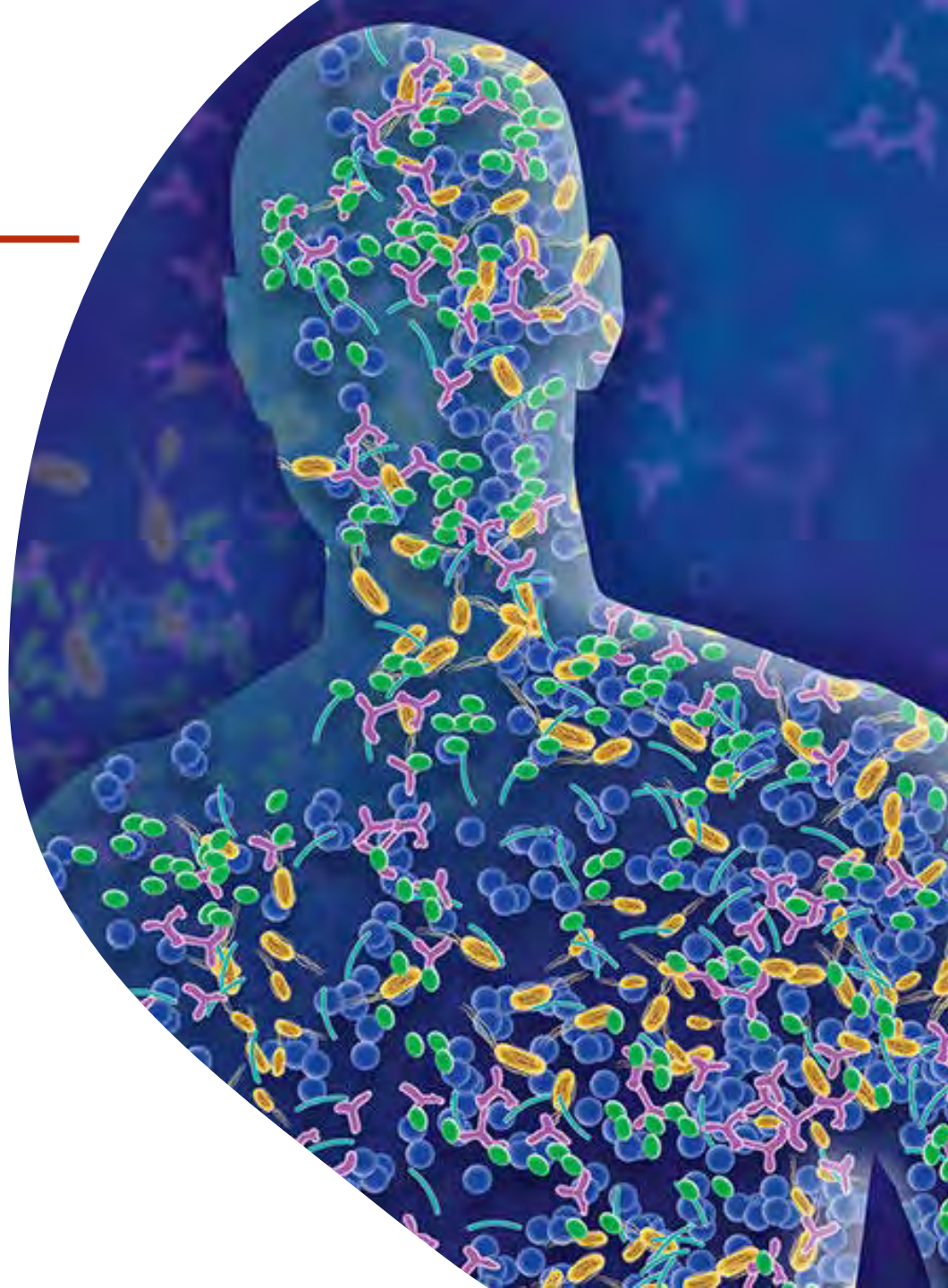
Microbioma e la salute dell'uomo, degli organismi viventi e del Pianeta

20 Novembre 2023 - Sala Feste Via Zamboni 22

Il microbiota nel paziente oncologico pediatrico: una nuova frontiera della ricerca e della cura



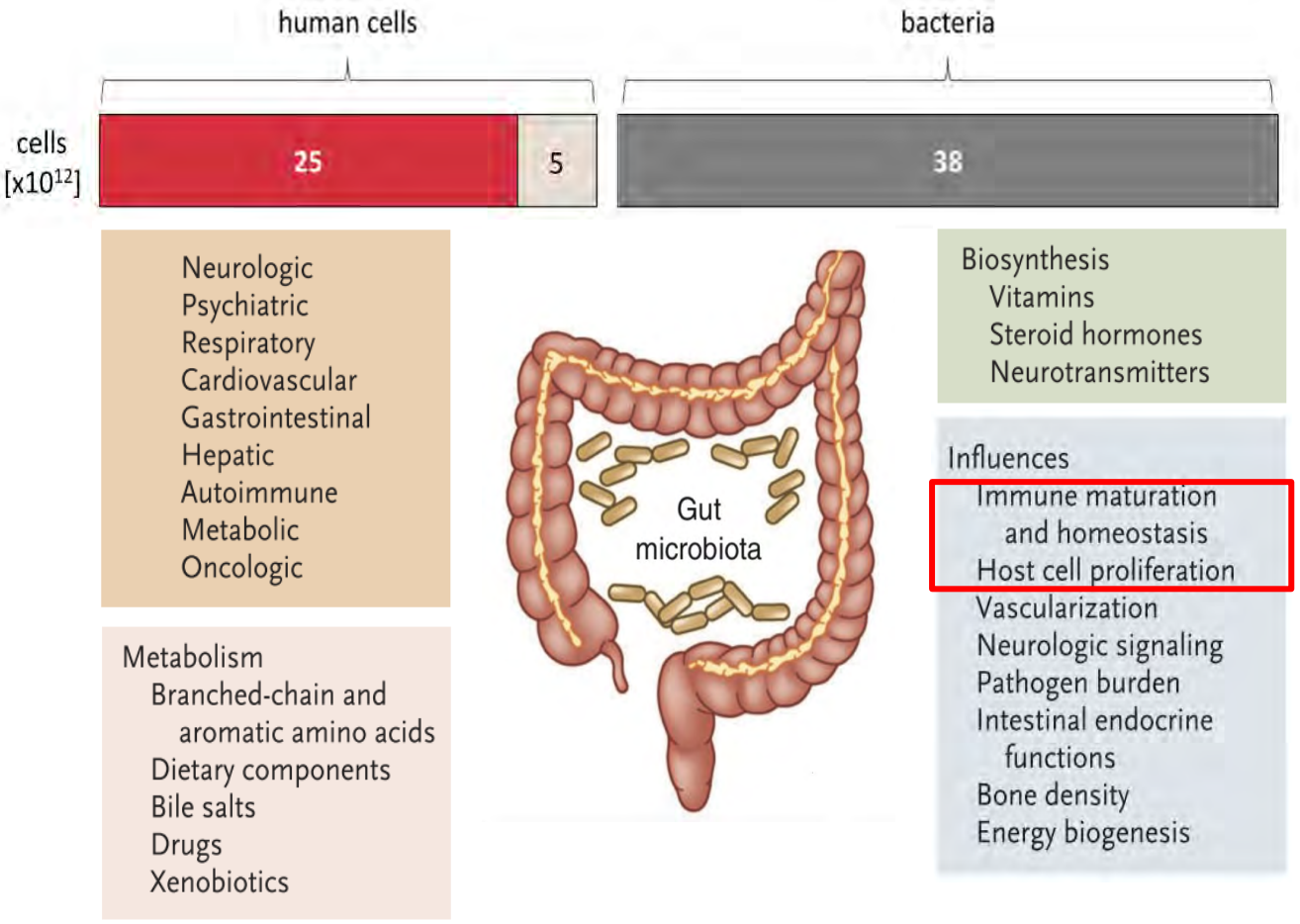
Riccardo Masetti

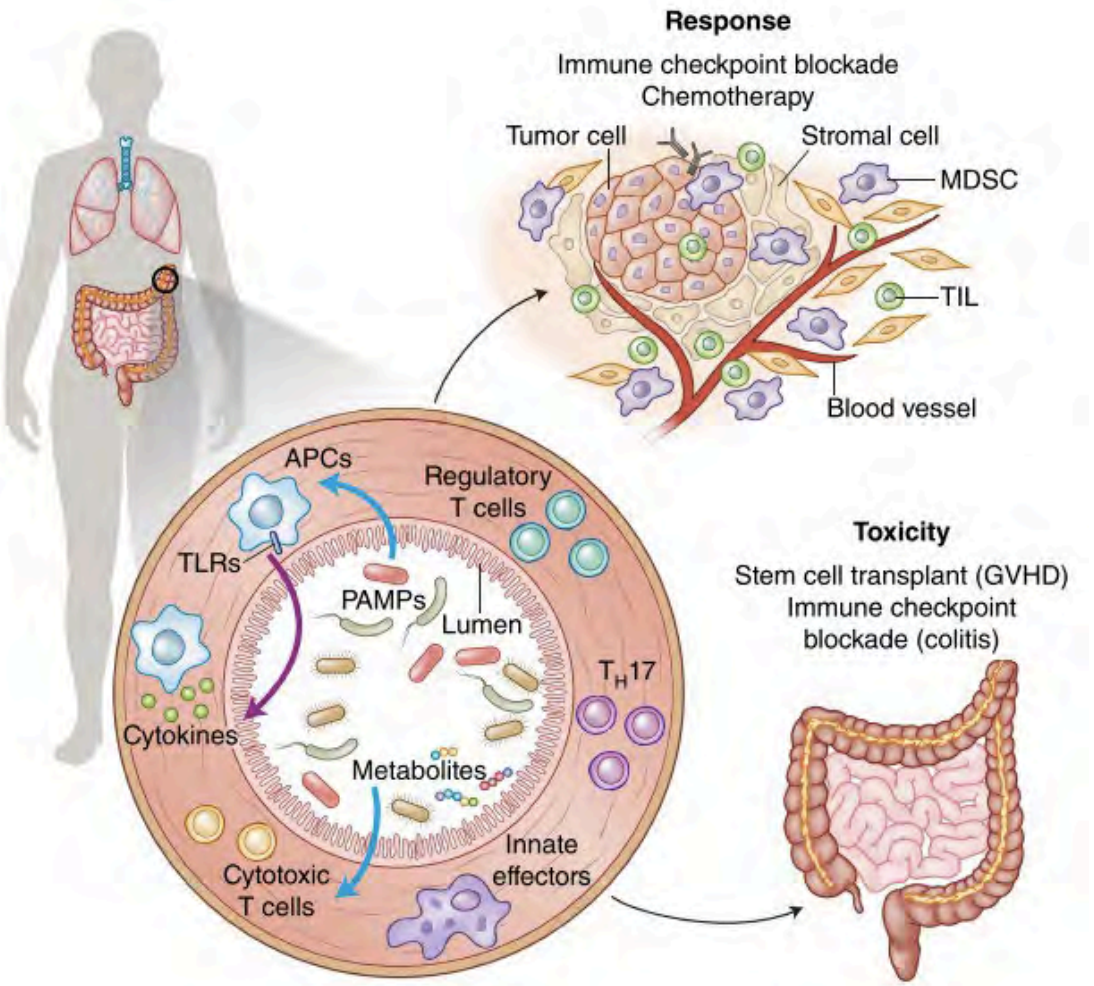
Oncologia ed Ematologia Pediatrica– IRCCS Azienda

Ospedaliero Universitaria di Bologna

Università di Bologna

Microbiota immunità e oncologia



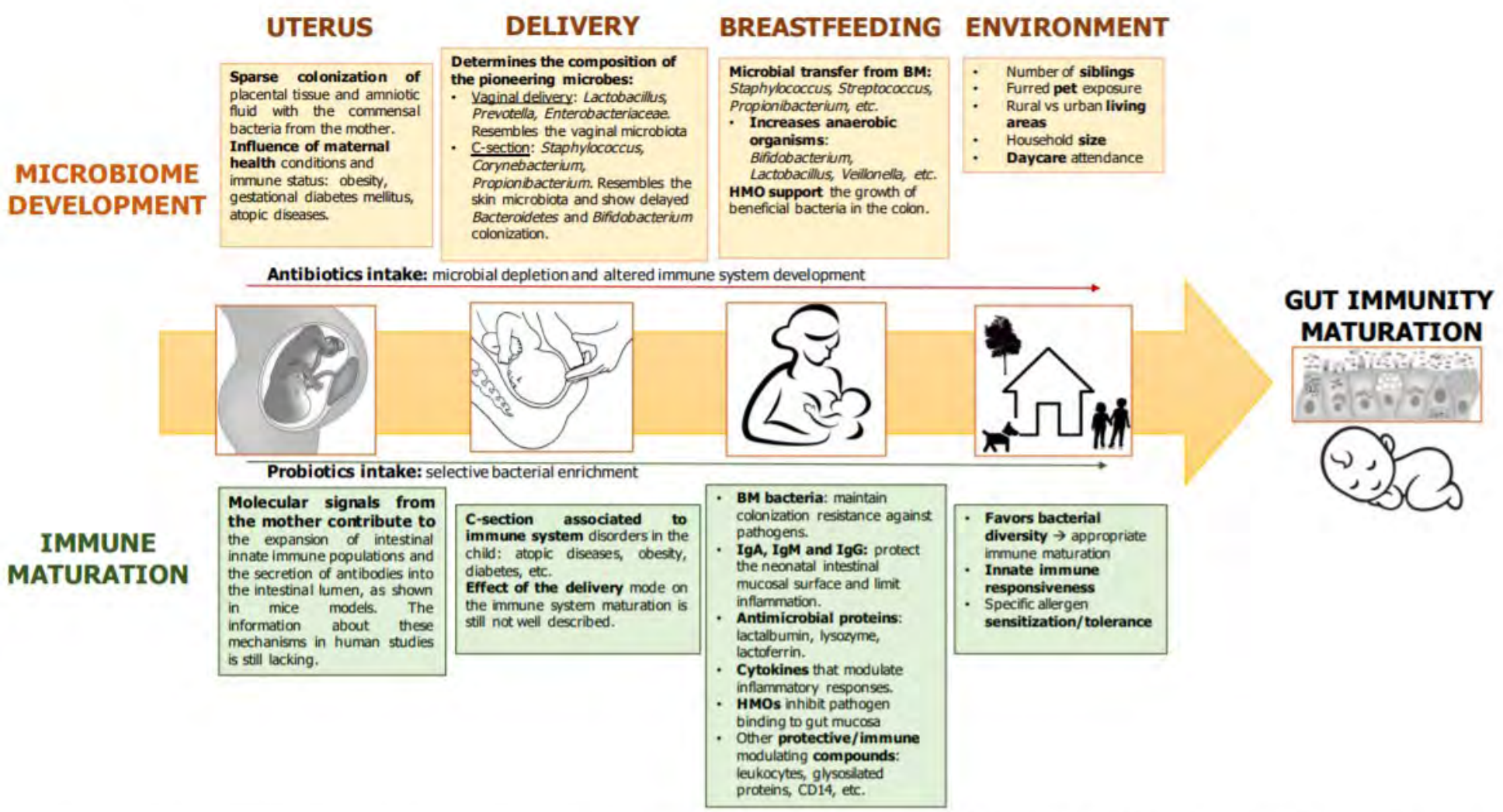


Sender et al., 2016, PLoS Biology

Lynch e Pedersen, 2016, NEJM

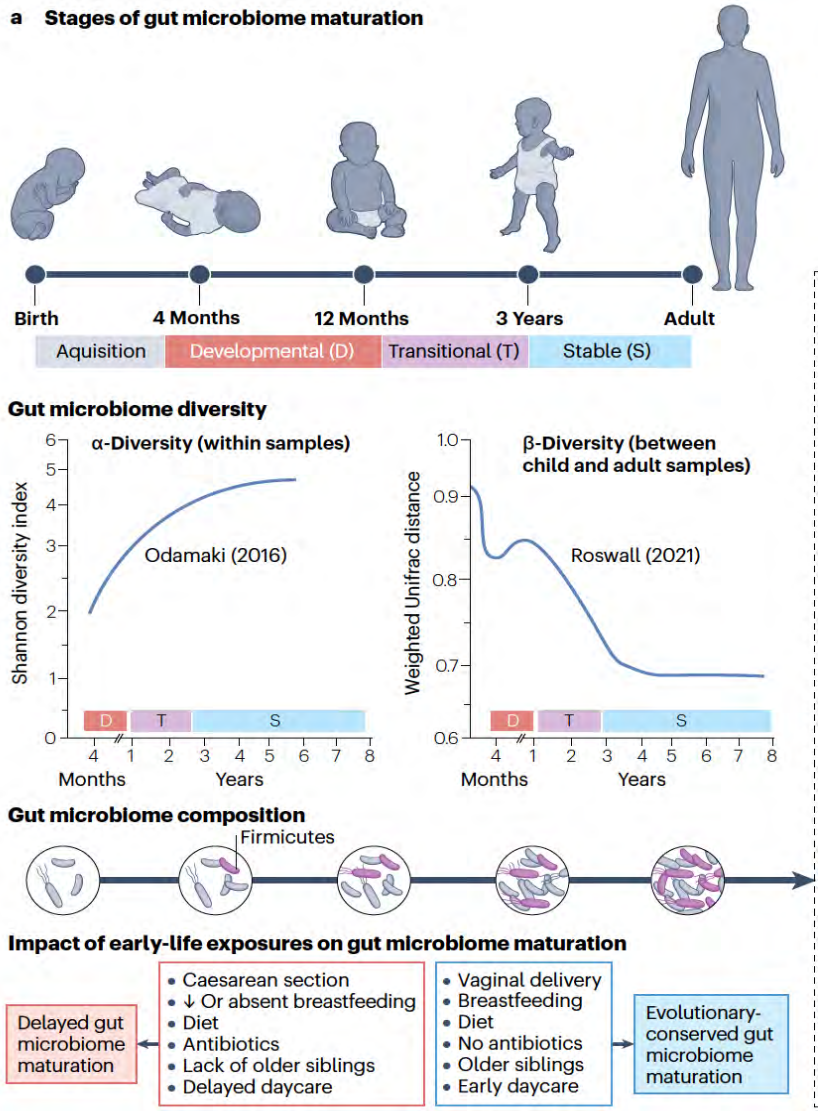
Helmink, 2019, Nature Medicine

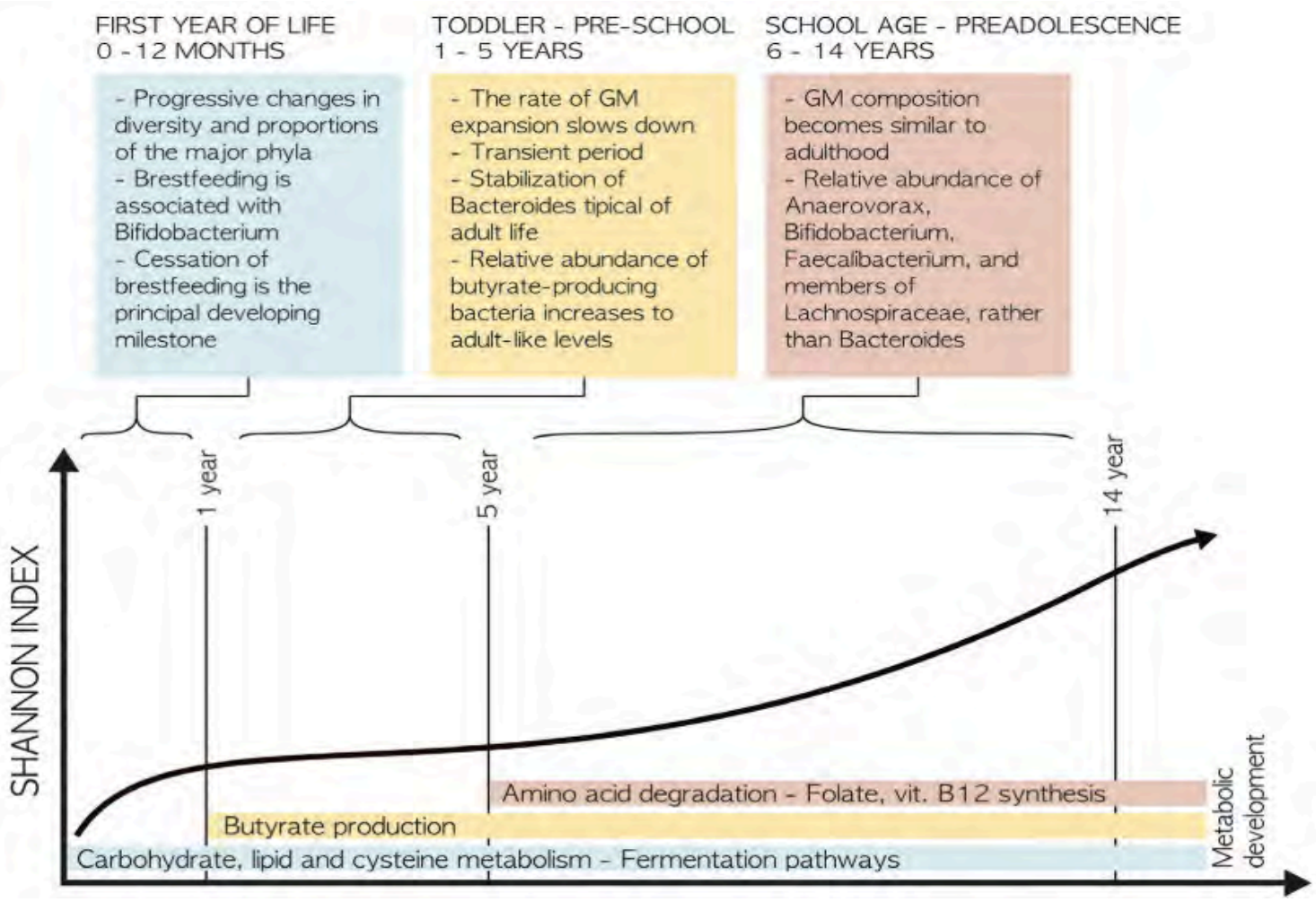
Sviluppo del microbiota e dell'immunità by age



Dzidic et al., 2018, Medical Sciences

Diversità e capacità metaboliche del microbiota by age

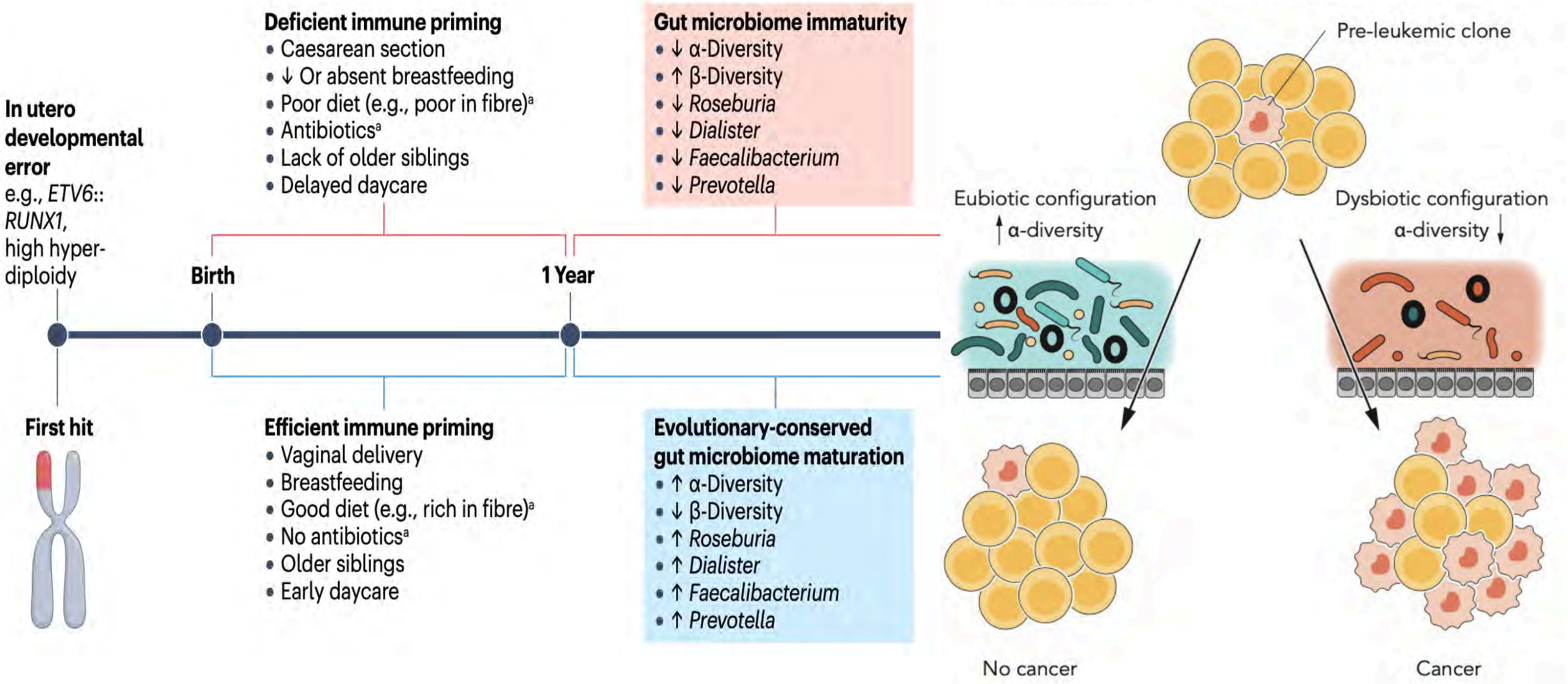




Peppas I, 2023, Nature Rev Cancer

Masetti R, 2020, Pediatric Blood and Cancer

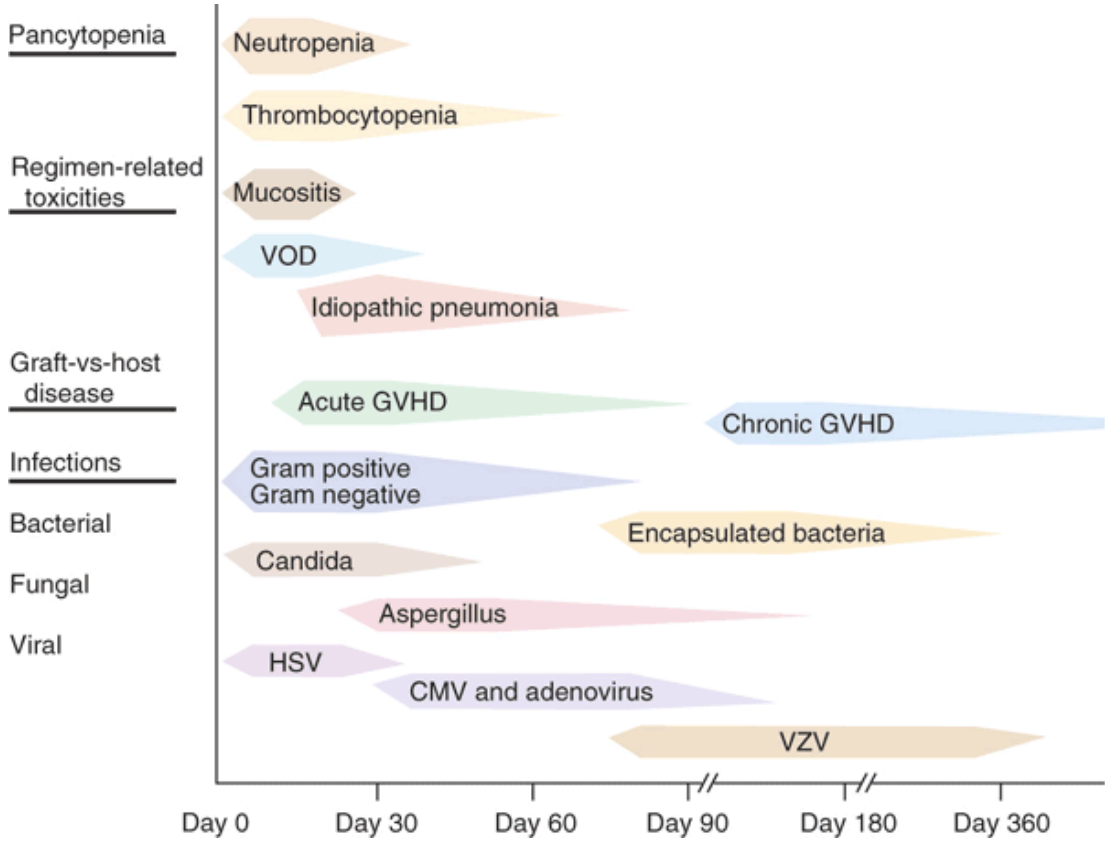
La rivoluzione del 2-hit model nella LAL pediatrica



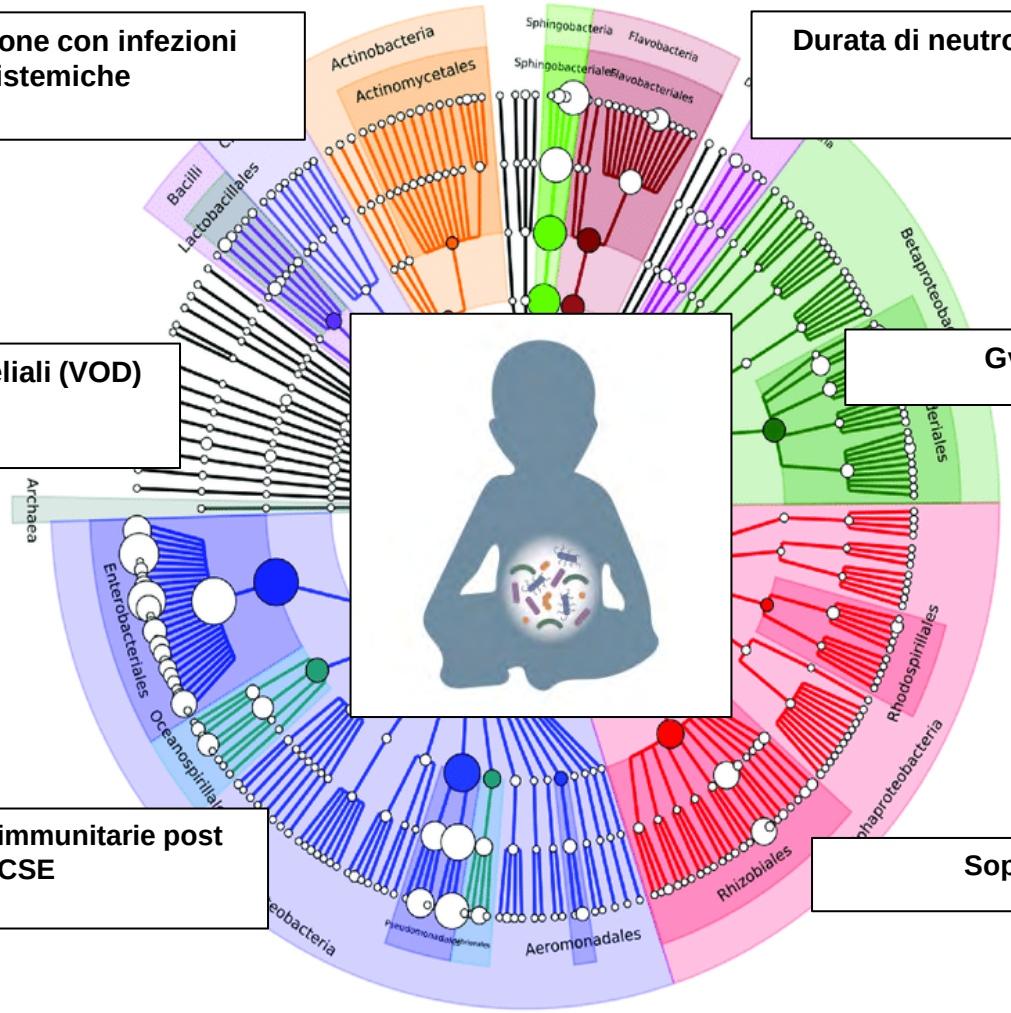
Peppas I, 2023, Nature Rev Cancer

Masetti R et al., 2021, Blood Adv

Il Trapianto di Cellule Staminali Emopietiche e le sue complicanze



Microbiota e TCSE pediatrico



Correlazione con infezioni sistemiche

Durata di neutropenia febbrile

Complicanze endoteliali (VOD)

GvHD signature

Ricostruzioni immunitarie post TCSE

Sopravvivenza

Biagi 2015 BMT; Simms-Waldrip 2017 BBMT; Biagi 2019 BMC Med Genomics; Ingham 2019 Microbiome; Kelly 2019 BBMT; D'Amico 2019 Nutrients; Ingham 2021 Microbiome; Zama 2021 TCT; Masetti 2021 Sci Rep; Masetti 2022 Cancers.

La perturbazione del microbiota nel TCSE pediatrico

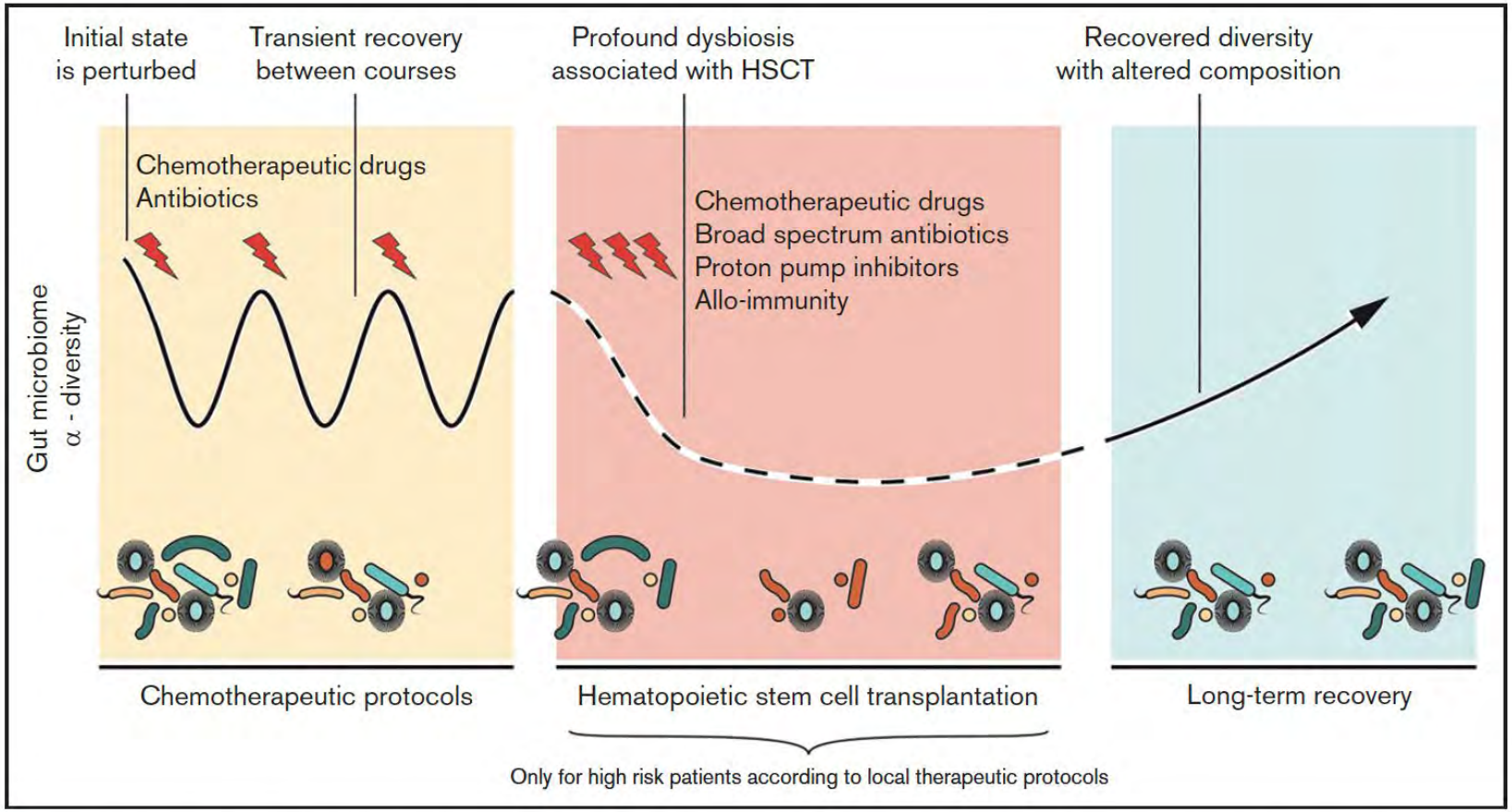


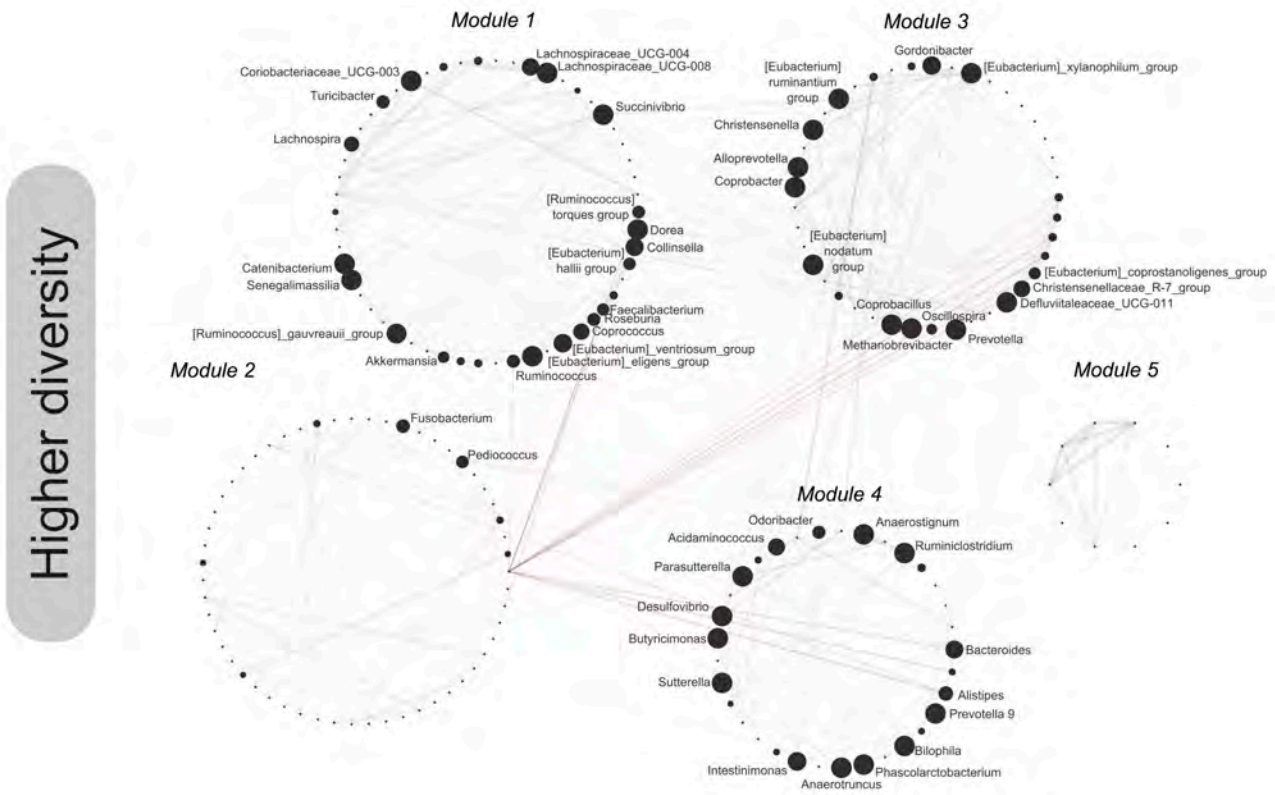
Figure 2. The trajectory of the GM during the therapeutic course of AL. The initial microbial state is perturbed by chemotherapeutic cycles with partial recovery between them. HSCT exerts a strong dysbiotic effect on the GM. Reconstitution after HSCT resembles the pre-HSCT state, but dysbiotic features often persist.

Il TCSE produce una perdita della diversità del microbioma intestinale e uno *shift* verso una flora enteropatogena con una predominanza di **Enterobatteri Gram-negativi** (E. coli, Klebsiella, Enterobacter spec.) e **Lactobacillales Gram-positivi** (Lactobacillus, Enterococcus e Streptococcus spec.) durante il corso del trapianto.

Dopo circa 2-3 mesi l'ecosistema recupera la ricchezza e la capacità metabolica iniziali seppur con peristenti *features* disbiotiche

Masetti R et al., 2021, *Blood Adv*

Microbiota networks nel TCSE pediatrico

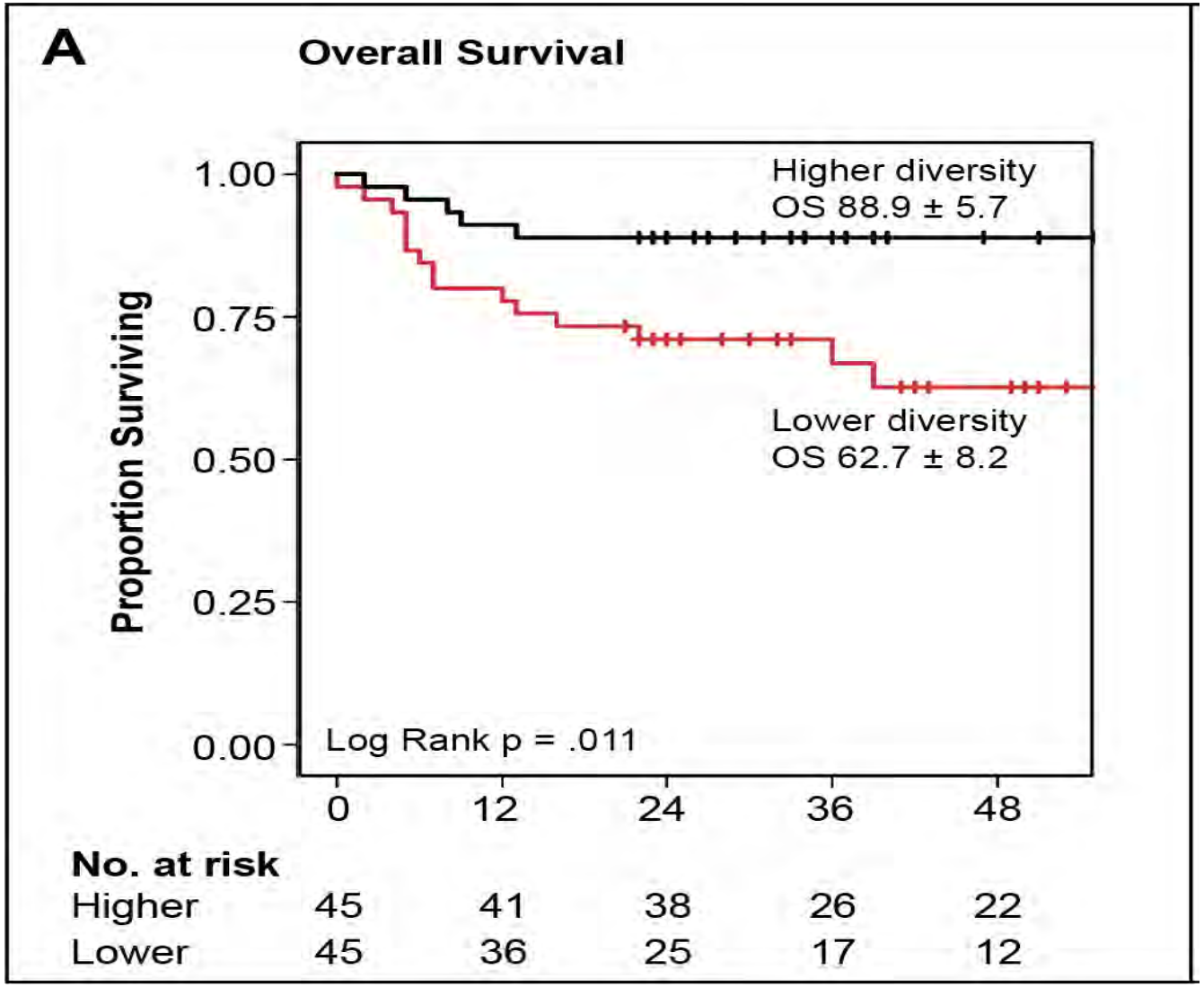


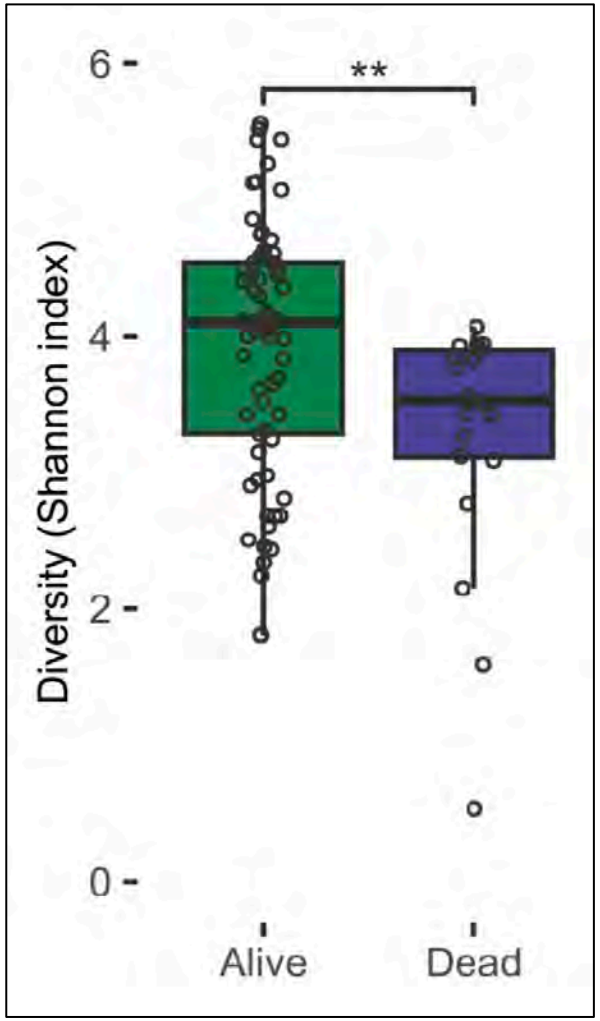
Prima del trapianto il gruppo a bassa diversità presentava generi ***Enterococcus***, ***Escherichia-Shigella***, ***Enterobacter***, **and** ***[Ruminococcus] gnavus*** come hub, ossia membri dell'ecosistema che si trovano nel percorso di diversi bordi interagenti, risultando quindi una componente strutturale chiave della topologia della rete.

Nel gruppo ad alta diversità, i generi ***Faecalibacterium***, ***Blautia***, ***Collinsella*** **e** ***Veillonella*** sono stati classificati come hub. I parametri di modularità, coesione e N:P ratio sono maggiori.

Masetti et al., 2023. Blood

Diversità del microbiota pre TCSE e sopravvivenza





Masetti et al., 2023. Blood

Microbiota e GvHD

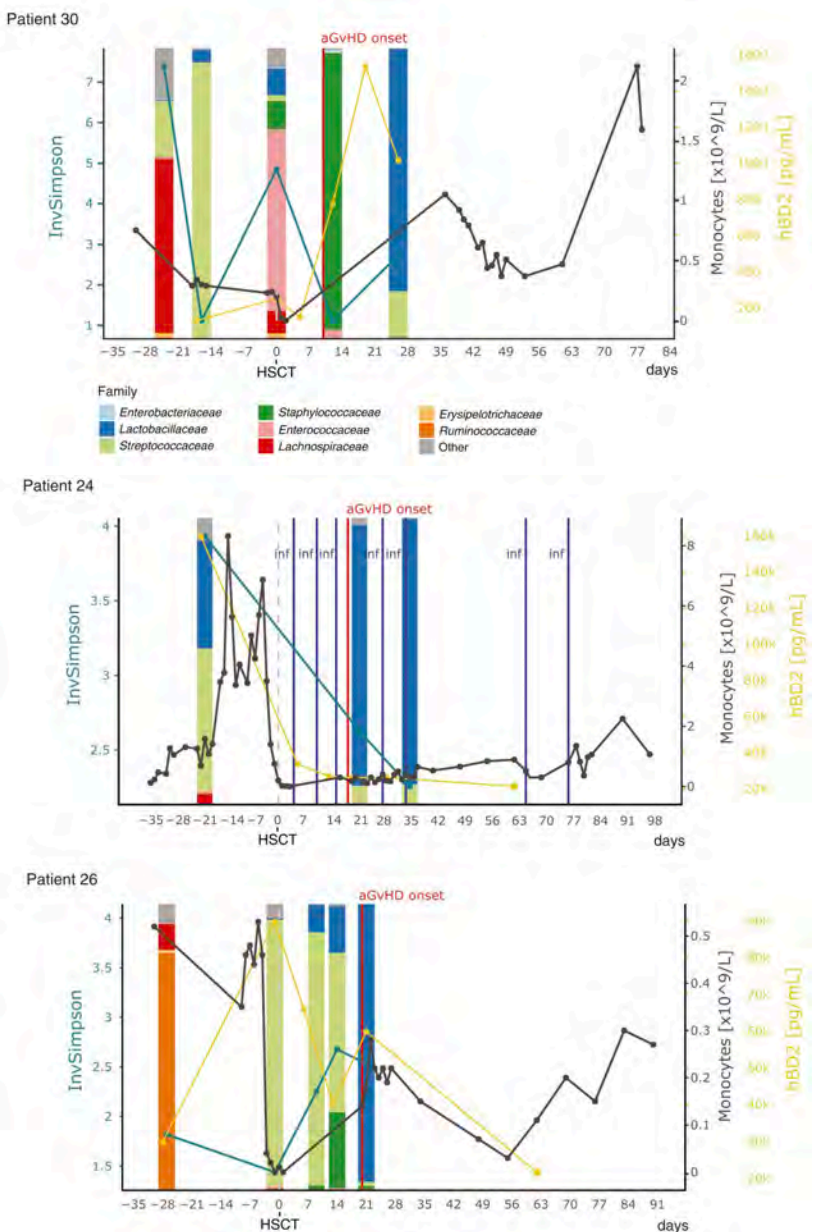
Abbondanze relative nell'intestino nei pazienti con 0-I aGvHD rispetto a II–IV.

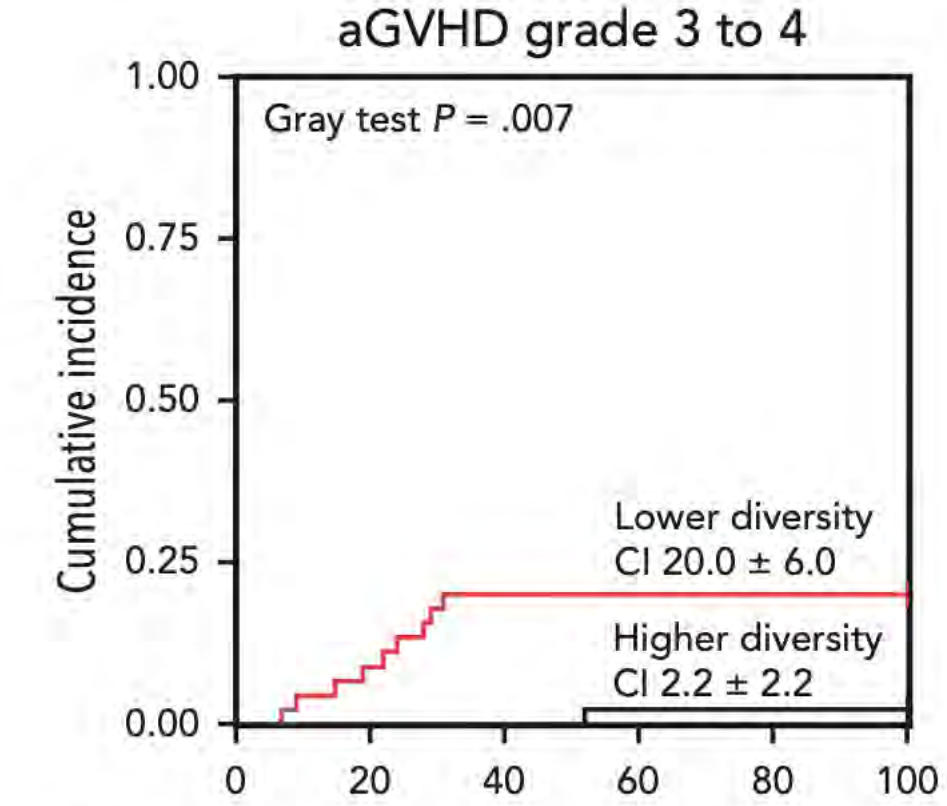
- I pazienti con GvHD II-IV presentano una maggiore abbondanza di *Streptococcaceae.*
- Specifiche composizioni e abbondanze definiscono i pazienti con GvHD II-IV.

Ingham et al., 2021. Microbiome

Microbiota e GvHD

onset della aGvHD

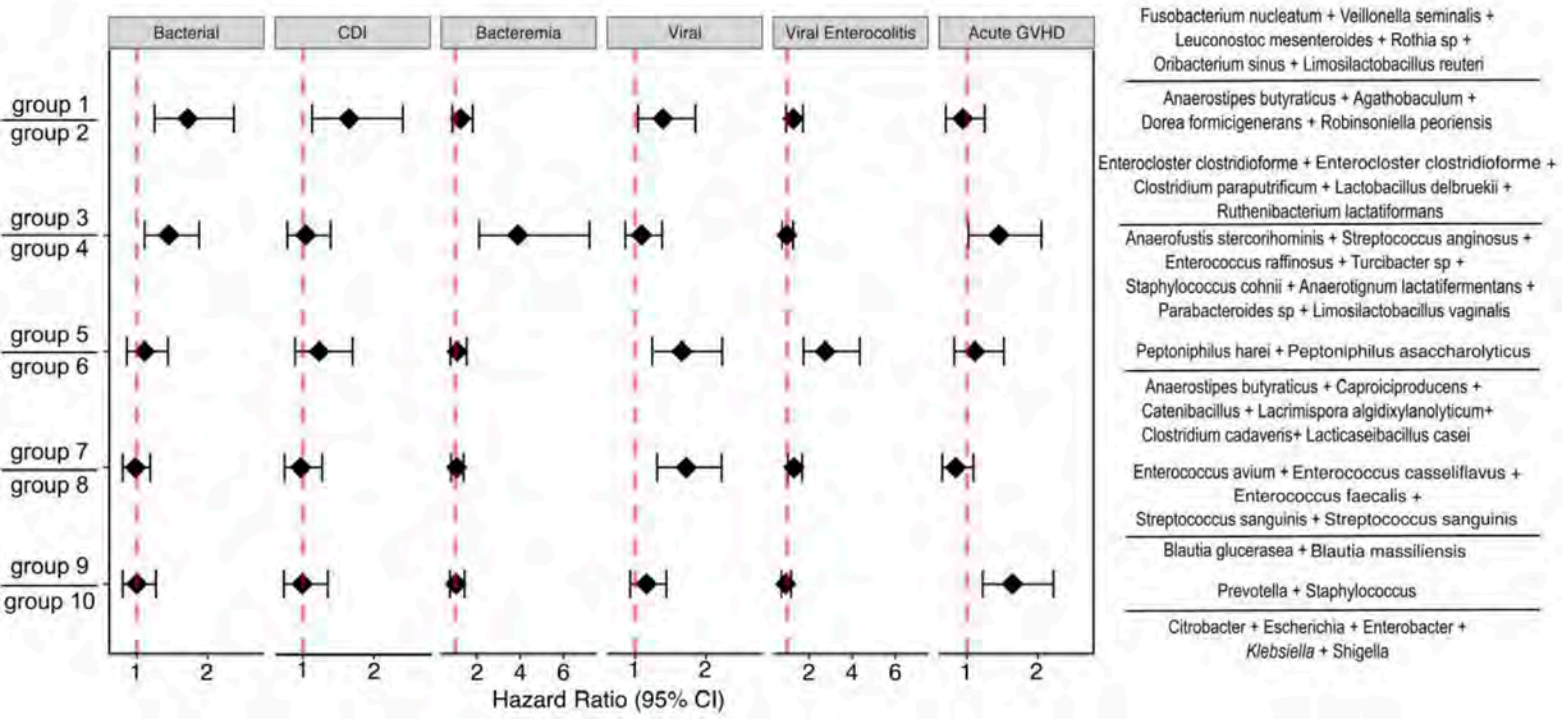




No. at risk						
Higher	45	45	45	44	44	43
Lower	45	41	36	35	35	33

Microbiota e infezioni in TCSE

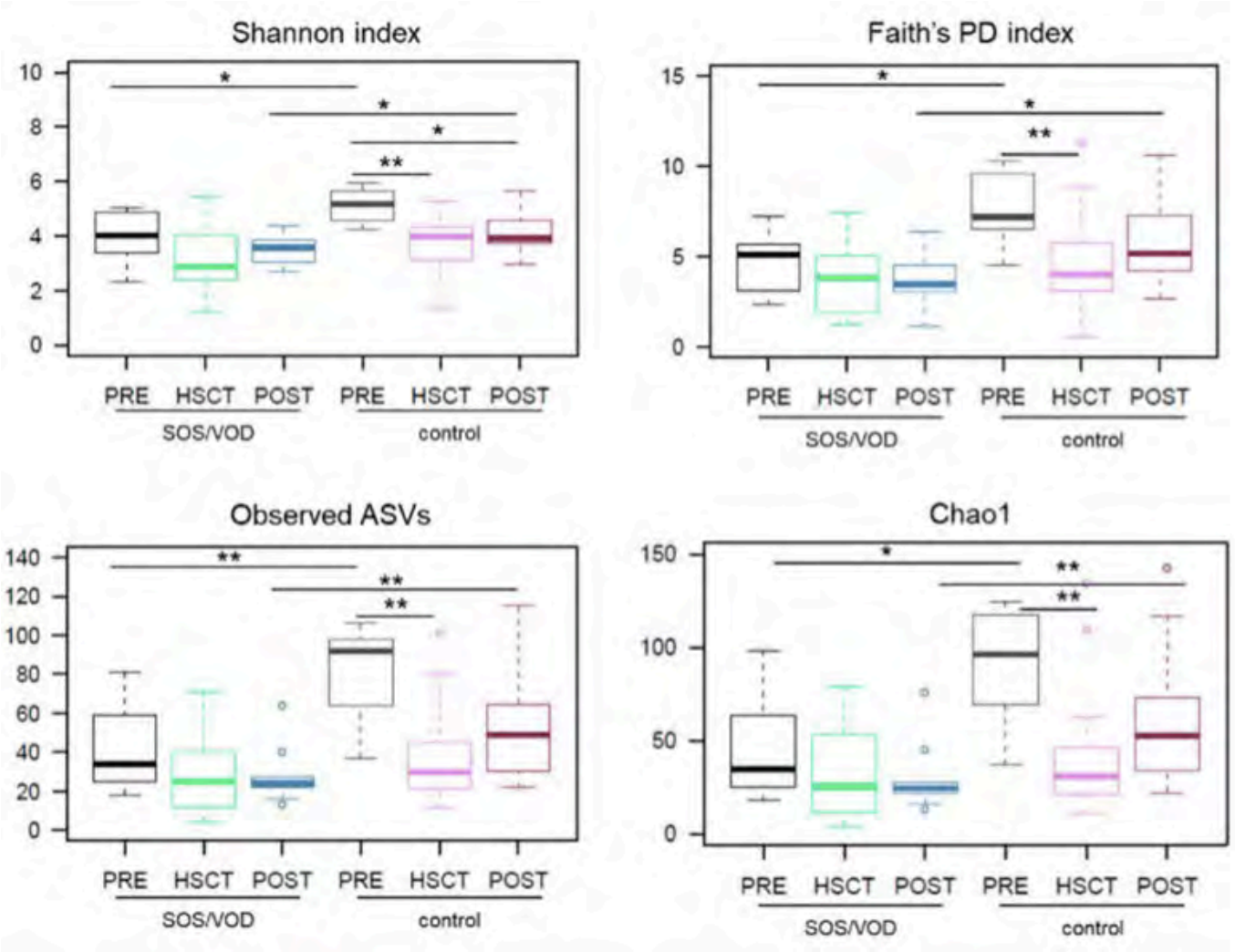
Le interazioni tra interventi medici e comunità microbiche contribuiscono a definire signatures del microbiota che predicono le infezioni



Un rapporto tra **anaerobi stretti e anaerobi facoltativi** (e.g., *Lachnoclostridium*, *Parabacteroides*) **prima del condizionamento** predice il rischio di batteriemia (HR 3,89) e un **rapporto distintivo tra anaerobi orali** (e.g., *Rothia*, *Veillonella*) **e anaerobi intestinali** (e.g., *Anaerobutyricum*, *Romboutsia*) **al take** predice la probabilità di infezioni batteriche (HR 1,81) ed enterocolite virale (HR, 1,96).

Margolis et al., 2023. Clinical Infectious Disease

Microbiota e complicanze endoteliali in TCSE



- Studio caso controllo di pazienti pediatrici sottoposti a HSCT che hanno e non hanno sviluppato VOD
- Una alta diversità del microbiota intestinale protegge dall'insorgenza di VOD
- I pazienti che non hanno sviluppato VOD possiedono una maggiore abbondanza di *Bacteroides*, *Ruminococcaceae* and *Lachnospiraceae*

Masetti et al., 2021. Scientific Reports

Trying not to lose homeostasis

Homeostasis holds complex systems together invisibly; we notice only its failures.

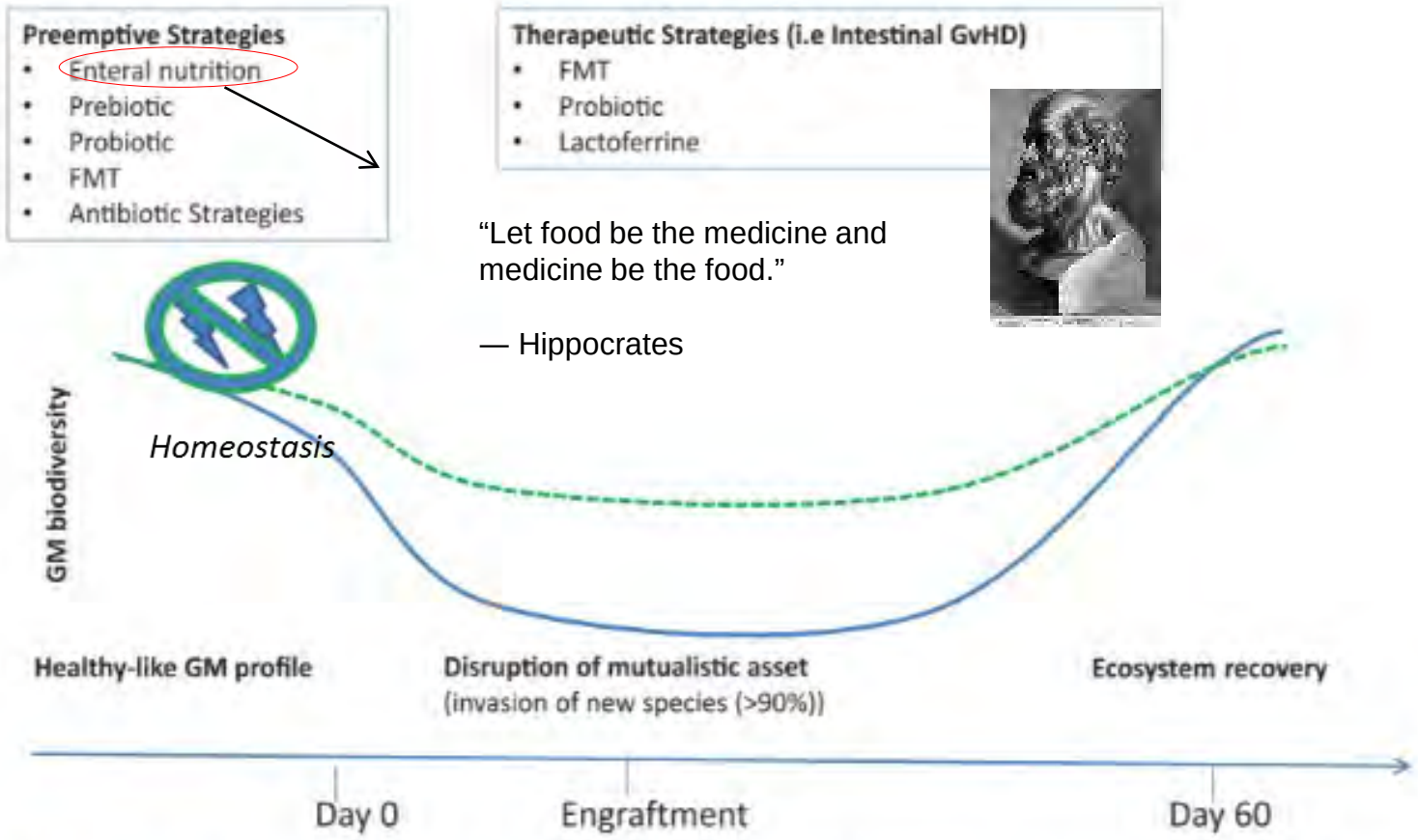


Figure 2. Potential strategies, preemptive and therapeutic, used for preventing or treating GM dysbiosis during HSCT are summarized.
GM, gut microbiota; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation.

Zama D, et al. Bone Marrow Transplant. 2017

Microbiota e nutrizione enterale in TCSE

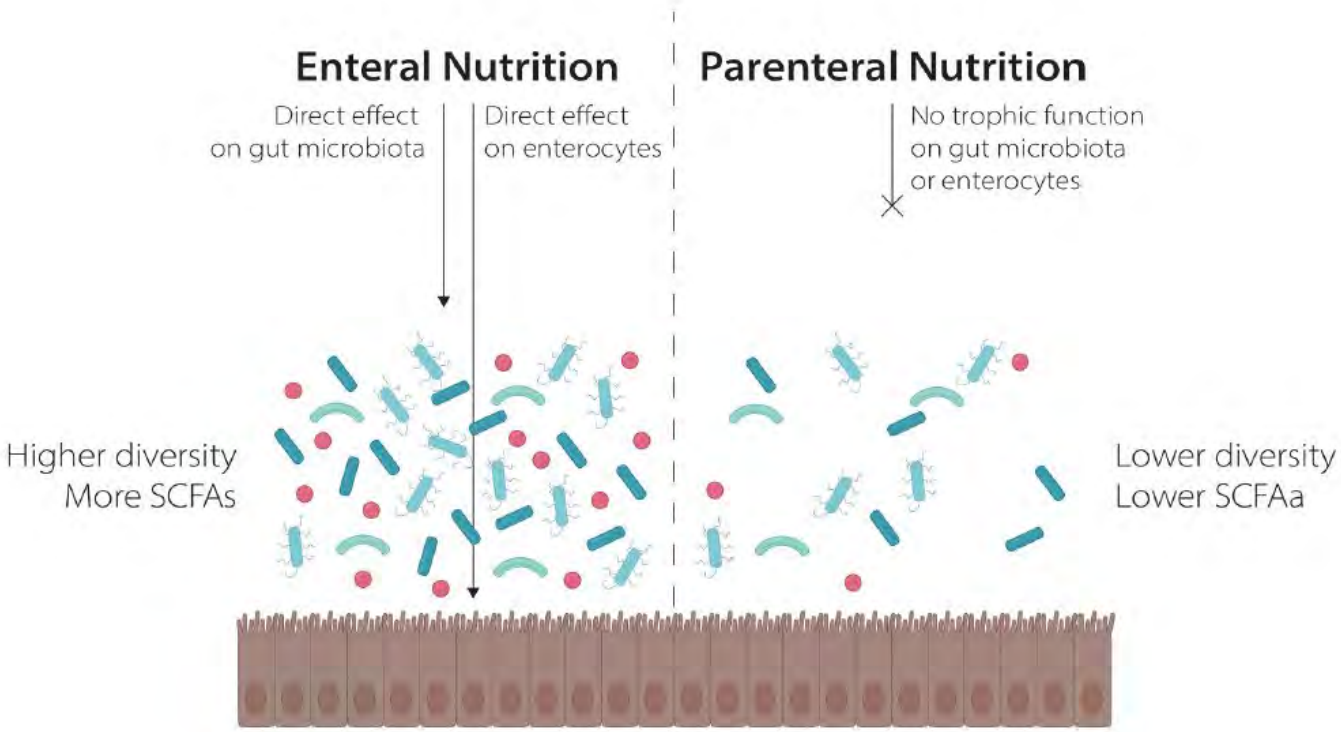
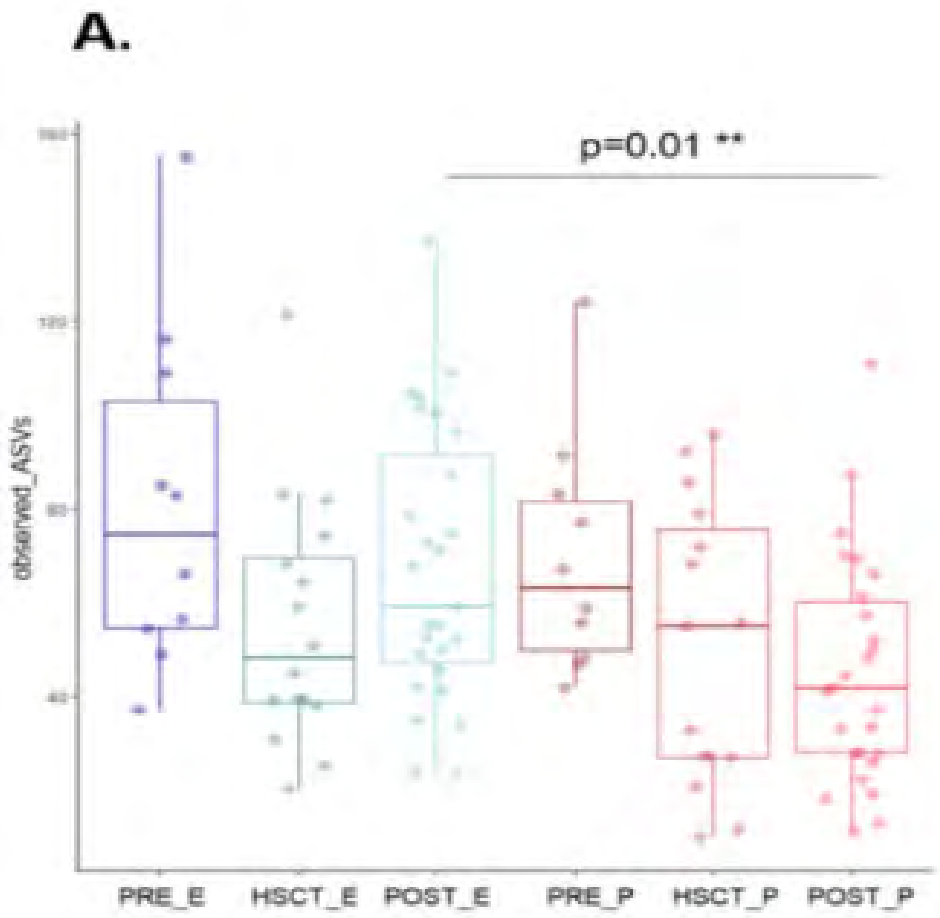


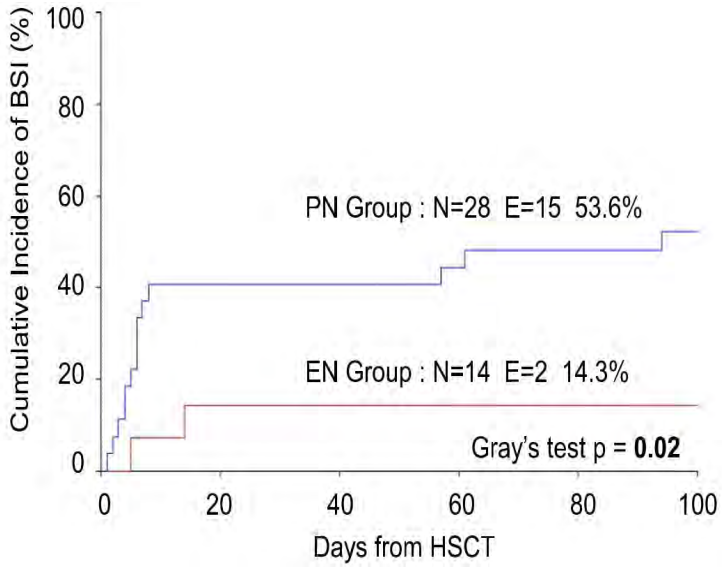
FIGURE 1
The effect of Enteral and Parenteral Nutrition on the gut ecosystem.

Meratore E, et al. Front. In Nutrition 2022

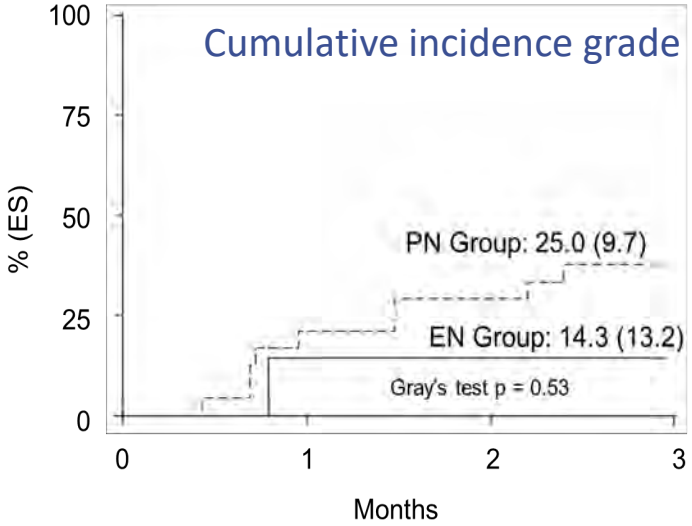
Microbiota e nutrizione enterale in TCSE



Cumulative incidence of BSI



Cumulative incidence grade III-IV aGvHD



Conclusioni

- Lo studio e la caratterizzazione del microbiota in oncoematologia pediatrica ha permesso di rivisitare **concetti clinico-biologici cruciali** inerenti l'origine delle patologie, lo sviluppo delle tossicità e la risposta alle terapie oncologiche.

- La stretta relazione tra il sistema immunitario e il microbiota ha consentito di rivedere in maniera molto più dinamica la cornice del trapianto di cellule staminali emopoietiche in pediatria: dall'insorgenza delle **complicanze infettive** e **immunomediate** fino alla **sopravvivenza** in generale.

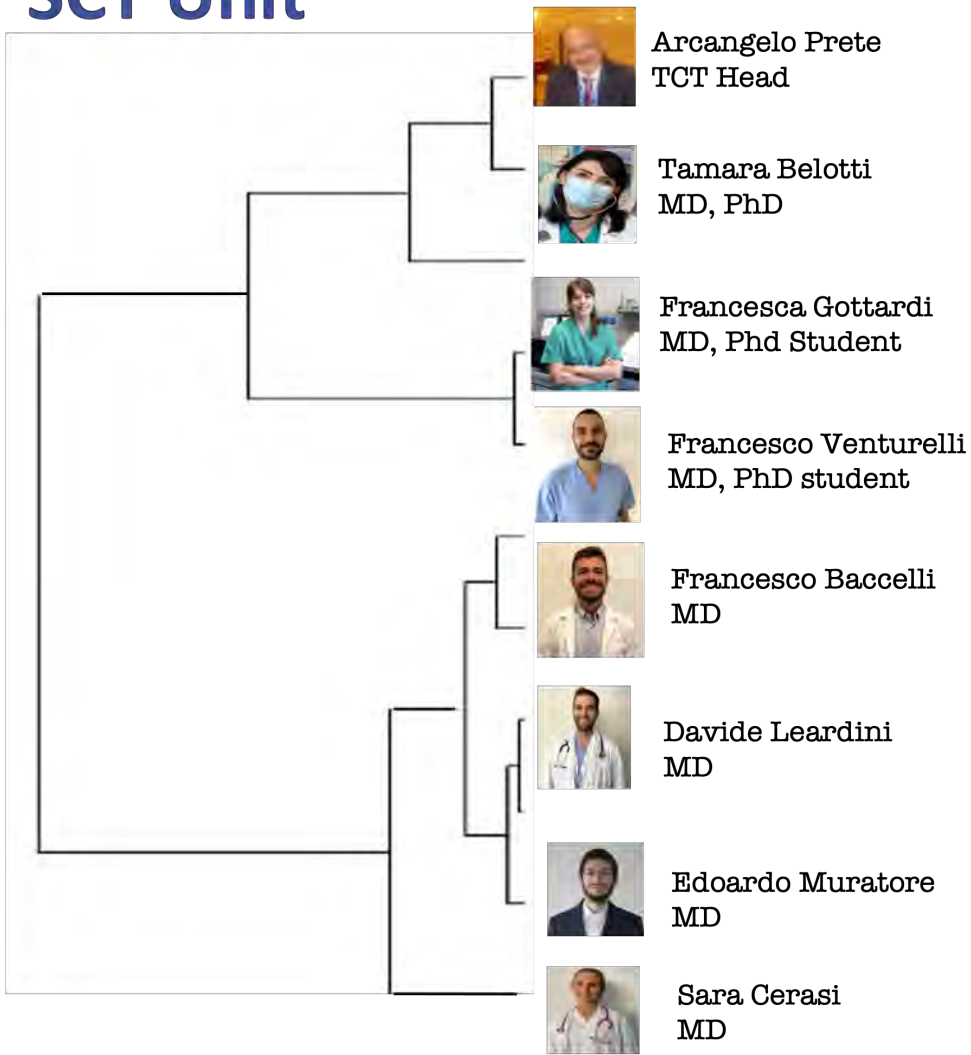
- La comprensione di questi meccanismi apre la strada ad uno scenario estremamente affascinante di possibile **modulazione interventistica del microbiota in senso terapeutico**

Aknowledgments: dai diamanti non nasce niente……

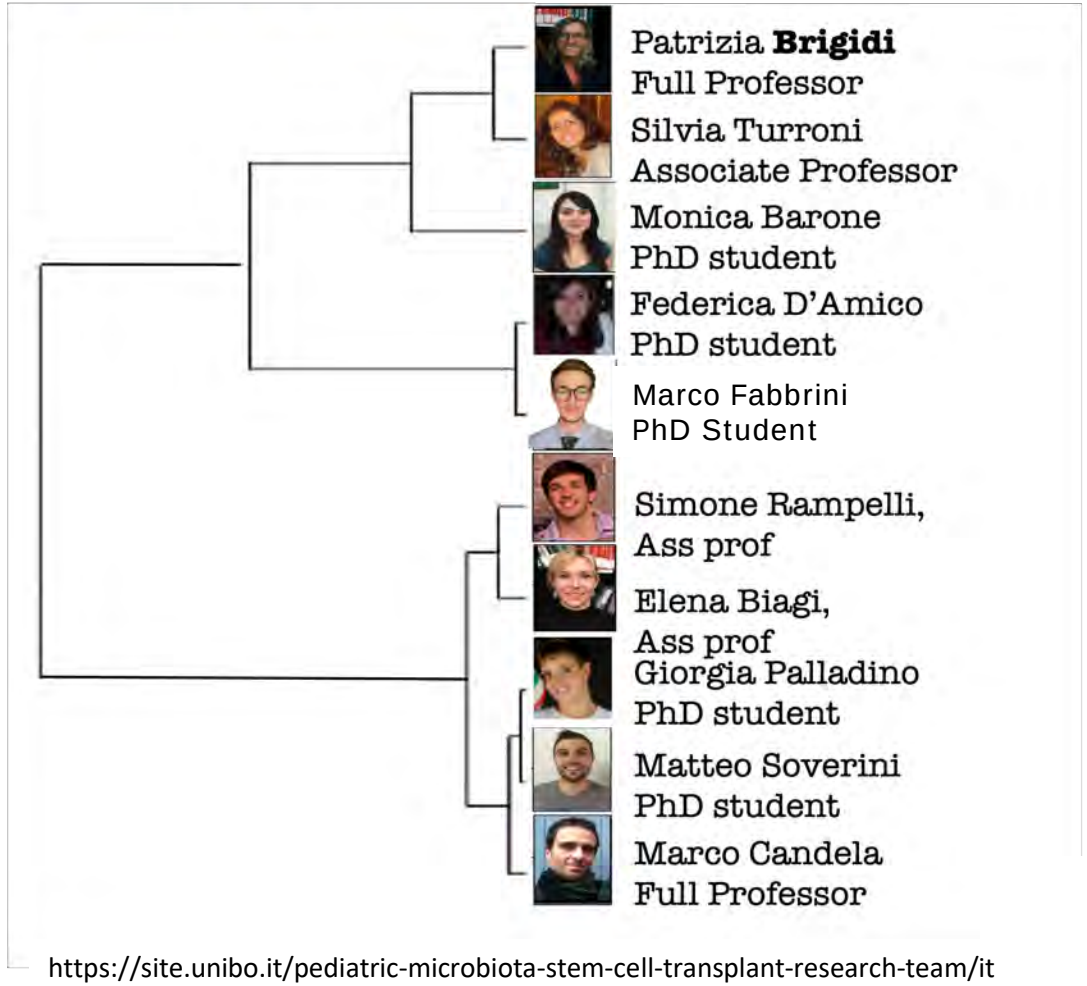
GRUPPO DI RICERCA SUL MICROBIOTA E TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE PEDIATRICO

ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCT Unit



Micro Unit



https://site.unibo.it/pediatric-microbiota-stem-cell-transplant-research-team/it