LE UNIVERSITÀ PER EXPO 2015
COMITATO SCIENTIFICO DEL COMUNE DI MILANO

Milano, 16 ottobre 2015

Il microbiota intestinale e il sistema immunitario

Annamaria Castellazzi

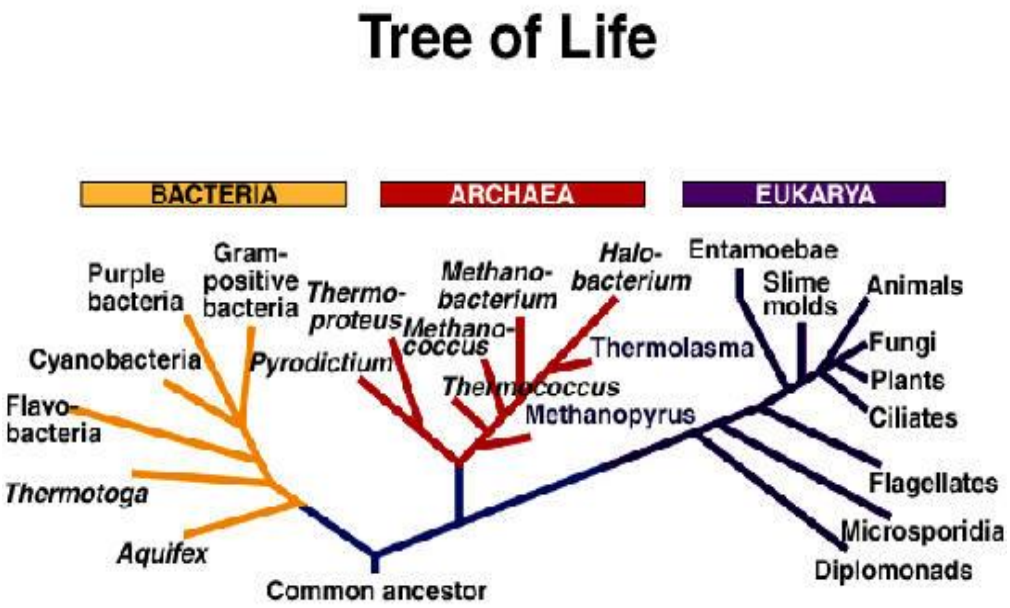
Dipartimento di Scienze Clinco-chirurgiche, Diagnostiche e pediatriche
Università degli Studi di Pavia
Vice-Presidente Board scientifico - Fondazione Istituto Danone

Microbiota termine che ha sostituito *microflora*

La comunità di microbi che vive nel tratto gastrointestinale di un individuo.

Il termine comprende membri dei *Bacteria, Archaea, Eukarya* e i loro virus.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Microbioma indica l'insieme dei geni del microbiota

I microrganismi sono sempre stati presenti nell'intestino attraverso tutta l'evoluzione dell'uomo

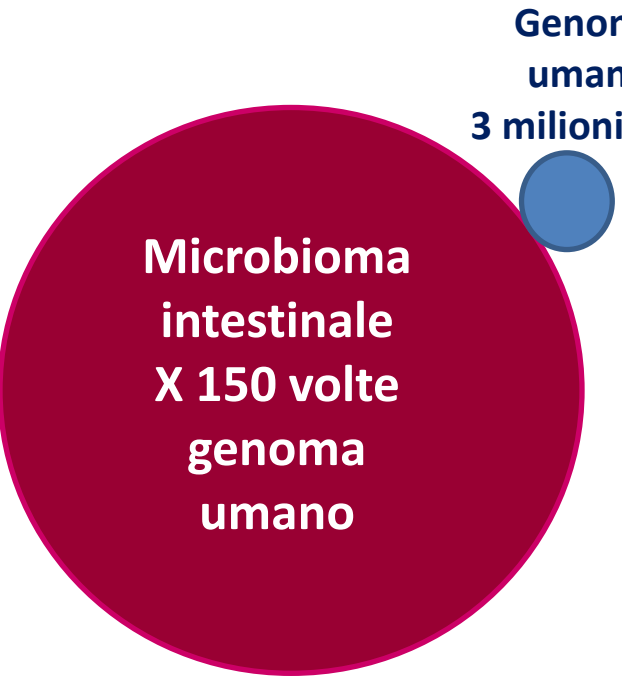
un ruolo significativo in questa stretta relazione tra l'ambiente uomo e l'ambiente microbico

•Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1022-3

1926-Descrizione narrativa dei primi eroi della microbiologia da Leeuwenhoek (Delft,1632)
a Spallanzani, Pasteur, Koch fino a Paul Herlich.

La nostra relazione con i microbi sembrava più una guerra che un rapporto di mutualismo benefico

Il microbiota intestinale è un ecosistema complesso e dinamico



- È costituito da circa **10^{14} batteri** (500-1000 specie diverse) ed un genoma che è oltre 150 volte quello umano.

- Svolge numerose **funzioni dinamiche:**

1) Protezione contro l'aggressione dei patogeni ambientali.

2) Funzioni metaboliche: fonte di energia tramite la fermentazione.

3) **Sviluppo del sistema immunitario innato ed adattativo** e mantenimento della **tolleranza immunitaria.**

Qin J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010

Qual è il vantaggio biologico della presenza di un microbioma particolarmente ricco a livello gastrointestinale?

Vantaggi nutrizionali

- Il genoma microbico può contenere informazioni codificate non sviluppate dall'uomo durante l'evoluzione
- Immagazzinamento energetico da polisaccaridi introdotti con la dieta
- Regolazione della produzione di vitamine (B e K)
- Produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA)

Vantaggi nei meccanismi di difesa

- Resistenza alla colonizzazione di potenziali patogeni
- Degradazioni di xeno-biotici
- Stimoli positivi sulle cellule dell'immunità innata e acquisita

In utero il sistema immune fetale non incontra quasi alcun antigene

Alla nascita
il sistema immune del neonato sano è naïve

durante la vita post-natale,
l'esposizione agli antigeni
promuove

l'espansione del sistema immune

lo sviluppo del sistema immune è basato sull'

esperienza

modificazioni flora batterica nei primi giorni di vita

neonato	intestino sterile alla nascita
dopo 48h	10^8–10^9 batteri/gr di feci **(E.coli e Streptococchi della flora fecale materna)**
2-4 gg	Bifidobatteri - Bacteroides Clostridi

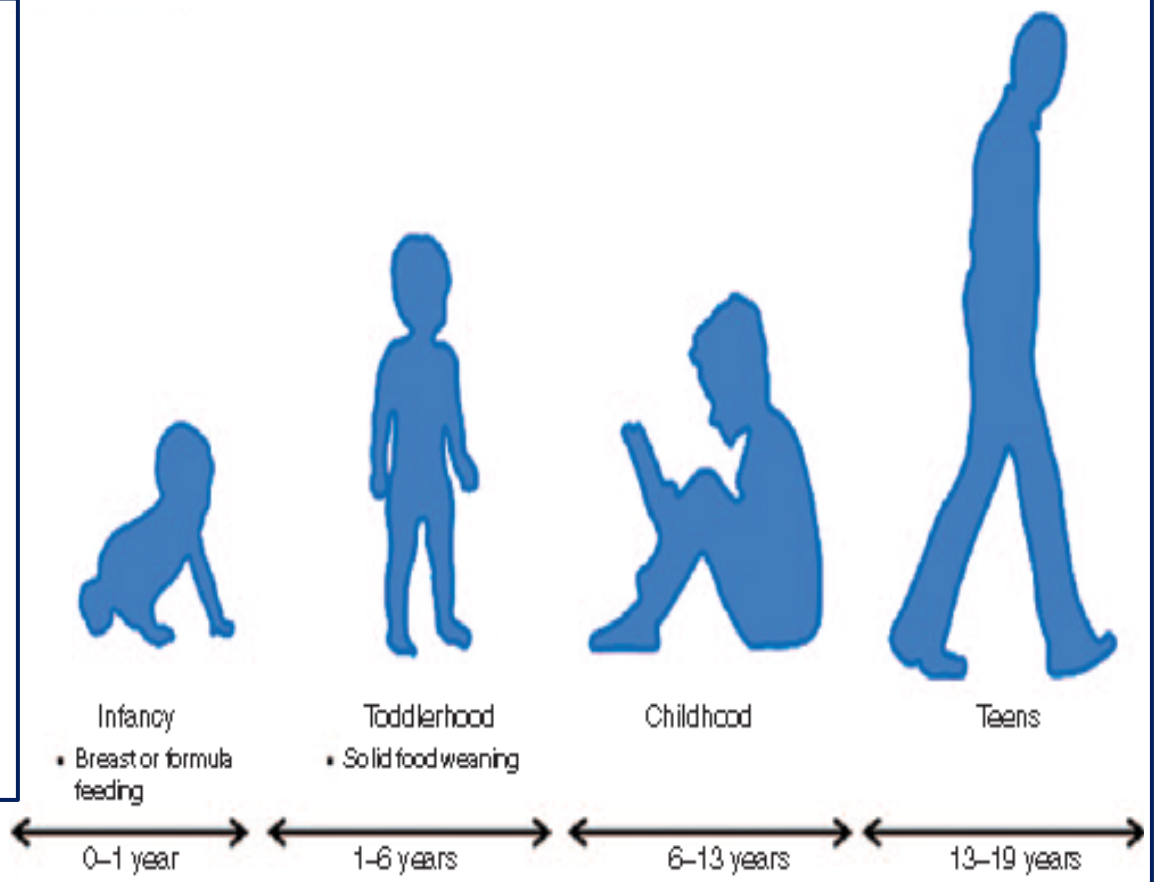
Sviluppo dinamico del microbiota intestinale

Determinazione del microbiota inizia sin dalla nascita

La colonizzazione inizia al momento del parto.

Fattori materni: antibiotici intrapartum, tipo parto (eutocico vs cesareo)

Allattamento: esclusivo al seno, misto, artificiale.



In età adulta

Microbiota elevata inter-individualità

E' unico ed irripetibile per ogni individuo.

Composizione relativamente stabile continue influenze da parte di numerosi fattori ambientali come alimentazione, antibiotici, stress e stile di vita.

Infanzia ed adolescenza: grandi variazioni del microbiota determinate dall' alimentazione, dallo sviluppo del sistema immunitario, sviluppo puberale, stile di vita.

Diet and the development of the human intestinal microbiome

*Noah Voreades, Anne Kozil and Tiffany L. Weir**

Department of Food Science and Human Nutrition, Colorado State University, Fort Collins, CO, USA

frontiers in MICROBIOLOGY

September 2014 | Volume 5 | Article 494

1° shift **2° shift** **3° shift**

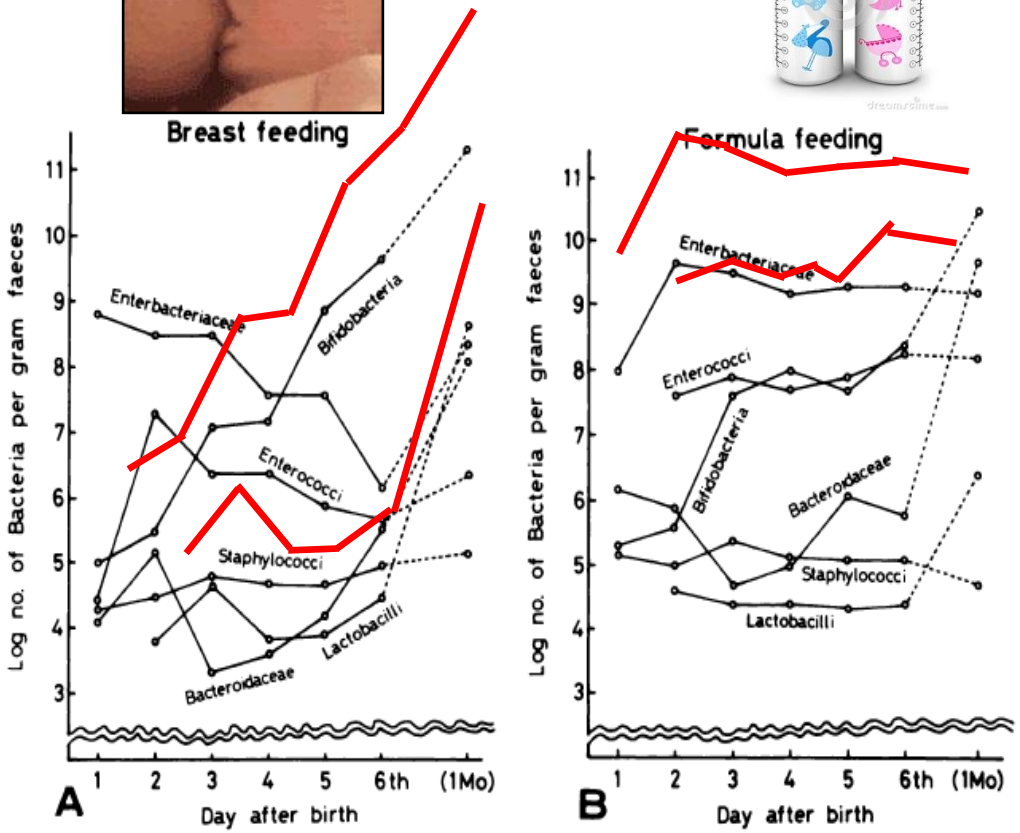
0-9 Months (Newborn)		9-18 Months (Infant-Pre-Toddler)	18-36 Months (Toddler)
Breast-Fed Characteristics (BF) • Low Species Diversity • Bacterial Composition Flux • Major Phyla: *Actinobacteria* & *Firmicutes*	**Formula-Fed Characteristics (FF)** • Low Species Diversity • Bacterial Composition Flux • Major Phyla: *Actinobacteria* & *Bacteriodetes*	**Introduction of Weaning & Solid Food** • Increased Species Diversity • Bacterial Composition Flux Persists • Increasing Butyrate Producing Bacteria • Major Phyla: *Bacteriodetes* & *Firmicutes*	**Diet-Influenced Microbiome Profile** • Stable Gut Microbiome Formation • Increased Species Diversity • Breast-Feeding History Ceases To Impact Gut Microbiome Profile • Increasing Butyrate Producing Bacteria Abundance • Dietary Intake Strongly Influences Abundances (*Prevotella* vs *Firmicutes*) • Major Phyla: *Bacteriodetes* & *Firmicutes*

FIGURE 1 | Representation of the infant gut microbiome development from birth to 3 years of age. By 3 years old, toddler's microbiomes are similar to that in adults and long-term dietary patterns are beginning to establish.

LA NUTRIZIONE è uno dei FATTORI che maggiormente influisce sui cambiamenti significativi del microbiota nei primi 3 anni di vita

Colonizzazione intestinale:
latte materno vs latte in formula

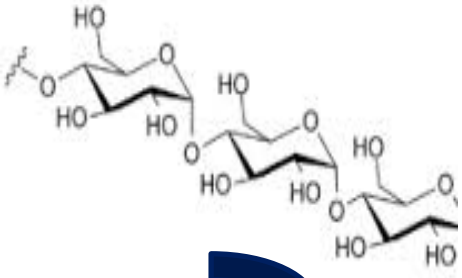
Development and Differences of Intestinal Flora in the Neonatal Period in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants

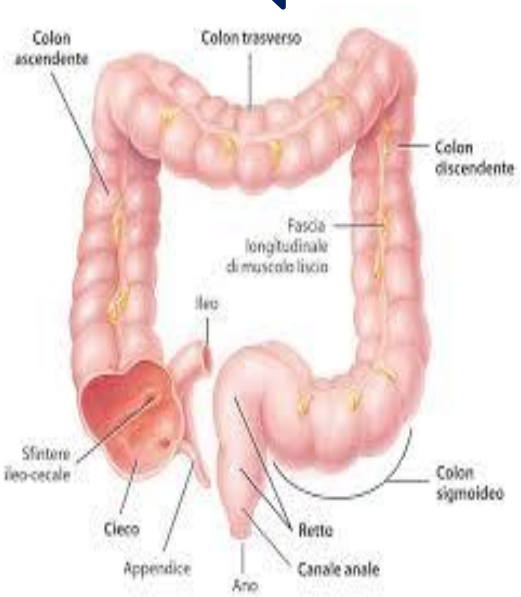


In neonati allattati al seno ***Lattobacilli* e *Bifidobatteri* al 1° mese di vita**, neonati allattati con formula, predominanza di ***Enterobacteriacee* ed *Enterococchi*.**

PEDIATRICS Vol. 72 No. 3 September 1983

Effetto *bifidogeno* del latte materno: **il ruolo degli oligosaccaridi**





• **EFFETTO BIFIDOGENO:** gli oligosaccaridi sono resistenti ai processi digestivi nel tratto gastrointestinale superiore, arrivano integri nel colon dove subiscono il processo di **FERMENTAZIONE SELETTIVA principalmente da parte dei BIFIDOBATTERI (*Bifidobacterium longum, infantis e bifidum*) costituendone il principale substrato energetico per la sopravvivenza e la proliferazione e con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA).**

SCFA (acido acetico, butirrato e propionato):

1. Principale substrato energetico per gli enterociti, favorendo il trofismo della mucosa intestinale.
2. Stimolano la maturazione ed il corretto funzionamento dei linfociti T regolatori, contribuendo allo sviluppo ed il mantenimento della tolleranza immunologica.

Smith et al. The Microbial Metabolites, Short Chain Fatty Acids Regulate Colonic Treg cell Homeostasis. Science 2013

La colonizzazione intestinale nello sviluppo della tolleranza immunologica

• La colonizzazione intestinale precoce è importante per lo sviluppo ed il mantenimento della **TOLLERANZA IMMUNOLOGICA,** che a sua volta è necessaria per la prevenzione di patologie immuno-mediate.

• Il mancato sviluppo della tolleranza immunologica nei primi mesi di vita e/o la perdita della tolleranza immunologica nelle epoche successive predispongono alla comparsa di **malattie allergiche o autoimmuni.**

• **SPECIFICI BATTERI** possono contribuire in modo significativo allo sviluppo della tolleranza immunologica:
-***Bacteroides fragilis*** **e** ***Clostridia*****:** favoriscono la proliferazione di **linfociti T regolatori** nella lamina propria della mucosa intestinale.

Walker et al. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. Pedaitric RESEARCH. 2015; 77 (1): 220-228.

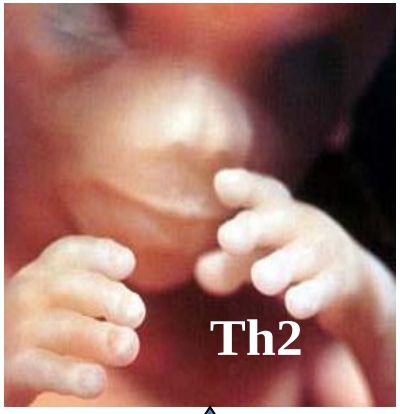
Colonizzazione non corretta è associata a rischio di sviluppo di patologie

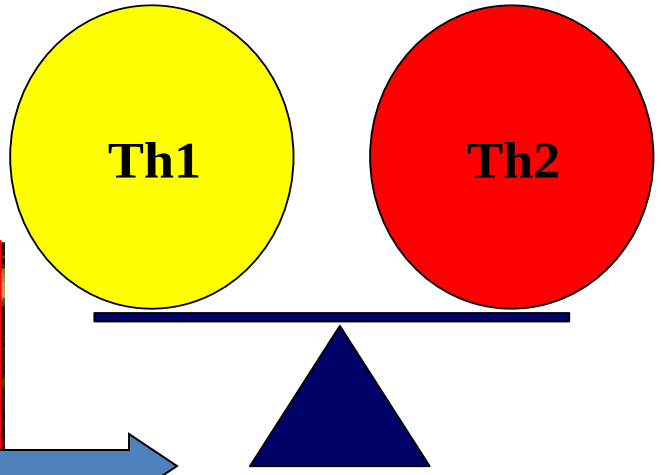
Colonizzazione con ***E.Coli*** e ***C.difficilis*** associata a **eczema e dermatite atopica.**

Bambini allergici hanno meno ***Bifidobatteri*** e più ***Staphylococcus aureus***.

Soggetti obesi hanno microbiota con maggior concentrazione di *Firmicutes* e rapporto sbilanciato tra ***Firmicutes*** **e** ***Bacteroides*** (da 3:1 a 35:1)

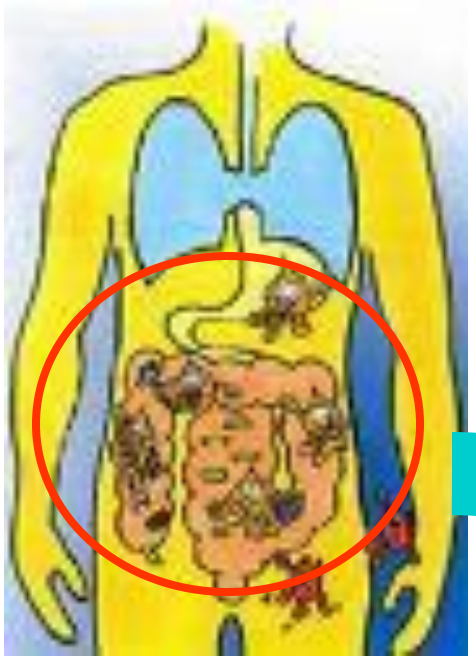
Batteri commensali





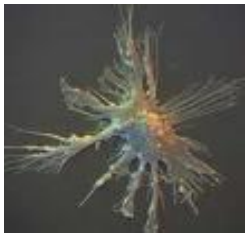
TOLLERANZA

Antigeni alimentari



Microbiota intestinale

CD



T reg

Th1

Th3

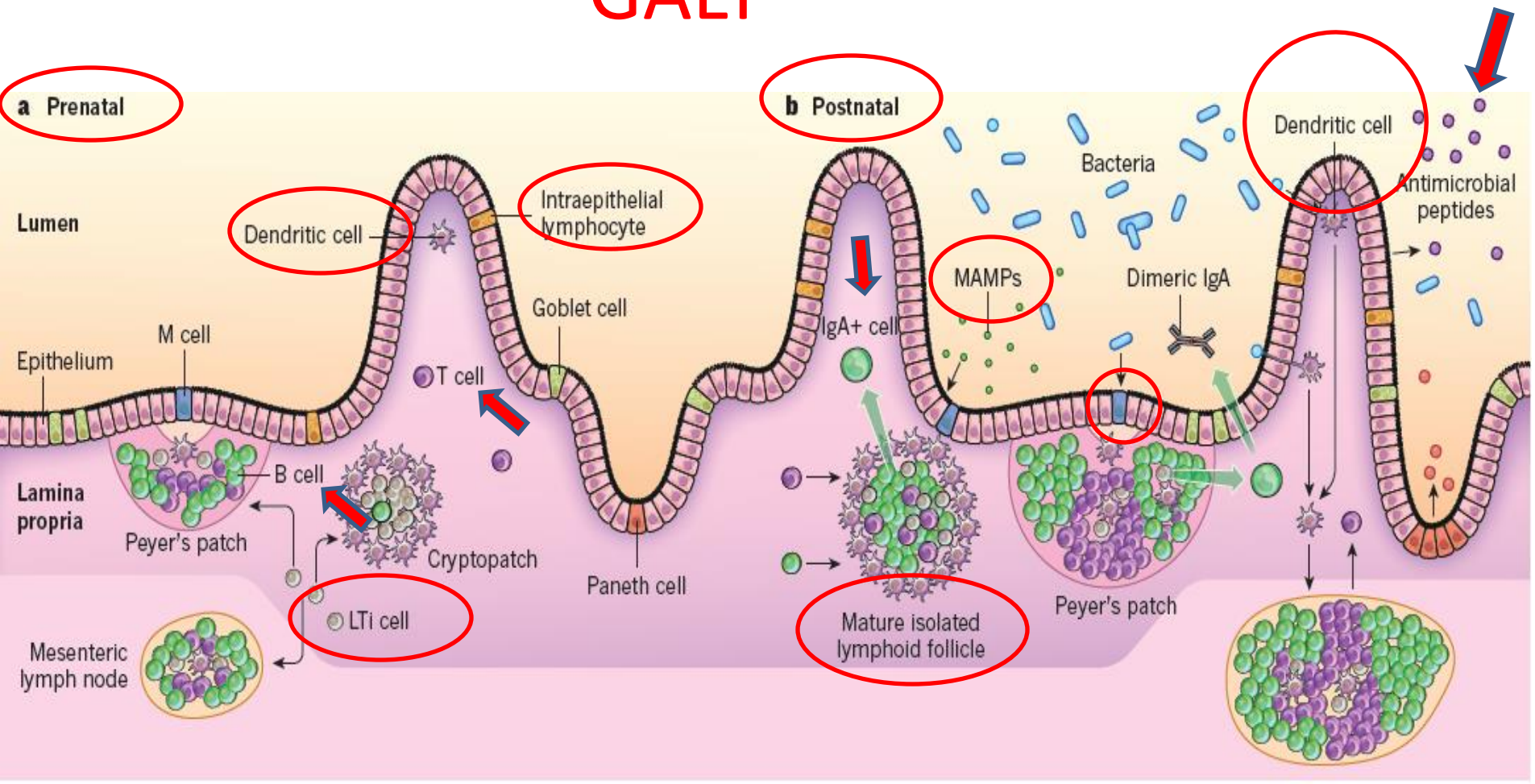
TGF–β

IL-10

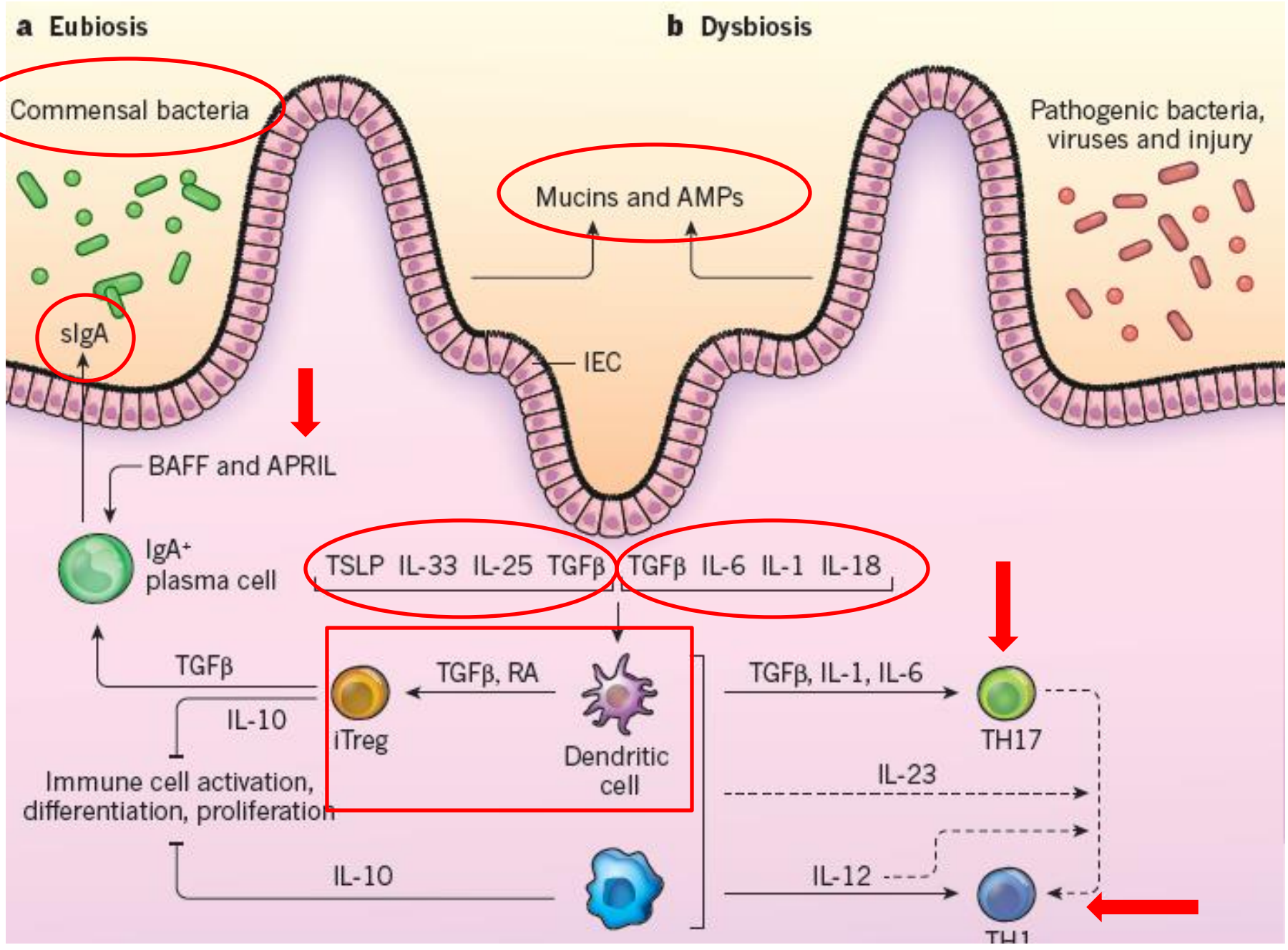
Th2

Th1

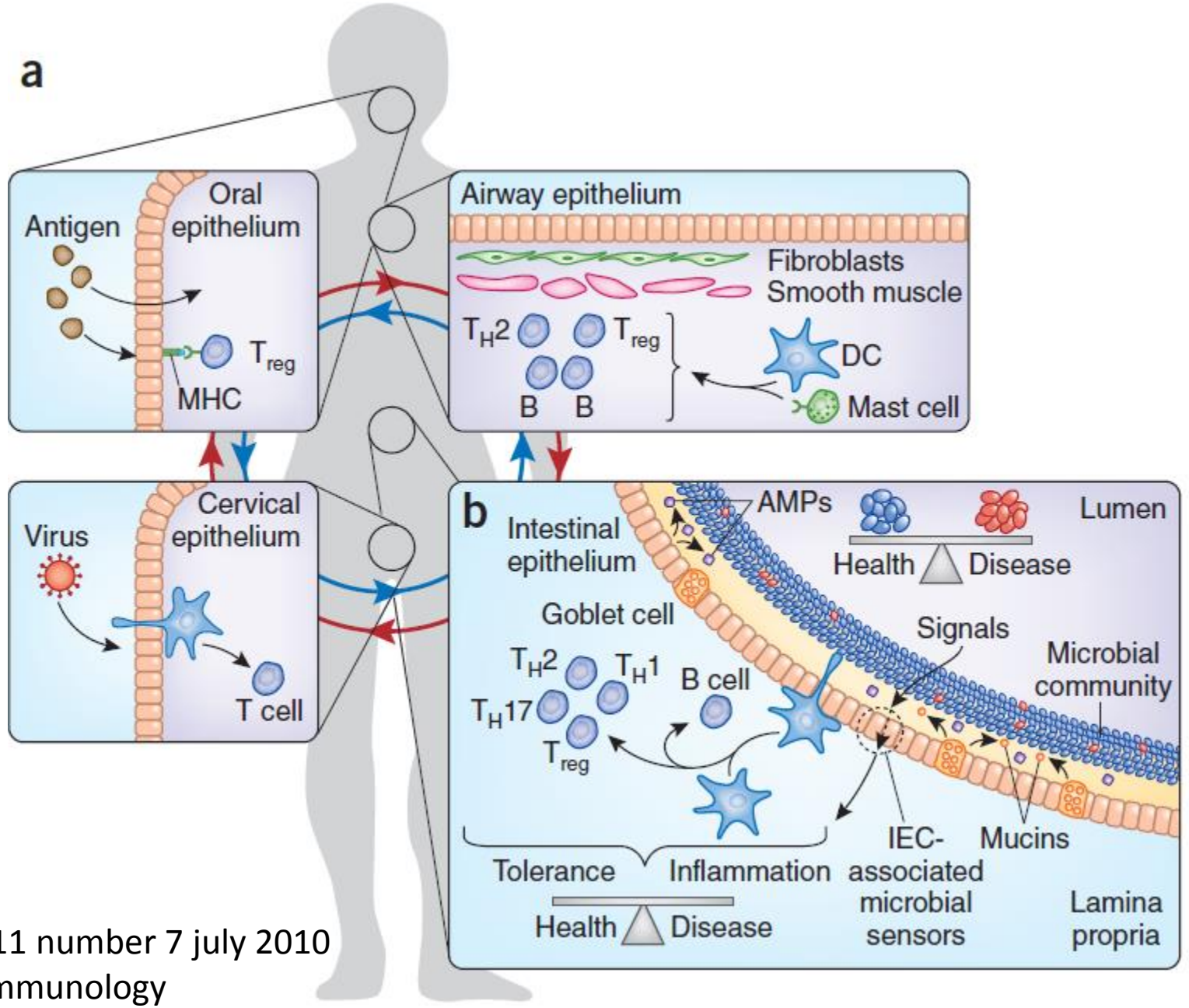
GALT


a Prenatal
b Postnatal
Lumen
Dendritic cell
Intraepithelial lymphocyte
Goblet cell
M cell
Epithelium
T cell
B cell
Lamina propria
Peyer's patch
Cryptopatch
Paneth cell
LTi cell
Mesenteric lymph node
IgA+ cell
Mature isolated lymphoid follicle
Bacteria
MAMPs
Dimeric IgA
Dendritic cell
Antimicrobial peptides
Peyer's patch

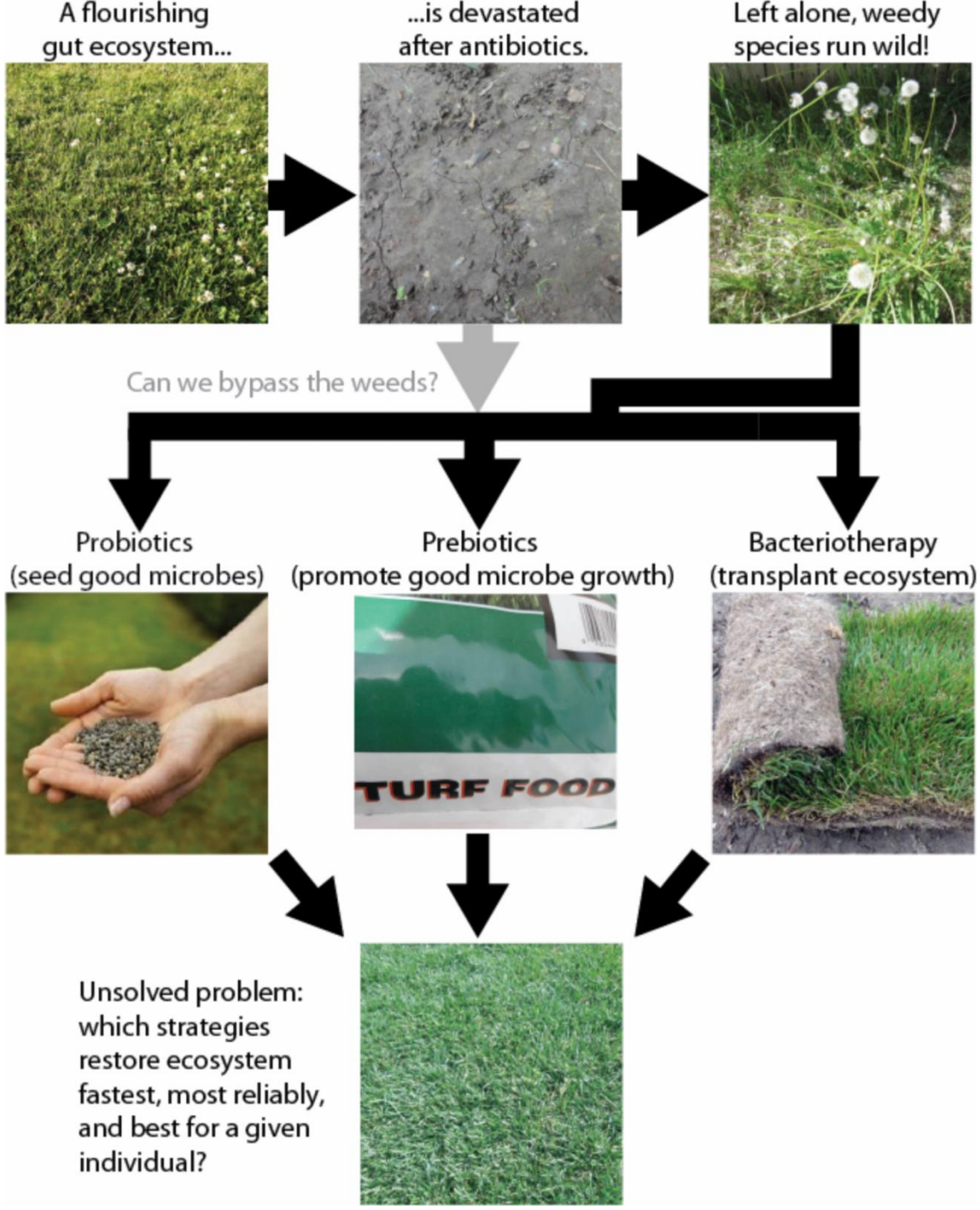
Eubiosi e Disbiosi



Il futuro dell'immunità mucosale



volume 11 number 7 july 2010
nature immunology



Mantenere il nostro intestino come un prato all'inglese

Grazie per l'attenzione!!!!