



# Il microbiota intestinale influenza il metabolismo dei farmaci?

Settembre 2022

L'efficacia dei farmaci varia ampiamente negli individui ed il microbiota intestinale gioca un ruolo importante in questa variabilità. Il microbiota commensale che vive nell'intestino umano codifica per diversi enzimi che modificano chimicamente i farmaci somministrati per via sistemica e orale e tali modifiche possono portare ad attivazione, inattivazione, tossificazione, stabilità alterata, scarsa biodisponibilità, e rapida escrezione. La nostra conoscenza del ruolo del microbioma intestinale umano sugli esiti delle varie terapie farmacologiche è in continua evoluzione.

La recentissima review del Luglio 2022 ["Human Gut Microbiota and Drug Metabolism"](#) descrive come l'eterogenea e composita comunità di microrganismi residente nel tratto gastrointestinale umano sia intensamente intrecciata con la biologia umana e come sia una componente chiave di molti processi come la sintesi di nutrienti e vitamine essenziali, la digestione di polisaccaridi complessi, la resistenza contro la colonizzazione di microbi alloctoni e la maturazione immunitaria.

Anche se il fegato è considerato come l'organo metabolico predominante per la biotrasformazione in seguito all'assunzione del cibo o dei farmaci, tuttavia studi recenti indicano che il microbiota intestinale sia il primo "organo" ad interagire con i numerosi xenobiotici assunti per via orale e a metabolizzare le strutture chimiche dell'ampia varietà di composti ingeriti, che vanno dagli inquinanti ambientali, alle componenti dietetiche e ai farmaci.

I phyla batterici intestinali dominanti nell'uomo sono principalmente rappresentati da *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Tuttavia, le proporzioni di questi phyla sono documentate essere sensibili alle abitudini alimentari, all'età, così come alle condizioni di salute di ogni singolo individuo. Il microbiota intestinale contiene circa 3,3 milioni di geni unici, che sono approssimativamente 150 volte più numerosi del contenuto genetico umano. Questo costituisce un grande deposito enzimatico nell'intestino, numericamente superiore a quello presente nel fegato, che è in grado di metabolizzare numerosi farmaci e xenobiotici e manipolare i loro effetti farmacologici sia direttamente che indirettamente, espandendo così il repertorio delle reazioni metaboliche che si verificano all'interno del corpo umano.

Molti studi recenti suggeriscono che il microbiota intestinale possa intervenire attivamente sul metabolismo delle sostanze xenobiotiche e dei farmaci, sia direttamente che indirettamente, alterandone l'efficacia, la qualità e la tossicità.

I due grandi meccanismi mediante i quali il microbiota intestinale media il metabolismo dei farmaci sono rappresentati da un lato dall'attività diretta di biotrasformazione operata dagli enzimi batterici mentre il meccanismo di biotrasformazione indiretta è successivo all'impatto dei metaboliti microbici sui recettori e sulle vie di segnalazione dell'ospite.

Il microbiota intestinale può influenzare direttamente la risposta di un soggetto ad un farmaco specifico sia attraverso un'interazione diretta sia tramite la produzione di enzimi, inducendo trasformazioni biochimiche di varia entità sulla struttura chimica del farmaco, tali da renderlo più o meno attivo/inattivo o dando anche origine a derivati metabolici tossici. Poiché il microambiente intestinale è anaerobico o scarsamente ossigenato, il metabolismo del farmaco da parte del microbiota intestinale coinvolge principalmente reazioni di idrolisi e riduzione.

Oltre a questo, il microbiota può indurre la riattivazione dei metaboliti inattivi originati dalla processazione fisiologica dei farmaci, può produrre metaboliti in grado di competere con farmaci per gli stessi enzimi metabolizzatori dell'ospite o alterare i livelli degli stessi enzimi metabolizzatori nell'intestino e nel fegato.

I recenti progressi nelle piattaforme multiomiche, l'uso di modelli animali privi di germi e gli esperimenti di meccanicistica in vitro concorrono sempre di più all'identificazione delle funzioni microbiche e all'esplorazione dei meccanismi molecolari alla base dell'asse microbioma-farmaco. Queste conoscenze possono favorire notevolmente la ricerca di interventi di integrazione probiotica e prebiotica, che, modificando opportunamente la struttura del microbiota intestinale, possano aumentare l'efficacia delle terapie, ridurre la tossicità dei farmaci e migliorare in definitiva la salute metabolica.