



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Corso di laurea in Scienze Biologiche
Anno accademico 2018/2019

Sistemi di segnalazione delle comunità microbiche associate all'ospite

Signaling in host-associated microbial communities

Michael A. Fischbach, Julia A. Segre Cell 164:1288-1300

Laureanda: Piaggese Federica

Relatrice: Prof.ssa Biavasco Francesca

Microbiota intestinale

Microbiota intestinale → Insieme dei microrganismi che colonizzano l'intestino

Funzioni

- Barriera
- Immunologiche
- Metaboliche
- Influenzano il comportamento e le funzioni cognitive

Microbioma intestinale → insieme del patrimonio genetico dei microrganismi localizzati nell'intestino

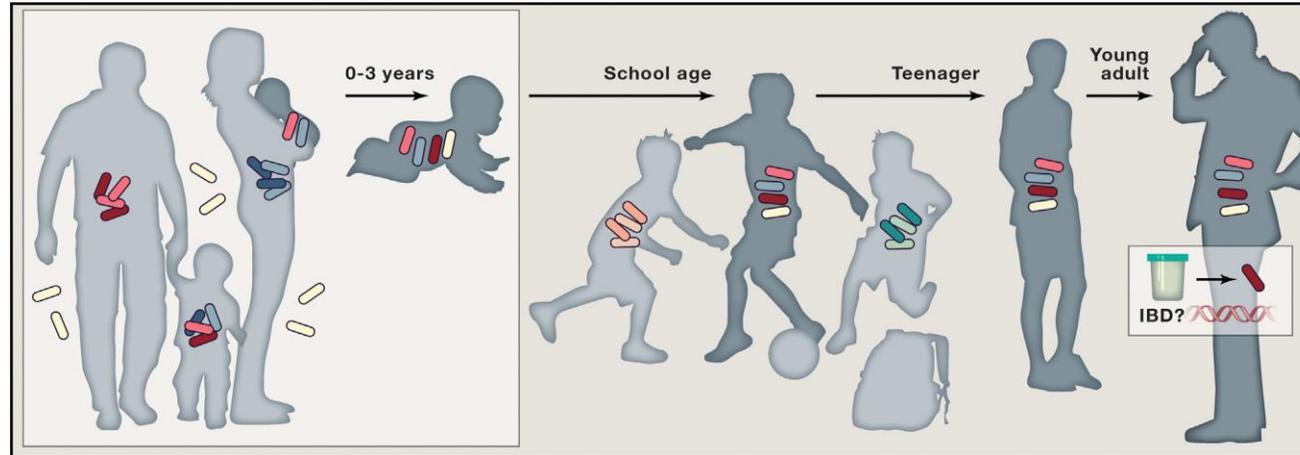
Contiene organismi provenienti da tutti e tre i domini della vita: archea, procarioti, eucarioti

Maggior parte del microbiota non è coltivabile

→ identificazione filogenetica mediante rRNA 16S

→ meccanismi molecolari alla base degli effetti che causano restano ignoti

Acquisizione dei ceppi in età infantile



- **Acquisizione ceppi (0-3 anni)**
(Yatsunenko et al., 2012).

- **SAM → alterazione comunità intestinale** (Subramanian et al., 2014)

- **Sonnenburg → diete povere di fibre → perdita di alcuni ceppi di microrganismi** (Sonnenburg et al., 2016)

- **Sonnenburg → topi sottoposti a dieta Western → perdita di microbiota**

Importanza prima infanzia:

- **Acquisizione ceppi**
- **Stabilizzazione comunità microbiche**
- **Prima esposizione del sistema immunitario**

- **Blaser e Falkow → trattamenti medici + modificazione stile di vita → perdita microbiota → obesità e asma ?** (Blaser and Falkow, 2009).

- **Prima esposizione sistema immunitario → Rosenblum, *S. epidermis*** (Scharschmidt et al., 2015)

- **Faith, Colombel, Gordon** (Faith et al., 2015).
 - **Acquisizione ceppi 0-3 anni**
 - **Influenzare fenotipo solo in seguito**

Interazioni microrganismi-ospite

L'ospite regola le comunità microbiche intestinali

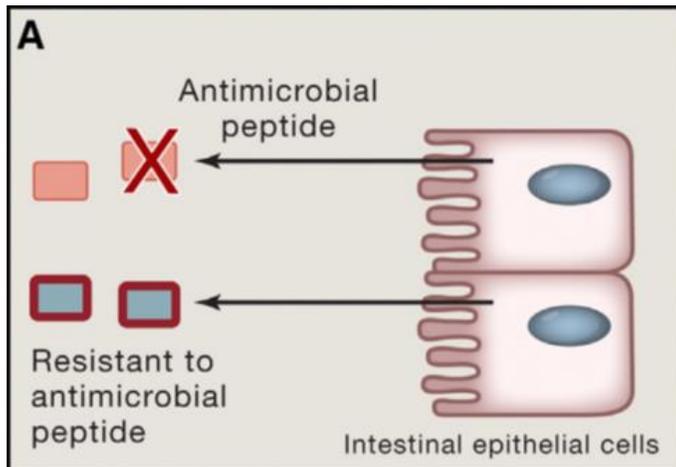
Secrezione di un peptide antimicrobico (AMPs)

Bacteroides resistente a AMP → defosforilazione del lipide A (Cullen et al., 2015) (Raetz and Whitfield, 2002)

Secrezione di lecitine (Cash et al., 2006; Mukherjee et al., 2014; Vaishnavi et al., 2011).

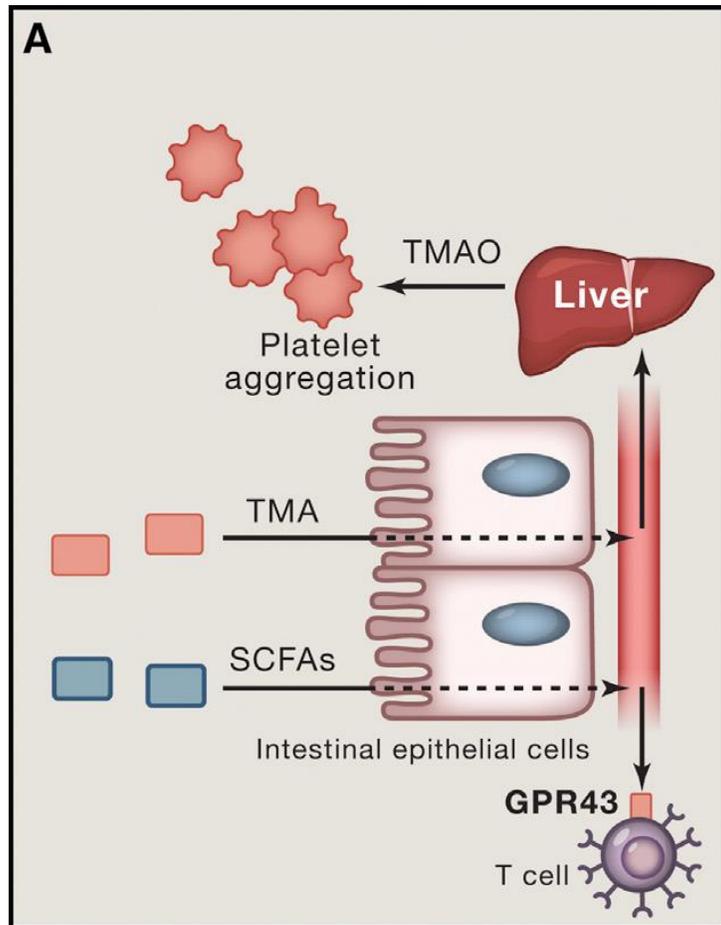
Radici di *Arabidopsis* → acido salicilico (Lebeis et al., 2015)

Dieta alimentare (David et al., 2014) (Carmody et al., 2015)



Interazioni microrganismi-ospite

Molecole batteriche che agiscono a distanza



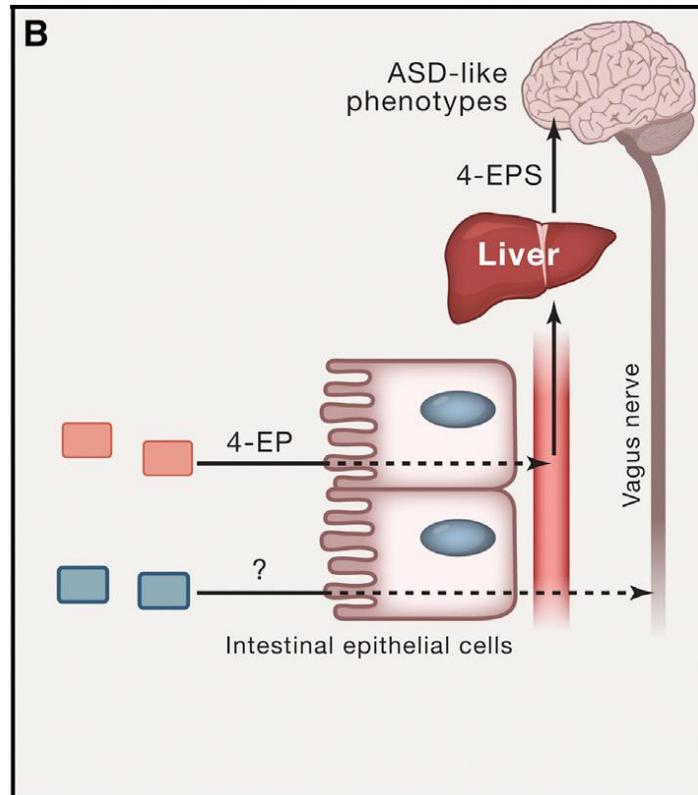
- SCFA (acidi grassi a catena corta)
 - fonte di energia per enterociti (Wilson, 2005)
 - Modulano l'attività di linfociti T mediante recettori accoppiati alle proteine G (GPCRs)

(Atarashi et al., 2013; Furusawa et al., 2013; Smith et al., 2013)

- TMA /TMAO (trimetilamina-N-ossido)
 - Deriva dalla degradazioni batterica di colina e carnitina
 - Aggregazione piastrine → > rischio trombosi (Wang et al.,2015).
 - Promuove aterogenesi (Zhu et al., 2016)

Interazioni microrganismi-ospite

Asse cervello-intestino



Mazmanin → microbiota intestinale di modelli MIA di ASD conferisce a topi germ-free deficit tipici di ASD

(Hsiao et al., 2013)

Il microbioma è il fattore causale in ASD?

Interazioni tra microrganismi

Resistenza alla colonizzazione

Nelle comunità intestinali

- Palmer (Buffie et al., 2015) → indotto diarrea da *C. difficile* in un modello murino → *C. scindens* associato alla resistenza alla colonizzazione
- Acidi della bile secondari (acido deossicolico e litocolico) → compromettere crescita in vivo di *C. difficile* (Sorg and Sonenshein, 2008)

Nelle comunità della pelle

- *S. epidermis* → resistenza alla colonizzazione di *S. aureus* → serin protease (ESP)
S. aureus → incapace di sviluppare resistenza a ESP (von Eiff et al., 2001)
- es. cooperazione microrganismo-ospite
→ ESP + AMP β -defensina 2
→ eliminazione *S. aureus*
- Potenziali terapie (Lai et al., 2009)

Interazioni tra microrganismi

Modificazione delle comunità microbiche intestinali mediante trapianto del microbiota fecale

C. difficile → principale causa di diarrea associata ad antibiotici

Primo trattamento → antibiotici → ricaduta

2013 Keller (van Nood et al., 2013) → infusioni di feci da donatori sani → > successo vs. trattamento con solo antibiotici

(94%) pazienti curati vs. 23-31% pazienti curati con il trattamento antibiotico

Prima della sperimentazione clinica su uomo → sperimentazione su modelli murini

(Lawley et al., 2012)

Appaltare processi biochimici ai batteri

Bacteroides → Digestione di polisaccaridi (Martens et al., 2014; Sonnenburg et al., 2005; Xu et al., 2003)

Czjzek, Michel → proteine (porfiranasi) che degradano la biomassa algale → nuova classe di idrolasi glicolitiche (Hehemann et al., 2010)

Bacterioides marini, microbiota intestinale di soggetti giapponesi (in *B. plebeius*)
→ PORFIRANASE

Alga *Porfira* → forza evolutiva alla base della recente acquisizione di questi geni

Il microbioma e la medicina personalizzata

- Personalizzare la salute e la medicina (Collins and Varmus, 2015)
- Almeno 40 medicine sono metabolizzate dal microbioma intestinale (Carmody and Turnbaugh, 2014; Patterson and Turnbaugh, 2014)
- Gajewski, Zitvogel → microbiota intestinale aumenta l'efficacia dell'immunoterapia (inclusa quella contro i tumori)
(Sivan et al., 2015; Vètizou et al., 2015)
- Segal, Elinav → suggeriscono la messa punto di una dieta personalizzata per modificare il microbiota intestinale e di conseguenza i livelli glicemici del sangue

Conclusioni

- Individuare il ruolo del microbiota nelle malattie per lo sviluppo di potenziali terapie
- Comprendere il ruolo della dieta nello sviluppo del microbiota
- Relazione mutualistica tra microbiota intestinale e l'uomo incoraggia il concetto dell'essere umano come super-organismo, inteso come l'insieme delle cellule dell'uomo e del microbiota

Riassunto

Grazie all'insieme di studi raccolti nell'articolo, abbiamo potuto ampiamente apprezzare l'importanza del microbiota intestinale. La prima infanzia (0-3 anni) è il momento fondamentale per l'acquisizione della maggior parte del microbiota intestinale che viene ereditato da genitori e dall'ambiente. Il microbiota intestinale può subire variazioni nel corso della vita in caso di malattie come ad esempio la SAM, IBD, modifiche della dieta. Fondamentale è anche la composizione del microbiota per la prima esposizione del sistema immunitario.

L'articolo analizza alcuni esempi di interazioni tra microrganismi e ospite:

- Regolazione delle comunità intestinali da parte dell'ospite mediante la secrezione di molecole (AMPs) che inibiscono selettivamente la crescita di determinati microrganismi.
- Secrezione di molecole batteriche che agiscono a distanza, come ad esempio gli SCFA (acidi grassi a corta catena) e TMA/O (trimetilamina-N-ossido).
- Asse intestino-cervello: il microbiota influenza il comportamento e alcune funzioni cognitive dell'ospite

L'articolo analizza anche alcuni esempi di interazioni tra microrganismi:

- Resistenza alla colonizzazione intestinale: *C. scindens* aiuta la comunità microbica a resistere alla colonizzazione di *C. difficile*
- Resistenza alla colonizzazione nelle comunità della pelle: *S. epidermis* contrasta la colonizzazione di *S. aureus*.

Un'applicazione clinica dell'interazione tra microrganismi è il trapianto del microbiota fecale per il trattamento di infezioni da *C. difficile* che sono la principale causa di diarrea associata ad antibiotici.

L'uomo appalta ai microrganismi numerosi processi biochimici tra cui il catabolismo di macromolecole polisaccaridiche.

Lo studio del microbiota e del relativo microbioma, dei complessi meccanismi molecolari alla base delle interazioni tra microrganismi e tra i microrganismi e l'ospite sono fondamentali per comprendere a pieno lo sviluppo dei disordini causati dalle comunità microbiche e aprire le strade a possibili terapie.