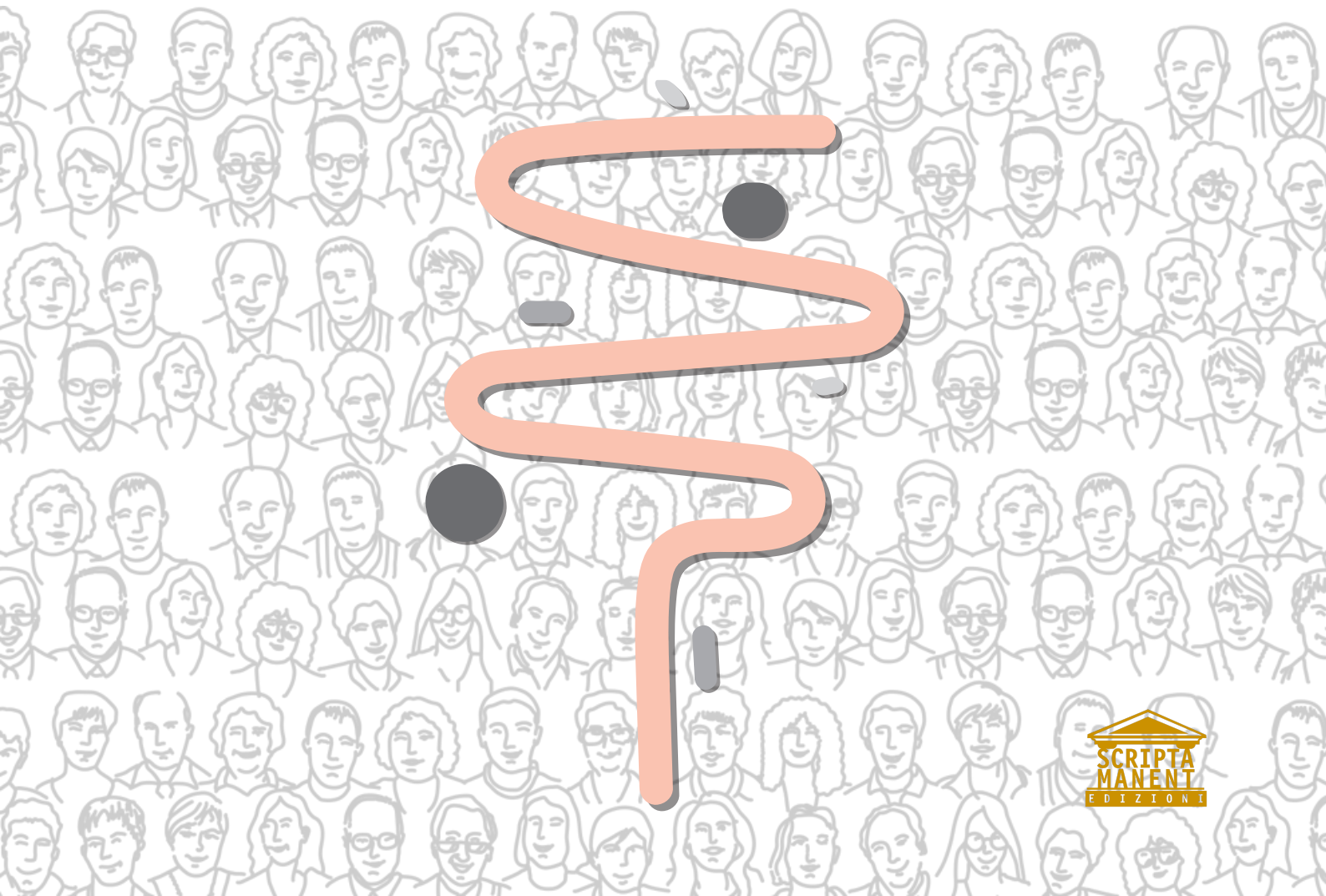


MICROBIOTA

struttura e traslazione

Francesco Di Pierro



PREFAZIONE

Il microbiota corrisponde ad una collettività microbica costituita da commensali, simbiotici e patogeni che, in maniera ecologicamente mediata, occupa gli spazi e i confini di un ospite. Il microbiota intreccia quindi, con quest'ultimo, una trama simbiotica nella quale entrambi si avvantaggiano della presenza dell'altro.

Nonostante il microbiota venga talvolta descritto come l'ultimo "organo" identificato all'interno del corpo umano, il paragone anatomico che meglio ne descrive la funzione è quello che lo riporta all'idea di "sistema". Esattamente come il sistema nervoso o il sistema circolatorio pervadono praticamente tutti i tessuti dell'uomo, è probabile che una struttura consorziale di tipo microbico sia presente un po' ovunque all'interno, e all'esterno, dell'essere umano. Ad oggi, solo nel sistema nervoso centrale non è stata certificata la presenza di un microbiota fisiologico. Qualora, in un prossimo futuro, venisse categoricamente esclusa questa presenza, allora il microbiota potrebbe essere ridimensionato ad "apparato", cioè a struttura, come l'apparato gastroenterico o quello riproduttore, ben definita nello spazio e capace di occupare importanti porzioni dell'ospite uomo senza però risultare realmente ubiquitaria. In ogni caso, vista la sua diffusione e le caratteristiche che lo rendono interconnesso grazie all'esistenza dei cosiddetti "assi" (intestino-cervello, vagina-vescica, intestino-vescica, etc.) il concetto di "organo" potrebbe risultare, almeno in parte, superato.

Nell'ospite uomo la composizione quali-quantitativa dei diversi microbioti è tessuto-dipendente e raggiunge la sua massima espressione, per ricchezza ed abbondanza, a livello colonico. All'esatto opposto, il microbiota vaginale è invece la rappresentazione di una comunità microbica impoverita di varietà.

Entrambe le tipologie di microbiota, nonostante le opposte biodiversità, convivono però in un ospite sano che dà loro spazio abitativo e nei confronti del quale, come in un mutuo scambio, favoriscono condizioni di salute.

Come in ogni ambiente governato da leggi ecologiche, le relazioni che si stabiliscono tra la comunità dei microrganismi, il microbiota, e l'ospite con il quale convivono, in questo caso l'uomo, sono conseguenza di interdipendenze e regole ben precise e non dipendono affatto dal caos. Nonostante questo, è comunque difficile comprendere la struttura di un microbiota afferrando anche le dinamiche che ne sottendono i possibili mutamenti strutturali e l'impatto benevolo, quando in chiave eubiotica, o malevolo, quando in chiave disbiotica, che questi determinano nell'ospite uomo.

Pur essendo termini di uso comune anche tra i tecnici del settore, "disbiosi" e "eubiosi" non hanno lo stesso valore di "infarto del miocardio" e "normoglicemico". Differentemente da questi, sono termini, per così dire, "poco precisi". Non esiste infatti una disbiosi unica. E lo stesso dicasi per l'eubiosi. Esistono invece più possibili disbiosi e più possibili eubiosi. E queste possono determinare nell'ospite conseguenze diverse e individualizzate.

Il termine "disbiosi" non indica quindi una struttura consorziale in particolare, ma solo una delle possibili collettività apparentemente non in grado di favorire il benessere dell'ospite. Pur restando un concetto impreciso, la disbiosi non si struttura dal nulla. È invece derivata o provocata. Può derivarsi, ad esempio, dalla trasmissione

verticale madre-neonato nel caso in cui già il microbiota materno risulti disbiotico. Oppure può essere provocata dall'uso di antibiotici o, ancora, da schemi alimentari mal impostati che, nel tempo, diventano distorsivi per una collettività microbica che giorno dopo giorno perde biodiversità ed acquisisce dominanze non fisiologiche e caratteristiche infiammatorie.

Una volta che la disbiosi si è "strutturata", questa può contribuire a promuovere aspetti di patologia per l'ospite. Negare, ad esempio, l'eubiosi ad un neonato, cosa che può configurarsi a causa di un parto cesareo, o in conseguenza di un importante uso di antibiotici nei primi giorni di vita, vuol dire favorirne le manifestazioni atopiche e/o il sovrappeso e rendere meno performante la sua risposta immunitaria adattativa, quella che normalmente si configura in risposta ad un vaccino o ad una infezione.

L'eubiosi del neonato, o dell'infante nei primi mesi di vita, è in sostanza costituita da un bilancio estremamente ricco in bifidobatteri, da una buona dotazione sia di *Bacteroides* che di lattato-commutatori (principalmente *Veillonella*) e da un non eccessivo sbilanciamento in favore dei Proteobacteria con scarsa, o nulla, presenza di muco-metabolizzatori non fisiologici, quali *R. gnavus* e *R. torques*. Un lattante atopico, quindi, presenta un quadro di malattia che può riconoscere tra le sue cause, oltre ovviamente ad una predisposizione genetica e alla presenza di potenziali allergeni nell'ambiente, anche un microbiota disbiotico caratterizzato da una struttura distorta, opposta a quella prima descritta. Per intercettare l'esistenza di questa possibile disbiosi, valutando al tempo stesso se questa possa effettivamente contribuire al disordine osservato, è necessario analizzare il microbiota del bambino. Sulla base dei risultati analitici ottenuti bisognerà poi fornire una corretta interpretazione. Questa dovrà riuscire a valutare analiticamente la disbiosi da un punto di vista quali-quantitativo evidenziando anche l'esistenza di possibili elementi che possano suggerire una strategia d'intervento plausibile.

Allo stesso modo, in un adulto, una determinata dieta può "distorcere" il microbiota colonico determinando nel tempo l'aumento delle popolazioni Gram-negative. Queste, note per essere potenzialmente responsabili di endotossiemia metabolica, rilasciano lipopolisaccaride nel plasma e determinano, in conseguenza del rilascio macrofagico di citochine infiammatorie, infiammazione omentale ed epatica, finendo per contribuire a strutturare quadri di sindrome metabolica ed steatosi epatica. Ma la disbiosi potrebbe anche non configurarsi. E, per saperlo, l'unico modo è, di nuovo, quello di analizzare il microbiota fecale, cercando di fornire la più corretta interpretazione possibile in relazione ai risultati ottenuti.

All'analisi potrebbe quindi non risultare la presenza di alcuna disbiosi. In questo caso il microbiota non potrà essere considerato "colpevole" di contribuire ad aggravare quadri quali la sindrome metabolica e la steatosi epatica. Ma qualora la disbiosi fosse realmente presente, antagonizzarla significherebbe contrastare, in relazione al contributo determinato, la sindrome metabolica e la steatosi epatica di quel paziente.

Quanto detto in relazione al microbiota fecale del lattante e dell'adulto, vale anche per il microbiota vaginale. È infatti opinione condivisa in seno alla comunità scientifica l'esistenza di una forte correlazione tra un microbiota vaginale disbiotico e quadri quali l'infertilità idiopatica, il rischio di parto pretermine o le vaginosi batteriche ricorrenti. Anche in questo caso però, per intercettare questa possibilità ed intervenire adeguatamente, è necessario analizzare il microbiota vaginale cercando poi di interpretarlo in modo corretto.

Non bisogna infine dimenticare quanto i microbioti siano realmente "interconnessi" tra loro e quanto riescano quindi a determinare effetti negativi scaricando anche "a distanza" il loro possibile contributo patologico. Sicuramente il microbiota fecale è un *reservoir* di uropatogeni. Ma nel soggetto con cistite ricorrente non c'è

una quantità particolarmente abbondante di uropatogeni. Anzi. Spesso il continuo ricorso all'antibiotico-terapia, dopo antibiogramma, ne rimaneggia le presenza a valori inferiori rispetto a quanto non si osservi nei controlli. Quello che genera la ricorrenza è invece una bassa immunità innata che si configura nell'area vescico-rettale. A sua volta, questa sembra determinarsi in concomitanza di una disbiosi fecale caratterizzata da una bassa biodiversità e da un eccesso di propionato-produttori. Ben venga quindi l'approccio dell'urologo a cercare di eliminare una volta per tutte l'uropatogeno, ma diventa parimenti fondamentale verificare la struttura del consorzio fecale dell'ospite, per valutarne la capacità di favorire una risposta immunitaria locale poco performante nei confronti del microrganismo colpevole.

L'analisi dei microbioti consente poi di prevedere l'efficacia delle terapie. Un microbiota fecale colonico con pronunciata biodiversità ed elevata presenza di butirrato-produttori favorisce l'attività degli inibitori del *checkpoint* immunitario utilizzati nel paziente oncologico. Al contrario, un microbiota più ricco di propionato-produttori e di specie Gram-negative rende più efficaci i farmaci anti-*seizure* nel paziente epilettico. Anche nel contesto vaginale si osservano fenomeni simili. Ad esempio la presenza di *L. iners* riduce l'efficacia del metronidazolo comunemente impiegato nella terapia della vaginosi batterica. Al contrario un consorzio vaginale povero di specie lattobacillari disattiva alcuni farmaci anti-virali potenzialmente somministrabili localmente per prevenire l'ingresso del virus HIV in donne con comportamenti a rischio.

I microbioti andrebbero quindi sempre e comunque analizzati, ed interpretati correttamente, per poter davvero comprendere se, e in che misura, la disbiosi eventualmente ipotizzata, contribuisce realmente alla manifestazione patologica osservata. E la sola finalità di questo libro è proprio quella di provare a condividere quelle informazioni che consentono di interpretare correttamente i risultati generati da un'analisi del microbiota.

Ovviamente, i microbioti sono tanti e tutti diversi tra loro. Ma di *routine* è oggi certamente possibile analizzare e tentare di interpretare, grazie anche alla disponibilità di *database* di controllo, almeno i microbioti fecali e quelli vaginali. E nei numerosi capitoli del libro, questi microbioti vengono analiticamente illustrati.

Nello specifico, i primi quattro capitoli sono dedicati ad alcuni concetti che non possono prescindere da una trattazione esaustiva sul microbiota: tecniche di sequenziamento, approccio bioinformatico, biodiversità, disbiosi, struttura e genesi. Dal 5° al 14° capitolo si discute quindi di microbiota fecale colonico dell'adulto. Dal 15° al 18° la trattazione si sposta sul microbiota vaginale e su quelli uterino e vescicale, affrontando anche il tema della sessualità. Dal 19° al 21° il testo ritorna su temi esclusivamente "fecali" occupandosi però di neonato, lattante e bambino e dei rispettivi approcci di terapia batterica. Infine, il capitolo 22°, nel quale si tenta di delineare la struttura del microbiota fecale nei pretermine illustrando quali parametri potrebbero essere messi in risalto per provare ad intercettare le situazioni microbiologicamente più compromesse e quindi a maggior rischio di enterocolite necrotizzante.

Infine, in chiave puramente multimediale, il libro si conclude con un capitolo dedicato alla filogenesi, alla microbiologia, agli aspetti di fisiopatologia, alle connotazioni metaboliche ed alla letteratura dei singoli *taxa*.

Il presente volume, pur riconoscendone l'importanza, non discute quindi di microbiota orale, polmonare e cutaneo. Questi tre microbioti non sono ancora entrati appieno nelle capacità analitiche "routinarie" dei laboratori che si occupano di analisi del microbiota. La loro trattazione, quindi, pur apprezzabilissima, in quanto comunque in linea con il tema scientifico trattato dal testo, non aggiungerebbe però elementi tangibili per le figure sanitarie interessate all'analisi del microbiota, in quanto la loro analitica non è realmente ancora praticabile.

Ritengo a questo punto di dover fare un'opportuna precisazione. L'analisi del microbiota è sicuramente utile e può essere impiegata per intercettare la presenza di disbiosi e l'eventuale contributo che queste 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 stata fatta. Ma non è uno strumento diagnostico in senso classico.

L'analisi del microbiota può servire invece a costruire piani terapeutici. Soprattutto quando i mezzi d'intervento che si intende usare sono la dieta, i cibi fermentati, i probiotici, i prebiotici e, in determinate situazioni, alcuni particolari antibiotici quali, ad esempio, la rifaximina e il metronidazolo.

È mia opinione che i medici di qualunque specialità, *in primis* gastroenterologi, neonatologi, pediatri, internisti, neurologi e ginecologi, dovrebbero sentirsi chiamati a saper intercettare il ruolo giocato da un'eventuale disbiosi nella salute dei loro pazienti. Ugualmente, anche i farmacisti e i biologi, soprattutto quelli che si occupano di nutrizione, dovrebbero conoscere il tema del microbiota in maniera puntuale. E, come loro, ostetriche, psicologi, fisioterapisti ed osteopati. Queste sono infatti figure sanitarie che, forse a causa di una maggiore disponibilità di tempo, riescono a dedicarsi al paziente in maniera più aperta all'ascolto di quanto non facciano talvolta gli specialisti medici, nei cui confronti il paziente prova spesso vergogna a chiedere di essere "indagato" in chiave "microbiota".

Con la sinistra sul cuore e la destra alzata come a giurare, dichiaro ovviamente di aver fatto del mio meglio per trattare il tema del microbiota in modo da dissezionarlo in maniera scientifica con la sola finalità di condividere il sapere derivante da tale dissezione. Questo non significa che il libro non possa presentare errori o inesattezze. Anche perché nell'ambito degli studi sul microbiota, anche se meno frequentemente che in passato, ciò che era esatto ieri, potrebbe venire messo in dubbio oggi, se non addirittura risultare inesatto domani. Ma d'altronde è l'amata Scienza che è fatta così.

Certamente affrontare il tema del microbiota era, almeno fino a qualche anno fa, un po' come camminare sulle sabbie mobili. Oggi non è più così e, anche se purtroppo non in Italia, in molte Università estere, i corsi dedicati allo studio del microbiota sono ormai numerosi. Ben venga quindi un testo.

Infine, nonostante mi sia sforzato di essere il più preciso e chiaro possibile, un obiettivo simile, almeno nell'opinione dello scrivente, è puramente teorico e difficilmente realizzabile. La buona volontà è stata comunque messa.

A parte gli errori inconsapevoli, il libro presenta inoltre alcune inesattezze "volute" e quindi fin da ora certificabili. I puristi della Microbiologia dovranno perdonare infatti l'uso scorretto del carattere italico quando indicante le famiglie batteriche. Enterobacteriaceae non si dovrebbe scrivere *Enterobacteriaceae*, come in realtà io ho fatto nel testo. L'uso dell'italico però, inutile dirlo, svolge opera di richiamo per l'occhio (e per il cervello) che così nota, identifica e memorizza meglio il termine. I puristi della Matematica dovranno poi "chiudere un occhio" sull'uso del "punto" al posto della "virgola". So infatti benissimo che "uno e mezzo" numericamente si scrive "1,5" e che la forma "1.5" è sicuramente più anglosassone. È però anche vero che l'uso della virgola, in una successione di numeri con la virgola, disorienta il lettore e rende poco comprensibile un testo.

Francesco Di Pierro

INDICE

Capitolo 1 IL MICROBIOTA UMANO: ASPETTI GENERALI, NOMENCLATURA E PROCEDURE ANALITICHE	Pag. 1
Capitolo 2 PARAMETRARE LA BIODIVERSITÀ DEI CONSORZI MICROBICI	Pag. 19
Capitolo 3 IL CONCETTO DI DISBIOSI	Pag. 29
Capitolo 4 STRUTTURA E GENESI DEL MICROBIOTA FECALE COLONICO	Pag. 37
Capitolo 5 MICROBIOTA FECALE ADULTO: ASPETTI TRASLAZIONALI DEI PRINCIPALI MACRO-PARAMETRI	Pag. 61
Capitolo 6 TIPOLOGIA, SIGNIFICATO, EVOLUZIONE ED ANALISI COMPARATIVA DEGLI ENTEROTIPI	Pag. 83
Capitolo 7 ANALISI E SIGNIFICATO DEI PRINCIPALI RAPPORTI DI EQUILIBRIO	Pag. 107
Capitolo 8 ANALISI E DESCRIZIONE DEI PRINCIPALI GENERI BATTERICI AD HABITAT COLONICO	Pag. 129
Capitolo 9 INTERAZIONI TRA BATTERI E COVARIANZA	Pag. 153

Capitolo 10 RUOLO DEI BATTERI COLONICI NELLA PRODUZIONE DI METABOLITI	Pag. 165
Capitolo 11 L'IMPATTO DELLA DIETA SULLA STRUTTURA DEL MICROBIOTA FECALE COLONICO	Pag. 193
Capitolo 12 IL MUCO INTESTINALE COME INTERFACCIA TRA MICROBIOTA E OSPITE	Pag. 211
Capitolo 13 IMPATTO DEGLI ANTIBIOTICI SUL MICROBIOTA FECALE	Pag. 227
Capitolo 14 IMPATTO DEI BOTANICALS SUL MICROBIOTA FECALE COLONICO	Pag. 241
Capitolo 15 IL MICROBIOTA VAGINALE: STRUTTURA CONSORZIALE E DINAMICA	Pag. 263
Capitolo 16 MICROBIOTA VAGINALE E SALUTE OSTETRICO-GINECOLOGICA	Pag. 283
Capitolo 17 IMPATTO DELLA SESSUALITÀ SULLA STRUTTURA DEI MICROBIOTI VAGINALE E FECALE	Pag. 305
Capitolo 18 MICROBIOTA VAGINALE: STRATEGIE D'INTERVENTO TERAPEUTICO ED INTERCONNESSIONI CON L'ECOSISTEMA VESCICALE	Pag. 315
Capitolo 19 IL MICROBIOTA FECALE DEL NEONATO: ASPETTI PRENATALI E PERINATALI	Pag. 335
Capitolo 20 IL MICROBIOTA FECALE DELL'INFANTE: ASPETTI POST-NATALI E TRAIETTORIE BATTERICHE	Pag. 361

Capitolo 21	Pag. 383
BIFIDOBATTERI: IMPORTANZA DELLA SPECIE E TERAPIA BATTERICA NEL BAMBINO	
Capitolo 22	Pag. 399
IL MICROBIOTA FECALE E LA TERAPIA BATTERICA NEL PRETERMINE	
MATERIALE MULTIMEDIALE	Pag. 409

Francesco Di Pierro

Biologo, farmacologo e dottore di ricerca in Immunologia, nasce a Torino il 20 Febbraio 1967. Autore di più di 200 articoli di natura tecnico-specialistica, di circa 400 articoli scientifici a carattere divulgativo e di una settantina di brevetti industriali (settore farmaceutico), è Docente a contratto presso alcune Università italiane dove insegna Nutrizione, Fitoterapia e Terapia batterica. Membro del Comitato editoriale scientifico di molte riviste nazionali ed internazionali, è Academic Editor per Microorganisms e Editor-in-Chief per Nutrafoods.

Borsista presso l'Istituto di Microbiologia di Torino (1990-1993), Ricercatore presso il Centro Ricerche Italfarmaco (1993-1996), Senior Scientist presso la Direzione Scientifica Indena (1996-2002), Direttore Scientifico presso SIIT Farmaceutici (2002-2007), dal 2008 è Direttore Scientifico e Ricerche di Velleja Research, dal 2018 è Presidente di MyMicrobiota e dal 2021 lavora presso l'ambulatorio Microbiota all'interno del Reparto di Endoscopia Digestiva della Fondazione Poliambulanza a Brescia.

È autore di "Argomenti di Fitoterapia Biofarmaceutica" e "Argomenti di Terapia batterica", rispettivamente pubblicati nel 2014 e nel 2015 per CEC Editore, ed è co-autore di "Nutrizione e Dietologia. Aspetti clinici dell'alimentazione", Zanichelli Editore (2015), "Trattato Italiano di Nutraceutica Clinica", Edizioni Scripta Manent (2017) e "Come ringiovanire invecchiando", UTET Editore (2019).



ISBN 978-88-908455-8-1
€ 120,00