



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA SALUTE

Il microbioma: ruolo nel mantenimento della salute e nella malattia

Elisa Borghi, Ph.D

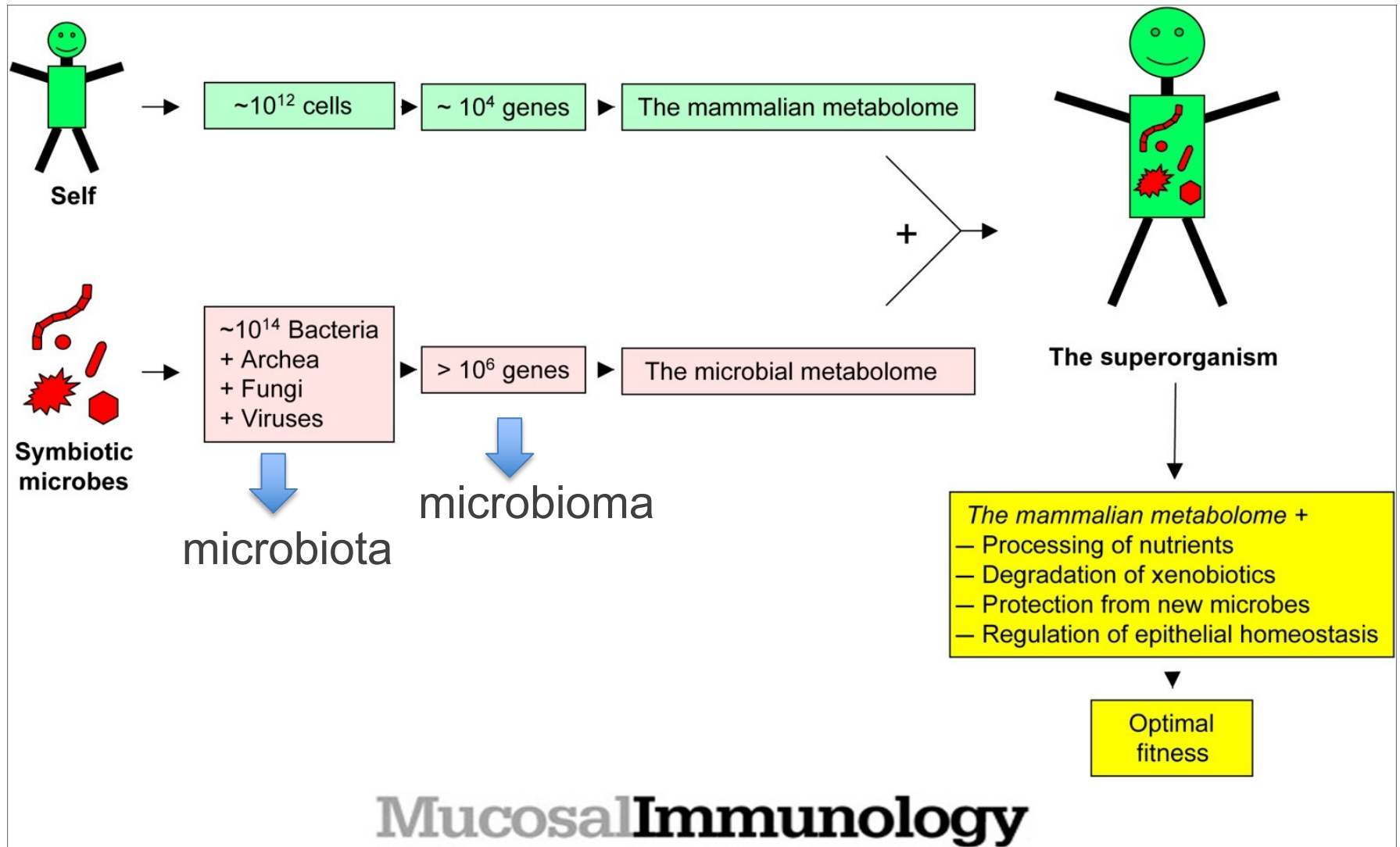
elisa.borghi@unimi.it

Insieme ai nostri microbi noi siamo un **SUPERORGANISMO**

uomo-microbi, con aumentate capacità metaboliche



Il superorganismo



Microbioma in numeri

Microbiome

IN NUMBERS

100 Trillion

sybiotic microbes live in and on every person and make up the human microbiota

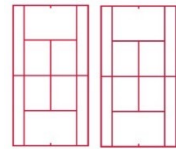
The human body has more microbes than there are stars in the milky way

95%

of our microbiota is located in the GI tract

150:1

The genes in your microbiome outnumber the genes in our genome by about 150 to one



The surface area of the **GI tract** is the same size as 2 tennis courts

You have

1.3X

more microbes than human cells

>10,000

Number of different microbial species that researchers have identified living in and on the human body

2kg

The gut microbiota can weigh up to 2Kg



Interfacing Food & Medicine

The microbiome is more medically accessible and manipulable than the human genome

90%

It is thought that

of disease can be linked in some way back to the gut and health of the microbiome

5:1

Viruses:Bacteria in the gut microbiota



2.5

The number of times your body's microbes would circle the earth if positioned end to end

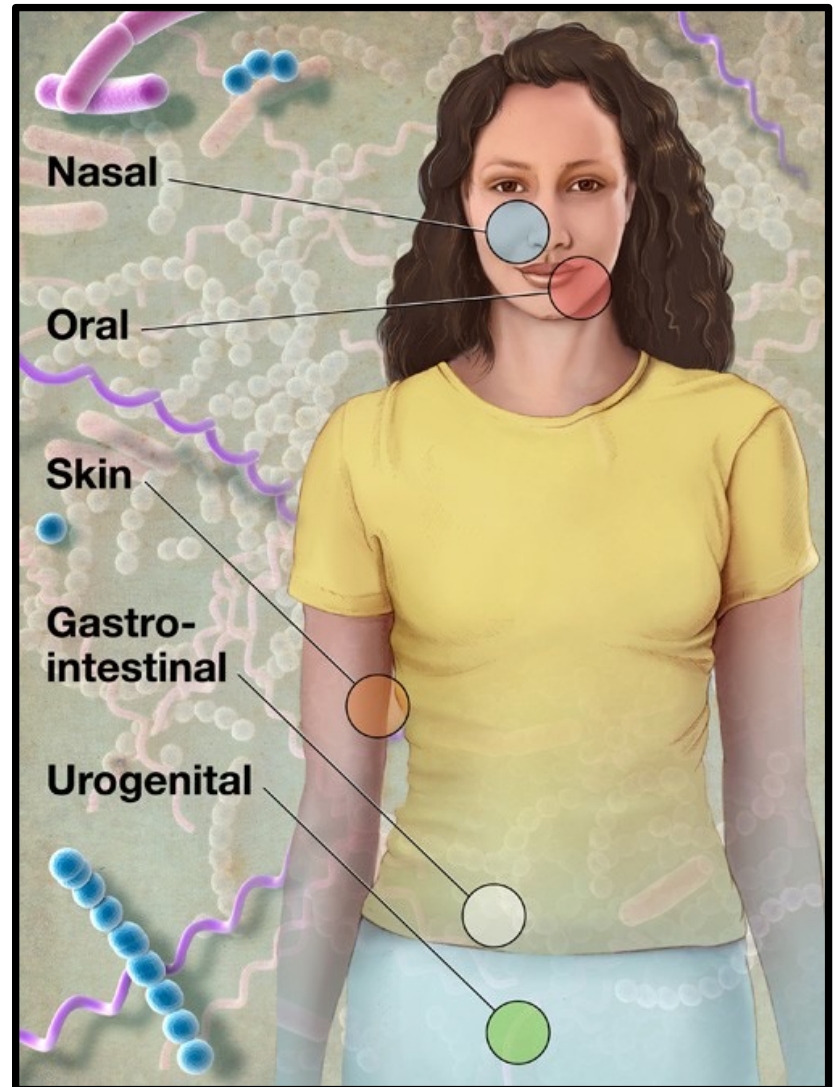
Each individual has a unique gut **microbiota**, as personal as a fingerprint



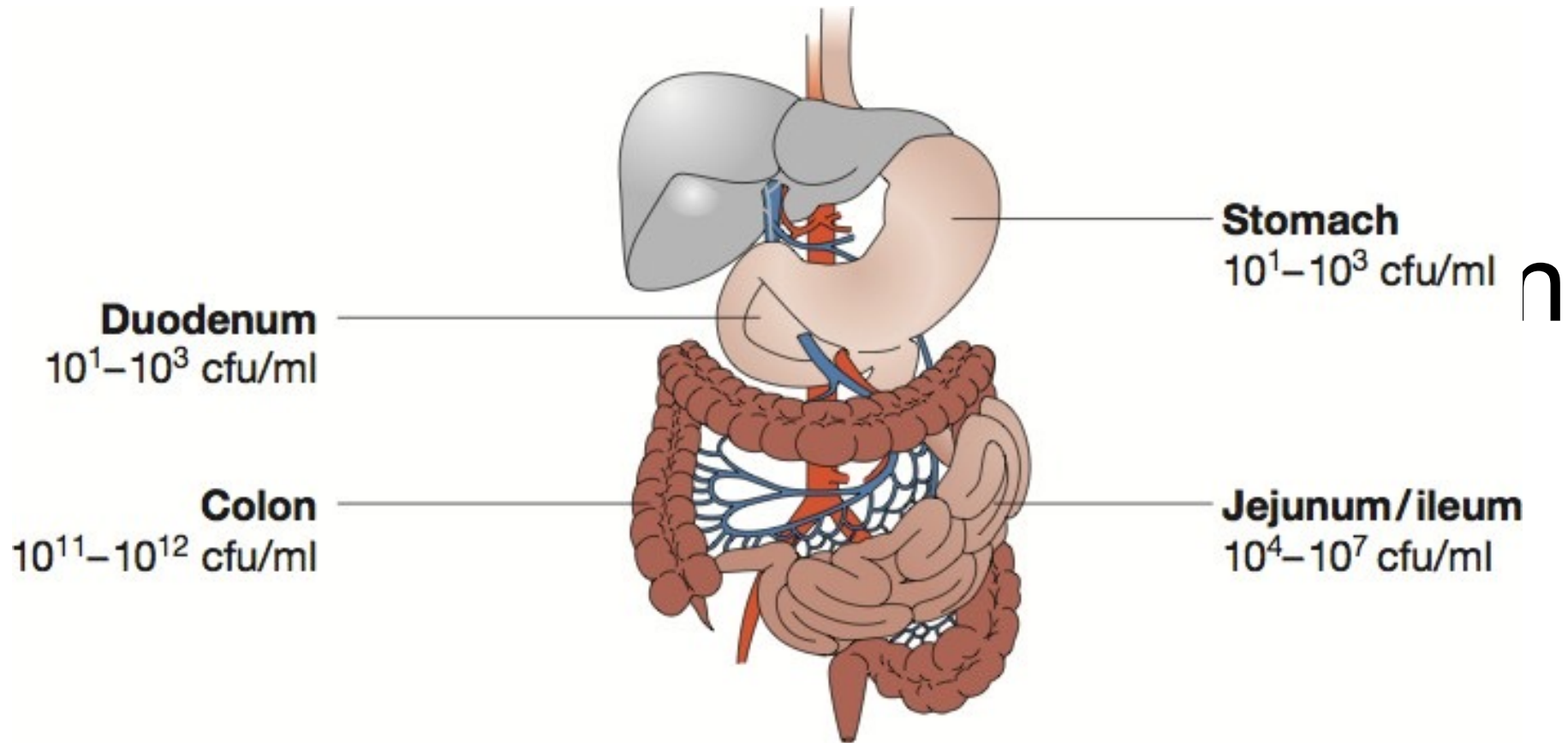
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA SALUTE

Microbiota: dove si trovano?

Alcuni distretti corporei,
che comunicano con
l'ambiente esterno, sono
particolarmente ricchi di
microrganismi
commensali



MICROBIOTA INTESTINALE



O'Hara AM. Shanahan F. EMBO Rep. 2006



Distribuzione sito-specifica

Cavità orale

Corynebacterium
Escherichia
Haemophiles
Bacteroides
Neisseria
Campylobacter
Actinomycetes
Staphylo, Strepto

Congiuntiva

Corynebacterium
Escherichia
Haemophilus
Neisseria
Staphylo, Strepto

Nasofaringe

Corynebacterium
Escherichia
Haemophiles
Lactobacillus
Neisseria
Mycoplasma
Pseudomonas
Actinomycetes
Staphylo, Strepto

T. Respiratorio

Corynebacterium
Haemophilus
Micrococcus
Moraxella
Neisseria
Staphylo, Strepto

Cute

Corynebacterium
Acinetobacter
Propionibacterium
Micrococcus
Staphylo, Strepto

Stomaco

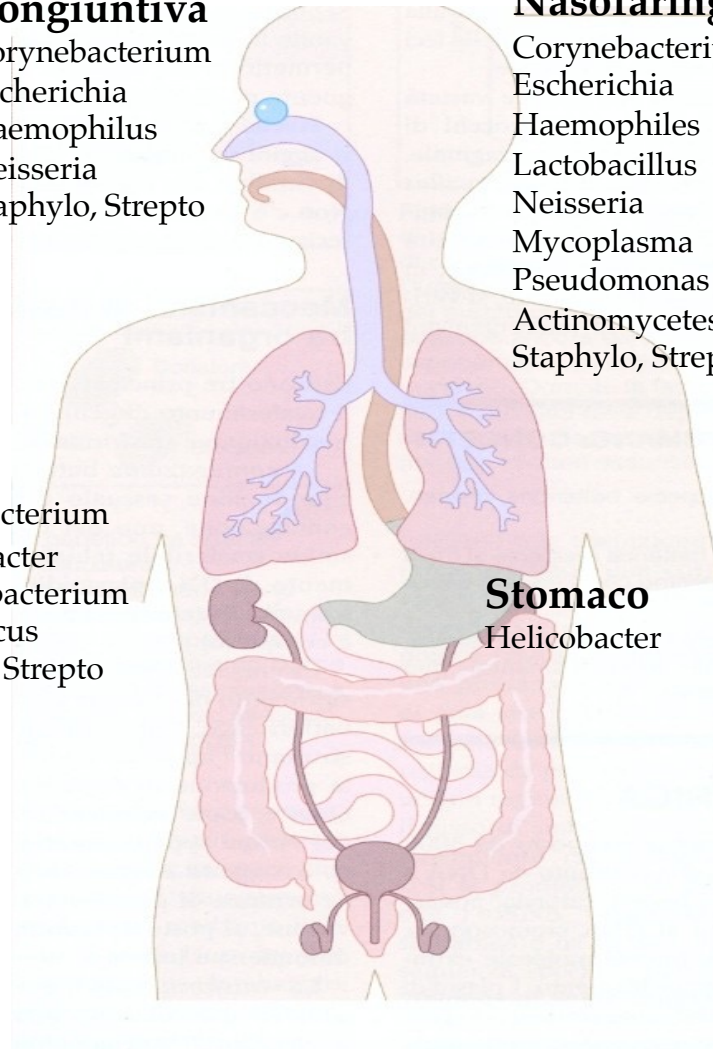
Helicobacter

T. Gastrointestinale

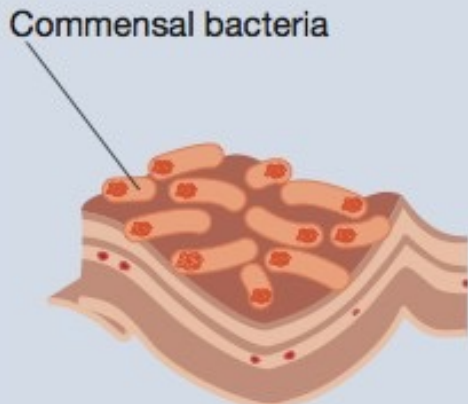
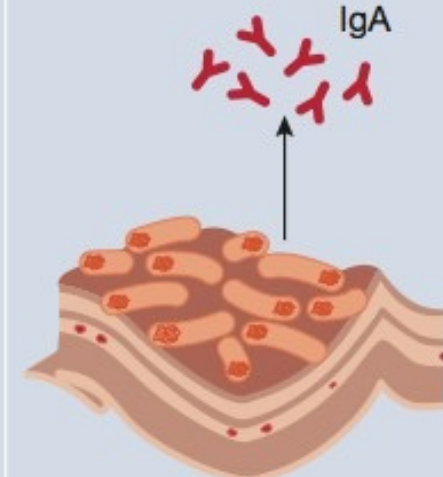
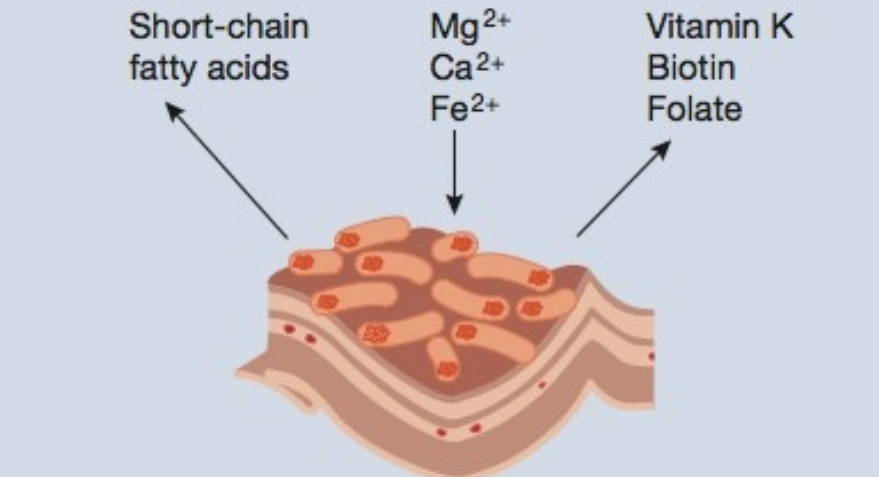
Bacteroides
Bifidobacterium
Candida
Clostridium
Corynebacterium
Enterococcus
Escherichia
Lactobacillus.....

T. Urogenitale

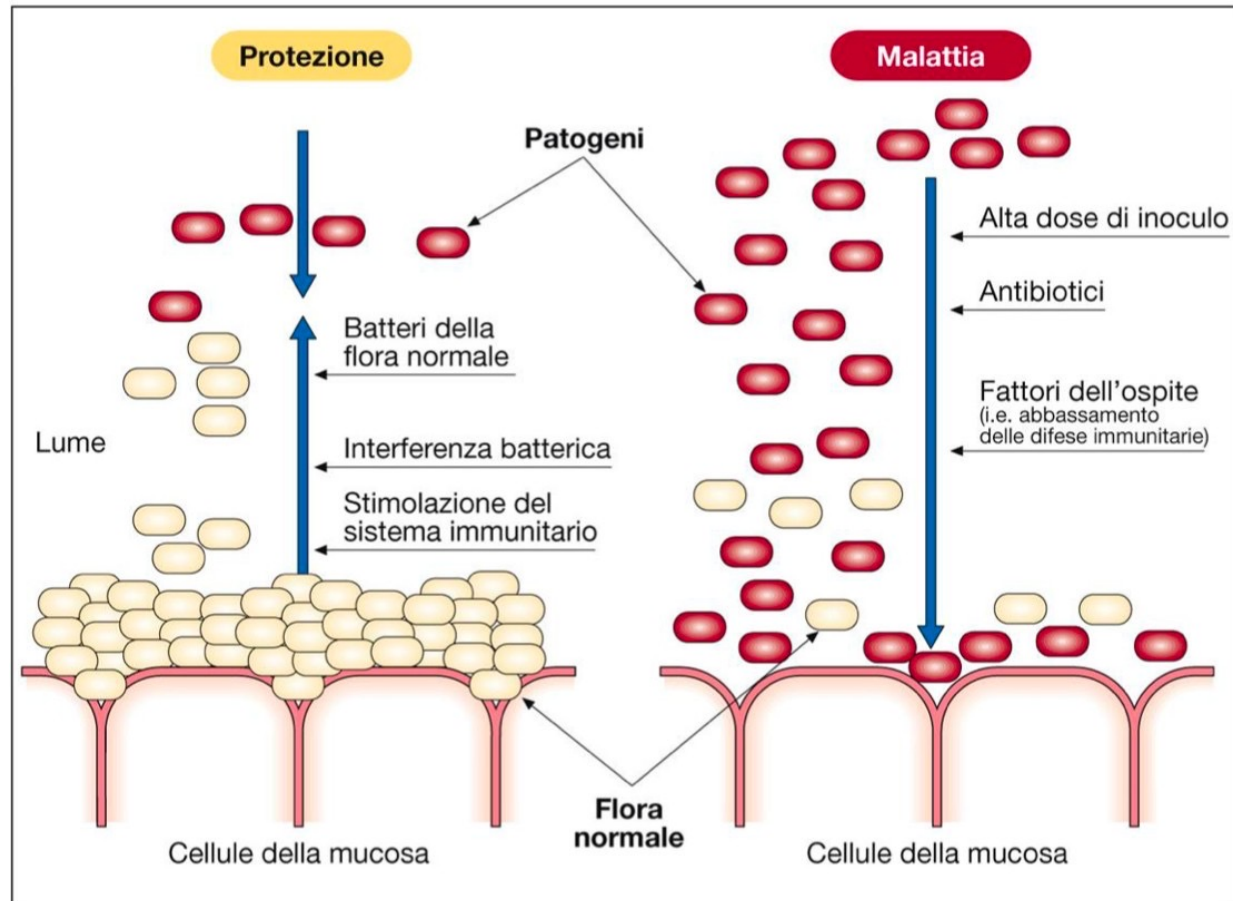
Acinetobacter
Bacteroides
Bifidobacterium
Candida
Clostridium
Corynebacterium
Enterococcus
Escherichia
Lactobacillus
Staphylococcus.....



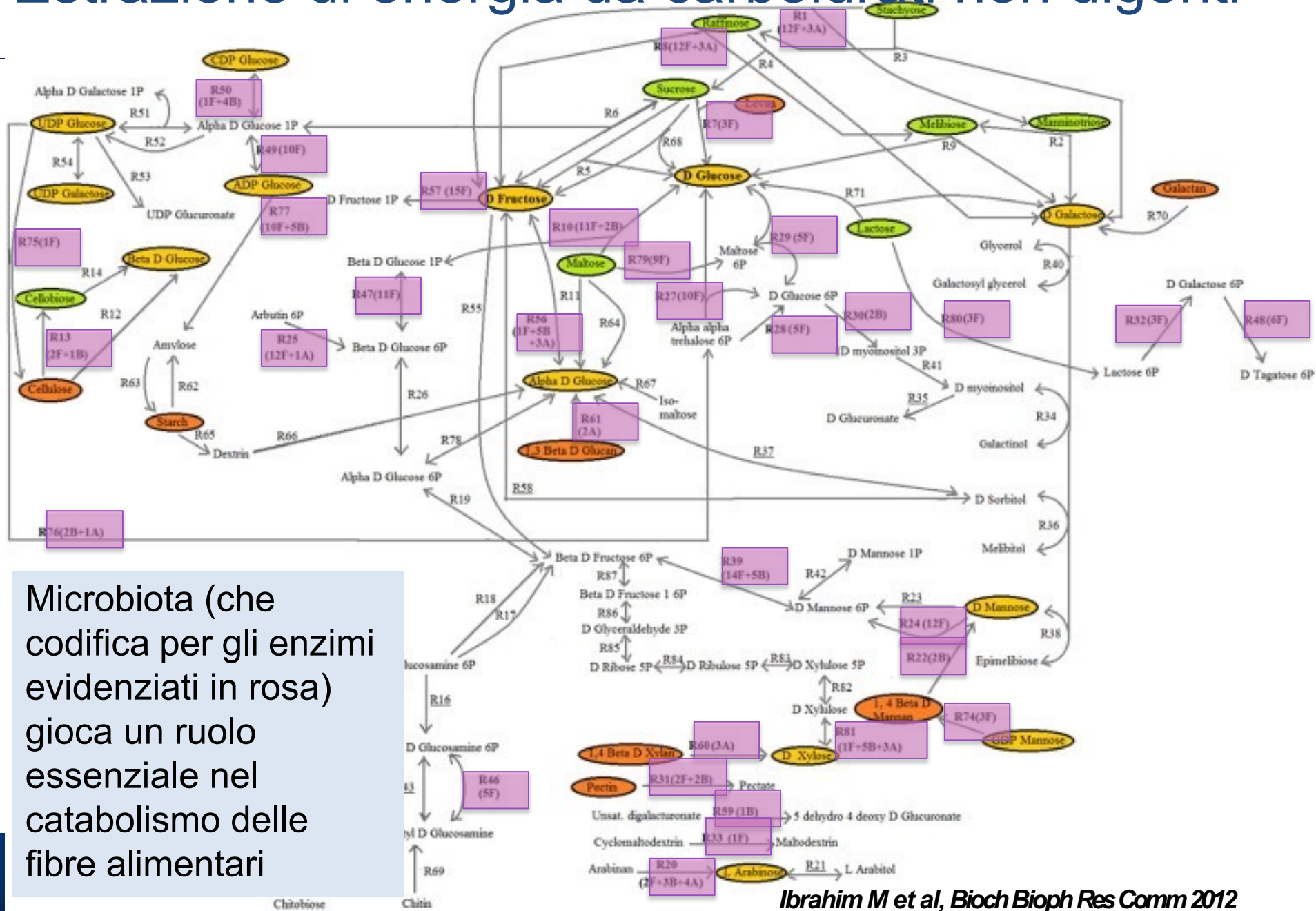
Benefici derivati dal nostro microbiota

Protective functions	Structural functions	Metabolic functions	
- Pathogen displacement - Nutrient competition - Receptor competition - Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids	- Barrier fortification - Induction of IgA - Apical tightening of tight junctions - Immune system development	- Control IEC differentiation and proliferation - Metabolize dietary carcinogens - Synthesize vitamins e.g., biotin, folate	- Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus - Ion absorption - Salvage of energy
 Commensal bacteria	 IgA	 Short-chain fatty acids Mg²⁺ Ca²⁺ Fe²⁺ Vitamin K Biotin Folate	

Ruolo dei microrganismi residenti nella protezione contro i patogeni

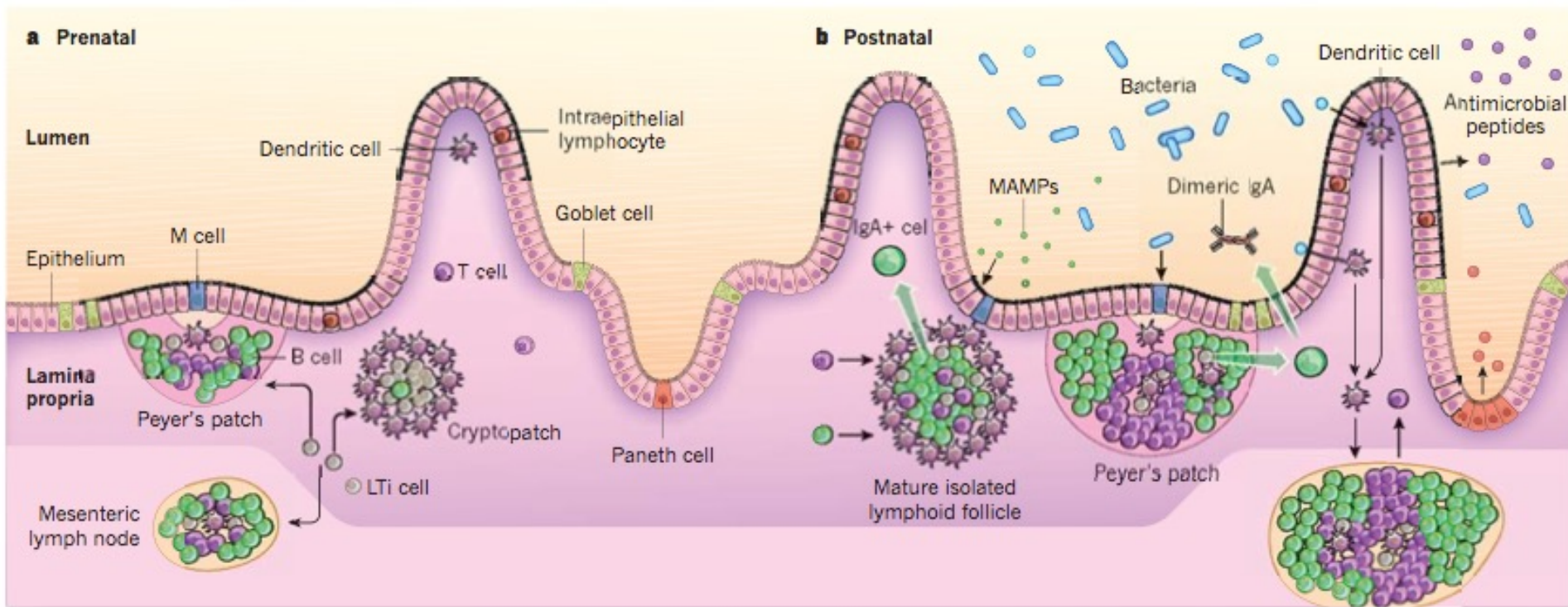


Estrazione di energia da carboidrati non digeriti



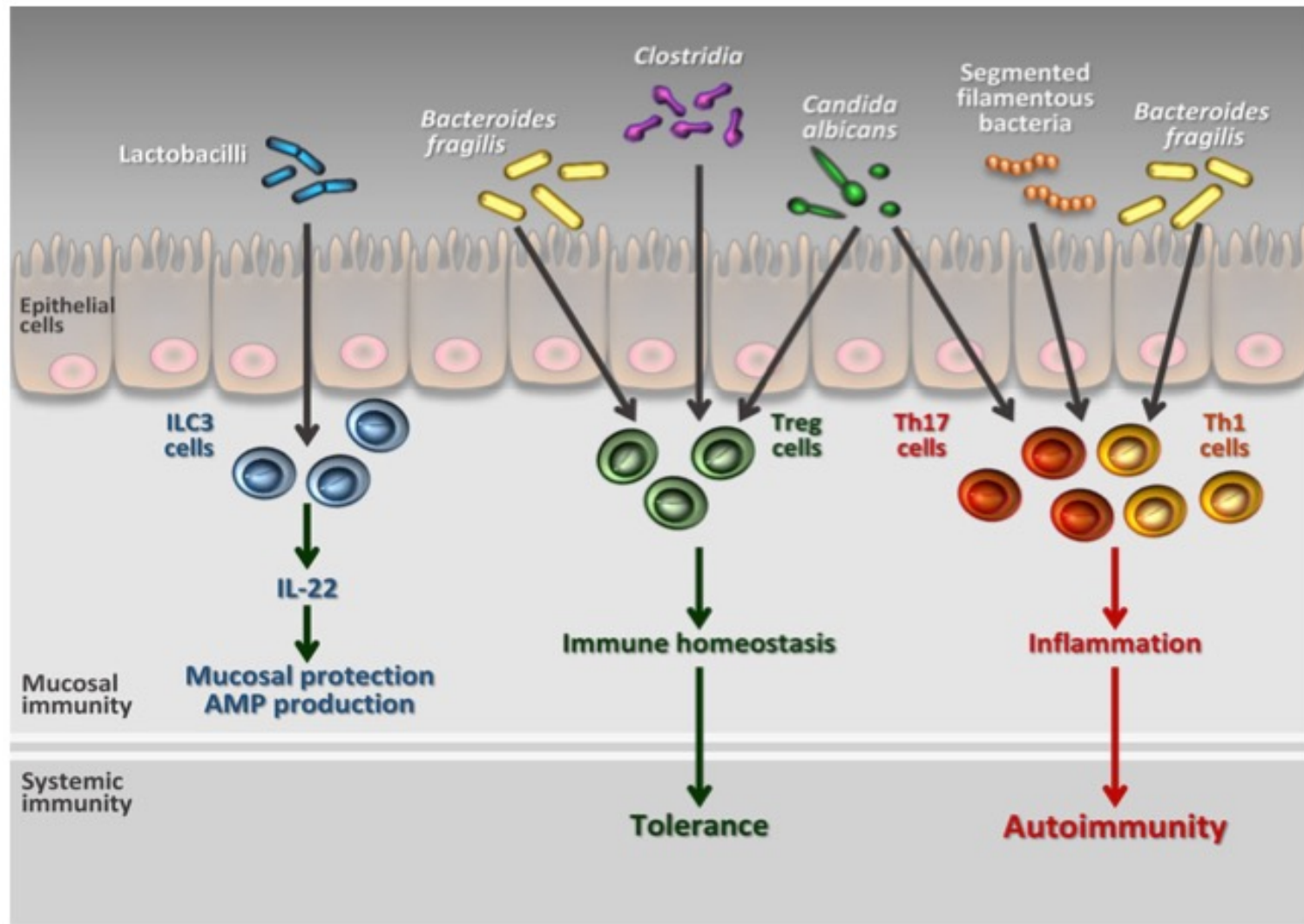
Microbiota (che
codifica per gli enzimi
evidenziati in rosa)
gioca un ruolo
essenziale nel
catabolismo delle
fibre alimentari

Microbiota: ruolo nella maturazione del GALT

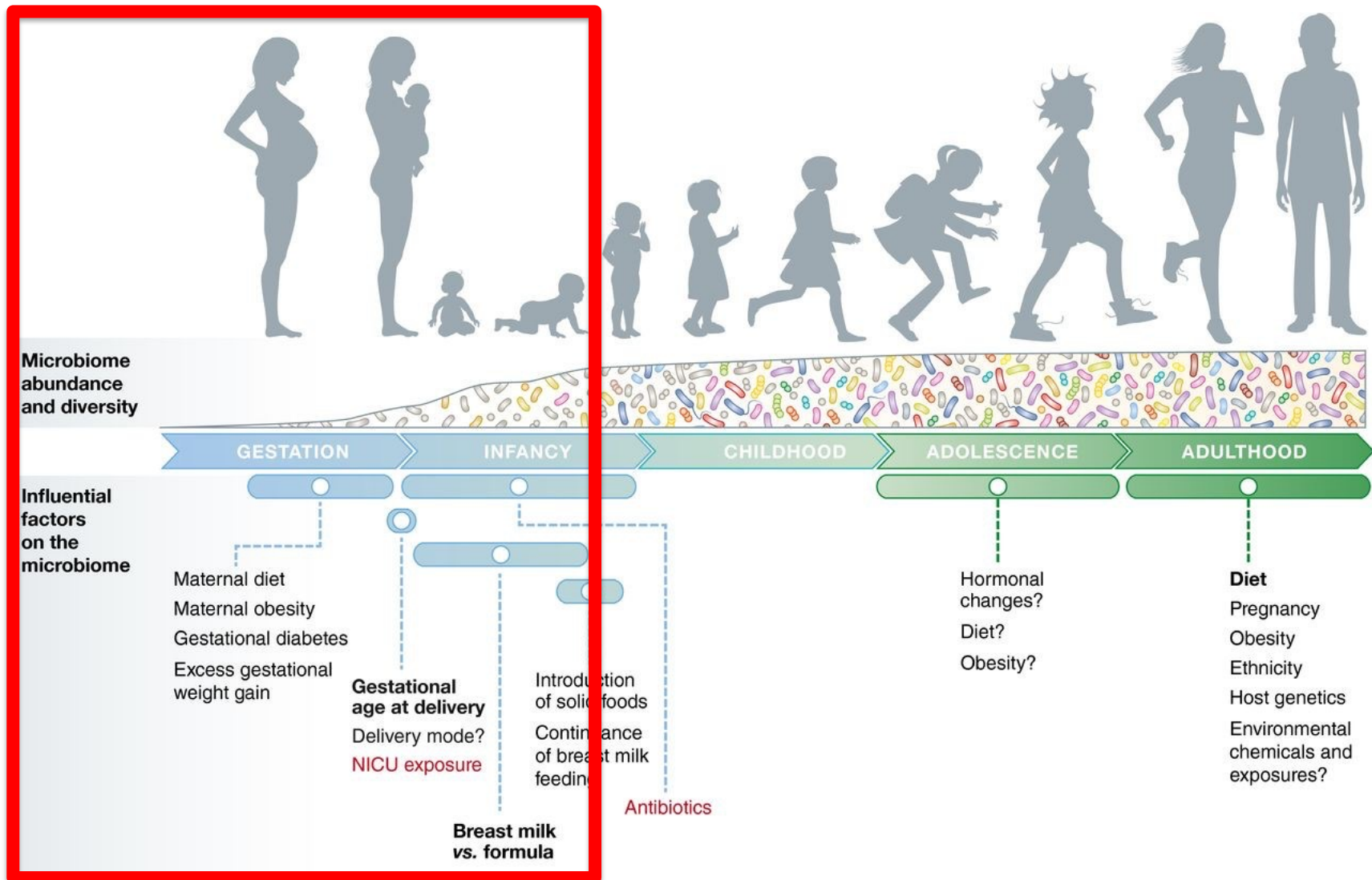


Le placche di Peyer e i linfonodi mesenterici si sviluppano in epoca prenatale, ma i follicoli linfoidei solitari (ILF) si sviluppano dopo la nascita, solo dopo la colonizzazione microbica

Influenza del microbiota sull'immunità mucosale e sistemica



Il microbiota “matura” con l’età...



La comunità microbica tende ad essere stabile...



...dall'alimentazione
complementare



...alla senilità



Equilibrio di un'ecosistema

Alta diversità di specie:

- Ecosistema sano
- Bilanciato
- Funzionalmente ridondante
- Resistente alle patologie



Bassa diversità di specie:

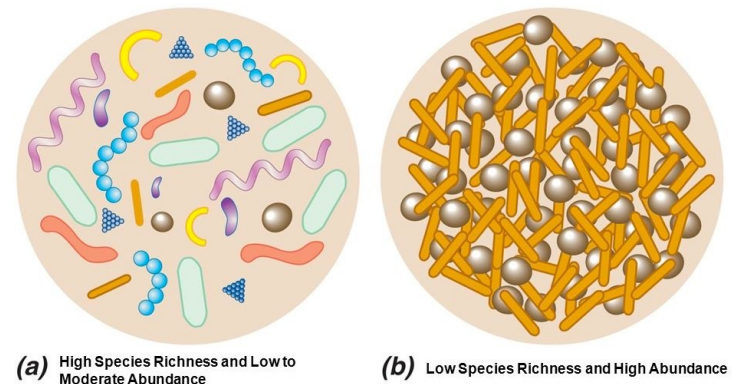
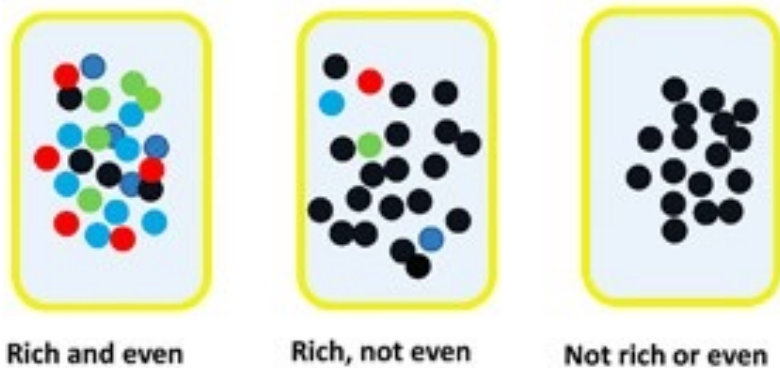
- La perdita di specie chiave può avere rispercussioni drammatiche
- Non bilanciato
- Funzionalmente precario
- Sensibile alle malattie



Comprendere la diversità microbica all'interno di un ecosistema

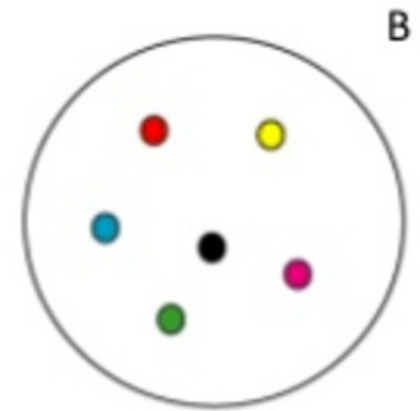
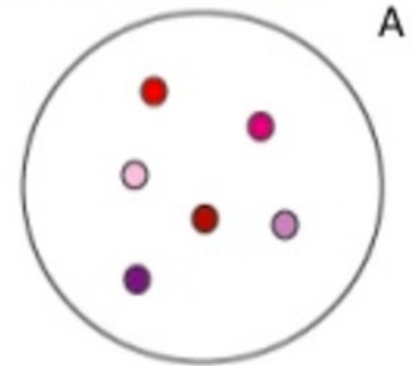
La diversità può essere espresso con due variabili:

- RICCHEZZA DI SPECIE → misura il numero di specie diverse
- EQUITÀ DI SPECIE → misura quanto le diverse specie siano equamente presenti



Diversità microbica all'interno di un ecosistema

- α Diversity:
 - “How many species (taxa) are in a sample?”
 - e.g. 6 colors in A and 6 in B
- β Diversity:
 - “How many species are shared between samples?”
 - e.g. 2 shared colors between A and B



Microrganismi intestinali

Abbiamo circa 500-1000 specie batteriche che abitano a livello intestinale

Proprio come ognuno di noi ha un DNA unico e un'impronta digitale unica...allo stesso modo abbiamo una comunità microbica unica.



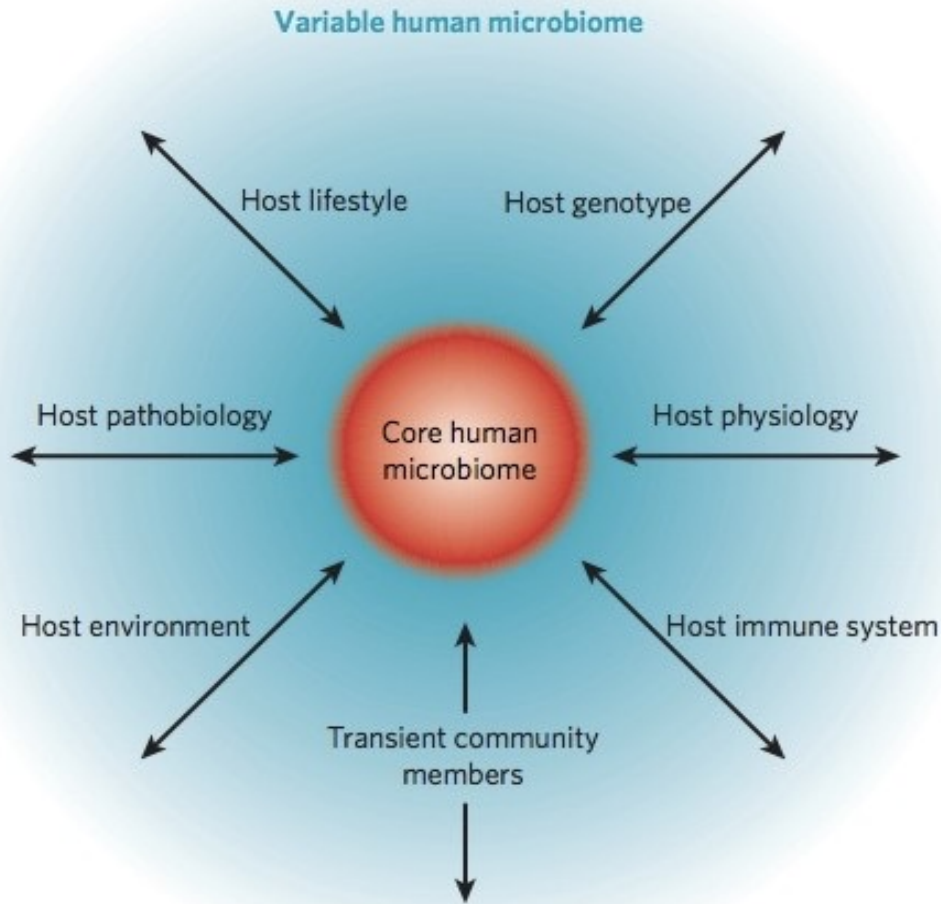
Fingerprints



Pooprints



Microbioma umano intestinale: il nostro secondo genoma

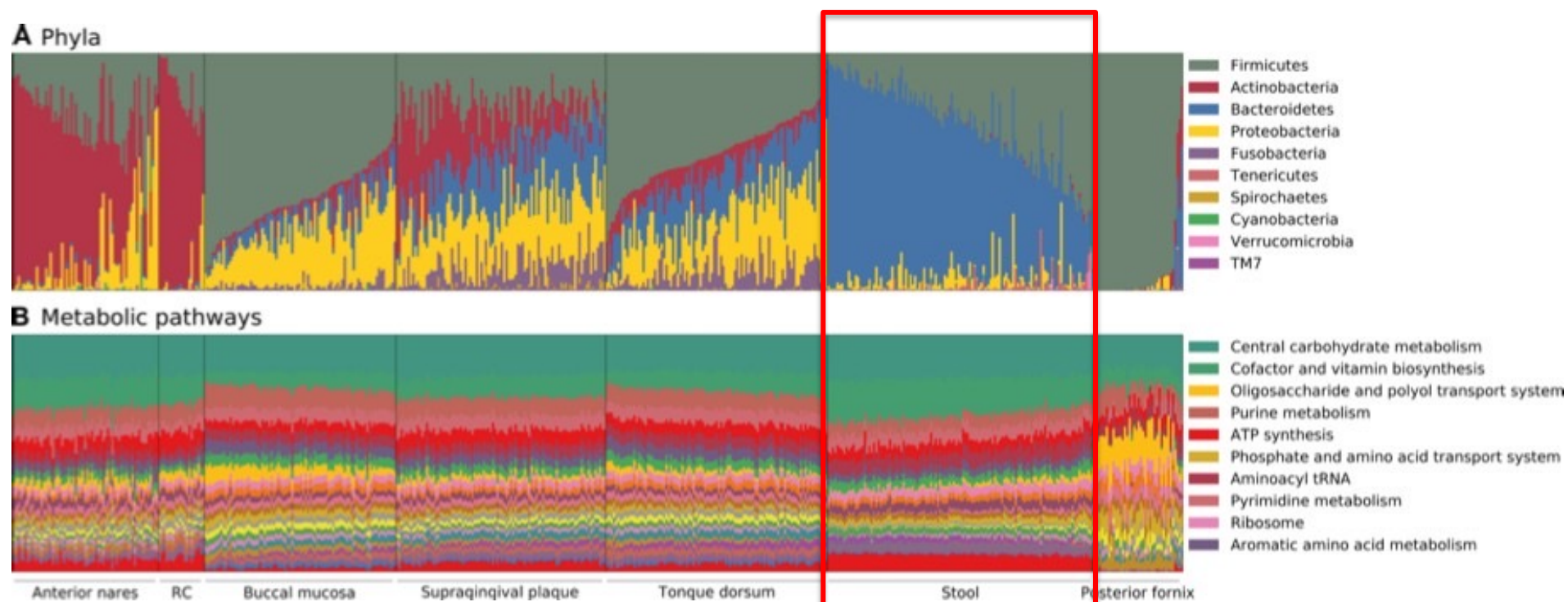


La maggior parte degli individui condivide:

- Un “core” microbiota costituito da 50-100 specie batteriche

- Un “core” microbioma costituito da più di 6000 geni funzionali

Diversità del Microbiota in stato di salute



A- La maggior parte degli individui presenta alcune specie dominanti (microbiota) che variano a seconda del distretto corporeo e dell'individuo

B- La maggior parte delle vie metaboliche microbiche (microbioma) è invece sostanzialmente simile nei diversi habitat e individui

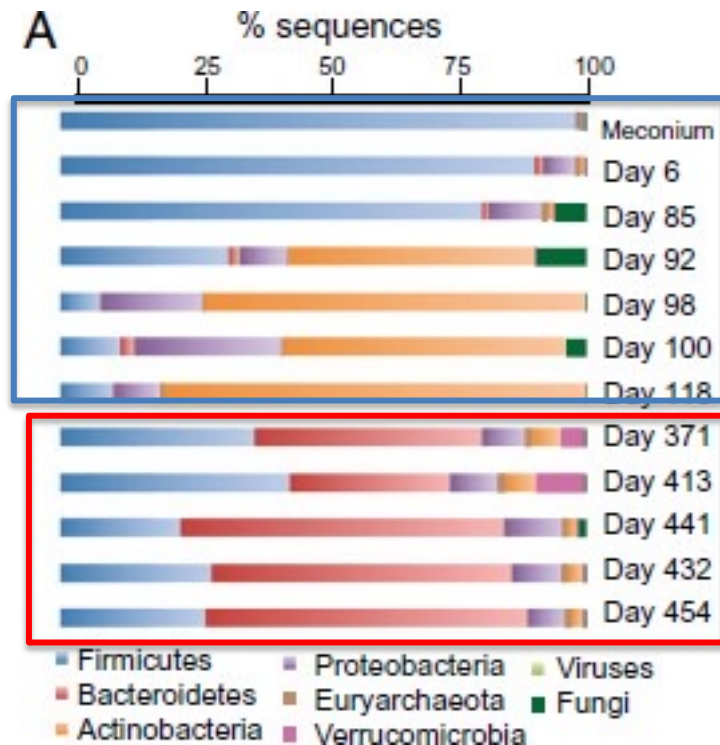
Diversità del Microbiota

- Individuale
- Stato di salute/malattia
- Genetica
- Fattori ambientali
 - Dieta
 - Farmaci
 - Stile di vita
- Età



La dieta promuove la diversità del microbiota nell'infanzia

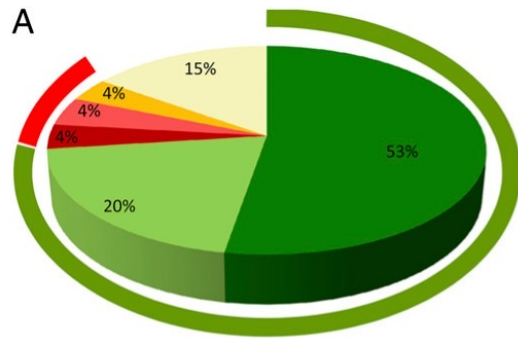
Un caso di studio di 2,5 anni sui cambiamenti del microbiota intestinale nella prima infanzia



Il primo microbioma è stato arricchito di geni che facilitano l'utilizzo del lattato

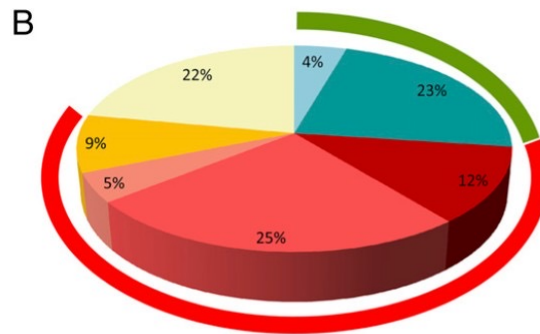
L'ingestione di cibi solidi promuove un aumento dell'abbondanza *Bacteroidetes*, livelli elevati di acidi grassi a catena corta fecali, un arricchimento di geni associati all'utilizzo di carboidrati e alla biosintesi della vitamine

La dieta promuove la diversità del microbiota nell'infanzia



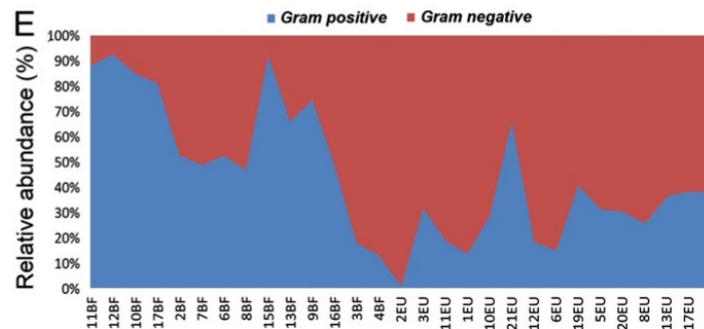
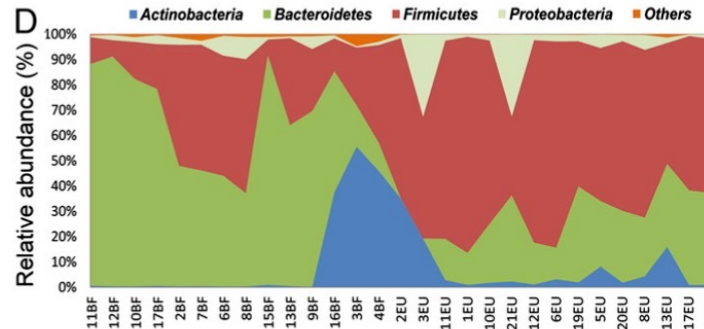
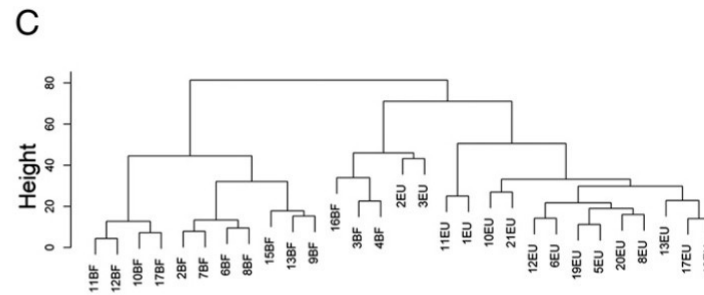
BF

- Prevotella } Bacteroidetes
- Xylanibacter }
- Acetivomaculum } Firmicutes
- Faecalibacterium }
- Subdoligranulum }
- Others

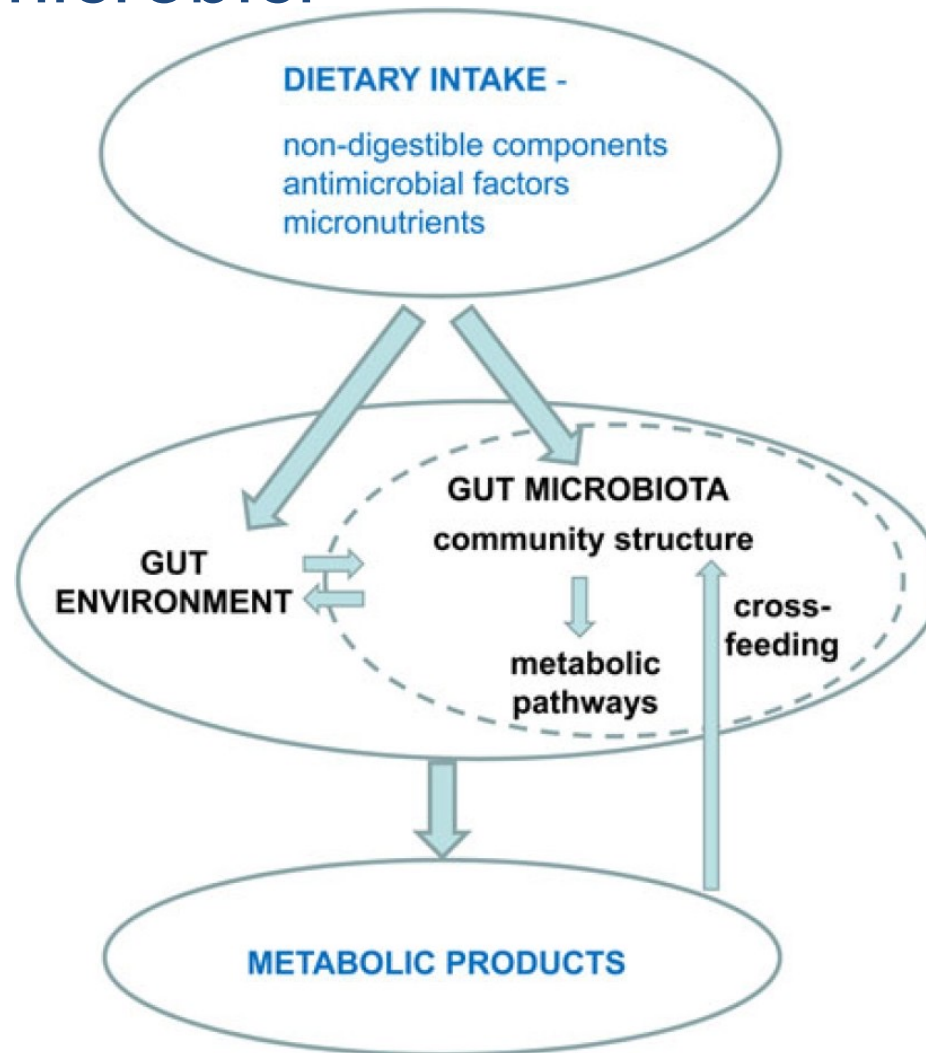


EU

- Alistipes } Bacteroidetes
- Bacteroides }
- Acetivomaculum } Firmicutes
- Faecalibacterium }
- Roseburia }
- Subdoligranulum }
- Others



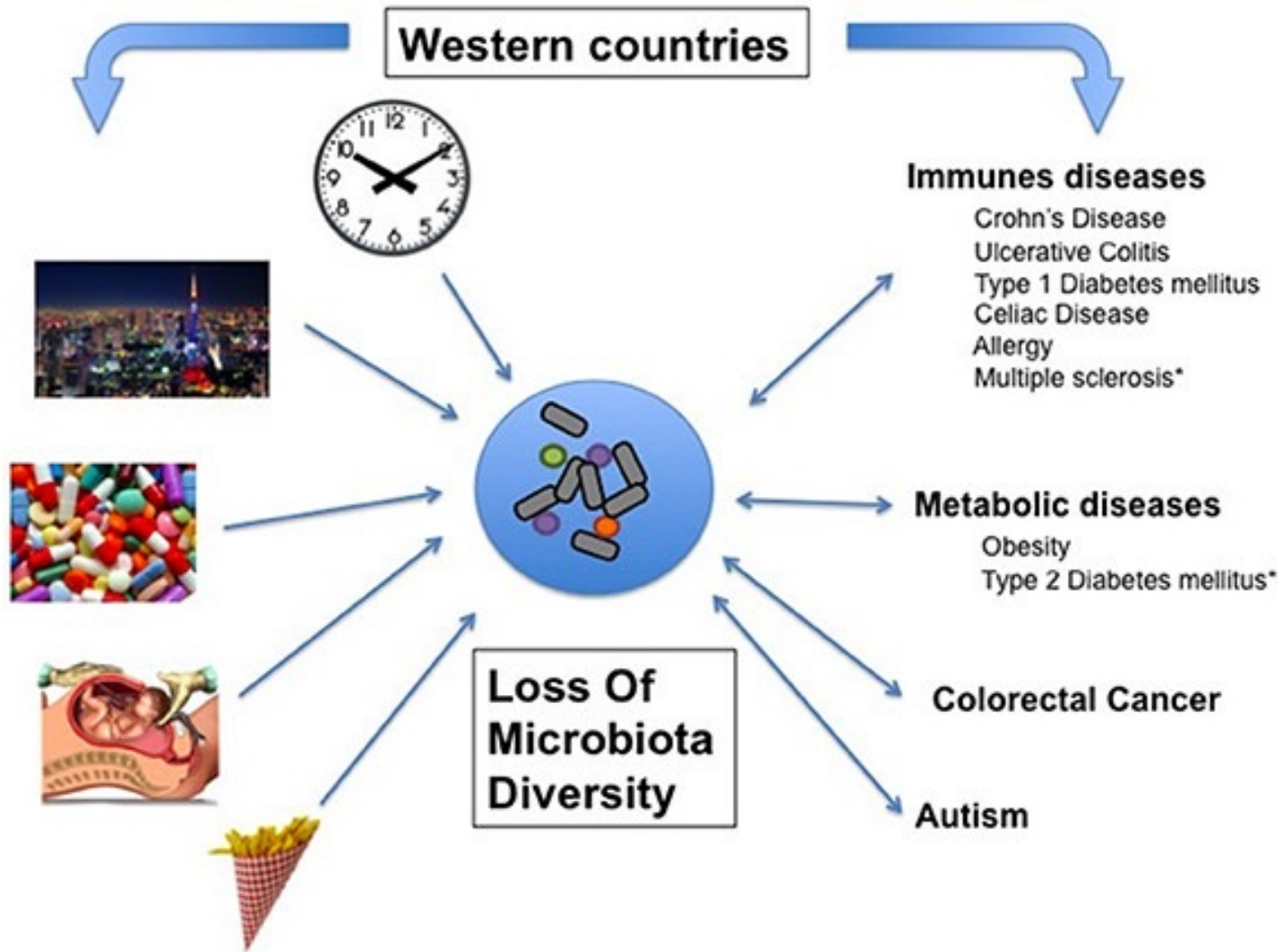
Impatto della dieta sulla produzione di metaboliti microbici



Principali prodotti di fermentazione delle specie dominanti a livello del colon

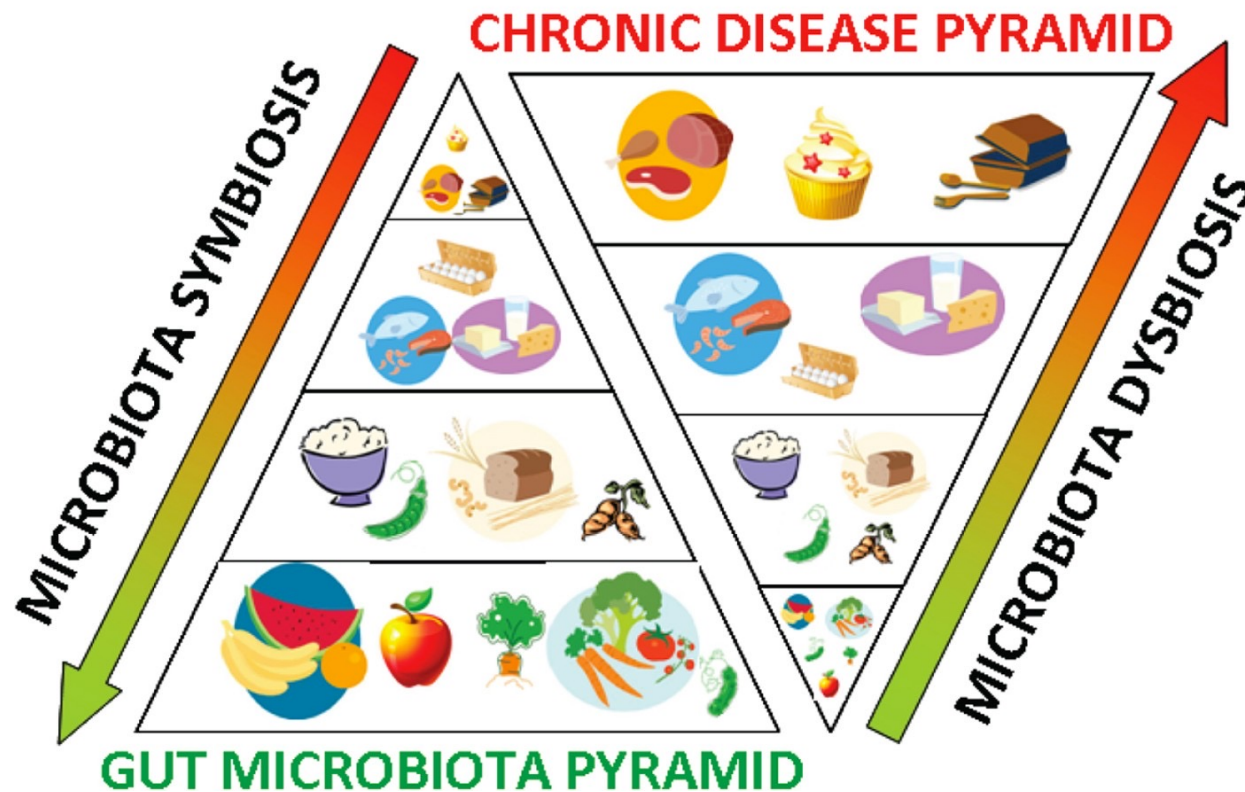
Genus/species	Phylum (family)	Products (from hexoses)	SCFA utilised
<i>Eubacterium rectale</i>	Firm (<i>Lach</i>)	Bu, Fo, La	Ac
<i>Roseburia inulinivorans</i> *	Firm (<i>Lach</i>)	Bu, Fo, La	Ac
<i>Eubacterium hallii</i>	Firm (<i>Lach</i>)	Bu, Fo, But	Ac, La
<i>Anaerostipes hadrus</i>	Firm (<i>Lach</i>)	Bu	Ac, La
<i>Coprococcus catus</i> †	Firm (<i>Lach</i>)	Bu	Ac, La
<i>Ruminococcus obeum</i>	Firm (<i>Lach</i>)	Ac, La	
<i>Blautia wexlerae</i>	Firm (<i>Lach</i>)	Ac, Su	
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Firm (<i>Rum</i>)	Bu, Fo, La	Ac
<i>Ruminococcus bromii</i>	Firm (<i>Rum</i>)	Ac, Eth	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Bact (<i>Bac</i>)	Ac, Su, Pr	
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Bact (<i>Bac</i>)	Ac, Su, Pr	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Actin (<i>Bif</i>)	Ac, La, Fo	
<i>Collinsella aerofaciens</i>	Actin (<i>Cor</i>)	Ac, La	

Patologie umane e perdita di diversità microbica



La dieta modula il microbiota intestinale umano e influisce sul rischio di malattie croniche

Mediterranean v Western diet



La dieta occidentale “affama” il nostro microbiota

Dieta Western → Cibi ricchi e raffinati, poveri in alimenti fermentati e carboidrati complessi/fibre

I cibi ricchi e raffinati vengono facilmente scomposti nel tratto gastrointestinale superiore a poco cibo residuo arriva al colon

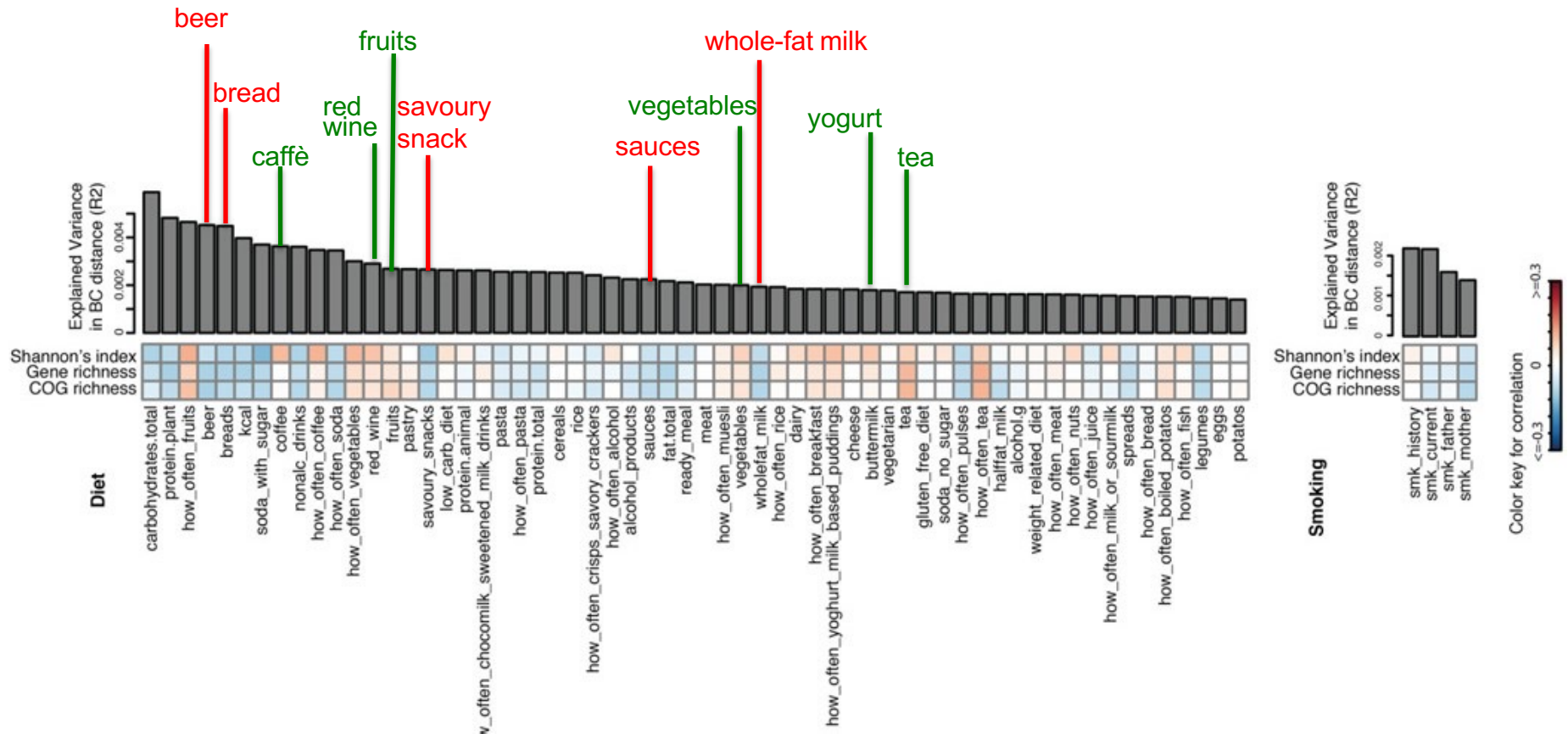
Il COLON è il distretto in cui avviene la maggior parte dell'attività fermentativa batterica benefica:

- la mancanza di cibo per il nostro microbiota induce un danno dell'ecosistema
- reduce la diversità

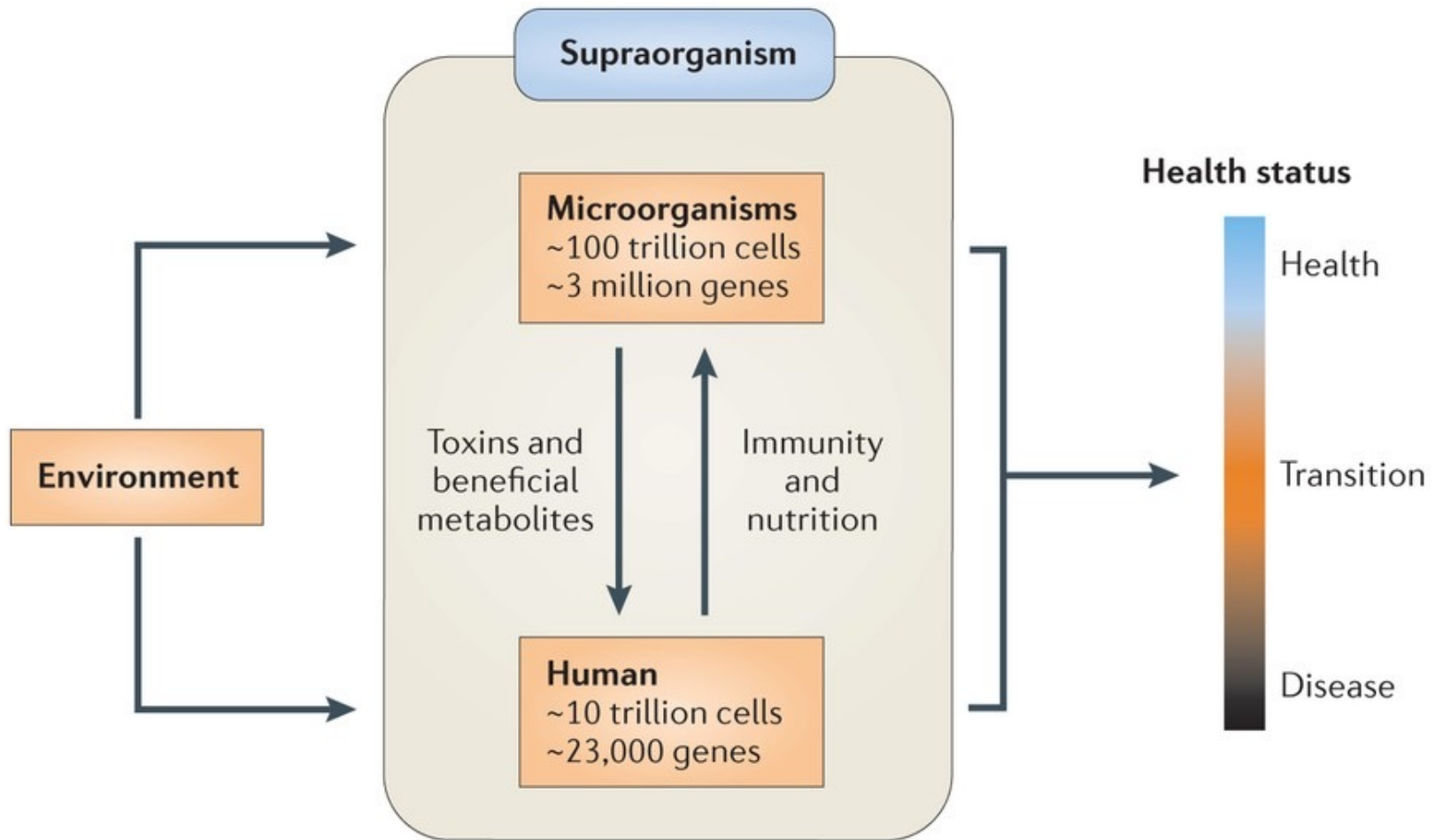


Dieta: principale modulatore del microbiota intestinale

Red: decrease microbial diversity
green: increase microbial diversity



Dialogo uomo-microbiota



Nature Reviews | **Microbiology**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA SALUTE

Quando questo equilibrio viene meno...

Alterazioni qualitative/quantitative del microbiota intestinale



Crescita spropositata o riduzione (DISBIOSI)



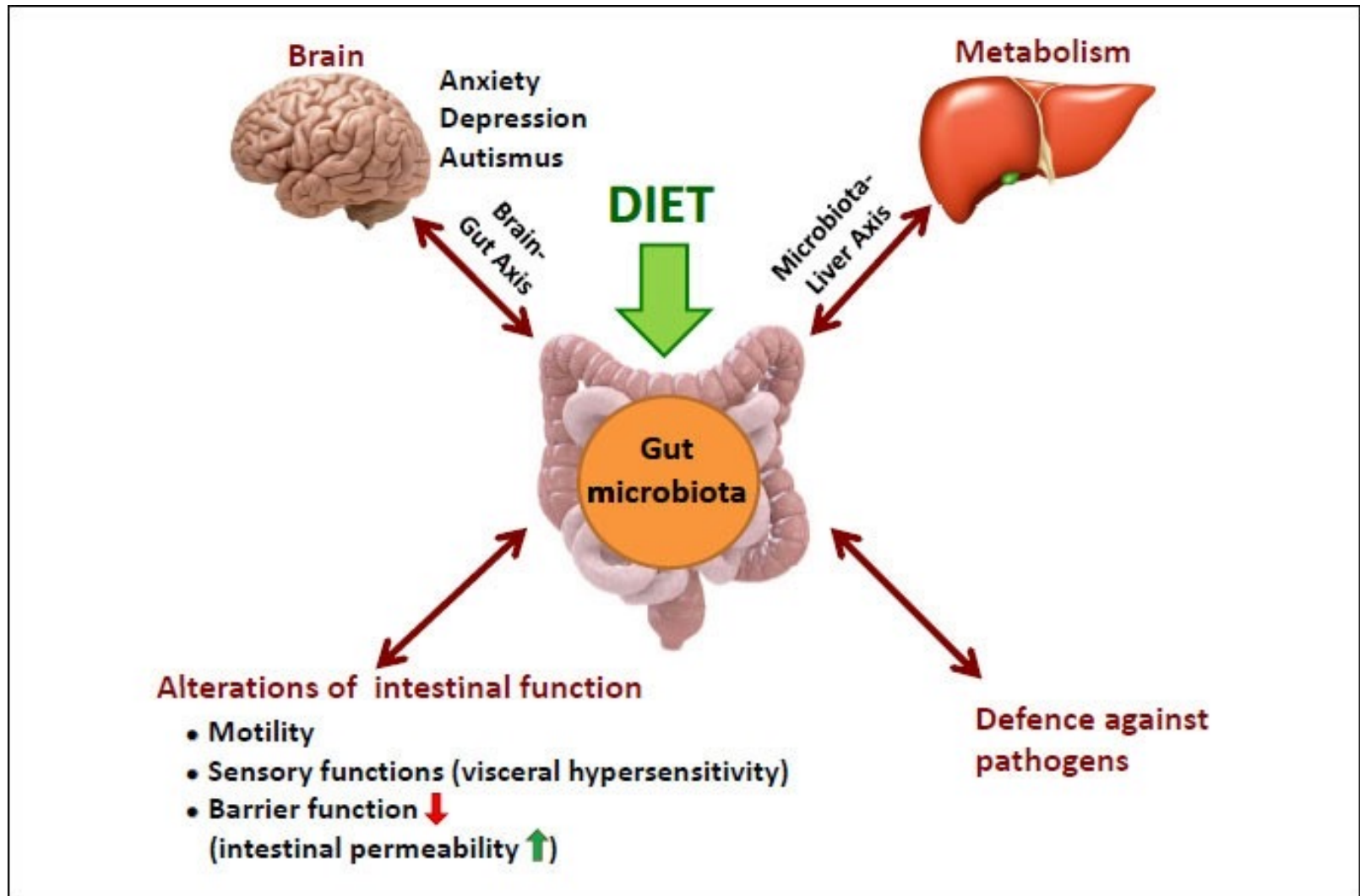
Batteri vivi o frammenti batterici possono traslocare in circolo e...



Sfociare in patologie intestinali o extra-intestinali

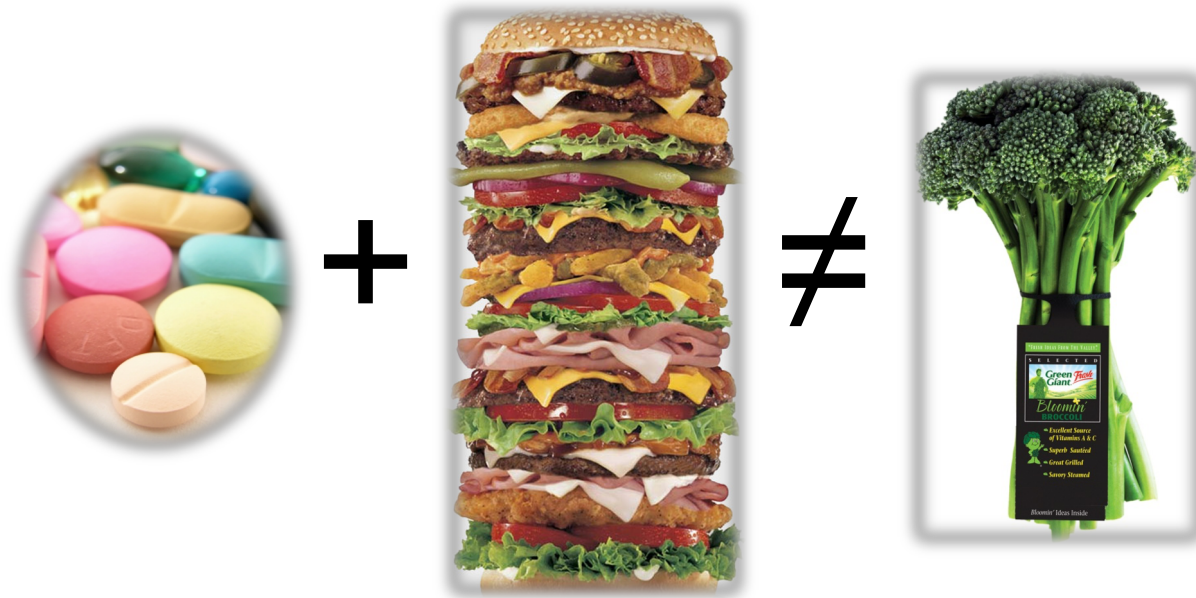


Il microbiota intestinale può influire sulla salute umana anche in distretti molto lontani dall'intestino...



Take-home message

LA DIETA MODIFICA IL MICROBIOTA



LA DIETA È MODIFICABILE- può rappresentare un target per il trattamento o la prevenzione

