



Il microbiota polmonare

Umberto Pelosi¹
Cristina Solinas²
Stefania Arasi³
Simona Barni⁴
Davide Caimmi^{5,6}
Pasquale Comberiat⁷
Lucia Diaferio^{5,8}
Carla Mastrorilli⁹
Francesco Paravati¹⁰

¹ già Direttore UOC Pediatria Iglesias; ² UOS di Neonatologia Ospedale SS Trinità, Cagliari; ³ UO Allergologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴ SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁵ Unità di Allergologia, CHU de Montpellier, France; ⁶ Sorbonne Université, UMR 1136, IPLESP, Equipe EPAR, Paris, France; ⁷ Allergologia Pediatrica, Università di Pisa; ⁸ UOC "B. Trambusti", Università Aldo Moro, Bari; ⁹ UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale delle Grazie, Matera; Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Parma; ¹⁰ UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotona

Parole chiave: *microbiota, sistema immune, asse intestino-polmone, asma, fibrosi cistica, BPCO*

Corrispondenza

Francesco Paravati
UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotona
E-mail: paravati.f@tiscali.it

Abstract

Le nuove modalità di indagine hanno permesso di dimostrare che i polmoni non sono sterili, ma che esiste nei soggetti sani un microbiota polmonare caratterizzato dalla presenza di batteri, funghi e virus. Nei soggetti normali esso presenta una bassa densità ed una elevata diversità delle colonie batteriche, diversamente da quanto si osserva in condizioni patologiche (asma, fibrosi cistica, broncodispnea polmonare, BPCO), nelle quali si osserva un aumento di determinati germi e la riduzione di altri. Il microbiota polmonare si determina nei primi anni di vita e si modifica con l'età, la dieta, l'ambiente di vita e l'utilizzo di antibiotici. Le modificazioni precoci del microbiota sia intestinale che polmonare possono favorire nell'età successive l'insorgenza di wheezing e di asma. Particolarmente importante è l'interconnessione tra microbiota polmonare e microbiota intestinale. È ormai noto che esista uno scambio di informazioni immunologiche tra i due apparati e la possibilità di influenzare il comportamento funzionale del microbiota polmonare in determinate condizioni.

Introduzione

Per lungo tempo si è seguito il principio secondo cui i polmoni del soggetto sano fossero sterili e che potessero essere colonizzati solo in occasione di malattie polmonari. Questa convinzione scaturiva da alcuni errori concettuali:

- limiti dei test di identificazione microbiologica;
- metodi di prelievo del campione (elevato rischio di contaminazione del campione con germi provenienti dalle alte vie utilizzando lo studio dell'espettorato e del materiale prelevato con la broncoscopia);
- naturale contaminazione delle basse vie aeree da parte di materiale inalato¹. Tale errata credenza aveva condotto all'esclusione del polmone dal Microbioma Human Project². Solo successivamente a partire dal 2010, numerosi studi (Fig. 1) hanno evidenziato, grazie alle nuove tecniche di investigazione del DNA e del RNA, che il polmone dei soggetti sani non è sterile, ma è colonizzato da numerosi microorganismi: batteri, virus, funghi (Fig. 2)³⁻⁵. Queste nuove modalità di indagine hanno permesso di identificare diverse specie di batteri: 1) a livello di Phylum: *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Proteobacteria*; 2) a livello di genere: *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Streptococcus*, con la presenza di piccole quantità di potenziali patogeni come *Haemophilus*; e 3) nel caso dei funghi: *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* e *Eurotium* (Tab. 1)⁴. I polmoni non presentano un habitat simile in tutte le sue componenti (bronchi, bronchioli, alveoli) e, pertanto, la composizione del microbiota polmonare dipende da una moltitudine di fattori, alcuni di particolare importanza quali: 1) immigrazione microbica (microaspirazione, inalazione di microorganismi, dispersione diretta mucosale), 2) eliminazione microbica (tosse, clearance mucociliare, immunità innata ed adattiva), 3) condizioni di accrescimento regionale (disponibilità nutrizionali, temperatura, tensione di O₂, competizione microbica locale, concentrazione ed attività delle cellule infiammatorie) (Fig. 3)⁶. Il bilanciamento di questi fattori ed in particolare dei primi due, viene tutt'ora considerato l'elemento chiave della composizione del microbiota polmonare nei soggetti

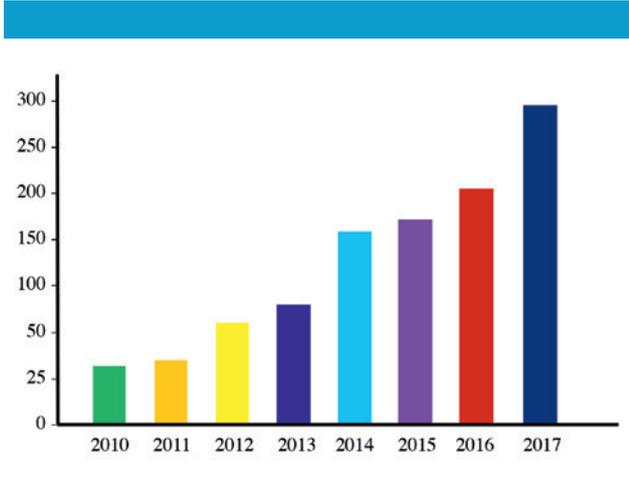


Figura 1. Microbiota polmonare: numero di pubblicazioni per anno.

sani. I fattori locali nel soggetto sano determinano un ambiente sfavorevole alla crescita dei batteri ed alla loro moltiplicazione, al contrario quando l'ambiente si modifica creando delle entità ben delimitate (nicchie),

Tabella 1. Composizione del microbiota polmonare nel soggetto sano.

Phylum	<i>Bacteroides</i>	<i>Firmicutes</i>	<i>Proteobacteria</i>
Genere	<i>Prevotella</i>	<i>Veillonella</i>	<i>Pseudomonas</i>
			<i>Haemophilus</i>
	<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Moraxella</i>
		<i>Staphylococcus</i>	<i>Neisseria</i>
			<i>Acinobacter</i>

viene favorita la moltiplicazione dei germi e l'insorgenza di patologie che molto spesso possono cronicizzare¹. Fattori di minore importanza sono rappresentati da: genetica dell'ospite, ambiente di vita, eterogeneità spaziale nei diversi distretti polmonari in rapporto all'anatomia dell'apparato respiratorio^{7,9}, utilizzo di farmaci, in particolare di antibiotici, antiinfiammatori non steroidei e corticosteroidi¹⁰. L'uso improprio di questi farmaci può determinare significative alterazioni del microbiota: 1) ritorno alla composizione origi-

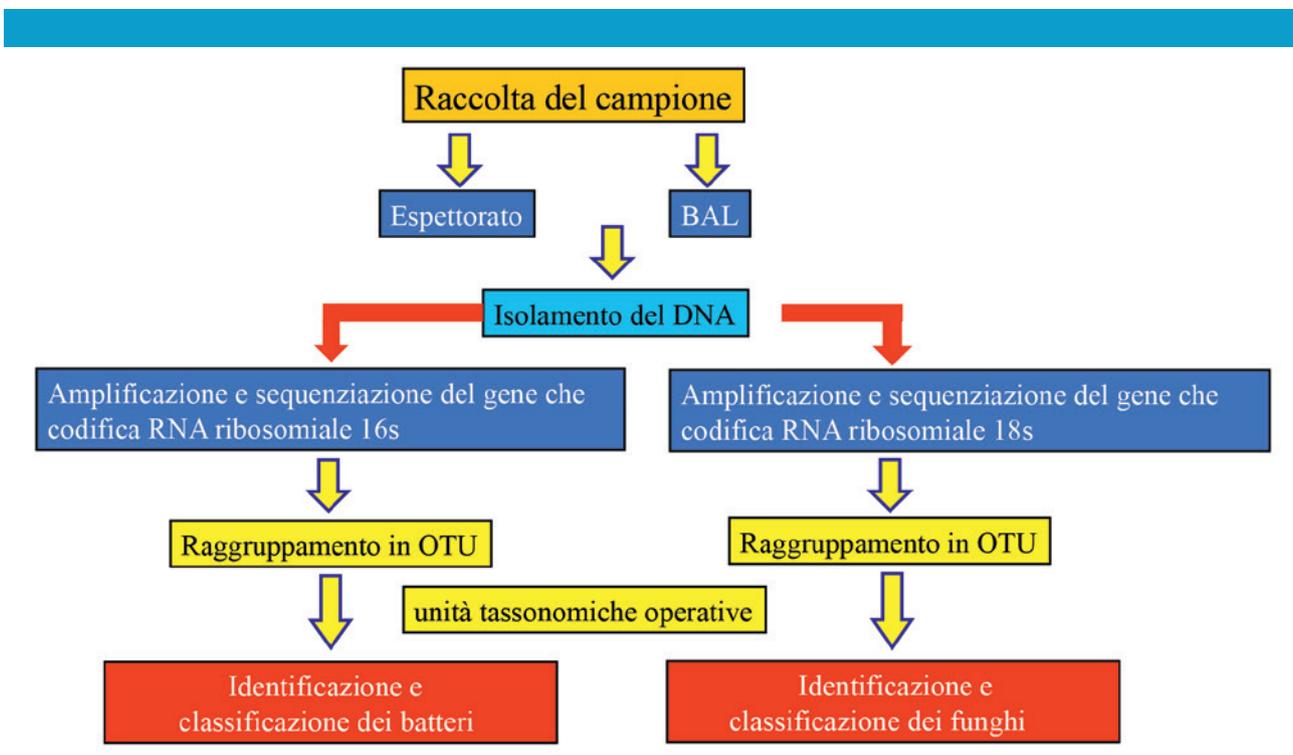


Figura 2. Nuovi metodi di indagine.

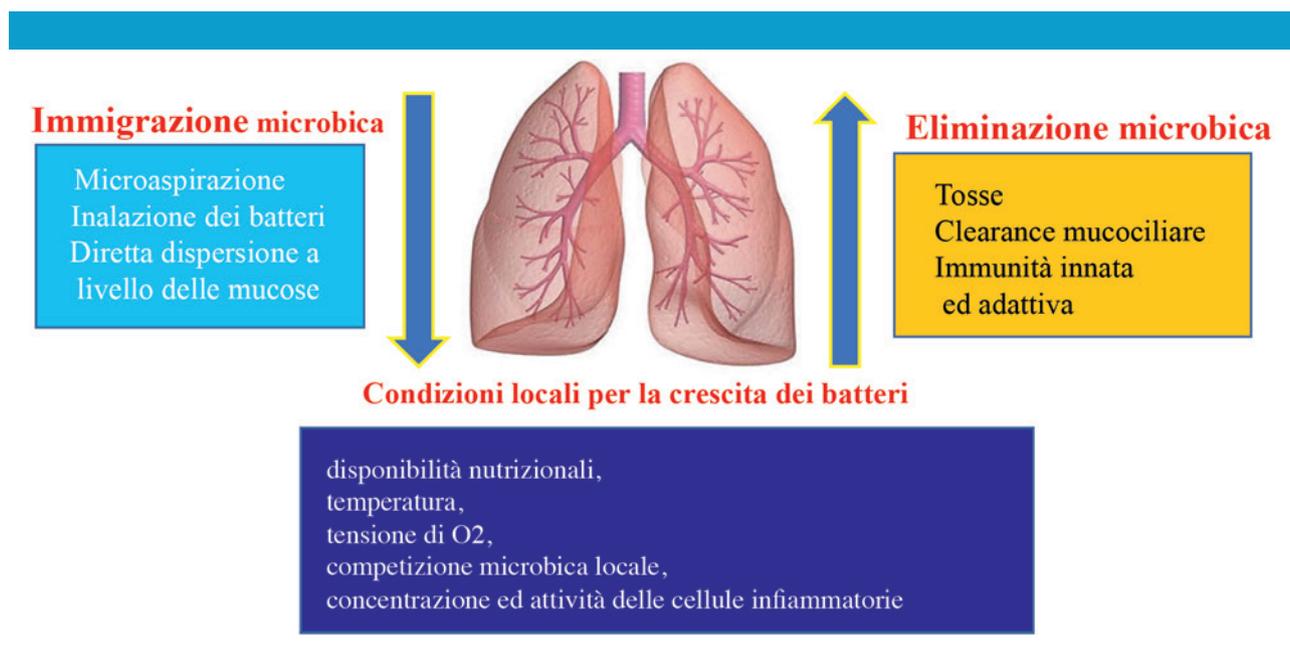


Figura 3. Fattori che regolano il microbiota polmonare.

nale (resilienza), 2) alterazione permanente simile dal punto di vista funzionale (reduzzanza), 3) alterazione permanente sia nella composizione che nella funzione. Particolarmente importante è la composizione e la funzione del microbiota polmonare in epoca neonatale. Oggi vi sono diverse evidenze quali il riscontro di batteri nella placenta ¹¹, nel liquido amniotico ¹², nelle membrane fetali e nel sangue cordonale, che dimostrano che il microbiota polmonare è presente già alla nascita, confutando la convinzione che l'ambiente fetale fosse sterile. Sin dai primi giorni di vita sono state rilevate comunità microbiche nella cavità orale e nasofaringea dei neonati a termine (stafilococchi, streptococco e moraxella) e nel tratto respiratorio dei neonati pretermine intubati (proteobacteria) ¹³. La composizione, inoltre, sembra essere influenzata oltre che dalle caratteristiche anatomiche del polmone anche da altri fattori quali la modalità del parto (cesareo o naturale) ¹⁴, dal tipo di alimentazione (seno o formula) ¹⁵, utilizzo di antibiotici nelle prime settimane di vita, fattori ambientali (vivere in fattorie, numero di fratelli, presenza di animali domestici, fumo di sigaretta) ¹⁶. Il microbiota polmonare si modifica con l'età e con le variazioni della funzionalità respiratoria (Fig. 4).

Asse intestino-polmone

Un altro aspetto particolarmente importante sulla funzione del microbiota polmonare è rappresentato dall'influenza del microbiota intestinale. L'osservazione che il microbiota polmonare è assai simile a quello dell'orofaringe convalida il concetto che materiale proveniente dalla bocca colonizzi le vie respiratorie dei soggetti sani attraverso il meccanismo della microaspirazione e che una parte dei microorganismi presenti nel polmone derivi da una migrazione di germi a partire dall'intestino ¹⁷. I *Phila* predominanti nel polmone sono i *Bacteroides* ed i *Firmicutes*, che allo stesso tempo sono presenti anche tra i principali microorganismi che caratterizzano il microbiota intestinale. Oggi viene attribuito al microbiota intestinale, oltre questo effetto diretto sulle basse vie aeree, la possibilità di influenzare il comportamento funzionale del microbiota polmonare attraverso una sua diretta immunomodulazione ¹⁸. È stato ipotizzato che il microbiota intestinale possa modulare l'attività immunologica di quello polmonare per mezzo di differenti meccanismi: 1) produzione di ligandi batterici (lipopolisaccaridi), 2) produzione di metaboliti batterici (SCFAs), 3) migrazione di cellule immunitarie, in parti-

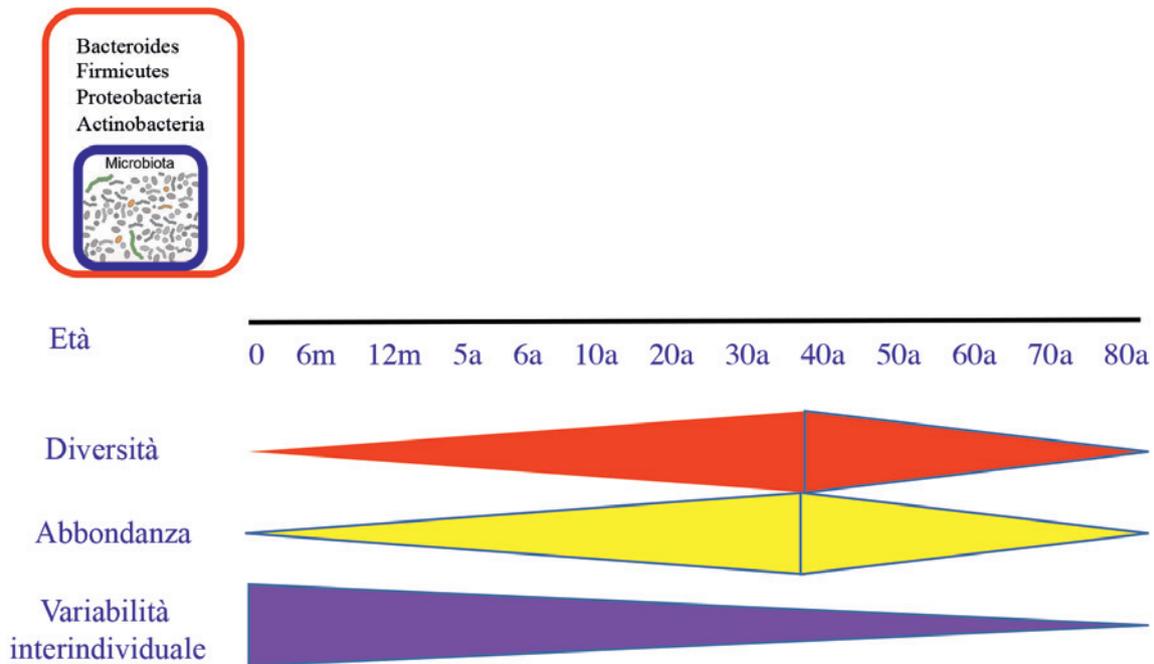


Figura 4. Modificazioni del microbiota polmonare nel corso della vita.

colare T-cellule al polmone attraverso il torrente circolatorio (Fig. 5). I lipopolisaccaridi (LPS) sono in grado di legarsi ai TLR presenti sulla mucosa intestinale determinando l'attivazione delle cellule dendritiche che promuovono l'attivazione di varie cellule T, in particolare dei T-reg, T-h17, Th1 che migrano successivamente al polmone. I metaboliti batterici SCFAs agiscono direttamente sul fattore NFκB riducendo la produzione di TNF-α e determinando la downregulation dei PRRs con conseguente riduzione della produzione di citochine infiammatorie. Diversi studi condotti su modelli murini hanno confermato la stretta connessione tra microbiota intestinale e polmonare: a) l'esaurimento del microbiota intestinale determina una grave polmonite che si attenua con il ripristino della normale flora microbica, b) ceppi specifici di *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Clostridium* determinano un aumento delle cellule T-reg, c) un esopolisaccaride prodotto dal *Bifidobacterium longum* appare in grado di reprimere la risposta infiammatoria dell'ospite sopprimendo la produzione di Th17 nell'intestino e nel polmone. Il ruolo del microbiota polmonare nella storia delle malattie respiratorie non è ad oggi completamente definito; un

ruolo immunitario fondamentale è svolto dalle cellule epiteliali respiratorie che costituiscono una interfaccia tra microbiota ed ambiente esterno e contribuiscono al mantenimento dell'equilibrio tra componenti microbici e ospite¹⁹⁻²¹.

Fattori che influenzano la diversità del microbiota ed il rischio di malattia polmonare

Recenti studi hanno evidenziato come l'integrità della composizione e la corretta maturazione del microbiota nel primo periodo della vita possano influenzare la prevenzione nei confronti di alcune malattie polmonari o possano, nel caso di una sua alterazione, provocare diversi stati patologici²². Nel primo periodo della vita i segnali codificati dal microbiota sia intestinale che polmonare sono essenziali per indirizzare la maturazione delle cellule dell'epitelio delle vie aeree ed influenzare la maturazione del sistema immunitario.

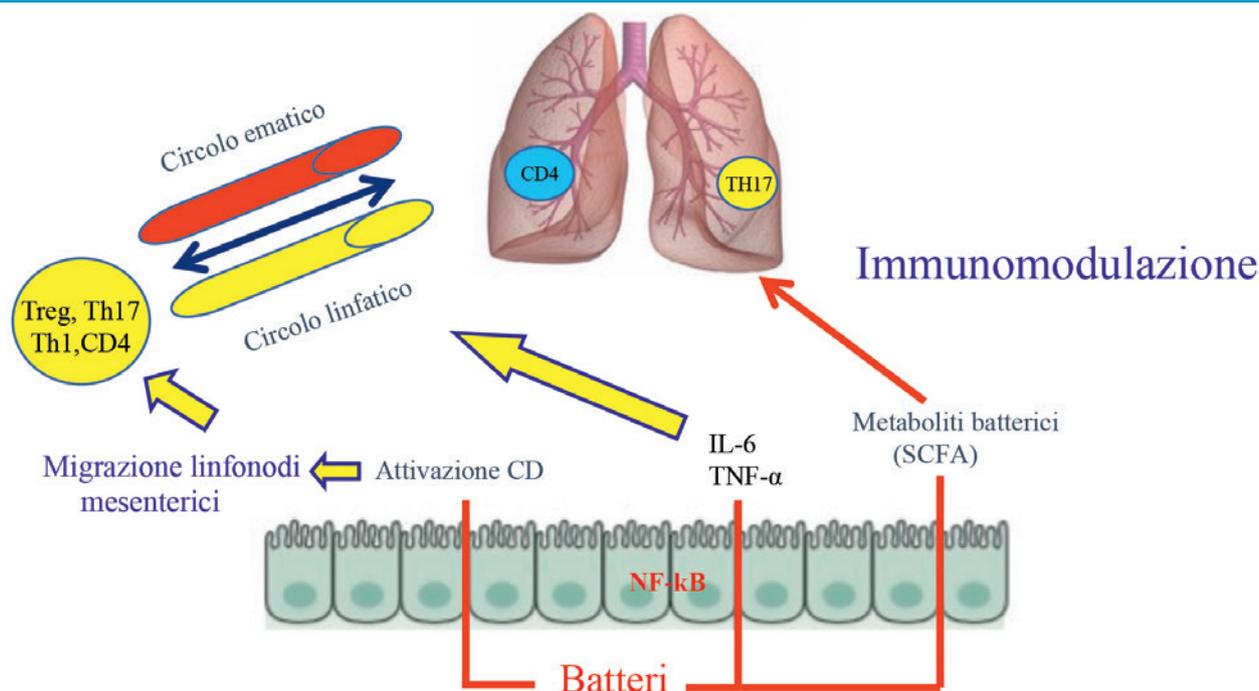


Figura 5. Asse intestino-polmone: immunomodulazione.

Diversi fattori possono aumentare o diminuire il rischio di comparsa di una malattia polmonare:

1. modalità di parto;
2. ambiente di vita e dieta;
3. esposizione ad antibiotici.

Modalità di parto

I nati da parto cesareo presentano un microbiota intestinale ricco di *Staphylococcus* e *Streptococcus* simile al microbiota cutaneo della madre, questa composizione è associata ad un elevato rischio di malattie allergiche ed asma²³.

I nati da parto per via vaginale hanno un microbiota intestinale ricco di *Lactobacillus* spp e *Clostridi* e mostrano un ridotto rischio di asma. I *Clostridi* spp inducono lo sviluppo di cellule T-reg ad azione antiinfiammatoria che sono fondamentali per la tolleranza nei confronti degli allergeni inalati poiché sopprimono l'attività infiammatoria dei CD4 Th²⁴.

Ambiente di vita e dieta

Numerosi studi hanno confermato l'ipotesi che la precoce esposizione a microorganismi fosse protettiva nei

confronti dell'insorgenza di asma e malattie allergiche (ipotesi igienica)²⁵.

L'ambiente svolge un ruolo importante sulla educazione del sistema immune del polmone ed in particolare l'esposizione nei primi mesi di vita a determinati batteri indirizza l'attività immunologica del bambino. È stato dimostrato che una colonizzazione microbica aberrante nell'intestino può essere causa di una disbiosi con carenza di microorganismi essenziali per lo sviluppo e il mantenimento del sistema immunitario. Diversi studi condotti su modelli animali hanno dimostrato la correlazione della precoce disbiosi del microbiota intestinale e il rischio di malattie allergiche e polmonari (Fig. 6)²⁶⁻²⁸. L'inoculazione su topi alla nascita di *Clostridium* IV e XIV formanti spore determina una significativa riduzione della concentrazione delle IgE circolanti, diversamente da quanto avviene in topi adulti, riducendo il rischio di allergia²⁹.

La presenza nel microbiota intestinale di elevati livelli fecali di *Clostridium difficile* all'età di un mese si associa ad un elevato rischio di eczema e asma all'età di 6-7 anni. La riduzione transitoria durante i primi 100 giorni di vita di *Veillonella* e *Faecali bacterium*

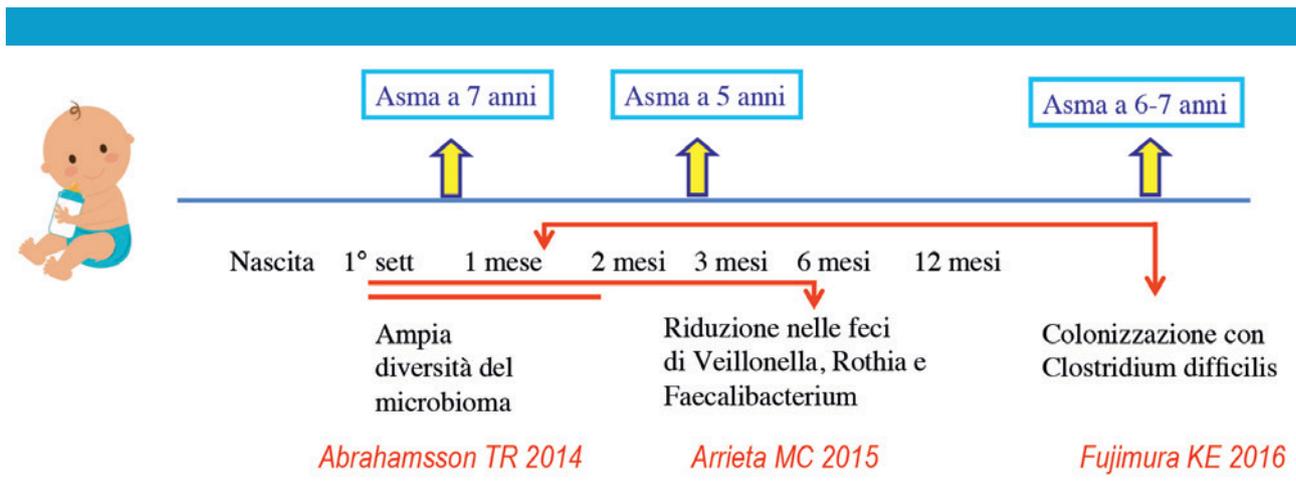


Figura 6. Microbiota intestinale e rischio di malattie respiratorie.

prausnitzii correla con un aumentato rischio per asma, così come la colonizzazione con *Bacteroides fragilis*. Un ruolo particolarmente importante, come precedentemente affermato, è rappresentato dall'ambiente di vita nel primo periodo della vita che è dimostrato avere un effetto protettivo nell'età successive nei confronti dello sviluppo di allergia e malattie respiratorie. In particolare numerosi studi hanno confermato che abitare in fattorie^{30 31}, crescere con la presenza in casa di cani³², esposizione ad alti livelli di endotossine, alimentazione al seno³³ e consumo di latte non pastorizzato³⁴ favoriscono una significativa protezione nell'età successive nei confronti dell'insorgenza di sensibilizzazione allergica e di asma.

L'alimentazione al seno favorisce la crescita di *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* che svolgono un ruolo protettivo favorendo il bilanciamento Th1/Th2. La presenza di abbondanti quote di oligosaccaridi e acidi grassi nel latte materno sembra svolgano un effetto protettivo riguardo l'insorgenza di asma e allergie in quanto possono mo-

dificare la composizione del microbiota intestinale e la sua funzione immunitaria mediante la attivazione di cellule T-reg. Una dieta ricca di fibre aumenta il numero di *Bacteroides* e *Actinobacteria* e riduce la quota di *Firmicutes* e *Proteobacteria*, questo cambiamento del microbiota intestinale determina la produzione di acidi grassi a corta catena (acetatopropionato e butirato) che modulano la risposta immunitaria a livello polmonare (riduzione dei Th-2 e degli eosinofili)³⁵.

Esposizione ad antibiotici

Molti studi hanno evidenziato che la somministrazione di antibiotici aumenta il rischio di insorgenza di asma e allergia determinando una disbiosi del microbiota (Tab. II)³⁶⁻³⁸. Il rischio è inversamente correlato all'età di esposizione e al numero e tipo di antibiotico. La somministrazione in età precoce es. in gravidanza e/o nel neonato è associata ad una severa infiammazione delle vie aeree ed allergia alle proteine del latte.

Tabella II. Associazione tra esposizione precoce ad antibiotici e rischio di asma.

Età di esposizione	Asma	Autore
Primi 2 anni	5 anni	Yamamoto-Hanada K, et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017
Primi 12 mesi	6 anni	Yoshida S, et al. Pediatr Allergy Immunol, 2018
Prima settimana	12 anni	Stromberg CF, et al. Acta Paediatr, 2018

Microbiota e malattie polmonari

Molti studi su modelli animali hanno evidenziato che la popolazione batterica aumenta nel polmone nelle prime 2 settimane di vita caratterizzando l'acquisizione del microbiota polmonare. Appare evidente che il primo periodo della vita sia fondamentale sia in senso positivo (protezione) che negativo (danno) (Fig. 7). Come già sottolineato è noto che la composizione del microbiota polmonare sia assai labile in quanto regolata da 2 fattori principali: immigrazione dei germi e loro eliminazione e che la salubrità del microbiota dipenda dal loro equilibrio³⁹⁻⁴¹. I polmoni sono particolarmente vulnerabili, in quanto comunicano direttamente con l'ambiente esterno, e l'esposizione a microrganismi, allergeni, inquinanti possono alterare la composizione del microbiota. Le malattie respiratorie alterano l'equilibrio immigrazione/eliminazione poiché i germi inalati trovano nel polmone un habitat più favorevole al loro sviluppo e una ridotta efficacia dei fattori che regolano la loro eliminazione. Le malattie polmonari determinano una disbiosi a carico del microbiota, inefficacia dei meccanismi della eliminazione dei germi (tosse, clearance mucociliare), alterazioni a carico della struttura delle vie aeree (bronchi, bronchioli, alveoli), cambiamenti della viscosità del muco, del pH, della tensione di O₂, della ventilazione e della perfusione della membrana alveolo-capillare. Queste

modificazioni facilitano la formazione di nicchie che favoriscono la crescita e l'aumento dei comuni commensali anaerobici (Prevotella e Veillonella); questi germi sono in grado di indurre una infiammazione a carico delle vie aeree, sostenuta da linfociti e neutrofili. È quindi possibile che si crei un circolo vizioso tra disbiosi del microbiota, infiammazione e danno polmonare. Si ipotizza, quindi, che il microbiota polmonare così modificato perda la sua capacità di protezione e possa svolgere un potenziale ruolo nella patogenesi delle malattie croniche polmonari, ovvero nell'asma, fibrosi cistica, pneumopatia cronica ostruttiva, bronco-displasia, fibrosi polmonare idiopatica.

Asma

L'asma è una malattia eterogenea caratterizzata da diversi fenotipi sulla base dei caratteri della infiammazione⁴². Ad oggi sono meglio conosciute la composizione del microbiota e la sua associazione con le espressioni cliniche e le influenze immunologiche della malattia. Il microbiota dei pazienti con asma è caratterizzato da una aumentata crescita di *Proteobacteria* ed un incremento della popolazione di *Streptococci* (*Haemophilus*) e di *Moraxella catarrhalis*⁴³. I diversi studi condotti su coorti di soggetti asmatici hanno evidenziato che: a) il microbiota dei soggetti asmatici mostra un evidente aumento dei

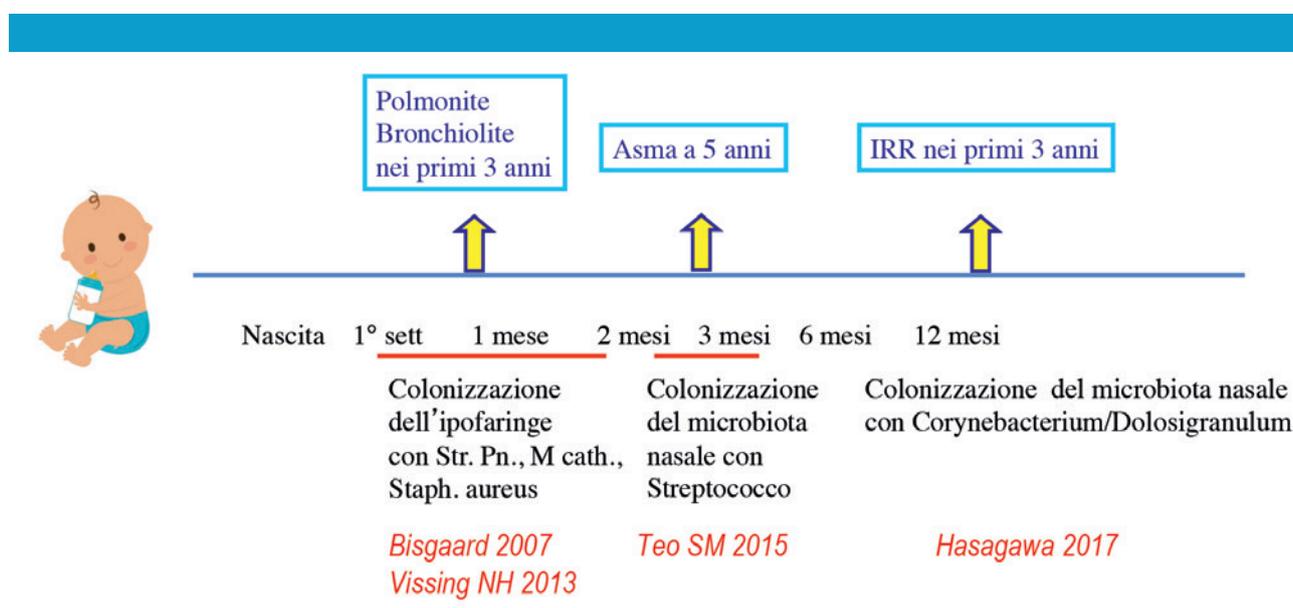


Figura 7. Microbiota polmonare e rischio di malattie respiratorie.

Proteobacteria non rilevabile nei soggetti sani, b) il microbiota varia in rapporto alla gravità della malattia ⁴⁴, c) è differente in rapporto al fenotipo ed al tipo di infiammazione ⁴⁵. In primo luogo è stato osservato che in pazienti con asma severa è presente una bassa diversità delle popolazioni batteriche e che in particolare la presenza nel microbiota di *Firmicutes* specialmente *Streptococci* e *M. catarrhalis* è associata a una asma di maggiore durata, ad una ostruzione severa, ad una infiammazione neutrofila ed aumento di produzione di IL-18 ^{44 46 47}. In pazienti con asma lieve si è osservata una ampia diversità delle popolazioni batteriche, dei *Proteobacteria* (*Sphingomonadaceae*, *Nitrosomonadaceae*, *Oxalobacteraceae*) ed una associazione inversa con la ipereattività bronchiale ⁴⁸. Diversi studi sottolineano il concetto che specifiche comunità batteriche sono associate al fenotipo neutrofilo, eosinofilo e al fenotipo Th2-elevati ⁴⁹. Recentemente Turturice et al. ⁵⁰ hanno identificato due diversi fenotipi in soggetti con asma allergica intermittente e lieve/moderata denominati AP1 e AP2 che presentavano due distinti profili di infiammazione e di composizione del microbiota. Il fenotipo A1 era associato ad una asma lieve con valori normali di funzionalità respiratoria, un profilo immunologico caratterizzato da una ridotta concentrazione di citochine (IL-17F, G-CSF, IFN- γ), ed un microbiota ricco di *Enterococcus*, mentre il fenotipo AP2 presentava un'asma più grave, una riduzione dei parametri spirometrici, in particolare del FEV1, un aumento delle citochine proinfiammatorie TNF- α e MIP-1 β ed un aumentato numero di *S. pneumoniae*. Questi dati confermano ulteriormente il concetto che il microbiota polmonare può variare rapidamente in funzione della noxa patogena e del profilo immunologico. Un altro aspetto importante nelle modificazioni del microbiota polmonare nell'asma è legato alla terapia della malattia ed in particolare all'utilizzo di corticosteroidi per os e per via inalatoria ^{51 52}. Si ritiene che i corticosteroidi possano: a) modificare la risposta immune dell'ospite inducendo la acquisizione della patogenicità da parte di alcuni microorganismi che popolano il microbiota, b) favorire la crescita di determinati germi, in particolare di *Pseudomonas* e la riduzione di altri come la *Prevotella*. Sembra inoltre che alterazione del microbiota con presenza di numerose colonie di *H. parainfluenzae* possa modificare la stessa risposta ai corticosteroidi, inducendo nei macrofagi una corticoresistenza ⁵³.

Fibrosi cistica

Come nell'asma anche nella fibrosi cistica si osserva una significativa disbiosi a carico del microbiota polmonare. Come è ben noto la malattia determina una significativa alterazione delle strutture delle piccole vie aeree in particolare a carico delle porzioni più distali. L'ipersecrezione di muco, l'alterazione della clearance muco-ciliare determinano uno stato di infiammazione cronica che conduce ad un danno a carico della struttura polmonare e ad una colonizzazione polimicrobica cronica favorita dalle ridotte difese immunitarie ⁵⁴. La composizione del microbiota varia con l'età e la progressione della malattia, le diversità delle popolazioni diminuiscono con l'età e la severità (Fig. 8) ^{55 56}. I patogeni maggiormente presenti in tutte le età sono la *P. aeruginosa* e lo *S. aureus* ⁵⁶. Gli studi in soggetti con fibrosi cistica hanno mostrato che non vi sono significative variazioni del microbiota durante le esacerbazioni e nei periodi di malattia stabile, ritenendo che le esacerbazioni si verifichino solo in occasione di uno stato di disbiosi significativa ⁵⁷⁻⁵⁹. A conferma di questa ipotesi si è osservato in diversi trial clinici che la somministrazione di probiotici per via orale diminuisce il numero e la gravità delle esacerbazioni che a ragione vengono ritenute la causa principale della formazione delle bronchiectasie e della progressione della malattia, migliora i parametri di funzionalità respiratoria e riduce il numero delle ospedalizzazioni ⁶⁰⁻⁶².

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

La pneumopatia cronica ostruttiva è una malattia caratterizzata da una persistente infiammazione a carico delle basse vie aeree, disfunzione dell'attività mucociliare, alterazione strutturali e funzionali a carico dei bronchi responsabili di una ostruzione non totalmente reversibile. Le frequenti esacerbazioni che si osservano nella malattia sono associate alla gravità ed alla progressione del danno delle strutture polmonari. Lo studio del microbiota polmonare, eseguito per mezzo della broncoscopia e delle biopsie polmonari ha evidenziato che i phyla maggiormente rappresentati sono i *Proteobacteria* (*Moraxella*, *Pseudomonas*, *Pasteurella*) e i *Firmicutes* ^{63 64}. La relativa abbondanza in *Proteobacteria* è associata alla maggiore severità della COPD. Le differenze nella colonizzazione (quantità e genere microbico) tra alte vie, bronchi ed alveoli osservate nella malattia, sono correlate alle diverse modalità di campionamento (sputo, BAL, biopsia) ⁶⁵. Un particolare aspetto della COPD è la progressione e la persistenza dell'in-

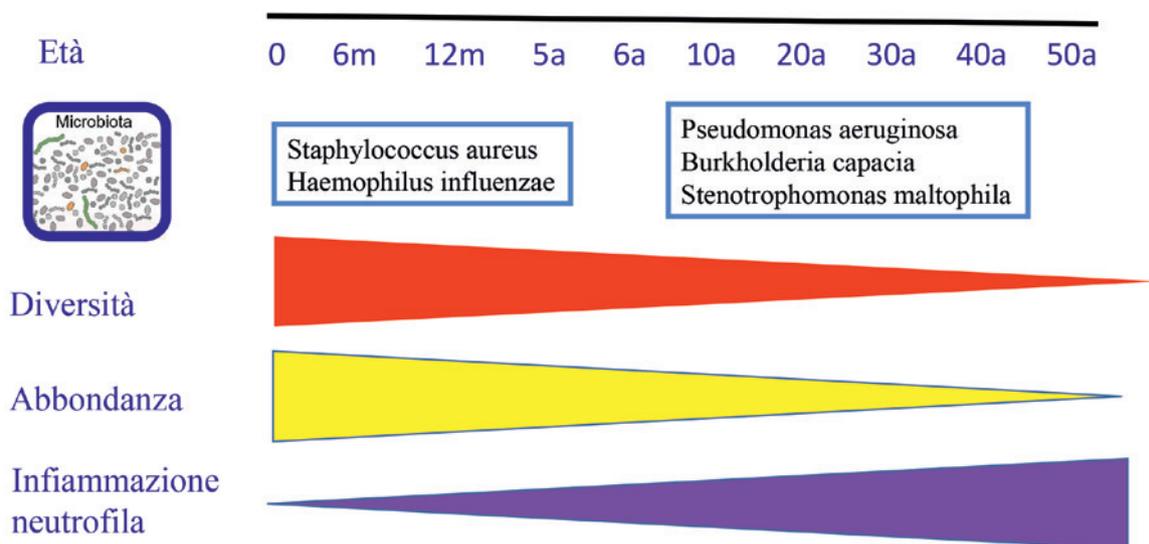


Figura 8. Modificazioni del microbiota polmonare nella fibrosi cistica.

fiammazione nonostante la terapia e la cessazione del fumo di sigaretta; oggi si ritiene che ciò possa essere una conseguenza dell'alterato equilibrio tra microbiota ed immunità innata ^{66 67}. Particolarmente interessante è il ruolo dei batteri riguardo alle esacerbazioni; queste sono associate ad un aumento dell'infiammazione, ad un più rapido declino della funzionalità respiratoria ed al peggioramento della malattia. I batteri maggiormente responsabili sono l'*H. influenzae*, la *M. catarrhalis*, lo *S. pneumoniae* ⁶⁸ e la *P. aeruginosa* ⁶⁹. Il riscontro di questi stessi germi anche durante le fasi di stabilità della malattia non chiariscono l'esatto ruolo di questi per quanto riguarda le esacerbazioni.

Conclusioni

Il microbiota polmonare è un ambiente notevolmente dinamico all'interno del quale i germi si distribuiscono e si colonizzano in rapporto alle caratteristiche anatomiche del polmone, alla sua funzione di ventilazione, alle capacità di eliminazione ed alle condizioni ambientali locali di crescita. Le nuove modalità di indagine hanno permesso di identificare diverse specie di batteri residenti nelle basse vie aeree dei soggetti sani, in particolare *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Proteobacteria*,

Veillonella, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Streptococcus*, con la presenza di piccole quantità di potenziali patogeni come l'*Haemophilus*. Particolarmente importante è l'interconnessione tra microbiota polmonare e microbiota intestinale, validata dalla presenza nel microbiota polmonare di *Phila* comuni a quello intestinale. È ormai noto che esista uno scambio di informazioni immunologiche tra i due apparati e la possibilità di influenzare il comportamento funzionale del microbiota polmonare in determinate condizioni. Appare evidente che una disbiosi microbica del microbiota polmonare può contribuire alla insorgenza e alla progressione di diverse malattie respiratorie. Possibili modificazioni del microbiota sia polmonare che intestinale, soprattutto nelle prime epoche della vita, con l'utilizzo di diete specifiche, di determinati ambienti di vita, di supplementazione con probiotici, possono costituire un fattore protettivo per l'insorgenza e la progressione delle malattie respiratorie. Appare, inoltre, opportuno approfondire nel futuro le interazioni tra ospite e risposta immune al fine di ricercare nuovi interventi terapeutici in grado di modulare positivamente questa risposta.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- 1 Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax* 2015;70:74-81.
- 2 Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-10.
- 3 Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 2014;14:827-35.
- 4 Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:405-16.
- 5 Mitchell AB, Oliver BG, Glanville AR. Translational aspects of the human respiratory virome. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1458-64.
- 6 Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez, FJ, et al. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol* 2016;78:481-504.
- 7 West JB. Regional differences in the lung. *Chest* 1978;74:426-37.
- 8 Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:821-30.
- 9 Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *MBio* 2017;14:8.
- 10 Zhao J, Murray S, Lipuma JJ. Modeling the impact of antibiotic exposure on human microbiota. *Sci Rep* 2014;4:4345.
- 11 Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:65-237.
- 12 DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:2-11.
- 13 Gallacher DJ, and Kotecha S. Respiratory microbiome of newborn infants. *Front Pediatr* 2016;23:4:10.
- 14 Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, et al. Mode of delivery and asthma at school age in 9 European birth cohorts. *Am J Epidemiol* 2017;185:465-73.
- 15 Bokulich N, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016;8:343-43.
- 16 Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
- 17 Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio* 2015;6:e00037.
- 18 Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol* 2015;6:1085.
- 19 Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(Suppl 2):S150-6.
- 20 Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol* 2017;10:299-306.
- 21 Faner R, Sibila O, Agustí A, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J* 2017;49:1602086.
- 22 Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its Disruption in the Lung Microbiome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L1047-55.
- 23 Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spirya L, et al. The neonatal microbiome and its partial role in mediating the association between birth by cesarean section and adverse pediatric Outcomes. *Neonatology* 2018;114:103-11.
- 24 Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Lisiecka-Biełanowicz M, et al. The effect of selected risk factors, including the mode of delivery, on the development of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35:267-73.
- 25 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- 26 Abrahamsson T, Jakobsson H, Andersson A, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-50.
- 27 Arrieta M, Stiemsma L, Dimitriu P, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015;7:307ra152.
- 28 Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187-91.
- 29 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331:337-41.
- 30 Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349:1106-10.
- 31 Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016;375:411-21.
- 32 Fall T, Ekberg S, Lundholm C, et al. Dog characteristics and future risk of asthma in children growing up with dogs. *Sci Rep* 2018;8:16899.
- 33 Oddy WH. Breastfeeding, Childhood asthma, and allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2017;70(Suppl 2):26-36.
- 34 Loss G, Depner M, Ulfman LH, et al. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:56-62.
- 35 Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
- 36 Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, et al. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:54-8.
- 37 Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, et al. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:490-5.
- 38 Strömberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, et al. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age. *Acta Paediatr* 2018;107:1798-804.

- 39 Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
- 40 Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015;17:704-15.
- 41 Hasegawa K, Mansbach JM, Ajami NJ, et al. The relationship between nasopharyngeal CCL5 and microbiota on disease severity among infants with bronchiolitis. *Allergy* 2017;72:1796-800.
- 42 Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
- 43 Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
- 44 Huang YJ, Nariya S, Harris JM, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:874-84.
- 45 Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:94-103.
- 46 Simpson JL, Daly J, Baines KJ, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* 2016;47:792-800.
- 47 Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM, et al. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. *Free Radic Res* 2010;44:146-54.
- 48 Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-81.
- 49 Durack J, Boushey HA, Huang YJ. Incorporating the airway microbiome into asthma phenotyping: Moving toward personalized medicine for noneosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:82-3.
- 50 Turturice BA, McGee HS, Oliver B, et al. Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway microbiota and airway obstruction. *PLoS One* 2017;20;12:e0184566.
- 51 Denner DR, Sangwan N, Becker JB, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1398-405.e3.
- 52 Durack J, Lynch SV, Nariya S, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:63-75.
- 53 Goleva E, Harris JK, Robertson CE, et al. Airway microbiome and responses to corticosteroids in corticosteroid-resistant asthma patients treated with acid suppression medications. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:860-62.
- 54 Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519-31.
- 55 Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax* 2017;72:1104-12.
- 56 Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2010;5:e11044.
- 57 Renwick J, McNally P, John B, et al. The microbial community of the cystic fibrosis airway is disrupted in early life. *PLoS One* 2014;9:e109798.
- 58 Brown PS, Pope CE, Marsh RL, et al. Directly sampling the lung of a young child with cystic fibrosis reveals diverse microbiota. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1049-55.
- 59 Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:75-81.
- 60 Zelaya H, Tsukida K, Chiba E, et al. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation coagulation interactions. *International immunopharmacology* 2014;19:161-73.
- 61 Neri LCL, Taminato M, Silva Filho LVRFD. A systematic review of probiotics for cystic fibrosis patients: moving forward. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:394-9.
- 62 Bruzzese E, Raia V, Ruberto E, et al. Lack of efficacy of *Lactobacillus GG* in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: a randomised placebo controlled trial. *J Cyst Fibros* 2018;17:375-82.
- 63 Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7:e47305.
- 64 Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1073-80.
- 65 Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2012;50:3562-8.
- 66 Larsen JM, Steen-Jensen DB, Laursen JM, et al. Divergent pro-inflammatory profile of human dendritic cells in response to commensal and pathogenic bacteria associated with the airway microbiota. *PLoS One* 2012;7:e31976.
- 67 Yadava K, Pattaroni C, Sichelstiel AK, et al. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:975-87.
- 68 Simpson JL, Baines KJ, Horvat JC, et al. COPD is characterized by increased detection of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and a deficiency of *Bacillus* species. *Respirology* 2016;21:697-704.
- 69 Millares L, Ferrari R, Gallego M, et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1101-11.