

30. Gennaio

Le complesse interazioni tra Microbioma e Micobioma

*Per quanto la vita civile possa diventare sicura e ben regolata,
batteri, protozoi, virus, pulci infette, pidocchi, zecche, zanzare e cimici
saranno sempre in agguato nell'ombra pronto a balzare quando caliamo le nostre difese.*

Hans Zinserr

I nostri corpi ospitano moltissimi funghi. Sono sparsi sulla nostra pelle, nella nostra bocca e nelle nostre viscere. Alcuni di loro si sono adattati così bene alla vita nel corpo umano che non possono sopravvivere altrove. Ma sappiamo molto poco di questo **"micobioma"** e di cosa sta facendo. non era chiaro se offrissero qualche beneficio o fossero principalmente **"autostoppisti passivi"**, con qualche intruso che causa infezioni.



Ora, però, un boom di interesse per i batteri che risiedono nel nostro intestino ha spinto i ricercatori a dare uno sguardo nuovo **anche ai funghi**, con l'obiettivo di svelare i segreti che custodiscono.

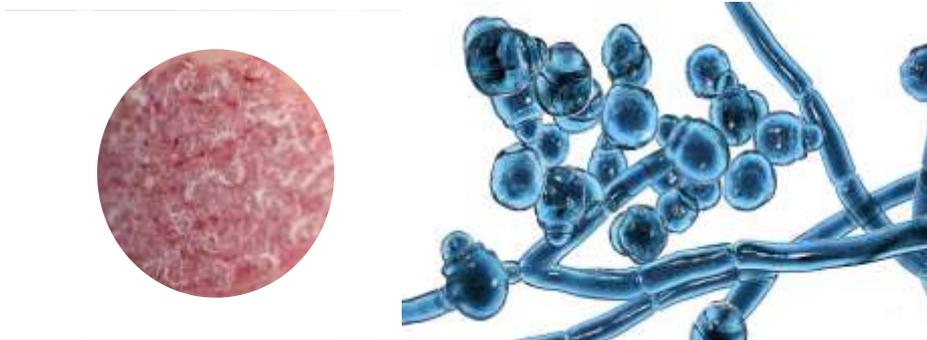
Ciò che stiamo scoprendo è che i nostri **funghi residenti** possono avere un'influenza significativa sulla nostra salute, aumentando la prospettiva che potremmo manipolarli per aumentare la nostra resilienza contro le malattie.

La buona notizia è che non stiamo iniziando da zero.



Linda Kalan della *McMaster University in Ontario, Canada*.

Ha verificato che *i funghi* nel nostro corpo sono meno diversificati del nostro microbioma probabilmente di circa un *fattore 10*. Ha dimostrato in particolare che *alcuni funghi* crescono costantemente. Ad esempio, il genere *Malassezia* costituisce la maggior parte delle specie presenti sulla nostra pelle.



è stato recentemente ipotizzato come uno dei fattori responsabili della *psoriasi*
Hernandez-Nicols BF et al. Etiopathogenesis of Psoriasis: Integration of Proposed Theories. Immunol Invest. 2024 Jan 19:1-68.

Fino a poco tempo fa, la misura in cui i *nostri micobiomi* differivano era in gran parte sconosciuta. Ma nuove prove suggeriscono che possono variare in misura significativa, in particolare con l'avanzare dell'età, con implicazioni sul rischio di alcune malattie.

Uno studio del 2023 del *Zhongshan Hospital and Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai* il report

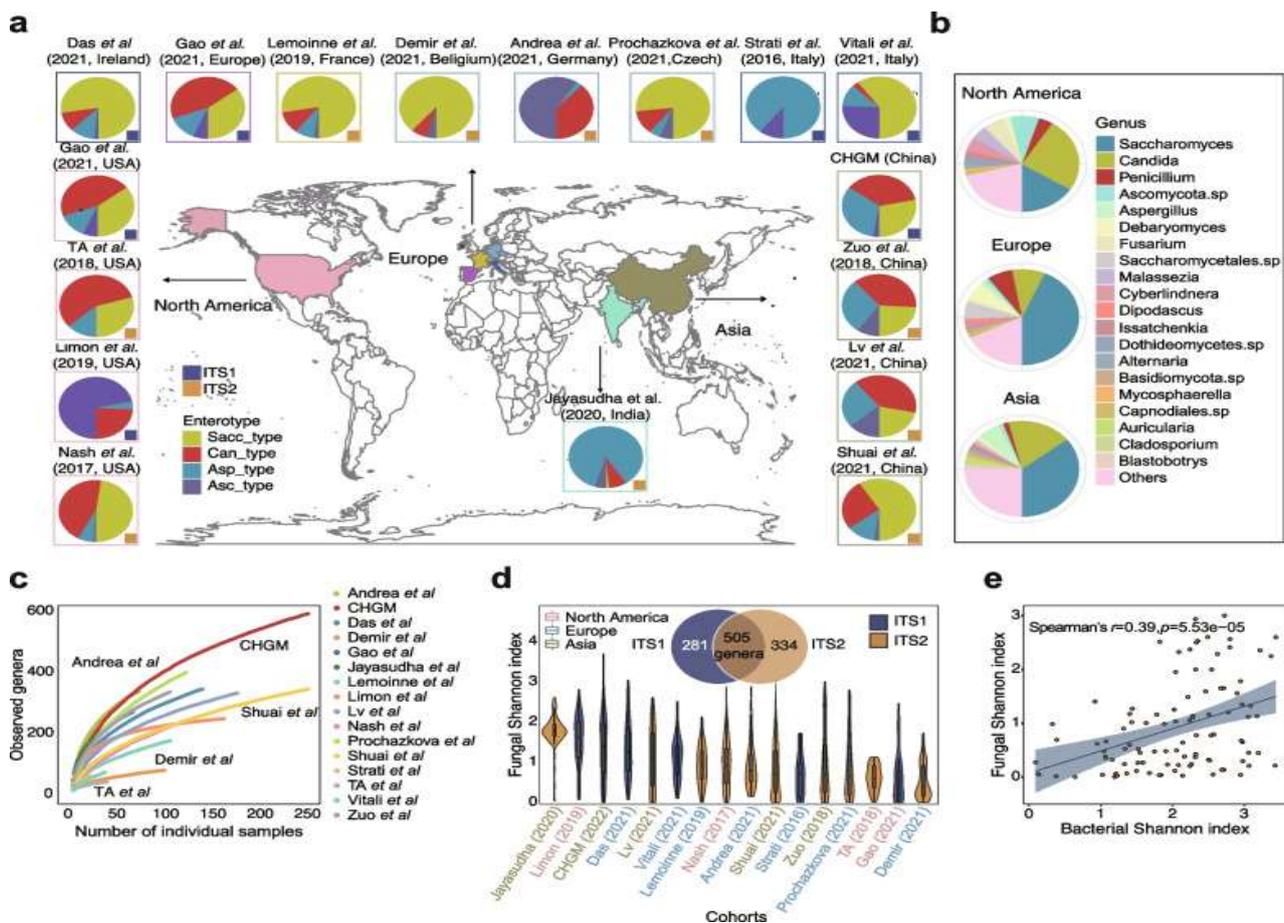
Lai S et

Enterotypes of the human gut mycobiome.

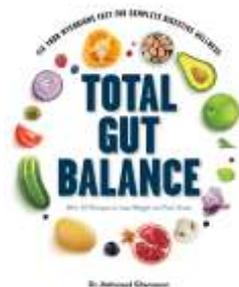
Microbiome. 2023 Aug 11;11(1):179.

ha esaminato campioni di *funghi intestinali* prelevati da 3363 persone in tre continenti e ha scoperto che potevano essere raggruppati in **quattro gruppi**

Alcuni gruppi di funghi avevano una forte preferenza di età: ad esempio, un gruppo dominato dalla *Candida* aveva maggiori probabilità di essere riscontrato nelle persone anziane, dove era collegato a un aumento del rischio di molteplici malattie associate a una barriera intestinale compromessa, come *alcuni tumori* , *malattie intestinali* e *diabete*.



Composizione e diversità del microbioma dell'intestino umano attraverso studi e siti geografici. **a** Distribuzione geografica delle popolazioni di studio e degli enterotipi fungini associati, in cui i set di dati sono sequenziati con codici a barre ITS1 o ITS2. **b** Composizione del microbioma intestinale a livello di genere nei tre continenti (Nord America, Europa e Asia). **c** Curve cumulative del numero di generi rilevati in base al numero di campioni sequenziati provenienti da diverse popolazioni di studio. **d** La distribuzione della diversità fungina di Shannon tra le popolazioni di studio. Il diagramma di Venn mostra il numero di generi fungini rilevati dall'amplificazione basata su ITS1 e ITS2. **e** La correlazione tra l'indice di Shannon dei batteri e quello dei funghi nello studio Zuo et al. [22] coorte, con la regione ombreggiata che rappresenta gli intervalli di confidenza al 95% della regressione lineare



Allo stesso modo, nel lavoro descritto nel suo libro *Total Gut Balance*, **Mahmoud Ghannoum** della *Case Western Reserve University di Cleveland, Ohio*, ha identificato sei di questi gruppi di microbioma intestinale.

Ogni specie fungina presente nel nostro corpo è probabilmente un “patobionte”, nel senso che hanno tutte il potenziale per causare infezioni. Tuttavia, i rischi che comportano dipendono sia dalla specie che dal nostro livello di vulnerabilità: un fungo che rappresenta un piccolo inconveniente per una persona può essere letale per qualcun altro.

Uno degli esempi più drammatici è un lievito chiamato **Candida auris**, identificato per la prima volta in Giappone nel 2009

Nelson R. Emergence of resistant Candida auris. Lancet Microbe. 2023 Jun;4(6):e396.

Da allora si è diffuso a un ritmo allarmante, soprattutto nelle strutture sanitarie, dove ha trovato molti ospiti con un sistema immunitario indebolito. È resistente a un numero crescente di trattamenti, il che aiuta a spiegare perché i tassi di mortalità sono stimati tra il 30 e il 60%. “La prevalenza dell’infezione è molto bassa”, **afferma Kalan, “ma il rischio è comunque molto elevato se si finisce con una di queste infezioni”.**

Esistono anche prove che i **funghi intestinali** possono esacerbare e prolungare le infezioni virali, come quella del covid-19.



Recentemente, un team guidato da **Iliyan Iliev** della **Cornell University di New York** ha scoperto che le persone con grave covid-19 presentavano anche i livelli elevati di **Candida albicans** nell’intestino.

Kusakabe T et al. Fungal microbiota sustains lasting immune activation of neutrophils and their progenitors in severe COVID-19. Nat Immunol. 2023 Nov;24(11):1879-1889.

Ciò ha innescato un’esplosione di neutrofili, che sono una parte vitale della risposta immunitaria, ma possono rendere più difficile il recupero dalle malattie quando presenti in numero elevato. Questa firma del sistema immunitario potrebbe ancora essere rilevata un anno dopo. **“Esiste un legame con il Long Covid, ma non è che il fungo sia la causa del Long Covid”**, sottolinea **Iliev**. Invece, i due stanno interagendo in un modo che dobbiamo ancora capire.

Stiamo, tuttavia, sviluppando una migliore comprensione di come i cambiamenti nei funghi intestinali possano influenzare altre condizioni. **Ad esempio, Ghannoum e i suoi colleghi hanno scoperto che le interazioni tra batteri intestinali e funghi possono svolgere un ruolo nella malattia di Crohn.**

Quando vive accanto a determinati batteri, un fungo normalmente benigno chiamato **Candida tropicalis** inizia a formare minuscole ife che rilasciano enzimi e assorbono sostanze nutritive. **“Abbiamo scoperto che inizia a creare buchi nel rivestimento dell’intestino”**, afferma **Ghannoum**. Allo stesso modo, nel 2022, il **team di Iliev** ha dimostrato che alcuni ceppi di **C. albicans** nell’intestino sono coinvolti nella malattia infiammatoria intestinale.

Kalan sta anche studiando come i funghi e altri microbi interagiscono sulla nostra pelle. Il suo gruppo studia ferite croniche come le **ulcere del piede diabetico**, che guariscono molto lentamente. Il team ha scoperto che il **C. albicans** in tali ferite può essere indotto a formare ife da batteri chiamati **Citrobacter freundii**. Ciò porta a infezioni più gravi e risposte infiammatorie.

Esistono anche collegamenti provvisori tra il **nostro micobioma** e il cancro. Nel 2017, il **team di Ghannoum** ha scoperto che **le persone con un particolare tipo di cancro alla lingua avevano un insolito mix di microbi in bocca**: le comunità batteriche e fungine erano entrambe alterate rispetto a quelle delle persone senza questo cancro. Ma i ricercatori non sanno quali siano i meccanismi causali, che **secondo Ghannoum** sono tipici degli studi sui tumori fungini. "

A questo punto può sembrare che il nostro **micobioma** non sia altro che una fonte di problemi. Tuttavia, i funghi possono essere utili, almeno in parte. Il lievito **Saccharomyces boulardii** aiuta a prevenire la diarrea associata agli antibiotici, ad esempio, e il relativo lievito di birra **S. cerevisiae** può controllare il mugugno vaginale sopprimendo **C. albicans**.

Ci saranno sicuramente più benefici, **ma non abbiamo prestato molta attenzione agli aspetti positivi dei funghi corporei**. "Molta attenzione è stata posta su come ci fanno ammalare e su come contribuiscono ad altre malattie", afferma **Kalan**.

E' possibile concludere che **possiamo manipolare il micobioma** a beneficio della nostra salute. Come il braccio batterico del nostro microbioma, la composizione e la diversità dei funghi nel nostro intestino possono essere modellate dalla dieta.

Ad esempio, gli alimenti ricchi di carboidrati sono correlati con un aumento delle specie **Candida**. Siamo lontani dal poter consigliare **una dieta che potenzia il micobioma**, ma dato l'impatto che il nostro microbioma ha sul benessere è probabile che inizieremo presto a vedere comparire e ad aumentare queste ricerche.

L'intelligenza artificiale generativa

può in qualsiasi momento creare nuovi micidiali agenti biologici.



Le capacità dell'intelligenza artificiale generativa si stanno espandendo in modo esponenziale. Preoccupazioni e controversie continuano a turbinare attorno alla possibilità che l'intelligenza artificiale generativa possa fornire informazioni che consentirebbero a stati, gruppi subnazionali e attori non statali di creare agenti biologici più dannosi e trasmissibili.

Le prove attuali suggeriscono che, con l'intelligenza artificiale generativa, l'acquisizione di agenti dannosi noti è attualmente più probabile che la creazione di agenti completamente nuovi. Ma è chiaramente possibile utilizzare l'intelligenza artificiale generativa anche come strumento per potenziare gli agenti patogeni esistenti. Sarebbe insensato scommettere contro la progettazione assistita dall'intelligenza artificiale di nuovi agenti biologici e armi del futuro.

Nell'ottobre 2023, il presidente degli Stati Uniti **Joe Biden** ha firmato un **ordine esecutivo**

(FACT SHEET: President Biden Issues Executive Order on Safe, Secure, and Trustworthy Artificial Intelligence) per **"un'intelligenza artificiale sicura, protetta e affidabile"**. Inoltre chiede protezione **"contro i rischi derivanti dall'uso dell'intelligenza artificiale per progettare materiali biologici pericolosi sviluppando nuovi e forti standard per lo screening della sintesi biologica"**.

Sebbene costituiscano un passo utile nella gestione dell'uso dell'intelligenza artificiale nelle biotecnologie, questi standard non sono giuridicamente vincolanti e, nella migliore delle ipotesi, rappresentano solo un piccolo deterrente per i malfattori. L'ordine esecutivo richiede **"test approfonditi da parte del team rosso"** dei sistemi di intelligenza artificiale e della loro capacità di consentire l'acquisizione di agenti biologici. Ci sono anche richieste concomitanti di trasparenza nella progettazione e nello sviluppo di algoritmi di intelligenza artificiale

La trasparenza, tuttavia, potrebbe non essere una buona idea per quanto riguarda i rischi di uso improprio dell'IA nelle scienze della vita. Ad esempio, studi recenti suggeriscono che il rilascio pubblico di informazioni dettagliate su ampi modelli linguistici ha consentito agli hacker di eludere facilmente le misure di sicurezza e ottenere "quasi tutte le informazioni chiave necessarie per produrre il virus dell'influenza pandemica del 1918.

(Will releasing the weights of future large language models grant widespread access to pandemic agents?)

Le riunioni di alto livello per discutere la gestione dei rischi dell'IA, offrono speranza per lo sviluppo di guardrail e la supervisione dall'alto dei rischi legati allo sviluppo e all'uso dell'IA nelle

scienze della vita. Ma finora questi sforzi si sono tradotti in misure in gran parte ambiziose e volontarie.

Nell'ultimo anno, l'evoluzione della guerra in Ucraina potrebbe aver attenuato la percezione del rischio esistenziale per la leadership o la sopravvivenza della Russia. A loro volta, questi sviluppi potrebbero aver ridotto la probabilità dell'uso di agenti biologici. Allo stesso tempo, la politica russa sull'uso delle armi biologiche è opaca, il conflitto Russia-Ucraina rimane fluido e persiste la possibilità di un'escalation.

Le organizzazioni terroristiche continuano a perseguire agenti e armi biologici, e gli eventi in tutto il mondo aumentano la preoccupazione sul possibile uso di agenti biologici da parte di gruppi terroristici in Medio Oriente e altrove. L'uso di un agente biologico porterebbe a un forte intervento internazionale e (se attribuito correttamente) a una diffusa condanna e azione contro il paese o il gruppo che ha avviato l'attacco.

Altri due tipi di rischi biologici continuano a destare preoccupazione:

il **rilascio accidentale di organismi dai laboratori e le malattie infettive naturali**, in particolare quelle con potenziale pandemico.

La deforestazione, l'urbanizzazione e il cambiamento climatico continuano a destabilizzare le relazioni tra microbi e ospiti e a facilitare l'emergere di malattie infettive.

Nel frattempo, in tutto il mondo sono proliferati laboratori ad alto livello di biosicurezza, così come ricerche rischiose motivate dall'interesse nel controllo di queste malattie. Nonostante l'importanza di comprendere e contrastare le minacce biologiche presenti in natura, non è chiaro se tutti questi laboratori ad alto livello di biosicurezza o esperimenti ad alto rischio siano necessari per raggiungere questi obiettivi.



Poiché il numero di laboratori e la quantità di ricerche rischiose aumentano e persiste l'incapacità di standardizzare le pratiche di laboratorio sicure e di istituire un'adeguata supervisione della ricerca, il rischio di rilascio accidentale di agenti patogeni pericolosi peggiora.