rilasciano.

Ecco che allora, una modifica del microbiota precede lo sviluppo di una determinata patologia e dunque possa essere usata come campanello d'allarme. L'esame del microbiota si può fare anche nelle patologie e il risultato può aiutare la cura.

Per evitare di influenzare il microbiota, nei giorni che precedono l'esame, è necessario standardizzare al massimo l'analisi ed eliminare la variabilità intrinseca e seguire una dieta ad hoc, di tipo non fermentativo, in cui vengono evitati cibi contenenti prebiotici e alimenti già fermentati, come yogurt o kefir. Poi meglio non assumere antibiotici nei 30 giorni precedenti il prelievo fecale.

