

Ebook

**MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM**

18 Maggio 2022

#MiWeF

INDICE

- 1. Cos'è #MiWeF**
- 2. Mission #MiWeF**
- 3. Lettera del presidente della Regione Lombardia**
- 4. I Relatori**
- 5. BioRep**
- 6. Gruppo Sapio**
- 7. Partner e Sponsor**
- 8. Test Atlas**
- 9. F.A.Q.**
- 10. Galleria fotografica**
- 11. Contatti BioRep**

PREFAZIONE

Sempre più spesso sentiamo parlare di Microbiota, microbioma e tutti gli ultimi studi scientifici stanno rivelando la grande importanza nelle nostre vite della enorme quantità di batteri e microorganismi che vivono nel nostro corpo

Essi infatti, convivendo con un meccanismo simbiotico, svolgono una serie di funzioni fondamentali per noi: ci aiutano nella digestione dei cibi, influenzano le varie funzioni d'organo (vedi asse intestino-cervello, asse intestino-pelle, asse intestino-vagina etc), sono responsabili del metabolismo di fibre, vitamine, acidi grassi a catena corta e tanto altro ...portandoci così a focalizzare interventi sempre più specifici e personalizzati in tema di prevenzione e benessere.

***BioRep**, società del Gruppo Sapio, da sempre attenta a tutti gli aspetti innovativi legati a genetica e nutrizione, ha deciso pertanto di offrirvi questo evento ricco di informazioni e aggiornamenti scientifici con relatori di fama internazionale per addentrarvi nel mondo del Microbioma.*

COS'È #MIWEF

Le scoperte degli ultimi anni hanno portato alla luce il fatto che la migliore medicina è la prevenzione: la sfida per il futuro e per l'aumentata aspettativa di vita è intensificare la qualità limitando l'insorgere di eventuali patologie.

L'obiettivo di MIWEF 2022 è fare il punto della situazione sulla prevenzione delle patologie che potrebbero essere correlate ad uno squilibrio del Microbiota Intestinale, discutere la relazione tra stress ossidativo, barriera, infiammazione e microbiota e capire come intervenire grazie all'utilizzo dei superfood, della micoterapia, andando poi ad analizzare la clinica ed i collegamenti con cardiologia, gastroenterologia, ginecologia e microbiota.

MISSION #MIWEF

Con [#MIWEF](#) puoi scoprire di più sul tuo Microbioma grazie alle parole dei massimi esperti italiani ed internazionale del settore.

Sin dal 2003 BioRep ha promosso progetti e sviluppato servizi che sottolineano il valore della prevenzione pre-primaria. Tra i diversi ambiti ad oggi spicca il ruolo che il Microbiota Intestinale gioca nel garantire il nostro benessere psico – fisico.

Le scoperte degli ultimi anni hanno portato alla luce il fatto che la migliore medicina è la prevenzione, la sfida per il futuro è capirlo per limitare l'insorgere di eventuali patologie.

LETTERA DEL PRESIDENTE DELLA REGIONE LOMBARDIA

Il Presidente della Regione Lombardia, attraverso la persona della consigliera Regionale, Viviana Beccalossi, non potendo partecipare fisicamente ha comunque fatto pervenire il suo pensiero in merito all'importanza degli eventi divulgativi, soprattutto se volti a massimizzare il benessere psico-fisico dei cittadini ed il ruolo della prevenzione.

Sempre Attilio Fontana esprime l'impegno profuso da Regione Lombardia nella ricerca e si congratula coi relatori, sia per la loro competenza che per la validità scientifica dei loro contributi.

Di seguito è possibile visionare la lettera:



Regione Lombardia

Microbiome For Wellbeing Forum
Milano, 18 Maggio 2022

Ringrazio per aver portato alla mia attenzione questo importante primo appuntamento scientifico a livello europeo dedicato al benessere dell'organismo, alla prevenzione e alla medicina predittiva.

Ritengo che ogni occasione sia preziosa quando si discute di prevenzione, ricerca e innovazione.

La Lombardia investe molto nella ricerca, consapevole anche del ruolo trainante del contributo imprenditoriale per sostenere l'eccellenza nei nostri ospedali, come anche nella rete dei laboratori e nei centri di ricerca pubblici e privati.

La ricerca è elemento di competitività sul quale non intendiamo abbassare la guardia. Forti di *asset* di assoluto valore: come l'elevata qualità del nostro capitale umano, la numerosità e complessità della casistica, la ricchezza epidemiologica, la presenza di un ecosistema di attori che collaborano in sinergia e complementarietà.

La presenza al *Forum* di autorevoli esperti in materia, di specialisti e di appassionati, saprà portare un valore aggiunto per una riflessione a vantaggio dell'intera comunità.

Buon lavoro!

Attilio Fontana
Presidente di Regione Lombardia

I RELATORI

DOTT. MATTEO PINCELLA

DOTT.SA FRANCESCA BUSA

DOTT. EUGENIO LUIGI IORIO

DOTT. MAURIZIO SALAMONE

DOTT.SA STEFANIA CAZZAVILLAN

DOTT.SA LIZAVETA HILMAN

DOTT. CARLO CASAMASSIMA

DOTT. CARLO MAGGIO

DOTT. FRANCESCO DE SETA

PAOLO BORZACCHIELLO

DOTT. MATTEO PINCELLA

Moderatore dell'evento

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Dott. Matteo Pincella

Nutrizionista Nazionale Italiana e
Consulente Scientifico BioRep



*Head of Nutrition della Nazionale Italiana di calcio e responsabile del dipartimento di nutrizione dell'area performance di "Casa Italia".
Consulente scientifico di BioRep S.r.l. e co-autore di studi scientifici sull'alimentazione.*

Il suo iter di studi universitari è iniziato approcciando le Scienze Motorie che gli hanno permesso di studiare l'essere umano in maniera completa, secondo una visione olistica. In seguito, ha perfezionato il suo percorso acquisendo il titolo di biologo nutrizionista, conseguendo così la legittimazione accademica in ambito nutrizionale.

Tuttavia, il suo percorso non è ancora concluso, la strada è lunga e la costante ricerca, la dedizione e il sapere gli danno entusiasmo.

DOTT.SA FRANCESCA BUSA

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Mondo Microbioma

Dott.ssa Francesca Busa

Co-fondatore Scuola Microbioma di Torino



Laureata in Farmacia e in Scienze della Nutrizione Umana. È fondatore e membro del Comitato Scientifico della Scuola Microbioma di Torino, oltre che docente in corsi di formazione ECM e relatore in numerosi congressi. Tra i suoi interessi principali il Microbioma, la Nutrizione, la Medicina Funzionale, infatti la dottoressa fa parte della direzione scientifica Metagenics Italia.

INTRODUZIONE AL MICROBIOMA

DEFINITION

MICROBIOTA: The assemblage of microorganisms present in a defined environment. The term microbiota was first defined by Lederberg and McCray who emphasized the importance of microorganisms inhabiting the human body in health and disease.

MICROBIOME: The collection of genomes and genes from the members of a microbiota.

METAGENOME

EDITORIAL

Open Access

The vocabulary of microbiome research: a proposal

Julia K. Marsheski¹ and Jacques Fouad^{1*}

Microbiome

This term refers to the entire habitat, including the microorganisms (bacteria, archaea, lower and higher eukaryotes, and viruses), their genomes (i.e., genes), and the surrounding environmental conditions. This definition is based on that of "biome," the biotic and abiotic factors of given environments. Others in the field limit the definition of microbiome to the collection of genes and genomes of members of a microbiota. It is argued that this is the definition of

Marchesi R, Ravel J. Microbiome. 2015 Jul 30;3:11

SYMBIOSIS

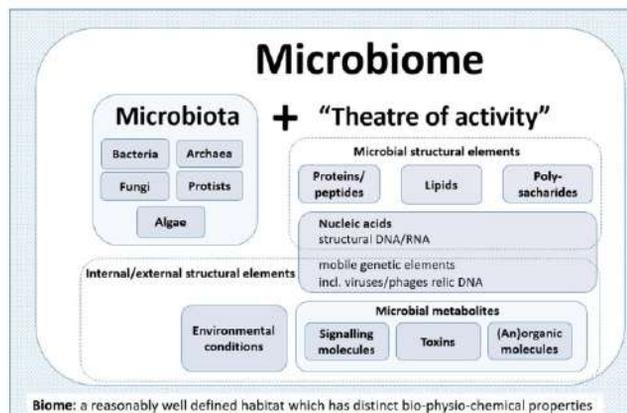
Biopreserv. Microbiome (2020) 8:103

Microbiome

COMMENTARY

Open Access

Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges

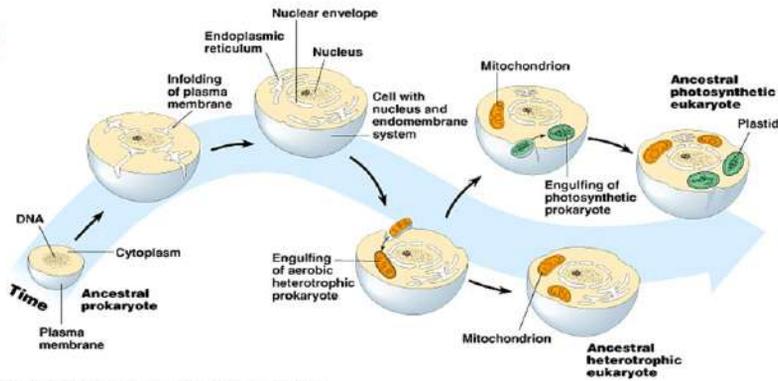
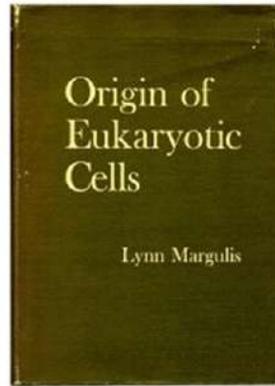


Evolutionary Origin of Mitochondria

(Endosymbiotic Hypothesis - Lynn Margulis, 1967)



Lynn Margulis
(1938-2011)



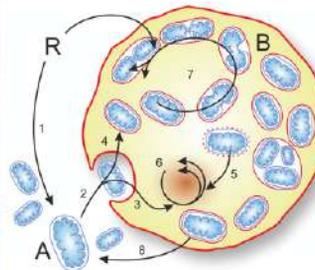
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Symbiogenesis is a major factor of evolution leading to the origin of new species

Evolutionary Origin of Mitochondria

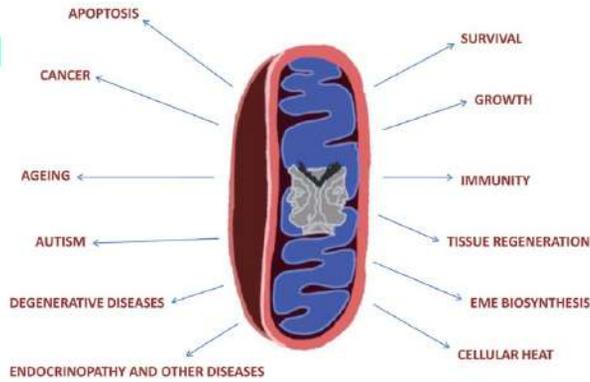
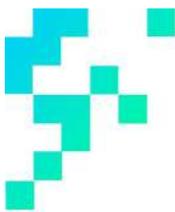
The farming scenario

The origin of mitochondria is a challenging and intensely debated issue. Mitochondria are ancestrally present in eukaryotes, and their endosymbiotic inclusion was an extremely important step during the transition from prokaryotes to eukaryotes. However, because of the unknown order of eukaryotic inventions (e.g., cytoskeleton, phagocytosis, and endomembranes), it is unknown whether they led to or followed the acquisition of mitochondria. According to the farming hypothesis, the mitochondrial ancestor was captured by a phagocytotic host, but the advantage was not direct metabolic help provided by the symbiont; rather, it was provisioning captured prey to farmers in poor times, like humans farm plgs. Our analytical and computational models prove that farming could lead to stable endosymbiosis without any further benefit assumed between partners.

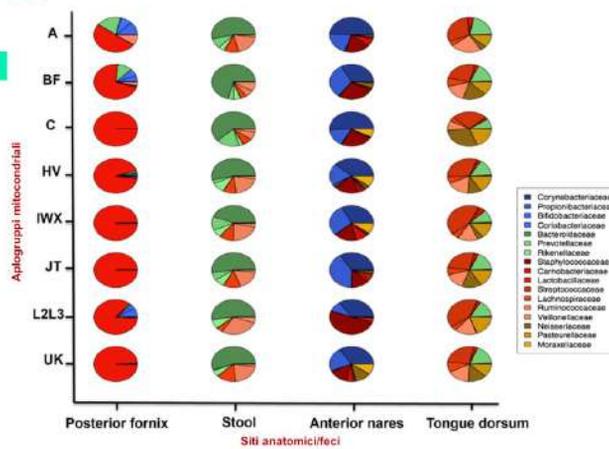
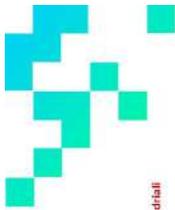


Farming the mitochondrial ancestor as a model of endosymbiotic establishment by natural selection

István Zacher^{a,b,c}, András Szilágyi^{a,b,c}, Szabolcs Számado^{d,b}, and Eörs Szathmáry^{a,b,c,1}



Benedicelli et al. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2019;8(1):40-0196

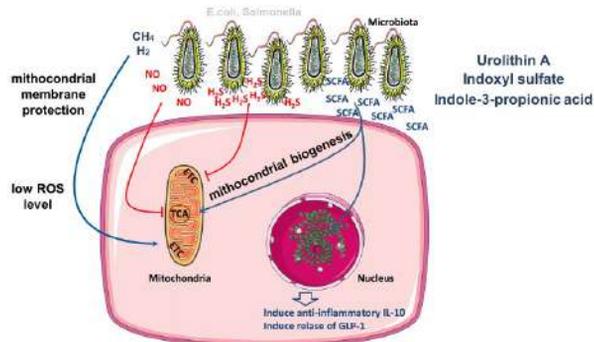


Ma et al. BMC Genomics 2014,15:257



Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction

Yann Saint-Georges-Chaumet¹ and Marvin Edeas^{1,2,*}

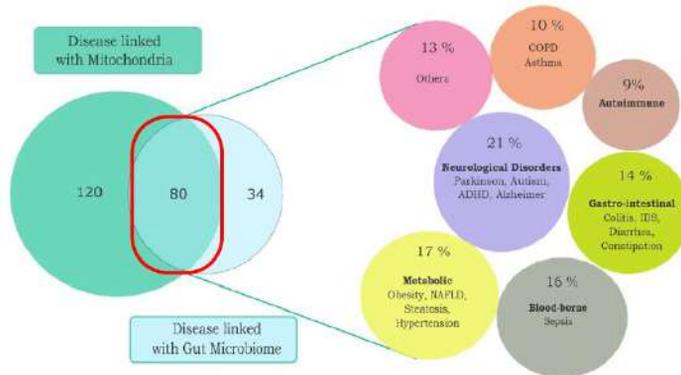


Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. PLoS One. 2016;11(4):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0152096



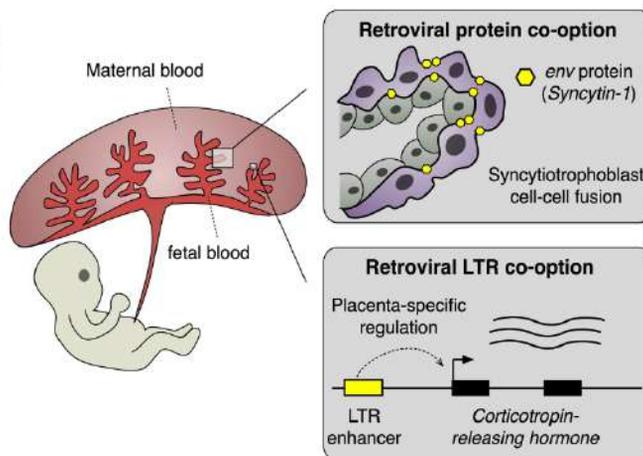
Microbe-mitochondrion crosstalk and health: An emerging paradigm

Prashant Bajpai, Aarti Darra, Anurag Agrawal*



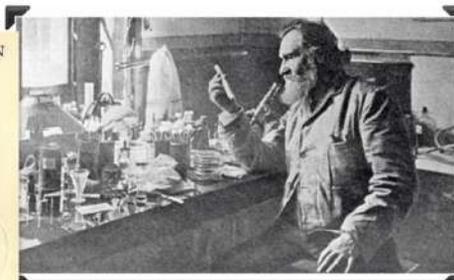
Bajpai P, Darra A, Agrawal A. Mitochondrion. 2018 Mar;39:20-25.

MICROBIOMA ED EVOLUZIONE - 2



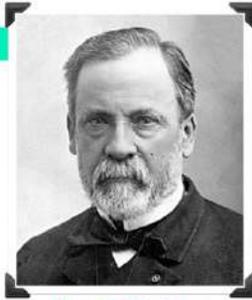
Chuang EB. PLoS Biol. 2018 Oct 9;16(10):e3000028.

Elie Metchnikoff (1845-1916)

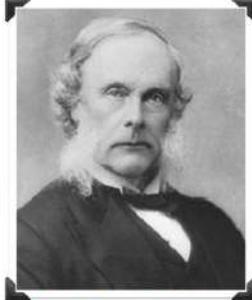


"The prolongation of life" (1908)

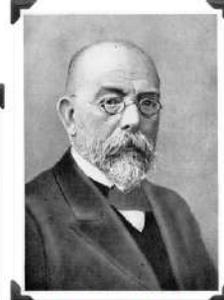
"The dependence of the intestinal microbes on the food makes it possible to adopt measures to modify the flora in our bodies and to replace the harmful microbes by useful microbes"



Louis Pasteur
(1822-1895)



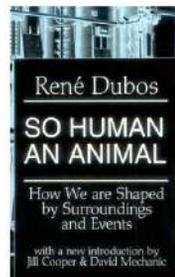
Lord Joseph Lister
(1827-1912)



Robert Koch
(1843-1910)



René Dubos
(1901-1982)



“Our recent studies have revealed that there exists in normal animals an abundant and characteristic microflora, not only in the large intestine, but also in all the other parts of the digestive tract, including the mouth, the stomach and the small intestine. These microorganisms should not be regarded merely as contaminants. Rather, they become so **intimately associated** with the various digestive organs that they form with them a **well-defined ecosystem** of which **each component is influenced by the others, and by the environmental conditions**” (1964)

Institute for Genomic Research (Rockville, Maryland, US) - 2005

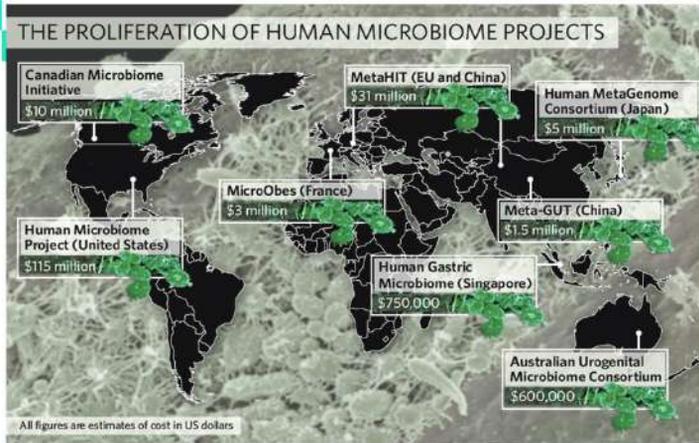
Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome

Steven R. Gill^{1,*,†}, Mihai Pop^{1,†}, Robert T. DeBoy¹, Paul B. Eckburg^{2,3,4}, Peter J. Turnbaugh⁵, Buck S. Samuel⁵, Jeffrey I. Gordon⁵, David A. Relman^{2,3,4}, Claire M. Fraser-Liggett^{1,6}, and Karen E. Nelson¹

Abstract

The human intestinal microbiota is composed of 10^{13} to 10^{14} microorganisms whose collective genome (“microbiome”) contains at least 100 times as many genes as our own genome. We analyzed ~78 million base pairs of unique DNA sequence and 2062 polymerase chain reaction–amplified 16S ribosomal DNA sequences obtained from the fecal DNAs of two healthy adults. Using metabolic function analyses of identified genes, we compared our human genome with the average content of previously sequenced microbial genomes. Our microbiome has significantly enriched metabolism of glycans, amino acids, and xenobiotics; methanogenesis; and 2-methyl-erythritol 4-phosphate pathway–mediated biosynthesis of vitamins and isoprenoids. Thus, **humans are superorganisms whose metabolism represents an amalgamation of microbial and human attributes.**

HUMAN MICROBIOME PROJECTS (2007-2012)



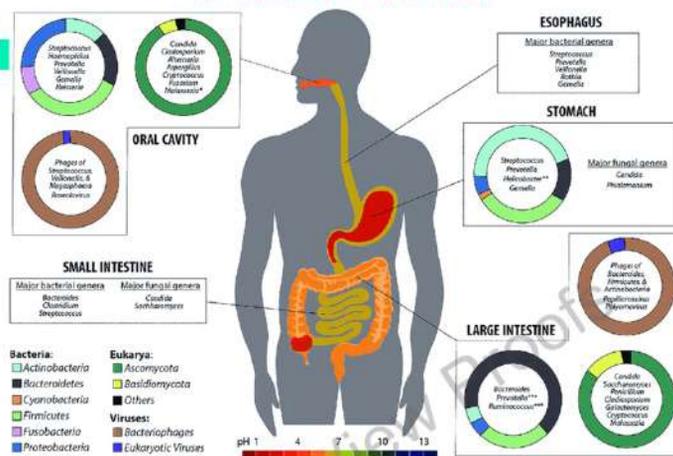
Review What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases

Emanuele Rinnella^{1,2,*}, Pauline Raoul², Marco Cintori^{3,6}, Francesco Francoschi^{4,5},
Giacinto Abele Donato Miggiano^{1,2}, Antonio Gasbarrini^{2,6} and Maria Cristina Mele^{1,2}

Abstract: Each individual is provided with a unique gut microbiota profile that plays many specific functions in host nutrient metabolism, maintenance of structural integrity of the gut mucosal barrier, immunomodulation, and protection against pathogens. Gut microbiota are composed of different bacteria species taxonomically classified by genus, family, order, and phyla. Each human's gut microbiota are shaped in early life as their composition depends on infant transitions (birth gestational date, type of delivery, methods of milk feeding, weaning period) and external factors such as antibiotic use. These personal and healthy core native microbiota remain relatively stable in adulthood but differ between individuals due to enterotypes, body mass index (BMI) level, exercise frequency, lifestyle, and cultural and dietary habits. Accordingly, there is not a unique optimal gut microbiota composition since it is different for each individual. However, a healthy host-microorganism balance must be respected in order to optimally perform metabolic and immune functions and prevent disease development. This review will provide an overview of the studies that focus on gut microbiota balances in the same individual and between individuals and highlight the close mutualistic relationship between gut microbiota variations and diseases. Indeed, dysbiosis of gut microbiota is associated not only with intestinal disorders but also with numerous extra-intestinal diseases such as metabolic and neurological disorders. Understanding the cause or consequence of these gut microbiota balances in health and disease and how to maintain or restore a healthy gut microbiota composition should be useful in developing promising therapeutic interventions.

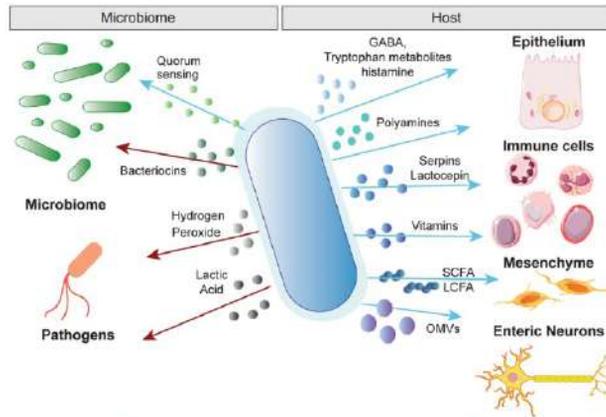
Rinnella E, Raoul P, Cintori M, Francoschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Microorganisms. 2019 Jan 10;7(1):14

GUT MICROBIOME "ECOSYSTEM"



Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbes Environ. 2017 Dec 27;32(4):300-31

METABOLICA DEL MICROBIOMA

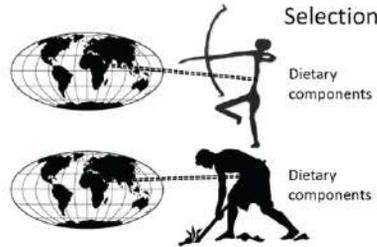


Over 3 million genes producing thousands of metabolites

Ruan W, Engqvist MA, Spiller JK, Versalovic J. *Exp Dis Sci.* 2020;65(3):695-705

MICROBIOMA ED EVOLUZIONE - 3

**DIVERSITÀ
E RICCHEZZA
MICROBICA**



Gillings et al. *Genes* 2015, 6, 841-857

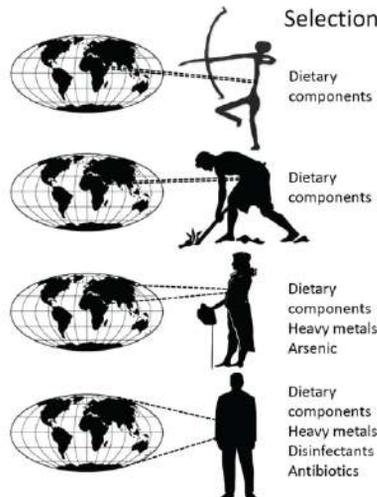
**DIVERSITÀ
E RICCHEZZA
MICROBICA**



**(IN)STABILITÀ
DEL
MICROBIOMA**



DISBIOSI

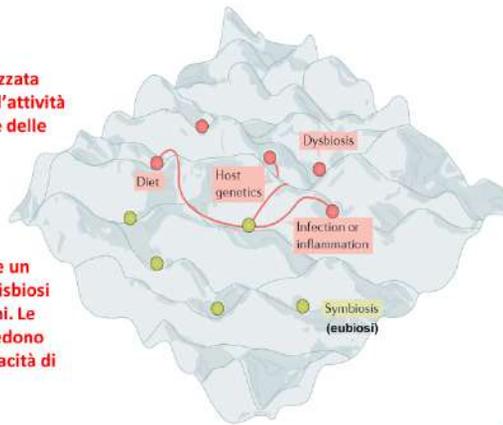


Gillings et al. *Genes* 2015, 6, 841-857

DISBIOSI

Alterazione del microbioma caratterizzata da cambiamenti nella composizione, nell'attività metabolica e nella distribuzione locale delle comunità microbiche.

Il microbioma può essere visto come un paesaggio di energia, in cui eubiosi e disbiosi coesistono in diverse configurazioni. Le transizioni da uno stato all'altro richiedono fattori esterni la cui forza supera la capacità di adattamento del Sistema.



Levy, M., Kolodziejczyk, A., Thaiss, C. et al. *Nat Rev Immunol* 2017;17, 219–232
Walsh GA, Hennet T. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(11):1959-2977

NUOVE CAUSE DI DISBIOSI – INQUINAMENTO AMBIENTALE

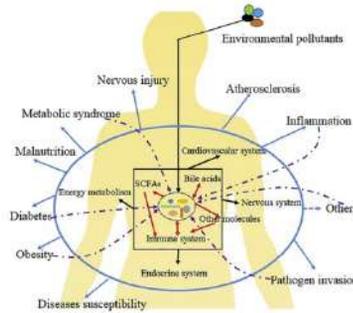
Review

Effects of environmental pollutants on gut microbiota*

Yuanxiang Jin, Sisheng Wu, Zhaoyang Zeng, Zhengwei Fu*

College of Biotechnology and Bioengineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China

Heavy metals (Cd, Pb) and As
Pesticides
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)
Drugs
Nanoparticles
Food Additives



NUOVE CAUSE DI DISBIOSI – INQUINAMENTO DELL'ARIA

Exposure to air pollutants and the gut microbiota: a potential link between exposure, obesity, and type 2 diabetes

Maximilian J. Bailey, Noopur N. Naik, Laura E. Wild, William B. Patterson, and Tanya L. Alderete

Department of Integrative Physiology, University of Colorado Boulder, Boulder, CO, USA

ABSTRACT

Work has shown that increased exposure to air pollutants independently contributes to obesity and type 2 diabetes risk, yet the exact mechanisms underlying these associations have not been fully characterized. **The current review summarizes recent findings regarding the impact of traffic-related air pollutants on the gut microbiome. Animal and human studies provide evidence that air pollutants such as particulate matter, nitrogen oxides, and ozone have the potential to alter the gut microbiome. Further studies suggest that such exposure-induced alterations to the gut microbiome may contribute to increased risk for obesity and type 2 diabetes through inflammatory pathways. Future work is needed to fully understand the complex interactions between air pollution, the gut microbiome, and human health. Additionally, advanced sequencing methods for gut microbiome research present unique opportunities to study the underlying pathways that link increased air pollution exposure with obesity and type 2 diabetes risk.**

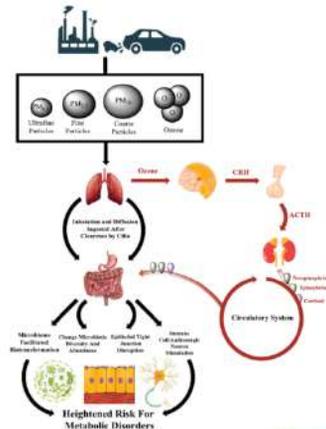
ARTICLE HISTORY

Received 19 December 2019
Revised 19 March 2020
Accepted 25 March 2020

KEYWORDS
air pollution; gut microbiome; obesity; type 2 diabetes; gut health

Table 2. Summary of studies that examined air pollutants and the gut microbiota in humans

Author	Study Population/Host	Study Design	Key Findings
Alderete et al. ¹⁴	Adolescents and young adults from Southern California (n = 42)	Correlations between traffic-related air pollution exposure and gut microbial composition	<ul style="list-style-type: none"> • Traffic-related air pollution exposure was correlated with ↓ Bacteroidetes, ↑ Clostridiales, and ↓ fasting glucose levels
Li et al. ²²	Adults from 14 randomly selected districts in southern China (n = 5,028)	Associations between PM _{2.5} and PM ₁₀ exposure with gut dysbiosis and glucose metabolism	<ul style="list-style-type: none"> • PM_{2.5} and PM₁₀ exposure was associated with ↑ impaired fasting glucose and ↓ alpha diversity • Association between particulate matter exposure and impaired fasting glucose was partially mediated by gut microbial diversity
Taylor et al. ²⁷	Model of preprint coles developed from a human donor	Gut microbial characterization after zinc oxide (ZnO), titanium dioxide (TiO ₂), and carbon dioxide (CO ₂) exposure	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Nanoparticles resulted in ↓ l-hydroxybutyrate and ↓ pH • 1 CO₂ resulted in ↓ l-lactic acid production



NUOVE CAUSE DI DISBIOSI "TRASMISSIONE DELLA DISBIOSI"?

Review

A gut dysbiotic microbiota-based hypothesis of human-to-human transmission of non-communicable diseases

Ruixue Huang^a, Zhao Ju^a, Ping-Kun Zhou^{b,c,*}

^a Department of Occupational and Environmental Health, Central South University, Changsha, 410078, China

^b Department of Radiation Biology, Beijing Key Laboratory for Radiobiology, Beijing Institute of Radiation Medicine, AAIMS, Beijing 100850, PR China

^c Institute for Chemical Carcinogenesis, State Key Laboratory of Resonance, Guanzhou Medical University, Guanzhou 511436, PR China

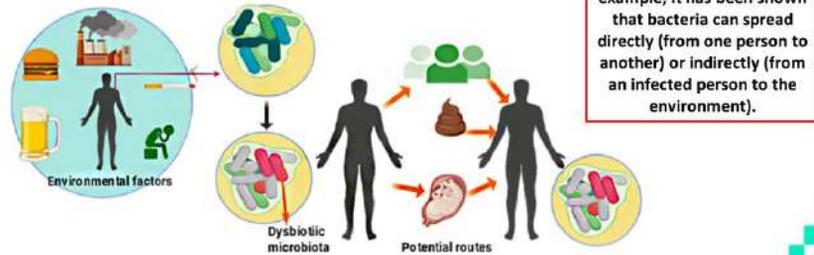
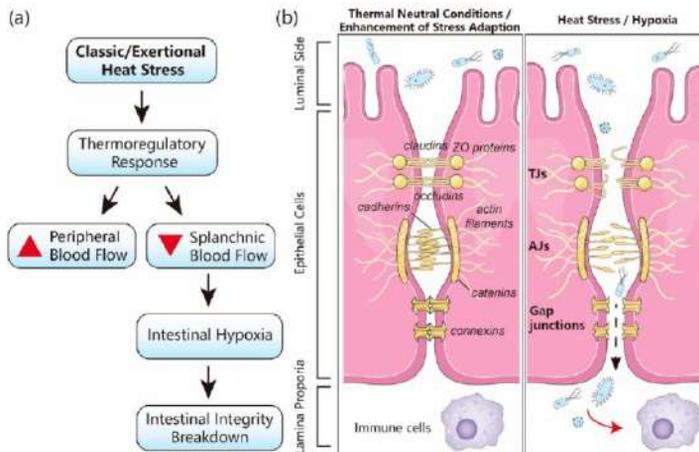


Fig. 3. Non-beneficial environmental factors including high-fat food, alcohol, lacking exercise, smoking and air pollution cause the dysbiotic microbiota production. Dysbiotic microbiota can transfer human-to-human through vary routes such as contact closely, mouth-stool and mother-infant, contributing to the NCDs development potentially.

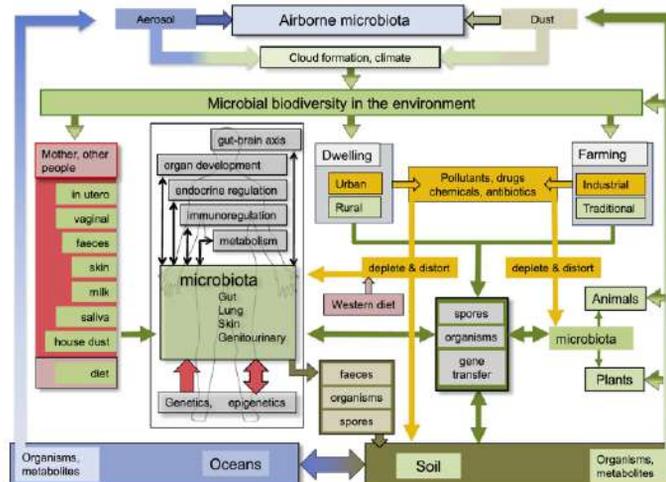
Huang R, Ju Z, Zhou PK. Sci Total Environ. 2020;745:141030

NUOVE CAUSE DI DISBIOSI – CAMBIAMENTI CLIMATICI



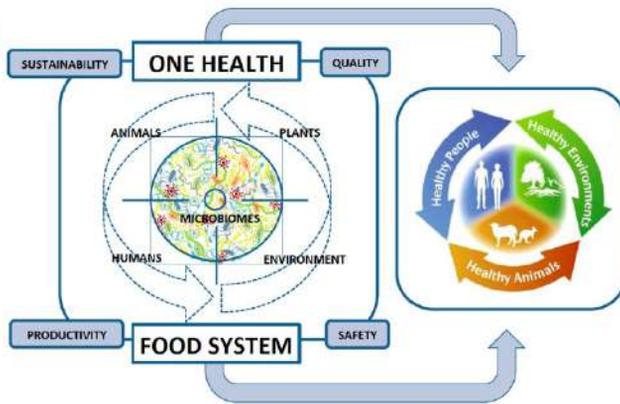
Lian P, Braber S, Ganssen J, et al. Nutrients. 2020;12(3):734

The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems



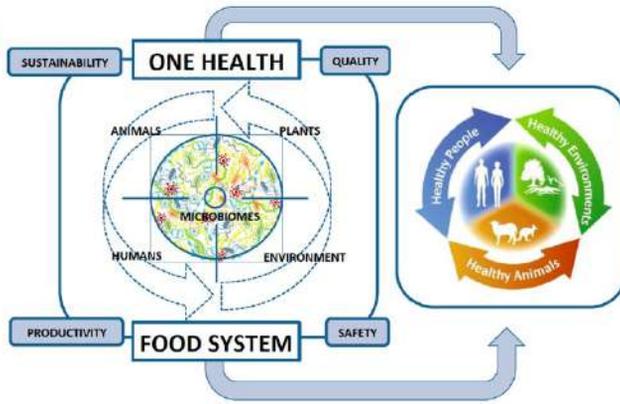
L. Flindroy et al. Science of the Total Environment 627 (2018) 1018–1038

ONE PLANET - ONE HEALTH



ITALIAN MICROBIOME INITIATIVE FOR IMPROVED HUMAN HEALTH AND AGRI-FOOD PRODUCTION: CONCEPT PAPER - Comitato Nazionale per la Sicurezza, la Biotecnologie e le Scienze della Vita

ONE PLANET - ONE HEALTH



ITALIAN MICROBIOME INITIATIVE FOR IMPROVED HUMAN HEALTH AND AGRI-FOOD PRODUCTION: CONCEPT PAPER - Comitato Nazionale per la Sicurezza, la Biotecnologie e le Scienze della Vita

Tutte le malattie hanno origine dall'intestino

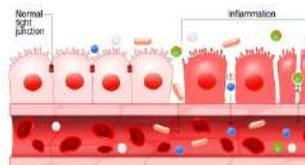
Ippocrate di Kos (460-377 a.C.)

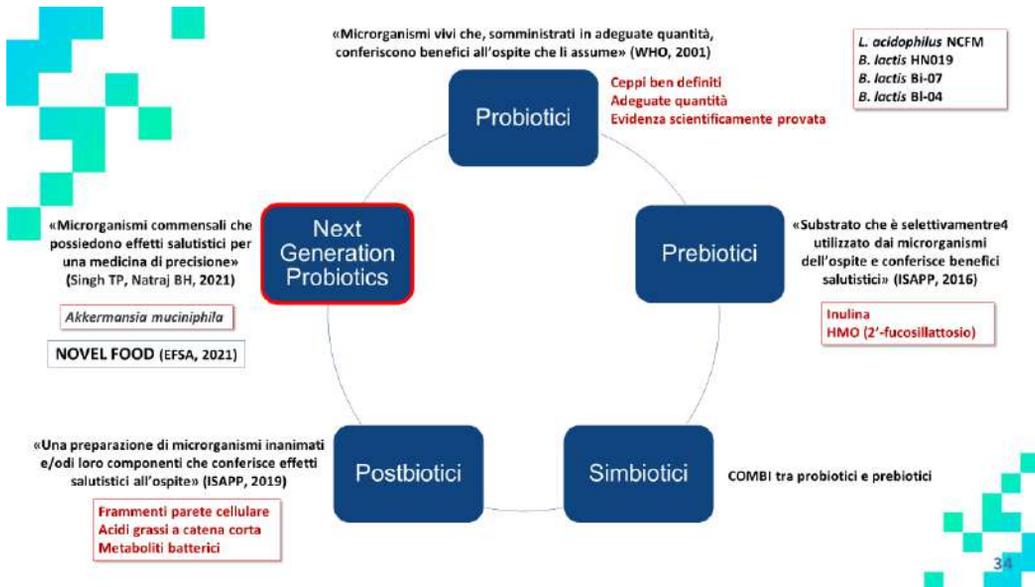
HUMAN HEALTH

Dysbiosis

Inflammation

Gut barrier disfunction





scuolamicrobioma@gmail.com

I SESSIONE

26 MAGGIO 14-18 «Tutto gira intorno a... ormoni e batteri - 1»

27 MAGGIO 9-18 «Microbioma e intestino tra mito e realtà - 1»

28 MAGGIO 9-13 «Comunicazione tra batteri»

II SESSIONE

6 OTTOBRE 14-18 «Tutto gira intorno a... ormoni e batteri - 2»

7 OTTOBRE 9-18 «Microbioma e intestino tra mito e realtà - 2»

8 OTTOBRE 9-13 «Dai diamanti non nasce niente, dal letame nascono i fiori»

RESPONSABILE SCIENTIFICO

MARCO ASTEGIANO

COMITATO SCIENTIFICO

MARCO ASTEGIANO

FRANCESCO DE SETA

DAVIDE GIUSEPPE RIBALDONE

FRANCESCA BUSA

MARIA LETIZIA PRIMO

SCUOLA DI FORMAZIONE PERMANENTE MICROBIOMA UMANO -
FISIOPATOLOGIA E APPROCCI TERAPEUTICI 2022 - Login (akesios.it)

DOTT. EUGENIO LUIGI IORIO

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Stress ossidativo e Microbioma

Dottor Eugenio Luigi Iorio

Presidente dell'Osservatorio Internazionale
Stress Ossidativo



Medico chirurgo, dottore di ricerca in Scienze Biochimiche, specialista in Biochimica e Chimica Clinica, è Presidente dell'Osservatorio internazionale dello Stress Ossidativo e dell'Università Popolare Medicina degli Stili di Vita - Lifestyle Medicine.

I suoi interessi si sono focalizzati dapprima sulla biosintesi proteica, sul metabolismo del Fattore di Attivazione Piastrinica e, infine, sullo stress ossidativo, sia nel settore umano che in quello zootecnico-agroalimentare. Attualmente è il massimo esperto al mondo di uno dei più diffusi sistemi di valutazione dello status pro-ossidante (radicali liberi) su sangue, il d-ROMs test.

Salve. Ringrazio gli organizzatori, i chairmen, i relatori e tutti voi per essere qui presenti. Un ringraziamento particolare va al dottore Mario Pincella ed a tutto lo staff BIOREP. Entro subito nel tema a me assegnato, con il primo dei tre argomenti: lo stress ossidativo.

“Stress ossidativo” è ormai diventata un’espressione polirematica che, alla stregua di “parola chiave” o “banca dati”, associa semanticamente due concetti: stress e ossidazione.

Lo stress è un fenomeno adattativo in risposta all’imprevista esposizione ad un potenziale pericolo.

Grazie ad una serie di riarrangiamenti funzionali, il sistema psiconeuroendocrinoimmunologico mette rapidamente l’organismo nelle condizioni ottimali per fronteggiare “il nemico”, con la lotta o con la fuga. Questa complessa reazione, che si risolve in pochi minuti, è del tutto fisiologica: eu-stress, ossia stress “buono”, senza il quale non potremmo sopravvivere.

Purtroppo, se la reazione è così intensa e/o prolungata da impedire un pronto ripristino delle performance psico-fisiche, essa si trasforma in un pericoloso fattore di rischio per la salute: di-stress, deviazione dalla fisiologia, da prevenire o combattere.

Lo stress è correlato con l’ormesi, che si caratterizza per la peculiarità della risposta allo stimolo, non lineare, ma bifasica. Infatti, l’esposizione allo stesso stressore causa la stimolazione di una funzione, se a bassa intensità, l’inibizione se ad alta.

Questa singolare relazione dose/risposta si traduce graficamente, in due onde consecutive, di differente altezza e orientamento a seconda dell'endpoint considerato.

Stress e ormesi, a loro volta, possono condividere come trigger le ormetine. Le ormetine sono tutte quelle condizioni, fisiche, chimiche e biologiche/comportamentali, che, in rapporti ottimali intensità/durata, sono in grado di indurre, attraverso un lieve stress transitorio, effetti benefici sulla salute.

A livello molecolare, l'espressione polirematica diventa riprogrammazione cellulare.

La riprogrammazione è un fenomeno piuttosto complesso che, attraverso fini ricalibrizioni molecolari a livello metabolico, genetico ed epigenetico, consente alle cellule di ridistribuire, sulla base delle condizioni del microambiente e delle esigenze del momento (*hic et nunc*), risorse metaboliche e segnali biochimici, al fine di ottimizzare la risposta adattativa nei confronti di specifiche ormetine.

Un'ormetina agisce, in genere, attivando una via di segnale: una sequenza regolare e ordinata di reazioni chimiche la cui finalità è la modulazione di una specifica funzione biologica, per esempio, l'attivazione o l'inibizione della proliferazione cellulare. Molte vie di segnale sono controllate da specifici fattori di trascrizione. Un fattore di trascrizione è un complesso proteico che, una volta attivato, innesca e guida la via di segnale fino all'esito finale, consentendo una risposta congrua all'ormetina (es. aumento della temperatura corporea dopo esposizione al freddo).

una funzione, se a bassa intensità, l'inibizione se ad alta.

Le vie del segnale regolate da fattori di trascrizione sono veri e propri software che la cellula attiva quando esposta a specifiche ormetine. La Medicina è SIGNALLING!

Una singola ormetina, ad esempio, l'ipossia, da sola, può attivare anche centinaia di vie di segnale, molte delle quali sono sotto il controllo del fattore di trascrizione inducibile dall'ipossia.

La conoscenza delle vie di segnale e dei relativi fattori di trascrizione costituisce la base della moderna nutraceutica.

Applicate in modo discontinuo, le ormetine possono stimolare l'organismo ad allenare specifiche funzioni: training intermittente. "At memoria minuitur nisi eam exerceas", diceva Cicerone, La memoria s'indebolisce se non la eserciti.

Questo vale anche per la risposta immunitaria innata. Infatti, oggi sappiamo che questa forma di immunità, considerata per anni aspecifica e smemorata, non solo è specifica (almeno quanto può essere un recettore nei confronti del proprio ormone) ma può anche restare impressa nella memoria, per mesi e, talvolta, per anni. Per esempio, cellule della linea monocito-macrofagica esposte al beta-glucano da lievito di birra (ormetina biologica) conservano una sorta di ferita epigenetica di questo loro primo contatto e a distanza di tempo sono in grado di reagire, con maggiore efficienza e intensità, non solo contro il lievito di birra (reattività omologa) ma anche contro patogeni, quali il micobatterio della tubercolosi (reattività eterologa), senza averli mai incontrati prima.

La rivoluzione dell'immunità innata allenata, inducibile semplicemente assumendo un nutraceutico. Non solo. Volendo, possiamo anche addestrare i nostri macrofagi ad essere meno intransigenti, in certe situazioni: tolleranza innata.

Questo è solo uno dei numerosi esempi di come l'esposizione intermittente a un'ormetina possa accompagnarsi, nel tempo, a un miglioramento dell'efficienza della risposta e/o delle prestazioni, talvolta anche nei confronti di stimoli eterologhi. Tale concetto è stato recentemente estremizzato dai risultati di una serie di studi, che, come quello delle origini, hanno portato, addirittura, alla proposta di un nuovo modello di benessere conseguibile attraverso l'esposizione discontinua a ormetine della più svariata natura: l'intermittent living. Questo modello prevede l'applicazione ragionata e sistematica, non solo dell'arcinoto digiuno intermittente, ma anche della sete, del freddo, del caldo, dell'ipossia, dell'ipercapnia, dello sforzo muscolare . . . dell'ossidazione intermittente! Sì, perché i fenomeni ossidativi sono alla base del più antico e, probabilmente, efficace sistema di riprogrammazione cellulare.

Ed eccoci al secondo elemento della nostra espressione polirematica: ossidativo, da ossidazione.

L'ossidazione è il passaggio di elettroni (per i soloni della chimica, equivalenti riducenti) da una specie chimica riducente ad una ossidante. Questo fenomeno è alla base del funzionamento di un sistema biochimico ubiquitario, detto redox, che il nostro organismo ha sviluppato, dopo migliaia di anni di evoluzione, per finalità adattative.

In altri casi, quando, per esempio, il bersaglio è una proteina dell'organismo da attivare, gli antiossidanti intervengono per restituire ad essa gli elettroni sottratti dalla specie ossidante e consentirle di tornare alle condizioni "di riposo".

Tali meccanismi, in parte condivisi con i batteri intestinali, ed ampiamente influenzati dal nostro stile di vita, sono alla base del controllo di funzioni genetiche e epigenetiche, inclusa la velocità di accorciamento dei telomeri.

Nell'ottica dell'ormesi, il sistema redox è il gestore di una riprogrammazione cellulare che, sfruttando lo scambio di elettroni, controlla vie di segnale e di difesa essenziali per l'adattamento e la sopravvivenza. Per esempio, l'esposizione a ormetine ossidanti (quali il fumo di sigaretta), causa l'ossidazione, mediata dal perossido d'idrogeno, di gruppi tiolici chiave di una proteina citosolica trimerica normalmente inattiva, il fattore di trascrizione Nrf-2; ciò porta al distacco della sua subunità attiva, che migra nel nucleo per legarsi al promoter di una sequenza poligenica, la cui attivazione si traduce nell'espressione di enzimi antiossidanti e detossificanti, atti a neutralizzare l'ormetina scatenante. In questo modo, l'organismo può adattarsi e sopravvivere: eu-stress ossidativo.

Piccola parentesi. Il sistema Nrf2 può essere indotto, a livello della mucosa intestinale, dal contatto con certi ceppi di Lactobacilli, o anche a livello sistemico, dopo assunzione di alcuni polifenoli, quali la curcumina. Lo stesso effetto può essere osservato dopo ozonoterapia.

Una curiosità: l'*Eterocephalus glaber* deve in parte il suo invecchiamento in salute (32 anni in perfetta forma contro i 2 di media dei roditori ad esso prossimi) proprio alla capacità di iper-esprimere questo sistema!

La disfunzione del sistema redox può causare una condizione di di-stress ossidativo, considerato un fattore emergente di rischio per la salute, perché totalmente asintomatico e rilevabile solo attraverso specifiche analisi di laboratorio, appannaggio della redoxomica. Una nuova omica, da me teorizzata e inserita nel 2009 nel Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio, con la presentazione dell'italo-americano Louis J. Ignarro, insignito del Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia 1998 per aver scoperto come agisce a livello endoteliale l'ossido nitrico... un radicale libero!

La leggenda di Guglielmo Tell può aiutare a fissare meglio questi concetti. Il tiranno locale rappresenta lo stressore. L'eroe svizzero, con il suo arco, è il macchinario biochimico (es. la NADPH ossidasi) che produce la specie reattiva ossidante (es. il perossido d'idrogeno, ROS, in rosso), corrispondente alla freccia. La mela da trafiggere, invece, rappresenta il bersaglio biologico da raggiungere (ossidare) per finalità di segnalazione (il cellulare) o di difesa (il revolver). Gli antiossidanti (AOX, in verde), infine, non sono antagonisti delle ROS ma cooperano con esse, in modo complementare, per consentire il raggiungimento in sicurezza del target biologico.

In questo scenario, e siamo passati al secondo argomento in scaletta, l'organismo umano è un olobionte, una sorta di consorzio tra un ospite (in genere un eucariote pluricellulare) e una serie di simbionti (es. virus, batteri, funghi, etc.), dotato, secondo alcuni, della capacità di co-evolvere. I componenti (bionti) di questa unità ecologica discreta, provvista di un proprio patrimonio genetico (ologenoma), al fine di mantenere la propria omeostasi e sopravvivere alle varie ormetine, scambiano continuamente metaboliti, energia e informazioni. Pertanto, è quasi impossibile stabilire fino a che punto, per esempio, una performance atletica da campione, sia il risultato della sola attività muscolare o ci sia lo zampino del microbiota intestinale.

In questa giungla di interazioni, una cosa sembra ormai accertata: il sistema redox è uno degli anelli di congiunzione tra la mucosa e il microbiota, nel loro singolare microambiente, risultante dal contributo di una serie di variabili fisico-chimiche, quali il pH, il potenziale di ossido-riduzione la qualità/quantità di gas, metaboliti e molecole segnale, e così via. Qui, batteri e mucosa dialogano tra loro, anche attraverso lo scambio bidirezionale di specie reattive ossidanti e riducenti, generate spesso da attività enzimatiche simili, nonostante l'enorme distanza filogenetica dei bionti. È sorprendente, a tal riguardo, che la maggior parte dei batteri che popolano il nostro bioma, differenti anni luce tra loro, riconoscano proprio nei geni degli enzimi che gestiscono il sistema redox, le ossido-reduttasi, un esclusivo tratto biologico comune.

Sia le cellule della mucosa intestinale (e questo lo sapevamo) sia alcuni batteri che la popolano (e questo non lo sapevamo fino a pochi anni fa) sono in grado di produrre specie reattive; queste, una volta guadagnato il microambiente, entrano nell'ingranaggio molecolare della riprogrammazione cellulare e, quindi, della risposta adattativa, mediata dal sistema redox, dell'intero olobionte. Tutte le cellule della parete intestinale, dalla mucosa alla sierosa, sono in grado di produrre specie reattive, perché tutte possiedono, nei vari compartimenti subcellulari, enzimi ad attività proossidante.

A livello della membrana cellulare, giocano un ruolo rilevante la NADPH ossidasi e l'ossido nitrico sintetasi. La NADPH ossidasi, ampiamente distribuita in natura, esiste in almeno 7 diverse isoforme, 5 indicate come NOX e 2 come DUOX, tutte accomunate dalla capacità di ridurre l'ossigeno molecolare a anione superossido, a spese dell'NADPH prodotto dal ciclo dei pentosi; la NOX-4 e ambedue le DUOX possono produrre anche il perossido d'idrogeno.

L'ossido nitrico sintetasi, che esiste in una forma costitutiva ed una inducibile, catalizza la formazione, a partire dall'arginina, di citrullina e ossido nitrico, una specie reattiva radicalica centrata sull'azoto, ad azione pleiotropa (anche antibatterica) prodotta in modo particolare dall'endotelio e nota soprattutto per la sua attività rilassante sulla muscolatura liscia vasale e viscerale.

Specie reattive ossidanti e riducenti possono essere prodotte anche da altre componenti subcellulari dei tessuti intestinali.

Mi riferisco, solo per citare qualche esempio, alla catena respiratoria mitocondriale (presente in tutte le cellule nucleate) e al citosol; quest'ultimo ospita la xantina ossidasi, attivata ubiquitariamente in seguito a fenomeni di ischemia-riperfusion, e, nei gangli parasimpatici, la monoammino ossidasi che, degradando le catecolammine, genera perossido d'idrogeno. Ed ecco che uno stress emotivo può scatenare uno stress ossidativo!

Anche alcuni batteri intestinali esprimono attività enzimatiche pro-ossidanti. Per esempio, ceppi di *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, ATCC 4356) e di *Lactococcus* sarebbero in grado di generare perossido d'idrogeno attraverso un'attività simil-NADPH ossidasica. Ceppi di *Streptococcus pneumoniae*, produrrebbero la stessa specie reattiva, in fase di replicazione, quale sottoprodotto, invece, della piruvico-cinasi, attivata per metabolizzare gli acidi grassi.

In tale scenario, batteri, come tali, o attraverso le loro specie reattive, possono influenzare il sistema redox della parete intestinale. A livello luminale, per esempio, batteri, messi nelle condizioni di poter colonizzare la mucosa intestinale di ceppi di topi privi di microbiota, stimolano l'espressione della DUOX-2 epiteliale. Analogamente, patogeni intestinali, quali il *Clostridium jejuni*, la *Klebsiella pneumoniae* o la *Listeria monocytogenes*, attivano non solo la DUOX2, ma anche la NOX-1. Inoltre, ceppi enteropatogeni di *Escherichia coli* sono in grado d'indurre, attraverso la NOX1, una overespressione della DUOX-2.

In modelli animali, l'espressione della NADPH ossidasi è stata messa favorevolmente in relazione con l'immunità e l'invecchiamento. Gli effetti biologici di queste specie reattive dipendono dalla loro natura e dal loro livello. In genere, il perossido d'idrogeno, a concentrazioni basse, funziona come molecola segnale. Per esempio, specie reattive di derivazione mucosale possono alterare il signalling P-tirosina dipendente del *Campylobacter jejuni*, attenuandone la virulenza. Ad alte concentrazioni, qualsiasi specie reattiva è potenzialmente tossica.

I Lactobacilli, invece, possono attivare la NOX1, in questo caso promuovendo, attraverso l'anione superossido, la proliferazione delle cellule intestinali, essenziale per la guarigione di eventuali lesioni. In ogni caso sarà il muco, in funzione della sua continuità/composizione/densità a favorire o ostacolare il contatto diretto tra i due bionti, essenziale per indurre l'effetto biologico.

Purtroppo, i Lactobacilli, al contrario dei batteri patogeni e filamentosi segmentati, di norma colonizzano lo strato di muco che viene continuamente rimosso e perso dalle cellule epiteliali.

Più in profondità, batteri patogeni in grado di raggiungere la lamina propria della mucosa o la sottomucosa, possono attivare, invece, la NOX-2, espressa dai macrofagi residenti, con produzione, nel contesto della fagocitosi, di anione superossido; l'eccesso di questa specie reattiva, dopo aver avviato il killing, viene trasformato dalla superossidodismutasi in perossido d'idrogeno, utilizzato sia per completare il killing sia per finalità di segnale.

infine, la catalasi o la glutazione perossidasi convertono il perossido d'idrogeno in acqua; l'ormetina è neutralizzata, il benessere preservato: eu-stress ossidativo. batteriche possono attivare la mieloperossidasi che, sfruttando l'azione ossidante del perossido d'idrogeno, catalizza la conversione dei cloruri a ipoclorito, il principio attivo della varechina, capace di ossidare qualsiasi gruppo amminico, con risultati disastrosi: di-stress ossidativo.

Degno di nota, il deficit genetico della NADPH ossidasi causa la granulomatosi cronica, una malattia grave, potenzialmente mortale, caratterizzata da infezioni ricorrenti, anche a livello intestinale, causate spesso da *Candida lusitaniae*, che si manifestano con il quadro clinico della classica malattia infiammatoria intestinale e/o della colite.

Anche un eccesso di attività NADPH ossidasica a livello macrofagico può essere deleterio. Anzi, esso sarebbe proprio alla base della cosiddetta meta-inflammation, quella forma di infiammazione cronica silente mista a di-stress ossidativo (oxi-inflammation) scatenata non da agenti infettivi ma da squilibri metabolici, spesso sostenuti da disbiosi, in grado di iper-stimolare i macrofagi peritoneali, annidati tra gli adipociti, a produrre afinalisticamente radicali liberi e citochine, anche in condizioni sterili.

Questo fenomeno affonderebbe la sua origine nella notte dei tempi, quando un mammifero contrasse un rapporto di simbiosi mutualistica con un ameba, allo scopo di sfruttarne la capacità di muoversi autonomamente e di uccidere batteri grazie ad un processo di fagocitosi redoxdipendente.

Grazie a questa simbiosi eu-cariotica, il protozoo, una volta entrato nel sangue si sarebbe trasformato in monocito e, questi, a sua volta, avrebbe dato origine ai vari fenotipi tissutali di macrofagi, pronti oggi a reagire ad alti livelli di glucosio o acidi grassi liberi circolanti, come se fossero dei batteri: ed ecco una possibile spiegazione, in chiave evuzionistica, della patogenesi della sindrome metabolica, dell'aterosclerosi, dell'osteoporosi, etc.

Tornando al nostro perossido d'idrogeno, esso, comunque prodotto, avendo un'emivita sufficientemente lunga e un favorevole coefficiente di diffusibilità, può funzionare come modulatore, autocrino o paracrino, di segnale o di offesa/difesa. Per esempio, il perossido d'idrogeno prodotto dai Lactobacilli può agire da ormetina, attivando il sistema Nrf-2 delle cellule della mucosa intestinale, con effetti antiossidanti e detossificanti.

Ma c'è di più. Gli stessi Lactobacilli possono sfruttare il perossido d'idrogeno per neutralizzare ceppi patogeni catalasi negativi (ossia privi della capacità di inattivare questa specie reattiva) di Salmonella enterica o Escherichia coli. E qui entriamo nell'affascinante capitolo dell'endocrinologia microbica e del sistema QUORUM sensing, di cui posso solo fare dei flash. Alcuni batteri esprimono recettori similadrenergici, mentre i macrofagi possono produrre catecolammine ed essere sensibili ad esse, condividendo con i batteri un sistema simile a quello QUORUM. I macrofagi sono cellule endocrine in grado di produrre estrogeni. Indolo e idrogeno solfuro ed altri gas sono importanti molecole segnale modulabili.

Non posso, tuttavia, non fare almeno un cenno a quelli che io considero 3 TOPIC VERY HOT!

Il primo: il sistema redox modula la biodisponibilità di ossigeno nel micro-ambiente, inteso come un segmento discreto di mucosa, popolata da batteri, affacciato sull'adiacente lume intestinale. Parliamo di una vera e propria nicchia d'ipossia fisiologica, dove la pressione parziale di ossigeno, rispetto ai 100-110 mm Hg degli alveoli polmonari, deve essere tenuta moderatamente e rigorosamente bassa: 11 mm Hg nel lume del colon scendente, 3 mm Hg in quello del sigma! Solo in queste condizioni, infatti, la mucosa può garantire le prestazioni di barriera meccanica e di difesa immunitaria (l'ipossia stimola i fibroblasti e attiva i macrofagi) e consentire ai batteri che, in genere, non amano l'ossigeno, un habitat ottimale.

Fattore di trascrizione chiave dei processi di riprogrammazione cellulare a questo livello è il fattore inducibile dall'ipossia, controllato del sistema redox. Un abbassamento patologico della pressione parziale di ossigeno nella mucosa (al di sotto di 33 mm Hg) può spingere eccessivamente il metabolismo verso l'anaerobiosi, con due gravi conseguenze.

Primo. L'innescò della sequenza microacidosi lattica – abbassamento del pH al di sotto di 7 – rilascio di ferro allo stato libero – scissione dei perossidi (reazione di Fenton) – distress ossidativo. Secondo. L'iper-espressione del fattore inducibile dall'ipossia e, quindi, del fattore di trascrizione Nfkb, il master regulator dell'infiammazione: citochine a go-go. OXI-INFLAMMATION.

Una piccola parentesi. La parola ossido deriva dal greco antico "oxys" che significa acido: il vino che si trasforma in aceto, si ossida. E così gli antichi greci, senza rendersene conto, hanno risolto un tema attualissimo: le relazioni fra teoria redox e teoria acido-base. Ebbene, sia gli ossidanti sia gli acidi (secondo Lewis) sono per definizione agenti capaci di sottrarre elettroni in coppia ai loro target molecolari. Pertanto, la teoria redox e quella acido-basica sono due facce della stessa medaglia. Allora, se ciò che ossida acidifica e ciò acidifica ossida, probabilmente invecchiamo prima del tempo o ci ammaliano quando i sistemi biochimici del nostro olobionte diventano troppo avidi di elettroni. Insomma, è tempo che il di-stress ossidativo vada in pensione per essere sostituito da quello più figo di "di-stress elettrofilo".

Un parametro che potrebbe fornirci un'idea cumulativa di questi fenomeni è il potenziale di ossido-riduzione (ORP) intraluminale. In generale, quanto più esso è alto, ossia negativo, tanto più il microambiente intestinale è favorevole allo sviluppo di una flora batterica sana; purtroppo, la malnutrizione grave così come l'assunzione di molti antibiotici fa precipitare verso il basso l'ORP distruggendo la delicata dinamica redox del microambiente intestinale.

A questo proposito, appaiono determinanti, al fine del mantenimento del corretto gradiente ORP tra plasma sanguigno, cellule epiteliali e lume intestinale, i rapporti delle coppie glutatione ridotto/ossidato e cisteina/cistina, le cui differenze di potenziale a livello della mucosa dovrebbero essere settate, rispettivamente, a -138 mV e -168 mV, per un microambiente ideale.

E siccome glutatione e cisteina sono antiossidanti, eccoci al secondo hot topic: il sistema redox è al centro delle interrelazioni tra certi antiossidanti alimentari e il microbiota. Infatti, molti fenoli, giunti a livello dell'intestino, oltre a svolgere un'attività chelante (alla base di effetti antiossidanti preventivi e detossificanti locali), possono modificare, come la curcumina, le proporzioni tra le varie popolazioni microbiche intestinali, condizionarne i processi di adesione e colonizzazione e persino favorire la produzione di preziosi metaboliti, quali gli acidi grassi a catena corta. Inoltre, a livello mucosale e, dopo essere stati assorbiti, a livello sistemico, questi polifenoli possono riprogrammare le cellule target attivando Nrf2 e inibendo NfKb: controllo più efficace dell'OXI-INFLAMMATION e, quindi, dell'OXI-INFLAMMAGING!

Il microbiota intestinale, a sua volta, può condizionare la biodisponibilità e gli effetti di antiossidanti alimentari.

Per esempio, alcuni ceppi batterici producono enzimi in grado di spezzare uno degli anelli dell'acido ellagico, trasformandolo nel suo metabolita attivo, l'urolitina A: pertanto, solo chi ha questi batteri può sfruttare al massimo il potenziale antiossidante del melograno.

Analogamente, altri ceppi batterici producono glicosidasi in grado di idrolizzare la daidzina e la genistina, rispettivamente, a daidzeina e genisteina (e eventualmente a equolo), gli isoflavoni della soia biologicamente attivi.

Solo il 30-40% della popolazione occidentale esprimerebbe tali enzimi e ciò spiegherebbe perché gli orientali, che marciano su percentuali quasi doppie, sono più responsivi agli effetti di questi flavoni. Nessun panico: possiamo sempre assumere il NATTO, a base di soia già fermentata.

Ed eccoci al terzo hot topic, anch'esso attualissimo: il sistema redox media e modula il dialogo fra la componente batterica del microbiota intestinale e i mitocondri.

Asse microbiota-mitocondri: il microbiota intestinale commensale può generare, dai comuni acidi biliari, i sali biliari secondari, e, dalla fermentazione della fibra alimentare, gli acidi grassi a breve catena carboniosa, quali il butirrato, ambedue potenzialmente in grado di ottimizzare le funzioni mitocondriali. In particolare, il butirrato può essere ossidato a livello del ciclo citrico per produrre ATP o essere usato come molecola segnale per attivare il fattore di trascrizione PGC1A, il master regulator della biogenesi mitocondriale.

Il miglioramento delle prestazioni funzionali e l'aumento del numero dei mitocondri è fondamentale per l'ottimizzazione delle performance della mucosa (funzione di barriera) e del sistema immunitario. Purtroppo, alcuni patobionti (quali *Fusobacterium*, e *Atopobium parvulum*), attraverso la produzione di idrogeno solfuro e ossido nitrico, possono modificare lo stato redox dell'ospite,

indirizzando l'attività mitocondriale verso l'infiammazione. Asse mitocondri-microbiota. Anzitutto, si è visto che polimorfismi a carico di alcuni geni mitocondriali (es. D5 e CYTB) risultano associati alla presenza, nella mucosa intestinale, di particolari cluster microbici, quali Eubacterium e Roseburia, produttori di butirrato. A parte questo, i mitocondri, attraverso la produzione sia di ATP sia di piccole quantità di specie reattive, attivano una serie di meccanismi omeostatici (particolarmente quelli mediati dalla SIRTUINA 1) in grado di sostenere la normale fisiologia della mucosa, indispensabile per il benessere dei suoi commensali.

Insomma, milioni di anni di evoluzione non sono stati in grado di recidere quel primordiale cordone ombelicale nato dalla simbiosi mutualistica fra un batterio ed un eucariota. Quel cordone che attraverso il sistema redox è oggi uno dei protagonisti dei cosiddetti assi intestino-cervello o intestino-muscolo, organi, guarda caso, ambedue ricchi di mitocondri. A proposito. Non mi parlate dell'intestino come secondo cervello. Lo considero una grave offesa alle neuroscienze.

Entrando nel terzo ed ultimo argomento della mia relazione, ecco alcune valutazioni diagnostiche potenzialmente utili nell'ottica delle mie argomentazioni: determinazione dello stress ossidativo, dosaggio dell'indolo urinario (preziosissimo mediatore chimico), dosaggio della zonulina (guarda caso discendente dell'aptoglobina, un antiossidante preventivo), misura dell'ORP fecale o intraluminale con dispositivi ingeribili controllati via wi-fi, etc.

Gli interventi nutraceutici sono riassunti ed elencati, in questa sorta di decalogo, secondo il criterio fisiopatologico. Sottolineo o aggiungo, quando indicato, oltre al tradizionale armamentario di pro, sin e post-biotici. Sostegno alla funzioni metaboliche, redox e immunitarie dell'olobionte: N-aceticisteina e glutathione (per il mantenimento del gradiente redox intestinale), curcumina ed acido ellagico (per inibire la monoammino-ossidasi ed abbattere il carico di perossido d'idrogeno), glutammina (per sostenere il ciclo di Krebs e le sirtuine); gasceutici (per modulare l'azione dei gas, esempio, cisteina).

Ottimizzazione della funzione mitocondriale: resveratrolo per stimolare la biogenesi mitocondriale. Ottimizzazione della funzione dell'ossido nitrico: arginina, ascorbato, tetraidrobiopterina, per sostenere l'ossido nitrico sintetasi. Immuno-training: allenamento dei macrofagi verso l'immunità (se ipoergici) o la tolleranza (se iperergici). Controllo dell'iperattività dei macrofagi: carnitina e/o omega-3, come precursori delle resolvine, per risolvere l'infiammazione.

Prevenzione del danno da ischemia-riperfusion: quercetina, per inibire la xantina ossidasi.

Lo studio di modelli animali o umani di successo potrà essere di grande aiuto nel sostenere il sistema redox nel suo delicato compito di mediatore interspecie. E allora non chiediamoci perché molte persone sviluppano la demenza.

Nell'ottica della Biologia Positiva, rintracciamo quelle persone che sono riuscite a raggiungere un'età avanzata conservando prestazioni cognitive ottimali; a loro, chiediamo come hanno fatto a raggiungere questo obiettivo; cerchiamo di carpire il loro segreto per trasformarlo in soluzioni per vivere bene e a lungo.

Scopriremo che il segreto di questi dino-bionti o sauro-bionti è dovuto anche all'efficienza dei sistemi di riprogrammazione cellulare mediati del sistema redox.

Nel frattempo, non dimentichiamo che il benessere del microbiota intestinale dipende in ultima analisi dallo stato di salute del microbiota del suolo e delle piante che in esso affondano le loro radici; e che, soprattutto, i tre network microbici sono intimamente collegati, anche attraverso il sistema redox.

Un suolo vivo alimenta piante che ci fanno stare bene. Senza dimenticare i nostri amici a quattro zampe e tutti gli animali che concorrono al benessere della nostra piccola o grande nicchia ecologica.

Sperando di avere un'altra occasione per aggiornarvi su questo ed altri temi, che ho dovuto sacrificare per ragioni di tempo, vi ringrazio **per l'attenzione!**

DOTT. MAURIZIO SALAMONE

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Funzione di barriera e infiammazione: possibili terapie

Dottor Maurizio Salamone

Direttore Scientifico Metagenics Italia



È Laureato in Biologia e Scienze Naturali, MBA. Possiede un'esperienza trentennale nel mercato del farmaco e del parafarmaco. Nel 2008 avvia le attività di Metagenics in Italia svolgendo gli incarichi di Sales & Marketing Manager, poi di Direttore Scientifico.

Autore di numerose pubblicazioni scientifiche e divulgatore in tema di micronutrizione, salute e stile di vita.

Cosa c'è di nuovo in gastroenterologia?

FGIDs are now called *disorders of gut-brain interaction (DGBI)*. ROME IV Criteria

Mycobiota and Gut Viroma are now extensively studied

More interest on Post-biotic and metabolomic bioactive substances

GI barrier and GI ecosystem are now a clear therapeutic target for FGID's and MICI

More interest in Lifestyle and integrated approaches

J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr; 23(2): 151–163.
Published online 2017 Apr 1. doi: [10.5056/jnm16214](https://doi.org/10.5056/jnm16214)

Mucosal fungi promote **gut** barrier function and social behavior via Type 17 immunity.

Leonardi L, Gao JH, Lin WY, Allen M, Li XV, Fiers WD, De Celis MB, Putzel GG, Yantiss RK, Johncoff M, Colak D, Blev ID, CuiL. 2022 Mar 3;189(3):831–846.e14. doi: [10.1016/j.cell.2022.01.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.017). Epub 2022 Feb 16.

A newly identified protein from **Akkermansia muciniphila** stimulates GLP-1 secretion.

Canf PD, Krauf C. *Cell Metab.* 2021 Jun 1;33(6):1073–1075. doi: [10.1016/j.cmet.2021.05.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.004).

Eur J Immunol. 2021. 12. 767456
Published online 2021 Oct 25. doi: [10.3392/immu.2021.767456](https://doi.org/10.3392/immu.2021.767456)

IL-1 β and the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier

Lazren W, Kaminsky ¹, Bana Al-Sadi, ² and Thomas Y. Ma ^{2,*}

The Effects of **Lifestyle** and Diet on **Gut** Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society.

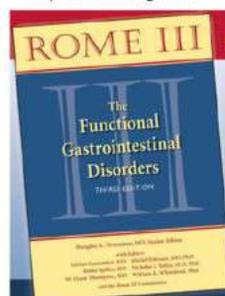
Strasser B, Wolters M, Weyh C, Krüger K, Ticinesi A. *Nutrients.* 2021 Jun 15;13(6):2045. doi: [10.3390/nu13062045](https://doi.org/10.3390/nu13062045).

Functional gastro intestinale disorders (FGID) e MICI

the old days...
"a young anxious woman", "an exclusion diagnosis"



the present...
"a positive diagnosis"



Metagenics Academy

IBS - Criteri diagnostici attuali - Roma IV

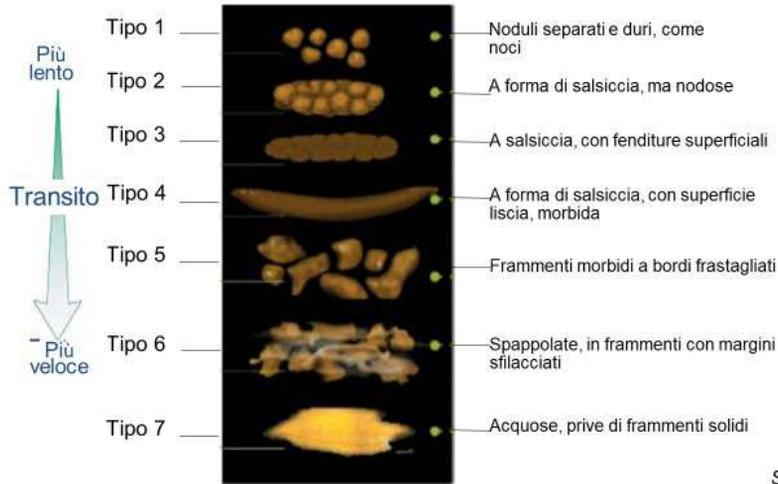
Dolore addominali ricorrente per almeno 1 giorno/settimana negli ultimi 3 mesi associati a 2 o più dei seguenti:

1. Miglioramento con l'evacuazione
2. Insorgenza associata a variazione della frequenza delle evacuazioni
3. Insorgenza associata a modificazione della forma (aspetto) delle feci

I criteri devono essere soddisfatti per gli ultimi 3 mesi e l'insorgenza dei sintomi deve risalire ad almeno 6 mesi prima della diagnosi

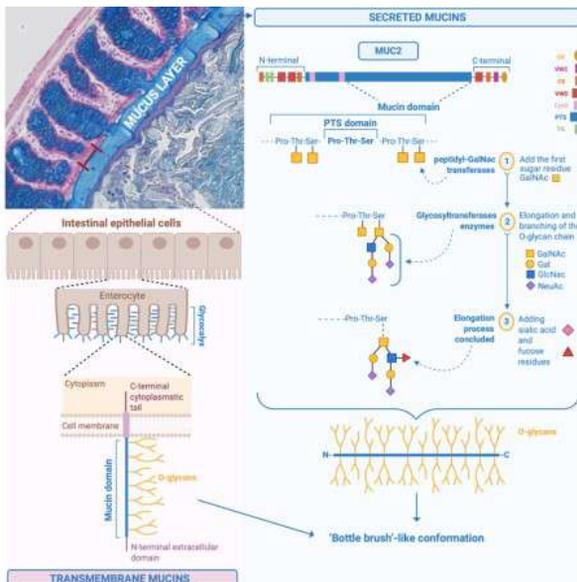
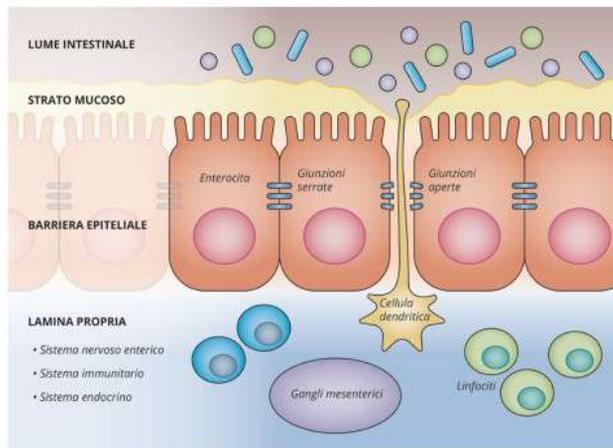
J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr; 23(2): 151–163.
Published online 2017 Apr 1. doi: [10.5056/jnm16214](https://doi.org/10.5056/jnm16214)

IBS - Diagnosi: la Bristol Stool Form Scale (BSFS)



Spiller, 2007

Struttura e livelli funzionali dell'ecosistema intestinale e ruolo della barriera selettiva



Lo strato di muco

Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners?

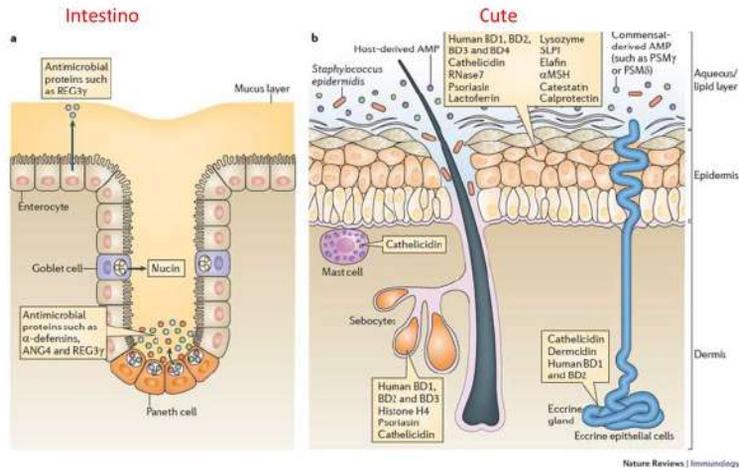
Paola Paone, Patrice D Cani

Key messages

- ▶ The gut mucus layer is vital for maintaining intestinal health.
- ▶ The regulation of the intestinal mucus barrier and glycobiology are very complex and dynamic systems still poorly understood.
- ▶ There is a complex bidirectional interaction between host glycans and gut microbes.
- ▶ Gut microbiota composition is an important factor contributing to the regulation of the intestinal mucus barrier function.
- ▶ Specific nutrients or potential next-generation beneficial bacteria can be used to prevent, improve or maintain a protective mucus layer.

Paone P, Cani PD.
Gut 2020;69:2232-2243

Mucosa gastrointestinale è barriera come la pelle

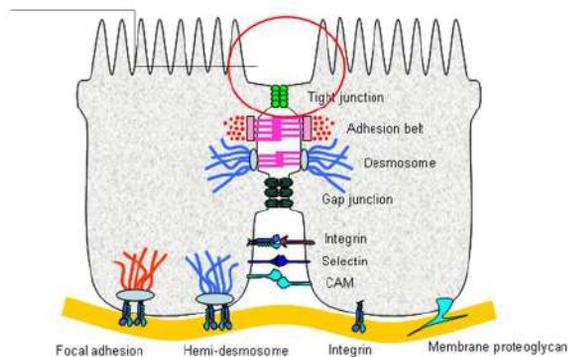


La permeabilità fisiologica è selettiva

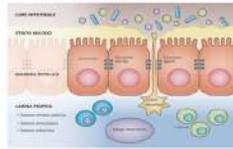
- Garantisce il **passaggio** di nutrienti, micronutrienti, ioni, acqua...
- Crea una **barriera** fra due ambienti
 - Il lume intestinale
 - Il compartimento sottoepiteliale



Giunzioni strette o « Tight junctions »

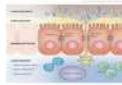


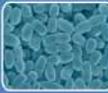
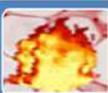
Cause degli squilibri dell'ecosistema intestinale



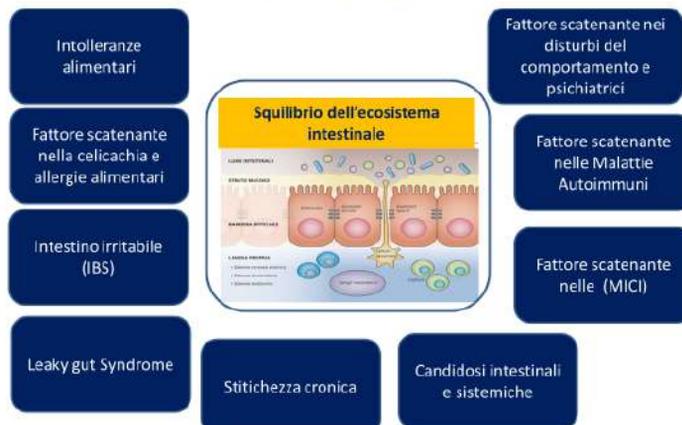
La genesi e progressione dei FGID e delle MICI

Squilibrio dell'ecosistema intestinale

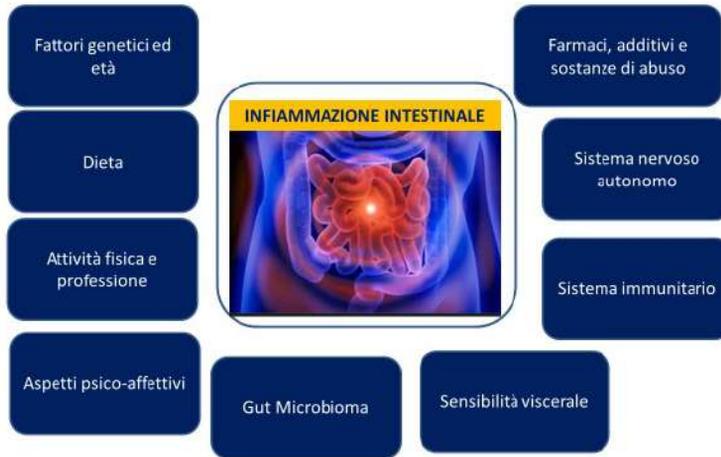


- 
Disbiosi
 - Immunità, infiammazione, metabolismo, neuromodulazione
- 
Inflammatione di basso grado
 - Alterazioni metaboliche
 - Progressione sistemica
- 
Attivazione immunitaria
 - Autoimmunità
 - Allergie e Intolleranze alimentari
- 
Disallineamento dell'asse intestino-cuore-cervello
 - Incremento della nocicezione
 - Alterazioni neuromodulatori (umore, fame/sazietà)

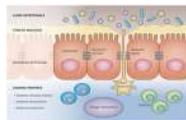
Verso una teoria unificante sulla genesi di disturbi e patologie gastrointestinali



L'infiammazione è un meccanismo di risposta immunitaria tesa al ripristino delle condizioni fisiologiche



Importanza di una corretta anamnesi



CRITERI ANAMNESICI RILEVANTI	SIGNIFICATO CLINICO
Età, Sesso	IBS è più frequente nelle donne adulte
Nascita da parto naturale o cesareo, allattamento materno o artificiale	Fattori che condizionano la composizione del microbiota
Alvo	IBS viene classificato in IBS-C, IBS-D e forma mista
Consistenza delle feci	Salute microbiota ed equilibrio ecosistema intestinale
Esordio e sintomatologia	Consente di valutare grado di cronicizzazione
Un progresso di antibiotici (recente e nell'infanzia)	Possibile causa di disbiosi
Interventi chirurgici	Possibile causa di disbiosi
Gastroenteriti acute batteriche o virali	Possibile causa scatenante di IBS
ipersensibilità, intolleranze alimentari, allergie alimentari	Possibile causa o conseguenza di squilibri dell'ecosistema intestinale
Forme di stress non controllato	Lo stress può causare alterazioni dell'ecosistema intestinale
Attività fisica	Sedentarietà e eccessi sono causa di stress per l'ecosistema intestinale
Uso attuale di farmaci	Farmaci come IPP, Corticoidi possono causare alterazioni dell'ecosistema intestinale; altri, come gli oppioidi, problemi di transito
Fumo, alcol, sostanze di abuso	Possibile causa di squilibri dell'ecosistema intestinale
Abitudini alimentari	Possibile causa di squilibri dell'ecosistema intestinale
Modalità di assunzione del pasto e fase postprandiale	Pasti fuori casa, consumo di fretta, posture scorrette possono aggravare i sintomi

ne dell'infiammazione da locale a sistemica. Ma come agire in pratica per avere un intestino sano? Il punto di partenza non può essere altro che una dieta formulata con quattro obiettivi fondamentali:

- regolare il transito,
- ripristinare la normale permeabilità intestinale
- ricostruire il microbiota
- modulare l'infiammazione locale e sistemica.

Il presupposto fondamentale è personalizzare l'intervento nutrizionale in base alla severità dei sintomi, alla prevalenza degli stessi (stipsi o diarrea, meteorismo o crampi, etc) e al grado di cronicizzazione dell'IBS.

Dieta di riposo intestinale 30 gg

Introduzione graduale dopo 70 gg

ALIMENTI PERMESSI E "SUPERFOODS"

ALIMENTI DA INTRODURRE CON GRADUALITÀ
(Variabilità individuale nella risposta)

ALIMENTI DA EVITARE O UTILIZZARE SPORADICAMENTE

La dieta in 2 fasi

- 1) 30 gg di «riposo intestinale»
- 2) + re introduzione progressiva e guidata da professionista della nutrizione



Dieta di riposo intestinale 30 Giorni	ALIMENTI PERMESSI E "SUPERFOODS"
Introduzione graduale dopo 30 gg	ALIMENTI DA INTRODURRE CON GRADUALITA' (Variabilità individuale nella risposta)
	ALIMENTI DA EVITARE o UTILIZZARE SPORADICAMENTE

Metagenics

Dieta di riposo intestinale 1 mese

	ALIMENTI PERMESSI E "SUPERFOODS"
Acqua e bevande	Acqua da 1,5 a 2,5 litri/die meglio a temperatura ambiente Tisane di melissa, finocchio, malva e camomilla Estratti di frutta e verdura senza residuo
Frutta	Pere, albicocche, banane mature, ciliegie, papaya, frutti di bosco, fragole, melograno, cako Frugne e albicocche secche Frutta secca (noci, mandorle, noci brasiliane, nocciole, pistacchi, pinoli)
Verdura	Cicoria, radicchio, zucchine, carote, rucola
Aromi freschi e spezie	Lenticchie decorticate (piccole porzioni) o passate Curcumina, basilico, rosmarino
Cereali e derivati	Riso bianco o integrale Quinoa, miglio, grano saraceno
Condimenti	Olio extravergine di oliva, burro Olio di lino, semi di lino, zucca, girasole macinati
Carne, pesce, uova	Manzo, Vitello, Agnello, Pollo e tacchino bio o grass fed Prosciutto crudo, fesa di tacchino (senza nitrati) Uova (preferibilmente biologiche) Pesce fresco e surgelato
Latte e prodotti caseari	Latte di riso o di mandorle
Alimenti fermentati	
Alimenti industriali	
Additivi e dolcificanti	Dolcificanti naturali come la Stevia
Dolci e Dessert	

Metagenics

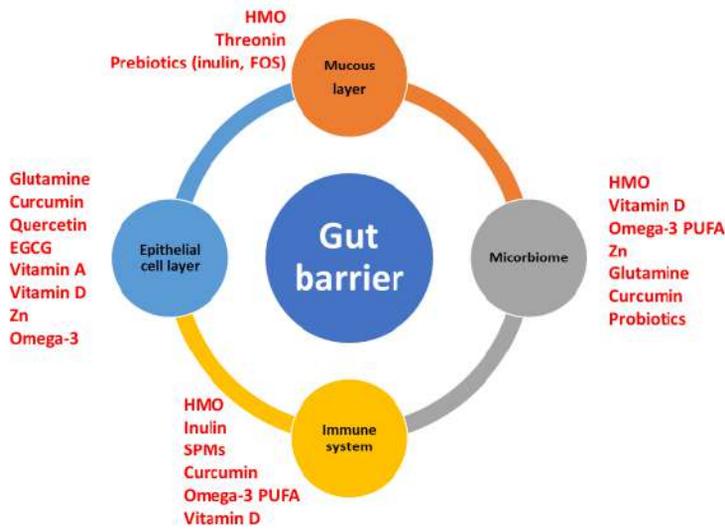
Dieta di re-introduzione

	ALIMENTI DA INTRODURRE CON GRADUALITA' - VARIABILITA' INDIVIDUALE NELLA RISPOSTA
Acqua e bevande	Te verde, caffè in quantità moderata Spremuti di frutta ed estratti completi di frutta Vino bio, birra (1 bicchiere al giorno)
Frutta	Mele, kiwi (se non c'è diarrea), pesca, mela, susine, agrumi (arance, limoni, pompelmo, clementine) Agrumi (arance, limoni, pompelmo, clementine) Frutta disidratata senza conservanti
Verdura	Aglio, cipolle, topinambur, carciofi, Broccoletti di Bruxelles, finocchi, broccoli, spinaci, cetrioli, lattuga Solanacee (pomodori, peperoni, melanzane, patate) Legumi (fagioli, ceci, piselli)
Aromi freschi e spezie	Zenzero, Origano, Timo, menta, peperoncino fresco e secco
Cereali e derivati	Biscotti Pane e pasta integrale o biologico
Condimenti	Olio di cocco, Burro chiarificato (ghee) Olio di girasole, Olio di Arachidi, Olio di Mais
Carne, pesce, uova	Sughi di carne, Salsicce Carne di suino Salame, speck, (senza conservanti) Molluschi e crostacei
Latte e prodotti caseari	Latte di cocco Latte bovino, di capra o di asina (se tollerati) Formaggi (parmigiano, pecorino, emmenthal)
Alimenti fermentati	Yogurt naturale senza zuccheri aggiunti (se tollerati) Crauti, altre verdure fermentate (se tollerati) Kvass, Kombucha, Kefir di latte o acqua (se tollerati)
Additivi e dolcificanti	Miele e zucchero di canna in piccole quantità
Dolci e Dessert	Dolci fatti in casa (quantità controllate) Cioccolato amara (piccole quantità in assenza di sintomi)

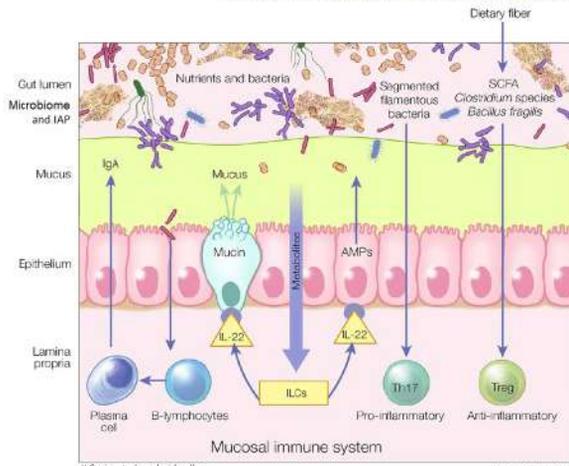
Metagenics

Da evitare...

	ALIMENTI DA EVITARE o UTILIZZARE SPORADICAMENTE
Acqua e bevande	Bevande zuccherate e gassate
	Superalcolici
	Birra e vino in quantità superiore al bicchiere al giorno
Frutta e frutta secca	Arachidi e frutta secca tostata e salata
Verdura	Funghi
Aromi freschi e spezie	Pepe nero
Cereali e derivati	Prodotti da forno industriali
Condimenti	Margarine vegetali, salse di condimento industriali
Carne, pesce, uova	Mortadela, carni lavorate, wurstel
Latte e prodotti caseari	Gelati
	Crema industriali
Alimenti fermentati	Crema di formaggio spalmabile
	Yogurt con zuccheri aggiunti
Alimenti industriali	Cibi pronti, Sughetti in barattolo,
	Snack e spuntini industriali
Additivi e dolcificanti	Dolcificanti Artificiali come aspartame, Gcclammato, fruttosio, dadi da brodo o polveri con glutammato
Dolci e Dessert	dolci con creme, confezionati, brioches



GUT BARRIER FUNCTIONS



- HMO, vitamin D, Omega-3, Zn, Glutamine, Curcumin, Probiotics
- HMO, Threonin, Prebiotics (inulin, FOS)
- Glutamine, Curcumin, Quercetin, EGCG, Vitamin A, D, Zn, Omega-3
- HMO, Curcumin, Omega-3, Inulin, SPMS, vitamin D

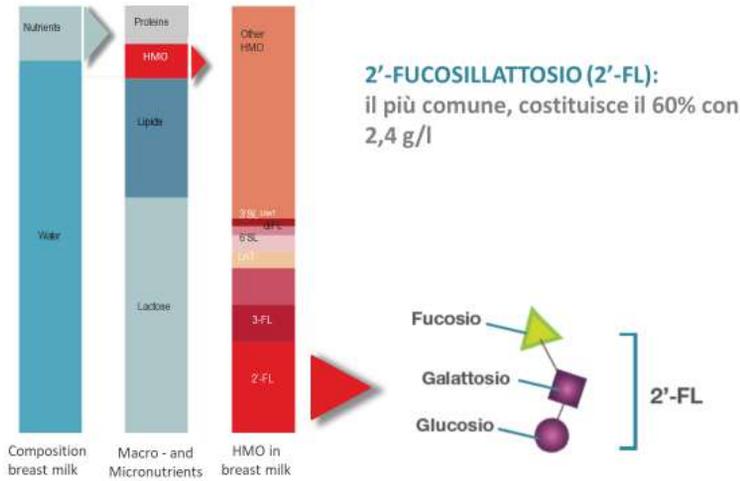


HMOs = HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES

- Gruppo di più di 200 oligosaccaridi presenti unicamente nel latte materno di cui ne rappresentano la terza componente più importante (per quantità)
- La loro proporzione può variare in funzione della donna e della fase di allattamento
- HMO hanno effetti salutari favorevoli anche nell'adulto

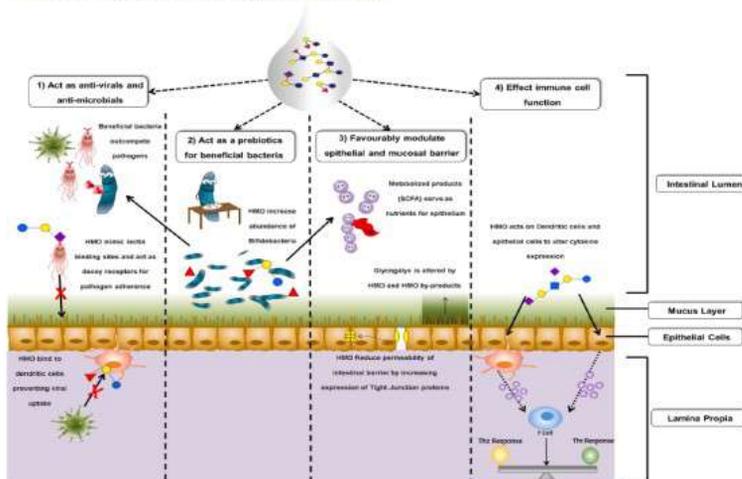


Metagenics Academy



Metagenics Academy

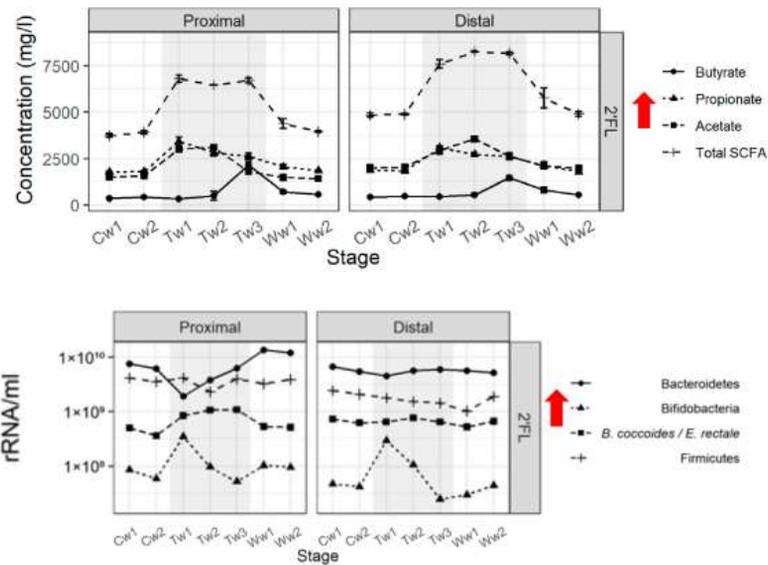
Come agiscono gli HMOs



Metagenics Academy

Tanja Šuligoj ¹, Louise Kristine Vignæs ², Pieter Van den Abbeele ³, Athanasia Apostolou ^{4,5}, Katia Karalis ⁶, George M. Savva ⁶, Bruce McConnell ² and Nathalie Juge ^{1,*}

Abstract: Human milk oligosaccharides (HMOs) shape the gut microbiota in infants by selectively stimulating the growth of bifidobacteria. Here, we investigated the impact of HMOs on adult gut microbiota and gut barrier function using the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME[®]), Caco2 cell lines, and human intestinal gut organoid-on-chips. We showed that fermentation of 2'-O-fucosyllactose (2'FL), lacto-N-neotetraose (LNnT), and combinations thereof (MIX) led to an increase of bifidobacteria, accompanied by an increase of short chain fatty acid (SCFA), in particular butyrate with 2'FL. A significant reduction in paracellular permeability of FITC-dextran probe was observed using Caco2 cell monolayers with fermented 2'FL and MIX, which was accompanied by an increase in claudin-8 gene expression as shown by qPCR, and a reduction in IL-6 as determined by multiplex ELISA. Using gut-on-chips generated from human organoids derived from proximal, transverse, and distal colon biopsies (Colon Intestine-Chips), we showed that claudin-5 was significantly upregulated across all three gut-on-chips following treatment with fermented 2'FL under microfluidic conditions. Taken together, these data show that, in addition to their bifidogenic activity, HMOs have the capacity to modulate immune function and the gut barrier, supporting the potential of HMOs to provide health benefits in adults.

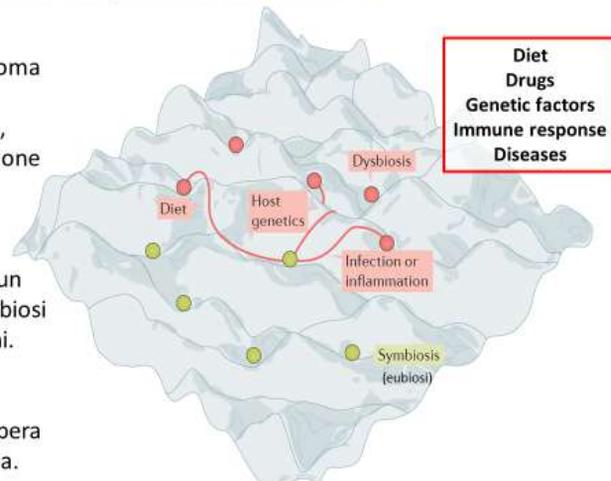


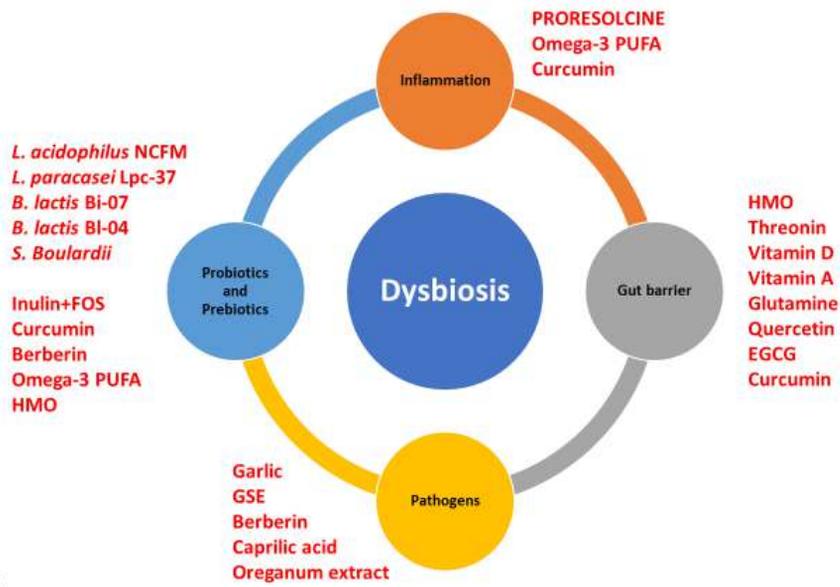
Perennemente in cerca di equilibrio e stabilità

La Disbiosi è un'alterazione del microbioma caratterizzata da cambiamenti nella composizione, nell'attività metabolica e nella distribuzione locale delle comunità microbiche.

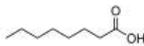
Il microbioma può essere visto come un paesaggio di energia, in cui eubiosi e disbiosi coesistono in diverse configurazioni.

Le transizioni da uno stato all'altro richiedono fattori esterni la cui forza supera la capacità di adattamento del Sistema.





Antimicrobici naturali



Caprylic acid

- Antibacterial, antifungal and antioxidant activity



Berberine

- Antibacterial, antifungal, antibiofilm and prebiotic activity



Allicin

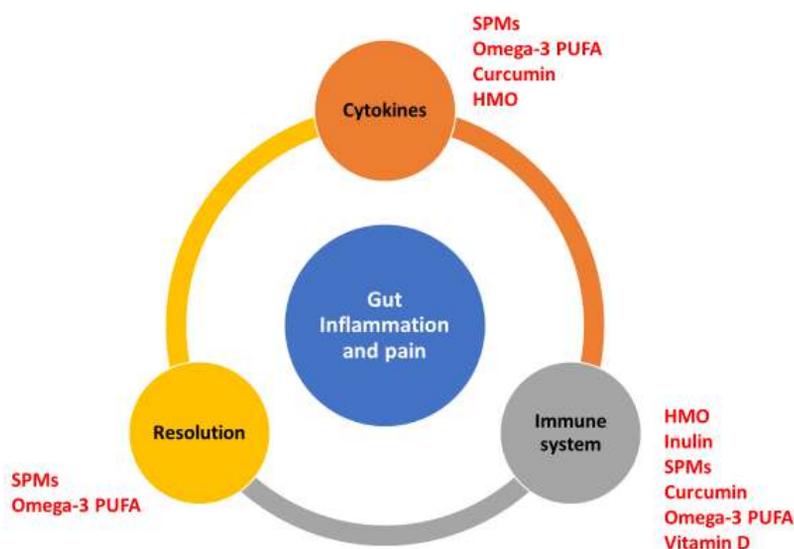
- Antibacterial, antifungal and antibiofil activity



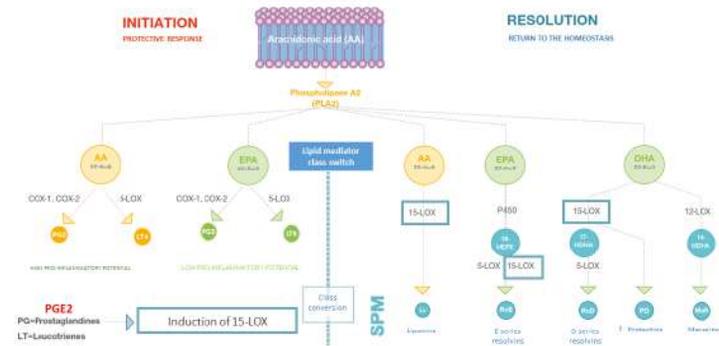
Oreganum vulgare EO

- Antibacterial, antifungal activity; synergic with caprylic acid

Gállna D, Radenkova V, Kriessis J, Valdovska A. Antibiotics (Basel). 2022 Mar 29;11(4):461
 Jadhav et al. J Med Food. 2017;20(11):1083-1090
 Xia S, Ma L, Wang G, Yang J, Zhang M, Wang X, Su J, Xie M. Infect Drug Resist. 2022 Apr 19;15:1933-1944
 Xie et al. Drug Des Devel Ther. 2020;14:87-101
 Zhang et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021;10:588517
 Nakamoto et al. Exp Ther Med. 2020;19(2):1550-1553
 Bae&Rhee. Cell Physiol Biochem. 2019;53(2):285-300



Proresolvine o SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATORS (SPMs)

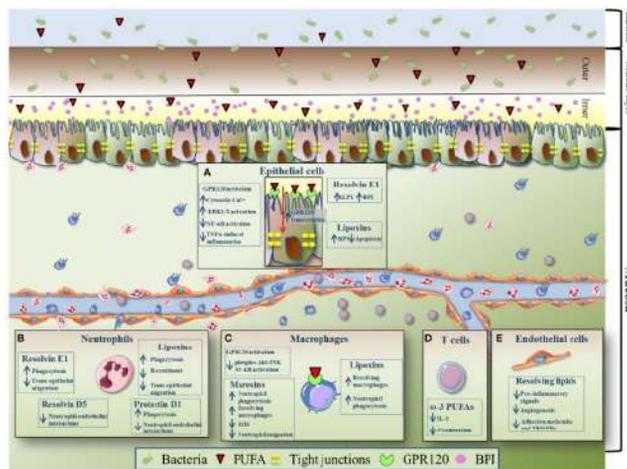


DURING THE INITIATION, the pro-inflammatory lipid mediators such as the **PGs AND LTs ARE PREDOMINANT**.

PGs improve the **induction of the 15-LOX**, important enzyme for the production of SPMs. **DURING THE RESOLUTION, SPMs ARE PREDOMINANT**.

Adapted from: Serhan CN. *FASEB J.* 2017;31(4):1273-1288.

PRORESOLVINE nell'intestino



Metagenics Academy

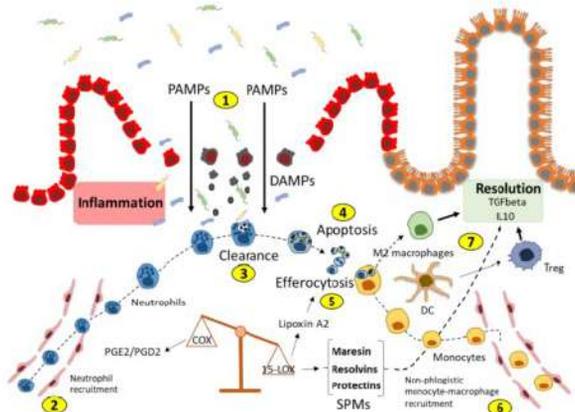
Ungaro et al. *Front. Immunol.* 2017; 8:1331

cells

The Resolution of Intestinal Inflammation: The Peace-Keeper's Perspective

Sara Onali¹, Agnese Favale² and Massimo C'Ental^{1,2*}

MDPI



Metagenics Academy

Onali et al. *Cells* 2019, 8, 344

Table 1. The role of SPMs in experimental models of colitis. Maresin (Mar); Protectin (PD), Resolvin (Rv), Dextran sulphate sodium (DSS), 2,4,6-Tri-nitro-benzene sulphonic acid (TNBS).

Reference	SPM	Model of Colitis	Outcome
Wang H et al. [96]	Mar1	IL10 ^{-/-} mice	Decrease of colitis severity and pro-inflammatory cytokine expression.
Gobetti T et al. [27]	PD1 and RvD5	DSS in mice	Decrease of colitis severity and lymphocyte adhesion to the endothelium.
Bento AF et al. [97]	RvD1, RvD2	DSS and TNBS in mice	Decrease of disease index, pro-inflammatory cytokines, and adhesion molecules.
Ishida T et al. [98]	RvE1	DSS in mice	Decrease of colitis severity and pro-inflammatory cytokines
Arita M et al. [99]	RvE1	TNBS in mice	Improvement of histologic score, decrease of leukocyte infiltration and pro-inflammatory cytokine expression.
Marcon R et al. [25]	Mar1	DSS in mice	Decreased of inflammation, pro-inflammatory cytokine expression, and adhesion molecules.

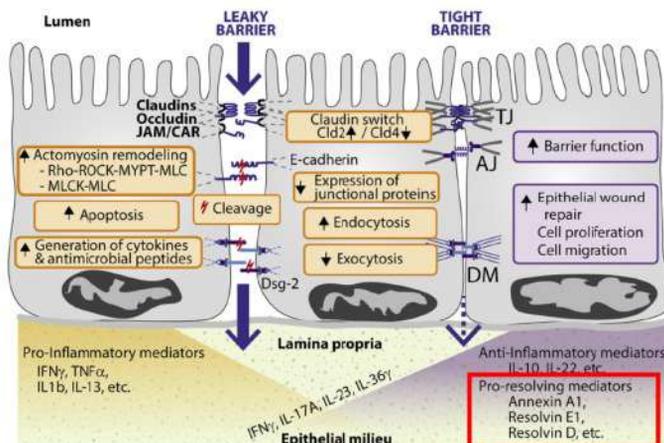
Review
New Perspectives in the Study of Intestinal Inflammation: Focus on the Resolution of Inflammation

Miguel Camba-Gómez ¹, Oreste Guallillo ² and Javier Conde-Aranda ^{1,*}

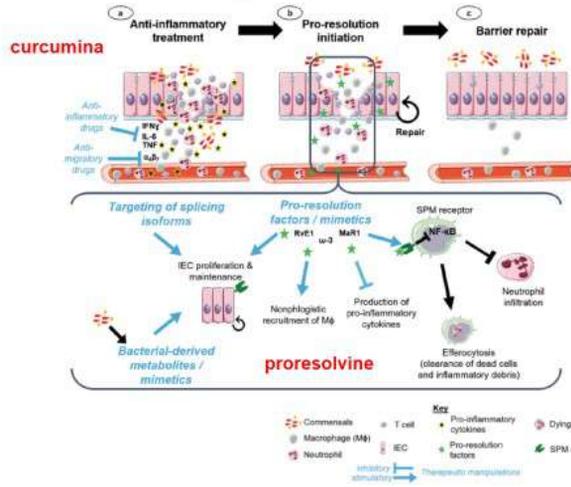
Abstract: Inflammation is an essential physiological process that is directed to the protection of the organism against invading pathogens or tissue trauma. Most of the existing knowledge related to inflammation is focused on the factors and mechanisms that drive the induction phase of this process. However, since the recognition that the resolution of the inflammation is an active and tightly regulated process, increasing evidence has shown the relevance of this process for the development of chronic inflammatory diseases, such as inflammatory bowel disease. For that reason, with this review, we aimed to summarize the most recent and interesting information related to the resolution process in the context of intestinal inflammation. We discussed the advances in the understanding of the pro-resolution at intestine level, as well as the new mediators with pro-resolutive actions that could be interesting from a therapeutic point of view.

Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte–Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair

Anny-Claude Luissint, Charles A. Parkos, and Asma Nusrat



Strategie mirate a ridurre il picco infiammatorio, promuovere la risoluzione e ripristinare la funzione di barriera



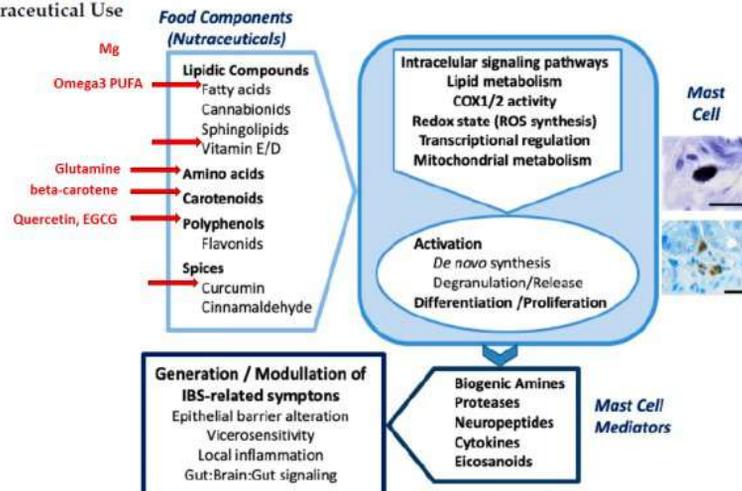
Metagenics Academy



Metagenics Academy

Mast Cell Regulation and Irritable Bowel Syndrome: Effects of Food Components with Potential Nutraceutical Use

Uranga JA, Martinez V, Abalo R. Molecules. 2020 Sep 20;25(18):4314

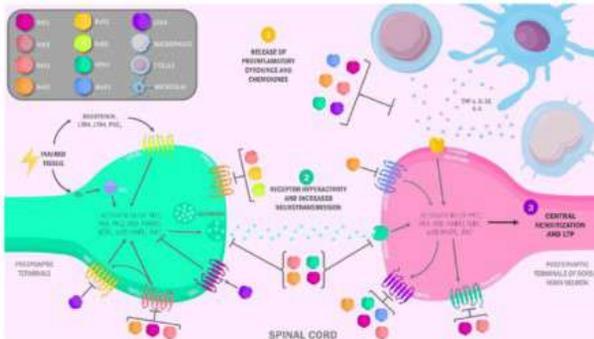


Metagenics Academy

Review

Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: The Future of Chronic Pain Therapy?

Movín Chávez-Castillo ¹, Ángel Ortega ¹, Lorena Cudrís-Torres ^{1,2}, Pablo Duxán ^{1,2}, Milagros Rojas ^{1,2}, Alexander Manzano ^{1,2}, Benjamín Garrido ^{1,2}, Juan Salazar ^{1,2}, Aljaidis Silva ¹, Diana Marcela Rojas-Gómez ^{1,2}, Juan B. De Sanctis ^{1,2} and Valmore Bermúdez ^{1,2}



- SPMs interact TRPV1 and TRPA1 receptors:
- MaR1 and PD1 reduce TRPV1 activity in neurons in the dorsal roots ganglia
- **PD1 decreases hyperexcitability**
- RvD1, RvE1, RvD2 are also powerful TRPA1 and TRPV1 inhibitors
- RvD1 indirectly **decreased glutamate release in presynaptic neurons**, along with decreased ERK phosphorylation, NF- κ B translocation, and TNF- and IL-1 expression

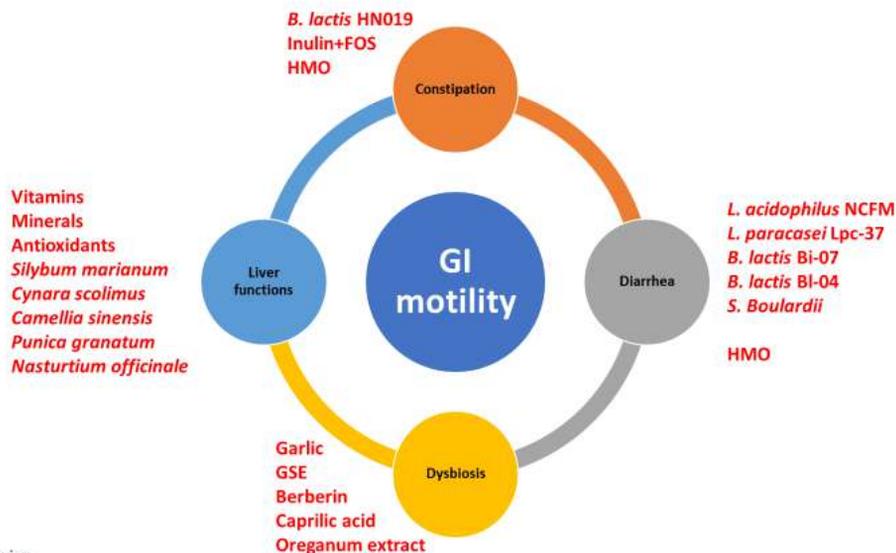
SPMs can modulate the activity of glutamate and NMDAR:

- RvE1 can **inhibit glutamate release in presynaptic terminals**

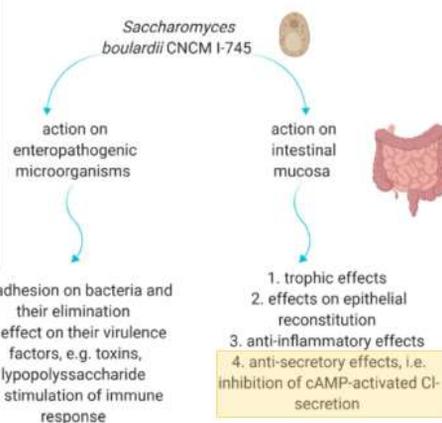
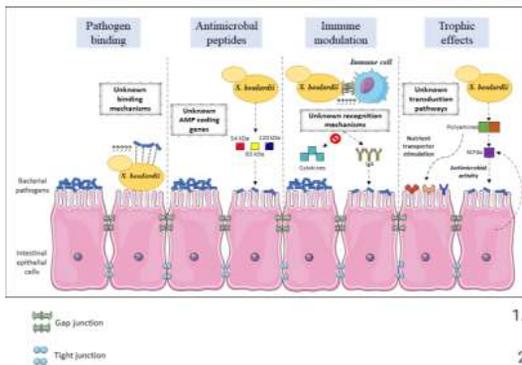
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS NCFM



- Ceppo sicuro e ben tollerato (Morovic *et al.*, 2017)
- Presenta una elevata capacità di transito e di sopravvivenza nell'intestino (Mai *et al.*, 2017)
- É in grado di **stimolare l'espressione di recettori per gli oppioidi e cannabinoidi nell'intestino, riducendo l'ipersensibilità viscerale e il dolore intestinale** (Rousseaux *et al.*, 2007; Ringel-Kulka, 2014)
- **Riduce l'incidenza e la frequenza di episodi di diarrea in associazione a B. lactis Bi07** (Ruiz-Palacios *et al.*, 1996)
- **Riduce la stipsi** accelerando il transito intestinale (Magro *et al.*, 2014)
- Rinforza la risposta immunitaria riducendo l'incidenza e la durata di infezioni del tratto respiratorio in adulti e bambini (Leyer *et al.*, 2009), e nei pazienti sportivi (West *et al.*, 2014), in associazione a *B. lactis* Bi07
- Produce una **batteriocina ad azione antibatterica** contro numerosi patogeni intestinali e contro *C. albicans* (Sanders, 2001)
- Migliora i sintomi **dell'intolleranza al lattosio** (Sanders, 2001)
- **Riduce gonfiore e distensione addominale nei pazienti con IBS-D** (Ringel *et al.*, 2008)



S. boulardii: a successful probiotic



1. adhesion on bacteria and their elimination
2. effect on their virulence factors, e.g. toxins, lipopolysaccharide
3. stimulation of immune response

1. trophic effects
2. effects on epithelial reconstitution
3. anti-inflammatory effects
4. anti-secretory effects, i.e. inhibition of cAMP-activated Cl-secretion

Metagenics Academy

Czerucka D, Rampal P. World J Gastroenterol. 2019 May 14;25(18):2188-2203
 Kaźmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. Curr Microbiol. 2020 Sep;77(9):1987-1996
 Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. J Fungi (Basel). 2020 Jun 4;6(2):78.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019

Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 Effects on Gut Health: A Review

TABLE 2 | Use of *B. lactis* HN019™ as single-strain products in human clinical trials for gut health.

Dose (CFU/day)	Subjects (N) in HN019 arm	Age (mean ^a , years)	Duration (week)	Product format	Endpoints	Reference
High dose: 1×10^{10} Low dose: 1×10^9	152 Adult constipation	18–70 (41.7)	4	Capsule	CTT, BMF, SC	(22) Increased 2 bowel movements/week
1×10^9	7 Young female with constipation	>18 (NR)	2	Sachet	BMF, SC	(23) Increased stool amounts in combination with prebiotic
High dose: 1.72×10^{10} Low dose: 1.8×10^9	66 Adult constipation	25–65 (44 in high dose, 44 in low dose)	2	Capsule	WGTT, BMF	(32) Decreased colonic transit time (CTT)
5×10^9	130 Healthy preschool children	2–4 (38 months)	9 months	Capsule	Incidence and duration of diarrhea	(24, 25) Reduced incidence of diarrhea
High dose: 5×10^9 Medium dose: 1×10^9 Low dose: 6.5×10^7	60 Healthy elderly	60–87 (67 in high dose, 70 in medium/dose)	4	Reconstituted milk	Fecal microbiota	(58) Reduce levels of fecal enterococci
3×10^{10}	10 Healthy adults	20–60 (NR)	4	Reconstituted milk	Fecal microbiota	(59) Detected in feces

BMF, bowel movement frequency; CFU, colony forming unit; CTT, colonic transit time; IBS-C, constipation dominant irritable bowel syndrome; CRC, colorectal cancer; FC, functional constipation; NR, not reported; SC, stool consistency; WGTT, whole gut transit time.
^aMean or Median.

Metagenics Academy

Cheng J, Lalitla A, Ouweland AC. Front Nutr. 2021 Dec 14;8:790561

Effect of inulin in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (Review)

OANA-BOGDANA BĂRBOI^{1,2}, IRINA CIORTESCU^{1,2}, IOAN CHIRILĂ³, CARMEN ANTON^{1,2} and VASILE DRUG^{1,2}

Abstract. At present, irritable bowel syndrome (IBS) is a common medical problem all over the world that implies considerable social burden and high costs. Considering the different pathophysiological pathways, unitary management for IBS is not possible. Of the therapeutic approaches that have been proposed so far, only a few have been demonstrated to have beneficial effects in IBS patients. The implication of gut microbiota in IBS is obvious, similarly to the therapeutic effect of pro-/prebiotics, which is reflected by the latest publications. The intake of inulin seems to regulate the bowel peristalsis and colonic transit, the consistency and frequency of the stools, as it changes the composition of gut microbiota. The beneficial effect of inulin in patients with IBS-constipation form (IBS-C) is obvious, but still, more randomized controlled clinical trials involving large samples of patients are needed in order to provide more evidence.

Inulin is a **nondigestible oligosaccharide** that serves in the diet as a soluble fiber that is naturally found in more than 36,000 of species of plants, including vegetables such as **garlic, onion, chicory, artichoke and asparagus**.

Due to its chemical configuration, inulin is stable to hydrolysis by digestive enzymes, so it reaches the colon undigested and is further **selectively fermented by colonic microbiota**.

A meta-analysis published in 2014 showed that the intake of inulin has a positive effect on bowel function in individuals with chronic constipation, **improving stool frequency**.

In clinical trials the consumption of inulin is also connected to the **improvement of stool consistency** assessed with Bristol Form Scale, in patients with IBS-C.

Inulin **reduces significantly the transit time** through colon. Inulin exerts a stimulatory effect on health-promoting bacteria from genus *Bifidobacterium*.

Metagenics Academy

Bărboi OB, Ciortescu I, Chirilă I, Anton C, Drug V. Exp Ther Med. 2020 Dec;20(6):185

Claim approvato in Europa (Novel food) sull'efficacia contro la stipsi

European probiotic giant Beneo is celebrating today after the European Food Safety Authority (EFSA) backed inulin to better bowel function.

"Six studies involving 86 subjects consistently showed that consumption of 'native chicory inulin' at an amount of at least 12 g/day increases stool frequency," wrote EFSA's Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) in the article 13.5 proprietary science opinion under the EU nutrition and health claim regulation (NHCR).

Article 13.5 protects proprietary science for five years.

It therefore backed the claim: *"Chicory inulin contributes to maintenance of normal defecation by increasing stool frequency."*

Of the approval, Beneo VP of regulatory affairs and nutrition communication Anke Sentko noted, *"The positive evaluation by EFSA shows once again that Beneo is on the right track to further invest in research and focus on sound scientific substantiation of its products' benefits. Digestive health, including regularity, is an important element of feeling good, especially due to the fact we often have a 'lazy' gut."*

"Improved regularity in a natural way is a growing health target of consumers."

The NDA opinion is [here](#).

It follows an **approval** won by Beneo (Germany and Belgium), Sensus (the Netherlands) and Cosucra-Groupe Warcoing (Belgium) 12 months ago linking non-digestible carbohydrates including inulin with lower blood glucose rise after meals compared to sugar-containing foods/drinks.



Metagenics Academy



Claim approvato in Europa (Novel food) sull'efficacia contro la stipsi



REGOLAMENTO (UE) 2015/2314 DELLA COMMISSIONE
del 7 dicembre 2015

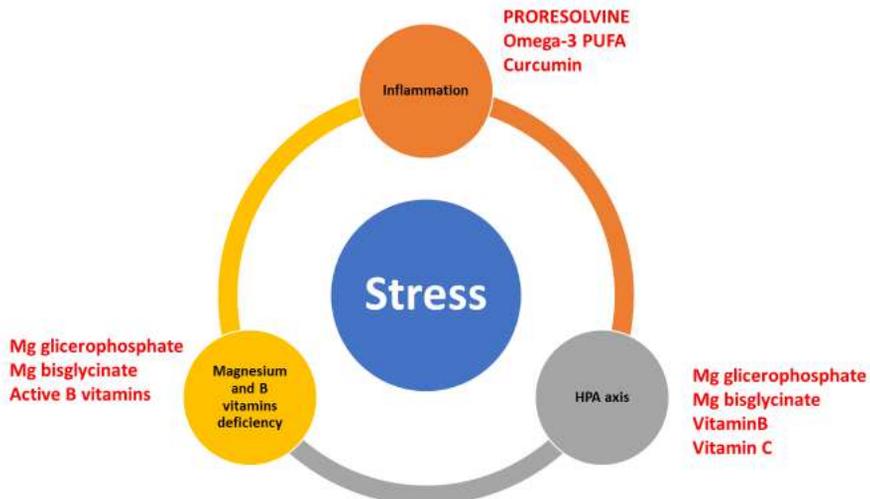
che autorizza un'indicazione sulla salute fornita sui prodotti alimentari, diversa da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini, e che modifica il regolamento (UE) n. 432/2012

In the Annex to Regulation (EU) No 432/2012, the following entry is inserted in an alphabetical order:

Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim	Conditions and/or restrictions of use of the food and/or additional statement or warning	EFSA Journal number
'Native chicory inulin	Chicory inulin contributes to normal bowel function by increasing stool frequency (*)	Information shall be provided to the consumer that the beneficial effect is obtained with a daily intake of 12 g chicory inulin. The claim can be used only for food which provides at least a daily intake of 12 g of native chicory inulin, a non-fractionated mixture of monosaccharides (< 10 %), disaccharides, inulin-type fructans and inulin extracted from chicory, with a mean degree of polymerisation ≥ 9.		2015:13(1):3951

(*) Authorised on 1 January 2016 restricted to the use of BENE-Orafit S.A., Rue L. Maréchal 1, B-4360 Oreye, Belgium, for a period of five years.'

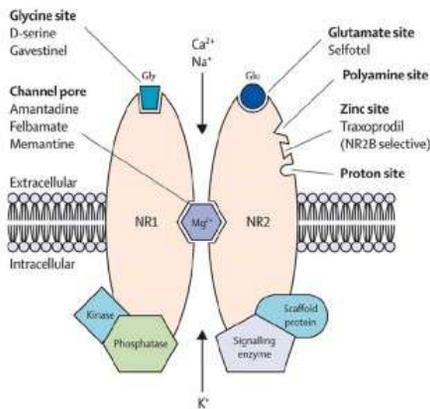
Metagenics Academy



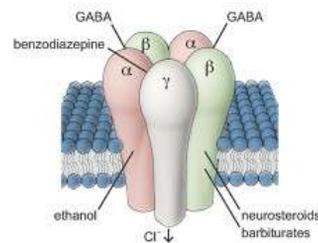
Metagenics Academy

Abstract: Magnesium deficiency and stress are both common conditions among the general population, which, over time, can increase the risk of health consequences. Numerous studies, both in pre-clinical and clinical settings, have investigated the interaction of magnesium with key mediators of the physiological stress response, and demonstrated that magnesium plays an inhibitory key role in the regulation and neurotransmission of the normal stress response. Furthermore, low magnesium status has been reported in several studies assessing nutritional aspects in subjects suffering from psychological stress or associated symptoms. This overlap in the results suggests that stress could increase magnesium loss, causing a deficiency; and in turn, magnesium deficiency could enhance the body's susceptibility to stress, resulting in a magnesium and stress vicious circle. This review revisits the magnesium and stress vicious circle concept, first introduced in the early 1990s, in light of recent available data.

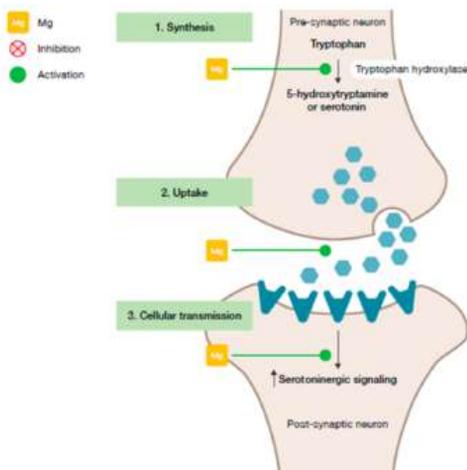
Mg e riduzione dell'ipereccitabilità neuromuscolare



- Mg inibisce il rilascio di neuro-mediatori eccitatori
- Mg e taurina mostrano attività agonista al recettore per il GABA
- Mg aumenta il reuptake del glutammato



Mg e sintesi dei neurotrasmettitori



- Mg aumenta direttamente l'interazione tra la serotonina e il suo recettore, e promuove la trasmissione del segnale intracellulare
- Mg è un cofattore dell'enzima triptofano idrossilasi, coinvolto nella sintesi della serotonina
- Mg è coinvolto nella soppressione della sintesi di radicali liberi in vari tessuti incluso il cervello
- Mg aumenta l'espressione di BDNF
- Mg riduce il rilascio di ACTH e modula la sensibilità surrenale a questo ormone (asse HPA)
- Mg esercita un effetto soppressivo diretto sul locus coeruleus

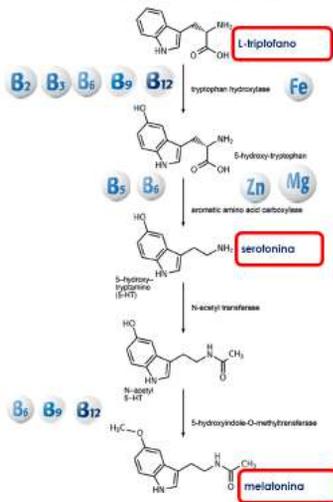
Review
A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: Effects on Healthy and 'At-Risk' Individuals

Lauren M Young, Andrew Pipingas, David J White, Sarah Gauci and Andrew Scholey

Abstract: A systematic review and meta-analysis was undertaken to examine and quantify the effects of B vitamin supplementation on mood in both healthy and 'at-risk' populations. A systematic search identified all available randomised controlled trials (RCTs) of daily supplementation with ≥3 B group vitamins with an intervention period of at least four weeks. Random effects models for a standardized mean difference were used to test for overall effect. Heterogeneity was tested using the I² statistic. Eighteen articles (16 trials, 2015 participants) were included, of which 12 were eligible for meta-analysis. Eleven of the 18 articles reported a positive effect for B vitamins over a placebo for overall mood or a facet of mood. Of the eight studies in 'at-risk' cohorts, five found a significant benefit to mood. Regarding individual facets of mood, B vitamin supplementation benefited stress (*n* = 958, SMD = 0.23, 95% CI = 0.02, 0.45, *p* = 0.03). A benefit to depressive symptoms did not reach significance (*n* = 568, SMD = 0.15, 95% CI = -0.01, 0.32, *p* = 0.07), and there was no effect on anxiety (*n* = 562, SMD = 0.03, 95% CI = -0.13, 0.20, *p* = 0.71). The review provides evidence for the benefit of B vitamin supplementation in healthy and at-risk populations for stress, but not for depressive symptoms or anxiety. B vitamin supplementation may particularly benefit populations who are at risk due to (1) poor nutrient status or (2) poor mood status.

Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. *Nutrients*. 2019 Sep 16;11(9):2232

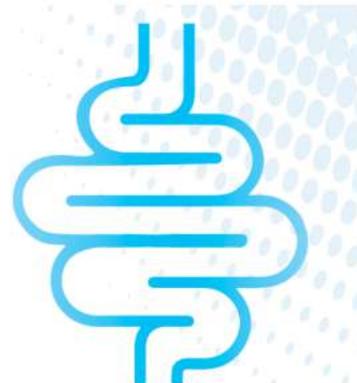
Mg e Vit. B necessari per la sintesi di Serotonina e Melatonina



- B** Le **vitamine B** in forma attiva passano la barriera ematoencefalica
- B** Le **vitamine B** in forma attiva non necessitano di trasformazione biochimica per essere assorbite e attivate
- Mg** **Mg** in forme ad **alta biodisponibilità** (glicerosolfato, bisglicinato) ⇒ buon assorbimento, nessun effetto indesiderato

Pickering G, Masur A, et al. *Nutrients*. 2020 Nov 28;12(12):3672
 Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. *Nutrients*. 2019 Sep 16;11(9):2232

**PROTOCOLLI
 DI
 CONSIGLIO**





Modalità di utilizzo delle proresolvine

FASE DI ATTACCO: **2 gellule al giorno**, ad un pasto, per 2 settimane

FASE DI MANTENIMENTO: **1 gellula al giorno**, ad un pasto

Possibile uso prolungato

Utilizzo a partire dai 12 anni

Possibile utilizzo in soggetti in politerapia



In caso di uso prolungato informare il medico

<12 anni, informare il pediatra



Controindicazioni delle proresolvine

Non sono note interazioni con i principali farmaci di uso comune

Non sono note interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti

NON sconsigliato in gravidanza

Controindicato in caso di allergia a pesce e/o crostacei



Altre sostanze ad azione sinergica con azione antinfiammatoria

Curcumina, preferibilmente in forma bio-ottimizzata e senza piperina

Acidi Keto Boswellici

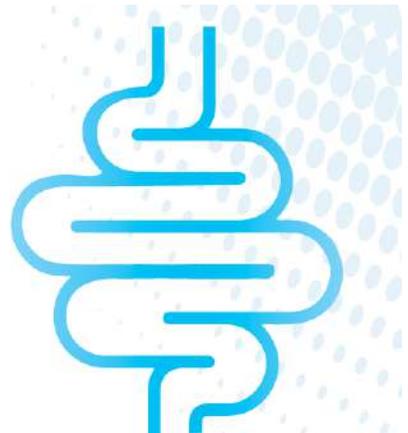
Aspirina a basso dosaggio (<250 mg /die)

Possibile l'associazione con FANS e cortisonici e farmaci biologici



Take home message

- L'inflammation è una risposta fisiologica. Quando cronicizza vanno ricercate le cause
- L'inflammation è sempre presente nelle MICI ma presente in vario grado nei disturbi funzionali gastrointestinali (FGIDs)
- In presenza di infiammazione intestinale che non tende a risolversi spontaneamente occorre una diagnosi gastroenterologica chiara a cui potranno seguire trattamenti farmacologici, dieta e corretta integrazione
- Alcune sostanze naturali come le proresolvine, la curcumina e la boswellia hanno dimostrato di agire efficacemente nel controllo dell'inflammation anche gastrointestinale con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità



DOTT.SA STEFANIA CAZZAVILLAN

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Micoterapia e benessere del Microbiota Intestinale

Dott.ssa Stefania Cazzavillan

Biologa, Genetista, Nutrizionista e Ricercatrice
in Biologia molecolare e Micoterapia



Biologa molecolare, specialista in Genetica. Dopo 23 anni di ricerca istituzionale, ha deciso di allargare i confini delle sue conoscenze e di rivolgersi allo studio della medicina complementare e integrata, dedicandosi allo studio dei funghi medicinali e diventando esperta di Medicina Funzionale e Nutrizione integrata. Svolge anche attività di docenza come professore a contratto al Master di Nutrizione Umana, dell'Università di Pavia e attività di formazione per medici e biologi nell'ambito della medicina funzionale, con particolare attenzione allo studio delle possibilità applicative della micoterapia e della fitoterapia nella nutrizione integrata.

Funghi: «novel prebiotics»

Quali funghi medicinali sono più studiati sul microbiota?

Funghi interi → beta-glucani **insolubili** (alto PM ed elevata complessità strutturale) **che** non sono presenti nell'estratto, polifenoli, trealosio... - sinergia delle diverse molecole,

- *Ganoderma lucidum (Reishi)*
- *Lentinus edodes (Shiitake)*
- *Hericium erinaceus*
- *Grifola frondosa (Maitake)*
- *Auricularia auricula judae*

- Effetto prebiotico (biodiversità, SCFA...)
- Attivazione del MALT
- SNE
- Salute della mucosa intestinale (permeabilità)
- Controllo dell'infiammazione e del metabolismo
- Asse intestino cervello e assi intestino - organi e sistemi



Copyright © Stefania CAZZAVALLAN

Maitake - *Grifola frondosa*



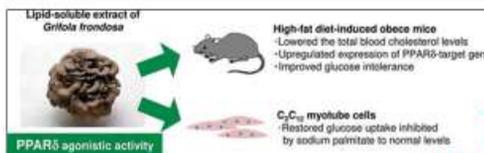
In Giappone il Maitake è chiamato il "re dei funghi"; in tempi feudali valeva in peso come l'argento
Il Maitake è stato usato in MTC per potenziare il sistema immunitario. La ricerca scientifica ha dimostrato la sua utilità nel recupero dei dismetabolismi



Grifola frondosa (Maitake) extract activates PPAR δ and improves glucose intolerance in high-fat diet-induced obese mice

La somministrazione dell'estratto lipidico di *Grifola frondosa* nei topi in dieta ipercalorica ha

- migliorato il profilo lipidico
 - Up-regolato l'espressione dei geni target dei PPAR δ nel muscolo scheletrico
 - Aumentato la sensibilità insulinica
- G. frondosa è un alimento funzionale in grado di prevenire obesità e diabete 2.**



Jiok, H. et al. "Grifola frondosa (Maitake) extract activates PPAR δ and improves glucose intolerance in high-fat diet-induced obese mice." *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* (2018), 1-10.

Copyright © Stefania CAZZAVALLAN

Maitake - *Grifola frondosa*



- Riduzione glicemica a digiuno
- Aumento della tolleranza al glucosio
- Riduzione insulino resistenza
- Protezione epato-renale
- Riduzione infiammazione
- Miglioramento ratio globale Firmicutes/Bacteroidetes
- Aumento Akkermansia, Lactobacillus, e Turicibacter
- Modula il microbiota e migliora la steatosi epatica
- Migliora il profilo lipidico

Il fungo del metabolismo

Copyright © Stefania CAZZAVALLAN

Shiitake - *Lentinus edodes*



Il «Re dei funghi». Fungo dall'estremo Oriente, parte integrante della dieta; la sua coltivazione era diffusa nell'antica Cina prima ancora di quella del riso
 Il suo nome deriva dall'unione di due parole giapponesi "Shi" (quercia) e "Take" (fungo), perché cresce spontaneamente sui tronchi di questi alberi

- Usato da sempre in MTC per trattare raffreddore, influenza, bronchite e malattie esantematiche.
- Impiegato prevenire e curare l'ipertensione arteriosa, le alterazioni del profilo lipidico
- È considerato un potente tonico di fegato e reni

Il fungo del giovane

Salute orale: migliora la salute gengivale e la tendenza a formare carie e placca
 Migliora la flora microbica della bocca

Intestino. prebiotico efficace contro i microrganismi patogeni e nelle disbiosi intestinali (sia da Candida che da altri m.o. quali *Escherichia coli* O-114, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) e ha un'azione prebiotica nei confronti di batteri fisiologici.

Effetto antimicrobico: non altera la flora fisiologica.

Copyright © Stefania Cazzavilan



Reishi - *Ganoderma lucidum*



Adattogeno per eccellenza

In Cina e in Giappone considerato il **fungo dell'immortalità**, **fungo della potenza spirituale**, **fungo dei 10.000 anni**. In MTC è stato utilizzato come tonico e per aumentare la longevità, ma anche per modulare il sistema immunitario, per problemi cardiovascolari e per stimolare la funzionalità epatica. Considerato un rimedio "**Ku Zheng**", che letteralmente significa "in grado di ripristinare l'equilibrio dell'organismo", → **rimedio in grado di migliorare la resistenza della persona alle malattie**.

- Modulazione microbiota - **Riduzione del rapporto Firmicutes / Bacteroidetes collegato a «obesità dismetabolica»**
- miglioramento della funzione della barriera intestinale
- Riduzione dell'infiammazione indotta da LPS
- Riduzione del tessuto adiposo e della lipogenesi
- Aumento del catabolismo del colesterolo
- **Miglioramento della resistenza insulinica**
- **migliora la composizione e aumenta la biodiversità del microbiota**
- Aumenta produzione di SCFA
- Aumenta la secrezione di IGA nel tenue
- Inverte la tendenza al diabete 2
- Effetto di modulazione epigenetica sull'exp di geni coinvolti nel metabolismo lipidico e nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio



Copyright © Stefania Cazzavilan



Reishi - *Ganoderma lucidum*

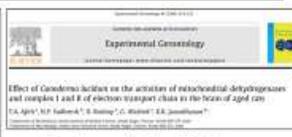


Azione su microbiota-ipotalamo (gut-brain) → regolazione metabolica

Metabolic regulation of *Ganoderma lucidum* extracts in high sugar and fat diet induced obese mice by regulating the gut-brain axis



Il fungo dello stress



Ganoderma lucidum (Reishi)

- Potenziamento della capacità antiossidanti dell'organismo e della funzione mitocondriale (cellule muscolari cardiache, epatiche e cerebrali)
- miglioramento della sensibilità insulinica e del metabolismo energetico (catena di trasporto degli elettroni)
- Microbiota e asse gut-brain – regolazione ipotalamica del metabolismo

Copyright © Stefania Cazzavilan



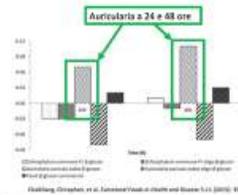
Auricularia auricula judae – Mu ér



Il suo nome in medicina cinese è *Mu ehr* e corrisponde a 2 specie *Auricularia auricula* e *A. polytricha* (*Mao Mu Er* 'Hairy Wood Ear', o *Yun Er* 'Cloud Ear') utilizzate in modo intercambiabile. Era coltivata già nella Dinastia Tang (618-907) come riportato da *Li Shih Chen* nel suo trattato *Pen Tsao Kang Mu*. Fungo ad azione rinfrescante (antinfiammatoria) sistemica e delle mucose. Utilizzata in MTC per trattare raffreddore, febbre e per ridurre il calore e l'infiammazione del corpo.



Functional Food in Health and Disease 2012, 5:111-120-400
 Page 393 of 400
 Open Access
Research Article
Evaluation on prebiotic properties of β -glucan and oligo- β -glucan from mushrooms by human fecal microbiota in fecal batch culture
 Ching-Shou Chang¹, Saeed Wakhshabi², Wook Youn³ and Pichanopon Grate⁴



Food Research International
 Volume 10, Issue 1, 2017
Consumption of polysaccharides from *Auricularia auricula* modulates the intestinal microbiota in mice
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

Food Science
 Volume 10, Issue 1, 2017
Polysaccharide isolated from *Auricularia auricula* (Muér) prevents *Helicobacter pylori* infection in mice through modulating the composition of the gut microbiota
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

- Modula il microbiota. Aumenta la produzione di SCFA e la biodiversità microbica. Riduce la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*
- Aumenta l'immunità di mucosa (IgA) e di IgA e IgG sieriche
- Antinfiammatorio di mucosa
- Favorisce la rigenerazione della mucosa intestinale e la protegge da sostanze tossiche (es. ciclofosfamide) – recupero giunzioni strette
- Migliora il profilo lipidico

Il fungo delle mucose

Copyright © Stefania Cazzavillan

Effects of Polysaccharides from *Auricularia auricula* on the Immuno-Regulatory Activity and Gut Microbiota in Immunosuppressed Mice Induced by Cyclophosphamide
 Ching-Shou Chang, et al. *Functional Food in Health and Disease* 5:111-120 (2012)

Effects of *Auricularia auricula* and its polysaccharide on diet-induced hyperlipidemia rats by modulating gut microbiota
 Journal of Functional Food

Hericium erinaceus



Microbiota, intestino e asse intestino-cervello

- Migliora la funzionalità del tratto gastroenterico, l'immunità, la digestione e l'assorbimento. Ha un potente effetto prebiotico e rigenerativo
- Migliora gastrite, RGE, Barrett, IBS e IBD. Protegge da CT e RT
- Effetto cicatrizzante; favorisce la rigenerazione della mucosa anche in presenza di ulcere gastriche, duodenali e intestinali
- Asse gut-brain, Protezione e recupero del SNE e centrale

Il fungo dell'asse intestino-cervello

Oncotarget
 Volume 7, Issue 1, 2016
Extracts from *Hericium erinaceus* relieve inflammatory bowel disease by regulating immunity and gut microbiota
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

Influence of Short-Term Consumption of *Hericium erinaceus* on Serum Biochemical Markers and the Change of the Gut Microbiota: A Pilot Study
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

Auxiliary antitumor effects of fungal proteins from *Hericium erinaceus* by target on the gut microbiota
 Journal of Functional Food

A unique polysaccharide from *Hericium erinaceus* regulates oxidative stress and acid-sulfate tolerance via modulation of the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and CPBA/CI responses
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

Polysaccharide of *Hericium erinaceus* attenuates collagen in C57BL/6 mice via regulation of oxidative stress, inflammation-related signaling pathways and modulating the composition of the gut microbiota
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

Immunomodulatory Activities of a Fungal Protein Extracted from *Hericium erinaceus* through Regulating the Gut Microbiota
 Saeed Wakhshabi¹, Ching-Shou Chang², Wook Youn³, Pichanopon Grate⁴

Copyright © Stefania Cazzavillan

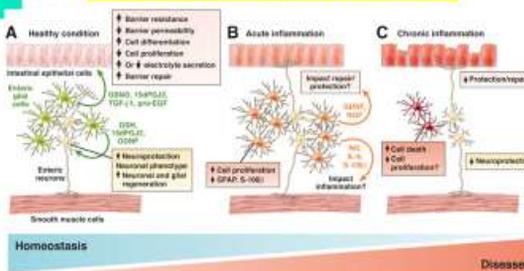


Hericium e il «glial network»: SNE



Il network gliale enterico è parte integrante del SNE e ha numerose funzioni. Hericium ha un effetto importante sul network gliale (SNE) - Protezione, supporto e mantenimento del network neuronale enterico

Il fungo dell'asse intestino-cervello



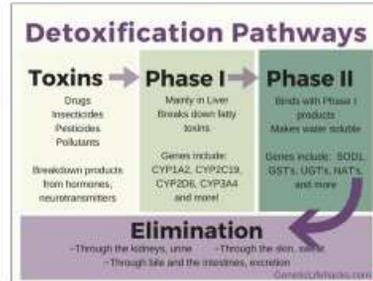
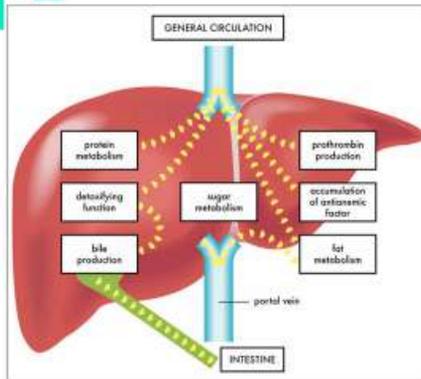
- Mantenimento della barriera intestinale
- Neuromodulazione (enterica e centrale)
- Funzioni trofiche e citoprotettive dei neuroni enterici
- Presenza di recettori per neuropeptidi
- Produzione di citochine e chemochine per gestire eventi locali
- Regolazione dell'attività neuronale: «ascoltano le conversazioni neuronali»
- Controllo e regolazione della motilità intestinale
- Regolazione della secrezione di mucosa
- Modulazione microbiota
- Modulazione della proliferazione e della differenziazione epiteliale
- Integrità di mucosa
- Stimolazione della cicatrizzazione e della guarigione
- Difesa dall'invasione di patogeni.

Copyright © Stefania Cazzavillan

La detossificazione epatica

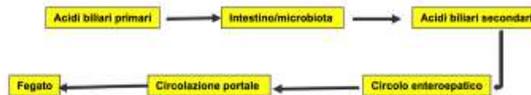
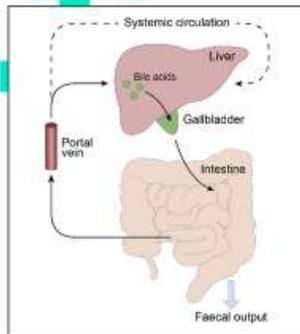


Il fegato ha un ruolo centrale per la salute dell'organismo:
Filtra il sangue e libera l'organismo da tossine e patogeni. Effettua detossificazione e drenaggio



Copyright © Stefania Cazzavitan

Bile, intestino e microbiota



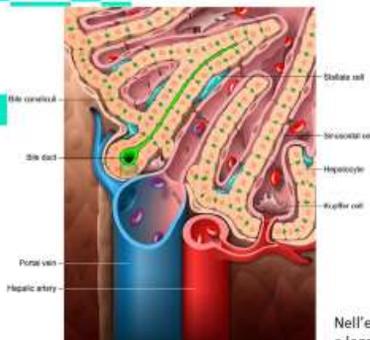
Circolazione enteroepatica degli acidi biliari. Gli acidi biliari sono sintetizzati nel fegato e immagazzinati nella cistifellea. In seguito all'ingestione di cibo vengono rilasciati nel duodeno, quindi viaggiano verso l'intestino e sono, per la maggior parte (95%), riassorbiti dagli enterociti.

- aiutano la digestione dei grassi
- Favoriscono lo svuotamento gastrico (prevenzione dell'intestino pigro e della gastroparesi)
- Contribuiscono all'assorbimento dei nutrienti (es. vitamine liposolubili)

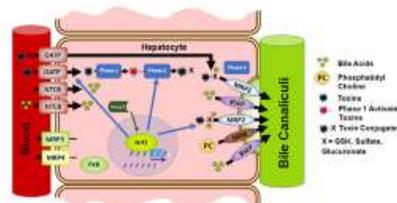
Le tossine (xenobiotici, metalli pesanti...) vengono trasformate e detossificate attraverso la fase 1 e 2 epatica. La maggior parte delle tossine sono escrete attraverso la bile.

Una bile «sana» aiuta a mantenere un ambiente sano per il microbioma e riduce il rischio di sviluppare SIBO o IBS

La detossificazione epatica: fase 2.5



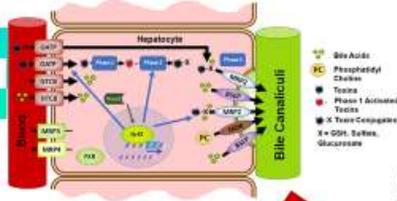
Esiste una fase che sovrintende al movimento delle tossine coniugate accoppiato al movimento della bile e della fosfatidicolina dagli epatociti alle vie biliari intraepatiche: fase 2.5



Nell'epatocita normalmente funzionante la dissociazione di Nrf2 da Keap1 nel citosol e lega elementi ARE nel nucleo aumenta la trascrizione di enzimi di detox epatica. FXR rimane nel citosol fino alla sua attivazione dagli acidi biliari e favorisce la loro traslocazione ai canalicoli biliari.

Copyright © Stefania Cazzavitan

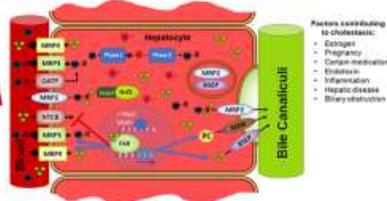
La detossificazione epatica: fase 2.5



L'infiammazione, le tossine esogene, le endotossine e i disequilibri ormonali inibiscono la fase 2.5, quindi la bile, le tossine e la fosfatidilserina non riescono a passare dall'epatocita alle vie biliari per formare la bile.

Infiammazione, tossine esogene, endotossine, disequilibri ormonali

→ Colestasi

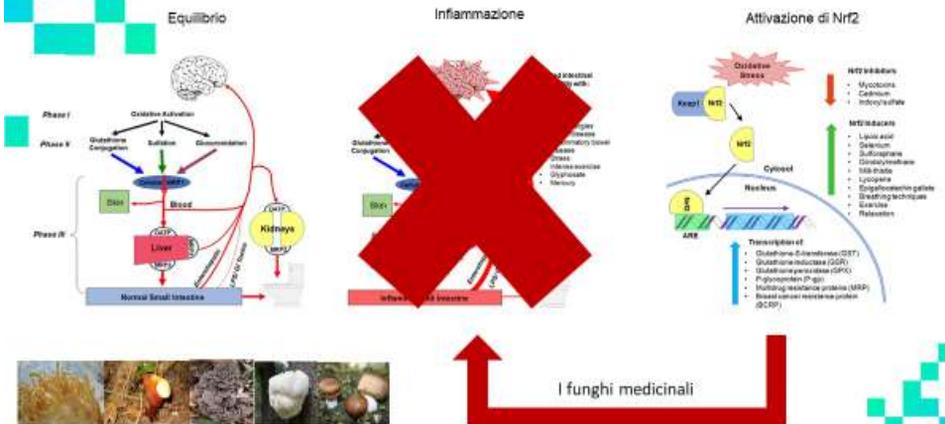


- 1) Internalizzazione e dislocazione dei trasportatori
- 2) Ridotta exp degli enzimi di detox
- 3) Riduzione sintesi GSH
- 4) Bile e tossine riversate nel sangue
- 5) Tossicità sistemica

Le tossine verranno quindi rimandate nel sangue aumentando lo stato infiammatorio e creando stress all'organismo

Copyright © Stefania Cazzavitan

La detossificazione epatica: fase 2.5

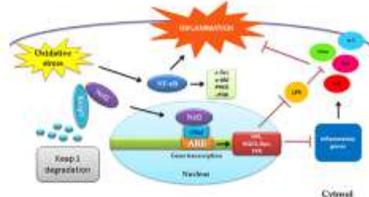


Copyright © Stefania Cazzavitan

Soluzione? Attivazione di Nrf2 e «boost» di glutazione

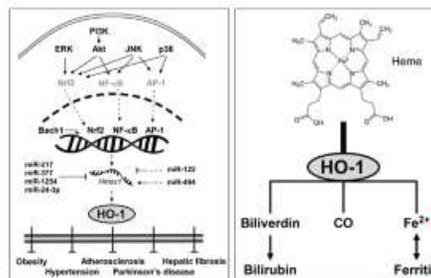


Il glutazione (GSH) ha un ruolo centrale nella detossificazione cellulare, nel controllo dello stress ossidativo, nella modulazione/potenziamento immunitario, e nella regolazione della proliferazione cellulare. Il GSH viene «perso» con i processi di eliminazione tossinica (coniugazione) il suo livello può ridursi in condizioni di infiammazione e tossicità. Un deficit di GSH deprime la fase 2.5 di detox epatica. Un modo per indurre la sintesi di glutazione è l'attivazione della cascata intracellulare di segnale Nrf2/ARE: tale attivazione ha effetti antiossidanti e protettivi e contrasta i danni epatici e l'aumento di bilirubina associato alla colestasi



Cascata intracellulare AKT-Nrf2

- Attivazione HO-1
- Inibizione dei processi infiammatori cronici e del rischio di malattia
- Metabolismo dell'eme e della ferritina



Copyright © Stefania Cazzavitan

Reishi – *Ganoderma lucidum*: Nrf2



Effect of Ganoderma lucidum Aglycone on Cellular Anti-oxidant Defense through Activation of Nrf2/ARE
 The Journal of Superfood Science, Volume 1(1), 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Ganoderma lucidum Polysaccharides Attenuates Hepatic Steatosis and Oxidative Stress in db/db Mice via Targeting Nuclear Factor E2 (Erythroid Derived 2)-Related Factor-2/Heat Shock Protein-1 (HSP-1) Pathway
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Phytotherapy Research
 Natural compounds against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A review on the involvement of Nrf2/ARE signaling pathway
 European Journal of Integrative Medicine, Volume 14, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

L'attivazione di Nrf2 è uno dei meccanismi messi in atto dal GL per la protezione delle cellule dalla tossicità dei farmaci

Copyright © Stefania Cazzavilan

Meroterpenoids from *Ganoderma sinense* protect hepatocytes and cardiomyocytes from oxidative stress induced injuries
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Lingzhiolactones from *Ganoderma lingzhi* ameliorate adriamycin-induced nephropathy in mice
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against doxorubicin-induced cardiotoxicity
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Cordyceps/cordicepina: Nrf2



L'attivazione di Nrf2 è uno dei meccanismi messi in atto dalla cordicepina per i suoi effetti protettivi, antinfiammatori e diprotezione dalle radiazioni

Cordycepin protects renal ischemia/reperfusion injury through regulating inflammation, apoptosis, and oxidative stress
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Cordycepin prevents radiation ulcer by inhibiting cell senescence via Nrf2 and AMPK in rodents
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Cordycepin sensitizes breast cancer cells toward irradiation through elevating ROS production involving Nrf2
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Cordycepin negatively modulates lipopolysaccharide-induced cytokine production by up-regulation of heme oxygenase-1
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Cordycepin inhibits LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Anti-hepatocarcinoma effect of cordycepin against NDEA-induced hepatocellular carcinomas via the PI3K/Akt/mTOR and Nrf2/HO-1/NF-κB pathway in mice
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Copyright © Stefania Cazzavilan

Maitake – *Grifola frondosa*: Nrf2



ABM: Nrf2



Effetto anti-aging e protettivo attraverso la regolazione delle vie di segnale keap/Nrf2/ARE

***Grifola frondosa* (Maitake) Extract Reduces Fat Accumulation and Improves Health Span in *C. elegans* through the DAF-16/FOXO and SKN-1/NRF2 Signalling Pathways**
 Food & Function, Volume 14, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

The polysaccharides from the *Grifola frondosa* fruiting body prevent lipopolysaccharide/α-galactosamine-induced acute liver injury via the mR-122-Nrf2/ARE pathways
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Effects of *Agaricus blazei* polypeptide on cell senescence by regulation of Keap1/Nrf2/ARE and TLR4/NF-κB signaling pathways and its mechanism in D-gal-induced K11973 cells
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Effects of *Agaricus blazei* polysaccharide on the aging of mice through Keap1-Nrf2/ARE and MAPK signaling pathway
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

***Agaricus blazei* polypeptide exerts a protective effect on D-galactose-induced aging mice via the Keap1/Nrf2/ARE and P53/Trp53 signaling pathways**
 Food Bioscience, Volume 43, 2022, pp. 1-10
 Authors: Li, L., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, Y.

Copyright © Stefania Cazzavilan

Hericium erinaceus: Nrf2



Effetto antinfiammatorio, chemiopreventivo e antitumorale di *Hericium* attraverso la via di segnale Nrf2/ARE

Food Science & Biotechnology
Modulation of Nrf2/ARE and Inflammatory Signaling Pathways by *Hericium erinaceus* Mycelia Extract
Kyoung-Ha Ahn, Ji-Nyoung Park, Mi-Kyoung Cho, Ji-Hyun Jung, Jun-Hyun Ahn, Youn Ok, Yil-Kil Park, Young-Soo Sohn, Yho-Deann Kim, Chae-Hyun Lee, and Won-Il Jung

Research Article | Open Access
Hericium erinaceus Inhibits TNF- α -Induced Angiogenesis and ROS Generation through Suppression of MMP-9/NF- κ B Signaling and Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Genes in Human EA.hy926 Endothelial Cells
Wenbin C. Zhang¹, Mengqiang Wang², Jie-Hua Fan¹, Huihui Chen¹, Jian-Hua Pan¹, Hongqiang Wang¹, Fan-Hua Zhou¹, Fan-Jian Huang¹, Xiang-Hua Han¹, Xue-Hua Zhang¹

Research Article | Open Access
Hericium erinaceus Inhibits TNF- α -Induced Angiogenesis and ROS Generation through Suppression of MMP-9/NF- κ B Signaling and Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Genes in Human EA.hy926 Endothelial Cells
Wenbin C. Zhang¹, Mengqiang Wang², Jie-Hua Fan¹, Huihui Chen¹, Jian-Hua Pan¹, Hongqiang Wang¹, Fan-Hua Zhou¹, Fan-Jian Huang¹, Xiang-Hua Han¹, Xue-Hua Zhang¹

Copyright © Stefania Gazzavilan

Take Home Message



- I funghi sono «rimedi profondi» che, attraverso processi di modulazione epigenetica, permettono il recupero dell'omeostasi cellulare
- Sono «adattogeni» e quindi aumentano la capacità dell'organismo di gestire lo stress a qualsiasi livello
- I funghi (interi – sinergia del micro-complesso) sono
 - «novel prebiotics»: modulano il microbiota e sostengono la salute intestinale e le assi microbiota-intestino-organi
 - Potenziano il sistema immunitario (MALT e sistemico) e contribuiscono attraverso numerosi meccanismi a ridurre l'infiammazione di basso grado
 - Sostengono le funzioni epatiche e hanno effetto epatoprotettivo
- Numerose molecole biologicamente attive contribuiscono a migliorare la salute dell'intestino e sistemica;
- Il miglioramento della salute epato-intestinale contribuisce a potenziare la prima linea di difesa, a ridurre l'infiammazione di basso grado, a migliorare il metabolismo, la qualità della vita e a ridurre il rischio di sviluppare malattie croniche collegate all'invecchiamento
- Attenzione a provenienza, modalità di coltivazione e di processazione. È importante sapere che cosa stiamo consigliando

DOTT.SA LIZAVETA HILMAN

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



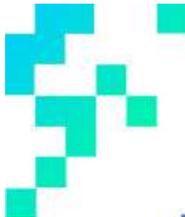
Superfood for an healthy Gut

Lizaveta Hilman. MSc, ANutr

Head of nutrition of Atlasbiomed Group Ltd



Possiede un master in nutrizione clinica con un'enfasi sul microbioma intestinale, Liza è nutrizionista e personal trainer, è anche consulente senior per la nutrizione e il microbioma per AtlasBiomed, società di biotecnologie, specializzata nella salute personalizzata.



Nourishing gut microbiome for optimal health



Agenda

- Gut microbiome facts
- Gut microbiome and health conditions
- Diversity and dysbiosis
- Dietary fibre
- Probiotics & Prebiotics
- Recommendations



Gut Bacteria facts

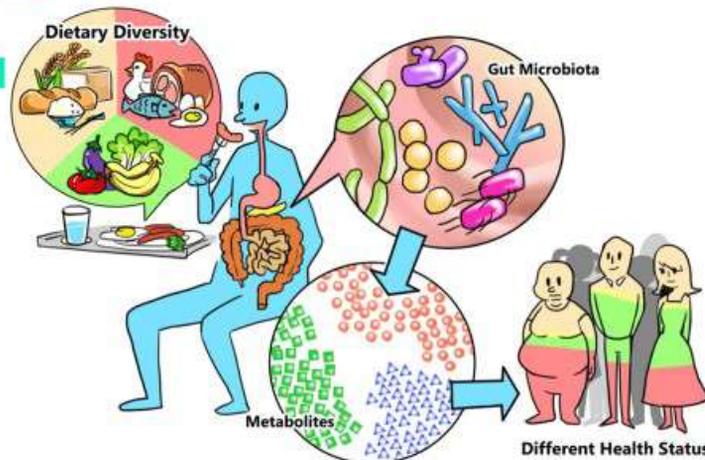
- ⊙ Our body has 10x more gut microbes than human cells
- ⊙ Approx 70% of our immune system resides in the gut
- ⊙ The gut microbiota is most metabolically active organ in the body
- ⊙ Over 1000 bacterial species in human gut (~ 5 phyla, 50 genera)
- ⊙ 100+ more genes than humans
- ⊙ Produce vitamins & hormones

Between individuals gut microbiota is same on a phylum level, but different on strains and species level.

Gut Bacteria facts

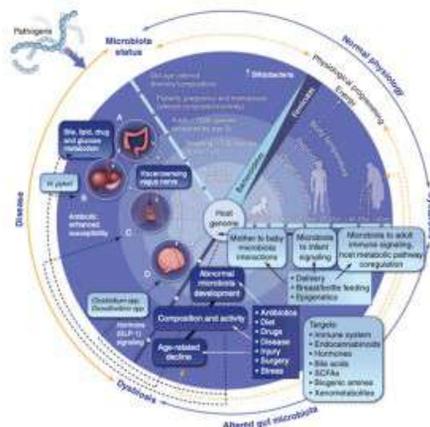
- Ⓒ Our body has 10x more gut microbes than human cells
- Ⓒ Approx 70% of our immune system resides in the gut
- Ⓒ The gut microbiota is most metabolically active organ in the body
- Ⓒ Over 1000 bacterial species in human gut (~ 5 phyla, 50 genera)
- Ⓒ 100+ more genes than humans
- Ⓒ Produce vitamins & hormones

Between individuals gut microbiota is same on a phylum level, but different on strains and species level.

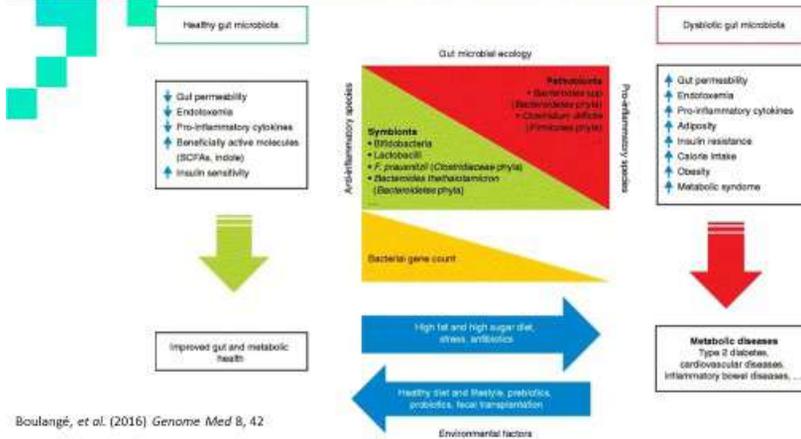


Qiang Lyu, Cheng-Chih Hsu, ASM Journals, mSystems, Vol. 3, No. 2

Microbiome and host

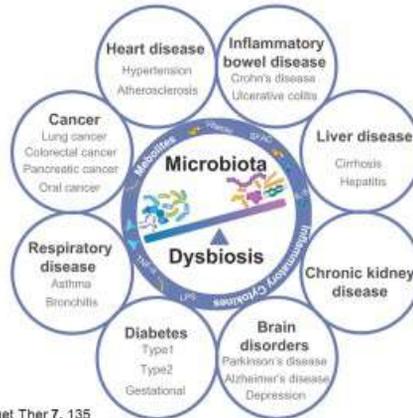


Microbiome and health conditions



Boulangé, et al. (2016) *Genome Med* 8, 42

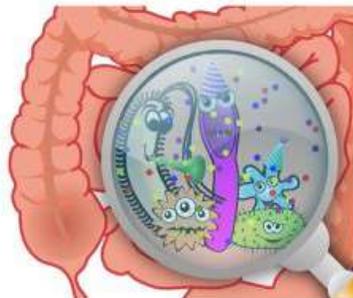
Microbiota Dysbiosis & Diseases



Hou, K. et al (2022) *Sig Transduct Target Ther* 7, 135

Dysbiosis

- ↓ lactobacilli and bifidobacteria
- ↓ SCFA
- ↓ Diversity
- 1 in 5 has IBS

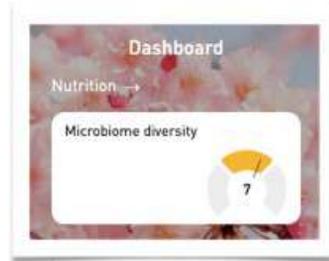
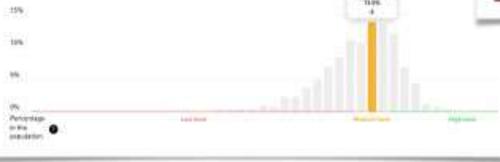


Diversity Score

Shannon Index

Microbiome diversity is calculated using the Shannon index formula. The higher the index value, the more types of bacteria live in the colon and the better it is for your health and well-being. It is possible to estimate how prevalent your value is among Atlas users according to the Shannon graph.

You have **Average** level of microbiome diversity

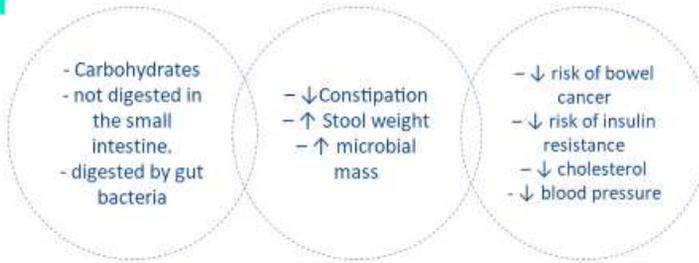


Dietary Fibre

Dietary Fibre

- Our understanding of fibre has changed over 30–40 years
- Used to be a homogeneous nutrient (soluble & insoluble)
- Used to be about bulking agent
- Now – 100 different types of fibres
- Not all fibres have the same effect on the effect on gut microbiome

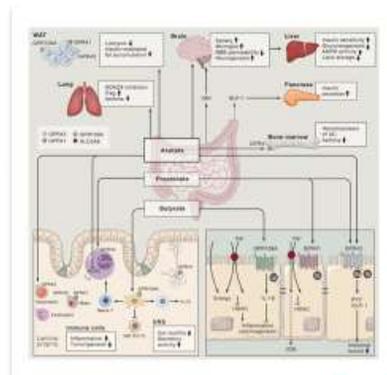
Dietary Fibre



14

Gut-Brain connection & dietary fibre

- Bacteria ferment fibre → SCFA
- SCFA - are systemic messenger molecules
- acetate (can pass BBB)
- propionate
- butyrate



Koh et al., 2016

15

The American Journal of CLINICAL NUTRITION

Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis

Daniel So, Kevin Whelan, Megan Rossi, Mark Morrison, Gerald Holtmann, Jaimon T Kelly, Erin R Shanahan, Heidi M Staudacher, Katrina L Campbell

64 studies, 2099 participants

Fibre intervention:

- higher *Bifidobacterium*
- higher *Lactobacillus*
- higher fecal butyrate

Fructans and GOS led to significantly greater abundance of both *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* compared with comparators

No differences in **α-diversity**, abundances of other specified bacteria, or other SCFA concentrations.

16

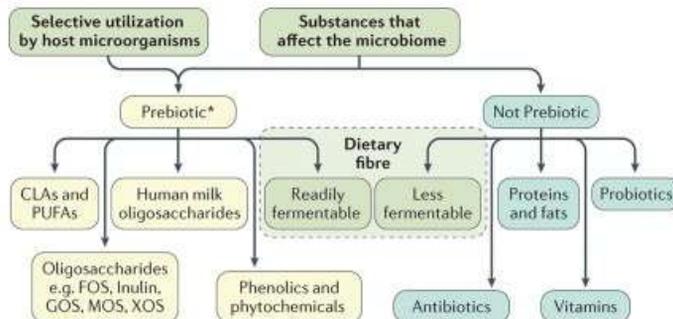
Probiotics & Prebiotics

17

Probiotics	Prebiotics	Synbiotics
<p>Live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host. (Hill et al., 2014).</p> <p>Mostly <i>Lactobacilli</i> and <i>Bifidobacteria</i>.</p> <p>Future - <i>Roseburia</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Akkermansia</i>, <i>Eubacteria</i></p>	<p>a substrate that is selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit. (Gibson et al. 2017)</p> <p>- All prebiotics are fibres, but not all fibres are prebiotics, not all fibres are metabolised by bacteria</p> <p>- must be selectively fermented, not by all bacteria</p>	<p>Combination of probiotics and prebiotics</p>

18

Prebiotics & Fibre

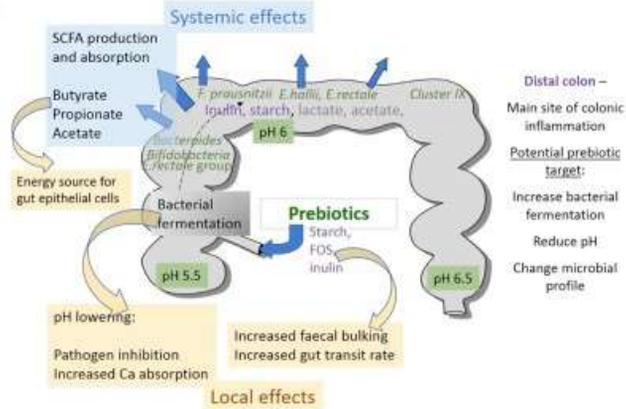


Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Gibson et al., 2017

19

Mechanisms of prebiotic action – bacteria fermentation



20

Where do we find prebiotics?

Human breast milk (HMO)

Manufactured

- GOS
- Inulin
- FOS
- Pectin
- XOS
- Resistant starch

In foods

- Jerusalem artichoke
- Garlic
- Onion
- Chicory root
- Banana

21

Prebiotic content in foods

Food	Serving size	Prebiotic amount
Onion	120 g (medium)	2.5g
Leek	150g	1.6g
Wheat	100g	3-7g

Prebiotic fibre	Food
Beta-glucan	Oat and barley
FOS – fructans, oligofructose, inulin	Leeks, onions, garlic, asparagus, wheat, chicory root, Jerusalem artichoke
GOS	Beans, human milk, supplements
Resistant starch	Wholegrains, green bananas, nuts, seeds

22

How much do we need?



- No official dietary recommendations for 'recommended daily allowance'
- 5g per day
- At least 3+ g/day to confer a benefit.
- ~ 5 grams for FOS and GOS in the daily diet (this includes dietary sources of prebiotics)

• Gibson, et al. (2017) *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **14**, 491–502

23

Health end point	Prebiotic used	
Metabolic health: overweight and obesity; type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome and dyslipidaemia; inflammation	Inulin, GOS, FOS	☆
Satiety	FOS	☆
Stimulation of neurochemical-producing bacteria in the gut	GOS	☆
Improved absorption of calcium and other minerals, bone health	Inulin, FOS	☆
Skin health, improved water retention and reduced erythema	GOS	☆
Allergy	FOS, GOS	☆
IBD	Inulin, lactulose	☆
Urogenital health	GOS	☆
Bowel habit and general gut health in infants	GOS, FOS	☆
Infections and vaccine response	FOS, GOS, polydextrose	☆
Necrotizing enterocolitis in preterm infants	GOS, FOS	☆
IBS	GOS	☆
Traveller's diarrhoea	GOS	☆
Constipation	Inulin	☆
Immune function in elderly individuals	GOS	☆

FOS, fructooligosaccharides; GOS, galactooligosaccharides.

☆ metabolic effects
 ☆ satiety

☆ immune modulation
 ☆ other

Gibson et al (2017) *NRGH* doi:10.1038/nrgastro.2017.75

24

Practical recommendations



Nutrition Bulletin

News and Views [Free Access](#)

30 g of fibre a day: An achievable recommendation?

B. Hooper, A. Spiro, S. Stammer

- ① 30g of fibre per day
- ① Meals based on starchy foods (wholegrain, potatoes with the skin)
- ① High fibre snacks
- ① Fruit and vegetables (~ 8 portions/day).



“But I eat vegetables!”

- ① Average fibre in 1 serving of fruit = 1.3g
- ① Average fibre in 1 serving of veg = 2.4g
- ① Beans and lentils are heroes!

—> **30+ plant based foods per week!**



“But I eat vegetables!”

- ① Average fibre in 1 serving of fruit = 1.3g
- ① Average fibre in 1 serving of veg = 2.4g
- ① Beans and lentils are heroes!

—> **30+ plant based foods per week!**



When to consider prebiotic supplements?

- Ⓐ Top up fibre
- Ⓑ Low fibre diet
- Ⓒ When travelling
- Ⓓ Older adults
- Ⓔ Post antibiotics

Fermented Foods

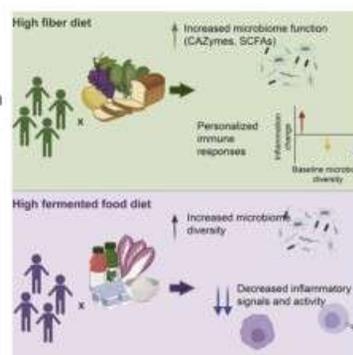
29

Fermented foods and microbiome diversity

- Ⓐ Yogurt, kefir, kimchi, kombucha
- Ⓑ 36 healthy adults — two groups (fiber-rich foods vs fermented foods)
- Ⓒ 6 servings of fermented foods/day
- Ⓓ 10 weeks

Results:

In high-fermented foods arm, the **microbial diversity significantly increased**.



DOTT. CARLO CASAMASSIMA

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



**Gastroenterologia ,
Intestino e
neuroprotettori**

Dott. Carlo Casamassima

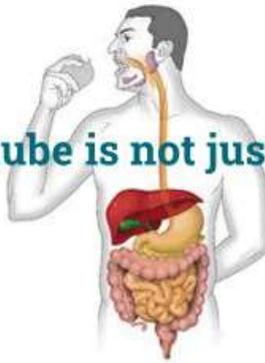
Medico di Medicina Generale e Divulgatore

 BIOREP

Il gastroenterologo Carlo Antonio Casamassima ha compiuto i suoi studi in Medicina e Chirurgia; si è specializzato in Gastroenterologia Endoscopia Digestiva ed ha compiuto studi e ricerche nel campo del malassorbimento intestinale ed è stato uno dei primi in Italia ad occuparsi di intolleranze alimentari studiate con i test respiratori.

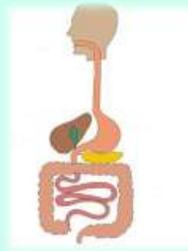
Collabora con Rai Uno per programmi che trattano le tematiche delle malattie digestive e la sana alimentazione.

The tube is not just a tube

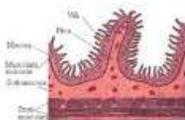


AN ACTIVE TUBE

- ③ Un tubo per ASSORBIRE
- ③ Un tubo per PROCESSARE
- ③ Un tubo per COMUNICARE



Assorbimento



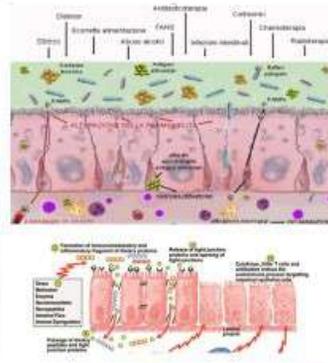
Processazione



Comunicazione



Processazione



Comunicazione



Patologie intestinali

L'alterazione funzionale

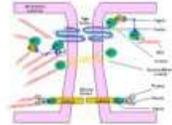
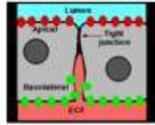


L'alterazione organica



TIGHT JUNCTION

La struttura determinante lo stato di salute è il complesso giunzionale stretto (tight junction) e assicura la funzione di barriera



Il complesso è determinante anche per la polarizzazione degli enterociti e dei microvilli che garantiscono l'assorbimento

9

LEAKY
GUT
SYNDROME

MALASSORBMENT
SYNDROME

PATOLOGIE ORGANICHE

PATOLOGIE FUNZIONALI

10

EUBIOSI
E
DISBIOSI

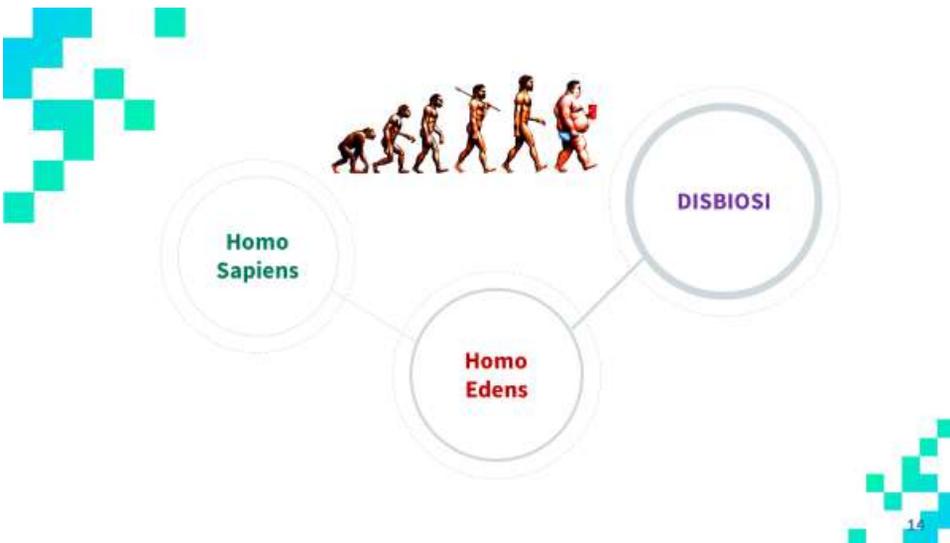
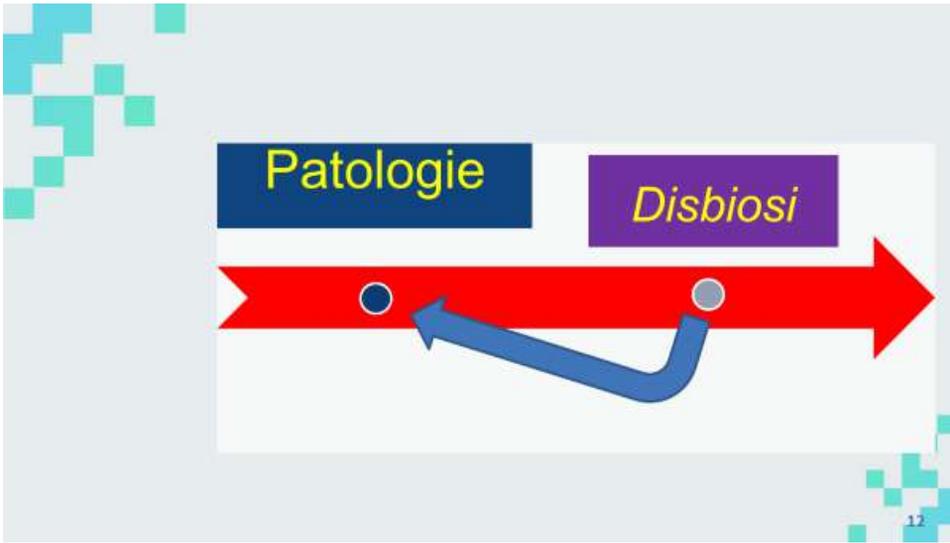


Il microbiota è composto da **trilioni di microbi** che differiscono enormemente per qualità e quantità.

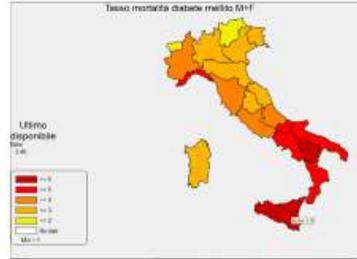
Un microbiota in salute, ovvero in **eubiosi**, è fatto dalla giusta proporzione di microrganismi "buoni" e "cattivi".

Quando il delicato equilibrio si rompe si parla di **disbiosi**, quest'ultima di conseguenza favorisce l'*infiammazione*.

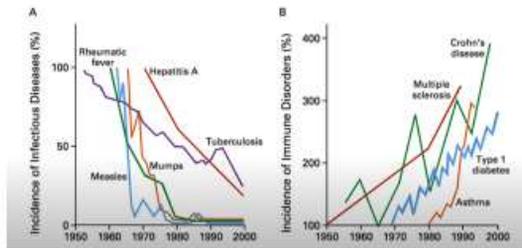
11



Lo stato di salute nel mondo e in Italia



Aumento tendenziale delle patologie



Patologie

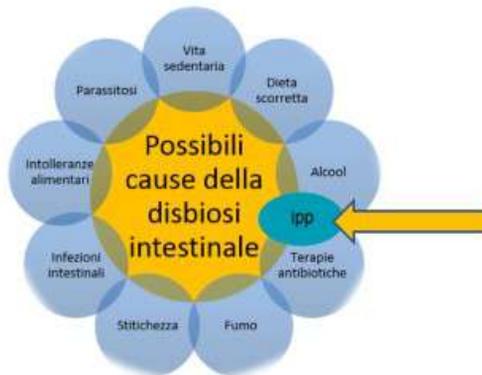
Disbiosi



- Aspirina
- Ibuprofene
- Indometacina
- Antibiotici
- Corticosteroidi



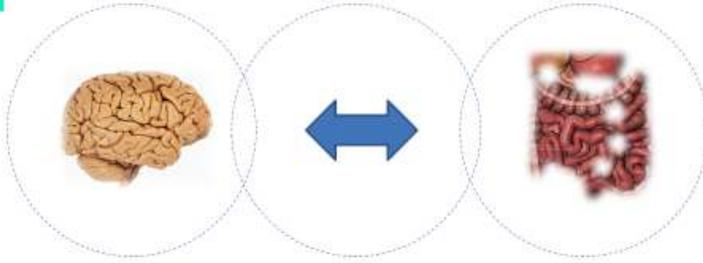
18



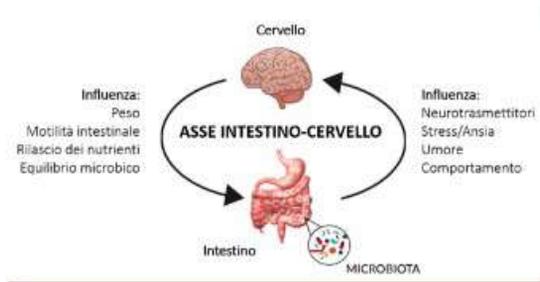
19



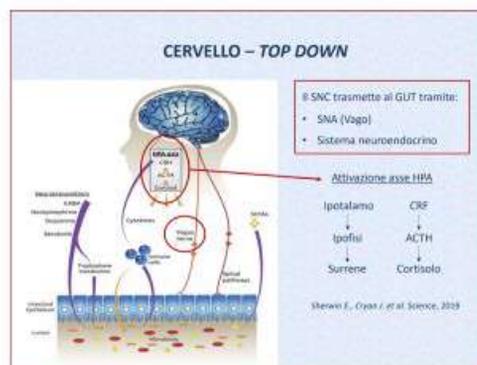
20



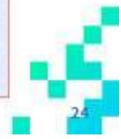
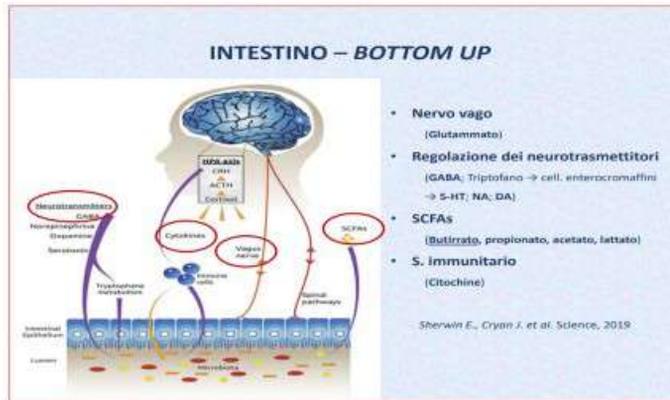
21



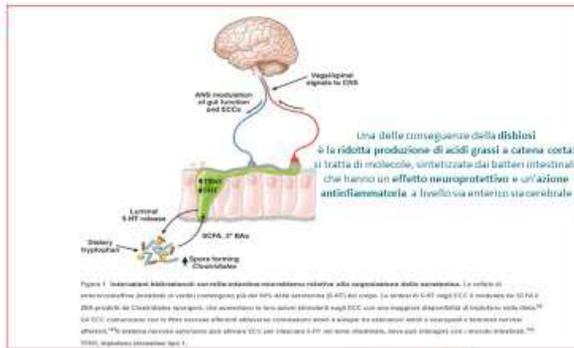
22



23



24



L'asse cervello-intestino-microbioma
 Carli R. Martin
 Varini Oсадchiy
 Arna Kalani
 Emeran A. Mayer

VOLUME 6, NUMERO 2, P133-148.01 GENNAIO 2018

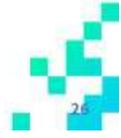


25

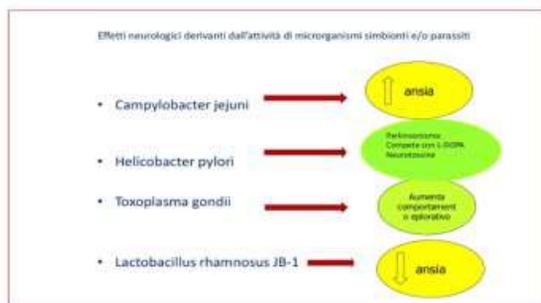
MICROORGANISMO	NEUROTRASMETTITORE PRODOTTO	EFFETTI
Lactobacillus, Bifidobacterium	GABA	Neurotrasmettitore inhibitorio, deregolazione legata ad ansia e depressione.
Lactobacillus, Streptococcus, Lactococcus, Enterococcus, Lactococcus	SEROTONINA	Regolazione delle emozioni, ruolo importante nella depressione.
Bacillus	NOADRENALINA	Controllo motorio, apprendimento e memoria, emozioni.
Lactobacillus, Bacillus	ACETILCOLINA	Neurotrasmettitore importante a livello centrale e periferico, memoria e apprendimento, mediatore chiave in m. di Alzheimer.
Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus	ISTAMINA	Sono e apprendimento.
Escherichia, Bacillus, Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus	DOPAMINA	Attività motoria, mediatore chiave in m. di Parkinson e in depressione.

Modificata da Akbari et al., 2017

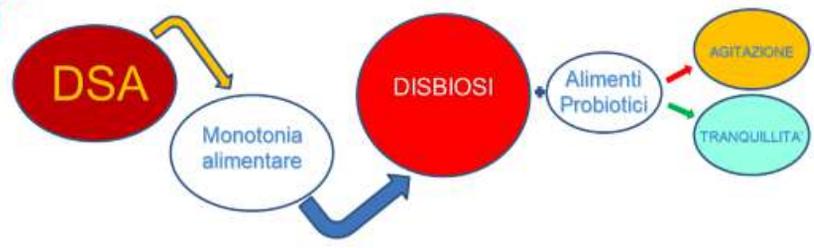
Psicobiotico?



26



27

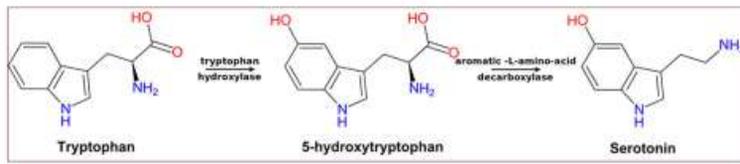


28

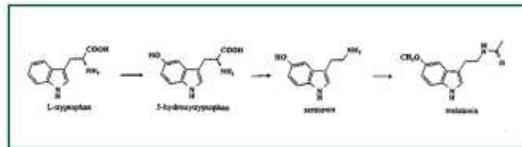


29

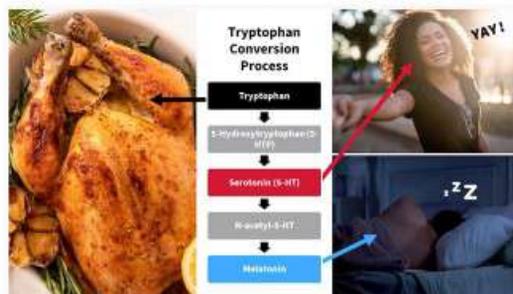
Il «Sistema della Serotonina»

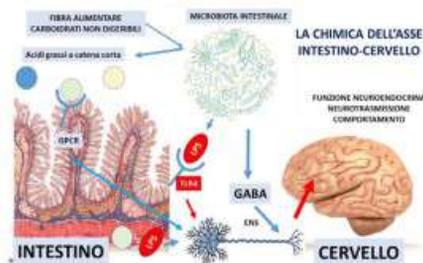
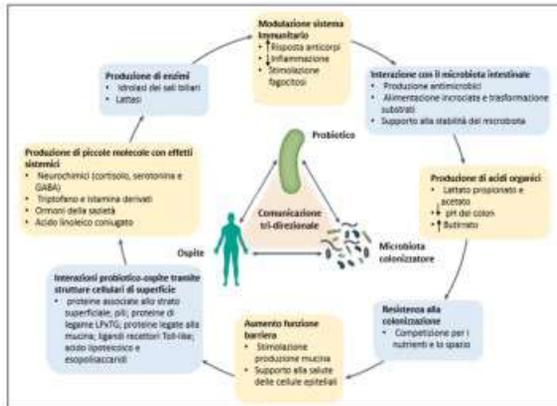


Triptofano, Serotonina e Melatonina



Tryptophan Conversion Process





L'asse intestino-cervello. Vari tipi di segnali chimici partono dal microbiota intestinale ed arrivano al cervello e viceversa. La fermentazione della fibra alimentare non digeribile (inulina, amido, chitina) genera acidi grassi a catena corta (SCFA) che hanno recettori specifici (GPCR) che a loro volta segnalano chimicamente al sistema endocrino, mandando al cervello segnali di sazietà ed appetito. Molecole batteriche come i lipopolisaccaridi (LPS), hanno anche loro recettori specifici (TLR4) che mediano segnali immunitari che influenzano il sistema nervoso centrale. Infine, il microbiota sintetizza neurotrasmettitori quali il GABA e la serotonina, responsabili del nostro umore, e degli stati di stress e depressione.

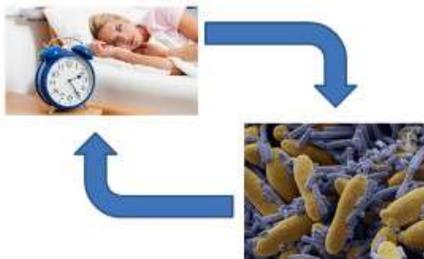


Evidenze «pratiche»

- l'assenza di microrganismi nell'intestino influenza le funzioni cerebrali;
- il trattamento con specifici microrganismi può modificare il comportamento;
- gli antibiotici influenzano il sistema nervoso enterico e il cervello.



Il microbiota può inviare *segnali* in grado di **influenzare il sonno** mentre **alterazioni dei ritmi circadiani e frammentazione cronica del sonno** *influenzano la biodiversità del microbiota* portando a **disbiosi intestinale**.



36

Caratteristica comune di queste malattie neurodegenerative è l'**infiammazione cronica** delle cellule neuronali

che può portare alla loro morte ed alla perdita dell'integrità della barriera ematoencefalica che protegge il cervello dall'ingresso dal sangue di cellule infiammatorie e microbi



37

Frontiers in Behavioral Neuroscience

Request for Comments on Article: 2017, 11, 36
 Published online 20 July 2017 doi: 10.3389/fnbeh.2017.00036

Disbiosi intestinale e cerebrale: meccanismi che collegano il consumo della dieta occidentale, il microbioma e il deterioramento cognitivo

Doni, L., Jahn, M., Hill, J., & Jahn, L. (2017)

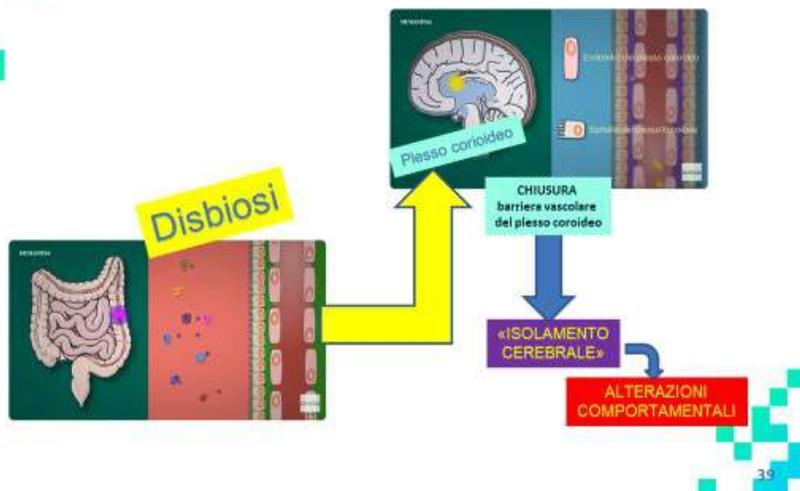
• Introduction • Authoritative Review • Submission • Discussion • 2017/07/20

Questo articolo è stato citato da altri articoli su PubMed.

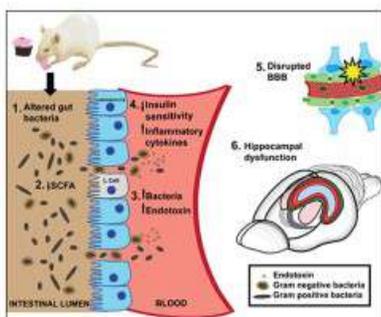
Abstract

Il consumo di una dieta occidentale (WD) ad alto contenuto di grassi saturi e zuccheri aggiunti ha un impatto negativo sulla funzione cognitiva, in particolare nei processi neurocognitivi che si basano sull'integrità dell'ippocampo. Fino a ieri, si suggeriva che il microbiota intestinale influenza la funzione cognitiva attraverso l'asse intestino-cervello e che i fattori WD alterano significativamente le proporzioni dei batteri commensali nel tratto gastrointestinale. Qui, esaminiamo i meccanismi attraverso i quali il consumo di una WD ha un impatto negativo sulla funzione neurocognitiva, con particolare attenzione alle recenti prove che collegano il microbioma intestinale con il deterioramento dell'ippocampo associato alla dieta e al metabolismo. Rivisitiamo prove che collegano i batteri intestinali alla permeabilità intestinale alterata e all'integrità della barriera ematoencefalica, rendendo così il cervello più vulnerabile all'afflusso di sostanze dannose dalla circolazione. Il consumo di WD aumenta anche la produzione di endossina da parte dei batteri commensali, che possono promuovere la neuroinfiammazione e la disfunzione cognitiva.

38

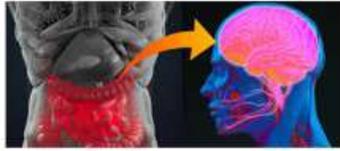


La triade Intestino Microbiota Cervello



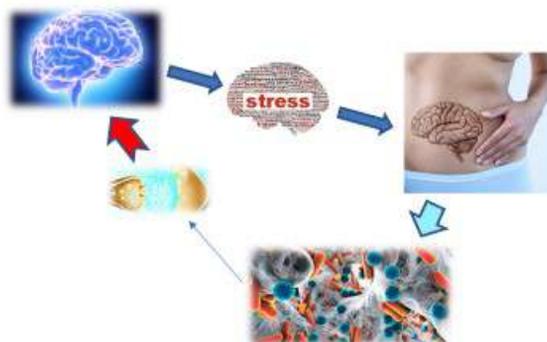
Modificazioni del microbiota intestinale potrebbero contribuire ad alterazioni fisiologiche nel cervello e nel comportamento cognitivo





47

I *peptidi intestinali* sono
le **parole**
di un linguaggio biologico universale



DOTT. CARLO MAGGIO

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



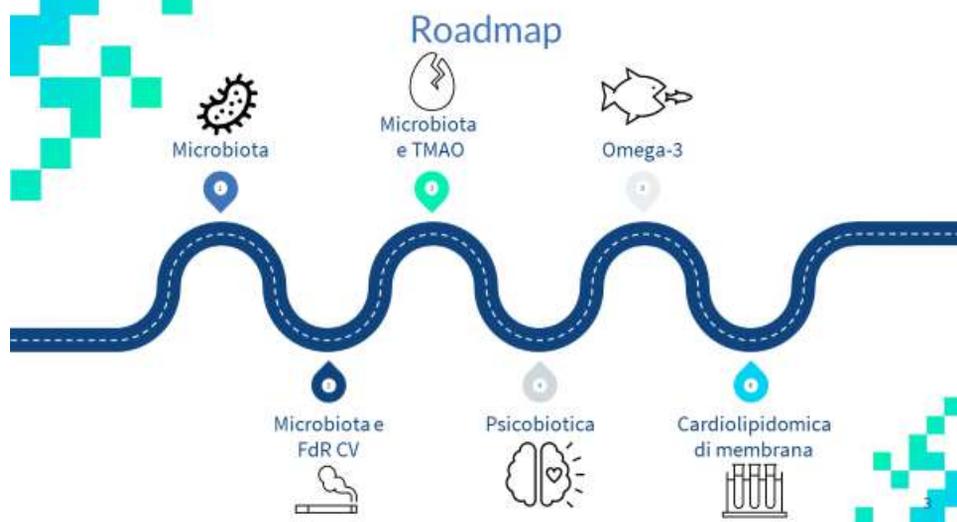
Rischio cardiovascolare e Microbiota Intestinale: Analisi lipidomica

Dott. Carlo Maggio

Cardiologo, nutrizionista, naturopata,
fitoterapeuta e Direttore Salus Project



Cardiologo, nutrizionista, naturopata e medico funzionalista. L'interesse prevalente del dottor Carlo Maggio risiede nella prevenzione e diagnosi precoce delle malattie cardiovascolari. Il suo progetto prevalente consiste nella prevenzione e diagnosi precoce di tutte le più gravi malattie, soprattutto operando in qualità di Direttore del Centro Medico Salus Project.



1.

Primo Capitolo

Microbiota: Asse intestino-cuore

Malattie cardiovascolari prima causa di morte

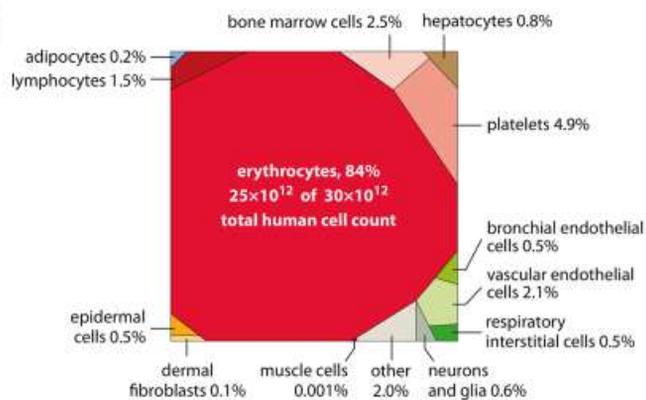
Nun se potemo arzà ogni matina felici e contenti ma potemo però ogni matina èsse felici e contenti che se semo arzati!



Tranquilli, abbiamo due eserciti

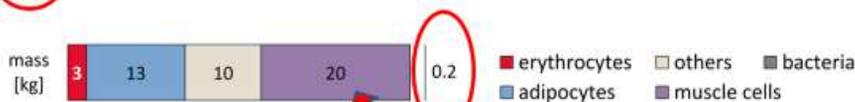


Cellule umane: primo esercito



Sender 2016. PLoS Biol. 14(8): e1002533

Microflora: secondo esercito, più numeroso



30 mila miliardi
30 trilioni

38 mila miliardi
38 trilioni
in 200 grammi

Sender 2016. PLoS Biol. 14(8): e1002533



Come si definisce 100^{100} ?

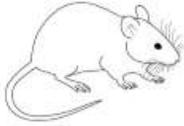
Googol



Google™



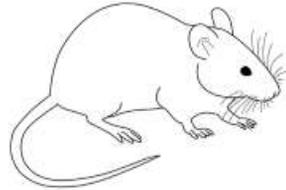
Microbiota e muscolo nel ratto



**Germ-free
sarcopenico**



**Trapianto
fecale**



**Crescita
muscolo**



Lahiri 2019. Sci Transl Med. 2019 Jul 24;11(502)

**Francia e Danimarca
Microflora scadente
Insulinoresistenza
Dislipidemia
Infiammazione**



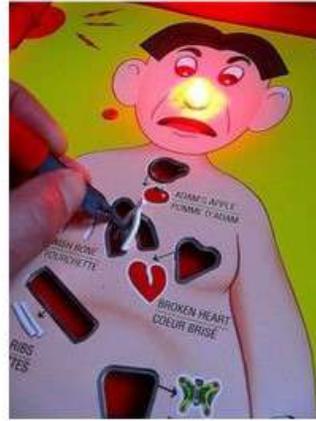
Cotillard 2013. Nature 2013; 500: 585-588

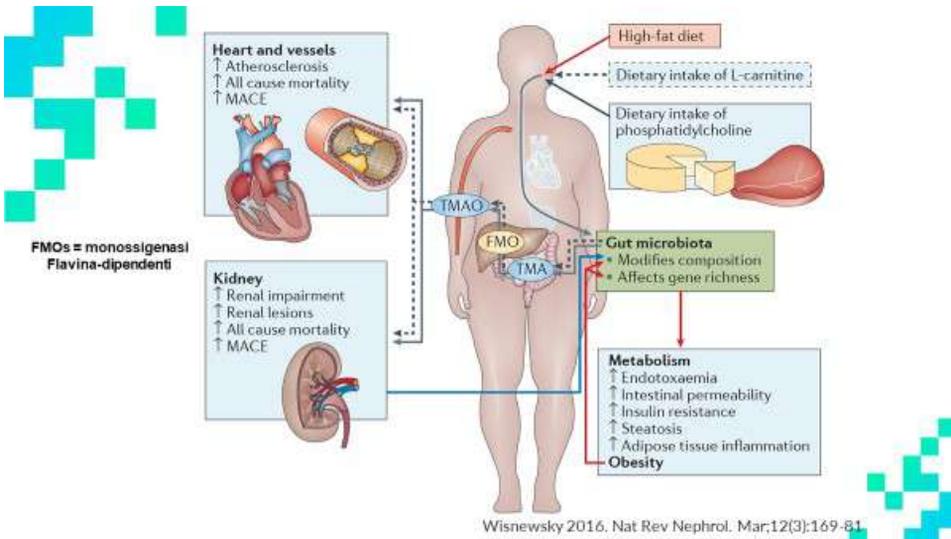
**Miglioramento
Microflora: Fibre e
Restrizione calorica**



Cotillard 2013. Nature 2013; 500: 585-588

Medicina della complessità



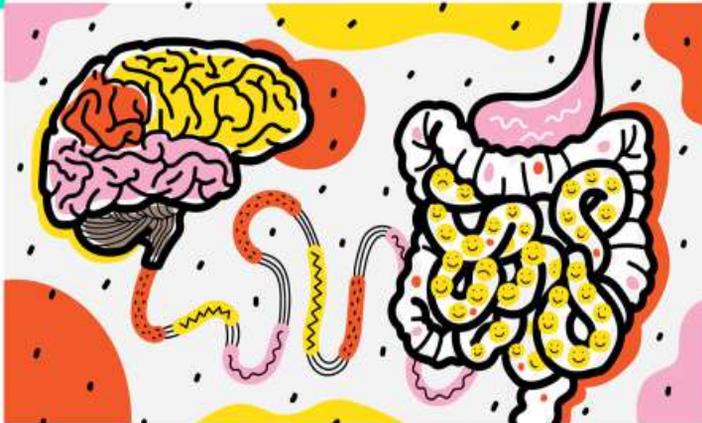


Sopravvivenza



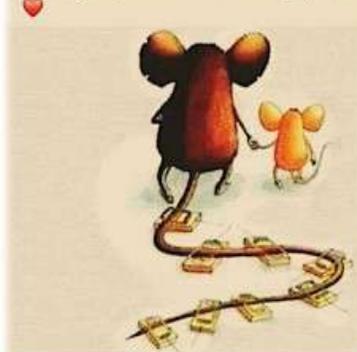


La microflora controlla il tuo cervello?



Campi di disturbo psico-sociali

- Vedi, mamma... non ci sono pericoli.
- Hai ragione, volevo solo farti compagnia





Psicobiotica

Effetti microbiota sulla mente
Funzioni cognitive
Tono dell'umore
Personalità
Microbiota: cervello enterico

OPEN

Citation: *Transl Psychiatry* (2016) 6, e939; doi:10.1038/tp.2016.191
www.nature.com/tp

ORIGINAL ARTICLE

Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers

AP Allen^{1,2}, W Hütch^{1,4}, YE Bono¹, PJ Kennedy^{1,2}, A Temko³, G Boylan^{1,4}, E Murphy⁵, JF Cryan^{1,2,6}, TG Dinan^{1,2} and G Clarke^{1,2}



Noooooooooooo!

Zuccheri
Dolcificanti
Farine raffinate
Cibi processati
Antibiotici



Fibre!!!!!!!

Inulina

Topinanbur, cicoria, banana

Pectine

Mela

Beta-glucani

Avena, cipolla, aglio, funghi

Psillio (plantago psyllium)



**Nutriamo il nostro microbiota:
A sua volta, ci nutrirà**



2.

Secondo Capitolo

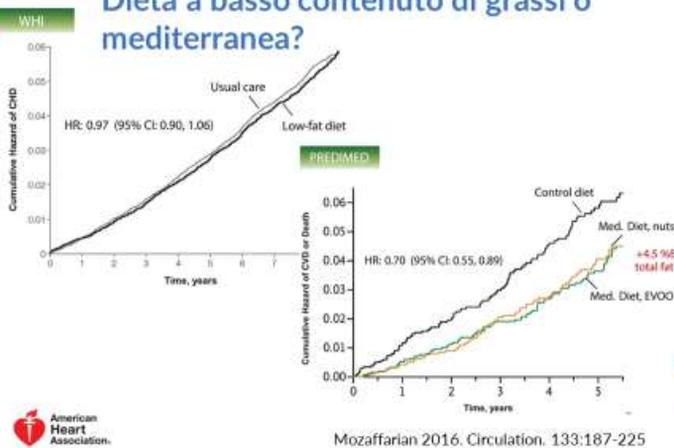
Omega-3 e lipidomica



Grassi = pericolo?



Dieta a basso contenuto di grassi o mediterranea?



Principali omega-3

Acido alfa-linolenico (ALA- 18:3)

Acido eicosapentaenoico (EPA - 20:5)

Acido docosaesaenoico (DHA - 22:6)

CARLO MAGGIO

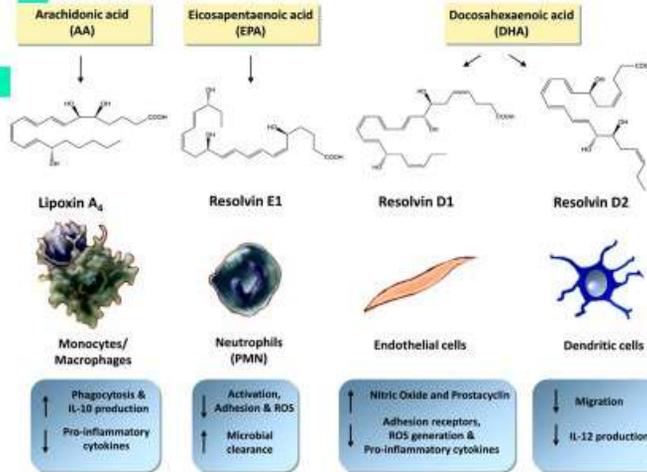
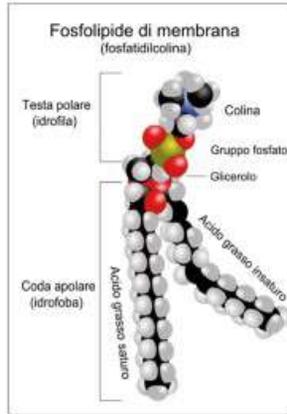
100 anni da giovane

I segreti per vivere a lungo
in piena salute fisica e mentale



Edizione
100 ANNI D'ACQUARIO

Importanza dei doppi legami

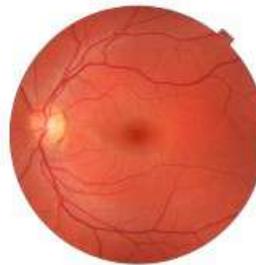


Spite 2010. Circ Res. 2010; 107: 1170-1184

DHA



**DHA 40% dei PUFA
nella retina**



**DHA 60% dei PUFA
nella retina**



Singh 2005. The Indian Journal of Pediatrics, 72: 239-242



DHA + elevato
47%
Riduzione demenza

Framingham study
Follow-up 9 anni
3 porzioni pesce
DHA 180 mg/die

Omega-3 e demenza: Framingham Heart Study

Schaefer 2006, Arch Neurol, 63(11): 1545-1550



Cos'è il genio?

Il genio è per l'1% ispirazione
e per il 99% traspirazione



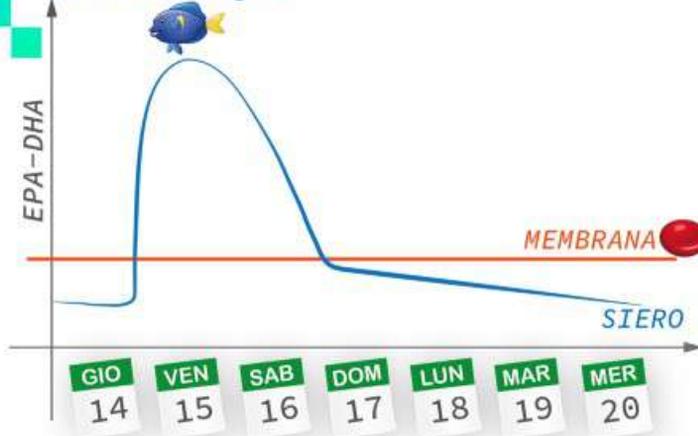
Thomas Alva Edison
1847-1931 USA



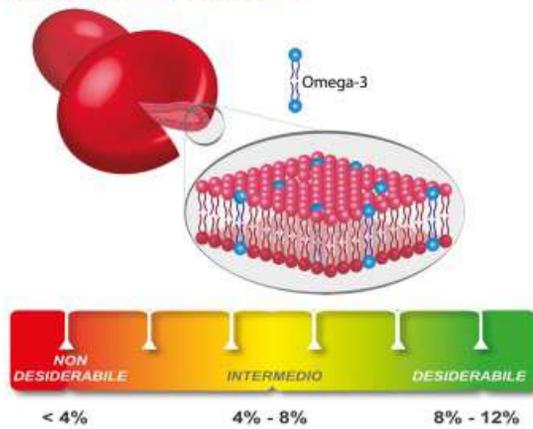
Globulo rosso: cardiolipidomica su membrana eritrocitaria



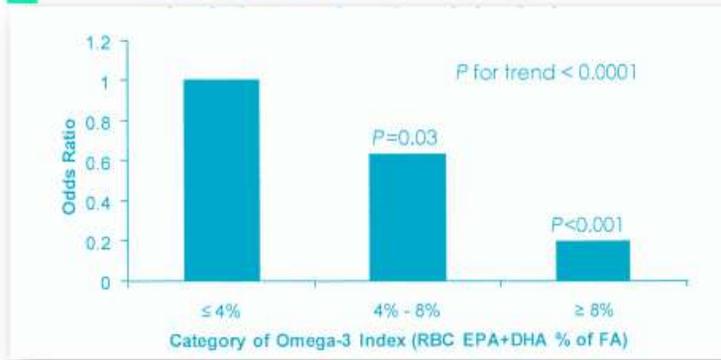
Livelli di Omega-3



Integrazione di precisione



Omega-3 Index



Harris 2008. Am J of Clin Nutr, 87(6): 1997S-2002S

Omega-3 index



Tiramo a campà': Giuseppe Ottaviani



DOTT. FRANCESCO DE SETA

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Benessere al femminile: ormoni, microbiota e intestino

Dott. Francesco De Seta

Professore di Ostetricia e Ginecologia
presso l'Università di Trieste

 BIOREP

Medico Ginecologo dell'IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste esperto di menopausa e specializzato in microbioma. Ha pubblicato numerosi lavori di ricerca sul ruolo del microbioma vaginale nello sviluppo di patologie ginecologiche e nell'insorgenza di infertilità.

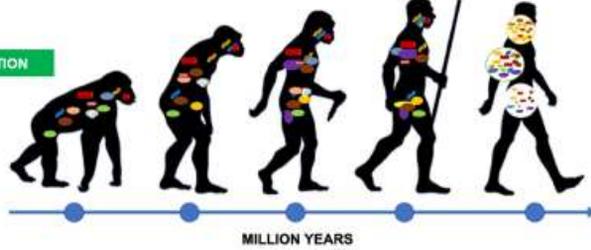
Microbiomes other than the gut: inflammaging and age-related diseases

Humans are metaorganisms: co-evolution between *Homo sapiens* and the microbiomes

HOST/MICROBIOTA COEVOLUTION

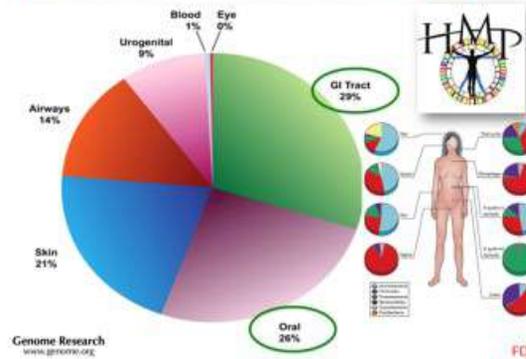
Selective pressures: climate changes, switch from herbivour to carnivour habits, exposures to famine, infections, industrialization

INTRODUCTION



2022 F. De Seta

Bacteria distribution in the human body



2011 F. De Seta

2022 F. De Seta

Functional effects of gut microbiota in host organism

Main beneficial effects of gut microbiota in the host	
Gastrointestinal tract 	colonization resistance mucosa integrity reduction of inflammation breakdown of non-digestible food compounds protection of arginogenesis
Immune system 	development, education, and training of innate and adaptive immunity protection of self-tolerance prevention of autoimmunity and allergies
Central nervous system 	bidirectional communication via gut-brain axis control of mood and happiness enabling neuroprotective functions prevention of neurodegeneration
Skeletal system 	calcium absorption bone growth and development bone remodeling
Metabolism 	biotransformation of bile acids biosynthesis of vitamins and amino acids production of short chain fatty acids (SCFA) production of antimicrobials control of fat storage maintenance of insulin sensitivity metabolism of therapeutics

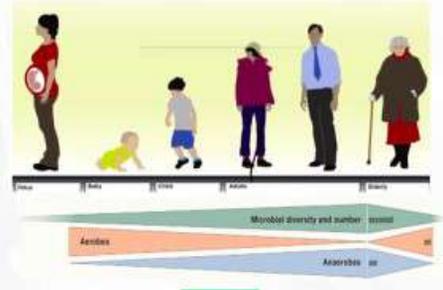
Eur 2022, 12, 424. <https://doi.org/10.3390/nu121030424>



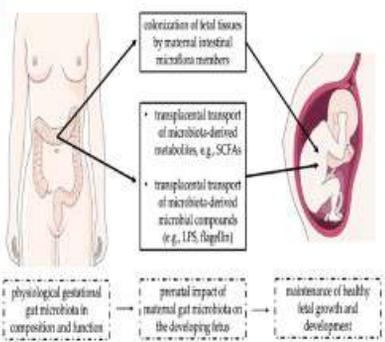
1) GUT MICROBIOTA : HARDWARE and SOFTWARE

2022 P. De Seta

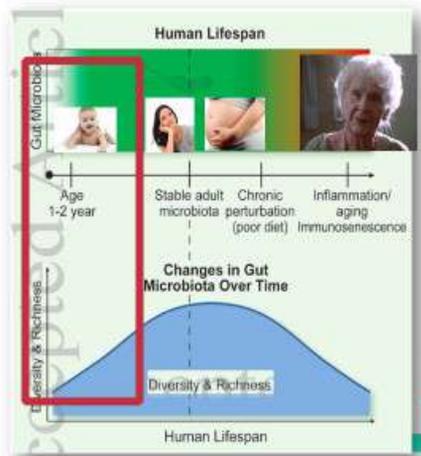
DIVERSITY AND RICHNESS : THE KEY HEALTHY FACTORS



2022 P. De Seta

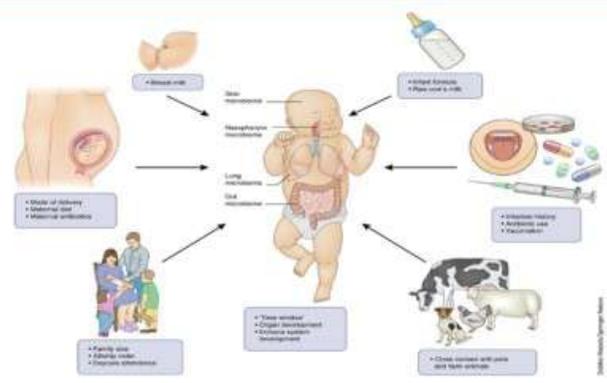


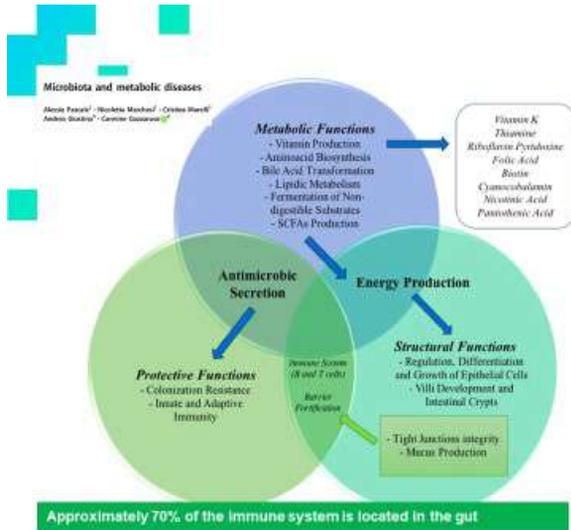
Life 2022, 12, 424. <https://doi.org/10.3390/life12050424>



MICROBIOTA HARDWARE and FIRST 1000 days

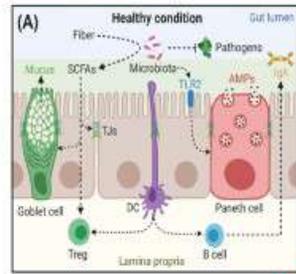
2023 L. De Seta





Short Chain Fatty Acids (SCFA)

1. Butyrate
2. Propionate
3. Acetate



2) MICROGENDEROME or MICROSEXOME 2022 | De Seta

Science. 2013 March 1; 339(6123): 1044–1045. doi:10.1126/science.1236226.

Welcome to the Microgenderome

Magdalena B. Flak, Joana F. Neves, and Richard S. Blumberg

MICROBIOME + GENDER = Female Microgenderome or Estrobolome or Microsexome

The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility

- The gastrointestinal tract (GIT) is a site of intense immune homeostasis in which the microbiota plays a pivotal role.
- GIT microbiota differs in males and females
- Sex differences in the microbiota composition drive sex differences in both innate and adaptive immunity

Sex: Male, Female

Healthy Microbiota: Gut homeostasis, Immune regulation
 Dysbiotic Immune Activation & Inflammation

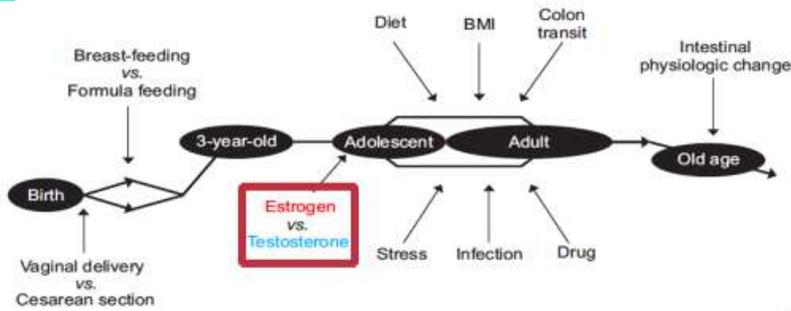
Immune System: Innate, Adaptive

Sex: Male, Female

Source: *Sex Immunopathol.* 2019 March; 41(2): 265–275.

Sex Differences in Gut Microbiota

Yong Sung Kim^{1,2}, Tatsuya Unno^{3,4}, Byung-Yong Kim⁵, Mi-Sung Park⁶



World J Mens Health Published online Mar 25, 2019

F. Valeri, K. Endres, How biological sex of the host shapes the gut microbiota, *Frontiers in Neuroendocrinology* (2021).

2021 | Sex-Sex

Age	Male	Female	Order / Genus / Species
1-5 years	↑		Actinobacterium
1.5-2.25 years	↑		Dialister
	↑		Ruminococcaceae
	↑		Rikenellaceae
	↑		Proteobacterium
2 years	ns	↑	Rikenellaceae
7-12 years	ns	ns	Actinobacterium
		↑	

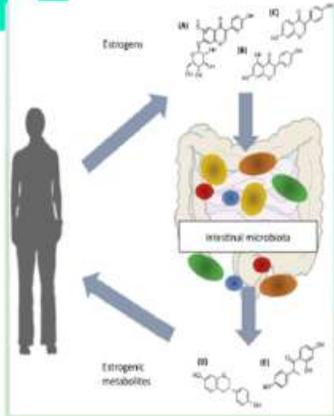
- Differences in gut microbiota in teenager (13–17 years) twin pairs with opposite sex
- Mutual influence of sex hormones and microbial sex-typical commensals

Age	Male	Female	Order / Genus / Species
1-12 years	↑		Clostridia
	↑		Actinobacteria
	↑		Ruminococcaceae
13-17 years	↑		Proteobacteria
18-49 years	↑	↑	Ruminococcaceae
	↑		Actinobacteria
	↑		Acetivibrio
	↑		Moryella
	↑		Moryella
	↑		Actinobacteria
	↑		Actinobacteria
	↑		Dialister
	↑		Actinobacteria
50 years	↑		Actinobacteria
100 years	ns	ns	

- Age increased stability of the gut microbiome (adaptation to stress, infection, diet, antibiotic exposition)
- Women enter in the adult age with a more diverse gut microbiota as compared to men.
- “Estrobolome” define the enteric bacterial genes whose products are capable of metabolizing estrogens
- This difference flattens out over time, disappearing with the menopause.

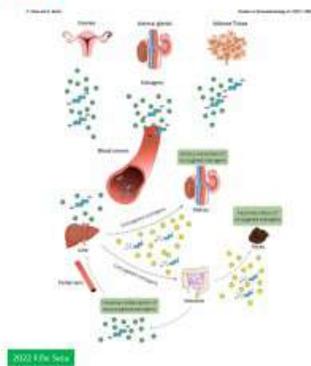
F. Valeri, *Frontiers in Neuroendocrinology* (2021).

MICROGENDEROME and GUT ESTROBOLOME

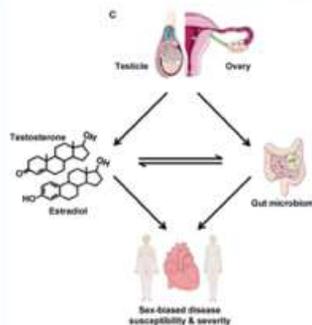


1. More than 50 bacteria colonizing GIT encode β -glucuronidases (Bacteroides, Bifidob, Clostridium, Escherichia)
2. Conjugated estrogen are deconjugated by the gut microbiome through β -glucuronidase.
3. Metabolized estrogen is then transported to distal mucosal through the circulatory system (estrogen receptor)
4. A reduction in gut microbiota diversity decreases the estrogen metabolism and reduces short chain fatty acids
5. Dysbiosis in the gut microbiome and disruption of estrogen metabolism

3) MICROSEXOME DYSFUNCTION



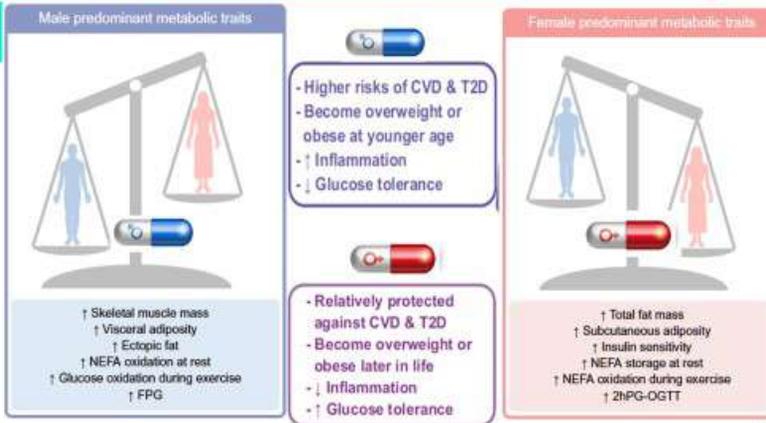
- Gonadal sex impacts the gut microbiome
- In turn, there is a close, bi-directional interaction between sex hormones and gut microbiota
- This may explain the observed sex-dependent microbiota differences in adults may be fat distribution and obesity in men and women.
- Sex-biased disease susceptibility and severity leading sex differences in cardiovascular disease.



LI S and Karagas G (2022) Front. Cardiovasc. Med.

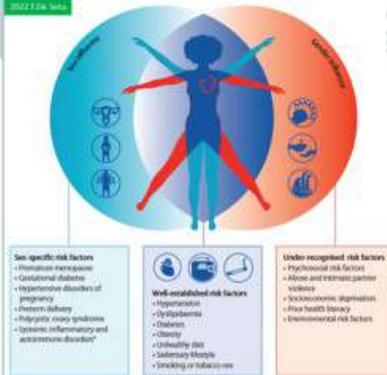


4) GENDER AND METABOLIC RISK



18

2022 1 De-Seta



www.thelancet.com Vol 397 June 25, 2021

The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030

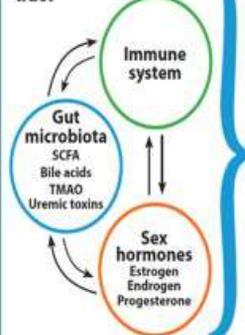
Copyright © 2021 Lancet Publishing Group. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Sex-specific risk factors

- Premature menopause
- Gestational diabetes
- Hypertensive disorders of pregnancy
- Preterm delivery
- Polycystic ovary syndrome
- Systemic inflammatory and autoimmune disorders*

19

Gastrointestinal tract



Sex-specific risk factors

- Premature menopause
- Gestational diabetes
- Hypertensive disorders of pregnancy
- Preterm delivery
- Polycystic ovary syndrome
- Systemic inflammatory and autoimmune disorders*

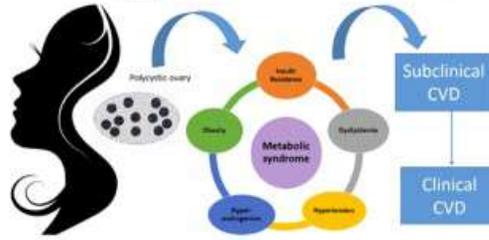
2022 1 De-Seta

CVD

20

Polycystic Ovary Syndrome PCOS

PCOS characteristics	Hyperandrogenism	Ovulatory dysfunction	Polycystic ovarian morphology
Phenotype A	+	+	+
Phenotype B	+	-	+
Phenotype C	+	+	-
Phenotype D	-	+	+



© Wang, Li, Qian and Li | *Diabetes Care* | Cardiovascular Medicine | 2021 | 26-36

Fig. 1. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome.

Microgenedrome and PCOS



- «Healthy» Butyrate producers decreased in a PCOS group
- Dysbiosis induce deglucuronidation of androgens

Journal of Diabetes & Metabolic Disorders (2021) 19:1827–1834

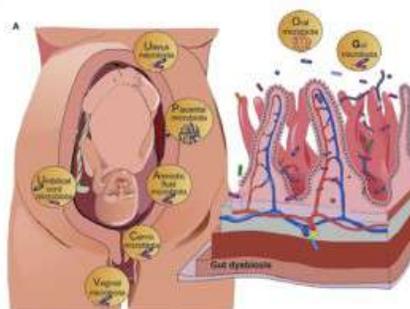
Hypertensive disorders of pregnancy



Systemic inflammatory and autoimmune disorders*



Pregnancy, gut microbiota and cardiometabolic outcomes



Preterm delivery



Gestational diabetes



Pharmacological Research 155 (2020) 104692

© 2021 Elsevier

AGING

Menopause: a cardiometabolic transition

Rezaei F, Naggi P, Peter Omboni, Inna Landmesser, Tommaso Simoncini

Adult life

- Functional hypothalamic amenorrhoea
- Polycystic ovary syndrome
- History of infertility, miscarriage, or stillbirth
- Other gynaecological conditions (eg, endometriosis, fibroids, heavy menstrual bleedings, or hysterectomy aged <50 years)

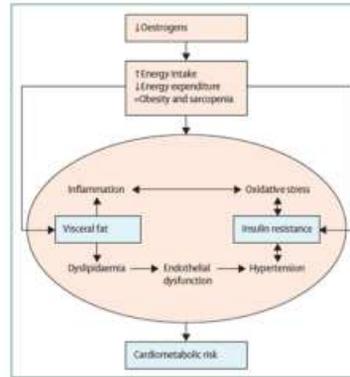
Pregnancy

- Hypertensive disorders of pregnancy (gestational hypertension or pre-eclampsia)
- Gestational diabetes

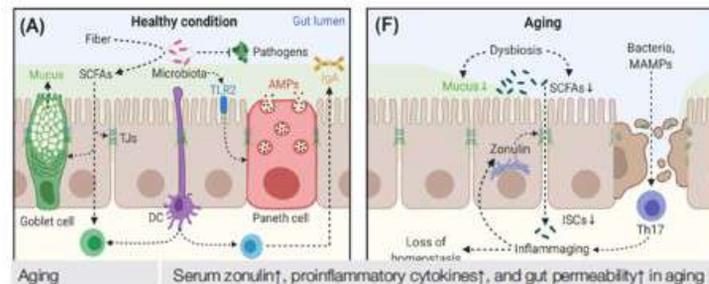
Midlife

- Early menopause (surgical or iatrogenic)
- Premature ovarian insufficiency

Lancet Diabetes Endocrinol 2022



Correlation Between Microbiota Imbalance (Dysbiosis) and Aging/Inflammation



Menopause

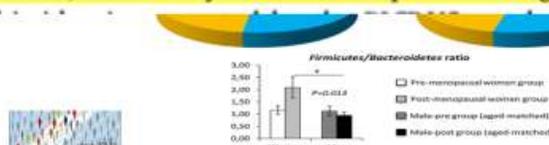
Trends in Endocrinology & Metabolism, Month 2022, 1

Microsexome and Menopause

Influence of gender and menopausal status on gut microbiota



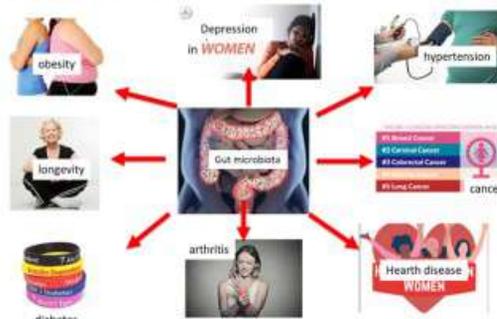
than in pre-menopausal women. Altogether, these observations might explain, at least partially, the dimorphism in the incidence of metabolic diseases such as T2DM (which is higher in men), while more women suffer from diabetes after menopause [2]. This may be due to a gut microbiota with a higher saccharolytic activity in pre-menopausal women, which may exert certain protection against metabolic diseases.



Metabolites 116 (2018) 43–53

Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease

2022 1 De Vera



JOURNAL OF FOOD AND DRUG ANALYSIS 27 (2019) 623-631

27

5) GUT-BRAIN AXIS

S. Casadeo et al.



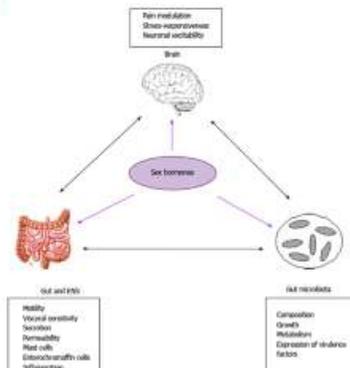
The bidirectional communication between the gut bacteria and the brain occurs through neural, immune, and endocrine pathways which may be modulated by sex hormones, in particular estrogens.



Frontiers in Neuroendocrinology 51 (2018) 80-101

28

HAMR A et al. Sex hormones in IBS



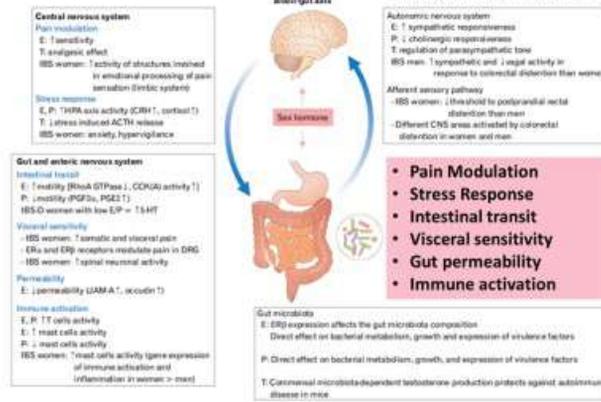
INTERACTIONS BETWEEN SEX HORMONES AND THE GUT MICROBIOTA

SEX HORMONE EFFECTS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

SEX HORMONE ACTIONS AT THE ENTERIC NERVOUS AND GUT IMMUNE SYSTEMS

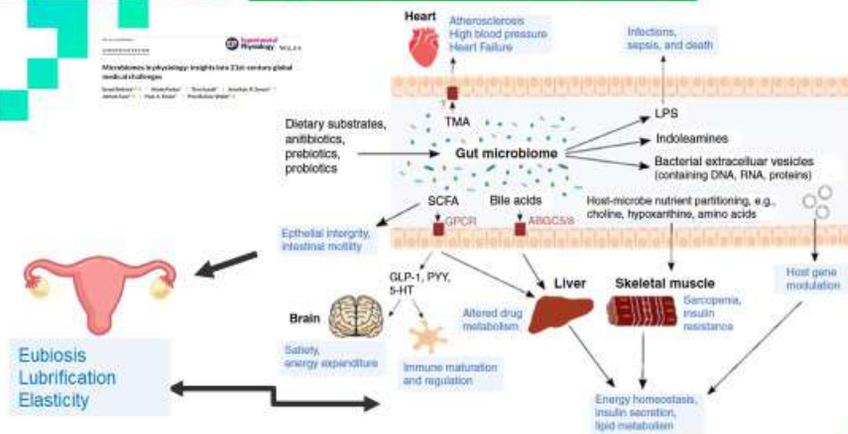
SEX HORMONE MODULATION OF THE BRAIN-GUT AXIS AT THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM LEVEL

29

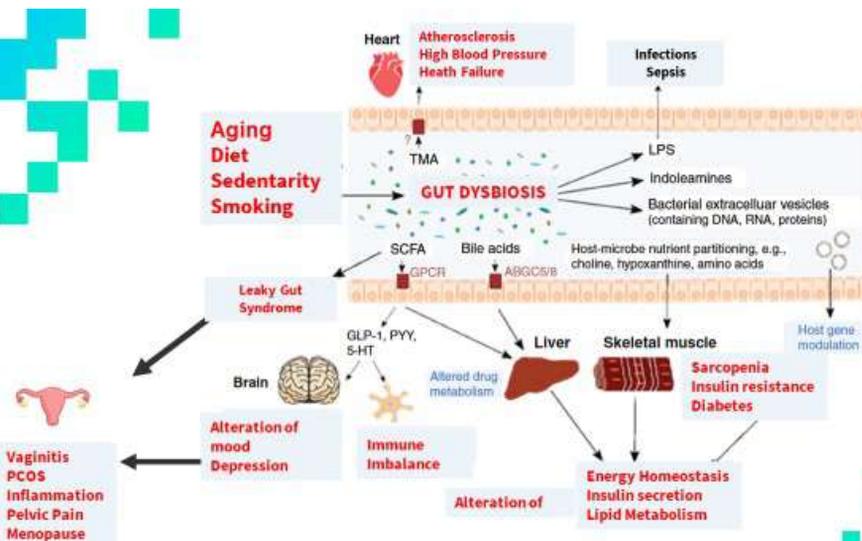


30

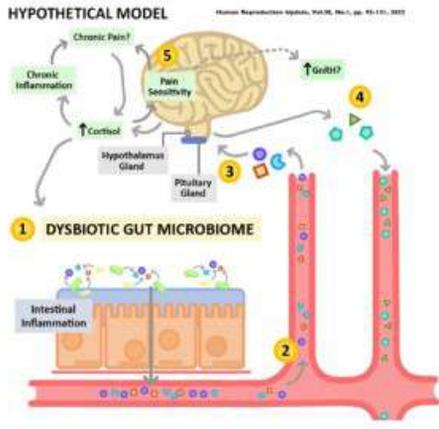
6) GUT-VAGINA AXIS



31



32

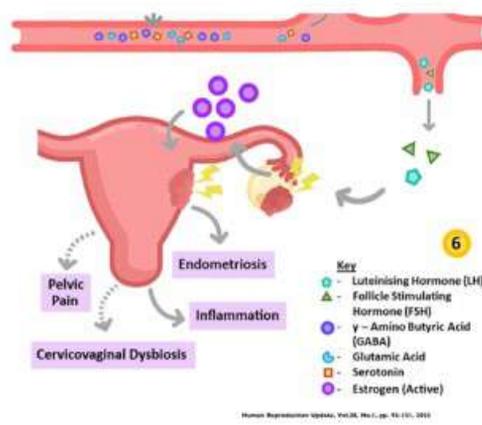


2022 F. De Seta

- Gut dysbiosis (shift from a diverse to less diverse microbiome) contributes to local and systemic inflammation by upregulation of proinflammatory cytokines, including TNF and recruitment of immune cells

FDS

3.3



2022 F. De Seta

Systemic inflammation characterized by increased immune cell trafficking and upregulation of proinflammatory cytokines (caused by gut dysbiosis), can **increase the inflammation at the cervicovaginal mucosa.**

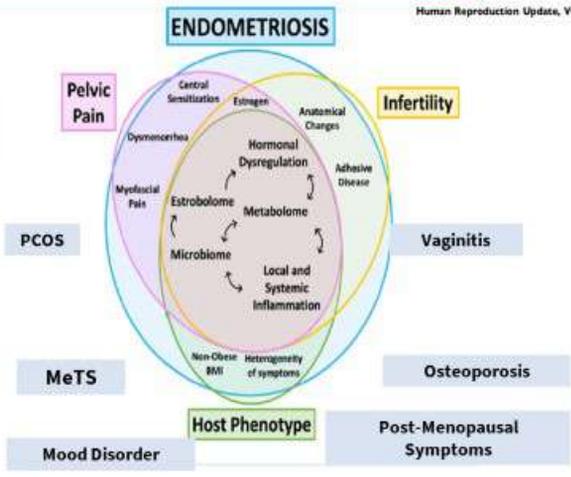
FDS

3.4

Gut @ genital microbiota: MICROSEXOME

2022 F. De Seta

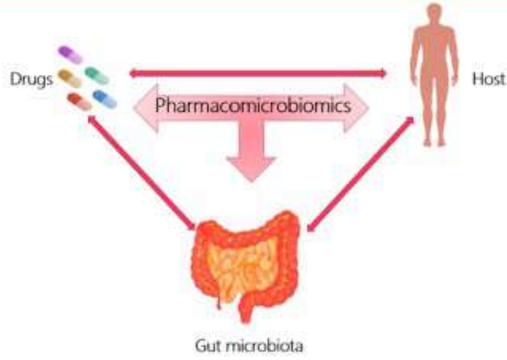
Human Reproduction Update, Vol.18, No.1, pp. 92-131, 2022



3.5

7) PHARMABIOMICS

2021 12th Sept



36

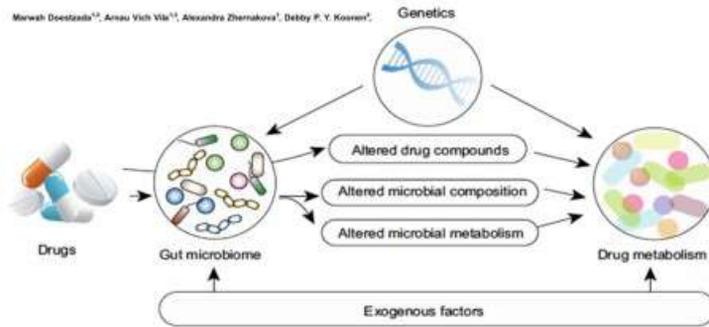
REVIEW

2021 12th Sept

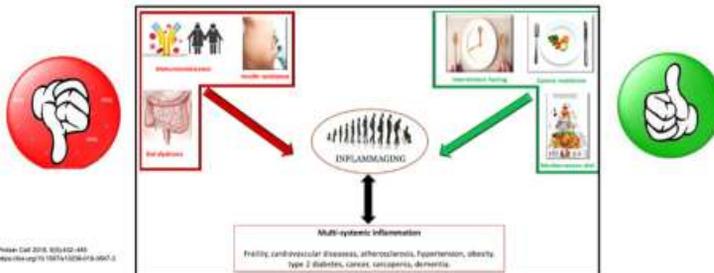
Pharmazie 2018; 63(4):448
Pharmazie.org/10.1007/s12264-018-0360-2

Pharmacobiomics: a novel route towards personalized medicine?

Mehwish Doodra^{1,2}, Annu Vishi^{1,2}, Alexandra Zhernakova³, Debby F. Y. Koeman⁴.



37



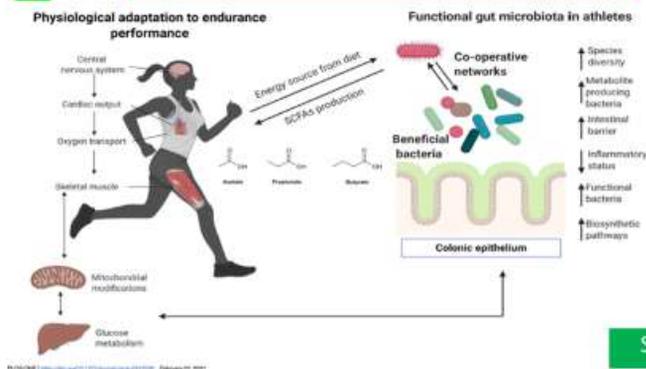
Pharmazie 2018; 63(4):448
Pharmazie.org/10.1007/s12264-018-0360-2

38



8) MICROBIO-SPORT and MICROSEXOME

2023 13th Sept



Nutrients 2020, 12, 2936

35

Nutrients 2020, 12, 2936

2023 13th Sept



40



9) MICROBIO-DIET

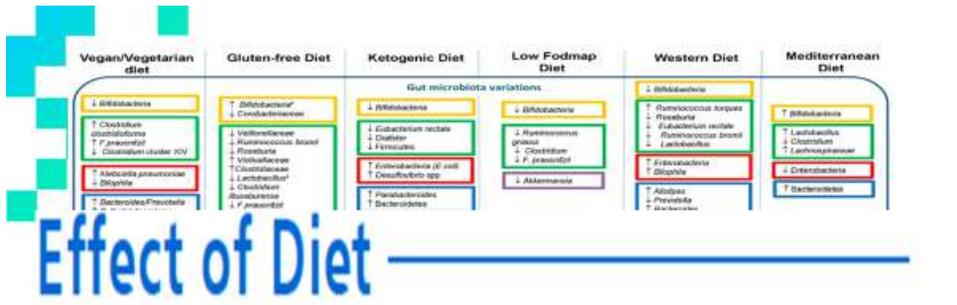
2023 13th Sept

NUTRITION affects up to 60% of the composition of our bacterial flora

- "The health effects of nutrients and nutriomes (nutrient combinations) depend on inherited genetic variants in a sort of biochemical reaction"
- "Nutrition may act directly the expression of genes"
- «Better health outcomes» can be achieved if nutritional requirements are customized for each individual taking into consideration both inherited and acquired genetic characteristics depending on life stage, dietary preferences, and health status."

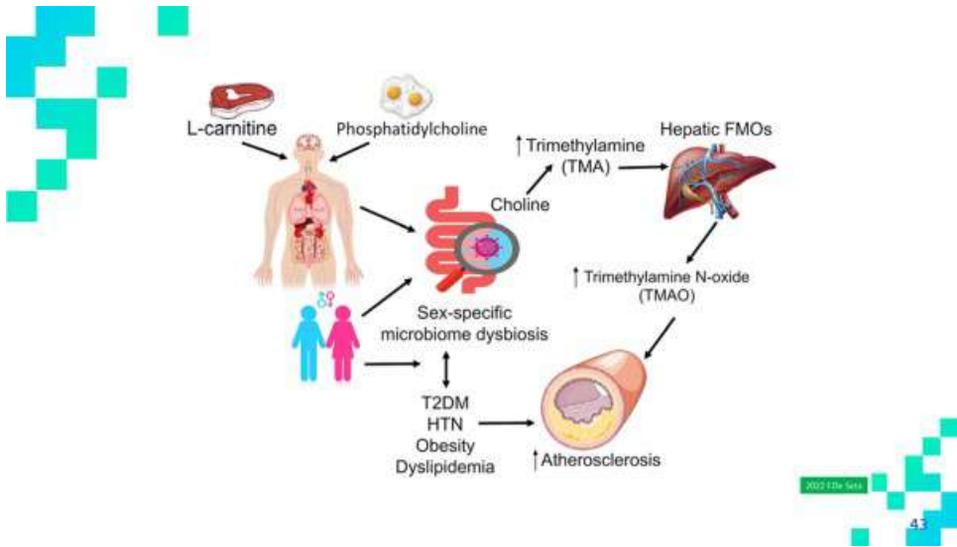
Biology 2020, 9, 415;

41



Diet has sex differential effects on gut microbiota

Nutrients 2019, 11, 230



nutrients

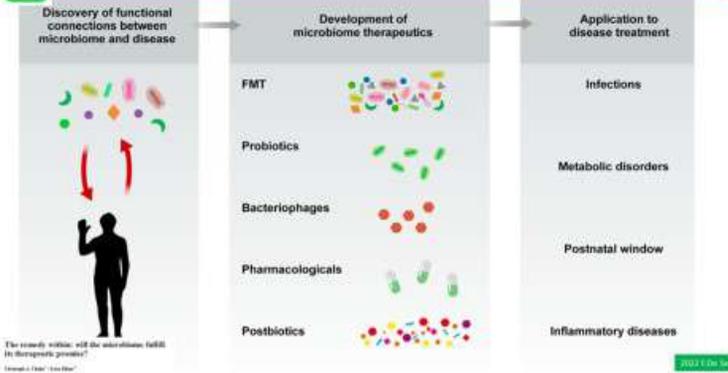
Article

Gut Microbiota Differences According to Ultra-Processed Food Consumption in a Spanish Population

Amanda Curran-Sinza ^{1,2,3}, Fermín I. Milagro ^{1,3,3,4,*}, Paula Aranas ^{3,5}, José Alfredo Martínez ^{1,3,4,6} and José L. Kieze-Brill ^{1,3,4}

Abstract: Ultra-processed foods (UPFs) consumption could affect gut microbiota diversity and profile. We aimed to evaluate the effects of UPFs on microbiota, considering the role of sex. The consumption with pizza and Actinobacteria with industrially processed dairy in women. Men who consumed more than five servings/day presented an increase of *Granulicatella*, *Blautia*, Carnobacteriaceae, Bacteroidaceae, Peptostreptococcaceae, Bacteroidia and Bacteroidetes and a decrease of *Anaerostipes* and Clostridiaceae. Bacteroidia and Bacteroidetes correlated positively with industrially processed meat. This study suggests that UPFs may affect microbiota composition differently in women and men.

10) MICROBIOTA MODULATION



45

The future

Current Diabetes Reports (2019) 19:51

Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes?



- ▲ Inflammation
- Glucose intolerance
- Gut microbiota prior FMT
- Gut microbiota post-FMT
- Oral capsulated FMT



Post-FMT



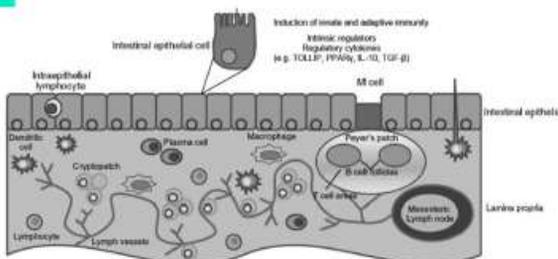
2022 (The Meta)

46

The present

Prebiotics and Gut

Interactions of prebiotics and immune system in the intestinal mucosa



Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health
 Editor Semih Ötley, 2014

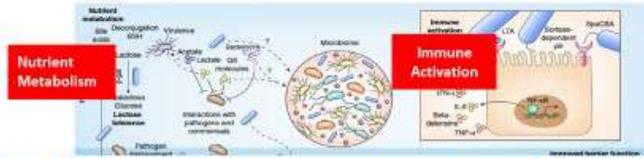
- Dietary fiber is considered as a key ingredient for improving human health and its health promoting properties.
- Transformation into short-chain fatty acids (like acetate, propionate, and butyrate)
- Reduced hepatic gluconeogenesis
- Reduction of triglyceridemia
- Bifidogenic effects

47

Probiotics and gut

NATURE MEDICINE

PERSPECTIVE



sex difference in probiotic administration.



How Probiotics Affects The Microbiota

What kind of... Probiotics ?



2017 Ede Seta

To prefer lactobacilli and Bifidobacterium or...

Nature of Nutrition & Metabolism

Systematic Review

doi:10.1038/nrn.2015.101

Review Article

Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials

Fan Cheng¹, Mengjie Xu², Leiming Chen³, Anur Bhattacharya⁴

Conclusions: Lactobacillus and Bifidobacterium could be used as interventions to improve specific anthropometric (Body Fat Percentage) and biochemical outcomes(LDL-C level) among individuals with MetS.

2017 Ede Seta

Symbiotics

Review

Int. J. Med. Sci. 2016, 17, 926

Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials

- In overweight and obese patients that received some **probiotics and synbiotics** there is a significant **reduction in the abdominal adiposity and BMI and an improvement in the metabolism of carbohydrates**
- **Improved serum lipid profile** was observed in patients with T2D only after the consumption of **synbiotics**.

51

Probiotics and sport

International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics

- Intense, prolonged exercise, especially in the heat, has been shown to increase gut permeability which potentially can result in systemic toxemia.
- Specific probiotic strains can **improve the integrity of the gut-barrier function in athletes**.
- Probiotic supplementation has been shown to promote a **healthy immune response**
- Specific probiotic strains can **reduce the number of episodes, severity and duration of upper respiratory tract infections**.
- In athletic populations, certain **probiotics** strains can **increase absorption of key nutrients such as amino acids from protein**

10919 • J. Appl. Sport Sci. 2019, 10(1), 1-10

2021 The Author

52

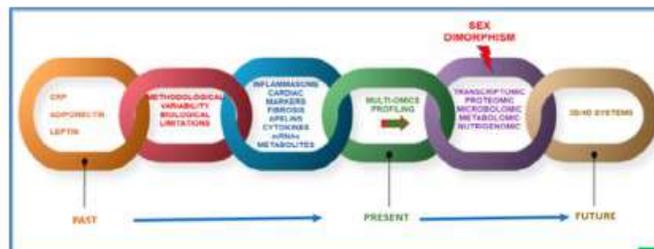
CONCLUSIONS : Precision and Gender Medicine Approach

Department of Endocrinology and Metabolism

2021 The Author

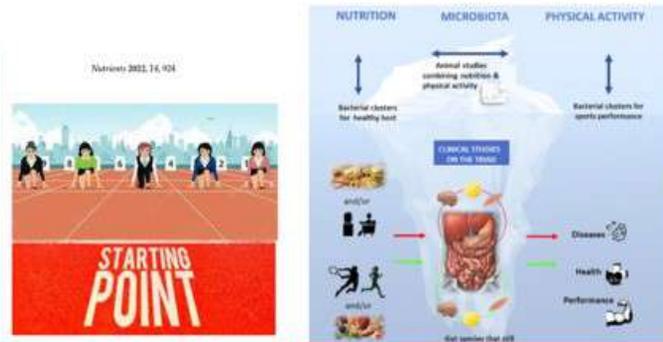
On the Road to Accurate Biomarkers for Cardiometabolic Diseases by Integrating Precision and Gender Medicine Approaches

Shihua Xue¹, Bao-Ming Guo^{1,2}, Jiahua Jiang¹, Yueshan Zhang¹, Shunhua Liu¹, and Yueshan Zhang^{1,2*}



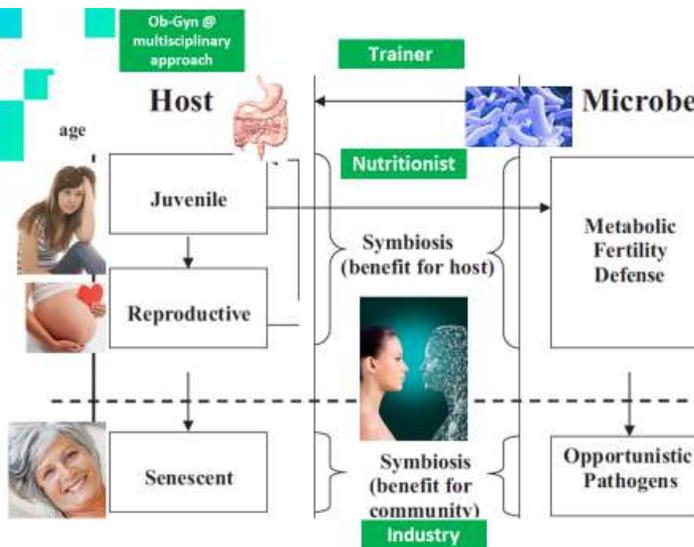
2021 The Author

53



Nutrition-Microbiota-Physical Activity Triad: an inspiring new concept for health

2023 12th Int'l



“Quelli che s’innamoran di pratica senza scienza son come ‘l nocchier ch’entra in navilio senza timone o bussola, che mai ha certezza dove si vada”

2023 12th Int'l

PAOLO BORZACCHIELLO

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM

18 Maggio 2022
#miwef2022



Asse Intestino – Cervello: 2 cervelli un corpo solo

Paolo Borzacchiello

Scrittore, divulgatore



Fra i massimi esperti di intelligenza linguistica applicata al business, da oltre quindici anni si occupa di studio e divulgazione di tutto ciò che riguarda le interazioni umane e in particolare modo il linguaggio. È tra i più quotati trainer e speaker nel mondo della comunicazione efficace e della vendita ed è il direttore di HCE University.

Ogni anno forma migliaia di persone in aula e segue aziende, imprenditori e manager in il mondo. Dopo studi, ricerche e approfondimenti, e oltre quindici anni di esperienza diretta sul campo, ha creato HCE, Human Connections Engineering, la disciplina che studia il modo in cui gli esseri umani comunicano, pensano e interagiscono, e ne decodifica gli schemi e i processi per poterli modificare o replicare.

*"Le parole che usi
dicono da dove vieni,
le parole che scegli
dicono dove vuoi andare."*

Paolo Borzacchiello



PREMESSA: ATTENZIONE A QUESTO SOLVENTE!



INDIZIO 1

Si tratta di un solvente che, nelle ultime settimane, è stato utilizzato anche durante la **guerra in Ucraina**, sia dai soldati Ucraini sia dai soldati Russi

INDIZIO 2

Impiegato in dosi anche minime
può **danneggiare in modo irreversibile**
anche i device tecnologici più avanzati
ed è **ustionante** ad alte temperature

INDIZIO 3

Viene utilizzato nelle più potenti
centrali nucleari e nelle industrie
che producono **armi chimiche e**
batterologiche

UN SOLVENTE MOLTO PERICOLOSO... COS'È?!





CHE COSA È SUCCESSO (DAVVERO)?



È SCIENZA.



PAROLE, ORMONI E REALTÀ

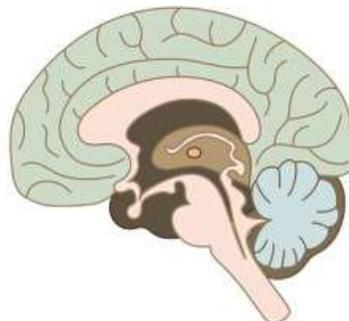


12

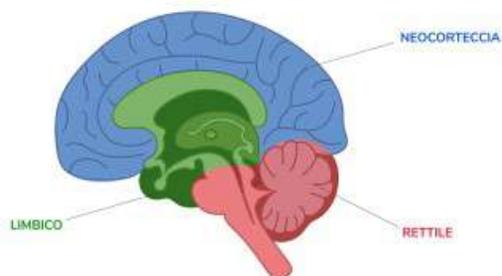
COSÌ COME DICI, STAI

LE PAROLE CHE USIAMO
INFLUENZANO IL NOSTRO CERVELLO
E DETERMINANO IL MODO IN CUI STIAMO
(e il modo in cui lavora l'intestino!)

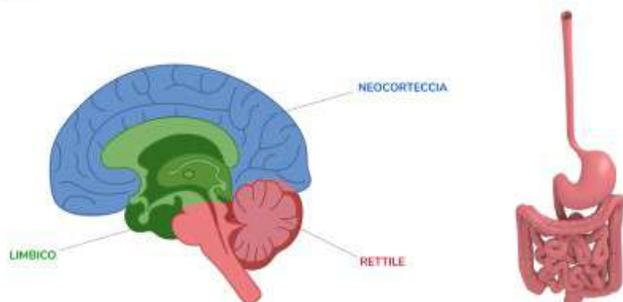
LE PAROLE INFLUENZANO... IL CERVELLO?



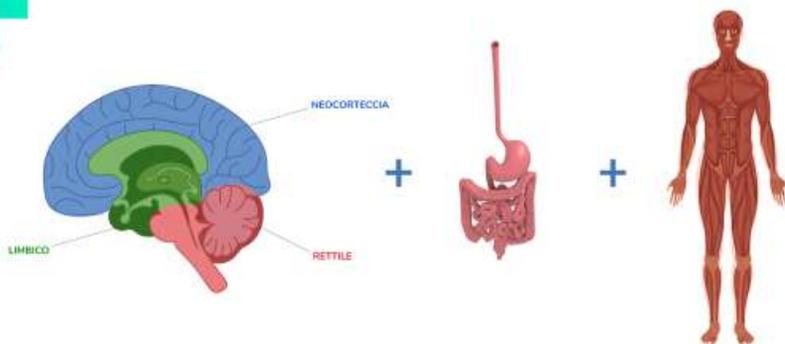
ANZI, TRE CERVELLI



ANZI, NO: FORSE SONO QUATTRO...



DAI, FACCIAMO CINQUE!





LE PAROLE GIUSTE PER I 5 CERVELLI

OGNI SINGOLA PAROLA
genera un preciso risultato
su tutti e 5 i cervelli.



SAI PARLARE A TUTTI I CERVELLI?

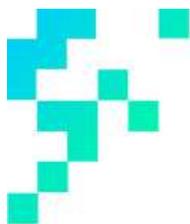
Esiste un vocabolario universale:
LE METAFORE INCARNATE



METAFORE INCARNATE

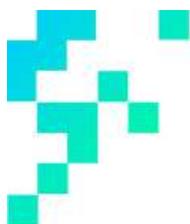
Il nostro linguaggio figurato connette
il nostro pensiero al nostro mondo sensoriale:
le metafore creano la nostra realtà.





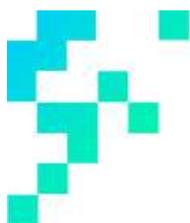
METAFORE INCARNATE

ALTO vs BASSO



METAFORE INCARNATE

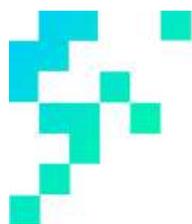
ALTO vs BASSO
CALDO vs FREDDO



METAFORE INCARNATE

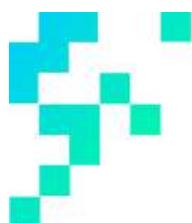
ALTO vs BASSO
CALDO vs FREDDO
LUMINOSO vs BUIO





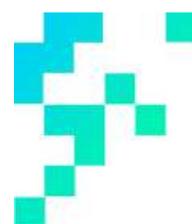
METAFORE INCARNATE

ALTO vs BASSO
CALDO vs FREDDO
LUMINOSO vs BUIO
MORBIDO vs DURO



METAFORE INCARNATE

ALTO vs BASSO
CALDO vs FREDDO
LUMINOSO vs BUIO
MORBIDO vs DURO
FLUIDO vs FERMO

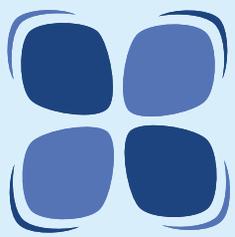


...E PER L'INTESTINO?

NESSUN «BLOCCO»,
TUTTO «SCORRE»
MA... OVVIAMENTE...
NON TROPPO «FLUIDO»!



BIOREP



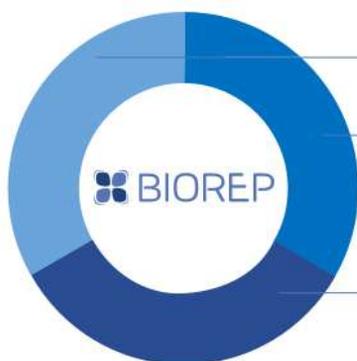
BIOREP



Società del Gruppo Sapio nata a Milano nel 2003, BioRep è il primo Centro di Risorse Biologiche in grado di fornire a istituti di ricerca pubblici e privati, aziende biotech e farmaceutiche servizi conto terzi per la conservazione di materiale biologico, garantendo i più elevati livelli di qualità e sicurezza.

Nel suo decimo anno di vita BioRep, per aumentare le proprie potenzialità di stoccaggio, ha ampliato la sua struttura trasferendosi nel Dipartimento di BioTecnologie (DIBIT2) dell'Ospedale San Raffaele di Milano, uno dei più grandi Parchi Scientifici d'Europa. La nuova struttura dispone, oltre all'headquarter, di sedi di back-up per poter gestire le richieste dei clienti anche in situazioni di emergenza. BioRep è stata infatti la prima struttura autorizzata in Italia dal Ministero della Salute a svolgere attività di Disaster Recovery Plan (Gestione Piani di Emergenza).

3 Business Lines



*CRYOPRESERVATION
& Lab Services*

«Turn key» BioBanks

Genetic Tests

BioRep ha così rafforzato il suo ruolo di riferimento per i centri di ricerca pubblici e privati, nazionali e internazionali.

BioRep è il partner ideale per lo sviluppo di veri e propri network di ricerca, in grado di offrire alla comunità scientifica l'accesso al materiale biologico a mezzo di un catalogo dedicato che garantisce sicurezza e anonimizzazione dei dati clinici.

BioRep si è specializzata nella raccolta, nel trasporto, nel processamento, nella crioconservazione e nella distribuzione di materiale biologico di alta qualità. Questi servizi forniscono un fondamentale supporto a ricerche per lo studio di malattie genetiche, neurodegenerative, tumorali e rare.

360° Sample Management



- CRYOPRESERVATION
- LOGISTICS
- DISASTER RECOVERY PLAN
- CELL BIOLOGY
- MOLECULAR BIOLOGY
- TISSUE BANK
- «TURN KEY» BIOREPOSITORIES
- GENETICS
- PHARMACEUTICAL WAREHOUSE

BIOREP / **ESAPID**
Especialized in Life Sciences



Certificata UNI EN ISO 9001:2015 e Autorizzata AIFA, BioRep è stata realizzata grazie a tecnologie all'avanguardia che garantiscono la massima sicurezza del materiale biologico processato e crioconservato. Tali risultati sono ottenuti grazie all'utilizzo di procedure operative standard (SOPs), a personale altamente qualificato, a un sistema di monitoraggio e controllo operativo H24 e sistemi di back-up, anche remoto, per tutte le apparecchiature critiche.

BioRep è inoltre dotata di un sistema informatico che, in ottemperanza alle leggi vigenti in materia di privacy e sicurezza, è in grado di garantire la massima riservatezza dei dati associati al materiale biologico custodito.

Le condizioni di utilizzo del materiale biologico, le modalità di trasferimento e gli accordi di riservatezza sono definiti in un Quality & Technical Agreement che prevede l'utilizzo della rete BioRep da parte dei centri collegati.

IL GRUPPO SAPIO



Breathing the future



Breathing the future



OUR MILESTONE

The Sapio Group since 1922

Il Gruppo Sapio, opera nel settore dei gas industriali e medicinali su tutto il territorio nazionale e all'estero in Francia, Germania, Slovenia e Turchia. Con un fatturato di oltre 500 milioni di Euro e 1.800 dipendenti, produce, sviluppa e commercializza gas, tecnologie innovative e servizi integrati per il settore industriale. Nell'ambito della sanità, alla produzione e fornitura di gas medicinali, impianti e camere iperbariche per le strutture ospedaliere e socio-sanitarie affianca l'offerta di dispositivi medici, l'assistenza domiciliare integrata e le cure palliative. Attraverso il portale di informazione sulla salute, è in grado inoltre di mettere in contatto diretto il cittadino con lo specialista in modo rapido e sicuro. È presente nel settore delle biotecnologie con un centro di risorse biologiche in grado di fornire soluzioni complete per la conservazione del materiale biologico, servizi di laboratorio e di sequenziamento del DNA a istituti di ricerca pubblici e privati (ospedali, università, cliniche), aziende biotech e farmaceutiche.

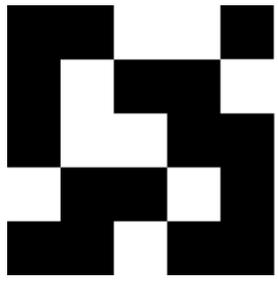
I PARTNER E GLI SPONSOR

Vogliamo ringraziare tutti gli Sponsor ed i Partner che hanno sposato il progetto ed hanno reso possibile il #MiWeF – Microbiome for Wellbeing Forum

Il forum ha preso vita grazie alla sinergia organizzativa, ai finanziamenti profusi, alla comunicazione effettuata negli ultimi i mesi attraverso i canali istituzionali e social.

Tutte le aziende partecipanti si impongono come mission quella di garantire il miglior benessere della persona, mettendo in atto azioni e creando prodotti pensati su misura per le persone.

Di seguito troverai una breve presentazione di tutte queste realtà coi relativi contatti per non perdere la possibilità di rimanere aggiornato su iniziative ed attività promosse.



atlas



Atlas Biomed è di tecnologia della salute personalizzata, un'azienda che applica le più recenti tecnologie genetiche per aiutarti a orientarti verso il tuo potenziale. Per raggiungere questo obiettivo, Atlas dispone di due test disponibili nel Regno Unito: il test del DNA (Atlas DNA Test) e il test del Microbioma Atlas (Atlas Microbiome Test). Entrambi i test confluiscono nella piattaforma Atlas, che ti consente di prendere il controllo della tua salute attraverso raccomandazioni pratiche e personalizzate.



www.avdreform.it

AVD Reform nasce nel 1978 dall'intuizione del Presidente Olivio Ravasini, con l'idea di sviluppare prodotti naturali per preservare il benessere psicofisico dell'individuo, nella sua accezione più completa, che va oltre l'assenza di patologia. Da sempre, al centro dell'azienda ci sono l'individuo e il suo benessere: consideriamo la salute come l'insieme dei fattori che influiscono sulla qualità della vita di ogni essere umano e con questa idea produciamo integratori sicuri e con principi attivi efficaci. Ogni giorno ci impegniamo in ricerca, selezione delle materie prime e sviluppo dei nostri nutraceutici che permettano di ritrovare armonia e benessere a 360 gradi. Nel 2008, il figlio del Presidente Olivio Ravasini ha fatto il suo ingresso in azienda, continuando la tradizione aziendale familiare. Francesco Ravasini ricopre oggi il ruolo di Amministratore delegato di AVD Reform

Copan

innovating together



Copan si dedica allo sviluppo e alla fornitura di prodotti di alta qualità e all'avanguardia per la raccolta di campioni biologici per le malattie infettive, la genomica umana, le applicazioni ambientali e forensi, insieme a soluzioni di flusso di lavoro automatizzate.

Decenni di esperienza e leadership nel campo della preanalitica hanno portato allo sviluppo di numerose soluzioni adatte a qualsiasi esigenza: i nostri prodotti brevettati FLOQSwabs®, eSwab® e LBM® hanno già rivoluzionato i processi di raccolta e trasporto e i nostri sistemi modulari di automazione del laboratorio, WASP® e WASPLab®, hanno facilitato il flusso di lavoro degli operatori sanitari.

Oggi Copan è ancora desiderosa di continuare questa innovazione, fornendo prodotti di qualità, servizi personalizzati e soluzioni di prima scelta per migliorare la salute e il benessere dei pazienti.



Metagenics™



Metagenics, produttore e distributore leader di micronutrizione di livello scientifico, è un gruppo attivo a livello globale, con sedi negli Stati Uniti, Australia, Nuova Zelanda, Belgio, Paesi Bassi, Lussemburgo, Italia, Francia e Canada e con distributori in decine di paesi.

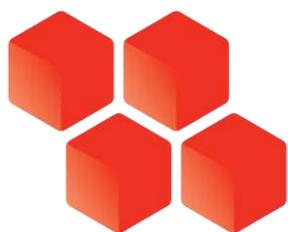
Come gruppo internazionale, in Metagenics ci rafforziamo a vicenda fondendo insieme le nostre conoscenze, informazioni scientifiche ed esperienze in vari mercati.

Questo scambio globale assicura a Metagenics un ruolo di leader nel settore della micronutrizione di livello scientifico.



Diagnostica Spire fornisce la risposta alla principale esigenza nel settore della diagnostica di laboratorio: coniugare facilità di impiego con funzionalità, qualità e ripetibilità dei test effettuati, oltre che competitività dei prezzi per i diversi segmenti del mercato. Forti dei risultati pervenuti negli anni, i migliori interlocutori ci riconoscono come partner: questo ci permette di continuare ad investire le risorse più importanti in ricerca e sviluppo, con forte inclinazione alla personalizzazione.

Nata come azienda produttrice di Kit diagnostici per la rilevazione delle Intolleranze alimentari conto terzi, successivamente abbiamo diversificato la produzione creando test dedicati ad analizzare le intolleranze verso Microorganismi (funghi, muffe e lieviti).



AdvicePharma
Innovation in CRO services and technologies



AdvicePharma è una società italiana che sviluppa soluzioni di ingegneria informatica e fornisce servizi in ambito medico-scientifico. L'azienda ha maturato un'esperienza pluriennale nelle seguenti aree di competenza:

- Ricerca clinica in ambito farmaceutico e biomedicale
- Sviluppo eCRF/EDC, database clinici e gestione dei dati
- Creazione di piattaforme di servizi per le aziende pubbliche e private
- Progettazione di soluzioni IT per la telemedicina
- Sviluppo di applicazioni informatiche per l'ambito biomedicale
- Consulenza IT, mHealth/eHealth engineering, e sicurezza informatica.

Nata dalla collaborazione tra un gruppo di ingegneri del Politecnico di Milano e manager con decennale esperienza in multinazionali farmaceutiche e biomedicali, AdvicePharma ha come obiettivo la creazione di piattaforme tecnologiche per la gestione dei servizi in uno dei settori della ricerca più sfidanti: quella medico-scientifica.



Fondata nel 2010, Pazienti.it è una piattaforma italiana che si colloca nel panorama innovativo della sanità digitale, con l'obiettivo di promuovere la divulgazione d'informazioni medico-scientifiche autorevoli e proporre servizi innovativi, pensati su misura dei pazienti e degli specialisti.

Entrato a far parte del Gruppo Sapio (2015), società italiana leader nel settore dei gas tecnici e medicali, Pazienti.it, anno dopo anno ha affermato la propria posizione, divenendo un importante riferimento per la salute digitale del nostro Paese.

Punto di forza di Pazienti.it è la massima attenzione alla qualità dei contenuti e dei servizi proposti, garantita dal Comitato Scientifico del portale e dagli oltre ottomila medici specialisti iscritti.



Cer Medical è leader in Emilia-Romagna nella fornitura di gas medicinali per il settore ospedaliero e nella progettazione, realizzazione e manutenzione degli impianti adibiti alla loro distribuzione all'interno delle strutture sanitarie, sia pubbliche che private.

La divisione Home Care risponde alle specifiche esigenze di terapia e assistenza domiciliare. La comprensione delle problematiche e delle reali necessità del settore ci permette di garantire un servizio domiciliare completo, mirato al supporto terapeutico e riabilitativo dei pazienti in ogni suo aspetto. Grazie alla professionalità, la formazione costante del personale e l'attenzione alle concrete necessità dei pazienti, abbiamo guadagnato la fiducia e la stima dei nostri clienti e dei medici curanti.



CIBOCI

Nutriti di vita



Questo progetto apparentemente utopistico, controcorrente, che pare eludere le tradizionali regole del business, ha come obiettivo il benessere globale della persona attraverso la realizzazione di un alimento nutriente e scientificamente avanzato, a basso impatto ambientale.

CiboCi è un alimento vitale di nuova generazione, classificabile, nell'ambito scientifico - nutraceutico, come "functional food" con notevole capacità antiaging grazie alla azione antiossidante e detossificante dei fenoli e del sulforafano di vitamine, sali minerali e fibre di cui è particolarmente ricco.

Nella fase di accrescimento di CiboCi, si genera un processo biochimico di interscambio tra la parte vegetante e la matrice che attiva un potenziamento dei composti bioattivi, mai rilevato in precedenza.

La ricerca scientifica riconosce che CIBOCI è un alimento ad alto indice di sazietà FF (Fulness Factor Index) avendo una bassa densità energetica. Il notevole contenuto di acqua e fibre ne fanno un eccezionale coadiuvante nelle diete ipocaloriche e equilibrante del microbiota.

The logo for Ega Scotoni features the word "ega" in a large, elegant, cursive script. Below it, the word "SCOTONI" is written in a smaller, clean, uppercase sans-serif font. The entire logo is centered within a light gray rectangular background.

ega
SCOTONI



«Un sorso di benessere».

Acqua Ega è imbottigliata direttamente alla sorgente delle Domiti, la più alta d'Europa.

Questo garantisce l'assoluta purezza e freschezza dell'acqua, nonché il mantenimento del suo pH alcalino e di tutte le sue proprietà minerali.

Numerosi benefici per l'organismo, tra cui:

Regolare la temperatura corporea; purificare il sangue, le membrane, l'intestino; facilitare i processi digestivi e l'assimilazione di importanti sostanze nutritive; lubrificare i tessuti; dissetare e fa respirare le cellule; favorisce la diuresi attraverso cui si eliminano le tossine.

Acqua Ega, in qualità di acqua alcalina viva, è inoltre in grado di alcalinizzare il sistema, ripulire dalle incrostazioni, eliminare sostanze chimiche indesiderate e minerali organici.



Il metodo produttivo del «grana» si tramanda nei secoli, fedele ad un processo che non muta nel tempo e che, ancora oggi, assicura a questo formaggio unico quelle caratteristiche organolettiche e quell'aspetto che lo hanno reso celebre in tutto il mondo.

Grana Padano DOP è il formaggio più consumato al mondo.

La cultura del benessere appartiene profondamente alla filiera produttiva di questo formaggio unico ed inimitabile.



TEST ATLAS by BIOREP

Prenditi cura del futuro oggi: Scienza all'avanguardia per tutti

Testiamo il tuo DNA e Microbioma utilizzando la più recente tecnologia di Illumina, leader mondiale nel campo dell'analisi molecolare. I tuoi dati genetici sono analizzati in un laboratorio UE certificato nei Paesi Bassi, accreditato ISO 13485:2016.

Dall'ordinazione del kit alla ricezione dei risultati online, i tuoi dati personali sono protetti durante ogni fase. Leggi la nostra Politica di governance delle informazioni per saperne di più su come tuteliamo la tua privacy: i dati degli utenti sono archiviati in modo sicuro su server certificati situati all'interno dell'Unione Europea.

La combinazione dei test del DNA e del microbioma fornisce informazioni uniche, non disponibili altrove. Riceverai un profilo dettagliato e consigli pratici sulla tua nutrizione e l'attività fisica.

Visita il nostro e-commerce **per scoprire di più** e se vuoi provare la validità dei nostri test **utilizza il codice:**

MIWEF22



Test del DNA

- Sintesi del Report
- Reazioni ai Farmaci
- Malattie ereditarie
- Dermatologia e Cosmetologia
- Salute delle Donne
- Nutrizione
- Sport
- Ascendenza
- Tratti personali unici:
 - Capelli Grigi
 - Fotosensibilità
 - Gusto (amaro)



Test del microbioma

- Varietà del Microbioma
- Nazionalità del Microbiota
- Protezione dall'infiammazione
- Presenza di probiotici e batteri benefici
- Presenza di Batteri Patogeni e patogeni opportunisti
- Sintesi Fibre alimentari
- Produzione di butirrato
- Sintesi Vitamine del gruppo B e vitamina K
- Intolleranza al lattosio
- Intolleranza al glutine
- Alimenti consigliati (non si tratta di una dieta)
- Elenco e percentuali di tutte le famiglie batteriche



F.A.Q.

Atlas Microbiome

1. Cos'è il test Atlas Microbiome?
2. Atlas Microbiome è un test sicuro? Comporta dei rischi?
3. Cosa analizza il test Atlas Microbiome?
4. Cosa devo o non devo fare prima del test Atlas Microbiome?
5. Perché scegliere il test Atlas Microbiome?
6. Dove viene analizzato il test Atlas Microbiome?
7. Il test Atlas Microbiome è un test preciso?
8. Dove posso effettuare il test Atlas Microbiome?
9. Come devo richiedere il test Atlas Microbiome?
10. Quanto costa il test Atlas Microbiome?
11. Quanti giorni impiega il test Atlas Microbiome ad arrivare a casa mia?
12. Cosa devo fare quando ricevo il kit?
13. Quanto tempo occorre per ricevere i risultati?
14. Come effettuo il pagamento?
15. Ho effettuato il test Atlas Microbiome ma non ho ancora ricevuto i risultati, cosa faccio?

F.A.Q.

Atlas Microbiome

1. Cos'è il test Atlas Microbiome?

Il test Atlas Microbiome è un test genetico che analizza le caratteristiche uniche del nostro microbiota intestinale per fornirci informazioni su:

- ***Enterotipo***: Numero e composizione di microorganismi che popolano l'intestino;
- **Quantità di probiotici e organismi benefici**; Stato di salute del Microbiota.
- ***Alimentazione***: Sintesi di vitamine e micronutrienti;
- **Metabolismo delle fibre alimentari**; Produzione di butirrato, acido grasso essenziale per il metabolismo della mucosa intestinale e la prevenzione alle infiammazioni;

2. Atlas Microbiome è un test sicuro? Comporta dei rischi?

Il test Atlas Microbiome, analizzando materiale genetico batterico estratto da un campione di feci, è completamente non invasivo, indolore, rapido e sicuro.

3. Cosa analizza il test Atlas Microbiome?

Il test Atlas Microbiome è un test genetico che sequenzia ed analizza in modo qualitativo e quantitativo l'RNA 16s estratto dai batteri presenti nel microbiota intestinale. Grazie a questo metodo di analisi è possibile non solo identificare la tipologia di batteri presenti nel nostro intestino, anche quelli difficili da coltivare in laboratorio con tecniche più classiche di microbiologia, ma fornisce informazioni anche sull'abbondanza relativa. Il test Atlas Microbiome non analizza la presenza di funghi, protozoi, virus e parassiti intestinali.

4. Cosa devo o non devo fare prima del test Atlas Microbiome?

Per sottoporsi al test Atlas Microbiome non occorre modificare la propria dieta o cambiare le proprie abitudini. Ciò permetterà di avere un quadro accurato del proprio microbiota «standard» e di ottenere le raccomandazioni per migliorarlo o mantenerlo in perfetta salute.

È opportuno raccogliere il campione di feci in assenza di sintomi gastrointestinali. Se si sono assunti antibiotici, FANS (Farmaci Antiinfiammatori Non-Steroidei) o in caso di intervento chirurgico occorre attendere almeno tre mesi prima eseguire il test.

Il test Atlas Microbiome è riservato ai maggiori di 18 anni.

5. Perché scegliere il test Atlas Microbiome?

Il test Atlas Microbiome è un test genetico che si basa sul sequenziamento dell'RNA 16s, una tecnologia considerata di riferimento nell'analisi della composizione batterica.

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati oltre 20.000 articoli scientifici sul microbioma intestinale e sul suo rapporto con la salute e il benessere fisico. Basandosi su queste informazioni, nel proprio profilo personale sul portale online vengono forniti consigli alimentari dettagliati, aggiornati e personalizzati per migliorare o mantenere al meglio la salute del tuo microbiota intestinale.

Il test Atlas Microbiome può essere ripetuto a scadenza trimestrale per rimanere aggiornati sui progressi raggiunti.

6. Dove viene analizzato il test Atlas Microbiome?

Il test Atlas Microbiome viene analizzato, in collaborazione con BioRep, nei laboratori Atlas in Olanda.

7. Il test Atlas Microbiome è un test preciso?

Atlas Biomed utilizza una tecnologia avanzata per analizzare il DNA dei batteri intestinali. A differenza delle analisi di laboratorio tradizionali, il test Atlas Microbiome non solo determina qualitativamente la composizione dei batteri, ma calcola anche la proporzione dei diversi tipi di batteri presenti nel microbioma. Il sequenziamento dell'rRNA 16s utilizzato per il test Atlas Microbiome è più sensibile: può rilevare batteri che non possono essere coltivati nelle piastre di Petri (il metodo utilizzato abitualmente dai laboratori per l'analisi delle feci).

8. Dove posso effettuare il test Atlas Microbiome?

Una volta ordinato, il Test Atlas Microbiome verrà recapitato all'indirizzo indicato al momento dell'ordine e potrà essere svolto comodamente a casa propria. BioRep si occuperà di organizzare il ritiro del campione.

9. Come devo richiedere il test Atlas Microbiome?

I test Atlas possono essere ordinati inviando una mail a genetica@biorep.it, indicando le seguenti informazioni:

- Tipologia di test richiesto (DNA – Microbiome);
- Nome e Cognome;
- Codice fiscale;
- Numero di telefono / indirizzo mail;
- Indirizzo di residenza;
- Indirizzo di spedizione (se diverso dall'indirizzo di residenza).

BioRep provvederà a:

- Inviare la fattura via mail con le relative modalità di pagamento;
- Dopo il pagamento, spedire il kit all'indirizzo richiesto;
- Ritirare il campione biologico.

10. Quanto costa il test Atlas Microbiome?

Il test Atlas Microbiome costa € 239,00/Cad. + € 10,00 per la spedizione.

11. Quanti giorni impiega il test Atlas Microbiome ad arrivare a casa mia?

Il test Microbiome verrà inviato il giorno successivo a quello del pagamento ed arriverà all'indirizzo segnalato in massimo due giorni lavorativi.

12. Cosa devo fare quando ricevo il kit?

Una volta ricevuto, all'interno del kit sono illustrati tutti i passaggi per la raccolta del campione di saliva. Attenzione: la provetta contiene un liquido stabilizzante; asportarlo o disperderlo nell'ambiente può compromettere la qualità del campione e perciò l'affidabilità del test. È consigliato tenere il kit a temperatura ambiente senza riporlo in frigorifero o congelarlo.

All'interno del kit sono descritte tutte le informazioni necessarie per organizzare il ritiro del campione interamente a carico di BioRep.

13. Quanto tempo occorre per ricevere i risultati?

Possono occorrere 4-6 settimane prima che i risultati siano disponibili sul tuo account personale.

14. Come effettuo il pagamento?

Una volta ordinato il kit, BioRep provvederà ad inviare la fattura via mail con le relative modalità di pagamento.

15. Ho effettuato il test Atlas Microbiome ma non ho ancora ricevuto i risultati, cosa faccio?

I risultati dei test Atlas sono visibili nell'account personale sul portale web Atlas di norma entro 4-6 settimane dall'esecuzione del test. Se dovesse essere fuori dalle tempistiche ci lasci i suoi contatti: verificheremo subito e la faremo contattare dal customer service.

GALLERIA FOTOGRAFICA

 BIOREP

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM



 BIOREP

MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



MICROBIOME FOR WELLBEING FORUM



Seguici sui nostri profili



[BioRep S.r.l.: Panoramica | LinkedIn](#)



[Atlas Biomed Italia \(@atlas_italia\)](#)
• [Foto e video di Instagram](#)



[Atlas_italia | Facebook](#)



[atlas_italia - YouTube](#)

Visita il nostro e-commerce
atlasbiomed.com per scoprire di
più e prova i nostri test
utilizzando il codice: **MIWEF22**



GRAZIE

**MICROBIOME
FOR WELLBEING
FORUM**

18 Maggio 2022

#MiWeF