

# Il ruolo del **microbioma**

nel bilancio tra  
salute e malattia

***Predisposizione genetica, stile di vita, prevenzione primaria. La nostra intervista ad Alessio Fasano, direttore del Dipartimento di Gastroenterologia Pediatrica e Nutrizione del Massachusetts General Hospital di Boston***

**È opinione condivisa che il microbioma influisca in modo significativo sulle condizioni di salute. Come si è arrivati a definire questo legame?**

Fino agli anni Sessanta si riteneva che il nostro principale nemico fossero le malattie infettive e si è investito moltissimo nella ricerca di strumenti per contrastarle. Successivamente e fino alla pandemia da Covid-19, soprattutto nei Paesi industrializzati, l'attenzione si è focalizzata piuttosto sulle malattie croniche infiammatorie non infettive. Sappiamo che diverse patologie (aterosclerosi, malattie autoimmunitarie, obesità, tumori, disturbi del comportamento, solo per citarne alcune) sono associate a fenomeni di disbiosi intestinale. Si è arrivati a questa conclusione associando più approcci, a partire da quello genetico, che ha mostrato in che modo determinati geni sono coinvolti nella patogenesi di alcune condizioni di salute. Si è poi aggiunto un ulteriore elemento di conoscenza e cioè che questi geni possono essere accesi o al contrario spenti dal microbioma. Combinando queste acquisizioni si è arrivati a formulare un'ipotesi. Abbiamo inoltre compreso che per trasformare la predisposizione genetica in malattia conclamata devono esserci alcune condizioni. Tra queste, l'avvio della marcia verso la malattia conclamata, che coincide con la modifica dei geni che controllano la risposta immunitaria, delle funzioni barriera *etc.* Questo approccio si è sviluppato nell'ultimo decennio

**L**a predisposizione genetica non comporta necessariamente l'instaurarsi di una malattia. Conta molto come ognuno si gioca le sue carte genetiche e lo stile di vita. Questo approccio ha aperto nuove prospettive, rafforzando il ruolo della prevenzione primaria. Ne abbiamo parlato con Alessio Fasano, direttore del Dipartimento di Gastroenterologia Pediatrica e Nutrizione del Massachusetts General Hospital di Boston, Harvard Medical School, uno dei maggiori esperti internazionali in materia. Nel 2000, con il suo team della University of Maryland School of Medicine, ha scoperto e descritto per la prima volta la zonulina, una proteina coinvolta nella tolleranza/equilibrio della risposta immunitaria, ipotizzando che la sua disregolazione contribuisca ad alterare la funzione di barriera intestinale, portando al passaggio di antigeni coinvolti nella patogenesi di diverse malattie.

e più recentemente è stato superato un altro limite all'avanzamento di queste conoscenze, quello economico. Oggi, infatti, con l'abbattimento dei costi di questa tipologia di studi, non solo le ricerche in questo campo sono sostenibili, ma si inizia anche a trasferire i risultati della ricerca di laboratorio alla clinica, personalizzando l'intervento terapeutico attraverso la sequenza del DNA di ogni individuo. Nei processi di patogenesi intervengono dunque molteplici fattori, tra cui genetica, fattori ambientali, così come la perdita delle barriere mucosali che contrastano l'ingresso di sostanze e agenti nocivi e/o nemici nell'organismo. Il ruolo del microbiota si inserisce in questa visione sistemica, in cui confluiscono più fattori tra di loro interconnessi.

Proviamo a immaginare il nostro sistema genetico come un pianoforte con tanti tasti, ognuno dei quali è un gene, mentre il pianista è il microbioma. Questo vuol dire che non sei nato per ammalarti di celiachia, cancro o malattie autoimmuni, o meglio hai la possibilità di farlo, ma il passaggio da potenzialità a malattia dipende da come l'ambiente inciderà sui geni. È il microbioma che trasmuta gli stimoli ambientali, influenzando così il nostro genoma. La genetica in definitiva è certamente importante, ma non è sufficiente per spiegare la complessità di tutte le malattie dell'uomo.

**Le sue ricerche hanno evidenziato il ruolo del glutine nella permeabilità intestinale. Quest'ultima, a sua volta, promuove processi infiammatori che sono alla base di molte patologie, coinvolgendo più distretti. Ce ne parla?**

Il consumo di glutine modifica le pareti intestinali, causando il fenomeno della aumentata permeabilità intestinale, il cosiddetto *leaky gut*. In pratica, le giunture serrate che dividono l'intestino dal circolo sanguigno si allargano, lasciando passare proteine indigerite, batteri, virus e sostanze che non dovrebbero entrare in circolo. Questa per-

## Covid-19 e microbioma

«Pandemie come questa rinfrescano la memoria e rafforzano ipotesi che poi diventano cemento, e cioè che riusciremo a vincere la battaglia contro i microrganismi solo se troveremo un compromesso più salutare con l'ambiente – spiega Alessio Fasano, gastroenterologo, pediatra e ricercatore - SARS-CoV-2 è un coronavirus nuovo e altamente contagioso che produce danni importanti sulla salute umana. Si è osservato che c'è una differenza importante tra il suo ciclo vitale negli adulti, soprattutto anziani, e nel bambino, nel quale la seconda fase di compromissione polmonare è praticamente saltata, mentre quella iniziale è stata per lo più asintomatica o paucisintomatica. Non sapevamo e lo abbiamo scoperto più di recente che questo virus, dopo i primi passaggi nelle vie aeree, si insedia nell'intestino. Qui trova una nicchia semipermanente dove resta per mesi, determinando un disequilibrio che compromette tutte le componenti del microbioma. Questo sbilanciamento si traduce in una maggiore permeabilità intestinale, con il passaggio di materiale virale nel sangue, che in alcuni soggetti predisposti determina una tempesta citochinica e la grave complicanza nota come "sindrome infiammatoria sistemica multiorgano". Infine, sia nel bambino sia nell'adulto, sempre su basi genetiche, può instaurarsi il Long Covid, che comporta, come è noto, conseguenze perduranti su più distretti corporei indipendenti ormai dal virus».



meabilità intestinale non trattata può portare, nel tempo, a malattie autoimmuni come artrite reumatoide, morbo di Crohn, sclerosi multipla, diabete e celiachia. I processi infiammatori sono dunque associati a disfunzioni della barriera intestinale, con perdita dell'omeostasi mucosale, perdita funzionale e infiammazione mediata da citochine proinfiammatorie. Ciò fino alla rottura della tolleranza e alla manifestazione della malattia, sempre in base a una predisposizione genetica individuale.

Vale anche la pena ricordare che il concetto di permeabilità intestinale in prima battuta, almeno negli Stati Uniti, circolava soprat-

tutto nell'ambito della medicina integrata ed era accolto con scetticismo dalla comunità scientifica e accademica. La genetica ha poi avvalorato quell'ipotesi, mostrando in che modo i geni controllano la permeabilità intestinale e non solo, dato che i problemi di "traffico" che scatenano l'infiammazione possono interessare altri distretti, come quello polmonare, così come la barriera emato-encefalica. Parliamo, quindi, non soltanto di barriere verso l'esterno, ma anche tra i vari distretti del nostro corpo. I malati di sclerosi multipla, per esempio, hanno funzioni di barriera compromesse, come hanno chiarito studi *post mortem*. Fenomeni analoghi si ri-

scontrano anche in alcune condizioni neurodegenerative e del neuro-sviluppo. Superato lo scetticismo iniziale dell'*establishment* accademico, si è cominciato a disegnare e quindi a eseguire studi più rigorosi, anche in termini di bersagli terapeutici.

**L'obiettivo resta sempre quello di trasferire i dati di laboratorio alla clinica, è corretto?**

Certamente, ma se non si conosce il problema, è difficile trovarne la soluzione. In questo caso, compresi i meccanismi con cui s'instaura la permeabilità intestinale, si può definire il bersaglio terapeutico, anche



## Chi è Alessio Fasano

Gastroenterologo, pediatra e ricercatore, Alessio Fasano è il maggiore esperto del collegamento tra glutine, permeabilità intestinale e malattie autoimmuni. Attualmente dirige il Dipartimento di Gastroenterologia Pediatrica e Nutrizione del Massachusetts General Hospital di Boston della Harvard Medical School ed è direttore del *Center for Celiac Research* presso l'Università del Maryland. Presidente e direttore scientifico della Fondazione EBRIS, è autore di centinaia di studi scientifici sulle principali riviste internazionali. Dal 2012, in collaborazione con la Harvard Medical School, coordina il *Celiac Disease Genomic Environmental Microbiome and Metabolomic Study*, uno studio multicentrico del MassGeneral Hospital for Children, su bambini con storia familiare di celiachia, per diagnosticare la malattia sin dall'infanzia. Infine, dal 2018 è coordinatore del *Genomic, Environment, Microbiome and Metabolomic study in Autism* (GEMMA), su bambini con storia familiare di autismo, con l'intento di identificare cambiamenti multiomici in fase preclinica con l'obiettivo finale di prevenire l'autismo.

«NEI PROCESSI DI PATOGENESI INTERVENGONO MOLTEPLICI FATTORI (GENETICA, FATTORI AMBIENTALI, PERDITA DELLE BARRIERE MUCOSALI, CHE CONTRASTANO L'INGRESSO DI SOSTANZE E AGENTI NOCIVI E/O NEMICI NELL'ORGANISMO). IL RUOLO DEL MICROBIOTA SI INSERISCE IN QUESTA VISIONE SISTEMICA, IN CUI CONFLUISCONO PIÙ FATTORI TRA DI LORO INTERCONNESSI»

se resta il problema di comprendere come gestirlo. Se lo squilibrio è a livello del microbioma, sarà questo il target terapeutico. Se entra in gioco uno specifico *pattern* che conosciamo, per esempio la zonulina, si può intervenire con un farmaco anti-zonulina.

### **Parliamo, dunque, da una parte di interventi di medicina personalizzata e di precisione, dall'altra di un approccio globale, che chiama in causa stili di vita e alimentazione?**

Indubbiamente. Se è vero, come è vero, che la permeabilità intestinale è dettata dalla composizione e funzione del microbioma e se il microbioma è influenzato da ciò che mangiamo, dobbiamo prendere in considerazione questo approccio, soprattutto in un'ottica di prevenzione. Se l'alimentazione è sbagliata, aumenta il rischio di giocarsi male le proprie carte genetiche. Se al contrario si adotta una dieta salutare e più allineata al nostro programma evolutivo, associandovi uno stile di vita sano (una buona igiene del sonno, un'attività fisica regolare *etc.*) ci si gioca meglio le proprie carte genetiche. Quando, infine, la partita è già persa e il problema è manifesto, occorre valutare il ricorso al principio attivo o al farmaco.

### **Come siamo arrivati a questo punto?**

Sono stati tre i cambiamenti epocali nella storia dell'umanità che hanno portato al punto in cui ci troviamo. L'avvento dell'agricoltura ha permesso all'uomo di alimentarsi senza dover lottare ogni giorno per procurarsi da mangiare, dandogli la possibilità di accedere al cibo senza più limiti quantitativi. L'urbanizzazione e l'abbandono delle campagne hanno poi trasformato la maggioranza della popolazione da produttore a consumatore, rendendola dipendente per l'approvvigionamento alimentare da altri. La globalizzazione, infine, ha concentrato la produzione alimentare in mano a grandi multinazionali, che operano esclusivamente nell'interesse economico. Sono fenomeni irreversibili, è vero, ma i comportamenti individuali possono fare la differenza e, applicati su ampia scala, anche influire sulle agende politiche globali, che vanno purtroppo in tutt'altra direzione in un contesto di enormi disuguaglianze economiche. Oggi le fasce meno abbienti non hanno accesso a un'alimentazione salutare e non è un caso se l'epidemia di obesità, anche pediatrica, colpisca prevalentemente i soggetti economicamente svantaggiati. I bambini obesi di oggi saranno adulti con



malattie cardiovascolari, diabete e malattie degenerative e metaboliche.

**Esistono dati su un'inversione dei processi infiammatori dopo l'adozione di un regime alimentare adeguato?**

In realtà è molto complicato dimostrarlo. Innanzitutto, perché entrano in campo infinite variabili, e dovremmo controllarle tutte, poi perché richiederebbe tempi molto lunghi. In alcuni casi, però, accade; ne cito due. Un tempo le malattie infiammatorie intestinali croniche venivano sistematicamente trattate solo con potenti antinfiammatori come il cortisone, con il suo corteo di effetti collaterali. Ora si utilizza, con la stessa efficacia del cortisone, ma senza i suoi effetti collaterali, una dieta che consiste nell'eliminazione, per un periodo di tempo limitato, di tutti gli alimenti potenziali *trigger* dell'infiammazione, azione che consente di controllare il processo infiammatorio in atto. L'altro esempio è la dieta chetogenica per gli epilettici che non rispondono alle terapie standard, per la quale esiste un razionale scientifico. Sappiamo, infatti, che con questa dieta si modificano alcuni segnali cerebrali. Sono solo due esempi di quello che probabilmente sarà il futuro. La strada migliore, e anche la più logica, resta comunque la prevenzione, per un'infinità di ragioni, non ultima la sostenibilità economica.

**La prevenzione è una risorsa importante anche nelle malattie neoplastiche?**

Alcune evidenze in questo senso sono già disponibili e riguardano, per esempio, il ruolo di inquinamento, fumo di sigaretta, abuso di alcool *etc.* Nel caso della dieta è stata stabilita una correlazione tra il consumo eccessivo di carni rosse e soprattutto processate e il tumore del colon. È il classico esempio in cui si alimenta male il proprio microbioma. Immaginiamo il microbioma come una fattoria dove convivono più animali che mangiano alimenti diversi. Se



**«LA MODALITÀ DEL PARTO È UNO DEI FATTORI PIÙ SIGNIFICATIVI IN GRADO DI INFLUENZARE LA COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA DURANTE IL PRIMO ANNO DI VITA. CON IL PARTO NATURALE, INFATTI, LA MADRE FORNISCE AL BAMBINO UN MICROBIOMA GIÀ SELEZIONATO, IL CHE NON AVVIENE DURANTE IL CESAREO»**

non si rispettano queste diversità, si rischia di alimentare solo una parte della fattoria. Analogamente anche una dieta sbilanciata può generare dei problemi. Questo per dire che un microbioma diversificato e in equilibrio nelle diverse componenti contribuisce alla salute e che una dieta sana si fonda su varietà e soprattutto qualità del cibo, con alimenti di stagione, a km 0, di produzione biologica e poco processati.

**In questa prospettiva, quanto contano i primi mille giorni di vita per la salute dell'adulto?**

Direi che sono fondamentali. In Italia, per esempio, in troppi casi si fa ricorso al parto

cesareo non per necessità, ma per comodità organizzative. Eppure, la modalità del parto è uno dei fattori più significativi in grado di influenzare la composizione del microbiota durante il primo anno di vita. Con il parto naturale, infatti, la madre fornisce al bambino un microbioma già selezionato, il che non avviene durante il cesareo.

Occorre incentivare ulteriormente anche l'allattamento al seno, che alimenta il microbioma "buono".

In altre parole, si tratta di recuperare ritmi più congeniali alla nostra natura, al nostro percorso evolutivo, e questo cambiamento, ripeto, può arrivare solo dal basso, dai cittadini, i quali diventano parte attiva nella gestione della propria salute all'interno di uno scambio bidirezionale con il curante. Vede, gli indicatori fondamentali della civiltà di un popolo sono due: l'istruzione e la salute. In tema di salute oggi purtroppo non ci sono incentivi al cambiamento, anche per responsabilità di un'industria farmaceutica interessata a mantenere lo *status quo*. La spesa sanitaria, inoltre, che sia a carico dello stato come in Italia o del privato come negli Usa, non è più sostenibile. Occorre perciò cambiare passo e attuare un cambiamento a 360° dei comportamenti soggettivi e anche delle politiche sociali, ma soprattutto investire sulla prevenzione.