



Himari e Jyosuke Sato

I MICRORGANISMI INCREDIBILE MA VERO, SENZA DI LORO NON ESISTEREMMO

Il microbiota intestinale si acquisisce dalla madre, e anche la modalità del parto influisce sulla sua composizione, che è determinata poi dall'ambiente esterno. Le evidenze sulla correlazione del microbiota con diverse patologie, non ultimo l'autismo, emergono con decisione dalle ricerche più recenti.

* Vivian Tullio

Nel 400 a.C. il medico greco Ippocrate (Fig. 1), considerato il padre della medicina, affermava che *“La morte ha sede nell'intestino: una cattiva digestione è la causa di tutti i mali”*. Questa intuizione anche se decisamente molto drammatica ci fa comunque capire come l'intestino sia importante per la nostra salute. Ci sono voluti molti secoli prima di capire il ruolo fondamentale dei diversi microbiota del nostro organismo e l'importanza dei diversi microbi che alberghiamo dentro di noi e sopra di noi e che percorrendo con noi il cammino della nostra esistenza, ci assicurano una vita sana.

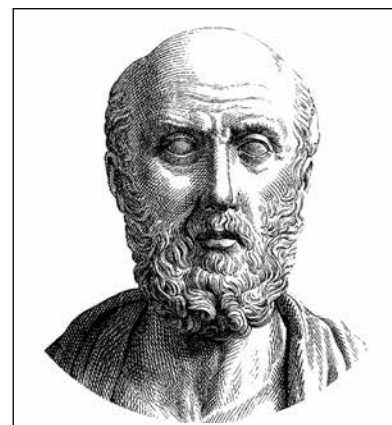


Figura 1. Ippocrate.

Cos'è il Microbiota

Nell'intestino umano, dall'orofaringe al retto, albergano circa 200 mila miliardi di organismi unicellulari, appartenenti a più di 1500 specie diverse che formano complesse comunità considerate un vero e proprio “organo” del corpo umano, in grado di svolgere un gran numero di funzioni. In prevalenza si tratta di batteri, che costituiscono il

Microbiota intestinale e che svolgono un ruolo molto importante nell'assicurare un delicato equilibrio con l'ospite.

La colonizzazione batterica dell'apparato digerente comincia durante il parto ed è un processo lento che richiede 1-2 anni per stabilizzarsi. L'impianto delle diverse specie batteriche è regolato dall'ambiente intestinale, dal pH, dalla dieta, dalle caratteristiche genetiche, dagli stati di infiammazione, dall'igiene e dallo stile di vita. Durante la gravidanza il feto è relativamente sterile. Alla nascita, la composizione della popolazione microbica che colonizza l'apparato gastroenterico dipende oltre che dal parto anche dal tipo di allattamento.

La modalità di parto

Il microbiota si acquisisce innanzitutto dalla madre e poi dall'ambiente esterno, fin dai primi anni di vita: gli invisibili ospiti iniziano a popolare il neonato già durante il suo passaggio in vagina, oppure, se nasce con parto cesareo, lo fanno poco dopo, trasferendosi dalla cute della madre. È da sottolineare però che questa differenza tra parto naturale e parto cesareo, in realtà, non è così netta. Vi è, infatti, un'ulteriore distinzione tra parto cesareo programmato e parto cesareo urgente. I bambini nati con cesareo d'urgenza sono esposti al microbiota vaginale materno nel canale del parto, anche se poi nascono con il cesareo. I bambini partoriti per via vaginale, invece, presentano batteri intestinali che corrispondono ai microbi materni rettali piuttosto che vaginali. Sarebbe la modalità di parto e non l'esposizione al canale del parto, a influenzare la composizione del microbiota infantile immediatamente dopo la nascita. Recenti studi indicano che rispetto ai bambini nati con parto vaginale, quelli nati con taglio cesareo hanno una gamma ridotta di specie batteriche nel

loro microbiota.

La modalità di parto può influenzare il successivo sviluppo del microbiota, determinando variazioni nella normale fisiologia e predisposizione a particolari patologie e costituire una risorsa diretta di batteri protettivi o patogeni (a seconda del primo inoculo) già in età neonatale. Nella madre esistono distinte comunità microbiche (orale, cutanee e vaginale) che, a seconda dell'habitat corporeo preso in considerazione, sono dominate da particolari taxa, ad es.: *Streptococcus* spp. nella cavità orale, *Staphylococcus* spp. o *Propionibacterium* spp. sulla pelle e *Lactobacillus* spp. e *Prevotella* spp. (Bacteroidetes) nella vagina. Il taxa vaginale dominante varia da madre a madre, andando da comunità in cui *Lactobacillus* spp. rappresenta l'84-94% delle sequenze geniche con una piccola rappresentanza di *Prevotella*, ad altre comunità in cui sono presenti anche altri taxa. Diversamente dalle madri, nei neonati le comunità batteriche orale, cutanea, nasofaringea e intestinale sono indifferenziate tra loro a prescindere dal tipo di parto. I neonati nati con parto naturale presentano una comunità batterica simile in composizione a quella presente nel canale uterino materno cioè *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Atopobium* spp. e *Sneathia* spp.

Con il parto cesareo, che, negli USA rappresenta più del 30% delle nascite, non vi è esposizione del neonato al microbiota vaginale materno e il microbiota neonatale presenta i taxa tipici cutanei sia della madre sia del personale ospedaliero, quali *Staphylococcus* spp., e *Propionibacterium* spp. Il parto cesareo è una comune procedura chirurgica utilizzata per aumentare le probabilità di successo del parto e per proteggere la salute della madre. Tuttavia, l'uso eccessivo di questa tecnica è stato asso-

ciato ad un elevato rischio di disordini immunitari e metabolici nella prole, dovuti al fatto che i nati con questa modalità di parto non ricevono l'inoculo microbico materno completo. Infatti, l'intervento chirurgico, gli anestetici, gli antibiotici per profilassi e il contatto con l'ambiente ospedaliero causano una ridotta concentrazione dei principali batteri del microbiota e una limitata biodiversità, portando ad un microbiota differente rispetto a quello dei nati con parto naturale.

Il tipo di allattamento

Il trasferimento del microbiota continua durante l'allattamento, il quale ha un importante ruolo nella salute del neonato durante i primi mesi di vita e successivamente, nell'adulto. L'azione protettiva dell'allattamento dipende dalla tipologia di alimentazione utilizzata e dalla sua abilità nel modulare la composizione del microbiota intestinale nelle prime fasi della vita.

Fin dagli inizi del '900 fu evidenziato un migliore stato di salute dei neonati allattati con il latte materno rispetto a quelli allattati in modo artificiale. Attualmente l'Accademia Americana di Pediatria dichiara che l'allattamento materno, se protratto per almeno 6 mesi, riduce:

- l'ospedalizzazione per infezioni del tratto respiratorio inferiore del 72%;
- il rischio di otite del 50%
- le infezioni delle vie aeree superiori del 63%;
- l'incidenza di infezioni non-specifiche del tratto gastrointestinale, anche nei due mesi successivi alla sospensione dell'allattamento;
- l'incidenza di patologie autoimmuni come il morbo celiaco, dovuta presumibilmente alla attivazione di una tolleranza orale contro la gliadina, che rappresenta l'autoantigene.

I bambini allattati al seno mo-

strano un microbiota costituito principalmente dal genere *Bifidobacterium* (la cui presenza raggiunge il 60-90% del microbiota fecale totale). I bifidobatteri sono batteri Gram positivi, anaerobi, che si ritrovano nel colon anche degli adulti sani. Diminuiscono con l'età e quando lo stato di salute inizia a declinare (Fig. 2). Gli altri batteri presenti nel microbiota intestinale appartengono ai generi *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Micrococcus* e *Propionibacterium* provenienti dal capezzolo, dai dotti mammari e dalla pelle circostante. Inoltre, è stata recentemente individuata la trasmissione di specifiche specie di *Bifidobacterium* da madre a figlio, suggerendo che ogni coppia madre-neonato potrebbe avere nel microbiota intestinale specie batteriche famiglia-specifiche in grado di influenzare la colonizzazione intestinale neonatale.

Il microbiota intestinale dei neonati allattati artificialmente è invece più complesso e simile a quello degli adulti, ed è caratterizzato da batteri Gram negativi anaerobi facoltativi come *Bacteroides fragilis* (Fig. 3), seguiti da *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ed *Enterobacteriaceae* e da una ritardata colonizzazione da parte dei bifidobatteri.

I più comuni bifidobatteri presenti nelle feci del neonato sono

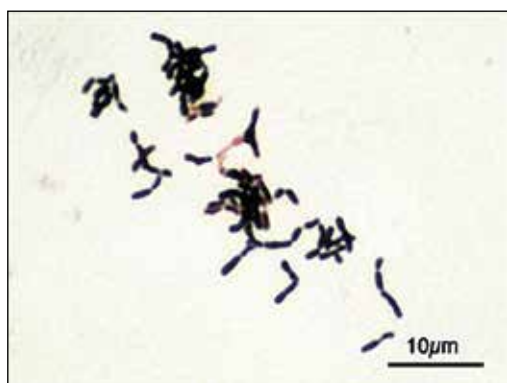


Figura 2. Bifidobatteri (batteri Gram positivi) al microscopio ottico.



Figura 3. *Bacteroides fragilis* (batteri Gram negativi) al microscopio ottico.

Bifidobacterium longum, *B. infantis* e *B. breve*; inoltre, anche i batteri *Ruminococcus* e *Akkermansia* sono già presenti in questi step iniziali della costituzione del microbiota intestinale neonatale. L'intestino neonatale acquisisce rapidamente un repertorio genico che determina caratteristiche funzionali analoghe all'adulto; ad es. il microbiota dei lattanti è ricco in geni che facilitano l'utilizzo del lattato, mentre l'introduzione del cibo solido (durante lo svezzamento) promuove l'arricchimento in geni utili per l'utilizzo di una grande varietà di carboidrati, per la biosintesi di vitamine e per la degradazione degli xenobiotici. Con lo svezzamento e l'assunzione di cibi solidi si ha una progressiva diversificazione della popolazione microbica intestinale che nell'adulto diventa piuttosto complessa ed abbondante. È quindi importante comprendere il ruolo dei differenti ceppi microbici nel promuovere la salute neonatale poiché la presenza di una minore diversità microbica unita ad un'elevata presenza di batteri quali *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus* nella prima infanzia sono associate a un aumentato rischio di patologie allergiche (atopiche), mentre variazioni nella colonizzazione intestinale neonatale possono essere correlate a una più elevata incidenza di obesità durante l'infanzia. Inoltre, l'uso di antibiotici a largo spettro prescritti in età neonatale e pediatrica, con una frequenza maggiore nel primo

anno di età, può avere diversi effetti collaterali come l'alterazione delle funzioni digestive e l'inibizione del microbiota benefico, in particolare bifidobatteri e lattobacilli, permettendo così la propagazione dei batteri patogeni e dei batteri opportunisti. Un ulteriore danno dovuto ad alterata espressione genica può essere l'apoptosi degli enterociti che ricoprono la mucosa intestinale, seguita da perdita della funzione barriera, riduzione dell'abilità di riassorbire l'acqua, riduzione del metabolismo microbico dei carboidrati e degli acidi biliari determinando forme escretorie e osmotiche di diarrea. La diarrea associata agli antibiotici (AAD) rappresenta una delle più frequenti conseguenze delle alterazioni del microbiota intestinale neonatale, dell'integrità mucosale e del metabolismo delle vitamine/minerali e della produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA). Inoltre, è stato dimostrato che l'antibiotico-terapia determina una selezione sia di batteri resistenti appartenenti alla comunità endogena sia di batteri in grado di acquisire geni di resistenza trasferibili a eventuali altri batteri patogeni. Pertanto, la AAD è il risultato di una significativa compromissione del microbiota che, in seguito alla disbiosi, non riesce a conferire la protezione necessaria, permettendo la proliferazione di enteropatogeni, come ad. es. *Clostridium difficile*. Grazie all'eccessiva proliferazione di questo batterio si ottiene il rilascio di due potenti tossine pro-infiammatorie (tossina A e B) che danneggiano la mucosa del colon e alterano l'assorbimento dei liquidi. Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze che alterazioni nella composizione della popolazione microbica intestinale, e quindi del microbiota, possano essere implicate nell'insorgenza di patologie allergiche e gastroin-

testinali, in particolar modo nei bambini. Il microbiota intestinale subisce dinamici cambiamenti durante il suo sviluppo e le variazioni più drastiche avvengono proprio in età neonatale e infantile. Infatti, il completo sviluppo del core microbico, che può riferirsi a un set di microbi o di funzioni metaboliche, si verifica entro la fine dell'infanzia; inoltre, il flusso di batteri e la diversità microbica osservata nella comunità microbica intestinale in questo lasso di tempo sono essenziali per il corretto sviluppo funzionale del sistema immunitario e per garantire un buono stato di salute anche in età adulta. Ne consegue, pertanto, che si tratta di un complesso importante per la salute dell'uomo, perché la qualità/quantità degli alimenti ed il loro contenuto di sostanze nutraceutiche e prebiotiche influenzano la composizione e la funzionalità del microbiota.

La composizione e la funzionalità del microbiota influenza numerose risposte fisiologiche, con particolare riferimento al sistema endocrino-metabolico, gastroenterico, immunologico, nervoso e osseo: infatti, le alterazioni nella composizione del microbiota sono state descritte in numerose malattie croniche e degenerative, tra cui quelle autoimmuni, le malattie infiammatorie croniche intestinali come il Morbo di Chron, la colite ulcerosa e la Sindrome del colon irritabile, l'obesità, il diabete mellito di tipo 2, le malattie neurodegenerative come la demenza e il Parkinson, le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi e vari tipi di tumori del colon. Tutte patologie queste che, fino a non molti anni fa, era impensabile associare a una alterazione del microbiota ma che, con l'approfondimento della ricerca e degli studi, stanno diventando sempre più numerose. Infatti, la lista di patologie o disordini metabolici associati alla composizione/alterazione

del microbiota sta purtroppo diventando sempre più lunga. Recentemente, anche l'autismo si è aggiunto alla lista perché sembra proprio essere correlato a un'alterazione del microbiota intestinale.

Per ridurre queste problematiche è fondamentale assicurare nella prima infanzia un'alimentazione corretta ed equilibrata che favorisca lo sviluppo adeguato del microbiota intestinale. L'OMS consiglia di allattare il neonato esclusivamente al seno fino al sesto mese di vita, per assicurargli un migliore sviluppo neurocomportamentale, un'efficace difesa dalle infezioni

e per prevenire ogni tipo di forma allergica: una dieta a base di latte materno può indurre lo sviluppo di una popolazione ricca di bifidobatteri e promuovere la colonizzazione da parte dei lattobacilli, impedendo lo sviluppo di batteri potenzialmente patogeni.

I lattobacilli sono batteri Gram positivi anaerobi facoltativi di forma per lo più bacillare. Mediante la fermentazione lattica convertono il lattosio e altri zuccheri in acido lattico, riducendo il pH dell'ambiente e, di conseguenza, inibendo la crescita di alcuni microrganismi patogeni. La maggior parte delle specie di



TrueScent™
natural & bio sensitive

Truescent Essencia

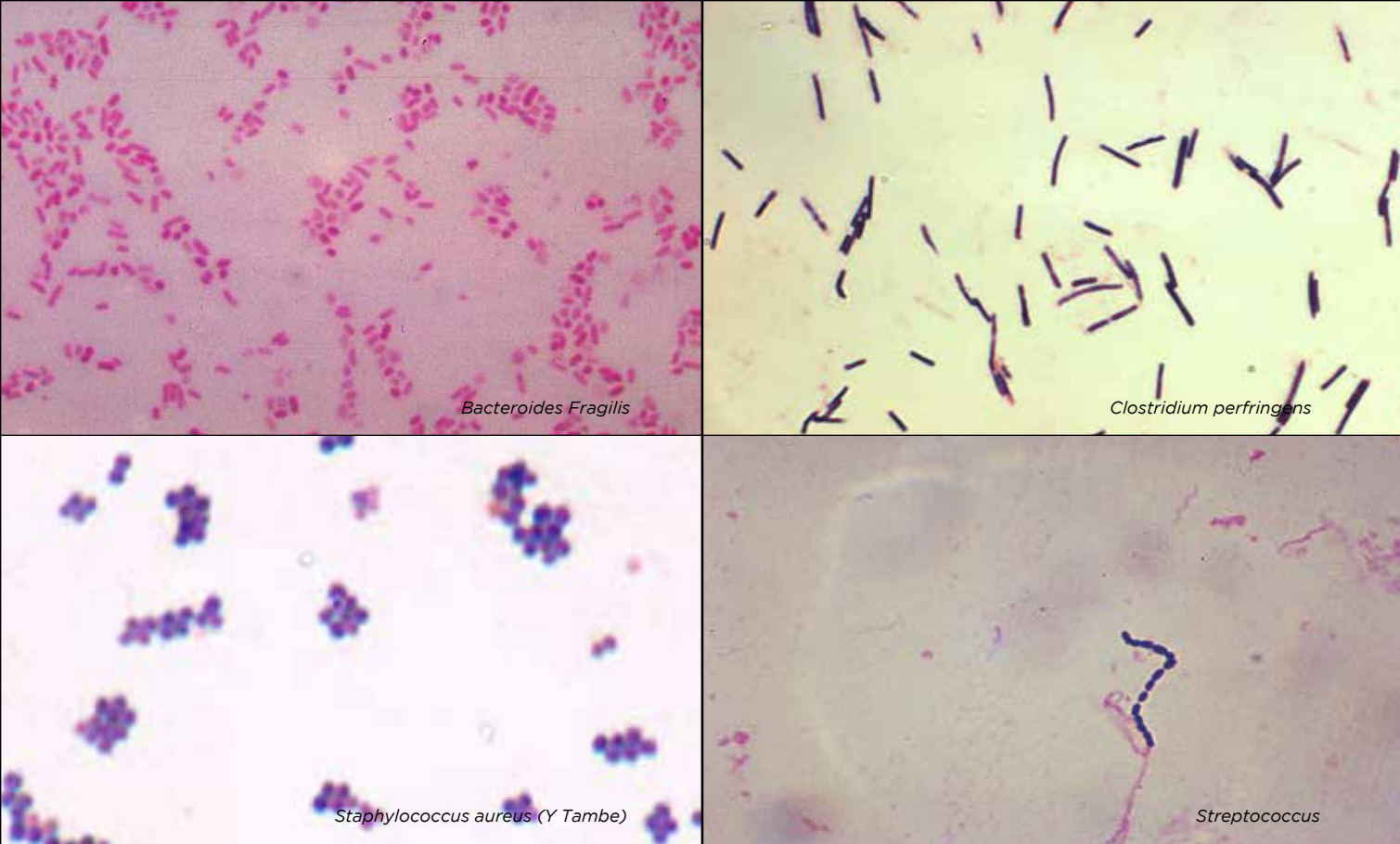
Per Carlo Sessa
una selezione di fragranze
100% naturali dai designer di Essencia

TrueScent™ è la soluzione di Essencia per rispondere alla crescente domanda di profumi naturali da parte di marchi naturali che cercano consistenza per i loro prodotti e consumatori finali che cercano profumi naturali per eliminare i composti sintetici dai loro cosmetici

essencia
sinca 1949
Fragrance designers

CARLO SESSA
PARFUM - FOOD & COSMETICAL INGREDIENTS

Via Venezia, 39 - 20139 Sesto S. Giovanni - Milano
Telefono: +39 02 240 20 51 - Fax: +39 02 242 80 70
Info@carlo sessa.it - www.carlo sessa.it



lattobacilli è molto esigente da un punto di vista nutrizionale, perché richiedono per la crescita substrati complessi contenenti fonti di carbonio e azoto, composti fosforati e solforati. Sono largamente distribuiti in natura (suolo, acqua, vegetali, insilati, cereali, latte, carne) e si ritrovano in differenti distretti dell'organismo come la cavità orale, il tratto intestinale e la vagina umana e animale. Possono crescere in un range di temperatura ottimale di 30-40 °C e pH acido (5,5-5,8). Dal punto di vista della fermentazione lattica non tutti i lattobacilli si comportano nello stesso modo. Possiamo distinguere gli omofermentanti e gli eterofermentanti: i primi producono quasi esclusivamente acido lattico dalla fermentazione del glucosio (oltre il 90% dei prodotti di fermentazione), mentre i secondi producono dalla fermentazione del glucosio, anidride carbonica e alcool etilico (fermentazione eterolattica). I lattobacilli influenzano lo sviluppo del sistema immunitario

intestinale favorendo lo sviluppo della tolleranza orale ed è stato dimostrato che un alterato livello di lattobacilli possa indurre l'insorgenza di patologie allergiche e gastrointestinali di cui le coliche gassose, soprattutto quelle severe, rappresentano una precoce manifestazione clinica nei primi mesi di vita.

Le coliche infantili sono definite come pianto parossistico, eccessivo e inconsolabile senza la presenza di un'altra causa identificabile in un neonato sano. Sono un disturbo comune nei primi tre mesi di vita neonatale e colpiscono dal 3% al 28% dei neonati, tuttavia la patogenesi non è stata ancora completamente chiarita sebbene vi sia l'evidenza di molteplici cause indipendenti. La presenza di una disbiosi intestinale neonatale (disbiosi data da una minore o variata colonizzazione da parte di *Lactobacillus* spp. e una maggiore presenza di batteri Gram negativi) è stata correlata con la produzione di gas prodotti da batteri anaerobi Gram negativi e la disregolazione

ne della funzione motoria intestinale che determinano la comparsa delle coliche. Fin dal 1944 si è ipotizzato che il gas presente nell'intestino dei neonati affetti da coliche fosse dovuto alla fermentazione batterica nel colon dei carboidrati alimentari mal assorbiti. Studi recenti condotti dal nostro gruppo di ricerca in collaborazione con il Dip. di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza di Torino hanno evidenziato una differente colonizzazione batterica nei lattanti con e senza coliche. Lo studio è stato condotto sulle feci di 28 lattanti, di cui 15 con coliche e 13 sani, di età inferiore a 3 mesi, allattati esclusivamente al seno. Nei lattanti con coliche è stata osservata una maggiore prevalenza di clostridi e minore quantità di lattobacilli rispetto ai lattanti sani. Inoltre, anche le specie di lattobacilli sono risultate diversificate nei lattanti sani rispetto a quelle con coliche. Nessuna differenza significativa è stata invece riscontrata per quanto riguarda le *Enterobacteriaceae* e gli en-

terococchi, indicando quindi che il ruolo più importante è svolto proprio dai lattobacilli. *Lactobacillus brevis* e *L. lactis lactis* sono stati ritrovati solo nei lattanti con coliche, mentre *L. acidophilus* solo nei lattanti sani. *L. brevis* e *L. lactis lactis* sono specie eterofermentanti produttori, dalla fermentazione del glucosio, anidride carbonica e alcool etilico, sostanze coinvolte nella patogenesi delle coliche gassose inducendo meteorismo e la distensione addominale tipiche di questa sindrome.

Tuttavia, poiché l'allattamento al seno non può essere sempre possibile si rende necessaria un'integrazione con latte artificiale, oggi giorno sempre più simile al latte materno. Il nostro gruppo di ricerca ha effettuato diversi studi sugli effetti dei diversi tipi di alimentazione sulla composizione del microbiota intestinale dei lattanti valutando l'influenza del latte materno, del latte artificiale o dell'allattamento misto sullo sviluppo e composizione microbica nel tratto gastrointestinale di lattanti, valutando la presenza di lattobacilli e bifidobatteri, dopo terapia con antibiotici. I risultati indicano che dopo terapia antibiotica, il microbiota dei lattanti risulta alterato con riduzione di bifidobatteri e di lattobacilli. Tuttavia, l'allattamento al seno determina un aumento dei lattobacilli e dei bifidobatteri paragonabile a quello dei sani, portando a un ripristino del microbiota intestinale.

Ulteriori studi hanno evidenziato risultati incoraggianti ed effetti benefici sul microbiota alterato anche con l'integrazione di probiotici durante l'allattamento. I probiotici, che sono microrganismi non patogeni vitali che modificano le attività metaboliche del microbiota intestinale per conferire un beneficio per la salute dell'ospite, rappresentano una potenziale opzione di

trattamento. I probiotici sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni nella prevenzione e, in misura maggiore, nel trattamento di AAD e gastroenteriti, specialmente nelle popolazioni pediatriche; pertanto la somministrazione probiotica durante il periodo neonatale può migliorare la funzione intestinale migliorando lo stato immunitario intestinale e mantenendo l'equilibrio microbico durante i disturbi gastrointestinali e ridurre la durata e la gravità delle patologie.

Tra i diversi batteri ad azione probiotica *L. reuteri* DSM 17938 è un batterio lattico eterofermentante appartenente al microbiota intestinale umano e animale, in grado di colonizzare transitoriamente il tratto gastrointestinale umano. Questo

probiotico è molto utilizzato in età pediatrica e a esso sono state attribuite attività antimicrobica verso i patogeni alimentari, capacità immunomodulante e capacità di migliorare i sintomi delle coliche infantili. Uno dei meccanismi d'azione proposti per descrivere l'effetto probiotico di *L. reuteri* è la produzione di 3-idrossipropionaldeide (3-HPA), la reuterina, che è un composto antimicrobico la cui sintesi attiva avviene nel colon come prodotto del metabolismo di *L. reuteri* in presenza di una sufficiente quantità di glicerolo, proveniente dalla fermentazione dei batteri presenti nel lume, dalla digestione intestinale dei grassi, del muco e dalla rottura delle cellule epiteliali desquamate. In un nostro recente studio è



Foto di Yumi Sato

Il microbiota si acquisisce innanzitutto tutto dalla madre e poi dall'ambiente esterno, fin dai primi anni di vita

Jyosuke Sato

stata confrontata la composizione microbica intestinale di bambini allattati al seno, con latte formula o allattamento misto in soggetti con gastroenterite che hanno ricevuto antibiotici e *L. reuteri* DSM 17938 paragonandola con quella dei soggetti non trattati con antibiotico o probiotico, per valutare se l'uso di questo probiotico nei primi mesi di vita possa influenzare l'ecologia microbica del lattante e migliorarne lo stato di salute. Sono sta-

ti studiati i campioni fecali di 60 bambini ospedalizzati, di cui 30 come controllo, per individuare la composizione microbica fecale (ricerca dei batteri Gram negativi anaerobi, dei batteri Gram positivi anaerobi e la determinazione di *Enterobacteriaceae*, enterococchi, lattobacilli e bifidobatteri). I risultati dello studio hanno evidenziato differenze non significative nella composizione del microbiota tra i bambini sani e quelli trattati

con probiotici, suggerendo che la somministrazione probiotica nella prima infanzia può essere un utile complemento alla terapia antibiotica nel trattamento della malattia gastrointestinale nei bambini.

Poiché su alcuni fattori che influenzano la composizione del microbiota è difficile o impossibile intervenire (tipo di parto, età gestazionale, peso alla nascita), l'intervento nutrizionale può essere un importante mezzo per influenzare la composizione batterica intestinale e prevenire il dismicrobismo, agendo direttamente sull'alimentazione dei bambini o su quella materna durante la gravidanza e l'allattamento.

Microbiota intestinale del bambino e della madre

Come detto precedentemente i microrganismi presenti nell'intestino sono importanti per la salute durante tutta la vita, ma recenti studi hanno suggerito che potrebbero svolgere un ruolo chiave ancor prima della nascita e che batteri intestinali presenti nella madre possano avere effetti a lungo termine per la prole.

L'intestino materno rappresenta una delle più importanti sorgenti microbiche nell'iniziale colonizzazione dell'intestino neonatale. Infatti, durante il parto naturale il neonato viene a contatto con il microbiota vaginale e con quello intestinale materno.

Poiché le abitudini nutrizionali materne possono influenzare la tipologia di microbi presenti nel meconio del nascituro, la madre può determinare un ambiente non favorevole, dovuto a un alterato microbiota intestinale che può essere trasferito al feto durante la gestazione e alla nascita. Nel fluido amniotico di donne sane si trovano diversi batteri Gram positivi come *E. faecium*, *P. acnes*, *S. epidermidis* e *Streptococcus sanguinis*, presenti nel neonato sin dai primi giorni

L'intestino materno rappresenta una delle più importanti sorgenti microbiche nell'iniziale colonizzazione dell'intestino neonatale



dopo la nascita. Questi batteri, individuati anche nel cordone ombelicale fanno parte del microbiota orale materno e possono raggiungere l'ambiente uterino attraverso il flusso sanguigno. Non sono stati isolati da questi campioni batteri Gram negativi (solitamente associati a complicazioni della gravidanza, come ad es. *Fusobacterium* nel fluido amniotico).

Anche il peso della madre prima della gravidanza e il peso acquisito durante la gravidanza possono avere una influenza significativa sullo sviluppo del microbiota neonatale. La concentrazione di *Bifidobacterium* spp. è maggiore nelle gestanti normopeso rispetto a quelle in sovrappeso e questa differenza di concentrazione si ripercuote nei rispettivi neonati. I bifidobatteri influenzano il controllo e lo sviluppo del peso attraverso la comunicazione ospite-microbo, la regolazione immunitaria, il controllo dell'infiammazione, l'aumento della tolleranza al glucosio e la secrezione dell'insulina glucosio-indotta. L'obesità, infatti, non è solo causata da una nutrizione eccessiva ma è associata a un lieve grado di infiammazione sistemica. Un peso elevato durante la prima infanzia è associato a un basso numero di bifidobatteri; inoltre, un rapido aumento nel rapporto peso/altezza nei primi sei mesi di vita è associato al pericolo di obesità successiva.

Un altro fattore influenzato dal peso e dall'indice di massa corporea della madre è il rapporto tra *Bifidobacterium* spp. e *C. difficile*; questo rapporto è più elevato nei neonati al sesto mese di vita con mamme normopeso rispetto a quelli con mamme sovrappeso (differenza non individuata nel primo mese di vita). I neonati con un piccolo rapporto presentano successivamente patologie atopiche; ciò indica che le cariche relative di questi

due batteri possono precedere lo sviluppo di disordini immuno-correlati (*C. difficile* è associato con lo sviluppo di allergie e disordini intestinali).

Nei neonati allergici si evidenziano elevate concentrazioni di *Staphylococcus* spp. e una bassa presenza di bifidobatteri. Inoltre, elevate concentrazioni di *S.aureus* in madri sovrappeso possono essere associate a processi infiammatori come l'IBD e con il deposito di grasso.

Anche i costituenti della dieta materna sembrano influenzare il tipo di microbi presenti nel meconio al momento della nascita e quindi il microbiota della prole. Una dieta materna di tipo organico, cioè composta da cibi prodotti senza l'uso di fertilizzanti sintetici, pesticidi, farmaci veterinari, additivi, ecc. determina una ridotta presenza di *E.coli* e di *B. fragilis* nei neonati; inoltre, i cibi prodotti in questo modo includono vegetali spontaneamente fermentati contenenti lattobacilli. Mentre una dieta estremamente vegana determina un cambiamento nella composizione batterica associata alla produzione di acidi grassi.

È stata evidenziata inoltre l'importanza della presenza degli acidi grassi omega-3 durante lo sviluppo e durante la gravidanza per proteggere il neonato da patologie allergiche, autoimmunitarie e infiammatorie. Gli omega-3 interagiscono con i fosfolipidi di membrana delle cellule immunitarie attivando vie di segnale antinfiammatorie. Una dieta materna ricca in acido eicosapentenoico (EPA) e docosaesanoico (DHA) (acidi grassi polinsaturi ff-3) regola la risposta immunitaria tramite:

- aumento della concentrazione placentare di resolvine e protectine - mediatori lipidici antinfiammatori - con un conseguente miglioramento dell'esito della gravidanza e delle malattie infantili infiammatorie e allergiche;

- alterazione dell'attività delle cellule dendritiche attraverso la riduzione della fagocitosi, l'attivazione dei sottotipi antinfiammatori delle cellule dendritiche, la riduzione dell'attivazione delle cellule T e l'inibizione della produzione del TNF- α e della sensibilità dei TLR-4.

Un recentissimo studio di H. Vuong e E. Hsiao su *Nature* (2020) ha evidenziato, su modelli murini, che specifici batteri del microbiota intestinale materno producono molecole in grado di influenzare e regolare le connessioni cerebrali del feto. Il neurosviluppo fetale che sarà alla base dei comportamenti nei topi nel corso della vita sembrerebbe correlato al microbiota materno fin dalla prima metà della gravidanza. Ulteriori esperimenti hanno dimostrato che il microbiota intestinale materno promuove il normale sviluppo del cervello regolando i livelli di piccole molecole che possono entrare nel cervello fetale. Mediante analisi del sangue delle madri e dei feti e del cervello di questi ultimi, i ricercatori hanno infatti scoperto che i livelli di particolari metaboliti sono ridotti nei topi gravidi privi di microbi intestinali. La prole di madri prive di microbiota intestinale è risultata infatti caratterizzata da alterazioni di particolari comportamenti sensoriali. Sebbene non sia chiaro come i microbi intestinali e i metaboliti siano coinvolti nello sviluppo del cervello, i risultati suggeriscono che la relazione tra il microbiota e il cervello inizia prima della nascita, almeno nei topi.

Diversi studi pubblicati negli ultimi anni hanno osservato una relazione tra un microbiota intestinale materno alterato, in genere a causa di infezioni o stress durante la gravidanza, e problematiche psichiche della prole. Tuttavia resta ancora da chiarire se e in che misura i microbi intestinali materni contribuiscono allo

sviluppo dell'embrione in assenza di tali fattori di stress. «Non sappiamo se e come i risultati ottenuti possano essere applicati agli esseri umani», afferma Elaine Hsiao che ha condotto lo studio. «Tuttavia, ci sono molti disturbi dello sviluppo neurologico che si ritiene siano causati da fattori di rischio genetici e ambientali sperimentati durante la gravidanza».

Ne deriva che anche il microbiota intestinale materno durante la gravidanza dovrebbe essere considerato e ulteriormente studiato come un fattore che potrebbe potenzialmente influenzare non solo la salute della

madre, ma anche la salute della prole in via di sviluppo.

Microbiota e autismo

Le prime descrizioni di casi di quello che oggi viene definito autismo o più propriamente definito disturbo dello spettro autistico (ASD) risalgono al 1943 e 1944, quando lo psichiatra Leo Kanner e il pediatra Hans Asperger, descrissero rispettivamente così due bambini: Donald di 5 anni "il bambino sembra essere più felice quando lasciato solo, non piange mai quando è con sua madre, ma non sembra notare quando il padre torna a casa, rimane indifferente ai suoi pa-

renti, vaga sorridendo e facendo movimenti stereotipati con le dita..."; Friz, 6 anni: "un bambino molto intelligente ma non in grado di integrarsi in un gruppo e giocare con gli altri bambini, non conosce il significato del rispetto ed è totalmente indifferente all'autorità degli adulti, caratterizzato da movimenti e abitudini stereotipate...". L'ASD è un disordine/disturbo dello neurosviluppo che viene diagnosticato maggiormente nei primi 3-4 anni di età. L'ASD è associato a: 1) deficit persistente nella comunicazione e nell'interazione sociale in differenti contesti 2) linguaggio e/o movimenti motori e/o uso di oggetti, stereotipato e ripetitivo, 3) eccessiva aderenza alla routine, 4) depressione, problemi psichiatrici e la lista potrebbe continuare poiché effettivamente i sintomi di questo disturbo purtroppo sono molteplici e vari. Statisticamente questo disordine sembra colpire 4-5 volte di più i maschi delle femmine con una prevalenza in aumento probabilmente associata al miglioramento delle tecniche diagnostiche. Vi è un'ampia gamma di fattori di rischio, ma nessuno ad oggi è stato dimostrato essere necessario o sufficiente per permettere lo sviluppo dell'ASD: età avanzata paterna o materna nella gravidanza, esposizioni a sostanze chimiche durante la gestazione, mutazioni geniche, anomalie nelle connessioni cerebrali, iper o ipotrofia di regioni cerebrali, alterazioni del metabolismo legate ai neurotrasmettitori serotonina e GABA, alterazioni del sistema immunitario. In aggiunta a queste condizioni, è stato evidenziato che i pazienti con ASD hanno un rischio 3 volte maggiore rispetto ai controlli di sviluppare disordini gastrointestinali. È stato recentemente dimostrato che l'utilizzo di *L. reuteri* in modelli murini di ASD, possa ristabilire i deficit sociali caratteristici del

I costituenti della dieta materna sembrano influenzare il tipo di microbi presenti nel meconio al momento della nascita e quindi il microbiota della prole



disturbo. Aggiungendo *L. reuteri* nell'acqua dei topi, ogni giorno per 4 settimane, è stato evidenziato, tramite studi specifici di comportamento, come questi topi avessero un miglioramento nell'interazione sociale, simile ai controlli. Questo miglioramento sembra collegato all'aumento della produzione di ossitocina che attiva i neuroni del VTA, cioè dell'area tegmentale ventrale cerebrale che influenza i comportamenti e l'interazione sociale. È ormai nota l'esistenza di un asse intestino-microbiota-cervello utilizzata dai batteri per trasmettere informazioni al Sistema Nervoso Centrale, tramite la circolazione o il nervo vago. Le fibre del nervo vago proiettano nella regione cerebrale PVN (Nucleo Paraventricolare) deputata alla produzione di ossitocina indotta dalla colonizzazione dei batteri; i neuroni del PVN a loro volta sono in comunicazione con VTA, permettendo quindi di ristabilire un adeguato comportamento sociale nel topo. Anche per questa sindrome, quindi, risulta sempre più evidente il coinvolgimento del microbiota intestinale e non solo un disturbo a livello cerebrale.

*** Università degli Studi di Torino
Dipartimento Scienze della Sanità
Pubblica e Pediatriche**

Bibliografia

- 1 - Collado, MC; Cernada, M; Bäuerl, C. *et al.*, "Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages", *Gut Microbes*, 2012, 3,352-65.
- 2 - Dominguez-Bello, MG; Costello, EK; Contreras, M. *et al.*, "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns", *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 2010, 107, 11971-5.
- 3 - Fehr, K; Moossavi, S; Sbihi, H. *et al.*, "Breastmilk feeding practices are associated with the co-occurrence of bacteria in mothers' milk and the infant gut: the CHILD Cohort Study", *Cell Host Microbe*, 2020, 28, 285-97
- 4 - Hsiao, EY; McBride, SW; Hsien, S. *et al.*, "Microbiota modulate behavioral and

physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders", *Cell*, 2013, 155, 1451-63.

- 5 - Kashtanova, DA; Popenko, AS; Tkacheva, ON. *et al.*, "Association between the gut microbiota and diet: fetal life, early childhood, and further life", *Nutrition*, 2016, 32, 620-7.
- 6 - Mitchell, CM; Mazzoni, C; Hogstrom, L. *et al.*, "Delivery mode affects stability of early infant gut microbiota", *Cell Reports Medicine*, 2020, 1, 100156, doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100156.
- 7 - Savino, F; Bailo, E; Oggero, R. *et al.*, "Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic", *Pediatric Allergy Immunology*, 2005, 16, 72-5.
- 8 - Savino, F; Cresi, F; Pautasso, S. *et al.*, "Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants", *Acta Paediatrica*, 2004, 93, 825-9.
- 9 - Savino, F; Fornasero, S; Ceratto, S. *et al.*, "Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational

study about early treatment with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938", *Clinica Chimica Acta*, 2015, 451(Pt A):82-7.

- 10 - Savino, F; Roana, J; Mandras, N. *et al.*, "Faecal microbiota in breast-fed infants after antibiotic therapy", *Acta Paediatrica*, 2011, 100, 75-8.
- 11 - Sgritta, M; Dooling, SW; Buffington, SA. *et al.*, "Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of Autism Spectrum Disorder", *Neuron*, 2019, 107, 246-59.
- 12 - Vandenplas, Y; Savino, F., "Probiotics and prebiotics in pediatrics: What is new?", *Nutrients*, 2019, 11, 431.
- 13 - Vuong, HE; Pronovost, GN; Williams, DW. *et al.*, "The maternal gut microbiota modulates fetal neurodevelopment in mice", *Nature*, 2020, 586, 281-6.
- 14 - Vuong, HE; Yano, JM; Fung, TC. *et al.*, "The Microbiome and host behavior", *The Annual Review of Neuroscience*, 2017, 40, 21-49.

CICLISTA QUOTIDIANO?



VIENI A SCOPRIRE BC

LA RIVISTA PER TE CHE AMI E VIVI LA BICI

COLLEGATI A WWW.RIVISTABC.COM
E SCARICA SUBITO LA TUA COPIA OMAGGIO