

POLICLINICO DI **SANT'ORSOLA**



Bologna, 3 luglio 2021 - Il Policlinico di Sant'Orsola IRCCS è stato riconosciuto dal Ministero della Salute centro di riferimento per il programma nazionale di Trapianto di Microbiota Intestinale, ovvero di quelle comunità microbiche - batteri, miceti e virus - che assieme vivono nel nostro intestino.

Il Sant'Orsola diventa così uno dei 4 Centri in tutto il Paese assieme a Policlinico Gemelli, Careggi e Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, per la pratica e lo studio di questa innovativa frontiera della medicina. Il primo Ospedale Pubblico ad avere già effettuato il trapianto.

Eseguiti mercoledì 30 giugno i primi tre trapianti. Si tratta di tre uomini di 40, 50 e 60 anni. Per due di loro, gli uomini di 40 e 50 anni, il trapianto di microbiota rappresenta la speranza di poter risolvere una pouchite cronica che non rispondeva alla terapia antibiotica e potere così evitare una ileostomia definitiva. Per il paziente di 60 anni il trapianto di microbiota, invece, si è reso necessario per contrastare un batterio, il *Clostridium difficile*, anche questo resistente agli antibiotici che se non curato avrebbe potuto portare anche alla morte del paziente.

L'obiettivo generale del Centro è quello di fornire il trapianto di microbiota, che si ottiene dalla lavorazione delle feci di un donatore sano, con lo scopo di ridurre la morbilità e mortalità dell'infezione

da *Clostridium difficile*, un batterio refrattario alla antibiotico-terapia che se non curato può portare anche al decesso del paziente. Si stima che la mortalità a 30 giorni dal ricovero è pari al 19% ed è massima tra i ricoverati in area intensiva dove raggiunge un valore del 29%.

Il trapianto di microbiota è consentito, attualmente, per la cura appunto del *Clostridium* e per altri rari casi per i quali è chiesta l'approvazione del Comitato Etico, ma un numero sempre maggiore di evidenze scientifiche indica che il microbiota intestinale può aiutare a contrastare stati infiammatori e de-regolazione immunitaria, aumentando l'efficacia di cure e terapie in innumerevoli contesti quali ad esempio:

- riduzione del resistoma (il carico di geni conferenti antibiotico-resistenza) e delle setticemie correlate;
- trattamento di patologie gastroenterologiche, quali colite ulcerosa e pouchite cronica, morbo di Crohn, sindrome dell'intestino colon irritabile ed epatologiche come la encefalopatia epatica;
- trattamento di disordini del metabolismo quali obesità, diabete di tipo 2, insulino-resistenza;
- malattie neurologiche: sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica, morbo di Parkinson, epilessia, disturbi bipolari e disturbi dello spettro autistico;
- malattie del sistema immunitario e oncologiche: melanoma metastatico refrattario all'immunoterapia, graft-versus-host disease (trapianto di midollo nella leucemia mieloide acuta, trapianto di fegato), artrite reumatoide.

### **Infezione da *Clostridium difficile* in Emilia-Romagna**

L'infezione da *Clostridium difficile* insorge in seguito a un trattamento antibiotico che determina una profonda alterazione del microbiota intestinale e si riscontra particolarmente nei pazienti anziani, soprattutto se ricoverati in reparti per acuti, lungodegenze o residenti sanitarie assistenziali (RSA), e in soggetti affetti da malattie croniche. L'infezione da *C. difficile* è una delle principali infezioni acquisite in ambito ospedaliero e la più frequente a carico dell'apparato digerente.

Negli ospedali dell'Emilia-Romagna l'infezione da CDI è di 1.5-3.7 casi ogni 1000 ricoveri. Con un aumento di infezioni nell'ultimo 10 anni di oltre il 40% ed un aumento che sfiora il 200% delle infezioni ricorrenti. L'efficacia del trapianto di microbiota si attesta attorno al 90% nei pazienti con infezione ricorrente non responsiva alla terapia standard, rappresentando ad oggi l'approccio terapeutico di scelta in questa categoria di pazienti. Il trapianto aumenta inoltre la sopravvivenza complessiva di oltre il 30% a 90 giorni dall'infezione.

### **Il microbiota intestinale umano**

L'uomo, come tutti gli esseri viventi, vive in una stretta associazione simbiotica con una comunità microbica densa e complessa, data da batteri, funghi e virus, chiamata microbiota, che rappresentano una componente integrale della nostra biologia. I microbioti hanno come habitat specifiche nicchie ecologiche del corpo, quali cavità orale, pelle, vagina, apparato urogenitale, tratto respiratorio e soprattutto tratto gastro-intestinale.

Il tratto gastrointestinale è colonizzato da circa 1-1.5 kg di massa microbica e un numero di cellule microbiche che è di circa 10 volte superiore al numero totale di cellule che costituiscono i nostri tessuti e organi, ma, ancor più sorprendente, un numero di geni microbici che è di circa 100 volte maggiore al numero di geni rappresentati nel genoma umano.

Il microbiota intestinale, oltre a rappresentare una barriera competitiva contro l'invasione e la colonizzazione di patogeni, svolge un ruolo fondamentale per il nostro metabolismo, fornendoci una serie di attività che noi non abbiamo sviluppato.

Il microbiota intestinale infatti è direttamente coinvolto nell'estrazione di energia da polisaccaridi complessi introdotti con la dieta e altrimenti indigeribili, fornendo così circa il 10-15% della nostra richiesta energetica giornaliera; modula, inoltre, lo sviluppo e la funzionalità del sistema immunitario (circa il 70% del sistema immunitario è nell'intestino), così come di quello endocrino e nervoso (asse intestino cervello).

Ogni essere umano ha un suo corredo altamente 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 di conseguenza l'attività funzionale del microbiota intestinale, tra cui la dieta, l'assunzione di farmaci, gli stili di vita e l'età. Un'alterazione del microbiota può portare ad uno stato di disbiosi, caratterizzato da una compromessa stabilità e da una ridotta biodiversità, che si correla con un aumento dello stato infiammatorio, supportando così condizioni che favoriscono lo sviluppo e la progressione di diverse patologie.

Lo studio del microbiota e dei meccanismi di azione coinvolti nella sua interazione con l'uomo è possibile grazie all'impiego di approcci analitici avanzati che consentono di studiare in maniera approfondita non solo la diversità filogenetica, cioè quali sono i gruppi microbici presenti e le loro specifiche abbondanze relative, ma anche di identificare e annotare diversi geni microbici che codificano numerose funzioni biochimiche e metaboliche.

## **Obiettivi futuri**

Un trapianto di microbiota sarà tanto più efficace quanto più sarà “personalizzato”. In questo scenario, un’importante attività sarà quella di selezionare “super-donatori” sani, identificati in base ai loro specifici profili del microbiota intestinale, per la costituzione di una biobanca che possa consentire il trapianto di microbiota personalizzato, tenendo conto del profilo della disbiosi presentata dal paziente.

L’identificazione dei profili specifici di microbiota è possibile attraverso tecniche metagenomiche di sequenziamento massivo realizzabili grazie ad un sequenziatore del valore di 100.000 euro acquisito specificatamente per il centro del Sant’Orsola e donato a questo scopo da IMA Group. Infine, la disponibilità di una biobanca selezionata e profondamente caratterizzata a livello di microbiota, consentirà anche di studiare l’efficacia del trapianto in altre patologie.

Lo sviluppo della biobanca prevede la raccolta di campioni di microbiota provenienti da diverse strutture del Policlinico e comprendenti varie condizioni clinico-patologiche che abbraccino tutto l’arco della vita dall’epoca prenatale all’età geriatrica. La biobanca comporta l’analisi dei “big data” della ricerca biomolecolare connessa al microbiota nelle diverse condizioni cliniche, in collaborazione con l’impresa comune europea per il calcolo ad alte prestazioni (EuroHPC) all’interno del programma Europa digitale dell’UE.

## **IRCCS Sant’Orsola University Hospital Bologna Intestinal Microbiota Transplantation (SUBMIT)**

- Prof. Vincenzo Stanghellini (coordinatore), direttore Medicina Interna, responsabile Centro FMT
- Prof. Giovanni Barbara, responsabile del trapianto
- Professoressa Tiziana Lazzarotto, direttore Microbiologia
- Professoressa Patrizia Brigidi, docente Biotecnologia dei microorganismi DIMEC
- Prof. Pierluigi Viale, direttore Malattie Infettive
- Prof. Andrea Pession, direttore Pediatria Dott.ssa Gabriela Sangiorgi, direttore Centro Regionale Trapianti
- Dott.ssa Lucia Bortluzzi, Area Accreditamento IRCCS S. Orsola

### ***Diventare donatori. Come?***

Diventare donatore di Microbiota, è facile, sicuro e oltre a far bene a sé stessi e agli altri, aiuta la ricerca.

### ***Perché diventare donatore?***

Per aiutare la ricerca in medicina con uno sforzo minimo. Inoltre il donatore deve essere una persona assolutamente sana e gli esami a cui si viene sottoposti per certificarlo sono di fatto uno screening accurato del proprio stato di salute.

### ***Chi può diventare donatore?***

Uomini e donne di età compresa tra i 18 e i 45 in buone condizioni di salute che non abbiano assunto antibiotici negli ultimi 6 mesi.

### ***Come diventare donatore?***

È semplice, basta compilare il modulo sul sito del Policlinico di Sant'Orsola a questo indirizzo [www.aosp.bo.it/microbiota](http://www.aosp.bo.it/microbiota). Risposto ad alcune semplici domande sul tuo stato di salute si viene contattati da un medico della Medicina Interna prof. Stanghellini per programmare una visita e gli esami di laboratorio di approfondimento.

### ***Cosa comporta diventare donatore?***

Il donatore non ha nessun obbligo. Se il candidato risulta idoneo verrà richiesta una donazione di feci ogni 1-2 settimane che verrà effettuata presso l'IRCCS Sant'Orsola. Dalle feci viene dunque selezionato ed estratto il microbiota intestinale. La donazione è non invasiva e non comporta rischi per il donatore. Il Microbiota viene conservato in biobanche dedicate pronto all'uso. L'idoneità alla donazione dura in genere 2 mesi e se il donatore vorrà continuare a donare dovrà ripetere tutti gli esami di screening iniziali.

### ***Quali esami deve fare il donatore?***

Durante lo screening iniziale vengono eseguiti questionari per valutare la presenza di fattori di rischio infettivologici e gastroenterologici, oltre che esami bioumorali e microbiologici mediante prelievo di campioni di sangue venoso e feci.