

L'azione del Microbiota nel trapianto fecale

A. Gasbarrini*, T. Dionisi*, G. Gasbarrini**

Il Microbiota presente nel lume intestinale è separato dalla mucosa del tenue da uno strato di muco che, insieme all'epitelio ed alle sue varie strutture, costituisce la "barriera mucosa intestinale".

Quali possono essere i differenti aspetti di una "rivoluzione" che, sotto molti punti di vista, sta cambiando le antiche regole della Medicina?

Bisogna considerare:

- i progressi nella caratterizzazione delle feci;
- la rilevanza del loro contenuto microbico nella salute e nella malattia;
- il ruolo del Microbiota nella pratica clinica ed in particolare il suo coinvolgimento nella genesi delle malattie infiammatorie-autoimmuni, nel diabete, nell'obesità, nell'oncologia, nei disordini neuro-degenerativi e neuro-psichiatrici;
- la possibilità di manipolare il Microbiota ai fini terapeutici, agendo sulla dieta o attraverso i nutraceutici, i probiotici, gli antibiotici o con il trapianto di Microbiota.

Il Microbiota intestinale è costituito da numerosi microrganismi tra i quali ricordiamo i funghi e i parassiti, oltre che i batteri, i virus, i fagi, i protozoi, gli elminti e i micro-eucarioti, che interagiscono con alcune cellule specializzate nel riconoscimento di prodotti microbici, quali quelle dendritiche. Queste ultime, sorvegliando la barriera epiteliale, captano gli antigeni rilasciati dal Microbiota e li presentano, in particolare, ai linfociti residenti della lamina propria. Le citochine prodotte da queste ed altre cellule influenzano l'attività del tessuto linfoide e del sistema nervoso enterico nel controllo, rispettivamente, dell'attività immunologica, della motilità, e dalla percezione sensoriale dei visceri.

I principali componenti del Batterioma Intestinale umano sono i Firmicuti (fra il 30 e il 50%, fra i quali si riconoscono i Clostridi, i Fecalibatteri, i Lattobacilli) e i Batterioidi (fra il 20 e 40%, e fra loro il *B. tetraiotamicron*). A questi si aggiungono gli Actinobatteri (il Bifidobatterio), i Verrucomicrobi (come la *Akkermasia muciniphila*) e i Proteobatteri (come la *E.coli* e l'*H.p.*)¹⁻². Funghi e Batteriofagi sono presenti in quantità variabile in relazione alla specie batteriche che costituiscono il Microbiota.

Le attuali conoscenze sul Microbiota, e sulla sua interazione con il nostro organismo, ci spingono a riconsiderare e a confutare i due assiomi della batteriologia classica: "una Malattia=un Germe" e "i postulati di Koch", in quanto, nell'insorgenza della gran parte delle malattie, l'abbondanza relativa delle diverse specie batteriche, alterate nel loro equilibrio, è più rilevante della presenza del singolo patogeno.

Il genoma microbico può essere considerato la parte variabile del genoma umano, quella che consente al nostro organismo di adattarsi agli stimoli esterni quali: la tipologia della dieta, la denutrizione, l'iperattività, i conservanti presenti nei cibi, gli antibiotici, lo stress, l'esercizio fisico, il riposo, i farmaci, i timori, le violenze subite, ecc.

Tali fattori ambientali (attività lavorativa, abitudini alimentari, stato socio-economico ecc.) agiscono durante l'evoluzione dell'uomo e dominano sulla genetica individuale nel condizionare la tipologia del Microbiota Intestinale dell'individuo, che si modifica in particolare in relazione alle diverse età ed in rapporto alle caratteristiche del singolo

(razza, sesso, ecc.). Con il termine “Adattoma” ci si riferisce proprio a questa caratteristica del Microbiota, evidenziando come la sua composizione sia determinata principalmente dall’ambiente e solo in minima parte dalla genetica dell’ospite³.

Tutto questo da ragione della grande diversità della composizione del Microbioma individuale: il patrimonio genetico umano è uguale al 99,9% tra i diversi individui, mentre il genoma microbico presenta l’80-90% di diversità. Da questo possiamo dedurre come sia più utile sfruttare le grandi differenze del patrimonio genetico del Microbiota piuttosto che quelle della genetica individuale nell’ottica della Medicina Personalizzata⁴.

Alla luce di ciò è molto importante conoscere come, una condizione di Eubiosi, e cioè di normale stato del Microbiota, possa perdere l’equilibrio delle popolazioni batteriche presenti e consentire alterazioni qualitative e quantitative del batterioma nel cavo orale, nell’esofago, nello stomaco e in tutto l’intestino (tenue e colon). Si può realizzare così una condizione di “Disbiosi” che può evolvere, se protratta per un periodo di tempo sufficiente a superare la “tolleranza omeostatica” del Microbioma, verso un adattamento in senso benefico oppure di patologia: maggiore è lo stress e più probabilmente si altera l’equilibrio dell’ecosistema⁵.

Tutto quanto detto induce una profonda variazione fra il Microbiota Intestinale del neonato e dei primi 3 anni di vita e quello dell’età pubere e soprattutto degli adulti e delle condizioni di obesità e nell’età geriatrica (Fig.1⁶). Infatti, nel primo periodo della vita il Microbiota è caratterizzato da diverse e significative proporzioni degli Attinobatteri e dei Firmicuti, che vanno a costituire la popolazione centrale, dominante e quasi immodificabile di quel terzo del Microbiota proveniente per buona parte dal latte materno e dalla vagina della mamma, e che è estremamente influenzato dall’eventuale uso di antibiotici. Invece, in età pubere e negli adulti, dominano i Firmicuti, specie in condizioni di obesità. Nell’età geriatrica, infine i Firmicuti diventano decisamente dominanti e gli Attinobatteri sono estremamente ridotti⁶⁻⁸.

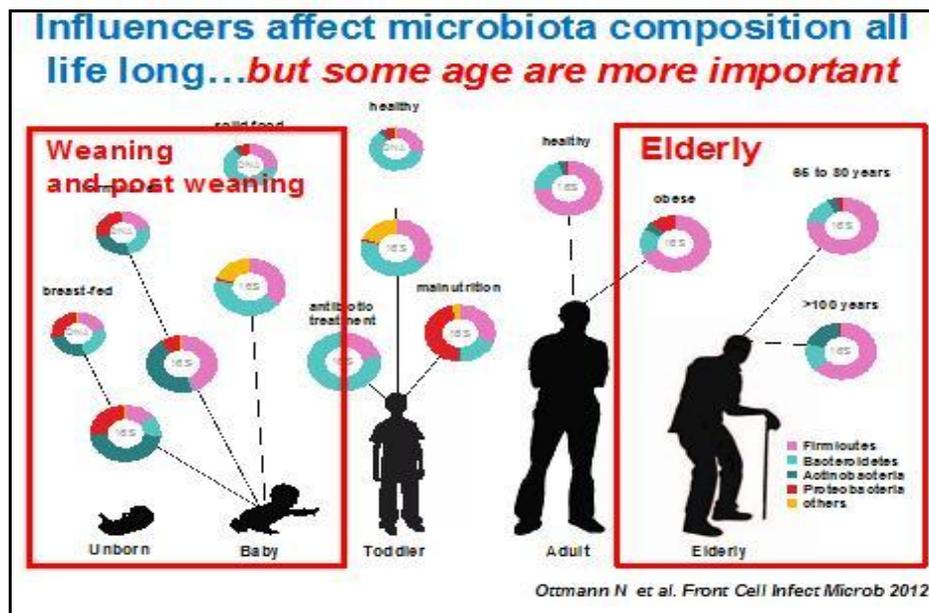


Fig. 1: diversa composizione del Microbiota nelle età della vita.

L'evoluzione delle funzioni del microbiota intestinale nel tempo viene riassunta nella fig. 2⁹.

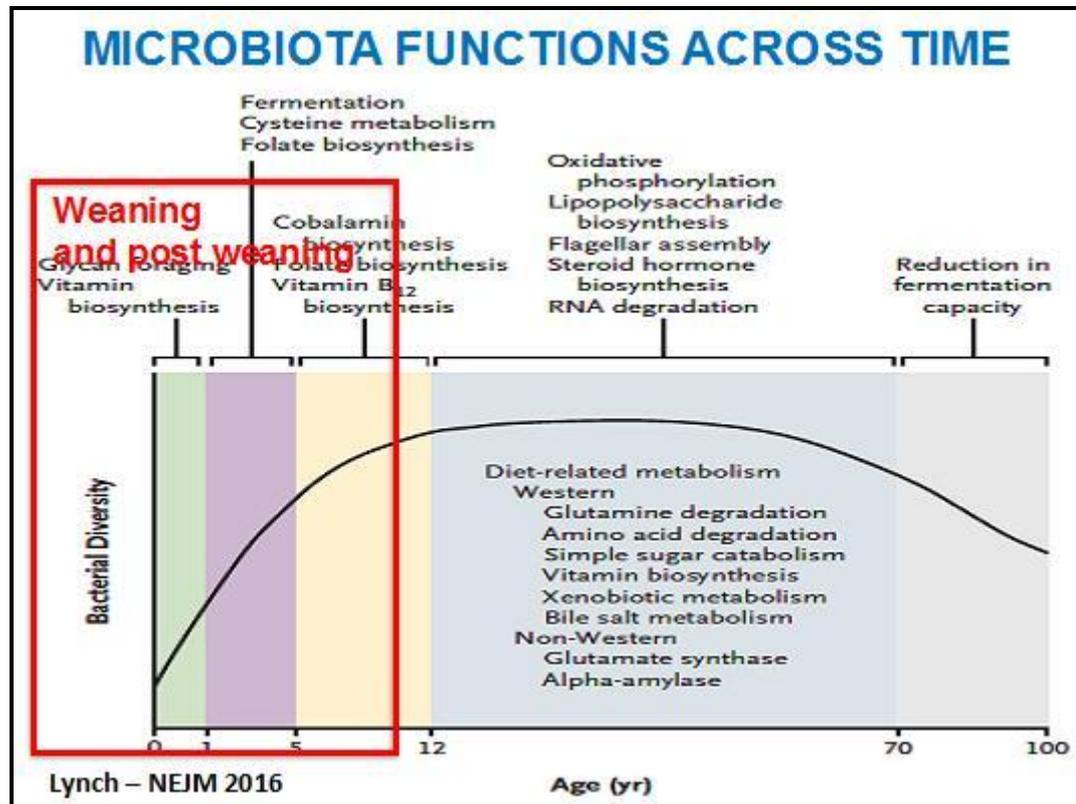


Fig.2: evoluzione delle funzioni del Microbiota nel tempo.

Anche numerose ricerche sperimentali, fra le quali quelle molto importanti e dimostrative condotte sul topo¹⁰ e su altri animali, hanno dimostrato come numerosi farmaci, ed in particolare antibiotici, usati anche nell'allevamento animale¹¹, modificando il Microbiota intestinale, possono indurre profonde modificazioni sul peso del bestiame.

Particolarmente importante è l'intervento del Microbiota Intestinale sulla produzione e l'immissione in circolo di mediatori molecolari che agiscono sui vari organi e apparati: cervello e fegato, apparato vascolare, tessuto adiposo, inducendo rispettivamente: demenza, cirrosi, sarcopenia ed obesità, e costituendo anche un fattore di rischio per patologie sistemiche quale l'aterosclerosi, la trombosi, il cancro¹².

La sovracrescita batterica dell'intestino sta alla base delle sindromi così dette entero-patogenetiche causate dalla disbiosi che, inducendo un intestino permeabile, a sua volta porta all'attivazione immunologica, dalla quale dipendono gran parte delle patologie che interessano vari organi ed apparati (Tab. 1).

<u>MICROBIOTA ASSOCIATED DISEASES</u>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Gastrointestinal, lung, genito-urinary tract infections</i>• <i>Irritable Bowel Syndrome</i>• <i>Inflammatory Bowel Disorders</i>• <i>Diverticulosis</i>• <i>Celiac disease and Malabsorption</i>• <i>Food Intolerance/Allergy</i>• <i>Gastrointestinal Cancers</i>• <i>Liver diseases</i>• <i>Pancreatic diseases</i>• <i>Obesity, Diabetes and Metabolic Syndrome</i>• <i>Nephrological, Gynecological, Urological, Oncological, Rheumatological/autoimmune, Cardiovascular, Neurological (Parkinson, Alzheimer, MS.), Psychiatric disorders (schizofrenia, anxiety/depression, autism..)</i>
<u>ENTEROPATHOGENETIC SYNDROMES</u>

Tab. 1: patologie associate ad alterazioni del Microbiota.

Fra questi un esempio tipico è la colite indotta da germi delle feci di topi colitici trapiantati in animali immunodeficienti¹³.

L'attività del Microbiota patologico è dimostrata anche dagli effetti che quello prelevato da portatori di Kwarshorkor, e quindi con gravissima patologia pluricarenziale, induce se trapiantato in topi germ-free, induce importante perdita di peso sia subito dopo la sua somministrazione, con miglioramento dopo dieta terapeutica, ma con ricomparsa della sintomatologia alla sospensione di questa¹⁴⁻¹⁶.

A conferma di quanto detto ricordiamo le ricerche sperimentali, sull'uomo e sul topo, che hanno dimostrato:

- che il Microbiota di donne obese ha indotto obesità in ratti i cui gemelli non trattati non erano aumentati di peso¹⁷;
- che l'introduzione del Microbiota di donne sottoposte a bypass o a gastroplastica per obesità, introdotto in topi, ha indotto una riduzione della riutilizzazione dei carboidrati¹⁸;
- che il Microbiota di pazienti con morbo di Parkinson ha indotto, nei topi, una riduzione della motilità¹⁹;
- una stretta correlazione fra il sovraccarico batterico intestinale e I.B.S., I.B.D., cirrosi malattie e patologie correlate, epatite autoimmune²⁰, NAFDL-NASH²¹, malattie reumatiche autoimmuni quali l'artrite reumatoide²², le malattie nefrologiche, il cancro nella sua progressione con azione favorevole del Fecalobatterio (Fig.3²³), la predittività dell'azione della immunoterapia e della lunghezza della sopravvivenza in base alla

abbondanza della *Akkermansia muciniphila* nelle feci dei soggetti studiati²⁴ (Fig.4²³), la modulazione della risposta alla immuno-terapia nel melanoma.

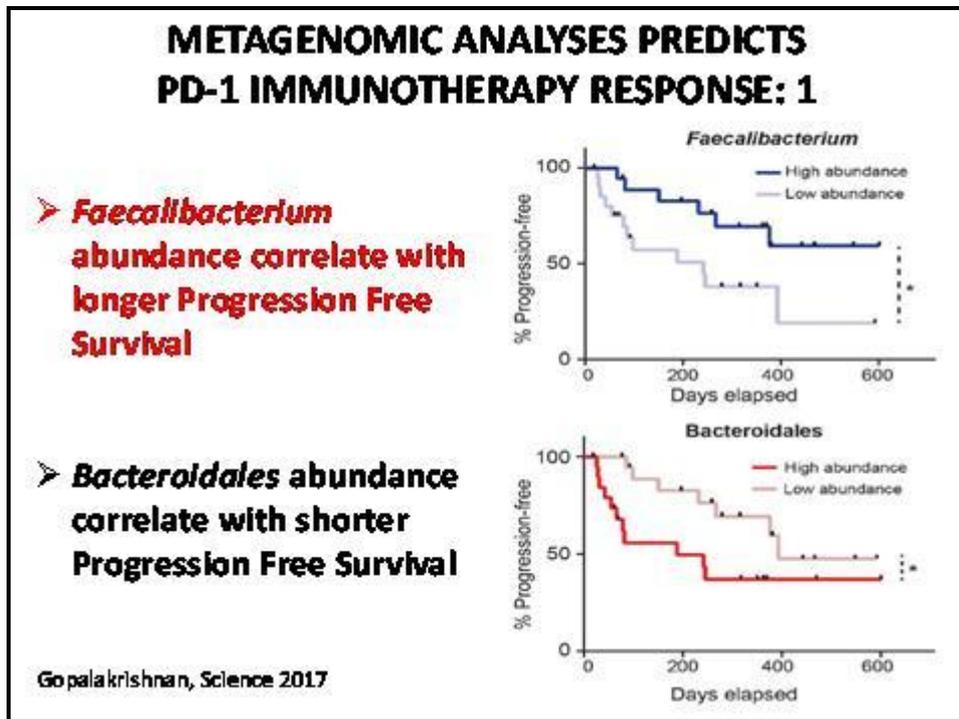


Fig.3: Fecalobatterio e sopravvivenza nel cancro.

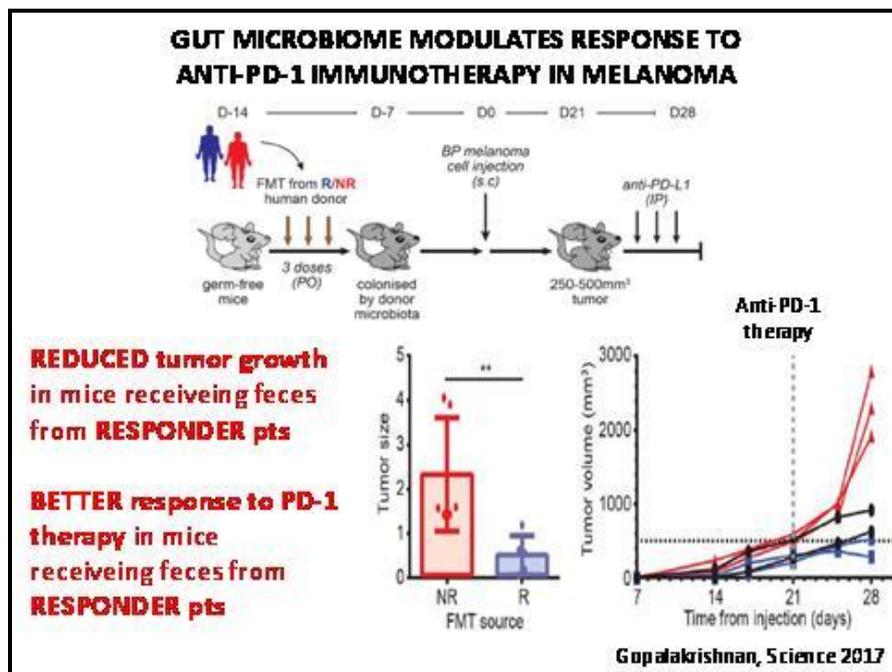


Fig.4: Microbioma e risposta alla terapia nel melanoma.

In definitiva, oggi si può, entro buoni limiti, modificare l'azione del Microbiota Intestinale nella pratica clinica "modulandolo" con la dieta e supporti nutrizionali, o combattendo le condizioni predisponenti e somministrando terapie quali gli antibiotici (o, meglio, gli eubiotici) o i pre-, i pro-, i sym-biotici, o ancora "resettandolo" con il trapianto.

Vi sono, ad oggi, già molti risultati che hanno definito l'importanza del Trapianto del Microbiota Fecale (FMT), soprattutto nell'infezione da *C. difficile* (Tab. II e III²⁵).

Evidence for different FMT indications in 2018					
	Metanalyses	RCTs	Open label trials	Case series/reports	Efficacy data
<i>C. difficile</i> infection	+++	+++	++++	++++	Outstanding
Ulcerative colitis	+	+	++	+++	Promising
Hepatic encephalopathy		+		+	Quite promising
Metabolic syndrome		+		+	Quite promising
Crohn's disease			+	+	Poor
IBS		+	+	+	Poor
Multi-resistant infections			+	+	Poor
Autism			+	+	Poor
GVHD				+	Poor

Tab. II: indicazioni a trapianto fecale.

European Consensus Conference on FMT in Clinical Practice	
FMT for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection Statement: FMT is recommended as a highly effective and safe treatment option for both mild and severe rCDI . Its implementation in clinical practice is recommended	
Quality of evidence: high	Strength of recommendation: strong
FMT for the first episode of <i>Clostridium difficile</i> infection Statement: There is insufficient evidence to recommend FMT as a treatment for the first episode of CDI . Additional studies are needed to determine if FMT could have an advantage over antibiotics for this indication	
Quality of evidence: low	Strength of recommendation: weak
FMT for refractory <i>Clostridium difficile</i> infection Statement: FMT can be considered as a treatment option for refractory CDI	
Quality of evidence: high	Strength of recommendation: strong
Cammarota, Gasbarrini et al – Gut – 2017	

Tab. III: “European Consensus” nel trapianto fecale.

Un recente e importante studio sull'effetto favorevole del FMT autologo dopo terapia antibiotica ad ampio spettro dimostra come questo sia in grado di ricostituire rapidamente il patrimonio microbico precedente²⁶. E' noto infatti che l'uso di terapia antibiotica, ed in particolare la migliore tripla terapia, altera la composizione microbica intestinale in maniera consistente e per lunghi periodi²⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-8.
2. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
3. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210-5.
4. Adams C, Gutiérrez B. The Microbiome has Multiple Influences on Human Health. *Res Rev J Microbiol Biotechnol* 2018; 7: 1-8.
5. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 630-8.
6. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 104.
7. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 4578-85.

8. Jess T. Microbiota, Antibiotics, and Obesity. Phimister EG, ed. *N Engl J Med* 2014; 371: 2526-8.
9. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. Phimister EG, ed. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-79.
10. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell* 2014; 158: 705-21.
11. Angelakis E. Weight gain by gut microbiota manipulation in productive animals. *Microb Pathog* 2017; 106: 162-70.
12. Cevenini E, Caruso C, Candore G, et al. Age-Related Inflammation: the Contribution of Different Organs, Tissues and Systems. How to Face it for Therapeutic Approaches. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 609-18.
13. Garrett WS, Lord GM, Punit S, et al. Communicable Ulcerative Colitis Induced by T-bet Deficiency in the Innate Immune System. *Cell* 2007; 131: 33-45.
14. Tilg H, Moschen AR. Malnutrition and microbiota-a new relationship? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 261-2.
15. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, et al. Gut Microbiomes of Malawian Twin Pairs Discordant for Kwashiorkor. *Science* 2013; 339: 548-54.
16. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as Part of the Management of Severe Acute Malnutrition. *N Engl J Med* 2013; 368: 425-35.
17. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* 2013; 341(6150): 1241214.
18. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab* 2015; 22: 228-38.
19. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167: 1469-1480.e12.
20. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359: 1156-61.
21. Panasevich MR, Peppler WT, Oerther DB, Wright DC, Rector RS. Microbiome and NAFLD: potential influence of aerobic fitness and lifestyle modification. *Physiol Genomics* 2017; 49: 385-99.
22. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2: 1202.
23. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
24. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-7.
25. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-80.
26. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406-1423.e16.

27. Haak BW, Lankelma JM, Hugenholtz F, Belzer C, de Vos WM, Wiersinga WJ. Long-term impact of oral vancomycin, ciprofloxacin and metronidazole on the gut microbiota in healthy humans. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 782-6.

*Prof. Antonio Gasbarrini, Dott. Tommaso Dionisi, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli I.R.C.C.S., Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: tommasodionisi@libero.it