

Aspetti problematici dei trattamenti farmacologici e possibili alternative

- Dottor Biagi Claudio
 - Docente UNICUSANO
 - Docente SMB Italia
 - Ass. Futurpharma

Introduzione

- Cause di alterata permeabilità intestinale (C. Graziani e coll. su Eur. Review for Med. and Pharmacol. Sciences)
 - integrità anatomofunzionale intestinale
 - reattività immunitaria-infiammatoria
 - microbioma
 - dieta
 - farmaci

Introduzione

- La dieta tipica occidentale favorisce talune popolazioni batteriche (es. Firmicutes) correlate al sovrappeso e ad altre possibili patologie degenerative

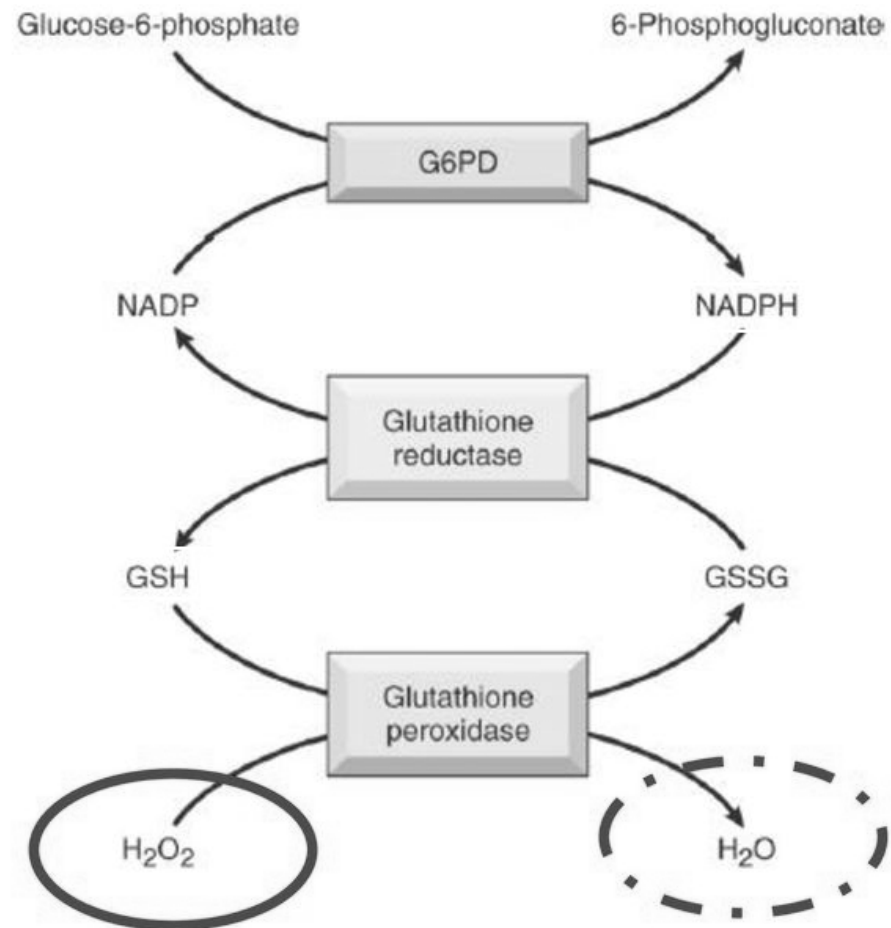


Introduzione

- Recenti evidenze indicano infatti che
 - il microbiota intestinale sembra cambiare la risposta ai farmaci e l'espressione di effetti collaterali (M. Zimmermann e coll.)
 - il microbiota influisce sulla tolleranza analgesica agli oppioidi (Li Zhang e coll.)
 - il microbiota può aumentare l'efficacia dei farmaci immunooncologici (tre ricerche indipendenti pubblicate su Science)

Introduzione

- Disbiosi, intossicazione e risposta ai farmaci
 - La disbiosi putrefattiva induce una sovraregolazione delle deaminasi, con accumulo di amine biogene capaci di interferire in vari processi biochimici, ad esempio lo shunt degli esosomonofosfati.
 - Questo è una delle modalità con la quale il microbioma modula la risposta ai farmaci.



VIA DEL PENTOSO FOSFATO (SHUNT DELL'ESOSO MONOFOSFATO)

Introduzione

- Da questa via metabolica (controllo di intermedi ed ormoni) dipendono la disponibilità di
 - ribosio 5 fosfato (sintesi nucleotidica)
 - NADPH (biosintesi riduttive come quelle lipidiche)
 - Glutathione ridotto (neutralizzazione idroperossidi organici, acqua ossigenata, certi farmaci)
- Una minore efficienza di questa via metabolica conduce a pesanti conseguenze.

Un farmaco su 4 altera il microbiota

- L. Majer e coll. su Nature del 3/2018
 - testati oltre 1000 farmaci su 40 ceppi batterici
 - antibiotici
 - impatto importante anche per brevi trattamenti
 - chinoloni e betalattamici riducono ricchezza e diversità, alterando rapporto bacteroidetes/firmicutes
 - rifaximina favorisce Bifidobacteria e Lactobacillaceae

Un farmaco su 4 altera il microbiota

- circa 1/4 di non antibiotici
 - ha inibito almeno 1 specie batterica
 - circa 20 % ha inibito > 20 specie batteriche
- tra i non antibiotici hanno dato evidenze di effetto antibatterico (ed induzione di antibiotico-resistenza)
 - PPIs
 - antipsicotici AAPs
 - calcio-antagonisti
 - antimetaboliti

Recenti evidenze: antibiotici

- favoriscono le virosi polmonari influenzali modulando il microbiota (K. Bradley e coll.) e riducono la risposta alla vaccinazione; altre ricerche (Chengcheng Jin e coll.) collegano cambiamenti nel microbiota polmonare a maggiore incidenza di cancro
- compromettono lo sviluppo osseo per effetto sul microbiota (J. Hathaway-Schreder e coll.)

Recenti evidenze: antiacidi

- creano squilibrio elettrolitico, con minore assorbimento di magnesio (Lisanne, M. M. Gommers e coll.)
- con gli antibiotici favoriscono le allergie se assunti nei primi 6 mesi di vita
- modificano microbiota gastrico e orale

H. Pylori: bersaglio corretto?

- La tradizionale distinzione tra germi utili, saprofiti e patogeni viene oggi profondamente ridiscussa (“anfibiota”) specialmente a proposito di H. Pylori.
- Considerato correlato a gastrite, ulcera ed a certi casi di carcinoma gastrico, sembra che mediante certe proteine segnale possa controllare il livello di allerta immunitaria e di infiammazione.

H. Pylori: bersaglio corretto?

- L'eliminazione di tale germe ha pesanti conseguenze sulla regolazione del tono immunitario ed altri processi
 - aumenta la probabilità di allergie ed asma (NHANES III)
 - aumentano dismetabolismi e squilibri ponderali (interf. su grelina e leptina)
 - aumenta MRGE, esofago di Barrett e cancro esofageo

Prospettive terapeutiche

- Trapianto fecale
- Bioprotici
- Simbiotici mirati
- Aggiustamenti dietetici
- Oli essenziali
- Fitoterapici (glucosidi = profarmaci)
 - immunomodulanti
 - gastroprotettori

Prospettive terapeutiche

- Vari fitoterapici piuttosto comuni (es. tarassaco, camomilla, echinacea, carciofo, ecc.) possiedono, nel loro fitocomplesso, molecole glucidiche complesse con azione prebiotica



Prospettive terapeutiche

- Nuovi antibiotici (M. G. Chevrette e coll.)
 - sono allo studio nuove molecole prodotte da Actinobacteria (*Streptomyces*) presenti nei microbiomi degli insetti
 - hanno mostrato grande efficacia non solo verso batteri patogeni ma anche verso miceti

Conclusioni

- Questioni ancora aperte
 - In che reale misura il microbiota individuale condiziona la risposta alle terapie?
 - Esiste sempre coerenza terapeutica tra i target farmacologici convenzionali e le alterazioni collaterali indotte dai farmaci?
 - La manipolazione del microbiota può rappresentare una efficace strategia preventiva o terapeutica?