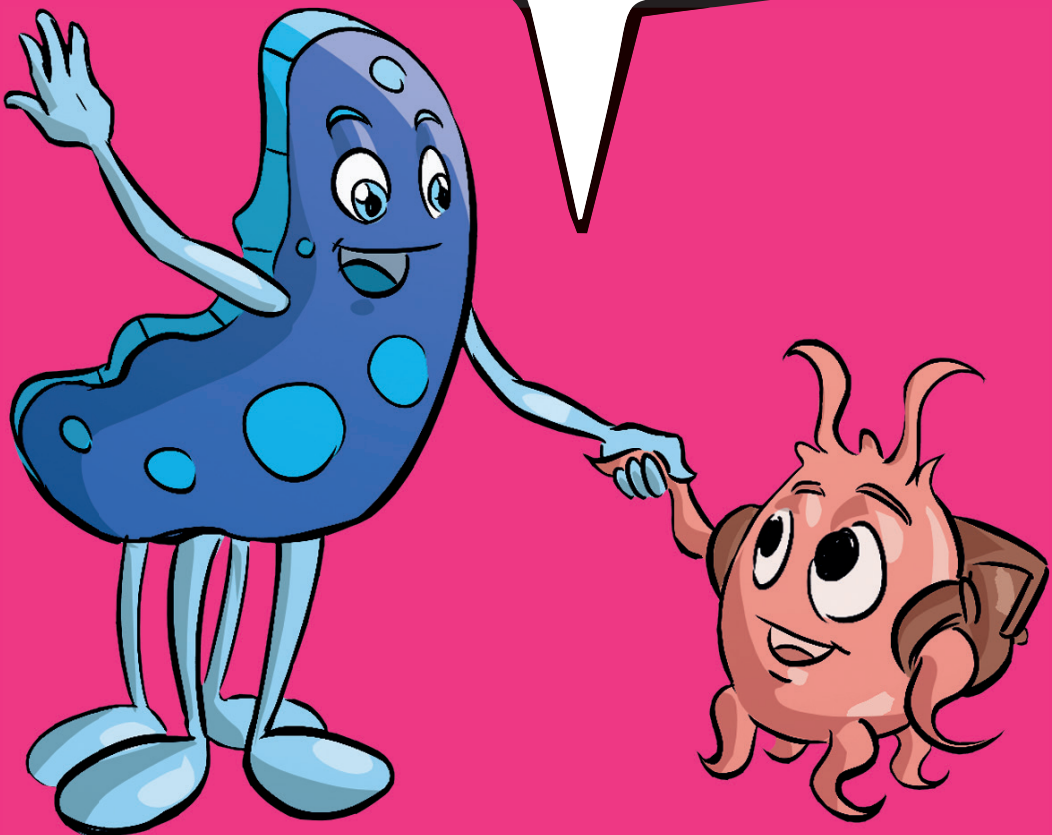




Valerio Iebba

IL MICROBIOTA

Un *nuovo* mondo
inesplorato





Valerio Iebba

IL MICROBIOTA

Un *nuovo mondo*
inesplorato

© copyright 2024 by Carocci editore

Finito di stampare nel mese di dicembre 2024 da Eurolit

Progetto grafico di Ulderico Iorillo e Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge (art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.

Stampato su carta Coral Book 300 g (copertina) e 100 g (interno)

Coral Book è riciclabile al 100% e priva di cloro elementare (ECF)





05 Prefazione

07 **PARTE PRIMA** IL MICROBIOTA

08 Introduzione

11 Ciao! Sono il microbiota... diventiamo amici?

18 Bene, ora che siamo diventati amici... cosa posso fare per te?

22 Ma... siamo nati insieme!

26 “Ho visto cose che voi umani non potreste immaginare...”

32 Aiuto... ho un problema di disbiosi!

37 Per fortuna ho molti “assi” nella manica!

41 Conclusioni

43 **PARTE SECONDA** ARRIVA IL MICROBIOTA!

57 Glossario



PREFAZIONE

Quanto sono conosciute le ricadute, sulla nostra vita quotidiana, della ricerca scientifica e della pratica medica? Quali sono le “passioni” e le motivazioni che animano i ricercatori e i professionisti della salute? Che cosa conosciamo della loro professione?

Molti sono gli sforzi che la società mette in atto per far conoscere la scienza e le sue implicazioni alle persone comuni. Pensiamo, ad esempio, alla varietà di opuscoli che promuovono l'importanza di uno stile di vita sano e, in generale, il benessere. Naturalmente anche la scuola fa la sua parte, proponendo dei principi di alfabetizzazione scientifica e la sensibilizzazione su una serie di tematiche che favoriscono la costruzione di una cultura scientifica per i nostri giovani.

Il progetto *Let's Science!* – realizzato da Fondazione IBSA per la ricerca scientifica in collaborazione con il Dipartimento dell'educazione, della cultura e dello sport del Canton Ticino (DECS) – prende avvio proprio da queste riflessioni. Il partenariato ha permesso di individuare interessanti aree tematiche che sono state affrontate coinvolgendo gli scienziati operanti sul territorio cantonale. Sono state così accostate due realtà – la ricerca scientifica e la scuola – spesso distanti, favorendo il dialogo tra professionisti e allievi, coinvolti in workshop tematici allo scopo di sviluppare una sensibilità sia al tema che alla sua comunicazione.

Ma qual è stato l'orizzonte tematico del progetto e quali le riflessioni che hanno portato a determinate scelte strategiche? La scienza e la ricerca, specie nella biomedicina e nelle discipline correlate, avanzano rapidamente e il continuo ampliarsi dei campi di indagine richiede un costante sforzo di aggiornamento sia per mantenere una prospettiva storica che per accogliere le non poche novità. Poter disporre di informazioni scientificamente corrette, proposte attraverso un linguaggio accessibile, apre la possibilità a ragazze e ragazzi di avvicinarsi e appassionarsi a tematiche giudicate in genere “difficili”.

Nasce così la collana *Let's Science!* che si propone di ampliare il panorama degli argomenti scientifici che possono essere approfonditi a scuola. I temi, di natura interdisciplinare e direttamente correlati con la salute e il benessere della persona, sono presentati in modo innovativo: il testo scientifico è infatti

accompagnato da una storia realizzata partendo dall'esperienza di classi delle scuole medie cantonali che, accompagnate dai loro docenti, hanno sviluppato delle sceneggiature originali tradotte poi in altrettanti fumetti da professionisti del settore.

Non ci resta, dunque, che invitare il giovane lettore a lasciarsi sorprendere dai campi di ricerca di sicuro fascino di *Let's Science!* che aprono a loro volta opportunità di ulteriori domande e approfondimenti. Chissà che qualcuno tra questi lettori non diventi a sua volta un giorno colei o colui che compirà importanti passi avanti nella comprensione della complessità della vita e del delicato equilibrio che permette di vivere sani e felici. Buona lettura!

SILVIA MISITI

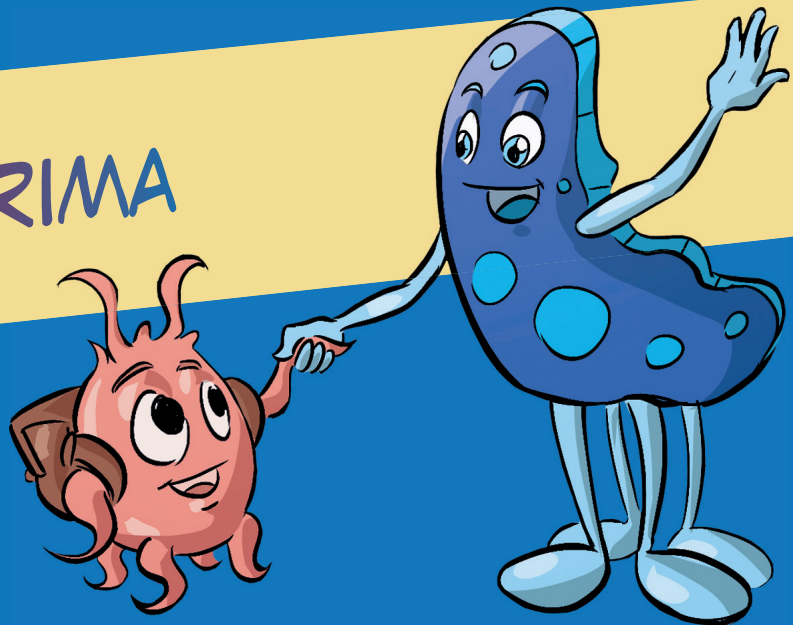
Direttore della Fondazione IBSA per la ricerca scientifica

NICOLÒ OSTERWALDER

Consulente didattico della Divisione scuola per le scienze naturali (DECS)

Il microbiota

PARTE PRIMA



Va bene ammettiamolo: sapere che più di un milione di miliardi di batteri abitano quasi ogni parte del nostro corpo può essere sconcertante. Quando l'ho scoperto la prima volta è stato uno shock: “siamo fatti per il 90% da batteri e per il 10% da noi stessi”, oggi invece sappiamo che il numero delle nostre cellule è pressoché uguale al numero di batteri che abbiamo nell'intestino. Leggevo i primi articoli oltre dieci anni fa e immaginavo legioni di batteri che passeggiavano un po' dappertutto, combinando chissà quali danni! E non potendoli vedere è molto difficile sapere chi sono, quanti sono, e soprattutto cosa fanno: per questo motivo, una rivoluzionaria tecnologia nata poco più di dieci anni fa, chiamata Next Generation Sequencing (o NGS più comodamente) ci ha aiutato a svelare molta di quella “materia oscura biologica” di questo universo batterico che c'è dentro e fuori il nostro corpo: il microbiota. Già, perché se sapere che nel nostro intestino ci sono poco più di un chilo di batteri, e sulla pelle circa due etti (sic!) non fosse abbastanza, la notizia stupefacente è che essi ci colonizzano ancora prima che noi nasciamo, sottolineando quanto ancora poco conosciamo di noi stessi e dei nostri — strano a dirsi — coinquilini. Questo “microbiota” batterico ci aiuta in molti modi, fin dalla nascita, educando il nostro sistema immunitario, regolando lo sviluppo di alcuni organi, arrivando anche a nutrirci direttamente, senza che noi ci accorgiamo di nulla.

Noi siamo quindi un *habitat* per il microbiota, e ogni nostro distretto corporeo forma diversi sotto-habitat, in cui possono formarsi differenti “microbioti”. Ma come possiamo descrivere un microbiota? Come vedremo, esistono diversi *livelli* per definire un microbiota, e questi livelli vengono chiamati *taxa* (o livelli tassonomici, o raggruppamenti... insomma, avete capito). È proprio al livello più basso, quello della *specie*, che incontriamo la maggiore *diversità* di specie (e la maggiore difficoltà di comprensione): pensate che il microbiota intestinale umano è stato paragonato, per ricchezza di specie batteriche, a quello dei fondali marini, dove risiede circa il 60% di tutti i batteri presenti sul pianeta Terra! Ci sono perciò migliaia di specie batteriche — dentro, fuori di noi, nell'ambiente in cui viviamo — non ancora descritte (la *materia oscura* biologica di cui parlavamo prima), e che aspettano solo di essere scoperte e studiate.

Eppure, potremmo spingerci ancora più indietro: pensare quindi non solo a come i batteri si evolvono “ontologicamente” (cioè all’interno del — e con il — singolo individuo), ma anche a come si sono evoluti “filogeneticamente” (cioè all’interno della — e con la — specie umana). Ad esempio, seguire l’evoluzione genomica del batterio *Helicobacter pylori* che abita nei nostri stomaci (e in quelli di metà delle persone di tutto il mondo) ci ha consentito di ricostruire, come vedremo, gli antichi percorsi delle migrazioni umane. I batteri ci accompagnano quindi da migliaia di anni, fin da prima del periodo neolitico, e se ci sono, ci sarà una buona ragione.

È come una sorta di simbiosi: loro aiutano noi, e noi aiutiamo loro. Beh, più che “simbiosi” vera e propria — termine più adatto all’origine dei mitocondri e dei cloroplasti — si dovrebbe parlare di “rapporto mutualistico”, dove l’assenza dell’uno o dell’altro determina alcune disfunzioni nell’insieme, che portano inevitabilmente a un collasso del sistema. E il ruolo più importante nel regolare i vari equilibri tra i diversi organi del corpo umano — i cosiddetti “assi” intestino-cervello, intestino-fegato, intestino-cute eccetera — lo recita proprio il microbiota intestinale, il cui disturbo (uno stato di “disbiosi” e di perdita di *diversità* di specie) si ripercuote su tutto il corpo. Ecco che diventa fondamentale mantenere questo equilibrio che si è instaurato, per non incorrere in quelle malattie da “modalità internet” — da troppo benessere, per capirci (come morbo di Crohn, la colite ulcerosa, la celiachia eccetera) che non esistevano nella “modalità Neolitico”. Si è scoperto che anche gli scimpanzé che vivono a contatto con gli esseri umani cominciano a soffrire delle nostre stesse malattie “civilizzate”!

Quali sono quindi i fattori che disturbano l’equilibrio? Dieta, antibiotici, genetica, epigenetica, sedentarietà, troppa igiene (eh sì, i batteri non amano essere disturbati per una banale doccia) agiscono di concerto a modificare la composizione del microbiota: dovremmo quindi prenderci più cura di noi stessi, è vero, ma forse dovremmo prenderci ancora più cura dei nostri piccoli amici!

Cosa è dunque il microbiota?

- ⊙ È un affascinante *nuovo mondo*: un territorio per lo più inesplorato che rappresenta la nuova frontiera non solo della ricerca in senso stretto, ma anche della comprensione di noi stessi. Conoscere gli intimi mec-

canismi, i sottili legami, i “fili invisibili della Natura” (citando l’ecologo Odum) esistenti tra il microbiota all’interno e fuori di noi, ci aiuterà a capire meglio chi siamo, e come funzioniamo.

- ⊙ È però anche un utopico *mondo nuovo*: la citazione del libro di Huxley non è casuale, e serve a farci capire che i rischi sono sempre dietro l’angolo quando cerchiamo di trasformare qualcosa (il microbiota) che è consolidato da migliaia di anni. I nuovi e diversi equilibri potrebbero quindi portare a nuove, e ancora sconosciute, malattie.

Per sfuggire quindi dai pericoli e sfruttare le opportunità che questa nuova branca della microbiologia — la Microbiologia dei Sistemi — applicata al microbiota ci offre, concludo questa introduzione con tre frasi che vorrei costituissero uno stimolo continuo a **ricercare e comprendere** ciò che è intorno a noi:

“Tutto è numero” (Pitagora)

“La fortuna favorisce la mente preparata” (Louis Pasteur)

“Non puoi aspettarti di vedere al primo sguardo. Osservare è per certi versi un’arte che bisogna apprendere” (William Herschel)

CIAO! SONO IL MICROBIOTA... DIVENTIAMO AMICI?

Prendendo spunto dall'Introduzione, avrei voluto cominciare il capitolo descrivendo come il microbiota intestinale si *evolve* durante tutta la nostra vita: dall'età pediatrica fino a quella (si spera) ultracentenaria... e su questo Benjamin Button avrebbe avuto da ridire. È però un po' difficile descrivere l'evoluzione di qualcosa che ancora non si conosce abbastanza, proprio perché molto complessa. Per definizione stessa del concetto di evoluzione, possiamo descrivere il passaggio da A a B se conosciamo almeno A (pur non conoscendo B). Parafrasando, se conoscessimo l'uovo potremmo conoscere la gallina, ma a essere onesti ci sono più ornitologi (studiosi di uccelli) che oologi (studiosi delle uova) — forse perché in molti paesi come Stati Uniti e Regno Unito è illegale collezionare uova.

Ecco che per semplificare la discussione, come nei migliori romanzi gialli — dove il colpevole si scopre solo alla *fine* — non vi racconterò l'inizio del microbiota, bensì la fine, ovvero che quella sera il colpevole del vostro mal di testa non è stato il candelabro nella sala da pranzo (o qualche panino/bibita...), bensì un complicatissimo “fenomeno di feedback positivo in un sistema a composizione multivariata interconnessa”, che detto così suona peggio del rigore sbagliato da Roberto Baggio ai Mondiali del 1994.


Analizziamo bene la frase virgolettata:

- ⊙ **fenomeno**: qualcosa che avviene (esempio: il mancato rigore...);
- ⊙ **feedback**: un feedback è la capacità di un sistema a più componenti di autoregolarsi, viene chiamato anche *retroazione negativa*, e ha per lo più una accezione *positiva* perché mantiene la stabilità (od omeòstasi) di un sistema. Se già qui non vi siete persi... bravi!!!
- ⊙ **positivo**: il feedback positivo *amplifica* il fenomeno di cui sopra (l'effetto del mancato rigore ha scatenato un putiferio...);
- ⊙ **composizione multivariata**: un sistema è per definizione composto da più parti, o *variabili*, che insieme concorrono alla sua definizione (il mancato rigore è stato causato probabilmente da diverse variabili, come ad esempio uno scarpino mal messo che premeva sull'alluce, op-

pure un ciuffo d'erba troppo umido, un moscerino che volava di fronte all'occhio sinistro del povero Baggio, chi lo sa...);


- ⊙ **interconnessa**: le varie parti (variabili) del sistema sono interconnesse strutturalmente e funzionalmente: è grazie a questi collegamenti che il sistema può autoregolarsi attraverso il feedback (qui sfociamo nella metafisica: se Baggio avesse indossato un paio di scarpini diversi probabilmente avremmo vinto i Mondiali, o se avesse mangiato più cioccolata avrebbe avuto maggiore energia per schivare il moscerino, ma magari sarebbe scivolato sul ciuffo d'erba mandando il pallone direttamente in porta, chi lo sa?).

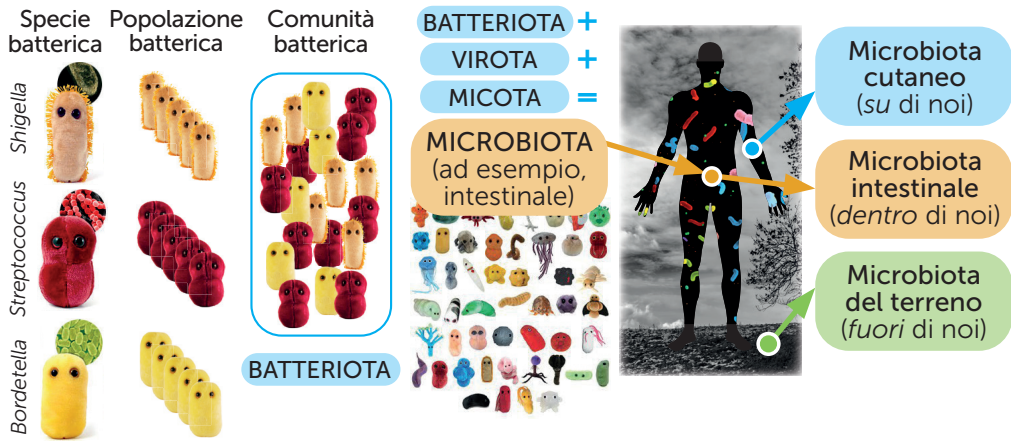
Bene, il microbiota è proprio tutto questo: un complicatissimo insieme di variabili (batteri, funghi, virus) che, comunicando fra di loro e connettendosi come in una rete (una vera e propria social network molto simile a Facebook o Twitter), eseguono diverse funzioni di regolazione. È quindi molto importante definire bene questo sistema a composizione multivariata, in termini sia di struttura che di funzione, partendo proprio dalla fine, cioè dal punto B (o dalla gallina, se preferite): il microbiota “adulto”.

Abbiamo anticipato che il microbiota è composto prevalentemente da batteri, funghi e virus, e che tutti insieme formano un sistema vivente, chiamato microbiota appunto, che agisce come una singola unità. La parte batterica del microbiota si chiama **batteriota**, ed è formata da una comunità di popolazioni batteriche: ogni popolazione consiste di un certo numero di batteri di una data specie [figura 1 ].

Esistono moltissimi microbioti: *fuori* di noi, *su* di noi, e *dentro* di noi. Dovete pensare che tutti i microrganismi che compongono un dato microbiota vivono in un dato habitat, e l'insieme di tutte le popolazioni di microrganismi più l'habitat costituiscono un ecosistema, il quale si evolve nel tempo. Quindi, come l'ambiente che ci circonda è la nostra “casa” (l'habitat appunto), così grazie alla presenza dei vari distretti corporei noi forniamo differenti habitat per i diversi microbioti.

Questo concetto di “annidamento” degli habitat, cioè di una “casa dentro la casa” (un po' come le matrioske russe), è presente dappertutto, e questo


 **Figura 1** Composizione del microbiota a vari livelli



ci rende in qualche modo responsabili a più livelli: per l'ambiente, per noi stessi, e per i nostri microbioti! Come vedremo nei prossimi paragrafi, il microbiota "sano" ha moltissime funzioni che gli permettono non solo di sopravvivere nei vari distretti corporei, ma anche di aiutarci nella vita di tutti i giorni.

Che differenza c'è tra microbiota e microbioma?

È importante però sottolineare subito una distinzione: normalmente quando si parla di microbiota si intende la parte batterica di esso, che va quindi definita come batteriota, mentre la parte virale viene chiamata virota, e così via. Un'altra distinzione fondamentale è capire la differenza tra microbiota e

microbioma: il **microbiota** rappresenta il numero totale di batteri, funghi, virus, archeobatteri, amebe presenti in un dato distretto corporeo, mentre il **microbioma** è l'insieme della loro capacità codificante, conosciuta anche come patrimonio genetico (la somma dei loro geni) [tabella 1 

Tutti i microrganismi (ad eccezione di molti virus) hanno un genoma a base di DNA, ed è proprio analizzando il DNA totale di un campione che possiamo sapere quanti e quali microrganismi ci sono: in pratica studiamo la **struttura**

 **Tabella 1** Differenze tra microbiota e microbioma

COMUNITÀ	DNA	RNA
Microrganismi (tutti)	Microbiota	Microbioma
Batteri	Batteriota	Batterioma
Virus (batteriofagi)	Virota	Viroma
Funghi	Micota	Micoma

del microbiota. Analizzare invece l'espressione genica del patrimonio genetico dei microrganismi (il microbioma), e quindi il loro RNA, ci fornisce preziose informazioni su ciò che fanno in un dato ecosistema: in pratica, studiamo la **funzione** del microbiota. È importante ricordare che lo stesso microbiota può effettuare funzioni differenti se posto in habitat diversi. Facendo una similitudine con il teatro, il microbiota sarebbe la compagnia teatrale, i microrganismi gli attori, la collezione dei genomi il copione dell'opera teatrale, l'espressione genica i ruoli recitati, e infine l'habitat il palcoscenico (o l'intero teatro se si fa metateatro!).

È quindi opportuno conoscere i principali "attori" di questa storia, e cioè i microrganismi che costituiscono il nostro microbiota. Ci concentreremo per lo più sui **batteri**, data la loro più alta capacità codificante e la loro più alta capacità metabolica, e in misura minore sui virus che infettano i batteri (si chiamano **batteriofagi**).

Batteri e virus hanno forme, dimensioni, e contenuto genomico molto diversi tra loro, e hanno nomi diversissimi (a volte anche molto buffi!). Ad esempio, il batterio *Escherichia coli* si chiama così per via del cognome del suo scopritore, Theodor Escherich, e perché è stato scoperto nel tratto intestinale del colon. O ancora, il batterio *Staphylococcus aureus* prende il nome dalla morfologia che si vede al microscopio ottico (a grappolo, dal greco *staphylē*) e dal fatto che appare di colore giallo oro su certi terreni di coltura.

Se per i batteri è possibile usare il microscopio ottico, che ingrandisce fino a 1.000 volte un campione posto su vetrino, il discorso cambia quando parliamo dei virus: date le loro minuscole dimensioni si deve utilizzare un microscopio elettronico, capace di ingrandirli fino a 200.000 volte! Esistono ovviamente delle eccezioni: batteri piccolissimi (ultramicrobatteri) grandi quanto i batteriofagi e a volte scambiati per minuscoli cristalli, ma anche virus giganti (Pandoravirus, virus che infettano amebe) grandi quanto un batterio! Batteri e batteriofagi hanno una capacità codificante (corrispondente al numero di geni) molto diversa, poiché i primi possono vivere autonomamente, mentre i secondi hanno bisogno di infettare i batteri per riprodursi [figura 2].

Si stima che il numero di batteri che ospitiamo sia più o meno uguale al numero delle nostre cellule ($\sim 10^{13}$), e che il loro numero totale di geni sia da 100 a 1.000 volte superiore al nostro. Questo accade perché in ogni distretto del nostro corpo abita una comunità di batteri che si adatta alle varie condizioni ambientali presenti in quella de-

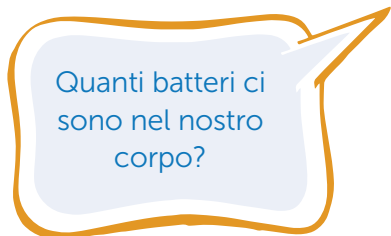
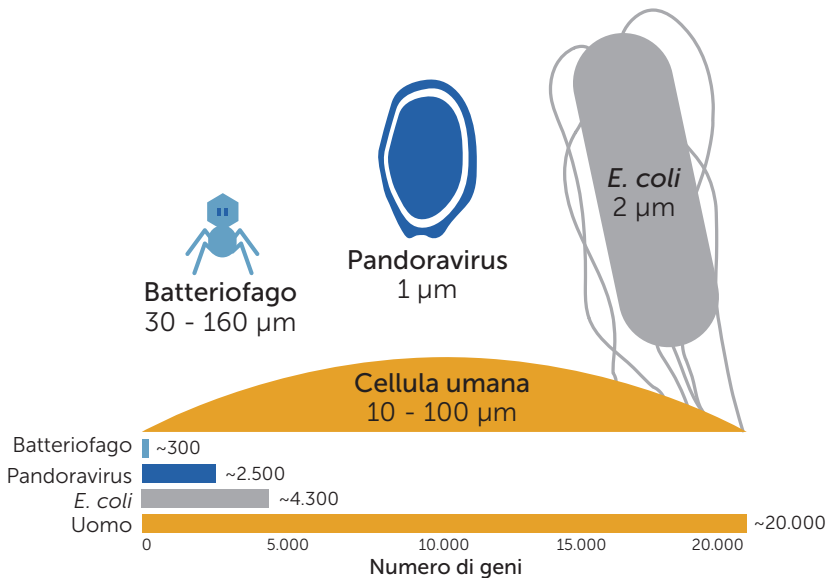





Figura 2 Dimensioni e numero di geni dei microrganismi



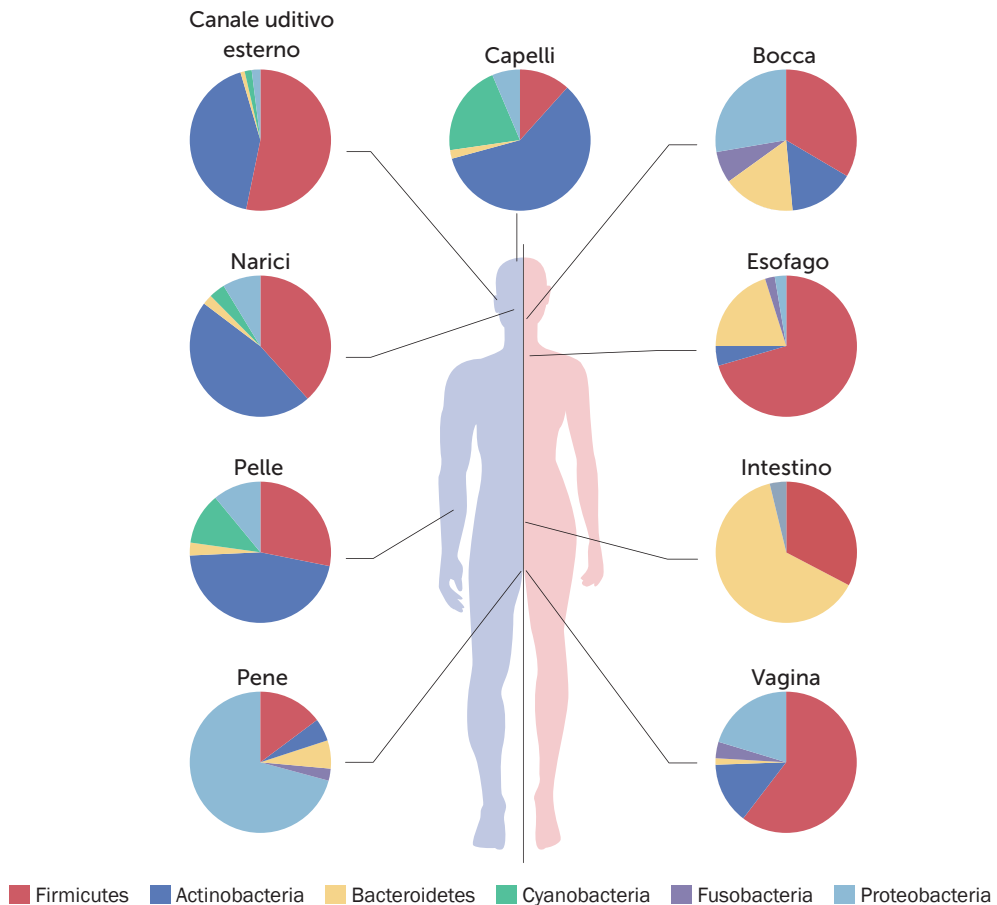
 **Tabella 2** Dimensioni e numero di geni dei microrganismi

DISTRETTI DEL CORPO	PESO TOTALE (g)	NUMEROSITÀ (n. di batteri)
Occhi	1	10^4 - 10^5
Naso	10	10^6 - 10^7
Bocca	20	10^{12}
Polmoni	20	10^6 - 10^7
Vagina	20	10^6 - 10^7
Pelle	200	10^{11}
Intestino	1.200	10^{14}

terminata nicchia ecologica: differenti livelli di pH, ossigeno, forze meccaniche, disponibilità di nutrienti, definiscono quindi numerosità e composizione dei microbioti (e anche il loro peso!) [**tabella 2** .

Per poter descrivere la composizione dei diversi microbioti gli scienziati usano una classificazione tassonomica creata dallo svedese Carlo Linneo nel 1735 e utilizzata ancora oggi. Questa classificazione ha sette livelli decrescenti: regno, phylum, classe, ordine, famiglia, genere, specie. Solitamente si descrive il microbiota in termini di phylum (per avere un'idea generale della sua composizione) e di specie (per vedere meglio quali sono gli "attori" che costituiscono la "compagnia teatrale"). Gli studiosi usano delle "torte" che descrivono il 100% dei vari phyla o il 100% delle varie specie presenti in un microbiota, quindi se una torta ha delle "fette" più o meno grandi significa che quel phylum o quella specie è più abbondante in quel microbiota (concetto di **abbondanza relativa**). Tenendo conto di tutti i distretti del corpo umano e di tutto l'ambiente che ci circonda, fino a oggi sono stati descritti qualche decina di phyla e qualche migliaio di specie, ma si stima che esistano > 100 phyla e > 100.000 specie [**figura 3** , quindi una vera e propria **materia oscura biologica** ancora tutta da scoprire!

 **Figura 3** Il microbiota nei vari distretti del corpo



Questa grande **biodiversità** di phyla e specie è importante per avere un buon equilibrio all'interno del microbiota e per far sì che esso risponda in maniera efficiente agli stimoli esterni conservando le proprie funzioni. Dato che l'intestino è il distretto più colonizzato dai batteri, e dato che, come vedremo, è molto importante per tutto l'organismo umano, i ricercatori utilizzano degli **indici di eubiosi** per testarne la funzionalità ottimale. Questi indici misurano:

- ⊙ il rapporto dell'**abbondanza relativa** di una specie (o phylum) benefica con quella di una specie (o phylum) potenzialmente dannosa;

- ⊙ la **ricchezza**, tenendo conto del numero totale di specie presenti;
- ⊙ la **biodiversità**, tenendo conto delle abbondanze relative di tutte le specie presenti.




BENE, ORA CHE SIAMO DIVENTATI AMICI... COSA POSSO FARE PER TE?

Il microbiota intestinale può essere considerato, come proposto nel 1973 dal ricercatore Scheline, un vero e proprio organo, paragonabile al fegato. Ma il microbiota è molto più di un fegato, poiché, data la sua costituzione di miliardi di diverse specie di microrganismi, può autoreplicarsi e autoripararsi attraverso molteplici funzioni che avvengono contemporaneamente, risultando quindi più efficiente nel rispondere agli stimoli esterni. Un po' come Terminator, per intenderci. In termini tecnici, si parla di **resistenza**, quando il microbiota riesce a conservare la propria funzionalità dopo un insulto esterno (ad esempio, antibiotici o infezioni intestinali) e di **resilienza**, quando il microbiota non riesce subito a sopportare l'insulto (eh sì, anche il microbiota può offendersi ogni tanto...) e impiega del tempo per tornare allo stato iniziale. Come vedremo, è proprio in seguito a questo tipo di insulti che il microbiota può arrivare a uno stato permanente di **disbiosi**, dove la biodiversità di specie cala drasticamente compromettendo non solo le funzioni del microbiota, ma anche la nostra salute e quella del nostro ambiente.

I microrganismi del microbiota si parlano usando molecole chimiche o interagendo direttamente tra di loro, e fanno la stessa cosa con le cellule del nostro corpo: è una **interrelazione microbiota-ospite** molto stretta di cui ancora si conoscono pochi dettagli. Le funzioni del microbiota intestinale derivano quindi da questa grandissima capacità di comunicazione, che gli consente ad esempio di:

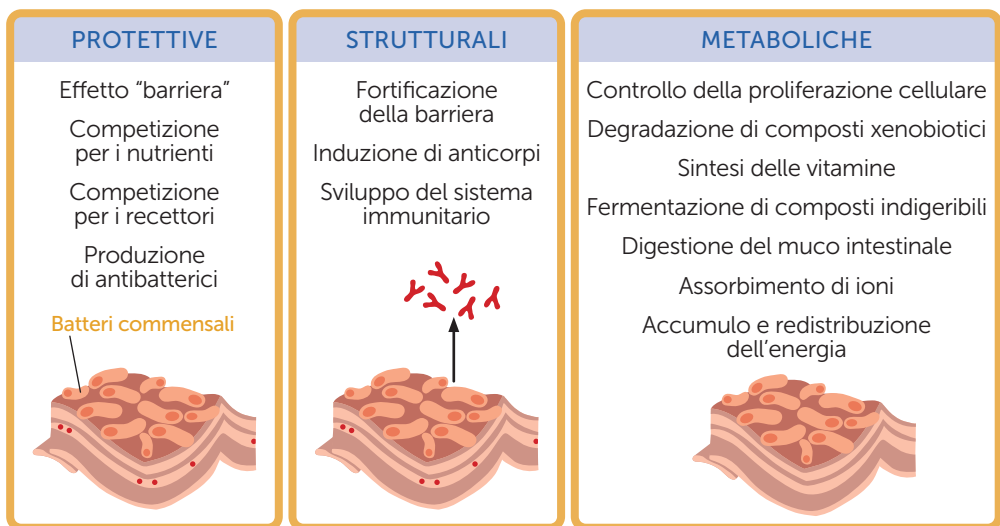
- ⊙ consumare, preservare e redistribuire l'energia derivata dal cibo;
- ⊙ trasformare chimicamente le sostanze pericolose (chiamate **xenobiotici**);
- ⊙ degradare o attivare alcuni farmaci;

- ⊙ produrre vitamine e cibo per le nostre cellule;
- ⊙ agire come una vera e propria “barriera” nei confronti di microrganismi patogeni esterni;
- ⊙ aiutare a ricostruire le cellule intestinali;
- ⊙ far sviluppare il sistema immunitario.

Possiamo raggruppare le **funzioni del microbiota** in tre classi: **protettive**, **strutturali** e **metaboliche** [figura 4 ]. Proprio le funzioni metaboliche sono quelle che più hanno interessato i ricercatori, poiché sono quelle che regolano profondamente l'**equilibrio** intestinale (e di tutto il corpo!) attraverso la produzione di molecole chiamate **metaboliti**. Pensate che la parte indigeribile del cibo che mangiamo viene digerito dai nostri batteri intestinali che ci forniscono moltissimi metaboliti benefici (acidi grassi a catena corta, anche chiamati SCFA, dall'inglese Short Chain Fatty Acids), ma anche vitamine (K, biotina e folato).

L'uomo ha una limitata capacità enzimatica (gli **enzimi** sono proteine che fanno avvenire le reazioni chimiche di digestione) che non gli consente di as-


 **Figura 4** Le funzioni del microbiota intestinale




similare direttamente prodotti vegetali come amido, cellulosa e pectine. Deve quindi farsi aiutare necessariamente dal proprio microbiota intestinale. Ecco che cominciamo a vedere un aspetto fondamentale dell'interrelazione microbiota-ospite: senza il metabolismo dei nostri amici batteri noi non potremmo neanche nutrirci!

È anche vero che a volte questa grande capacità metabolica può essere controproducente: ad esempio, il 38% dei farmaci disponibili in commercio viene degradato dal microbiota intestinale, e questo può portare non solo alla loro inattivazione (con conseguente perdita della loro efficacia), ma anche alla produzione di composti tossici e potenzialmente cancerogeni. Anche se il microbiota può degradare i composti xenobiotici, i prodotti derivanti dal suo metabolismo non vengono considerati tali, quindi bisogna fare molta attenzione a ciò che mangiamo! Esempi di specie batteriche con un metabolismo molto attivo sono *Escherichia coli* (ancora lui!), *Bacteroides vulgatus*, ed *Eggerthella lenta* (a dispetto del nome!).

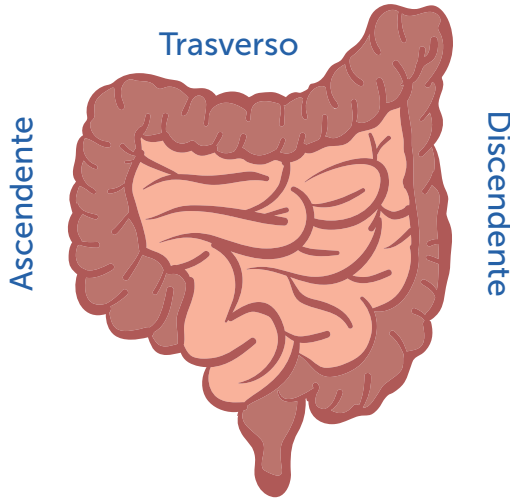
A questo punto però, una domanda vi sarà venuta in mente: ma la composizione del microbiota non potrebbe essere diversa all'interno delle diverse parti dell'intestino? Potrebbero esistere dei sottodistretti?

La risposta è sì, e i loro microbioti fanno anche cose diverse. Come vedremo, i ricercatori hanno dimostrato che il microbiota intestinale può essere suddiviso in tre grandi gruppi, chiamati **enterotipi**, dove prevale una certa specie batterica con un'alta abbondanza relativa rispetto alle altre. L'intestino crasso (anche chiamato colon) è diviso in tre parti: ascendente (chiamato anche colon "prossimale"), trasverso, e discendente (anche detto colon "distale"). Ecco, anche all'interno del colon possiamo avere una diversa composizione del microbiota assimilabile agli enterotipi [figura 5 

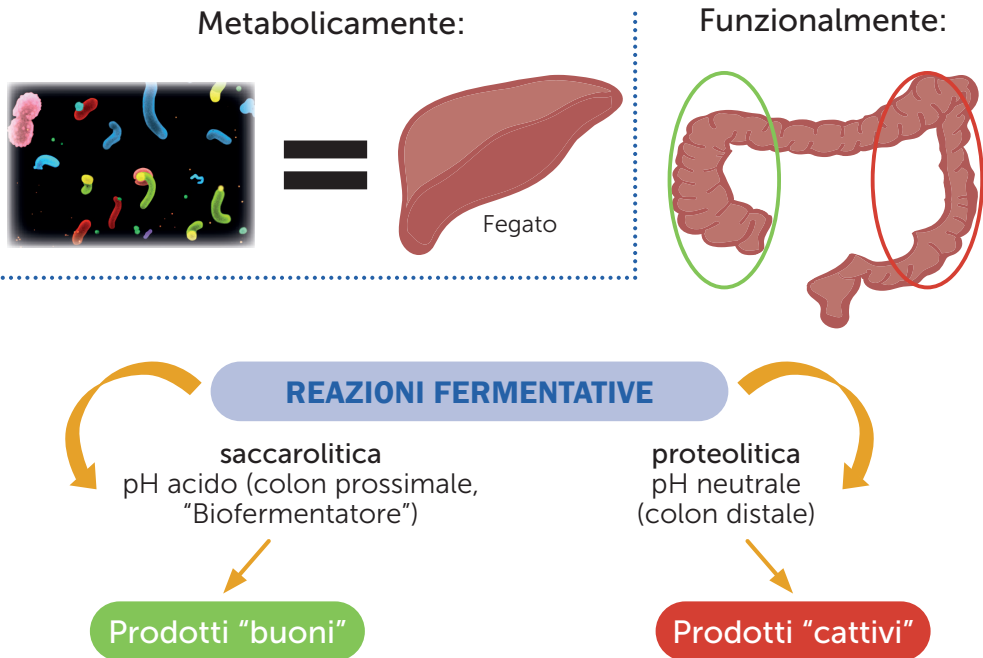
Abbiamo anticipato che il microbiota ha una capacità metabolica paragonabile al fegato e, come il fegato, può produrre composti benefici o composti dannosi attraverso dei processi di **fermentazione**.

Il **colon ascendente** viene chiamato **biofermentatore** perché è proprio lì che risiede la maggiore attività metabolica del microbiota intestinale (oltre ad avere la più alta concentrazione batterica del corpo umano) [figura 3 

 **Figura 5** Le parti del colon




 **Figura 6** Divisione strutturale e funzionale del microbiota intestinale del colon




che vengono prodotti i metaboliti buoni (SCFA, acido lattico, acido linoleico ecc.).

Il **colon discendente**, invece, non ha un nome come il suo corrispettivo ascendente. L'“innominato” produce molecole tossiche o potenzialmente cancerogene che hanno brutti nomi, quali ammine, nitrati, fecapenteni.

I due sottodistretti sono diversi soprattutto per il pH e la conseguente acidità derivata dalle reazioni di fermentazione: è proprio il basso pH (più acido) che permette al colon prossimale di essere un biofermentatore e selezionare le specie più buone [figura 6 

MA... SIAMO NATI INSIEME!

Non tutti i distretti del corpo umano sono abitati da microrganismi. Il sangue, ad esempio, non dovrebbe avere batteri (anche se a volte ci possono essere delle infezioni) perché il corpo sequestra il ferro, che è fondamentale per la crescita batterica.



I microrganismi si trovano in tutti i distretti del corpo umano?

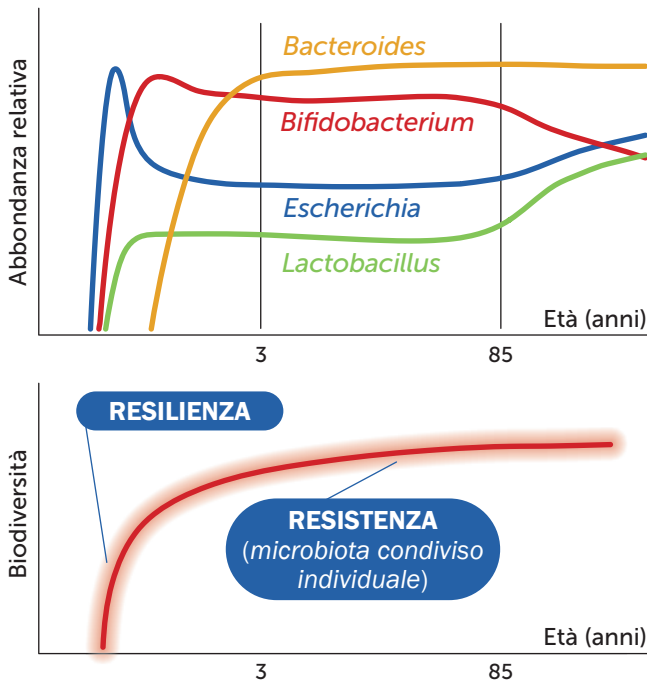
Un discorso simile vale per il bambino non ancora nato: è completamente sterile, o almeno così si credeva fino al 2014, quando si è scoperto che la placenta ha un proprio microbiota composto da batteri commensali (quindi buoni). Ancora più sorprendente, la composizione in specie del microbiota placentare è simile al 70% a quella della bocca, con alte abbondanze relative dei generi *Escherichia*, *Prevotella* e *Neisseria*. Poi c'è una scelta (indipendente da noi purtroppo...): nascere per parto naturale o cesareo. Poi ancora un altro bivio (e anche qui non ci possiamo ribellare): essere allattati al seno o artificialmente.

Diciamo che fino ai 3 anni di età possiamo fare ben poco (sigh...). Ma è proprio durante tutti questi bivi (i famosi mille giorni che avrete sentito nella pubblicità in tv) che si costruiscono le fondamenta del nostro futuro microbiota intestinale.


Proprio come gli attori di una compagnia teatrale che, arrivando sul palcoscenico, la prima volta lo studiano per conoscere il “territorio” dove andranno a recitare, così i batteri quando arrivano nel nostro intestino “studiano” il nuovo ambiente andando di qua e di là prima di scegliere la propria nicchia. È come se le abbondanze relative delle specie batteriche durante i primi 3 anni di vita “oscillassero”, cercando una stabilità all’interno del microbiota; questa resilienza permette al “piccolo microbiota” di adattarsi alle condizioni esterne, come appunto il tipo di allattamento o l’eventuale presenza di antibiotici nel latte.


Gradualmente le oscillazioni diminuiscono e le basi per il futuro microbiota sono definite per circa il 40% a circa 3 anni di età, ma ancora un 60% della sua intera struttura in specie verrà plasmata da fattori esterni (dieta, attività sportiva, antibiotici ecc.). Quindi, possiamo dire che il microbiota intestinale diventa adulto quando noi siamo ancora bambini, e che la sua composizione rimarrà invariata per il 40% durante tutta la nostra vita (almeno fino agli 85 anni) [figura 7]!

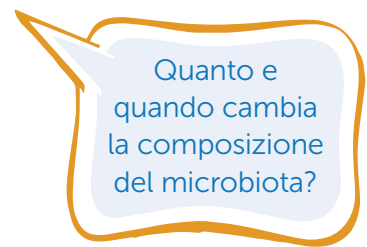
 **Figura 7** Evoluzione del microbiota dalla nascita all’età adulta




Da quando nasciamo, le specie batteriche dominanti (gli attori principali) si succedono una dopo l'altra nell'intestino e varieranno in base al contenuto di ossigeno: le prime a colonizzare sono specie **aerobie** (che amano l'ossigeno) come *Escherichia coli*, poi, dopo circa una settimana dalla nascita, arrivano dei generi strettamente anaerobi (che non amano l'ossigeno), come *Bifidobacterium*. Proprio i livelli di questo genere benefico risultano essere più alti nel microbiota intestinale dei bambini allattati al seno; i bambini nati per parto cesareo hanno un rischio maggiore di ammalarsi di infezioni.

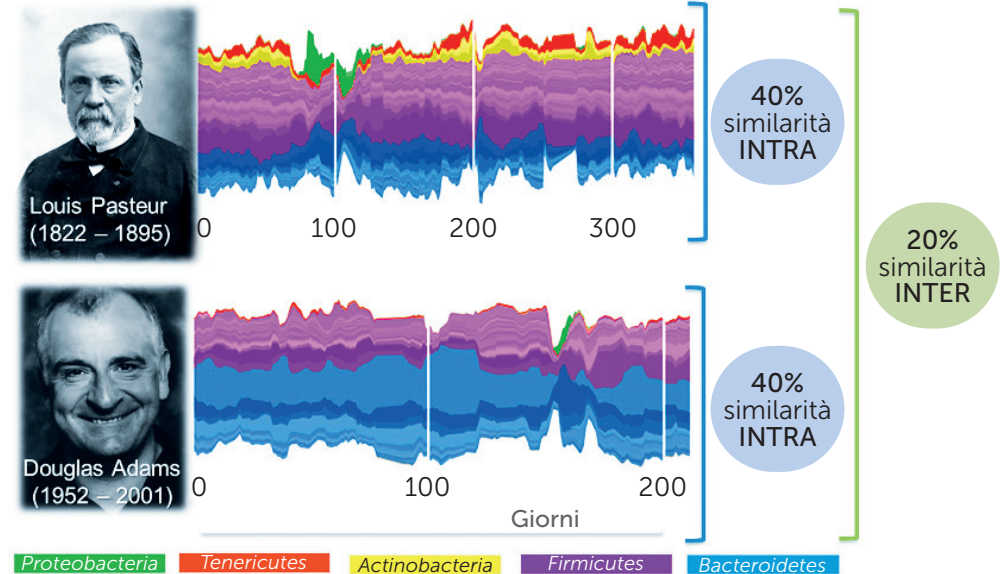
A circa 6 mesi di età i piccoli microbioti dei bambini allattati naturalmente o artificialmente si assomigliano, ma rimangono comunque delle differenze che determineranno il rischio di allergie o infezioni nella vita adulta. La resilienza che si osserva nel microbiota dei bambini contrasta con la stabilità di quello degli adulti, nei quali la biodiversità rimane stabile fino a circa 85 anni di età, quando cambia nuovamente [**figura 6** ].

Ognuno di noi ha quindi un microbiota stabile nel tempo per il 40% (**similarità intra-individuale**, o *core gut microbiota* individuale), ma se prendessimo i bambini di una classe e analizzassimo il loro microbiota intestinale troveremmo che essi sono simili solo per il 20% (**similarità inter-individuale**, o *core gut microbiota* collettivo). Quindi, anche se gli adulti hanno alcune specie batteriche in comune, ogni individuo possiede una firma batterica unica, che lo contraddistingue dalle altre persone, un po' come un codice a barre batterico! [**figura 8** ].



Molte delle specie (circa il 75-80%) che abitano nel nostro intestino sono **incoltivabili**, vale a dire che non si riescono a coltivare con le normali procedure di laboratorio, anche se negli ultimi anni nuove tecnologie stanno aiutando i ricercatori a coltivare l'impossibile. Fino a pochi anni fa l'unico modo di studiare una o più specie batteriche era quello di coltivarle direttamente su speciali terreni, per poi osservarne le caratteristiche morfologiche o biochimiche. Ma, come abbiamo detto, il microbiota è un "sistema a composizione multivariata interconnessa"; significa che è molto più complesso di quanto si possa immaginare. Ad esempio, una specie batterica può crescere solo se un'altra specie produce un

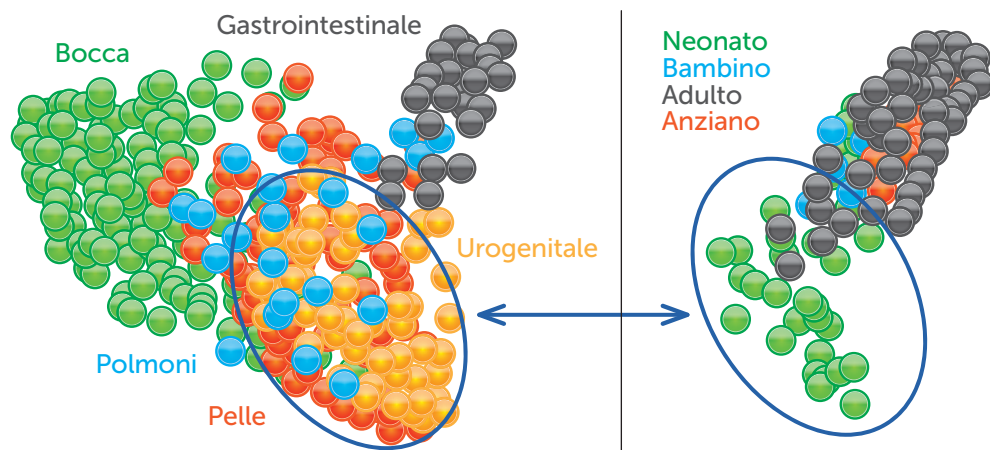
 **Figura 8** Similarità intra- e inter-individuale del microbiota



determinato composto, come l'acido gamma ammino butirrico (GABA), e così via, creando quelle reti interconnesse di cui parlavamo.

Circa venti anni fa è stata inventata una tecnica per sequenziare sia il DNA che l'RNA del microbiota, in modo da poter studiare struttura e funzione di quella parte del microbiota che chiamiamo "materia oscura biologica". Questa tecnica si chiama NGS (Next Generation Sequencing), ed è ormai arrivata alla quarta generazione! La tecnica è molto costosa e complessa (per analizzare un centinaio di campioni ci vogliono molti soldi e circa tre settimane!), e riesce a trovare batteri (anche incoltivabili) con un'abbondanza relativa prossima allo 0,001%! È un po' come se avessimo a disposizione una sorta di microscopio virtuale che ci consente di ricostruire i genomi interi dei batteri incoltivabili; pur non potendoli coltivare, possiamo creare un loro modello al computer per studiarne le proprietà metaboliche e biochimiche. Continuando con il paragone col teatro, è come se potessimo vedere il suggeritore nella buca, i tecnici del suono e delle luci, il regista, i costumisti, i truccatori, insomma, tutte quelle persone che stanno dietro le quinte e non si vedono, ma che permettono allo spettacolo di crescere e andare avanti senza intoppi!

Figura 9 La composizione del microbiota a seconda del distretto corporeo e dell'età



L'NGS ci ha permesso anche di vedere e confrontare, per la prima volta, la composizione del microbiota nei vari distretti del corpo umano. Abbiamo già visto come le abbondanze relative dei microrganismi siano delle “fette di torta” [figura 3], ma i ricercatori hanno anche disegnato delle figure in cui ogni puntino rappresenta un microbiota. Hanno poi visto formarsi dei raggruppamenti di puntini, e hanno così osservato che il microbiota urogenitale e quello cutaneo sono molto simili tra loro, mentre quello della bocca e quello gastrointestinale tendono a separarsi dal gruppo.


Grazie a questa tecnica è stato possibile vedere come il microbiota del neonato sia simile a quello urogenitale della madre, e mano a mano che il bambino cresce, il microbiota intestinale cresce con lui fino ad assomigliare a quello di un adulto [figura 9].

“HO VISTO COSE CHE VOI UMANI NON POTRESTE IMMAGINARE...”

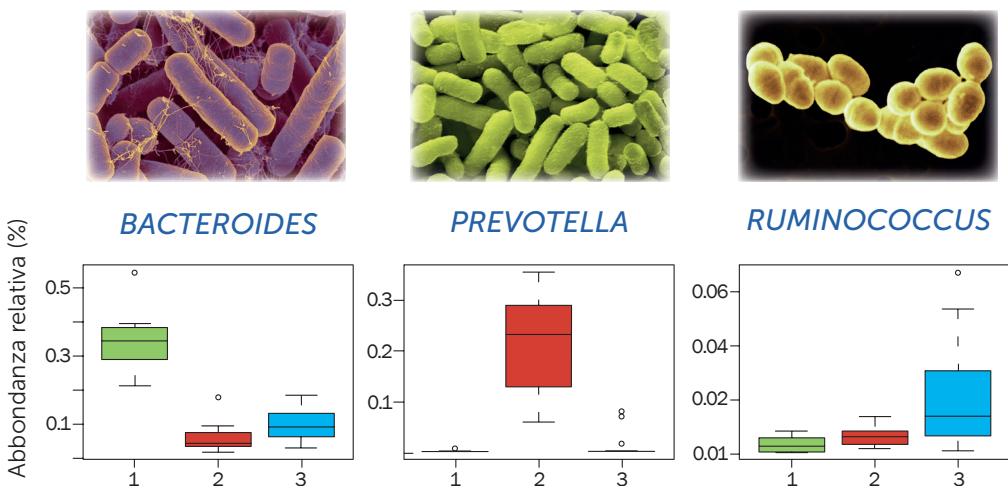
Ok, magari cominciare un capitoletto con una frase così importante non rende l'idea (e sicuramente potrà far arricciare il naso a qualche cinefilo), ma serve

allo scopo (se ancora non l'aveste capito) di sottolineare quanto il microbiota sia un superumano (o un ultracorpo, per rimanere nella fantascienza cinematografica).

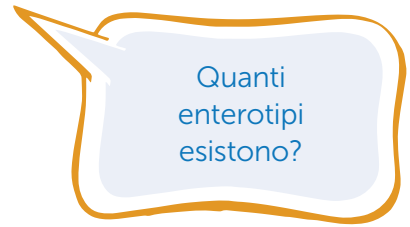
Dico questo perché noi viviamo in un mondo dominato dai batteri — tralasciamo i virus — e, come abbiamo visto, li scambiamo continuamente tra di noi e con l'ambiente. È stato scoperto che la tastiera del computer e lo schermo dello smartphone hanno una concentrazione batterica superiore di 10.000 volte quella presente sul wc e le specie batteriche sono più simili (logicamente) a quelle della pelle. Ancora, è stato visto come ognuno di noi, che ormai sappiamo avere un microbiota stile “codice a barre”, va a spasso con una nuvoletta di batteri alta circa 1,5 metri proprio sopra la testa. O ancora, che con ogni bacio scambiamo circa 14 milioni di batteri...

Va bene, ci stiamo addentrando in meandri ancora più oscuri della materia biologica, dove non ci salverebbe neanche Gandalf! Se tutto questo poteva quasi essere ovvio (vi sfido però a vedere la nuvoletta di batteri sopra la testa), è invece meno intuibile che esistano tre diverse configurazioni del microbiota intestinale, chiamate **enterotipi**, definiti in base alla maggiore abbondanza relativa di uno di questi tre generi batterici: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* [figura 10 ].

 **Figura 10** Gli enterotipi intestinali




Diversi studi hanno dimostrato che ogni essere umano sulla Terra può essere classificato come enterotipo 1 (*Bacteroides*), enterotipo 2 (*Prevotella*), o enterotipo 3 (*Ruminococcus*). Nel 2011 i ricercatori hanno esaminato centinaia di campioni fecali provenienti da centinaia di persone sparse




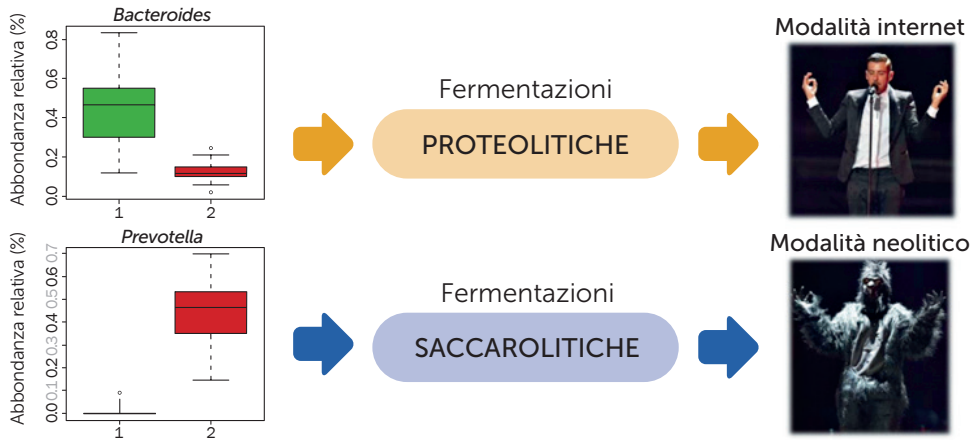
per il mondo, dimostrando che la classificazione secondo gli enterotipi non dipende da nazionalità, sesso, età o peso corporeo: è come se gli enterotipi fossero una “proprietà strutturale” di noi esseri umani, una sorta di “grande codice a barre” che racchiude i singoli codici a barre rappresentati da ognuno di noi.


Sempre nel 2011 è emerso però che la dieta fa accorpate l’enterotipo 3 all’1, lasciando il 2 da solo, e che l’enterotipo *Bacteroides/Ruminococcus* è associato a un metabolismo di grassi/proteine, mentre *Prevotella* è associato a quello degli zuccheri.


Sembra, quindi, che la dieta possa modificare profondamente la struttura del nostro microbiota intestinale! I vegetariani/vegani sono associati, infatti, a un enterotipo *Prevotella*, legato a un’alimentazione a base di cereali come quella presente nel periodo neolitico (circa 12.000 anni a.C.), mentre il consumo di carne è associato a un enterotipo *Bacteroides/Ruminococcus*, collegato a uno stile di vita occidentale. Possiamo così distinguere una **modalità neolitico** e una **modalità internet** [figura 11 

Abbiamo detto che gli enterotipi non dipendono da nazionalità, sesso, età o peso corporeo, ma soltanto dalla dieta. È però vero che l’intera *composizione in specie* del microbiota intestinale varia non solo in base al distretto corporeo

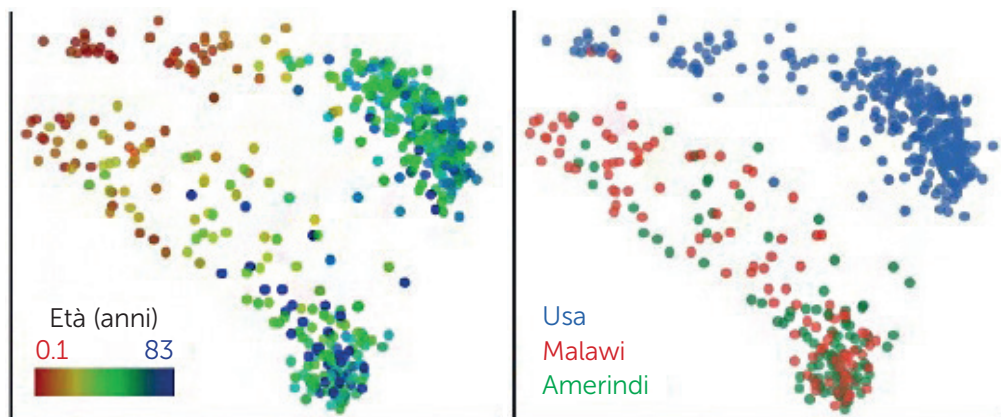
 **Figura 11** Modalità neolitico e modalità internet



e all'età [figura 9 , ma, pur mantenendo l'enterotipo costante, anche in base alla nazionalità e questo fa differenziare ("staccare") ancora di più i puntini del grafico.

I ricercatori stanno ancora discutendo molto su quali siano i fattori che portano a differenziare così tanto, ad esempio, il microbiota intestinale di un americano medio da quello di un amerindio o di un abitante del Malawi [figura 12 ,].

 **Figura 12** Il microbiota intestinale per età e regione geografica



È evidente che l'età non può essere un fattore dominante, poiché tutte e tre le popolazioni (americani, amerindi, malawiani) presentano lo stesso passaggio (in termini tecnici si dice "gradiente") dal rosso (0,1 anni) al blu (83 anni), pur rimanendo ancora separati secondo la nazionalità. È possibile che la similarità che si osserva tra malawiani e amerindi sia dovuta a una dieta simile basata su una modalità neolitica, mentre il comportamento alimentare degli americani in modalità internet potrebbe essere all'origine del loro grande distacco dalle altre due popolazioni.

Un risultato simile è stato osservato nel 2008 per quanto riguarda il binomio USA-Messico, dove i due profili medi delle specie batteriche fecali risultavano completamente differenti, pur essendo questi due paesi separati geograficamente da una distanza minore di quella tra gli USA e il Malawi.

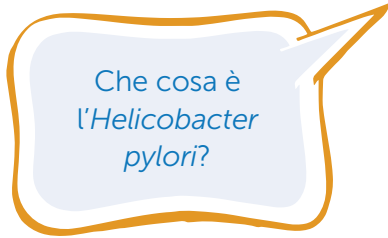
Una conferma dell'importanza della dieta nel plasmare la composizione del microbiota intestinale è arrivata nel 2010 da uno studio effettuato su campioni fecali di bambini provenienti dal Burkina Faso e dall'Italia: questo studio ha dimostrato che i bambini africani hanno una preponderanza dell'enterotipo 2 (53% di abbondanza relativa di *Prevotella*), mentre i bambini italiani hanno prevalentemente l'enterotipo 1 (23% di abbondanza relativa di *Bacteroides*). Le differenti popolazioni umane possono avere, quindi, diverse composizioni del microbiota intestinale, per lo più decise in base al loro regime alimentare, e questa differenza comincia fin dalla nascita.

Potrebbe sembrare curioso (non come il caso di Benjamin Button...), ma parlando proprio di dieta non avete pensato che, oltre all'intestino, anche lo stomaco possa avere dei batteri? Abbiamo visto come alcuni distretti corporei quali il sangue e la placenta, una volta ritenuti completamente sterili, siano invece abitati da batteri commensali, e anche lo stomaco non fa eccezione (e i polmoni? A voi l'ardua sentenza...).


La scioccante scoperta che lo stomaco ha un proprio microbiota composto da 180 specie batteriche ha portato a due importanti concetti:

- ⊙ nello stomaco, nonostante ci sia un'acidità paragonabile a quella del pianeta Venere, non si sta poi così male;
- ⊙ *Helicobacter pylori* non soffrirà più la solitudine.

Ma chi è *Helicobacter pylori*? Ok, mentre mangiate il panino (niente fast-food eh, per carità), o i pop-corn che avete preparato per questo capitolo “cinematografico”, vi racconterò la sua storia.



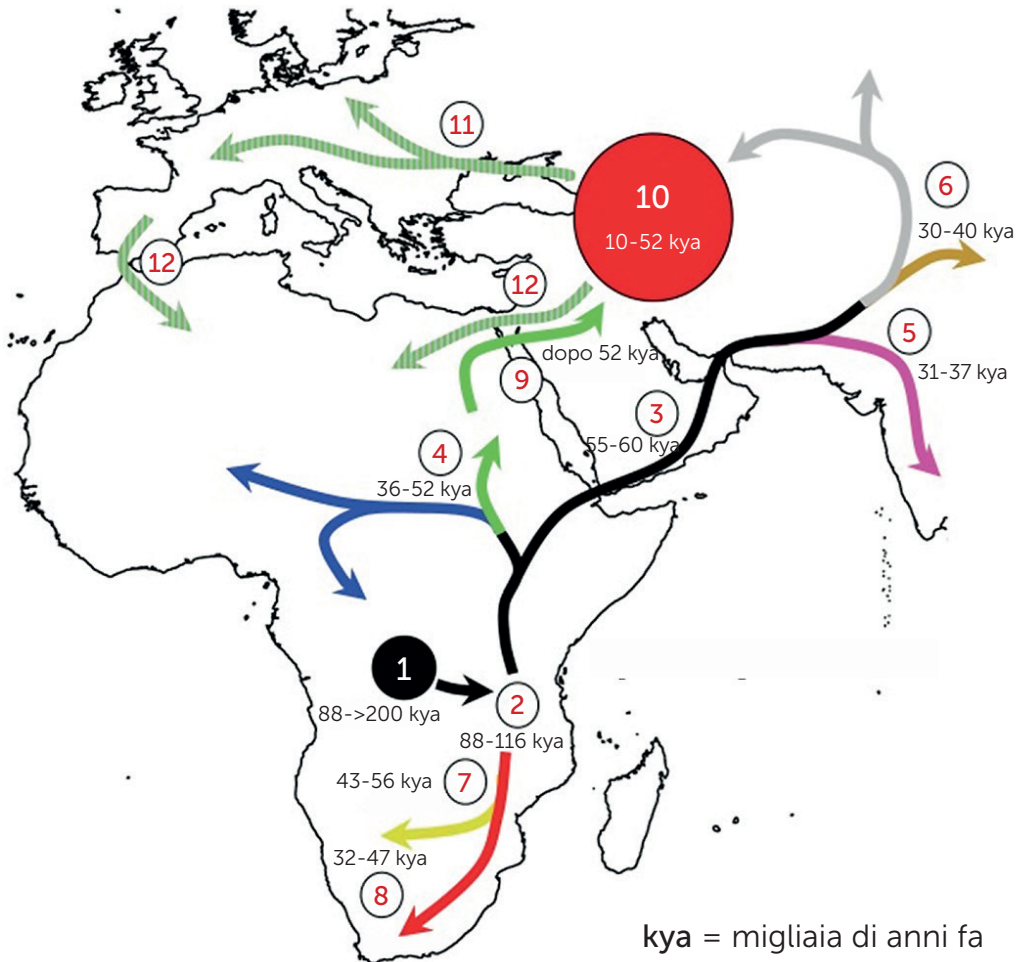
H. pylori è un piccolo batterio presente nello stomaco del 50% della popolazione umana mondiale; la sua abbondanza relativa può arrivare fino al 97%! Viene trasmesso direttamente dalla madre al bambino appena nato e riesce a sopravvivere all'acidità dello stomaco grazie ad alcuni meccanismi di resi-

stenza che ha sviluppato nel corso di migliaia di anni: già, perché gli studiosi hanno scoperto che *H. pylori* convive con l'essere umano da almeno 200.000 anni! Ma la cosa ancora più sorprendente è che, grazie al sequenziamento di due suoi geni (*cagA* e *vacA*), è stato possibile ricostruire le migrazioni umane avvenute nel corso di migliaia di anni [figura 13 .

H. pylori, nato in Africa insieme all'uomo (punto 1), si è spostato insieme a lui uscendo due volte dal continente africano (punti 3 e 9) e modificando il proprio genoma secondo le nuove condizioni geografico-alimentari che si è trovato ad affrontare (punto 10), per arrivare poi in Europa (punto 11). Questa **evoluzione filogenetica** di una singola specie batterica (*H. pylori*, appunto), che ci accompagna da così tanto tempo, somiglia per certi aspetti all'**evoluzione ontogenetica** di un'altra specie batterica (*Escherichia coli*...di nuovo lui!) che è, come abbiamo visto, uno dei primi colonizzatori intestinali del bambino appena nato.

È il concetto di “annidamento degli habitat” di cui abbiamo parlato nel primo capitolo e che qui trova la sua massima espressione quando si confronta lo sviluppo di una singola persona (ontogenesi) con lo sviluppo della specie a cui quella persona appartiene (filogenesi). Sono sempre stato affascinato dal concetto del tempo che può modificare a più livelli un sistema così complesso come l'essere umano, soprattutto perché siamo fatti per il 90% da batteri! Quindi come le singole specie (*H. pylori* ed *E. coli*), così anche i vari microbioti si evolvono nel tempo fino a trovare un **equilibrio** con il proprio habitat: equilibrio che l'uomo, nonostante tutti i suoi sforzi, ancora non riesce a trovare nei confronti della Terra.

 **Figura 13** L'evoluzione di *H. pylori* segue le migrazioni umane da migliaia di anni



AUTO... HO UN PROBLEMA DI DISBIOSI!

Abbiamo finito il precedente capitolo con il concetto di equilibrio (lo avevamo già incontrato... ricordate Roberto Baggio?), che ogni sistema (nel nostro caso, il microbiota) riesce a stabilire con il proprio habitat.

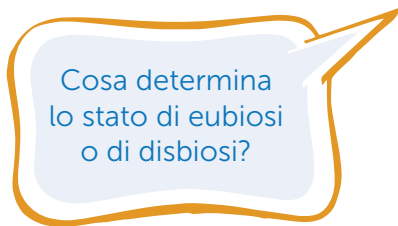
In termini macroecologici si parla di co-evoluzione, co-adattamento e co-dipendenza; nel caso del microbiota, il termine corretto è **mutualismo**: entrambe le parti in gioco (uomo e microbiota) traggono un beneficio dalla relazione.

Circa cinquant'anni fa l'ecologo Theodor Rosebury ha coniato il termine **amfibiosi**, suggerendo come il rapporto mutualistico possa essere benefico o deleterio a seconda del contesto. Per esempio, un microbiota di enterotipo 2 (*Prevotella*), con una forte capacità di recuperare l'energia del cibo (fermentazioni saccarolitiche), può essere vantaggioso per un individuo dalle risorse di cibo limitate (come in Africa), mentre può essere dannoso per un individuo che dispone di uno stile di vita a modalità internet.

L'equilibrio di cui stiamo parlando ormai dall'inizio (cioè dalla *fine*... ricordate?) della nostra avventura viene chiamato **equilibrio di Nash**, ed è stato proposto dal premio Nobel per l'Economia 1994 John Nash... sì, proprio quello del film *A beautiful mind* (e co-inventore del gioco da tavolo Hex).

L'equilibrio di Nash definisce un sistema in cui nessuno dei componenti trae vantaggio nel cambiare la propria strategia di sopravvivenza: l'equilibrio all'interno della comunità dipende dalla loro cooperazione e dal successo individuale. Le scelte "strategiche" di una specie dipendono perciò dal contesto dato dalle altre specie, e quindi l'equilibrio di Nash permette la co-evoluzione di specie in competizione per risorse come cibo e spazio per crescere.

Questo stato di equilibrio, in cui le specie benefiche sono più abbondanti di quelle patogene, viene chiamato **eubiosi** [figura 14]. I microbioti, soprattutto quello intestinale, sono sottoposti a due forze evolutive contrapposte:



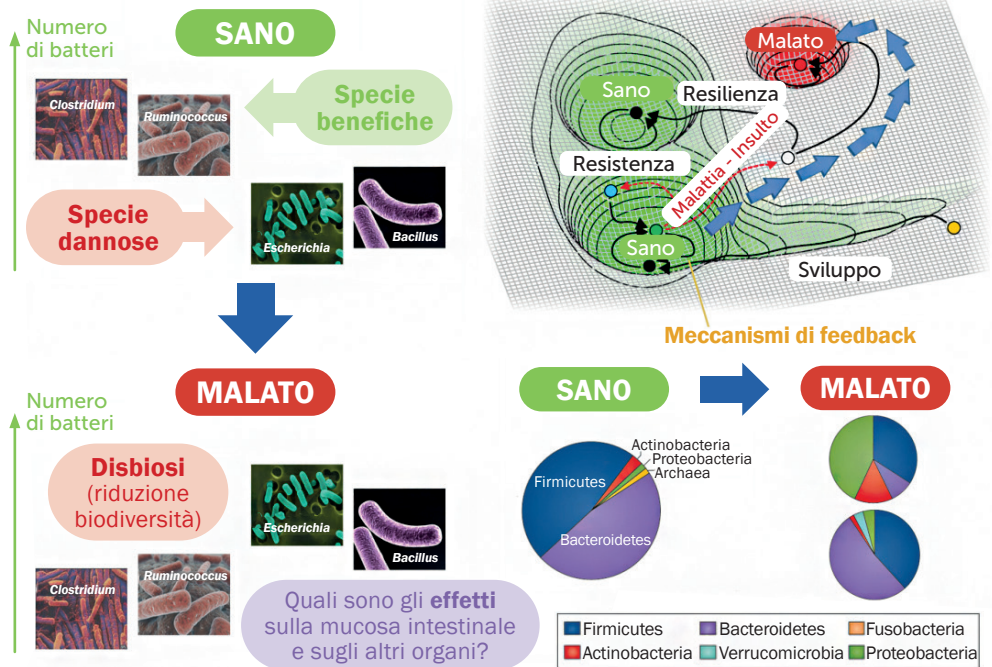
⊙ la *bottom-up*, in cui il microbiota tende a diversificare il maggior numero di specie possibile;

⊙ la *top-down*, esercitata dall'uomo-habitat che invece vuole conservare una ridondanza funzionale.

Quest'ultima è predominante, e in questo modo l'uomo si assicura che le funzioni del microbiota (protettive, funzionali, metaboliche, vedi la **figura 4**) vengano mantenute anche in seguito a stimoli esterni.

Alcuni esempi di insulti abbastanza forti (ricordiamoci che i microbioti possono essere molto suscettibili...) sono le malattie intestinali, come il morbo di Crohn e la celiachia, oppure l'assunzione di antibiotici: questi episodi possono rappre-

Figura 14 Eubiosi e disbiosi: due facce della stessa medaglia, il microbiota




sentire un evento scatenante che scompagina l'eubiosi. E quando non c'è più un equilibrio di Nash accadono cose strane. Nel caso del microbiota può avvenire (ma dipende da quanto il sistema è stabile o resiliente) una caduta della biodiversità accompagnata da uno squilibrio nelle abbondanze relative delle specie cattive a discapito di quelle buone: il sistema è al collasso, è arrivata la **disbiosi**.

Il microbiota intestinale è quindi un ottimo detective: riesce a "sentire" che qualcosa nell'habitat non va e agisce di conseguenza, cercando di modificarsi per rispettare le due forze evolutive bottom-up e top-down.

Ma il microbiota si modifica prima o dopo l'insulto? Quanto è sensibile il microbiota? I ricercatori stanno cercando di stabilire (tranne in pochi casi come le gastroenteriti) se sia nato prima l'uovo o la gallina... ehm... cioè... se la perdita di biodiversità e la modificazione del microbiota seguono la malattia/insulto, oppure se piccole modificazioni nella struttura del microbiota predispongono alla malattia/insulto.

È un discorso abbastanza complicato, ed è per questo che nel 2007 è stato avviato un progetto mondiale (il Progetto Microbioma Umano, in inglese Human Microbiome Project, HMP), volto a descrivere i vari microbioti del corpo umano sia in eubiosi che in disbiosi.

I risultati sono stati stupefacenti. Il microbiota intestinale sano ha una composizione dominata da due phyla: Firmicutes e Bacteroidetes, seguono poi Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia e Archea. Come abbiamo visto, questi due grandi phyla presentano delle abbondanze relative diverse nei vari distretti del corpo, ma nell'intestino hanno più o meno la stessa abbondanza relativa (intorno al 45%) e risultano costanti in quasi tutte le persone sane.


Questo avviene perché i meccanismi di feedback positivo (ricordate Roberto Baggio?) permettono al microbiota intestinale di rimanere in una sorta di “buca verde” grazie a fenomeni di resistenza, o a spostarsi in una nuova buca verde dopo un debole stimolo (malattia/insulto) grazie a fenomeni di resilienza [figura 14 ]. Se lo stimolo esterno è troppo forte o duraturo (come, ad esempio, una forte infiammazione intestinale), allora il microbiota intestinale diventa disbiotico e passa in una “buca rossa”, da cui è molto difficile uscire, poiché anche lì ci sono meccanismi di feedback che amplificano la disbiosi.

È come un campo minato: se non ci prendiamo cura dei nostri amici microbioti, soprattutto quello intestinale, potremmo finire in buche molto pericolose (poco importa se alla fine si tratta di una lattina e non di una mina — citazione cinematografica)! I ricercatori hanno anche scoperto che le buche rosse non sono tutte uguali e che ne esistono di molti tipi: secondo il **principio di Anna Karenina** (personaggio di un libro di Leo Tolstoj) “Tutte le famiglie felici si somigliano; ogni famiglia infelice è infelice a modo suo”, e questo vale anche per il microbiota intestinale durante il suo passaggio dallo stato sano-felice a quello malato-infelice.

L'HMP ha infatti evidenziato, ad esempio, che il microbiota intestinale delle persone con malattie infiammatorie croniche intestinali (in inglese Inflammatory Bowel Disease, IBD) è diverso da quello delle persone con diabete di tipo 2 (in inglese T2DM). In ogni caso però, la disbiosi strutturale (perdita di biodiversità) è accompagnata da una perdita di funzionalità (intesa come numero e tipologia di geni batterici).

Come abbiamo detto, il microbiota intestinale esercita moltissime funzioni protettive, strutturali e metaboliche, quindi il fatto di finire in una qualsiasi buca rossa ci dice che il controllo da parte dell'uomo-habitat (la forza top-down) è venuta meno, perdendo così la ridondanza funzionale che serve a mantenere lo stato di eubiosi. Ecco che, ancora una volta, il destino del nostro amico microbiota è nelle nostre mani: una corretta alimentazione e uno stile di vita sano faranno felici non solo noi, ma anche lui!

Nel corretto stile di vita rientra anche un **uso consapevole degli antibiotici**, vere e proprie “bombe nucleari” che possono provocare enormi buche rosse da cui è difficile (ma non impossibile) uscire. Ogni volta che prendiamo un antibiotico infatti, il microbiota intestinale subisce una brusca diminuzione di biodiversità, che riesce a recuperare dopo circa due mesi. A volte il recupero non è totale e il microbiota si può trovare quindi in una nuova buca verde, ma pericolosamente vicino a una buca rossa, dove basta un ulteriore insulto esterno per farcelo cadere dentro.

Tutti gli antibiotici (che per definizione sono “contro la vita”) fanno perdere biodiversità al microbiota intestinale, ma quando già la situazione è compromessa, come nel caso delle IBD, la loro assunzione non porta altro che a un peggioramento, come è stato scoperto nel 2016. Se nelle IBD i livelli del phylum Proteobacteria sono già alti (circa 40% di abbondanza relativa), dopo l'assunzione di antibiotici essi raggiungono oltre l'80%, perché a questo phylum appartengono specie potenzialmente patogene (come *Escherichia coli*... ma è dappertutto!) che possiedono meccanismi di resistenza agli antibiotici molto sviluppati. *Escherichia coli* è infatti una specie che riesce ad adattarsi molto bene ai cambiamenti e ai diversi habitat grazie al suo alto tasso di scambio genico all'interno della propria popolazione, che ne aumenta la variabilità genetica. Se, come abbiamo visto, un singolo batterio di *E. coli* possiede 4.300 geni [figura 2 ], la sua intera popolazione ha un potenziale di oltre 100.000 geni (**pangenoma**). Ora è chiaro perché lo ritroviamo continuamente in giro per il nostro corpo, soprattutto negli stati di disbiosi!

Purtroppo, alcune varianti di *E. coli* sono state trovate in alcuni tipi di cancro intestinale e questo ha fatto ipotizzare che le modificazioni del microbiota intestinale possano avere un ruolo anche nel cancro. Diversi studi hanno infatti dimostrato che almeno tre diverse specie batteriche (*Escherichia coli*, *Bacte-*

roides fragilis, *Fusobacterium nucleatum*) possiedono delle tossine in grado di promuovere l'insorgenza del cancro. Per fortuna nel 2017 è stato scoperto che il microbiota intestinale riesce anche a migliorare l'azione di alcuni farmaci antitumorali, quindi sembra che molti dei nostri amici batteri facciano di tutto per ripristinare l'eubiosi!




PER FORTUNA HO MOLTI "ASSI" NELLA MANICA!

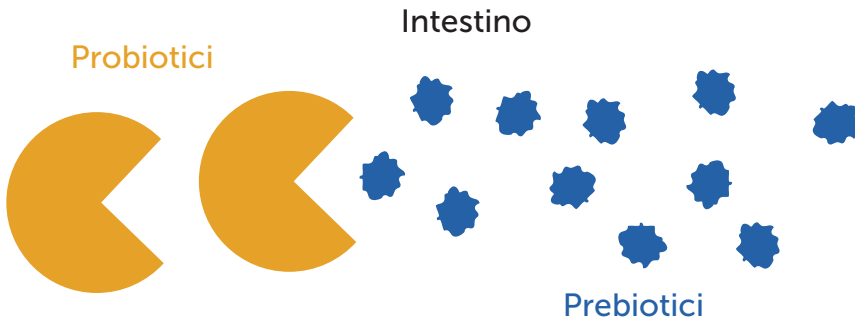
C'è un modo per contrastare la disbiosi?

Possiamo aiutare in qualche modo il nostro amico microbiota a riguadagnare la tanto sudata biodiversità? La risposta è naturalmente sì. Al contrario degli antibiotici, i **probiotici** "aiutano la vita" cercando di ripristinare lo stato di eubiosi. I probiotici sono utilissimi nel velocizzare il ripristino

della biodiversità, poiché facendo già parte del microbiota intestinale — appartengono per lo più ai phyla Firmicutes e Actinobacteria — esercitano un ruolo di **regolazione omeostatica** all'interno della comunità microbica. Diciamo che possono tirarci fuori da una buca rossa malauguratamente incontrata nel cammino verso l'eubiosi, ad esempio dopo un uso massiccio di antibiotici. Diversi studi hanno dimostrato, infatti, che l'uso di uno o più ceppi probiotici può velocizzare il ripristino della biodiversità di oltre il 35%: significa circa 40 giorni invece di due mesi!

Fonti molto importanti di probiotici, che sono batteri vivi, sono lo yogurt, il kefir, il miso, la birra, il vino. Quando prendiamo i probiotici naturali o quelli che si trovano in farmacia, non siamo consapevoli del fatto che essi incontrano alcune difficoltà prima di arrivare sul posto di lavoro, cioè nel nostro intestino. Il nuovo inquilino, il probiotico appunto, deve prima superare la barriera acida dello stomaco (uno dei requisiti per poter essere etichettato come "probiotico"), il che non è facile (ricordate *Helicobacter pylori*?), poi deve affrontare molte battaglie con i coinquilini preesistenti per poter avere un proprio spazio (che si chiama **patch**) e del cibo con cui sopravvivere (cibo che si chiama **prebiotico**). Proprio come un Pac-Man [figura 15 ].

 **Figura 15** Probiotici e prebiotici




Purtroppo i coinquilini non sono molto gentili e hanno già occupato quasi tutto lo spazio vitale disponibile, lasciando il povero probiotico senza vitto-prebiotico e alloggio-patch. Almeno non quelli di prima scelta... Noi possiamo aiutare i nostri amici probiotici assumendo fonti importanti di prebiotici come cicoria, aglio, carciofi, cipolle, grano, frutta, verdure, legumi. Questo è uno dei motivi per cui un probiotico, pur essendo molto efficace nel promuovere uno stato di eubiosi attraverso la secrezione di metaboliti e proteine benefiche, non riesce a rimanere per più di tre settimane nell'intestino. Figuriamoci quando i coinquilini sono in uno stato di disbiosi e sono quindi già molto arrabbiati per i fatti loro.

Un tipo di probiotico (un *Escherichia coli*... ormai sappiamo che sono onnipresenti!) ha evoluto un sistema molto ingegnoso (ma pericoloso): provocando un danneggiamento alle cellule intestinali ne rallenta la maturazione e riesce quindi a rimanere molto più tempo nell'intestino, riuscendo a conquistare patch già occupate. Il rischio però è che possa portare a un aumentato rischio di cancro intestinale!


Un'altra strategia che il microbiota ha per contrastare la disbiosi è quella di ripristinare i collegamenti interrotti. Come abbiamo anticipato parlando di Roberto Baggio... ehm... dei sistemi complessi, "le varie parti (variabili) del sistema sono interconnesse strutturalmente e funzionalmente: è grazie a questi collegamenti che il sistema può autoregolarsi attraverso il feedback", quindi


esistono dei collegamenti, dei “fili invisibili” che mettono in relazione le specie batteriche all’interno del microbiota.



È possibile vedere le reti sociali fra le varie specie batteriche?

È possibile visualizzarli? E cosa accade quando si passa da uno stato di eubiosi a uno di disbiosi? La risposta è che si possono costruire (e visualizzare) delle vere e proprie “reti sociali” — o social network — tra le varie specie batteriche, un po’ come accade quando ci scambiamo messaggi attraverso

Facebook o Twitter. In una network le specie si chiamano **nodi**, mentre i collegamenti, che definiscono le loro relazioni positive o negative, si chiamano **fili**: nodi e fili rappresentano a loro volta la **topologia** della rete, cioè la forma che essa assume in stato di eubiosi e disbiosi. Molti probiotici, o a volte l’intera comunità, cercano di ripristinare proprio una corretta topologia della rete sociale, andando a ricollegare i “fili invisibili” che sono andati perduti con la malattia/insulto. In questo modo si cercano di ricostruire le comunità (o raggruppamenti) che si possono vedere nel sano e che scompaiono nel malato [figura 16 ].

Molti studi hanno evidenziato l’influenza del microbiota intestinale anche in altri organi, come il fegato e il cervello [figura 17 ]. Infatti, sia lo stato d’animo che il comportamento possono essere influenzati da variazioni nella struttura del microbiota intestinale, così come molte malattie, quali autismo e disturbi dell’umore.

I batteri possono comunicare col cervello attraverso due vie:

- ⊙ il nervo vago (un nervo cranico che esce dal cervello e termina proprio nell’intestino, responsabile delle sensazioni viscerali, o gut feeling... la sensazione di pancia per intenderci);
- ⊙ la circolazione sanguigna periferica che arriva al cervello attraverso la barriera emato-encefalica.

In maniera quasi inaspettata è stato scoperto, di recente, che sono proprio i batteri intestinali a farci decidere, comunicando con il nostro cervello, se preferire la cioccolata fondente o al latte! I ricercatori hanno anche individuato

Figura 16 Le reti sociali del microbiota sano e malato

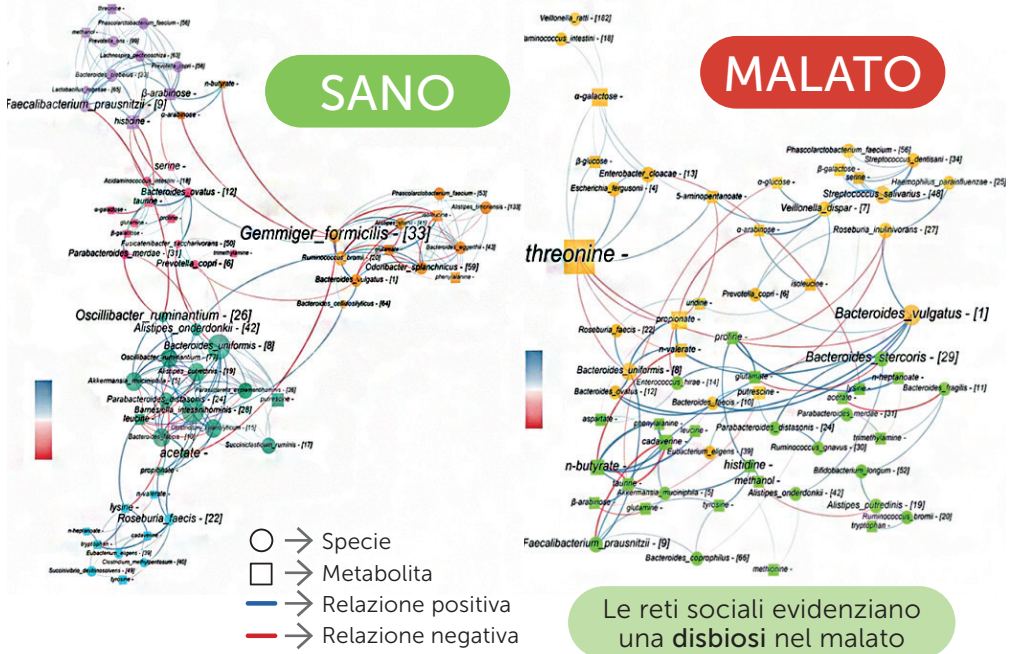
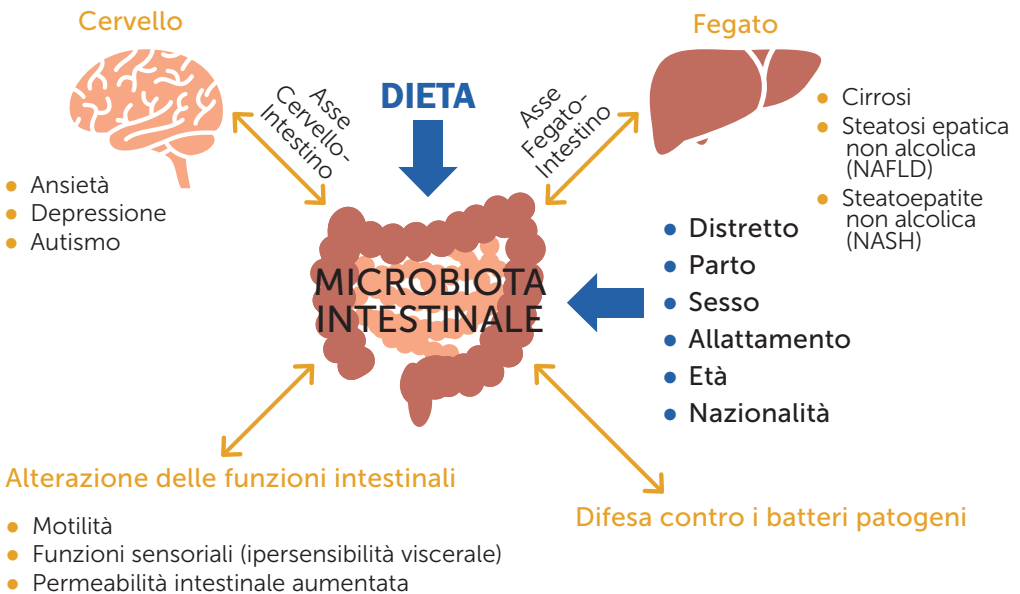


Figura 17 Alcuni degli “assi” a disposizione del microbiota intestinale



una particolare specie batterica intestinale, il *Bifidobacterium longum*, che è in grado di indurre una rigenerazione dei neuroni nell'ippocampo, una regione del cervello che gioca un ruolo importante nella memoria a lungo termine.

Per questa specie, attualmente sotto sperimentazione clinica, è stato coniato il termine **psicobiotico**: un probiotico che aiuta il cervello! Ecco che il microbiota intestinale forma dei veri e propri assi all'interno del corpo umano: si parla, infatti, di asse intestino-cervello, asse intestino-fegato, asse intestino-pelle, asse intestino-polmone e così via.

L'asse intestino-fegato è fondamentale anche per il benessere del fegato, poiché il 75% del sangue che gli arriva proviene dalla vena porta, una vena che convoglia tutto ciò che viene prodotto nella parte finale dell'intestino: un'eventuale disbiosi intestinale avrà quindi degli effetti diretti sulla funzionalità epatica (con potenziali malattie legate all'accumulo di grasso nel fegato o all'infiammazione).



CONCLUSIONI

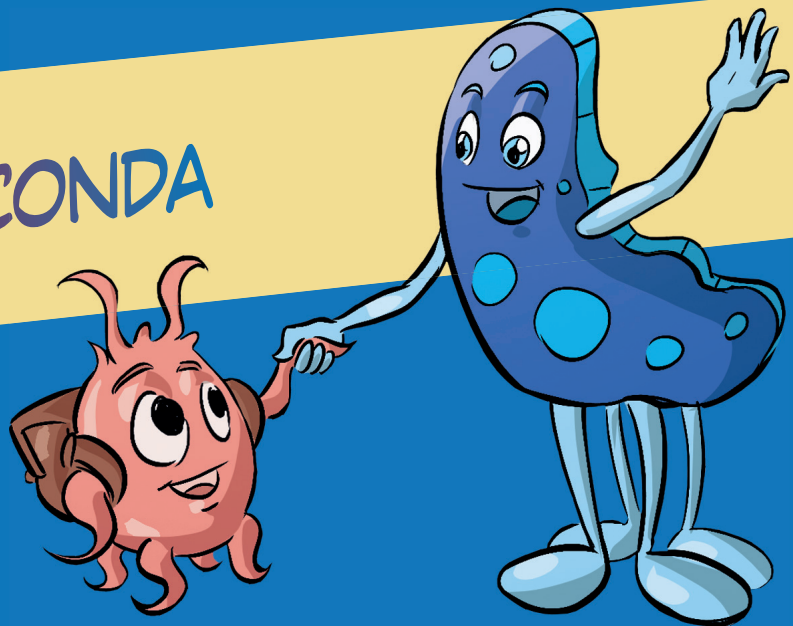
Siamo dunque arrivati all'*inizio* del nostro viaggio nel fantastico *nuovo mondo* (o nel *mondo nuovo*?) del microbiota. Abbiamo visto “cose che gli esseri umani non possono immaginare” e, attraverso i nostri amici microbioti, siamo riusciti — spero — a comprendere meglio come osservare questo microcosmo che c'è *fuori* di noi, *su* di noi e *dentro* di noi. È importante avere una concezione olistica, da “biologia dei sistemi”, quando studiamo il microbiota, proprio perché esso è formato da moltissime componenti sia strutturali che funzionali che interagiscono. Il nostro intestino è un complesso e ricco ecosistema che favorisce lo scambio di informazioni: all'interno del microbiota intestinale; tra i microbioti residenti nei vari distretti; tra il microbiota intestinale e l'ospite.

Comprendere i “fili invisibili” coinvolti in queste interazioni è essenziale per migliorare la nostra conoscenza non solo della fisiologia umana, ma anche del nostro rapporto con la Natura. Capire le conseguenze del nostro comportamento alimentare e sociale sul microbiota intestinale, il nostro amico multi-

funzione, è importante, poiché esso, cercando una strada verso l'equilibrio e la stabilità — come un bambino che cresce — avrà bisogno di tutto il nostro aiuto.

**Arriva
il microbiota!**

PARTE SECONDA



TESTI

A cura di Aurora Basilicata in collaborazione con Antonio Parisi, alunni della classe terza, sezione A, della Scuola secondaria di I grado dell'Istituto Comprensivo "Ragazzi d'Europa", Casalnuovo di Napoli (NA).

Con il coordinamento delle professoresse:

Corinna Pollice (docente di Lettere)

Elena Scognamiglio (docente di Scienze)

Istituto Comprensivo "Ragazzi d'Europa", Casalnuovo di Napoli (NA)

naic84300v@istruzione.it

Dirigente scolastico: Prof. Claudio Mola

DISEGNI

Realizzazione, per la Scuola Romana dei Fumetti, di Mirko Milone.

ARRIVA IL MICROBIOTA!

TUTTO INIZIA SEMPRE IN SALA PARTO...


CI SIAMO, SIGNORA!...

...E QUELLI COME ME, CHE VIVONO NELL'ORGANISMO DELLA PARTORIENTE, DEVONO TRASFERIRSI...



STA NASCENDO, DEVO ANDARE!

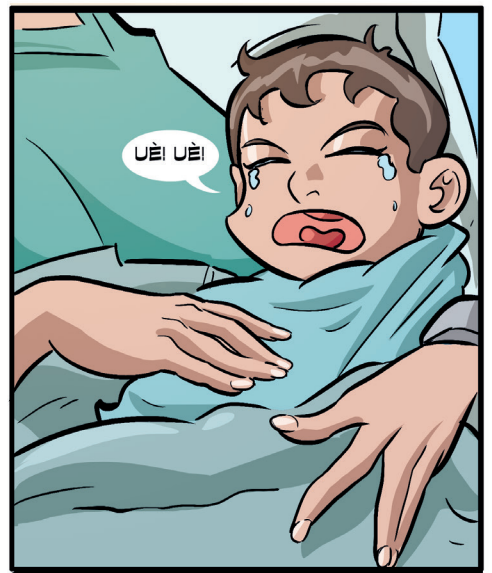
...MA NON MI LAMENTO... QUESTO È IL LAVORO DI UN MICROBIOTA...!


VAI MIKI!

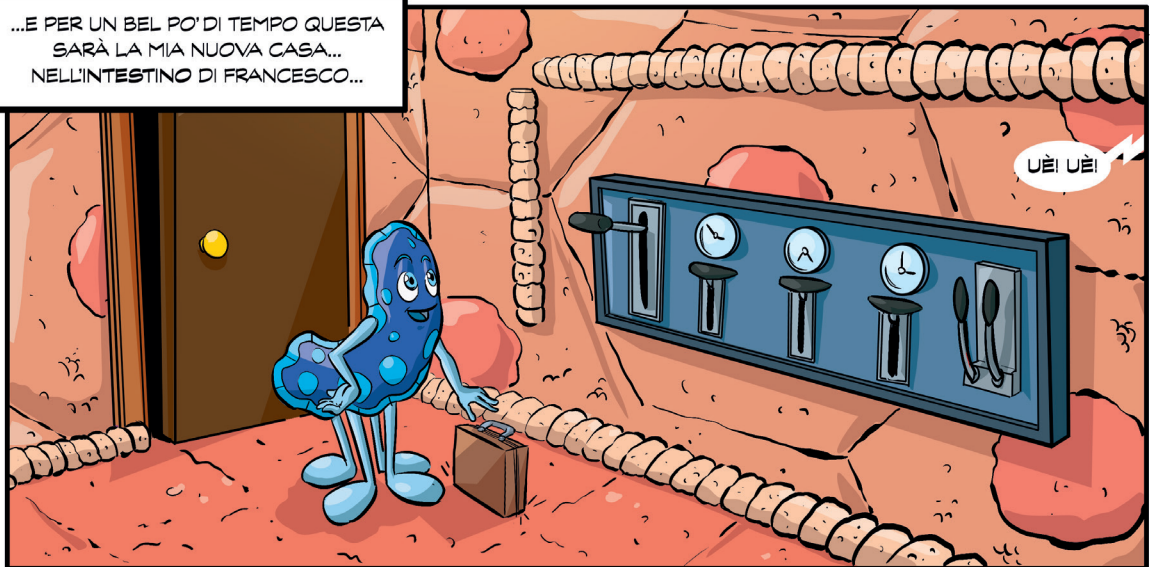
E PROTEGGI IL BAMBINO...

SÌ, TIENI ALTO L'ONORE DEI MICROBIOTI.

QUESTO NON È UN ADDIO, MA UN ARRIVEDERCI, PERCHÉ ALCUNI DI VOI PRESTO MI RAGGIUNGERANNO... E A QUELLI CHE RESTERANNO, MI RACCOMANDO... BADATE ALLA SALUTE DELLA MADRE!




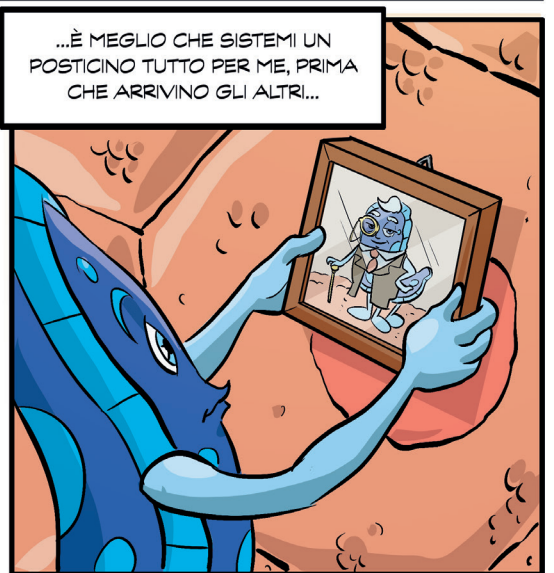
...E PER UN BEL PO' DI TEMPO QUESTA SARÀ LA MIA NUOVA CASA...
NELL'INTESTINO DI FRANCESCO...



...ALL'INIZIO È UN PO' RUMOROSA,
MA CI SI ABITUA...

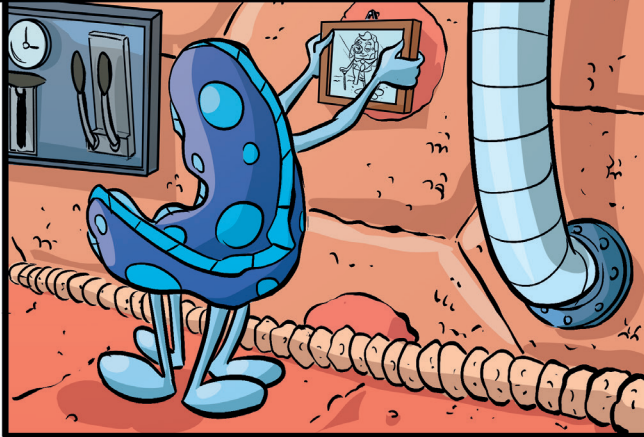


...È MEGLIO CHE SISTEMI UN
POSTICINO TUTTO PER ME, PRIMA
CHE ARRIVINO GLI ALTRI...

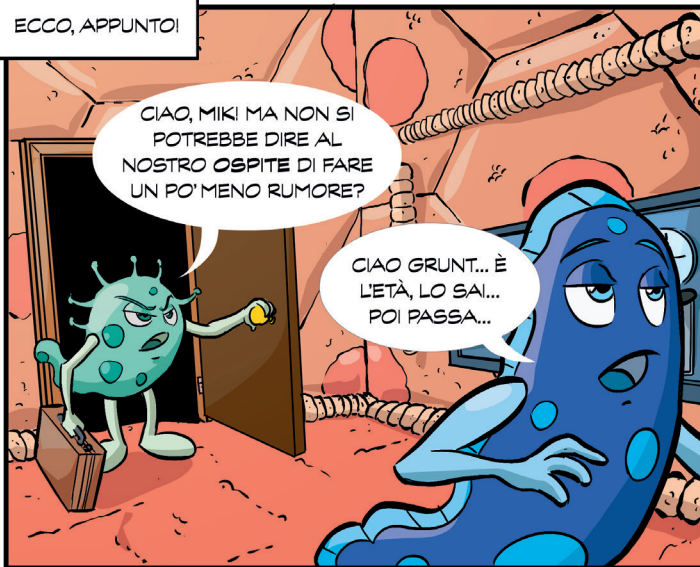


...QUI DENTRO, NEGLI ANNI ARRIVERANNO CIRCA CENTO TRILIONI DI MICROORGANISMI, UN NUMERO DIECI VOLTE SUPERIORE A QUELLO DELLE CELLULE CHE COSTITUISCONO L'ORGANISMO UMANO...

...E CREARSI UN PO' DI PRIVACY È FONDAMENTALE!



ECCO, APPUNTO!



CIAO, MIKI MA NON SI POTREBBE DIRE AL NOSTRO OSPITE DI FARE UN PO' MENO RUMORE?

CIAO GRUNT... È LETÀ, LO SAI... POI PASSA...

DOPO ANNI DI ONORATO SERVIZIO, PROPRIO A ME DOVEVANO MANDARE UN POPPANTE!

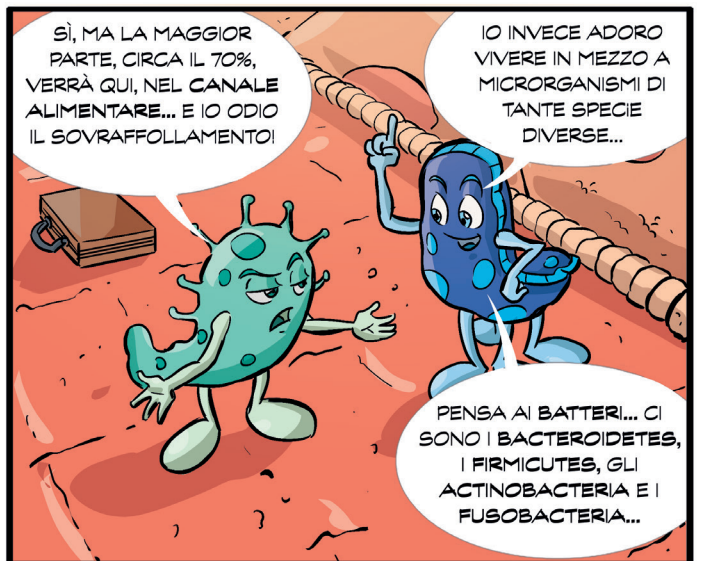
SE IL SOLITO BRONTOLONE! È COSÌ BELLO RICOMINCIARE TUTTO DA CAPO...



...VEDER ARRIVARE DI VOLTA IN VOLTA BATTERI, ARCHEI, VIRUS E PROTISTI... CHE SI DISTRIBUISCONO IN MOLTI TESSUTI E ORGANI... DALLA PELLE ALLA CAVITÀ ORALE, DAGLI ORGANI GENITALI ALLE VIE AEREE...

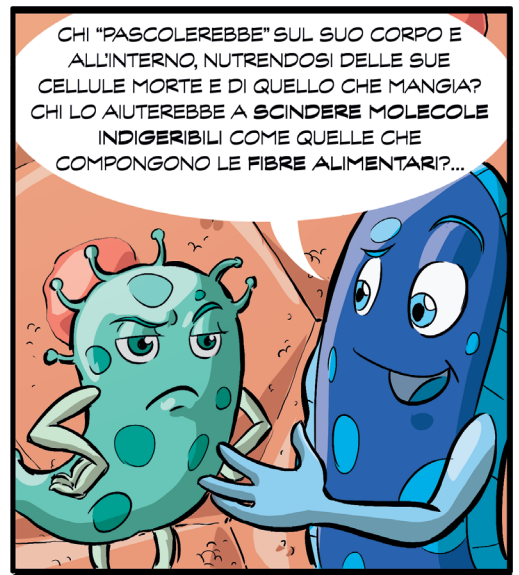
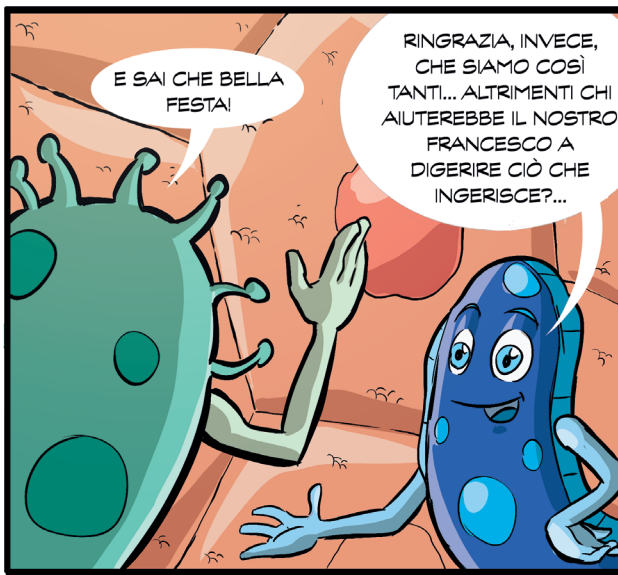


SÌ, MA LA MAGGIOR PARTE, CIRCA IL 70%, VERRÀ QUI, NEL CANALE ALIMENTARE... E IO ODO IL SOVRAFFOLLAMENTO!

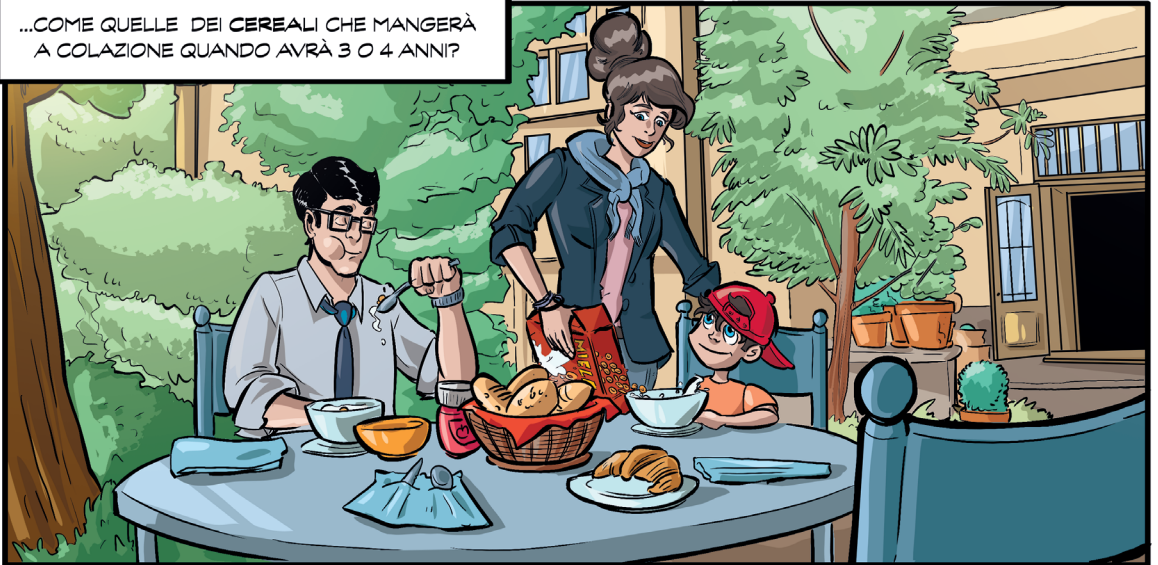


IO INVECE ADORO VIVERE IN MEZZO A MICROORGANISMI DI TANTE SPECIE DIVERSE...

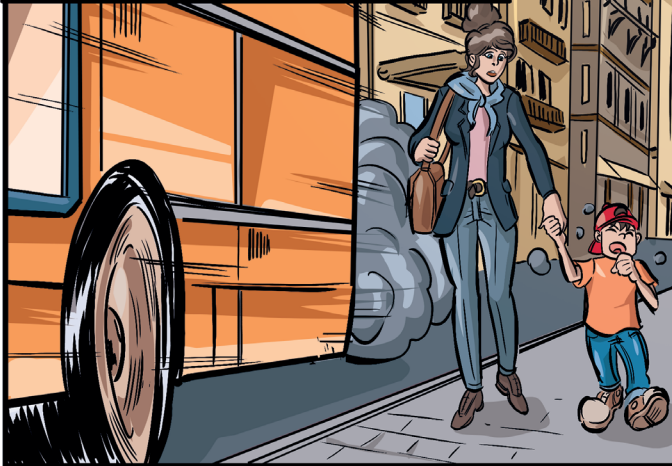
PENSA AI BATTERI... CI SONO I BACTEROIDETES, I FIRMICUTES, GLI ACTINOBACTERIA E I FUSOBACTERIA...



...COME QUELLE DEI CEREALI CHE MANGERÀ A COLAZIONE QUANDO AVRÀ 3 O 4 ANNI?



...E CHI LO PROTEGGERÀ DAI BATTERI CATTIVI CHE POTRÀ PRENDERE DALL'AMBIENTE?



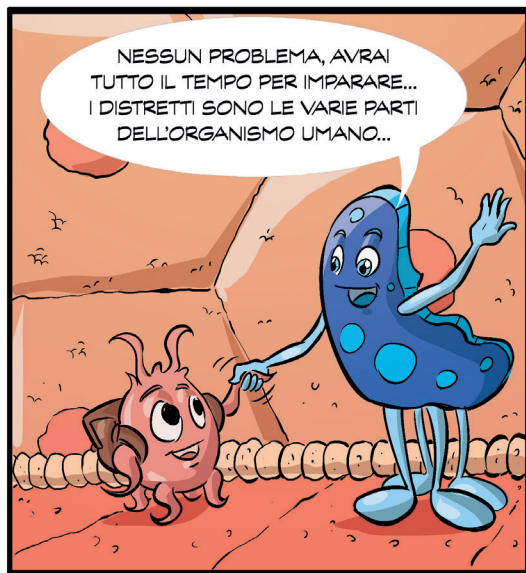
...E IN CAMBIO DEL FAVORE, IL SUO CORPO CI FORNIRÀ CIBO E MOLTI DISTRETTI IN CUI POTREMO DIVERSIFICARCI... IN SOMMA, UNO SCAMBIO SIMBIOTICO ALLA PARI...





MA NON VE LE INSEGNANO QUESTE COSE ALLA SCUOLA DEI MICROBIOTI?

PURTROPPO NON HO POTUTO FINIRE GLI STUDI... MI HANNO MANDATO SUBITO QUI A LAVORARE... È IL MIO PRIMO INCARICO...



NESSUN PROBLEMA, AVRAI TUTTO IL TEMPO PER IMPARARE... I DISTRETTI SONO LE VARIE PARTI DELL'ORGANISMO UMANO...



... COME LA BOCCA, LO STOMACO, I POLMONI ECC. E NOI SIAMO IN OGNUNO DI QUESTI DISTRETTI, COLLEGATI COME IN RETE...



...E GRAZIE A QUESTA "RETE" POSSIAMO INFLUENZARE ORGANI DISTANTI DALL'INTESTINO COME IL CERVELLO...



QUINDI POSSIAMO FAR FARE A FRANCESCO COSE STRANE?...

QUESTO NO...



MA POSSIAMO FARGLI DECIDERE SE MANGIARE LA CIOCCOLATA FONDENTE O QUELLA AL LATTE...

QUALE PREFERISCI, AMORE?

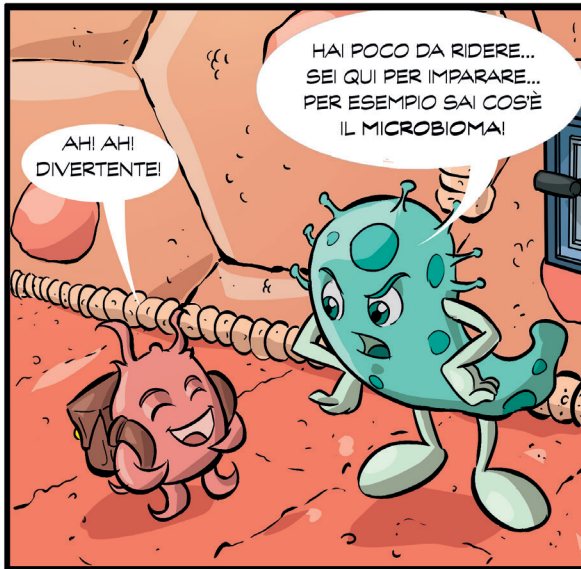


QUESTO!



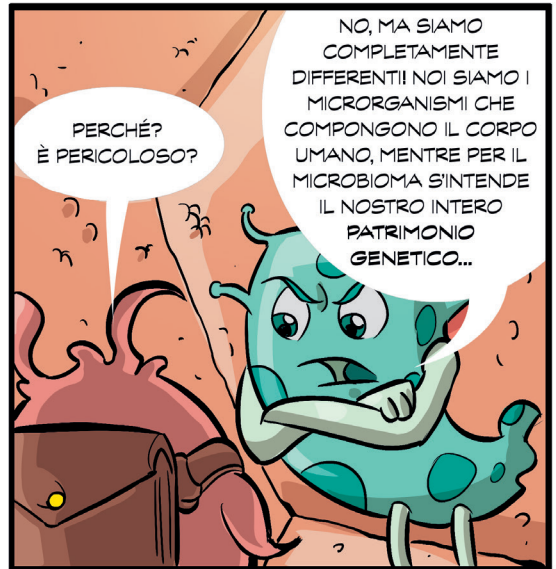
HA SCELTO QUELLO FONDENTE... È RARO CHE I BAMBINI LO PREFERISCANO...

OGNUNO HA I SUOI GUSTI... CHISSÀ PERCHÉ...



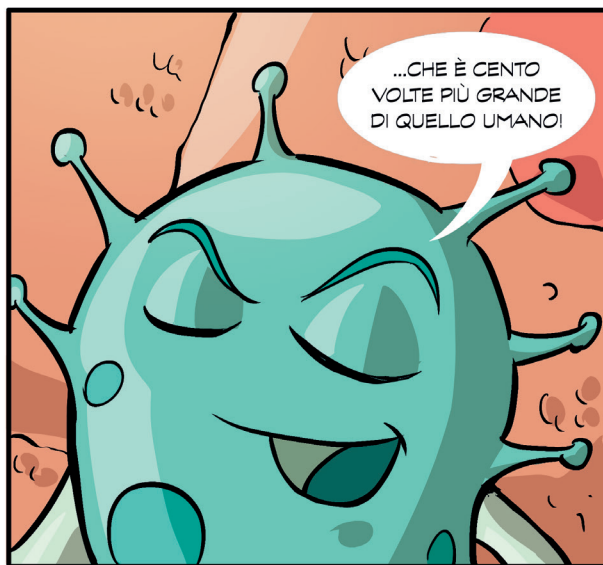
HAI POCO DA RIDERE... SEI QUI PER IMPARARE... PER ESEMPIO SAI COS'È IL MICROBIOMA!

AHI AHI! DIVERTENTE!



PERCHÉ? È PERICOLOSO?

NO, MA SIAMO COMPLETAMENTE DIFFERENTI! NOI SIAMO I MICROORGANISMI CHE COMPONGONO IL CORPO UMANO, MENTRE PER IL MICROBIOMA S'INTENDE IL NOSTRO INTERO PATRIMONIO GENETICO...

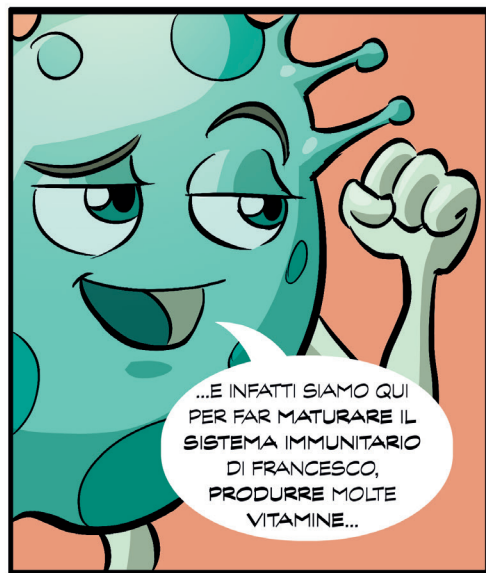
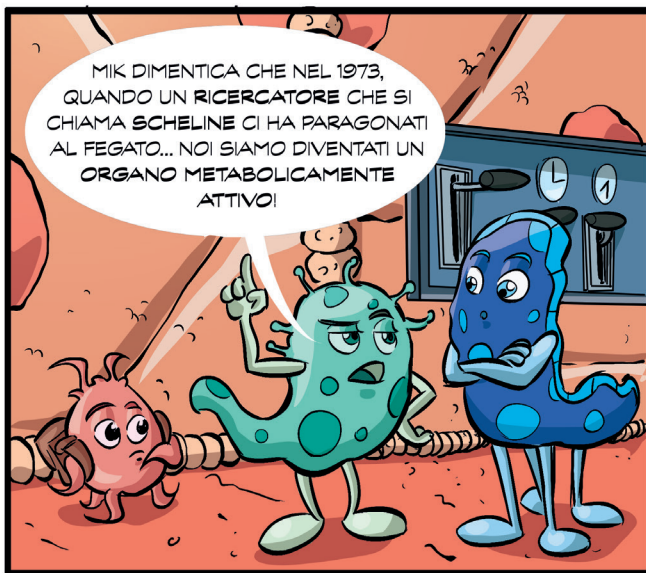


...CHE È CENTO VOLTE PIÙ GRANDE DI QUELLO UMANO!



QUINDI NOI SIAMO PER IL 90% L'ESSERE UMANO!

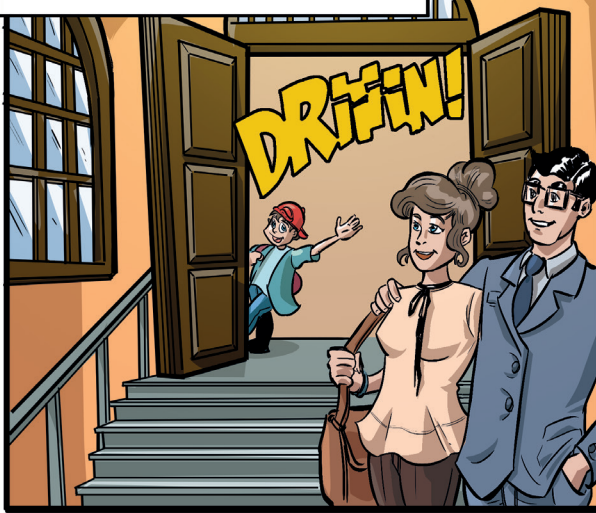
GRUNT ESAGERA SEMPRE! È ESATTO SE CONSIDERI IL NOSTRO NUMERO, MA IN PRATICA, TUTTI INSIEME, PESIAMO POCO PIÙ DI UN CHILO!



...E FINCHÉ MANGIAVA SOLO QUELLO CHE GLI DAVANO LA MAMMA E IL PAPÀ, IL NOSTRO È STATO UN LAVORO DI ORDINARIA AMMINISTRAZIONE...



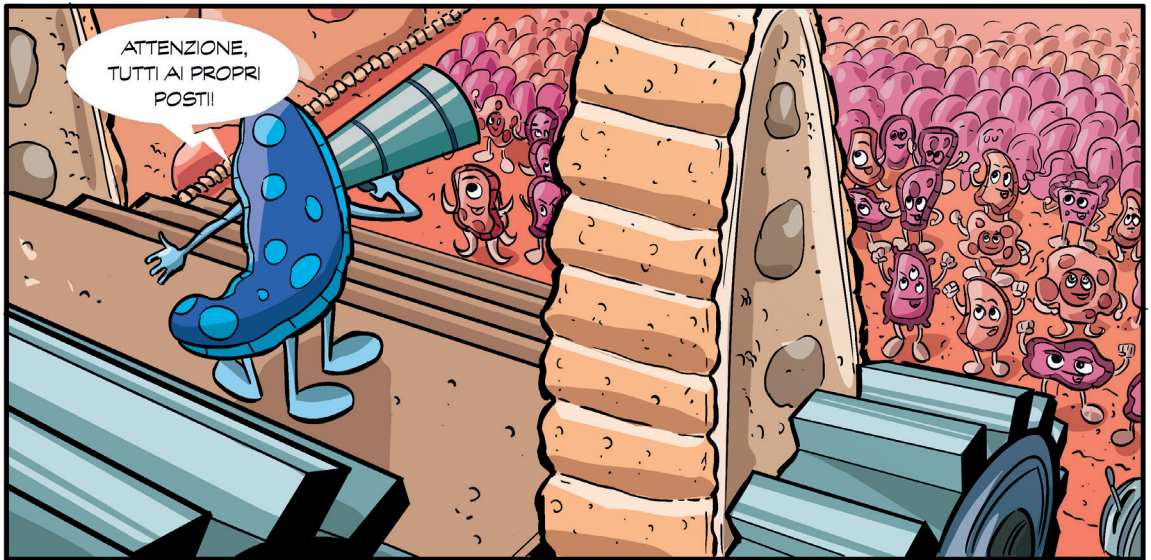
...MA D'ORA IN POI TEMO CHE LE COSE
SI COMPLICHERANNO UN PO'...



...E NOI DOBBIAMO PREPARARCI A
PROTEGGERLO...



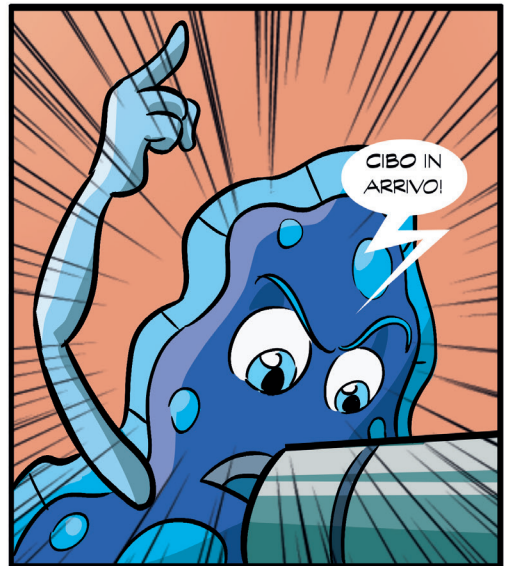
ATTENZIONE,
TUTTI AI PROPRI
POSTI!!



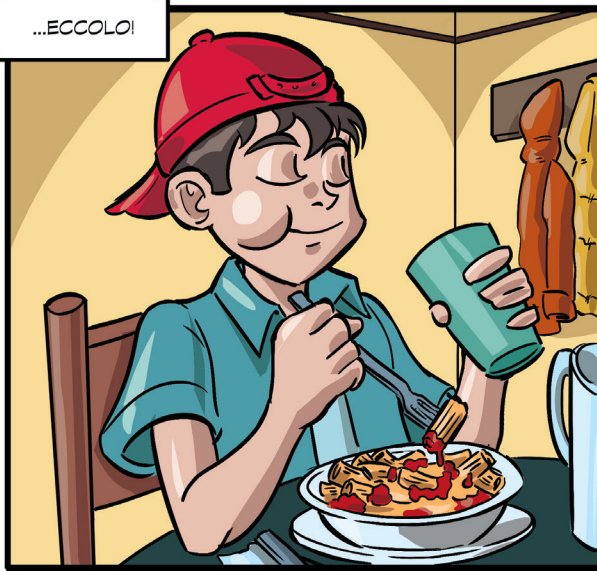
FRANCESCO STA
PER ANDARE A
MENSA...



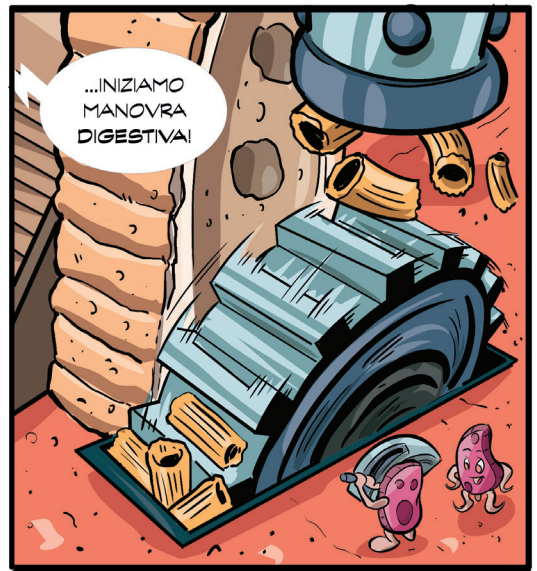
CIBO IN
ARRIVO!



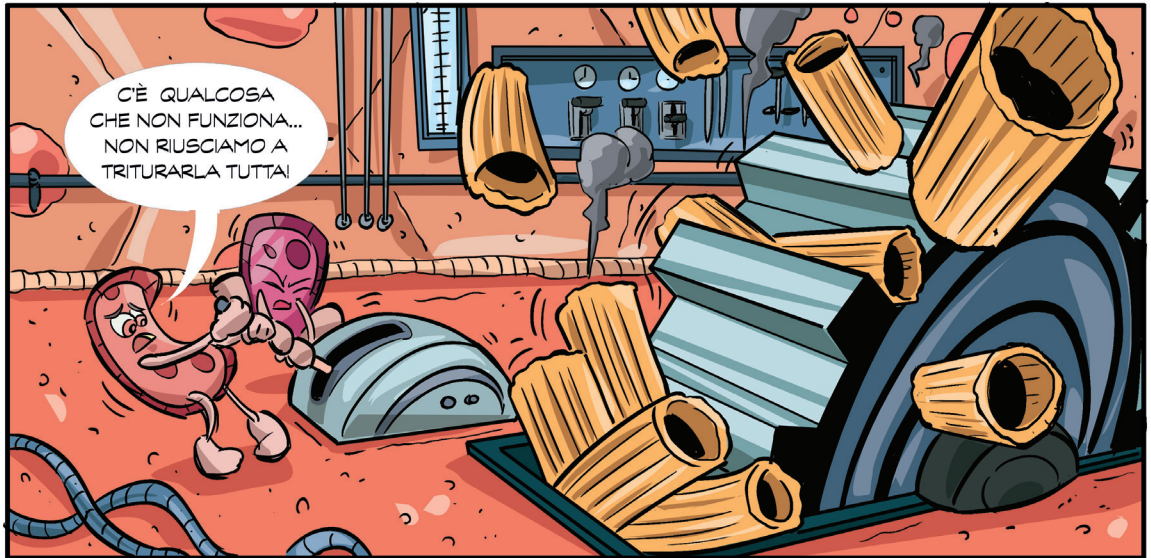
...ECCOLO!



...INIZIAMO
MANOVRA
DIGESTIVA!



C'È QUALCOSA
CHE NON FUNZIONA...
NON RIUSCIAMO A
TRITURARLA TUTTA!



MAESTRA, HO
MAL DI PANCIA...



NON PREOCCUPARTI,
TESORO... ADESSO
CHIAMIAMO LA MAMMA...

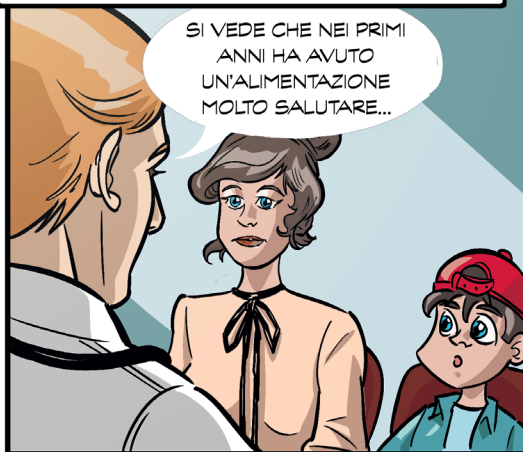


...NOI MICROBIOTI, NEI PRIMI TRE ANNI DI VITA DI FRANCESCO, SIAMO CRESCIUTI SANI, IN UNO STATO DI EUBIOSI...



STIA TRANQUILLA, SIGNORA... SUO FIGLIO È UN BAMBINO SANO...

...EVITANDO LO STATO DI DISBIOSI, IN CUI TUTTI I NOSTRI MICROORGANISMI SAREBBERO STATI SCOMPAGINATI, RISCHIANDO DI PROVOCARE MALATTIE ANCHE MOLTO SERIE...



SI VEDE CHE NEI PRIMI ANNI HA AVUTO UN'ALIMENTAZIONE MOLTO SALUTARE...

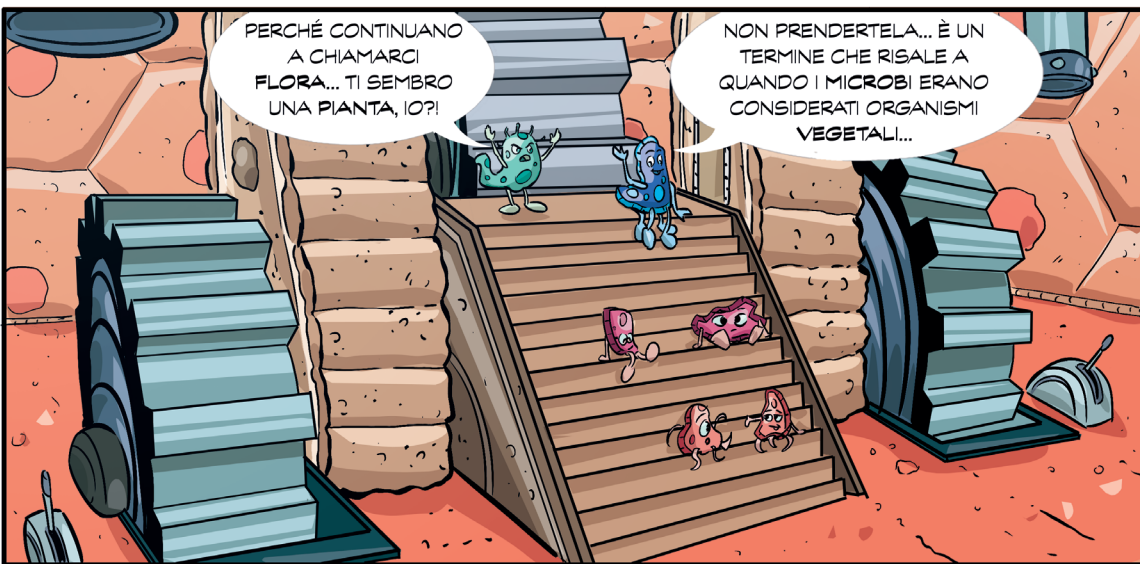
...ORA CHE STA ASSUMENDO CIBI NUOVI È NORMALE CHE POSSA AVERE QUALCHE PICCOLO INCONVENIENTE...



...BASTERÀ AIUTARLO CON DEGLI ALIMENTI PROBIOTICI, IN MODO DA RIPRISTINARE LA FLORA BATTERICA E IL NOSTRO FRANCESCO STARÀ DI NUOVO BENISSIMO!



PERCHÉ CONTINUANO A CHIAMARCI FLORA... TI SEMBRA UNA PIANTA, IO?!



NON PRENDERTELA... È UN TERMINE CHE RISALE A QUANDO I MICROBI ERANO CONSIDERATI ORGANISMI VEGETALI...

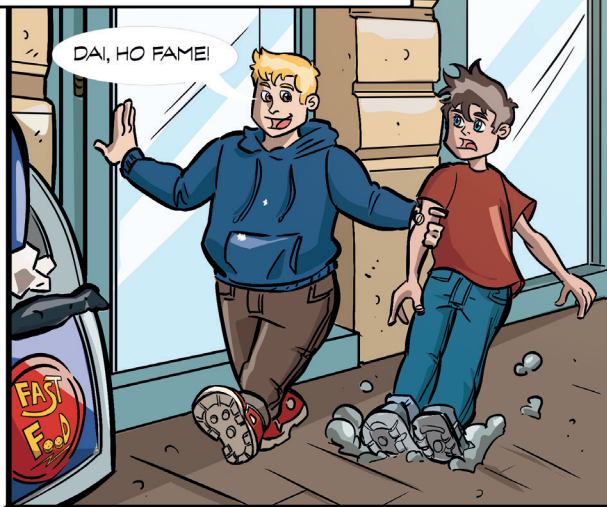
...ABBIAMO BEN ALTRI PROBLEMI ORA CHE FRANCESCO HA 13 ANNI...



ANDIAMO AL FAST FOOD?

MA MARCO... CI SIAMO GIÀ MANGIATI TUTTE QUELLE MERENDINE...

...E CHE ESCE CON QUEL SUO AMICO GOLOSO...



DAI, HO FAME!

CI MANGIAMO SOLO UN HOT DOG, UN DOPPIO CHEESEBURGER, LE PATATINE FRITTE E CI SPARIAMO UNA BELLA COCA GIGANTE!



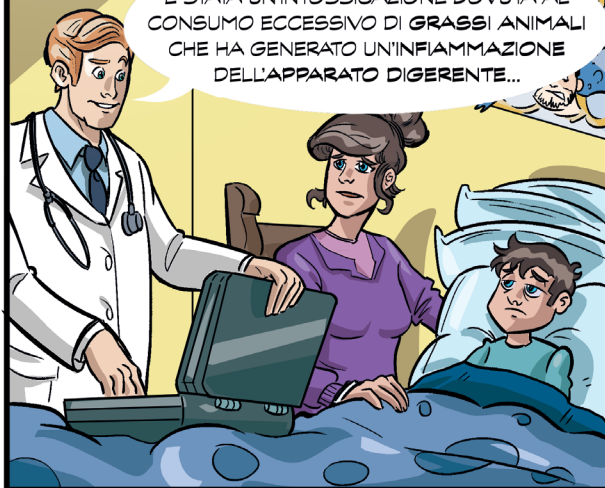
È TROPPO!

AIUTO!

NON CE LA FAREMO MAI!

...STAVOLTA SIAMO STATI SCONFITTI...

È STATA UN'INTOSSICAZIONE DOVUTA AL CONSUMO ECCESSIVO DI GRASSI ANIMALI CHE HA GENERATO UN'INFIAMMAZIONE DELL'APPARATO DIGERENTE...

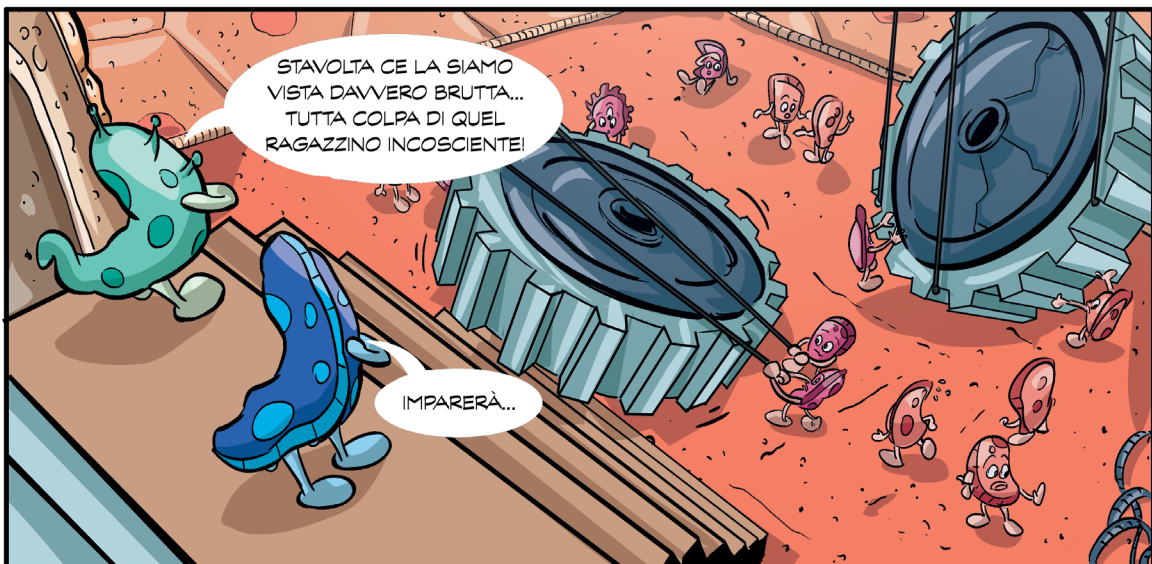


CREANDO COSÌ UNA CONDIZIONE FAVOREVOLE ALLE INTOLLERANZE E A DISTRUGGERE I MICROBIOTI...



STAVOLTA CE LA SIAMO VISTA DAVVERO BRUTTA... TUTTA COLPA DI QUEL RAGAZZINO INCOSCIENTE!

IMPARERÀ...

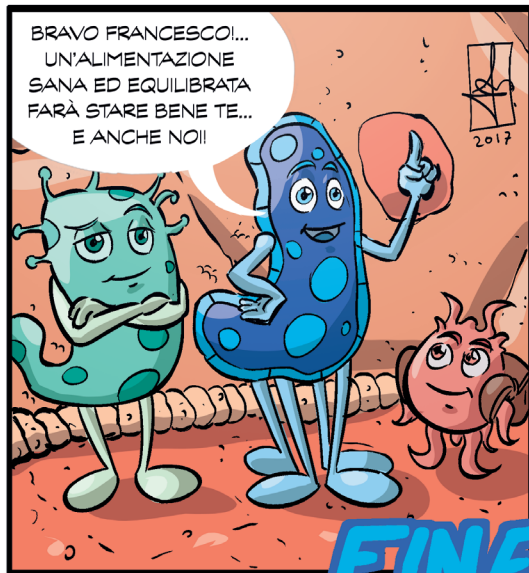


ORA OCCORRE SEGUIRE UNO STILE DI VITA E ALIMENTARE PER AIUTARE I BATTERI AMICI A RIPOPOLARE L'INTESTINO IN MANIERA EQUILIBRATA... PERCIÒ NIENTE ECCESSI E ASSUMIAMO FERMENTI LATTICI!

SÌ, DOTTORE... HO IMPARATO LA LEZIONE!



BRAVO FRANCESCO!... UN'ALIMENTAZIONE SANA ED EQUILIBRATA FARÀ STARE BENE TE... E ANCHE NOI!



FINE



GLOSSARIO

Abbondanza relativa Numero di cellule microbiche di una data specie (batteri, funghi, virus, archea ecc.) in relazione al numero totale dei microrganismi dello stesso regno presenti in un dato campione. Nel caso di sequenziamenti NGS (next generation sequencing) l'abbondanza relativa di una specie viene definita come il numero di sequenze assegnate a quella specie sul numero totale di sequenze derivanti dal campione.

Amfibiosi Variazione del rapporto mutualistico in base al contesto in cui avviene la relazione mutualistica. Termine coniato dall'ecologo Theodor Rosebury.

Batteri aerobi Specie batteriche che sopravvivono e si replicano in presenza di ossigeno.

Batteri anaerobi Specie batteriche che sopravvivono e si replicano in assenza di ossigeno.

Batteriofago Virus che infettano i batteri, moltiplicandosi in maniera parassitaria obbligata.

Biodiversità La biodiversità del microbiota è un numero che tiene conto sia del numero di specie che delle loro abbondanze relative. Viene solitamente espressa con indici quali Shannon e Simpson.

Composizione multivariata Un sistema è per definizione composto da più parti, o *variabili*, che insieme concorrono alla sua definizione. Nel caso del microbiota le variabili sono rappresentate dalle singole specie microbiche (batteri, funghi, virus ecc.).

Disbiosi Stato di malattia del microbiota in cui l'equilibrio di Nash è compromesso. Corrisponde a una perdita di biodiversità e si contrappone all'eubiosi.

Enterotipi Gli enterotipi si basano sulla preponderanza (maggiore abbondanza relativa) nelle feci umane di uno di questi tre generi: *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus*. Ogni essere umano sulla Terra può essere classificato come enterotipo 1 (*Bacteroides*), enterotipo 2 (*Prevotella*) o enterotipo 3 (*Ruminococcus*).

Equilibrio di Nash L'equilibrio di Nash definisce un sistema in cui nessuno dei componenti trae vantaggio nel cambiare la propria strategia di sopravvivenza: l'equilibrio all'interno della comunità dipende quindi dalla loro cooperazione e dal successo individuale. Le scelte strategiche di una specie dipendono perciò dal contesto dato dalle altre specie, e quindi l'equilibrio di Nash permette la co-evoluzione di specie in competizione per risorse come cibo e spazio per crescere. L'equilibrio di Nash corrisponde a uno stato di eubiosi.

Eubiosi Stato di salute del microbiota, in cui tutte le specie coesistono secondo un equilibrio di Nash. Si contrappone alla disbiosi.

Feedback Il feedback è la capacità di un sistema a più componenti di autoregolarsi; viene chiamato anche *retroazione negativa* e ha come funzione principale quella di mantenere la stabilità (equilibrio, od omeostasi) di un sistema.

Fermentazione Insieme di attività enzimatiche esercitate dai batteri in assenza di ossigeno ai fini del consumo di sostanza nutritive/xenobiotiche o loro trasformazione. La fermentazione può essere saccharolitica o proteolitica.

Forza evolutiva bottom-up La forza (o spinta) evolutiva bottom-up avviene quando il microbiota tende a diversificarsi in termine di speciazione, fino a ottenere il numero massimo di specie possibile in un dato contesto (cibo e spazio disponibili). Corrisponde solitamente a una diminuzione della ridondanza funzionale. Si contrappone alla forza evolutiva top-down.

Forza evolutiva top-down La forza (o spinta) evolutiva top-down viene esercitata dall'uomo sul microbiota al fine di conservare la massima ridondanza funzionale possibile. Si contrappone alla forza evolutiva bottom-up.

Genoma Informazione genetica di un dato microrganismo: può essere codificata sia dal DNA che dall'RNA.

Habitat Ambiente in cui è inserito un sistema. Il sistema uomo è inserito nell'ambiente esterno (città, suolo, campagna ecc.), mentre il sistema microbiota è inserito nell'uomo stesso, che funziona quindi da habitat per i vari microbioti.

Metaboliti Molecole prodotte dal microbiota o dall'uomo nei vari distretti del corpo. I metaboliti intestinali derivano per lo più dall'attività metabolica del microbiota (fermentazioni saccharolitiche e proteolitiche). La metabolomica studia i metaboliti contenuti in un campione (feci, urine, sangue ecc.).

Microbioma Collezione del numero di geni appartenenti a tutti i microrganismi che costituiscono un microbiota. Il microbioma rappresenta le funzioni del microbiota. Per la descrizione indiretta (inferenza) del microbioma si sequenzia il DNA totale di un dato campione, mentre per la descrizione diretta delle funzioni microbiche (espressione genica) si sequenzia il DNA complementare (cDNA) derivante dall'RNA totale di un dato campione.

Microbiota Collezione del numero di microrganismi (batteri, funghi, virus, archeobatteri ecc.) presenti in un dato distretto corporeo o in un dato sito ambientale. Il microbiota è la struttura base dell'ecosistema microbico descritta a livello di specie. Per descrivere il microbiota si usa sequenziare il DNA totale di un dato campione.

Mutualismo Relazione esistente tra due specie in cui entrambe traggono profitto da essa, secondo uno scambio di mutuo beneficio di nutrienti o funzioni.

**Next
Generation
Sequencing
(NGS)**

Strumenti e metodiche di nuova generazione per il sequenziamento di DNA. Esistono quattro generazioni di NGS.

Omeostasi

Lo stato di equilibrio di un sistema che viene regolato attraverso fenomeni di feedback. Nel caso del microbiota l'omeostasi corrisponde all'equilibrio di Nash esistente tra le diverse specie.

Pangenoma

Collezione di tutti i geni della popolazione di una data specie. Ad esempio, un solo batterio della specie *Escherichia coli* ha circa 4.300 geni, mentre l'intera popolazione di *Escherichia coli* nell'intestino di un individuo si stima che contenga più di 100.000 geni.

Prebiotici

Fibre alimentari o metaboliti utili alla sopravvivenza e proliferazione dei probiotici.

**Principio
di Anna
Karenina**

Il principio di Anna Karenina (personaggio di un libro di Leo Tolstoj) recita: "Tutte le famiglie felici si somigliano; ogni famiglia infelice è infelice a modo suo". Questo principio viene usato per descrivere come il microbiota intestinale possa passare da uno stato sano-felice a uno malato-infelice, e descrive in termini generali come esistano molti stati di disbiosi, ma, in definitiva, un solo grande stato di eubiosi.

Probiotici

Specie o ceppi batterici con funzioni di ripristino dello stato di eubiosi. Vengono per lo più usati in ambito intestinale.

Psicobiotici

Specie o ceppi batterici con funzioni utili al miglioramento delle facoltà cognitive dell'uomo o dei vertebrati in generale.

Resilienza

Capacità di un microbiota di *recuperare* le proprie funzioni in seguito a un insulto esterno.

Resistenza

Capacità del microbiota di *conservare* le proprie funzioni in seguito a un insulto esterno.

Reti sociali Le reti sociali (social network) sono rappresentazioni grafiche delle interazioni esistenti tra le varie specie di un dato tipo di microbiota (intestinale, cutaneo, fecale ecc.). I nodi della rete rappresentano le specie (o i metaboliti), mentre i fili rappresentano le interazioni tra i nodi. Le interazioni possono essere positive, quando le abbondanze relative di due specie sono direttamente correlate, o negative, quando le stesse sono inversamente correlate. Per le reti sociali è molto importante il concetto di topologia.

Ricchezza La ricchezza di un microbiota definisce il numero di specie che contiene. Viene di solito espressa con gli indici “numero di OTUs osservate” e “Chao”.

Social networks *vedi Reti sociali*

Speciazione Formazione di nuove specie. Nel caso del microbiota le nuove specie possono appartenere a diversi regni (batteri, funghi, virus, archeobatteri ecc.).

Tassonomia Sistema di classificazione binomia (genere, specie) codificato dallo svedese Carlo Linneo nel 1735. Il sistema tassonomico binomiale iniziale è stato poi espanso fino a sette livelli: regno, phylum, classe, ordine, famiglia, genere, specie.

Topologia Conformazione di una rete sociale (batterica, metabolomica ecc.) esistente in un dato tipo di microbiota. La topologia viene definita dal numero, dal tipo (positivo o negativo), dal grado (lo spessore dei fili) e dalla geometria delle interazioni tra i nodi.

Xenobiotici Sostanze esterne tossiche per l'uomo che vengono detossificate dal microbiota.



Il microbiota è un insieme di microrganismi — per lo più batteri, ma anche funghi e virus — che “abita” fuori, dentro e su di noi da prima della nostra nascita. Ma quanti sanno che il microbiota intestinale è costituito da più di un chilo di batteri e che nel nostro corpo ne vivono più di un milione di miliardi?

Valerio Iebba ci guida in un mondo fantastico, ancora in gran parte inesplorato: una nuova frontiera verso mondi sconosciuti. Comprendere questo misterioso microcosmo, scoprire i suoi complessi meccanismi ci aiuterà a capire meglio chi siamo e come funzioniamo.

Valerio Iebba, Associate Professor presso l'Università degli Studi di Trieste.

All'interno il fumetto:

Arriva il microbiota!

Testi a cura di Aurora Basilicata in collaborazione con Antonio Parisi, alunni della classe 3A, della Scuola secondaria di I grado dell'Istituto Comprensivo “Ragazzi d'Europa”, Casalnuovo di Napoli (NA).

Disegni realizzati,
per la Scuola Romana dei Fumetti,
da Mirko Milone.

