

5-6 marzo 2016, Miami
Scheda informativa 1

La composizione del microbiota intestinale: un nuovo tipo di biomarcatore?

Senza i biomarcatori, la sanità moderna non esisterebbe nemmeno. Questi indicatori biologici misurabili consentono ai medici di valutare lo stato di salute dei loro pazienti, diagnosticare le patologie e prevedere i rischi di malattia. Negli ultimi dieci anni, la ricerca sul microbiota intestinale - un'area altamente dinamica - ha registrato due scoperte di enorme importanza: la prima è che il microbiota intestinale può essere considerato un organo in sé, che svolge funzioni cruciali come digerire le fibre e fornire al suo ospite acidi grassi a catena corta, vitamine e minerali. La seconda è che le comunità microbiche che abitano l'intestino umano offrono un enorme potenziale di nuovi biomarcatori - dal momento che la composizione del microbiota intestinale di ogni individuo è strettamente collegata al cibo consumato e allo stato di salute nutrizionale e gastrointestinale, è particolarmente adatta a svolgere il ruolo di indicatore di una vasta gamma di condizioni: può predire se una determinata dieta può indurre al sovrappeso, rispecchiare un'inflammatione intestinale e aiutare a prevedere il rischio di tumore del colon. Recenti scoperte suggeriscono che le composizioni delle comunità microbiche dell'intestino possono essere molto più di semplici indicatori. Possono anche essere fattori causali nell'insorgenza e nella gestione delle condizioni. Questa scheda informativa offre tre esempi di ricerca all'avanguardia nel campo dei biomarcatori microbici intestinali presentati in occasione del vertice mondiale "Microbiota intestinale per la salute" 2016 che si è appena concluso.

Profiling dell'intestino: nuovi biomarcatori per le malattie metaboliche

Per diagnosticare o prevedere malattie metaboliche come obesità, resistenza insulinica o diabete di tipo due (T2D), i medici fanno comunemente uso di biomarcatori quali l'indice di massa corporea o i livelli di glucosio. A questi parametri "classici", si aggiunge oggi un nuovo tipo di biomarcatore: la composizione del microbiota intestinale. Il motivo è l'evidenza sempre più chiara che la composizione del microbiota intestinale appare notevolmente alterata nei pazienti con condizioni metaboliche. Tuttavia, come ha fatto notare il **Prof. Max Nieuwdorp** (Università di Amsterdam, Paesi Bassi), non tutti i tipi di alterazione della composizione microbica nei pazienti con malattia



*Max Nieuwdorp,
The Netherlands*

5-6 marzo 2016, Miami Scheda informativa 1

metabolica possono essere considerati biomarcatori della condizione dei pazienti. Questo perché non solo gli antibiotici, ma anche altri farmaci tra cui i medicinali anti-diabetici possono influire sul microbiota. “Di recente abbiamo dimostrato che i soggetti con T2D che assumevano il farmaco antidiabetico metformina avevano livelli aumentati di *Enterobacteriaceae* e livelli ridotti di *Clostridium* ed *Eubacterium* rispetto a quelli che non assumevano questo farmaco. Pertanto, in casi come questi, il reale profilo microbico del T2D può essere mascherato dalla metformina o da altri farmaci”.

“Studi recenti suggeriscono che il trattamento del T2D in futuro potrebbe, almeno in parte, essere basato su interventi sul microbiota.”

Max Nieuwdorp,
The Netherlands

Tuttavia, dopo avere escluso questi fattori “falsanti”, si può constatare che esistono realmente delle connessioni precise e dirette tra lo sviluppo di malattie metaboliche e la composizione microbica dell’intestino. Il Prof. Nieuwdorp ha presentato al pubblico gli studi svolti da lui e altri scienziati che offrono un quadro sempre più dettagliato degli sviluppi: ad esempio, la scoperta che una forte presenza di *Lactobacillus gasseri* e *Streptococcus mutans* nell’intestino è un buon predittore dello sviluppo della resistenza insulinica che, come l’obesità, è un

potenziale precursore del T2D. Altrettanto importante è l’osservazione che la quantità di batteri che producono butirrato - un acido grasso a catena corta (SCFA, short chain fatty acid) dalle proprietà benefiche - come ad esempio il *Roseburia* e il *Faecalibacterium prausnitzii*, risulta ridotto nei pazienti con questa condizione.

Lo studio del microbiota può quindi aiutarci a identificare precocemente le persone a rischio di sviluppo di malattia metabolica. Ma c’è di più: identificando i vari tipi di composizione microbica e collegandoli ai biomarcatori clinici di tipo tradizionale possiamo disporre di modelli diagnostici che ci permettono di selezionare il tipo di cura preventiva o di trattamento più adatto al singolo paziente. La personalizzazione della cura sarebbe altamente auspicabile, poiché restringerebbe notevolmente l’ampio spettro delle possibili misure curative. Se interventi sullo stile di vita, come intraprendere un’attività sportiva, potrebbero essere idonei per alcuni pazienti, altri soggetti potrebbero invece trarre maggior beneficio da una dieta specifica, da prebiotici, probiotici, farmaci specifici e, nei casi più estremi, dalla chirurgia bariatrica.

5-6 marzo 2016, Miami Scheda informativa 1

Studi recenti hanno dimostrato che il microbiota intestinale non ha solo il potenziale di indicare alcune malattie, ma anche un potenziale di modulazione. È stato provato che campioni di microbiota fecale provenienti da donatori sani e trapiantati nell'intestino di pazienti con sindrome metabolica hanno migliorato la sensibilità all'insulina. "Questo suggerisce che il trattamento del T2D in futuro potrebbe, almeno in parte, essere basato su interventi sul microbiota. Tuttavia, dal momento che i trapianti di microbiota fecale sono associati ad alcuni rischi come il trasferimento di patogeni, è necessario sviluppare strategie più sicure e più invitanti" ha affermato il Prof. Nieuwdorp. Un percorso promettente è quello dell'estrazione di ceppi batterici con potenziale terapeutico da utilizzare come nuovi probiotici da aggiungere allo spettro dei microbi con effetti benefici già conosciuti. Un'altra opzione futura potrebbe essere la vaccinazione. Secondo il Prof. Nieuwdorp, un ceppo di *Enterobacter sp* che soddisfi i necessari criteri e sia idoneo a questo scopo è stato recentemente isolato da un individuo obeso. "Questi tipi di approccio possono fornirci dei vaccini per trattare le malattie metaboliche" ha dichiarato Nieuwdorp.

Ridurre il rischio di tumore del colon: come un cambio di dieta può influire sul metabolismo microbico dell'intestino

Il microbiota intestinale è strettamente legato al consumo quotidiano dei cibi. La sua composizione può quindi servire da biomarcatore delle abitudini alimentari e dei rischi di malattia legati a queste abitudini. Il **Prof Stephen J. O'Keefe** (University of Pittsburgh, USA) e il suo team hanno svolto un interessante studio sulle connessioni tra la dieta e i fattori di rischio di tumore al colon che dimostra quanto rapidamente il microbiota intestinale può essere alterato da un cambiamento nella dieta. Ma, soprattutto, questa ricerca ha scoperto che i batteri intestinali sono di importanza critica non solo per indicare i rischi di malattia, ma anche per mediare il collegamento tra questi rischi e la dieta, assegnando così ai microbi intestinali un posto nella catena causale dello sviluppo delle malattie. Gli esiti dello studio sono stati presentati dal **Dott. Kishore Vipperla**, un collega del Prof. O'Keefe.



Kishore Vipperla, USA

È noto che il tumore del colon è collegato a uno stile di vita tipicamente occidentale e, in particolare, a una dieta ricca di carne e grassi e povera di fibre. Di conseguenza, i tassi di tumore al colon sono molto più elevati nel mondo occidentale rispetto all'Africa o all'Estremo Oriente. Per indagare sui possibili ruoli della dieta e dei batteri intestinali, gli scienziati hanno condotto uno studio con un gruppo di 20 afroamericani sani di mezza età - la popolazione con il più alto rischio

5-6 marzo 2016, Miami Scheda informativa 1

di tumore del colon negli Stati Uniti - e un altro gruppo di partecipanti del Sud Africa rurale, che si ammalano molto raramente di questa condizione. Per due settimane, i due gruppi si sono scambiati la dieta in condizioni severamente controllate e sotto una stretta supervisione: gli americani sono stati sottoposti a una dieta africana tradizionale, ricca di fibre e povera di carne e grassi, mentre gli africani sono stati sottoposti a una dieta occidentale ricca di carne e grassi e povera di fibre. I volontari si sono sottoposti a colonscopia e ad analisi del microbiota intestinale prima e dopo il cambio di dieta. All'inizio, quando i gruppi avevano seguito la loro normale dieta, quasi la metà dei soggetti americani presentava polipi che sono stati successivamente rimossi dal momento che possono trasformarsi in tumori. Nessuno degli africani presentava queste escrescenze anomale.

**"Il microbiota intestinale
può servire da biomarcatore
delle abitudini
alimentari e dei rischi di
malattia legati a queste
abitudini."**

Stephen J. O'Keefe,
USA

I campioni biotici prelevati dalla mucosa di diversi tratti dell'intestino hanno dimostrato una notevole soppressione dell'infiammazione e una diminuzione della proliferazione delle cellule mucosali nei soggetti americani dopo che erano passati alla dieta tradizionale Africana a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di fibra. Allo stesso tempo, il cambiamento nell'alimentazione ha indotto il processo inverso nei partecipanti africani. Pertanto, il rischio di sviluppare un tumore al colon è notevolmente aumentato nella popolazione africana dopo due settimane di dieta occidentale, dal momento che l'infiammazione e il tasso di proliferazione delle cellule

epiteliali della mucosa sono considerati importanti biomarcatori per questa condizione. Queste modifiche sono state associate a importanti alterazioni delle popolazioni microbiche dell'intestino. Tuttavia non hanno avuto un effetto rilevante sulla composizione del microbiota intestinale e le interazioni metaboliche dei batteri intestinali: lo studio ha scoperto che uno dei principali motivi di cambiamento nel rischio di tumore era il modo in cui i batteri dell'intestino alteravano il loro metabolismo per adattarsi alla nuova dieta. I batteri conosciuti come produttori di butirrato e quelli in grado di fermentare carboidrati complessi sembravano avere intensificato la loro collaborazione, una volta sottoposti a una dieta povera di grassi e ricca di fibre, mentre la dieta alternativa riduceva queste associazioni. Gli effetti di queste diverse modalità di collegamento sono stati notevoli: nel gruppo americano, i ricercatori hanno scoperto che la dieta africana ha portato, tra le altre cose, a un aumento della produzione dell'acido grasso a catena corta

5-6 marzo 2016, Miami Scheda informativa 1

butirrato, un prodotto batterico del metabolismo delle fibre. Come gli altri acidi grassi a catena corta, il butirrato ha importanti effetti anti cancro, tra cui il rafforzamento della barriera intestinale, il sostegno del sistema immunitario e la riduzione dei patogeni, rendendo più acido l'ambiente intestinale. Inoltre, gli acidi biliari secondari - un prodotto batterico metabolico che contribuisce all'insorgenza del tumore - si sono ridotti. Anche in questo caso, la dieta occidentale ha avuto l'effetto opposto nei soggetti africani.

Secondo studi precedenti, ci vuole una generazione di immigrati occidentalizzati per aumentare il loro rischio di tumore al colon originariamente basso fino a raggiungere quello del paese di immigrazione. “Le nostre scoperte suggeriscono che bastano due settimane di dieta occidentalizzata per indurre delle modifiche nei biomarcatori del rischio di tumore al colon nella mucosa colonica e nel microbiota intestinale e che il metabolismo dei batteri intestinali è estremamente importante nel mediare questi cambiamenti” ha spiegato il Dott. Kishore Vipperla. “Tuttavia, considerando la cosa dal punto di vista opposto, questa è una buona notizia: probabilmente non è mai troppo tardi per abbassare il rischio di tumore del colon modificando la routine alimentare giornaliera. I nostri risultati suggeriscono che aumentando d'apporto di fibre nella dieta occidentale a circa 50 g al giorno e riducendo della metà l'apporto di grassi è possibile ridurre di dieci volte il rischio di tumore al colon. Inoltre, i batteri intestinali sembrano ora un obiettivo promettente per sviluppare misure di prevenzione e cura per questo tipo di tumore”.

Uno squilibrio pericoloso: come scovare i batteri con effetto cancerogeno

Tra le più importanti condizioni collegate a uno squilibrio del microbiota intestinale ci sono le malattie infiammatorie intestinali (IBD) come la colite e il morbo di Crohn e il tumore al colon-retto (CRC). Queste patologie sono strettamente associate, dal momento che per i pazienti con IBD il rischio di sviluppare un CRC è del 60% circa maggiore di quello delle persone sane. Da numerosi studi è emerso che la diversità globale del microbiota intestinale in questi pazienti era diminuita e che le proporzioni di alcune specie di batteri si erano modificate. Il modo in cui i batteri, soprattutto l'*Enterobacteriaceae* (specie *E. Coli*), siano stati coinvolti nell'insorgere della colite e del CRC è stato al centro della discussione del **Prof. Christian Jobin** della University of Florida (Gainesville, USA).



Christian Jobin, USA

5-6 marzo 2016, Miami Scheda informativa 1

L'*E. coli* è comunemente presente anche nell'intestino degli individui sani, appartenendo ai cosiddetti batteri commensali che si cibano degli stessi nutrienti dei loro ospiti umani, benché facendo uso di componenti diversi. Pertanto, inizialmente, l'*E. coli* non sembrerebbe la tipica "pecora nera" della comunità microbica. Tuttavia, come ha fatto osservare il Prof. Jobin, esistono alcuni ceppi trovati in pazienti con IBD e CRC che sono particolarmente dannosi, poiché sono in grado di aderire alle cellule epiteliali che rivestono la mucosa e invaderle. Il cosiddetto *E. coli*

“Esistono alcuni ceppi trovati in pazienti con IBD e CRC che sono particolarmente dannosi, poiché sono in grado di aderire alle cellule epiteliali che rivestono la mucosa e invaderle.”

Christian Jobin,
USA

aderente invasivo (AIEC) non solo può indurre l'infiammazione, ma è anche in grado di utilizzare i sottoprodotti dell'infiammazione come fonti energetiche, non limitandosi a danneggiare l'ambiente microbico, ma alimentandosi con questo, una capacità che i batteri antagonisti non hanno. Ciò che preoccupa ancora di più è che l'AIEC produce una genotossina chiamata colibactina, che danneggia il DNA ed è essenziale per lo sviluppo dei tumori. Il potenziale cancerogeno di questa proteina è stato confermato in modelli preclinici. Dal momento che la colonizzazione dell'intestino da parte dell'AIEC viene favorita da una dieta di tipo occidentale (ricca di grassi e zuccheri) è probabile che le abitudini alimentari svolgano un ruolo importante nello sviluppo della malattia. Alcuni esperimenti hanno dimostrato che i ceppi di *E. Coli* la

cui capacità di produrre colibactina era stata geneticamente rimossa non erano più in grado di favorire il CRC anche se restavano capaci di scatenare l'infiammazione. Questo suggerisce che, a livello microbiologico, infiammazione e genesi del tumore devono essere considerate due processi distinti. “Il beneficio clinico che può derivare dallo studio di queste e altre relazioni tra ospite e microbiota nell'IBD e nel CRC è enorme, poiché ci permetterà di creare strategie innovative per prevedere, rilevare e trattare queste condizioni” ha concluso il Prof. Jobin.

Contatto stampa:

impresum health & science communication

E-mail: gutmicrobiota@impresum.de

Tel: +49 40 - 31 78 64 10