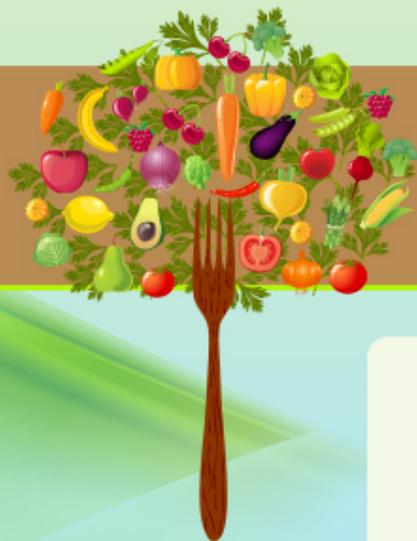


72°

CONGRESSO NAZIONALE FIMMG - METIS
MEDICINA DI FAMIGLIA: CAMBIARE PER MANTENERE I PROPRI VALORI



PERCORSI SIMPeSV PER UN
AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA:

ALIMENTAZIONE E STILI DI VITA
NEI DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI

Il ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi dell'IBS

Dr. Flavio Borgomastro

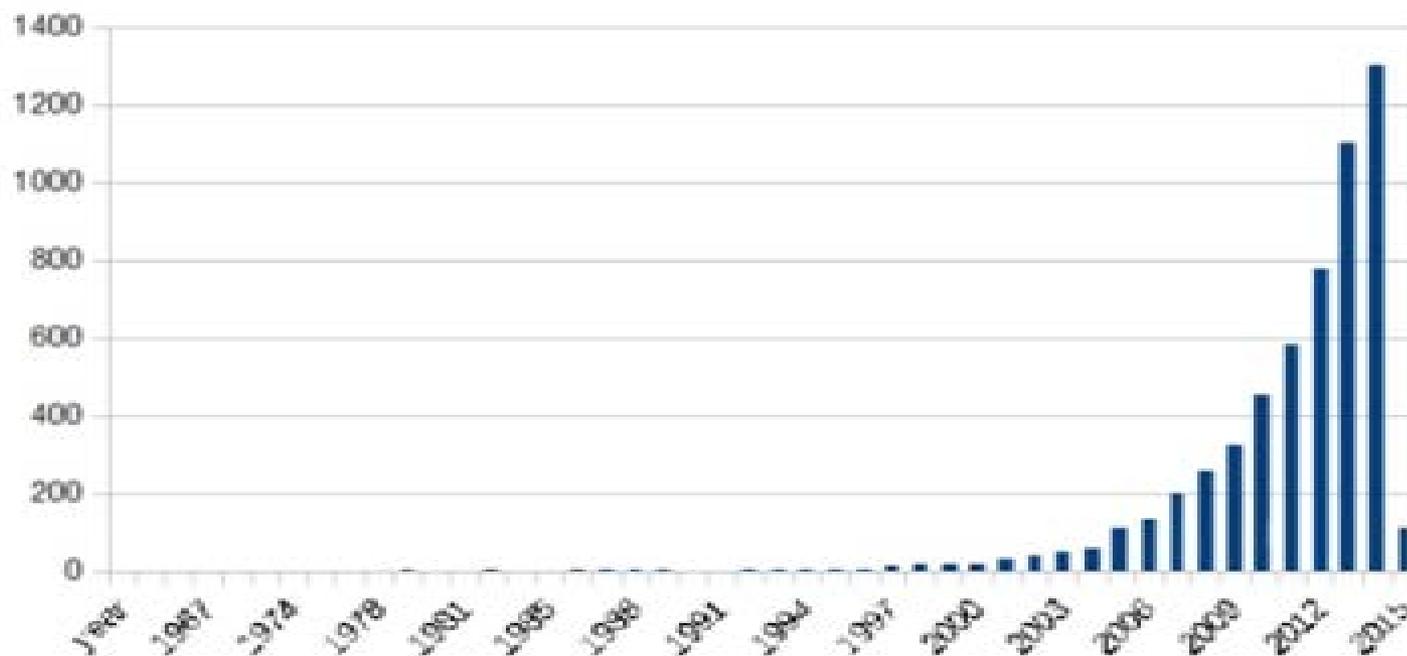
SIMP
eSV

Società Italiana
di Medicina di Prevenzione
e degli Stili di Vita

3/8 Ottobre 2016

Complesso Chia Laguna
Domus de Maria (CA)

N° di pubblicazioni/anno su Microbiota intestinale, 1965 → 2015



MICROBIOTA INTESTINALE



Numero di cellule microbiche 10 volte > a quello delle cellule umane, metabolicamente ed immunologicamente integrate con una biomassa di circa 1kg

Lee YKL, Science 2010



MICROBIOTA ED OSPITE

Microbiota Intestinale

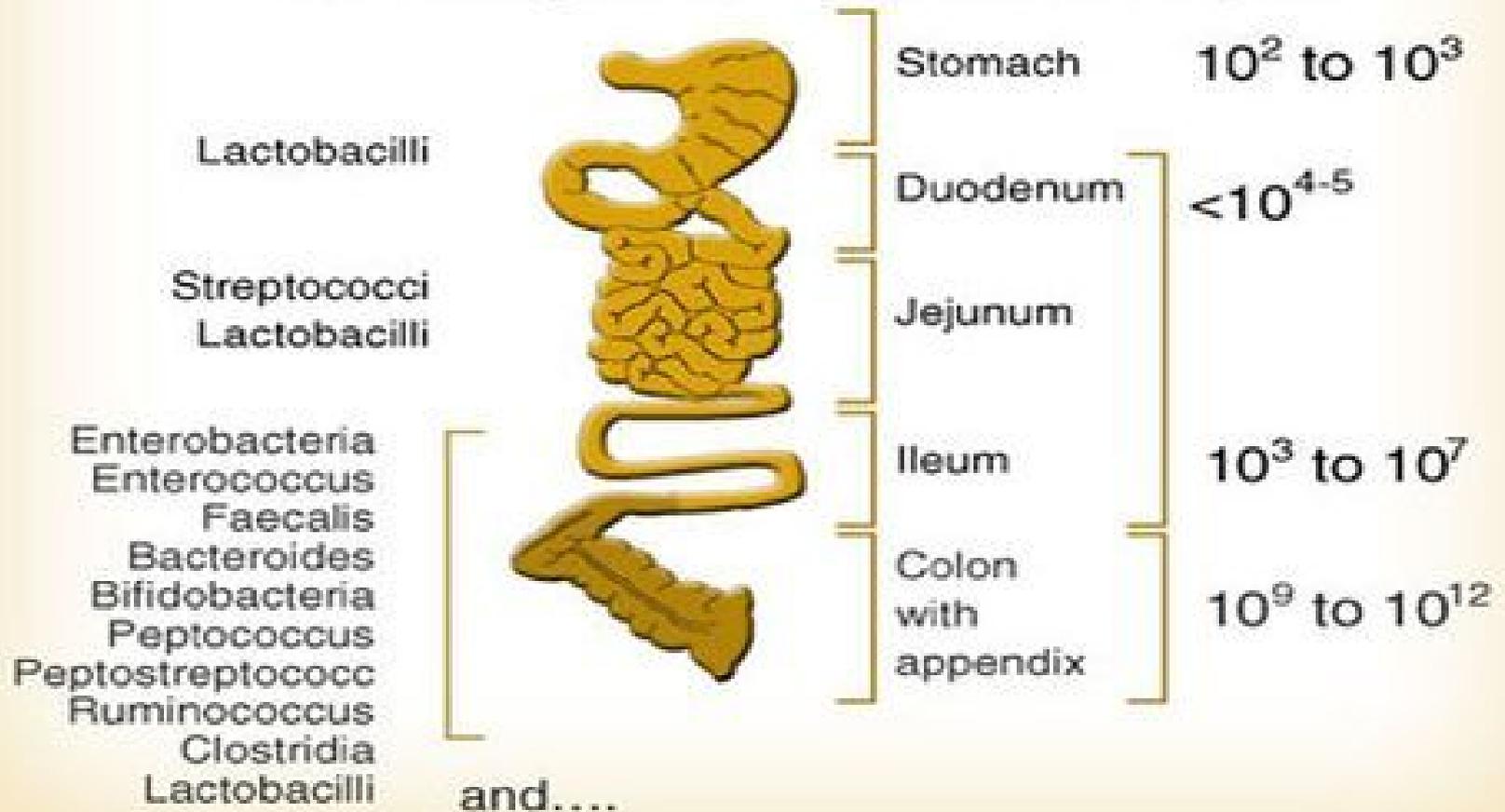


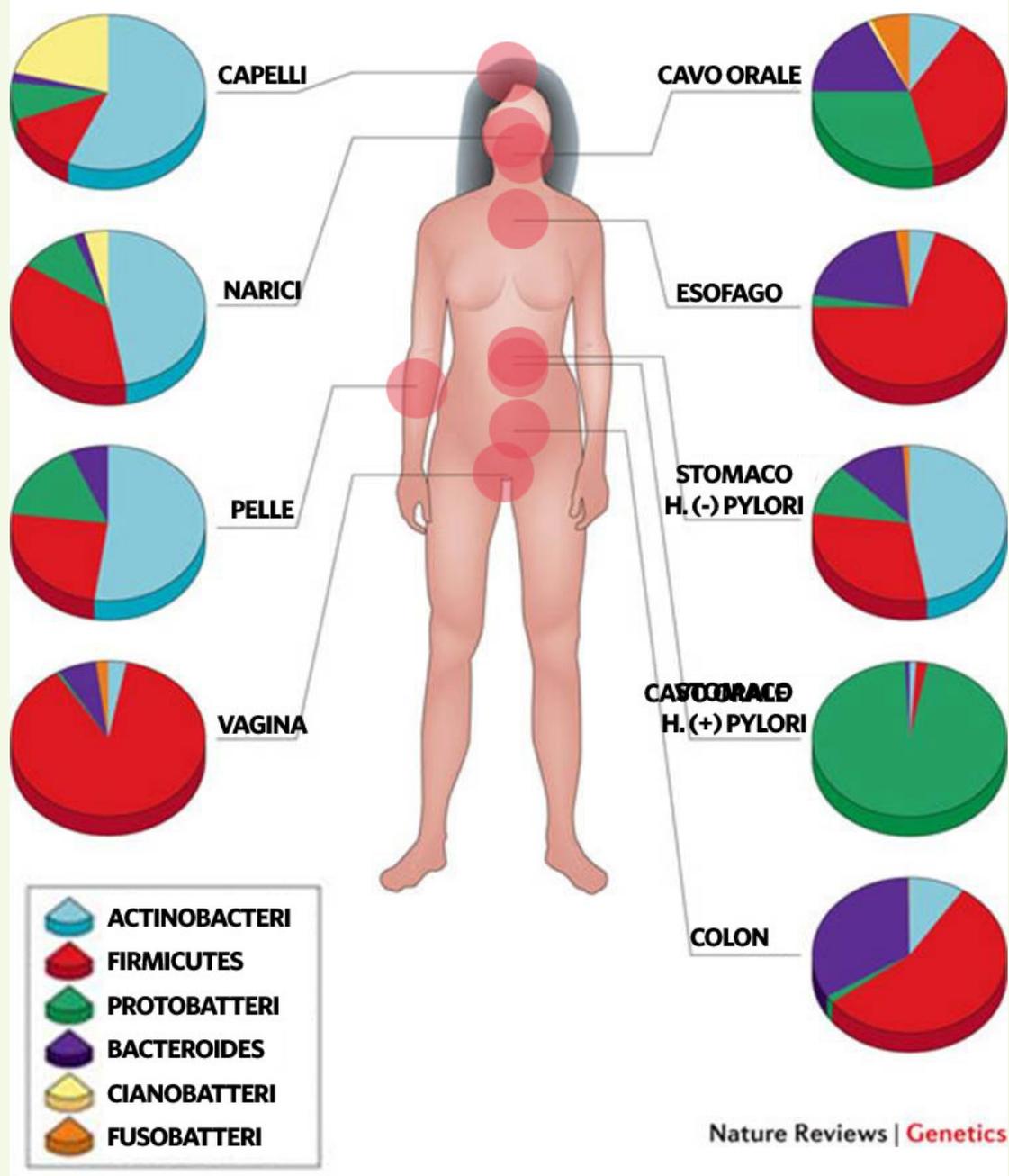
Il tratto GI è un complesso ecosistema nel quale esiste un equilibrio dinamico tra microflora, ospite e dieta - Savage 1977 -



INTESTINAL MICROFLORA

10^{14} micro-organisms, >500 differentes species





Nature Reviews | Genetics

PERCORSI SIMPeSV per un AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA



ENTEROTIPI

*La tipizzazione del microbiota
ha evidenziato
tre “varianti” predominanti definite*

ENTEROTIPI

*ognuna delle quali caratterizzata
da un particolare “ecosistema” di batteri
colonizzanti e con
peculiari caratteristiche filogenetiche e metaboliche*



ARTICLE

doi:10.1038/nature09944

Enterotypes of the human gut microbiome

Manimozhiyan Arumugam^{1*}, Jeroen Raes^{1,2*}, Eric Pelletier^{3,4,5}, Denis Le Paslier^{3,4,5}, Takuji Yamada¹, Daniel R. Mende¹, Gabriel R. Fernandes^{1,6}, Julien Tap^{1,7}, Thomas Bruls^{3,4,5}, Jean-Michel Batto⁷, Marcelo Bertalan⁸, Natalia Borrueal⁹, Francesc Casellas⁹, Leyden Fernandez¹⁰, Laurent Gautier⁸, Torben Hansen^{11,12}, Masahira Hattori¹³, Tetsuya Hayashi¹⁴, Michiel Kleerebezem¹⁵, Ken Kurokawa¹⁶, Marion Leclerc⁷, Florence Levenez⁷, Chaysavanh Manichanh⁹, H. Bjørn Nielsen⁸, Trine Nielsen¹¹, Nicolas Pons⁷, Julie Poulain³, Junjie Qin¹⁷, Thomas Sicheritz-Ponten^{8,18}, Sebastian Tims¹⁵, David Torrents^{10,19}, Edgardo Ugarte³, Erwin G. Zoetendal¹⁵, Jun Wang^{17,20}, Francisco Guarner⁹, Oluf Pedersen^{11,21,22,23}, Willem M. de Vos^{15,24}, Søren Brunak⁸, Joel Doré⁷, MetaHIT Consortium†, Jean Weissenbach^{3,4,5}, S. Dusko Ehrlich⁷ & Peer Bork^{1,25}

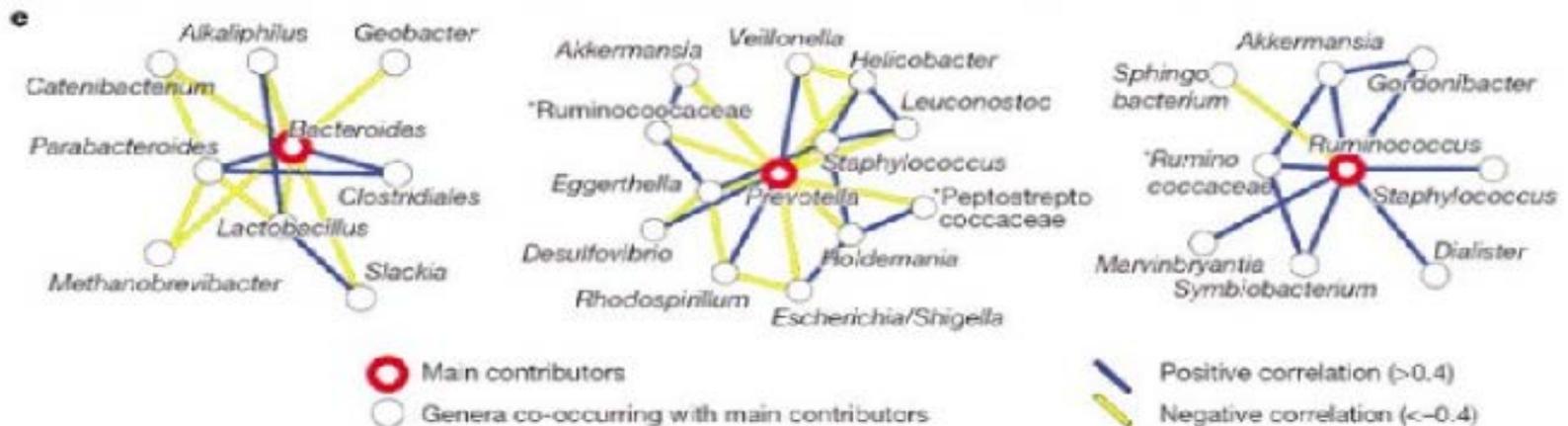
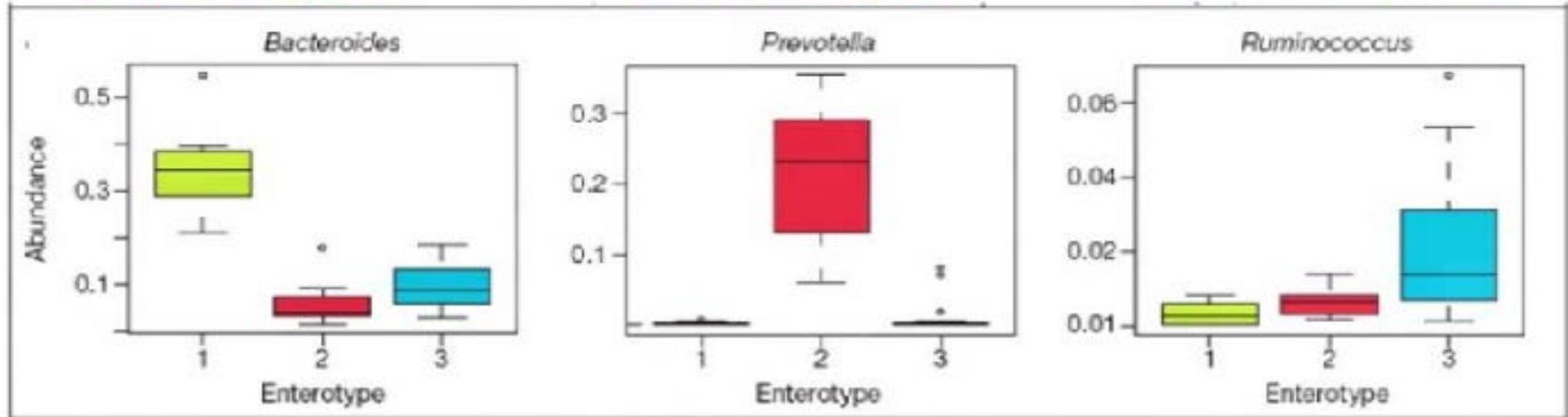


Tre enterotipi generali

Enterotipo 1

Enterotipo 2

Enterotipo 3



Arumugam M et al, *Nature* 2011;493:174



Enterotipo 1

Bacteroidetes

Degradazione carboidrati e proteine

Enterotipo 2

Prevotella

Degradazione glicoproteine della mucina e polisaccaridi vegetali

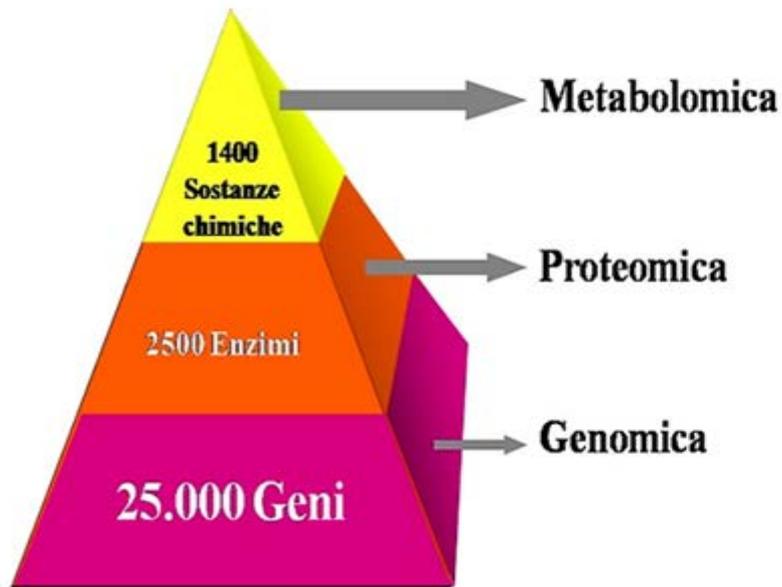
Enterotipo 3

Ruminococcus

Degradazione carboidrati e mucina



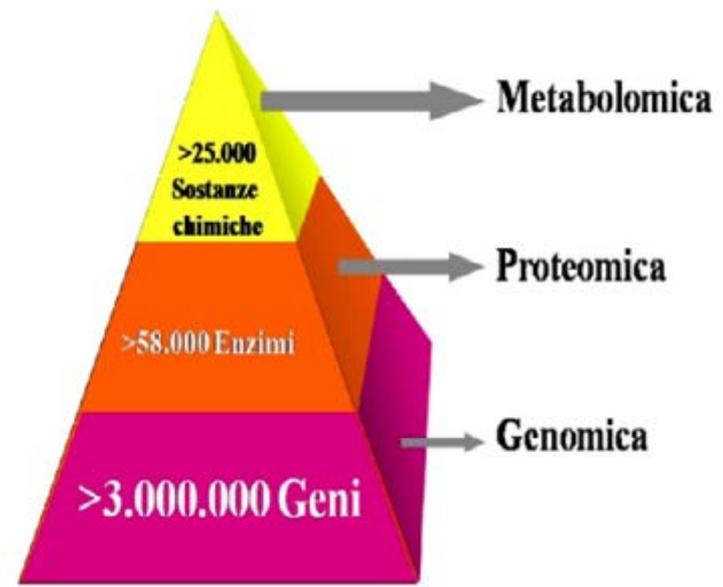
Piramide della vita: il corpo umano



Kau et al, Nature 2011

Qin et al, Nature 2011

Piramide della vita: il microbiota umano



Kau et al, Nature 2011

Qin et al, Nature 2011



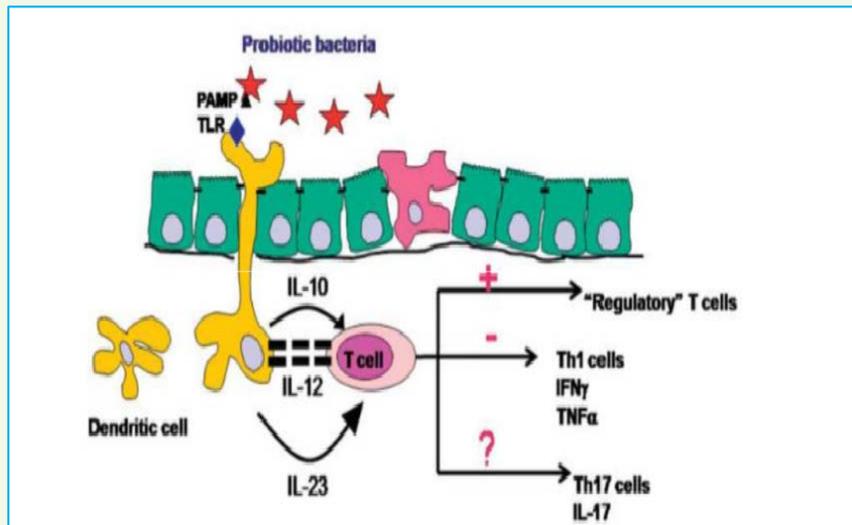
FUNZIONI MICROBIOTA INTESTINALE

PROTETTIVA

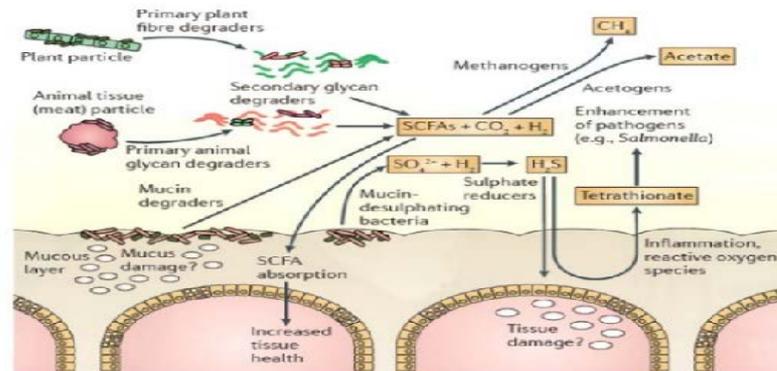


IMMUNOMODULANTE

METABOLICA



Utilizzazione microbica dei glicani

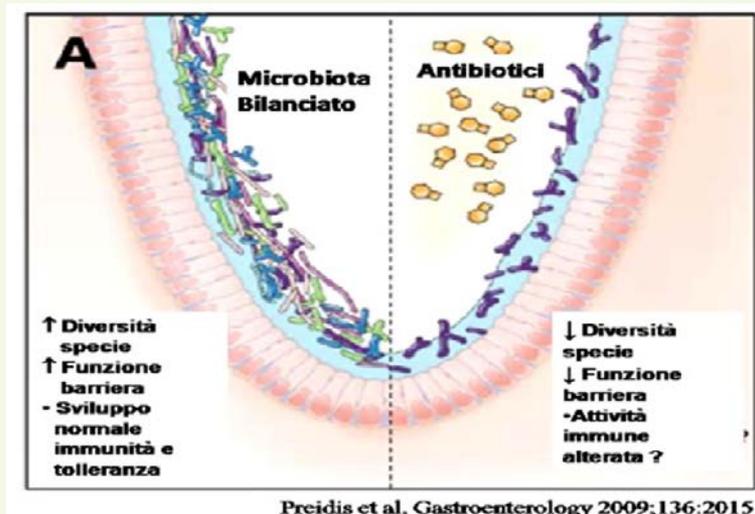


Koropatkin et al, Nature Rev Immun 2012;10:323

FATTORI CHE MODIFICANO IL MICROBIOTA

La composizione e l'attività metabolica del MI sono influenzate da:

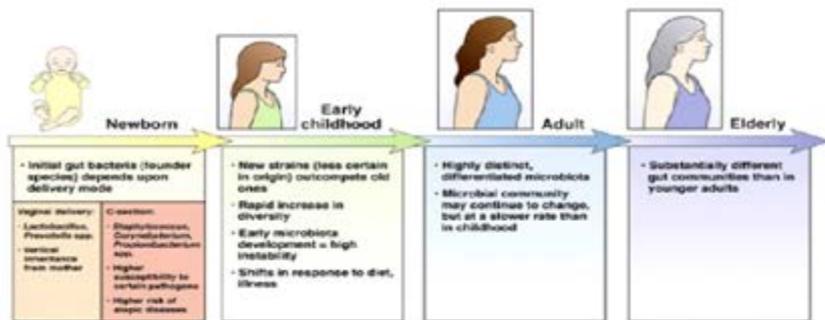
- Tipologia del parto/allattamento
- Dieta
- Sanificazione delle superfici
- Antibiotici
- Età



Power et al Br J Nutrit 2014

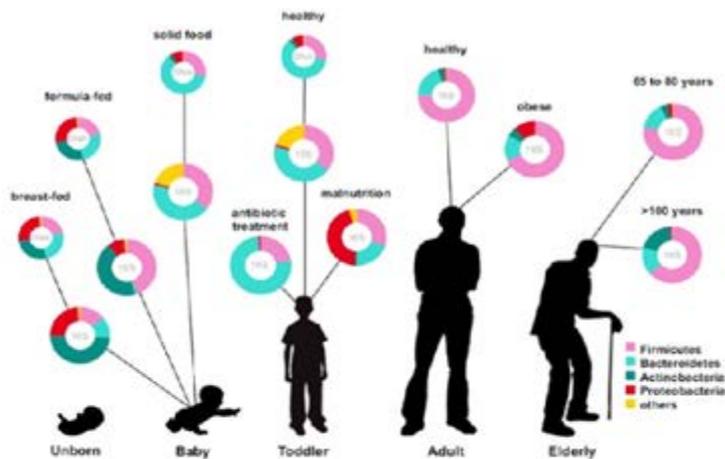
FATTORI CHE MODIFICANO IL MICROBIOTA

Cambiamenti temporali nella composizione del microbiota



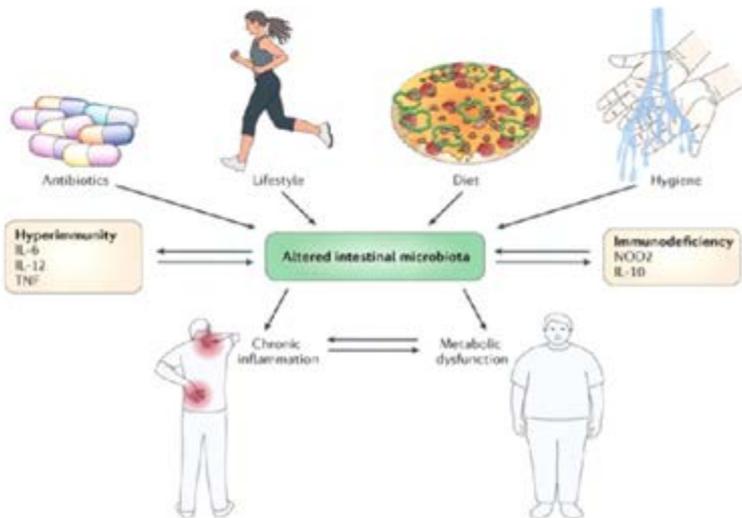
Dominguez-Bello, *Gastroenterology* 2011;140:1713

Cambiamenti temporali nella composizione del microbiota

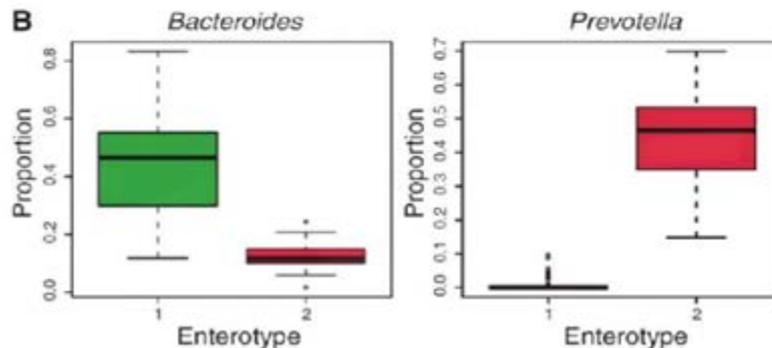


Ottman, *Front Cell Immun Microbiol* 2012

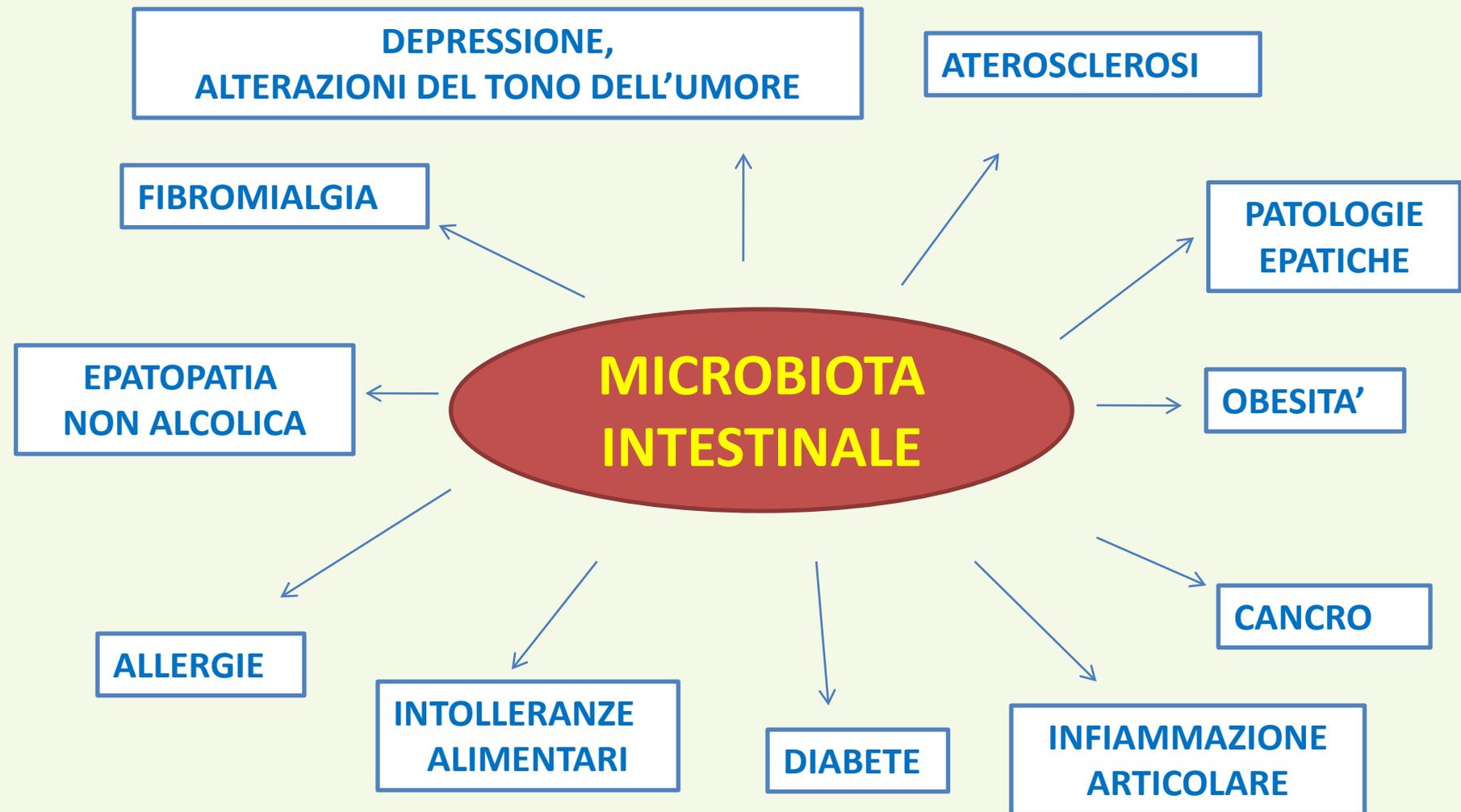
Cause e conseguenze della disbiosi intestinale



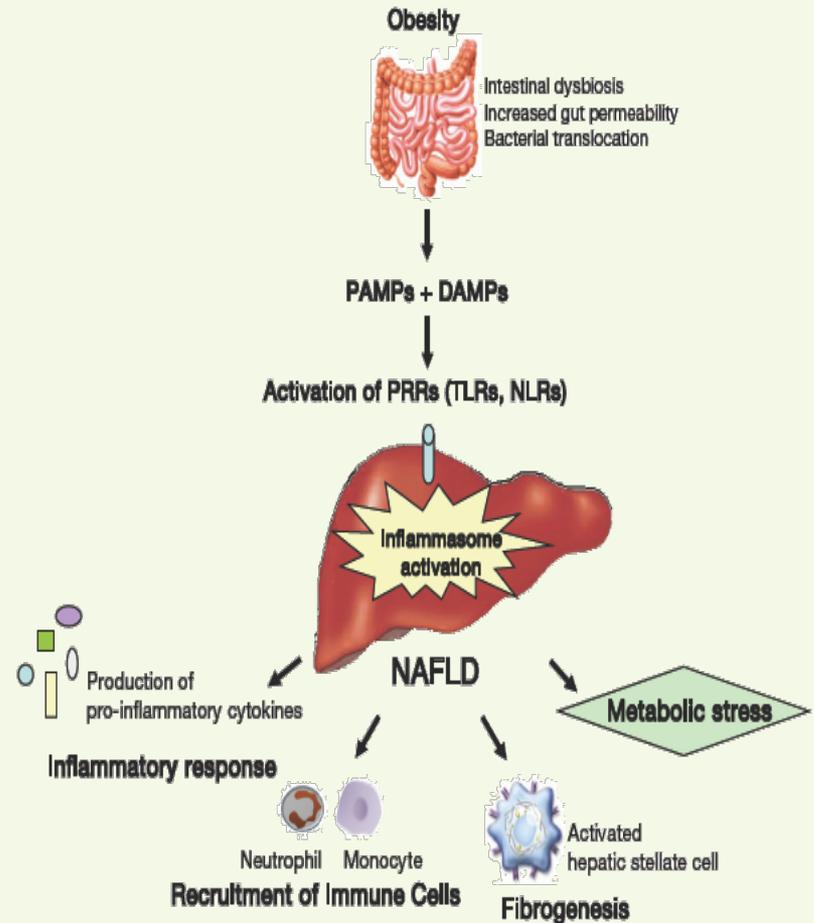
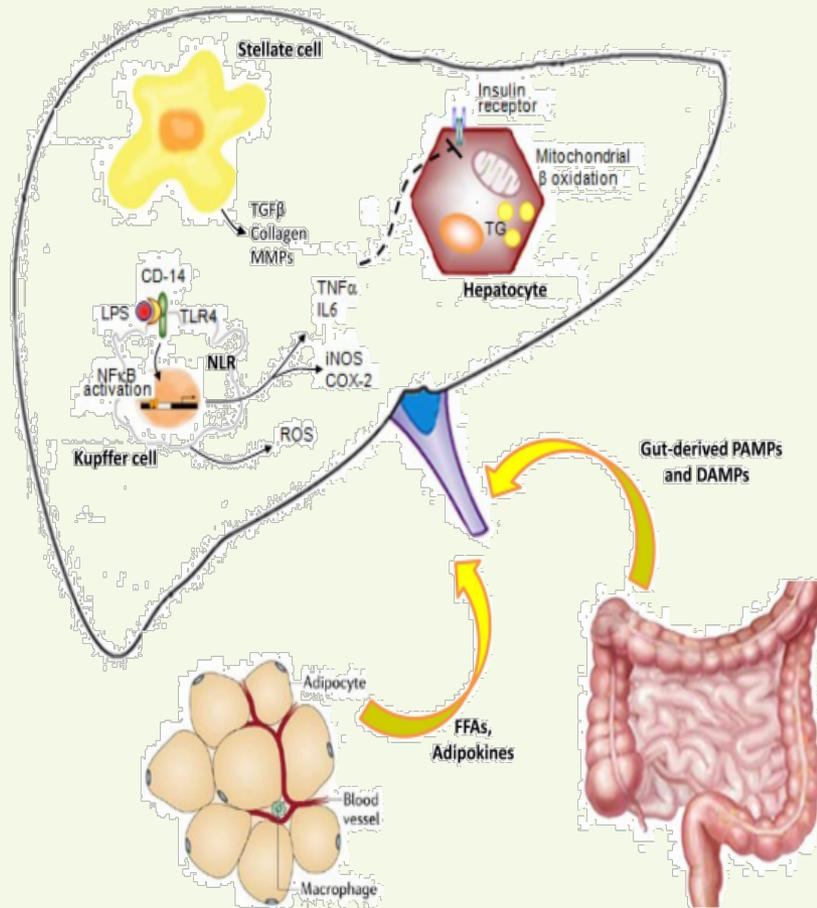
Correlazione tra enterotipo e dieta long-term (a sin ricca di grassi e proteine, a dx di carboidrati)



Wu- *Science* 2011;334:105



RISVOLTI CLINICI DELL'ALTERAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE



PATOGENESI IBS

“EZIOLOGIA NON ORGANICA”

- **DISTURBI DELLA MOTILITA' GI**
- **IPERSENSIBILITA' VISCERALE**
- **ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO PSICOSOCIALE**

“EZIOLOGIA ORGANICA”

- **LOW GRADE INFLAMMATION**
- **ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNE LOCALE**



ALALTERAZIONE DEL
MICROBIOTA INTESTINALE

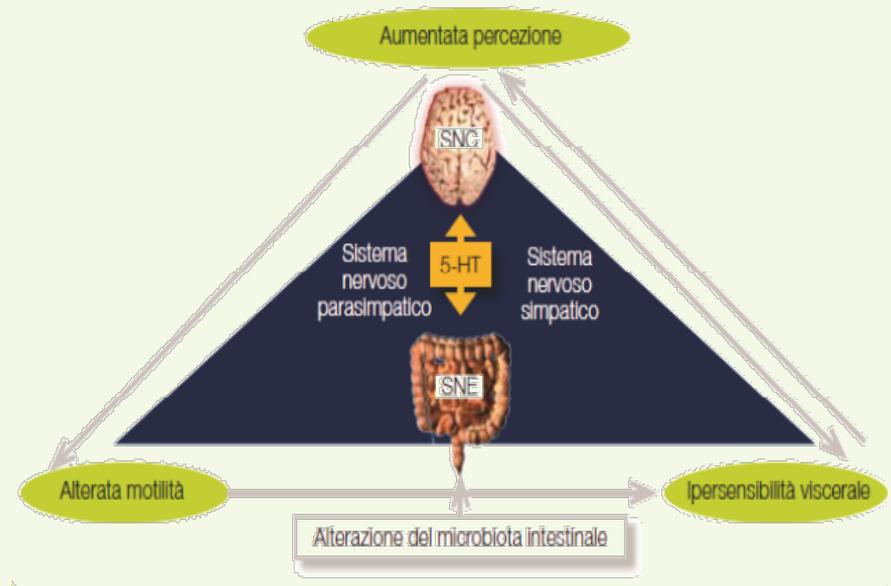


Figura 1. Fattori implicati nella patogenesi della sindrome dell'intestino irritabile. Adattata da Camilleri et al, *Aliment Pharmacol Ther.* 1997.

5-HT: Serotonina; SNE: Sistema nervoso enterico; SNC: Sistema Nervoso Centrale.



[Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.](#) 2013 Oct 15;305(8):G529-41. doi: 10.1152/ajpgi.00207.2012. Epub 2013 Jul 25.

Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome.

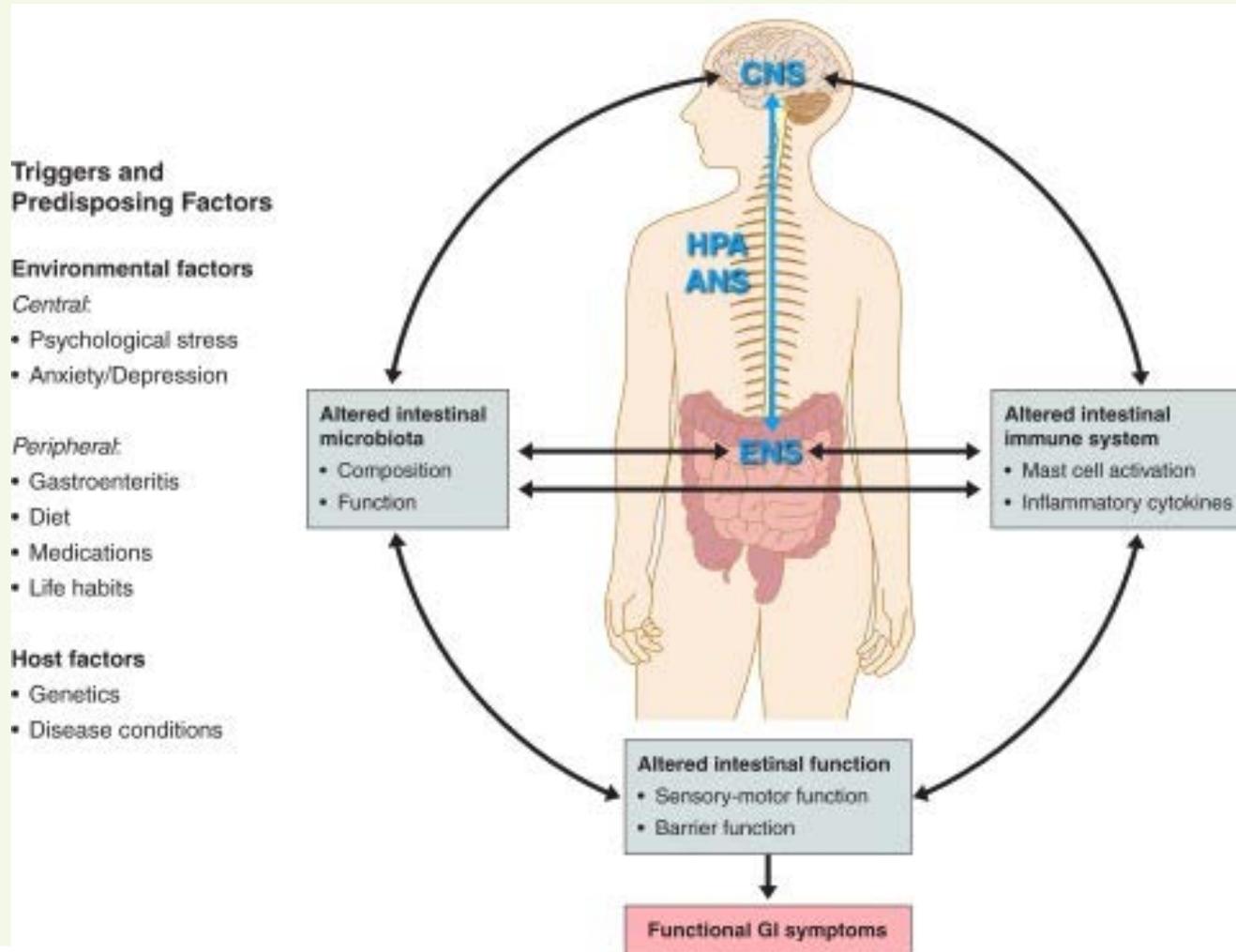
[Ringel Y¹](#), [Maharshak N.](#)

Abstract

The pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS) is believed to involve alterations in the brain-gut axis; however, the etiological triggers and mechanisms by which these changes lead to symptoms of IBS remain poorly understood. Although IBS is often considered a condition without an identified "organic" etiology, emerging evidence suggests that alterations in the gastrointestinal microbiota and altered immune function may play a role in the pathogenesis of the disorder. These recent data suggest a plausible model in which changes in the intestinal microbiota and activation of the enteric immune system may impinge upon the brain-gut axis, causing the alterations in gastrointestinal function and the clinical symptoms observed in patients with IBS. This review summarizes the current evidence for altered intestinal microbiota and immune function in IBS. It discusses the potential etiological role of these factors, suggests an updated conceptual model for the pathogenesis of the disorder, and identifies areas for future research.



Interactions between the intestinal microbiota, immune system and brain-gut axis, and their effects on intestinal function and functional gastrointestinal (GI) symptoms



ALTERAZIONI MICROBIOTA INTESTINALE

- IBS postinfettiva in circa il 10% dei pz affetti da gastroenterite acuta
- SIBO in 54-64% di pz affetti da IBS
- Alterazioni quantitative e riduzione della diversità microbica
- Alterazioni dei processi fermentativi dei FODMAPs e aumento dei SCFA
- Aumento della permeabilità intestinale per riduzione dell'espressione delle "tight junction protein" (zonula occludens-1)



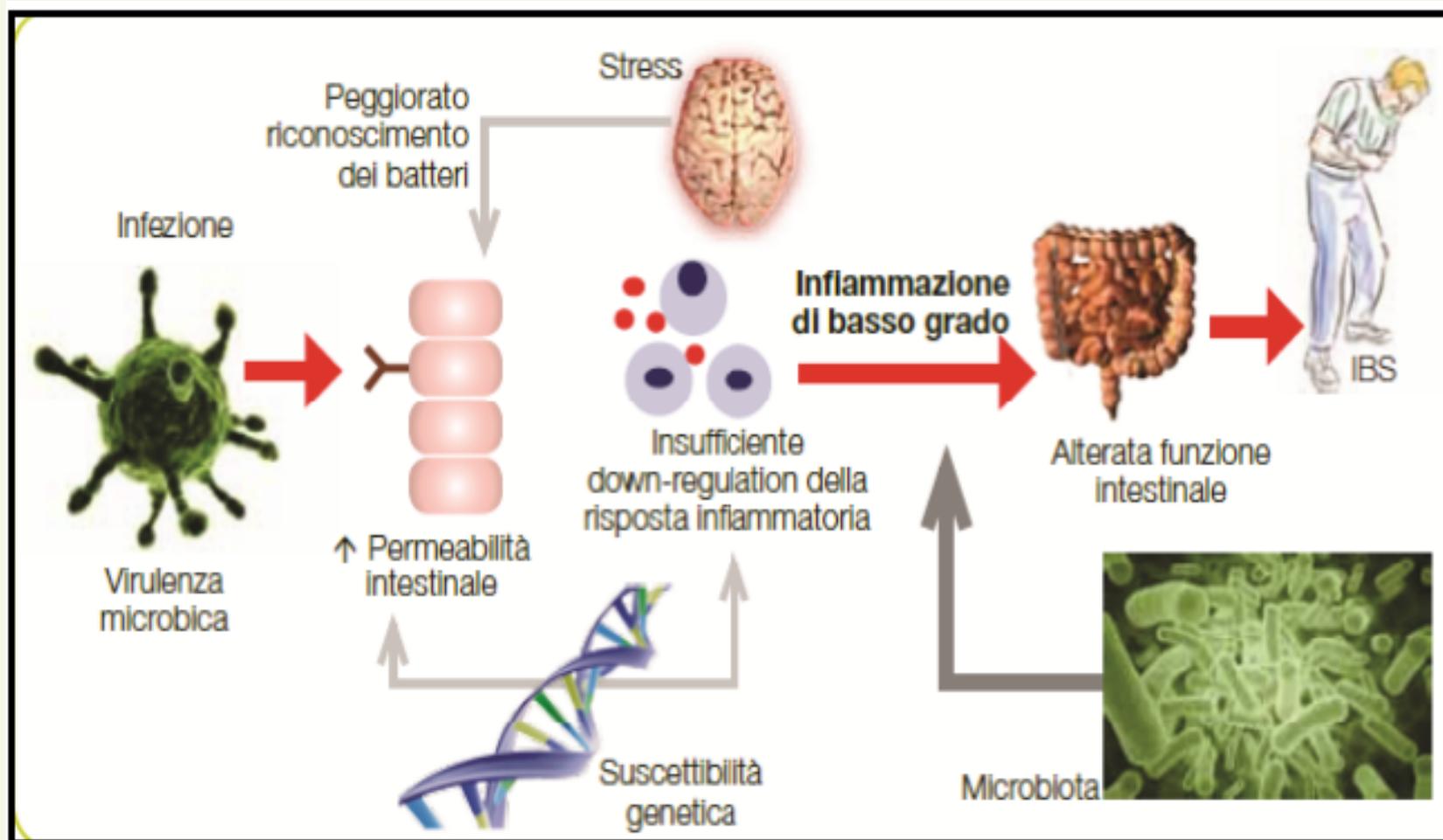


Figura 1. Modello patogenetico proposto per la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) postinfettiva. Da Collins SM et al, *Am J Gastroenterol* 2012.



ALTERAZIONE SISTEMA IMMUNE INTESTINALE

Nei pazienti affetti da IBS si osserva un'umentata
concentrazione di cellule immunitarie a livello della mucosa
intestinale, un alterato rapporto tra citochine pro-
antinfiammatorie sia a livello GI che nel sangue periferico
nonché polimorfismi genetici coinvolti nella risposta immune
ed infiammatoria



ALTERAZIONE SISTEMA IMMUNE INTESTINALE

- **Mastcellule attivate concentrate principalmente in prossimità delle terminazioni nervose del SNE**
- **Aumentata espressione dell'integrina B7 sui Linfociti T mucosali e circolanti nonché del suo ligando espresso sulle cellule endoteliali coliche**
- **Aumento di Linfociti T CD4 e CD8 , nessuna variazione nella popolazione linfocitaria B ma tuttavia si osserva una riduzione di IgA**



SECREZIONE CITOCHINE INFIAMMATORIE

- IL-1beta, IL-6, TNFalfa sono più elevati in IBS-D
- Il rapporto IL-10/IL-12 è ridotto deponendo per una condizione di “low grade inflammation”
- Normalizzazione del IL-10/IL-12 e miglioramento dei sintomi a seguito della somministrazione di probiotici



SUSCETTIBILITA' GENETICA



Polimorfismi genici per TNF alfa,IL-2,4,6,10

Polimorfismi genici per Toll-like Receptor 9



INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis

D Franchimont, S Vermeire, H El Housni, M Pierik, K Van Steen, T Gustot, E Quertinmont, M Abramowicz, A Van Gossum, J Devière, P Rutgeerts

.....
Gut 2004;53:987-992. doi: 10.1136/gut.2003.030205



TLRs e NOD like receptors

Appartengono ad una famiglia di recettori (PRRs) in grado di riconoscere effettori molecolari prodotti da specie microbiche o dal sistema immunitario mucosale in seguito ad uno stimolo indotto da una noxa patogena.



Attivazione della risposta immunitaria innata e adattativa



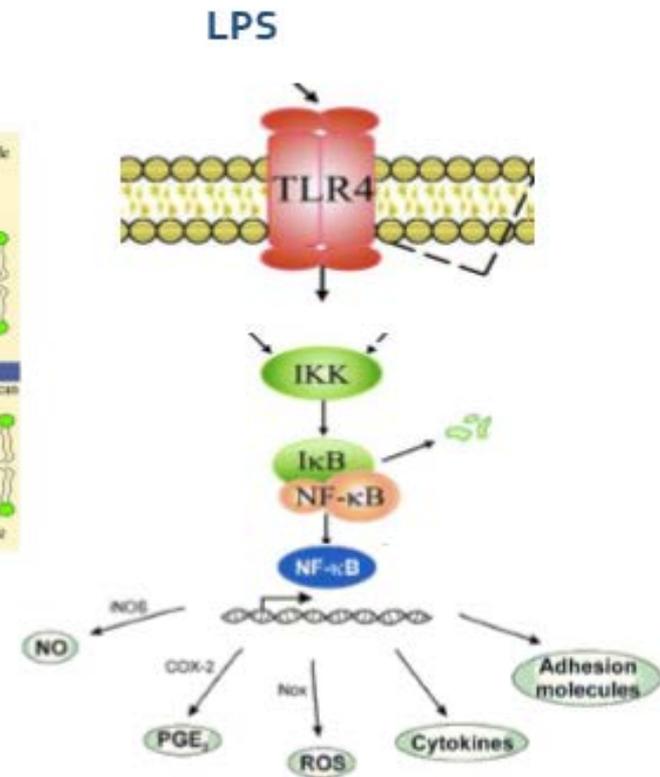
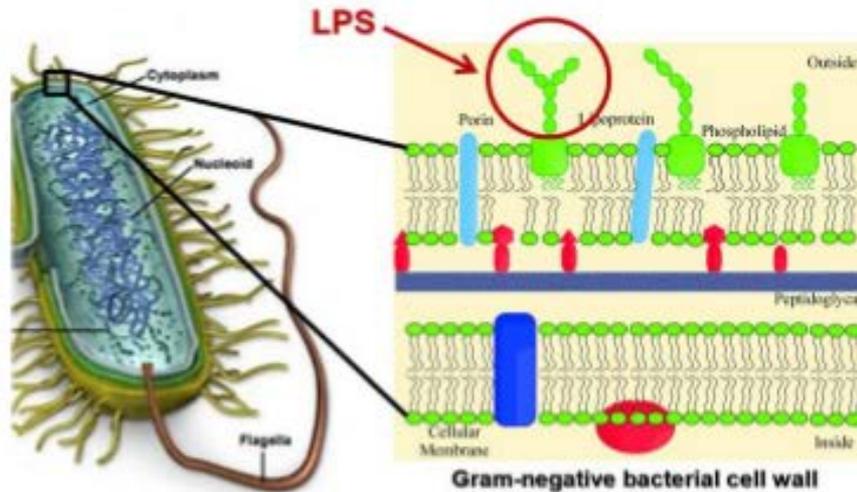
Proliferazione di cellule epiteliali intestinali, secrezione IgA, produzione di alfa e beta defensine e altre molecole ad attività antibatterica (AMPs) modulazione della espressione genica di pattern coinvolti nell'infiammazione, nella nocicezione e nella produzione di AMPs

Distrutti et al, World J of Gastr, 2016



INFIAMMAZIONE «LOW GRADE»

Lipopolysaccharide (LPS) is a bacterial product



- ➔ LPS
- ➔ TLR₄ (tessuto adiposo, fegato, endotelio vasale)
- ➔ CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE
- ➔ FLOGOSI CRONICA "LOW DOSE"

PATOLOGIE
CRONICO-DEGENERATIVE
E CANCRO



EFFETTO DEGLI ANTIBIOTICI SUL MICROBIOTA

La disbiosi indotta da prolungate terapie antibiotiche sembrerebbe associata ad upregulation dei TLR4 e TLR7 e ad una downregulation dei recettori antinocicettivi cannabinoidi e mu-oppioidi in studi condotti su topi

Aguilera M et al, Gut Microbes 2015



GUT PERMEABILITY

Sembra essere correlata alla produzione di serina-proteasi batteriche

Gecse K et al, Gut 2008

Presenza di polimorfismo di singolo nucleotide codificante per una E-caderina, proteina facente parte della struttura delle “tight junction”

Villani AC et al, Gastroenterology 2010



ATTIVAZIONE “GUT- BRAIN AXIS”

Antigeni o metaboliti di derivazione batterica possono influenzare il SNE direttamente o indirettamente tramite il rilascio di mediatori immunologici

For example, production of the SCFA butyrate by bacteria affects gene expression and the phenotype of enteric neurons in a similar manner to that observed in the colons of patients treated with prokinetic agents (166, 169). Gastrointestinal microbiota may also contribute to the affective symptoms associated with GI disorders by impacting the CNS via immune, hormonal, and neural mechanisms (17, 69, 155). Preliminary studies have demonstrated that alterations in the GI microbiota can lead to long-term increased anxiety (69, 115, 116) and altered exploratory behavior in mice (18, 19). Similarly, psychosocial stressors can change the composition of the intestinal microbiota and affect the brain-gut axis function (6, 7, 119). For example, it has been shown that maternal separation, a well-established rodent model of early life stress, can lead to significant alterations in the intestinal microbiota as well as in brain-gut axis function, including increased plasma corticosterone levels, systemic immune responses, and visceral sensation compared with a control group (119).

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013 Oct 15;305(8):G529-41



ATTIVAZIONE “GUT-BRAIN AXIS”

L'augmentata espressione in IBS dei TLR4 (che riconoscono LPS) e dei TLR5 (che riconoscono le flagelline batteriche) ha un ruolo centrale nell'attivare la risposta immune mucosale e nell'influenzare direttamente il SNE e la motilità GI

Le citochine proinfiammatorie IL6, IL1, TNFalfa possono attivare l' HPA axis con aumento dei livelli di CRH e ACTH che influenzeranno la risposta enterica sensitivomotoria

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013 Oct 15;305(8):G529-41



ATTIVAZIONE “GUT-BRAIN AXIS”

E' stata recentemente riconosciuta **l'azione neuromodulatrice e neurotrasmettitrice del H₂S** nel miglioramento dell'ipersensibilità viscerale e nella riduzione del dolore viscerale

“Hydrogen sulphide induces micro opioid receptor dependent analgesia in rodent model of visceral pain”

Distrutti et al, Mol Pain 2010



SCFAs (Short-chain fatty acids)

Acido propionico e acetico vengono metabolizzati a livello epatico e periferico. Ad alte concentrazioni stimolano il rilascio di 5-HT elicitando le terminazioni nervose enteriche, accelerando il transito intestinale, ed accentuando la sintomatologia correlata all'IBS

L'acido butirrico modula la proliferazione epiteliale a livello colico, induce apoptosi e differenziazione cellulare, inibisce l'attivazione di NfKb, stimola la produzione di muco intestinale supportando la funzione di barriera mucosale intestinale, migliora l'ipersensibilità viscerale

Distrutti et al, World J of Gastroent, 2016





World Journal of
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886

World J Gastroenterol 2014 July 21; 20(27): 8886-8897
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

WJG 20th Anniversary Special Issues (4): Irritable bowel syndrome

Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome

Kang Nyeong Lee, Oh Young Lee



IMPLICAZIONI CLINICHE

➤ Adeguatezza dietetica dieta Low FODMAP

➤ Miglioramento della sintomatologia in pazienti affetti da IBS con documentata SIBO e trattati con rifaximina

(Cuoco et al Gastroenterol Dietol 2006)

(Peralta et al World J Gastroenterol 2009)

➤ Miglioramento della sintomatologia in pazienti affetti da IBS trattati con probiotici

Bifidobacter.infantis 35624 (Whorwell et al Am j Gastroenterol 2006)

Bifidobacter.animalis DN173010(Guyonnet et al Aliment Pharm Ther 2007)

Bifidobacter.bifidum MIMBb75(Guglielmetti et al Aliment Pharm Ther 2011)

Lactob.Plantarum 299V(Niedzielin et al Gastroenterol Hepatol 2001)

*L.Acidophilus*NCFM+*B.Lactis* Bi07(Ringel et al Clin Gastroenterol 2011)

L. Rhamnosus e *B.lactis*(Lesnsiewska et al Exp Physiol 2006) e *E.coli* Nissle 1917(Bar et al Neurogastroenterol Motil 2009) modulerebbero l'attività mioelettrica della muscolatura liscia intestinale



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



PERCORSI SIMPeSV per un AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA

SIMP
eSV