

# Journal of Plastic Dermatology

ISSN 2035-0686

Official Journal of the ISPLAD

Vol. 9, n. 1, 2013



International-Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology

ISPLAD

**The role of camouflage in the management of skin damages in oncologic patients**

Angela Patalano, Emanuela Fiammenghi, Gabriella Fabbrocini, Gabriella Calabrò

**Photodynamic therapy and adapalene in dermatology: synergistic effects in immortal human keratinocytes**

Angela Chiaviello, Gabriella Fabbrocini, Iliaria Postiglione, Maria C. Annunziata, Giuseppe Monfrecola, Giuseppe Palumbo

**Psoriasis in women**

Delia Colombo, Antonino Di Pietro

**A case of a three-year old patient with acromelanosis treated by a depigmenting agent in association with an elastic waves generator**

Maurizio Lo Presti, Angela Patalano, Massimiliano Nino, Caterina Mazzella, Gabriella Calabrò

**Epidemiological study on the main blemishes of the face in the Italian population**

Giulio Ferranti, Pietro Cazzola, Mariuccia Bucci, Andrea Romani, Marina Romagnoli, Antonino Di Pietro

**Efficacy and tolerability of an emollient cream (Dexeryl®) in patients with contact dermatitis**

Cristina Rota, Francesca Lupi, Marina Castriota, Alessandra Frezzolini, Ornella De Pità

**Skincare and rosacea**

Mariuccia Bucci, Andrea Romani, Francesco Antonaccio

**Ultraviolet radiation and adolescents: recommendation to prevent skin cancer**

Vincenzo De Sanctis, Ermete Altieri, Alberto Marsciani, Lamberto Reggiani, Giuseppe Timoncini, Andrea Zucchini

**Genome and microbiome**

Bruno Mandalari, Francesca Polimeni, Mariuccia Bucci



7<sup>th</sup> National Meeting  
Paestum, 9-11 Maggio 2013

Periodico quadrimestrale - Speciazione in abbonamento postale  
45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano  
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

Indexed in: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE



# Genoma e microbioma

Bruno Mandalari<sup>1</sup>  
Francesca Polimeni<sup>2</sup>  
Mariuccia Bucci<sup>3</sup>

## SUMMARY

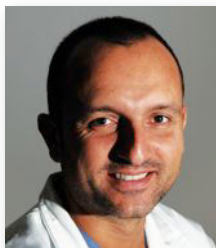
### Genome and microbiome

*Microbiome is the totality of microbes and their genetic elements (genome). It should be considered as an additional human organ and should be included as part of human genome, because of its influence on human physiology. Human microbiome is dominated by four phyla: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes and Proteobacteria.*

*Elucidate the interactions that exist between macro-organisms and their microbial inhabitants might reveal new facets in the use of antibiotics: not to kill microorganism inhabiting human body but to manipulate their composition. Furthermore microbiome is medically more accessible and manipulable than human genome and this could represent a new approach to genetic diseases*

KEY WORDS: microbiome, microbiota, genetic diseases, nutrigenomic.

Bruno Mandalari



## Introduzione

La conclusione del progetto genoma umano nel 2003, la mappatura ed il sequenziamento dei circa 23000 geni che costituiscono il nostro patrimonio genetico e la comprensione dell'espressione di questi geni hanno consentito di identificare le cause di alcune malattie ed i meccanismi molecolari a loro sottesi. Il lavoro fatto negli ultimi 10 anni è stato associare ad ogni sequenza genica la sua funzione, mentre l'epigenetica e l'interazione del genoma con l'ambiente hanno aggiunto nuove variabili alle nostre conoscenze. In realtà i dati raccolti non sono sufficienti a giustificare la complessità dell'organismo umano rispetto a forme di vita più semplici.

L'ultima ipotesi avanzata da un gruppo di pionieristici biologi è stata quella di considerare l'organismo umano come un ecosistema aggiungendo quindi ai suddetti 23000 geni anche i 3 milioni di geni appartenenti ai batteri commensali che risiedono principalmente nell'intestino (microbioma intestinale) ma anche sull'epidermide, nel cavo orale, nell'apparato urogenitale e nell'apparato respiratorio.

Da questo studio in parallelo effettuato su animali ed esseri umani pubblicato sulla rivista *Science Translational Medicine* si evince che il corredo genetico del microbioma è in grado di interagire con l'ambiente al fianco del nostro corredo genetico individuale. Dovremmo quindi consi-

derare due genomi: il genoma umano (statico) e il microbioma (dinamico). Ne consegue che le fluttuazioni nella popolazione costituente il microbioma (o le modificazioni nella sua espressione genica) possono essere coinvolte nell'insorgenza di patologie o nella loro remissione.

## Microbioma

Con il termine microbioma infatti si intende l'insieme dei batteri e del loro genoma. L'ecosistema a stretto contatto con la mucosa intestinale si definisce invece microbiota (nuova denominazione della "microflora") e risulta costituito da una pluralità di nicchie ecologiche in cui convivono popolazioni batteriche costituite da un'immensa quantità di ceppi. Il microbiota e la mucosa, insieme al muco, formano la cosiddetta barriera mucosa, importante sistema di difesa nei confronti dei fattori potenzialmente immunogenici o patogeni presenti nel lume. I microrganismi, che costituiscono il microbiota, interagiscono con il sistema immunitario ed altre funzioni dell'organismo umano distribuendosi lungo l'apparato digerente in modo disomogeneo e ivi svolgendo un ruolo fondamentale nei processi metabolici dei nutrienti assunti con gli alimenti. Le cellule del sistema immuni-

<sup>1</sup> Dermatologist, ISPLAD Nutrigenomic Department, Italy

<sup>2</sup> Pharmaceutical Chemist, Italy

<sup>3</sup> Dermatologist, ISPLAD NutriDermatology Department, Italy

tario responsabili delle risposte che difendono l'organismo dai patogeni, sono concentrate in strutture linfatiche che si trovano proprio nella membrana basale del tratto gastroenterico (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT). Fanno parte del GALT numerose strutture follicolari e le *placche di Peyer*, oltre ad *aggregati di linfociti T*, di *antigen presenting cells* (APC) e di linfociti caratterizzati dalla produzione di IgA, gli anticorpi secretori tipici dell'immunità mucosale.

Un primo report, conferma la presenza, nel microbiota stesso, di una grande varietà di specie batteriche: oltre 1.000 nei 124 individui campionati, e circa 160 per ogni individuo studiato. Le divisioni batteriche (phyla) più rappresentate sono: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Ma ciascun individuo ha una sua specifica "impronta digitale batterica" diversa dagli altri suoi simili.

Studi recenti hanno individuato un numero ristretto di "enterotipi" (combinazioni del microbioma intestinale) la cui composizione non sembra essere influenzata dalla provenienza geografica dei soggetti presi in analisi in grado di generare risposte differenti ai cibi o ai farmaci.

Il risultato dell'analisi meta-genomica riporta tuttavia che il 15% delle sequenze determinate codifica per funzioni non note o indefinite, lasciando intendere che la completa comprensione del ruolo svolto dalla biomassa batterica intestinale necessita ancora di molti anni di analisi approfondite. Il ruolo della flora intestinale nell'assorbimento e nella sintesi di alcune vitamine essenziali per l'uomo (K, PP e acido folico), nella produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), nella digestione di alcuni carboidrati complessi altrimenti non digeribili, nel prevenire la colonizzazione intestinale da parte di microrganismi patogeni e quindi la loro penetrazione nell'organismo è noto da tempo. La relazione che si stabilisce tra microbiota ed ospite può essere di tipo commensale o simbiotico. È quindi fondamentale che il sistema immune riconosca i componenti del microbiota in quanto tali, e stabilisca una condizione di tolleranza nei loro confronti.

Questa tolleranza è dovuta al fatto che i batteri del microbiota non esprimono fattori di virulenza (per esempio secondariamente a modificazioni chimiche dei PAMP, o *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), strutture antigeniche riconoscibili dai TLR (*toll-like receptors*) presenti sulla superficie delle cellule del sistema immune. Inoltre alcuni batteri commensali sono in grado di sopprimere processi flogistici (per esempio tramite la "down

regulation" delle attività di NF-kB). Chiariti questi meccanismi, l'attenzione della comunità scientifica si è adesso focalizzata sull'ipotesi innovativa, ma ormai accreditata, che il microbioma di un individuo possa essere ereditabile e costituire nel suo insieme di cellule un vero e proprio organo. Sono in atto due grandi progetti di studio e sequenziamento del DNA del microbiota intestinale: lo *Human Microbiome Project* (HMP) americano e il *Metagenomics of Human Intestine* (metaHIT) europeo, segno del grande interesse che questo argomento suscita a livello scientifico mondiale. Studiando e confrontando il microbioma presente nei bambini del nord America con quello dei bambini del Malawi o del Venezuela rurale si è visto come questi ultimi posseggano un quantitativo maggiore di batteri che producono riboflavina rispetto agli americani e riescano ad estrarre dal latte materno più nutrienti grazie alla produzione di un enzima, la glicoside idrolasi, in grado di convertire i glicani in zuccheri utilizzabili. Questo enzima non è presente nel nostro corredo genetico. Ciò ha indotto a pensare che il microbioma sia in grado di adattarsi alle esigenze specifiche dell'organismo che lo ospita. La nuova frontiera da esplorare sembra essere il ruolo del microbioma nelle patologie croniche. Quelle finora prese in esame sono: obesità, diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, aterosclerosi e malattie cardiache, asma, eczema e numerose patologie intestinali dalla sindrome dell'intestino irritabile al cancro. Il meccanismo d'azione ipotizzato con il quale realizzano la loro influenza sull'organismo umano è la produzione di molecole segnale in grado di regolare l'attività delle cellule umane. Nasce così l'idea di considerarlo un organo o un sistema a se stante pur non avendo una struttura distinta o una forma ben definita. Come per il sistema immunitario si tratta infatti di un insieme di cellule distribuite nell'organismo in grado di influenzare altre cellule e, se mal funzionanti, di causare malattie.

Nella parete intestinale risiedono diverse cellule immunitarie specializzate che hanno un ruolo selettivo verso determinate specie batteriche ostili. Tutto ciò avviene sulla base di molecole presenti sulla superficie batterica, generalmente proteine o carboidrati. A volte la somiglianza esistente tra i markers batterici e quelli delle cellule umane induce il sistema immunitario a reazioni autoimmunitarie. A nostro parere, bisognerebbe prendere in considerazione, sia un nesso di casualità, sia la composizione della flora batterica residente. Si prospetta quindi un nuovo ruolo per i pro-

biotici e per la nutrigenomica in generale. Infatti l'azione di questi supplementi non si esplica soltanto alterando la composizione del microbioma intestinale, cioè la distribuzione dei ceppi batterici presenti nel nostro apparato digerente, ma ad un livello più profondo, inducendo modificazioni importanti nell'espressione genica delle specie batteriche già presenti. Per quanto riguarda il microbioma cutaneo, sono stati effettuati alcuni studi che dimostrano che, nonostante la variabilità individuale, esistono delle similitudini nella sua composizione soprattutto nei siti che posseggono le stesse caratteristiche fisiologiche. In particolare studiandone la composizione nelle zone affette da psoriasi o acne e comparandolo con i soggetti sani si è cercato di individuare biomarkers specifici che giustificassero e caratterizzassero i vari sottotipi allo scopo di ottenere trattamenti sempre più specifici e personalizzati. L'obiettivo per mantenere la pelle integra e sana diventerà infatti non solo l'uccisione dei patogeni, ma anche la promozione della crescita dei simbiotici.

## Conclusioni

Questo affascinante excursus sulle ultime scoperte nel campo della genetica e della nutrigenomica spalanca nuovi orizzonti e prospettive terapeutiche che saranno oggetto di ulteriori approfondimenti.

È molto probabile infatti che gli studi sul microbioma condizioneranno nel prossimo futuro la formulazione e la biodisponibilità di nuove molecole da assumere per os (farmaci, integratori, probiotici).

Ad esempio sarà possibile l'utilizzo di antibiotici non più come terapia per le infezioni ma per manipolare e plasmare secondo le necessità il mix di batteri presenti nell'intestino o sulla cute.

Un'ulteriore possibilità, alla luce della correlazione che sembra esserci tra microbioma ed alcune patologie croniche, potrebbe essere quella di intervenire sul genoma batterico, cosa infinitamente più semplice della terapia genica sull'uomo.

## Bibliografia

1. Gordon J, McNulty NP, Yatsunenko T, et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci Transl Med.* 2011; 3(106):106ra106.
2. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res.* 2007; 14:169-81.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006; 312:1355-9.
4. Jones BV, Marchesi JR. Accessing the mobile metagenome of the human gut microbiota. *Mol Biosyst.* 2007; 3:749-58.
5. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008; 320:1647-51.
6. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005; 307:1915-20.
7. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006; 124:837-48.
8. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009; 15:1546-58.
9. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001; 92:1115-8.
10. Cummings JH, Macfarlane GT. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21:357-65.
11. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J Physiol.* 2008; 587:4169-74.
12. Giganti G, et al. Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig Dis.* 2001; 29:540-549.
13. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 324:1190-1192.
14. Kong HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med.* 2011; 17:320-8.
15. Manimozhiyan A, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473:174-180.