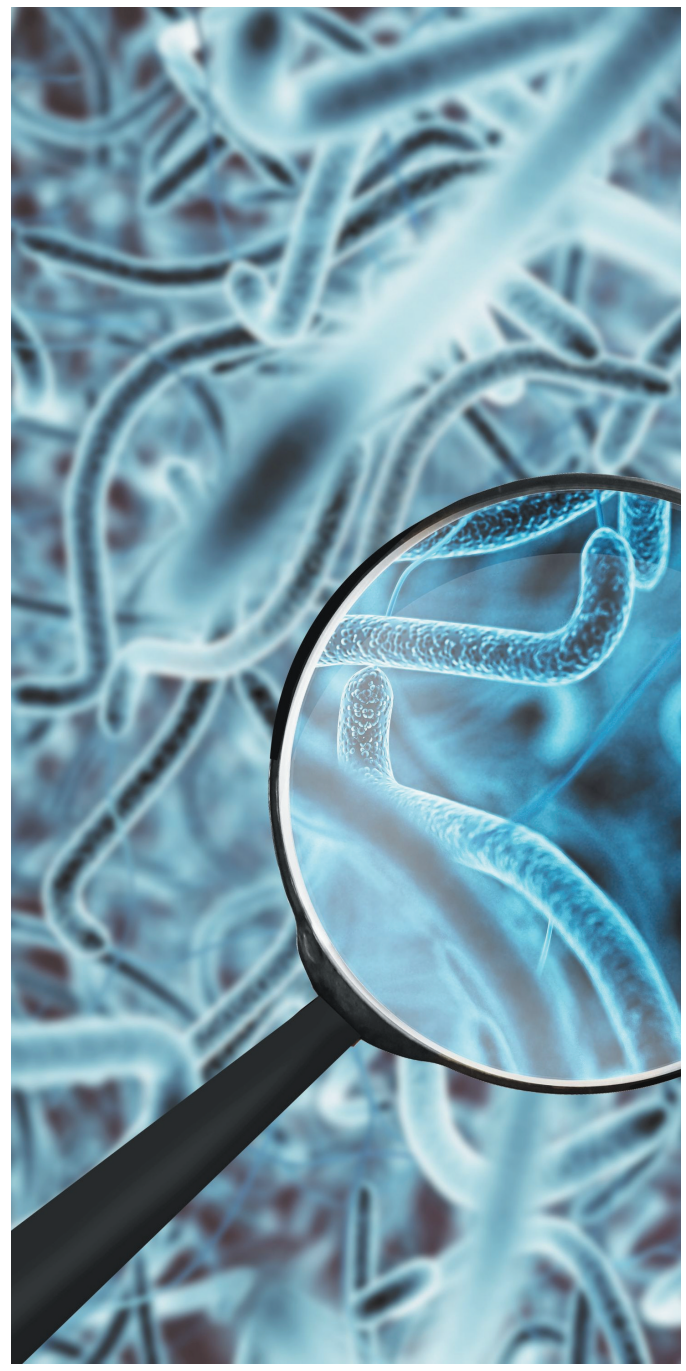
RAPPORTO DI CAUSA ED EFFETTO ANCORA MISTERIOSO

Un filo dalla pancia alla testa

"Studieremo le leggi del microbiota per decifrare meglio l'Alzheimer"



NICLA PANCIERA

Sotto i riflettori dei ricercatori, fiduciosi che custodisca la chiave per la sconfitta di varie malattie, metaboliche, infiammatorie e immunitarie. E' anche centrale in molti meccanismi necessari al funzionamento dell'organismo e, ora, il microbiota sembra coinvolto perfino nella genesi dell'Alzheimer. Ma, mentre si moltiplicano gli appelli a tenerlo in salute, non è chiaro in che modo questa popolazione di 100 mila miliardi di batteri, virus e funghi che abitano il nostro intestino scateni i processi neurodegenerativi.

La flora batterica presiede a un'infinità di funzioni: promozione dell'angiogenesi, metabolismo delle ossa, sviluppo del sistema immunitario e resistenza ai patogeni, e poi sintesi di vitamine e aminoacidi, metabolismo di farmaci e cibo, protezione e modulazione della barriera intestinale. Una sua alterazione, la cosiddetta «disbiosi», è già stata associata a varie malattie. Ma questo è solo il primo passo: bisogna stabilire legami di causa ed effetto precisi. La complessità di questa biomassa e il suo essere in gran parte «oscura» (costituita anche da batteri anaerobi estremi, non coltivabili in laboratorio) sono alcune delle ragioni del ritardo della ricerca biologica.

Ora, però, può venire in aiuto - ed è la novità - la tecnologia di frontiera, quella che consente di riprodurre, osservare e manipolare molecole e processi, partendo dall'intestino e su, via via, fino al cervello. Non a caso identificare i «colpevoli» dell'infiammazione e della neurotossicità che sembrano originare nell'intestino è l'obiettivo di «Minerva», progetto di Carmen Giordano, bioingegnere del Politecnico di Milano che intende creare una piattaforma tech multiorgano miniaturizzata: il progetto si è aggiudicato un prestigioso finanziamento del Consiglio Europeo delle Ricerche, un «Erc Consolidator Grant», di 2 milioni di euro.

L'ipotesi più accreditata è che le alterazioni nella composizione del microbiota intestinale inducano molteplici effetti, tra cui una maggiore permeabilità della barriera intestinale a molecole prodotte dal microbiota in disbiosi e un'attivazione del sistema immunitario che, partendo dall'intestino, porta all'infiammazione sistemica, fino al cervello, promuovendo neuroinfiammazione, danno neurale e, infine, neurodegenerazione.

«Partendo da un microbiota sano, paragonato a quello dei pazienti, analizzeremo la cascata di eventi molecolari, fisiologici e patologici che i suoi metaboliti danno luogo nell'epitelio intestinale, nel sistema immunitario e nella barriera ematoencefalica, fino ad analizzare la risposta di neuroni, astrociti e microglia», spiega Carmen Giordano. Il suo team, composto da ingegneri, biologi, biotecnologi e clinici, si servirà di cinque dispositivi miniaturizzati, «organ-on-a-chip», in un sistema chiuso per non permettere contaminazioni: sono progettati per eseguire il prelievo dei metaboliti in ogni fase, così da capire cosa «fanno» alle cellule e a ogni passaggio di organo.

E' facile solo a parole: la piattaforma va validata («se ne deve dimostrare il funzionamento facendola "girare" con metaboliti e batteri e patologie il cui effetto sulle cellule cerebrali è noto») e poi vanno creati modelli in vitro di organi e tessuti: «Per il momento saranno in due dimensioni, tranne quello del cervello che sarà ricostruito in 3D a partire da neuroni, astrociti e microglia ricavati da staminali pluripotenti indotte. Qui è cruciale il ruolo di Diego Albani, neurogenetista dell'Istituto "Mario Negri" di Milano. Va anche tenuto conto che, per quanto ci siano degli indiziati speciali, come il lipopolisaccaride batterico o alcune neurotossine come la Ø-N-metilammino-L-alanina, tutto è ancora da scoprire.

La ricerca si basa su una piattaforma di mini-organi

Per realizzare tutto questo sono nati i «Technobiology Labs», con due laboratori: «Athena» per la coltivazione di batteri e «Minerva» per le cellule, in aggiunta agli adiacenti Mechanobiology Labs, guidati da Manuela Teresa Raimondi. Insieme costituiscono i «Biology Labs», 200 metri quadrati dedicati alle tecnologie d'avanguardia nel dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica «Giulio Natta» del Politecnico di Milano.

Giordano e Raimondi, quattro «Erc grant» in due, hanno battezzato il «loro» piano «Biology Labs» proprio per «ribadire il ruolo ormai imprescindibile della tecnologia nella ricerca biomedica». Il futuro della medicina personalizzata - assicurano - sarà un «your-own-organ-on-chip»: una piattaforma in cui saranno le cellule di ciascun individuo a essere coltivate e studiate e, quindi, trattate. Contro ogni malattia. —

© RIPRODUZIONE RISERVATA

A CHE PUNTO SONO I TEST

"Troppe false promesse sui batteri dell'intestino"

«Attenzione: sono fiorite numerose aziende che promettono di fare l'analisi del microbiota e ne forniscono un'interpretazione, spiegando anche il rischio di ciascuno di avere un'alta permeabilità intestinale. E intanto ricevo mail di pazienti preoccupati che mi chiedono aiuto».

A parlare è Maria Rescigno, professoressa di patologia generale all'Humanitas University. «Nonostante i risultati ottenuti sulla flora batterica - spiega -, oggi è possibile fare dei ragionamenti solo a livello di popolazione». Se non manca molto all'entrata del microbiota nella medicina di precisione, è tuttavia necessario che siano gli esperti a decidere quando la svolta avverrà sulla base di solide basi scientifiche: «I pazienti verranno stratificati sulla base dei microorganismi nell'intestino e questi diventeranno marcatori utili alla diagnosi di varie malattie. Li potremo anche modificare sulla base della responsività ai trattamenti».

Nel caso del tumore del colon-retto, ad esempio, sono 12 i ceppi batterici coinvolti nelle alterazioni della flora intestinale e utili per una diagnosi precoce. E' una delle scoperte di Rescigno, che sottolinea come il microbiota può essere associato al cancro in tre modi: «In primo luogo attraverso i batteri tumorigenici. Sono, da un lato, ceppi che rilasciano genotossine che promuovono la trasformazione di cellule sane in tumorali e, dall'altro, ceppi che interferiscono con il sistema immunitario, provocando uno stato infiammatorio cronico». E poi - aggiunge - «ci sono ceppi con un effetto antitumorale e il problema sorge quando mancano, perché si è privati della loro funzione protettiva».

Indagando il meccanismo, Rescigno ha notato che ad avere una funzione protettiva non sono i ceppi batterici, ma, in realtà, i prodotti del loro metabolismo. Si può quindi immaginare di somministrare i metaboliti ai pazienti a rischio o già con un tumore. È un cambiamento di paradigma: «La ricerca ha puntato alle popolazioni batteriche dannose, trascurando le popolazioni "buone" che mancano nell'intestino».

Il microbiota, infine, influenza la risposta all'immunoterapia. «Ci sono ceppi diversi, ma forse la chiave sta nel concentrarsi sui prodotti del loro metabolismo», conclude Rescigno: uno stesso ceppo può rilasciare sostanze diverse a seconda dell'alimentazione. N.P. —

© RIPRODUZIONE RISERVATA

VkVSIyMjVm9sb0Vhc3lSZWFkZXJfQWRulyMjNDImOTRiMmMtZmRkMS00NDliLWFmZjItYTQzMjRmNDY3NmJjIyMjMjAxOS0xMi0xM1QxNjowODowMCMjI1ZFUg==

Le donne nel nostro Paese vivono in media cinque anni in più degli uomini.

Alimentazione

A tavola ci vorrebbe parità fra i sessi

L'indagine conferma che le donne mangiano in modo decisamente più sano rispetto agli uomini. Optano più spesso per insalate, pesce e legumi, con benefici. Soltanto verso i dolci sono più «deboli»

nella povertà
COSA C'È DA RIDERE?

C'È OPERA SAN FRANCESCO DA 60 ANNI.

Le donne nel nostro Paese vivono in media cinque anni in più degli uomini. Il calcolo lo ha fatto l'Istat: 85,2 è l'aspettativa media di vita delle femmine, 80,8 quella dei maschi. Perché succede non è del tutto chiaro, ma si sa che c'entrano la genetica, la maggiore disponibilità a fare prevenzione, lo stile di vita. E le abitudini alimentari. L'Osservatorio Nutrizionale Grana Padano ha studiato la dieta di un campione di over 40 e ha effettivamente riscontrato differenze tra i due sessi che possono incidere sulla longevità. Dall'indagine emerge che nel piatto di lei finiscono più proteine, ma soprattutto più verdure e vitamine con azione antiossidante . «Le donne mangiano più verdure, anche al ristorante» osserva Michela Barichella, docente di scienza dell'alimentazione all'Università di Milano e direttore Uos Dietetica e nutrizione clinica Cto Gaetano Pini di Milano. «Oggi il pasto in comune della famiglia è alla sera, a pranzo si mangia fuori casa, per motivi di studio e di lavoro, e le scelte femminili si dimostrano più virtuose». In particolare le donne sembrano aver compreso la «lezione» che i nutrizionisti ripetono da tempo: frutta e verdura di stagione , carboidrati integrali, pesce e legumi e la dieta mediterranea come punto di riferimento. Complice il desiderio di mantenersi in linea, soprattutto in certi periodi della vita, le donne si dimostrano più attente alla composizione del menu anche in termini di calorie. Se la distribuzione del sovrappeso (e dell'obesità) nel nostro Paese non è molto differente tra i due sessi, diverso è il «peso» che ha sulla salute. «Nel corpo femminile i chili in più tendono a distribuirsi su fianchi e gambe, lontano dagli organi, nei maschi è più frequente il grasso viscerale, che si "esprime" nel girovita, più dannoso per la salute cardiovascolare» spiega Barichella «questo è un fattore non modificabile ma che potrebbe incidere, attraverso il rischio di malattie cardiovascolari, sulla diversa aspettativa di vita». Anche se non possono decidere dove si depositerà il chilo in più, gli uomini possono però abbandonare le cattive abitudini come il consumo di alcol (tre volte maggiore rispetto alle donne) e di bibite zuccherate e il fumo (il 69% delle donne osservate nello studio non ha mai fumato, mentre la metà degli uomini sono o sono stati fumatori). Se i maschi sono più propensi a esagerare con carni rosse, alimenti processati, fritti e carboidrati raffinati, anche le femmine un punto debole ce l'hanno: i dolci. «Bisognerebbe mangiarli solo occasionalmente» ricorda Barichella «se la voglia è tanta si può puntare sul cioccolato fondente, stimola il sistema nervoso e ha potere antiossidante, benefiche, ma che non autorizzano a un consumo quotidiano». Mangiare in modo corretto è la strategia per diminuire le probabilità di incorrere in malattie invalidanti. Non c'è solo il rischio di diabete se si eccede con gli zuccheri, ma anche quello di favorire malattie degenerative o condizioni legate a carenze di nutrienti. Se per scelte scorrette o problemi fisiologici (la masticazione difficile negli anziani) la dieta è povera e manca il calcio o la vitamina D le ossa sono più fragili e sale il rischio fratture. «I livelli di vitamina D o del gruppo B devono essere controllati e se serve integrati negli

VkVSlyMjVm9sb0Vhc3lSZWFkZXJfQWRulyMjNDImOTRlMmMtZmRkMS00NDliLWFmZjItYTQzMjRmNDY3NmJjIyMjMjAxOS0xMi0xM1QxNjowOToyMSMjI1ZFUg==

anziani, uomini e donne» ricorda la specialista. «Se l'alimentazione è varia non servono integratori, chi fa scelte particolari, come i vegetariani, può averne bisogno ma sempre su suggerimento del medico» .

VkVSlyMjVm9sb0Vhc3lSZWFkZXJfQWRulyMjNDImOTRiMmMtZmRkMS00NDliLWFmZjItYTQzMjRmNDY3NmJjIyMjMjAxOS0xMi0xM1QxNjowOToyMSMjI1ZFUg==