

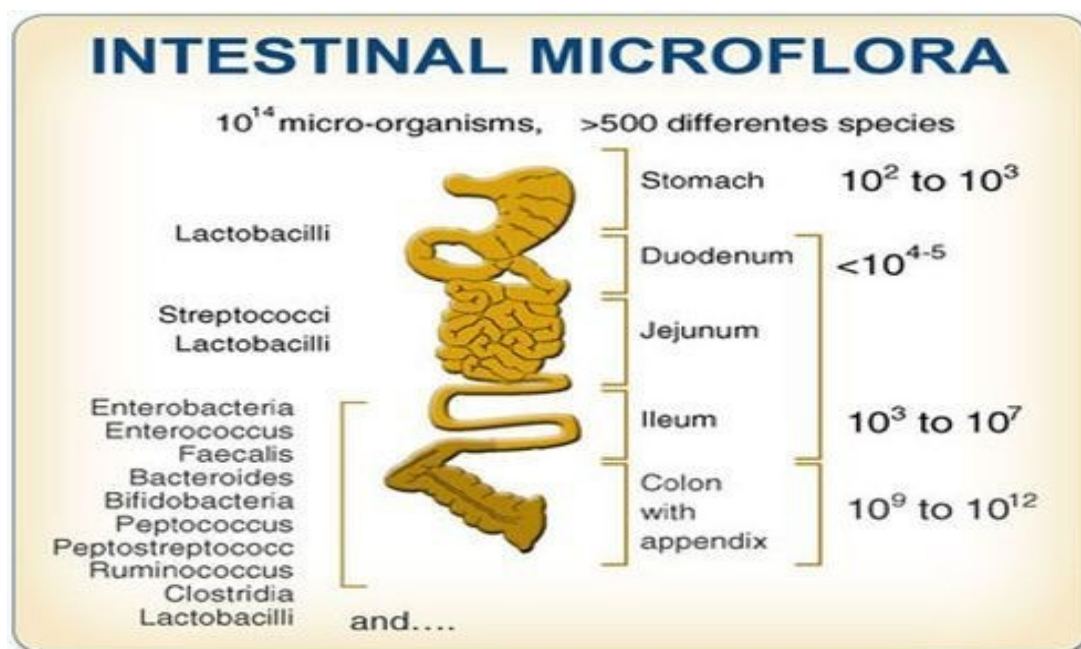
MICROBIOTA o FLORA BATTERICA INTESTINALE

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 con la sua complessa interazione con il nostro organismo e le sue risposte, 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.

Pesa circa un chilogrammo e mezzo ed è composto da moltissime specie batteriche. Nell’intestino umano le specie batteriche (*phyla*) dominanti sono due, i *Bacteroides* 20-25% ed i *Firmicutes* 60-80% (i restanti sono Proteo ed Actinobacteriacee); sono circa 100 trilioni, cioè un numero che è 10 volte quello delle cellule del nostro organismo. (2)

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



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**”, cioè all’insieme delle interazioni tra questa vasta popolazione batterica e le nostre cellule. Nella estrema complessità di questo ambito, si è visto anche che persone con un microbiota diverso possono avere un microbioma simile.

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 limito a parlare del microbiota intestinale; le ricerche recenti hanno permesso di riconoscere altri microbiota (della pelle, delle vie respiratorie, degli organi riproduttivi...); si tratta di un processo di colonizzazione non casuale, ma dipendente da fattori genetici ed ambientali.

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 sua 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.

La variazione, il calo o la perdita di carica microbica della flora intestinale, causa problemi legati alla digestione, all'assimilazione delle sostanze nutritive; la alterazione di questo delicato equilibrio tra microbiota e strato mucoso realizza la cosiddetta "impermeabilità intestinale" (3).

Molti fattori regolano la permeabilità intestinale. 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 (4); alcuni alimenti hanno influenze: i peperoni e i funghi la aumentano, il pepe e la caseina la stabilizzano (5). Lo stress aumenta la permeabilità intestinale; se questo meccanismo persiste nel tempo, la permeabilità intestinale da fisiologica diventa patologica e può essere responsabile di malattie infiammatorie sistemiche e/o gastrointestinali (6).

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).(7)

Secondo la definizione FAO/OMS i probiotici sono: "organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite" (8). Sempre secondo questa definizione un microorganismo 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 (bifidobatteri) e alcuni ceppi di lieviti appartenenti al gruppo saccharomyces.(9) Da un recente sondaggio sono emerse evidenze che dimostrano la efficacia bioterapeutica di alcuni ceppi; si sottolinea la opportunità che gli operatori sanitari adottino il loro uso nella pratica clinica. (10)

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. (11)

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. (12,13)

Saccharomyces boulardii è anch'esso un importante probiotico dalle molteplici azioni: è attivo nell'eradicazione di *H. pylori*, 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) o di altre funzioni dell'organismo in generale; 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 (14). In questi casi alcune specie batteriche tendono a prevalere su altre, fino alla quasi totale scomparsa; in tal modo si può ridurre la variabilità delle specie batteriche sino al 30-40% (15,16). Il trattamento si articola tra approccio medico, psicologico-comportamentale, dietologico e l'assunzione di probiotici. Il microbiota gioca un ruolo importante nella patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali (Colite ulcerosa e Morbo di Crohn) (17). Si ipotizza che siano associate ad uno squilibrio nella composizione del microbiota: riduzione dei Bacteroides e dei Firmicutes con aumento di Proteo ed Actinobacteria.(18). 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 favorendo le recidive (19).

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. La modulazione del microbiota rappresenta un importante target terapeutico nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze delle epatopatie (infezioni batteriche, peritoniti, sindrome epato-renale...). (20,21,22)

Il microbiota è coinvolto parzialmente nella eziopatogenesi dell'obesità: è capace di influenzare l'assorbimento dei carboidrati che raggiungono il colon derivanti da cereali, frutta e verdura (MAC). In sostanza, permette di estrarre il massimo potere calorico da questi alimenti, aumentando così l'apporto calorico totale giornaliero. (23,24)

Alcuni ceppi di *Lactobacillus acidophilus* e di *Bifidobacterium lactis* potrebbero essere efficaci nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Il loro uso ha comportato un miglior controllo glicemico ed anche miglioramenti sulla resistenza insulinica nel diabete gestazionale (25,26).

L'utilizzo prolungato di alcuni farmaci, fra i quali spiccano gli antibiotici, possono danneggiare il microbiota. La alterazione qualitativa che ne deriva, può determinare iperpermeabilità intestinale con 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, sino ad arrivare a 60 giorni nelle condizioni più complesse. (27)

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" 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.

I tessuti vaginali sono colonizzati da lattobacilli e bifidobatteri che costituiscono la normale microflora con effetto protettivo dall'attacco di germi patogeni.

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 sulle cellule di tumore del colon; invece il *Lactobacillus johnsonii* ha comportato una riduzione di cellule infiammatorie del derma in pazienti in radioterapia per neoplasie cutanee (29).

Alcune condizioni di disbiosi (alterazioni qualitative della flora batterica e comparsa di *Bacteroides Fragilis*) sembrano avere un effetto pro oncogeno nella poliposi adenomatosa familiare (31); la presenza di *Fusobacteria Nucleatum* correla invece direttamente con il tumore del colon retto (32).

La dieta ricca di grassi (western diet) può favorire lo sviluppo di cancro colon rettole 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 (MAC). (33,34)

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 e infezioni. Il loro impiego da soli o in associazione ad altre terapie può essere quindi considerato efficace e consigliabile ("evidence-based"). (10)

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.

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. Lawrence AD. Et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505(7484);559:2014
5. Shimizu M, et al. Interaction between food substances and the intestinal epithelium. *Biosci Biochemol Biochem* 74(2);232:2010
6. Blaser Martin J. The microbioma revolution. *J Clin Invest* 124(10); 4162: 2014
7. Jotham Suez et al. The pros, cons and many unknown of probiotics. *Nature Medicine* 25; 716: 2019
8. Probiotics in food Health and nutritional proprieties and guidelines for valuation; FAO FOOD AND NUTRITION PAPER 85; ISSN0254-4725; 2015
9. 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
10. Fijan S. et al. Health professionals knowledge of probiotics: an international survey. *Int J Environ Res Public Health* 16(17); 3128: 2019
11. Gentile A. et al. MAC fermentors produce SCFAs than can have multiple interactions with host tissue. *Science* 362;776:2018
12. Qinghui MU et al. Role of *Lactobacillus Reuteri* in human health and disease. *Frontiers in Microbiology* 9;757:2018
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Classing B, et al. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140(6); 1720: 2011
18. Sonnenberg E D et al. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations. *Cell* 141(7); 1241: 2010
19. Fasano A. Leaky gut and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 42(1); 71: 2012
20. Abu-Shanab A, et al. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Gastroenterol Hepatol* 7;691: 2010
21. Wiest R, et al. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatology* 60;197:2014
22. Quin N, et al. Alterations of the human gut microbioma in liver cirrhosis. *Nature* 513(7516);59:2014
23. Tremaroli V, et al. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489(7415);242:2012
24. Scarpellini E, et al. Microbiota and obesity. *Intern Emerg Med* 5(Suppl1);S53:2010
25. 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
26. 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
27. Laura M, et al. Antibiotics in early life and obesity *Nat Rev Endocrinol* 11(3);182.2015

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. Friedrich AD, et al. Message in a bottle: dialog between intestine and skin modulated by probiotics. *Int J Mol Sci* 18;1067: 2017
31. Dejea CM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbour colonic biofilm containing tumorigenic bacteria. *Science* 359(6375);592:2018
32. Holtz RA, et al. Tumor potentiating mechanisms of *Fusobacterium Nucleatum*, a multifaceted microbe. *Gastroenterology* 152(4);694:2017
33. 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
34. Song M et al. Environmental factors, gut microbiota and colorectal cancer prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17;256:2018