

# Giovedì **32<sup>a</sup> Edizione** **SCIENZA**

**la scienza in diretta  
settimana per settimana**

GIOVEDÌ 16 NOVEMBRE 2017

## **MICROBIOTA, IL SECONDO GENOMA**

Un patrimonio in fragile equilibrio

### **Duccio Cavalieri**

È professore di microbiologia all'Università di Firenze, dove applica moderne tecniche di metagenomica allo studio del flusso dei microorganismi fra ambiente, cibi, insetti e uomo. Il fine ultimo è comprendere l'evoluzione dell'olobionte, visto come rete in equilibrio stabile di interazioni tra l'ambiente, i microorganismi e i loro ospiti in un mondo globalizzato.

### **Carlotta De Filippo**

È ricercatrice presso l'Istituto di Biologia e Biotecnologie Agrarie del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Sezione di Pisa), applica tecniche di metagenomica allo studio dell'effetto della globalizzazione sulla biodiversità microbica che è in noi. I suoi studi sul ruolo del microbiota nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e altre malattie autoimmuni in pazienti pediatriche aprono nuove prospettive al mantenimento in salute attraverso la modulazione personalizzata di dieta, probiotici e prebiotici.

### **PER SAPERNE DI PIÙ**

De Filippo C., *Microorganismi, cibo e ambiente*. *SAPERE* 2016, anno 82°, n. 3-978-88-220-9419-3.

De Filippo C., *A cena con Charles Darwin in Chi porta da mangiare? Il cibo tra accessi e scarsità* a cura di Costa P. Ferlan C, Villafiorita A., 2013, p. 33-44, Trento, FBK Press

Giulia Enders, *L'intestino felice. I segreti dell'organo meno conosciuto del nostro corpo*. Ed. Sonzogno

### **WEB**

Sempre più allergici e malati. Ma a rafforzare i nostri bimbi saranno i microbi africani:

[goo.gl/FYJIXf](http://goo.gl/FYJIXf) (A. Rossi, La Stampa)

Dalla flora intestinale nuovi elementi per comprendere l'autismo:

[goo.gl/vB16Bz](http://goo.gl/vB16Bz) (sito CNR)

Vespe e calabroni: senza di loro impossibile fare il vino, di Veronica Ulivieri sul Corriere della Sera:

[goo.gl/99y4Vh](http://goo.gl/99y4Vh)

Vespe e calabroni i detentori dei lieviti che fermentano l'uva di Giampiero Castellotti in Agricoltura Moderna:

[goo.gl/G6ZpmD](http://goo.gl/G6ZpmD)

## **La Nostra Africa: effetto globalizzazione sui batteri che abitano in noi.**

Ognuno di noi porta con sé circa 2 kg di microorganismi (il microbiota) che interagiscono con ogni individuo su una superficie di 300 mq di intestino (quasi un campo da tennis). Il microbiota contribuisce a una nuova dimensione della nostra idea di genoma umano. Possiamo affermare che noi non siamo solo il risultato dell'azione dei nostri geni, ma anche di quelli dei nostri microorganismi, per cui dobbiamo studiare non solo il nostro genoma, ma anche il nostro "metagenoma". Il "metagenoma" dell'intestino umano è un insieme complesso di miliardi di microrganismi, il microbiota, che contiene almeno 100 volte più geni rispetto al nostro genoma. Il microbiota intestinale ha un ruolo fondamentale nel mantenimento dello stato di salute dell'organismo ospite, fornendo capacità metaboliche essenziali, quali la biodisponibilità di nutrienti, vitamine, energia, oltre a contribuire ai processi di detossificazione e alla resistenza alle malattie infettive. Il microbiota intestinale è capace altresì di metabolizzare molecole biologicamente attive dagli alimenti, che altrimenti sarebbero scartate dal tratto intestinale, recuperando fonti di energia. Il microbioma che arricchisce l'organismo umano di geni coinvolti in vie metaboliche, quali la degradazione di polisaccaridi vegetali indigeribili o la biosintesi di vitamine essenziali e isoprenoidi, o il metabolismo di aminoacidi e xenobiotici. Il microbiota intestinale è poi in grado di influenzare il bilancio energetico dell'ospite, come dimostrato da studi su animali germ-free (in cui il microbiota è totalmente assente), che richiedono un 30% in più di energia nella normale dieta per mantenere il peso ideale. I batteri intestinali, infatti, traggono l'energia necessaria dal metabolismo degli zuccheri e delle proteine, attraverso il processo della fermentazione. La trasformazione di polisaccaridi non digeribili (cellulosa, emicellulosa, pectine, amido non digeribile) avviene ad opera di enzimi batterici che trasformano il materiale derivante dagli alimenti in sostanze volatili (anidride carbonica, idrogeno solforato) e acidi grassi a catena corta (SCFAs) come l'acido acetico, butirrico e propionico, derivati dalla fermentazione delle fibre che rappresentano la principale fonte di nutrimento della mucosa del colon. La composizione del microbiota intestinale umano è estremamente variabile sia tra persone sane che tra individui magri e obesi, nonché molto sensibile alle variazioni della dieta di uno stesso individuo, producendo importanti cambiamenti nell'assorbimento, deposito e metabolismo dei lipidi alimentari.

La comprensione delle interazioni tra dieta e microbiota intestinale è un argomento di grande interesse nel mondo scientifico. Un recente studio, compiuto su dieci volontari che hanno seguito per 5 giorni una dieta strettamente vegetariana per poi passare a una dieta strettamente carnivora nei 5 giorni successivi, ha dimostrato che quando avvengono cambiamenti repentini nella dieta, i nostri batteri intestinali reagiscono molto velocemente. In 24-48 ore la composizione del microbiota cambia in modo significativo: durante la dieta vegetariana prevalgono specie batteriche capaci di digerire carboidrati complessi, mentre durante la dieta a base di proteine animali vengono selezionate specie batteriche, come *Bilophila wadsworthia*, capaci di metabolizzare le proteine e i composti tossici derivanti dalla combustione della carne, che però hanno un forte potenziale pro-infiammatorio. Quindi, la composizione del microbiota intestinale negli animali e nell'uomo varia a seconda del tipo di dieta. Animali erbivori ed esseri umani vegetariani hanno una maggiore diversità microbica rispetto ai carnivori e agli onnivori associata a una maggiore diversità enzimatica, che probabilmente è necessaria per la digestione dei diversi alimenti di origine vegetale. In un nostro recente lavoro è stata analizzata, mediante la tecnica di Next Generation Sequencing, la composizione del microbiota intestinale di bambini sani di età da 1 a 6 anni che vivono in un villaggio rurale africano in Burkina Faso, le cui condizioni di vita sono molto simili a quelle dell'uomo del Neolitico. La dieta di questi bambini è prevalentemente vegetariana, composta soprattutto da cereali quali miglio, sorgo, vegetali e legumi. I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti da una popolazione di bambini della stessa età che vivono in Italia e che hanno una dieta tipicamente occidentale. I bambini del Burkina Faso presentano un microbiota con maggiore biodiversità, ricco di batteri che sono in grado di digerire la cellulosa e di restituire come prodotto finale composti benefici per il nostro intestino quali gli acidi grassi a catena corta (SCFAs) come il butirrico, un potente antinfiammatorio naturale. Inoltre, nonostante questi bambini vivano in condizioni igieniche precarie e siano soggetti a un tasso elevato di malattie infettive, presentano un ridotto numero di batteri potenzialmente patogeni quali *Escherichia Coli*, *Shigella*, *Salmonella*, che sono invece presenti come commensali nelle feci dei bambini italiani. Il microbiota di questi ultimi è al contrario caratterizzato da specie batteriche appartenenti al phylum dei Firmicutes, tipicamente abbondanti nei soggetti obesi. Dallo studio emerge dunque il sottile equilibrio fra ecosistema microbico intestinale, dieta e salute dell'ospite, rivelando altresì l'origine

delle malattie tipiche del mondo occidentale, quali obesità, allergie e malattie infiammatorie croniche intestinali, problemi in notevole incremento nella società occidentale soprattutto in età pediatrica. L'industrializzazione e la standardizzazione dei prodotti alimentari selezionano nel nostro organismo un set sempre più ristretto di batteri associati agli alimenti. Infatti quando abbiamo analizzato la composizione del microbiota in bambini appartenenti alla stessa etnia ma residenti in zone urbanizzate caratterizzate da un'occidentalizzazione della dieta con un incremento di proteine animali (carne, pesce e prodotti lattiero - caseari), alimenti processati trasformati e raffinati, aumento dei grassi e riduzione dell'assunzione di fibre, questo drasticamente modifica i profili e le funzioni del microbiota. In particolare batteri in grado di fermentare complessi carboidrati e produrre anti-infiammatori quali gli SCFAs tendono a diminuire.

Storicamente, l'ecosistema microbico del tratto digestivo era specifico per una data area geografica, proprio come la flora e la fauna di un ecosistema sono geograficamente distinti: un esempio di questa diversità si riscontra in modo lampante ancora adesso tra le popolazioni rurali dei Paesi in via di sviluppo e il mondo occidentale, dovuta all'evidente differenza dello stile di vita e dei fattori ambientali. L'omogeneizzazione della popolazione batterica, infatti, rappresenta un punto critico per la salute umana, date le importanti ed eterogenee funzioni svolte dai diversi microrganismi del nostro microbiota intestinale.

I nostri risultati dimostrano come esista una co-evoluzione della dieta, del microbiota intestinale e dell'ospite, ed evidenzia l'importanza di sviluppare strategie per preservare importanti funzioni microbiche, soprattutto nell'infanzia, che rischiano di andare perdute durante il corso dell'urbanizzazione e lo sviluppo economico delle popolazioni umane, con importanti implicazioni sulla salute.

*Carlotta De Filippo*

### **I lieviti del vino non li porta il vento, una storia di calabroni, uomini, birra e vino.**

Le recenti tecniche di metagenomica consentono di analizzare la composizione di comunità microbiche in ambienti naturali e non, e comprendere l'interazione con l'uomo. E' ormai a tutti noto come i microrganismi del nostro intestino determinino il nostro stato di salute e la nostra stessa esistenza, molto meno noto è come l'ambiente e gli alimenti contribuiscano alla diversità del microbioma umano.

Studi del nostro gruppo sui microrganismi trasportati sulle Alpi dal Sahara, hanno chiarito quali microrganismi siano stati trasportati col vento, mostrando come *Saccaromyces cerevisiae* non fosse presente tra questi.

E' da sempre noto che *S. cerevisiae* fermenti birra e vino: inizialmente si era ipotizzato quindi che questa specie fosse addomesticata e vivesse nelle cantine. Studi sul microbiota di fermentazioni spontanee in Trentino e Toscana e sui formaggi e il Kefir del Tajikistan, nella valle dello Jaghnob (3000 -5000 metri di altezza), hanno invece dimostrato come in alimenti fermentati, si trovi *S. cerevisiae* anche lontano dalla presenza di aziende e cantine. Indicando che questo microrganismo, presente anche nell'intestino umano, ha un'origine naturale.

Studi di metagenomica e microbiologia molecolare ed evolutiva del nostro gruppo, apparsi sulla rivista della Accademia delle Scienze Americana (PNAS), hanno evidenziato come siano gli insetti, e in particolare i calabroni a svolgere un ruolo centrale nel trasmettere all'uva i lieviti tipici di un territorio e quindi a definire il terroir di un vino (area con le condizioni che permettono la sua produzione).

### **L'origine dei lieviti del vino birra e pane.**

Uno dei temi ancora irrisolti nello studio e comprensione delle fermentazioni è infatti il microhabitat e la nicchia ecologica naturale del lievito (*Saccaromyces cerevisiae*). Sebbene questo lievito sia usato da almeno 9.000 anni per produrre cibi e bevande fermentate, ancora è ignoto come esso riesca ad entrare in contatto naturalmente con la materia prima da fermentare, anche perché il lievito non è trasportato dal vento, a differenza dei batteri, più leggeri. C'è un dato che ci ha particolarmente colpito: l'acino d'uva integro non presenta sulla superficie il lievito, mentre circa un quarto degli acini fessurati è positivo alla sua presenza. Restano quindi due domande: chi porta il lievito sugli acini, e come e dove il lievito sopravvive nella stagione invernale.

Per cercare una risposta a queste domande abbiamo posto la nostra attenzione sugli insetti potenzialmente vettori e presenti in due importanti regioni vitivinicole italiane: la Toscana, nella zona di Barberino Val d'Elsa, in collaborazione con le aziende Isole e Olena e Monsanto, e il Trentino, nella zona della valle dei laghi, lago di Santa Massenza, Lago di Garda, Aziende del Consorzio del Vino Santo Trentino.

Dalla raccolta e dell'analisi della microflora intestinale di api, vespe e calabroni è risultato che le api non appaiono avere un ruolo centrale nell'inoculo del lievito non ospitandolo, mentre i calabroni presentano nel loro intestino diverse colonie di lieviti, da *Candida* a *Pichia* e *Saccaromyces*. A rendere la cosa più interessante è il fatto che le diverse specie di lievito presentavano andamenti stagionali, ad esclusione di *Saccaromyces* che risulta sempre presente nei calabroni per tutto l'arco dell'anno. Partendo da questo dato abbiamo confrontato i ceppi di *Saccaromyces* con quelli presenti nei vini delle diverse località, trovandovi una forte correlazione. Quindi siamo riusciti a dimostrare che i calabroni sono, in effetti, i protagonisti nell'avvio della fermentazione in campo. Abbiamo quindi studiato la capacità dei calabroni di conservare specifici ceppi di lievito anche durante l'inverno. Per fare questo abbiamo nutrito alcune regine fondatrici di vespe con ceppi di *Saccaromyces* noti. Le abbiamo fatte ibernare e verificato che dopo 3 mesi portavano ancora il ceppo. Abbiamo quindi osservato come, nella fase di nutrizione delle nuove larve, avvenisse, da parte delle femmine, il trasferimento dei lieviti anche alla progenie. Questo a dimostrare come in effetti le vespe siano non solo in grado di ospitare, ma anche di diffondere *Saccaromyces*. Successivamente abbiamo anche scoperto che durante l'inverno lieviti della stessa specie e di specie diverse si incrociano nell'intestino di *S. cerevisiae*, dando origine a nuove combinazioni, e a incroci fra specie diverse, che l'uomo da centinaia di anni ha inconsapevolmente selezionato per produrre la birra.

### **Le implicazioni**

Grazie a questi studi siamo quindi riusciti a comprendere che i calabroni svolgono un ruolo centrale nel preservare i ceppi autoctoni e rappresentano una sorta di santuario dei lieviti enologici durante l'inverno. Non solo nell'inverno l'intestino degli insetti diventa un'alcovia in cui i lieviti si incrociano e producono nuove combinazioni genetiche, che potenzialmente portano a nuove caratteristiche aromatiche e di resistenza agli stress. I calabroni svolgono inoltre un ruolo chiave nella loro trasmissione alle uve e quindi ai vini in fermentazione. Oggi la vinificazione avviene sempre più spesso attraverso l'uso di starter, ma questi costituiscono la base su cui i ceppi autoctoni definiscono il "terroir" tipico di un vino. Quindi lo stato di salute delle colonie di calabroni e il mantenimento dell'associazione fra insetti e lieviti è essenziale per mantenere la biodiversità microbica ambientale e il potenziale che questa ha per le fermentazioni umane più note, pane, vino, birra. Ora stiamo continuando lo studio, oltre che con produttori di vino come Paolo de Marchi di Isole e Olena e Angelo Gaja (Azienda vinicola Gaja e Ca Marcanda), anche con i produttori di Birra, (Teo Musso di Baladin), cercando di capire se e come i calabroni possano trasportare questi lieviti anche in aree diverse dello stesso areale e aree molto distanti. Ad esempio, siamo impegnati a ricostruire il percorso e il ruolo dei lieviti autoctoni portati dai calabroni in fermentazioni di regioni italiane distanti e creare una biobanca italiana dei lieviti isolati da insetti sociali, con particolare attenzione alle potenzialità degli incroci fra ceppi diversi, per consentire la continua generazione di quella che è a tutti nota come la "fitness dell'ibrido", il mantenimento di quella biodiversità che consente a ogni comunità di rimanere in salute, reagendo a un ambiente che cambia.

*Duccio Cavalieri*

[www.giovediscienza.it](http://www.giovediscienza.it)

