

Il microbiota intestinale umano e il suo ruolo nella risposta ai farmaci

Il tratto gastrointestinale ospita un'eterogenea comunità microbica, costituita da archea, protozoi, virus e principalmente batteri a cui ci si riferisce con il termine generico di microbiota¹.

Nel corso degli ultimi anni il microbiota intestinale ha assunto una notevole rilevanza, sulla base delle crescenti evidenze scientifiche che hanno suggerito un suo coinvolgimento critico nel mantenimento dell'omeostasi intestinale e nel determinismo di diverse condizioni patologiche digestive ed extradigestive, tra cui le malattie infiammatorie croniche intestinali, l'obesità, il diabete, le malattie cardiovascolari, le malattie reumatologiche e autoimmuni, le malattie neurodegenerative e alcune neoplasie¹.

La flora batterica intestinale svolge numerose attività importanti per il mantenimento dell'omeostasi del tratto digerente, quali la fermentazione dei residui alimentari non digeribili e dei mucopolisaccaridi endogeni prodotti dall'epitelio intestinale; la generazione di acidi grassi a catena corta (per esempio, acido acetico, propionico, butirrico e isobutirrico), che esercitano un'importante azione trofica a livello del lume intestinale; la sintesi di alcune vitamine (vitamine del gruppo B e vitamina K) e loro cofattori; il contributo all'assorbimento di minerali quali calcio, magnesio e ferro^{1,2}. Inoltre il microbiota svolge un ruolo chiave nello sviluppo e nella reattività del sistema immunitario, influenzando notevolmente l'attività del tessuto linfoide associato alla mucosa gastrointestinale (GALT), l'organo immunitario più importante dell'organismo umano fin dall'età infantile³.

Una corretta composizione e attività del microbiota intestinale ha ricadute funzionali importanti non solo a livello del tratto gastrointestinale, ma anche sull'intero organismo. Infatti, alterazioni della composizione qualitativa e quantitativa del microbiota predispongono a squilibri a carico di fattori utili per la sintesi di diversi mediatori e neurotrasmettitori, determinando tra l'altro alterazioni significative della composizione delle cellule immuno/infiammatorie, e predisponendo in tal modo all'insorgenza e progressione di diverse patologie¹.

Questi aspetti sono stati oggetto di un interessante simposio intitolato *The pharmacologist and the microbiota challenge*, tenutosi nel corso del 38° Congresso della Società Italiana di Farmacologia (Rimini, 25-28 ottobre 2017). Durante il simposio, alcuni tra i maggiori opinion leader sull'argomento, quali la dottoressa Pamela Vernocchi (Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma), il professor Giovanni Barbara (Università di Bologna) e il professor Maurizio Muscaritoli (Sapienza Università di Roma), hanno delineato e ben illustrato l'attuale stato dell'arte delle metodiche per la caratte-

rizzazione delle varie famiglie batteriche e il ruolo del microbiota nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo, evidenziando inoltre la rilevanza clinica di alcuni dati.

Lo sviluppo di metodiche sempre più avanzate ha permesso una caratterizzazione progressivamente più precisa e routinaria della composizione del microbiota in campioni di feci, consentendo tra l'altro di determinare possibili correlazioni tra la diversità individuale del profilo genico del microbiota intestinale con differenze significative nelle risposte ad alcuni trattamenti farmacologici. Questo aspetto ha attratto fortemente l'attenzione della comunità scientifica, poiché sta emergendo in maniera sempre più evidente un coinvolgimento del microbiota intestinale nel determinare la risposta a specifici trattamenti farmacologici⁴. In particolare è stato osservato che la risposta alla somministrazione orale di alcuni farmaci, tra i quali i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), alcuni antiaritmici (amiodarone), la digossina, gli antidiabetici orali e gli antineoplastici, può essere diversa da paziente a paziente, sia in termini di efficacia che di insorgenza di effetti avversi, sulla base della composizione individuale del microbiota intestinale (tabella)⁴.

RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELLA MODULAZIONE DELLE RISPOSTE AI FARMACI

Trattamento farmacologico	Interazione	Bibliografia
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	Una maggiore densità di batteri Gram-negativi è associata a un maggior rischio di danno a livello dell'intestino tenue	17-19
Salicilati	Una maggiore densità dei generi <i>Clostridium</i> e <i>Eubacterium</i> si correla con una migliore risposta farmacologica ai salicilati	8, 9
Glicosidi cardioattivi	La biodisponibilità della digossina è influenzata negativamente dalla presenza di <i>Eggerthella lenta</i>	10, 20, 21
Metformina	La metformina aumenta la presenza di <i>Escherichia spp</i> , <i>Bifidobacterium</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> , specie in grado di migliorare la sensibilità insulinica	12
Farmaci immunoterapici	Un aumento delle specie <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> promuove l'efficacia dei farmaci anti-CTLA-4 e anti-PD-1, rispettivamente.	22, 23

THIERRY CROUZET

IL GESTO CHE SALVA LA VITA

Come l'igiene delle mani è diventata sinonimo di cure più sicure

Presentazione di Margaret Chan e Sir Liam Donaldson

www.pensiero.it
numero verde 800-259620



Questo libro racconta la storia di Didier Pittet, un medico generoso e determinato che con il sostegno dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è riuscito a realizzare il suo obiettivo di salvare milioni di vite umane grazie all'igiene delle mani. Le regole per il corretto uso della soluzione idroalcolica libera da brevetto da lui diffusa, conosciute come "il modello di Ginevra", sono utilizzate negli ospedali di tutto il mondo. Grazie alle sue intuizioni e alla sua forza di volontà, l'igiene delle mani è diventata un programma globale che genera un consenso indiscutibile in un contesto di pacificazione sociale e di libera condivisione.

"L'OMS ha avuto la fortuna che Didier Pittet abbia risposto 'sì' quando gli è stato chiesto aiuto. Noi gli siamo riconoscenti per il suo impegno esemplare e per i legami che ci ha aiutato a stringere con i sistemi sanitari e le istituzioni accademiche per rendere più sicure le cure in tutto il mondo. Sono molti gli insegnamenti che si possono trarre dalla lettura di questo libro, che merita un vasto pubblico di lettori."

Dalla Presentazione di Margaret Chan, già direttore generale dell'OMS, e Sir Liam Donaldson, delegato OMS per la sicurezza dei pazienti

Diversi studi hanno dimostrato che l'assunzione prolungata di FANS si associa a danni a carico dell'intestino tenue, caratterizzati dalla presenza di petecchie, perdita di villi, erosioni, ulcere e sviluppo di stenosi fibrotiche. La gravità di queste lesioni sembra essere influenzata dalla composizione della comunità microbica presente a livello del lume intestinale al momento della somministrazione del farmaco^{5,6}. Una maggior presenza nel microbiota intestinale di batteri gram-negativi, e in particolare di *Escherichia coli*, si associa infatti a danni più gravi a carico della parete intestinale⁶. In questo contesto la somministrazione di ceppi di batteri probiotici, quali il *Lactobacillus gasseri*, è risultata efficace nel contrastare l'insorgenza di lesioni intestinali in pazienti sottoposti a trattamento con aspirina⁷.

L'efficacia di altri farmaci ad azione antinfiammatoria impiegati nel trattamento delle patologie infiammatorie intestinali, quali l'acido 5-aminosalicilico e i suoi derivati (sulfasalazina, olsalazina e balsalazide), che necessitano di una bioattivazione da parte della flora microbica intestinale, risentono notevolmente della composizione del microbiota⁸. In particolare è stato osservato che una maggior presenza dei generi *Clostridium* ed *Eubacterium*, che svolgono un ruolo critico in questo processo di bioattivazione, correla con una migliore risposta farmacologica ai salicilati⁹. In letteratura è descritta l'esistenza di una variabilità interindividuale significativa nella biodisponibilità della digossina, uno dei glicosidi cardioattivi più impiegati nella pratica clinica. Diversi studi sperimentali, finalizzati a comprendere i meccanismi di tale variabilità, hanno suggerito che essa dipenda da una spiccata capacità di metabolizzare e inattivare la digossina da parte di alcune specie costituenti la flora batterica intestinale¹⁰. Recenti analisi metagenomiche hanno dimostrato che alcuni ceppi di batteri commensali, tra i quali la *Eggerthella lenta*, si caratterizzano

per la presenza sulla loro superficie di una riduttasi dei glicosidi cardiaci (*cgr*), un enzima con una spiccata capacità metabolica nei confronti dei farmaci digitalici¹⁰. Studi sperimentali hanno dimostrato che la supplementazione con arginina, sostanza in grado di inibire l'attività dei *cgr*, aumenta la biodisponibilità della digossina¹⁰.

Un ruolo chiave del microbiota intestinale è stato osservato anche nella regolazione della biodisponibilità del farmaco antiaritmico amiodarone. Studi condotti su modelli murini hanno infatti evidenziato che la somministrazione concomitante di amiodarone, con il probiotico *E. coli Nissle 1917*, determina un incremento della biodisponibilità del farmaco antiaritmico¹¹.

Sebbene siano stati proposti diversi meccanismi molecolari per spiegare l'attività ipoglicemizzante della metformina, uno studio recente ha evidenziato che gli effetti insulino-sensibilizzanti di questo farmaco siano da ascrivere, almeno in parte, ad un suo effetto sul microbiota intestinale. Uno studio condotto da Wu e collaboratori¹² ha infatti dimostrato che un trattamento di 2 mesi con metformina promuoveva una riorganizzazione qualitativa e quantitativa del microbiota intestinale, caratterizzato da un aumento di *Escherichia spp.*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia muciniphila*, tutte specie in grado di migliorare la sensibilità all'insulina¹². Tale riarrangiamento del microbiota indotto dalla metformina si associa anche ad un aumento della sintesi di butirrato e propionato, due acidi grassi a corta catena con effetti trofici positivi sulla barriera intestinale¹².

Un'influenza significativa del microbiota intestinale è stata osservata in relazione alla risposta ai nuovi farmaci utilizzati nell'immunoterapia antineoplastica⁴. Infatti è stato recentemente osservato che la composizione della flora batterica intestinale influenza l'esito della terapia a base dei nuovi farmaci anti-CT-

LA-4, anti-PD1 e anti-PDL-1¹³⁻¹⁶. L'esistenza di un'interazione tra microbiota e risposta all'immunoterapia venne evidenziata, per la prima volta, nel 2015 dal gruppo di ricerca guidato dal professor Zitvogel¹⁶. Gli autori osservarono che un aumento delle specie *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides thetaiotaomicron* si associava ad un aumento dell'efficacia dei farmaci anti-CTLA-4 in modelli murini di melanoma o di carcinoma coloretale. Queste evidenze hanno posto le basi per successivi approfondimenti clinici, i quali hanno confermato che anche nell'uomo la composizione della flora batterica intestinale incide in misura notevole sulla risposta ai farmaci anti-PD-1. In particolare, un gruppo di ricercatori americani, guidato dalla professoressa Wargo (Università del Texas), ha raccolto campioni fecali di pazienti con melanoma in fase avanzata, prima dell'inizio del trattamento con un farmaco anti-PD-1¹⁵, osservando che i pazienti che presentavano una maggiore presenza di *Ruminococcaceae* esprimevano una migliore risposta all'immunoterapia¹⁵. In accordo con queste evidenze, i gruppi dei professori Zitvogel e Kroemer hanno osservato che pazienti oncologici, sottoposti a terapia antibiotica (β -lattamine, fluorochinoloni o macrolidi) subito prima o dopo aver iniziato l'immunoterapia, rispondevano meno ai farmaci anti-PD-1¹⁴. Inoltre i pazienti che mostravano una maggior presenza del batterio *Akkermansia muciniphila* nel loro microbiota intestinale avevano una risposta migliore in termini di efficacia all'immunoterapia¹⁴. Le evidenze sopracitate sostengono in maniera incontrovertibile il concetto che il microbiota intestinale condiziona il nostro stato di salute, non solo predisponendoci allo sviluppo di stati patologici, ma influenzando anche, in alcuni casi, la nostra risposta ai farmaci. Per quanto interessanti, tali evidenze sono comunque preliminari e, come tali, necessitano di ulteriori studi di conferma e approfondimento. Sicuramente gli studi sopra menzionati, per quanto pionieristici, hanno aperto un nuovo e affascinante capitolo sul ruolo del microbiota intestinale nella risposta ai farmaci, nel contesto del quale sarà presto possibile comprendere, in maniera più approfondita, se e in quale maniera i batteri intestinali agiscano in maniera sinergica o antagonista con le varie terapie farmacologiche.

Luca Antonioli, Matteo Fornai, Corrado Blandizzi

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa*

BIBLIOGRAFIA

- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Cell Med* 2015; 16: 7493-519.
- Duca F, Gerard P, Covasa M, Lepage P. Metabolic interplay between gut bacteria and their host. *Front Horm Res* 2014; 42: 73-82.
- Spiljar M, Merkle D, Trajkovski M. The immune system bridges the gut microbiota with systemic energy homeostasis: focus on TLRs, mucosal barrier, and SCFAs. *Front Immunol* 2017; 8: 1353.
- Vazquez-Baeza Y, Callewaert C, Debelius J, Hyde E, Marotz C, Morton JT et al. Impacts of the Human Gut Microbiome on Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018; 58: 253-70.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
- Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion* 2017; 95: 22-8.
- Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt containing lactobacillus gasseri mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion* 2017; 95: 49-54.
- Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181: 555-62.
- Rafii F, Cerniglia CE. Reduction of azo dyes and nitroaromatic compounds by bacterial enzymes from the human intestinal tract. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 5: 17-9.
- Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP Jr, Tse-Eng D, Saha JR. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *NEJM* 1981; 305: 789-94.
- Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, Tlaskalova-Hogenova H, Kolar M, Anzenbacher P. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of E. coli Nissle 1917 on amidarone absorption in rats. *PLoS One* 2014; 9: e87150.
- Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manneras-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017; 23: 850-8.
- Vetizou M, Trinchieri G. Anti-PD1 in the wonder-gut-land. *Cell Res* 2018; 28: 263-64.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillere R et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-7.
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinetz TV et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
- Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-84.
- Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol* 2017; 52: 61-71.
- Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzner P, Renzulli C, Grimaldi M, et al. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-2 e3.
- Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirota E et al. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res* 2016; 104: 186-96.
- Dobkin JF, Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, Lindenbaum J. Inactivation of digoxin by *Eubacterium lentum*, an anaerobe of the human gut flora. *Trans Assoc Am Physicians* 1982; 95: 22-9.
- Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science* 2013; 341: 295-8.
- Montassier E, Al-Ghalith GA, Ward T, Corvec S, Gastinne T, Potel G et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection. *Genome Med* 2016; 8: 49.
- Nakayama H, Okumichi T, Nakashima S, Kimura A, Ikeda M, Kajihara H. Papillary adenocarcinoma of the sigmoid colon associated with psammoma bodies and hyaline globules: report of a case. *Jap J Clin Oncol* 1997; 27: 193-6.