

Dott. Stefano Manera

Medico Chirurgo – Specialista in Anestesia e Rianimazione

Esperto in Medicina e Nutrizione Sistemica - Omeopatia



MICROBIOTA E PROBIOTICI:

UNA CURA SISTEMICA

5

MICROBIOTA IN ETA' PEDIATRICA

MICROBIOTA INTESTINALE

- Complessa comunità
- Più di 100 mld di cellule ($10^{13} - 10^{14}$)
- Maggior parte anaerobi
- 4000 specie batteriche
- Circa 50 phyla
- Firmicutes e Bacteroides (90%); Actinobacteria; Proteobacteria; Fusobacteria; Verrucomicrobia (10%)
- 1 – 2 kg di peso (peso di un cervello adulto)
- 3,3 milioni di geni (23.000 il genoma umano)
- Lavorano in squadra e in rete

Lee YKL, Science 2010

ORGANO VIRTUALE AUSILIARIO (*Pacelli et al., 2016*)

MICROBIOTA INTESTINALE

Phyla dominanti: BACTEROIDETES e FIRMICUTES

Phyla meno rappresentati: ACTINOBACTERIA, PROTEOBACTERIA,
FUSOBACTERIA, VERRUCOMICROBIA

Qin et al. 2010; Lankelma et al. 2015

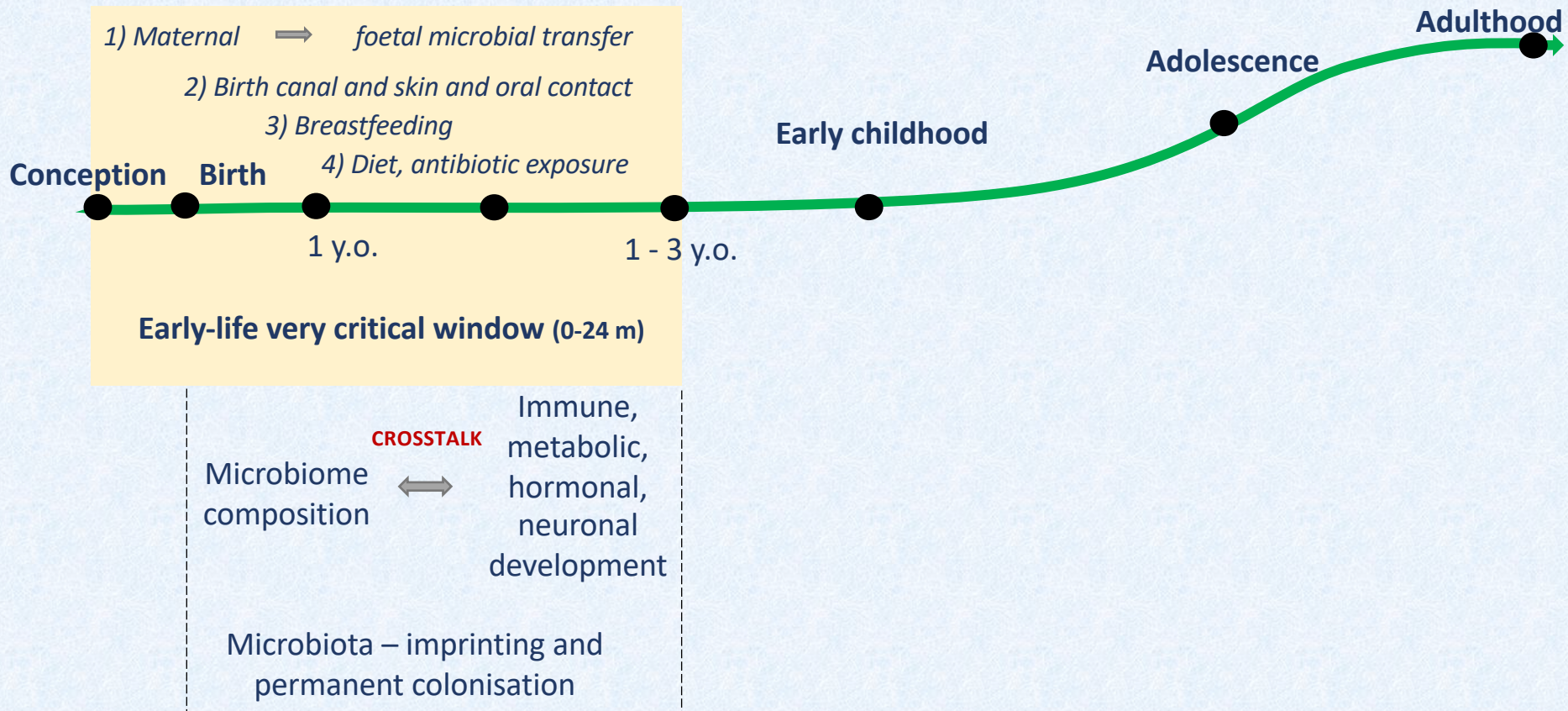
MICROBIOTA INTESTINALE: DIAMO I NUMERI

- 9 + 3 ovvero i famosi primi 1000 giorni

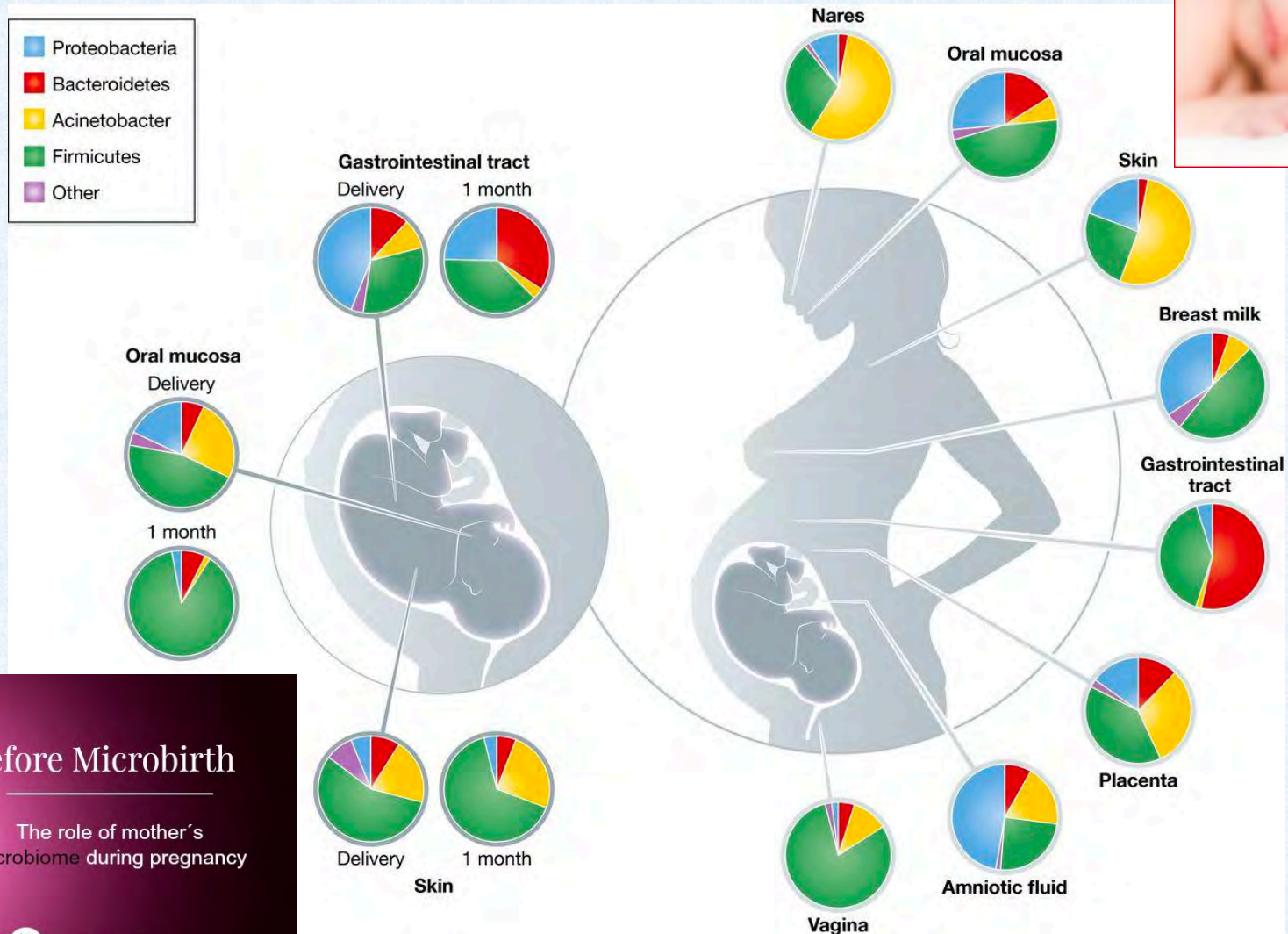
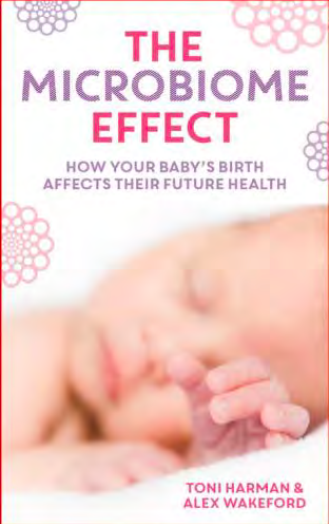
Nei primi 3 mesi di vita si costruisce l'anno, nel
primo anno si costruisce la vita

FINESTRA CRITICA DI SVILUPPO NELLE PRIME FASI DELLA VITA

MICROBIOME MATURATION



CORRELAZIONE TRA VAGINOMA E OUTCOMES AVVERSI IN GESTAZIONE



Before Microbirth

The role of mother's microbiome during pregnancy



www.Primal-Baby.com

MICROBIOTA:

la prima colonizzazione, dalla nascita ai primi 2 giorni

Il neonato alla nascita presenta piccoli cluster di colonie batteriche intestinali.

L'intestino del neonato è un perfetto habitat microbico – cibo, umidità, calore.

Il Neonato ottiene la sua prima flora batterica dalla contaminazione/inoculazione dall'ambiente in cui nasce il neonato.

Parto naturale: microbiota vaginale, cutaneo e rettale materno.

Parto cesareo: pelle e microflora ambientale dell'ospedale.

Batteri Dominanti

Parto naturale

Lactobacilli: soprattutto 'acidophilus'
Propionibacteria, Staphylococchi,
Enterobacteria: vari compreso *E. coli*

Parto cesareo

Staphylococchi: *S. aureus* (MRSA)
Enterococchi: *E. faecium*, *E. faecalis*
Enterobacteria

Colonizzatori minori

Bifidobacteria, Bacteroides, Clostridia

Lactobacilli

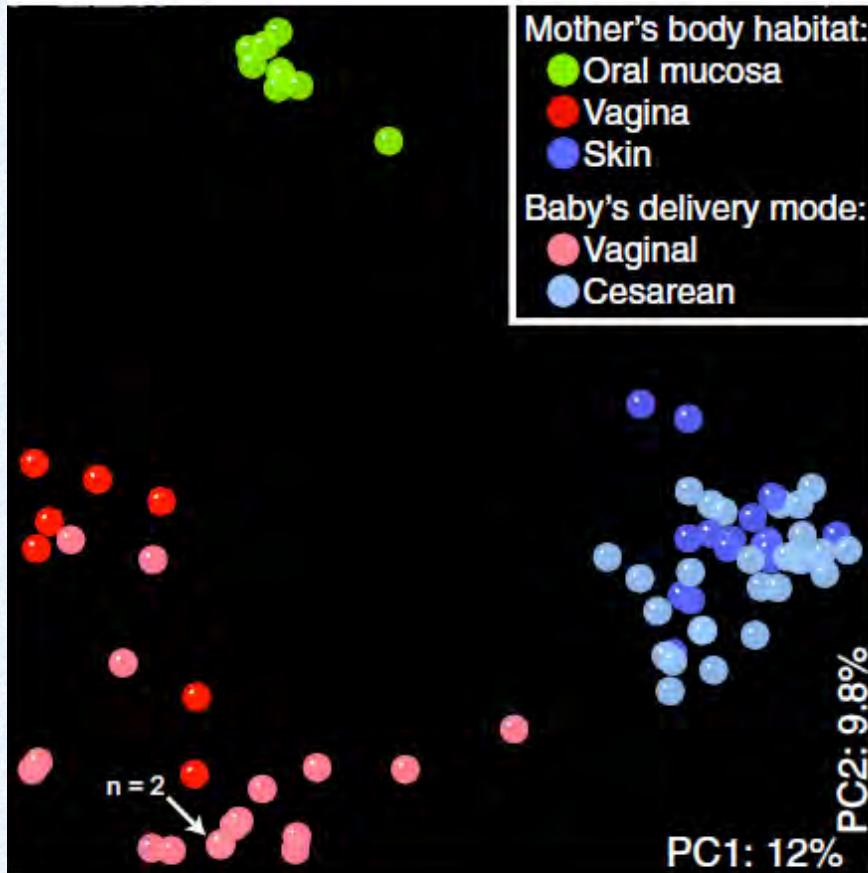
LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

Il neonato viene colonizzato inizialmente da enterobatteri che possono raggiungere il numero di 10^9 CFU/g di feci

SI': Streptococchi, Enterococchi, Stafilococchi

NO: Bifidobatteri, Lattobacilli e Bacteroides spp (batteri anaerobi)

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE



Campioni vaginali raccolti 1 h
prima del parto; meconio < 24 h
dopo il parto

Parto Naturale

Simile al microbiota vaginale della
propria madre: *Lactobacillus*,
Prevotella.

Parto Cesareo

Batteri simili a quelli trovati sulla
pelle: *Staphylococcus*,
Corynebacterium e
Propionibacterium spp.

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

Nell'ultimo decennio alcuni studi hanno dimostrato come la colonizzazione batterica intestinale inizi già durante la gravidanza

Alcune specie batteriche presenti nel microbiota intestinale materno sono state isolate:

- Nel sangue del cordone ombelicale
- Nel liquido amniotico
- Nel meconio
- Nella placenta
- In altre membrane fetali

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

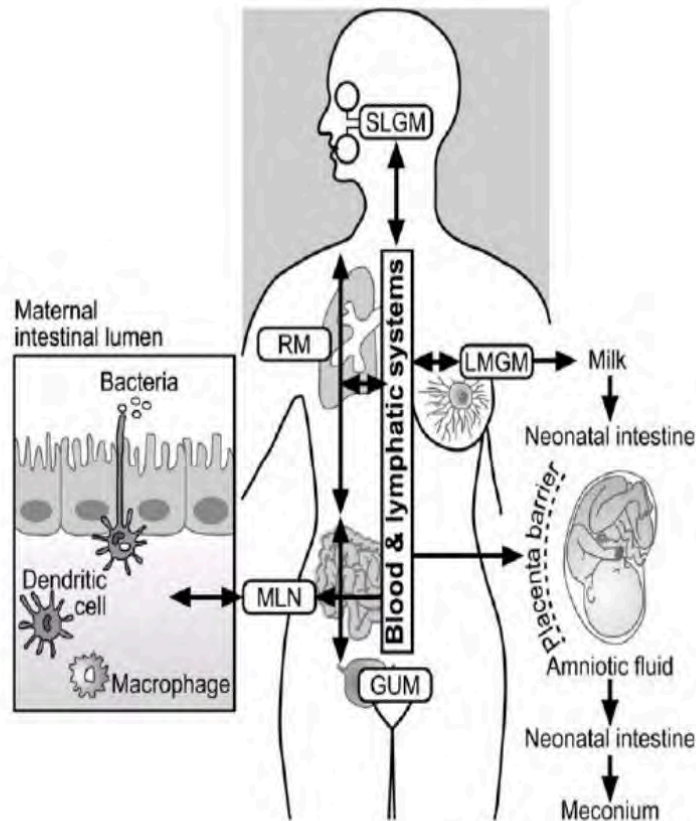
La cavità amniotica è sempre stata considerata sterile.

E' noto ormai che alcuni microrganismi con cui viene a contatto il feto provengono dall'intestino materno e giungono tramite la placenta e il liquido amniotico.

La maggior parte dei batteri entra a contatto con il neonato durante il parto naturale, tramite l'allattamento al seno e tramite il contatto interumano postnatale.

Rautava S. et al., 2012

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE



I meccanismi di trasferimento batterico tra madre e feto non sono, però, ancora del tutto chiari.

Controllo parziale da parte dell'ambiente materno:

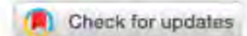
- ✓ il trasferimento transplacentare;
- ✓ l'ingestione di liquido amniotico;
- ✓ la colonizzazione microbica del tratto gastrointestinale neonatale da parte del microbiota materno durante il periodo perinatale;
- ✓ e l'alimentazione con latte materno.

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

nature
microbiology

Articles

<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0694-0>



Bacterial colonization reprograms the neonatal gut metabolome

Kyle Bittinger¹✉, Chunyu Zhao¹, Yun Li², Eileen Ford¹, Elliot S. Friedman³, Josephine Ni³, Chiraag V. Kulkarni³, Jingwei Cai⁴, Yuan Tian⁴, Qing Liu⁴, Andrew D. Patterson⁴, Debolina Sarkar⁵, Siu. H. J. Chan⁵, Costas Maranas⁵, Anumita Saha-Shah⁶, Peder Lund⁶, Benjamin A. Garcia⁶, Lisa M. Mattei¹, Jeffrey S. Gerber⁷, Michal A. Elovitz⁸, Andrea Kelly⁹, Patricia DeRusso¹, Dorothy Kim¹, Casey E. Hofstaedter¹, Mark Goulian¹⁰, Hongzhe Li², Frederic D. Bushman¹¹, Babette S. Zemel¹✉ and Gary D. Wu³✉

Article | Published: 13 April 2020

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

Nel neonato le prime 16 ore di vita sono cruciali

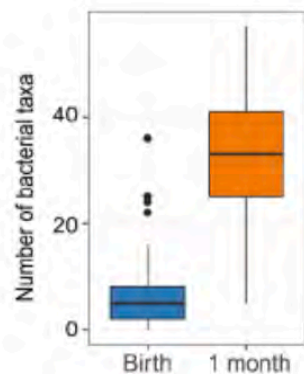
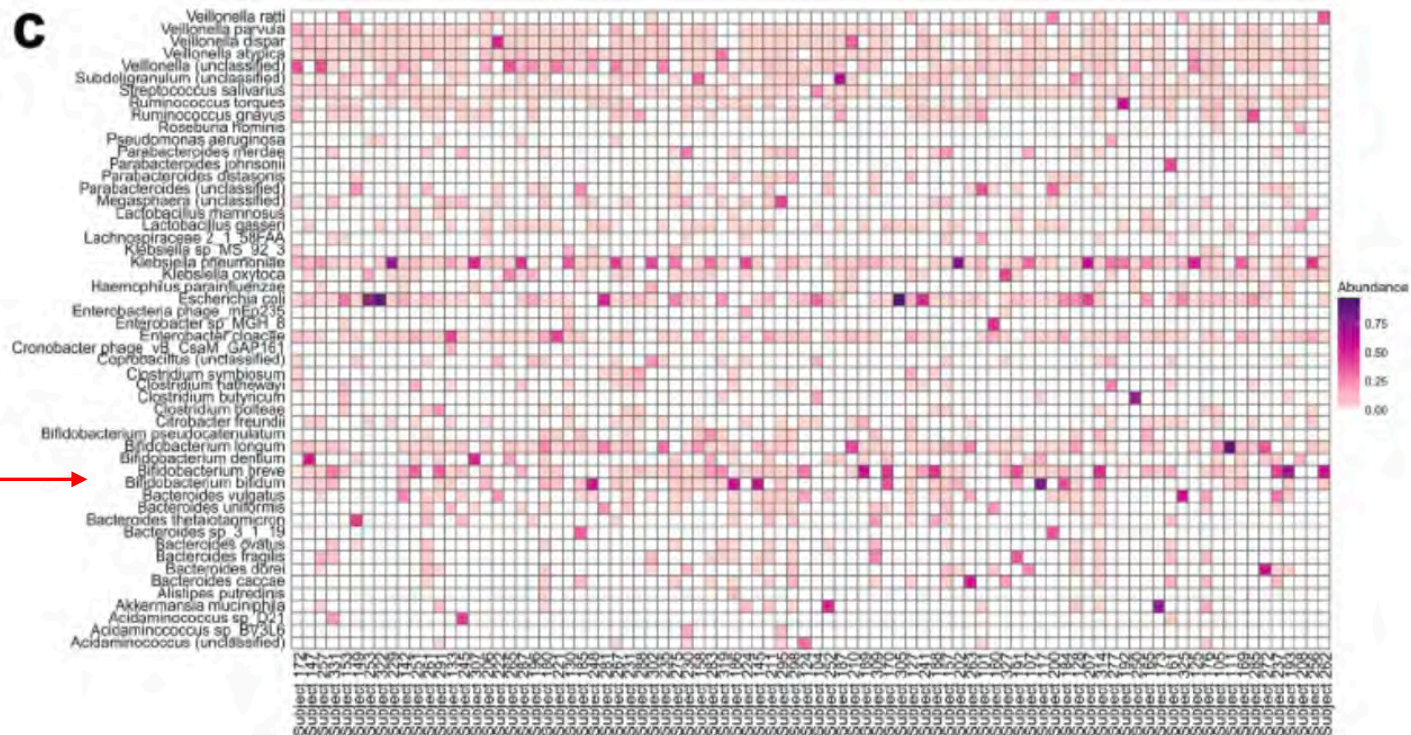
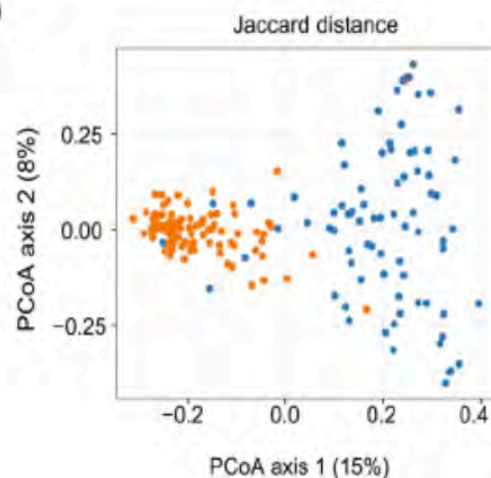
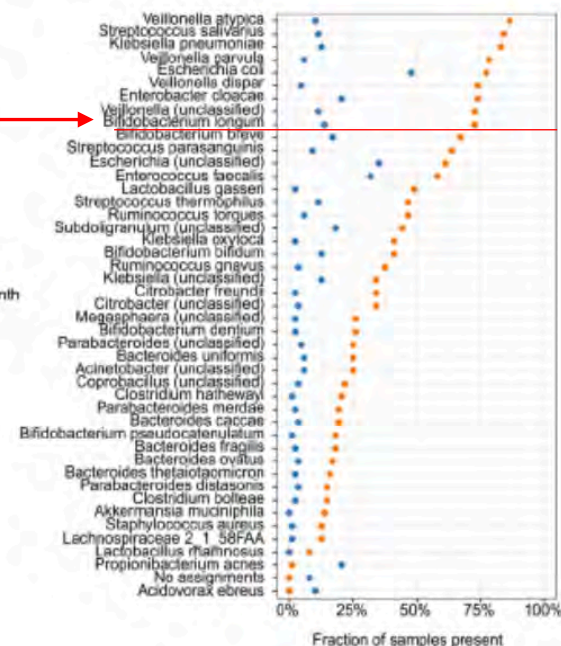
A 16 ore dalla nascita il panorama intestinale cambia
notevolmente, con un aumento della componente
batterica, fino a quel momento scarsamente
espressa

E. coli, *E. faecalis* e *B. vulgatus* i ceppi più
presenti nel meconio

LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

In conclusione: il profilo metabolico del meconio sembrerebbe influenzato dalla crescita batterica che avviene, diversamente da quanto si pensava, in condizioni prevalentemente anaerobie.

Microbioma e metaboloma dell'ospite interagiscono
fin da subito

a**c****b****d**

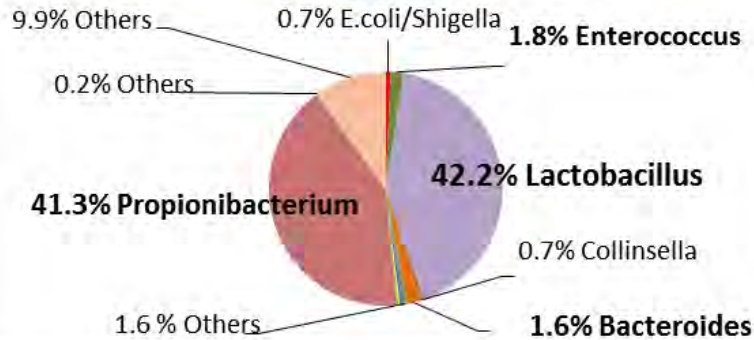
FATTORI CHE INFLUENZANO LA COLONIZZAZIONE INTESTINALE

- Fattori genetici
- Natura del parto
- Condizioni di stress o stato infiammatorio della gestante
- Uso di antibiotici durante il periodo perinatale
- Condizioni igieniche
- Alimentazione (latte materno vs latte artificiale)

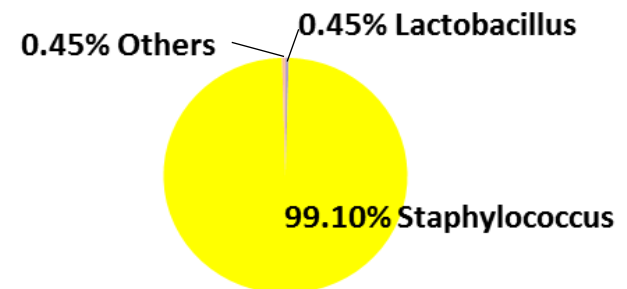
Microbiota di 2 neonati sani (0 - 3 giorni di vita)

Swansea Allergy Prevention Study

Vaginal delivery, breastfeed, Lab4b from birth



C-section, bottle fed, no Lab4b from birth



GLI EFFETTI DELL'ALLATTAMENTO AL SENO: I DUE MECCANISMI DI SVILUPPO DELLA FLORA BATTERICA

- 1) La flora intestinale passa dalla madre al bambino attraverso il latte materno (intestino tenue)
- 2) Stimolazione della flora del crasso mediante oligosaccaridi prebiotici presenti nel latte materno

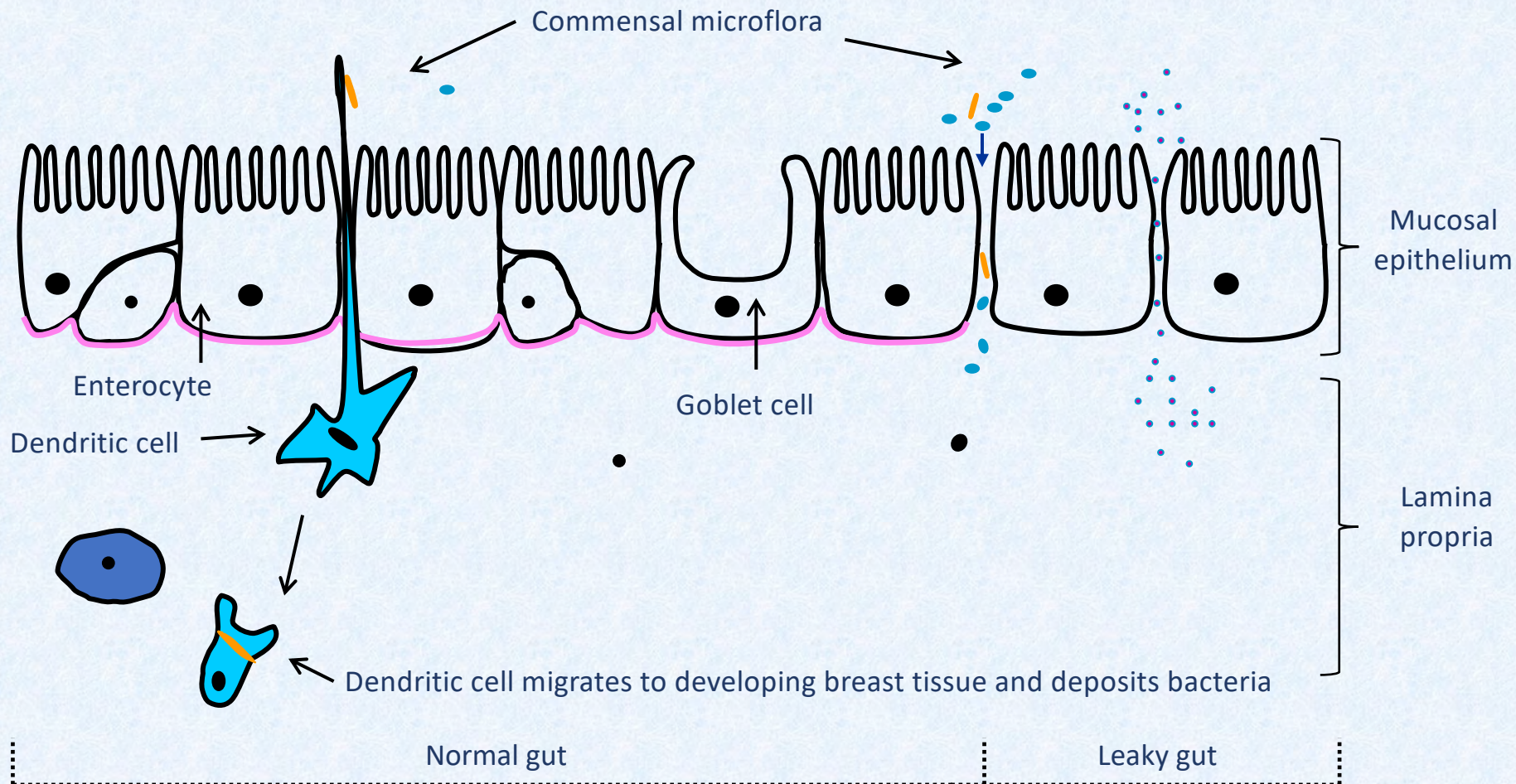
LATTE MATERNO

Ricco di **OLIGOSACCARIDI**

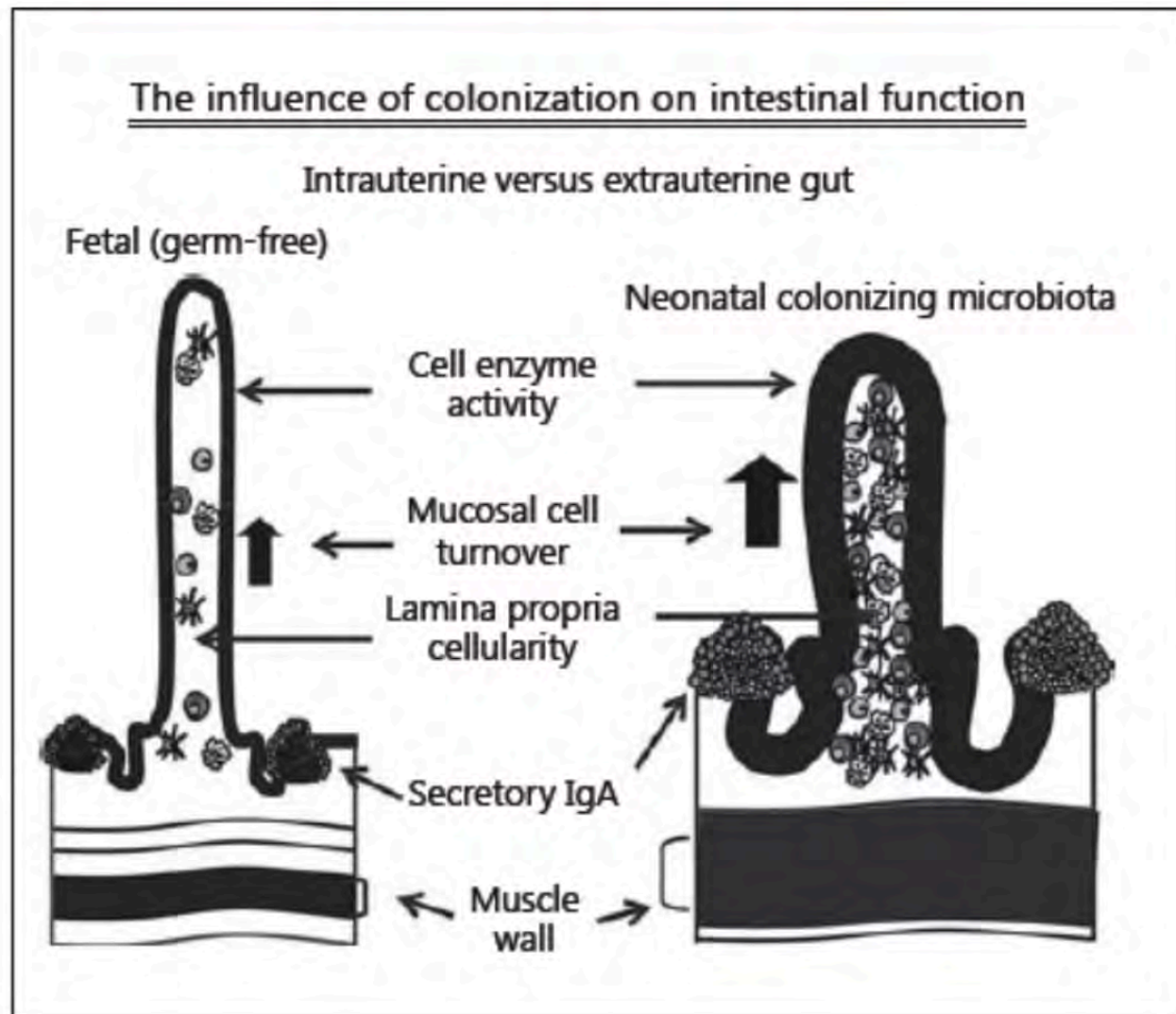
Fondamentali per lo sviluppo e la diversificazione del
microbiota intestinale

Nutimento per i Bifidobatteri

TRASFERIMENTO DI COMMENSALI INTESTINALI AL TESSUTO ghiandolare DEL SENO DURANTE LA GRAVIDANZA

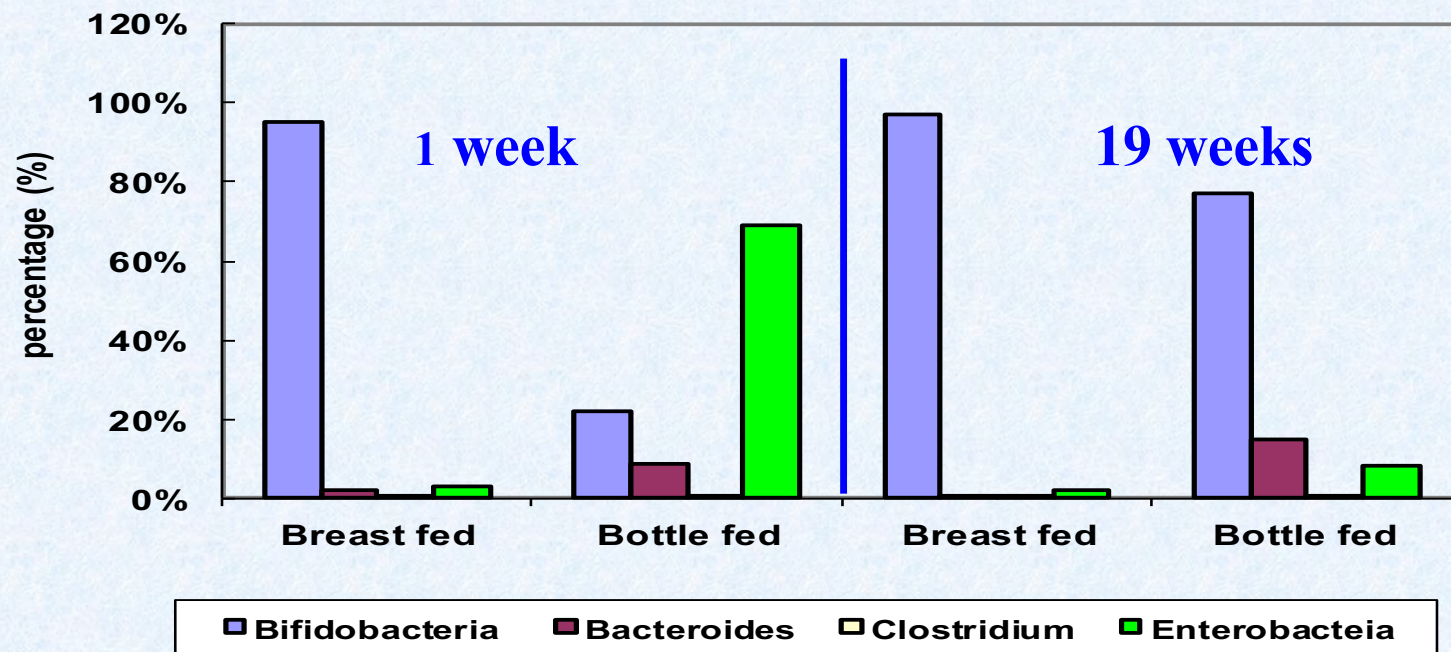


COLONIZZAZIONE INTESTINALE STIMOLA MATURAZIONE DELLA MUCOSA E LE SUE FUNZIONI



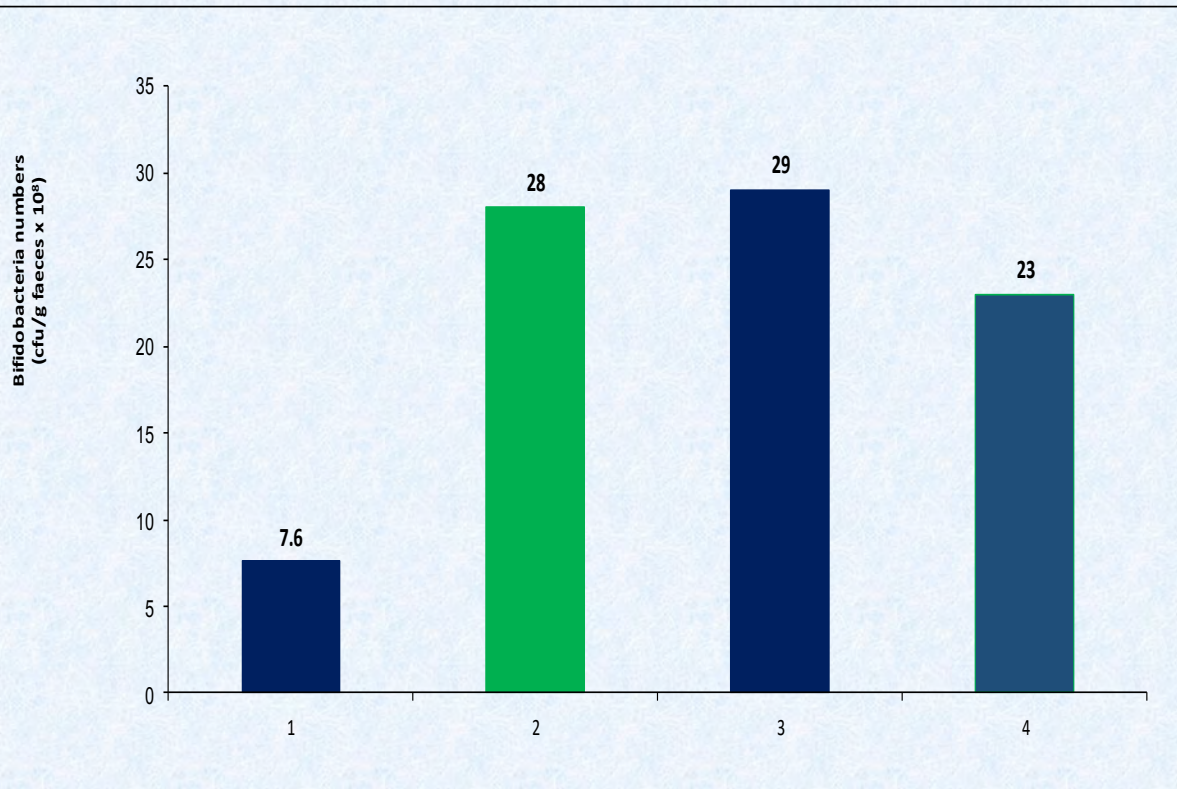
MICROBIOTA DEL NEONATO DA 7 GIORNI FINO ALLO SVEZZAMENTO ALLATTAMENTO AL SENO VS LATTE ARTIFICIALE

	Microbiota at 1 week		Microbiota at 19 weeks	
	Breast fed	Formula fed	Breast fed	Formula fed
	(log cfu/g)		(log cfu/g)	
<i>Bifidobacteria</i>	9.0 (95%)	7.8 (22%)	9.8 (>95%)	9.7 (77%)
<i>Bacteroides</i>	7.3 (2%)	7.4 (8.7%)	7.5 (0.5%)	9.0 (15%)
<i>Clostridium</i>	3.5 (<1%)	5.1 (<1%)	4.9 (<1%)	6.6 (<1%)
<i>Enterobacteria</i>	7.5 (3%)	8.3 (69%)	8.1 (2%)	8.7 (8%)



Aggiunta di prebiotici e probiotici a latte in polvere.

Effetto sulla popolazione di bifidobatteri nei neonati a 6 mesi



1. Latte in polvere

2. Allattamento al seno

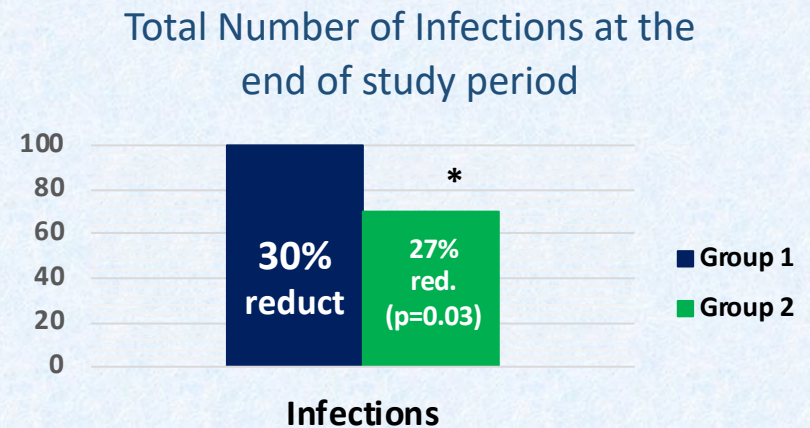
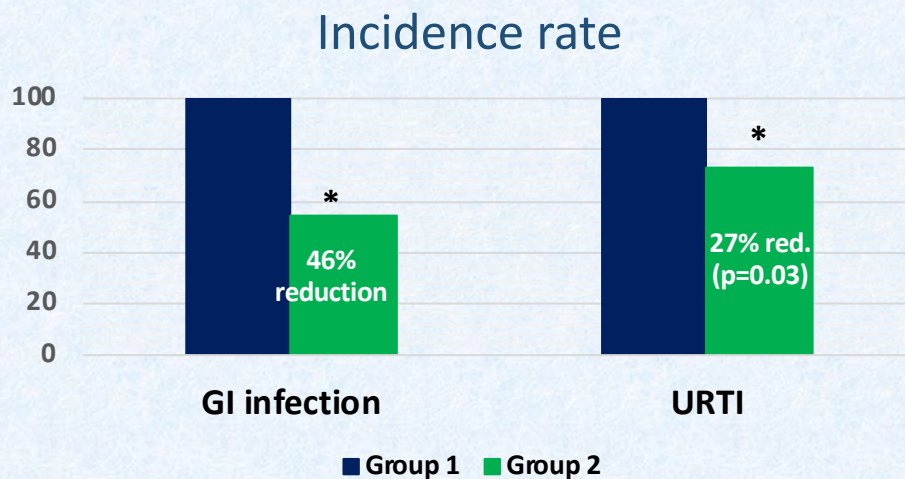
3. Latte in polvere + GOS/FOS

4. Latte in polvere + Probiotics (*B. lactis*) dati alla madre (2 sett prima) e nel latte in polvere 2 mesi dopo il parto

Latte in polvere integrato con pre e probiotici e rischio di patologie infettive

Nello studio DBPC, 215 neonati di età compresa tra 6 e 12 mesi sono stati divisi in due gruppi:

- 1) Latte in polvere + GOS
- 2) Latte in polvere + GOS + *L. fermentum*

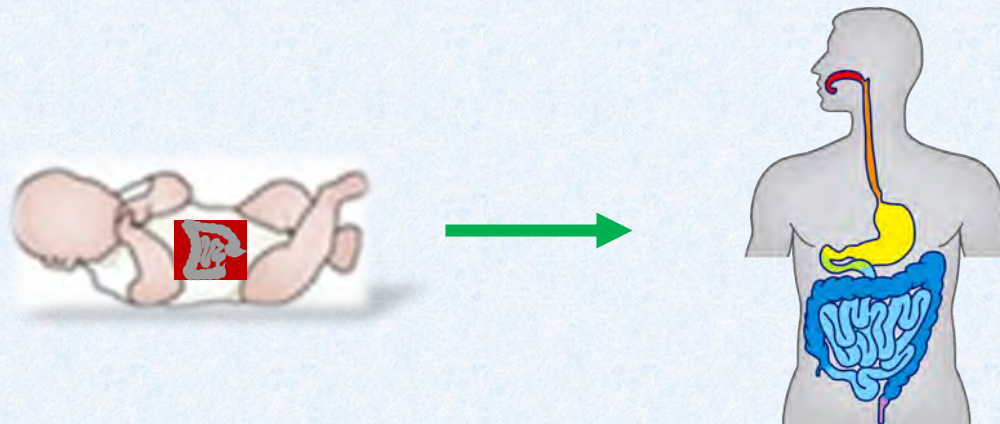


L'integrazione pre + probiotica è ottimale per lo sviluppo neonatale nei neonati alimentati con latte in polvere

IL MICROBIOTA UMANO – DA LATTANTE AD ADULTO

Il microbiota intestinale acquisisce caratteristiche “adulte” ovvero è completamente formato intorno ai 2 - 3 anni.

Questo processo è guidato da fattori epigenetici e dall'assunzione di alimenti.



PARTO CESAREO - RISCHIO DI MALATTIA

- Aumento del rischio di gastroenterite e enterocolite

(AlFaleh et al; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011)

- Aumento del rischio di allergie: i nati da T.C. hanno 2 volte più probabilità di atopia rispetto ai nati da parto vaginale

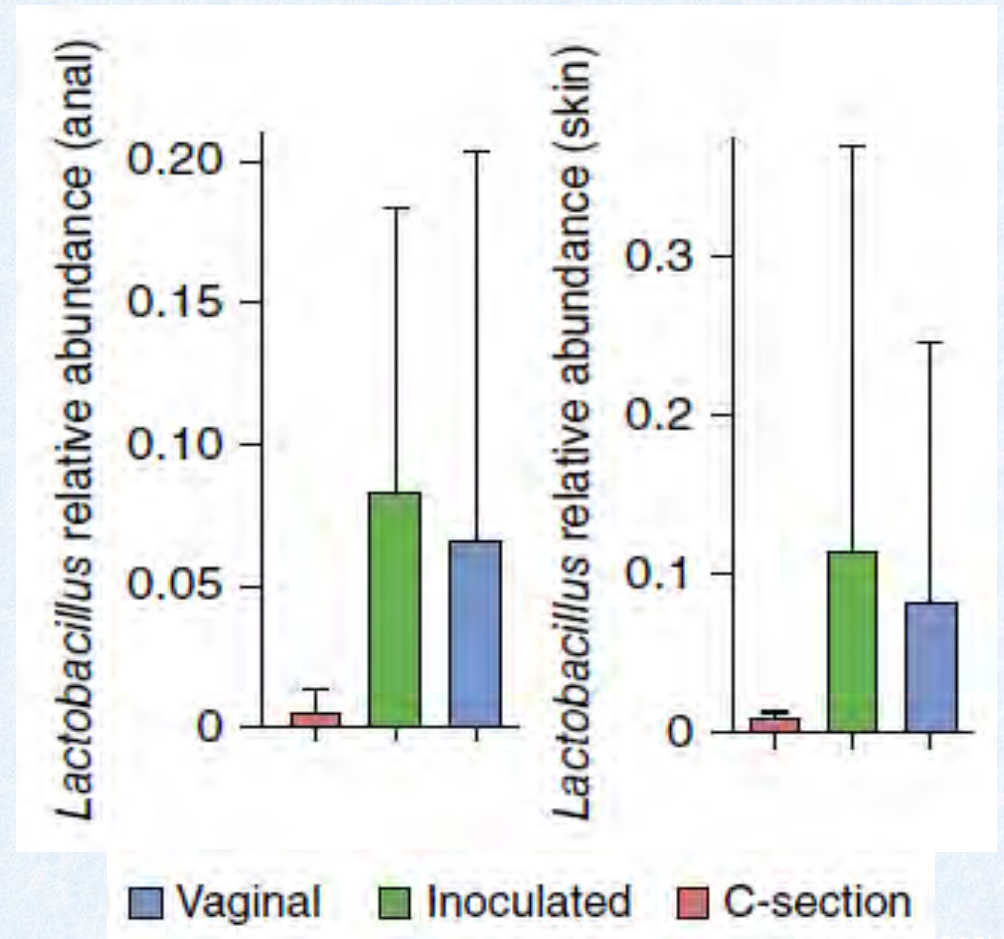
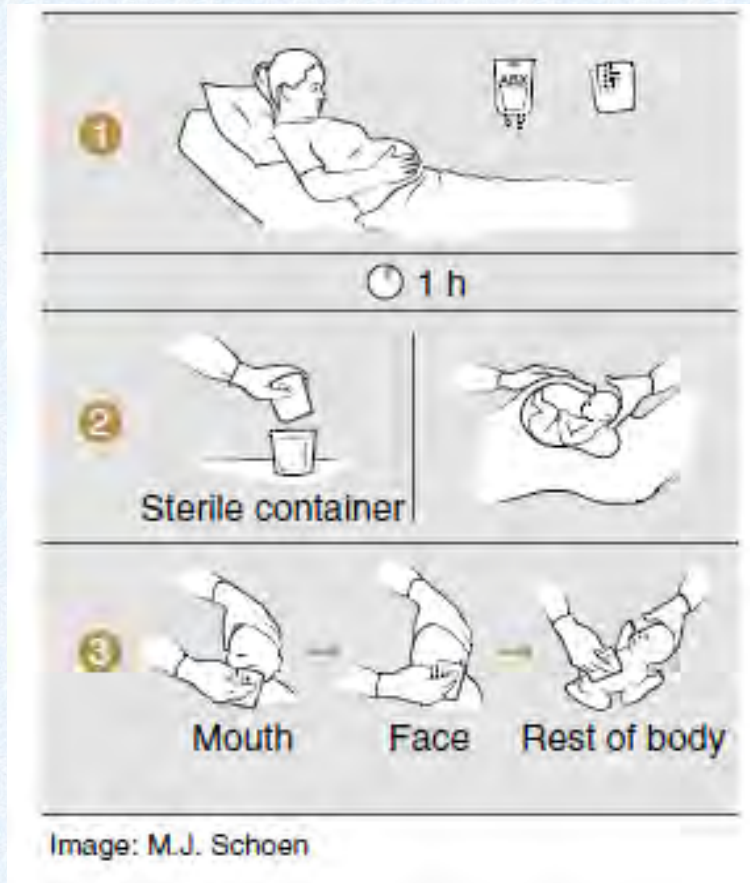
(Pistiner et al, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008)

- Aumento del rischio di obesità ed incremento ponderale: bambini di 7 anni, nati con cesareo, mostravano alti livelli di *S. aureus* e bassi di bifidobatteri, caratteristici del modello di microbiota neonatale. Mostravano inoltre una maggiore incidenza di sovrappeso e obesità.

(Kalliomaki et al 2008, Collado et al 2008)

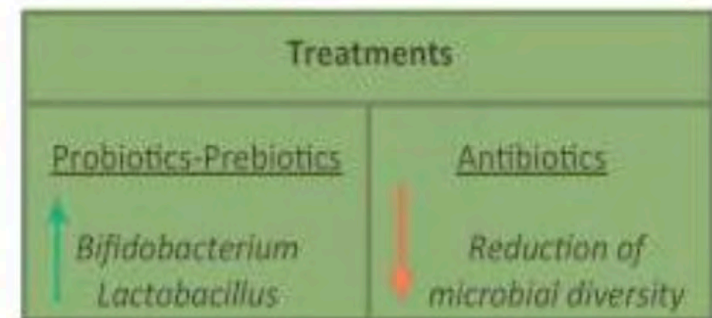
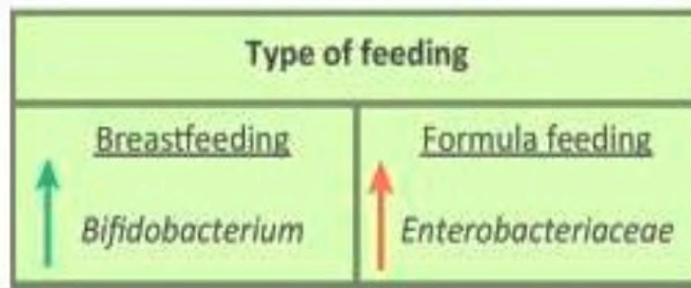
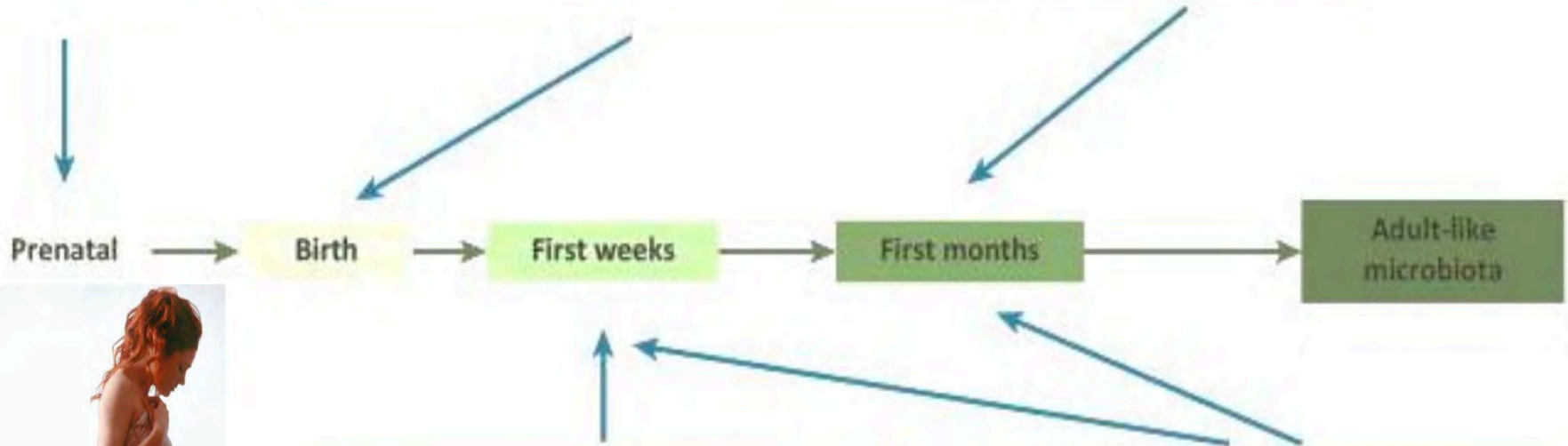
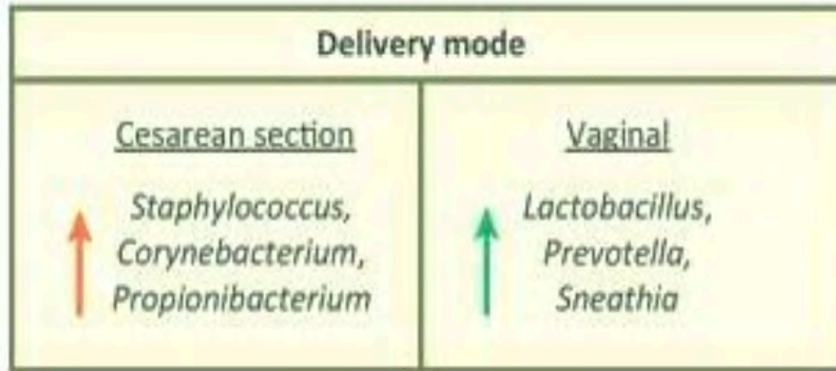
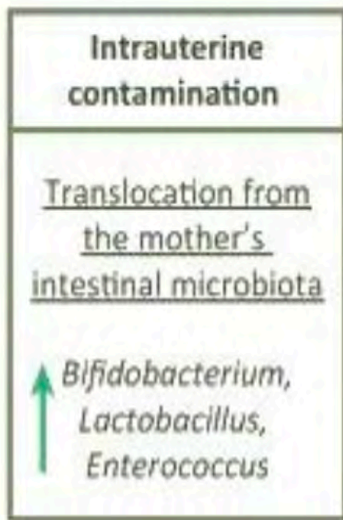
- 2016 in UK il 26.2% nati con T.C. (33,7% ITA)

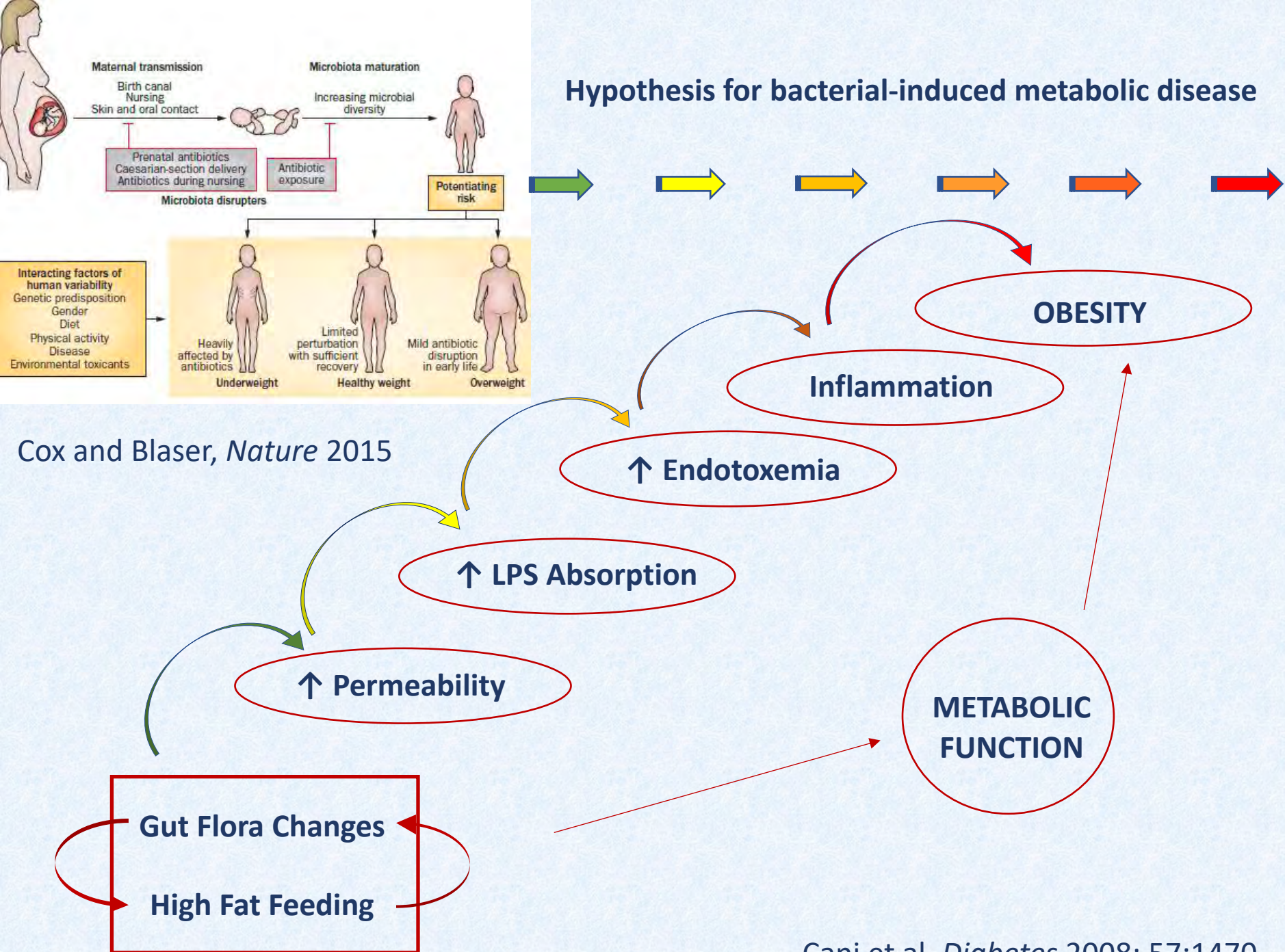
TRASFERIMENTO DEL MICROBIOMA VAGINALE NEI NATI CON PARTO CESAREO



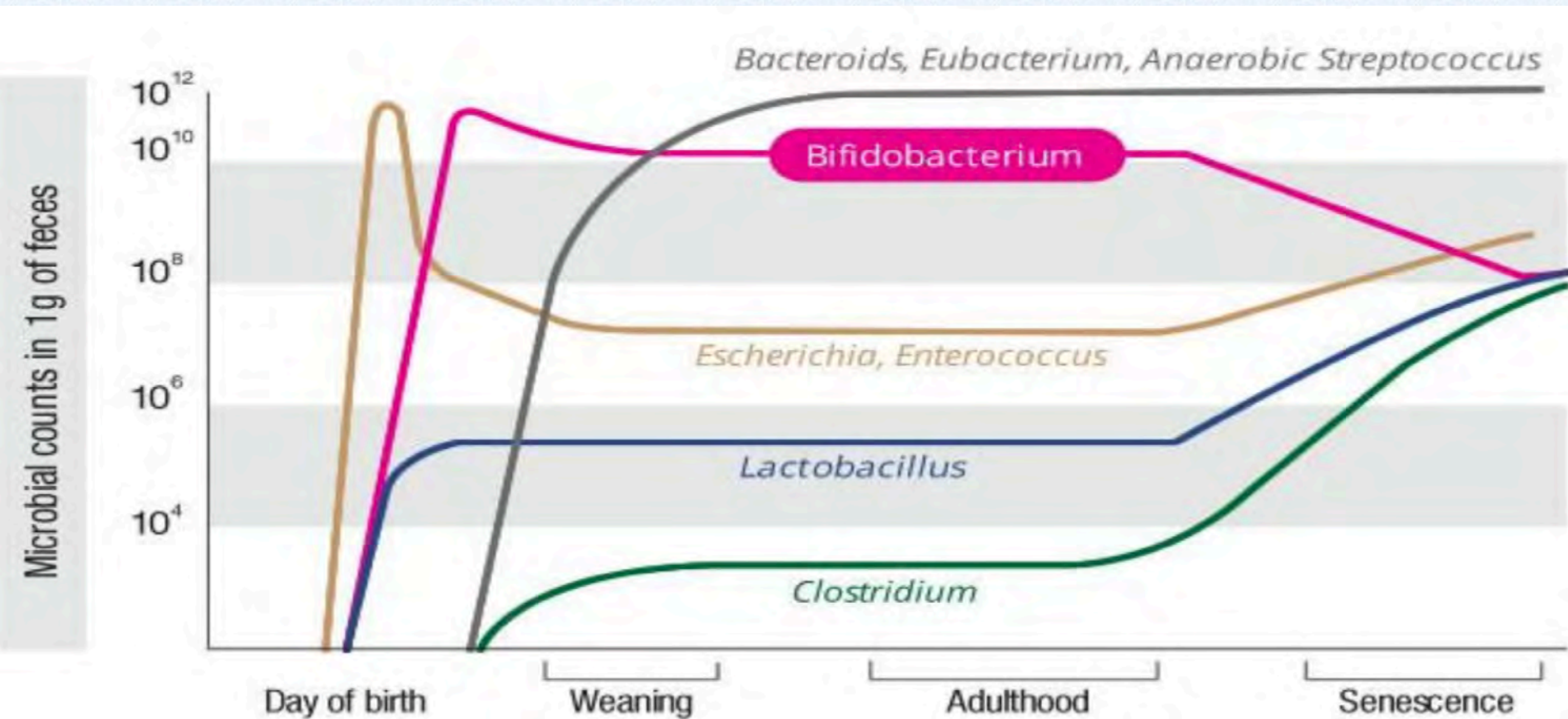
(Dominguez-Bello MG et al, Nature Medicine 2016)

Infants





COME SI CAMBIA



Il microbiota è implicato nello sviluppo fisico e neurocognitivo del bambino



Regular Article

Mind and gut: Associations between mood and gastrointestinal distress in children exposed to adversity

Bridget L. Callaghan^{1,2}, Andrea Fields¹, Dylan G. Gee³, Laurel Gabard-Durnam⁴, Christina Caldera⁵, Kathryn L. Humphreys⁶, Bonnie Goff⁷, Jessica Flannery⁸, Eva H. Telzer⁹, Mor Shapiro¹⁰ and Nim Tottenham¹

Development and Psychopathology, 2019

TRAUMI INFANTILI MODIFICANO IL MICROBIOTA INTESTINALE

Un **evento traumatico in tenera età**, come il distacco dalla famiglia biologica, ha conseguenze, anche imprevedibili, nel medio termine. Oltre ad aumentare gli episodi ansiosi, promuove l'insorgenza di **disordini gastrointestinali**, riduce la diversità batterica intestinale e modula l'attività della corteccia prefrontale implicata nella regolazione di paura ed emozioni.

GRAZIE !!