

A large, stylized illustration of various microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, in shades of green and yellow, set against a dark blue background. The illustration is composed of several overlapping, rounded rectangular shapes.

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

Microbiota respiratorio ed insorgenza di infezioni polmonari

Giuseppe Nicodemo
Bombardiere

5-6-7 luglio 2019

Hotel Flora Frascati

SIMP
e**SV**

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

INTRODUZIONE

National Institute for Health (NIH), 2007

HMP (progetto mondiale microbiota umano)

caratterizzazione comunità batteri corpo

umano

esplorazione effetti su salute e malattie
esclusione polmone



falsa presunzione sterilità vie aeree inferiori individui sani

impossibilità crescita organismi campioni tessuto polmonare su terreni coltura

70% specie batteriche corpo umano non può essere coltivato

mancata identificazione agente patogeno 75% pazienti ricoverati diagnosi polmonite



NGS - sequenziamento genico di nuova generazione

relazione microbiota-patogenesi infezione polmonare
tra principali cause malattia livello mondiale
relazione microbiota-varie malattie polmonari
prima solo indirettamente correlate a
patogenesi microbica



Microbiota respiratorio

microbiota polmonare

basso carico microbico

alta percentuale di DNA umano

↓ capacità estrazione segnale microbico

↑ errore contaminanti microbici

necessità controlli negativi appropriati

identificazione contaminanti



microbi patogeni

causa o contributo sviluppo e/o progressione malattia

microbi commensali

no causa malattia, interazione neutrale o benefici ospite

prevalenza studi microbiota batterico

recente rivalutazione

virus

funghi



Microbiota batterico

carica batterica vie aeree superiori > circa 100-10000 volte

vie aeree inferiori

cavo orale:

Prevotella , Veillonella , Streptococcus , Haemophilus ,
Fusobacterium , Neisseria e Corynebacterium

naso: Propionibacterium , Corynebacterium , Staphylococcus
e Moraxella

vie aeree superiori ed ambiente esterno → vie aeree inferiori

respirazione

clearance mucociliare

microaspirazione



equilibrio tra: migrazione-eliminazione-crescita microbica
→ presenza batterica vitale
con o senza colonizzazione a lungo termine
microbiota transitorio o non residente
potenziale colonizzazione a lungo termine
specie
carico microbico
microambiente polmonare dell'ospite
stato di salute o malattia
influenze su
architettura tissutale
profilo immunologico



revisione studi clinici di letteratura, uni. Edimburgo, 6/2017
composizione microbiota variabile dalla nascita
caratteristiche anatomiche individuali
fattori esterni
 modalità parto
 tipo allattamento
 uso antibiotici
 condizioni igienico-ambientali
colonizzazione batterica vie aeree neonatale
bilanciamento infezioni respiratorie lievi o
progressione forme croniche e gravi



parto naturale

elevata concentrazione batteri fecali e vaginali
(Lactobacillus, Prevotella ...)

parto cesareo

batteri cutanei ed ambientali(
Corynebacterium, Staphylococcus...)

in genere :

dopo un giorno streptococco viridans

dopo la prima settimana staphylococcus aureus

a sei mesi predomina M. Catarrhalis

mutazione progressiva fino all'età di 4 anni

stabile, molto simile a quella dell'adulto

dominata da Streptococco, Prevotella, Veillonella,

Pseudomonas, Haemophilus e Fusobacterium



composizione microbiota polmonare ↔ posizione campionamento
difese prevenzione incursione agenti patogeni e microparticelle
interferenza funzione respiratoria
esempio rami bronchiali sempre più profondi nei polmoni
meccanismi di espulsione attiva
strato di muco
clearance mucociliare



variazioni regionali:

secrezione muco

secrezione tensioattivo

pH

nutrienti (es. Ferro e vitamine)

disponibilità ossigeno

nicchie ambientali uniche

ruolo importante esacerbazioni CRD

infiammazione

cambiamenti strutturali



microbiota polmonare adulti sani

taxa cavo orale

carryover broncoscopico
e / o microaspirazione

correlazione e contaminazione

microbiota nasale

microbiota orofaringeo

microbiota gastrointestinale

comunicazione

ematica

linfatica

delle vie nervose



microaspirazione

insediamento taxa vie aeree superiori
(prevotella e veillonella)

importante meccanismo di semina

influenza selezione microbica vie aeree inferiori

es. *S. pneumoniae*

componente minore vie aeree superiori e inferiori

oltre metà polmoniti batteriche acquisite in comunità



microbiota diversificato con carico batterico < vie aeree superiori
microaspirazione
molto comune persone sane
esacerbata diversi stati malattia respiratoria
capacità polmone sano eliminazione microbi microaspirati
compromessa durante malattie polmonari
microbiota residuo coesiste nella mucosa polmonare
composto principalmente da batteri morti
significativa risposta immunitaria ospite



microbiota vie aeree inferiori

più simile microbiota vie aeree superiori stesso individuo versus

microbiota vie aeree inferiori persona diversa

carryover ?

sostanziale diversità in individui sani

importanza grado sovrapposizione tra individui diversi



pressione selettiva imposta da ambiente polmonare
giustifica esistenza nucleo condiviso

esempio:

Tropheryma whipplei

fortemente presente polmoni soggetti normali

assente vie aeree superiori

possibile arrivo polmone

diffusione ematogena

microaspirazione



Microbiota virale

virus patogeni

virus residenti in tessuti sani

batteriofagi

elementi retrovirali incorporati nei cromosomi umani

virus respiratorio sinciziale, virus dell'influenza A, rinovirus
effetti patogeni già conosciuti

metagenomica

molti nuovi virus con effetti sconosciuti

tra cui nuovo poliomavirus

virus dell'herpes

papillomavirus umani



American Journal of respiratory and critical care medicine, 2016
revisione letteratura

plasma e BAL trapiantati cardiaci e polmonari
profilassi antivirale standard ed immunosoppressione
post-chirurgica

anellovirus (70% del viroma umano)

apatogeni, cronici vie aere superiori

influenza immunità ospite ?

virus presenti in acuto

rinovirus, batteriofagi

composizione varia in base ai batteri presenti



Microbiota vie aeree

microbiota vie aeree

caratterizzazione incompleta

risoluzione insufficiente rRNA 18S

specie più comuni cavità orale

Candida, Pichia e Fusarium

specie più comuni polmone

Cererata lacerata, Saccharomyces cerevisiae e Penicillium

brevicompatum



costante esposizione polmone spore fungine
eliminazione completa immunocompetenti
buona adattabilità polmone
abbondanza cluster geni biosintetici
metaboliti secondari bioattivi
tossine umane
es. *Aspergillus fumigatus*, patogeno dominante uomo
aflotossine



studio americano

status polmonare 25 individui tra cui affetti da HIV o da BPCO

associazioni singolo dominio batterico (SDB)

associazioni singolo dominio micotico (SDF)

associazioni contesto interazione tra i due domini (CDBF)

connessione per Aporospora terricola

presente solamente soggetti CON HIV e BPCO

presenza o meno stato patologico →

riarrangiamenti struttura batterica e anche micotica



Microbiota polmonare ed immunità

sistema immunitario

mediatore chiave interazioni microbiota-ospite

conoscenza suo coinvolgimento

essenziale comprensione meccanismi

influenza microbica-esiti clinici

interpretazione segnali microbiota-ospite

simili a segnali microbiota intestinale

differenza abbondanza, composizione ed effetti

localizzati



recente identificazione

effetti funzionali

ligandi strutturali e metaboliti batteri, virus e
funghi su

immunità innata ed adattativa o acquisita
influenza ligandi e metaboliti su

sviluppo e progressione CRD (malattie respiratorie
croniche)

BPCO, CF, Bronchiectasie non CF, allergia ed
asma



interazione ligandi microbici strutturali-recettori ospite,
compresi toll simili (TLR)

esempi:

stimolazione produzione IgA microbica attraverso
proteine TLR

↑ difesa ospite contro *Pseudomonas aeruginosa*

lipopolisaccaride di *Escherichia coli*, agonista TLR4

↑ produzione citochine infiammatorie nei
macrofagi alveolari umani

portata risposta TLR varia in base a microbiota polmonare

esempio:

arricchimento con taxa orale in individui sani →

infiammazione, T-helper-17 (Th17) mediata

reclutamento neutrofili



conferma ruolo

recettori toll simili - regolazione immunitaria tratto respiratorio

ligandi microbiota polmonare commensale

stimolano TLR

possono mediare protezione contro malattie allergiche
vie aeree tramite TLR2 e TLR4

altri recettori riconoscimento pattern ospite

recettore NOD-simile NOD2

stimolato da peptidoglicano microbiota polmonare
↑ risposta macrofagi alveolari all'infezione



ligandi derivati da archeobatteri e da virus

esempi:

RNA Methanosphaera stadtmanae, archeobatterio
gram +, non mobile

promuove immunità antivirale

attiva inflammasomi

monociti periferici e cellule dendritiche

TTV (torque teno virus), anellovirus

regola risposte infiammatorie

stimolanti CpG (agonisti TLR9)

micro RNA immunoregolatori

soppressione della traslocazione NF- κ B

mediata da ORF2



tecniche di metagenomica, metatrascrittomica e metabolomica

metaboliti microbiota capaci influenza su immunità ospite

acidi grassi, zuccheri e amminoacidi

inibizione deacetilasi dell'istone

attivazione recettori GPR41, GPR43 e GPR109A

esempio:

specie di *Pseudomonas*

riducono nitrati

specie di *Staphylococcus*

producono SCFAs (acidi grassi a catena corta)



SCFA

fluidi rivestimento epiteliale pazienti immunocompromessi
correlati ad

↑ anaerobi orali, come prevotella

↑ cellule T regolatorie indotte da M. Tuberculosis

indolo-3-acetato, metabolita del triptofano

sopprime risposte infiammatorie macrofagi



funghi, come *A fumigatus*
sintetizzano aminoacidi aromatici,
(triptofano, fenilalanina e tirosina) precursori
gliotossina

sopprime risposte interferone gamma (INT- γ) →
apoptosi neutrofili

fumigaclavina C

↓ citochine prodotte T-helper-1 (Th1) →
apoptosi cellule ospiti



studi metabolomici

molte difficoltà tecniche

raccolta e preparazione campioni

identificazione metaboliti

complicata da

bassa massa microbica

ridotto numero metaboliti rilevati

oscurati da metaboliti ospiti più abbondanti

esempio aminoacidi



Microbiota e CRD: BPCO

cambiamenti dinamici microbiota CRD

rilevanti patogenesi

riflettere cambiamenti nel tropismo batterico

sviluppo di lesioni polmonari e / o stati

immunosoppressione

esempio: esacerbazioni bpcO

acquisizione nuovi ceppi

↑ infiammazione

↓ funzionalità polmonare



composizione microbiota prima di riacutizzazioni
rilevante determinazione microbi coinvolti
esacerbazioni stesse

cambiamento dinamico microbiota sano → insalubre
necessario arricchimento patogeno e lesione ospite

riacutizzazioni BPCO = espressione disbiosi tratto respiratorio
malattia ecosistema microbico
con effetti negativi su biologia ospite



disbiosi → risposta immunitaria disregolata



alterazione condizioni di crescita microbica → disbiosi

circolo vizioso infiammazione - microbiota disordinato

differenze microbiota rispetto al basale:

fenotipo esacerbazione frequente

nuovi obiettivi intervento terapeutico



studio spagnolo, giornale europeo del respiro, 2014

9 pazienti con BPCO lieve o moderata

10 con BPCO severa o molto severa

stabili da almeno tre mesi

obiettivi:

confronto microbiota

rilievo potenziali marcatori microbiologici

migliore comprensione patogenesi

ruolo svolto microbiota sua gravità



risultati:

filum batterico più numeroso Firmicutes

seguito da Proteobatteri, Actinobatteri e Batteroidi

maggiore biodiversità batterica soggetti con malattia moderata

maggiore carico batterico pazienti gravi vs pazienti moderati
(5900 vs 4200 copie del gene rRNA per cellula umana)

composizione simile generi batterici forme moderate

nucleo comune costituito da generi Rothia, Prevotella,
Veillonella, Fusobacterium, Porfiromonas ed haemophilus



dominanza di specifici generi nelle forme gravi
maggiore differenza tra loro e rispetto altro gruppo

dimostrazione spostamento nucleo da altri generi
conseguente diminuzione biodiversità mucosa respiratoria

associazione inversa gravità BPCO: genere Actinomyces
presente in otto pazienti su nove con malattia moderata
presente in due pazienti su dieci con malattia grave



Sze e colleghi:

primo studio microbiota biopsie tessuto polmonare

microbiota diverso fumatori rispetto a non fumatori e fumatori sani

Pragman ed altri:

campioni BAL 22 pazienti BPCO e 10 controlli sani

relazione inversa gravità-diversità microbica

fila più comuni nei 32 campioni

actinobatteri, firmicutes e proteobatteri

variazione microbiota in rapporto a

gravità della malattia

uso di broncodilatatori e /o corticosteroidi inalatori

conferma ↑ polmonite grave



Huang ed altri:

unico studio riacutizzazione BPCO

aspirati endotracheali 8 pazienti in ventilazione meccanica

notevole diversità microbica nonostante antibioticoterapia

nucleo 75 taxa e 27 famiglie batteriche in tutti i campioni prelevati

pseudomonadacee, enterobatteriacee,

campylobatteriacee ed helicobatteriacee

conclusioni:

basse vie aeree ed alveoli BPCO contengono microbiota distinto

rilevante per la progressione cronica malattia

rilevante per lo sviluppo intermittente riacutizzazioni infettive



diversità microbiota polmonare BPCO versus controlli
Pragman aumentata
Erb-Downward JR diminuita
Sze equivalente
probabilmente multifattoriale
non semplice funzione gravità malattia
influenza antibiotici
influenza età del paziente
necessari ulteriori studi
campionamento longitudinale
identificazione altri fattori di diversità
spiegazione loro significato clinico



Microbiota virale e BPCO

infezioni virali :

alterazioni microbiota respiratorio

↑ suscettibilità

infezioni batteriche secondarie

espressione nuove infezioni e/o

esacerbazione di ceppi preesistenti

riacutizzazioni associate



Wilkinson TMA et al., studio prospettico di coorte, Torax, 2017:
127 pazienti con BPCO + infezione acuta da rinovirus
colonizzazione cronica

H influenzae non tipizzabile VS H. influenzae negativo
maggiore numero esacerbazioni acute stagionali

Molyneaux PL et al., Am J Respir Crit Care Med, 2013:
espettorato 14 pazienti con BPCO

+ infezione acuta da rinovirus VS 17 controlli
numero copie rRNA 16S aumentato di 6 volte
aumento H influenzae del 21%



rinovirus, ma anche virus respiratorio sinciziale e virus dell'influenza A
alterazione microbiota respiratorio in BPCO

↑ crescita selettiva specie già presenti

H influenzae non tipizzabile, S pneumoniae , P aeruginosa
innesco infezioni batteriche secondarie
compromissione clearance mucociliare
danneggiamento cellule epiteliali

invasione cellule ospiti e tessuti da parte di batteri patogeni
loro persistenza nel microbiota polmonare



Microbiota e BPCO

funghi:

particolarmente *A. Fumigatus*

importanti contributi esacerbazioni BPCO

dati insufficienti comprensione

insorgenza malattia

progressione

riacutizzazioni

necessari ulteriori studi metagenomica e metabolomica



Microbiota polmonare e Fibrosi Cistica

microbiota polmonare FC più analizzato tra CRD

complessità microbica precedentemente non riconosciuta
durante e tra riacutizzazioni

fasi iniziali malattia, carico microbico molto basso, dominato da:

P aeruginosa, *H influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*
complex e *Stenotrophomonas maltophilia*

dall'età di 1-2 anni e fino all'età di 3-5 anni:

arricchimento con taxa orali

adulto:

dominato da *P aeruginosa*



Rogers ed altri:

espettorato infezione in fase attiva

grandi quantità molteplici specie batteriche

particolare interesse alcune anaerobiche

numerose precedentemente non riconosciute

con tecniche colturali

giustificazione discordanza tra

speciazione coltura espettorato - risultati di sensibilità

risposta terapia antimicrobica



anaerobi presenti :

taxa orofaringe , prevotella intermedia , psudomonas aeruginosa
abbondanza relativa nei campioni
differente composizione delle specie tra campioni
origine tratto respiratorio inferiore

presenza anaerobi non sorprendente

forte variazione ossigeno con ipossia all'interno dei tappi di muco

Pseudomonas aeruginosa, infezione cronica

adattamento a queste condizioni

aumento produzione di alginato

formazione di biofilm

viraggio metabolismo anaerobico



Cox et al.:

comunità batterica ↓ con età e gravità ostruzione delle vie aeree
pazienti con mutazione $\Delta F508$ omozigote presentano
ridotta diversità microbiota versus pazienti eterozigoti
e senza mutazione

Klepac-Ceraj et al.:

↓ diversità microbica con età
influenza negativa antibiotici su diversità



Zhao et al.:

↓ diversità nel tempo

relativa stabilità tra pazienti con malattia lieve

recente uso antibiotici maggiore predittore ↓ diversità microbica

Stressmann et al.:

ritorno microbiota pre-antibiotico allo status originale

entro un mese esposizione



Juan de Dios Caballero et al., Mbio, 9/ 2017

fluttuazioni microbiota polmonare 15 pazienti CF, follow-up a 1 anno

primo isolamento assoluto nel polmone di 2 batteri predatori

bdellovibrio bacteriovorus

vampirovibrio chlorellavorus

bdellovibrio bacteriovorus

acquisizione ambiente e/o aspirazione gastrointestinale

preda patogeni CF tipici come P. aeruginosa e S. aureus

anche nei biofilm



vampirovibrio chlorellavorus

cianobatterio anaerobico, non fotosintetico, necessita microalghe

Chlorella vulgaris, frequente in aria, specie ambienti acqua dolce

acquisizione terapie inalatorie e/o ventilazione assistita

presente in 13 dei 15 pazienti

alghe componenti microbiota umano abituale ?

prede Vampirovibrio sconosciute ?

eventuale presidio terapeutico prime fasi malattia

riduzione carica batterica



Microbiota virale e CF

virus:

soprattutto rinovirus, ruolo chiave

deterioramento funzionalità polmonare

riacutizzazioni

facilitazione colonizzazione batterica



Microbiota nella CF

Microbiota

conseguenze cliniche funzionali

colonizzazione

sensibilizzazione

aspergillosi broncopolmonare allergica

Chotirmal SH et altri, studio osservazionale prospettico, 2010

colonizzazione *Candida albicans*

maggior frequenza di esacerbazioni

riduzione del FEV₁

co-colonizzazione con *P. aeruginosa*

considerabile effetto su progressione malattia

interazioni con altri costituenti microbiota



metabolomica CF

potenziale metabolico intera comunità microbica simile
indipendentemente da differenze nei profili del microbiota

↑ catabolismo aminoacidi

↑ biosintesi folati e acido lipoico



Microbiota polmonare e bronchiectasie non-CF

Van der Gast CJ, 2014

| | | |
|------------------------------------|----|-------------------|
| microbiota bronchiectasie non-CF | VS | Bronchiectasie CF |
| bambini, 6 mesi e 17 anni e 7 mesi | | simile |
| adulti | | diverso |

microbiota bronchiectasie non-CF: bambini \neq adulti

microbiota bronchiectasico CF e Non-CF:
rappresentativo stadi iniziali malattia
si modifica nel tempo

microbioti adulti dominati da *Pseudomonas* o *Haemophilus*



Maughen M. et. Al.:

10 pazienti con bronchiectasia non CF versus 21 pazienti CF
ampia diversità batterica

1-21 taxa in ciascuno entrambi i gruppi

genere più comune Pseudomonas

49 % sequenze rilevate

dominanza in 13 pazienti

> frequenza CF VS non CF

nessuna differenza significativa tra CF versus non Cf



nessuna evidenza associazioni coerenti

↑ carico batterico - esacerbazioni

nuovi agenti patogeni batterici - esacerbazioni

maggiormente probabile associazione

esacerbazioni - cambiamento comportamento microbico

disponibilità nutrienti

tensione di ossigeno

batteriofagi

immunità ospite



Microbiota virale e bronchiectasie non CF

importante ruolo causale

esacerbazioni

ricoveri ospedalieri

adulti

↑ infiammazione sistemica (IL-6 e TNF- α)

↑ infiammazione vie aeree (IL-1 β e TNF- α)

bambini (<18)

sintomi più gravi versus riacutizzazioni non virali

ipossia

sintomi toracici

↑ PCR

↑ IL-6 sistemiche



ospedalizzazione



Microbiota e bronchiectasie non CF

ruolo patogenesi bronchiectasia

antigeni

produzione di proteasi

suscettibilità genetica ospite

interazioni con altri microbi

micobatteri non tubercolari

candida e aspergillus > frequenza

aspergillus

sensibilizzazione

aspergillosi broncopolmonare allergica

maggiore riduzione funzionalità polmonare

↑ IgE

↑ esacerbazioni



A large, stylized illustration of various microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, in shades of green and yellow, set against a dark blue background. The illustration is composed of several overlapping, rounded rectangular shapes.

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

Il ruolo del microbiota nello sviluppo e nell'aggravamento dell'asma

Giuseppe Nicodemo
Bombardiere

5-6-7 luglio 2019

Hotel Flora Frascati

SIMP
e **SV**

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

Microbiota allergie ed asma

esposizione antibiotici prima infanzia = sviluppo asma ed allergie

Wickens K et. Al., 1999

475 questionari genitori bambini 5-10 anni

| assunzione antibiotico | versus | nessun antibiotico |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------|
| | aumento probabilità asma | |
| nel primo anno di vita | | 4,05 |
| dopo il primo anno di vita | | 1,64 |
| 3 o più cicli nel 1° anno di vita | | 4,02 |
| 1 o 2 cicli nel 1° anno di vita | | 2,27 |

associazione antibiotici-febbre da fieno: forza simile

associazione antibiotici-eczema: non significativa



Droste JH et al., 2000

1881 questionari genitori bambini 7-8 anni

uso antibiotici 1° anno di vita = ↑ probabilità asma ed allergie

solo se predisposizione genetica a risposta immunitaria atopica

Bisgaard H et al., 2007

esame colturale aspirato faringeo 321 neonati sani a rischio asma

21% positivo proteobatteri

M. catharralis ed H. influenzae
e firmicutes,

Streptococcus pneumoniae
da soli o in combinazione

↑ rischio wheezing episodico o
asma all'età di 5 anni



Hilty et al., 2010

campioni orali, nasali e BAL ; 43 soggetti

asmatici

versus

BPCO e controlli sani

conferma prevalenza proteobatteri

genes e mantenimento infiammazione cronica vie aeree

Huang et al., 2011

65 asmatici poco controllati

versus

10 soggetti sani

abbondanza relativa proteobatteri

↑ carico batterico

↑ diversità batterica

correlazione diretta iperreattività bronchiale

↓ iperreattività in 16 pazienti trattati con claritromicina

beneficio uso macrolidi

attività su infiammazione e su microbiota



Teo et al., 2015

aspirato nasofaringeo 234 bambini ad elevato rischio asma/allergia
microbiota nasofaringeo

| | | |
|--|--------|-----------------|
| durante infezione acuta | versus | stato benessere |
| proteobatteri (Haemophilus, Moraxella) | | Staphylococcus |
| firmicutes (Streptococcus) | | Alloiococcus |
| actinobatteri | | Corynebacterium |

Streptococcus entro 2° mese di vita

> sensibilizzazione ad aeroallergeni
forte predittore asma a 5 anni



Rogers GB et al., 2015
analisi microbiota nasofaringeo
99 lattanti in corso infezione

Versus 33 lattanti sani

Infezione da VRS
netto ↑ Moraxella, Haemophilus, Streptococcus e
Corynebacterium

↑ rischio asma correlato VRS
alterazioni microbiota



sbilanciamento microbiota primi anni di vita verso
Proteobacteria e Streptococcus

ruolo patogenesi asma

andamento clinico della malattia

effetti diretti su risposta immunitaria

effetti indiretti per interazioni con virus

es.:

proteobatteri - asma non eosinofila

iperreattività ed infiammazione mediata da cellule Th17 ed IL-17

reclutamento neutrofili attraverso IL-17A / F

actinobatteri, Tropheryma Wipplei, - asma eosinofila

infiammazione mediata cellule Th2

reclutamento eosinofili attraverso IL-5



modelli murini:

haemophilus convertente

malattie vie aeree allergiche
associate a cellule Th2 ed eosinofili
sensibili agli steroidi

malattie resistenti agli steroidi
associate a cellule Th1
e neutrofili
dominate da \uparrow IL-17
associate a infezione cronica e
fagocitosi alterata

specifici batteri patogeni

influenza risposta immunitaria alla farmacoterapia

colonizzazione vie aeree asmatici

potenziale bersaglio terapeutico



Metabolomica virobiota microbiota asma

Metabolomica:

proteobatteri

↑ metabolizzazione butirrato e propionato

↓ biodisponibilità SCFA → asma atopico

virobiota:

infezioni virali età precoce , anellovirus in primis

fattori chiave sviluppo asma

microbiota:

esposizioni fungine

sviluppo, progressione

gravità, esacerbazioni



asma

sensibilizzazione fungina



peggioramento funzionale



Circolo vizioso disbiosi infiammazione

ciclo disbiosi- infiammazione



crisi asma

eventi scatenanti → infiammazione → risposta immunitaria
(es. infezioni virali)



selezione batteri dominanti ← alterazione microbiota

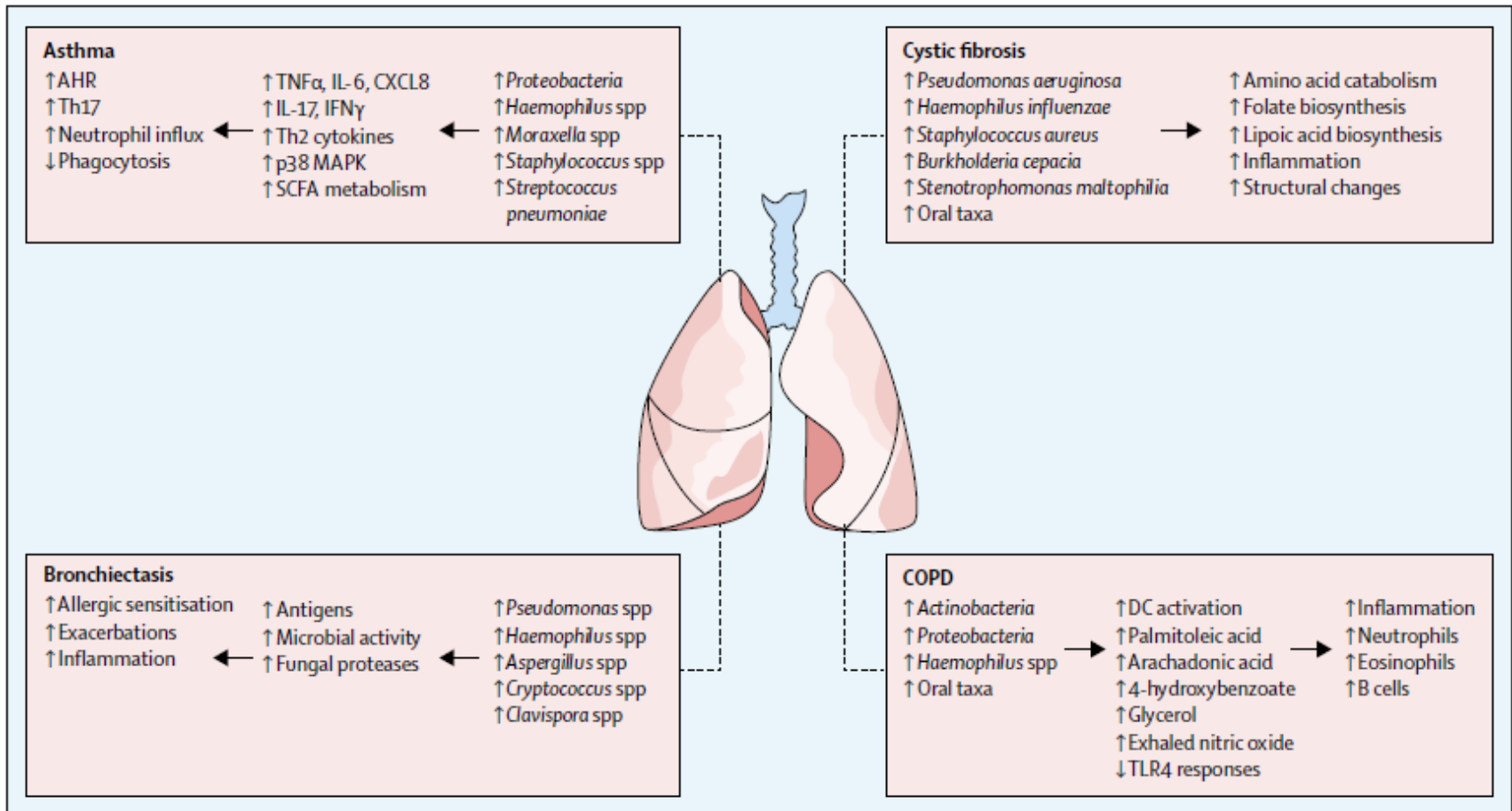
infezioni batteriche acute
crisi asma

risposta antibiotici
risposta antibiotici

positiva
negativa



Microbiota - CRD



da Kurtis F, Budden B, Shakti D, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. The Lancet- Respiratory Medicine; published online 08/04/2019.



Microbiota polmonare ed antibiotici

- terapia a lungo termine ↓ durata e severita' esacerbazioni asma
- uso prenatale o precoce → allergie ed asma
- azitromicina ↓ carica prevotella, staphilococcus ed haemophilus polmone asmatici
 - no fumatori con enfisema dove ↓ diversità batterica e citochine proinfiammatorie e ↑ metaboliti batterici antiinfiammatori
- eritromicina a lungo termine ↑ h. parainfluenzae e ↓ streptococcus pseudopneumoniae ed actinomyces hodontolyticus pazienti con bronchiectasie
- eritromicina a lungo termine ↓ abbondanza h. influenzae pazienti senza infezione da pseudomonas



Microbiota polmonare e corticosteroidi

- ↑ proteobatteri e ↓ batteroidi, fusobatteri e prevotella nell'asma
- ↑ carica e diversità batterica in BPCO
- trattamento sistemico di riacutizzazioni ↑ Proteobatteri, Batteroidi e Firmicutes in BPCO
- alterano risposte antivirali innate (tipo I-interferone) e adattative (cellule T) → ritardata clearance del virus e ↑ carichi batterici polmonari



Microbiota probiotici e prebiotici

- lactobacillus gasseri migliora sintomi asma e rinite allergica
- lactobacillus acidophilus e bifidobacterium bifidum migliorano funzionalità polmonare e ↓ esacerbazioni bambini asma atopica da lieve a moderata
- probiotici possono ↓ riacutizzazioni polmonari e infiammazione intestinale CF
- somministrazione intranasale ceppi selezionati probiotici e/o prebiotici ↓ infiammazione allergica nei topi
- componenti microbioma con effetti anti-infiammatori possono essere sfruttati a livello terapeutico



Conclusioni

studi sul microbiota polmonare:

ancora agli inizi

controlli sani piccoli numeri

mancanza studi longitudinali e campioni seriali medesimo
soggetto

ruolo determinante CRD

patogenesi

esacerbazioni

storia naturale malattie respiratorie

importanza mantenimento

omeostasi risposta immunitaria



Grazie per l'attenzione



Cirò Marina – Mercati Saraceni



MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI