

CONOSCIAMO L'INTESTINO:

L'ORGANO PIÙ LUNGO E POPOLATO DEL NOSTRO CORPO

Il Microbiota

Introduzione al Microbiota

In biologia sono comuni le relazioni che si stabiliscono fra due o più organismi che hanno bisogno l'uno dell'altro per sopravvivere. La simbiosi è una condizione che riguarda animali e vegetali, i quali possono beneficiare dell'interazione con microbi che svolgono diverse funzioni strutturali, protettive e metaboliche a favore dell'organismo che li ospita e dal quale ricevono apporto nutritivo continuo. Nei diversi ecosistemi, questa forte interdipendenza si è affinata grazie alla coevoluzione di piante e animali con i microrganismi che li abitano. Ogni individuo può essere quindi considerato un vero e proprio superorganismo, ossia un gruppo di organismi che sembra avere proprietà simili a quelle di un singolo.

La specie umana non fa eccezione e presenta all'incirca un trilione di cellule microbiche (batteri, virus e funghi), pari al numero di cellule umane che ne costituiscono il corpo. Questi compongono il microbiota umano, ossia la comunità di microrganismi che risiede sulla superficie o nei diversi distretti del corpo: la pelle, la bocca, le orecchie, la vagina e il tratto gastrointestinale ospitano tutti comunità microbiche. L'organismo e il microbiota hanno un forte rapporto di interdipendenza: l'organismo fornisce un ambiente protetto per il microbiota e i nutrienti per il suo sostentamento mentre il microbiota comunica con l'ospite, inducendo in esso modifiche per far fronte ai bisogni ecologici delle diverse specie microbiche, ma svolgendo anche funzioni che l'organismo non è in grado di effettuare e che variano in base al genoma dell'ospite. Il genotipo dell'individuo è infatti fondamentale nel determinare la composizione microbica in quanto vengono selezionati quei ceppi le cui funzioni sono assenti nell'ospite. Due gemelli omozigoti che vivono in posti diversi presenteranno quindi un microbiota più simile rispetto a quello del proprio partner, con cui condividono dieta e ambiente. Allo stesso modo campioni di microbiota provenienti da uno stesso individuo a differenti tempi sono molto più simili tra loro rispetto a quelli provenienti dal colon di un'altra persona. Ognuno di noi ha pertanto una composizione microbica unica, che è influenzata da diversi fattori pre e post natali, dal sesso, dall'età e dagli stili di vita, quali la dieta alimentare e le pratiche igieniche.

Il Microbiota Intestinale

Il microbiota intestinale è quello maggiormente studiato in quanto rappresenta da solo più del 96% di quello umano. È composto da un totale di 10^{14} microrganismi che si sono adattati a vivere sulla mucosa dell'intestino, influenzando fortemente l'ospite, grazie alle funzioni strutturali, protettive e metaboliche che migliora in esso.

Lo sviluppo del microbiota

La colonizzazione del microbiota nel bambino inizia già nella fase di gestazione: il sangue del cordone ombelicale, il liquido amniotico e la placenta presentano microrganismi che vengono trasmessi al feto e che consentono in particolare il corretto sviluppo del tratto gastrointestinale. La durata della gravidanza è quindi rilevante per l'insediamento microbico: bambini nati

prematuramente avranno avuto meno tempo per la trasmissione di specie batteriche dalla madre rispetto quanto non avvenga in bambini nati a termine di una gravidanza completa. Altri microbi si insediano nell'organismo subito dopo la nascita e colonizzano il corpo del neonato, in base alla tipologia di parto. L'attraversamento del canale vaginale permette il contatto con un maggior numero di microrganismi a differenza del taglio cesareo, che non favorisce l'incontro fra nascituro e microbiota vaginale materno. Un altro momento fondamentale per lo sviluppo microbico è l'allattamento, che se naturale consente un'ulteriore trasmissione diretta di microrganismi dalla madre al neonato. Durante tutta la vita dell'individuo, il microbiota è influenzato dalla dieta ma la variazione più grande nella composizione microbica si ha nel periodo di svezzamento, dove si passa dall'assunzione di un liquido estremamente digeribile, il latte, ad una dieta composta da alimenti solidi meno facili da digerire. All'età di tre anni, nell'intestino sarà presente circa il 40% del microbiota che rimarrà pressoché invariato per il resto della vita.

Il microbiota e i suoi geni

Diversi studi hanno accertato che ogni individuo presenta una propria composizione microbica, ma è possibile individuare un *core* di almeno 57 specie comuni a tutta la specie umana. I microrganismi più abbondanti sono quelli appartenenti ai *Firmicutes*, mentre altri *phyla* comuni sono: *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*.

Lo studio genetico della popolazione microbica, ossia l'analisi del microbioma, ha però permesso di evidenziare come le funzioni base del microbiota siano garantite in tutti gli ospiti nonostante l'elevata variabilità di specie microbiche presenti in ogni individuo. Esiste infatti non soltanto una base comune di microrganismi sempre presenti, ma una vera e propria condivisione di geni microbici che permettono di svolgere le medesime funzioni metaboliche in tutti gli ospiti. Il microbiota infatti è caratterizzato da geni identici fra le varie specie oppure geni diversi ma che permettono di effettuare stesse funzioni. L'elevata diversità nella quantità totale dei *phyla* chiave non determina quindi variabilità rispetto alla funzione a livello genetico: in sostanza, benché la composizione del microbiota intestinale sia variabile a livello tassonomico, non lo è a livello di funzione dei geni. È inoltre garantita una ridondanza funzionale all'interno della stessa comunità microbica, che potrebbe rappresentare un meccanismo di protezione ad una potenziale perturbazione. In questo modo, una riduzione di biodiversità assicura comunque le funzioni base del microbiota nei confronti dell'organismo.

Le funzioni del microbiota

Molti geni del microbioma codificano per enzimi adatti allo svolgimento della fermentazione e per strutture utilizzate all'attacco alle superfici, consentendo ai microrganismi di aderire alla mucosa intestinale e produrre metaboliti utili all'ospite.

Le principali funzioni strutturali svolte dal microbiota a favore del tratto gastrointestinale sono:

- l'accrescimento, la differenziazione e la regolazione delle cellule epiteliali;
- lo sviluppo di villi e cripte intestinali;
- il miglioramento della barriera mucosa, attraverso il mantenimento delle giunzioni occludenti e stimolando la produzione di muco.

Il microbiota svolge anche una peculiare azione difensiva nei confronti dei batteri potenzialmente pericolosi, producendo sostanze in grado di inattivarli, alterando il pH intestinale e sottraendo loro nutrienti. Gioca anche un ruolo importantissimo nello sviluppo del sistema immunitario, permettendo una rapida espansione dei linfociti nelle mucose e incrementando le dimensioni dei centri germinali nei linfonodi. L'attivazione dell'immunità innata e adattativa dell'ospite è infatti stimolata dalla

presenza dei batteri commensali, che stimolano le cellule immunitarie a sorvegliare attivamente il microbiota, per controllarne il numero e la composizione, evitando che l'eccesso di una specie batterica degeneri in una patologia.

Il microbiota intestinale è inoltre considerato a tutti gli effetti un organo con grandi capacità digestive, contribuendo alla produzione di metaboliti derivanti principalmente dalla fermentazione batterica. I batteri presenti nel colon infatti sono in grado di trasformare alcune sostanze potenzialmente tossiche per l'ospite e formare acidi grassi a catena corta (SCFA), a partire dal materiale non digerito che giunge fino a questo punto dell'intestino.

I probiotici

In aiuto al microbiota che risiede stabilmente nell'intestino, è possibile assumere cibi o integratori alimentari contenenti microrganismi vivi che, quando somministrati in un certo quantitativo, riescono a giungere nell'intestino crasso e conferiscono dei benefici alla salute dell'individuo migliorando il suo equilibrio intestinale. Questi sono definiti probiotici ed hanno come effetto principale l'esclusione competitiva di patogeni e il rinforzo della mucosa intestinale. L'assunzione di un probiotico apporta dei benefici direttamente al microbiota intestinale, contribuendo al suo equilibrio e migliorando le sue capacità. I probiotici possono inoltre agire sulle cellule dell'ospite e contribuire ad esempio a stimolare il sistema immunitario. Tuttavia i probiotici devono poter colonizzare solo transitoriamente l'intestino, evitando di turbare l'assetto della flora batterica intestinale in modo stabile o di sostituirsi al microbiota residente. La loro assunzione deve essere perciò giornaliera e i microrganismi devono scomparire a circa 15 giorni di distanza dall'assunzione, dopo aver portato a termine la funzione specifica per la quale sono stati assunti (per esempio ottimizzare le funzioni benefiche del microbiota a seguito dell'assunzione di antibiotici).

Spunti per attività

Per introdurre la classe al microbiota umano, si consiglia il laboratorio *Batteri, Virus e altri microbi*, disponibile presso il MUSE, durante il quale i ragazzi scopriranno i quattro principali microrganismi residenti nel nostro intestino e li potranno identificare attraverso analisi PCR. Potranno inoltre sperimentare in prima persona l'approccio alle colture batteriche, effettuando la coltura di alcuni dei ceppi batterici identificati.

Se la scuola è provvista di laboratorio, è possibile effettuare anche queste semplici esperienze:

- **Culturing Microbes**

<https://teach.genetics.utah.edu/content/microbiome/>

Attraverso questa attività gli studenti potranno testare la presenza del microbiota sulla propria pelle, notando come differenti comunità microbiche si sviluppino nelle diverse aree del corpo e sia differenti da persona a persona.

- **You are what you eat: do curry and cinnamon inhibit bacterial growth?**

https://teachthemicrobiome.weebly.com/uploads/2/6/4/3/26438968/you_are_what_you_eat_experiment.pdf

Le nostre abitudini possono influenzare la crescita dei ceppi batterici presenti nel microbiota umano, avvantaggiandone alcuni e sfavorendo la proliferazione di altri. Terreni di coltura con differenti substrati permetteranno ai ragazzi di notare quanto lo stile di vita possa incidere sul microbiota presente nella loro bocca.

Glossario

Microbiota: ecosistema complessivo dei microrganismi che si sono adattati a vivere in uno specifico ambiente dell'individuo che li ospita. Comprende batteri, virus e funghi ed è specifico per ogni area del corpo di ogni individuo (persona o animale che sia). Spesso si fa riferimento al microbiota umano residente nel tratto intestinale, che comprende la maggior parte dei microrganismi simbiotici residenti nei diversi distretti del nostro corpo.

Microbioma: insieme dei genomi di tutti i microrganismi presenti in un particolare ambiente.

Batteri: microrganismi unicellulari procarioti, caratterizzati da assenza di nucleo e presenza di una parete cellulare. Compongono il batteriota.

Virus: gruppo di organismi di natura non cellulare incapaci di metabolismo e riproduzione autonomi, perciò caratterizzati da vita parassitaria endocellulare obbligata, rivestiti da un capsido e contenenti un acido nucleico – DNA o RNA. Compongono il viriota.

Funghi: organismi eucarioti unicellulari o pluricellulari – nel caso del microbiota unicellulari - caratterizzati da assente differenziazione tissutale, presenza di ife e riproduzione tramite spore; a questo regno appartengono lieviti e muffe. Compongono il micota.

Simbiosi: associazione fra due o più individui appartenenti a specie vegetali o animali diverse, in modo che dalla vita in comune traggano vantaggio entrambi, ovvero uno solo ma senza danneggiare l'altro.

Disbiosi: squilibrio microbico determinato da un'alterata proliferazione di una specie microbica che prende il sopravvento su altro, causando un disequilibrio nell'ambiente microbico, con conseguenze negative sulla salute dell'ospite.

Probiotico: microrganismi che sono in grado di giungere vivi nell'intestino dopo essere stati ingeriti ed esercitano funzioni benefiche per l'ospite, migliorando le capacità metaboliche dello stesso.

Prebiotico: sostanze non digeribili di origine alimentare che favoriscono la crescita e l'attività dei microrganismi presenti nel tratto intestinale, con conseguente miglioramento del microbiota intestinale.

Antibiotico: sostanza chimica, prodotta da varie specie di microrganismi o ottenuta per sintesi, che è in grado di bloccare la crescita o di uccidere altri microrganismi.