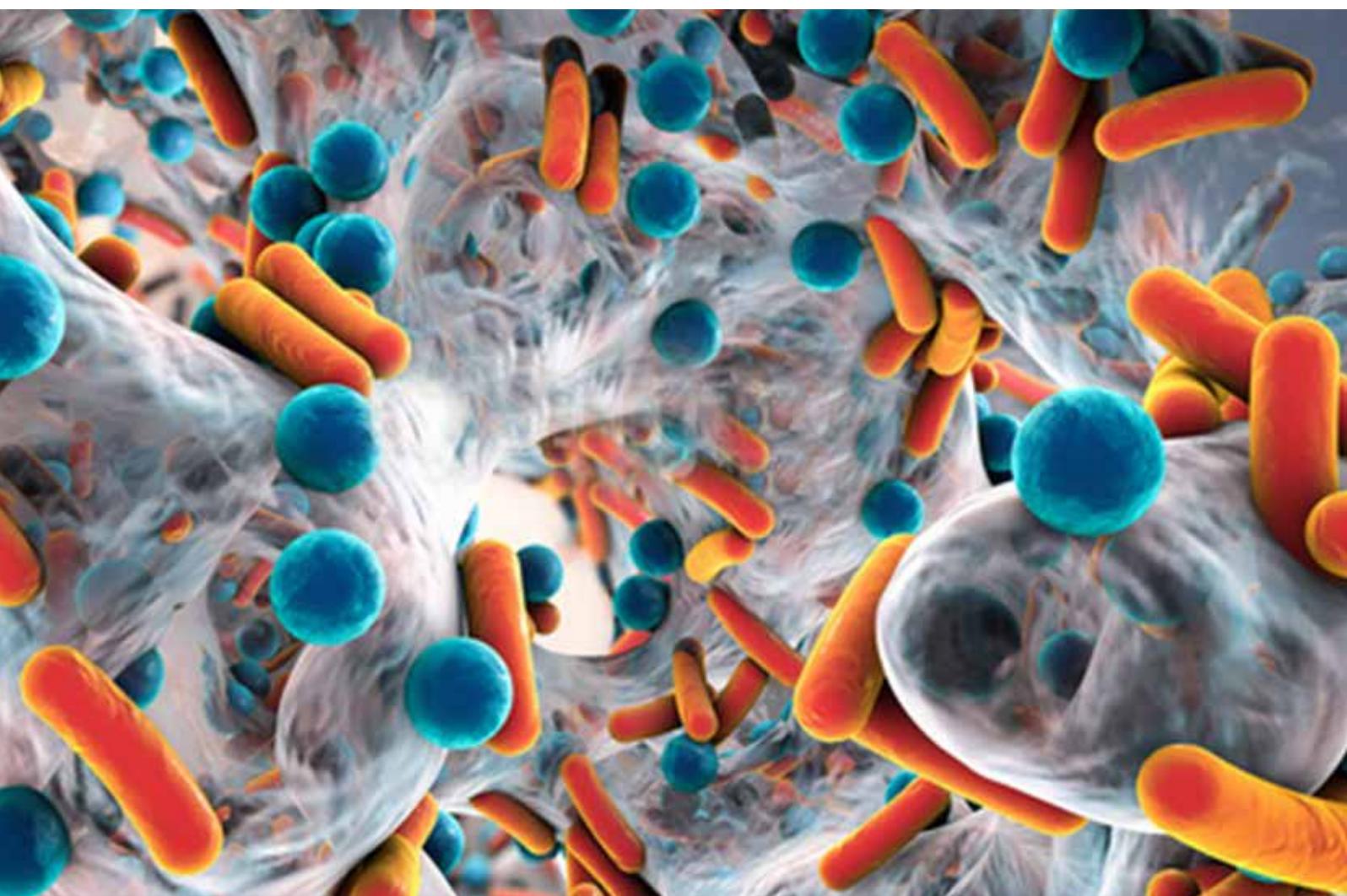


# IL MICROBIOMA INTESTINALE



Il profilo molecolare del microbiota intestinale umano grazie alla copro-diagnostica moderna

A detailed, high-magnification microscopic image of intestinal tissue, showing the complex, folded structure of the mucosal lining. The image is rendered in a light, almost white, monochromatic style, emphasizing the intricate patterns and textures of the cells and their junctions. The overall appearance is that of a dense, interconnected network of biological structures.

# IL MICROBIOMA INTESTINALE

---



Con **microbioma** umano si definisce il complesso di tutti i microrganismi che popolano il corpo umano. Nel linguaggio comune i batteri godono di cattiva reputazione – non di rado sono considerati solamente come agenti patogeni. In caso di puri agenti patogeni, tale fama è giustificata. Tuttavia l'essere umano vive anche in equilibrio simbiotico con i batteri – ne ha bisogno per rimanere sano.

L'apparato digerente, parti degli organi dell'apparato respiratorio e l'apparato urogenitale sono popolati dalle specie di batteri più disparate che proteggono da germi patogeni.

Organo principalmente interessato dalla colonizzazione batterica è l'**intestino crasso** umano. Qui è insediata una **comunità di microbi** che conta più di un migliaio di specie. Tale "microbioma intestinale", recentemente definito come organo metabolico, supera di ben 150 volte il numero di geni del genoma umano rappresentando così il più grande gruppo di batteri presente nel corpo umano (1).

I **batteri intestinali** influenzano una serie di interazioni complesse a livello metabolico e di immunoregolazione: mettendo a disposizione, tra le altre cose, fonti energetiche o rilasciando sostanze immunomodulanti, essi controllano processi essenziali del ricambio.

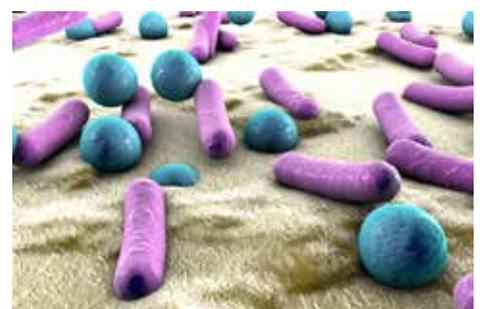
I **batteri intestinali** commensali non sono solamente in grado di rielaborare alimenti assunti e di scomporre sostanze indigeribili. Essi sintetizzano vitamine d'importanza vitale e antimicrobici, che arginano la crescita di batteri patogeni. Inoltre hanno effetto positivo sull'epitelio e sulla mucosa intestinali così come sul sistema immunitario (2).

Inoltre vengono loro attribuite altre funzioni importanti:

- Stimolo del **sistema immunitario**: irrobustimento del sistema immunitario della mucosa, repressione di agenti patogeni attraverso la produzione di  $\beta$ -defensine e sIgA
- **Apporto vitaminico**: sintesi delle vitamine B1, B2, B6, B12 e K nell'intestino
- Supporto della **digestione**: degradazione di carboidrati o fibre alimentari difficilmente digeribili
- Produzione di **acidi grassi a catena corta** come acido acetico (acetato) e acido butirrico (butirrato), che cogestiscono l'ambito intestinale
- Acidi grassi a catena corta rappresentano una **fonte di energia** per le cellule della mucosa intestinale
- Supporto della **peristalsi intestinale** attraverso gli acidi grassi a catena corta
- Lotta contro **infiammazioni**: in particolare il butirrato ha effetti antinfiammatorio e protettivi della mucosa
- **Disintossicazione** da allergeni

#### Diversi accumulamenti di batteri sulla superficie intestinale

Illustrazioni 3D



Un microbioma intestinale sano può variare completamente nella sua composizione. Esso viene influenzato dal primo popolamento dopo la nascita, da fattori genetici e, di grande rilevanza, dall'alimentazione. Come l'alimentazione influisca sui ceppi e sulle specie di batteri nella loro frequenza è mostrato dall'illustrazione 1. Principalmente le fibre alimentari portano alla proliferazione del gruppo dei batteri dei Firmicuti, tra cui si annoverano i ben noti *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, *Ruminococcus bromii* o diverse specie di *Roseburia*.

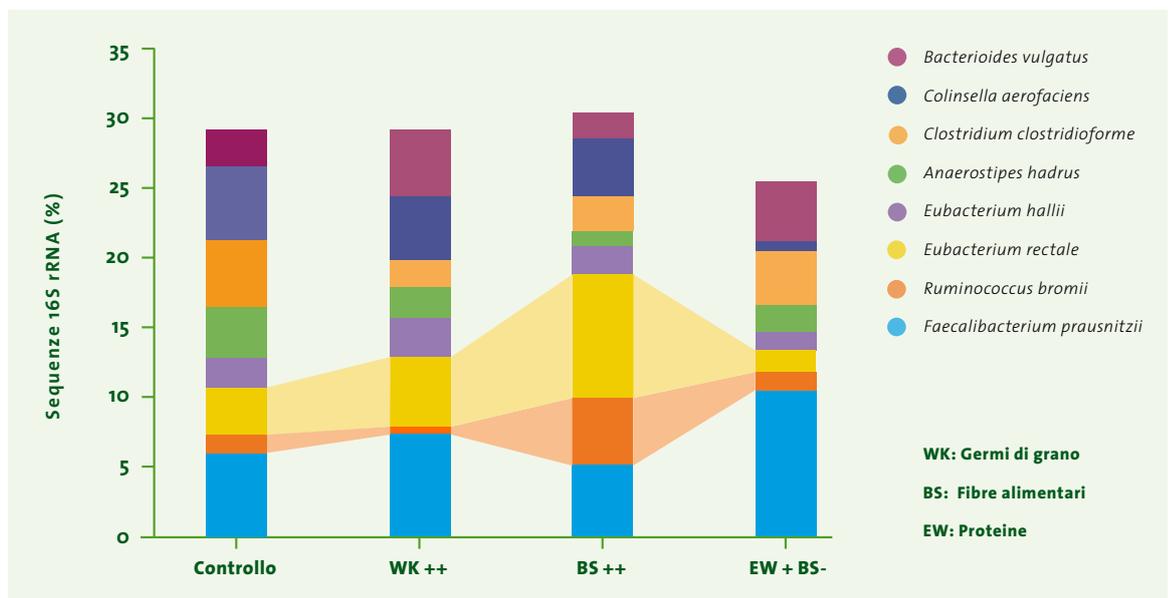


Illustrazione 1  
**Influsso dell'alimentazione sul microbiota intestinale**  
 Diagramma modificato secondo Flint et al.

La popolazione dell'intestino tenue differisce notevolmente da quella dell'intestino crasso: nell'intestino tenue è molto più limitata che nel crasso, dove la carica batterica può raggiungere dai  $10^{11}$  ai  $10^{12}$  batteri/g feci. Circa la metà della quantità di feci espulsa da un adulto sano è composta da materiale batterico (3).

Le funzioni del microbioma intestinale sono compiute in modo adeguato solo se sulla mucosa intestinale si insediano tipi di batteri adatti in organizzazione ottimale. Se all'interno di quest'equilibrio si verificano spostamenti, viene favorito il sorgere di infezioni endogene; possono così originarsi gravi malattie sistemiche. Fluttuazioni all'interno del microbiota intestinale possono pertanto avere un diretto legame con **sintomi clinici**.

## La comunità intestinale di microbi

### Commensali

I batteri indigeni nell'intestino crasso umano fermentano i carboidrati e le proteine assunti attraverso l'alimentazione in acidi grassi a catena corta (acido lattico, acido acetico, acido butirrico, ecc.) e in sostanze gassose (idrogeno, anidride carbonica). Il **butirrato**, il sale dell'acido butirrico, costituisce la fonte energetica maggiore per i colonociti; inoltre possiede un forte effetto antinfiammatorio. Soprattutto i Firmicuti, che producono il butirrato, sono considerati importanti fornitori degli acidi grassi a catena corta, in particolare il *Faecalibacterium prausnitzii*. Esso rappresenta ben il 5-15% dei batteri intestinali umani ed è quindi uno degli abitanti più frequenti dell'intestino. In qualità di produttore di butirrato estremamente potente riveste un ruolo centrale nell'apporto energetico delle cellule intestinali. Oltre alla produzione di butirrato, *F. prausnitzii* spicca per le sue caratteristiche antinfiammatorie attraverso la disattivazione del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B- così come la produzione di IL-8 (2,4).

Non di rado un aumento nelle feci delle proteine di fase acuta – come  $\alpha$ -1-antitripsina oppure calcproteina – indica irritazioni infiammatorie della mucosa intestinale. La **copro-diagnostica genetico-molecolare** di **biovis<sup>®</sup>** fornisce in questo caso un'attestazione su indicatori batterici. Spesso la mancanza di *F. prausnitzii* è correlata con l'intensità dell'infiammazione.

Nell'intestino crasso sano le cellule epiteliali sono coperte da uno strato protettivo di muco. Se questo strato di mucina è danneggiato o nel caso in cui non venga prodotta mucina a sufficienza, agenti patogeni, sostanze nocive o allergeni possono entrare in diretto contatto con la mucosa causando così infezioni. Il mantenimento di una barriera della mucosa intatta protegge quindi da infiammazioni – in questo contesto il batterio *Akkermansia muciniphila*, un rappresentante dei Verrucomicrobia, partecipa in modo determinante, poiché incentiva la produzione di muco attraverso le cellule caliciformi mucipare. La degradazione del muco favorisce la nuova produzione e mette contemporaneamente a disposizione un substrato in forma di oligosaccaridi e acidi grassi a catena corta per la produzione di butirrato. Questa importante correlazione può essere valutata grazie alla diagnostica del microbioma. Ogni analisi effettuata contribuisce all'accrescimento delle conoscenze in materia (2,5)

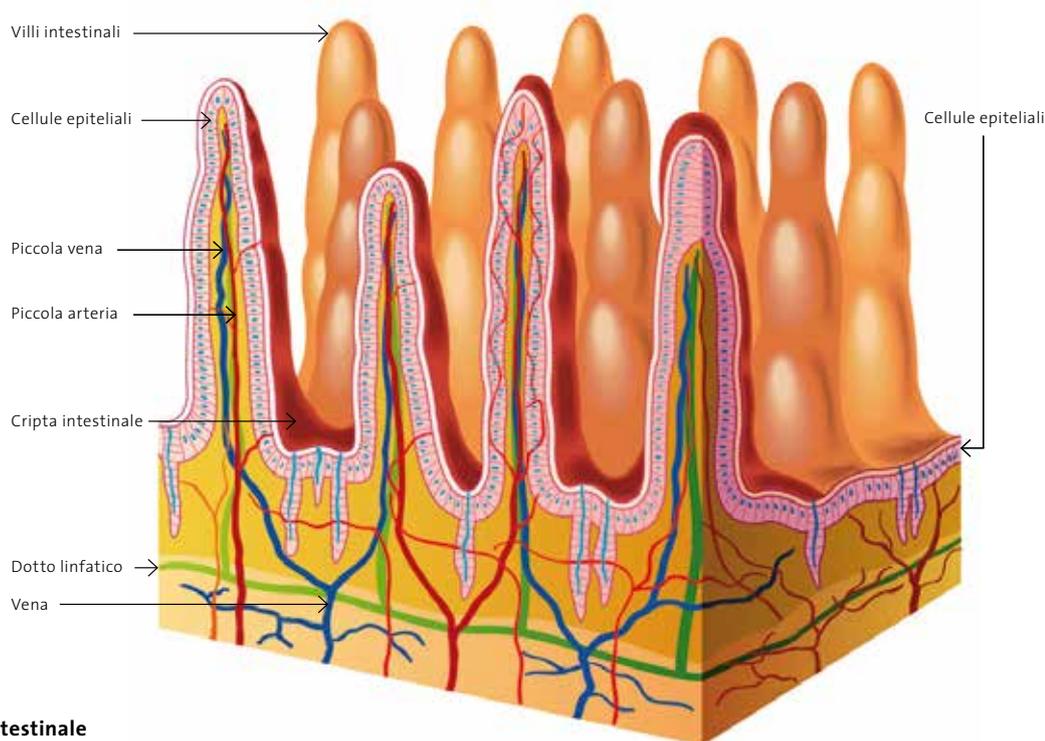


Illustrazione 2:  
**Struttura della mucosa intestinale**  
 Illustrazioni 3D

## Patogeni

Il metabolismo batterico non opera solo a favore dell'essere umano. Attraverso la produzione di **acido solfidrico (H<sub>2</sub>S)** anche batteri solfito-riduttori partecipano allo sviluppo di malattie intestinali. H<sub>2</sub>S è un metabolita che danneggia gli epitelii intestinali favorendo in tal modo la comparsa di atipie cellulari. Le specie *Bilophila wadsworthii*, *Desulfomonas pigra* e *Desulfovibrio piger* sono considerate produttrici particolarmente potenti di H<sub>2</sub>S.

Il genere dei Clostridi, anaerobi obbligati, comprende sia agenti patogeni che bacilli utili con effetto immunomodulante e che contribuiscono alla crescita di IL-10. Soprattutto i Clostridi di cluster I comprendono specie tossino-produttrici, spesso riscontrate in disturbi dello spettro dell'autismo e non di rado causa di malesseri intestinali e sovente anche extra intestinali associati all'autismo.

Inoltre si riscontrano di frequente nell'intestino potenziali **generi patogeni** come *Haemophilus* e *Fusobacterica* – entrambi collegati con le mucose della rinofaringe. Risultati recenti della ricerca di base dimostrano la partecipazione di agenti patogeni appartenenti ai generi di cui sopra in presenza di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), carcinomi del colon-retto e appendiciti. Nessi come questi e nozioni future vengono continuamente integrate con dispendio minimo nella copro-diagnostica genetico-molecolare (6,7).

## Analisi del microbioma intestinale

Batteri intestinali conosciuti come *E. coli*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* così come diverse specie di lattobacilli sono facilmente coltivabili e rappresentano una parte rilevante del microbiota intestinale. Tuttavia numerosi anaerobi – microrganismi che solamente in grado di crescere solo in ambienti privi di ossigeno – sono coltivabili solamente con estremo dispendio ovvero sono del tutto non coltivabili. Pertanto la maggior parte di questi batteri (p. es. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*) è riscontrata poco o addirittura per nulla in comuni analisi delle feci. Essi rappresentano però il gruppo più esteso del microbiota intestinale e possiedono caratteristiche metaboliche essenziali. Con i metodi diagnostici attuali è già possibile attestare un ampio spettro di risultati. Ciò nonostante non sono conseguibili importanti informazioni riguardanti la produzione di butirrato, mucina o H<sub>2</sub>S e i corrispondenti batteri responsabili. Poiché le caratteristiche e le funzioni individuali dei batteri sono codificate nei loro genomi, un'ampia analisi del microbioma intestinale è possibile solo attraverso ulteriori analisi genetiche – ciò che utilizza la nuova diagnostica di **biovis**<sup>®</sup>. La classica analisi delle feci viene completata da due moderni procedimenti propri della genetica molecolare ; ciò permette l'osservazione di molteplici batteri aerobi e anaerobi così come di gruppi rilevanti per il metabolismo.

Per poter identificare chiaramente i genomi dei batteri si utilizza **l'analisi del microbioma** – un metodo genetico-molecolare – che si basa sul sequenziamento del DNA isolato di batteri proveniente da prove cliniche. Durante il processo vengono registrati segnali che sono presenti esclusivamente nei batteri. Con il supporto delle sequenze individuali 16S rRNA è possibile determinare esattamente quali e quanti batteri sono presenti in una prova – la biodiversità batterica è così analizzata. Dal punto di vista scientifico, questa tecnica è chiamata “sequenziamento dell'rRNA 16S”. L'illustrazione 3 mostra una tipica procedura di prova.

## Analisi PCR del microbioma

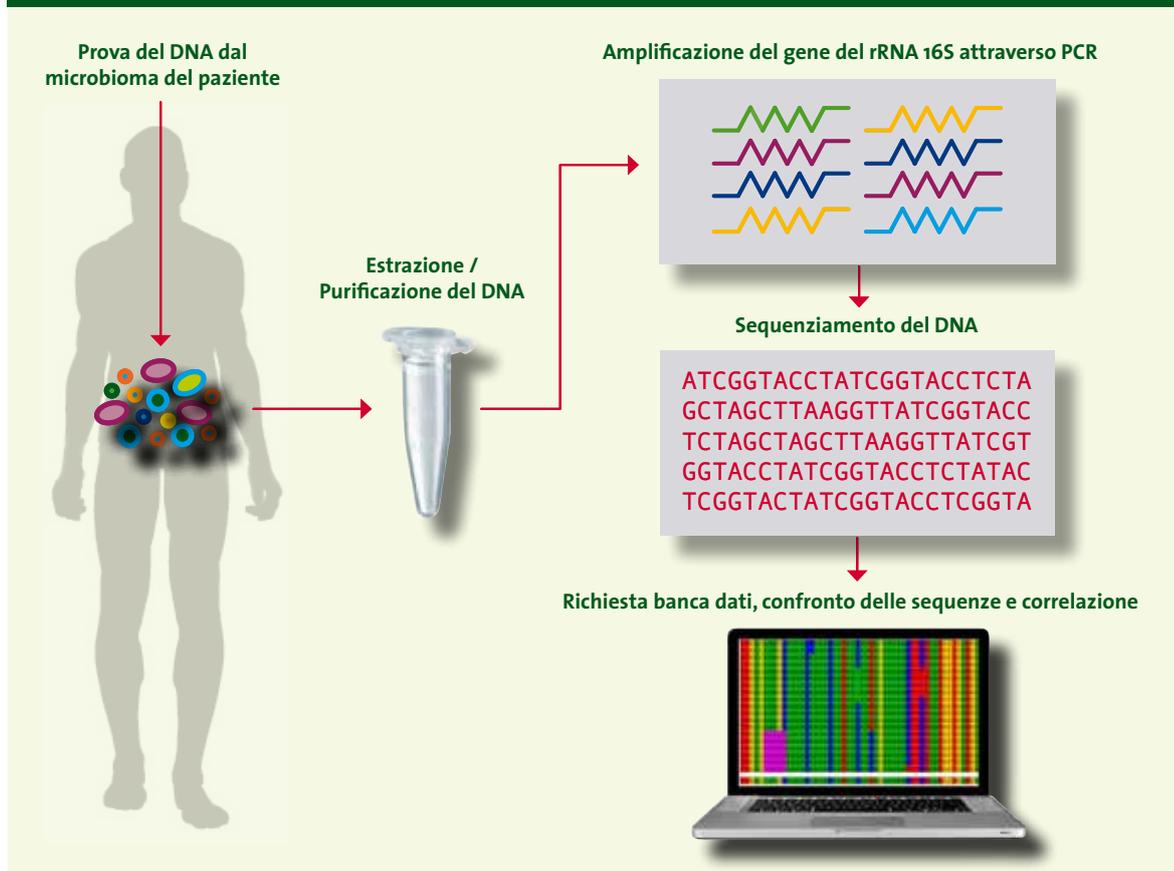


Illustrazione 3:

**Procedura di prova dell'analisi del microbioma.** Il DNA dei batteri viene isolato dal campione fecale del paziente e riprodotto mediante PCR. I frammenti dei geni, ora disponibili in gran numero di copie, vengono infine sequenziati. L'insieme dei risultati viene analizzato con programmi informatici speciali. Le sequenze dei geni sono comparate con genomi di riferimento per poter associare i batteri in modo corretto. Immagine liberamente adattata da Keller et al.

Con i dati dell'analisi del microbioma possono ora essere effettuate comparazioni di sequenze sulla composizione della flora intestinale di persone sane; inoltre la sezione di geni sequenziata può essere collegata ad una determinata specie di batteri (8). Ciò si verifica con l'aiuto di **genomi di riferimento**, consultabili attraverso le banche dati di "Human Microbiome Project" - un'iniziativa partita nel 2008 con lo scopo di identificare e catalogare i microbi umani a livello molecolare(9). L'analisi del microbioma contempla oltre 250 parametri. Tenendo in considerazione tutte le specie e tutti i generi comprovabili, è possibile definire la diversità batterica, cioè la **biodiversità**. Un'elevata diversità batterica offre, p. es., in caso ottimale protezione contro infezioni endogene, tuttavia è spesso limitata a causa di terapie antibiotiche o nell'ambito di diversi quadri clinici. In questo caso agenti patogeni opportunisti (come batteri, funghi e viri patogeni) possono moltiplicarsi facilmente (3,10).

## Classificazione secondo gli enterotipi

Durante l'analisi del microbioma intestinale viene determinato anche l'**enterotipo**, uno dei tre gruppi principali in cui si classificano i batteri intestinali umani. A seconda del genere prevalente nell'intestino crasso, è possibile classificare gli enterotipi nei generi *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus*; essi scindono i componenti alimentari in modo del tutto diverso, con conseguenze per l'assorbimento di vitamine e minerali. Gli enterotipi creano cluster batterici stabili e chiaramente distinguibili con tipiche caratteristiche metaboliche. L'enterotipo 1 è contraddistinto soprattutto da un'elevata carica batterica di *Bacteroides*, mentre l'enterotipo 2 da una forte popolazione di *Prevotella*. L'enterotipo 3 presenta infine una flora decisamente a prevalenza di *Ruminococcus* (10).

## Quantificazione dei batteri

Per completare i metodi di coltura tradizionali e per determinare singoli parametri si ricorre a un procedimento biologico-molecolare incentrato sulla qPCR (PCR quantitativa). Tale metodo rende possibile una quantificazione precisa di singoli batteri sulla base di sonde specifiche. Grazie ai dati risultanti è possibile chiarire in modo mirato diverse domande ed elaborare misure terapeutiche adeguate.

## Evaluazione del referto

Per l'analisi della composizione del microbioma sul piano dei phyla di batteri si prendono in considerazione *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* così come *Akkermansia muciniphila* e, più rari da individuare, i *Fusobacteria*. Già a questo massimo livello di tassonomia è possibile riconoscere tipiche strutture, p. es. un elevato rapporto *Firmicutes*/*Bacteroides* oppure i *Proteobacteria*, dominanti in diversi quadri clinici. Il referto è inoltre strutturato nel suo contenuto e rappresenta specie importanti e i loro generi attivi dal punto di vista metabolico – i più frequenti sono presentati nella seguente tabella.

Ceppi batterici	Specie batteriche	Frequenza
<b>Bacteroidetes</b> metabolizzazione di fibre solubili Carboidrati	<i>Bacteroides vulgatus</i>	++++
	<i>Alistipes sp.</i>	++
	<i>Parabacteroides sp.</i>	+
	<i>Prevotella sp.</i>	++
<b>Firmicutes</b> metabolizzazione di fibre non solubili	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> **	++ a ++++
	<i>Eubacterium rectale</i> **	+++ +++
	<i>Eubacterium hallii</i> **	+ a +++
	<i>Romnococcus bromii</i>	da+ a ++
	<i>Clostridium clostridioforme</i>	+++
	<i>Anaerostipes hadrus</i>	++
	<i>Lachnospiraceae sp.</i>	++
<i>Roseburia sp.</i> **	da + a +++	
<b>Actinobacteria</b>	<i>Bifidobacterium sp.</i>	da ++ a +++
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	da + a +++
<b>Proteobacteria</b>	<i>Escherischia coli</i>	+
<b>Verrucomicrobia</b>	<i>Akkermansia muciniphila</i> ***	+

Tabella 1: I batteri più importanti del microbioma intestinale

\*\* = produttori di acido butirrico / \*\*\* = produttori di mucina

## Correlazioni tra disbiosi e sintomatologia clinica

Attualmente il microbioma intestinale è oggetto di estese ricerche – con risultati altamente interessanti: l'organizzazione della flora batterica che popola l'intestino umano aiuta a riconoscere correlazioni significative con lo stato di salute. Pertanto è anche possibile sottoporre a terapia i pazienti inducendo modifiche all'interno del microbioma intestinale grazie a fattori nutritivi o prebiotici. Si ottiene così un rapporto bilanciato dei ceppi e delle specie tra di loro.

È anche possibile eliminare in modo mirato deficit di importanti specie batteriche. Di seguito è riportata una selezione delle **menomazioni alla salute** che sono da ricondurre a **variazioni della microflora intestinale**:

## 1 Adiposità

In pazienti adiposi e sovrappeso si riscontrano spesso nel microbioma intestinale rapporti sbilanciati tra ceppi di Firmicuti e di Bacteroidi. In soggetti sani il **rapporto Firmicutes/Bacteroidetes** si attesta tra 1:1 e 3:1, mentre persone sovrappeso denotano nel 35% dei casi un rapporto sbilanciato, decisamente a favore dei *Firmicuti*, da 3:1 fino a 25:1 (in casi estremi addirittura fino a 200:1). La dominanza dei *Firmicuti* rende possibile la metabolizzazione di fibre alimentari e il ricavo di energia. Il sovrappeso è pertanto anche il risultato a lungo periodo di un “approvvigionamento supplementare” dovuto a una flora di *Firmicuti* in eccesso (19).

L'adiposità è caratterizzata spesso anche da una carica batterica molto ridotta di *Faecalibacterium prausnitzii*, uno dei tre batteri più rappresentati nell'intestino che appartiene al ceppo dei *Firmicuti*. *F.prausnitzii* produce **butirrato**, grazie a cui la mucosa intestinale viene alimentata e al contempo protetta da infiammazioni. Il sale dell'acido butirrico infatti inibisce l'attivazione del fattore di trascrizione NFKB e blocca il rilascio della chemochina interleuchina-8. In pazienti adiposi, p. es., livelli del tutto elevati di hsCRP e interleuchina-6 indicano un processo infiammatorio che è quasi sempre accompagnato da una bassa carica batterica di *F.prausnitzii*. Riuscendo ad accrescere la quantità di *F.prausnitzii* in questi pazienti, la mucosa intestinale viene protetta e reazioni infiammatorie locali si riducono (4).



**Adipociti** Illustrazione 3D

In pazienti adiposi anche *Akkermansia muciniphila* si presenta in carica batterica spesso molto limitata. Il batterio è in grado di metabolizzare **muco**, che ricopre come uno strato le cellule epiteliali dell'intestino. Qui tuttavia non diminuisce lo spessore dello strato di mucina, bensì le cellule caliciformi mucipare vengono indotte a produrre più muco offrendo alla mucosa una barriera di protezione e difendendola così da irritazioni chimiche, meccaniche o infiammatorie. Mentre un'alimentazione ricca di grassi porta ad una riduzione sensibile di *Akkermansia*, l'apporto di oligosaccaridi (p. es. in forma di prebiotici) causa un aumento della carica batterica sovente di rilievo. In sperimentazioni su animali tale fenomeno ha causato riduzioni di peso, aumento dello strato di mucina, stabilizzazione della barriera della mucosa e influsso positivo sulla glicemia a digiuno e sull'insulinoresistenza. I dati finora disponibili indicano che anche nell'essere umano si raggiunge un simile effetto positivo attraverso l'influsso di *A. muciniphila* (11).

## 2. Sindrome metabolica

Anche in pazienti affetti da sindrome metabolica si rilevano spesso modifiche nel microbioma intestinale; in tali casi si tratta principalmente di una bassa carica batterica di *Akkermansia muciniphila*. Riuscendo ad aumentare la carica batterica di *A. muciniphila*, si ottiene un influsso positivo sulla glicemia a digiuno e sull'insulinoresistenza (12).

## 3. Infiammazioni intestinali



**Morbo di Crohn** Illustrazione 3D

In caso di ricorrenti disturbi intestinali non chiari e di lunga durata, la **sindrome dell'intestino irritabile** è sovente una diagnosi per esclusione. Già da tempo è attestato che una terapia a base di probiotici è in grado di alleviare la maggior parte dei sintomi. Studi recenti mostrano che la carica batterica di *F. prausnitzii* presente in pazienti con intestino irritabile è ridotta del 30%. Ancora minore è in pazienti affetti dal morbo di Crohn. Poiché *F. prausnitzii* è il maggiore produttore di butirrato, una carica batterica ridotta esercita un doppio effetto negativo: l'effetto inibitore di *F. prausnitzii* su NFκB e interleuchina-8 così come l'effetto stabilizzante della mucosa, antinfiammatorio e protettivo proprio dell'acido butirrico non sono più disponibili (4,6).

In bambini con prima diagnosi del **morbo di Crohn** è stato possibile isolare in fino al 70% dei casi il genere *Campylobacter*. Si discute perciò ripetutamente riguardo ad un influsso causale. Se in campioni prelevati dai pazienti è attestabile la presenza di *Campylobacter*, è possibile somministrare probiotici in quanto essi creano un forte contrappeso nei confronti degli agenti patogeni (13).



**Cancro dell'intestino** Illustrazione 3D

La **sindrome dell'intestino gocciolante** (Leaky-Gut-Syndrome) è un ulteriore quadro clinico in stretta relazione con il microbioma intestinale. Esami delle feci mostrano una presenza limitata di *A. muciniphila*, che metabolizza la mucina, nell'intestino dei pazienti, che soffrono di un difetto di permeabilità delle giunzioni occludenti (Tight Junctions) (14).

## 4. Tumori intestinali e cancro dell'intestino

Oltre ad altri fattori noti, l'acido solfidrico agevola attraverso irritazioni della mucosa la formazione di atipie cellulari e in tal modo il sorgere di carcinomi coloretali. Responsabili della produzione di H<sub>2</sub>S sono batteri solforiduttori (SRB) come *Desulfomonas piger* e Clostridi generatori di H<sub>2</sub>S.

Se i batteri solforiduttori sono presenti con elevata carica batterica, è consigliabile una modifica delle abitudini alimentari accompagnata dall'assunzione di probiotici e prebiotici (p. es. amido resistente), che modificano l'ambiente, per contrastare un ulteriore aumento dei batteri produttori di H<sub>2</sub>S.

Anche patologie tumorali nell'intestino mostrano distinti spostamenti del microbioma: spesso la presenza di *F. prausnitzii* è ridotta al di sotto del limite di rivelabilità. Di conseguenza manca il butirrato con la sua azione inibente delle infiammazioni (15).

#### 4. Artrite

Anche nel caso di artrite reumatoide un'analisi del microbioma intestinale può mostrare **iperproliferazione batterica**, che può correlare con l'insorgenza o con il decorso della malattia. Una conseguenza possibile dell'iperproliferazione è riconoscibile osservando p. es. il batterio intestinale *Prevotella copri*: se questo popola l'intestino umano in quantità fisiologica, sia il sistema immunitario sia l'apparato digerente ne traggono benefici. In pazienti sofferenti di artrite reumatoide, *Prevotella copri* e *Prevotella sp.* sono presenti in elevate concentrazioni. Diversi scienziati presumono che un sovrannumero di *P. copri* reprima la crescita e la funzione di altri batteri intestinali (16).



Artrite mani deformate

#### 5. Autismo

All'origine dell'autismo rivestono un ruolo chiave fattori genetici. Inoltre anche altri fattori determinano il decorso dei disturbi dello sviluppo. Bambini affetti da disturbi dello spettro autistico si lamentano spesso di malesseri gastrointestinali. Alcune ricerche hanno dimostrato che la somministrazione di antibiotici non solo riduce tali malesseri, bensì che essa influisce anche su altri sintomi associati all'autismo. Secondo alcuni studi, modifiche della microflora intestinale sono in grado di influenzare lo sviluppo cerebrale e il comportamento (asse cerebro-intestinale). Si suppone quindi che una biodiversità limitata nell'intestino possa essere correlata sia alla manifestazione sia al decorso della malattia (17).

In realtà, nei campioni fecali di bambini ammalati si riscontrano molto spesso elevate cariche batteriche di Clostridi produttori di tossine. Sono state addirittura identificate specie di Clostridi che si possono riscontrare esclusivamente in persone affette da autismo e non in gruppi di controllo neurotipici. Non è tuttavia ancora chiaro come esattamente i Clostridi influiscano sulla manifestazione e sul decorso all'interno dello spettro autistico. Se nelle feci del paziente sono riscontrabili Clostridi produttori di tossine (Clostridi di Cluster I), è possibile ridurre la generazione di tossine attraverso la somministrazione di probiotici adatti (7).



#### Malattia di Alzheimer

Neuroni con placche amiloidi  
Illustrazione 3D

## 6. Alzheimer

Anche in pazienti affetti da Alzheimer si mostrano modificazioni nel microbioma intestinale. In uno studio recente in quasi il 100% di tutti i pazienti esaminati (n=52) è stata riscontrata una carenza di *F. prausnitzii*. Inoltre nell'87,5% si sono costatati elevati marcatori d'infiammazioni della mucosa intestinale (calcprotectina o antitripsina). Nel 91% dei pazienti è stato possibile attestare attraverso hsCRP infiammazioni sistemiche nel corpo (20).

Una carenza di *F. prausnitzii* favorisce infiammazioni della mucosa intestinale. Riuscendo attraverso prebiotici ad aumentare sensibilmente la carica batterica di specie importanti come *A. municipila* e *F. prausnitzii*, si instaura un effetto antinfiammatorio e protettivo della mucosa. Trattamenti a base di prebiotici e **probiotici per l'accrescimento delle specie** sono quindi vantaggiosi anche in caso di pazienti affetti da Alzheimer.



<b>Probiotici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protezione da agenti patogeni attraverso la produzione di <math>\beta</math>-defensina o sIgA</li> <li>• Riduzione di tossine da Clostridi</li> <li>• Riduzione di malattie infiammatorie intestinali</li> <li>• Riduzione della produzione di TNF-alpha</li> <li>• Riduzione di <math>\alpha</math>-1-antitripsina</li> <li>• Miglioramento della barriera della mucosa (Leaky Gut)</li> <li>• Supporto del microbioma intestinale durante la somministrazione di antibiotici e durante infezioni intestinali</li> </ul>	
<b>Prebiotici</b>	<b>Supporto</b> ↑	<b>Inibizione</b>
<b>Amido</b>	<i>R. bromii</i> <i>E. rectale / Roseburia sp.</i> <i>Bifidobakterien</i>	Solforiduttori
<b>Inulina</b>	<i>F. prausnitzii</i> <i>Bifidobacterium sp.</i> <i>Laktobacillus sp.</i>	<i>Bacteroides sp.</i> <i>Prevotella sp.</i> <i>Clostridium sp.</i> Solforiduttori
<b>Pectina</b>	<i>Bacteroides</i>	
<b>Frutto-oligosaccaridi (FOS)</b>	<i>F. prausnitzii</i> <i>A. muciniphila</i>	<i>Bacteroides sp.</i>
<b>Galatto-oligosaccaridi (GOS)</b>	<i>Bifidobacterium sp.</i>	<i>Prevotella sp.</i>
<b>Alimentazione low-carb</b>		<i>R. bromii</i> <i>E. rectale / Roseburia sp.</i> <i>Bifidobacterium sp.</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<b>Alimentazione ricca di grassi</b>		<i>A. muciniphila</i>
<b>Alimentazione ricca di grassi e proteine</b>	Solforiduttori	
<b>Alimentazione ricca di grassi + FOS</b>	<i>A. muciniphila</i> <i>F. prausnitzii</i>	
<b>Integrazione</b>	La <b>glutammina</b> migliora la qualità, la rigenerazione e la funzione di barriera della mucosa	

**Tabella 2:** Terapie individuali: diverse opzioni con prebiotici e probiotici

## Il sequenziamento del genoma

Il sequenziamento del genoma è il gold standard nella ricerca di base e comprende più di 250 diverse specie e generi – un quantitativo decisamente maggiore di tutti gli altri metodi. L'analisi del microbioma sulla base del sequenziamento rende possibile un **utilizzo semplice e un'elaborazione a costi contenuti dei campioni forniti dal paziente**. Per l'analisi precisa del microbioma intestinale attraverso pro-

cedura genetico-molecolare, **biovis** Diagnostik applica le nozioni più attuali della ricerca di base e gli strumenti più innovativi della copro-diagnostica, che ricoprono ormai estrema rilevanza dal punto di vista medico. La permanente ottimizzazione garantita da procedure di esclusione e di identificazione così come l'inclusione di ulteriori batteri indicatori rilevanti e nuove sequenze consenso di importanti batteri intestinali rivestiranno nella moderna copro-diagnostica funzionale un ruolo centrale.

#### Fonti

1. Qin, J. et al.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. In: *Nature* 464, pagg. 59-65, 2010
2. Jandhyala, S. M. et al.: Role of the normal gut microbiota. In: *World J Gastroenterol* 21(29), pagg. 8787-8803, 2015
3. Bull M.J., Plummer N.T.. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. In: *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* 13(6), pagg. 17-22, 2014
4. Miquel, S.. et al.: Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. In: *Curr Opin Microbiol.* 16(3), pagg. 255-261, 2013
5. Everard A., et al.: Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. In: *PNAS* 110(22), pagg. 9066-9071, 2013
6. Ramezani, A. et al.: The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. In: *JASN* 25(4), pagg. 657-670, 2014
7. Song, Y. et al.: Real-Time PCR Quantitation of Clostridia in Feces of Autistic Children. In: *AEM* 70, pagg. 6459-6465, 2004
8. Mandal, S. et al.: Analysis of composition of microbiomes: a novel method for studying microbial composition. In: *MEHD* 26, pagg. 27663-27670, 2015
9. The NIH HMP Working Group et al.: *The NIH Human Microbiome Project*. In: *Genome Res.* 19, pagg. 2317-2323, 2009.
10. Arumugam, M. et al.: Enterotypes of the human gut microbiome. In: *Nature* 473(7346), pagg. 174-180, 2011
11. Everard, A. et al.: Cross-Talk between Akkermansia muciniphila and Intestinal Epithelium Controls Diet-Induced Obesity. In: *PNAS* 110(22), pagg. 9066-9071, 2013
12. Hansen, C. H. F. et al.: Early life treatment with vancomycin propagates Akkermansia muciniphila and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. In: *Diabetologia* 55, pagg. 2285-2294, 2012
13. Deshpande, N. P. et al.: Comparative genomics of Campylobacter concisus isolates reveals genetic diversity and provides insights into disease association. In: *BMC Genomics* 14, 585, 2013
14. Michielan, A. et al.: Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. In: *Mediators of Inflammation*, 2015, 628157
15. Nava G.M. et al.: Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. In: *The ISME Journal* 6(1), pagg. 57-70, 2012
16. Scher, J. U. et al.: Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. In: *eLife*, 2, e01202, 2013
17. Smith, P.A.: Brain, meet gut. In: *Nature* 526, pagg. 312-314, 2015
18. Scott, K. P. et al. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. In: *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, pagg. 25877-25977, 2015
19. Keller, P.M. et al.: 16S-rRNA-Gen-basierte Identifikation bakterieller Infektionen. *BIOspektrum* pagg. 755-759, 2010
20. Leblhuber, F. et al.: Elevated fecal calprotectin in patients with Alzheimer's dementia indicates leaky gut. *J Neural Transm (Vienna)* 122(9) pagg. 1319-1322, 2015
21. Flint, H. J. et al.: The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 9(10), pagg. 577-589, 2012

- **Avete altre domande sull'argomento?**
- **Siete interessati alle nuove possibilità offerte dalla diagnostica di *biovis*'?**
- **Vorreste far analizzare un campione fecale?**
- **Telefonateci o scriveteci – saremo lieti di poterVi aiutare!**

***biovis*** Diagnostik GmbH  
Justus-Staudt-Str. 2  
65555 Limburg  
Tel.: +49/6431/212 48-0  
Fax: +49/6431/212 48-66  
info@biovis.de  
**[www.biovis.de](http://www.biovis.de)**

***biovis'***

**Diagnostik MVZ GmbH**

Justus-Staudt-Straße 2  
65555 Limburg  
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0  
Fax: +49/64 31/2 12 48-66  
info@biovis.de  
www.biovis.de

© biovis 2016