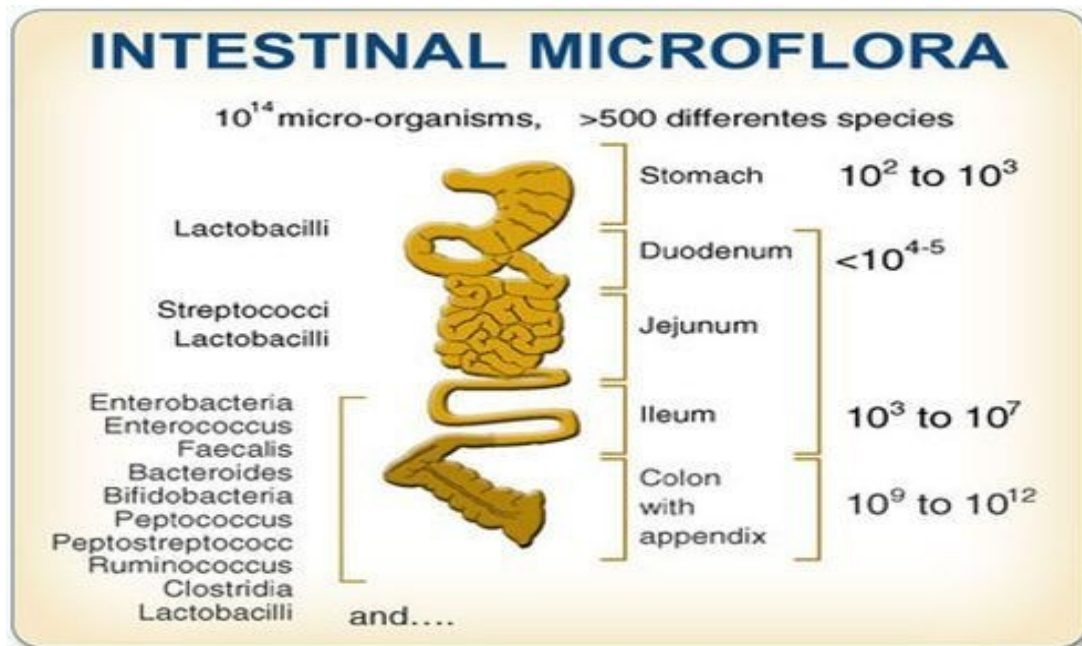


MICROBIOTA o FLORA BATTERICA INTESTINALE

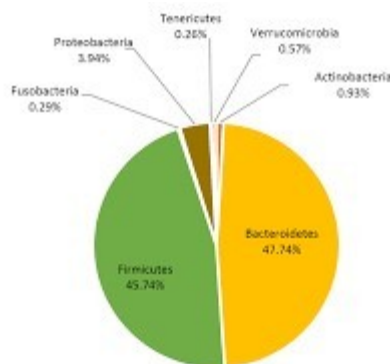
Il **microbiota** intestinale umano anche comunemente detto “flora intestinale”, si compone di numerose specie batteriche e fungine che instaurano con l’organismo ospite un rapporto di reciproca utilità (rapporto di tipo simbiotico mutualistico).(1)

Il microbiota rappresenta forse una delle più significative novità nello scenario della nostra salute degli ultimi decenni; è una sorta di “super-organismo” in grado di svolgere molteplici funzioni nell’organismo ospite, nonché di esercitare un impatto non trascurabile sulle sue funzioni fisiopatologiche.

I microrganismi che costituiscono il *microbiota* si distribuiscono lungo l’apparato digerente in modo disomogeneo, come riassunto nella figura seguente:



Pesa circa un chilogrammo e mezzo, pari al peso del cervello ed è composto da moltissime specie batteriche (2-5000). Nell’intestino umano le specie batteriche (*phyla*) dominanti sono due, i *Bacteroides* 47,7% ed i *Firmicutes* 45,7% (i restanti sono Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteriaces...); sono circa 100 trilioni, cioè un numero che è 10 volte quello delle cellule del nostro organismo. (2)



Le due caratteristiche peculiari del *microbiota* intestinale umano sono:

- la capacità di aderire alle cellule dell'ospite, requisito fondamentale per la possibilità di persistenza di un ceppo batterico nel sistema gastro-intestinale
- la possibilità di fermentare i carboidrati non digeribili (MAC: microbiota accessible carbohydrates)

Negli ultimi anni la ricerca si è molto focalizzata su questo micromondo; si è allargato lo sguardo non solo al microbiota (singoli microorganismi) ma soprattutto al “**microbioma**” (insieme dei suoi geni), ed in particolare all'insieme delle interazioni tra questa vasta popolazione batterica e le nostre cellule.

L'interazione tra *microbiota* ed ospite produce, per entrambi, vantaggi di varia natura. Le principali funzioni del *microbiota*, ad oggi note, dotate di un effetto favorevole per l'ospite sono le seguenti:

- *partecipazione alla formazione della barriera intestinale di difesa contro agenti patogeni e quindi la loro penetrazione nell'organismo (aumento della funzione di barriera e modulazione della risposta immunitaria)*
- *produzione di sostanze attive (vitamine del gruppo B e K, metaboliti ed enzimi utili x ospite)*

In questo articolo riassuntivo delle conoscenze attuali mi concentrerò sul microbiota intestinale, con brevi cenni in altri campi (organi riproduttivi, diabete mellito, oncologia...).

Il microbiota è uno dei componenti della **barriera intestinale**, gli altri elementi principali sono la barriera epiteliale (le cellule della parete intestinale) e la barriera mucosa (il muco che è adeso alla parete intestinale).

Quest'ultima è di estrema importanza in quanto ingloba al suo interno il microbiota impedendo la penetrazione dei patogeni attraverso la barriera epiteliale all'interno della parete intestinale.

Il microbiota intestinale inizia a svilupparsi nel neonato a partire dai primi giorni di vita; ogni individuo ha una propria ed unica flora intestinale che si differenzia per la tipologia di organismi presenti; tuttavia, un certo numero di specie è condiviso da tutta la popolazione e si definisce come nucleo filogenetico del microbiota intestinale umano.

Questo delicato equilibrio tra microbiota e strato mucoso realizza la cosiddetta “impermeabilità intestinale” in grado di fare da barriera verso i patogeni (3). La variazione della biodiversità (calo o la perdita di alcuni phyla), causa problemi legati alla digestione ed all'assimilazione delle sostanze nutritive.

Molti fattori regolano la permeabilità intestinale come le abitudini alimentari ed i farmaci. L'alimentazione è forse il più importante; la dieta occidentale (western diet) caratterizzata da bassa fibra ed alti zuccheri semplici, grassi e proteine la favoriscono; alcuni alimenti hanno influenze: i peperoni e i funghi la aumentano, il pepe e la caseina la stabilizzano; lo stress aumenta la permeabilità intestinale. Col tempo, in soggetti predisposti, la permeabilità intestinale da fisiologica diventa patologica e può essere responsabile di malattie infiammatorie sistemiche e/o gastrointestinali.

Il microbiota risponde prontamente ed in modo molto sensibile ad oscillazioni dell'apporto calorico ed a variazioni della composizione della dieta: una modifica duratura della composizione alimentare può comportare sostituzioni delle specie batteriche sino al 55-60% (4). I carboidrati complessi di frutta e verdura accessibili al microbiota (MAC) sono vantaggiosi con promozione di crescita di Bifidobatteri e Lattobacilli; gli acidi grassi saturi tipici della western diet possono influenzare negativamente sulla ricchezza e diversità del microbiota; il consumo elevato di proteine animali è associato negativamente ad un aumento di Streptococchi, E Coli ed Enterococchi. (5)

Con il termine **probiotico** (letteralmente significa “a favore della vita”), si intendono una serie di specie batteriche e fungine che, se assunte attraverso l'alimentazione, favoriscono il normale sviluppo e funzione della flora intestinale (eubiosi), andando a prevenire o migliorare tutte quelle condizioni patologiche dovute a possibili squilibri della stessa (disbiosi).(6)

Secondo la definizione FAO/OMS i probiotici sono: “organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite” (7). Sempre secondo questa definizione un microrganismo per essere effettivamente un probiotico, deve essere in grado di sopravvivere nel tratto gastroenterico, aderire alle cellule intestinali e colonizzare questi siti per un tempo limitato ad alcuni giorni dopo l'ingresso.

I principali probiotici fanno parte dei gruppi dei lattobacilli, alcuni ceppi di lieviti appartenenti al gruppo *saccharomyces*, come anche enterococchi.(8) Sono emerse evidenze che dimostrano la loro efficacia bioterapeutica e si sottolinea la opportunità del loro uso quotidiano. (9)

Lactobacillus acidophilus e *Bifidobacterium lactis* grazie alla produzione di acido grassi a catena corta (SCFAs) derivati dalla fermentazione dei carboidrati non digeribili sono essenziali per la salute dell'intestino e dell'organismo in toto. (10)

Lactobacillus reuteri colonizza l'intestino umano, ostacola l'adesione di molti altri patogeni umani. Molto utile nella prevenzione delle malattie allergiche e dell'asma nei bambini ed adolescenti; la assunzione durante le gravidanze fisiologiche (non nei cesarei) è in grado di ridurre le forme atopiche dermatologiche nei primi mesi di vita. (11,12)

Saccharomyces boulardii è anch'esso un importante probiotico dalle molteplici azioni: è attivo nell'eradicazione di *H. pilori*, contrasta la diarrea infettiva del viaggiatore e da antibiotici.

Poco è noto della quantità ottimale di batteri probiotici vivi da somministrare; tale quantità non è in realtà di facile determinazione, è ceppo-dipendente e, probabilmente, è anche in funzione del tipo di beneficio che si vuole apportare con la somministrazione.

Da ricordare inoltre come non esistano evidenze scientifiche che provino un effetto sinergico di due o più ceppi batterici nel determinare un effetto funzionale o metabolico nell'uomo, anche se esistono supporti teorici al fatto che l'assunzione di due o più specie batteriche possano dare effetti funzionali additivi o sinergici.

I probiotici possono migliorare, nell'ambito della normalità fisiologica, aspetti del funzionamento intestinale (ad esempio la frequenza di evacuazione); il loro consumo può peraltro essere utile sia per ridurre il rischio di specifiche patologie, sia per attenuarne la sintomatologia oggettiva o soggettiva.

Molte patologie sono associate o aggravate da squilibri nella composizione della microflora intestinale (disbiosi). Una alterazione del microbiota è presente nella sindrome da intestino irritabile, caratterizzato da dolori addominali ed alterazioni dell'alvo (13). In questi casi alcune specie batteriche tendono a prevalere su altre: nelle forme a prevalenza stipsi prevalgono i Firmicutes, nelle forme a prevalenza diarrea prevalgono invece i Bacteroidetes (14,15). Il trattamento si articola tra approccio medico, psicologico-comportamentale, dietologico e l'assunzione di probiotici da personalizzare in base al quadro clinico.

Il microbiota gioca un ruolo importante nella patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali (Colite ulcerosa e Morbo di Crohn) (16). Si ipotizza che siano associate ad uno squilibrio nella composizione del microbiota: riduzione quantitativa totale (rarefazione), con prevalenza dei Bacteroides ed in particolare di E Coli. (17). Da ciò deriva una alterata permeabilità intestinale che facilita il passaggio attraverso la barriera intestinale di molecole che stimolano il sistema immunitario e mantengono attiva la malattia favorendone le recidive (18).

La steatosi o fegato grasso è una malattia epatica molto comune, generalmente associata all'obesità. Questi soggetti ed in particolare i cirrotici presentano una aumentata permeabilità intestinale con una maggiore incidenza di sintomi gastroenterici (sindrome da sovracrescita batterica o SIBO) e sistemici. I Firmicutes sono ridotti (Dorea in particolare, marker per steatosi e cirrosi). (19,20,21)

Il microbiota è di aiuto nella riduzione dell'obesità; in questi casi i Firmicutes sono presenti in quota del 20% in più rispetto al soggetto normopeso. Questo sbilanciamento è capace di influenzare l'assorbimento dei carboidrati o zuccheri derivanti da cereali, frutta e verdura. In sostanza, la flora batterica metabolizza quote maggiori di zuccheri alimentari, aumentando così il dispendio energetico di circa 150Kcal al giorno. (22,23)

Alcuni ceppi di *Lactobacillus acidophilus* e di *Bifidobacterium lactis* potrebbero essere utili nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Il loro uso ha comportato un miglior controllo glicemico oltre che miglioramenti sulla resistenza insulinica nel diabete gestazionale (24,25).

L'utilizzo di farmaci (in particolare antibiotici), può danneggiare il microbiota. Prima di tutto, ad ogni ciclo si perde il 25% circa della biodiversità con rarefazione della flora batterica. La alterazione qualitativa che ne deriva, comporta nella maggior parte dei casi un aumento percentuale dei Bacteroidetes. Possibili sono conseguenze sistemiche e gastroenteriche legate alla maldigestione degli zuccheri alimentari che possono provocare diarrea. La capacità di recupero della flora batterica dopo sospensione della terapia antibiotica, è diversa da caso a caso; in alcuni casi non è più recuperabile; in alcuni casi le conseguenze sul microbiota possono perdurare sino a 60 giorni dopo la sospensione terapeutica. (26)

L'uso cronico di farmaci inibitori di pompa (pantoprazolo, omeprazolo...) modifica il PH del piccolo intestino con aumento di mille volte della carica batterica (aumento Firmicutes) che sviluppa una disbiosi fermentativa dei carboidrati ed una SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth). (27)

I tessuti vaginali sono colonizzati da lattobacilli e bifidobatteri che costituiscono la normale microflora con effetto protettivo dall'attacco di germi patogeni. Le vaginiti sono in gran parte dovute al lievito *Candida albicans* e in casi più rari, al batterio *Gardenerella vaginalis* o al protozoo *Trichomonas vaginalis*; generalmente si manifestano con la comparsa di "perdite" vaginali dal colore e dalla consistenza variabili che dipendono dal tipo di patogeno contratto; successivamente possono sopraggiungere prurito, eritema, febbri e intenso dolore e bruciore locali. Diverse prove cliniche suggeriscono che l'assunzione di alimenti e preparati probiotici contenenti lattobacilli, tra cui *L. acidophilus*, possono prevenire la comparsa di candidosi (28).

Anche in campo neurologico i probiotici trovano interessanti applicazioni. La loro assunzione è stata messa in relazione con l'evoluzione di sintomi preclinici di depressione, ansia e stress percepito in volontari sani; il *Lactobacillus casei* Shirota è efficace sul tono dell'umore, specie in soggetti con disturbi meno gravi (29). Tra le possibili aree di sviluppo emerge anche l'oncologia: studi sperimentali supportano un effetto antiproliferativo del *Lactobacillus rhamnosus* LGG e del *Flavonifractor Plautii* sulle cellule di tumore del colon (30); invece il *Lactobacillus johnsonii* ha comportato una riduzione di cellule infiammatorie del derma in pazienti in radioterapia per neoplasie cutanee (31).

Alcune condizioni di disbiosi (aumento di *Bacteroidetes Fragilis*) sembrano avere un effetto pro oncogeno nella poliposi adenomatosa familiare (32); la presenza di *Fusobacteria Nucleatum* correla invece direttamente con il tumore del colon retto (33). La dieta ricca di grassi (western diet) può favorire lo sviluppo di cancro colon rettale tramite i metaboliti prodotti dal microbiota; al contrario una dieta ad alto contenuto di fibra ha effetto protettivo sul colon retto; faccio riferimento in particolare alla dieta mediterranea caratterizzata da elevate quote di cereali, verdura e frutta. (34,35)

In conclusione, il mantenimento della microflora intestinale è essenziale per la salute dell'individuo; assumere con la dieta gli organismi probiotici e integrarli periodicamente è essenziale per proteggere l'intestino e tutto l'organismo da possibili infiammazioni, infezioni o neoplasie. Il loro impiego da soli o in associazione ad altre terapie può essere quindi considerato efficace e consigliabile ("evidence-based").

In altre condizioni cliniche, invece, sono necessari ulteriori studi, perché le evidenze disponibili non sono sufficienti a dimostrare la reale efficacia dei probiotici stessi. In generale, va sottolineato che gli effetti sono "ceppo specifici" e non si possono estendere ad altri probiotici dello stesso genere o specie.

E' presumibile che queste ricerche avranno, in tempi relativamente brevi, sviluppi importanti; un futuro ricco di potenzialità attende la ricerca sul microbiota e le sue applicazioni cliniche, sempre più personalizzabili e di precisione. (36)

Bibliografia:

1. Cho I, et al: The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat. Rev. Genet. 13; 260: 2012
2. Chassard C. et al: Carbohydrates and the human gut microbiota. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 16(4);453:2013
3. Viggiano D, et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. Eur Rev Med Pharmacol Sci 19(6);1077,2015
4. Green M et al. Microbial medicine probiotic and probiotic functional food to target obesity and metabolic syndrome. Int J Mol Sc 21(8);2890.2020
5. Qi Yang et al. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review Nutrients 12, 381;2020 ; doi:10.3390/nu12020381
6. Jotham Suez et al. The pros, cons and many unknown of probiotics. Nature Medicine 25; 716: 2019
7. Probiotics in food Health and nutritional proprieties and guidelines for valuation; FAO FOOD AND NUTRITION PAPER 85; ISSN0254-4725; 2015
8. Hill et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Consensus statement of the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Rev Gastroenterology and hepatology 11;506:2014
9. Fijan S. et al. Health professional knowledge of probiotics: an international survey. Int J Environ Res Public Health 16(17); 3128: 2019
10. Gentile A. et al. MAC fermentors produce SCFAs than can have multiple interactions with host tissue. Science 362;776:2018
11. Qinghui MU et al. Role of *Lactobacillus Reuteri* in human health and disease. Frontiers in Microbiology 9;757:2018
12. Moura JCV et al. The use of probiotics as a supplementary therapy in the treatment of patients with asthma: a pilot study and implications. Clinics 74;950:2019
13. Camilleri M, et al. Irritable Bowel Syndrome: methods, mechanism and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation and pain in Irritable Bowel Syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 303;G775-G785, 2012
14. Rajilic-Stoianovic M, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 141(5); 1792: 2011

15. Eales J, et al. Systematic review and meta-analysis: the effects of fermented milk with bifidobacterium lactis CNCMI-2494 and lactic acid bacteria on gastrointestinal discomfort in the general adult population. *Therap Adv Gastroenterol* 10;74:2017
16. Classing B, et al. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140(6); 1720: 2011
17. Sonnenberg E D et al. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations. *Cell* 141(7); 1241: 2010
18. Fasano A. Leaky gut and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 42(1); 71: 2012
19. Abu-Shanab A, et al. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Gastroenterol Hepatol* 7;691: 2010
20. Wiest R, et al. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatology* 60;197:2014
21. Quin N, et al. Alterations of the human gut microbioma in liver cirrhosis. *Nature* 513(7516);59:2014
22. Ching-Hung T et al. The gut microbiota in obesity. *J Formos Med Assoc ; Pub Med* 3, 2019; 118 suppl 1:53-59.doi
23. Michels N, et al. Human microbioma and metabolic health: an overview of systematic reviews. *Obesity Review* Jan 3: e13-409; 2022
24. Li C, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 95;e4088:2016
25. Taylor BL, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutrients* 9; 2017
26. Zimmerman P. et al. The effects of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota-a systematic review. *J of Infection* 79;471:2019
27. Kiecka A. et al. Proton pump inhibitors induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep* 2023;75(4),791
28. G. Reid, A. Bruce, N. Fraser, C. Heinemann, J. Owen, B. Henning; Oral probiotics can resolve urogenital infections; *Immunology and Medical Microbiology*; 30: 49-52, 2001
29. Sarkar A, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci* 39;763:2016
30. Sogari A, et al. Tolerance to colibactin correlates with homologous recombination proficiency and resistance to irinotecan in colorectal cancer cell. *Cell Reports Medicine*20;5 101376: 2024
31. Friedrich AD, et al. Message in a bottle: dialog between intestine and skin modulated by probiotics. *Int J Mol Sci* 18;1067: 2017
32. Dejea CM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbour colonic biofilm containing tumorigenic bacteria. *Science* 359(6375);592:2018
33. Holtz RA, et al. Tumor potentiating mechanisms of *Fusobacterium Nucleatum*, a multifaceted microbe. *Gastroenterology* 152(4);694:2017
34. Yang J et al. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. *Protein Cell* 9(5);474:2018
35. Song M et al. Environmental factors, gut microbiota and colorectal cancer prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17;256:2018
36. Velga P et al. Moving from probiotics to precision probiotics. *Nature Microbiology* 5;878:2020