



# MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica

n.2/2018

## Comitato Scientifico

### **Claudio Mencacci**

Dipartimento di Neuroscienze,  
Salute Mentale-Dipendenze,  
ASST Fatebenefratelli Sacco,  
Milano

### **Alberto Pilotto**

Dipartimento Cure Geriatriche,  
OrtoGeriatría e Riabilitazione,  
Area delle Fragilità,  
E.O. Ospedali Galliera,  
Genova

### **Andrea Poli**

Nutrition Foundation of Italy,  
Milano

### **Sergio Riso**

S.C. Scienza dell'Alimentazione  
e Dietetica, A.O.U. "Maggiore  
della Carità", Novara

## Indice

- 2 **Microbiota e malattia di Alzheimer**  
A. Di Sabatino, M.V. Lenti, A. Pilotto
- 4 **Nutrizione parenterale e microbiota**  
S. Riso, G. Biroli, D. Carrera, E. Cava, A. Collo, D. Farinelli, F. Protta
- 7 **Probiotici e prebiotici**  
A. Poli
- 9 **Il microbiota nel postpartum**  
C. Mencacci, V. Salvi
- 12 **Dalla Letteratura**  
a cura di A. Pilotto



# MICROBIOTA E MALATTIA DI ALZHEIMER

Antonio Di Sabatino<sup>1</sup>, Marco Vincenzo Lenti<sup>1</sup>, Alberto Pilotto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Medicina Generale 1, Università di Pavia;

<sup>2</sup>E.O. Ospedali Galliera, Dipartimento di Cure Geriatriche, OrtoGeriatría e Riabilitazione, Area delle Fragilità, Genova

## ABSTRACT

Da tempo è stato ipotizzato un legame tra intestino e cervello, il cosiddetto asse intestino-cervello. Con questo termine si intende un sistema omeostatico bidirezionale che collega il tratto gastrointestinale al Sistema Nervoso Centrale, e che coinvolge a sua volta diversi altri sistemi, come il Sistema Nervoso Autonomo e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Recenti evidenze hanno dimostrato che l'asse intestino-cervello riveste un ruolo cruciale nei processi neurodegenerativi tipici della malattia di Alzheimer, la forma più comune di demenza. Il microbiota intestinale, ovvero l'insieme di batteri, virus e funghi che colonizza fisiologicamente l'intestino degli esseri umani sembra infatti avere un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento delle lesioni che caratterizzano la malattia di Alzheimer.

La malattia di Alzheimer (MA) è la causa più comune di demenza e ha un importante impatto sulla popolazione anziana. Attualmente, circa 35 milioni di persone sono affette da questa patologia e nel mondo si stimano circa 1 milione di nuovi casi all'anno<sup>1</sup>. La MA è caratterizzata inizialmente dalla perdita di memoria, specie per gli eventi recenti, che col passare del tempo diventa sempre più evidente, fino alla perdita totale delle più semplici capacità mentali. Inoltre, questa patologia è anche caratterizzata da un corredo sintomatologico neuropsichiatrico che comprende afasia (perdita della capacità di utilizzare o comprendere il linguaggio), alterazioni del tono dell'umore, riduzione della capacità di orientamento e disturbi comportamentali. La MA viene diagnosticata in base ai sintomi e alla evoluzione del quadro clinico, con l'ausilio di test quali la valutazione neuropsicologica, esami strumentali (TAC e risonanza magnetica)

e, in casi particolari, l'analisi del liquido cefalorachidiano (prelevato con puntura lombare). Da un punto di vista anatomicopatologico la MA è caratterizzata dalla presenza nel cervello di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari<sup>1</sup>. La proteina amiloide (in particolare la beta-amiloide) si accumula in modo anomalo nell'encefalo dei pazienti con MA. In particolare, secondo l'ipotesi della "cascata amiloide", la deposizione e l'aggregazione aberrante della beta-amiloide, derivante a sua volta dalla scissione della proteina precursore dell'amiloide, conduce a disfunzione neuronale e morte cellulare<sup>1</sup>.

Le prime evidenze a sostegno del nesso tra intestino e MA derivano da modelli sperimentali murini<sup>2</sup>. In particolare, è stato dimostrato che le capacità mnesiche di topi privi di colonizzazione batterica sono fortemente compromesse rispetto ai topi con un microbiota intestinale integro. Inoltre, l'utilizzo di probiotici è stato in grado di prevenire i deficit mnesici indotti da una gastroenterite<sup>3</sup>. In un altro modello murino<sup>4</sup>, la somministrazione di antibiotici per via orale è stata in grado di alterare il microbiota intestinale promuovendo le funzioni cognitive e l'espressione ipocampale del *brain-derived neurotrophic factor*, un fattore di crescita neuronale che è deficitario nei pazienti con MA<sup>5,6</sup>. Altri studi hanno fornito risultati in parte contrastanti. In un modello murino di MA, l'utilizzo di elevate dosi di antibiotici<sup>7</sup> è stato in grado di alterare significativamente le popolazioni batteriche intestinali, riducendo la deposizione cerebrale di beta-amiloide e la gliosi reattiva. In generale, dopo l'eradicazione del microbiota, o in caso di limitata "diversità" del microbiota, compaiono evidenti difetti della microglia, con presenza di alterazioni cellulari e immaturità. La successiva ricolonizzazione con un microbiota complesso è in grado, al-

meno parzialmente, di ripristinare le caratteristiche della normale microglia. Questa evidenza sembra essere tuttavia in disaccordo con i risultati di un altro studio in cui topi transgenici privi di microbiota presentavano una marcata riduzione dell'amiloide cerebrale rispetto ai topi di controllo con normale microbiota intestinale<sup>8</sup>. La colonizzazione di questi topi transgenici con il microbiota di topi allevati in modo convenzionale era causa di un aumentato accumulo di amiloide cerebrale.

Se da un lato vi sono prove di una implicazione del microbiota intestinale nello sviluppo di MA nei modelli animali, nell'uomo ancora mancano evidenze sperimentali convincenti. Infatti, i dati riguardanti il ruolo potenziale dell'asse intestino-cervello nei pazienti con MA sono esigui, sebbene forniscano nuove interessanti idee per studi futuri. La scadente igiene orale è stata associata allo sviluppo di MA in diversi studi. Esami radiologici avanzati, quale la tomografia a emissione di positroni (PET), hanno dimostrato l'incremento di amiloide a livello cerebrale in pazienti affetti da parodontite<sup>9</sup>. Un'alterazione del microbiota del cavo orale potrebbe dunque favorire lo sviluppo di MA.

Recentemente sono stati riportati i risultati dell'analisi del microbiota fecale in pazienti con MA<sup>10</sup>. In questo ampio studio, gli autori hanno valutato il microbiota intestinale e i marcatori infiammatori sierici in pazienti con decadimento cognitivo, con e senza accumuli di amiloide cerebrale (valutato tramite PET). I pazienti che presentavano accumuli cerebrali di amiloide hanno mostrato livelli sierici più elevati di citochine pro-infiammatorie e riduzione di citochine anti-infiammatorie rispetto ai controlli e ai pazienti senza accumuli di amiloide. Per quanto riguarda il microbiota intestinale, i pazienti con accumuli di amiloide avevano più basse concentrazioni fecali di *Eubacterium rectale* e più elevate concentrazioni di *Escherichia* e *Shigella* rispetto ai due gruppi di controllo. Infine, i livelli sierici di citochine pro-infiammatorie erano positivamente correlati alla presenza a livello fecale di *Escherichia* e *Shigella* e negativamente correlati alla concentrazione di *Escherichia rectale*. La Figura 1 rappresenta in modo schematico i possibili meccanismi di disfunzione dell'asse intestino-cervello che sarebbero

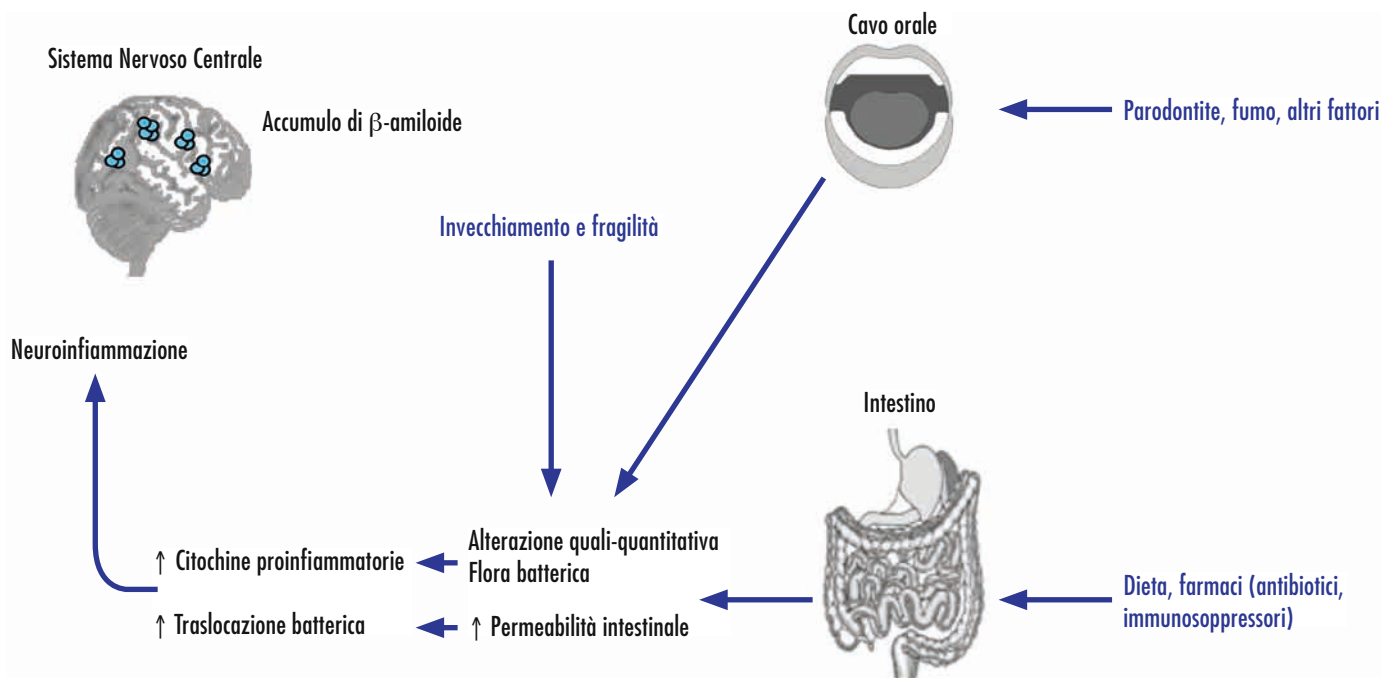


FIGURA 1.

Rappresentazione schematica del rapporto tra tratto gastroenterico, Sistema Nervoso Centrale e malattia di Alzheimer (MA). Alcuni studi sull'uomo hanno correlato lo sviluppo della MA alla parodontite, patologia infiammatoria dei tessuti parodontali che spesso si associa a scadente igiene del cavo orale e conseguente alterazione della flora batterica locale. Anche modificazioni del microbiota intestinale sembrano essere implicate nella patogenesi della MA. Molti fattori possono alterare il microbiota, inclusa la dieta, il fumo di sigaretta e i farmaci (specialmente gli antibiotici e gli immunosoppressori), favorendo la proliferazione di una flora pro-infiammatoria. L'invecchiamento, e ancor più lo stato di fragilità (ovvero la ridotta capacità di risposta verso una qualsiasi *noxa* patogena) di per sé stessi alterano il microbiota, favorendo uno stato infiammatorio cronico. Lo squilibrio conseguente tra citochine pro- e anti-infiammatorie (in favore delle prime), sembra attivare la microglia cerebrale ("neuroinfiammazione"), promuovendo l'accumulo di amiloide e quindi lo sviluppo della MA. Infine, l'incremento della permeabilità intestinale può favorire la traslocazione batterica verso il circolo sistemico, amplificando la risposta infiammatoria.

implicati nella patogenesi della MA. Da notare che l'invecchiamento di per sé porta ad alterazioni del microbiota in senso pro-infiammatorio, contribuendo potenzialmente allo sviluppo della MA e di altre malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson<sup>2</sup>. Ciò può essere particolarmente evidente nell'anziano affetto da fragilità, condizione clinica caratterizzata da aumentato rischio di eventi avversi (ospedalizzazione, istituzionalizzazione, cadute, morte) dovuta a una ridotta capacità di risposta biologica a stress di varia natura, in cui sono state documentate significative variazioni del microbiota intestinale, come disbiosi e ridotta variabilità nella composizione del microbiota, entrambe associate a un aumentato stato di infiammazione (*inflamm-ageing*)<sup>11</sup>. Per concludere, studi traslazionali volti a studiare la manipolazione del microbiota intestinale allo scopo di prevenire, arrestare o far regredire la MA, sono ancora in

corso. In questo contesto, la manipolazione del microbiota potrebbe rappresentare in futuro un'opzione terapeutica, a oggi non ancora disponibile.

#### Bibliografia

- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. *Alzheimer's disease*. Lancet 2011;377:1019-31.
- Di Sabatino A, Lenti MV, Cammalleri L, et al. *Frailty and the gut*. Dig Liver Dis 2018;50:533-41.
- Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. *Bacterial infection causes stress induced memory dysfunction in mice*. Gut 2011;60:307-17.
- Bercik P, Denou E, Collins J, et al. *The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice*. Gastroenterology 2011;141:599-609.
- Carlino D, De Vanna M, Tongiorgi E. *Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions?* Neuroscientist 2013;19:345-53.

- Alvarez A, Aleixandre M, Linares C, et al. *Apathy and APOE4 are associated with reduced BDNF levels in Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis 2014;42:1347-55.
- Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. *Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease*. Sci Rep 2016;6:30028.
- Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. *Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota*. Sci Rep 2017;7:41802.
- Kamer AR, Pirraglia E, Tsui WW, et al. *Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly*. Neurobiol Aging 2015;36:627-33.
- Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. *Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly*. Neurobiol Aging 2017;49:60-8.
- Mello AM, Paroni G, Daragjati J, et al. *Gastrointestinal microbiota and their contribution to healthy aging*. Dig Dis 2016;34:194-201.

# NUTRIZIONE PARENTERALE E MICROBIOTA

Sergio Riso, Giampaolo Biroli, Deborah Carrera, Edda Cava,  
Alessandro Collo, Deborah Farinelli, Fulvia Protta

S.C. Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

## ABSTRACT

La nutrizione parenterale (NP) rappresenta un trattamento salvavita in grado di fornire un supporto nutrizionale in pazienti che non possono o non devono nutrirsi per via naturale/enterale. Tuttavia, la NP è gravata da maggiori complicanze infettive e metaboliche rispetto alla nutrizione enterale (NE). La NP condiziona le funzioni del tessuto linfoide associato all'intestino (GALT), in particolare le cellule dell'immunità acquisita, modifica l'epitelio intestinale e le capacità secretive e altera significativamente il microbiota intestinale. Nell'insieme questi cambiamenti comportano una maggior suscettibilità alle infezioni e una risposta infiammatoria eccessiva.

Mediante la nutrizione parenterale è possibile fornire un supporto nutrizionale nei pazienti in cui l'alimentazione per vie naturali è controindicata o insufficiente. Tuttavia, la NP è gravata da un maggior rischio di infezioni addominali e respiratorie rispetto alla nutrizione enterale. Benché i soggetti candidati a NP siano in genere più critici e malnutriti rispetto a quelli gestibili con la NE, la ricerca clinica sostiene sempre di più l'ipotesi che l'outcome clinico dipenda dalla compromissione immunitaria conseguente alle profonde alterazioni che si riscontrano a livello del tratto gastroenterico.

La mucosa gastrointestinale copre un'area di circa 200-300 m<sup>2</sup> e svolge un'importante funzione di barriera nei confronti dei microrganismi patogeni. L'integrità di questo sistema di difesa è essenziale nella prevenzione della traslocazione di batteri e tossine verso i tessuti. In normali condizioni fisiologiche la barriera mucosa gastrointestinale è

costituita da tre strati. Il primo, di tipo biochimico, è rappresentato dalla mucina secreta dalle cellule caliciformi e dagli enzimi secreti principalmente dalle cellule di Paneth. Questa combinazione di barriere, chimica e fisica, impedisce al microbiota di migrare attraverso l'epitelio. La seconda barriera, di tipo fisico, consiste nelle cellule epiteliali colonnari unite mediante le giunzioni serrate e separa il tratto gastrointestinale dai tessuti sottostanti. Infine, la terza barriera, di tipo immunologico, rappresentata dalla rete di cellule immunitarie associate all'epitelio gastrointestinale (cellule dendritiche, linfociti, fagociti e cellule delle patch di Peyer) <sup>1</sup>.

In assenza di nutrizione per via enterale (digiuno o nutrizione parenterale totale) la resistenza alla migrazione transepiteliale si riduce, con conseguente passaggio di batteri nel tessuto sottomucoso. Tra i meccanismi responsabili di questo processo sembrano esserci una riduzione dell'espressione della fosfatasi alcalina intestinale a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti e una diminuzione del numero e della funzionalità delle giunzioni serrate.

L'assenza della stimolazione enterale da parte dei nutrienti è responsabile inoltre di una disfunzione della mucosa gastrointestinale conseguente a una alterazione dell'equilibrio tra processi proliferativi e apoptosi.

Tutte queste alterazioni strutturali, in associazione ai profondi cambiamenti che interessano i meccanismi di difesa immunitaria [tessuto linfoide gastrointestinale (GALT) e proteine antimicrobiche secrete dalle cellule di Paneth], sono responsabili dell'aumentata traslocazione batterica riscontrabile in corso di nutrizione parenterale.

Il mancato utilizzo del tratto gastrointestinale si associa anche a importanti cambiamenti a livello del microbiota intestinale. Dopo NP, a livello del lume e della mucosa ileale, si osserva una riduzione percentuale di *Firmicutes* e un aumento relativo dei phyla *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*. Inoltre a livello luminale è pure dimostrabile un aumento della concentrazione di *Actinobacteria* e a livello mucosale di *Verrucomicrobia*. La disbiosi riscontrabile in corso di NP si caratterizza anche per una riduzione sia della biodiversità sia dell'esclusione competitiva dei patogeni da parte dei commensali. In effetti accanto a un incremento degli opportunisti patogeni *E. coli*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Helicobacter* e *Vibrio* si osserva una riduzione dei commensali benefici, in particolare *Bacteroides fragilis*, che normalmente stimolano la funzione delle cellule T regolatorie (Treg) e il rilascio di IgA solubili (sIgA) da parte della mucosa. La diminuzione di sIgA favorisce la penetrazione microbica dell'epitelio dell'organismo ospite (Fig. 1).

Oltre ai batteri patogeni, un'importante causa di infezioni nei pazienti in terapia intensiva è rappresentata dalla *Candida albicans*, fungo/lievito che in condizioni di normalità non è responsabile di malattie. Mentre non è chiaro se le infezioni dei cateteri venosi da *C. albicans* originino dall'intestino piuttosto che dalla cute, a livello sperimentale è stato dimostrato che l'esposizione intestinale durante NP, rispetto alla NE, comporta un aumento della colonizzazione, della traslocazione mucosale e la diffusione sistemica di *C. albicans*.

Questi dati indicano che la NP riduce la normale funzione di barriera gastrointestinale contro agenti patogeni opportunisti. Dal momento che il microbiota intestinale svolge importanti funzioni di regolazione immunitaria non sorprende che la disbiosi intestinale associata alla NP possa essere alla base di risposte immunitarie alterate rispetto a stimoli innocui <sup>2</sup>.

Il 15-85% dei pazienti in NP di lunga durata (> 6 mesi) sviluppa complicanze epatobiliari (steatosi epatica, colestasi, colelitiasi, fibrosi e cirrosi), in varia combinazione tra loro. Benché la patogenesi di queste malattie sia multifattoriale, un ruolo importante viene attribuito a un'alterazione

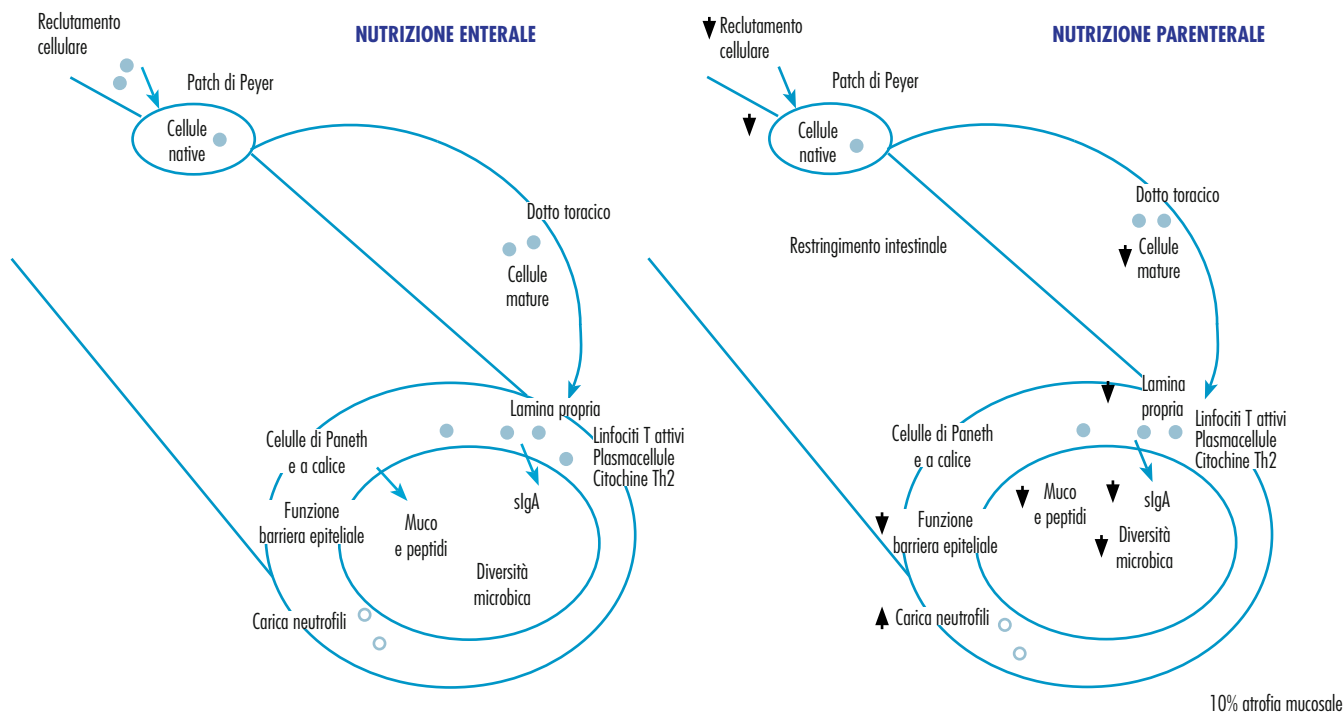


FIGURA 1.

Cambiamenti intestinali durante NP vs NE. Dopo NP una riduzione del reclutamento cellulare a livello del tessuto linfoide gastrointestinale (GALT) comporta un minor rilascio di IgA solubili a livello della mucosa. Questi cambiamenti si associano a una minor espressione di proteine a livello delle giunzioni serrate, minor produzione di muco e sostanze antimicrobiche. Le alterate secrezioni a livello mucosale e la mancanza di nutrienti comportano disbiosi che può essere a sua volta responsabile di danno alla barriera intestinale (da Pierre et al., 2017, mod) <sup>2</sup>.

razione della funzione di barriera intestinale, con aumentata traslocazione di endotossine (lipopolisaccaridi) e batteri nel sistema portale e innesco di una risposta infiammatoria a livello epatico. Anche una minor produzione di acidi grassi a catena corta, per carenza di anaerobi produttori di butirrato, comporta una maggior suscettibilità ai patogeni attraverso una ridotta maturazione delle cellule B e una minor produzione di specifici anticorpi. Infine, la riduzione specifica di produttori di acidi biliari secondari (*Clostridiales*) determina un'aumentata produzione di acidi biliari primari a livello epatico e una minor attivazione del recettore farnesoide X (FXR) a livello epatico e intestinale. Ne consegue una ridotta espressione dei relativi trasportatori e sviluppo di colestasi <sup>3</sup> (Fig. 2).

In conclusione, sempre maggiori evidenze suggeriscono che la NP altera la funzionalità delle cellule del sistema immunitario adattativo e innato, riduce la

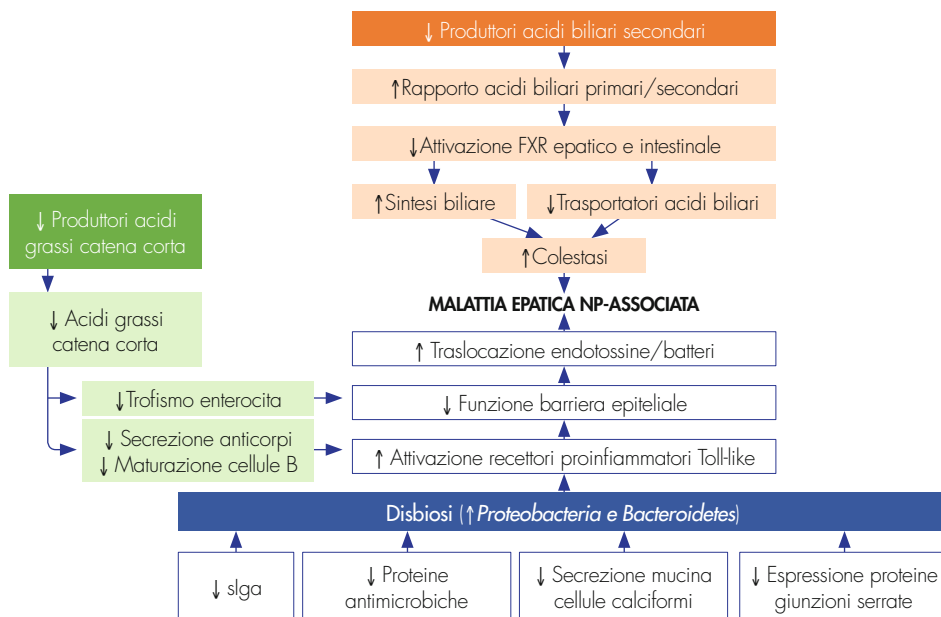


FIGURA 2.

Fattori correlati al microbiota responsabili della malattia epatica NP-associata (da Cahova et al., 2017, mod.) <sup>3</sup>.

secrezione delle IgA solubili, modifica le funzioni di barriera epiteliale e il normale microbiota intestinale. Queste alterazioni forniscono cogenti spiegazioni dell'aumentata suscettibilità alle infezioni, dell'elevata risposta infiammatoria e delle complicanze epatobiliari riscontrabili in corso di NP.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Schörghuber M, Fruhwald S. *Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill.* Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:281-7.
- <sup>2</sup> Pierre JF. *Gastrointestinal immune and microbiome changes during parenteral nutrition.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2017;312:246-56.
- <sup>3</sup> Cahova M, Bratova M, Wohl P. *Parenteral nutrition-associated liver disease: the role of the gut microbiota.* Nutrients 2017;987:1-19.

# PROBIOTICI E PREBIOTICI

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano

## ABSTRACT

La principale strategia per influenzare la composizione del microbiota intestinale prevede l'integrazione diretta della dieta con alimenti ricchi delle specie batteriche di interesse o mediante preparazioni protette dei batteri stessi, abitualmente liofilizzati. Una possibilità alternativa è il consumo di alimenti o integratori, come la fibra alimentare, che per la loro indigeribilità da parte degli enzimi digestivi umani sono in grado di fornire substrati energetici al microbiota o a una sua parte, favorendone selettivamente la crescita. Un effetto simile può essere ottenuto anche mediante l'impiego di estratti vegetali, o di molecole specifiche (come alcuni polifenoli). L'uso di formulazioni simbiotiche, che contengono sia il ceppo batterico desiderato, e sia la fonte energetica che può sostenerne la crescita, rappresenterà forse, in futuro, l'approccio più razionale al problema degli interventi finalizzati alla modificazione del microbiota intestinale.

Qual è la strategia migliore per modificare il microbiota intestinale, migliorandone la composizione (o aumentandone la diversità) con obiettivi di salute? Le crescenti informazioni sul ruolo del microbiota stesso nel mantenere il nostro organismo in una condizione di benessere hanno reso questo quesito di immediata rilevanza pratica.

Già oggi sono possibili interventi di varia natura: dal consumo di alimenti naturalmente ricchi di batteri ad azione probiotica, tipici di alcuni alimenti fermentati (specie latticini), all'integrazione alimentare con liofilizzati batterici, meglio se in formulazioni protette in grado di raggiungere in forma vitale il tratto intestinale inferiore, superando indenni la doppia barriera del pH acido gastrico e alcalino a livello del duodeno. La ricchezza della flora batterica intestinale, che supera le  $10^{13}$  unità, implica naturalmente, per poter ottenere

effetti di una portata significativa, l'uso di preparati batterici di adeguata consistenza numerica: e la raccomandazione della linea guida ministeriale al proposito<sup>1</sup> (almeno  $10^9$  cellule vitali al termine della *shelf-life*) è ormai spesso superata, anche di un fattore 10, dai prodotti a disposizione di medici e consumatori.

Un approccio alternativo, che può in realtà anche essere combinato con la supplementazione diretta con probiotici, è rappresentato dalla creazione, a livello intestinale, di un microambiente favorevole per le specie batteriche di cui si intende amplificare la crescita. Un obiettivo che può essere ottenuto mediante la somministrazione dei cosiddetti prebiotici, in genere (ma ormai non più solamente) substrati energetici selettivamente utilizzabili da alcune specie batteriche, che ne favoriscono quindi la proliferazione e lo sviluppo. Il prebiotico tipico è la cosiddetta fibra alimentare, e cioè quel mix di carboidrati complessi caratterizzati da unità monomeriche collegate da legami non attaccabili dagli enzimi digestivi umani, e che pertanto non possono essere "smontati" e assorbiti dal nostro apparato digerente, e raggiungono quindi di più o meno intatti il tratto digerente inferiore<sup>2</sup>. Le fibre con un più marcato effetto prebiotico sarebbero l'inulina e i FOS (polimeri di varia lunghezza del fruttosio), i beta-glucani, le pectine<sup>2</sup>, ma un certo effetto prebiotico è attribuibile praticamente a tutti i composti della famiglia delle fibre.

È quindi chiaro che la nostra alimentazione quotidiana è la prima fonte di prebiotici: alcuni autori ritengono che i vantaggi di salute attribuiti a un adeguato consumo di fibra siano in realtà dovuti non solo agli effetti metabolici, ma anche (e forse precipuamente) a quelli prebiotici della fibra stessa. A partire dalla fibra, tra l'altro, molti batteri del microbiota producono i cosiddetti SCFA (*short chain fatty acids*), come l'acetato, il propionato e specie il

butirrato, dotati di numerosi effetti favorevoli sia sulla parete del colon e sia a livello sistemico<sup>3</sup>.

È interessante osservare come l'effetto prebiotico di alcuni oligosaccaridi (soprattutto i cosiddetti GOS, o galatto-oligosaccaridi) svolga un ruolo determinante durante la colonizzazione dell'intestino – di fatto sterile o quasi sterile in utero – del neonato: questi composti, presenti nel latte materno, non sono infatti attaccabili da parte degli enzimi digestivi del neonato stesso, e raggiungono intatti il suo intestino tenue e il colon, facilitando selettivamente la crescita di bifidobacilli e lactobacilli, che sono in grado di utilizzarli come substrati energetici, e che probabilmente rappresentano il microbiota intestinale ottimale in questa fase della vita<sup>4</sup>.

Il concetto di prebiotico, inizialmente riferito soprattutto alla fibra alimentare, può essere tuttavia allargato in modo significativo: molti composti di origine vegetale, per esempio, sono in grado di influenzare selettivamente la crescita di alcune specie batteriche. La berberina, presente in molti integratori, sembrerebbe stimolare la crescita dell'*Akkermansia muciniphila*, che contribuirebbe significativamente all'effetto di protezione vascolare associato all'uso sistematico della berberina stessa nei modelli sperimentali<sup>5</sup>. Analogamente, molti alimenti ricchi di polifenoli sono in grado di influenzare la crescita batterica intestinale, rappresentando inoltre la base metabolica per la sintesi di metaboliti secondari, talora di potenziale interesse salutistico (come l'enterodiolo prodotto a partire dalla lignina)<sup>6</sup>. Il resveratrolo, modificando il profilo del microbiota intestinale, ridurrebbe invece, secondo alcuni dati preliminari ottenuti nell'animale, la conversione della colina in trimetilammina (TMA) e quindi nel corrispondente composto ossidato (la TMAO)<sup>7</sup>, depotenziando quindi uno dei possibili meccanismi alla base dell'aterogenicità di carni e uova, analizzato in uno dei numeri precedenti di *Microbioma Microbiota*<sup>8</sup>.

Recentemente la possibilità di influenzare il microbiota intestinale si è allargata anche all'impiego dei batteriofagi, virus a struttura complessa caratterizzati dalla capacità di legarsi a batteri specifici, infettandoli e causando la distruzione per esplosione della cellula batterica. I batteriofagi posso-

no quindi intervenire “chirurgicamente” sul microbiota, riducendo selettivamente popolazioni batteriche la cui consistenza sia eccessiva, e costituendo quindi una sorta di terapia antibiotica mirata, in grado di facilitare la crescita di specie antagoniste. Recentemente, uno studio controllato contro placebo ha documentato la sicurezza di impiego dell’uso di una preparazione commerciale, già disponibile negli USA, di quattro ceppi di batteriofagi in soggetti con disturbi gastrointestinali, spesso poco tolleranti dei prebiotici classici a base di fibra alimentare, confermando la praticabilità di questo approccio <sup>9</sup>.

La possibilità di influenzare il microbiota attraverso la somministrazione concomitante di probiotici e degli opportuni prebiotici sembrerebbe forse la tecnica dotata di maggiori prospettive in un’ottica di tipo terapeutico. Miscele di questa natura (simbiotici) sono in effetti già state utilizzate in studi clinici, rivelando una superiore capacità di colonizzare il microbiota intestinale e, in alcuni casi, di migliorare

alcuni aspetti di salute del paziente <sup>10</sup>.

È presumibile che questi aspetti della terapia con probiotici siano destinati a un rapido e interessante sviluppo.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1016\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf), Consultato il 28 settembre 2018.
- <sup>2</sup> Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, et al. *Health effects and sources of prebiotic dietary fiber*. *Curr Dev Nutr* 2018;2:nzy005.
- <sup>3</sup> Morrison DJ, Preston T. *Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism*. *Gut Microbes* 2016;7:189-200.
- <sup>4</sup> Barile D, Rastall RA. *Human milk and related oligosaccharides as prebiotics*. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:214-9.
- <sup>5</sup> Zhu L, Zhang D, Zhu H, et al. *Berberine treatment increases Akkermansia in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice*. *Atherosclerosis* 2018;268:117-26.
- <sup>6</sup> Rienks J, Barbaresco J, Nöthlings U. As-

sociation of polyphenol biomarkers with cardiovascular disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2017;9(4). pii: E415.

- <sup>7</sup> Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. *Resveratrol attenuates trimethylamine-n-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota*. *MBio* 2016;7:e02210-15.
- <sup>8</sup> Poli A. *Probiotici e salute: focus sul rischio cardiovascolare*. *Microbioma Microbiota Ricerca & Clinica* 2018;1(Suppl):1-4.
- <sup>9</sup> Gindin M, Febvre HP, Rao S, et al. *Bacteriophage for Gastrointestinal Health (PHAGE) Study: evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption*. *J Am Coll Nutr J Am Coll Nutr* 2018 Aug 29:1-8.
- <sup>10</sup> Bucci C, Tremolaterra F, Gallotta S, et al. *A pilot study on the effect of a symbiotic mixture in irritable bowel syndrome: an open-label, partially controlled, 6-month extension of a previously published trial*. *Tech Coloproctol* 2014;18:345-53.



# IL MICROBIOTA NEL POSTPARTUM

Claudio Mencacci, Virginio Salvi

Dipartimento salute Mentale-Dipendenze-Neuroscienze, Asst Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Il postpartum è una condizione particolarmente delicata associata a un'aumentata incidenza di ricadute di molti disturbi psichici, in particolare dei disturbi dell'umore. La depressione postpartum è una condizione patologica spesso grave, che colpisce circa il 13% delle donne<sup>1</sup> ed è caratterizzata da umore depresso e intensa ansia, bassa autostima con sensazione di incapacità a far fronte alle richieste del bambino e conseguente senso di colpa relativo alla convinzione di essere una cattiva madre<sup>2</sup>. Spesso la depressione postpartum determina il rifiuto del bambino, vissuto come un peso, con la frequente conseguenza di uno schiacciante senso di colpa che purtroppo non infrequentemente conduce a ideazione e tentativi di suicidio<sup>3</sup>. In questo contesto critico la relazione madre-bambino è spesso fortemente disturbata, con conseguenze a lungo termine sullo sviluppo emotivo e cognitivo del bambino<sup>4,5</sup>.

Alterazioni del microbiota materno potrebbero concorrere alla patogenesi della depressione postpartum. In uno studio molto recente gli autori hanno dimostrato come l'esposizione a terapia antibiotica a scopo profilattico durante il parto sia predittiva dell'insorgenza di sintomi depressivi fino a un mese dopo il parto, ipotizzando che l'effetto disbiotico della terapia antibiotica possa contribuire alla comparsa dei sintomi depressivi<sup>6</sup>. Tale osservazione fa ipotizzare un legame diretto fra alterazioni del microbiota e depressione postpartum, che può essere spiegato da diversi meccanismi fisiopatologici.

In primo luogo in caso di disbiosi materna, l'aumento dei ceppi gram positivi e patogeni determina una riduzione della capacità del microbiota di trasformare gli estrogeni dalla forma inattiva a quella attiva, con conseguente riduzione dell'attivazione estrogenica<sup>7</sup>. D'altra parte in corso di depressione

postpartum è stato osservato un aumento dell'espressione dei geni implicati nell'attivazione estrogenica<sup>8</sup>. L'aumentata sensibilità estrogenica potrebbe pertanto essere compensativa rispetto alla riduzione degli estrogeni in corso di disbiosi, benché tale legame debba ancora essere dimostrato attraverso studi specifici.

Oltre alle alterazioni del funzionamento degli ormoni sessuali, nelle donne con depressione postpartum sono stati osservati cambiamenti nel funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. In madri sane, i livelli di ormone corticotropo (CRH), adrenocorticotropo (ACTH) e cortisolo diminuiscono gradualmente dopo il parto, mentre nelle madri con depressione postpartum rimangono elevati fino a 6-12 settimane dopo il parto<sup>9</sup>; inoltre, nelle donne con depressione postpartum la risposta dell'ACTH al CRH è più attenuata<sup>10</sup>.

Anche in questo caso il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e conseguentemente la risposta allo stress potrebbero essere influenzati da alterazioni del microbiota<sup>11</sup>. È stato infatti osservato che topi "germ-free", allevati in ambiente sterile senza contaminazione da parte di microrganismi commensali, mostrano un'esagerata risposta allo stress, evidenziata dall'incremento di ACTH e corticosterone; nello studio gli ormoni dello stress si riducevano dopo inoculazione di *Bifidobacterium infantis*<sup>12</sup>. Modificare il microbiota potrebbe pertanto alterare la risposta allo stress, tuttavia la correlazione fra qualità del microbiota materno e disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in donne con depressione postpartum deve essere ancora approfondita.

Le osservazioni di un possibile legame causale fra alterazioni del microbiota e depressione postpartum hanno spinto alcuni autori a sperimentare l'efficacia di un trattamento volto a correggere le altera-

zioni del microbiota in donne con depressione postpartum. Nell'unico studio finora pubblicato, condotto in Australia, a 423 donne in gravidanza veniva somministrato il probiotico *Lactobacillus rhamnosus* oppure un placebo dalla 16° settimana di gestazione fino a 6 mesi dopo il parto, al fine di valutare gli eventuali effetti sull'emergere di ansia e depressione postpartum. Effettivamente le madri sottoposte a trattamento con il probiotico manifestavano una quota significativamente minore di sintomi depressivi e ansiosi postpartum rispetto a quelle che erano state trattate con placebo<sup>13</sup>.

Oltre agli effetti sulla salute materna, gli eventi che coinvolgono il microbiota durante il postpartum hanno dimostrato di avere un impatto significativo anche sulla salute del bambino, il cui microbiota viene determinato sia durante la vita intrauterina, sia durante il parto, quindi attraverso l'allattamento nei primi mesi di vita.

Innanzitutto lo stress prenatale può tradursi in una modificazione del microbiota del nascituro, come è stato evidenziato da uno studio danese che ha rilevato un'associazione fra stress nel terzo trimestre di gravidanza e abbondanza relativa di batteri patogeni quali *Escherichia* ed *Enterobacter* nel microbiota del bambino dopo i primi tre mesi di vita, con maggiore frequenza di disturbi gastrointestinali e reazioni allergiche in questi bambini<sup>14</sup>.

I momenti che in seguito influenzano la composizione del microbiota del bambino sono il parto e l'allattamento. Durante il parto naturale il feto è esposto alla colonizzazione da parte dei batteri materni presenti in vagina e nell'area perianale. Tale massiccia colonizzazione determina nel nascituro un microbiota caratterizzato da elevata biodiversità. Diversamente, i bambini nati con parto cesareo – indipendentemente dall'esposizione a profilassi antibiotica – ospitano un microbiota più simile a quello della pelle della madre e delle superfici circostanti, che si caratterizza per una minore biodiversità<sup>15</sup>. Oltre a ciò, il microbiota di bambini nati da taglio cesareo è maggiormente resistente agli antibiotici rispetto a quello dei nati da parto naturale<sup>16</sup>, cosa che potrebbe aumentare la probabilità di resistenza

agli antibiotici anche più avanti nella vita del bambino <sup>17</sup>.

La nascita attraverso taglio cesareo può comportare anche altri rischi per la salute futura. Uno studio di coorte condotto su oltre 22000 nati seguiti fino alla giovane età adulta ha dimostrato che i nati da taglio cesareo diventano più frequentemente obesi rispetto a quelli partoriti per via vaginale <sup>18</sup>. L'associazione, significativa anche dopo avere rimosso dalle analisi le madri già obese o con altri fattori di rischio quali il diabete gestazionale, potrebbe essere dovuta alla diversa composizione del microbiota con maggiore frequenza relativa di stafilococchi e minore di bifidobatteri, pattern che è stato associato a maggiore capacità di immagazzinare energia; il risultato è un aumento del rischio di sovrappeso e obesità nel corso della vita <sup>19 20</sup>.

Successivamente al parto sono le abitudini alimentari del neonato a influenzarne in maniera sostanziale il microbiota. Il latte materno è ricco di oligosaccaridi, prebiotici naturali che supportano la crescita di ceppi batterici protettivi inibendo nel contempo la crescita di ceppi patogeni, cosa che viene a mancare nei neonati nutriti con latte artificiale <sup>21</sup>. Uno studio che aveva dimostrato un aumento di ceppi patogeni nel microbiota di bambini nati da parto cesareo o le cui madri erano state sottoposte a profilassi antibiotica durante il parto, ha inoltre dimostrato che l'allattamento al seno era in grado di risolvere la disbiosi e ristabilire un equilibrio nel microbiota del bambino, cosa che non accadeva con l'alimentazione artificiale <sup>22</sup>.

Data la comunicazione bidirezionale dell'asse cervello-intestino, un suo sviluppo armonico potrebbe avere un impatto rilevante su funzioni cognitive, regolazione dell'umore e comportamento sociale del bambino, con importanti implicazioni per lo sviluppo futuro <sup>23 24</sup>. Benché questa cascata di eventi non sia ancora stata dimostrata nell'uomo, alcuni studi su modelli animali hanno dato indicazioni in tal senso. In uno studio condotto su topi nati da madri trattate con terapia antibiotica, i piccoli mostravano alla nascita una riduzione della locomozione e delle attività esplorative rispetto ai nati da madri non trattate. L'impedimento della colonizzazione intestinale da

parte del microbiota materno durante e dopo il parto potrebbe quindi indurre alterazioni del neurosviluppo <sup>25</sup>. In uno studio successivo, topi nati da madri colonizzate con il microbiota da dieta ad alto contenuto calorico sviluppavano nel tempo una maggiore frequenza di comportamenti ansiosi e compulsivi rispetto a quelli nati da madri colonizzate con microbiota determinato da una dieta a basso contenuto calorico, dimostrando per la prima volta come il microbiota in gravidanza possa determinare alterazioni comportamentali assimilabili a quelle osservate nei disturbi psichiatrici <sup>26</sup>. Il prossimo passo sarà valutare anche nell'uomo la relazione fra microbiota materno e comportamento o psicopatologia della prole.

In conclusione, una condizione di disequilibrio del microbiota materno in gravidanza aumenta il rischio di depressione nel postpartum. Oltre alle note conseguenze di questa condizione sulla salute della diade madre-bambino, è necessario tenere in considerazione come gli eventi che si verificano durante e dopo il parto abbiano effetti significativi sul microbiota del neonato, potendone influenzare la salute futura fino all'età adulta.

## Bibliografia

- 1 Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, et al. Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Res* 2014;215:341-6.
- 2 Paris R, Bolton RE, Weinberg MK. Postpartum depression, suicidality, and mother-infant interactions. *Arch Womens Ment Health* 2009;12:309-21.
- 3 Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:77-87.
- 4 Brockington IF. Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 2004;363:303-10.
- 5 Sokolowski MS, Hans SL, Bernstein V, et al. Mothers representations of their infants and parenting behavior: associations and personal and social-contextual variables in a high risk sample. *Infant Ment Health J* 2007;28:344-65.
- 6 Murphy JR, Paul S, Dunlop AL, et al. Maternal peripartum antibiotic exposure and the risk of postpartum depression. *Res Nurs Health* 2018 Jul 19 [Epub ahead of print].
- 7 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz

MM. *Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications*. *Maturitas* 2017;103:45-53.

- 8 Mehta D, Newport DJ, Frishman G, et al. Early predictive biomarkers for postpartum depression point to a role for estrogen receptor signaling. *Psychol Med* 2014;44:2309-22.
- 9 Meltzer-Brody S. *New insights into perinatal depression: pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum*. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:89-100.
- 10 Mastorakos G, Ilias I. *Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum*. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:136-49.
- 11 Dinan TG, Cryan JF. *Mood by microbe: towards clinical translation*. *Genome Med* 2016;8:36.
- 12 Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263-75.
- 13 Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al.; Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2017;24:159-65.
- 14 Zijlman MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinol* 2015;53:233-45.
- 15 Rutayisire E, Huang K, Liu Y, et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016;16:86.
- 16 Forslund K, Sunagawa S, Coelho LP, et al. Metagenomic insights into the human gut resistome and the forces that shape it. *BioEssays* 2014;36:316-29.
- 17 Mucic AD, Jordan S, Edwards SM, et al. The postpartum maternal and newborn microbiomes. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2017;42:326-31.
- 18 Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr* 2016;170:e162385.
- 19 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
- 20 Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010;33:2277-84.
- 21 O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The

- influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights* 2015;8(Suppl. 1):1-9.
- <sup>22</sup> Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al.; CHILD Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123:983-93.
- <sup>23</sup> Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe* 2015;17:690-703.
- <sup>24</sup> Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, et al. The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development. *Nurs Res* 2016;65:76-88.
- <sup>25</sup> Tochitani S, Ikeno T, Ito T, et al. Administration of non-absorbable antibiotics to pregnant mice to perturb the maternal gut microbiota is associated with alterations in offspring behavior. *PLoS One* 2016;11:e0138293.
- <sup>26</sup> Bruce-Keller AJ, Fernandez-Kim SO, Townsend RL, et al. Maternal obese-type gut microbiota differentially impact cognition, anxiety and compulsive behavior in male and female offspring in mice. *PLoS One* 2017;12:e0175577.

<http://www.pacinimedica.it/microbioma-microbiota/>

## DALLA LETTERATURA

a cura di Alberto Pilotto

### Gold Miles

Blaser MJ. *Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome*. *Science* 2016;352:544-5

In questo editoriale l'Autore sviluppa una serie di riflessioni riguardanti l'impiego degli antibiotici nella pratica clinica corrente. Pilastro della medicina clinica da oltre 70 anni, l'uso di antibiotici oggi è enorme (si stimano 70 miliardi di dosi prescritte nel mondo nell'anno 2010). Ciò comporta una serie di effetti sul singolo individuo (cura della infezione) ma anche sulla comunità attraverso la selezione di batteri resistenti agli stessi antibiotici. L'impiego dell'antibiotico pertanto si trova in un punto cruciale di incrocio tra salute personale e salute pubblica. In questo contesto, del tutto recentemente è emerso il problema del rischio che l'impiego di antibiotici esercita sulla salute personale dell'individuo modificando la composizione batterica del microbiota intestinale che normalmente vive nell'organismo svolgendo numerose funzioni fisiologiche.

Dati osservazionali ed epidemiologici dimostrano che l'esposizione ad antibiotici, soprattutto nei bambini e nei giovani, si associa a un aumentato rischio di obesità, diabete mellito tipo 1 e 2, malattie infiammatorie intestinali, morbo celiaco, asma e altre forme di allergie.

Studi sull'animale confermano che l'esposizione ad antibiotici determina una riduzione delle specie batteriche con perdita della biodiversità del microbiota. Ciò comporta alterazioni metaboliche che influenzano la formazione e la distribuzione del tessuto adiposo, la crescita ossea e lo sviluppo del sistema immunitario.

### Last minute

Dinan TG, Cryan JF. *Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration* *J Physiol* 2017;595.2:489-503

In questo articolo gli Autori esplorano il ruolo esercitato dall'asse intestino-cervello, regolato dal microbiota intestinale, nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale e nella comparsa dei disturbi neurodegenerativi e/o legati all'invecchiamento. Le vie di comunicazione tra microbiota e cervello includono il nervo vago, ormoni intestinali, sistema immunitario, triptofano e i suoi metaboliti, ma anche metaboliti prodotti dal microbiota come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Studi su animali hanno dimostrato che alterazioni della composizione del microbiota dovute a terapie antibiotiche, al tipo di allattamento (materno o artificiale), a infezioni e vari stress ambientali possono determinare effetti a lungo termine sulla fisiologia del sistema neurologico. Anche il tipo di parto (cesareo vs parto naturale) può influenzare il microbiota intestinale; all'altro estremo della vita, alterazioni della composizione del microbiota possono giustificare un invecchiamento attivo e in salute oppure associato a fragilità. Recentemente il microbiota intestinale è stato implicato in una serie di patologie quali depressione, autismo, schizofrenia e morbo di Parkinson; non è stato ancora chiarito, tuttavia, se le alterazioni del microbiota riscontrate in queste condizioni abbiano un ruolo fisiopatologico o ne siano semplicemente un epifenomeno. Al riguardo, concludono gli Autori, è plausibile che tali disturbi neuropsichiatrici possano in futuro essere trattati modificando il microbiota intestinale mediante trapianto di microbiota, antibiotici specifici o psicobiotici.

### Last minute

Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi SA, et al. *Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly*. *Neurobiol Aging* 2017;49:60-8.

In questo studio multicentrico italiano gli Autori hanno esplorato il possibile ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi della malattia di Alzheimer. Sono stati inclusi nello studio 83 soggetti, di cui 40 casi di deficit cognitivo con amiloidosi cerebrale (Amy+), 33 casi di deficit cognitivo senza amiloidosi cerebrale (Amy-) e 10 soggetti di controllo cognitivamente integri e senza amiloidosi cerebrale. I soggetti Amy+ hanno dimostrato livelli sierici più elevati di citochine pro-infiammatorie e più bassi livelli di citochina anti-infiammatoria rispetto ai soggetti Amy- e ai controlli. Inoltre i soggetti Amy+ hanno dimostrato una minore quantità fecale di *Eubacterium rectale* e una maggior quantità di *Escherichia/Shigella* rispetto ai controlli sani ( $p < 0,001$ ) e ai soggetti Amy- ( $p < 0,001$ ). Una correlazione positiva è stata osservata tra citochine pro-infiammatorie ematiche e presenza nelle feci di *Escherichia/Shigella* ( $p < 0,001$ ) e una correlazione negativa con i ceppi di *Eubacterium rectale* ( $p < 0,001$ ). Questi dati suggeriscono che un aumento di taxa pro-infiammatori di microbiota intestinale, *Escherichia/Shigella*, e una riduzione dei taxa anti-infiammatori, *Eubacterium rectale*, sono associati a un aumentato stato periferico infiammatorio in pazienti con deficit cognitivo e amiloidosi cerebrale. Ulteriori studi sono necessari per definire se esista una possibile relazione causale tra stato infiammatorio associato al microbiota intestinale e amiloidosi cerebrale.

### Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

### Edizione

Pacini Editore S.r.l.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

050 313011 • 050 3130300

### Redazione

L. Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

### Grafica e impaginazione

M. Arcidiacono • marcidiacono@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl

ISSN 2611-5441 (print) ISSN 2611-9358 (online)

Finito di stampare presso le IGP, Pisa, Ottobre 2018

Registrazione al tribunale n. 6/2017 del 30-5-2017 nel

Registro della Stampa presso il Tribunale di Pisa

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free)

e verniciata idro. L'editore resta a disposizione

degli aventi diritto con i quali non è stato possibile

comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie

per uso personale del lettore possono essere effettuate

nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web <http://www.pacinieditore.it/privacy/>.