

Dott. Stefano Manera

Medico Chirurgo – Specialista in Anestesia e Rianimazione

Esperto in Medicina e Nutrizione Sistemica – Omeopatia

Accompagnatore spirituale nella malattia e nel fine vita



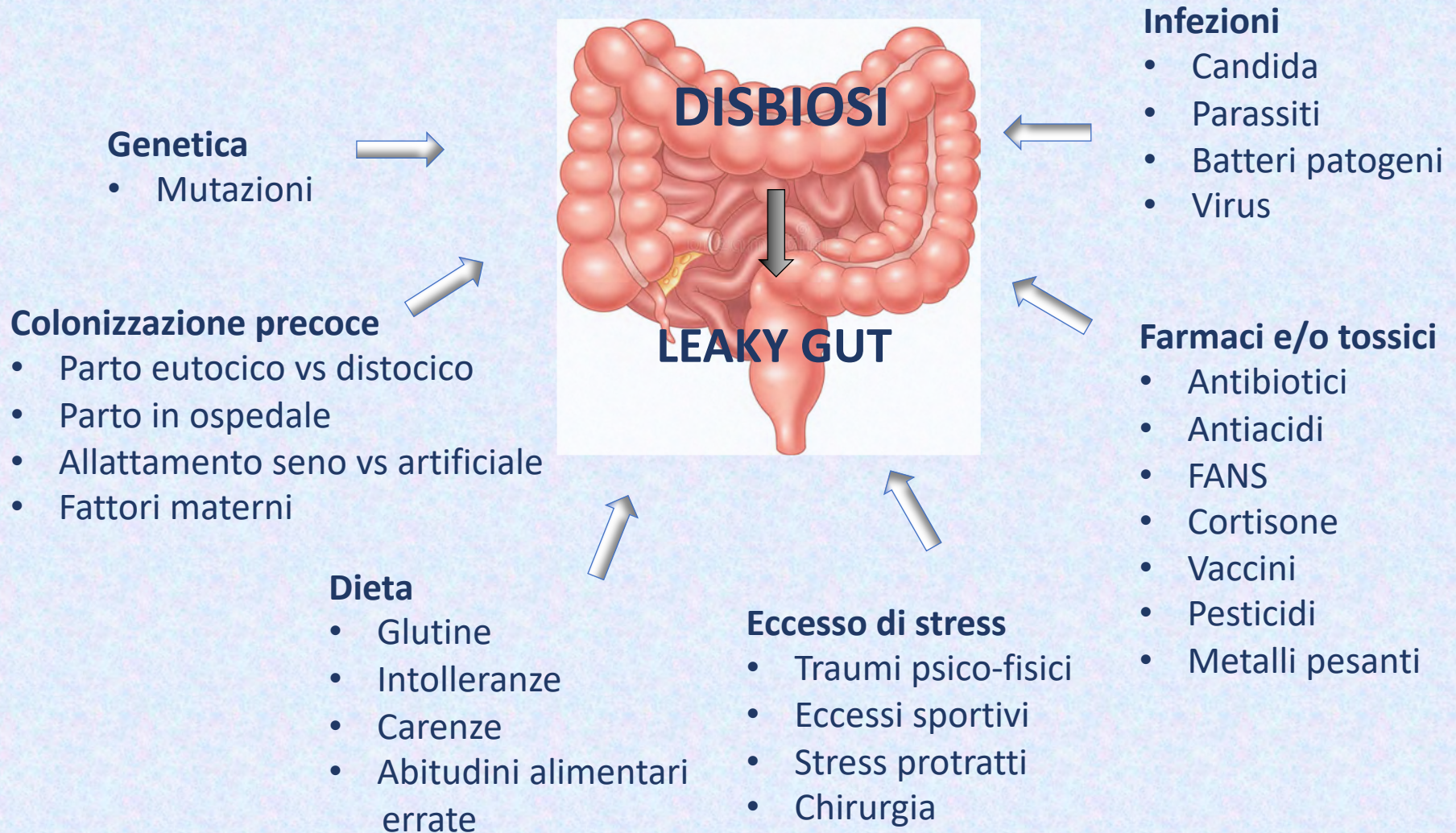
MICROBIOTA E PROBIOTICI:

UNA CURA SISTEMICA

3

MICROBIOTA E SISTEMA IMMUNITARIO

DISBIOSI INTESTINALE : CAUSE



DISBIOSI INTESTINALE CONSEGUENZE

SNC

- Alterazione barriera ematoencefalica
- Neuroinfiammazione
- Depressione
- Ansia
- Autismo
- ADHD
- Mente annebbiata
- SM

S. Muscoloscheletrico

- Artrite
- Artrite reumatoide
- Fibromialgia

Surreni

- Stanchezza cronica

DISBIOSI

LEAKY GUT

**INFIAMMAZIONE
CRONICA L.G.**

Cancro

Vie aeree

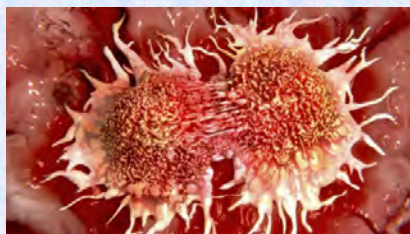
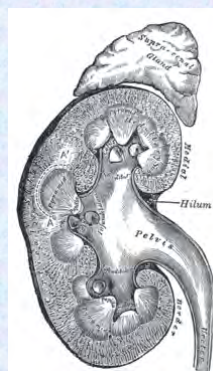
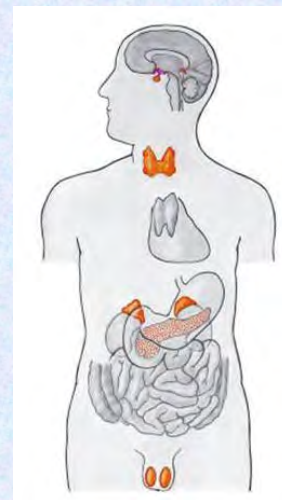
- Cefalea
- Sinusite
- Rinite
- Allergie, asma

Pelle

- Dermatite
- Eczema
- Psoriasi
- Rosacea
- Micosi

Sistema endocrino

- Obesità
- Sindrome metabolica
- Infertilità
- Tiroiditi
- Distiroidismi
- Diabete mellito
- Insonnia



Covid-19 ci ha fatto ancor più capire quanto il nostro intestino e il nostro microbiota intestinale siano implicati nella patogenesi delle complicanze della patologia infettiva

Nella nostra esperienza * la maggior parte dei
pazienti con gravi complicanze, era costituita da una
popolazione con un substrato infiammatorio
preesistente correlato a disbiosi intestinale

* Servizio di Anestesia e Rianimazione – Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo

Diabete o intolleranza glucidica

Ipertensione arteriosa

Obesità

Patologie autoimmuni

Covid-19 = infiammazione sistemica extra-polmonare

Può comparire la '***tempesta citochinica***' che porta alla sindrome da distress respiratorio (ARDS)

I marcatori dell'infiammazione (PCR, LDH, IL-2, IL-6, GCSF, TNF-alfa, D-dimero, ferritina, ecc.) sono alle stelle.

Anche Troponina e pro-BNP possono essere elevati (segno di interessamento cardiaco).

Partendo da tutto questo...

grazie a tecniche di indagine sempre più
all'avanguardia, un numero via via crescente di studi
ha dimostrato che anche le **vie aeree**, a differenza di
quanto si pensava all'inizio, sono **sede di popolazioni
batteriche**

Questi microorganismi raggiungono le vie aeree principalmente attraverso la cavità orale.

La composizione fisiologica del microbiota in situ mostra **analogie** con la **comunità batterica oro-nasofaringea**, ma anche con quella **intestinale**

2 phyla più rappresentati nelle vie aeree:

FIRMICUTES e BACTEROIDES

Nel dettaglio: *Pseudomonas*, *Streptococcus*,
Prevotella, *Fusobacteria*, *Veillonella*, *Haemophilus*,
Neisseria e *Porphyromonas*

= *core* del microbiota respiratorio in individui sani

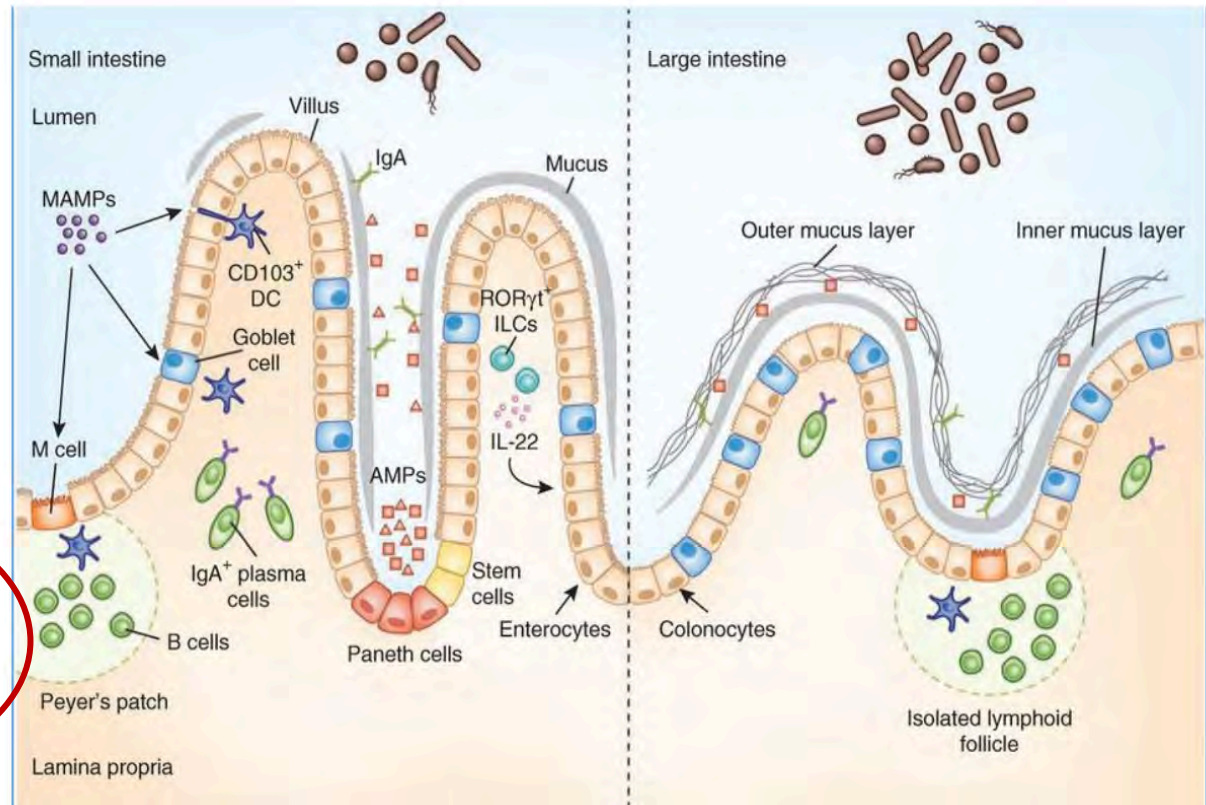
Il sistema respiratorio e quello gastrointestinale
presentano più connessioni di quanto possiamo
immaginare a partire dal loro contemporaneo
sviluppo anatomico in fase embrionale

MICROBIOTA e SISTEMA IMMUNITARIO

➔ **Barriera mucosale**

➔ **IgAs**

➔ **GALT**
Tessuto linfoide associato all'intestino



Brown, Sadarangani & Finlay The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 2013

MALT

Mucose-associated lymphoid tissue o tessuto linfoide
associato alla mucosa

- MALT è un tessuto linfoide diffuso a livello delle mucose: tratto gastrointestinale, uro-genitale, tiroide, polmoni, occhi e pelle
- Formazioni organizzate a formare noduli linfatici

MALT

Mucose-associated lymphoid tissue o tessuto linfoide
associato alla mucosa

Il ruolo del MALT è di assicurare una risposta
immunitaria sia umorale (linfociti B → anticorpi)
che cellulare (linfociti T) in seguito a
stimoli antigenici locali

MALT

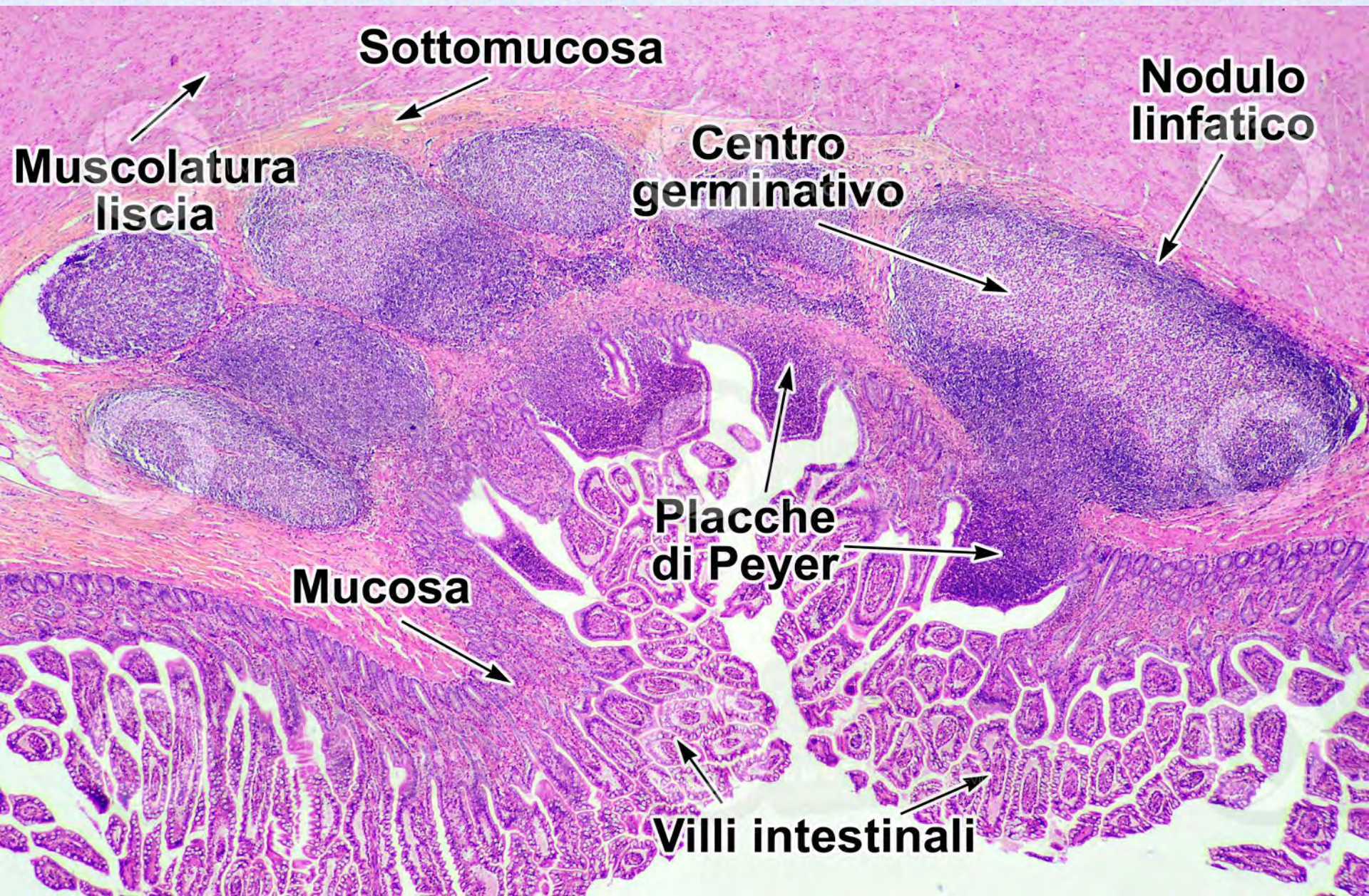
- Nell'intestino prende nome di **GALT** (*Gut Associated Lymphoid Tissue*);
- Localizzato principalmente nelle placche di Peyer;
- Aggregati cellulari (linfociti B e T, macrofagi, ecc) presenti nell'epitelio intestinale e nei siti secretori a livello della mucosa.

MALT

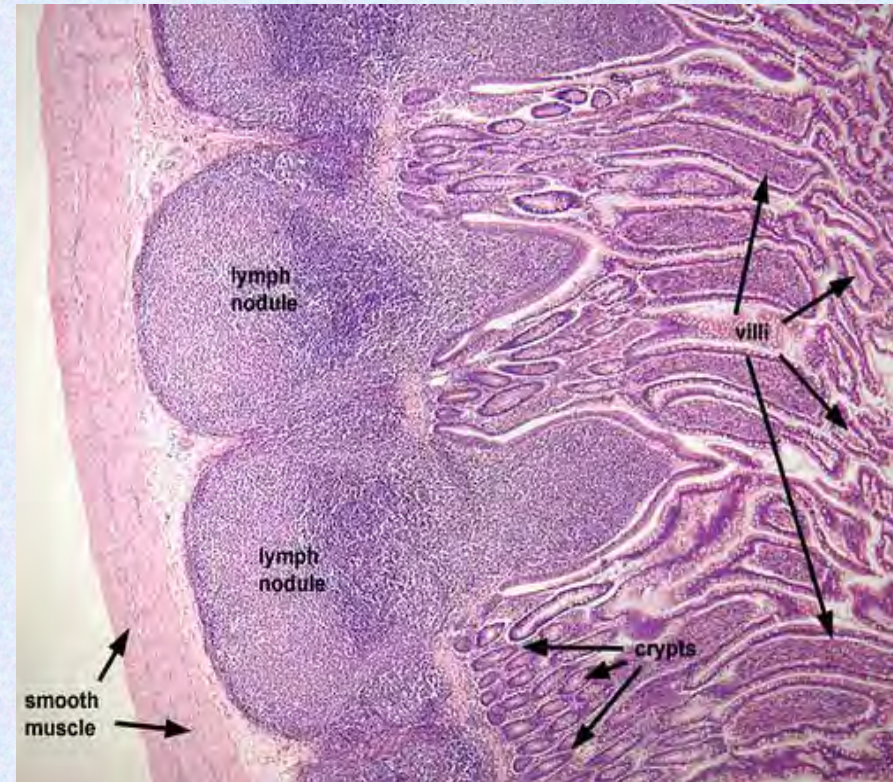
Il MALT del tratto digerente e respiratorio sintetizza, tramite i linfociti B, le IgA.

Questo, da un punto di vista immunitario, è fondamentale e unico poiché la maggior parte dei microrganismi penetra nell'organismo attraverso gli unici apparati che mettono in comunicazione l'interno con l'esterno, ossia **il digerente** ed il **respiratorio**.

MALT



MALT



COMPONENTI DEL TESSUTO MALT

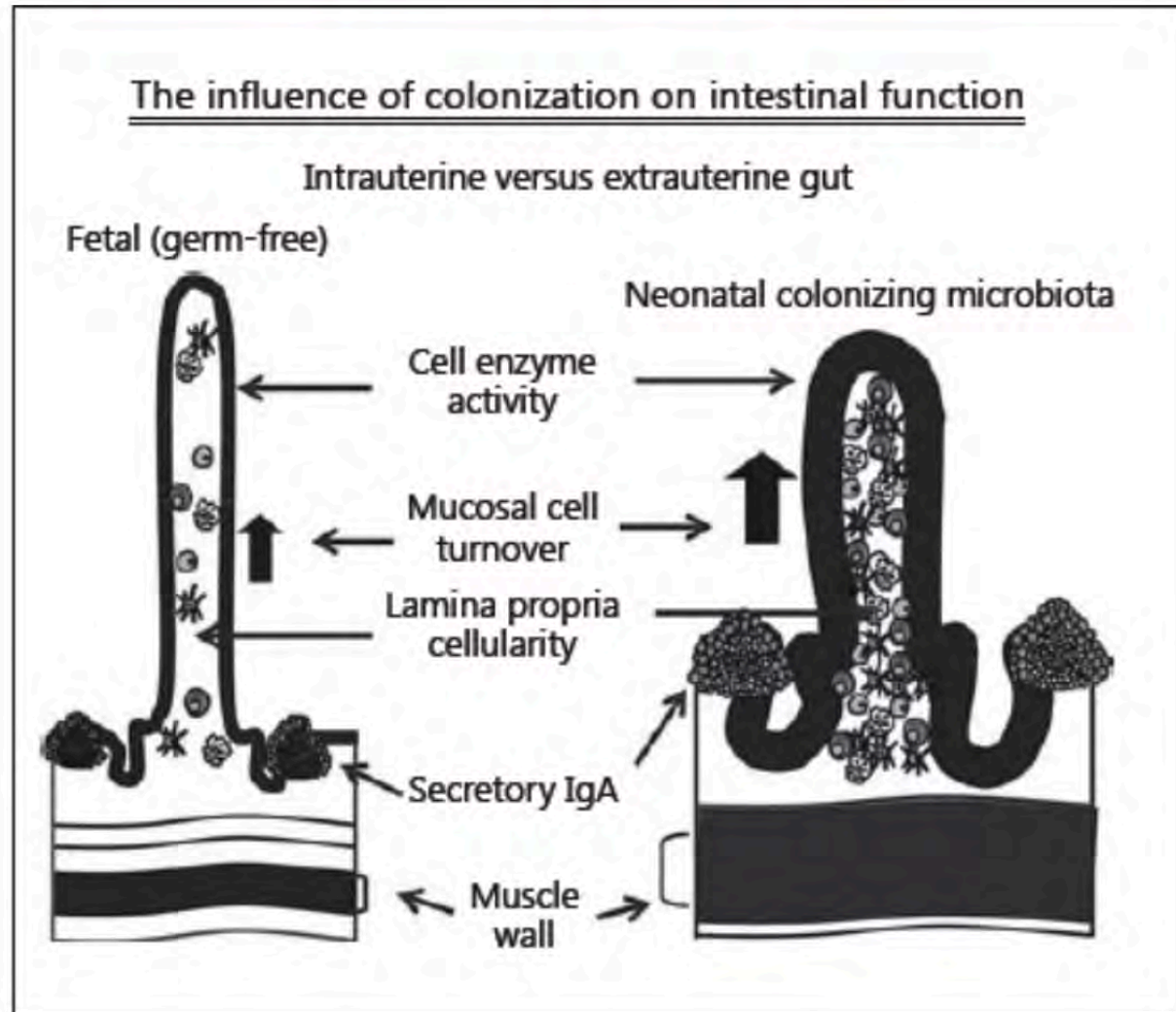
- **GALT** (gut-associated lymphoid tissue), tessuto linfoide associato all'intestino (Placche di Peyer)
- **BALT** (bronchial-associated lymphoid tissue), tessuto linfoide associato alle vie aeree (trachea e bronchi)
- **LALT** (larynx-associated lymphoid tissue), tessuto linfoide associato alla laringee
- **EALT** (eye-associated lymphoid tissue), tessuto linfoide associato agli occhi (congiuntiva e apparato lacrimogeno)
- **VALT** (vascular-associated lymphoid tissue), tessuto linfoide associato ai vasi
- **SALT** (skin-associated lymphoid tissue), tessuto linfoide associato alla pelle

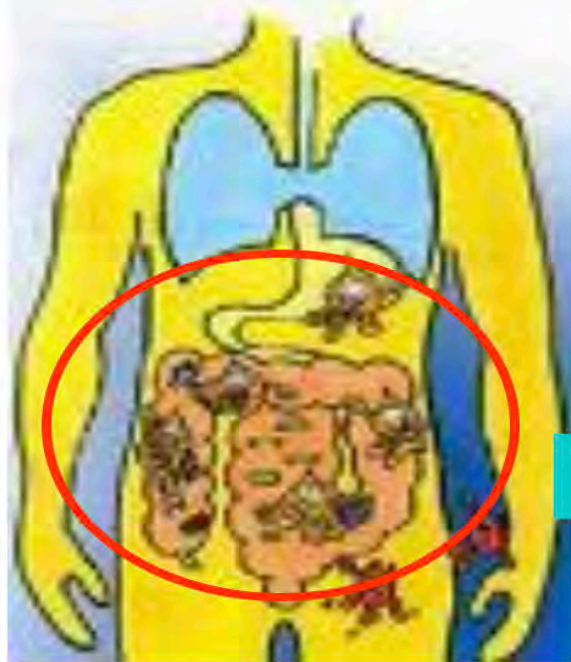
BARRIERA MUCOSA

- 1) Garantisce il passaggio di nutrienti, micronutrienti, ioni, acqua;
- 2) Crea una barriera fra due ambienti:
 - a) Il lume intestinale
 - b) Il compartimento sottoepiteliale della mucosa al punto di ostacolare il passaggio a macromolecole, batteri, lieviti, LPS (componente liposaccardico della membrana cellulare esterna dei batteri Gram negativi), antigeni.

Di fatto quindi la mucosa intestinale svolge fundamentalmente un ruolo di primo piano ovvero di BARRIERA tra l'organismo e l'ambiente esterno rappresentato da tutto cio' che l'individuo ingurgita attraverso la bocca.

COLONIZZAZIONE INTESTINALE STIMOLA MATURAZIONE DELLA MUCOSA E LE SUE FUNZIONI





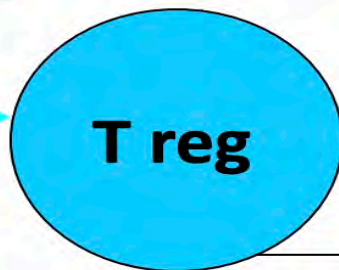
Microbiota intestinale



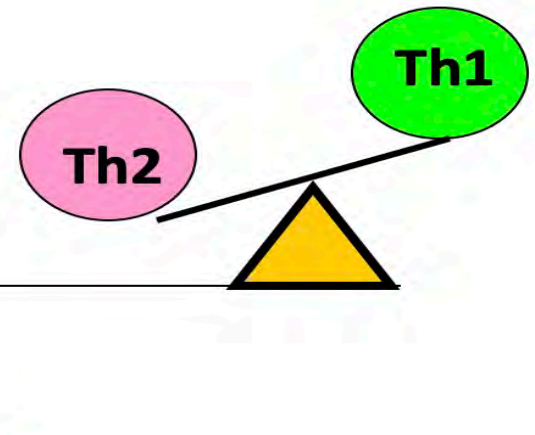
CD



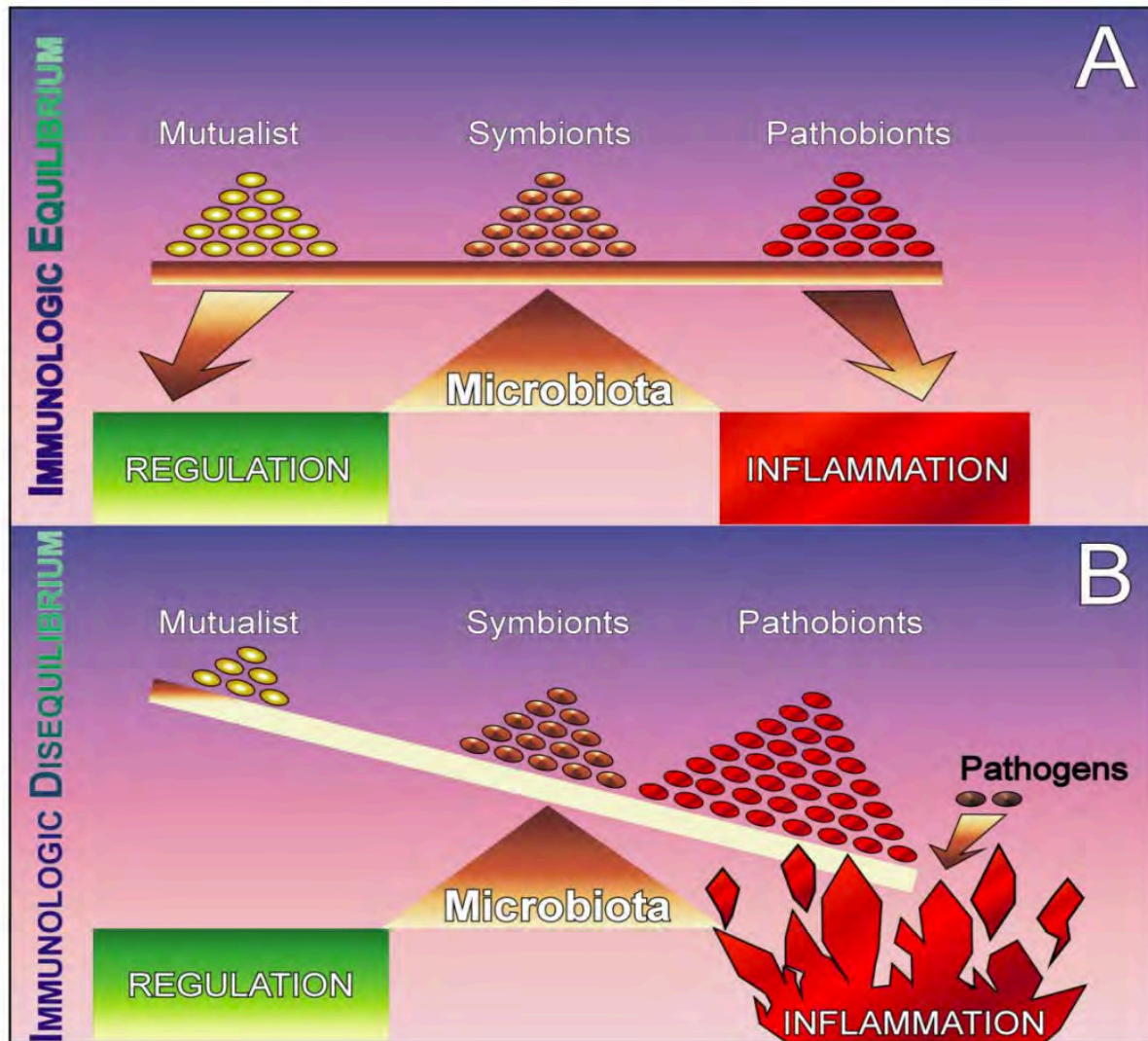
TGF- β
IL-10



Th1
Th3



LA DISREGOLAZIONE IMMUNOLOGICA È IL RISULTATO DELLA DISBIOSI



INTESTINO E VIE AEREE

Dimostrato uno scambio e quindi una
comunicazione attiva e bidirezionale
durante tutta la vita, soprattutto in occasione di
patologie di uno o entrambi i siti.

Si pensi alle infezioni da Coronaviridae

MECCANISMI PATOLOGICI

- **TRASLOCAZIONE BATTERICA:** disbiosi determina aumento della permeabilità delle mucose
- **INALAZIONE o INGESTIONE**
- **MEDIATORI DI COMUNICAZIONE:** modelli germ-free hanno maggior suscettibilità a patologie delle vie respiratorie.

Trattamento probiotico e/o prebiotico nel prevenire o curare
patologie polmonari acute e croniche

RAPPORTO

MICROBIOTA - INFEZIONI RESPIRATORIE - RISPOSTA IMMUNITARIA

- Il microbiota stimola le cellule immunitarie innate attraverso TLR o i ligandi-NLR, i quali a loro volta promuovono la produzione di ROS
- In seguito a trattamento antibiotico si assiste a un decremento di IFN tipo 1 e TNF- α in occasione di virus influenzale
- Modelli trattati con antibiotici o germ-free presentano una maggiore suscettibilità a infezioni polmonari da *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* collegate a bassi livelli di IL-17 e GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulation factor*)

RAPPORTO

MICROBIOTA - INFEZIONI RESPIRATORIE - RISPOSTA IMMUNITARIA

- Il microbiota promuove il mantenimento delle cellule T CD8+ di memoria virus-specifiche
- I batteri a filamento corto (SFB) intestinali incrementano il numero di cellule Th17 in modelli murini con infezioni polmonari da funghi
- La risposta Th17 SFB-dipendente è protettiva nei confronti dell'infezione polmonare da *S. aureus* e *S. pneumonia* *in* modelli murini

Le infezioni respiratorie da virus influenzale in modelli murini hanno comportato alterazioni nella composizione del microbiota intestinale che si sono manifestate attraverso:

- incremento di *Enterobacteriaceae*
- riduzione di *Lactobacilli* e *Lactococchi*.

Il microbiota intestinale è quindi in grado di stimolare le cellule immunitarie a produrre citochine o altri effettori che agiscono sia a livello locale sia a livello sistemico.

È proprio questa capacità di dare effetti immunitari su larga scala una possibile spiegazione del coinvolgimento del microbiota intestinale nelle infezioni delle vie respiratorie.

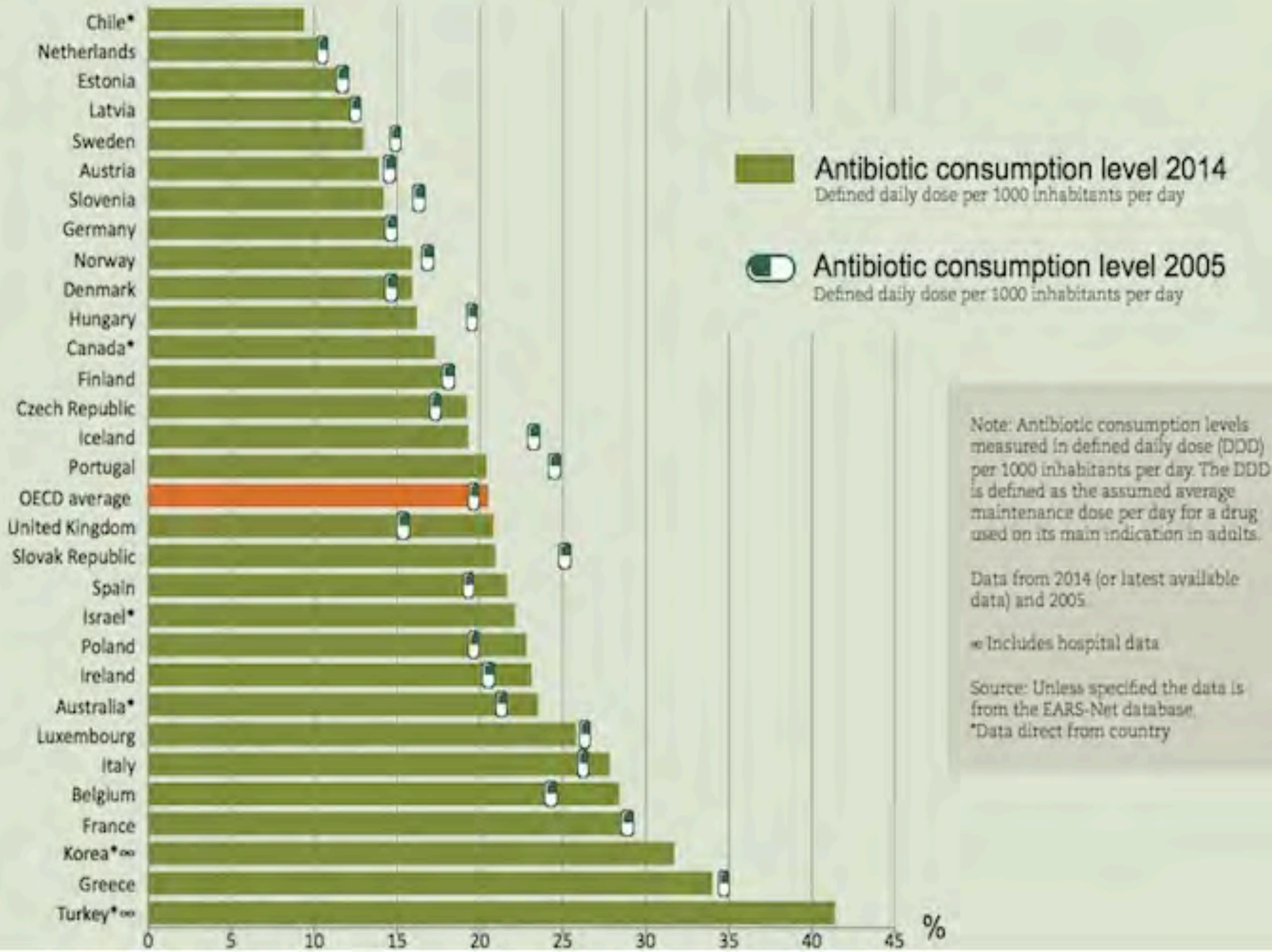


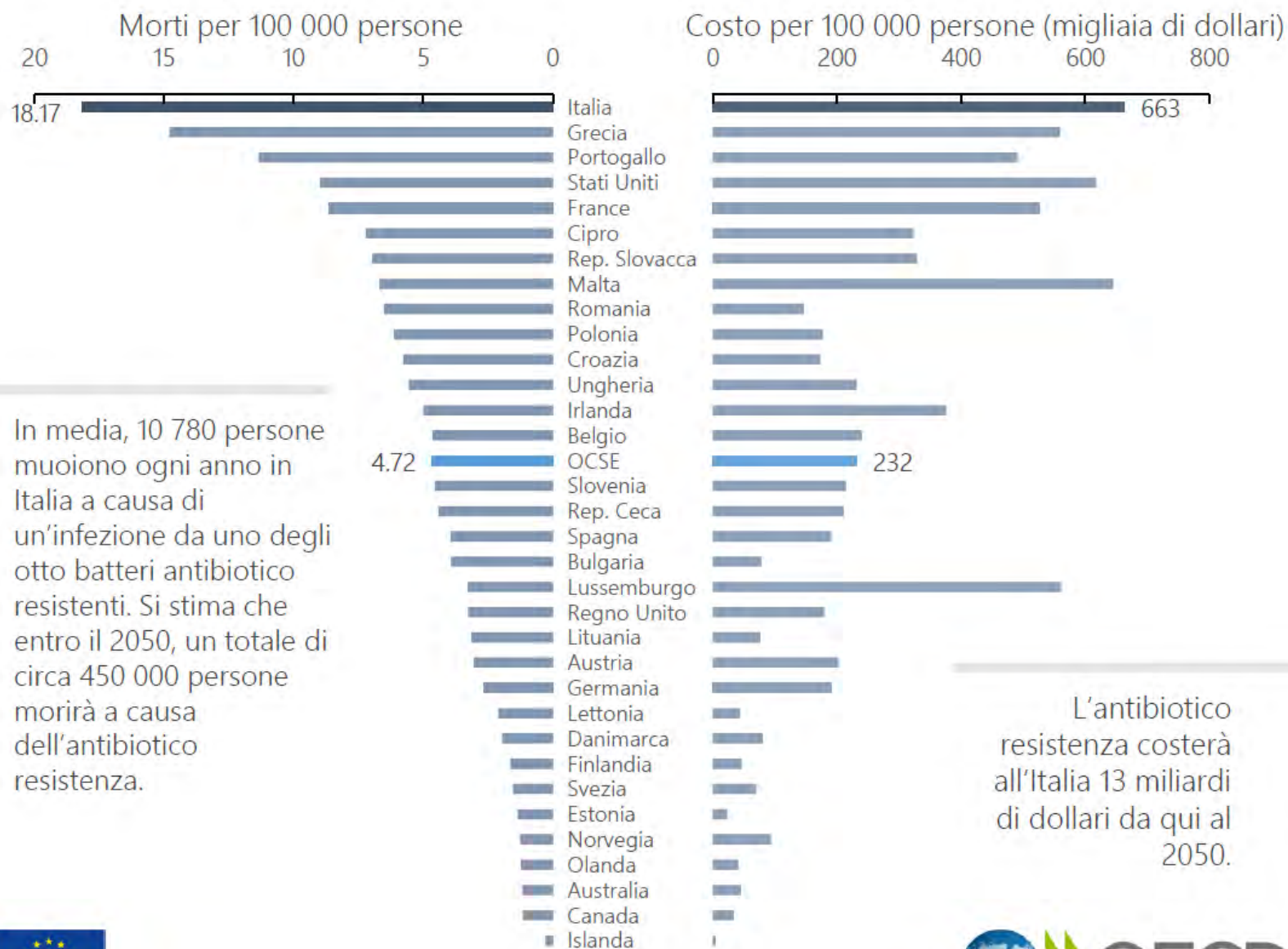
Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta







In media, 10 780 persone muoiono ogni anno in Italia a causa di un'infezione da uno degli otto batteri antibiotico resistenti. Si stima che entro il 2050, un totale di circa 450 000 persone morirà a causa dell'antibiotico resistenza.

L'antibiotico resistenza costerà all'Italia 13 miliardi di dollari da qui al 2050.

Infezioni delle vie aeree principali cause di invalidità
e morte a livello mondiale

Problema della terapia antibiotica
e dell'antibioticoresistenza

strategie terapeutiche innovative

Alterazioni a carico del microbiota intestinale causate da terapie antibiotiche hanno influenzato la resistenza polmonare a patogeni come *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae*.

Il ripristino dell'eubiosi intestinale ha mostrato invece di migliorare il quadro clinico di pazienti affetti da patologie respiratorie severe.

I *batteri filamentosi segmentati* o SFB

(Specifici batteri intestinali)

promuovono la risposta immunitaria mediata da

Th17 in seguito a infezione polmonare

da *Staphylococcus aureus*

La risposta macrofagica in seguito a infezioni respiratorie virali è dipendente dalla varietà del microbiota intestinale dell'ospite.

Essa supporta il ruolo del microbiota intestinale nella risposta immunitaria innata

La somministrazione di probiotici + prebiotici con target intestinale ha più volte mostrato benefici in occasione di infezioni o patologie respiratorie.

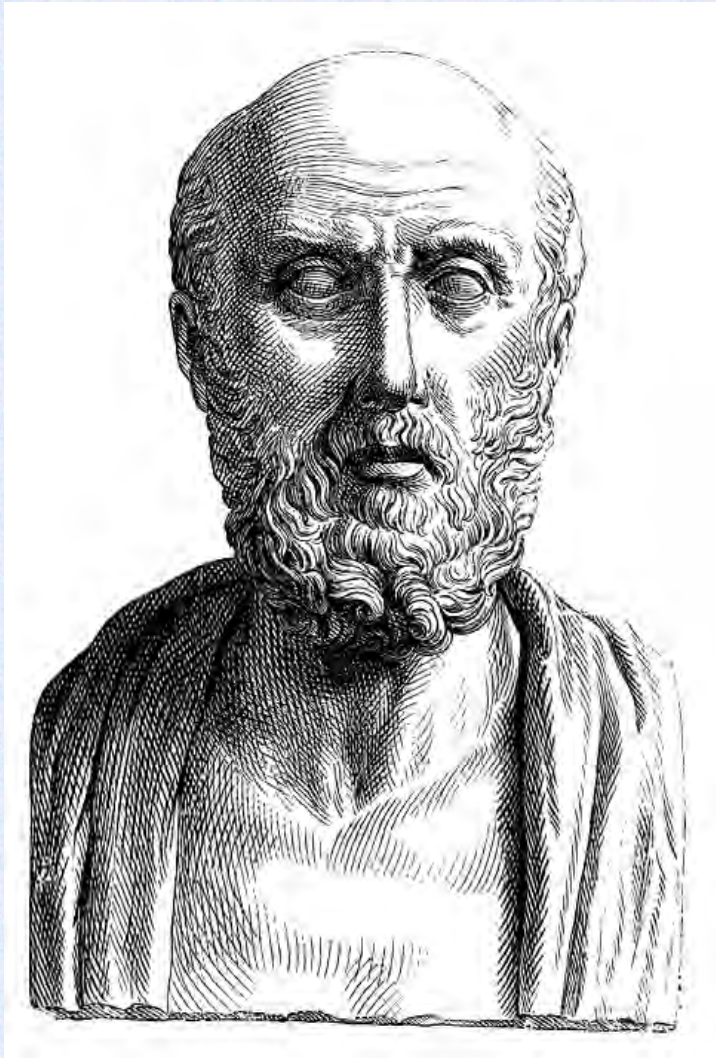
Tra questi, *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. sono risultati in grado di ridurre l'incidenza e di migliorarne la sintomatologia

The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon

Ashley L. Steed,^{1,3} George P. Christophi,^{2,3} Gerard E. Kaiko,³ Lulu Sun,³
Victoria M. Goodwin,^{1,3} Umang Jain,³ Ekaterina Esaulova,^{3,4} Maxim N. Artyomov,³
David J. Morales,^{2,3} Michael J. Holtzman,² Adrianus C. M. Boon,^{2,3,5}
Deborah J. Lenschow,^{2,3} Thaddeus S. Stappenbeck^{3*}

Un metabolita del microbiota intestinale, la **desaminotirosina (DAT)**,
sembra in grado di proteggere l'organismo dall'**influenza**,
impedendo l'azione virulenta attraverso la modulazione della produzione
di **interferone di tipo 1 (IFN)** e diminuendo i danni subiti dai polmoni.

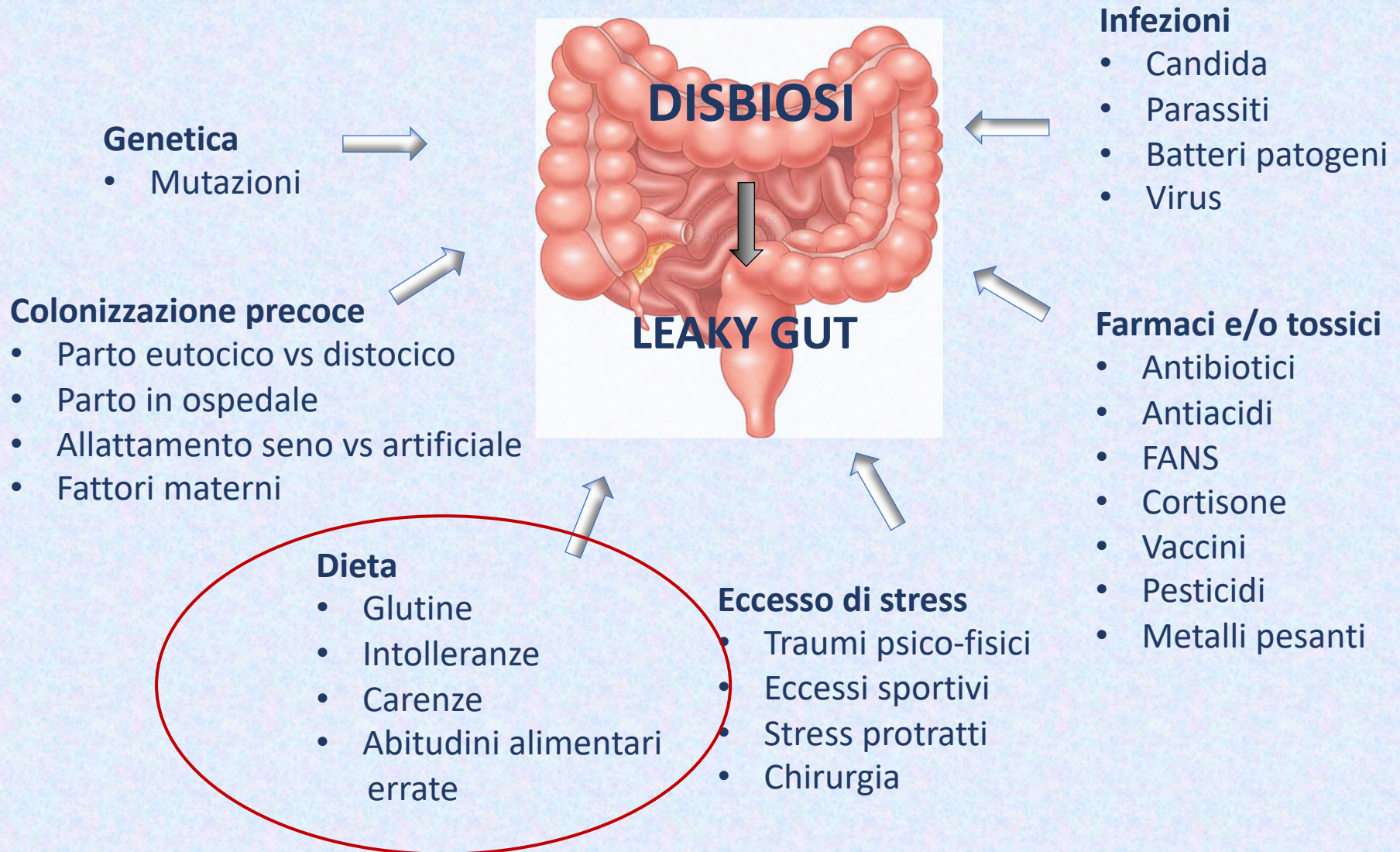
- La **desaminotirosina** è prodotta dalla degradazione dei **flavonoidi**: gruppo di **composti polifenolici** presenti in alcuni cibi (frutta, verdura fresca, tè, vino, cacao e derivati).
- Alcuni batteri (*Clostridium*) producono DAT dal metabolismo dei flavonoidi (da tempo ritenuti immunoregolatori) e di alcuni aminoacidi.



*"Fa che il **Cibo** sia la tua Medicina e
che la Medicina sia il tuo **Cibo**"*

Ippocrate di Cos – V sec. a. C.

DISBIOSI INTESTINALE : CAUSE



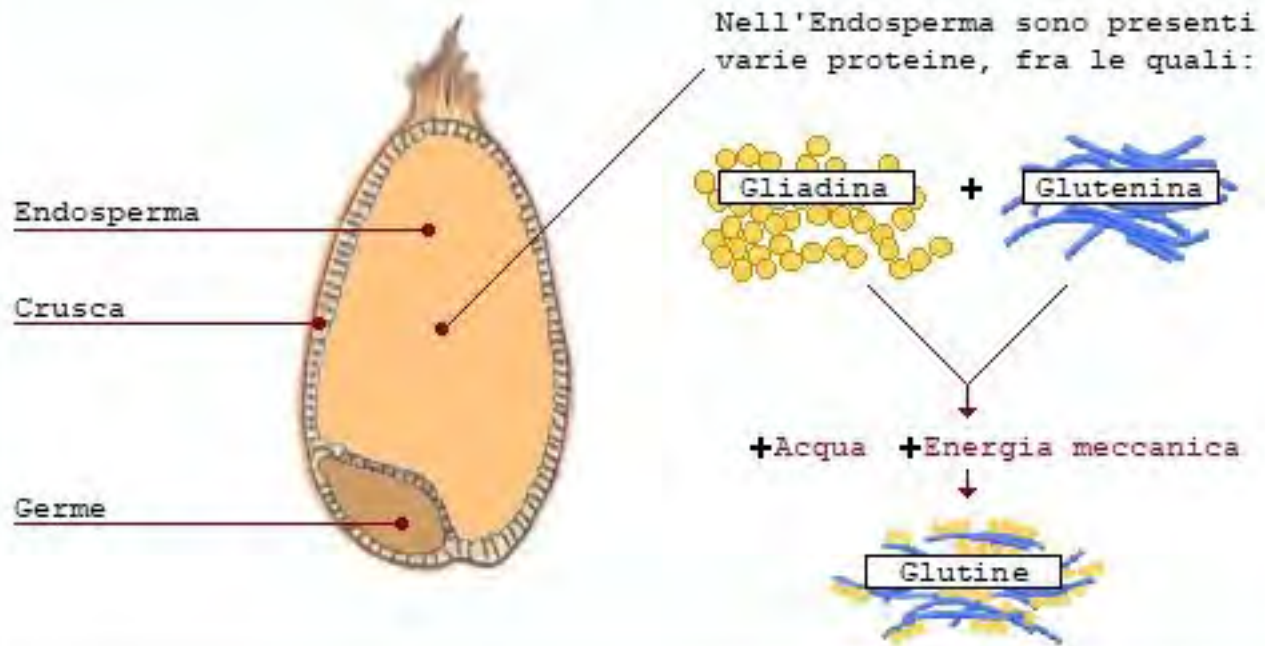
L'INFIAMMAZIONE



GLI ALIMENTI «NEMICI» DEL NOSTRO INTESTINO



Chicco di Frumento



FRUMENTO, FARRO, SEGALE, ORZO



MECCANISMI DELL'INFIAMMAZIONE

Le proteine del grano sono rappresentate da:

ALTRE PROTEINE

GLUTINE

ALBUMINA & GLOBULINA

GLUTENINE + GLIADINE

Durante la digestione intestinale il glutine è
idrolizzato in peptidi attraverso la
transglutaminasi intestinale

MECCANISMI DELL'INFIAMMAZIONE

Le proteine del latte sono rappresentate da due grandi categorie:

- **SIEROPROTEINE** (circa il 20%)
- **CASEINE** (circa l'80%)

Queste ultime si possono ulteriormente suddividere in α , β , γ e **k-caseine**, di cui le β rappresentano circa il 30% delle caseine totali

Una volta ingeriti dei latticini o alcuni dei cereali citati prima, gli enzimi digestivi possono processare il glutine e le β -caseine, dando vita rispettivamente a:

- **gluteomorfine**
- **β -caseomorfine**

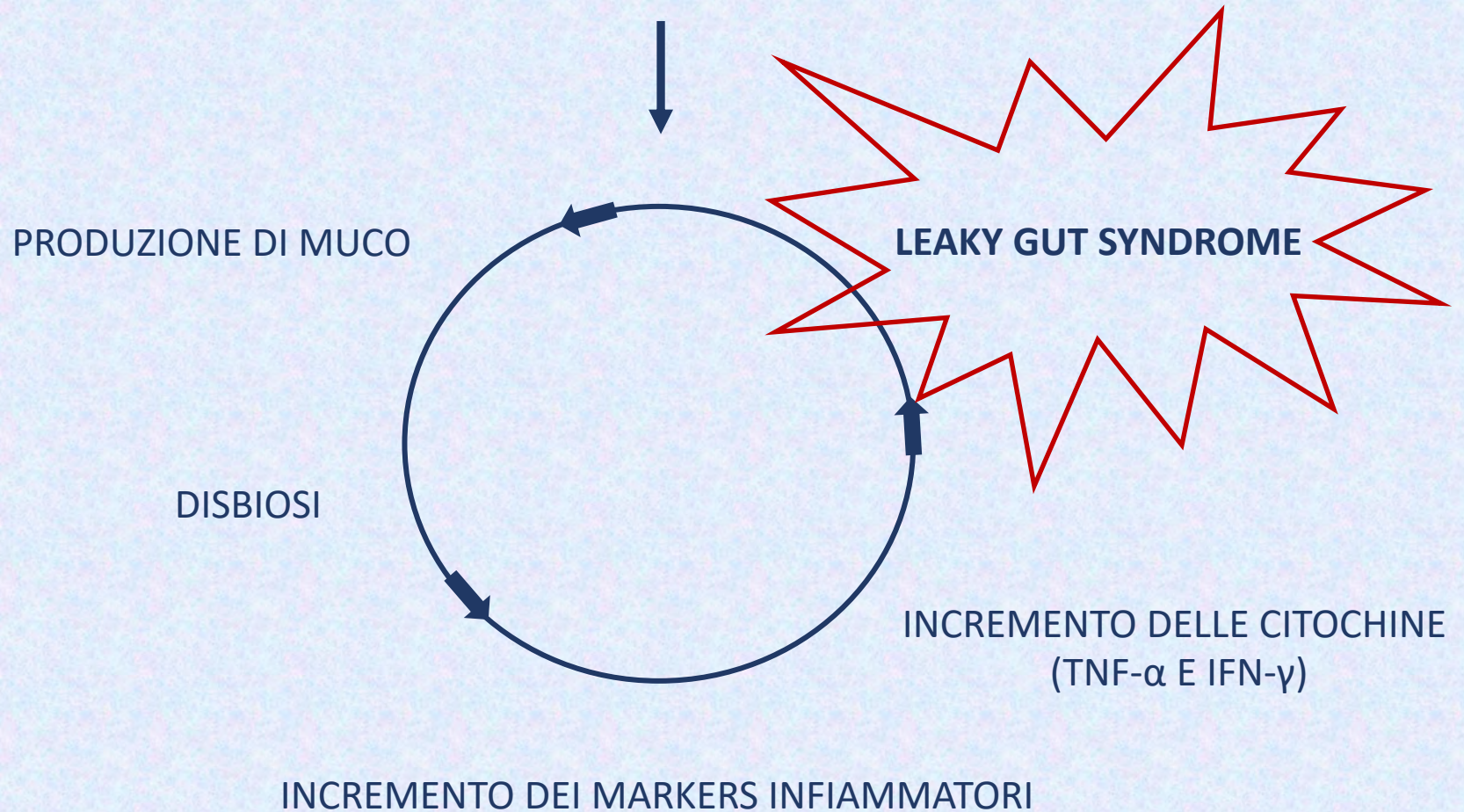
simili alla morfina ma derivati dal glutine e β -caseine

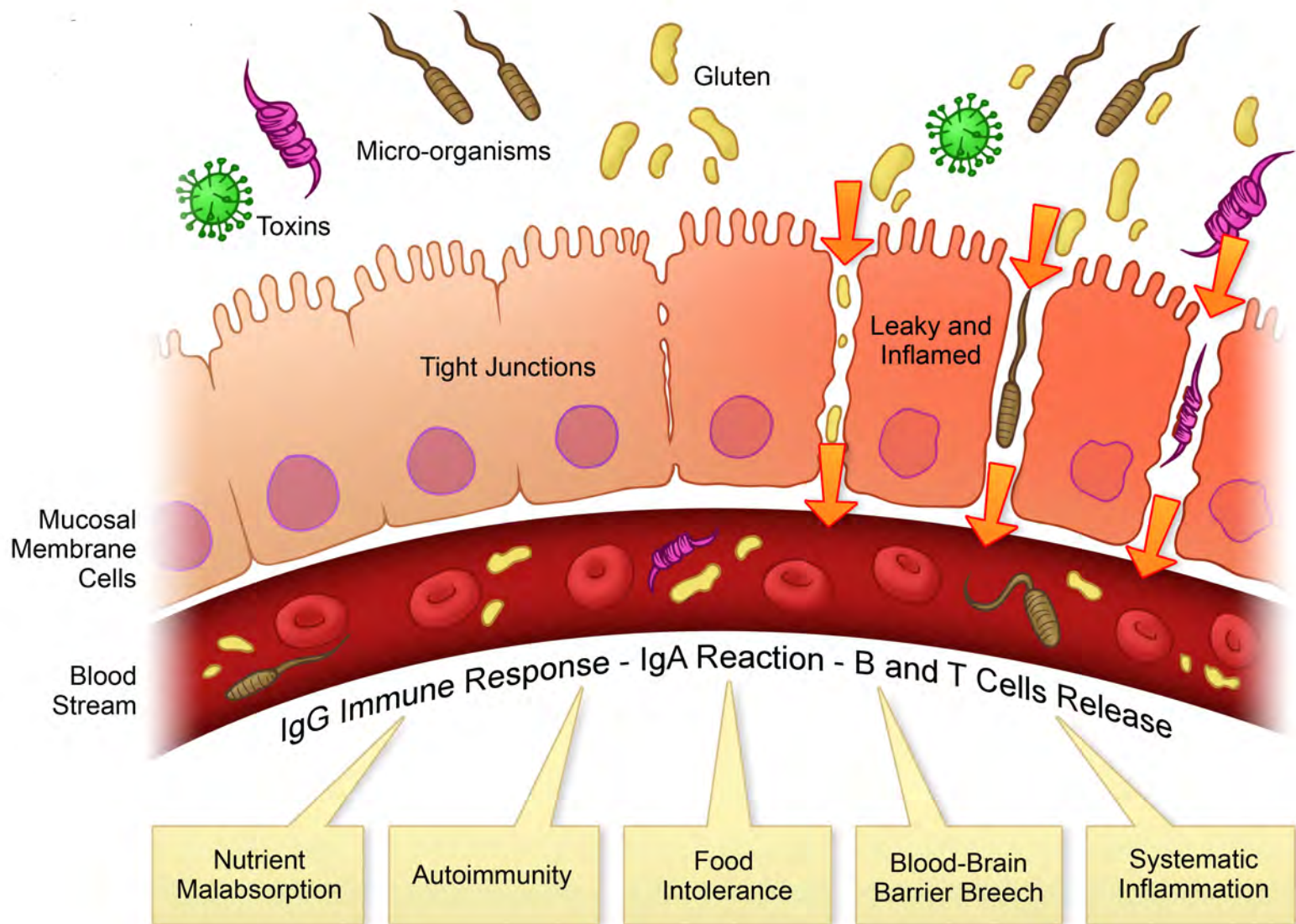
Gluteomorfine e caseomorfine si legano con estrema
affinità ai recettori per gli oppioidi (presenti
ovunque)

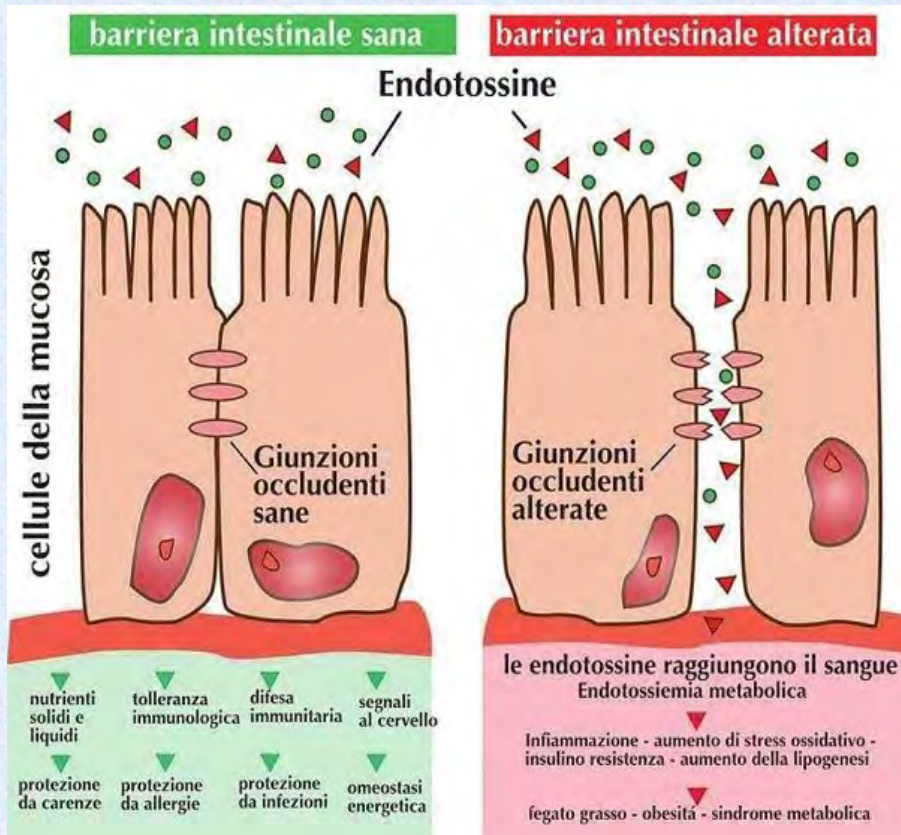
determinano

**stanchezza, alterazione dell'umore, senso di
annebbiamento e sonnolenza**

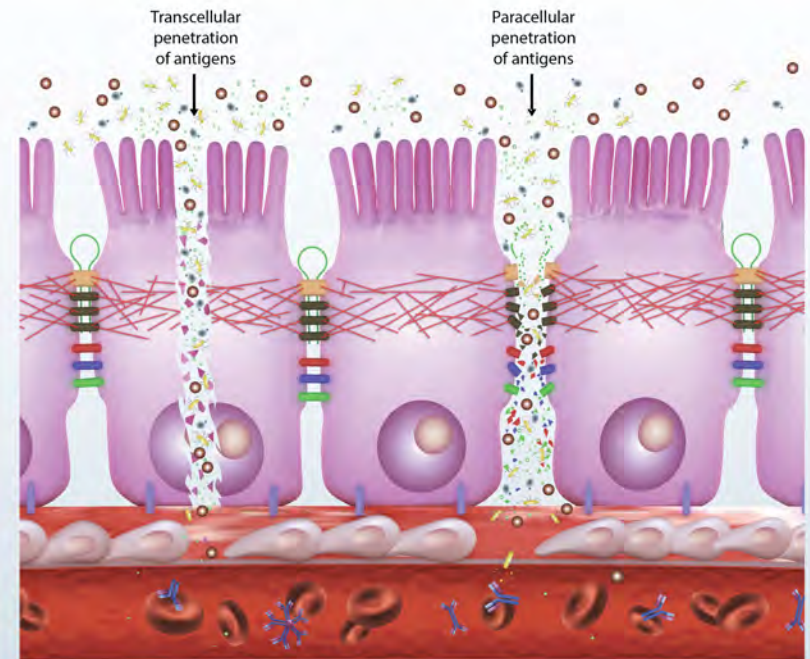
GLUTEOMORFINE E CASEOMORFINE







TRANSCELLULAR & PARACELLULAR ROUTES OF INTESTINAL BARRIER PENETRATION



Antigens Measured	
	Actomyosin Proteins
	Occludin/Zonulin Proteins
	Lipopolysaccharides
	Endotoxins from Gram-Negative Bacteria

GRAZIE !!