



ASSOCIAZIONE ITALIANA MEDICI DI FAMIGLIA
ITALIAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS

XXIII CONGRESSO NAZIONALE AIMEF

Nuovi orizzonti della Medicina di Famiglia nella gestione integrata delle cronicità



Presidente del Congresso
Dott. **Walter Ingarozza**

Caserta 19-21 Maggio 2017
Centro Congressi Grand Hotel Vanvitelli





ASSOCIAZIONE ITALIANA MEDICI DI FAMIGLIA

ITALIAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS

XXIII CONGRESSO NAZIONALE AIMEF

MICROBIOTA UMANO

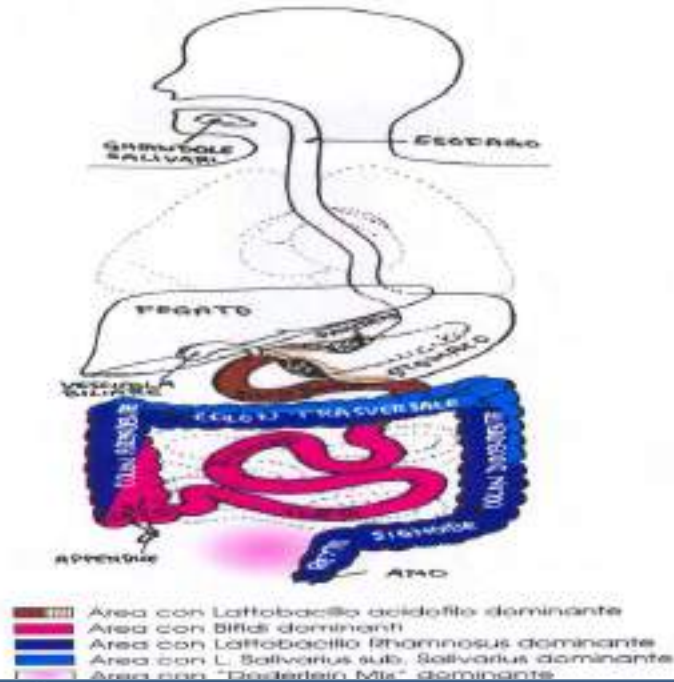
QUALE IMPORTANZA HA NELLA SALUTE UMANA.

DOTT. LUCIANO LOZIO



XXIII CONGRESSO NAZIONALE AIMEF

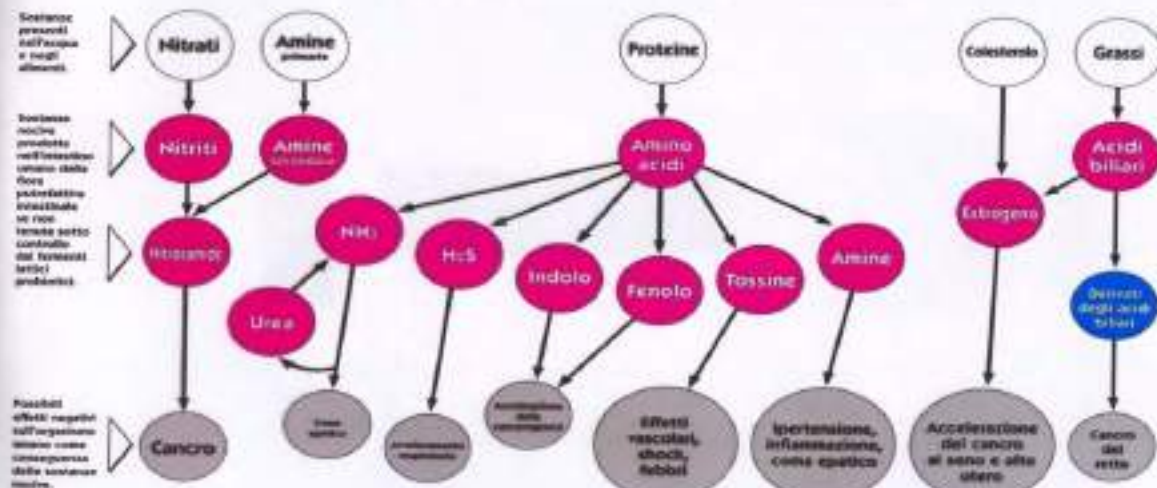
SCHEMA 8 - AREE PREFERENZIALI DI ATTIVITÀ PROBIOTICA





Sostanze nocive prodotte dalla flora batterica intestinale umana in assenza o carenza di **lattobacilli** probiotici e **bifidobatteri** probiotici

Fonte: Università di Tokyo - Aitauoka: "Science and technology in Japan"





- La distribuzione percentuale nell'adulto della flora batterica intestinale è, con piccole variazioni:
- 67/70 % batteroides propionbacter e firmicutes.
- 12/15 % bifidobatteri (antigenotossici primari)
- 1,6/1,8% lattobacilli
- 5% escherichie e enterococchi
- 13% clostridi, proteus, klebsielle.....
- Nel lattante i probiotici sono solo i bifidobatteri.



SCFAs

ASSOCIAZIONE ITALIANA MEDICI DI FAMIGLIA

ITALIAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS

XXIII CONGRESSO NAZIONALE AIMEF

- Oltre ai precedenti neurotrasmettitori i batteri producono acidi grassi a catena corta.
- I SCFAs possono mediare molte delle funzioni assegnate al microbiota attraverso il classico “signaling” endocrino.
- Il propionato regola la produzione (stimola) di adenilato ciclasi che favorisce la produzione di AMPc, ma anche aumenta l’attacco della proteina G sulla parete cellulare che a sua volta svolge molteplici funzioni vitali per la cellula.
- [The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease.](#)
- Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Walder K, Maes M. Mol Neurobiol. 2016 Jun 27. [Epub ahead of print] Review.
- PMID: 27349436



ACIDO BUTIRRICO

- L'acido butirrico è ricavato dagli zuccheri e/o dalle fibre ed è il nutriente energetico principale delle cellule enterocitarie e colocitiche.
- Ci sono più batteri che concorrono a questa essenziale produzione e sono nel tenue i Bifidobatteri spp, l'Akkermansia muciniphila e il Faecalibacterium prausnitzii anche nel colon.
- [The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis?](#)
- Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Neurochem Int. 2016 Oct;99:110-32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011. Epub 2016 Jun 23. Review. PMID: 27346602



ACIDO BUTIRRICO

- La funzione dell'acido butirrico è quella di proteggere le cellule enterocitarie, colocitiche e non solo da un invecchiamento non controllato. (prevenzione primaria antidegenerativa)

- [Sodium Butyrate Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Colorectal Cells: Implications for Apoptosis.](#)
- Zhang J, Yi M, Zha L, Chen S, Li Z, Li C, Gong M, Deng H, Chu X, Chen J, Zhang Z, Mao L, Sun S. PLoS One. 2016 Jan 19;11(1):e0147218. doi: 10.1371/journal.pone.0147218. eCollection 2016. PMID: 26784903



ACIDO BUTIRRICO

- L'acido butirrico, una volta entrato nella cellula ne attiva il metabolismo (mitocondri, PKA, ciclo di Krebs per induzione diretta), ma se la cellula non è in grado di rispondere, perché "vecchia" o lesionata, l'acido isobutirrico (induzione apoptotica del mitocondrio, per attivazione delle caspasi e del gene P66) attiva il gene P53 che è alla base del processo apoptotico.
- [In vivo regulation of colonic cell proliferation, differentiation, apoptosis, and P27Kip1 by dietary fish oil and butyrate in rats.](#)
- Hong MY, Turner ND, Murphy ME, Carroll RJ, Chapkin RS, Lupton JR.
- Cancer Prev Res (Phila). 2015 Nov;8(11):1076-83. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0147. Epub 2015 Aug 31.



ACIDO BUTIRRICO

- L'acido isobutirrico ha anche la funzione di destrutturare la membrana di protezione che avvolge la *Candida ssp* permettendo ai batteri di ucciderla.
- Questa funzione si esplica in modo ottimale quando la *Candida* non è radicolata, ma libera sia come blastospora che come conidospora.
- [Biocatalytic deracemisation of aliphatic \$\beta\$ -hydroxy esters: improving the enantioselectivity by optimisation of reaction parameters.](#)
- Venkataraman S, Chadha A. J Ind Microbiol Biotechnol. 2015 Feb;42(2):173-80. doi: 10.1007/s10295-014-1558-5. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25475754



ACIDO BUTIRRICO

- Un'altra funzione fondamentale è quella di complessare la serotonina prodotta dalle cellule enterocromaffini del cieco che non viene catturata dalle piastrine.
- La presenza di serotonina libera nel colon è correlata con la colite diarroica.



ACIDO BUTIRRICO

- Una ulteriore funzione vitale è quella di regolare l'enzima deacetilasi degli istoni permettendo un corretto funzionamento degli stessi e quindi di “ricopiare” la cromatina in modo corretto.
- [he histone deacetylase inhibitor sodium butyrate improves insulin signalling in palmitate-induced insulin resistance in L6 rat muscle cells through epigenetically-mediated up-regulation of Irs1.](#)
- Chriett S, Zerzaihi O, Vidal H, Pirola L.
- Mol Cell Endocrinol. 2017 Jan 5;439:224-232. doi: 10.1016/j.mce.2016.09.006. Epub 2016 Sep 13.



ATTIVITA' METABOLICA TOSSICA

- I **GLUCURONIDI** (o **GLUCURONOSIDI**) sono molecole in cui è presente l'**ACIDO GLUCURONICO**, legato attraverso un legame glucosidico.
- La **GLUCURONIDAZIONE**, ovvero la conversione dei composti chimici a glucuronidi, è uno dei principali metodi attraverso cui gli animali riescono ad eliminare le sostanze tossiche (di origine ambientale, alimentare o farmacologica).
- [Glucuronides in the Gut: Sugar-Driven Symbioses Between Microbe and Host.](#)
- Pellock SJ, Redinbo MR.
- J Biol Chem. 2017 Apr 7. pii: jbc.R116.767434. doi: 10.1074/jbc.R116.767434.



ATTIVITA' METABOLICA TOSSICA

- L'acido glucuronico, una volta legato al composto tossico, ne aumenta l'idrosolubilità, permettendone l'escrezione attraverso i reni.
- Gli enzimi che rompono il legame glucosidico dei glucuronidi sono dette GLUCURONIDASI.
- L'attività della **β -GLUCURONIDASI** è stata proposta come un **biomarker del rischio di cancro**.
- [Structure and Inhibition of Microbiome \$\beta\$ -Glucuronidases Essential to the Alleviation of Cancer Drug Toxicity.](#)
- Wallace BD, Roberts AB, Pollet RM, Ingle JD, Biernat KA, Pellock SJ, Venkatesh MK, Guthrie L, O'Neal SK, Robinson SJ, Dollinger M, Figueroa E, McShane SR, Cohen RD, Jin J, Frye SV, Zamboni WC, Pepe-Ranney C, Mani S, Kelly L, Redinbo MR.
- Chem Biol. 2015 Sep 17;22(9):1238-49. doi: 10.1016/j.chembiol.2015.08.005. Epub 2015 Sep 10.



ATTIVITA' METABOLICA TOSSICA

- L'enzima **NITROREDUTTASI** è una flavoproteina responsabile della riduzione del gruppo funzionale nitro di molti composti (**R-NO₂**) alla corrispondente idrossilammina (**R-NHOH**).
- I composti finali (AMMINE AROMATICHE) e gli intermedi altamente reattivi (intermedi N-idrossilati) derivanti da queste reazioni sono mutageni e cancerogeni.
- [Novel vaccine potential of Rv3131, a DosR regulon-encoded putative nitroreductase, against hyper-virulent Mycobacterium tuberculosis strain K.](#)
- Kwon KW, Kim WS, Kim H, Han SJ, Hahn MY, Lee JS, Nam KT, Cho SN, Shin SJ.
- Sci Rep. 2017 Mar 8;7:44151. doi: 10.1038/srep44151.



ATTIVITA' METABOLICA TOSSICA

- La **AZOREDUTTASI** è un enzima in grado di ridurre le molecole azoiche, cioè che contengono gruppi AZO (-N=N-) producendo gruppi amminici.
- Questa attività è importante per la sua azione sui coloranti azici (per es. E154).
- [Identification of novel members of the bacterial azoreductase family in Pseudomonas aeruginosa.](#)
- Crescente V, Holland SM, Kashyap S, Polycarpou E, Sim E, Ryan A. *Biochem J.* 2016 Mar 1;473(5):549-58. doi: 10.1042/BJ20150856. Epub 2015 Nov 30.
- [Growth and physiology of Clostridium perfringens wild-type and ΔazoC knockout: an azo dye exposure study.](#)
- Morrison JM, John GH. *Microbiology.* 2016 Feb;162(2):330-8. doi: 10.1099/mic.0.000212. Epub 2015 Nov 13



ATTIVITA' METABOLICA TOSSICA

- La **7- α -DEIDROSSILASI** è un enzima che trasforma l'acido colico in acido deossicolico e l'acido chenodeossicolico in acido litocolico (poco solubile ed epatotossico).
- È stata ipotizzata un'attività cancerogena da parte degli acidi biliari secondari non coniugati.
- [Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates inflammation and adiposity by modulating gut microbiota in high-fat diet mice.](#)
- Liu W, Zhao S, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W, Ning G, Hong J, Liu R. Mol Nutr Food Res. 2017 May 12. doi: 10.1002/mnfr.201601082.



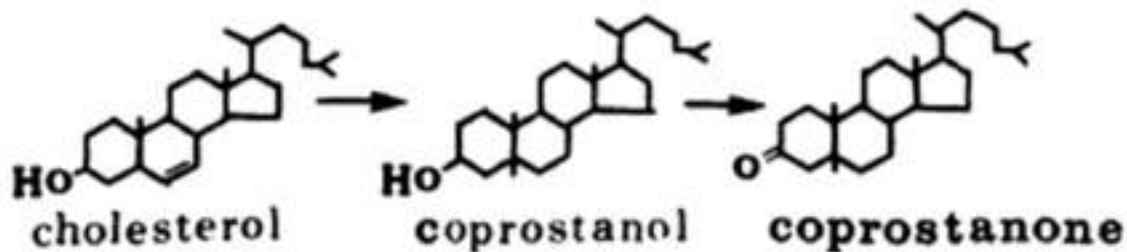
ATTIVITA' METABOLICA TOSSICA

- La **COLESTEROLO DEIDROGENASI** determina una **riduzione del colesterolo, che porta alla formazione di molecole cancerogene quali il COPROSTANONE**
- [Metabolic epidemiology of colon cancer: enzymic activity of fecal flora.](#)
- Mastromarino A, Reddy BS, Wynder EL. Am J Clin Nutr. 1976 Dec;29(12):1455-60.



ASSOCIAZIONE ITALIANA MEDICI DI FAMIGLIA
ITALIAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS

XXIII CONGRESSO NAZIONALE AIMEF



Nuovi orizzonti della Medicina di Famiglia
nella gestione integrata della cronicità

Centro Congressi Grand Hotel Vanvitelli, **Caserta** (CE) - 19-21 Maggio 2017



I BATTERI LATTICI

- Sono batteri Gram POSITIVI, immobili, chemioeterotrofi a forma di bastoncino o cocco. Il loro nome deriva dal fatto che formano ACIDO LATTICO come principale (e talvolta unico) prodotto finale del loro metabolismo energetico.
- Sono **tutti anaerobi con metabolismo fermentativo ed hanno una variabile sensibilità all'ossigeno.**



I BATTERI LATTICI

- Sono incapaci di produrre ATP attraverso un metabolismo aerobio, a causa dell'incapacità di sintetizzare citocromi o altri enzimi contenenti il gruppo eme. A causa dell'impossibilità di produrre proteine eminiche, sono **CATALASI NEGATIVI e quindi non possono operare la**
- decomposizione dell'H₂O₂ in H₂O e O₂.



- Una caratteristica propria dei batteri lattici è la loro elevata **ACIDO-RESISTENZA**, che consente loro di crescere fino a quando il pH raggiunge valori inferiori a 5. Questa caratteristica fisiologica è di grande importanza ecologica, perché permette loro di vincere la competizione di altri batteri in ambienti ricchi di materia organica. Come risultato della loro specializzazione fisiologica, i batteri lattici sono confinati in pochi e caratteristici ambienti naturali.



- Alcuni vivono in associazione con le piante e crescono a spese delle sostanze nutritive liberate in seguito alla morte e alla decomposizione dei tessuti vegetali; si trovano quindi in alimenti e bevande preparate con **materiale vegetale come sottaceti**, crauti, foraggi insilati, vino e birra. Altri fanno parte del normale **microbiota degli animali** (bocca, intestino, mucosa vaginale). Alcuni, infine, sono associati al **latte**



I BATTERI LATTICI

- Sulla base dei loro prodotti di fermentazione, sono divisi in tre sottogruppi
- metabolici
- 1 – OMOFERMENTANTI: degradano il glucosio via glicolisi e non sono in grado di utilizzare i pentosi.
- Il piruvato viene poi ridotto ad acido lattico, unico prodotto della loro fermentazione



I BATTERI LATTICI

- 2 – ETEROFERMENTANTI OBBLIGATI: non possono degradare il glucosio via glicolisi in quanto non possiedono l'enzima FRUTTOSIO 1,6 DIFOSFATO ALDOLASI che catalizza la scissione del fruttosio 1,6 difosfato in gliceraldeide-3-fosfato e diidrossi-acetone-fosfato. Per tale ragione essi fermentano il glucosio attraverso la via dei pentoso fosfati, ottenendo tre prodotti finali in rapporto equimolare:
- ACIDO LATTICO, ETANOLO e CO₂.
- Possono utilizzare anche i pentosi, nel qual caso senza produzione di CO₂. Possono produrre anche piccole quantità di acido acetico



I BATTERI LATTICI

- 3 – ETEROFERMENTANTI FACOLTATIVI: in presenza di ESOSI essi li fermentano attraverso la glicolisi con produzione di solo ACIDO LATTICO, comportandosi perciò come omofermentanti.
- In presenza di PENTOSI, effettuano l'ossidazione di tali composti attraverso la via dei pentoso fosfati, senza produzione di CO₂
- L'acido lattico prodotto può essere in configurazione L, D oppure in miscela
- racemica DL



I BIFIDOBATTERI

- I ceppi di bifidobatteri più comunemente utilizzati nei prodotti probiotici appartengono alle seguenti specie:
- ***Bifidobacterium breve*, *B. bifidum*, *B. longum subsp. infantis*, *B. longum***
- ***subsp. longum*, *B. animalis subsp. lactis***
- Tutti i bifidobatteri di origine intestinale umana sono considerati potenziali probiotici



I BIFIDOBATTERI

- *Molto spesso, nei prodotti probiotici, non si fa distinzione tra le specie di bifidobatteri, tanto che in etichetta si fa riferimento generico ad essi e/o in modo non tassonomicamente appropriato, senza nessuna specificazione appropriata circa la specie di appartenenza (soprattutto in passato, si poteva infatti trovare indicato in etichetta ai prodotti: “BIFIDI”, “LACTOBACILLUS BIFIDUS”, “BIFIDUS”, “BIFIDO BATTERI”)*



I BIFIDOBATTERI

- I prodotti alimentari probiotici (soprattutto lattici fermentati) contenenti probiotici, tuttavia, nella quasi totalità dei casi **CONTENGONO CEPPI DELLA SPECIE *B. animalis subsp. lactis* ed in particolare il ceppo**
- **BB-12: IL BIFIDOBATTERIO PROBIOTICO PER ECCELLENZA IN EUROPA!**
- *NON è di origine umana!!!!*
- *B. animalis subsp. lactis è così diffusamente* utilizzato nei prodotti alimentari poiché esso tollera l'ossigeno e l'acidità molto meglio degli altri bifidobatteri (è presente anche in Italia in moltissimi prodotti alimentari, soprattutto caseari, ma non solo)