

Il microbioma polmonare come espressione di interazione uomo-batteri (e non solo)

Bruno del Prato

Introduzione

L'essere umano, come tutti gli esseri viventi che popolano il nostro pianeta, inclusi animali, pesci, insetti e piante, è definito oggi come un organismo olobionte, cioè un macroorganismo che vive in stretta associazione simbiotica con una comunità microbica formata da batteri, funghi e virus, chiamata microbiota. In particolare, l'uomo è colonizzato da microbioti diversi, in termini di composizione e funzionalità, che hanno come *habitat* specifiche nicchie ecologiche del corpo, quali cavità orale, pelle, vagina, apparato urogenitale, tratto respiratorio superiore e inferiore, tratto gastrointestinale che rappresentano una componente integrale della biologia umana. Tali microbioti, oltre a rappresentare una barriera competitiva contro l'invasione e la colonizzazione da parte di organismi patogeni, svolgono un ruolo fondamentale per il metabolismo e la fisiologia dell'ospite, essendo alla base di una serie

di attività metaboliche che l'ospite non è capace di attivare di per sé, con un forte impatto sull'omeostasi energetica, la risposta immunitaria e la modulazione della funzione neurologica ed endocrina. Ognuno di noi ha un suo corredo individuale di microorganismi, acquisito alla nascita, che persiste per tutta la vita subendo perturbazioni che possono essere anche molto rapide e profonde. Diversi sono infatti i fattori che influenzano la composizione e l'attività funzionale del microbioma, tra cui la dieta, l'assunzione di farmaci e l'età. L'alterazione del microbioma porta sempre a uno stato di disbiosi, caratterizzato da una compromessa stabilità e da una ridotta biodiversità, che si correla con un aumento dello stato infiammatorio dell'ospite, supportando così condizioni che favoriscono lo sviluppo e la progressione di diverse patologie.

Microbioma polmonare

Il microbioma del polmone è sicuramente un'area di interesse affascinante perché integra e sottende una nuova vi-

sione concettuale su meccanismi di sinergismo/antagonismo tra il nostro corpo e i microorganismi che convivono in noi, meccanismi che sottendono allo sviluppo di molte malattie respiratorie. A differenza di quanto si riteneva in passato i polmoni non sono organi sterili ma ospitano un proprio microbiota e, soprattutto, sono influenzati da segnali microbici provenienti da siti distali del corpo e in particolare dall'intestino (*respiratory-gastrointestinal cross-talk*). La concentrazione microbica totale e le relative singole comunità del microbioma polmonare batterico sono determinate dall'equilibrio di tre fattori: l'immigrazione microbica, l'eliminazione microbica, la percentuale di riproduzione e moltiplicazione dei singoli componenti. È questa una peculiarità ed esclusività dell'apparato respiratorio rispetto ad altri organi e apparati. Ogni alterazione del microbiota polmonare è sempre attribuibile a una combinazione di questi 3 fattori che in condizioni di eubiosi sono in equilibrio tra

di loro in modo da garantire una sufficiente biodiversità di microorganismi che garantisce bassi livelli di infiammazione per funzionare in modo adeguato (Figura 1). La disbiosi e quindi l'insorgenza di molte malattie polmonari è collegata alla dinamica qualitativa e quantitativa di queste popolazioni batteriche. L'immigrazione batterica è favorita dalla presenza di disfunzioni gastrointestinali come il reflusso gastroesofageo frequente in pazienti con malattie respiratorie, quali Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e asma, così come in altre malattie respiratorie (fibrosi cistica, bronchiectasie) l'eliminazione batterica può essere ridotta da alterazione della *clearance* mucociliare. L'eliminazione batterica è anche accelerata dalla presenza di tosse acuta e cronica, nonché dalla attivazione e azione di cellule infiammatorie attivate dalla stessa disbiosi. Il processo infiammatorio a sua volta induce un aumento della produzione di muco che esita in una riduzione locale della concentrazione

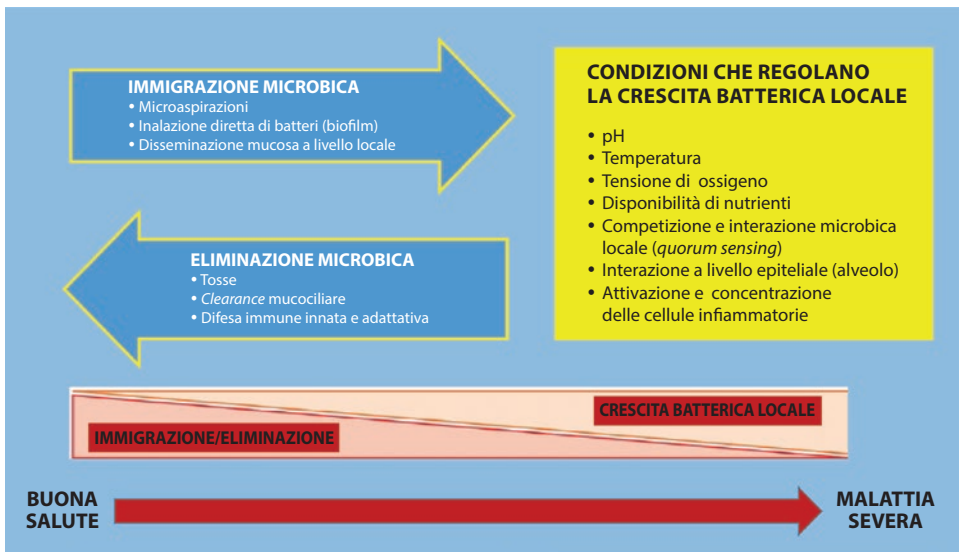


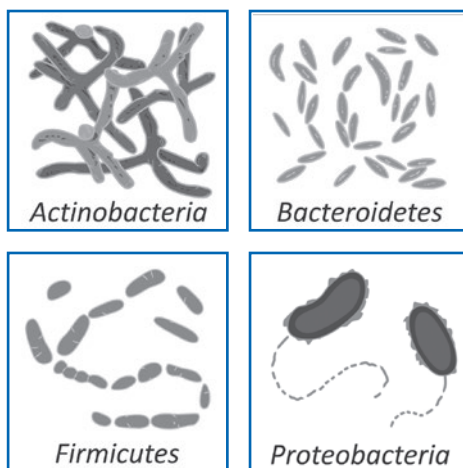
Figura 1. Fattori che, attraverso la loro interazione, influiscono sull'equilibrio del microbioma polmonare (mod. da Dickson RP et al., 2016²).

ne di ossigeno con anossia e incremento della temperatura, fattori che favoriscono la crescita di alcune comunità microbiche rispetto ad altre.

Il microbioma nelle malattie respiratorie

Il microbiota polmonare è alterato sia nell'asma che nella BPCO con una ridotta diversità e composizione correlata sia al grado di severità della malattia sia ai diversi fenotipi.

Nella **BPCO** lieve e moderata il microbiota è indistinguibile da quello presente in volontari sani, mentre un microbiota alterato è tipico della malattia severa e può essere associato al fenotipo "frequente riacutizzatore". Molti studi di pazienti con BPCO severa hanno osservato un cambiamento delle comunità batteriche presenti con riduzione del numero di colonie di *Bacteroidetes* phylum a favore di Proteobacteria come le *Pseudomonas* spp e le *Haemophilus* spp. Questa predominanza dei Proteobacteria è stata riscontrata frequentemente in pazienti con BPCO dopo riacutizzazioni virali e persiste a lungo anche dopo risoluzione clinica della riacutizzazione. Altre recenti osservazioni hanno ipotizzato che anche i miceti (mycobio- ma) possano avere un ruolo nella genesi della BPCO così come una colonizzazione cronica delle vie aeree da *Pneumocystis jirovecii* sia correlata a una severa ostruzione in pazienti con BPCO grave. Nei pazienti con BPCO grave ed enfisema polmonare vi è un aumento esponenziale di Proteobacteria e di Actinobacteria rispetto ad altri ceppi eubiotici come i Firmicutes, poiché questi ultimi, presenti nel comparto alveolare, si riducono con la progressione dell'enfisema e la distruzione del comparto alveolare normale. È stato inoltre segna-



nitoshvilkova (rielab. da Sintex Servizi)

lato un differente effetto sul microbioma polmonare collegato all'uso di corticosteroidi orali nelle riacutizzazioni di BPCO (AECOPD). I corticosteroidi orali riducono nettamente la biodiversità microbica con un incremento dei Proteobacteria (soprattutto *Haemophilus* spp e *Moraxella* spp) rispetto ai Firmicutes.

Nell'**asma** due sono le peculiarità osservate: l'asma allergico è associato a un microbiota alterato già nella prima infanzia, le differenze tra i vari soggetti asmatici del proprio microbiota sono collegate al decorso clinico e alla risposta terapeutica. In particolare, alterazioni del microbiota gastrointestinale, faringeo e nasale portano a una esposizione del polmone a organismi patogeni (soprattutto con il fenomeno della microaspirazione) con susseguente sviluppo di asma. In genere è cosa nota che una frequente e continua esposizione a microorganismi con carica e biodiversità ottimali è protettiva contro lo sviluppo dell'asma anche se infezioni virali e/o di particolari ceppi batterici (colonizzazione da *Streptococcus* spp a livello nasale) con conseguente abuso di antibiotici sono state associate a insorgenza precoce

di asma. Sicuramente la “manipolazione” del microbioma intestinale a seguito di trattamenti antibiotici incongrui o cambi del regime dietetico può profondamente alterare la risposta allergica T CD4 cellulo-mediata dell’ospite con un meccanismo di causalità patogenetica complesso e bidirezionale.

Nelle **bronchiectasie non correlate a fibrosi cistica** (NCFB) è presente una relativa abbondanza e preminenza di microorganismi del genere *Proteobacteria* (così come nella BPCO grave) e in particolare di *Haemophilus spp* e *Pseudomonas spp* con una conseguente alta concentrazione di metalloproteine implicate nella progressione di tipo irreversibile della malattia ostruttiva a livello bronchiale e bronchiolare. Una caratteristica importante dei pazienti con NCFB è che questa particolare composizione “pro-infiammatoria” del microbiota è presente quasi sempre in condizioni basali come se questi pazienti avessero uno stato di “riacutizzazione permanente”. Trattasi di una disbiosi mi-

crobica che non era mai stato possibile evidenziare prima usando le normali tecniche culturali. È questa una caratteristica tipica dei pazienti con NCFB che nasce dalla numerosità e variabilità dei fattori estrinseci e intrinseci collegati alla complessità eziopatogenetica e causale di questa malattia (Figura 2). Anche nella **fibrosi polmonare idiopatica** (IPF) recenti osservazioni cliniche e di metabolomica hanno dimostrato che un microbiota alterato può indurre in alcuni pazienti una progressione accelerata della malattia. Uno studio randomizzato con il cotrimoxazolo indica una maggiore sopravvivenza in pazienti sottoposti a terapia con questo farmaco così come un altro recente studio ha dimostrato un aumento della mortalità in pazienti con IPF sottoposti a farmaci con effetti immunosoppressori. Altri studi recenti hanno dimostrato una sicura associazione tra microbioma polmonare e prognosi in pazienti con IPF. Una abbondanza qualitativa e quantitativa di *Staphylococcus spp* e *Streptococcus spp* in questi pazienti è associata a

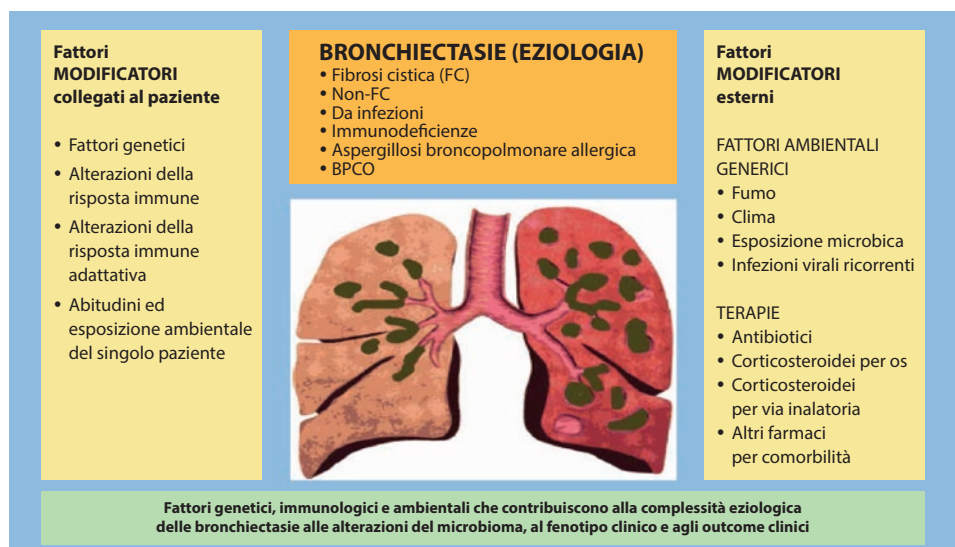


Figura 2. Complessità eziopatogenetica delle bronchiectasie (mod. da Cox MJ et al., 2019¹).

un alto rischio di mortalità paragonabile, in pratica, a un declino della funzione respiratoria di 6 mesi. L'avvento degli studi sul microbioma polmonare ha rivoluzionato anche alcuni concetti da tempo consolidati sulla patogenesi delle **polmoniti batteriche**. Se il microbioma polmonare è una parte rilevante della immunità innata locale, un microbiota alveolare anormale, cioè il passaggio da una eubiosi a una disbiosi alveolare, può rappresentare un importante fattore di rischio. Precedenti trattamenti antibiotici e/o prolungati trattamenti con cortisonici per via generale o per via inalatoria, associati ad altri fattori scatenanti e favorenti (GERD, microaspirazioni, ecc.) può alterare la composizione del microbioma alveolare con una non controllata moltiplicazione di batteri, virus e miceti già presenti a livello alveolare. Le classiche teorie eziopatogenetiche delle polmoniti batteriche vengono così stravolte concettualmente: non è più necessario l'arrivo in massa nello spazio alveolare di nuovi batteri provenienti dall'esterno. Questo nuovo scenario patogenetico spiegherebbe anche perché in alcuni pazienti con polmonite non si riesca a isolare, con le comuni indagini culturali microbiologiche, un patogeno specifico.

Conclusioni

Abbiamo visto come l'alterazione del microbiota polmonare si espliciti come una disbiosi ma attualmente non abbiamo la certezza che tale disbiosi rappresenti la causa o l'effetto di tali patologie. Una rimodulazione del microbioma per ripristinare un profilo eubiotico potrebbe essere una opportunità da perseguire, con un approccio sempre più personalizzato, mediante modificazioni della dieta, somministrazione di probiotici e prebiotici fino al cosid-

detto trapianto fecale. In particolare, dati gli effetti promettenti del trapianto di microbiota fecale nel trattamento di pazienti con disturbi gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile, i ricercatori stanno ora iniziando a esplorare i possibili benefici dei trapianti fecali per le malattie respiratorie. Studi preliminari sui topi hanno mostrato che il trapianto fecale ha invertito la mortalità in seguito a infezione da *Streptococcus pneumoniae*. Così come, oltre a *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, noti da anni per la loro attività preventiva verso le infezioni respiratorie, di recente è stato dimostrato in modelli animali che *Staphylococcus sciuri* e *Lactococcus lactis* sono in grado di ridurre l'asma, mentre *Acinetobacter lwoffii* di controllare l'infiammazione allergica delle vie aeree. Inoltre, ceppi batterici come *Lactobacillus crispatus*, *Staphylococcus aureus* o *Lactobacillus reuteri* hanno protetto i topi contro l'infezione respiratoria da *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae*. Tutto questo è sicuramente molto promettente ma rimane ancora da dimostrare se ciò sia vero e soprattutto applicabile anche nell'uomo.

Bibliografia

- 1) COX MJ, EGE MJ, VON MUTIUS E (a cura di). *ERS monograph: the Lung Microbiome*. Losanna: European Respiratory Society, 2019.
- 2) DICKSON RP, ERB-DOWNWARD JR, MARTINEZ JF, HUFFNAGLE GB. *The microbiome and the respiratory tract*. *Annu Rev Physiol* 2016;78:481-504.
- 3) WANG Z, BAFADHEL M, HALDAR K, ET AL. *Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations*. *Eur Respir J* 2016;47:1082-92.
- 4) BYUN MK, CHANG J, KIM JH, JEONG SH. *Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis*. *PLoS One* 2017;12(8):e0183553.
- 5) RAMIREZ JA. *Pneumonia pathogenesis and the lung microbiome: back to the drawing board*. *ULJRI* 2017;1:7-8.