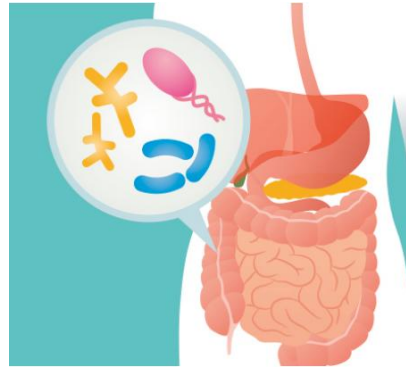


# **EDU-CARE. Educare alla salute**

Bologna, 17/04/2018



## **Conoscere il microbiota e i suoi segreti «In salute e in malattia»**

**Dr. Nicola Castaldini**

Medico Chirurgo – Specialista in Medicina Interna

Diploma nazionale di ecografia SIUMB

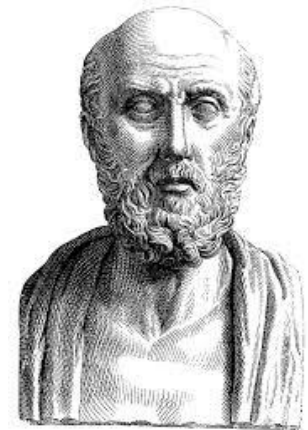
Master di II livello – Università di Bologna in Alimentazione ed Educazione alla salute

Direttore Sanitario – Primus Forlì Medical Center- GVM Care & Research

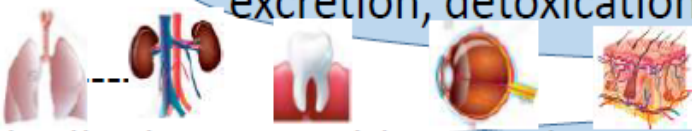
Medico Responsabile Long Life Clinic – GVM Care & Research

# «Tutte le malattie iniziano nell'intestino»

Ippocrate (460-370 A.C.)

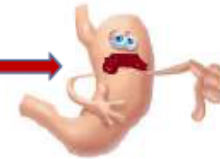


# A short story

- One day the body parts were fighting with each other as to who is the most important
- The brain said: I am the most important as I control everything
- The heart said: I am the most important as my beating keeps the body going
- The liver said: I am the most important as help in metabolism, excretion, detoxication, etc
- - 
- Finally the GUT said: I am the most important, I digest, absorb, protect, excrete, produce hormones, reabsorb etc

**EVERYONE LAUGHED---HA HA HA**

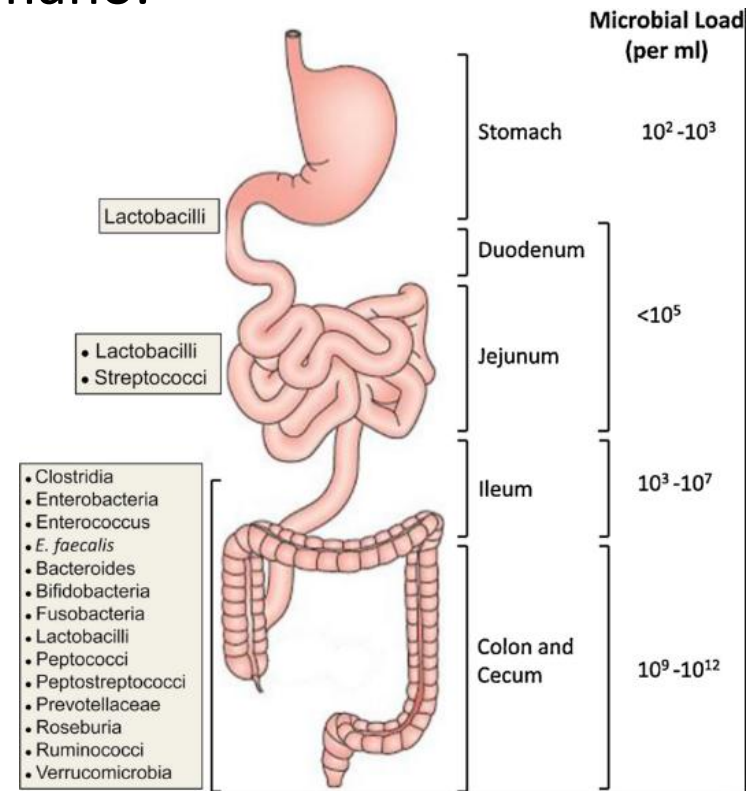
- The GUT got angry and shut down
- Within a few days all the other body systems agreed, it was the most important!



# Il microbiota intestinale

Insieme dei microrganismi che popolano il tratto gastro-enterico umano.

- 1,5-2 Kg di batteri
- 100 trilioni di cellule (100 mld di mld)
- Distribuzione variabile nei diversi segmenti del tratto digestivo



# Il microbiota intestinale

- 10 volte cellule batteriche vs cellule umane
- 100 volte geni batterici vs geni umani



# Il microbiota intestinale

## Concetti chiave

- Ogni individuo possiede circa 1000 specie batteriche
- Estrema variabilità inter-individuale: Fingerprint batterico
- Ciascun microbiota è costituito per il 90% da due unici phyla, Firmucutes e Bacteroidetes.



# Il microbiota intestinale

## Concetti chiave

- Si forma a partire dalla nascita (?)
- Matura nel corso dei **primi 3 anni di vita**
- Rimane stabile nel corso della vita adulta
- Si modifica nella senescenza

# Il microbiota intestinale

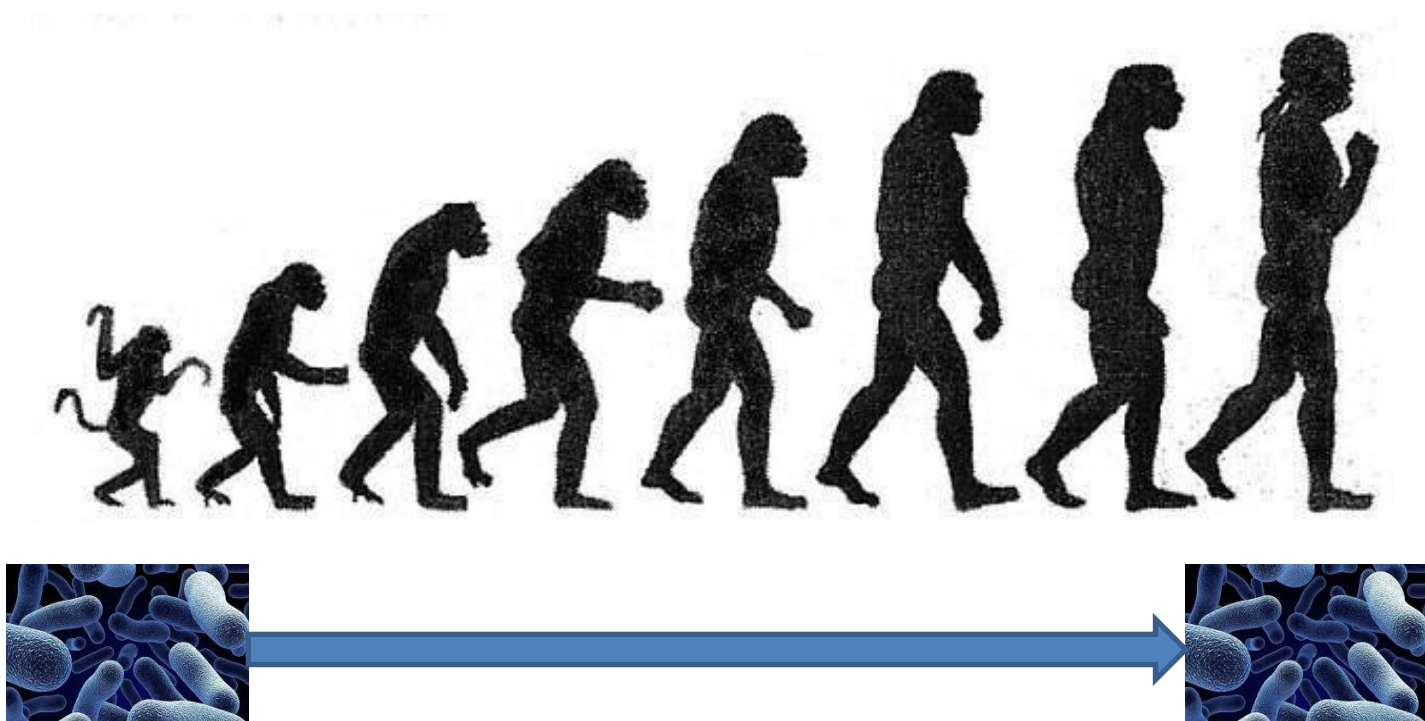
La sua composizione è influenzata da:

- Genetica
- Microbiota **materno**
- Modalità del parto
- Modalità dell'**allattamento**
- Ambiente
- **Alimentazione**
- Eventuali farmaci
- Eventuali patologie



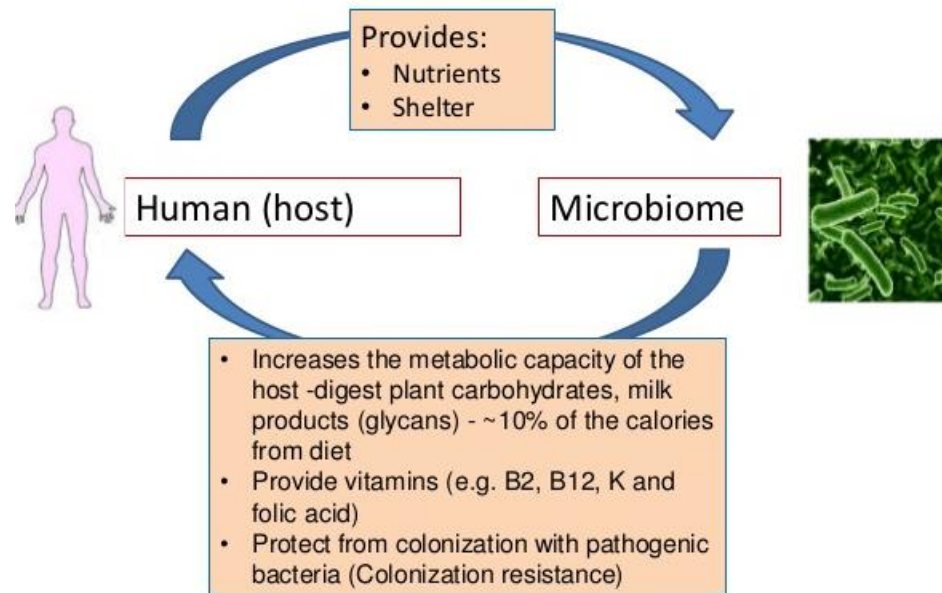
# Il microbiota intestinale

Il MBI si è evoluto insieme alla specie umana.



# Il microbiota intestinale

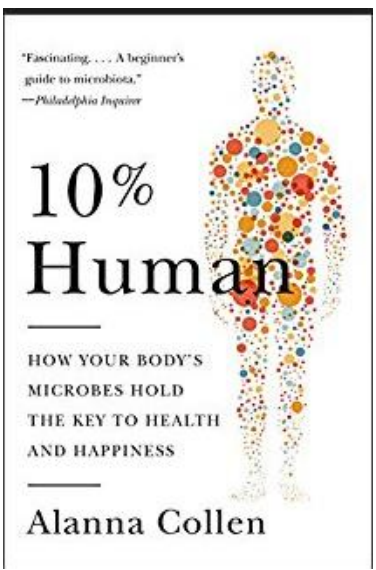
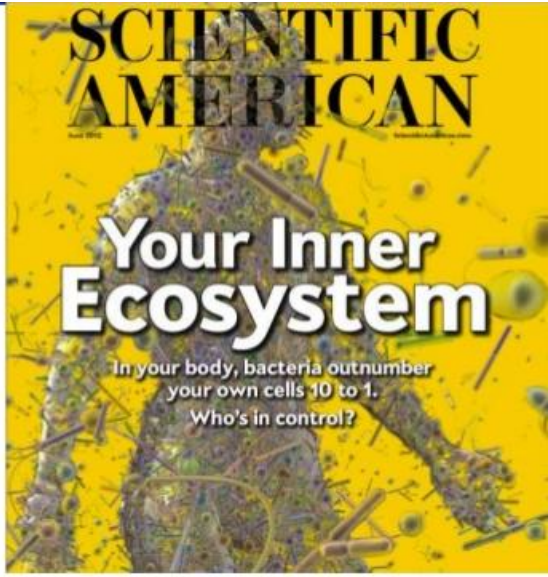
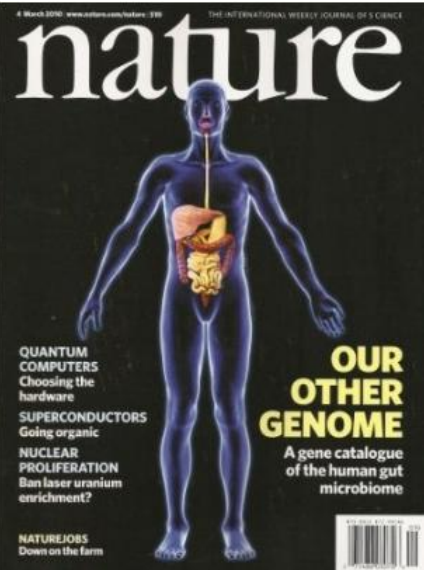
Il MBI e l'uomo hanno sviluppato un rapporto di SIMBIOSI, ovvero di reciproco interesse



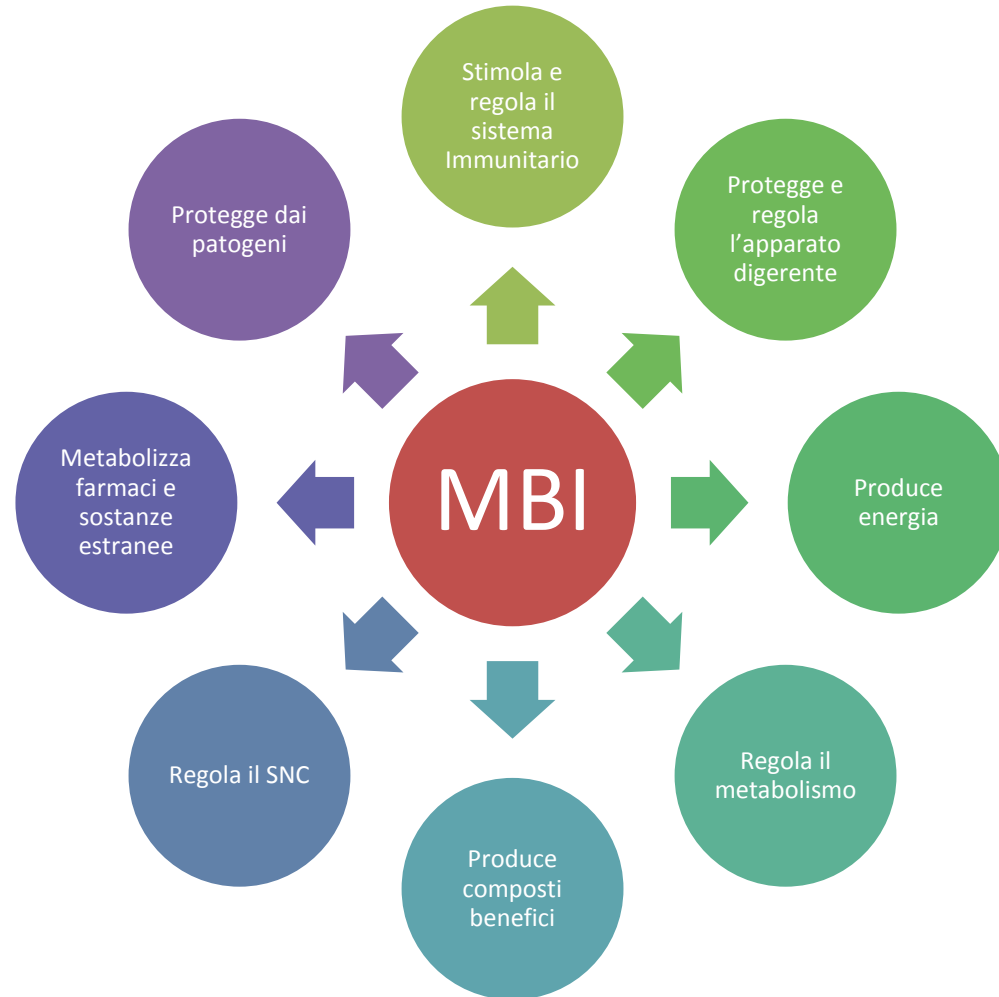
# Il microbiota intestinale



L'essere umano è un SUPERORGANISMO, che sfrutta le informazioni codificate sia dal proprio corredo genico (1%), che da quello del microbiota intestinale (99%).



# Il microbiota intestinale



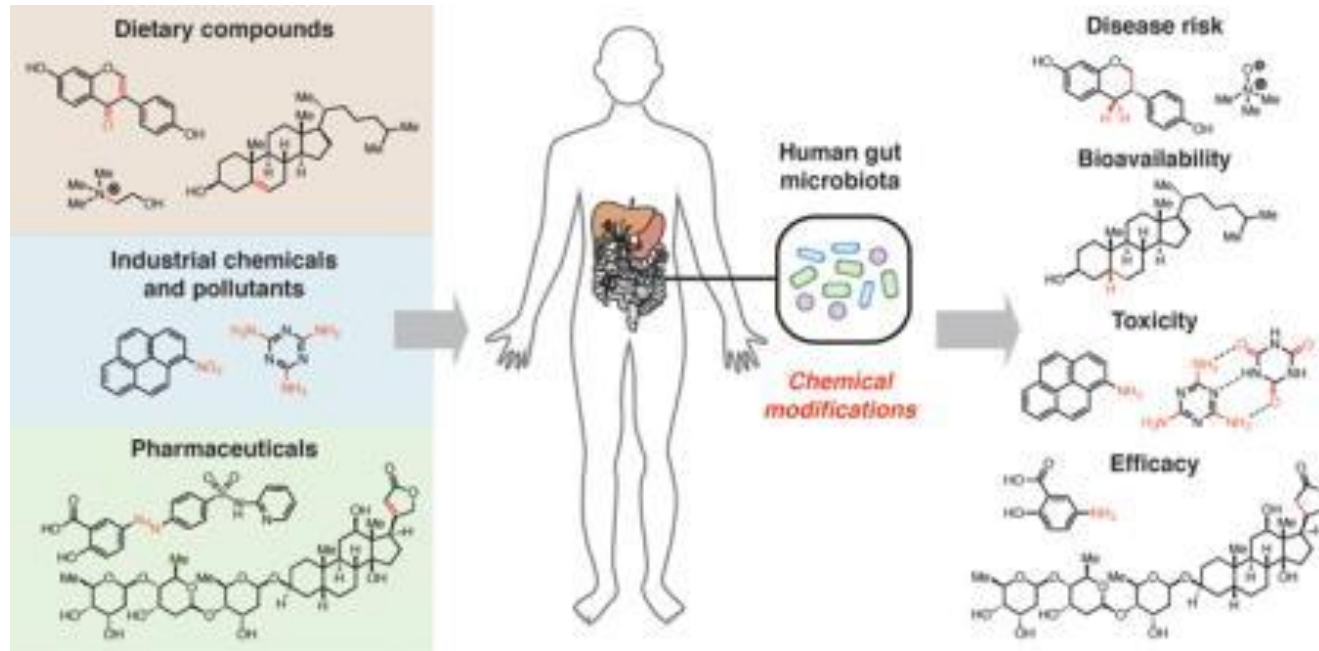
# Produzione di energia

Fermentazione di oligosaccaridi indigeribili (dall'uomo) e sintesi di acidi grassi a catena corta (SCFA): propionato, acetato, butirrato, composti benefici dalle molteplici funzioni.

- Substrati energetici (5-15% della resa energetica)
- Nutrimento per gli enterociti (butirrato)
- Regolazione del metabolismo (propionato)
- Azioni a distanza su altri organi (acetato - SNC)

Petra Louis, Nature Rev Microb 2014

# Metabolismo di farmaci e xenobiotici



Koppel N,. Science 2017

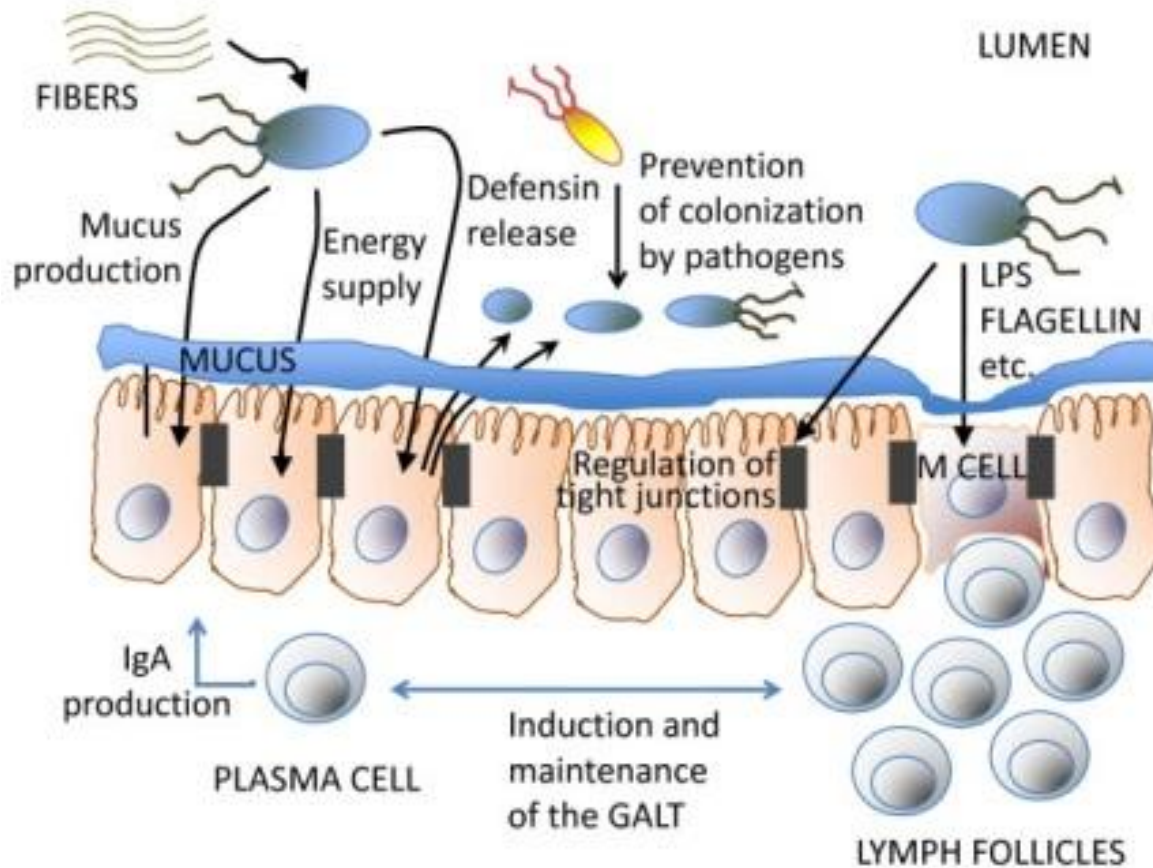


# Metabolismo di farmaci e xenobiotici

- Digossina inattivata da un meccanismo di up-regulation di un citocromo ad opera di *Eggerthella lenta*
- Trasformazione della colina alimentare in composti nocivi sull'apparato cardiovascolare (TMAO, vedi dopo)
- Irinotecan, chemioterapico, viene deconiugato nel lume intestinale da alcuni batteri contribuendone alla tossicità (diarrea, anoressia, stato infiammatorio)



# Protezione dai patogeni



Jandhala et al, W J Gastroen 2015

# Protezione dai patogeni

- Induce nelle cellule di Paneth la sintesi di proteine antimicrobiche (AMPs) come catelicidine, pro-difensine, lectine
- Induce l'attivazione delle prodifensine (*Bacteroides thetaiotaomicron*)
- Produce acido lattico, che potenzia l'attività antimicrobica del lisozima (*Lactobacillus sp.*)
- Produce IgA secretorie che rivestono i batteri del MB (Gram – come *Bacteroides*)
- Competizione per i nutrienti
- Competizione sterica

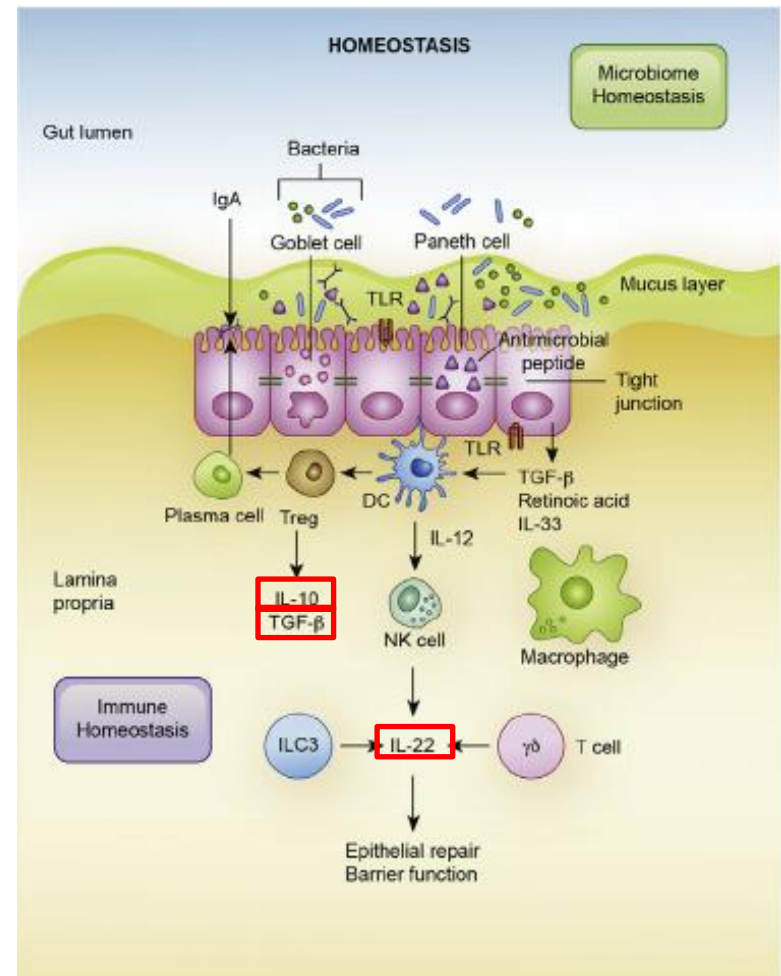
# Mantenimento della struttura della mucosa enterica

- Mantenimento dei desmosomi (*Bacteroides thetaiotaomicron*)
- Prevenzione dell'apoptosi delle cellule epiteliali intestinali (*Lactobacillus rhamnosus*)
- Potenziamento dell'attività endocannabinoide e riduzione dell'endotossiemia (*Akkermansia muciniphila*)
- Sviluppo della trama microvascolare intestinale

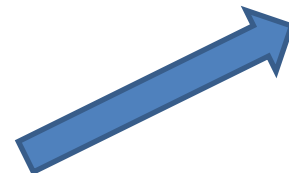
# Immunomodulazione

MBI ha un ruolo cruciale nello sviluppo, nella maturazione, nella regolazione del sistema immunitario.

Continuo scambio reciproco di informazioni tra microbiota e sistema immunitario.



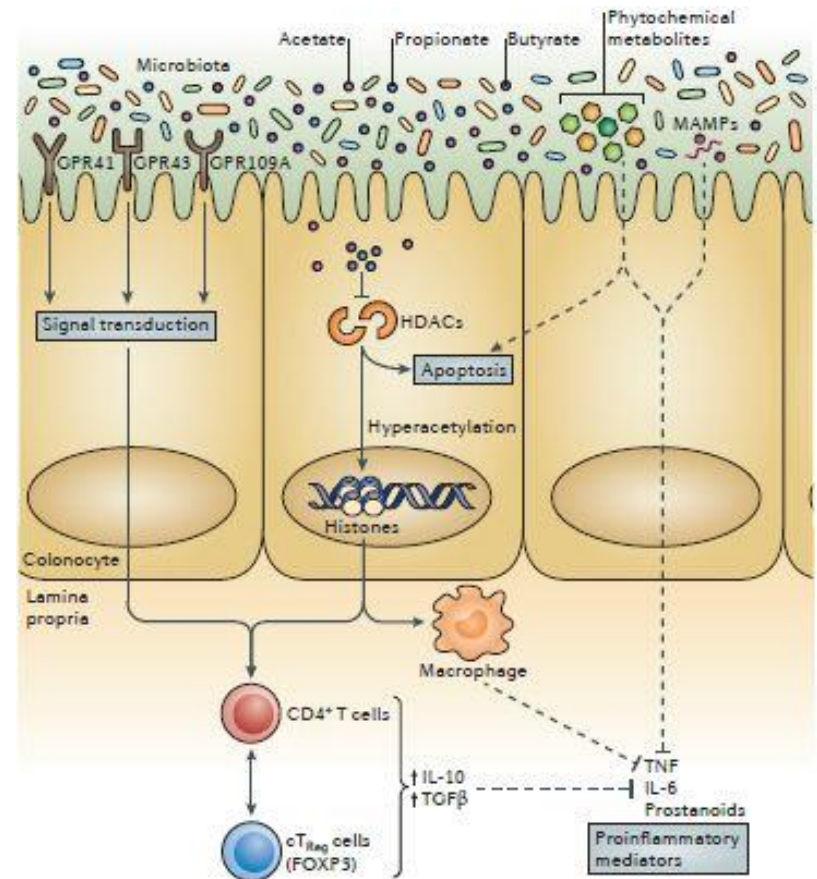
# Biosintesi di vitamine e composti benefici

- SCFAs
- Vitamina K
- Vitamine del gruppo B
- Acido linoleico coniugato (CLA) 
- Trasformazione degli acidi biliari primari in secondari
- Metaboliti pro-energetici (acido piruvico, acido citrico, acido fumarico, acido malico)
- Biotrasformazione di composti fenolici in prodotti attivi

Antidiabetico,  
anti-aterogenico,  
antiobesogenico,  
ipolipidemico,  
immunoregolatore

# SCFAs

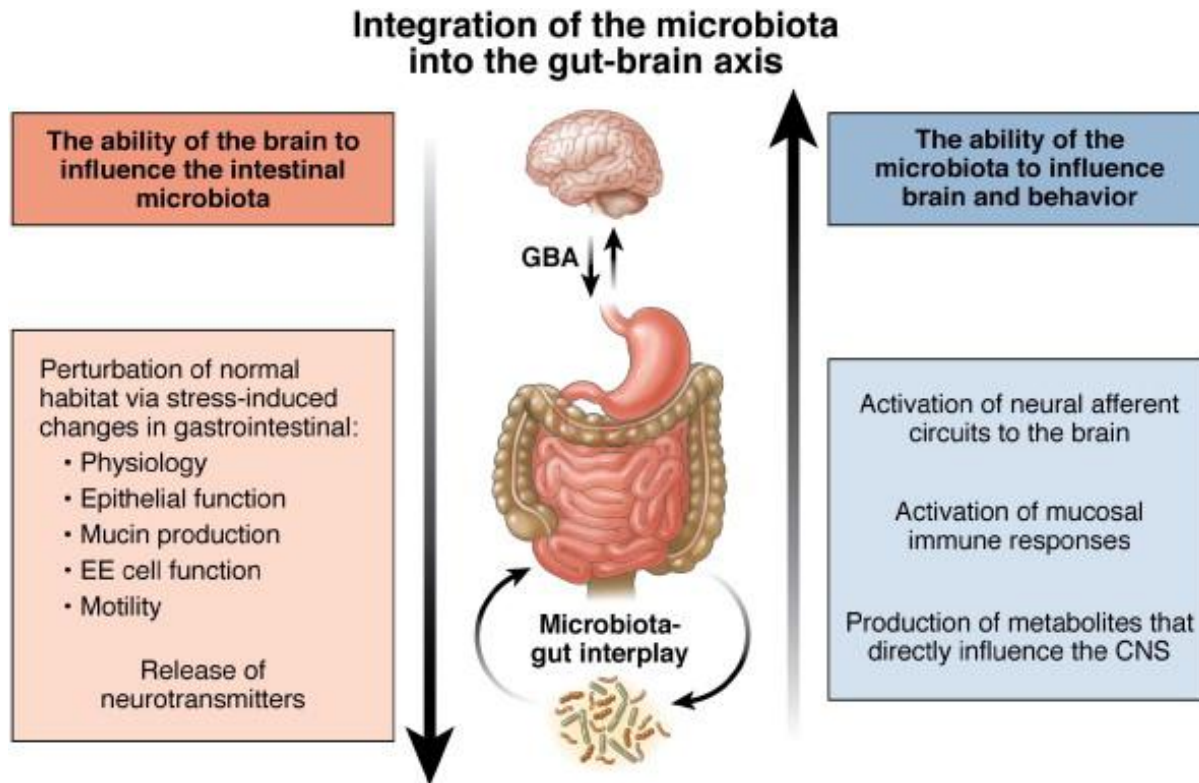
- Down-regulation di proteine pro-infiammatorie (IL-6, IL-12)
- Differenziazione di linfociti Treg che controllano l'infiammazione
- Induzione di IL-10
- Inibizione della proliferazione cellulare
- Induzione dell'apoptosi



Petra Louis, Nature Rev Microb 2014

# Neuromodulazione

## Gut-Brain axis

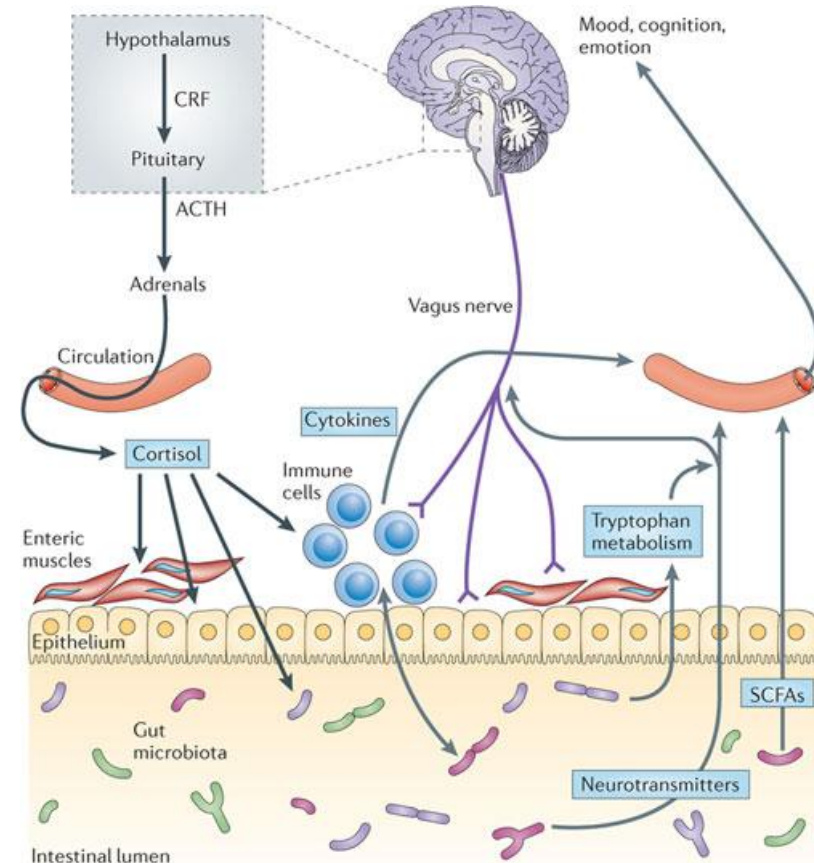


Collins, Gastroenterology 2009



# Neuromodulazione

- Produzione di pro ormoni
- Produzione di precursori di NT
- Produzione diretta di metaboliti attivi
- Influenza del sistema immunitario che agisce a sua volta sul SNC
- Influenza del SNE sul SNC (nervo vago)

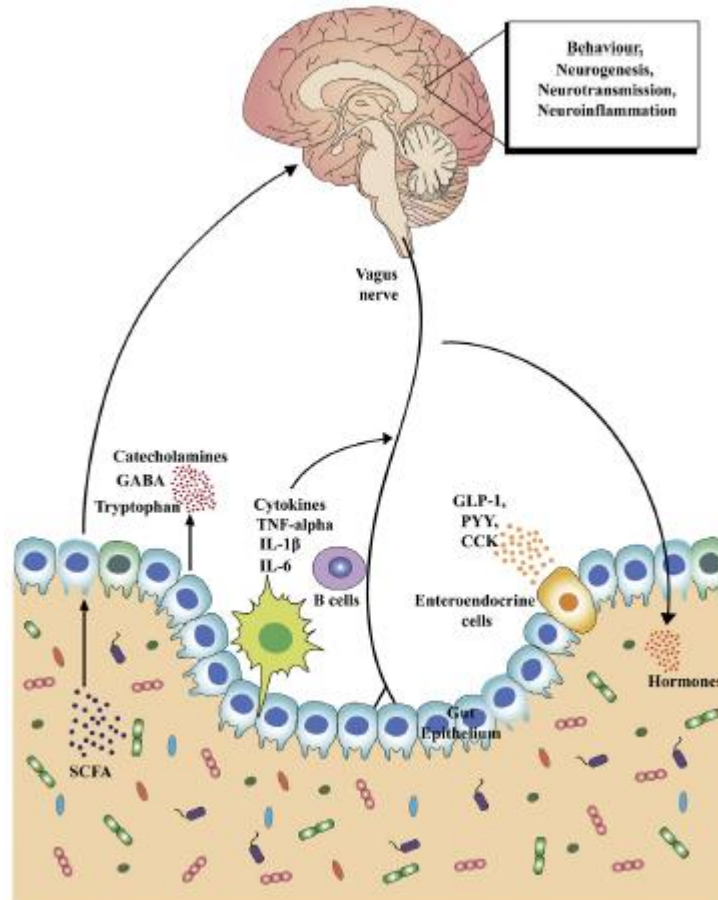


Nature Reviews | Neuroscience

Cryan and Dinan. Nat Rev Neuroscience Oct 2012



# Neuromodulazione

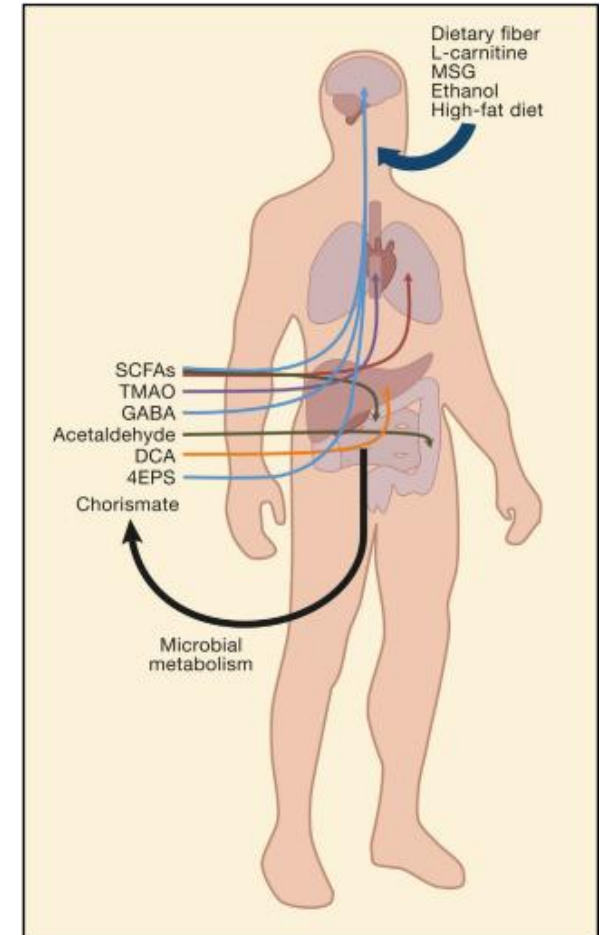


Foster et al, Neurobiology of stress, 2017

# Neuromodulazione

## Neuromodulazione

- GABA
- Serotonina
- Dopamina
- Noradrenalina
- Acetilcolina
- Istamina

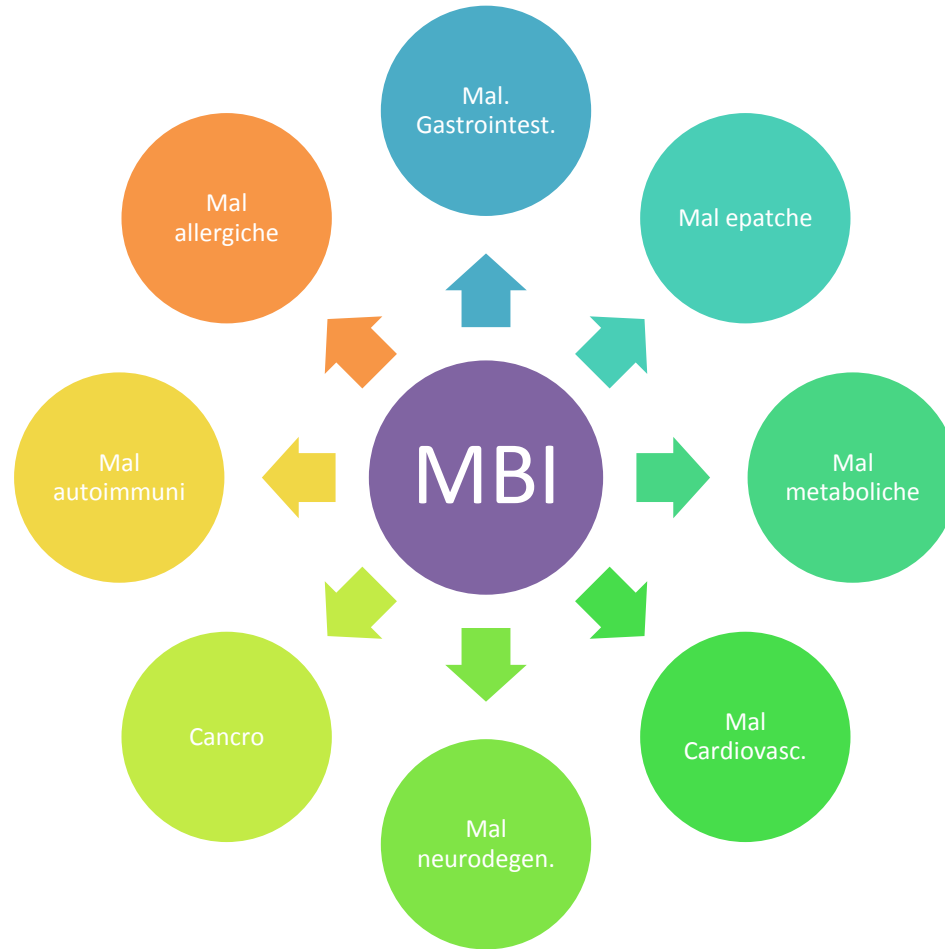


Sharon et al. Cell Metabolism. 2014

# Da Eubiosi a Disbiosi



# Microbiota e Malattia



Adattato da Wang, Engin, 2017

# MB e tratto GE

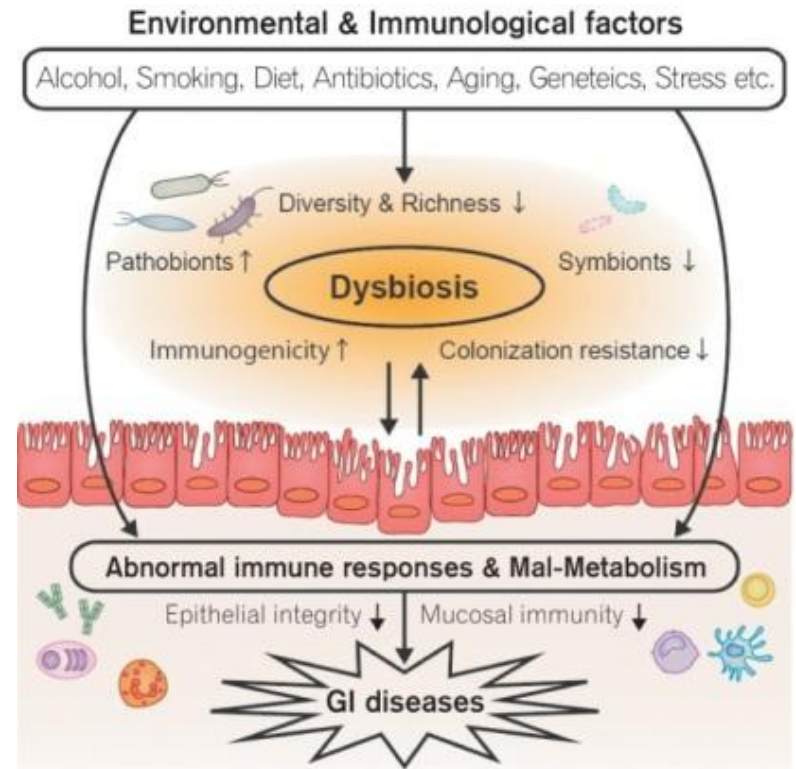
Correlazione intuitiva tra disbiosi e alterata funzione gastroenterica e comparsa di:

- Meteorismo
- Alterazioni dell'alvo
- Discomfort addominale

Anche in persone sane, non affette da malattie GI croniche.

# MB e IBD

IBD (Morbi di Crohn e Rettocolite Ulcerosa) come conseguenza di una complessa interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali e microbiota intestinale.



Nagao et al, *Intes Res* 2016

# MB e IBD

## Faecalibacterium prausnitzii

- Fondamentale funzione anti-infiammatoria
- Correlazione inversa tra i livelli fecali e il rischio di complicanze infiammatorie post chirurgiche in IBD (specie CD)
- Nel modello animale la sua somministrazione per os determina effetti anti-infiammatori e miglioramento dei sintomi colitici nel topo IBD

Nagao et al, *Intes Res* 2016

# MB e IBD

La disbiosi alla base delle IBD può essere determinata da fattori ambientali, in primis dalla **dieta**, aggravando l'influenza negativa del MB sulla patogenesi dell'IBD.

- Abbondanza di solfato-produttori (*Desulfovibrio* e *Desulfuromonas*), favorita dalla dieta ricca di proteine e grassi
- Abbondanza di patobionti specifici (es. *Bacteroides fragilis*) favorita dalla dieta ricca di grassi



# MB e IBS

## Criteria di Roma III

Tabella 10.1 - CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DEL COLON IRRITABILE (DA LONGSTRETH ET AL, 2006).<sup>2</sup>

### CRITERI DI ROMA III\*

Dolore o fastidio\*\* addominale ricorrente per almeno 3 giorni al mese negli ultimi 3 mesi in associazione a 2 o più dei seguenti sintomi:

1. Migliorato dall'evacuazione
2. Inizio associato con una modificazione della frequenza delle evacuazioni
3. Inizio associato con una modificazione dell'aspetto delle feci

\**Criteria rispettati negli ultimi tre mesi con sintomi esorditi almeno sei mesi prima della diagnosi.*

\*\*S'intende per "fastidio" una sensazione di disagio non descritta come dolore. Nella ricerca fisiopatologica e nei trial clinici, s'intende una frequenza di dolore/fastidio di almeno due giorni a settimana durante lo screening per la valutazione dei soggetti eligibili.

### Sottotipi di presentazione prevalente delle feci nella IBS secondo i criteri di Roma III<sup>[8]</sup>

1. IBS con costipazione (**IBS-C**) - feci dure o grumose \*  $\geq 25\%$  e sciolte (molli) o feci acquose †  $< 25\%$  movimenti intestinali. ‡
2. IBS con diarrea (**IBS-D**) - sciolte (molli) o feci acquose †  $\geq 25\%$  e feci dure o grumose \*  $< 25\%$  movimenti intestinali. ‡
3. IBS tipo misto (**IBS - M**) - feci dure o grumose \*  $\geq 25\%$  e sciolte (molli) o feci acquose †  $\geq 25\%$  movimenti intestinali. ‡
4. IBS non tipizzate (**IBS - U**) - insufficiente anormalità delle feci per essere **IBS-C**, **D** o **M**. ‡

# MB e IBS

- MB fondamentale nel determinare insorgenza ed esacerbazione dei sintomi
- Aumento dei *Firmicutes*
- Riduzione dei *Bacteroidetes*



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>  
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>  
DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14105

World J Gastroenterol 2014 October 21; 20(39): 14105-14125  
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

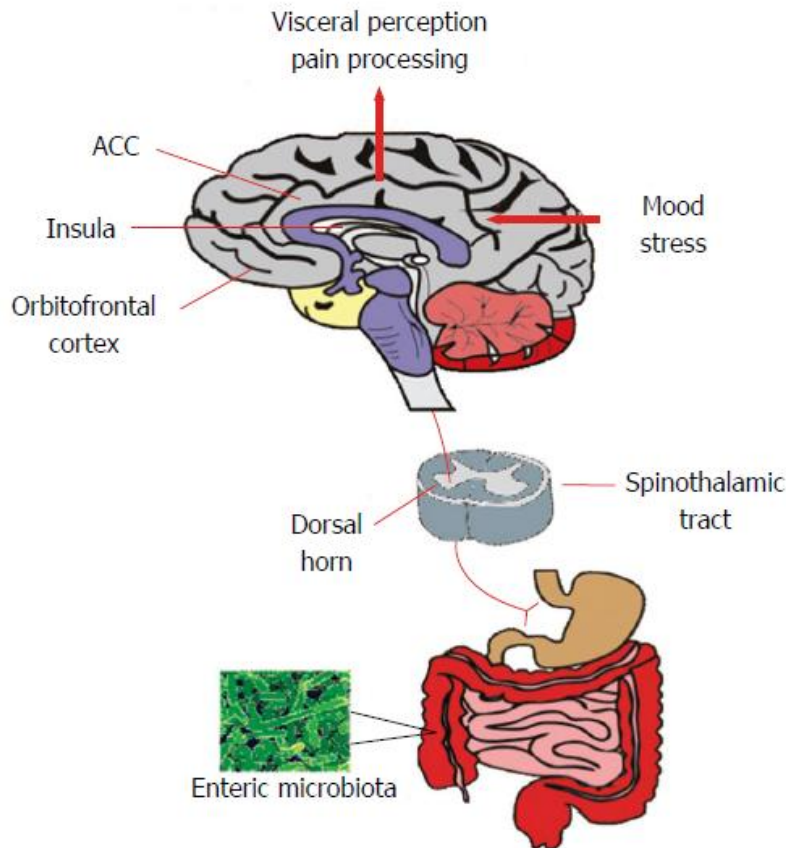
TOPIC HIGHLIGHT

WJG 20<sup>th</sup> Anniversary Special Issues (4): Irritable bowel syndrome

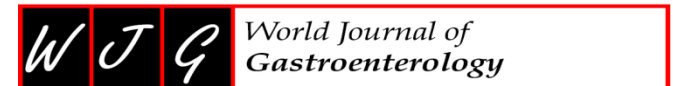
## Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder?

Paul J Kennedy, John F Cryan, Timothy G Dinan, Gerard Clarke

# MB e IBS



Ipersensibilità viscerale: MB influenza la proiezione spino-talamica dal tratto GE che giunge alle aree deputate alla processazione degli stimoli dolorosi viscerali (insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia orbitofrontale).



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>  
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>  
DOI: 10.3745/wjg.v20.i39.14105

World J Gastroenterol 2014; October 21; 20(39): 14105-14125  
ISSN 1007-9327 (print); ISSN 2219-2840 (online)  
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

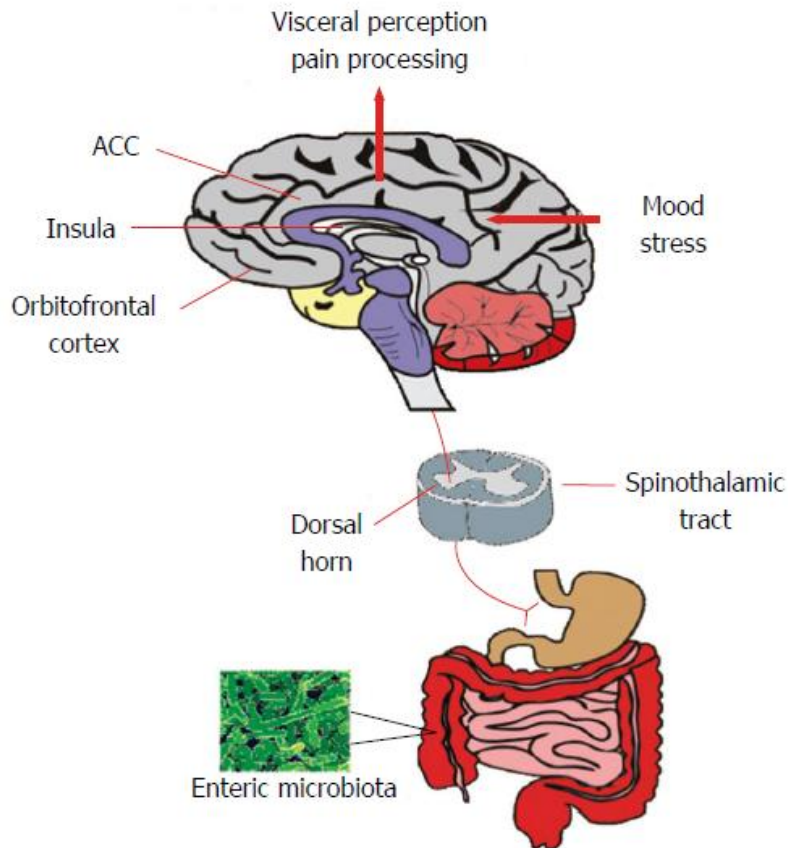
TOPIC REVIEW

WJG 20<sup>th</sup> Anniversary Special Issues (4): Irritable bowel syndrome

**Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder?**

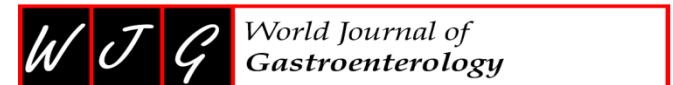
Paul J Kennedy, John F Cryan, Timothy G Dinan, Gerard Clarke

# MB e IBS



## Ipersensibilità viscerale

- può essere «TRASMESSA» con trapianto di MB da topi-IBS a topi germ-free
- Può essere indotta da manipolazione del MB con antibiotici o somministrazione di endotossine
- Può migliorare dalla somministrazione di *Bifidobacterium infantis* o di *Lactobacillus acidophilus*.



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/submit>  
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/submit/helpdesk.aspx>  
DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14105

World J Gastroenterol 2014 October 21; 20(39): 14105-14125  
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TOPIC 30694.16761

WJG 20<sup>th</sup> Anniversary Special Issues (4): Irritable bowel syndrome

**Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder?**

Paul J Kennedy, John F Cryan, Timothy G Dinan, Gerard Clarke

# MB e IBS

## Stress – MB – IBS

Relazione nota in clinica; ruolo centrale del MB attraverso modifiche della via del TRIPTOFANO, precursore della serotonina e molecola segnale fondamentale per SNC e SNE.

- I livelli circolanti di triptofano dipendono dal MB.
- Nell'animale GF, i livelli sono estremamente bassi e possono essere normalizzati dalla colonizzazione di un MB normale.
- I livelli di triptofano possono aumentare con la somministrazione di *Bifidobacterium infantis*.



WJG 20<sup>th</sup> Anniversary Special Issues (4): Irritable bowel syndrome  
**Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder?**

Paul J Kennedy, John F Cryan, Timothy G Dinan, Gerard Clarke

# MB e Celiachia

Disbiosi ritenuta centrale nello sviluppo e nella progressione della malattia celiaca.

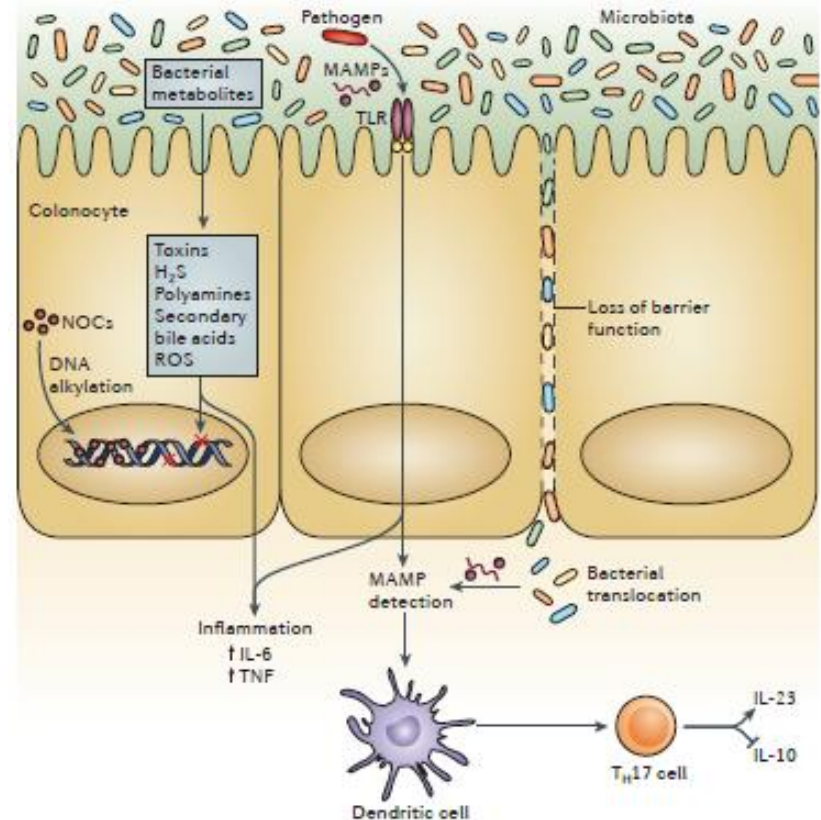
- Riduzione della produzione di SCFAs
- Riduzione dei *Bifidobatteri*
- Nelle biopsie duodenali di pazienti celiaci
  - abbondanza di *Klebsiella oxytoca*, *Stafilococcus epidermidis* e *pasteuri*
  - riduzione di *Streptococco anginosus* e *mutans*

# MB e Cancro CR

**MB considerato fattore chiave nella genesi (e nella protezione) del cancro.**

Meccanismi:

- Ridotta sintesi di metaboliti protettivi
- Aumentata sintesi di metaboliti nocivi
- Biotrasformazione di composti
- Attivazione dell'inflammation a basso grado
- Specifici patogeni



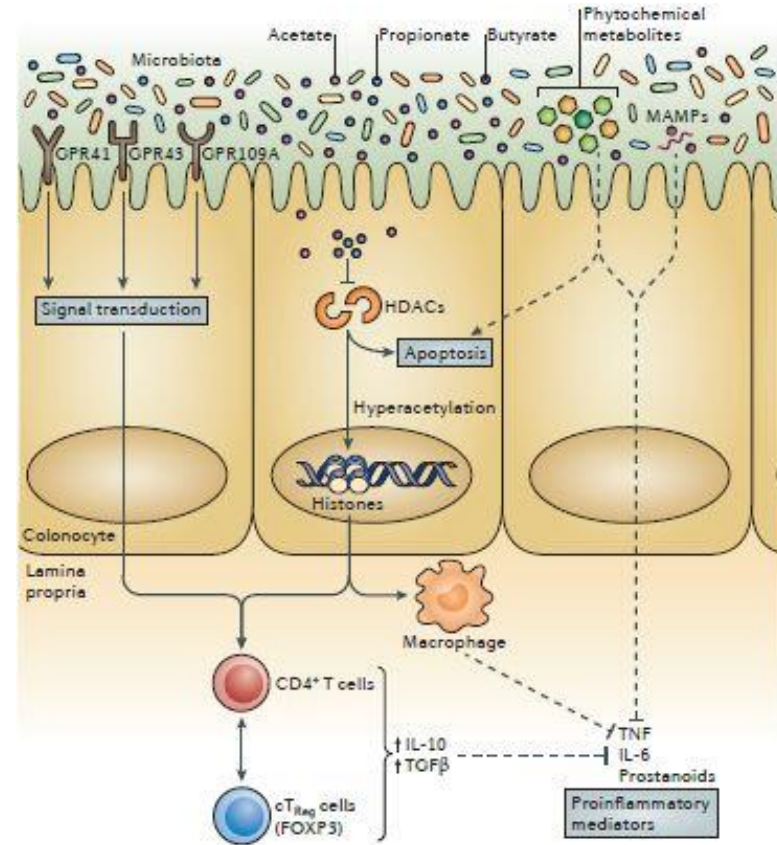
Petra Louis, Nature Rev Microb 2014



# MB e cancro colo-rettale (CRC)

Ridotta sintesi di metaboliti protettivi: SCFAs (butirrato)

- Down-regulation di proteine pro-infiammatorie (IL-6, IL-12)
- Differenziazione di linfociti Treg che controllano l'infiammazione
- Induzione di IL-10
- Inibizione della proliferazione
- Induzione dell'apoptosi



Petra Louis, Nature Rev Microb 2014



# MB e cancro colo-rettale (CRC)

## Aumentata sintesi di metaboliti nocivi

- Acido fenilacetico
- Fenoli
- Indolo
- P-cresolo
- Nitrosamine
- Poliamine (*Bacteroides fragilis*)
- Idrogeno solforato
- Acidi biliari secondari

High proteine diet

Dieta ricca di AA solforati, taurina.

Livelli maggiori di solfuri si trovano nelle feci dei pz con CRC vs. sani

# MB e cancro colo-rettale (CRC)

## Abbondanza relativa di specifici patogeni

- *Bacteroides fragilis*
- *Ceppi invasivi di E. Coli*
- *Fusobacterium nucleatum*

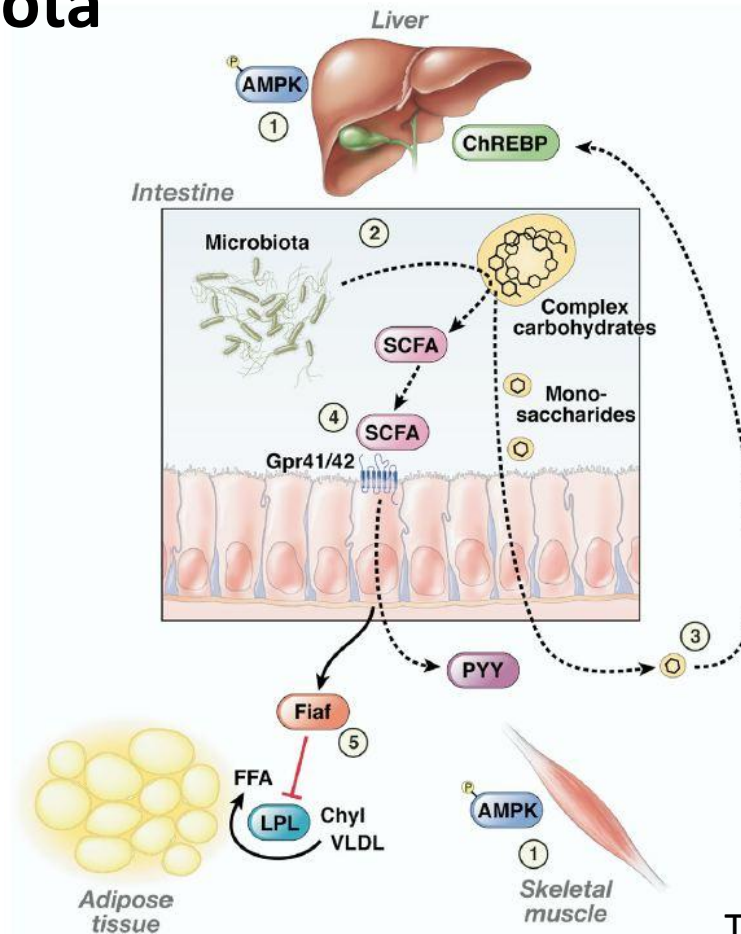
# MB e cancro non CR

- Mammella
- Fegato
- Pancreas
- Vescica
- Polmone
- Melanoma
- Ovaio
- .....?

Pevsner-Fischer. World J Clin Oncol 2016 April 10

# MB e Malattie Metaboliche

Correlazione nota  
tra MB e  
Obesità.



Tilg et al, Gastroenterology 2009.

# MB e Malattie Metaboliche

## Correlazione tra MB e Obesità

- Topi GF hanno esaltata attività AMPK, che stimola l'ossidazione dei grassi nel muscolo scheletrico e aumenta l'insulino-sensibilità epatica; sono protetti dall'obesità indotta da una dieta ricca di grassi e zuccheri (Western Diet). Il MB sopprime questo enzima.
- MB contiene una miriade di enzimi fermentanti (CAZymes), che rendono disponibili mono-disaccaridi (stimolandone peraltro l'assorbimento) altrimenti non ottenibili dal limitato pool enzimatico umano
- SCFAs interferiscono con i sistemi di storage dell'energia e di stimolo della fame
- MB alterato (disbiosi) determina incremento di LPS e alterazioni della barriera intestinale, che favoriscono uno stato infiammatorio a basso grado ed insulino-resistenza.

# MB e Malattie Metaboliche

Pur valido il concetto di fingerprint batterico, gli individui obesi presentano pattern simili di microbiota intestinale, caratterizzato da:

- Ridotta biodiversità
- Riduzione del 50% dei *Bacteroidetes* ed aumento relativo dei *Firmicutes* (tranne *Mollicutes*)
- Aumento degli *Archea metanogeni*
- Aumento dei *Lattobacilli*
- Riduzione dei *Clostridi* (comprese le specie butirrato-produttrici come *Roseburia*)
- Riduzione di *Feacalibacterium prausnitzii*.

# MB e Malattie Cardiovascolari

## Ampia letteratura

Table. Major Reports Demonstrating Human Gut Microbiota Profiles in Metabolic Diseases Such as T2D, Dyslipidemia and Atherosclerosis

Population	Year	Methods	Limitation	Country	Main Findings (↓ = decreased in patients, ↑ = increased in patients)
T2D <sup>37)</sup> (Healthy control versus T2D patients)	2012	WGS	Not age-matched Medication	China 'Meta Hit'	Roseburia intestinalis ↓, Faecalibacterium prauznitzii ↓ Akkermansia muciniphila ↑, Bacteroides intestinalis ↑, Escherichia coli ↑ Butyrate producing bacteria ↓, Genes involved in cofactors and vitamins ↓
T2D <sup>36)</sup> (Healthy control, IGT patients versus T2D patients)	2013	WGS	Only female Medication	Europe 'Meta Hit'	Faecalibacterium prauznitzii ↓, Roseburia species ↓, Bacteroides intestinalis ↓, Lactobacillus gasseri ↑, Streptococcus mutans ↑ Butyrate producing bacteria ↓, Genes involved in oxidative stress ↑
T2D <sup>38)</sup> (Healthy control versus T2D patients)	2014	quantitative RT-PCR	Not BMI-matched Method (RT-PCR) Medication	Japan	Clostridium coccoides ↓, Atopobium ↓, Prevotella ↓ Lactobacillus (especially reuteri and plantarum) ↑ Live bacteria in blood ↑ (especially Gram positive bacteria)
IGT <sup>40)</sup> (Healthy non-diabetic population)	2016	WGS (+metabolomics)	Not including T2DM patients with impaired insulin secretion	Europe 'Meta Hit'	Prevotella copri ↑, Bacteroides vulgatus ↑ (identified as the main species driving the association between biosynthesis of BCAAs and insulin resistance)
Dyslipidemia <sup>41)</sup> (Healthy population in LifeLines-DEEP Cohort)	2015	16S r-RNA sequencing	Lipid levels and BMI are confounding factors	USA	34 taxonomies associated with BMI, TG and HDL. Pasteurellaceae ↓, Coprococcus ↓, Collinsella Stercoris ↑ (associated with triglycerides)
Cardiovascular disease risk <sup>42)</sup> (CVD risk high versus low in Bogalusa Heart Study Cohort)	2016	16S r-RNA sequencing	Small sample size CVD risk profile includes many diseases	USA	Alloprevotella ↓, Catenibacterium ↓ Prevotella ↑, Tyzzerella ↑
Stroke / TIA <sup>43)</sup> (Healthy control and symptomatic patients with stenotic atherosclerotic plaques in the carotid artery)	2012	WGS	Small sample size Medication Setting of controls	Europe	Roseburia ↓, Eubacterium ↓, Bacteroides species ↓, Collinsella ↑ Genes involved in phytoene dehydrogenase ↓ Genes involved in peptidoglycan synthesis ↑ Enterotype III ↑
Stroke / TIA <sup>44)</sup> (Healthy control, asymptomatic atherosclerotic patients versus stroke/TIA patients)	2015	16S r-RNA sequencing	Not age/BMI- matched Medication	China	Bacteroides ↓, Prevotella ↓, Faecalibacterium ↓ Opportunistic pathogens (Proteobacteria, Enterobacter, Megaspheara, Oscillibacter, and Desulfovibrio) ↑ Diversity (Chao index e.t.c.) ↑, TMAO level in the blood ↓
Coronary artery disease <sup>45,46)</sup> (Healthy control, Control with metabolic diseases versus CAD patients)	2016	T-RFLP	Method (T-RFLP) Medication Small sample size	Japan	Bacteroidetes (Bacteroides + Prevotella) ↓ Lactobacillales ↑ Enterotype III ↑

# MB e Malattie Cardiovascolari

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 25, 2013

VOL. 368 NO. 17

## Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk

W.H. Wilson Tang, M.D., Zeneng Wang, Ph.D., Bruce S. Levison, Ph.D., Robert A. Koeth, B.S., Earl B. Britt, M.D.,  
Xiaoming Fu, M.S., Yuping Wu, Ph.D., and Stanley L. Hazen, M.D., Ph.D.

### CONCLUSIONS

The production of TMAO from dietary phosphatidylcholine is dependent on metabolism by the intestinal microbiota. Increased TMAO levels are associated with an increased risk of incident major adverse cardiovascular events. (Funded by the National Institutes of Health and others.)



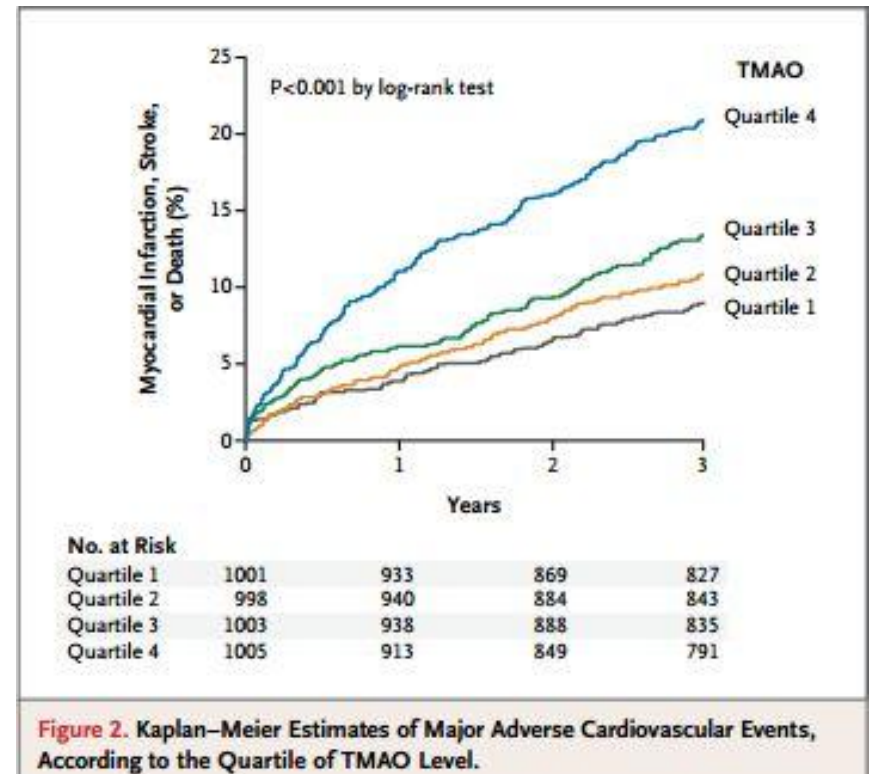
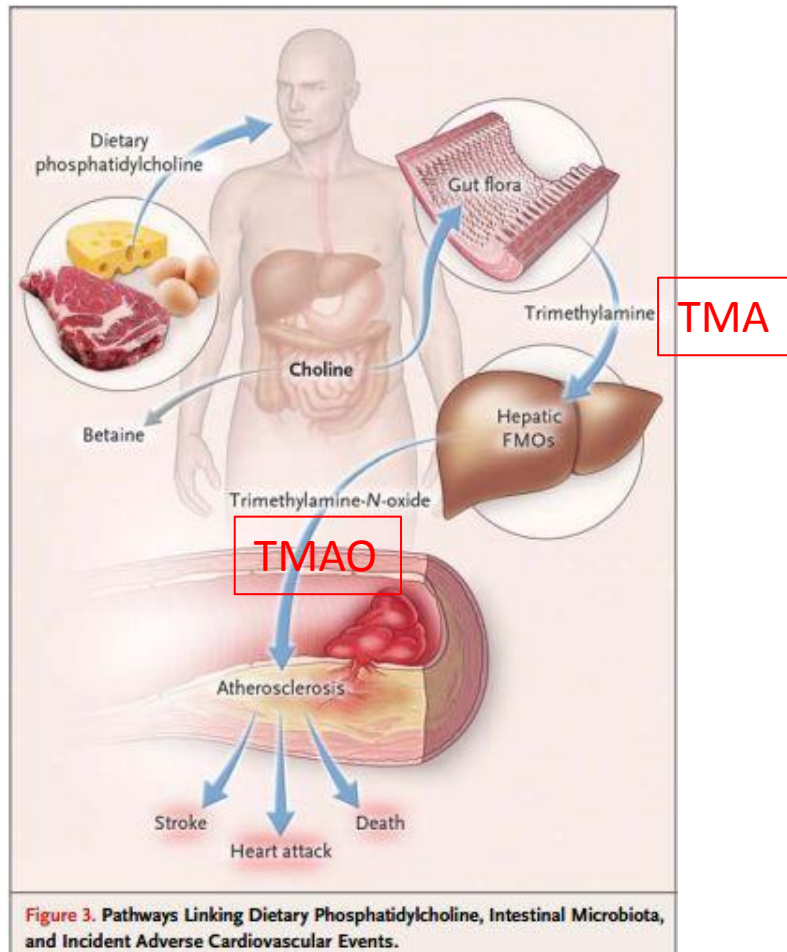
# MB e Malattie Cardiovascolari

## TMAO – Trimetil Amina Ossidata

Predittore indipendente da altri fattori di rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

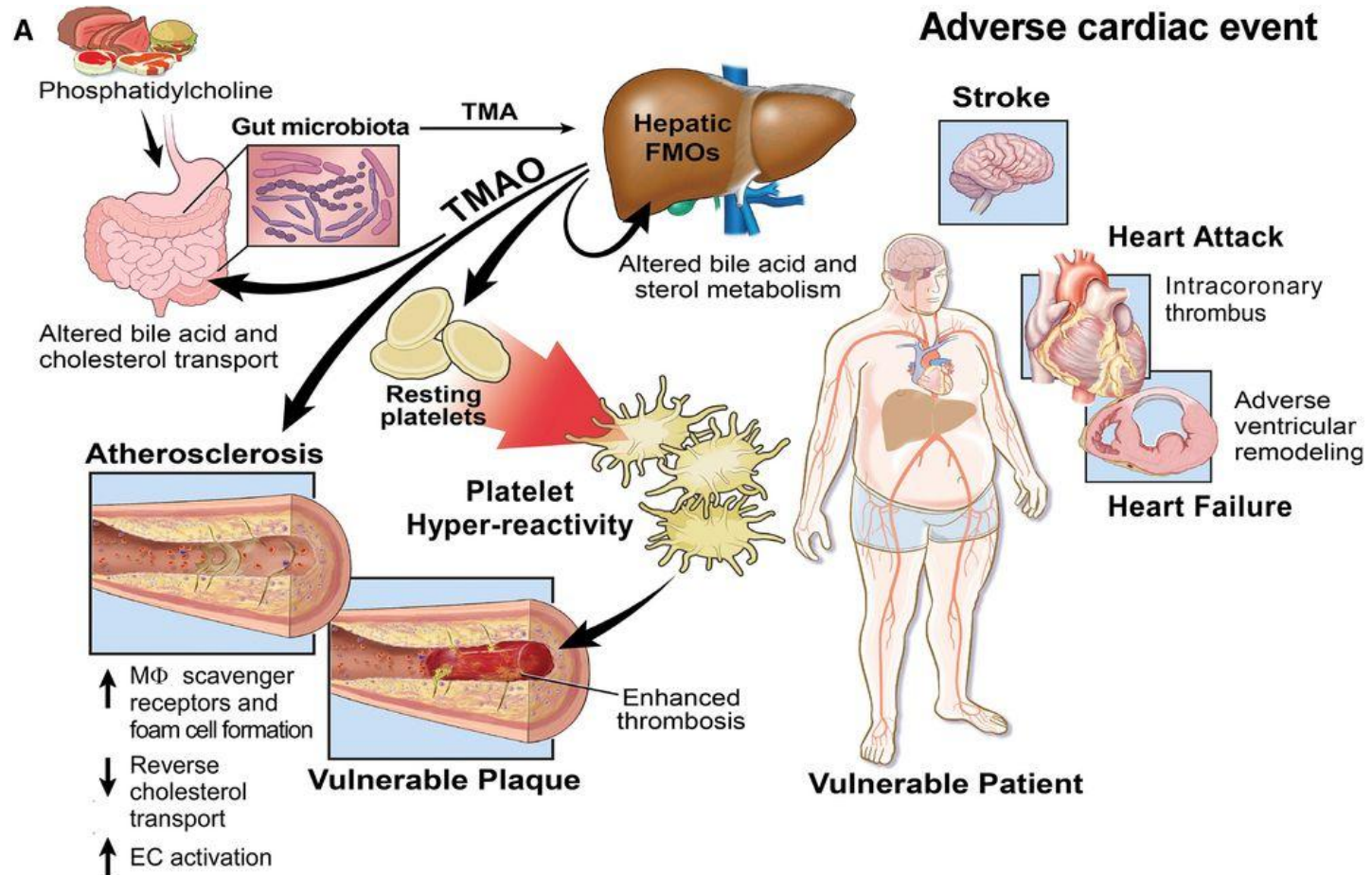
Deriva dall'apporto alimentare di creatina (proteine animali).

# MB e Malattie Cardiovascolari



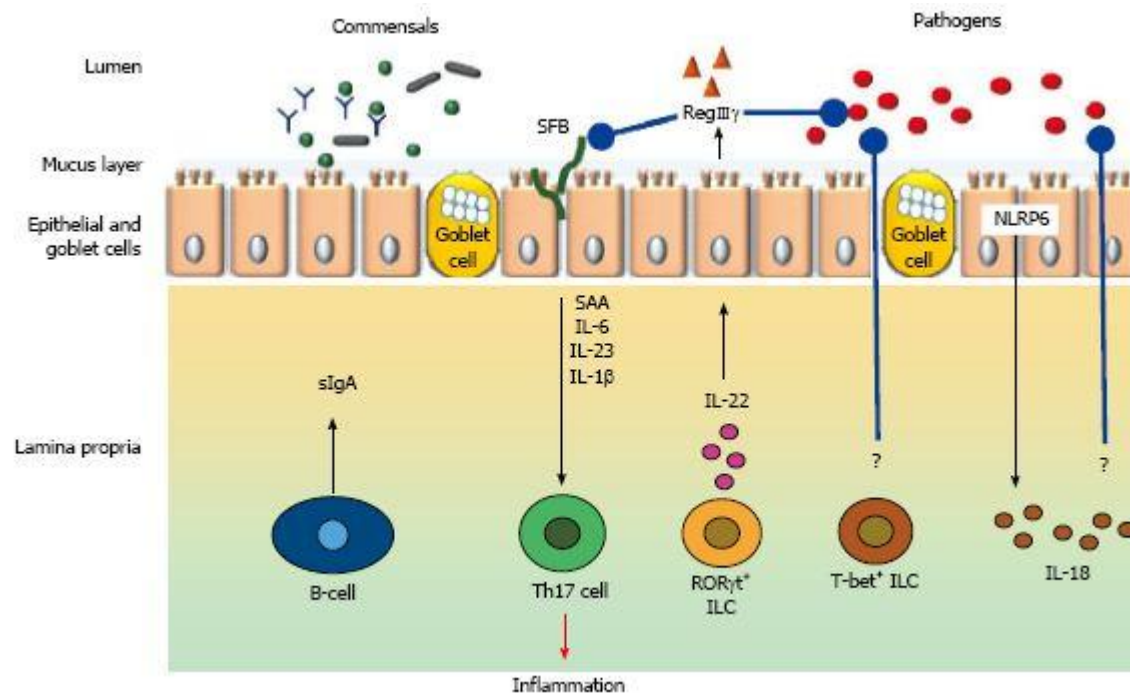
TangWH et al N Engl J Med. 2013;368:1575

# MB e Malattie Cardiovascolari



# MB e Malattie Immuno Mediate

- Strettissimo interplay tra MB e immunità.
- Alterazione del MB si riflette in una alterazione della risposta immune.

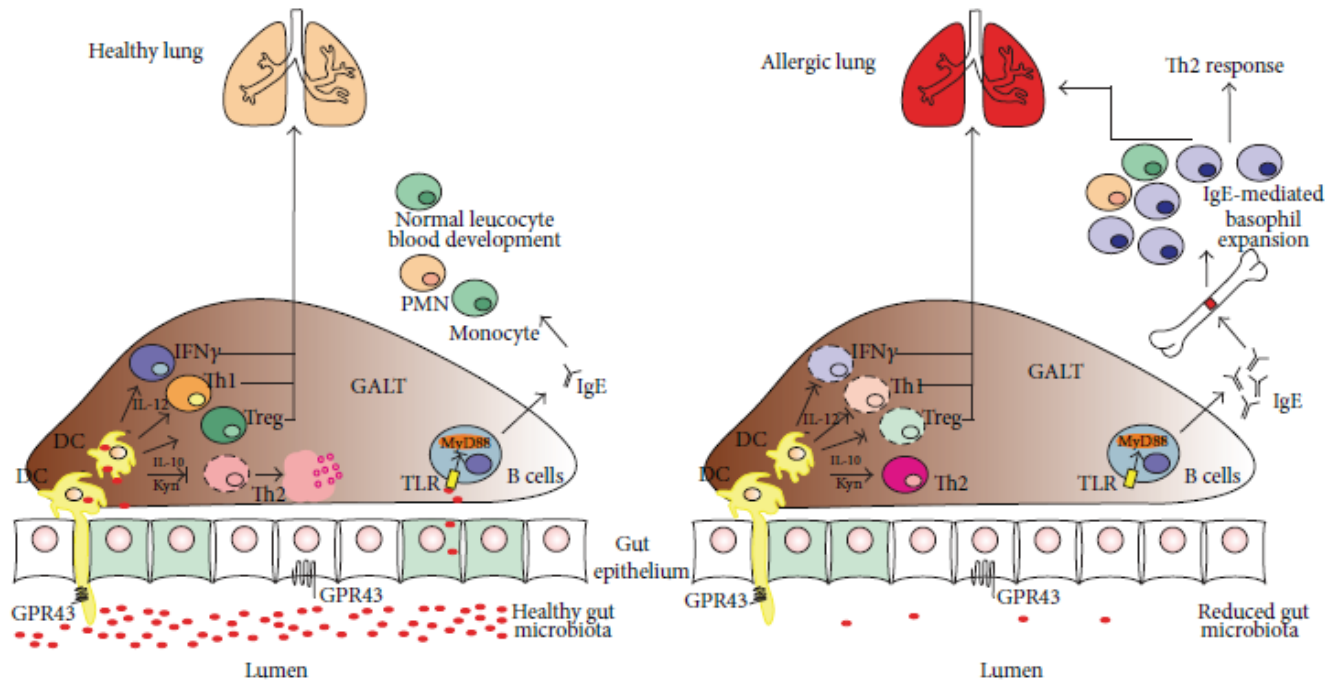


# MB e Malattie Immuno Mediate

- Malattie reumatiche
  - Artrite reumatoide
  - Spondiloartrite
  - Lupus eritematoso sistemico (LES)
  - Artrite psoriasica
- Malattie allergiche
- Altre malattie autoimmuni
  - Psoriasi
  - Sclerosi multipla
  - IBD
  
- Enterococcus gallinarum nuovo possibile target

Vieira et al., Science 2018

# MB e Asma bronchiale



- Bambini asmatici hanno un MB con maggior prevalenza di *Clostridium difficile* e ridotta di *Bifidobacterium*
- Somministrazione di *L. Rhamnosus GG* e *L. fermentum* a madri in gestazione e nel primo periodo post natale è efficace nel prevenire malattie atopiche precoci nei neonati e bambini (CT).



# MB e Malattie Neurologiche

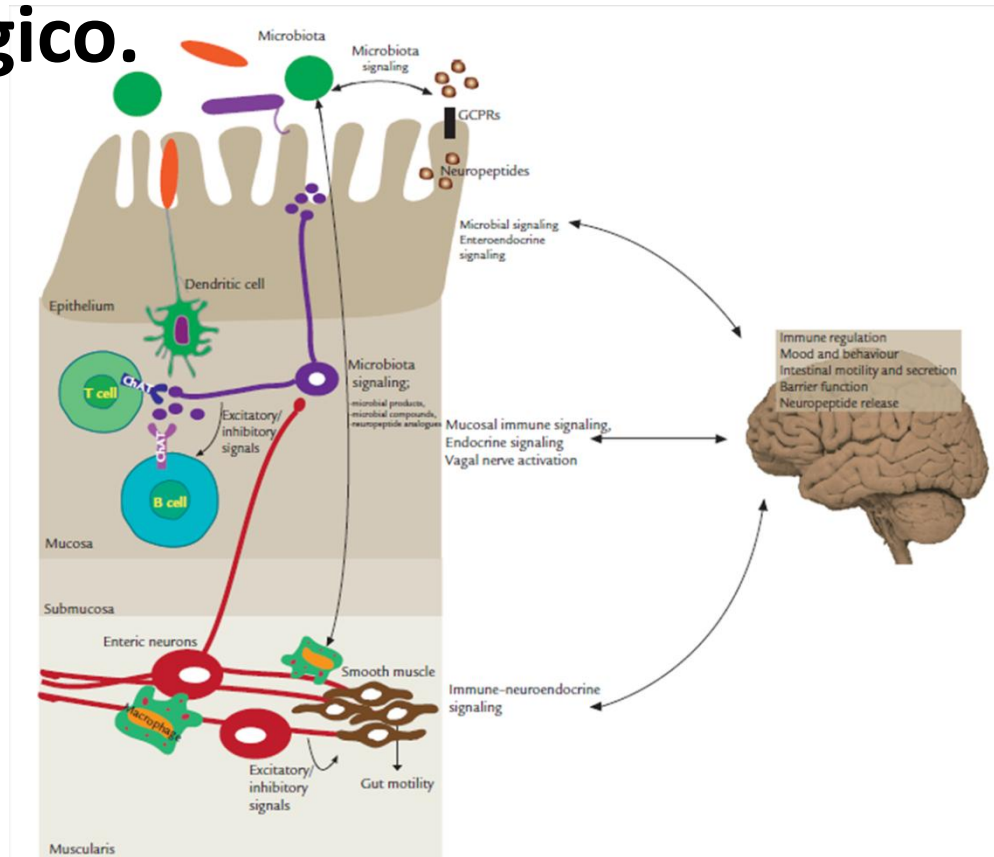
MB è elemento centrale del sistema neuro-endocrino-immunologico.

Clinical Therapeutics/Volume 37, Number 5, 2015

## Review Article

### Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication

Sahar El Aidy, PhD<sup>1,2</sup>; Timothy G. Dinan, PhD<sup>1,3</sup>; and John F. Cryan, PhD<sup>1,4</sup>



# MB e Malattie Neurologiche

## Alzheimer's disease and gut microbiota

Xu Hu, Tao Wang & Feng Jin\*

*Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*

Received June 24, 2016; accepted July 10, 2016; published online August 25, 2016

---

Alzheimer's disease (AD) is a most common neurodegenerative disorder, which associates with impaired cognition. Gut microbiota can modulate host brain function and behavior via microbiota-gut-brain axis, including cognitive behavior. Germ-free animals, antibiotics, probiotics intervention and diet can induce alterations of gut microbiota and gut physiology and also host cognitive behavior, increasing or decreasing risks of AD. The increased permeability of intestine and blood-brain barrier induced by gut microbiota disturbance will increase the incidence of neurodegeneration disorders. Gut microbial metabolites and their effects on host neurochemical changes may increase or decrease the risk of AD. Pathogenic microbes infection will also increase the risk of AD, and meanwhile, the onset of AD support the "hygiene hypothesis". All the results suggest that AD may begin in the gut, and is closely related to the imbalance of gut microbiota. Modulation of gut microbiota through personalized diet or beneficial microbiota intervention will probably become a new treatment for AD.



# MB e Malattie Neurologiche



World Journal of  
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>  
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>  
DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609

World J Gastroenterol 2015 October 7; 21(37): 10609-10620  
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

## Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease

Agata Mulak, Bruno Bonaz

neuroendocrine, and direct neural mechanisms. Dysregulation of the brain-gut-microbiota axis in PD may be associated with gastrointestinal manifestations frequently preceding motor symptoms, as well as with the pathogenesis of PD itself, supporting the hypothesis that the pathological process is spread from the gut to the brain. Excessive stimulation of the innate immune system resulting from gut dysbiosis and/or small intestinal bacterial overgrowth and increased intestinal permeability may induce systemic inflammation, while activation of enteric neurons and enteric glial cells may contribute to the initiation of alpha-synuclein misfolding. Additionally, the adaptive immune system may be disturbed by bacterial proteins cross-reacting with human antigens. A better understanding of the brain-gut-

# Dalla teoria alla pratica

L'enorme complessità del MBI e delle sue interazioni con l'organismo umano, tuttavia, rende necessario sempre più individuare figure professionali adeguatamente formate per gestire la fase terapeutica.



**Una 'microbiome clinic' in ogni ospedale per gestire al meglio i pazienti**

14 febbraio 2018

# Dalla teoria alla pratica

Grazie ai progressi della ricerca scientifica e della conoscenza sul MBI, oggi è possibile analizzare nel dettaglio la struttura del MBI del singolo paziente, per poi costruire un intervento terapeutico a 360°, fatto di:

- Alimentazione
- Consigli di stile di vita
- Prescrizione di probiotici, prebiotici mirati
- Eventuale prescrizione di farmaci
- Eventuali accertamenti ulteriori consigliati

# Dalla teoria alla pratica



# Dalla teoria alla pratica

Primus Forlì Medical Center

Day Surgery con Poliambulatorio Privato



Start Up Innovativa  
Alma Mater Studiorum  
Università' di Bologna



# Microbiopassport

- analisi quali-quantitativa del microbiota
- efficienza metabolica del microbiota (SCFAs, ecc...)
- eventuali patobionti
- valutazione di efficacia del MB rispetto a
  - Immunomodulazione
  - Leaky-Gut Syndrome
  - Funzione di barriera
  - Attività anti-infiammatoria
  - Stato pro-obesogenico
  - Grado di inflamming
  - Rischio di malattie cardiovascolari



# Microbiopassport

Strumento unico e indispensabile per dare una risposta attendibile e personalizzata sullo stato del MB intestinale in qualsiasi epoca di vita della persona, elemento indispensabile per la correzione di situazioni che, nel lungo periodo, potrebbero dare luogo a malattie sistemiche.



# A chi è consigliato

**A tutti almeno una volta nella vita**

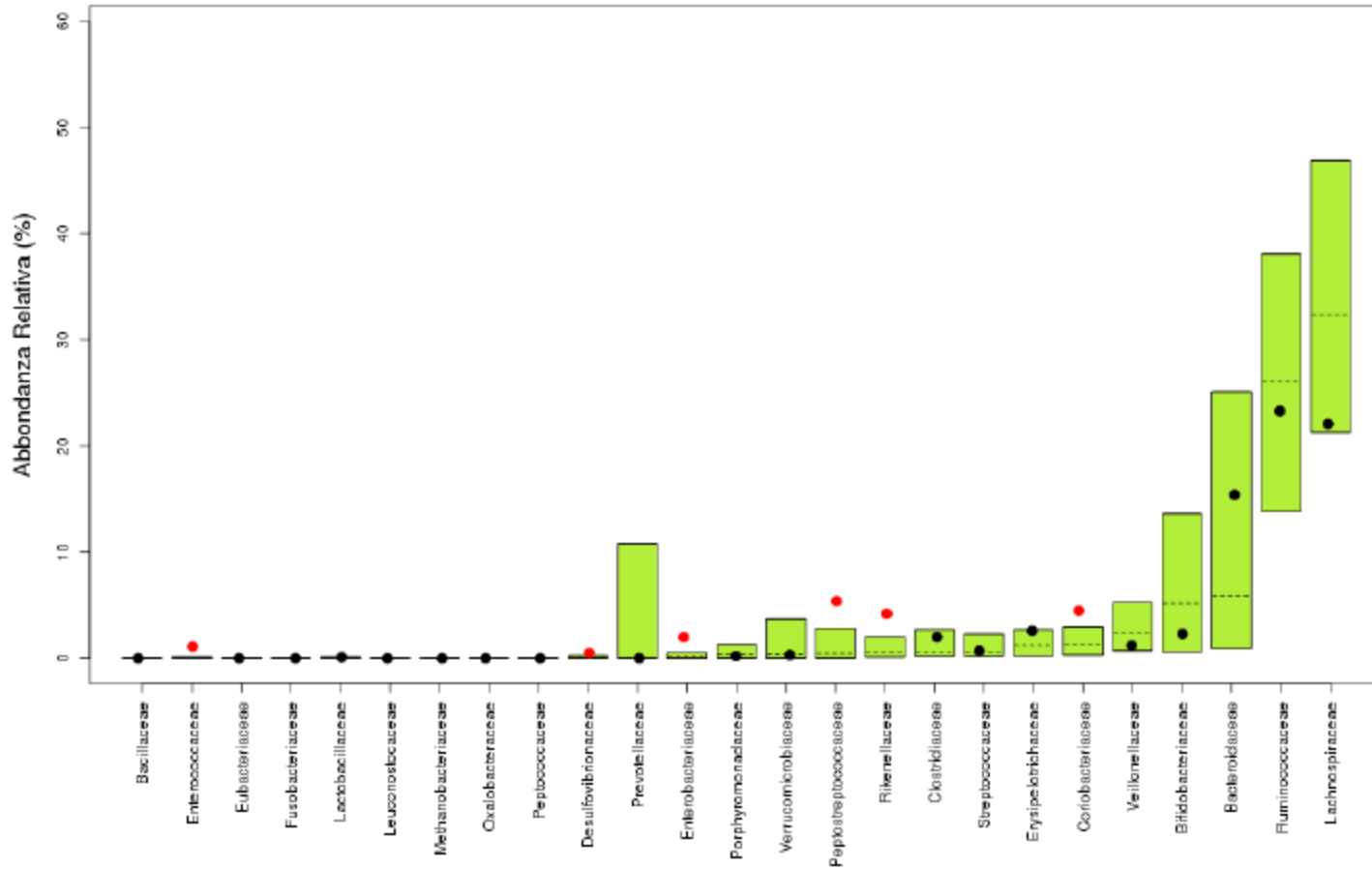
In particolare:

- Gravidanza
- Atleti
- Menopausa
- Disturbi intestinali
- Patologie di ogni tipo





# Dalla teoria alla pratica



# Dalla teoria alla pratica

- **Indice Alfa90 di Diversità:**

*Esprime il grado di biodiversità dell'ecosistema microbico intestinale*

Valore Campione

**19**

Valori Riferimento

**10 - 17**

- **Indice di Disbiosi Microbica:**

*Esprime il grado di disbiosi dell'ecosistema microbico intestinale*

Valore Campione

**1.508**

Valori Riferimento

**0.070 - 0.326**

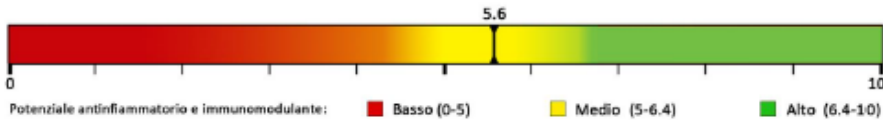
	Intervallo di Confidenza				
	-2	-1	0	+1	+2
Produzione Acetato			●		
Produzione Butirrato	●				
Produzione Propionato			●		
Produzione Lattato	●				
Produzione H <sub>2</sub> S					●
Produzione LPS					●
Attività Mucolitica			●		
Attività Proteolitica		●			

- *Bacteroides fragilis:* Non Rilevato
- *Clostridium perfringens:* Non Rilevato
- *Klebsiella:* **Rilevato**
- *Salmonella:* Non Rilevato
- *Enterococcus faecalis:* Non Rilevato

# Dalla teoria alla pratica

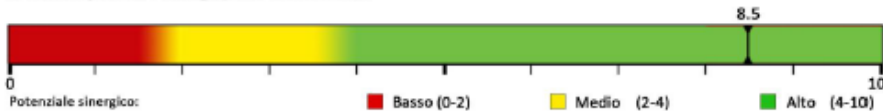
## Immunomodulazione

Il valore indica la potenzialità del microbiota di favorire il corretto funzionamento del sistema immunitario prevenendo l'insorgere di stati infiammatori causati da una scorretta attività del sistema immunitario stesso ed è calcolato sulla base dell'abbondanza relativa di gruppi batterici immunomodulanti.



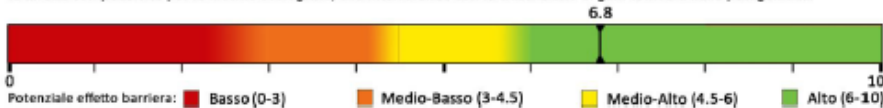
## Gut-Brain Axis (funzionalità emotive e cognitive)

Il valore indica la potenzialità del microbiota di modulare positivamente diversi aspetti delle funzionalità emotive e cognitive. L'indice è calcolato sulla base dell'abbondanza di alcuni microorganismi dell'ecosistema in grado di favorire una riduzione o un aumento di stress, di stati di ansia o depressione, agendo sul nervo vago e/o modulando la biosintesi di serotonina sia a livello intestinale che nel cervello, regolando l'integrità della barriera ematoencefalica e il funzionamento delle cellule immuni associate al sistema nervoso centrale (astrociti e microglia) e dei recettori GABA.



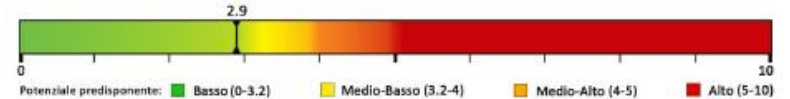
## Effetto Barriera

Il valore indica la potenzialità del microbiota di costituire una efficiente linea di difesa nei confronti dell'invasione dell'ecosistema da parte di batteri – potenzialmente patogeni – provenienti dall'ambiente. L'indice è calcolato sulla base del grado di diversità, che influenza la possibilità che si creino nicchie ecologiche "scoperte" e pertanto più facili da aggredire, e dell'abbondanza di alcuni microorganismi in grado di inibire la colonizzazione e/o l'attività di enteropatogeni, sia attraverso la biosintesi di batteriocine e acetato e/o la diretta competizione per le nicchie ecologiche, che interferendo con la trascrizione di geni coinvolti nella patogenicità.



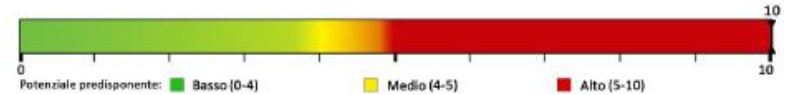
## Malattie Infiammatorie Intestinali

Il valore indica la potenzialità del microbiota di favorire l'instaurarsi o consolidarsi di malattie infiammatorie intestinali come colite ulcerosa, morbo di Crohn, diverticolite ed è calcolato sulla base dell'abbondanza relativa di quei gruppi batterici coinvolti in questo processo.



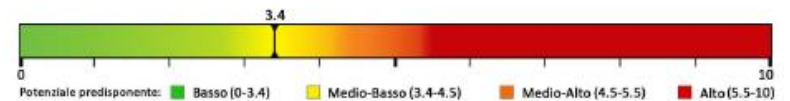
## Permeabilità Intestinale ("Leaky Gut")

Il valore indica la potenzialità del microbiota di favorire la permeabilità intestinale calcolato sulla base dell'abbondanza relativa di gruppi batterici in grado di avere effetti negativi o positivi sull'integrità della mucosa intestinale. Un'eccessiva permeabilità intestinale può facilitare il passaggio di tossine dal lume intestinale ai tessuti circostanti, favorendo l'insorgenza di condizioni infiammatorie.



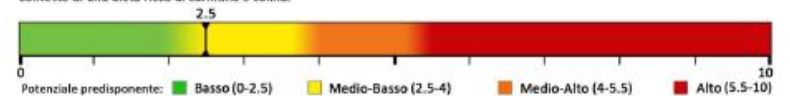
## Obesità, Diabete di Tipo 2 e Sindrome Metabolica

Il valore indica la potenzialità del microbiota di favorire l'instaurarsi o il consolidarsi di disordini metabolici calcolato sulla base dell'abbondanza relativa di gruppi batterici obesogenici e anti-obesogenici, o in grado di avere un impatto sull'equilibrio del metabolismo energetico dell'ospite.



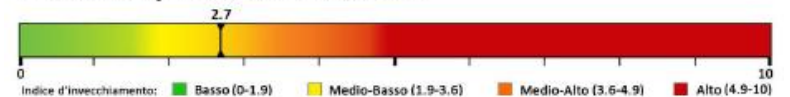
## Accumulo di Colesterolo e Patologie Cardiovascolari

Il valore indica la potenzialità del microbiota di agire – nel contesto della dieta e dello stile di vita individuale – come fattore favorente l'accumulo di colesterolo, contribuendo a determinare il rischio di malattie cardiovascolari. L'indice è calcolato tenendo conto anche del potenziale di biosintesi di trimetilammina (TMA) che, in un processo co-metabolico microbiota-ospite, viene trasformato nel fegato in trimetilammina-N-ossido (TMAO), molecola recentemente proposta come fattore di rischio cardiovascolare nel contesto di una dieta ricca di carnitina e colina.



## Invecchiamento

Il valore indica la potenzialità del microbiota di agire come fattore predisponente nei confronti di disordini tipici dell'invecchiamento come l'immunosenescenza e l'inflammaging (stati infiammatori tipici dell'invecchiamento) contribuendo a compromettere le normali funzioni immunologiche e metaboliche dell'individuo adulto sano.



# Dopo l'intervento...

Luglio 2017

	Intervallo di Confidenza				
	-2	-1	0	+1	+2
Produzione Acetato			●		
Produzione Butirrato	●				
Produzione Propionato			●		
Produzione Lattato	●				
Produzione H <sub>2</sub> S					●
Produzione LPS					●
Attività Mucolitica			●		
Attività Proteolitica		●			

Febbraio 2018

	Intervallo di Confidenza				
	-2	-1	0	+1	+2
Produzione Acetato			●		
Produzione Butirrato			●		
Produzione Propionato			●		
Produzione Lattato			●		
Produzione H <sub>2</sub> S					●
Produzione LPS			●		
Attività Mucolitica			●		
Attività Proteolitica				●	

# Dopo l'intervento...

Parametro	07/2017	02/2018
Indice di diversità	19	16
Indice di disbiosi	1.508	0.195
Immunomodulazione	5.6	10
Gut-brain Axis	8.5	8.4
Effetto barriera	6.8	8.8
Rischio di Mal. Infiamm. Intestinali	2.9	2.8
Permeabilità intestinale (Leaky-Gut Synd.)	10	4.5
Rischio Mal. Metaboliche	3.4	0
Rischio di Mal. Cardiovascolari	2.5	1.2
Invecchiamento	2.7	1.3

# Nuove frontiere (?)

## Trapianto di microbiota fecale

- Ad oggi autorizzato in Europa solo per il trattamento dell'infezione resistente da *Clostridium difficile*
- Potenzialmente utile in numerosi quadri patologici
  - Obesità
  - Diabete
  - Malattie gastro-intestinali
  - Malattie neuro-degenerative

Guidelines



OPEN ACCESS

European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice

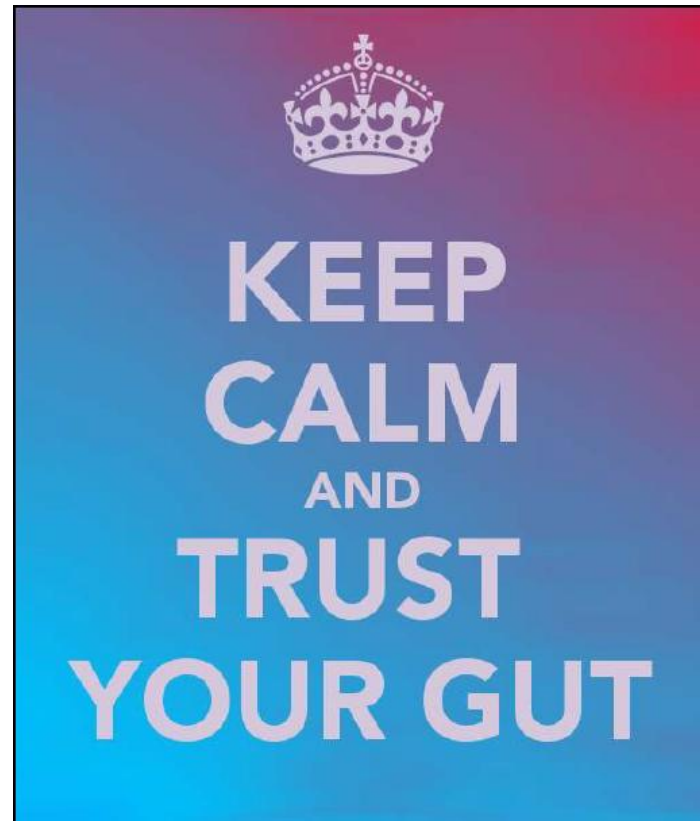
# Take home messages

- MB è elemento cruciale nel mantenimento della salute dell'organismo in ogni sua fase di vita
  - Un MB sano è molto ricco di biodiversità
  - La dieta è elemento fondamentale per preservare la salute dell'organismo attraverso del MB intestinale
- Se alterato, il MB diventa centrale nella genesi e nel mantenimento di innumerevoli quadri patologici, locali e sistemici

# Take home messages

- **Conoscere lo stato del proprio MBI è il primo passo per rimanere in salute e/o trattare numerosi quadri patologici**
- **Microbiopassport** oggi ci consente di valutare nello specifico il MB intestinale del singolo paziente
- Nelle mani di personale adeguatamente formato, è uno strumento potentissimo per impostare gli adeguati interventi correttivi:
  - Nutrizionali
  - Probiotici, Prebiotici
  - Comportamentali
  - Farmacologici
- La terapia mirata della disbiosi migliora o risolve i quadri patologici nei quali è implicato il MB alterato.





**Grazie per l'attenzione.**

Dr. Nicola Castaldini - [www.nicolacastaldini.it](http://www.nicolacastaldini.it)