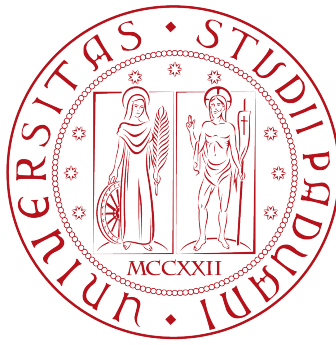




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E GASTROENTEROLOGICHE

DIRETTORE: Prof. Stefano Merigliano

U.O.C GASTROENTEROLOGIA

DIRETTORE: prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

“Caratterizzazione del microbiota salivare, gastrico ed esofageo in pazienti con  
esofagite eosinofila”

Relatore: prof. Edoardo Vincenzo Savarino

Correlatori: dott.ssa Sonia Facchin

dott. Matteo Ghisa

Laureando: Federico Caldart

Anno accademico 2018-2019

# **ABSTRACT tesi di laurea “Caratterizzazione del microbiota salivare, gastrico ed esofageo in pazienti con Esofagite Eosinofila”**

## **Background:**

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia rara, cronica e immuno-mediata, caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea (disfagia, sensazione di arresto del bolo, dolore toracico) e dalla presenza di un infiltrato infiammatorio eosinofilo a livello esofageo, in assenza di cause secondarie di eosinofilia. Attualmente la patogenesi è ignota, anche se studi recenti associano tale patologia a particolari allergeni alimentari e all'interazione di questi con il microbiota esofageo. In tal senso emergono pochissimi studi in letteratura sulla correlazione tra microbiota e EoE: è stato evidenziato che coloro che presentano EoE mostrano un incremento della carica batterica, soprattutto per quanto riguarda il microrganismo *Haemophilus*, mentre le persone senza EoE possiedono una predominanza di Gram + (soprattutto *Streptococcus*).

Ad oggi, comunque, non è chiaro se la variazione della composizione del microbiota possa in qualche modo favorire e/o contribuire allo sviluppo e alla progressione dell'Esofagite Eosinofila.

## **Scopo dello studio:**

In questo contesto, questo studio si pone diversi obiettivi: a) innanzitutto l'analisi e valutazione del microbiota esofageo, gastrico e salivare in pazienti con EoE attiva e non attiva, b) la valutazione dei pattern di colonizzazione batterica e la correlazione con l'attività di malattia.

## **Materiali e metodi:**

Sono stati arruolati, in maniera consecutiva, 10 pazienti e sono stati suddivisi in due gruppi: il primo con EoE attiva (eosinofili >15/HPF in almeno una biopsia esofagea) e il secondo con EoE non attiva (eosinofili <15/HPF). In ogni paziente è stato prelevato un campione salivare, 6 biopsie esofagee e due biopsie del fondo gastrico ed ogni campione è stato analizzato attraverso la tecnica Illumina Mi-Seq (NGS), attraverso l'analisi del 16s rRNA. È stata quindi eseguita una fase di pre-processamento ed una fase di “filtraggio” per conoscere i Taxa poco rappresentati. L’“alpha-diversity” è stata valutata con l'indice di Shannon mentre, per quanto riguarda la “beta-diversity” sono state utilizzate diverse metriche di distanza (Unweighted UniFrac, Weighted UniFrac, Bray-Curtis e Jaccard). Infine, attraverso l'analisi PERMANOVA, sono stati analizzati tali dati per verificarne la significatività statistica.

## **Risultati:**

I dati raccolti hanno evidenziato che esistono a livello esofageo i 10 principali *Genera*, comprendenti: *Veillonella*, *Prevotella*, *Granulicatella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Alloprevotella* e *Porphyromonas*.

È stato riscontrato un gradiente crescente dall' esofago prossimale allo stomaco per quanto riguarda i *Fusobacterium* ed una maggiore abbondanza relativa di *Actinobacillus* nei pazienti "non attivi" rispetto agli "attivi" e la presenza di *Alloprevotella* risulta essere molto più abbondante nei pazienti con EoE attiva. Per quanto riguarda la saliva, vengono a modificarsi essenzialmente le proporzioni di tali batteri, con un lieve incremento di *Haemophilus* e *Prevotella* rispetto agli altri distretti. Da sottolineare è il fatto che abbiamo evidenziato la presenza di *Spirochaetes* in tutti i distretti analizzati. Abbiamo implementato l'analisi con DeSeq2, che ha messo in evidenza alcuni campioni che presentano differenze statisticamente significative per quanto riguarda: *Veillonella dispar* / *Veillonella infantium*, *Granulicatella adiacens*, *Porphyromonas pasteri*, *Porphyromonas*.

## **Conclusioni:**

Il microbiota salivare risulta molto simile a quello gastrico sia in pazienti con "EoE attiva" che "inattiva", con i primi che possiedono una maggiore abbondanza di *Spirochaetes* rispetto ai "non attivi". Esistono, inoltre, differenze significative nella composizione del microbioma esofageo tra pazienti con EoE attiva e non attiva, che suggeriscono la possibilità che il microbiota svolga un ruolo importante nella patogenesi dell'EoE. È possibile, inoltre, ipotizzare che in futuro si possa correlare l'attività di malattia con alterazioni del microbiota, in modo da individuare un metodo non invasivo per il follow-up dei pazienti con EoE.