

LRDIS | We know
PROF. DR. MARIA RESCIGNO

MICROBIOMUL

Sănătatea începe în intestin

Traducere din limba italiană de
Dorina Oprea

philobia

Cuprins

INTRODUCERE	9
1. O SCURTĂ INCURSIUNĂ ÎN LUMEA MICROBIOMULUI	15
De la flora bacteriană la microbiom: încă un organ	17
O lume făcută din microbi	18
Camere de oaspeți	22
Pe țărături	24
2. CE SUNT BARIERELE ȘI CE ROL AU	27
Bariera vasculară intestinală	29
Permeabilitatea intestinală și sindromul intestinului permeabil (LGS)	31
Cele două bariere ale creierului	33
Formarea barierei hematoencefalice	33
Michal Schwartz: cum se schimbă o paradigmă	35
Anatomia unui experiment	39
3. CELE DOUĂ CREIERE	43
Un dialog care nu se termină niciodată	45
Diferitele canale de comunicare	46
Sistemul nervos	48
Nervul vag	52
Camerale de control ale stărilor noastre de spirit	54

4. BOLILE NEUROLOGICE ȘI MICROBIOMUL	57
Ce a fost mai întâi? Oul sau găina?	59
Microbiomul persoanelor în vârstă	62
Boala Alzheimer	63
Celule microgliale	66
Boala Parkinson	67
Gram-pozitiv și gram-negativ	70
Problemele de somn	71
Melatonina	72
Scleroza laterală amiotrofică	73
Scleroza multiplă	74
Sindromul intestinului iritabil (SII)	75
Anxietatea	76
Sepsisul și anxietatea	78
Depresia	79
Depresie majoră sau unipolară	79
Depresia bipolară	81
Depresia ca o manifestare a artritei reumatoide	82
Schizofrenia și psihoza	82
Axa intestin-creier la copii și adolescenți	84
Autismul (TSA)	84
Bifidobacteriile	86
Riscul de psihoză, drogurile în adolescență și flora intestinală	88
Dincolo de axa intestin-creier	90
Parodontita și bolile neurodegenerative	90
5. MICROBIOMUL ȘI...	91
Sațietatea	93
Tulburările de alimentație	94
Anorexia	94
Dieta controlează comportamentul la nivel social	96
Concluzii	98

6. PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL BOLILOR NEUROLOGICE	
PRIN ABORDĂRI CARE MODULEAZĂ MICROBIOMUL	101
Nutriția și protecția împotriva bolilor neurodegenerative	104
Polifenolii: antioxidanți de origine vegetală	104
Flavonolii și boala Parkinson	105
Ginsengul roșu coreean, microbiomul și boala Alzheimer	106
Dieta ketogenică și sindromul de intestin iritabil	107
Uleiul de măsline și de camelie în boala Alzheimer	108
Omega-3	108
PRE-, PRO- și postbiotice	110
Administrarea probioticelor în studiile clinice la om	111
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> HA-114	
la pacienții supraponderali: efect asupra dispoziției	112
Amestec de probiotice și răspunsuri funcționale ale creierului	113
Un amestec de probiotice în tratamentul depresiei majore	114
<i>Lactobacillus</i> în tratamentul și prevenirea autismului	115
Transplantul de microbiotă fecală	116
Administrarea de probiotice (bacterii și drojdii) în modelele preclinice	118
Metaboliți bacterieni și postbiotici	119
Alimente fermentate	120
Kimchi și sindromul de intestin iritabil	123
7. PERSPECTIVE DE VIITOR	125
Limitările analizei microbiomului	127
Ce putem face? Sfaturi practice	130
Evitarea sindromului de intestin permeabil	130
Evitarea unei diete bogate în grăsimi animale	130
Consumarea multor fibre și grăsimi bune	131
Importanța dietei mediteraneene	131
Trăiască combinația dintre leguminoase și cereale	132

Alimentele prefermentate	133
Teste de fermentare <i>in vitro</i>	135
Postbiotice	136
Fără grabă: testul celor cincisprezece zile	137
Nu uita de exercițiile fizice zilnice	138
CONCLUZII	139
NOTE	143
MULȚUMIRI	160

De la flora bacteriană la microbiom: încă un organ

Suntem locuiți de milioane de microorganisme. De fapt, suntem atât de legați de aceste gazde microscopice ale noastre, la bine și la rău, încât le putem considera parte din noi. Unii le numesc chiar „un alt organ de-al nostru”.

Am început să mă interesez de ele pe vremea când încă era folosită denumirea de „floră bacteriană”, chiar în momentul în care apărea disciplina cunoscută sub numele de „imunologie a mucoaselor”. Ceea ce m-a fascinat a fost relația complexă pe care microbii o au cu sistemul imunitar al gazdei, la fel cum m-au intrigat barierele care reglează circulația – a moleculelor, a stimulilor, a informațiilor și semnalelor – între diferitele organe și, în special, între mediul extern și intestin, între intestin și ficat sau între intestin și creier.

La acea vreme, cei care se ocupau de microbiom erau considerați cel puțin ciudați, poate puțin nebuni sau, în cel mai bun caz, pionieri. În prezent, cu aproape treizeci de ani mai târziu, știm că nu există nicio patologie al cărei studiu și tratament să poată ignora microbiomul. De asemenea, știm că permeabilitatea barierei care separă intestinul de restul corpului poate pro-

voca infecții sau inflamații chiar și în cele mai îndepărtate locuri. Știm că microbiomul este crucial pentru starea noastră de bine și că îl putem regla și modifica prin dietă, exerciții fizice și stil de viață. Știm că, în prezența unor boli majore, compoziția sa poate influența felul în care răspundem la tratament. Știm chiar că ne poate afecta sănătatea mintală și comportamentul, încă din copilărie sau, așa cum arată cele mai recente descoperiri despre care vom discuta pe parcurs, chiar înainte de a ne naște.

Adevărul este că are loc o adevărată revoluție, una care este destinată să schimbe orizontul medicinei și viața noastră, a tuturor. Iar la această revoluție am avut – și continui să am – privilegiul de a participa din prima linie.

O lume făcută din microbi

Lumea este făcută din microbi. Aceștia sunt infinit mai numeroși, mai vechi, mai maleabili, mai adaptabili și mai schimbători decât noi. De asemenea, sunt și foarte activi. Toate suprafețele corpului nostru care intră în contact cu lumea exterioară sunt locuite de microbi: membranele mucoase ale cavității bucale, ale tractului gastrointestinal, ale rectului, ale canalului vaginal și ale pielii. Microbiomul este necesar pentru ca organismul nostru să funcționeze corect: de exemplu, el reglează digestia, protejează organismul de boli și de invazia microorganismelor „rele”, educă și modulează sistemul imunitar, favorizează sinteza anumitor vitamine și, după cum vom vedea, influențează funcționarea creierului.

Gazdele noastre microscopice – 80% dintre ele trăiesc în mod surprinzător în intestin – sunt capabile să proceseze și să transforme macromoleculele alimentare pe care enzimele umane nu

le pot descompune, făcându-le suficient de mici pentru a trece bariera intestinală și a ajunge să hrănească fiecare celulă din organism. Și asta nu e tot. În planul secund al acestui proces, ele produc **metaboliți**, de exemplu anumite vitamine sau acizi grași cu lanț scurt și chiar **neurotransmițători** sau precursori ai acestora, prin intermediul cărora comunică cu sistemul nervos și cu cel imunitar.

Haideți însă să ne uităm mai atent la gazdele noastre. Microbiomul, transmis parțial de mamă la naștere, este compus în cea mai mare parte din **bacterii**, la care se adaugă virusuri, ciuperci, paraziți și *Archaea*, organisme unicelulare asemănătoare bacteriilor. Microbii pot fi **simbionți**, adică protagoniști *buni* ai unui cerc virtuos în care oferă ceva și primesc altceva în schimb, sau **patobionți**, organisme *mai puțin bune*, deoarece sunt potențial dăunătoare, capabile, în anumite condiții, să preia locul altora și să provoace infecții. Patobionții sunt bacterii cu dublă personalitate, a căror sarcină extrem de valoroasă este de a ne învăța să recunoaștem microbii **patogeni**, adică pe cei cu adevărat răi, care pot reprezenta un risc pentru sănătatea noastră.

Un microbiom armonios (în termeni de specialitate, această condiție se numește **eubioză**) necesită prezența echilibrată a ambelor clase, simbionți și patobionți. În absența unui astfel de echilibru, organismul riscă să se afle într-o **stare inflamatorie**, în care sistemul imunitar este suprastimulat, sau **imunodepresivă**, în care activarea sistemului imunitar este prea scăzută. Dezechilibrul microbiomului (sau **disbioza**) poate provoca deteriorarea barierei intestinale, deschizând ușa unei serii de boli potențial foarte grave.

Sănătatea microbiomului (și, prin urmare, a noastră) depinde, de asemenea, de **varietatea** acestuia: cel a unui individ sănătos este, în general, mai variat decât microbiomul unui individ bol-

nav, adică conține numeroase microorganisme de diferite tipuri. Dimpotrivă, alimentația occidentală, bogată în alimente rafinate, zaharuri și grăsimi nesănătoase, împreună cu utilizarea prelungită sau necorespunzătoare a antibioticelor, sterilizarea și igienizarea mediilor în care trăim (inclusiv din cauza COVID-19), determină sărăcirea microbiomului, care, din aliat, poate deveni, în schimb, un dușman.

Din fericire pentru noi, însă, microbiomul este un **microcosmos dinamic**, asupra căruia putem interveni pentru a-l modela și modifica într-un mod armonios și funcțional pentru starea noastră de bine.

Oamenii de știință au analizat microorganismele prezente în intestinul unor populații întregi pentru a căuta similitudini și au descoperit că fiecare persoană are propria „amprentă bacteriană”, adică un profil de gazdă unic, diferit de cel al altor indivizi, în care, totuși, este posibil să se regăsească unele specii comune. Analizându-le, cercetătorii au identificat trei variante principale, numite enterotipuri, fiecare dintre acestea având un amestec diferit de microorganisme. (3) Definiția și numărul exact al acestor enterotipuri sunt oarecum controversate și depind de studiile și de populația analizată. Un alt studiu efectuat în Statele Unite, de exemplu, a identificat doar două enterotipuri, posibil din cauza unei diete mai puțin variate sau a utilizării unui algoritm de analiză diferit. (4) Cu toate acestea, enterotipurile ne spun că pot fi identificate caracteristici comune în microbiomul diferitelor persoane. Spre deosebire de grupele sanguine, care sunt determinate genetic, enterotipurile depind de micromediu, deci sunt în continuă mișcare – o mișcare pe care o putem direcționa, influența și dirija. În plus, cunoașterea enterotipului poate fi extrem de importantă și în domeniul terapeutic. S-a văzut, de fapt, că pentru unele tumori, apartenența la un anumit enterotip poate

influența răspunsul la terapie, oferind marje importante de acțiune. (5)

Cartografierea riguroasă a microbiomului va fi o resursă extraordinară pentru medicina personalizată și un instrument important în prevenirea și tratamentul multor boli. În grupul nostru de cercetare analizăm în mod regulat compoziția microbiomului pentru a afla cum influențează el dezvoltarea anumitor boli sau cum este modificat de alimentație. În timp ce așteptăm ca acest lucru să devină o practică standard pentru toată lumea, putem învăța să avem grijă de microbii noștri. Pentru că, este clar acum, sănătatea lor este indisolubil legată de a noastră.

Prin găzduirea lor în corpurile noastre, am format o alianță cu ele care, în general, este în beneficiul tuturor: le oferim ceea ce au nevoie (hrană și un loc cald și plăcut în care să trăiască), iar noi primim ceva în schimb. Acest tip de relație se numește **simbioză** și, deoarece ambele părți beneficiază de pe urma conviețuirii, vorbim despre o **simbioză mutuală**. Cu toate acestea, gazdele microscopice nu răspund întotdeauna la solicitările noastre: simbioza poate fi și **comensală**, atunci când doar ele sunt cele care beneficiază, dar nu ne fac rău. În cele mai grave cazuri, însă, când microbii profită de ospitalitatea noastră și ne cauzează probleme, relația se numește **parazitară**. Daunele pentru noi pot fi mai mult sau mai puțin grave, în funcție de agresivitatea gazdei și de micromediul în care are loc „lovitura de stat”.

Din punct de vedere fiziologic, între organismul nostru și microbiom se stabilește un tip mixt de simbioză: comensală și mutuală. Multe dintre microorganismele care dorm sub propriul nostru acoperiș sunt comensale, adică se întrețin fără să ne deranjeze. De multe ori, însă, chiar dacă nu fac o „muncă” reală – cum ar fi cele care produc vitamine și alte substanțe esențiale pentru noi – ele sunt totuși foarte importante, deoarece prezența

lor face posibilă menținerea la distanță a proliferării altor microorganisme, în special a celor patogene, care concurează pentru aceleași resurse.

Cu toate acestea, o mare parte dintre ceilalți microbi lucrează pe principiul reciprocității, adică contribuie activ la starea noastră de bine și la supraviețuirea personală. Chiar și studiile ADN confirmă acest lucru: multe funcții esențiale pentru organismul nostru depind de enzime, metaboliți sau alte molecule din microbiom. ADN-ul nostru, de fapt, nu conține toate aceste informații, dar dacă îl analizăm pe cel al gazdelor noastre, **microbiomul**, descoperim că acesta conține mult mai multe gene decât cel uman (de cel puțin o sută de ori mai multe). De fapt, este ca și cum setul nostru personal de instrumente nu este suficient de bogat pentru a îndeplini toate funcțiile organismului. Din acest motiv, am încheiat un acord pentru a găzdui la noi în casă multe ființe mici, fiecare cu propria cutie personală de unelte. Și pentru că sunt atât de multe și atât de diferite unele de altele, uneltele lor (adică genele) se dovedesc a fi mult mai multe decât ale noastre. Datorită alianței formate, funcții foarte complexe, cum ar fi imunitatea, metabolismul și neurofiziologia, se pot desfășura în mod eficient.

Camere de oaspeți

Unde locuiesc, mai exact, oaspeții noștri?

Dacă ne gândim la corpul uman ca la o fermă a cărei graniță este reprezentată de piele, ne putem imagina sistemul digestiv ca pe un mare râu care curge prin el. De la gură, acesta se întinde în esofag, se lărgiște în stomac și își croiește drum prin buclele intestinului. Alimentele, mestecate și îmbibate în saliva din

LIBRIS | We know books

gură, sunt atacate de enzime și acizi în momentul în care ajung în stomac, cu ajutorul cărora intră în procesul digestiv. În acest mediu ostil, prietenii noștri, microbii, sunt destul de puțini la număr. În schimb, ei sunt concentrați în ultima parte a tubului digestiv, unde așteaptă bolul pentru a-și îndeplini funcția (indispensabilă de altfel). Dacă în primele două segmente ale intestinului subțire, jejunul și duodenul, enzimele prezente sunt în principal de producție umană sau cel mult mixtă, în intestinul gros (sau colon) le găsim pe cele de proveniență aproape exclusiv microbiană. Aici se întinde o adevărată pădure de microbi.

Microbiomul este un popor de frontieră. Trăiește între interior și exterior și prezidează schimburile cu celulele noastre. Ela primește alimente predigerate și, cu ajutorul enzimelor, descompune fibrele, care nu sunt altceva decât niște polizaharide complexe, indigeste pentru noi, în molecule suficient de mici pentru a fi asimilate. Consumând fibrele, obține energia utilă pentru propria supraviețuire (și, prin extensie, a noastră).

Dacă el nu ar fi prezent, am fi nevoiți să mâncăm mult mai mult pentru a ne hrăni celulele, deoarece am arunca aproximativ o treime din alimentele pe care le ingerăm fără să le digerăm. Așa cum am văzut, nu toate microorganismele care alcătuiesc microbiomul sunt inofensive, dar, din fericire, sunt ținute la distanță de cele „bune“. Acest lucru se datorează faptului că sistemul nostru imunitar a evoluat pentru a coexista alături de aliații săi (folosindu-se de ei), dar și pentru a se apăra împotriva lor în caz de pericol. Uneori, apărarea poate deveni mai dăunătoare decât pericolul în sine. Alianța dintre corpul uman și microbiom este, așadar, una crucială și în același timp delicată, care trebuie renegociată în mod constant, așa cum se întâmplă între marile puteri ale planetei și națiunile mai mici.

Pentru a interacționa cu aliatul său și, în același timp, pentru a se proteja de acesta, organismul pune în aplicare o serie de strategii structurale, chimice și celulare. În același timp, el trebuie să continue să se apere de lumea exterioară, de unde provin organismele patogene.

Pe țărături

Revenind la metafora sistemului digestiv (pe care am asemănat-o cu un râu), observăm că primul lucru pe care îl vedem când ne îndepărtăm de apele sale sunt malurile de nisip, cuprinse de diguri. Nisipul și digurile reprezintă cele două straturi de **mucus intestinal**, primul bastion defensiv al „sigiliului” nostru și, în același timp, refugiul care permite microbiomului să se „ancoreze” de pereții tubului digestiv.

80% din microbiom își instalează corturile pe această plajă, pentru a nu fi luat de curent, adică de mișcările peristaltice ale intestinului care împing bolusul înainte. Aici, gazdele noastre, simbiozii și patobionzii, trăiesc, se hrănesc și se reproduc într-un regim de schimb continuu atât între ele, cât și cu celulele umane.

Pe de altă parte, digurile sunt înguste, așa că permit doar trecerea celor mai mici molecule de nutrienți și a celor care sunt transformate de microorganisme după ce alimentele au fost digerate. La un organism sănătos, aceasta este o zonă sterilă, adică lipsită de microbi, guvernată doar de legile umane, din care microbiomul este alungat, cu excepția situațiilor în care există „inundații” (de exemplu, infecții sau inflamații).

În cele din urmă, dincolo de diguri, se ridică un gard, și anume **zidul epitelial**, cel care îi împiedică pe atacatorii care au

reușit să treacă de primele apărări să pătrundă pe proprietate (Figura 1).

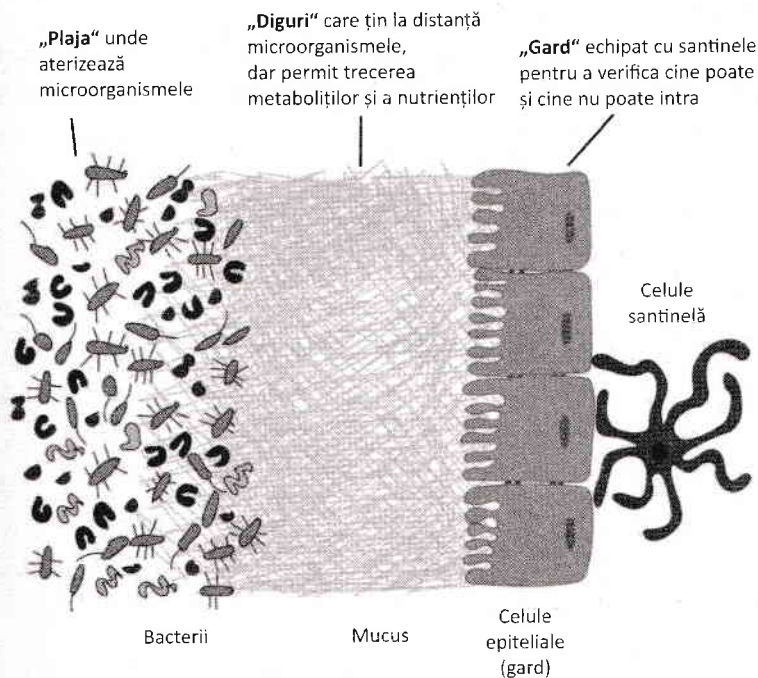


Figura 1. Mucusul intestinal, plaja, digul și gardul (celule epiteliale)

Așa cum am povestit deja în cartea *Microbiomul, arma secretă a sistemului imunitar: cunoașterea și îngrijirea celui mai bun prieten al sănătății noastre* (Vallardi, 2021), pe acest gard am făcut, în 1999, prima mea descoperire de importanță internațională. Printre celulele epiteliale care formează bariera, am identificat și celulele dendritice și macrofage, adică celulele ale sistemului nostru imunitar. Aceste celule au un fel de periscop care merge în lumenul intestinal pentru a intercepta bacteriile și a le „interoga“, pentru a înțelege dacă este bună sau rea. Acestea sunt celulele santinelă, pe care le putem considera un fel de paznici ai proprietății.

Aceste celule sunt, de asemenea, cele care ne permit să manipulăm alimentele fără a declanșa un răspuns alergic, un fenomen numit „toleranță orală“.

Această primă descoperire majoră a fost cea care mi-a deschis calea spre lumea cercetării microbiomului și a diferitelor bariere din organism care sunt responsabile pentru starea noastră de bine.