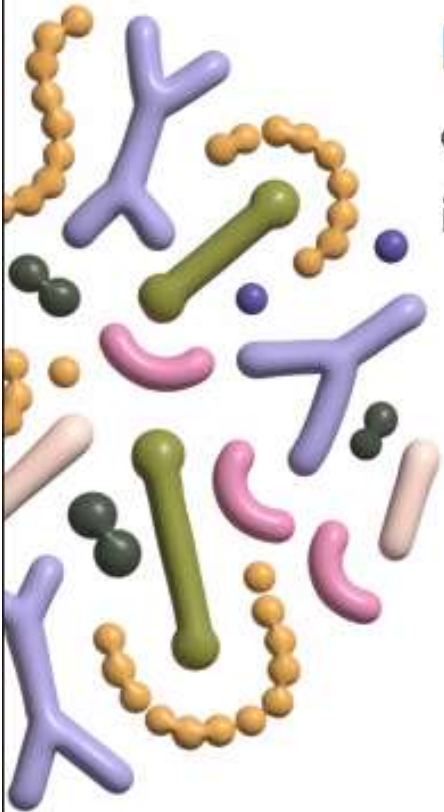




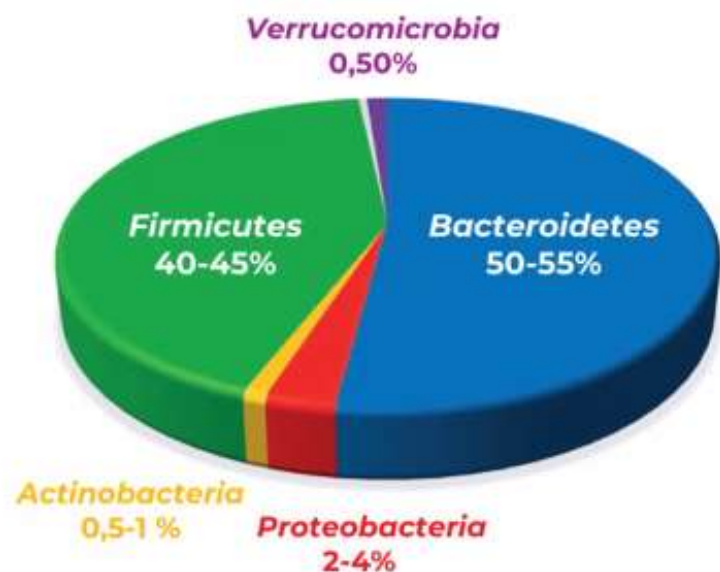
**MICROBIOMA** • **Totalità del patrimonio genetico** posseduto dal microbiota, cioè i geni che quest'ultimo è in grado di esprimere

**MICROBIOTA** • **Popolazione di microrganismi** (batteri, funghi, virus, fagi) che vivono e colonizzano uno specifico ambiente e che, in maniera fisiologica o patologica, **vivono in simbiosi con noi**

- **ORALE e delle VIE AEREE INFERIORI**
- **VAGINALE e delle VIE URINARIE**
- **CUTANEO**
- **INTESTINALE**



# microbiota intestinale di un adulto sano



## *Firmicutes*

Sono «golosi» di fibra e CHO di scarto quando molto abbondanti

Si concentrano nel colon prossimale perché c'è più materiale e pH 5-6

Producono principalmente **butirrato** (*Agathobacter*, *Roseburia*, *Fecalibacterium*, *Clostridia*, *Ruminococcaceae*)

Se ↑ i butirrato-produttori ↑ la richness

## *Proteobacteria*

Proteoma abbondante

## *Bacteroidetes*

Sono «golosi» di fibra e CHO di scarto quando poco abbondanti

Glicobioma imponente. Operano meglio quando ci sono più proteine nel pasto o quando ci sono quantitativamente pochi zuccheri

Si concentrano nel colon distale, pH 6-7

Producono principalmente **propionato**

## *Actinobacteria*

Producono principalmente **acetato**

I *Bifidobacterium* tramite *cross feeding* alimentano la butirrato-produzione

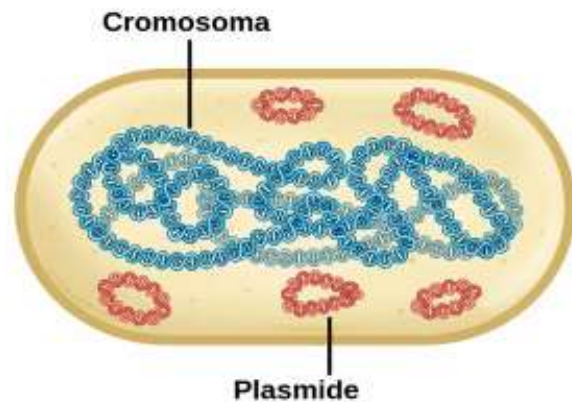
Negli adulti digeriscono inulina, GOS, FOS nel bambino HMO





Modificare il tenore in **CARBOIDRATI** è lo strumento più semplice per modulare il microbiota

**Sono cibo per i batteri**, soprattutto i meno digeribili come gli amidi resistenti o la fibra vegetale (cellulosa, emicellulosa, fos, gos, FODMAPs)



Il **glicobioma**, genoma batterico che demolisce gli zuccheri, costituisce il **75%** di tutto il **DNA**



# glicobioma e batteri favoriti dai **CARBOIDRATI**

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09668-4> OPEN

## Bacteroidetes use thousands of enzyme combinations to break down glycans

Pascal Lapébie<sup>1</sup>, Vincent Lombard<sup>1</sup>, Elodie Drua<sup>1</sup>, Nicolas Terrapon<sup>1</sup> & Bernard Henrissat<sup>1,2</sup>

Unlike proteins, glycan chains are not directly encoded by DNA, but by the specificity of the enzymes that assemble them. Theoretical calculations have proposed an astronomical number of possible isomers ( $>10^{22}$  hexosaccharides) but the actual diversity of glycan structures in nature is not known. Bacteria of the Bacteroidetes phylum are considered primary degraders of polysaccharides and they are found in all ecosystems investigated. In Bacteroidetes genomes, carbohydrate-degrading enzymes (CAZymes) are arranged in gene clusters termed polysaccharide utilization loci (PULs). The depolymerization of a given complex glycan by Bacteroidetes PULs requires bespoke enzymes; conversely, the enzyme composition in PULs can provide information on the structure of the targeted glycans. Here we group the 11,037 PULs encoded by 964 Bacteroidetes genomes according to their CAZyme composition. We find that collectively Bacteroidetes have elaborated a few thousand enzyme combinations for glycan breakdown, suggesting a global estimate of diversity of glycan structures much smaller than the theoretical one.

+

**Bacteroidetes** pool molecolare mostruoso con migliaia di enzimi codificati per digerire zuccheri, soprattutto quando il loro apporto è ridotto

**Bifidobacterium** negli adulti digeriscono inulina, GOS e FOS nel bimbo digeriscono gli HMO

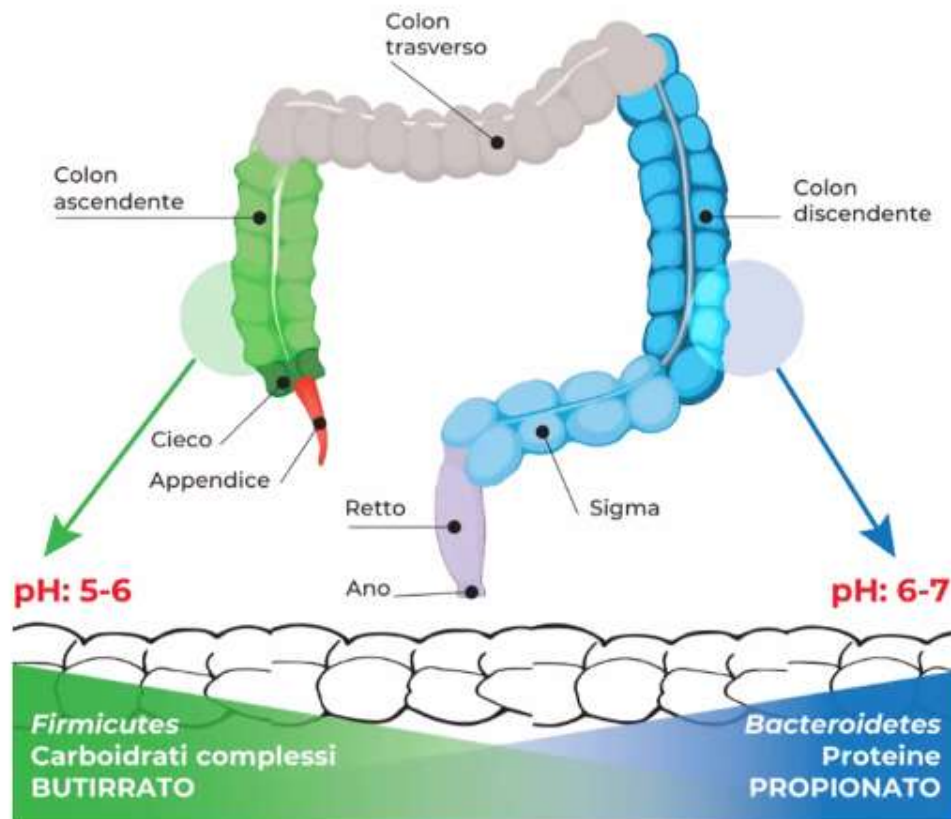
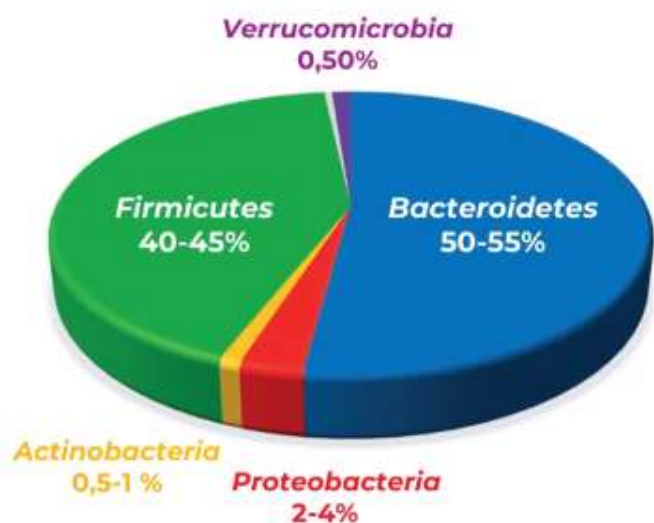
**Firmicutes** pool molecolare ridotto ma in clinica sono in realtà gli attori principali nella digestione dei carboidrati, soprattutto quando l'apporto di zuccheri è notevole

-

**Proteobacteria** pool molecolare minimale  
9 volte meno efficiente dei *Bacteroidetes*  
è abbondante il proteoma, genoma per degradare le proteine



# microbiota intestinale di un adulto sano



In presenza di **CARBOIDRATI** la crescita di **Firmicutes** avviene a discapito dei **Bacteroidetes**

Research Article

Spatial Variation of the Native Colon Microbiota in Healthy Adults

Katrin J. Flynn<sup>1</sup>, Mack T. Ruffin Jr.<sup>2</sup>, D. Kim Torgerson<sup>1</sup>, and Patrick D. Schloss<sup>1</sup>

Cancer Prevention Research



# Il pH è influenzato dai SCFAs prodotti dai batteri con il metabolismo dei carboidrati



un pH intestinale molto basso è

- intollerabile per i *Bacteroidetes*
- ben sopportato dai *Firmicutes*

Quando i *Bacteroidetes* digeriscono gli zuccheri producono acetato e propionato con diminuzione del pH

**Se il quantitativo di zuccheri è elevato si ha una riduzione del pH talmente importante che i *Bacteroidetes* muoiono**

Quando i *Firmicutes* metabolizzano gli zuccheri, con produzione di butirato, si abbassa il pH fino a 5.5 ma sono in grado di sopravvivere e continuare a lavorare

## Clinicamente sono i carboidrati a fare la vera differenza

Tanti carboidrati ► tanti *Firmicutes*

Pochi carboidrati ► pochi *Firmicutes* con vantaggio dei *Bacteroidetes*



Proceedings Nutrition Society, 2010, 50(1), 111-112

doi:10.1017/S0007122609990001

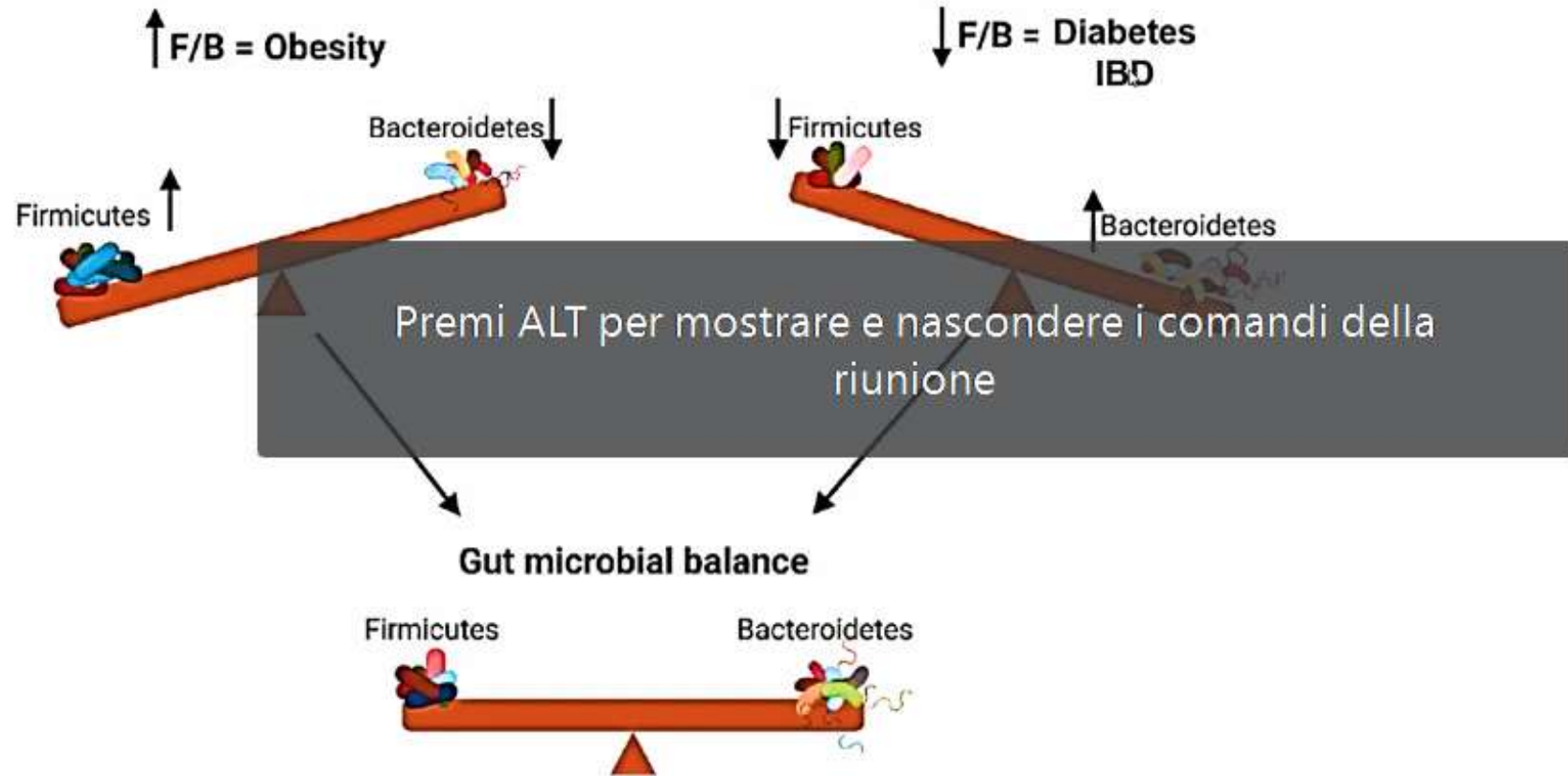
### The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota

Spina H, Bressan M, Loria L, Jahn G, Ferruzzi A, Rizzo J, Fiesi G  
Molecular Biology Division, Faculty of Medicine, University of Bari, Bari, Italy  
Molecular Biology Division, Faculty of Medicine, University of Bari, Bari, Italy  
Department of Applied Medicine, Faculty of Medicine, University of Bari, Bari, Italy  
Department of Applied Medicine, Faculty of Medicine, University of Bari, Bari, Italy

**Introduction**  
The balance of bacterial species and their abundance in the human large intestine is considered to be strongly influenced by the maintenance of pH levels (Spina et al., 2009; Ferruzzi et al., 2009). In particular, the maintenance of a low pH is considered to be important for the maintenance of a healthy human large intestine (Spina et al., 2009).

# Importanza del rapporto *Firmicutes* - *Bacteroidetes*

*Microorganisms* 2020, 8, 1715; doi:10.3390/microorganisms8111715





Quali caratteristiche del  
microbiota intestinale  
sono influenzate dalla dieta?





# Quali caratteristiche del microbiota intestinale sono influenzate dalla dieta?

Quando una persona è a dieta gli aspetti più importanti da osservare sono:

1. **biodiversità**
2. **butirrato- propionato- acetato- *produzione***
3. **rilascio di LPS**



# 1. biodiversità

Marker oggettivo di **infiammazione**

Racconta se il paziente ha uno stato infiammatorio ed una **disbiosi intestinale**



Il soggetto è **sano**  
quanto più è **ALTA la biodiversità**

**BASSA: MALATTIA**  
**ALTA: SALUTE**

La **biodiversità** deve restare **alta** per il bene del paziente

Maggiore è la biodiversità del microbiota  
maggiore sarà la ricchezza del microbioma e quindi  
la quantità e la ridondanza delle vie metaboliche



## 2. acetato- propionato- butirrato- *produzione*

- triade principale degli acidi grassi a corta catena, **SCFA**
- prodotti dalle vie metaboliche batteriche a partire dalla fibra polisaccaridica indigerita

**Acetato:** utilizzato nella lipogenesi. È prodotto principalmente dagli **Actinobacteria**.  
Funge da substrato per la produzione di butirrato da parte dei butirrato-produttori.  
I *Bifidobacterium* tramite *cross feeding* alimentano la butirrato-produzione

**Propionato:** utilizzato nella gluconeogenesi. È prodotto principalmente dai **Bacteroidetes**

**Butirrato:** maggior fonte energetica del colonocita. È prodotto principalmente da **Firmicutes**

OPEN

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

The International Scientific Association  
for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)  
consensus statement on the definition  
and scope of prebiotics

Glenn R. Gibson<sup>1</sup>, Robert Hutkins<sup>2</sup>, Mary Ellen Sanders<sup>3</sup>, Susan L. Prescott<sup>4</sup>,  
Rajendra A. Neeman<sup>5</sup>, Sogho J. Shalender<sup>6</sup>, Aaron Scott<sup>7</sup>, Catherine Stanton<sup>8</sup>,  
Kelly S. Swanson<sup>9</sup>, Patrick D. Cani<sup>10</sup>, Aronis Verbeke<sup>11</sup> and Gregor Weigl<sup>12</sup>

**Intestinal Short Chain Fatty Acids  
and their Link with Diet and Human  
Health**

David Rios-Cován, Patricia Rivas-Madiedo, Abelardo Margolles, Miguel Guzmán,  
Clara G. de los Reyes-Gavilán and María Salazar<sup>1</sup>

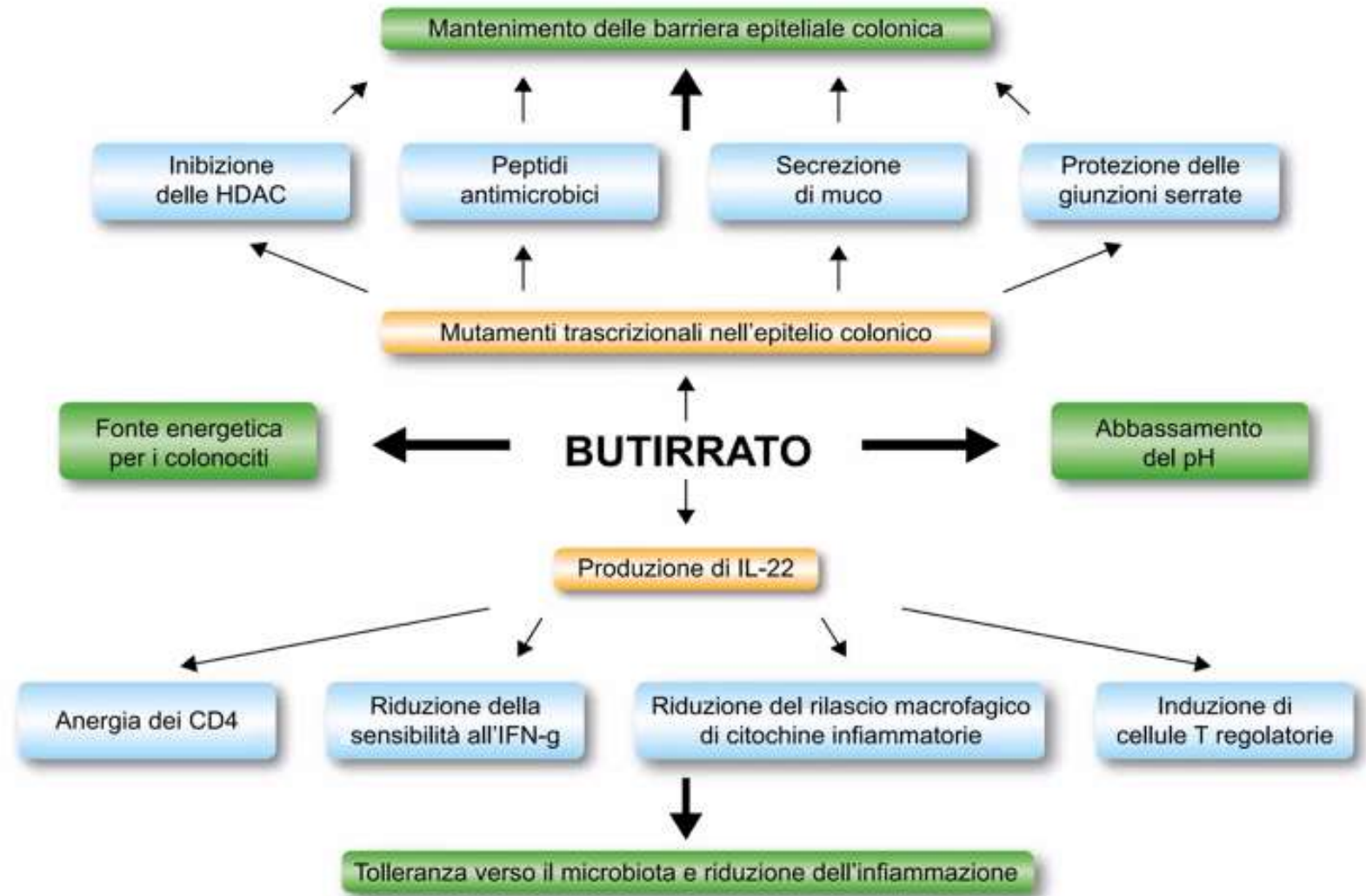
<sup>1</sup> Instituto de Productos Lácteos de Asturias, Departamento de Bacteriología y Tecnología de Productos Lácteos, Instituto de Productos Lácteos de Asturias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Villavieja, Spain



# Quali sono i benefici del butirrato?

**Figura 11** - Le molteplici azioni del butirrato esercitate sull'ospite.

Dal libro *Microbiota struttura e traslazione* F. Di Pierro



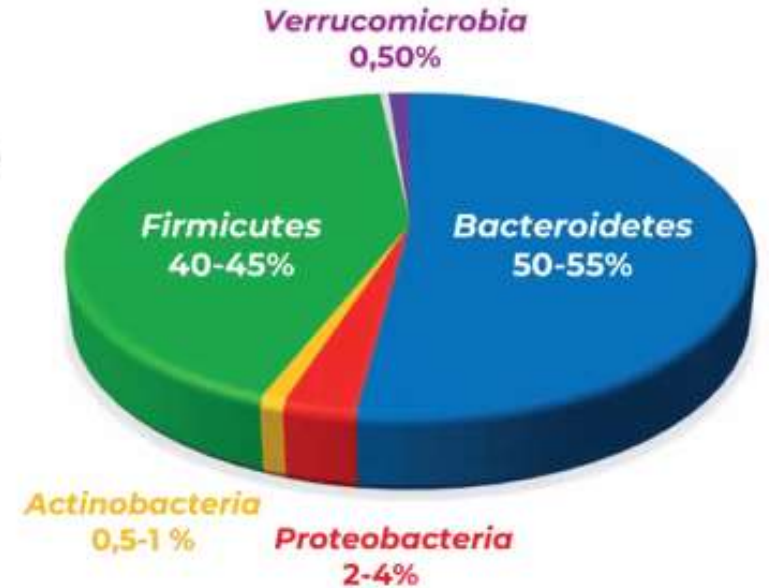
### 3. Rilascio di LPS

**Proteobacteria** ► Gram negativi, patogeni  
(*E.coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*)

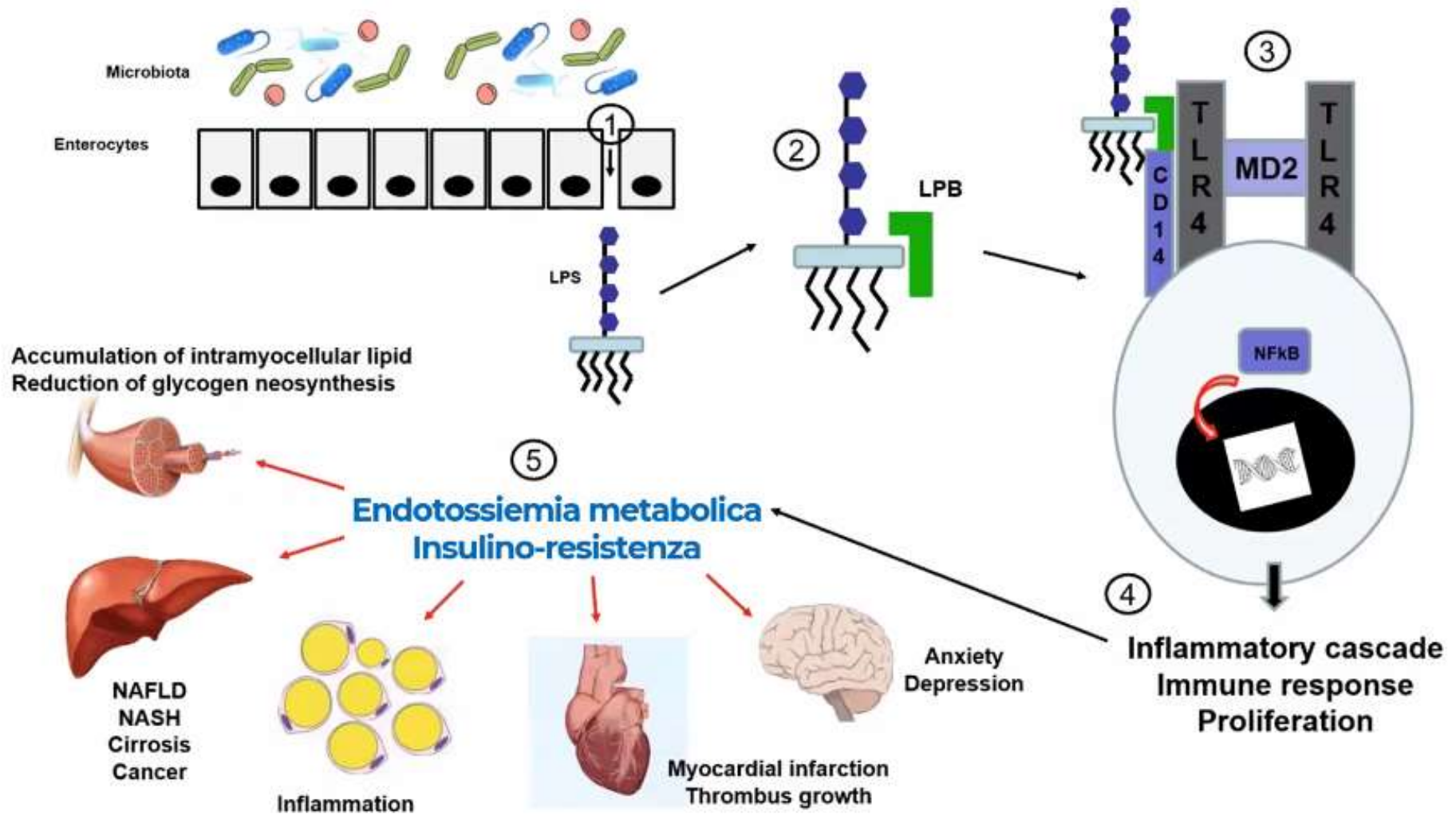
Hanno **LPS di membrana** molto infiammatori:  
se eccedenti rilasciano molti LPS e quindi aumentano  
**l'endotossiemia metabolica** attraversando le giunzioni serrate

Creano condizioni di **anaerobiosi** fondamentali  
per *Firmicutes* e *Bacteroidetes*

Un aumento degli **Enterobacteria** aumenta il senso di sazietà



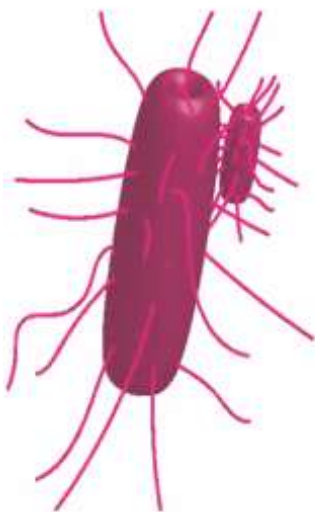
# Effetti dei LPS



### 3. Rilascio di LPS

**Verrucomicrobia** ► comprende *Akkermansia*

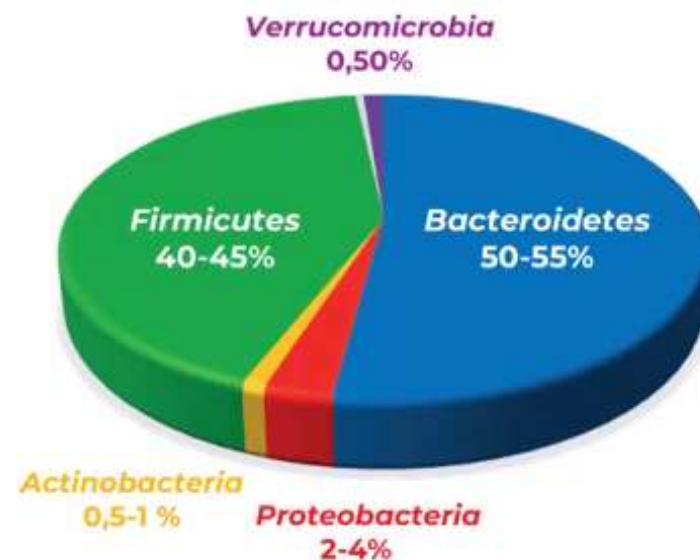
Quando **vivo** è un **muco metabolizzatore**:  
nutrendosi di muco ne stimola una nuova secrezione e  
quindi il ricambio



**Akkermansia da morto, pastorizzato,  
rinforza la struttura delle giunzioni serrate**  
attraverso la sua proteina AMUC\_1100 che  
interagisce con il TLR2

**È una firma nelle diete prive di carboidrati**

Ha proprietà antiobesità ed antidiabete, riducendo la endotossiemia metabolica





Quali sono le ricadute cliniche  
quando la composizione del  
microbiota si altera?



◀ **Biodiversità alfa** ▶ obesità, diabete, epatosteatosi, insulino-resistenza, ecc

◀ **Firmicutes** ▶ calo butirrato-produttori

▶ **Bacteroidetes** ▶ insulino-resistenza, epatosteatosi, ecc

▶ **Proteobacteria** ▶ endotossiemia metabolica, epatosteatosi, sazietà, insulino-resistenza, diabete ecc

◀ **Verrucomicrobia** ▶ sindrome metabolica, infiammazione omentale, epatosteatosi

▶ **Verrucomicrobia** ▶ alterazione della struttura del muco con perdita della sua funzione barriera, sindrome ansioso-depressiva (Enterotipo B2)



# Come cambia il microbiota nel paziente sottoposto a DIETA CHETOGENICA?



# Razionali a supporto della scheda diete

Si basa sullo studio pubblicato su *Nutrients*, 2019, dell'Unità Operativa della nutrizione clinica, Dipartimento Scienze gastroenterologiche ed Endocrinologiche del Gemelli di Roma.



Review

## Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition

Emanuele Rinninella <sup>1,2,\*</sup>, Marco Cintoni <sup>3</sup>, Pauline Raoul <sup>2</sup>, Loris Riccardo Lopetuso <sup>2,4</sup>, Franco Scalfaferrì <sup>2,4</sup>, Gabriele Pulcini <sup>3</sup>, Giacinto Abele Donato Miggiano <sup>1,2</sup>, Antonio Gasbarrini <sup>2,4</sup> and Maria Cristina Mele <sup>1,2</sup>

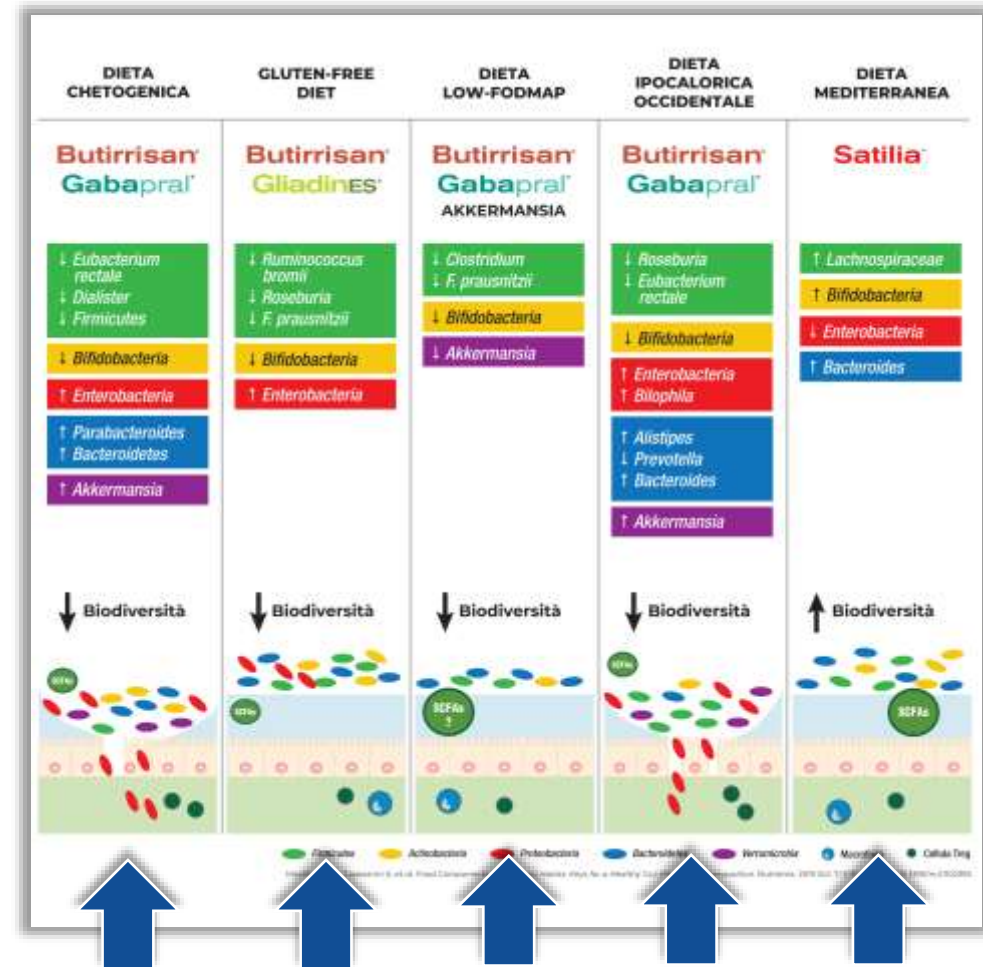
<sup>1</sup> UOC di Nutrizione Clinica, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy; giacintoabeledonato.miggiano@policlinicogemelli.it (G.A.D.M.); mariacristina.mele@unicatt.it (M.C.M.)

<sup>2</sup> Istituto di Patologia Speciale Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, 00168 Rome, Italy; pauline.raoull@gmail.com (P.R.); lopetusoloris@libero.it (L.R.L.); francoscalaferrì@gmail.com (F.S.); antonio.gasbarrini@unicatt.it (A.G.)

<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione, Università di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy; marco.cintoni@gmail.com (M.C.); gabrielepulcini.med@gmail.com (G.P.)

<sup>4</sup> UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

\* Correspondence: emanuele.rinninella@unicatt.it; Tel.: +39-06-3015-5579



Ogni colonna evidenzia le variazioni che ciascuna dieta causa al microbiota intestinale



## DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

Dieta che **elimina i carboidrati**, sia quelli digeribili ma soprattutto quelli indigeribili come GOS, FOS, polisaccaridi non amidacei, polisaccaridi amidacei resistenti, verbaschioso, stachiosio, raffinosisio

Dal punto di vista del **microbiota** questa estrema riduzione di carboidrati **non è affatto salubre** e dà delle ricadute negative dal punto di vista metabolico:

- **crollò biodiversità e richness**
- **crollò di *Firmicutes*** ► riduzione butirrato
- **crollò di *Bifidobacteria*** ► riduzione acetato
- **dominanza di *Bacteroidetes* e *Proteobacteria***





# DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

**Butirisan®**  
**Gabapral®**

↓ *Eubacterium rectale*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*  
↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

L'eliminazione dei carboidrati, fonte importantissima per il metabolismo dei *Firmicutes*, causa una

drastica ↓ dei **Firmicutes** ► drastica ↓ di butirrato con:

1. mancata spinta del butirrato sui geni mucina-produttori e sulle TJ con minore contenimento del LPS ► **aumenta la traslocazione di LPS creando insulino-resistenza**
2. mancata spinta sui Treg ► diminuisce la spinta sui macrofagi M2 antinfiammatori con aumento dell'infiltrazione degli M1 nel tessuto adiposo. Gli M1 sono produttori di TNF-alfa e di infiammazione ► **grasso viscerale maggiormente infiammato**

**Butirisan®**

L'incremento della produzione di butirrato:

- contiene i LPS evitando l'insulino-resistenza e la maturazione di un eccesso M1 riducendo così l'infiammazione dell'omento
- produce insulino-sensibilità lavorando sul GLP-1
- stimola l'espressione dei Treg che spingono sulla maturazione degli M2 riducendo così l'infiammazione dell'omento

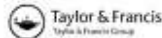


# Butirrisan<sup>®</sup>



*Clostridium butyricum* CBM 588<sup>®</sup> produce **Butirrato**

GUT MICROBES  
2021, VOL. 13, NO. 1, e1907272 (28 pages)  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1907272>



REVIEW

OPEN ACCESS [Check for updates](#)

**Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease**

Magdalena K. Stoeva<sup>1</sup>\*, Jeewon Garcia-So<sup>2</sup>, Nicholas Justice<sup>3</sup>, Julia Myers<sup>4</sup>, Surabhi Tyagi<sup>5</sup>, Madeleine Nemchek<sup>6</sup>, Paul J. McMurdie<sup>7</sup>, Orville Kolterman<sup>8</sup>, and John Eid<sup>9</sup>

#### ABSTRACT

*Clostridium butyricum* is a butyrate-producing human gut symbiont that has been safely used as a probiotic for decades. *C. butyricum* strains have been investigated for potential protective or ameliorative effects in a wide range of human diseases, including gut-acquired infection, intestinal injury, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, neurodegenerative disease, metabolic disease, and colorectal cancer. In this review we summarize the studies on *C. butyricum* supplementation with special attention to proposed mechanisms for the associated health benefits and the supporting experimental evidence. These mechanisms center on molecular signals (especially butyrate) as well as immunological signals in the digestive system that cascade well beyond the gut to the liver, adipose tissue, brain, and more. The safety of probiotic *C. butyricum* strains appears well-established. We identify areas where additional human randomized controlled trials would provide valuable further data related to the strains' utility as an intervention.

Guo P. et al. Clostridium species as probiotics: potentials and challenges. J Animal Sci Biotechnol 2020; 11: 24. doi:10.1186/s40104-019-0402-1

Nakanishi S. et al. Effects of High Amylose Maize Starch and Clostridium butyricum on Metabolism in Colonic Microbiota and Formation of Azoxy methane-Induced Aberrant Crypt Foci in the Rat Colon. Microbiol Immunol 2003; 47(12): 951-958. doi:10.1111/j.1348-0421.2003.tb03469.x

- 1** *direttamente* per la via **metabolica *buk*** (butirrato chinasi)
- 2** *indirettamente* per l'**incremento dei butirrato-produttori** che utilizzano la via **metabolica *but*** (CoA-transferasi)



Dopo aver utilizzato **Butirrisan**

a livello colonico si ritrovano:

### **un maggior quantitativo di butirrato**

il butirrato aumenta del 20% dopo appena 2 settimane di trattamento rispetto al controllo

### **un maggior quantitativo degli altri SCFAs**

ha una maggiore rappresentanza di geni per le vie metaboliche

**una maggiore presenza dei geni per le vie metaboliche *buk* e *but***  
nel microbiota fecale, dimostrando quindi di favorire la crescita anche degli altri batteri produttori di butirrato, migliorando quindi l'ecosistema intestinale



Stoeva M.K. et al. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1907272. doi: 10.1080/19490976.2021.1907272

Nakanishi S. et al. Effects of High Amylose Maize Starch and *Clostridium butyricum* on Metabolism in Colonic Microbiota and Formation of Azoxymethane-Induced Aberrant Crypt Foci in the Rat Colon. *Microbiol Immunol* 2003; 47(12): 951-958. doi: 10.1111/j.1348-0421.2003.tb03469.x

Jia L. et al. *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 Protects against Autoimmune Diabetes by Modulating Intestinal Immune Homeostasis and Inducing Pancreatic Regulatory T Cells. *Fimmu* 2017; 8: 1345. doi: 10.3389/fmmu.2017.01345

Jia L. et al. Anti-diabetic Effects of *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 through Promoting the Growth of Gut Butyrate-producing Bacteria in Type 2 Diabetic Mice. *Sci Rep* 2017; 7: 7046. doi: 10.1038/s41598-017-07335-0

Flint H.J. et al. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 2015; 74(1): 13-22. doi: 10.1017/S0029665114001463







## **Butirisan** Produzione di butirrato ENDOGENA e CONTINUA in TUTTO il COLON



**CAPSULE:** limiti di assorbimento



**CLISMI:** limiti di assorbimento

Short chain fatty acids (SCFAs), in particular butyric acid, play important roles in human intestinal health. They are the major source of energy for the colonic mucosal cells[1]. Maintaining a certain level of butyric acid production in the lumen can help to balance gut microbiota, regulate host immune response, and enhance intestinal mucosal barrier function. When butyrate is taken orally in food or as a medicine, it is digested and absorbed by the body before it reaches the colon, making it difficult for butyrate to perform its functions in the hindgut. Butyrate-producing bacteria are capable of fermenting undigested carbohydrates in the intestinal lumen, producing acidifying SCFAs such as butyric acid. Therefore, butyrate-producing bacteria may be used as probiotics with the goal of promoting gut health, and thus having a wide range of potential clinical applications[2]. This minireview focuses on recent research on butyrate-producing bacteria and their potential clinical applications, especially in disorders related to pediatrics.

World J Clin Pathol. 2021 September 9; 10(5): 84-92

Nevertheless, butyrate treatment has not entered clinical application. A possible explanation is the difficulty to administer butyrate in the distal colon and the availability of effective alternative treatment options. Hence, both luminal administration and endogenous stimulation of butyrate production through microbial fermentation of dietary fibres seems to prevent pathological conditions of intestinal inflammation.

Beneficial Microbes, 2020, 11(5): 411-455





# DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**

↓ *Eubacterium rectale*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*  
↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

L'eliminazione dei carboidrati, fonte importantissima per il metabolismo dei bifidobatteri (*Actinobacteria*), causa una

drastica ↓ dei ***Bifidobacteria***

Randomized Controlled Trial | Br J Nutr. 2009 Feb;101(4):541-50.  
doi: 10.1017/S0007114508019880. Epub 2008 Jul 1.

Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*

Carlett Ramirez-Farias<sup>1</sup>, Kathleen Szasz, Zolt Fulver, Alan Duncan, Grietje Holtrop, Petra Louis

frontiers  
in Behavioral Neuroscience  
Prophylactic Effects of  
*Bifidobacterium adolescentis* on  
Anxiety and Depression-Like  
Phenotypes After Chronic  
Stress: A Role of the Gut  
Microbiota-Inflammation Axis

Hong Qiao<sup>1,2,3,4</sup>, Jun-Ping Xia<sup>5</sup>, Qi Deng<sup>1,4</sup>, Xu Li<sup>1</sup>, Yun Yuan<sup>6</sup>, Qun Xuan<sup>1</sup>, Jing Ma<sup>1</sup>,  
Xiao-Ming Ma<sup>1</sup>, Qiao Wang<sup>1</sup>, Aixin-Juan Li<sup>1</sup> and Xiao-Rong Luo<sup>1,2,3,4</sup>





# DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

Butirrisan<sup>®</sup>  
Gabapral<sup>®</sup>

↓ *Eubacterium rectale*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*  
↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

L'eliminazione dei carboidrati, fonte importantissima per il metabolismo dei bifidobatteri (*Actinobacteria*), causa una

drastica ↓ dei ***Bifidobacteria***

Gabapral<sup>®</sup>

- aumenta la quota di bifidi in modo da correggere la disbiosi e alimentare la butirato-produzione tramite cross feeding
- aumenta la quota di *Firmicutes* correggendo la disbiosi e alimentando la produzione di butirato
- produce GABA e quindi controlla l'asse intestino-cervello con un mediatore francamente sedativo a livello centrale (seda la fame nervosa)

Randomized Controlled Trial. *Br J Nutr.* 2009 Feb;101(4):541-50.  
doi: 10.1017/S0007114508019880. Epub 2008 Jul 1.

Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*

Carlett Ramirez-Farias<sup>1</sup>, Kathleen Szek, Zoe Fuller, Alan Duncan, Grietje Hobrop, Petra Louis

frontiers  
in Behavioral Neuroscience  
Prophylactic Effects of  
*Bifidobacterium adolescentis* on  
Anxiety and Depression-Like  
Phenotypes After Chronic  
Stress: A Role of the Gut  
Microbiota-Inflammation Axis

Ming Guo<sup>1,2,3\*</sup>, Jiao-Ping Xie<sup>4</sup>, Ai-Dang Li<sup>5</sup>, Xu Li<sup>6</sup>, Yun-Hua<sup>7</sup>, Qian-Kun<sup>8</sup>, Jing-Wu<sup>9</sup>,  
Xiao-Ming Ma<sup>10</sup>, Qian-Meng<sup>11</sup>, Juan-Juan Li<sup>12</sup> and Xiao-Rong Luo<sup>13\*</sup>



**Gabapral**<sup>®</sup> *Bifidobacterium adolescentis* PRL2019<sup>®</sup>



## Forte produttore di GABA

per la presenza dei geni gadB e gadC che lavorano in chiave decarbossilasica sul glutammato sintetizzando GABA a livello intestinale  
Il GABA prodotto aumenta il rilievo di GABA neuronale

### SCIENTIFIC REPORTS

natureresearch

#### *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA

Gamma aminobutyric acid (GABA) is the principal inhibitory neurotransmitter playing a key role in anxiety and depression disorders in mammals. Recent studies revealed that members of the gut microbiota are able to produce GABA modulating the gut-brain axis response. Among members of the human gut microbiota, bifidobacteria are well known to establish many metabolic and physiologic interactions with the host. In this study, we performed genome analyses of more than 1,000 bifidobacterial strains publicly available revealing that *Bifidobacterium adolescentis* taxon might represent a model GABA producer in human gastrointestinal tract. Moreover, the in silico screening of human/animal metagenomic datasets showed an intriguing association/correlation between *B. adolescentis* load and mental disorders such as depression and anxiety. Interestingly, in vitro screening of 82 *B. adolescentis* strains allowed identifying two high GABA producers, i.e. *B. adolescentis* PRL2019 and *B. adolescentis* HD17T2H, which were employed in an in vivo trial in rats. Feeding Groningen rats with a supplementation of *B. adolescentis* strains, confirmed the ability of these microorganisms to stimulate the in vivo production of GABA highlighting their potential implication in gut-brain axis interactions.

Selezionato tra più di 1.000 bifidobatteri  
è un ceppo altamente colonizzante che,  
una volta effettuata la colonizzazione,  
aumenta la sintesi di GABA



# Gabapral<sup>®</sup> *Bifidobacterium adolescentis* PRL2019<sup>®</sup>



## Forte produttore di GABA

in 7 giorni raddoppia la produzione di GABA in modo tempo dipendente

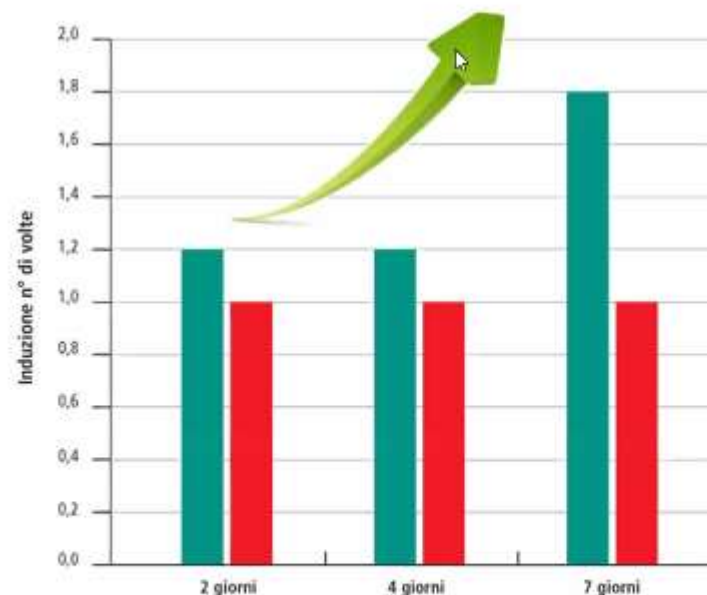
### SCIENTIFIC REPORTS

nature research

#### *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA

Gamma aminobutyric acid (GABA) is the principal inhibitory neurotransmitter playing a key role in anxiety and depression disorders in mammals. Recent studies revealed that members of the gut microbiota are able to produce GABA modulating the gut-brain axis response. Among members of the human gut microbiota, bifidobacteria are well known to establish many metabolic and physiologic interactions with the host. In this study, we performed genome analyses of more than 1,000 bifidobacterial strains publicly available revealing that *Bifidobacterium adolescentis* taxon might represent a model GABA producer in human gastrointestinal tract. Moreover, the in silico screening of human/animal metagenomic datasets showed an intriguing association/correlation between *B. adolescentis* load and mental disorders such as depression and anxiety. Interestingly, in vitro screening of 82 *B. adolescentis* strains allowed identifying two high GABA producers, i.e. *B. adolescentis* PRL2019 and *B. adolescentis* HD17T2H, which were employed in an in vivo trial in rats. Feeding Groningen rats with a supplementation of *B. adolescentis* strains, confirmed the ability of these microorganisms to stimulate the in vivo production of GABA highlighting their potential implication in gut-brain axis interactions.

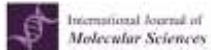
■ Trattati  
■ NON trattati



# Gabapral<sup>®</sup> *Bifidobacterium adolescentis* PRL2019<sup>®</sup>



## GABA: unico neurotrasmettitore prodotto dal microbiota intestinale a raggiungere INVARIATO il SNC



International Journal of  
Molecular Sciences

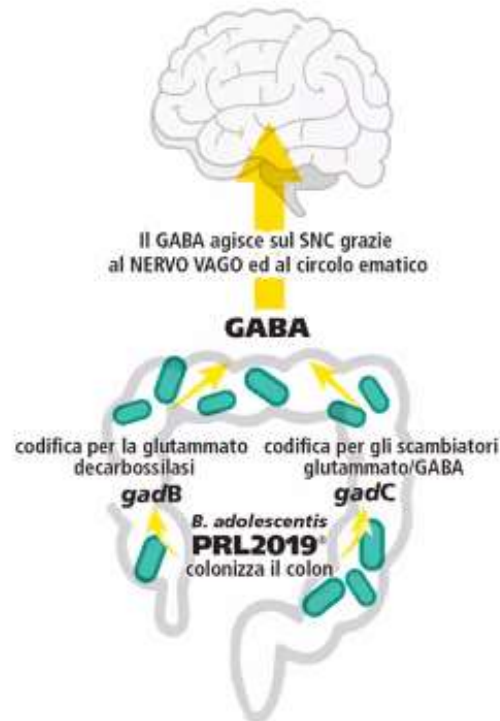


Review

### Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis

Andreina Baj <sup>1</sup>, Elisabetta Moro <sup>2</sup>, Michela Bistoletti <sup>1</sup>, Viviana Orlandi <sup>1</sup>, Francesca Crema <sup>2</sup> and Cristina Giaroni <sup>1</sup>\*

Figure 1. Schematic representation of the microbiota-gut-brain axis. The gut saprophytic microflora can signal to the central nervous system (CNS) and to the enteric nervous system (ENS) via different pathways, including endocrine, immune, metabolic and neuronal pathways explained throughout the text. With the exception of gamma aminobutyric acid (GABA), in normal conditions, the blood brain barrier impedes access of circulating neurotransmitters into the CNS, including Glu. However, when the blood brain barrier is disrupted, the levels of Glu, both in blood and brain markedly increase (dashed blue line). Abbreviations: NTS, nucleus of the solitary tract; NVG, nodose vagal ganglion; DRG, dorsal root ganglion; MP, myenteric plexus; IPAN, intrinsic primary afferent neurons, SMP, submucosal plexus, ECC, enteroendocrine cell; EC, enterochromaffin cells, SCFA, short chain fatty acid (adapted from Mazzoï and Pessione, 2016 [9]).



Gli altri neurotrasmettitori non sono in grado di raggiungere il SNC oppure fungono da precursori

NERVO VAGO e CIRCOLAZIONE come VIE per il SNC





# DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**

↓ *Eubacterium rectale*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*  
↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

↑ in modo significativo gli **Enterobacteria** perché:

1. sono **bile resistenti**. Con la dieta chetogenica, aumentando la quota relativa di proteine e grassi, si avrà una maggiore produzione di bile e quindi gli enterobatteri crescono rispetto ad altre specie
2. competono con gli altri *phyla* grazie al loro **proteoma**. Con la dieta chetogenica si danno molte proteine e quindi cresceranno le *Enterobacteriacee*, sono firme tipiche delle disbiosi putrefattive di persone a dieta iperproteica. Le *Enterobacteriacee* sono meno performanti con carboidrati e grassi

**L'aumento degli *Enterobacteria* aumenta il senso di sazietà**





## DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**

↓ *Eubacterium rectale*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*  
↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

↑ **Bacteroidetes** con:

1. maggiore rilascio di **LPS**. Questi LPS sono meno infiammatori di quelli delle *Enterobacteriacee*
2. aumento produzione **propionato** che a lungo andare dà **insulino-resistenza**. Il propionato può creare un dismetabolismo a livello glicemico perché aumenta il glucagone agendo a livello pancreatico e stimolando direttamente la gluconeogenesi epatica.







# DIETA CHETOGENICA e variazioni del microbiota

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**

↓ *Eubacterium rectale*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*  
↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

↑ **Akkermansia** e quindi non è necessario supplementarla

Poiché la **dieta chetogenica**, così come il **digiuno**, elimina i carboidrati esterni, *Akkermansia* mangia il muco intestinale



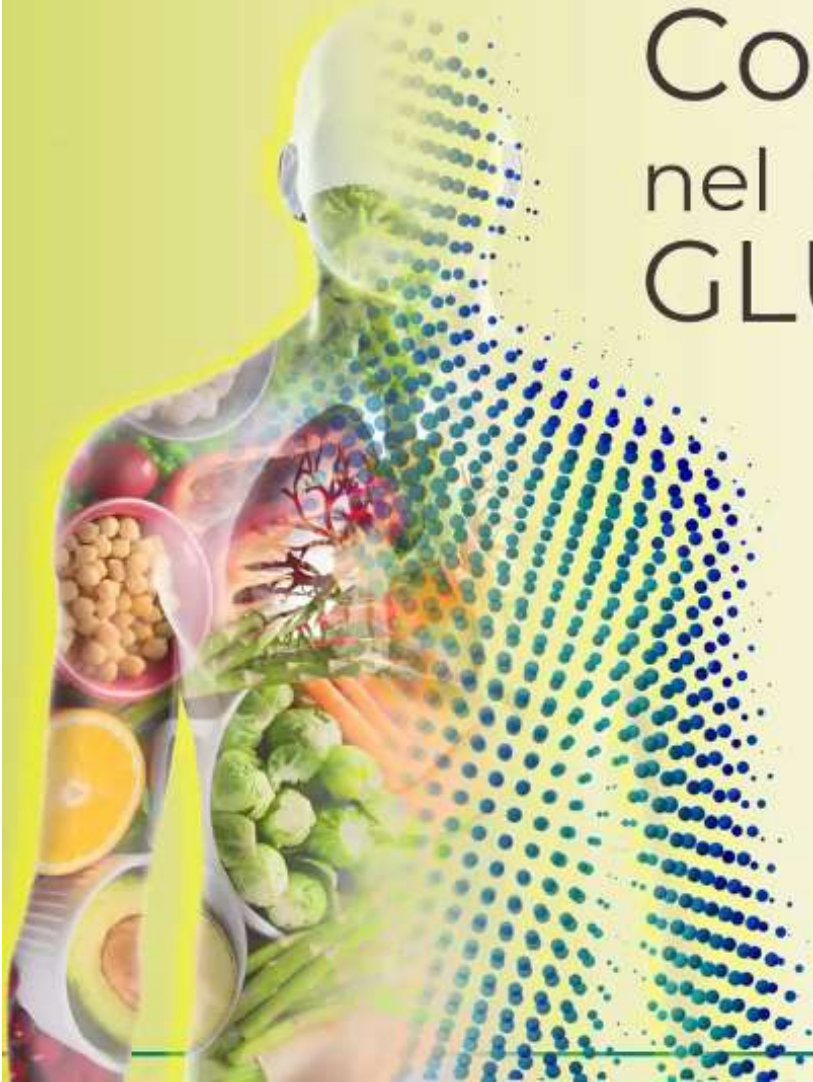
è quindi una specie destinata ad aumentare da sola

*Akkermansia* aumenta:

- nella **diarrea spinta** perché il transito del cibo è così veloce che non si riesce ad estrarre calorie dai carboidrati
- nella **stipsi spinta** perché l'estrazione delle calorie dai carboidrati, da parte dei *Firmicutes*, è talmente esaustiva che non rimane più niente da mangiare



# Come cambia il microbiota nel paziente sottoposto a GLUTEN FREE DIET?





# GLUTEN FREE DIET e variazioni del microbiota

La dieta elimina tutti i carboidrati contenenti glutine

Questo comporta le stesse variazioni del microbiota causate dalla chetogenica:

- crollo dei *Firmicutes*
- crollo dei bifidobatteri
- aumento *Enterobacteriacee*

Questo perché introducendo meno carboidrati, aumenta la quota degli altri due macronutrienti, proteine e grassi soprattutto. Leggendo la scheda nutrizionale di un qualsiasi prodotto per celiaci è pieno di grassi!

*Bacteroidetes* e *Akkermansia*  
rimangono invariati

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**GliadinES<sup>®</sup>**

↓ *Ruminococcus  
bromii*  
↓ *Roseburia*  
↓ *F. prausnitzii*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↓ Biodiversità



# GliadinES<sup>®</sup>

## *Bifidobacterium longum* ES1



Terapìa Batterica  
di precisione

## L'UNICO PROBIOTICO capace di metabolizzare la gliadina

British Journal of Nutrition (2014), 112, 36–40  
© The Authors 2014

doi:10.1017/S0007114514000099

Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease

Marta Olcores<sup>1</sup>, Gemma Castells<sup>2</sup>, Vicente Varo<sup>3</sup> and Yolanda Sara<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Microbial Ecology, Nutrition and Health Research Group, Institute of Agrochemistry and Food Technology, National Research Council (ITA-CSIC), Avenida Agustín Escardino, 7, Paterna-Valencia 46100, Spain

<sup>2</sup>Pediatric Gastroenterology Unit, Hospital Universitario San Juan de Rey, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

<sup>3</sup>Division of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Hepatology, Hospital Universitario San Juan de Rey, Barcelona, Spain

(Submitted 14 August 2013 – First revision received 11 February 2014 – Accepted 17 February 2014 – First published online 26 April 2014)

Studio clinico, doppio cieco, randomizzato, contro placebo  
Valuta ES1 in bimbi con **malattia celiaca di recente diagnosi**

I peptidi originati dalla digestione della gliadina **in presenza dei bifidobatteri non presentavano le sequenze amminoacidiche tossiche presenti invece in assenza di tali ceppi.**

I bifidobatteri modificano le sequenze peptidiche derivanti dalla gliadina e quindi attenuano i loro effetti pro-infiammatori sulle cellule Caco-2 (epitelio intestinale umano).



# GliadinES<sup>®</sup>

## *Bifidobacterium longum* ES1



Terapia Batterica  
di precisione

## L'UNICO PROBIOTICO capace di metabolizzare la gliadina

ARTICLE

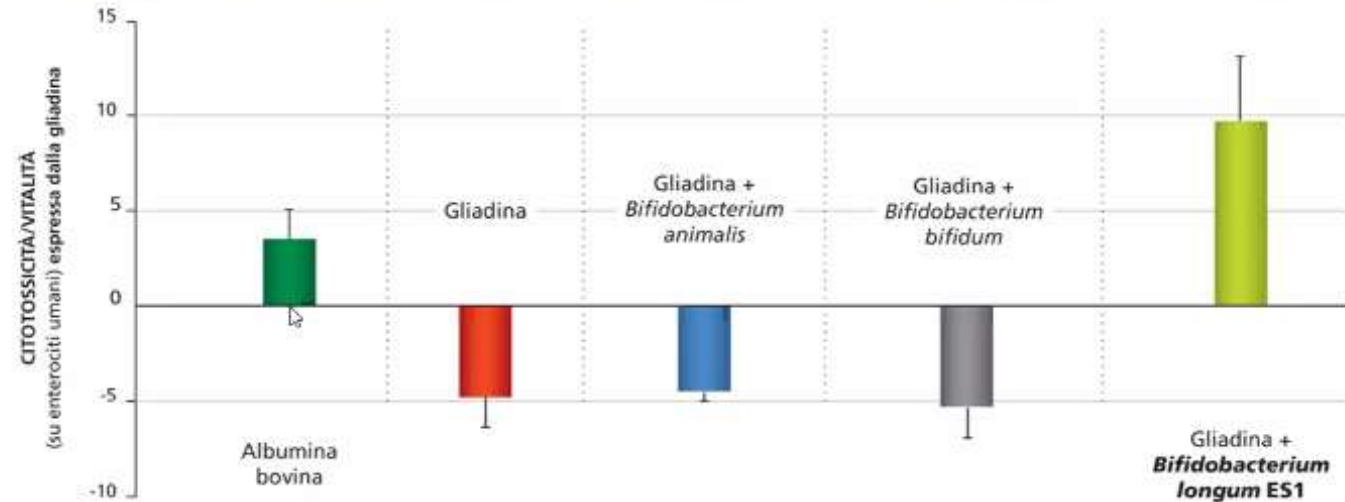
Journal of Cellular  
Biochemistry

**Bifidobacteria Inhibit the Inflammatory Response Induced by Gliadins in Intestinal Epithelial Cells via modifications of Toxic Peptide Generation During Digestion**

J.M. Laparra and Y. Saura

Microbial Epidemiology and Infection Group, Institute of Agrobiotechnology and Technology of Aliments (ISA), Zaragoza, 50.010 Zaragoza (Spain)

I bifidi inibiscono la risposta infiammatoria indotta dalla gliadina nelle cellule epiteliali intestinali attraverso modifiche nella generazione di peptidi tossici durante la digestione



Catabolizza la gliadina generando peptidi non tossici, a differenza delle proteasi



# Gliadines®

## *Bifidobacterium longum* ES1



Terapia Batterica di precisione

## Contrasta i patogeni opportunisti

*British Journal of Nutrition* (2014), 112, 39–49  
© The Authors 2014

doi:10.1017/S0007114514000009

Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease

Marta Olivares<sup>1</sup>, Gemma Castillejo<sup>2</sup>, Vicente Varca<sup>3</sup> and Yolanda Sanz<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Microbial Ecology, Nutrition and Health Research Group, Institute of Agrochemistry and Food Technology, National Research Council (ITA-CSIC), Avenida Agustín Escardino, 7, Paterna Valencia 46100, Spain

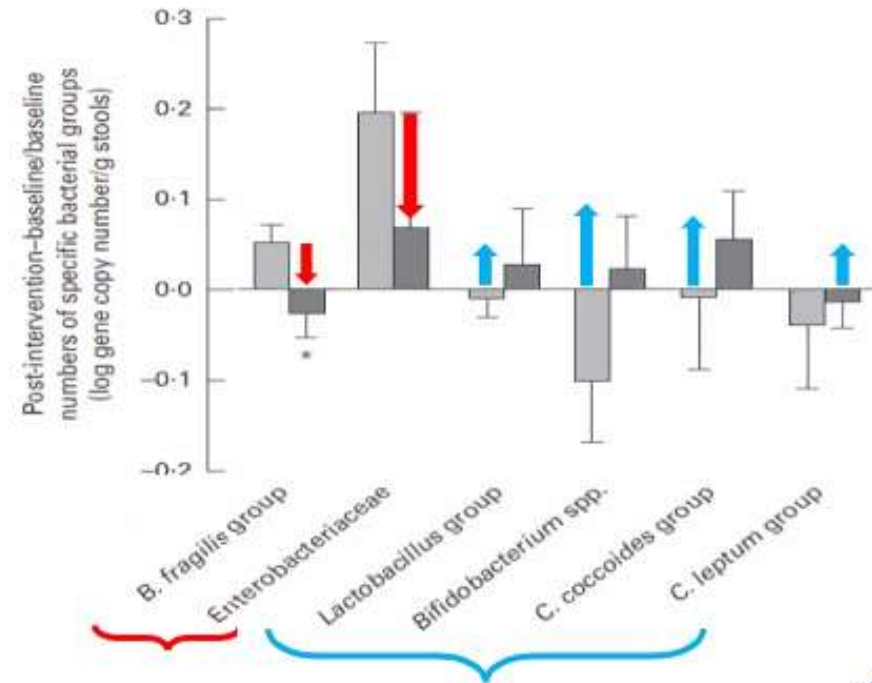
<sup>2</sup>Pediatric Gastroenterology Unit, Hospital Universitario San Juan de Dios, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

<sup>3</sup>Division of Pediatrics, Gastroenterology, Nutrition and Hepatology, Hospital Universitario San Juan de Dios, Barcelona, Spain

(Submitted 14 August 2012 – First revision received 11 February 2014 – Accepted 17 February 2014 – First published online 26 April 2014)

Il microbiota dei trattati con **Gliadines** mostra:

- RIDUZIONE delle *Enterobacteriaceae* responsabili dell'infiammazione di basso grado LPS-mediata
- RIDUZIONE di *Bacteroides fragilis* responsabile dell'aumento della permeabilità
- AUMENTO di bidobatteri e lattobacilli



# GliadinES<sup>®</sup>

## *Bifidobacterium longum* ES1



Terapia Batterica di precisione

## *B. longum* ha la maggiore attività antinfiammatoria

British Journal of Nutrition (2014), 112, 30–40  
© The Authors 2014

doi:10.1017/S0007114513000001

Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease

Marta Ojtraves<sup>1</sup>, Gemma Castillejo<sup>2</sup>, Vicente Varea<sup>3</sup> and Yolanda Saiz<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Micribial Ecology, Nutrition and Health Research Group, Institute of Agrochemistry and Food Technology,

National Research Council (ITA-CITA), Avenida Agustín Escardino, 7, Paterna (Valencia 46200), Spain

<sup>2</sup>Pediatría Gastroenterología, Hospital Universitario San Juan de Dios, Universidad Reina I Virgí, Zaragoza, Spain

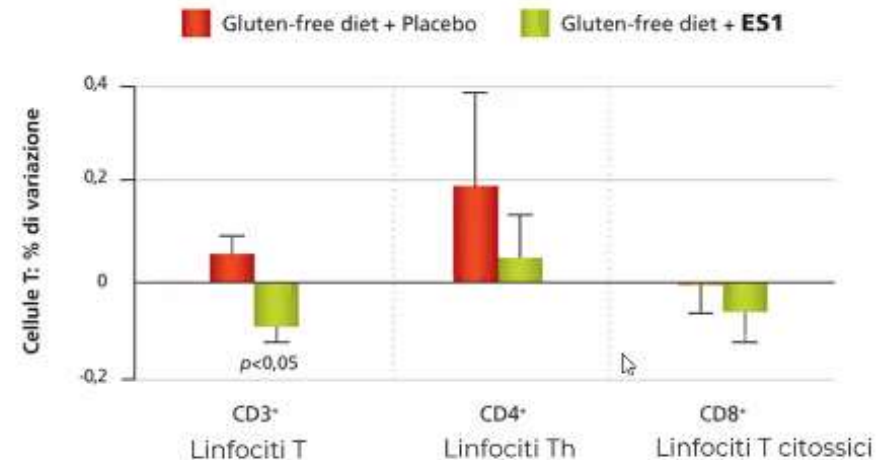
<sup>3</sup>Division of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Hepatology, Hospital Universitario San Juan de Dios, Barcelona, Spain

(Submitted 14 August 2013 – First review received 11 February 2014 – Accepted 17 February 2014 – First published online 26 April 2014)

Migliora lo stato di salute del celiaco che mostra una risposta immunitaria parziale anche se a dieta gluten-free

Cambiamenti nei subsets di CD 45+ (Leucociti)

Dopo **GliadinES** si ha DIMINUIZIONE CD3, CD4 e CD8 ed INCREMENTO linfociti T regolatori



# GliadinES<sup>®</sup>

## *Bifidobacterium longum* ES1



Terapia Batterica  
di precisione

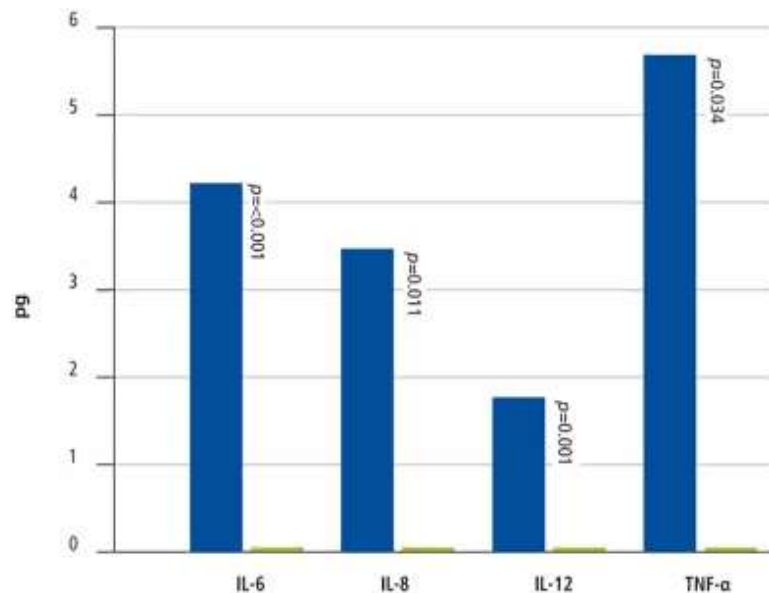
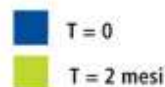
## Attività antinfiammatoria



Article

Clinical Response and Changes of Cytokines and Zonulin Levels in Patients with Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with *Bifidobacterium Longum* ES1 for 8 or 12 Weeks: A Preliminary Report

Gian Paolo Caviglia<sup>1,10</sup>, Alessandra Tucci<sup>2</sup>, Rinaldo Pellicano<sup>10</sup>, Shamila Fagundes<sup>10</sup>, Chiara Russo<sup>1</sup>, Maria Lorenza Abate<sup>1</sup>, Antonella Olivieri<sup>10</sup>, Angela Armandi<sup>2</sup>, Dely Yuzat<sup>1</sup>, Giorgio Maria Sorocci<sup>10</sup>, Elisabetta Bugianesi<sup>1</sup>, Marco Astegiano<sup>2</sup> and Davide Giuseppe Ribaldone<sup>1,10</sup>



Nei pazienti **celiaci** con  
IBS-D

**GliadinES<sup>®</sup> RIDUCE**  
**le CITOCHINE INFIAMMATORIE**  
IL-6, IL-8, IL-12 e TNF-α





# GliadinES<sup>®</sup>

## *Bifidobacterium longum* ES1



Terapia Batterica  
di precisione

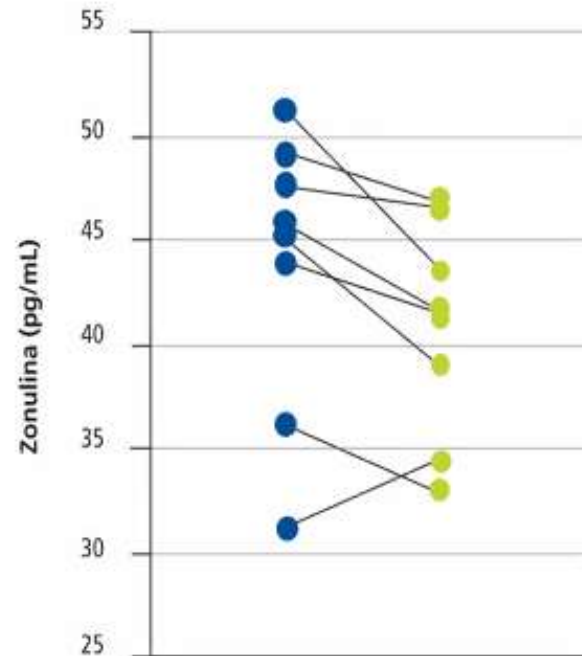
## Diminuisce la permeabilità intestinale



Article  
**Clinical Response and Changes of Cytokines and Zonulin Levels in Patients with Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with *Bifidobacterium Longum* ES1 for 8 or 12 Weeks: A Preliminary Report**

Gian Paolo Caviglia<sup>1,\*</sup>, Alessandra Tucci<sup>2</sup>, Rinaldo Pellicano<sup>3,4</sup>, Sharmila Fagundes<sup>5,6</sup>, Chiara Russo<sup>7</sup>, Maria Laura Abate<sup>8</sup>, Antonella Olivero<sup>9,10</sup>, Angelo Arzandi<sup>7</sup>, Ester Vizzi<sup>7</sup>, Giorgio Maria Scaudo<sup>10</sup>, Elisabetta Baglioni<sup>1</sup>, Marco Astrigiano<sup>7</sup> and Davide Giuseppe Ribaldone<sup>1,\*</sup>

● T = 0  
● T = 3 mesi



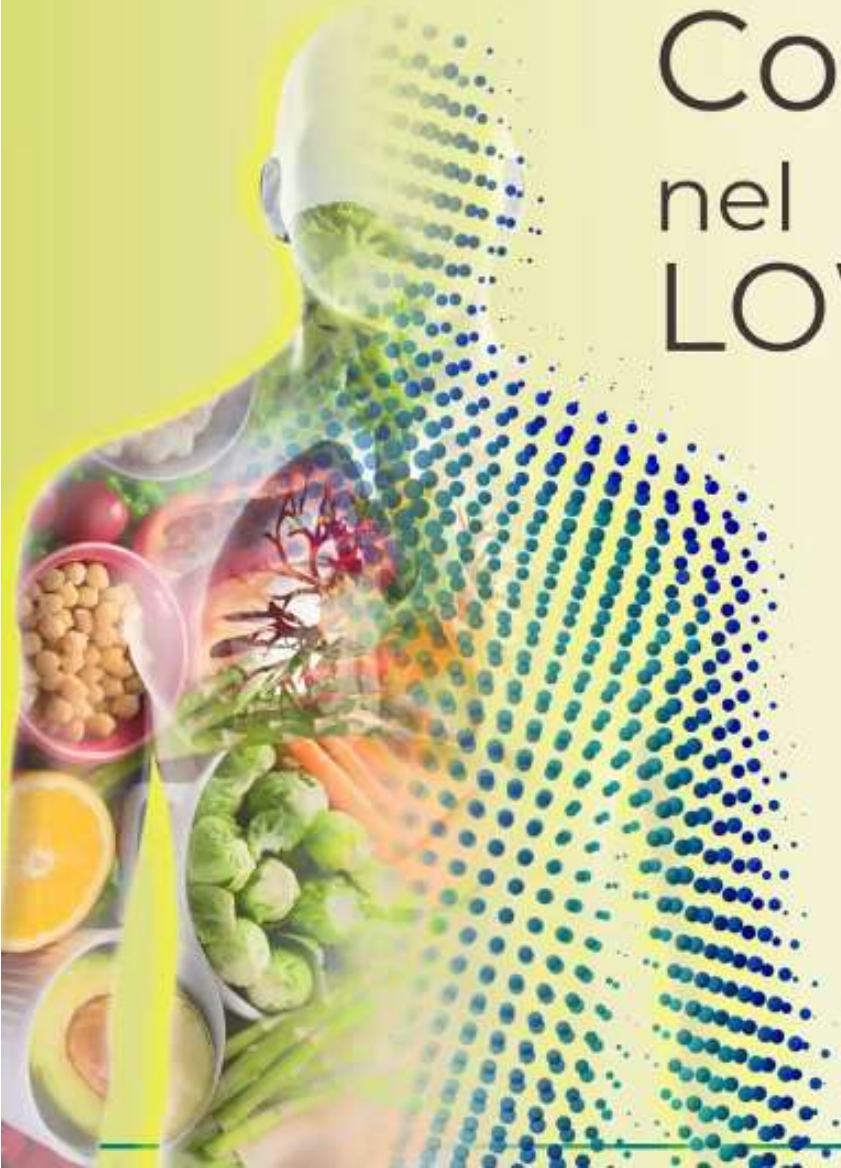
Nei pazienti celiaci con IBS-D sono alti i livelli di zonulina sierica

La zonulina plasmatica esprime la presenza di una concomitante **leaky gut**

Dopo 12 settimane con **GliadinES<sup>®</sup>** la riduzione della zonulina era stata statisticamente significativa.



# Come cambia il microbiota nel paziente sottoposto a LOW FODMAPs?





# LOW FODMAPs e variazioni del microbiota

La dieta elimina una grossa quota di carboidrati

Questo comporta le stesse variazioni del microbiota intestinale causate dalla dieta chetogenica:

- crollo dei *Firmicutes*
- crollo dei bifidobatteri
- aumento *Enterobacteriacee*

Si ha però anche riduzione di *Akkermansia*, non spiegata nello studio

**Butirisan**  
**Gabapral**  
AKKERMANSIA

↓ *Clostridium*  
↓ *F. prausnitzii*

↓ *Bifidobacteria*

↓ *Akkermansia*

↓ Biodiversità





# LOW FODMAPs e variazioni del microbiota

La dieta elimina una grossa quota di carboidrati

Questo comporta le stesse variazioni del microbiota intestinale causate dalla dieta chetogenica:

- crollo dei *Firmicutes*
- crollo dei bifidobatteri
- aumento *Enterobacteriaceae*

Si ha però anche riduzione di *Akkermansia*, non spiegata nello studio

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**  
AKKERMANSIA

↓ *Clostridium*  
↓ *F. prausnitzii*

↓ *Bifidobacteria*

↓ *Akkermansia*

↓ Biodiversità

**Butirrisan<sup>®</sup>**

**Gabapral<sup>®</sup>**

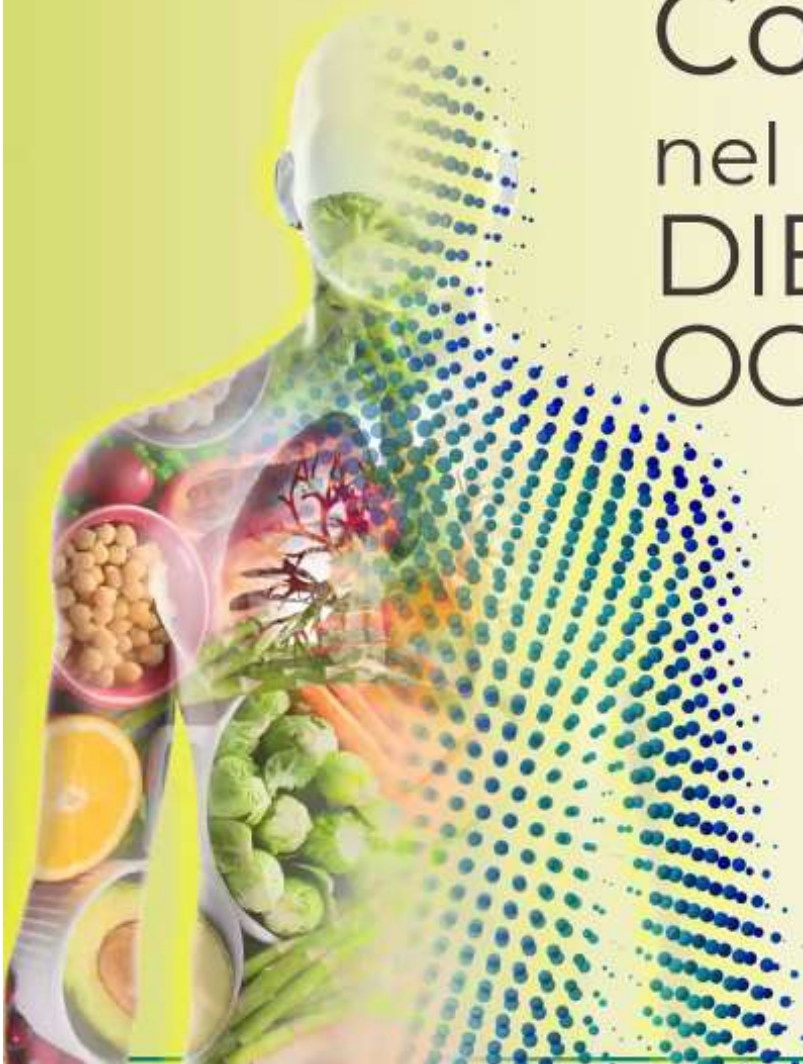
L'incremento della produzione di butirrato:

- contiene i LPS evitando l'insulino-resistenza
- evita il viraggio dei macrofagi verso gli M1
- smorza la spinta sui T regolatori

- Aumenta i *Firmicutes* e la produzione di butirrato
- Aumenta la quota di bifidi e la produzione di acetato
- alimentando la butirrato-produzione tramite cross feeding
- Produce GABA controllando l'asse intestino-cervello e sedando la fame nervosa



# Come cambia il microbiota nel paziente sottoposto a DIETA IPOCALORICA OCCIDENTALE?





# DIETA IPOCALORICA OCCIDENTALE e variazioni del microbiota

Questa dieta diminuisce i carboidrati e quindi comporta le stesse variazioni del microbiota intestinale causate dalla chetogenica:

- crollo *Firmicutes*
- crollo bifidobatteri
- aumento *Enterobacteriacee* perché comunque la proporzione relativa dei grassi aumenta
- incremento dei *Bacteroidetes*
- aumento *Akkermansia* per il fatto che si ha diminuzione dei carboidrati.





# DIETA IPOCALORICA OCCIDENTALE e variazioni del microbiota

Questa dieta diminuisce i carboidrati e quindi comporta le stesse variazioni del microbiota intestinale causate dalla chetogenica:

- crollo *Firmicutes* → **Butirrisan**
- crollo bifidobatteri
- aumento *Enterobacteriacee* perché comunque la proporzione relativa dei grassi aumenta
- incremento dei *Bacteroidetes*
- aumento *Akkermansia* per il fatto che si ha diminuzione dei carboidrati.

L'incremento della produzione di butirrato:

- contiene i LPS evitando l'insulino-resistenza
- evita il viraggio dei macrofagi verso gli M1
- smorza la spinta sui T regolatori





# Come cambia il microbiota nel paziente sottoposto a DIETA MEDITERRANEA?







## DIETA MEDITERRANEA e variazioni del microbiota

Profilo ideale dal punto di vista del microbiota e del metabolismo.

È la dieta per eccellenza, la più salutare, la più antinfiammatoria, come si legge dal profilo del microbiota:

- **aumentano *Firmicutes*** evitando la riduzione della butirrato-produzione
- aumentano i **bifidi**
- **diminuiscono le *Enterobacteriacee***, perché la dieta mediterranea elimina i grassi saturi in favore degli insaturi
- **aumentano i *Bacteroidetes***
- **non modifica *Akkermansia***
- **aumenta l'alfa biodiversità**

Satilia™

↑ *Lachnospiraceae*

↑ *Bifidobacteria*

↓ *Enterobacteria*

↑ *Bacteroides*

↑ Biodiversità





# DIETA MEDITERRANEA, variazioni del microbiota e SENSO DI FAME

**Satilia**

↑ *Lachnospiraceae*

↑ *Bifidobacteria*

↓ *Enterobacteria*

↑ *Bacteroides*

↑ Biodiversità

La ↓ delle *Enterobacteriaceae*

causa

↓ di **CLpB** prodotto da questi Gram-negativi.

**Satilia**

compensa la fame che potrebbe essere  
indotta dalla diminuzione del ClpB





**Satialia™**

SENSO di FAME

Check for updates

comment

## Moving from probiotics to precision probiotics

A precision approach to probiotics could address the heterogeneity inherent to probiotic strains, the hosts and their microbiomes. Here, we discuss the steps required to develop precision probiotics: mechanistic studies, phenotypic and target-based discovery strategies, and person-centric trials.

Patrick Veiga, Jotham Suez, Muriel Derrien and Eran Elinav

Target-based discovery relies on the selection of probiotic candidates based primarily on in silico prediction of their capacity to produce molecular effectors that are potentially able to modulate host or microbial pathways, which are foreseen to play a critical role in health or disease. Such in silico predictions would require the use of multi-omics (such as genomics, transcriptomics, metabolomics and proteomics) possibly coupled to metabolic reconstruction to infer the metabolic capacity of the screened microorganisms.

One demonstration of this strategy is the characterization of the strain *Hafnia alvei* 4597. This microorganism was selected as a food-grade delivery vehicle of the *E. coli* ClpB orthologue, a protein shown to mimic the satiating effects of the mammalian neuropeptide  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)<sup>11</sup>. The anorexigenic effect of *H. alvei* 4597 was shown in mice<sup>11</sup> and is currently being tested in humans<sup>12</sup>. This example illustrates how



Terapia  
Batterica di  
precisione

**Probiotico di precisione,  
da Nature Microbiology<sup>10</sup>**





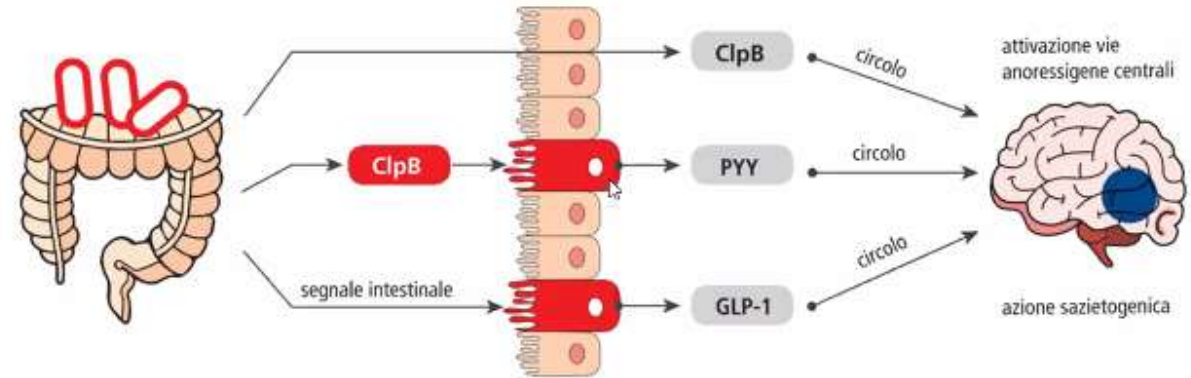
## ***Hafnia alvei HA4597***<sup>®</sup>

Meccanismo d'azione unico:

- azione sazietogenica diretta del ClpB a livello dell'ipotalamo
- azione sazietogenica indiretta di ClpB grazie al mimicroismo con  $\alpha$ -MSH, stimolando produzione GLP-1 e PYY

## ***Hafnia alvei HA4597***<sup>®</sup>

è il maggiore produttore di ClpB



**ClpB stimola le cellule enteroendocrine a produrre **GLP-1** e **PYY** che nell'ipotalamo bloccano le vie inibenti il rilascio di molecole della sazietà**<sup>11, 14</sup>

### **AZIONE SAZIETOGENICA INDIRECTA**

**ClpB stimola i neuroni ipotalamici a produrre Pro-opiomelanocortina (POMC) che promuove il rilascio di molecole per la sazietà**<sup>12,14</sup>

### **AZIONE SAZIETOGENICA DIRETTA**





**Satilia™**

SENSO di FAME



Article

**The Probiotic Strain *H. alvei* HA4597® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: A Proof-of-Concept, Multicenter Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study**

Pierre Déchelotte <sup>1,2,3,\*</sup>, Jonathan Breton <sup>1,2,3</sup>, Clémentine Trotin-Picolo <sup>3</sup>, Barbara Grube <sup>3</sup>, Constantin Erlenbeck <sup>3</sup>, Gordana Bolhe <sup>4</sup>, Serguei O. Tefissov <sup>3,7</sup> and Grégory Lambert <sup>4,5</sup>

## OBIETTIVO dello STUDIO

Valutazione dell'attività del ceppo ***Hafnia alvei* HA4597®** come coadiuvante di una moderata dieta ipocalorica in **soggetti sovrappeso** al fine di **favorire la perdita di peso** attraverso una **maggiore adesione alla dieta**

## MATERIALE e METODI

Studio prospettico, randomizzato, doppio cieco contro placebo della durata di 12 settimane e con visita medica di controllo ogni 4 settimane

**212** pazienti sovrappeso con BMI tra 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>

■ **104** pazienti erano in trattamento con dieta ipocalorica + ***Hafnia alvei* HA4597®** 2 cps/die

■ **108** pazienti erano in trattamento con dieta ipocalorica + placebo 2 cps/die

Dieta ipocalorica: -20% calorie giornaliere

- Endpoint
- Riduzione di almeno 3% del peso corporeo iniziale
  - Sensazione di pienezza
  - Circonferenza dei fianchi





Satilia™

SENSO di FAME



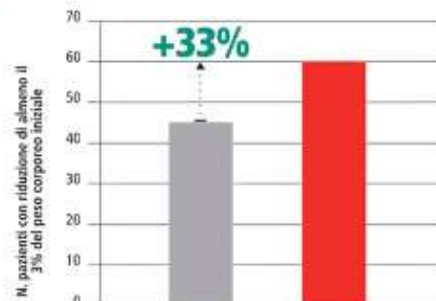
Article

### The Probiotic Strain *H. alvei* HA4597® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: A Proof-of-Concept, Multicenter Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study

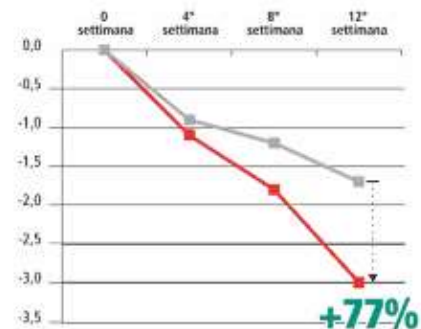
Pierre Déchelotte <sup>1,2,3,\*</sup>, Jonathan Breton <sup>1,2,3</sup>, Clémentine Trotin-Picolo <sup>4</sup>, Barbara Grube <sup>5</sup>, Constantin Erlenbeck <sup>6</sup>, Gordana Bothe <sup>6</sup>, Serguei O. Fetissov <sup>3,7</sup> and Grégory Lambert <sup>4,8</sup>

#### RISULTATI dopo 12 settimane

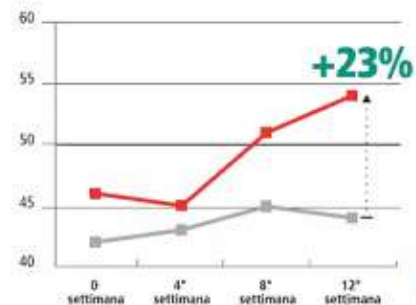
Il gruppo trattato con *H. alvei* HA4597® ha mostrato un **aumento dei pazienti che hanno raggiunto una riduzione di almeno il 3% del peso iniziale** rispetto al gruppo placebo



Il gruppo trattato con *H. alvei* HA4597® ha ottenuto una **riduzione significativa della circonferenza dei fianchi** rispetto al gruppo trattato solo con dieta e placebo



Il gruppo trattato con *H. alvei* HA4597® ha ottenuto un **aumento del senso di pienezza** raggiungendo e superando i livelli che avevano le persone del gruppo quando non seguivano ancora la dieta ipocalorica, cosa invece non avvenuta con il placebo





## **termine** DIETA CHETOGENICA e SENSO DI FAME

All'uscita dalla dieta chetogenica la fame aumenta tantissimo per effetto rebound dovuto alla scarsissima presenza di glicogeno, sia a livello epatico che muscolare

**Satilia<sup>®</sup>**



### DIETA CHETOGENICA

Riduzione di:

Firmicutes e quindi di butirrato

**Butirrisan<sup>®</sup>** 3 cp a colazione

Bifidobacteria e quindi di acetato  
**Gabapral<sup>®</sup>** 1 bustina lontano dai pasti

**Termine dieta:** effetto rebound dovuto alla re-introduzione di zuccheri  
**Satilia<sup>™</sup>** 1 compressa a colazione e a pranzo

### DIETA GLUTEN-FREE

Riduzione di:

Firmicutes e quindi di butirrato

**Butirrisan<sup>®</sup>** 3 cp a colazione

Bifidobacteria e quindi di acetato  
**Gliadines<sup>®</sup>** 1 bustina lontano dai pasti

### DIETA LOW-FODMAP

Riduzione di:

Firmicutes e quindi di butirrato

**Butirrisan<sup>®</sup>** 3 cp a colazione

Bifidobacteria e quindi di acetato  
**Gabapral<sup>®</sup>** 1 bustina lontano dai pasti

### DIETA IPOCALORICA OCCIDENTALE

Riduzione di:

Firmicutes e quindi di butirrato

**Butirrisan<sup>®</sup>** 3 cp a colazione

Bifidobacteria e quindi di acetato  
**Gabapral<sup>®</sup>** 1 bustina lontano dai pasti

### DIETA MEDITERRANEA

Riduzione di *Enterobacteria* con conseguente diminuzione di ClpB a livello intestinale ed altri fattori sazietogenici **Satilia<sup>™</sup>**

1 compressa a colazione e a pranzo

### DIETA CHETOGENICA

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**

↓ *Agathobacter*  
↓ *Dialister*  
↓ *Firmicutes*

↓ *Bifidobacteria*

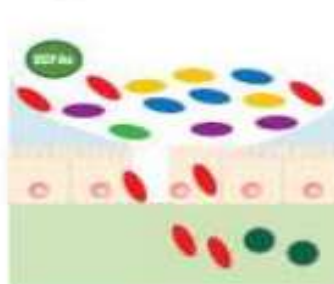
↑ *Enterobacteria*

↑ *Parabacteroides*

↑ *Bacteroidetes*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità



### GLUTEN-FREE DIET

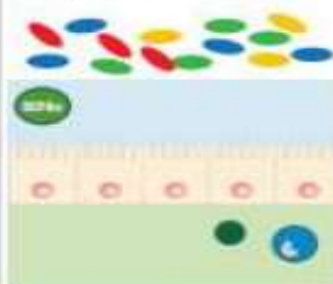
**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gliadines<sup>®</sup>**

↓ *Ruminococcus bromii*  
↓ *Roseburia*  
↓ *F. prausnitzii*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↓ Biodiversità



### DIETA LOW-FODMAP

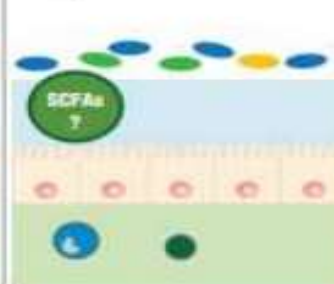
**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**  
**AKKERMANSIA**

↓ *Clostridium*  
↓ *F. prausnitzii*

↓ *Bifidobacteria*

↓ *Akkermansia*

↓ Biodiversità



### DIETA IPOCALORICA OCCIDENTALE

**Butirrisan<sup>®</sup>**  
**Gabapral<sup>®</sup>**

↓ *Roseburia*  
↓ *Agathobacter*

↓ *Bifidobacteria*

↑ *Enterobacteria*

↑ *Bifidobacteria*

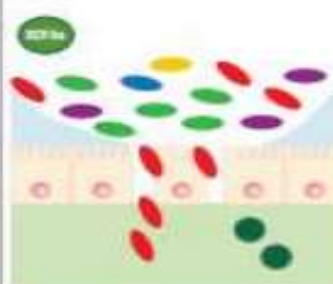
↑ *Alistipes*

↓ *Prevotella*

↑ *Bacteroides*

↑ *Akkermansia*

↓ Biodiversità



### DIETA MEDITERRANEA

**Satilia<sup>™</sup>**

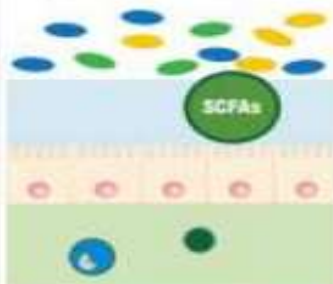
↑ *Lachnospiraceae*

↑ *Bifidobacteria*

↓ *Enterobacteria*

↑ *Bacteroides*

↑ Biodiversità



Firmicutes    Actinobacteria    Proteobacteria    Bacteroidetes    Verrucomicrobia    Microfago    Cellula Treg



---

*Grazie*  
COSTRUIAMO  
**SALUTE**