

A large, stylized illustration of a microbiome. It features a green background with various colorful microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, depicted in a whimsical, hand-drawn style. The illustration is divided into two main sections: a top section with a dark green background and a bottom section with a lighter green background. The bottom section is partially obscured by a white curved shape at the bottom right.

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

Disbiosi intestinale e allergie cutanee

Noemi Lopes

5-6-7 luglio 2019

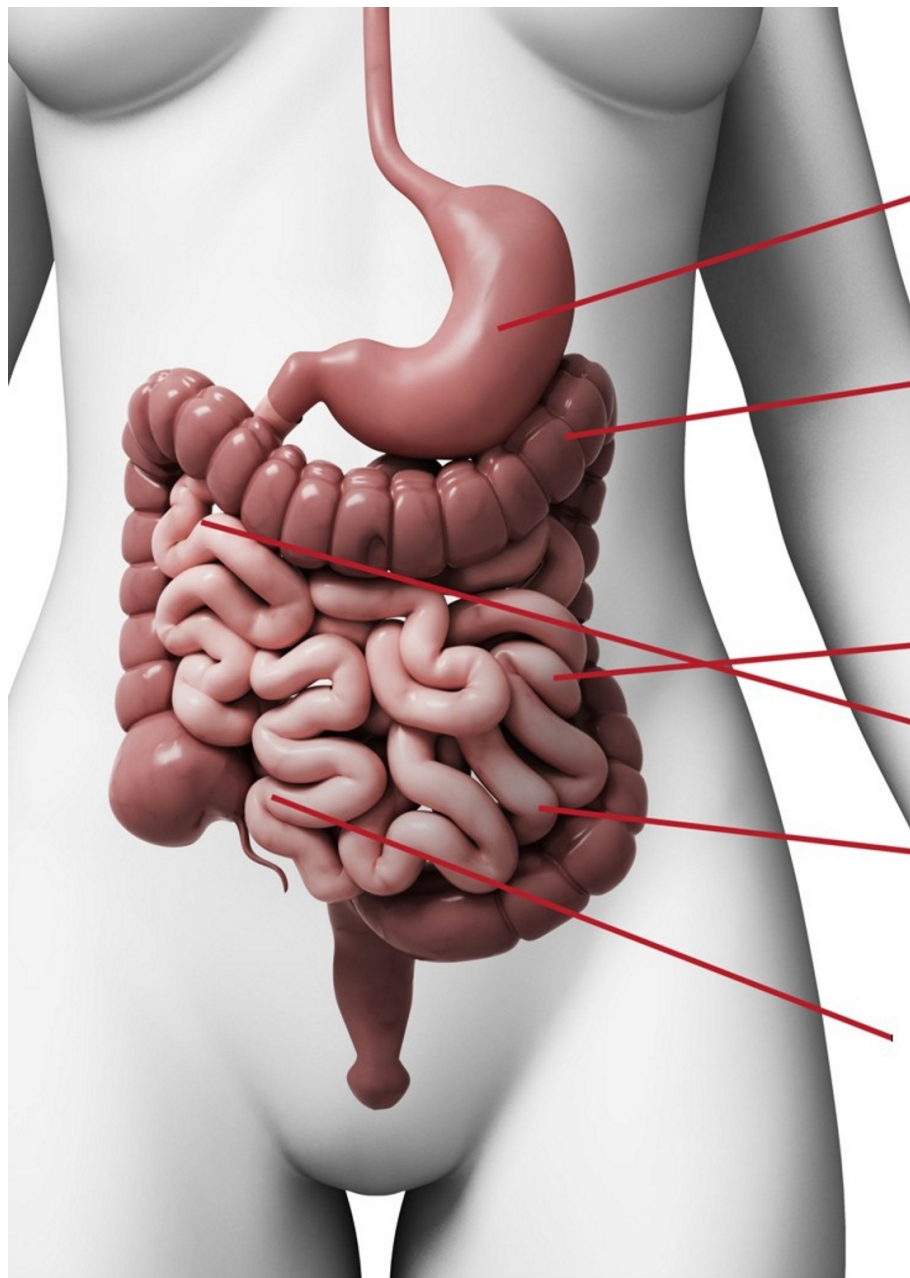
Hotel Flora Frascati

SIMP
eSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

“Prendetevi cura del vostro microbiota e il vostro microbiota si prenderà cura di voi.”





Stomaco

Lactobacillus
Candida
Streptococcus
Helicobacter Pylori
Peptostreptococcus

Colon

Bacteroides
Clostridium
Bifidobacterium
Enterobactriacee

Digiuno

Streptococco
Lattobacillus

Duodeno

Streptococco
Lattobacillus

Ileo Prossimale

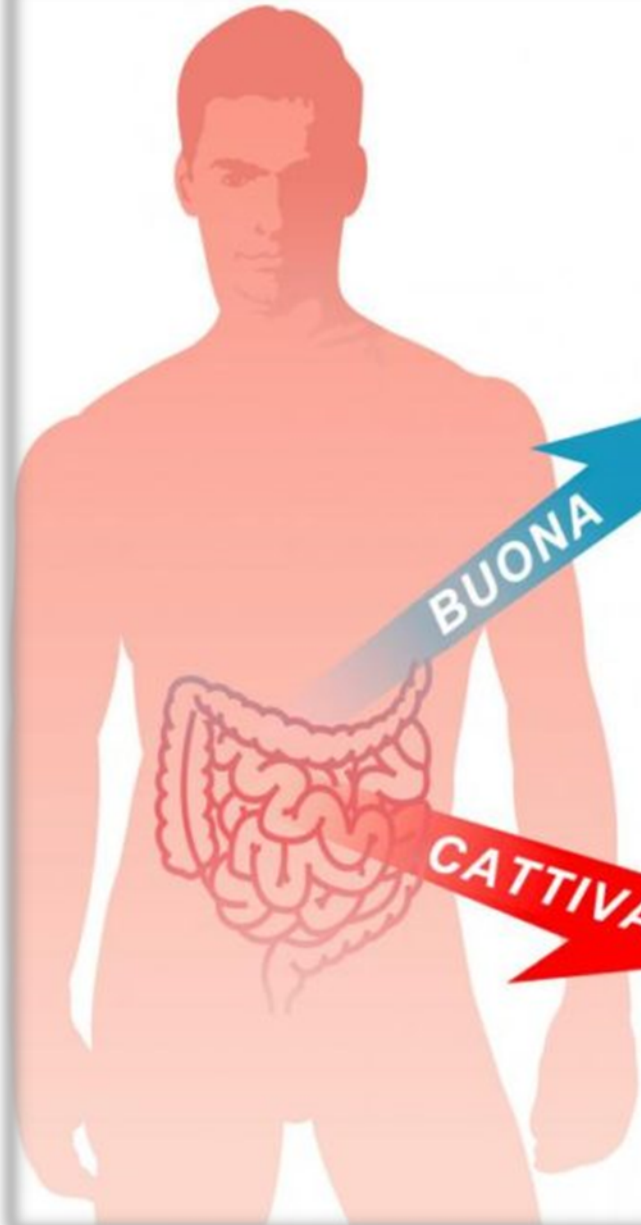
Streptococco
Lattobacillus

Ileo Distale

Clostridium
Streptococco
Bacterioides
Actinomycinae
Corunebacteria



Flora batterica Buona e Cattiva



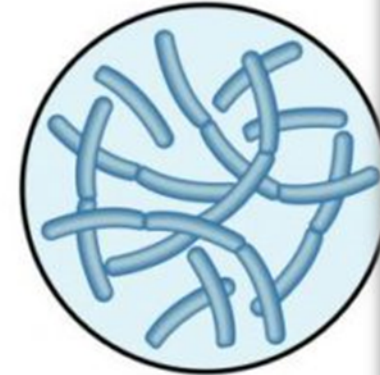
BIFIDOBACTERIA

Vari ceppi aiutano a regolare i livelli di altri batteri nell'intestino, a modulare le risposte immunitarie ai patogeni, a prevenire la formazione di tumori e a produrre vitamine.



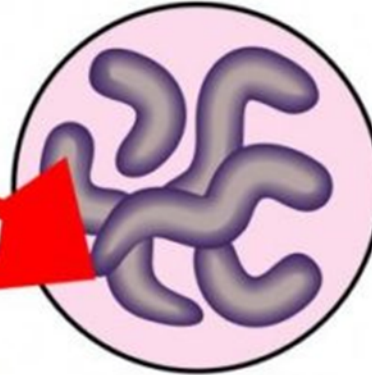
ESCHERICHIA COLI

Diversi ceppi abitano l'intestino umano. Sono coinvolti nella produzione di Vit. K2 (essenziale per la coagulazione) e aiutano a mantenere sotto controllo i batteri cattivi. Ma alcuni ceppi possono causare malattia.



LACTOBACILLI

Ceppi benefici producono vitamine e sostanze nutritive, aumentano le difese immunitarie e proteggono contro agenti cancerogeni.



CAMPYLOBACTER

C. jejuni e *C. coli* sono i ceppi più comunemente associati a malattie. L'infezione di solito avviene attraverso l'ingestione di alimenti contaminati.



ENTEROCOCCUS FAECALIS

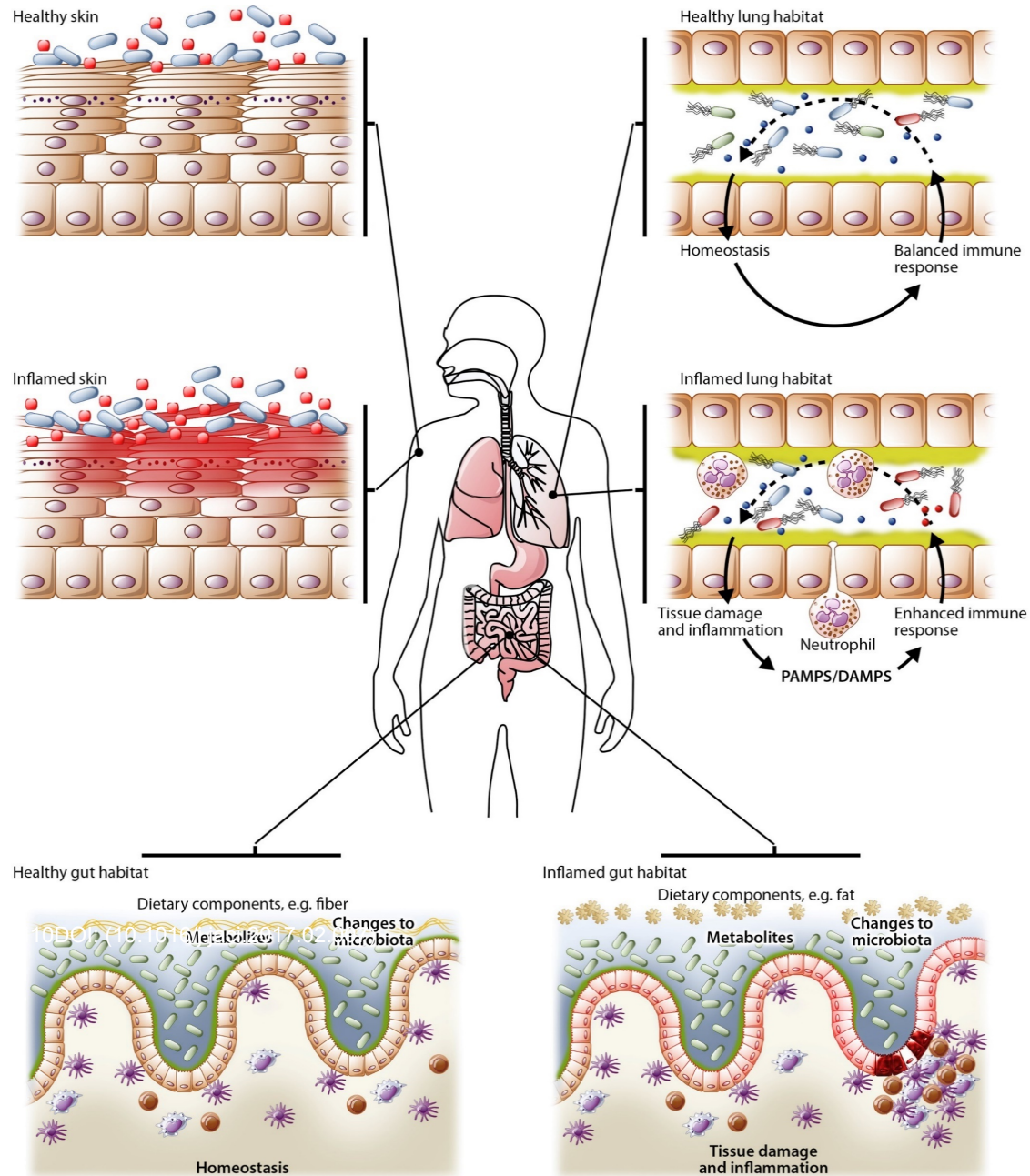
Una causa comune di infezioni post-chirurgiche.



CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Diviene più nocivo dopo un ciclo di antibiotici, quando è in grado di proliferare.





MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI



Da un punto di vista biochimico, la **disbiosi** presenta alcune caratteristiche comuni: il numero di batteri che producono **acidi grassi a catena corta (SCFA)** - ad esempio, i produttori di butirrato come **Faecalibacterium, Roseburia o Eubacterium** - risulta ridotto. Questa condizione è negativa in quanto gli SCFA rafforzano la barriera intestinale e il sistema immunitario nella difesa dagli agenti patogeni. Allo stesso tempo, si innalzano i livelli di micro-organismi dannosi: questi includono batteri che producono **lipopolisaccaride (LPS)**, un'endotossina che può causare infiammazione, e anche i microbi resistenti all'ossigeno che sono in grado di avvicinarsi alle cellule epiteliali che rivestono la mucosa e danneggiarle. Un'altra minaccia per queste cellule che emerge nel microbiota disbiotico è l'aumentato potenziale di formare idrogeno solfito, un composto tossico per le cellule epiteliali.



David Strachan, negli anni '80, al
St. George's Hospital Medical School
a Londra, elaborò la sua “ipotesi igienica”



In ambienti igienicamente troppo curati il sistema immunitario non è sufficientemente sottoposto all'esposizione microbica che normalmente si trova nell'ambiente, e ciò può facilitare uno squilibrio del sistema immunitario verso quelle componenti che scatenano le reazioni allergiche



Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children

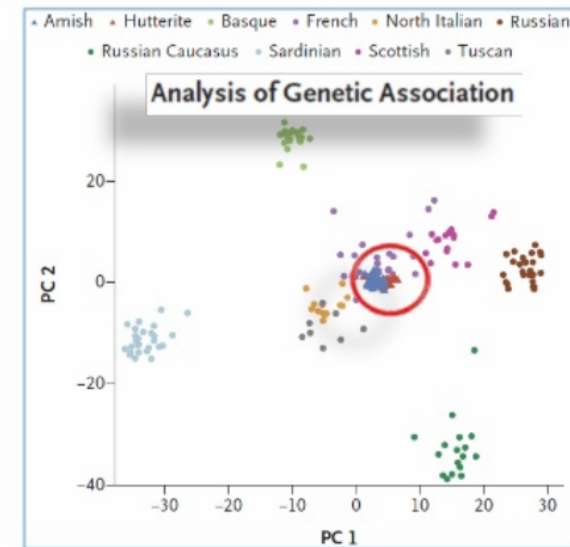
- Two distinctive U.S. farming populations the **Amish** of Indiana and the **Hutterites** of South Dakota
- These two particular groups of farmers originated in Europe, the Amish in Switzerland and the Hutterites in South Tyrol
- Emigrated to the United States in the 1700s and 1800s, respectively
- Genetically indistinguishable
- Their lifestyles are similar



Amish



Hutterites



Stein MM et al. *N Engl J Med* 2016;375:411-21

Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children



Large family sizes

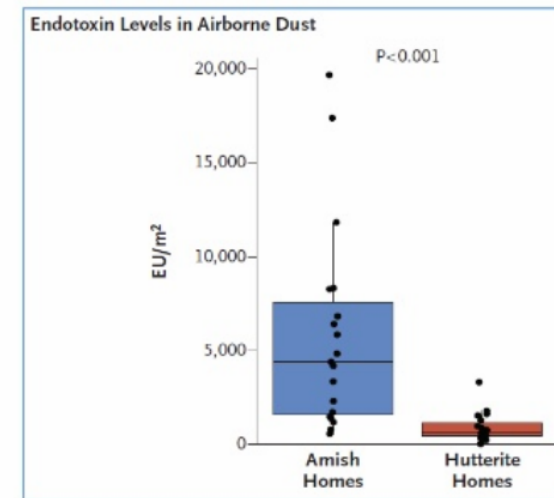


High-fat diet



Comparable schooling
(to 8th grade)

	Amish (n=157)	Hutterite (n=80)
Asthma	5.2%	21.3%
Allergic sensitization	7.2%	33.3%



Stein MM et al. *N Engl J Med* 2016;375:411-21



The clinical parallel is earlier landmark epidemiologic studies from Europe showing that living in a farming environment, which is linked to exposures to a diverse microbial community, is associated with a lower incidence of allergies.⁴⁸ Functional evidence was recently reported showing that exposing mice to “farm dust,” which is presumably laden with bacteria or their components, could reduce the magnitude of their allergic airway responses. The mechanism has been linked to **Toll-like receptor 4 signaling and activation of A20 in airway epithelial cells**. These data are supported by earlier studies showing that exposure to bacteria isolated from farm dust, such as **Acinetobacter Iwoffii F78** and **Lactococcus lactis G121**, can protect mice against airway inflammation, as can exposure to innocuous bacterial strains or their products. These preclinical models have elucidated different mechanisms of action that consistently show a protective role of bacteria against allergic inflammation. However, significant gaps remain in our understanding of the dynamics of lung microbial communities and how these dynamics influence host-microbe interactions. Recent evidence in mice and human subjects argues for a cross-talk between microbes and immune cells, whereby inflammation can shape the microbiota and vice versa.



I ricercatori statunitensi coordinati da Taylor Feehley hanno cercato di approfondire il ruolo del microbioma intestinale nelle allergie alimentari colonizzando modelli murini germ-free con feci ottenute da bambini sia sani (n=4) sia allergici al latte vaccino (n=4). Per ridurre l'effetto della variabile dieta, che notoriamente influisce sulla composizione del microbiota intestinale, tutti i piccoli erano alimentati con latte artificiale.

Lo scopo dello studio, in particolare, era di valutare il ruolo dei batteri commensali nella risposta allergica alla beta-lactoglobulina vaccina (BLG), monitorando non solo le differenze di composizione di microbioma tra i due gruppi, ma anche i parametri immunitari ematici e l'espressione genica. Di seguito i principali risultati ottenuti.

- Risposte allergiche diverse in base ai donatori



Dopo aver colonizzato i modelli murini con le feci provenienti dai due gruppi e averli sensibilizzati con BLG:

- i modelli colonizzati con feci di donatori allergici hanno registrato una concentrazione sierica di IgE anti-IBG e mMCTP-1 (mouse mast cell protease-1) significativamente maggiore rispetto alla controparte
- tutti i modelli riceventi materiale da donatori sani hanno dimostrato protezione completa dalla risposta allergica
- la temperatura corporea si è mostrata differente tra i due gruppi, mentre la diversità e ricchezza batterica è risultata simile
- Per escludere qualsiasi interferenza del latte in formula somministrato a tutti i donatori, si è ripetuto l'esperimento colonizzando i modelli con feci di altri bambini allattati al seno, allergici e non. I risultati si sono dimostrati in linea con quelli precedenti.



Una volta determinata l'eventuale risposta antigenica, è stata analizzata la composizione batterica e sono stati identificati 58 OTUs, differentemente espressi tra i due gruppi, ma in linea con le configurazioni dei donatori.

- Tre dei cinque OTUs associati ad attività anti-allergica hanno dimostrato di appartenere alla famiglia Lachnospiraceae, in particolare alla specie *Anaerostipes caccae*.
- Oltre a presentare un rapporto batteri protettivi/non-protettivi favorevole, i soggetti sani e i relativi modelli murini riceventi hanno presentato anche una espressione genica peculiare rispetto alla controparte. Per esempio:
 - *Fbp1*, gene implicato nella gluconeogenesi dell'epitelio intestinale, ha presentato maggiore espressione nei modelli colonizzati con feci *di donatori sani*
 - *Tgfbr3 e Ror2*, implicati nella codifica per il recettore del fattore di crescita TFG-beta, hanno registrato *minore attività nei modelli riceventi da soggetti allergici*, al contrario di *Acot12 e Me1*, geni coinvolti invece nel metabolismo del piruvato
- Infine, attraverso una mono-colonizzazione, i ricercatori hanno dimostrato come la singola specie *Anaerostipes caccae*, vista la sua attività protettiva, presentasse di per sé un'espressione genica paragonabile a quella del microbiota di donatori sani.
- In conclusione, dunque, nonostante siano molti i fattori coinvolti nello sviluppo di un'allergia, i batteri commensali svolgono un ruolo importante intervenendo con funzioni protettive, come nel caso di *Anaerostipes caccae*. Manipolare adeguatamente il microbioma intestinale potrebbe perciò rivelarsi una valida strategia terapeutica nel trattamento delle allergie alimentari.



Wiley Online Library

Birth Defects Research, Part C

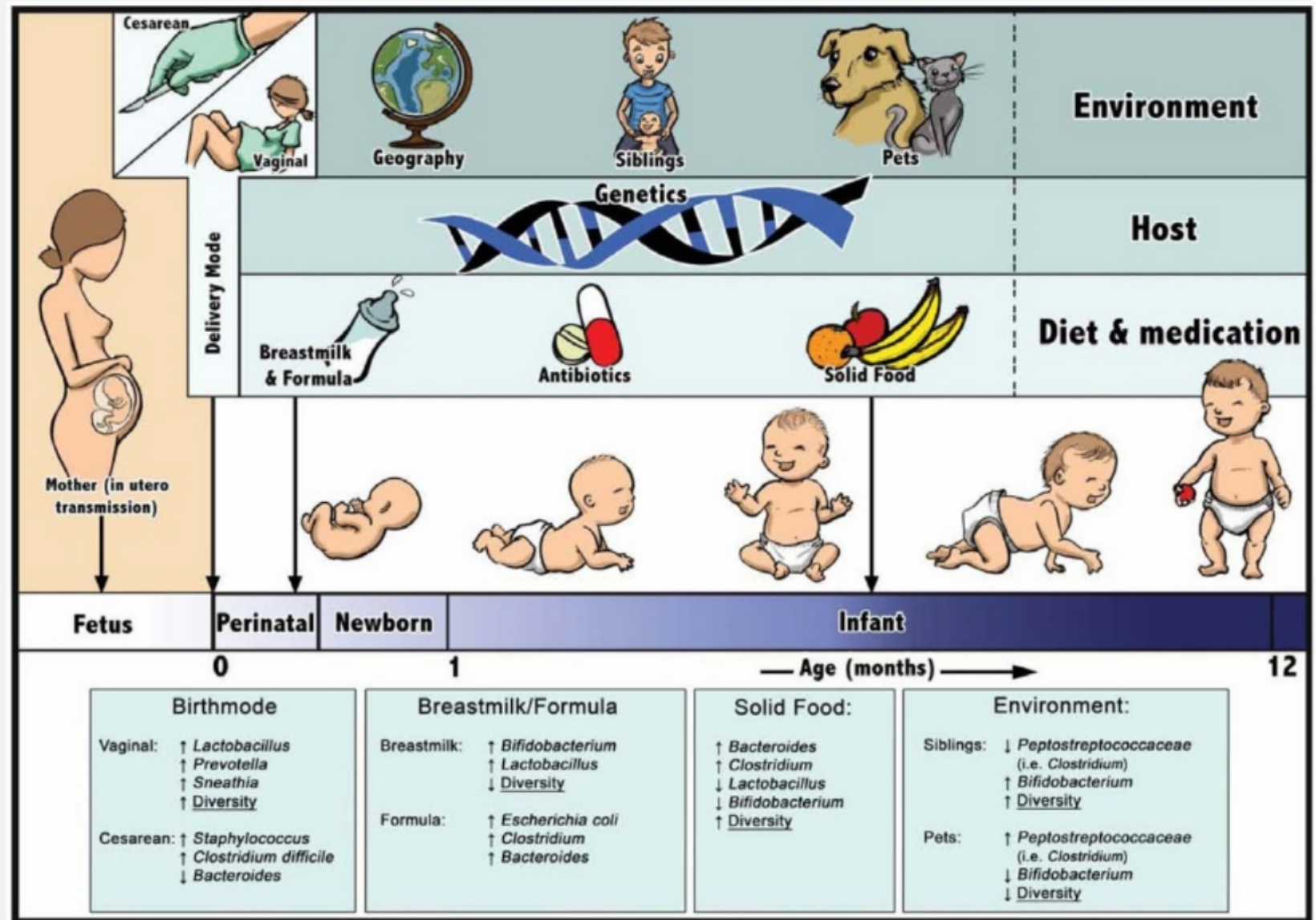
Embryo Today: Reviews

Review

On the origin of species: Fa infant's gut microbiota

Niels van Best, Mathias W. Hornef, Paul H

First published: 26 November 2015 | [htt](http://)



Van Best. Birth Defects Research 105:240, 2015

Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life

	Atopici	Non atopici	differenza
Enterococchi	72%	96%	P<0.05
Bifidobatteri	17%-39%	42%-69%	P<0.05
Stafilococco aur.	61%	23%	p<0.05
Clostridi	10.3 (log10)	7.2 (log10)	P<0.05
Bacterioidi	9.9 (log10)	10.6 (log10)	P<0.05

"..higher levels of Clostridium and lower levels of Bifidobacterium species. This discrepant composition precedes the development of atopy."

Björkstén B et al. J Allergy Clin Immunol. 2001 Oct;108(4):516-20



Staphylococcus aureus is the most common pathogen grown from AD skin. Colonization and infection with *S aureus* is associated with increased IgE responses, food allergy, and the severity of AD skin disease.^{69, 70} These detrimental effects are likely mediated through production of staphylococcal virulence factors, including superantigens that stimulate type 2 immune responses and subvert the activity of regulatory T cells; cytolytins, which lyse epithelial cells; and serine proteases and lipases, which damage the skin barrier. *S aureus* colonization occurs as a result of skin barrier dysfunction (eg, reduced filaggrin expression) and increased IL-4 and IL-13 expression. These abnormalities can occur as a result of genetic and immune responses triggered by allergens, scratching, or both. IL-4 and IL-13 enhance *S aureus* binding to AD skin by inducing *S aureus* adhesins and reduce *S aureus* killing by inhibiting the production of keratinocyte derived antimicrobial peptides required for control of *S aureus* abundance. The observation that a humanized mAb that blocks the action of IL-4 and IL-13 leads to a dramatic reduction in AD skin severity supports the concept that IL-4 and IL-13 blockade can also reduce *S aureus* colonization in patients with AD.⁷¹ Using new therapies that specifically target polarized immune pathways will allow us to sort out key mechanisms of disease pathogenesis.



Studio UK svela connessione tra Staphylococcus aureus e allergie alimentari

La presenza di stafilococco aureo nella cute e nel naso dei bambini aggrava lo stato di eczema, inibisce la tolleranza orale da arachidi e ritarda la risoluzione dell'allergia alle uova. A dirlo è uno studio del King's College di Londra, pubblicato su Journal of Allergy and Clinical Immunology.

2 Luglio 2019



MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

**SIMP
eSV**
Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

S. aureus ed eczema

La presenza del patogeno è stata quindi correlata alla gravità e alla persistenza dell'eczema scoprendo che:

- la correlazione tra colonizzazione di *S. aureus* e gravità dell'eczema è confermata a tutti i campionamenti
- i bambini con *S. aureus* a livello epidermico presentano un punteggio SCORAD maggiore rispetto a quelli non colonizzati. Risultati analoghi dai campioni nasali sebbene con una più debole associazione
- in generale il punteggio SCORAD diminuisce col tempo. Questo non si verifica per gli individui con *S. aureus* epidermico. Considerando infatti gli intervalli 12-30 e 60-72 mesi si registra un peggioramento nei soggetti colonizzati subito prima di tale finestra temporale. Di contro, una precedente colonizzazione nasale non è risultata correlata a persistenza o peggioramento



S. aureus e allergia alimentare

Passando poi a valutare l'eventuale associazione tra presenza di *S. aureus* e risposta immuno-mediata da arachidi, bianco dell'uovo e latte vaccino si è visto che:

- la produzione di sIgE in risposta a bianco d'uovo e arachidi è significativamente correlata a *S. aureus* ad ogni time-point con valori massimi al 30° mese per le IgE da arachidi, in maniera crescente e tempo-dipendente per quelle da uova. Valori di correlazione leggermente inferiori con il latte vaccino
- soggetti allergici alle uova colonizzati a livello epidermico e/o nasale da *S. aureus* hanno registrato una persistenza allergica a 60 mesi 1.57 volte superiore rispetto ai non colonizzati
- rispetto ai non colonizzati, bambini con *S. aureus* a livello nasale o cutaneo hanno rispettivamente il 2.94 e il 2.41 di probabilità in più di sviluppare allergia alle arachidi a 60 mesi di vita
- dei 9 bambini privi di allergia alle arachidi al baseline ma che l'hanno sviluppata durante lo studio, 8 sono risultati positivi a *S. aureus* in almeno una visita di screening



Non tutti i probiotici sono uguali

Genere	Specie	Identificazione del ceppo
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG
<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>	DN-114 001

Nella scelta di un probiotico, il tipo di patologia, la specificità del ceppo e la quantità da somministrare rappresentano fattori determinanti



~~Bifidobacterium lacti regularis~~

Bifidobacterium animalis strain DN-173 010



Principali microorganismi utilizzati come probiotici

Batteri

Batteri Lattici

Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus bulgaricus
Lactobacillus brevis
Lactobacillus casei
Lactobacillus casei Shirota
Lactobacillus johnsonii
Lactobacillus plantarum
Lactobacillus rhamnosus GG
Lactobacillus reuteri
Lactobacillus salivarius

Bifidobatteri

Bifidobacterium animalis
Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium breve
Bifidobacterium infantis
Bifidobacterium lactis
Bifidobacterium longum

Altri batteri

Bacillus cereus
Escherichia coli Nissle 1917
Streptococcus thermophilus

Lieviti

Saccharomyces boulardii

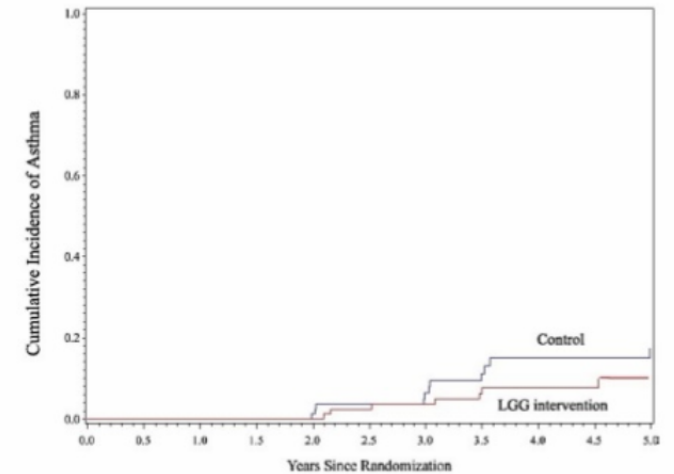
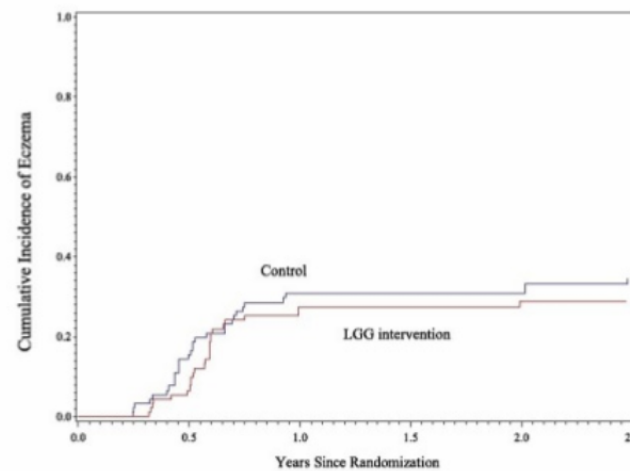


Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial

Integrazione precoce con probiotici per la prevenzione di Asma e Eczema: studio randomizzato controllato

RCT-DBPC con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)

For the first 6 months of life, intervention infants (n = 92) received a daily dose of 10 billion CFU of LGG and infants were accrued over a 6-year period

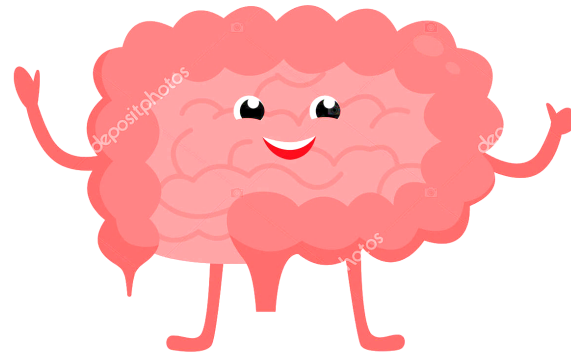


Cabana MD et al. Pediatrics 2017;140(3):e20163000

51



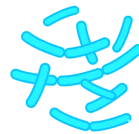
Grazie per l'attenzione!



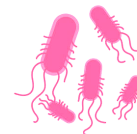
GOOD BACTERIA



Bifidobacteria



Lactobacilli



Escherichia coli

