

Microbiota intestinale e immunità sistemica

Gino Santini

Segretario Nazionale Siomi, Direttore ISMO, Roma
Mail: g.ssantini@siomi.it

Fino a non molti anni fa l'intestino ricopriva un ruolo di scarsa importanza nella fisiopatologia umana e la sua principale funzione era quella di assorbire i nutrienti e di eliminare le sostanze di scarto dell'organismo. Oggi, invece, alla luce delle attuali conoscenze l'intestino viene considerato un vero e proprio organo, dove risiede gran parte del sistema immunitario e si esplicano importanti funzioni metaboliche, vitali per l'organismo stesso.

L'ecosistema intestinale è un insieme di cinque elementi tra loro perfettamente interagenti: la flora batterica, la temperatura, il pH dell'intestino, l'epitelio intestinale ed il sistema immunitario. Il loro corretto funzionamento determina quello dell'intestino: quando una di queste funzioni subisce delle modificazioni per vari motivi (dieta, stress, uso di antibiotici, infezioni, etc.), inizia la compromissione della corretta funzionalità di tutti i sistemi con alterazione della flora batterica e conseguente stato di dismicrobismo. Gli esiti di tutto ciò si traducono con una presenza eccessiva di tossine nell'intestino e conseguente lesioni nella mucosa, che aumentando la permeabilità intestinale, permettono l'anormale passaggio di sostanze e tossine dall'intestino a vari organi.

Un lungimirante editoriale di Nature del 2008¹ si chiedeva chi fossimo, nel senso più strutturale del termine, e arrivò alla conclusione che gli esseri umani possono essere considerati come "superorganismi" a causa delle loro strette associazioni simbiotiche con il microbiota, nello specifico con quello intestinale. E, in effetti, è praticamente impossibile stabilire dove finisca l'organismo umano e dove cominci quello microbiologico!

Questa rilettura dei rapporti tra noi e il pianeta microbiologico che ci colonizza ha anche costretto i ricercatori a rivedere i meriti, all'inizio decisamente sopravvalutati, del Progetto Genoma, splendido risultato scientifico ma ancora sofferente della mancanza di un "dizionario" che ne permetta una completa transcodificazione funzionale, non essendosi rivelata sufficiente la sola lettura strutturale. Il problema si rese evidente quando si venne a scoprire che il 99% del nostro genoma è di origine batterico-micotica e solo il restante 1% è umano². Per rendere un'idea più concreta, il numero dei geni che ritroviamo nel nostro genoma è paragonabile a quello della *Drosophila melanogaster* (meglio conosciuto come "moscerino della frutta"), ma è abbastanza evidente che la nostra organizzazione corporea è assai più complicata: infatti, gran parte della gestione di molti processi biologici del nostro organismo, come vedremo più avanti, è infatti gestita da un variegato e personalissimo micro-

biota. Al punto che anche discipline apparentemente distanti come la psicologia stanno andando incontro a profondi processi di revisione proprio sull'asse microbiota-intestino-cervello³, visto che l'intestino, il cervello e la psiche si sviluppano in modo quasi sincrono per tutta la durata della vita, essendo tutti e tre suscettibili a diversi fattori che influenzano il microbiota intestinale. La mielinizzazione, la lunghezza del tenue e il microbiota intestinale si sviluppano in modo quasi sincrono, con la dieta che gioca un ruolo importante nella reciproca maturazione. Di conseguenza è probabile che l'interruzione del microbiota in diverse fasi aumenti l'incidenza di diversi disturbi mentali.

Anche il sistema immunitario, l'altro elemento in gioco, non sfugge alla regola che lo vede sottoposto all'influenza del microbiota. In aggiunta alle funzioni immunitarie classiche, le cellule del sistema immunitario innato e adattativo decodificano segnali complessi derivati dai tessuti e dall'ambiente, compresi quelli del sistema nervoso e la dieta. A loro volta queste risposte regolano i processi fisiologici in più tessuti per tutto il corpo, compresa la funzione del sistema nervoso, lo stato metabolico, la termogenesi e la riparazione dei tessuti. Nel corso della vita, gli organismi sono esposti a un'ampia gamma di fattori a cui più tessuti devono rispondere per mantenere l'omeostasi. Diversi studi recenti hanno scoperto il contributo del sistema immunitario nella regolazione non solo dell'espulsione dei patogeni, ma anche di altri complessi processi fisiologici, tra cui funzione neuronale nel sistema nervoso centrale (SNC) e nel tessuto periferico, la regolazione del tessuto adiposo e il mantenimento dell'omeostasi metabolica e del tessuto muscolare. La disregolazione del sistema immunitario in questi tessuti provoca alterazioni dell'omeostasi e malattie, come obesità e disturbi neurologici.⁴

Nella visione classica del sistema immunitario, diversi tipi di agenti patogeni possono spostare l'equilibrio della risposta immunitaria per una sufficiente eradicazione di agenti patogeni specifici. Ad esempio, l'infezione da elminti promuove l'infiammazione di tipo 2, mentre l'infezione virale intracellulare provoca un'infiammazione di tipo 1. Tuttavia, altri stimoli fisiologici possono anche distorcere la risposta immunitaria verso l'immunità di tipo 1, di tipo 2 o di tipo 3. L'esposizione al freddo provoca un'infiammazione di tipo 2, mentre una dieta ricca di triptofano provoca la produzione di ligandi AHR e la promozione dell'immunità di tipo 3. Questi cambiamenti nella risposta immunitaria possono quindi retrocedere ad altri tessuti non immuni per regolare l'omeostasi e promuovere patologie.

In aggiunta alle risposte infiammatorie che vengono spesso rese necessarie dai processi di adattamento, un elemento non secondario è rappresentato dalla permanenza dello stimolo, che rende il processo infiammatorio cronico perché incapace di riportare l'organismo al punto di equilibrio preesistente. Nel caso dell'intestino, per il gioco amplificativo di villi e microvilli, ci troviamo di fronte a una vasta superficie che, pur situata all'interno dell'organismo, si trova a contatto con il mondo esterno ed è popolata da un numero crescente e variabile di microrganismi: dal migliaio di CFU (Colony Forming Unit) dello stomaco, alle 10^4 - 10^8 CFU del tenue, fino ad arrivare ad oltre 10^{12} CFU del colon, che rappresenta anche il maggior grado di diversità batterica del nostro organismo. Nel suo complesso, la fisiologia della flora batterica intestinale è responsabile di effetti metabolici e immunologici. Tra i primi annoveriamo la sintesi di acidi grassi a catena corta, che costituiscono la principale fonte di energia e di nutrimento per la mucosa del colon; la sintesi di vitamine K, B1, B6, B12, PP, acido folico e pantotenico, componenti essenziali per molti processi biologici; la deconiugazione di sali biliari, bilirubina, farmaci e ormoni steroidei; la regolazione dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi; la fermentazione dei carboidrati, che provoca un abbassamento del pH intraluminal e la fermentazione proteica, grazie alla quale è possibile avere una fisiologica produzione di ammoniaca e di ammine. Tra gli effetti immunologici si evidenziano l'antagonismo verso i germi patogeni (mediante competizione per i siti recettoriali e la produzione di batteriocine) e la stimolazione delle difese immunitarie. Quest'ultima viene ottenuta mediante una riconosciuta attività su linfociti T e macrofagi, un'augmentata produzione di IgA secretorie e la produzione di citochine antinfiammatorie.⁵ Per mantenere elevato il rendimento di tutte queste funzioni è fondamentale l'impermeabilità del tessuto enterico intestinale ai batteri e ai loro metaboliti. Fattori ambientali (dieta, stress, farmaci, etc.) possono causare uno stato di disbiosi, che altera la funzione della barriera epiteliale e provoca una risposta pro-infiammatoria. L'adesione microbica alle cellule epiteliali e l'induzione di citochine pro-infiammatorie danneggiano ulteriormente l'integrità delle giunzioni che uniscono le cellule enteriche, provocando una Leaky Gut Syndrome (LGS), caratterizzata da una traslocazione batterica nella circolazione sistemica. A loro volta, alcuni dei batteri traslocati possono attivare meccanismi di mimetismo molecolare oppure svolgere il ruolo di adiuvanti per avviare o peggiorare le risposte autoimmuni.⁶

Interessante a questo proposito l'ipotesi proposta dal gruppo di Infusino su Nutrients relativa al meccanismo di coinvolgimento intestinale in caso di infezione da Covid-19.⁷ Ipotesi in effetti sostenuta dal fatto che il microbioma intestinale è coinvolto nell'entità della gravità del COVID-19, probabilmente attraverso la modulazione delle risposte immunitarie dell'ospite. Inoltre, la disbiosi del microbiota intestinale dopo la risoluzione della malattia potrebbe contribuire a sintomi persistenti, evidenziando la necessità di capire come i microrganismi intestinali siano coinvolti nell'infiammazione e nel COVID-19.⁸

Viene spontaneo quindi domandarsi se da tutto quello che è stato esposto è possibile strutturare delle strategie terapeutiche che aiutino i pazienti a migliorare gli aspetti infiammatori legati in modo diretto o indiretto all'intestino e alla circolazione portale, con conseguente coinvolgimento anche del metabolismo epatico. Viene in nostro aiuto un interessante studio del gruppo spagnolo coordinato da Germàn Soriano che ha studiato gli effetti di un probiotico multiceppo ad elevata concentrazione (Vivomixx[®], Mendes, SA) in pazienti con cirrosi, registrando non solo un notevole miglioramento nelle disfunzioni cognitive secondarie a encefalopatia epatica, ma anche tutta una serie di risposte positive relative alla concentrazione ematica di citochine infiammatorie: FABP6 (Fatty Acid-Binding Protein 6), Zonulina e Claudina-3 urinaria.⁹ Sulla base di questo e di una nutrita bibliografia facilmente reperibile nelle usuali banche dati di pubblicazioni scientifiche (Medline, Opus, Web of Science, etc.) è possibile stendere una serie di caratteristiche che i probiotici devono possedere per garantire una buona efficacia clinica: alta concentrazione, numero e tipo di ceppi presenti, attività sinergica tra i componenti, sicurezza e qualità di produzione, certezza di colonizzazione, distribuzione con la "catena del freddo" (elemento fondamentale nel caso di probiotici vitali). Tutti questi elementi determinano una inevitabile rappresentatività dei prodotti efficaci nelle pubblicazioni scientifiche, che devono sempre costituire la nostra bussola clinica, a maggior ragione in un settore relativamente giovane come questo.

A utile complemento di quanto riportato, anche considerando il fatto che le strategie di Medicina Integrata tengono in elevata considerazione gli stili di vita, si ricordano due interessanti pubblicazioni che confermano questa necessità. In una di queste si sottolinea l'importanza della qualità del sonno per garantire all'individuo una diversità batterica ideale della propria flora batterica intestinale.¹⁰ Nella seconda, più recente, viene evidenziato lo stretto rapporto che abbiamo nel sesso femminile tra ipertensione e composizione della flora intestinale.¹¹ Per non parlare dell'importanza che riveste una corretta abitudine all'esercizio fisico sulla qualità della muscolatura scheletrica attraverso sempre un buon equilibrio del microbiota intestinale.¹²

Conviene a questo punto riepilogare le principali conclusioni che si possono trarre. Una su tutte, che la microflora intestinale svolge una attività metabolica di enorme importanza, sia sul piano nutrizionale che per il mantenimento di una efficiente attività di barriera intestinale che, unitamente alla modulazione della risposta immunitaria locale e sistemica, risulta essere fondamentale per la protezione dell'organismo ospite. Altrettanto fondamentale è avere una visione "olistica" del corpo umano, che deve essere considerato come un sistema globale complesso, dove i vari organi ed apparati sono strettamente integrati ed interconnessi e nel quale l'intestino gioca sicuramente un ruolo di primaria importanza. ■

*Inquadrami
con la fotocamera
del tuo cellulare
o del tuo iPad
per consultare
la bibliografia completa
dell'articolo.*

SCAN ME

