MICROBIOMA
MICROBIOTA
Ricerca & Clinica
n.1/2017

Indice Argomenti

1 Editoriale
Andrea Poli

2 Aspetti fisiologici
Sergio Riso

4 Ansia e ruolo del Microbiota
Claudio Mencacci, Virginio Salvi

5 Microbiota e invecchiamento
Andrea Pilotto

Comitato Scientifico

Claudio Mencacci
Dipartimento di Neuroscienze, A.O. Fatebenefratelli, Milano

Alberto Pilotto
Direttore Dipartimento Area delle Cure Geriatriche, Ortogeriatria e Riabilitazione, Ospedale Galliera, Genova

Andrea Poli
Nutrition Foundation of Italy, Milano

Sergio Riso
Responsabile del Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Andrea Vercelli

PACINI EDITORE MEDICINA

EDITORIALE

Andrea Poli
Nutrition Foundation of Italy, Milano

È possibile che non ce ne siamo ancora accorti: ma il microbiota (il complesso delle cellule batteriche che abitano il nostro organismo) ed il microbioma (il complesso dei geni di origine batterica, presenti e potenzialmente attivi nel nostro organismo) sono ormai entrati nella nostra pratica clinica quotidiana, o stanno comunque per farlo. Le informazioni sugli effetti della popolazione batterica (si tratta – non dimentichiamolo – di 10^{14} cellule, circa 10 volte di più delle cellule umane dell'organismo) sulla salute e sul benessere dell'organismo stesso, ma anche su molte patologie di riscontro frequente, sono crescenti, e sempre meglio strutturate.

I batteri – non è nemmeno il caso di ricordarlo – "giocano per se stessi": ma nella ricerca delle condizioni ambientali più favorevoli per la loro replicazione condizionano infatti aspetti di rilievo della fisiologia (e spesso della patologia) dell'organismo.

Ovviamente gli aspetti più noti dell'interrelazione microbiota-organismo si giocano a livello intestinale. Il microbiota influenza l'afflusso di nutrienti all'intestino (gli effetti sull'appetito sono ben descritti), il loro metabolismo (gli SCFA, o *Short Chain Fatty Acids*, ne sono il metabolita più noto), ma anche la funzionalità della parete intestinale (dalla permeabilità alle risposte immunitarie ed infiammatorie) di evidente importanza sistemica.

Ma oggi sappiamo che la relazione tra i "nostri" batteri e la nostra salute esula, in larga parte, dalla visione semplificata insita nel concetto di "flora batterica intestinale", per estendersi alla fisiologia del metabolismo nel suo complesso, di sistemi ed apparati come il muscolo e l'osso, alla stessa funzionalità del cervello, collegato all'intestino da un asse diretto che ha nel microbiota intestinale uno dei manovratori principali. E sappiamo che ambienti considerati fisiologicamente sterili (come l'albero polmonare) ospitano in realtà una popolazione batterica ricca e variegata, le cui variazioni si accompagnano alla comparsa o al peggioramento di specifici quadri clinici [1].

Le risposte metaboliche del/al microbiota di cui apprezziamo l'importanza sono sempre più numerose. Gli effetti di queste risposte sul rischio cardiovascolare sono emblematici. La carnitina e la colina che troviamo nella carne e nelle uova che consumiamo possono essere convertite in trimetilammina (che il fegato poi ossida a TMAO, aterogena ed associata a disfunzione endoteliale e a un aumentato rischio di recidive coronariche precoci), ma solo in presenza di uno specifico microbiota [2]. Il che significa (anche se non è per ora provato) che la modificazione del microbiota stesso potrebbe ridurne drasticamente la pericolosità. Alterando in maniera strutturale uno dei capisaldi della prevenzione cardiovascolare: non sarebbe infatti più la dieta a dover essere modificata, ma la flora batterica che la accoglie a livello intestinale e la metabolizza prima del suo assorbimento. Ma il sistema può lavorare anche "a rovescio", immaginando che specifici alimenti possano modificare il microbiota, ed attraverso tali variazioni del microbiota stesso svolgere effetti di salute. Gli effetti di protezione cardiovascolare dei polifenoli potrebbero per esempio essere at-

tribuibili, almeno in parte, ai loro effetti sul microbiota, su cui svolgerebbero un'azione selettivamente *pre*-biotica.
Stiamo quindi iniziando a intravvedere (è lo sviluppo più ovvio delle nostre conoscenze) varie opportunità di influenzare, con obiettivi di natura terapeutica, il nostro microbiota intestinale.
Per esempio somministrando ceppi batterici ben selezionati o loro miscele (possiamo considerare casuale il fatto che, in tutti gli studi di carattere epidemiologico il consumo di yogurt si associ ad un migliore stato di salute rispetto a quello dell'alimento di partenza, il latte?), o creando, mediante l'uso di carboidrati specifici (prebiotici, come si ricordava), le condizioni ottimali per la crescita dei ceppi che riteniamo più interessanti. Fino a considerare il trapianto di microbiota, la tecnica più radicale ed apparentemente risolutiva, impiegata con successo in alcune infezioni da *Clostridium difficile* [3], che prevede la ri-abitazione dell'intestino, dopo una massiccia somministrazione di antibiotici, con una popolazione batterica "sana" ottenuta da un donatore.
In questo complesso ma stimolante contesto nasce Microbiota & Microbioma, con l'ambizioso obiettivo di fornirvi, con frequenza trimestrale, un flash sul mondo dei batteri con cui conviviamo, lo sviluppo delle conoscenze al proposito, i possibili riscontri applicativi. E siamo certi che non ci mancheranno gli elementi per stuzzicare il vostro interesse.

Bibliografia

1. Lyon J. *The lung microbiome: key to respiratory ills?* JAMA 2017;317:1713-4.
2. Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, et al. *Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study*. Am J Clin Nutr 2014;100:778-86.
3. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013;368:407-15.

ASPETTI FISIOLOGICI

Sergio Riso

S.S. Dietologia e Nutrizione Clinica, ASL Vercelli

Le recenti ricerche sul microbioma – le comunità microbiche indigene (microbiota) e l'ambiente ospite in cui esse vivono – hanno modificato le convinzioni di molti clinici sul ruolo dei microbi nei confronti dello stato di salute o di malattia nell'uomo.
In effetti, ci si sta sempre più rendendo conto che la maggior parte dei microrganismi che abita il nostro corpo svolge funzioni cruciali, con ricadute benefiche sull'intero sistema ospite-microbo. Queste funzioni comprendono la produzione di importanti composti, la bioconversione di nutrienti e, da ultimo, la protezione nei confronti di microbi patogeni. Pertanto, la comparsa di malattia può essere la conseguenza sia di una perdita di alcune di queste funzioni sia di una loro alterazione, in seguito a colonizzazione patogena [1].

Potrebbe sembrare un semplice esercizio di semantica il voler distinguere tra microbioma e microbiota. In realtà è importante distinguere una comunità di microrganismi che occupa un particolare sito o habitat (microbiota) rispetto a una caratteristica comunità microbica che occupa un habitat ragionevolmente ben definito, possiede specifiche proprietà fisico-chimiche e chiare multiple funzioni (microbioma) (Fig. 1).
Il microbiota indigeno può svolgere importanti funzioni attraverso gli effetti del proprio metabolismo sugli elementi abiotici del microbioma oppure tramite interazioni con l'ospite. Anche se il genoma microbico è molto più piccolo di quello dell'ospite, in realtà il microbiota possiede una capacità metabolica complessiva potenzialmente superiore. Senza dimenticare, poi, che alcune attività metaboliche vengono sviluppate in maniera congiunta con l'ospite. Allo stesso modo, le interazioni all'interno di questa simbiosi possono determinare alterazioni strutturali e funzionali di entrambi i partner.
Il microbiota può svolgere diverse attività metaboliche che vanno dal catabolismo e la bioconversione di molecole complesse alla sintesi di una vasta gamma di composti che possono avere effetti sia sullo stesso microbiota sia sull'ospite. A seconda dei casi il microbiota può stimolare vie metaboliche che sono presenti nell'ospite oppure codificare per vie specifiche della componente microbica del microbioma.
Un aspetto importante è la capacità del microbiota del tratto intestinale di fermentare amido resistente (polisaccaridi che non possono essere digeriti dall'ospite) per produrre una varietà di composti, soprattutto acidi grassi a catena corta, che possono avere numerosi effetti sull'organismo. Il butirrato, ad esempio, oltre a rappresentare la principale fonte energetica per il colocita, esplica anche altri importanti effetti fisiologici sull'ospite, che vanno da quelli antinfiammatori a quelli antitumorali.
Un altro interessante aspetto di come l'attività metabolica del microbiota possa influenzare lo stato di salute dell'ospite è rappresentato dal metabolismo di piccole molecole come i farmaci. Gli effetti sulla biodisponibilità di alcuni farmaci sono stati chiaramente dimostrati per la digossina, il cui ristretto range terapeutico fa sì che un'alterazione della sua disponibilità possa facilmente determinare la comparsa di tossicità. Proprio recentemente è stato dimostrato come alcuni ceppi del batterio *Eggerthella lenta* siano in grado di ridurre l'attività della digossina attraverso l'espressione genica di glicoside cardiaco reduttasi [2].
Un esempio dell'interazione metabolica ospite-microbo è rappresentato dalla conversione metabolica intestinale degli acidi biliari. Questi composti, sintetizzati nel fegato dell'ospite e secreti in forma coniugata, possono subire deconiugazioni da parte del microbiota a livello intestinale, con produzione di acidi biliari secondari. I recettori nucleari X farnesoidi (FXRs), una volta attivati dai leganti naturali rappresentati proprio dagli acidi biliari secondari, regolano, per via enzimatica, con un meccanismo di feedback negativo, la sintesi degli acidi biliari a partire dal colesterolo. Cambiamenti nel microbiota intestinale possono pertanto associarsi ad alterazioni del me-

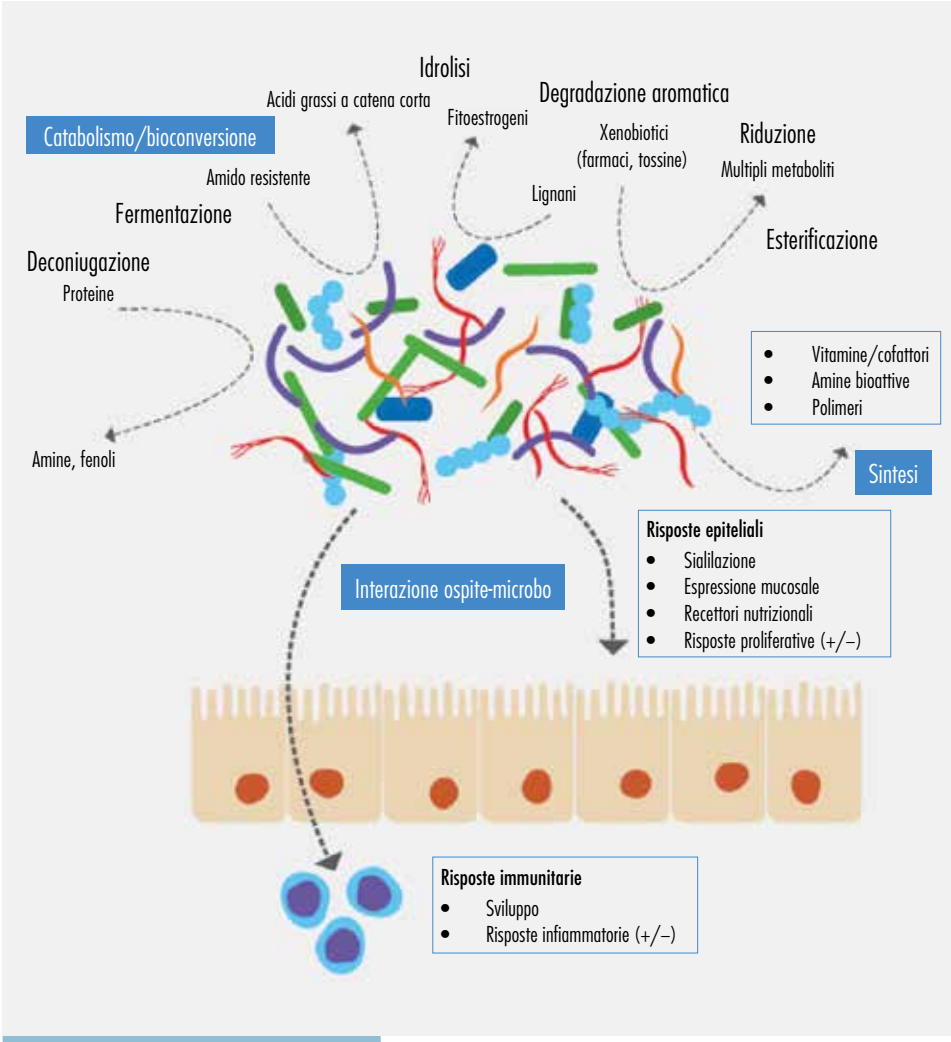

FIGURA 1.

Funzioni potenziali del microbiota. Il microbiota può avere effetti attraverso attività metaboliche sintetiche, cataboliche o tramite interazioni dirette ospite-microbo. Il catabolismo e la bioconversione di componenti dietetici o ospite-derivati sono in grado di migliorare la disponibilità dei nutrienti o di alterare la biodisponibilità dei farmaci. Alcuni componenti del microbiota hanno la possibilità di sintetizzare importanti cofattori o molecole bioattive, come le amine. Dall'interazione con il microbiota possono derivare alterazioni funzionali nell'organismo ospite, quali modificazioni dell'espressione genica della mucosa intestinale o alterazioni della risposta immunitaria (da Young, 2017, mod.) [1].

tabolismo lipidico e vari agonisti dei FXR sono stati sviluppati come potenziali trattamenti per alcuni disturbi del metabolismo come obesità, insulino-resistenza, fibrosi epatica e steatoepatite non-alcolica [3].

Il microbiota può ampiamente modificare le risposte epiteliali e sistemiche, come ad esempio lo sviluppo e l'attività del sistema immunitario. In effetti la colonizzazione con un microbiota complesso o con membri specifici di un microbiota normale si è dimostrata efficace nel migliorare lo stato di immaturità del sistema immunitario che caratterizza gli animali germ-free.

Così come l'epitelio della mucosa modifica l'espressione recettoriale e si differenzia in risposta alla presenza del microbiota, analogamente l'epitelio ospite e il sistema immunitario possono modificare la struttura e le funzioni del microbiota.

Inoltre, in alcuni lavori è stato dimostrato come il microbiota sia in grado di alterare le risposte antitumorali alle immunoterapie [4]. Queste alterazioni sono state associate a specifici componenti del microbiota, anche se il meccanismo preciso deve essere ancora definito.

Un'ultima funzione attribuita al microbiota indigeno è rappresentata dalla resistenza alla colonizzazione nei confronti di batteri potenzialmente patogeni. I meccanismi di questo fenomeno sono ancora oggetto di studio, ma probabilmente interessano un articolato insieme di diverse attività metaboliche, quali la produzione di acidi grassi a catena corta, la competizione per l'utilizzo di nutrienti e gli effetti immunologici sull'ospite [5].

In conclusione, è del tutto chiara l'esistenza di una precisa e alquanto complessa simbiosi tra mammifero ospite e partners microbici. Una qualsiasi alterazione in questo rapporto può avere effetti dannosi per entrambi, ma soprattutto per l'ospite, con la comparsa di vari stati di malattia.

Bibliografia

1. Young VB. *The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians*. BMJ 2017;356:¡831.
2. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, et al. *Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium Eggerthella lenta*. Science 2013;341:295-8.
3. Wahlstrom A, Sayin SI, Marschall HU, et al. *Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism*. Cell Metab 2016;24:41-50.
4. Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. *Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota*. Science 2015;350:1079-84.
5. Lawley TD, Walker AW. *Intestinal colonization resistance*. Immunology 2013;138:1-11.

ANSIA E RUOLO DEL MICROBIOTA

Claudio Mencacci, Virginio Salvi

Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale–Dipendenze, ASST Fatebenefratelli–Sacco, Milano

Con il termine ansia ci si riferisce a un'emozione spiacevole caratterizzata da una sensazione generica di pericolo, paura e attivazione fisiologica. Generalmente viene definita come una risposta fisiologica ed adattiva che aumenta quando il pericolo viene valutato imminente e grave e che diminuisce quando la situazione riesce ad essere gestita. Per definire un disturbo d'ansia è necessario considerare l'importanza del contesto in cui l'ansia si manifesta. Le persone con questi disturbi provano ansia e paura in contesti che non giustificano tali sensazioni: possono sentirsi ansiose e addirittura terrorizzate di fronte a minacce minime o in assenza di esse. Oltre che dal contesto, questi disturbi sono definiti anche dall'intensità dell'ansia. In altre parole, è fondamentale considerare il continuum fra comportamento normale e patologico per inquadrare l'ansia all'interno di un disturbo.
Nell'ambito degli interventi della medicina generale, della psichiatria e di tutta la medicina specialistica si osserva con grande frequenza la contemporanea espressione di sintomi della sfera ansiosa e della sfera depressiva. Questo tipo di legame si manifesta con modalità e decorso clinico differenti: a volte persone con patologie organiche manifestano sintomi di ansia che solo successivamente si associano ad una deflessione dell'umore, in altre occasioni sindromi depressive parzialmente trattate residuano in una cronica sintomatologia ansiosa, ma, frequentemente, il medico si occupa di persone che manifestano contemporaneamente entrambe le dimensioni sintomatologiche.
Le condizioni di vita e di elevato stress attuali contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione. Un'indagine recentemente condotta in Europa [1] ha dimostrato che i disturbi affettivi sono estremamente comuni nella popolazione generale, con una prevalenza del 12% dei disturbi d'ansia e del 5-7% di Depressione Maggiore, mentre in Italia le stime di prevalenza indicano che circa 12 milioni di persone ne sono colpite. Ansia e depressione determinano disabilità con elevata frequenza: una recente indagine in Australia ha mostrato come i disturbi psichici siano responsabili del 20% della disabilità indotta da tutte le malattie, di cui il 70% è attribuibile a ansia e depressione.
L'ansia, intesa come sintomo o come disturbo, rappresenta il principale motivo di sofferenza psicologica nella popolazione generale; in particolare la probabilità di soffrirne del genere femminile è in rapporto 2:1 rispetto al genere maschile. È stato riscontrato che la maggior parte delle persone affette da sintomatologia ansiosa si rivolge al Medico di Medicina Generale o ad altri specialisti quali internisti, cardiologi o gastroenterologi, cercando un trattamento per la componente somatica del disturbo e che solo un terzo della popolazione si rivolge, invece, allo psichiatra.
Il setting della medicina generale è, quindi, il primo ed il più importante filtro per il riconoscimento e il trattamento della ansia e della depressione nell'ambito della popolazione generale.

SINTOMATOLOGIA ANSIOSA E DISTURBI D'ANSIA

L'esperienza ansiosa coinvolge sia componenti cognitive/mentali sia componenti comportamentali/fisiologiche. I principali sintomi cognitivi e mentali risultano essere: irritabilità, difficoltà di concentrazione, nervosismo, incapacità di rilassamento, iper-vigilanza, ruminazione, paura di morire e di perdere il controllo. I sintomi fisici, invece, sembrano coinvolgere diversi apparati e sistemi, tra i quali, quello Cardiopolmonare, Gastrointestinale, Genitourinario e il Sistema Nervoso. È possibile avvertire sensazioni di soffocamento, palpitazioni, dolore toracico, sudorazione, bocca asciutta, nausea/diarrea, dolori allo stomaco, ritenzione urinaria, vampate di calore, brividi, vertigini, cefalea, disfagia/nodo alla gola, tremori, dolori muscolari, affaticabilità e irrequietezza.
Il disturbo di panico è un disturbo comune nel quale la persona sperimenta attacchi di panico inaspettati (di solito numerosi) e l'intensa preoccupazione che se ne verifichino di nuovi. Con attacco di panico ci si riferisce alla sensazione di paura, talvolta terrore estremo che inizia improvvisamente ed è accompagnato da una varietà di sintomi come dolore al petto, brividi, vampate di calore, respiro corto, tachicardia o cardiopalmo, formicolio o torpore, eccessiva sudorazione, nausea, vertigini e tremori; come conseguenza di tale corteo di sintomi queste persone possono provare una sensazione di irrealtà o temere di essere in procinto di perdere la ragione o di morire. Nonostante gli attacchi di panico esordiscano tipicamente in assenza di evidenti fattori scatenanti, possono anche essere indotti da situazioni specifiche. Una minoranza di persone vive, inoltre, attacchi di panico notturni del tutto simili a quelli che si verificano durante la veglia. Per diagnosticare un disturbo di panico, gli attacchi devono essere ricorrenti e inaspettati, sono necessari almeno quattro sintomi somatici e almeno uno degli attacchi deve essere stato seguito per un mese o più dalla preoccupazione per l'insorgere di altri attacchi di panico o dalla significativa alterazione disadattiva del comportamento correlata agli attacchi.
Il disturbo d'ansia generalizzata è caratterizzato da un senso di preoccupazione eccessivo che causa disagio e disabilità nel normale funzionamento dell'individuo e che si manifesta per la maggior parte dei giorni per almeno sei mesi, in relazione ad una quantità di eventi o attività riguardanti la salute, la famiglia, il lavoro ecc. Il disturbo si accompagna ad almeno tre sintomi somatici e psichici quali tensione muscolare, irritabilità, difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria, irrequietezza, facile affaticamento e alterazioni del sonno. Questo disturbo può essere difficile da diagnosticare: innanzitutto i sintomi sono relativamente aspecifici poiché l'ansia è moderata seppur cronica e non vi sono attacchi di panico. Inoltre, sebbene esordisca tipicamente in infanzia e adolescenza, molti pazienti che ne soffrono non chiedono aiuto e di conseguenza non giungono all'attenzione medica.
Il disturbo d'ansia generalizzata ha una prevalenza del 9% nella popolazione adulta, con una maggiore frequenza nel genere femminile. Si presenta molto frequentemente in comorbidità con i disturbi dell'umore e altri disturbi d'ansia, cosa che ulteriormente complica il quadro clinico e determina disabilità in chi ne soffre.

LA PROSPETTIVA BIOLOGICA

La prospettiva biologica nei disturbi d'ansia enfatizza principalmente il ruolo rivestito dai neurotrasmettitori e dai fattori genetici. A livello neuronale, i principali neurotrasmettitori implicati nell'ansia risultano essere la noradrenalina, la serotonina e l'acido gamma-aminobutirrico (GABA). La noradrenalina gioca un ruolo attivo nel funzionamento del locus coeruleus, una parte del tronco ce-

rebrale associata all'attivazione del sistema nervoso simpatico, contribuendo a determinare l'attivazione ansiosa. L'ipersensibilizzazione della via noradrenergica del locus coeruleus sembra essere particolarmente coinvolta negli attacchi di panico. La serotonina e il GABA, invece, hanno la funzione di inibire l'attivazione del sistema nervoso centrale, come dimostra il fatto che le persone che soffrono di ripetuti attacchi di panico possono avere scarsi livelli di serotonina nel sistema limbico.
Anche la vulnerabilità genetica sembra giocare un ruolo importante in molti disturbi d'ansia. I tassi di concordanza tra gemelli monozigoti e dizigoti per la presenza di disturbi d'ansia sono rispettivamente del 63,6% e 43,5%, suggerendo un sostanziale contributo genetico. La prevalenza del disturbo di panico nel corso della vita tra i parenti di primo grado di persone con tale diagnosi, varia dal 7,7% al 17,3%, in confronto a tassi di prevalenza dello 0,8-4,2% tra i parenti di primo grado di persone che non ne soffrono.

IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI D'ANSIA

Attualmente, il trattamento farmacologico per i disturbi d'ansia si basa su due classi di farmaci: gli antidepressivi e le benzodiazepine. Gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) e gli antidepressivi triciclici sono un trattamento specifico ed efficace per il disturbo di panico e il disturbo d'ansia generalizzata in quanto sono in grado di eliminare gli attacchi di panico e di ridurre le preoccupazioni pervasive dell'ansia generalizzata modificando i livelli di neurotrasmettitori chiave quali serotonina e noradrenalina. Gli antidepressivi tuttavia incominciano ad essere efficaci nel giro di 2-4 settimane, non essendo in grado di arginare immediatamente l'ansia quando questa si manifesta. Le benzodiazepine, viceversa, posseggono un'azione ansiolitica diretta ed immediata: riducono l'ansia nel giro di 20-30 minuti dall'assunzione a seguito della loro azione potenziante la neurotrasmissione GABAergica. L'effetto, rapido e marcato nei confronti della sintomatologia ansiosa acuta come nell'attacco di panico, è tuttavia molto meno incisivo nel trattamento a lungo termine ed è spesso inefficace in senso preventivo. Per questo motivo, e in relazione al rischio di abuso e dipendenza, il loro utilizzo dovrebbe essere limitato solo al trattamento a breve termine.
I farmaci risultano essere molto utili per attenuare le manifestazioni acute dei disturbi ansiosi e favorirne il superamento, tuttavia per risolvere il problema a lungo termine è spesso necessario effettuare anche un lavoro psicoterapeutico mirato all'elaborazione o all'adattamento allo stimolo ansiogeno. In tale ambito la terapia che ha riportato maggiori benefici è risultata essere quella cognitivo comportamentale indirizzata al decondizionamento dello stimolo ansiogeno e all'acquisizione di strategie di coping per fronteggiare l'ansia.
Accanto ai trattamenti farmacologici e psicologici può inoltre essere opportuno rivisitare il proprio stile vita.
È innanzitutto opportuno praticare con regolarità attività fisica in quanto riduce la tensione ansiosa e conduce a uno stato di rilassamento; inoltre è importante seguire un'alimentazione equilibrata, povera di grassi, con condimenti limitati e abbondante di cereali integrali, frutta e verdura. Alcuni dati hanno rilevato che a peggiorare lo stato d'ansia potrebbe contribuire anche una carenza di vitamina del gruppo B, vitamina E, calcio e magnesio, di cui sarebbe quindi opportuno controllarne l'apporto attraverso l'alimentazione. Allo stesso tempo è importante evitare fumo, alcool, caffè e in generale tutte le bevande ricche di caffeina in quanto determinano un aumento dell'arousal. Inoltre, i disturbi d'ansia in generale e in particolare l'ansia generalizzata determinano uno stato di tensione continua; per tale motivo sono efficaci tecniche di rilassamento come lo yoga o il training autogeno, che agiscono principalmente sulla respirazione conducendo ad una diminuzione dello stato ansioso.
Oltre ai trattamenti descritti, in tempi recenti la ricerca del ruolo svolto dall'intestino e dal microbiota sta aprendo a nuove prospettive di cura.

ANSIA E MICROBIOTA

Fin dai primi giorni di vita gli esseri umani sono colonizzati da un vasto numero di specie di microorganismi commensali, che sono localizzati principalmente nel lume dell'apparato digerente e, nel loro insieme, sono definiti microbiota. Per microbioma si intende invece il patrimonio genetico e le interazioni ambientali dei microorganismi stessi. Il microbiota ha varie funzioni: gioca un ruolo nel metabolismo facilitando l'assorbimento dei polisaccaridi, produce sostanze indispensabili all'organismo come la vitamina K, inoltre contribuisce allo sviluppo del sistema immunitario e, conseguentemente, ha dimostrato di giocare un ruolo importante in molte malattie croniche quali obesità, morbo di Crohn, diabete di tipo 2 e asma [2]. Di recente, alcuni studi hanno evidenziato che il microbiota è in grado di comunicare con il cervello, potendo esercitare in questo modo un'influenza anche sul funzionamento del sistema nervoso centrale. Tale comunicazione ha luogo attraverso vari meccanismi: innanzitutto l'apparato gastrointestinale, in particolare il colon, è sede di cospicua innervazione, in grado di inviare informazioni al cervello attraverso i terminali afferenti del nervo vago; studi preclinici hanno dimostrato che i microorganismi che compongono il microbiota influenzano l'attività vagale che determina a cascata un'attivazione del sistema immunitario utile a contrastare fenomeni disbiotici a livello intestinale. Inoltre il microbiota, attraverso la produzione di metaboliti influenza sia l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sia la produzione di citochine proinfiammatorie [3], sia i livelli di triptofano e di acido kinurenico, un suo metabolita con proprietà neuroprotettive [4]. Infine, alcuni batteri producono direttamente neurotrasmettitori e fattori di crescita quali GABA e BDNF [5]. Queste osservazioni hanno suggerito che il microbiota possa avere un ruolo attivo nella patogenesi e nel trattamento dei disturbi psichiatrici, dando l'impulso a numerosi studi [2 3].
Per valutare l'impatto del microbiota sul comportamento o sulla sintomatologia ansiosa, sono stati innanzitutto condotti studi su animali, principalmente su topi cosiddetti "germ free" (GF), ovvero nati e allevati in ambiente sterile senza possibilità di colonizzazione da parte dei microorganismi commensali. Diversi studi hanno dimostrato che questi topi GF quando sottoposti a test stressanti esibivano meno comportamenti di evitamento o difesa, assimilabili a comportamenti che si osservano in condizioni di ansia nell'uomo [6 7].
Viceversa, quando i topi GF venivano contaminati con microbiota intestinale di altri topi si è evidenziata una riduzione del comportamento esplorativo e un aumento di comportamenti correlati all'ansia [8], suggerendo che come la composizione del microbiota possa influenzare il comportamento.
Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare che modificare il microbioma attraverso terapie antibiotiche o probiotiche potesse ulteriormente modificare il comportamento. Nello studio su topi descritto più sopra, i topi GF che dopo contaminazione da parte del microbiota di altri topi avevano manifestato comportamenti simil-ansiosi, dopo trattamento con una miscela di antibiotici e antifungini manifestavano una ripresa dei comportamenti esplorativi e una riduzione

di comportamenti correlati all'ansia. Si osservava inoltre nei topi trattati un aumento dell'espressione di BDNF a livello dell'ippocampo. Viceversa, quando gli stessi antibiotici venivano somministrati a topi GF, non si osservava alcuna modificazione del comportamento [8]. Anche l'uso di probiotici, spostando l'equilibrio e la composizione del microbiota intestinale, ha dimostrato di indurre modificazioni del comportamento. In uno studio su topi separati dalla madre in età neonatale, il trattamento con *Bifidobacterium infantis* riduceva i comportamenti di tipo depressivo [9], mentre in uno studio successivo su topi trattati con *Lactobacillus rhamnosus* – il batterio probiotico più studiato fra i *Lactobacilli* e presente in vari integratori per uso umano –, il trattamento con il probiotico riduceva comportamenti correlati ad ansia e depressione in topi sottoposti a stress test [10]. Infine, in uno studio recentissimo su topi trattati con frutto e galatto-oligosaccaridi, questi manifestavano dopo tre settimane di trattamento meno comportamenti riferibili ad ansia, come evidenziato da una maggiore tendenza a stare in spazi aperti e una minore tendenza ad accumulare difensivamente materiale attorno a sé [11].

Gli studi preclinici descritti hanno dato il via a studi condotti sull'uomo che, sebbene preliminari, hanno evidenziato alcune proprietà ansiolitiche del trattamento con probiotici. Un primo studio ha valutato l'efficacia di un drink probiotico in studenti sottoposti a sessione d'esame, senza tuttavia riuscire a dimostrare una superiorità dei probiotici rispetto a placebo nelle descritte condizioni di stress [12]. Viceversa in un altro studio, soggetti sani trattati con *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* avevano, dopo 30 giorni di trattamento, punteggi più bassi alla Hospital Anxiety and Depression Scale rispetto a quelli trattati con placebo [13]. Infine, uno studio effettuato attraverso risonanza magnetica ha dimostrato una riduzione delle connessioni fra diverse regioni telencefaliche e amigdala in donne sane trattate con probiotici, dimostrando un'attività dei probiotici nel modulare la connettività di quelle zone del cervello implicate nella reattività emozionale e nell'ansia [14]. Risultati interessanti benché preliminari sono stati ottenuti anche su gruppi di pazienti: soggetti affetti da sindrome da affaticamento cronico trattati con *Lactobacillus casei* per due mesi miglioravano in maniera clinicamente significativa rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo, come evidenziato dalla riduzione dei punteggi delle scale di Beck di ansia e depressione [15]. Infine, in uno studio in doppio cieco molto più recente, 20 pazienti con carcinoma della laringe testati prima dell'intervento chirurgico esperivano una riduzione dei livelli di ansia relativa al prossimo intervento chirurgico dopo 2 settimane di trattamento con il probiotico *Clostridium butyricum* rispetto a placebo [16].

Attualmente non ci sono studi clinici che abbiano valutato l'impatto di terapie probiotiche in pazienti affetti da disturbi d'ansia. Nuovi trials clinici sono pertanto necessari per stabilire sia l'effetto di terapie probiotiche mirate a incrementare la popolazione di microorganismi potenzialmente curativi, sia quello di antibiotici specifici per eliminare ceppi implicati nella patogenesi o nel mantenimento delle sindromi ansiose.

In conclusione, la comunicazione ormai ampiamente dimostrata fra microbiota e cervello e la riconosciuta influenza reciproca dei due sistemi, spingono a ricerche sempre più approfondite volte a caratterizzare con migliore precisione le numerose specie di microorganismi commensali che compongono il microbiota umano. Questa caratterizzazione, con la conseguente distinzione fra i microorganismi protettivi e quelli potenzialmente dannosi, potrebbe condurre a sviluppare terapie antibiotiche o probiotiche mirate, in grado di selezionare un microbiota che aiuti a migliorare la resilienza del sistema nervoso e combattere ancora più efficacemente le diffuse e spesso invalidanti sindromi ansiose.

Bibliografia

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
2. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, et al. *Microbes and mental health: a review*. Brain Behav Immun 2017 Jan 25. pii: S0889-1591(17)30016-8 (Epub ahead of print).
3. Foster JA, McVey Neufeld KA. *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. Trends Neurosci 2013;36:305-12.
4. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. *The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat*. J Psychiatr Res 2008;43:164-74.
5. Cryan, JF, Dinan TG. *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*. Nat Rev Neurosci 2012;13:701-12.
6. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:3047-52.
7. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. *The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner*. Mol Psychiatry 2013;18:666-73.
8. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. *The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice*. Gastroenterology 2011;141:599-609.
9. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. *Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression*. Neuroscience 2010;170:1179-88.
10. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:16050-5.
11. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, et al. *Targeting the microbiota-gut-brain axis: rebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice*. Biol Psychiatry. 2017 Feb 24. pii: S0006-3223(17)30042-2 (Epub ahead of print).
12. Marcos A, Wärnberg J, Nova E, et al. *The effect of milk fermented by yogurt cultures plus Lactobacillus casei DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress*. Eur J Nutr 2004;43:3819.
13. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. *Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects*. Br J Nutr 2011;105:755-64.
14. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*. Gastroenterology 2013;144:1394401.
15. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome*. Gut Pathog 2009;1:16.
16. Yang H, Zhao X, Tang S, et al. *Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery*. Asia Pac J Clin Oncol 2016;12:e92-6.

MICROBIOTA E INVECCHIAMENTO

Alberto Pilotto, Lisa Cammalleri

Direttore Dipartimento di Cure Geriatriche, Ortogeriatria e Riabilitazione, E.O. Ospedali Galliera, Genova

I cambiamenti biologici e metabolici che avvengono con l'invecchiamento possono influenzare la composizione del microbiota; d'altra parte, la dieta e l'ambiente di vita (casa di riposo o abitazione privata) influenzano la composizione del microbiota. Specifici profili di microbiota intestinale sono associati ad alterazioni nutrizionali e riduzione delle performances funzionali, motorie e cognitive tipiche della fragilità. Studi prospettici sono necessari per definire se interventi dietetici o con pre/probiotici possano prevenire il declino funzionale e metabolico che contraddistingue l'anziano fragile.

INTRODUZIONE

Il microbiota è definito come l'insieme dei microrganismi che convivono con l'organismo umano in un ecosistema dinamico che è diverso nei singoli individui ed anche nello stesso soggetto si modifica nel corso del tempo. Le colonie più numerose del microbiota sono localizzate nel tratto gastrointestinale che contiene più del 70% dei microrganismi presenti nell'organismo umano.

Il microbiota svolge numerose funzioni cruciali per la salute dell'ospite: la digestione ed il metabolismo dei carboidrati complessi di origine vegetale e delle proteine, la produzione di vitamine e di acidi grassi a catena corta (SCFA), l'interazione con il sistema immunitario dell'ospite e la competizione con altri organismi patogeni o opportunisti.

Numerosi fattori possono influenzare la composizione del microbiota nell'uomo: il profilo genetico, l'etnia, la dieta, l'esposizione ad agenti chimici o l'assunzione di farmaci, l'ambiente di vita. Ad esempio, un'alimentazione ricca di grassi e proteine aumenta la presenza dei batteri putrefattori che aumentano la produzione di citochine pro-infiammatorie con conseguente incremento di uno stato infiammatorio di basso grado che si associa a disordini metabolici quali insulino-resistenza, diabete, obesità e sindrome metabolica [1].

MICROBIOTA E INVECCHIAMENTO

Il tipo di dieta e l'ambiente di vita (propria abitazione, casa di riposo, ospedale) influenzano la composizione del microbiota nel soggetto anziano. Anche cambiamenti età-correlati della fisiologia del tratto gastrointestinale come ridotta masticazione, disfagia e riduzione della motilità intestinale possono modificare la composizione del microbiota [2]. In generale, con l'invecchiamento si verifica una riduzione della biodiversità microbica con un incremento della colonizzazione da parte di *Proteobacteria* e *Clostridium* spp. I meccanismi biologici coinvolti nella relazione microbiota e invecchiamento riguardano principalmente le attività del sistema immunitario e del metabolismo glucidico e lipidico associate all'infiammazione cronica. Studi condotti in soggetti anziani e centenari hanno confermato una significativa associazione tra composizione del microbiota e aumentati livelli di citochine proinfiammatorie e una riduzione dei SCFA. Tali modifiche metaboliche comportano un aumentato stato pro-infiammatorio di basso grado che caratterizza il processo di invecchiamento, con conseguente riduzione delle funzioni immunitarie e un impatto negativo sul metabolismo glico-lipidico, la densità ossea, la forza muscolare e le funzioni cognitive che presentano elevata prevalenza nei soggetti anziani affetti da fragilità [3].

MICROBIOTA E FRAGILITÀ DELL'ANZIANO

La fragilità è una condizione di riduzione delle riserve funzionali e diminuita resistenza agli stress, dovuta al declino di multipli sistemi fisiologici che si osserva in età avanzata e che si associa a un aumentato rischio di outcome negativi quali cadute, episodi di delirium, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte. Clinicamente la fragilità è rilevabile mediante l'impiego della valutazione multidimensionale (VMD) che in maniera appropriata identifica e misura gli aspetti biologici, funzionali, psico-sociali e clinici associati alla fragilità dell'anziano. Dalla VMD, inoltre, si possono ottenere informazioni utili per formulare uno score complessivo che esprima il grado di deficit multidimensionale o fragilità. Ad esempio, il *Multidimensional Prognostic Index (MPI)*, basato su una VMD standardizzata a 8 domini (attività basali e strumentali della vita quotidiana, stato cognitivo, nutrizione, mobilità, co-morbidità, numero di farmaci e co-abitazione) sviluppato e validato in anziani ospedalizzati, residenti in istituto e al proprio domicilio, è risultato in numerosi studi multicentrici e internazionali estremamente accurato e calibrato nel definire gli anziani più fragili [4] e attualmente è considerato uno strumento di riferimento per la valutazione prognostica dell'anziano ai fini di prendere decisioni cliniche [5].

Alcuni studi hanno investigato la correlazione tra composizione del microbiota intestinale e fragilità nell'anziano. Un preliminare studio olandese ha dimostrato che i soggetti anziani con fragilità di grado severo presentavano una significativa riduzione di *Lactobacilli*, *Bacteroides/Prevotella* e di *Faecalibacterium prausnitzii*, mentre la quota di *Enterobacteriaceae* era significativamente più elevata rispetto ad anziani non fragili [6]. Più recentemente è stato dimostrata in anziani residenti a casa propria, in strutture riabilitative oppure in casa di riposo una significativa associazione tra composizione del microbiota e la dieta e la sede di residenza. Inoltre la perdita delle caratteristiche del microbiota proprie dei soggetti residenti al proprio domicilio si associavano a un significativo aumento dello stato infiammatorio e a una alterazione dei parametri funzionali, cognitivi e nutrizionali valutati mediante VMD [7]. Un recente studio condotto su campioni fecali di oltre 700 gemelle di età adulta ha dimostrato inoltre che il profilo del microbiota è significativamente diverso tra soggetti con differente grado di fragilità anche in fase molto precoce [8].

CONCLUSIONI

La relazione tra composizione del microbiota e invecchiamento sembra essere molto stretta. Le caratteristiche biologiche e metaboliche dell'invecchiamento quali aumento dell'infiammazione, alterazioni del sistema immunitario, di quello ormonale e del metabolismo glico-lipidico possono essere sia causa che effetto delle variazioni nella composizione del microbiota che si osservano in età avanzata. Ugualmente prove sempre più convincenti suggeriscono una relazione tra alterazione del microbiota e fragilità dell'anziano. In questo contesto appare molto interessante ipotizzare che interventi dietetici o l'impiego di prebiotici o probiotici possano essere considerati utili a prevenire il declino funzionale e metabolico che contraddistingue l'anziano fragile [9 10].

Bibliografia

1. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. *Host-gut microbiota metabolic interactions*. Science 2012;336:1262-7.
2. Mello AM, Paroni G, Daragjati J, et al. *Gastrointestinal microbiota and their contribution to healthy aging*. Digestive Disease 2016;34:194-201.
3. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. *Gut microbiota and extreme longevity*. Current Biology 2016;26:1480-5.
4. Pilotto A, Rengo F, Marchionni N; on behalf of the FIRI-SIGG Study group. *Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of the Frailty Instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients*. PLos One 2012;7:e29090(1-9).
5. Dent E, Kowal P, Hoogendijk O. *Frailty measurement in research and clinical practice: a review*. Eur J Int Med 2016;31:3-10.
6. van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, et al. *Fecal microbiota composition and frailty*. Appl Environ Microbiol 2005;71:6438-42.
7. Claesson MJ, Jeffery IA, Conde S, et al. *Gut microbiota composition correlated with diet and health in the elderly*. Nature 2012;488:178-84.
8. Jackson M, Jeffrey IB, Beaumont M, et al. *Signatures of early frailty in the gut microbiota*. Genome Medicine 2016;8:8.
9. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. *Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention*. Ageing Res Rev 2017;35:36-45.
10. Buigues C, Fernadez-Garrido J, Pruimboom L, et al. *Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial*. Int J Mol Sci 2016;17:932.

DALLA LETTERATURA

a cura di Alberto Pilotto

Gold Miles

Claesson MJ, Jeffery IA, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlated with diet and health in the elderly. Nature 2012;488:178-84.

Alterazioni nella composizione del microbiota intestinale sono associate a molte condizioni croniche incluse obesità e malattie infiammatorie. Questo studio condotto in 178 soggetti anziani suddivisi per ambiente di vita (propria abitazione, strutture riabilitative, case di riposo, day hospital) dimostra una significativa associazione tra la composizione del microbiota e la dieta. La composizione del microbiota inoltre si correla con misure funzionali, motorie e cognitive di fragilità, la comorbidità, lo stato nutrizionale e marker di infiammazione. Il microbiota dei soggetti anziani residenti in casa di riposo presentava una variabilità meno marcata rispetto a quella degli anziani residenti al proprio domicilio e questa ridotta variabilità di composizione del microbiota è significativamente associata a un aumento dei parametri di fragilità. In conclusione i risultati di questo studio suggeriscono una stretta relazione tra microbiota e dieta, stato funzionale e fragilità nell'anziano.

Last Minute

Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention. Ageing Res Rev 2017;35:36-45.

I dati della letteratura dimostrano una associazione significativa tra variazioni nella composizione del microbiota intestinale e le sue conseguenze funzionali con il declino del sistema immune (immunosenescenza) e uno stato di infiammazione di basso grado (inflammaging) che si osservano in numerose condizioni di invecchiamento patologico. Interventi dietetici e/o con probiotici hanno dimostrato un effetto favorevole sullo stato di salute e sull'invecchiamento grazie a un aumento della attività antiossidante, un miglioramento dell'omeostasi immunitaria, la soppressione dell'infiammazione cronica, la regolazione della deposizione di grasso e la prevenzione della resistenza all'insulina. Questa review riassume i risultati degli studi più recenti sul ruolo del microbiota intestinale nei processi dell'invecchiamento con una enfasi specifica sul potenziale terapeutico di interventi mirati sul microbiota nel modulare i processi dell'invecchiamento.

Buigues C, Fernadez-Garrido J, Pruimboom L, et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. Int J Mol Sci 2016; 7:932.

L'articolo riporta i dati di un trial clinico randomizzato, in doppio-cieco condotto su 60 soggetti ultra65enni trattati quotidianamente per 13 settimane con un prebiotico (miscela di inulina+fruttooligosaccaridi - Darmocare) *vs* placebo (maltodestrina) per valutare se il trattamento con prebiotico migliora i parametri di fragilità, lo stato funzionale e la risposta immunitaria in anziani fragili. I risultati dimostrano che, rispetto al placebo, il trattamento con prebiotico migliora significativamente due parametri di fragilità, astenia ($p < 0,01$) e forza della mano ($p < 0,05$), ma non influenza significativamente lo stato funzionale (Barthel Index), cognitivo (Mini Mental State Examination) e la qualità del sonno (Athens Insommia Scale). In entranbi i gruppi di soggetti nessuna modifica si è osservata inoltre nei paramenti ematologici, PCR ed TNF-α. Gli Autori concludono che innovativi approcci terapeutici che influenzino il microbiota intestinale possono essere presi in considerazione per il trattamento della fragilità dell'anziano.

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore S.r.l.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it
050 313011 • 050 3130300

Redazione
Lucia Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl

Finito di stampare presso le IgP, Pisa, Settembre 2017

Registrazione al tribunale n. 6/2017 del 30-5-2017 nel Registro della Stampa presso il Tribunale di Pisa

Cod. 3915137