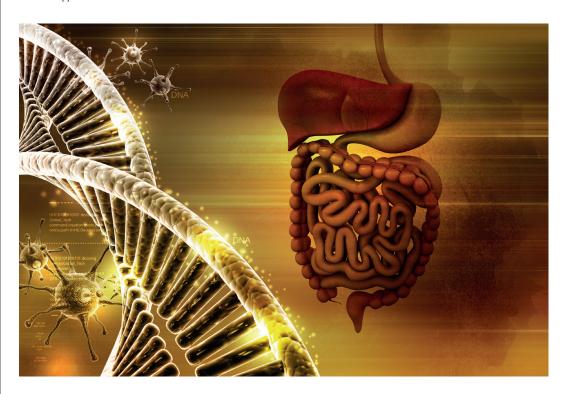
# 'EDITORIAL

# MICROBIOTA ED EQUILIBRIO IMMUNITARIO

Giuseppe Luzi



In genere ci si ricorda di avere un apparato digerente quando non si digerisce! O quando il medico suggerisce di riequilibrare la flora intestinale se un'infezione è curata con antibiotici. O quando, dopo pranzo, compare un senso di "gonfiore" che tarda a scomparire. Insomma, l'alimentazione e la buona digestione non sempre vanno di pari passo, soprattutto ai nostri giorni quando è in qualche modo avvenuta anche una globalizzazione delle suggestioni nutrizionistiche che sollecitano il nostro tubo digerente a tenersi sempre vigile e operativo per il bene del nostro organismo.

Partiamo da queste banali considerazioni per riferirci ai grandi progressi che sono stati compiuti negli ultimi anni sulle conoscenze del rapporto che ha il nostro corpo con i microrganismi simbiontici che albergano nel tubo digerente: il microbiota. In termini biologici il microbiota umano rappresenta un esempio efficace di mutualismo, cioè di cooperazione fra diversi tipi di organismi che vivendo insieme traggono un beneficio reciproco.

Nell'uomo i microrganismi presenti nel tubo di-

gerente arrivano anche a circa 1000 specie differenti. Prevalgono i germi anaerobi, ma sono presenti anche virus e miceti (funghi). Il microbiota umano si forma già nei primi giorni di vita e persiste per lungo tempo, salvo la presenza di situazioni patologiche che possono alterarne la composizione. Questo aspetto è molto importante: alla nascita il tubo digerente del neonato è sostanzialmente sterile.

I primi microrganismi con i quali viene a contatto sono quelli delle vie genitali e quelli provenienti dal tratto fecale della madre. L'allattamento, l'ambiente nel quale vive il neonato e il progressivo variare dei cibi che assume nel tempo rappresentano l'ulteriore contributo all'arricchimento del microbiota. L'allattamento materno è particolarmente importante e ben si comprende come i neonati che non vengono allattati avranno una colonizzazione di batteri prevalentemente ambientale.

Vari studi hanno dimostrato che il microbiota del bambino allattato e venuto al mondo per vie naturali raggiunge una fase di equilibrio, di vera e propria stabilizzazione, dopo circa un mese dalla nascita, mentre nelle altre condizioni ci vuole più tempo, anche 6-7 mesi.

L'intestino ha due compiti fondamentali: assorbimento e permeabilità (vari nutrienti, acqua, sali, etc.) e difesa (sia attraverso l'esclusione di microrganismi patogeni sia attraverso il contenimento di molecole tossiche). Durante la vita di un uomo centinaia di chili di proteine, batteri, virus, molecole tossiche attraversano il tubo digerente.

## Quindi il primo scenario di riferimento è il microbiota umano.

Ma nel nostro intestino un ruolo fondamentale viene svolto dal sistema immunitario. Le barriere difensive comprendono l'integrità delle strutture epiteliali, una regolare motilità e peristalsi della parete intestinale, la secrezione di muco e la risposta immunitaria locale (GALT, Gut Associated Lymphoid Tissue). La struttura della mucosa intestinale è un esempio di specializzazione e adattamento evoluzionistico. Fenomeno che in qualche modo i più illuminati tra gli immunologi, circa trenta anni or sono avevano ben compreso, anche se allora non si avevano tecniche adeguate ma una conoscenza limitata della risposta immunitaria locale. Quindi si osserva il "combinato disposto" meccanico (struttura delle cellule e loro adesione) e chimico-cellulare (risposta immunitaria vera propria con intervento di anticorpi e di cellule immunocompetenti) che agisce limitando i danni apportati da potenziali germi patogeni.

### Questo è il secondo scenario.

In questo contesto ecologico è attiva una realtà molto complessa, proprio sulla superficie della mucosa intestinale. Laddove il nostro organismo viene a contatto con il mondo esterno. Specie batteriche colonizzano l'ambiente, si adattano, vengono sorvegliate dalla risposta immunitaria e tollerate con un beneficio generalizzato.

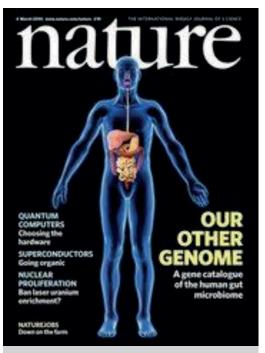
Negli ultimi due decenni, oltre alle indagini sulla risposta immunitaria, molta attenzione si è rivolta pertanto alla struttura del microbiota, alle sue funzioni, alle implicazioni in patologia e al potenziale impiego nelle possibili terapie.

La superficie interna del tratto intestinale è rivestita da una mucosa formata da cellule epiteliali. L'epitelio intestinale è rivestito da un gel mucoso. In questo possiamo distinguere uno strato interno (gel idrosolubile a diretto contatto con le cellule dell'epitelio intestinale) e uno strato esterno (piuttosto denso, vischioso, sovrapposto a quello interno e ricco di un grande numero di batteri). Il microbiota è un vero ecosistema con un peso tra 1 e 2 chilogrammi. Il numero delle cellule è circa dieci volte il numero delle cellule che formano un individuo. Sembra tuttavia che sebbene l'ordine di grandezza della popolazione batterica sia 10<sup>12</sup>-10<sup>14</sup>, un numero di specie assestato attorno al valore di 500 sia necessario per garantire uno stato di salute all'ecosistema.

Ogni frazione del tratto gastrointestinale viene colonizzata da un determinato tipo di microflora. Queste differenze dipendono dalle condizioni ambientali, dalle interazioni che si realizzano fra i vari elementi della comunità batterica, e da come la comunità microbica interagisce con l'organismo che la ospita. Basti pensare alle variazioni di pH, la presenza di enzimi proteolitici, la peristalsi, la concentrazione di sali biliari e la concentrazione dei nutrienti. Il colon è la sede dove maggiore è la concentrazione microbica [circa 10<sup>12</sup> cellule/gr di contenuto intestinale). Grazie a particolari tecniche di genetica, oggi ben conosciute, è possibile risalire alle specie che convivono nel campione analizzato.

Considerando il pool dei geni del nostro organismo e il genoma di tutti i microrganismi in esso residenti si può definire il corpo umano come uno speciale super-organismo [si definisce microbioma l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi appartenenti a un ambiente definito].

Ne origina un assetto "funzionale", quindi con le relative proprietà fisiologiche, sintesi derivante dal metabolismo microbico e dall'interazione con la specie umana. Pertanto, come è stato proposto, è ragionevole pensare il microbiota come una sorta di vero e proprio organo interno. In questa lettura si collocano con chiarezza le proprietà espresse dal microbiota medesimo, talune essenziali per compensare funzioni che noi non possiamo espletare. D'altro canto il microbiota è in grado di catalizzare varie reazioni chimiche e per sua stessa natura si rigenera nel corso del tempo.



COPERTINA DI NUMERO DELLA RIVISTA NATURE DEDICATA AL GENOMA DEL MICROBIOTA, IL NOSTRO "ALTRO GENOMA".

Questa plasticità del microbiota assieme alla composizione della "microflora" dell'intestino è fondamentale per le funzioni dell'apparato digerente e per lo stato di salute in generale, sia considerando l'assetto propriamente metabolico sia quello strettamente correlato alla risposta immunitaria. Ma non tutti i nostri ospiti svolgono funzioni vantaggiose: alcuni possono sintetizzare e liberare anche sostanze tossiche o avere un'azione cancerogena.

Un aspetto particolare, come sopra premesso, consiste nel ruolo difensivo della microflora batterica: il microbiota intestinale impedisce ai batteri patogeni di stabilizzarsi e quindi colonizzare l'intestino. Le modalità con le quali si realizza questo scudo funzionale sono tra loro ben integrate e vanno dalla maggiore velocità di transito del materiale intestinale alla stimolazione in situ del sistema immunitario, con una vera e propria lotta competitiva per l'assunzione dei nutrienti disponibili.

Un aspetto fondamentale consiste poi nella produzione di sostanze tossiche nei confronti di una specie batterica diversa. Per esempio alcuni acidi grassi a catena corta sono in grado di inibire lo sviluppo di batteri aerobi facoltativi e possono bloccare lo sviluppo di salmonelle.

### Disbiosi

Proprio in relazione all'importante ruolo svolto dal microbiota molte ricerche sono state effettuate sulle patologie conseguenti o correlate alla disbiosi intestinale, squilibrio microbico riferito alle superfici o all'interno del corpo, ma particolarmente rilevante per l'intestino.

Diversi fattori sono in grado di indurre disbiosi (dieta non corretta, assunzione prolungata di antibiotici, eccessiva assunzione di alcol etc.). In corso di disbiosi si verifica un minore controllo della crescita reciproca dei batteri, con il prevalere di microrganismi "aggressivi" che danneggiano i componenti "vantaggiosi".

In buona sostanza quando si instaura una disbiosi, organismi di solito a bassa virulenza posso alterare lo stato della nutrizione (per esempio produzione eccessiva, non controllata, di prodotti tossici) o causare alterazioni nella risposta immunitaria. Clinicamente correlati a stati di disbiosi si osservano vari disturbi: digestione lenta con senso di gonfiore addominale, fenomeni infiammatori (gastro-enterocoliti), condizioni favorevoli per lo sviluppo di flora fungina. Non ultimo, il possibile rischio di favorire intolleranze alimentari.

Fenomeni importanti di disbiosi possono essere correlati anche a sviluppo di neoplasie del tratto gastro-intestinale. Una considerazione importante emerge da questi dati e riguarda, per esempio, il concetto di impiego di antibiotici "ad ampio spettro". Questo limite funzionale deriva dall'uso comune che viene prescritto nelle frequenti infezioni delle vie respiratorie.

Ma poiché gli antibiotici rappresentano una causa di disbiosi è probabile che l'approccio all'ampio spettro venga in parte superato, considerando più razionale una molecola con "gut-specificity". Un lavoro interessante (N Eng J Med 2014;25:2526-8) è stato pubblicato sul tema del rapporto tra microbiota, antibiotici e obesità (Microbiota, antibiotics and obesity di T. Jess).

In questo paper un dato interessante emerge sul ruolo svolto dagli antibiotici in termini di risposta immunitaria e metabolismo; le conseguenze non sarebbero dirette ma secondarie a l'interazione tra antibiotici con il microbiota intestinale.

# LO SCHEMA CHE SEGUE RIASSUME CON CHIAREZZA COME DOBBIAMO ORIENTARCI



Il trapianto di feci. Clostridium difficile è un batterio appartenente alla famiglia Clostridiaceae. È un batterio Gram positivo anaerobio. È patogeno per la nostra specie grazie a tre fattori di virulenza (enterotossina, spore e ialuronidasi). In condizioni normali il *C. difficile* non provoca grossi problemi trovandosi nel microbiota umano e tenuto sotto controllo dall'ecosistema. Un uso prolungato di antibiotici, per vari motivi, può alterare e ridurre la presenza dei batteri che tengono sotto controllo il *C. difficile*.

In questo caso il batterio prolifera e diventa prevalente nel microbiota, causando patologie di varia natura, alcune molte gravi. In generale le complicazioni nascono dal danno delle pareti intestinali con possibile diffusione sistemica del *C. difficile* e quadro settico anche mortale.

I sintomi correlati alla presenza di *C. difficile* sono caratterizzati da grave diarrea, astenia generalizzata e conseguente necessità di ricorrere all'uso di antibiotici che in alcune circostanze non funzionano e amplificano gli effetti indesiderati. Anche i comuni inibitori di pompa protonica possono favorire la diffusione del batterio.

Nei soggetti con colite pseudomembranosa sostenuta da *C. difficile* resistente e in casi di colite ulcerosa non sensibile alle comuni terapie si è pensato di ripristinare l'ecosistema del colon ricorrendo all'introduzione diretta di microbiota umano sano. Questo si ottiene prelevandolo da feci di un soggetto sano (donatore) o, come descritto in alcuni casi, anche dallo stesso soggetto con la malattia in atto. Un'ampia revisione sull'argomento è stata pubblicata su Annals of Internal Medicine del maggio 2015 [D. Drekonja et al. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review - Ann. Intern. Med. 2015;162(9):630-8 ]. In questo studio la revisione ha evidenziato che per le infezioni ricorrenti da C. difficile la procedura di trapianto fecale ha avuto successo nell'85% dei casi. Sebbene vari ricercatori abbiano sottolineato l'importanza del metodo, i dati a disposizione non sembrano ancora sufficienti per stabilire vere e proprie linee guida. Si tratta di un argomento in rapida evoluzione con buoni risultati acquisiti, e la sua importanza "concettuale" consiste proprio nell'aver agito sulla base di una finalità "ecologica": ripristinare il microambiente, stabilizzare il microbiota sano mettendo in atto una forma di terapia eziologica.

È evidente che siano necessari approfondimenti sul rischio del materiale fecale introdotto e come ancora si debba lavorare sul tema, ma un'altra strada è stata costruita per risolvere problemi terapeutici altrimenti in stallo e in grado, se non risolti, di provocare anche la morte del paziente.