Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

Relazione di progetto intermedia

Microbiota nell'età dello sviluppo e fattori di rischio di malattia cardiometabolica e neurologica

(nell'ambito di HDHL INTIMIC Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health)

ACRONIMO DEL PROGETTO:
MISVILUPPO

Pisa, 27 luglio 2022

Indice

1. ..Progetto.....3
2.Descrizione del progetto 5
3.Relazione intermedia/finale del progetto.....6
3.1.Obiettivi, benefici e criticità del progetto.....7
4.Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto 8

1. Progetto

Dati generali

Titolo del progetto	Microbiota nell'età dello sviluppo e fattori di rischio di malattia cardiometabolica e neurologica
Acronimo del progetto	MISVILUPPO
Area strategica di intervento[1]	Area 4 Qualità, tipicità e sicurezza degli alimenti e stili di vita sani
Linea di attività[2]	Linea d'attività: 4.d Valorizzazione della relazione tra alimentazione e salute e della valenza nutraceutica dei prodotti agroalimentari
Settore produttivo[3]	j) Innovazione sociale
Tipo di progetto	**X Bando** □ **Affidamento diretto** □ **Sportello**
Riferimento del Bando/Affidamento diretto/Sportello	Bando Internazionale JPI HDHL KP Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health, DG DISR prot. n.26406 del 13/09/2018
Durata del progetto	36 mesi
Costo del progetto	12.121,21 €

Soggetto proponente il progetto	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica	**Natura giuridica** **X Pubblico** ☐ **Privato**
Rappresentante legale	Fabio Anastasio Recchia – RCCFNS65D30H096R	

Coordinatore del progetto	Iozzo Patricia – ZZIPRC65R53Z114L

Numero di unità operative	1 (UNA)	
ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE		
Unità operativa n. 1 - Denominazione	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica	**Natura giuridica** **X Pubblico** ☐ **Privato**
Numero di partner esterni al progetto	0 (ZERO)	

L'esempio riportato nel presente modello è riferito a un numero di due unità operative e di due partner. Qualora il progetto dovesse prevedere più unità operative o più partner aggiungere una riga per ogni unità operativa/partner.

2. Descrizione del progetto

Sintesi del progetto (aggiornata alla fase di avanzamento)
Il progetto MISVILUPPO utilizza dati raccolti in una popolazione di bambini ed in un modello murino, analizzati per comprendere il ruolo della flora batterica intestinale nello sviluppo metabolico e nel neuro sviluppo, includendo l'influenza del peso corporeo e del profilo infiammatorio e metabolico. Il WP1 si dedica alla gestione economica ed al monitoraggio della tempistica di realizzazione. Il WP2 prevede lo studio di bambini e di topi nati da madre in sovrappeso e normopeso. Il WP3 è finalizzato alla pubblicazione di manoscritti sulla base delle analisi effettuate nel WP2. Sono previsti almeno 4 manoscritti in la cui copertura delle spese di pubblicazione grava su MISVILUPPO, mentre JPI-GUTMOM coopera con i dati e l'elaborazione. Abbiamo pubblicato (con menzione di questo finanziamento) 5 lavori originali e una review con i partner della Knowledge Platform. Il supporto del mipaaft è stato anche menzionato in letture ad invito correlate in conferenze. La possibilità di individuare specifiche anomalie del microbiota che si associano ad un alterato sviluppo rappresenta un punto di innovazione, consentendo in seguito di testare manovre correttive e preventive in ambito metabolico, cardiovascolare e neurologico, per esempio modulando la nutrizione precoce o l'assunzione di probiotici o i fattori materni modificabili. Stiamo di fatto avviando una discussione con un'azienda per l'impiego di probiotici in relazione alla funzione cognitiva. In sintesi, il progetto MISVILUPPO ha previsto l'analisi statistica dei dati, la stesura di pubblicazioni internazionali open-access ed attività di disseminazione. Le attività finanziate sono relative agli oneri di pubblicazione. Il progetto si inserisce nel contesto della Knowledge Platform (JPI HDHL KP Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health), ed ha previsto la partecipazione di questa unità operativa allo scambio di conoscenze e dati di microbiota al fine di creare una base dati europea, che rafforzi la possibilità di affrontare quesiti relativi a microbiota intestinale e salute e di promuovere l'innovazione e la collaborazione industriale in materia di sviluppo di biomarcatori e di interventi nutrizionali preventivi di malattia.

3. Relazione finale del progetto

SPAZIO RISERVATO AL COORDINATORE DEL PROGETTO
Relazione tecnico-scientifica intermedia

Il WP1 si è dedicato alla gestione economica ed al monitoraggio della tempistica di realizzazione. Il progetto ha coinvolto un unico gruppo di ricerca. Come previsto il gruppo si è riunito regolarmente (anche in remoto a causa della pandemia) per stabilire la distribuzione del lavoro e le scadenze. Abbiamo partecipato alle riunioni della Knowledge Platform, il consorzio di oltre 50 partner cui MISVILUPPO afferisce, così come alle attività di scambio di metadati e di informazioni su dati, procedure e modelli per la compilazione di un database internazionale di sviluppo del data sharing e dell'armonizzazione dei risultati.

Il WP2 ha previsto analisi della composizione batterica in campioni di feci di bambini di età 0, 3, 6, 12, 36 mesi e di topi nati da madre soggetta a dieta grassa o normale, questi ultimi in congiunzione con dati di metabolismo d'organo acquisiti mediante imaging (PET-CT), e con l'analisi funzionale predittiva basata sui KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) per valutare l'attivazione di pathway biologici.

Il WP3 era finalizzato alla pubblicazione di manoscritti sulla base delle analisi effettuate nel WP2. Almeno due manoscritti erano previsti e ne sono stati realizzati tre per studio del modello murino, ponendo in relazione il metabolismo d'organo ed il microbiota intestinale. Due manoscritti sono stati dedicati alla coorte umana, ponendo in relazione il microbiota e lo sviluppo metabolico, cognitivo e/o cardiaco.

I risultati di un primo manoscritto, focalizzato sugli organi splancnici (intestino, fegato, adipe viscerale), descritti nella relazione intermedia, sono stati pubblicati (*Guzzardi MA et al. Maturation of the Visceral (Gut-Adipose-Liver) Network in Response to the Weaning Reaction versus Adult Age and Impact of Maternal High-Fat Diet. Nutrients. 2021 Sep 28;13(10):3438*). In breve, abbiamo caratterizzato il metabolismo degli organi della rete viscerale, in relazione allo svezzamento e all'obesità materna studiando la prole (di 1 e 6 mesi) di topi nutriti con dieta grassa o dieta normale. La prole è stata sottoposta a imaging in vivo dell'assorbimento di glucosio pre/post-sistemico e della radiodensità dei tessuti nel fegato, grasso viscerale e intestino, istologia epatica, e analisi del microbiota e dei pathway metabolici. I topi allo svezzamento hanno mostrato il predominio dei membri intestinali di Clostridia e Bacteroidia, sovraesprimendo le vie di replicazione e infiammazione dei tessuti; l'età adulta ha aumentato la predisposizione alla steatoepatite, con arricchimento dei batteri Desulfovibrio e RF39 e delle vie metaboliche dei lipopolisaccaridi, degli acidi biliari, dei glicosaminoglicani e degli sfingolipidi. L'imaging in vivo ha consentito di monitorare la maturazione degli organi e valutare parametri correlabili con l'infiammazione del fegato e le risposte. La dieta ricca di grassi materna ha amplificato la reazione allo svezzamento, aumentando l'assorbimento di glucosio nel fegato, i livelli di trigliceridi e la suscettibilità alla steatoepatite lungo la vita. Abbiamo concluso che la rete viscerale stabilisce un equilibrio tra metabolismo e infiammazione, con modulazione nella finestra temporale dello svezzamento. In questo modello avevamo in precedenza pubblicato la comparsa di disfunzione cognitiva in età adulta, in relazione alla disbiosi, già peraltro presente allo svezzamento. Abbiamo quindi caratterizzato in un secondo manoscritto l'asse microbiota-network viscerale-cervello, utilizzando un modello murino di neurodegenerazione e disfunzione cognitiva, dimostrando un forte impatto della condizione cerebrale e dell'azione insulinica sull'accumulo di grassi e il metabolismo nei tessuti adiposi ed epatico, in relazione anche con alcuni batteri e alcune vie metaboliche (*Guzzardi et al. Liver and White/Brown Fat Dystrophy Associates with Gut Microbiota and Metabolomic Alterations in 3xTg Alzheimer's Disease Mouse Model. Metabolites. 2022 Mar 22;12(4):278*). Abbiamo effettuato un ulteriore approfondimento analizzando il ruolo del passaggio intestinale del pasto di glucosio (e glucosio+lipidi) rispetto alla iniezione intraperitoneale di glucosio, utilizzando immagini di metabolismo d'organo (PET-CT) e analisi istologiche di tessuto epatico ed intestinale. I risultati indicano un effetto del glucosio orale sullo stato infiammatorio e sul metabolismo di fegato, adipe, cervello. Questi risultati sono stati oggetto del terzo manoscritto in modello murino (*Guzzardi et al. Evidence of a Gastro-Duodenal Effect on Adipose Tissue and Brain Metabolism, Potentially Mediated by Gut-Liver Inflammation: A Study with Positron Emission Tomography and Oral 18FDG in Mice. Int J Mol Sci. 2022 Feb 28;23(5):2659*).

Le analisi nei bambini descritte nel precedente report hanno portato alla stesura di un quarto manoscritto (*Guzzardi et al. Maternal pre-pregnancy overweight and neonatal gut bacterial colonization are associated with cognitive development and gut microbiota composition in pre-school-age offspring. Brain Behav Immun. 2022 Feb;100:311-320)* che ha esaminato lo sviluppo del microbiota nei primi 3 anni di vita e la sua relazione con l'obesità materna e con lo sviluppo neuro-cognitivo dei bambini. Abbiamo rilevato che i nati da mamma in sovrappeso manifestano una riduzione nella scala del ragionamento pratico all'età di 36 mesi, età nella quale la composizione del microbiota si differenzia anch'essa in relazione al BMI materno. Abbiamo anche analizzato se il microbiota in fasi più precoci della vita fosse già in grado di predire la funzione cognitiva successiva, osservando che tale predizione è significativa già per la composizione nel meconio, ossia del microbiota al momento della nascita. Questo risultato fornisce un'importante finestra temporale in cui agire per promuovere la salute della funzione cognitiva, che pur si mantiene nei limiti della norma in soggetti tanto giovani dello studio. Nei bambini abbiamo condotto un'analisi della dieta mediterranea e della composizione nutrizionale della dieta in relazione allo sviluppo cognitivo nel bambino di 5 anni, che è stata oggetto del quinto manoscritto

(*Granziera F et al. Associations between the Mediterranean Diet Pattern and Weight Status and Cognitive Development in Preschool Children. Nutrients. 2021; 13:3723*).

La spesa prevista è stata dedicata ai costi di pubblicazione e open access, come pianificato in origine.

Abbiamo inoltre coautorato una review pubblicata con il consorzio della Knowledge Platform i cui costi sono stati coperti da altro partner (*Pinart et al. Identification and Characterization of Human Observational Studies in Nutritional Epidemiology on Gut Microbiomics for Joint Data Analysis. Nutrients. 2021 Sep; 13(9): 3292).*

Il progetto ha ottenuto lo scorso anno una proroga e le attività sono state in linea con quanto approvato nel diagramma temporale.

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)
Osservazioni alla relazione tecnico-scientifica

4. *Obiettivi*, benefici e criticità del progetto

SPAZIO RISERVATO AL COORDINATORE DEL PROGETTO				
Descrizione degli obiettivi del progetto				
Obiettivi generali	**Obiettivi specifici**	**Linee di attività in WP**	**Risultati attesi**	**Risultati raggiunti**
a. Investigare la relazione esistente fra microbiota umano e rischio metabolico, cardiaco e neurologico, tenendo in conto il metabolismo materno e la tipologia di alimentazione precoce	1. Coordinamento, monitoraggio e gestione	WP1	Rapporti periodici (R1.1, R1.2)	Raggiunto R1.1. Non deviazioni previste per R1.2 a fine progetto
	2. Valutare l'influenza dell'obesità materna sul microbiota intestinale in relazione a peso, comportamento alimentare e metabolismo d'organo in un modello murino 3. Pubblicazione dei risultati	WP2 WP3	Preparazione dati, analisi statistica (WP2) (R2.1, R2.3) almeno 2 pubblicazioni su riviste scientifiche (WP3) (R3.1, R3.3)	Analisi completata Risultati raggiunti con 3 pubblicazioni su modello murino: - Guzzardi et al 2021, Nutrients, 2021, Metabolites 2022, Int J Mol Sci 2022
	4. Valutare la relazione fra microbiota intestinale e funzione-morfologia cardiaca 5. Identificare alterazioni del microbiota intestinale predittive di sviluppo metabolico e cognitivo 6. Pubblicazione dei risultati	WP2 WP3	Preparazione dati, analisi statistica (WP2) (R2.2, R2.4) 2 pubblicazioni su riviste scientifiche (WP3) (R3.2, R3.4)	Analisi completate Risultati raggiunti con 2 pubblicazioni ed 1 review: - Granziera et al Nutrients 2021, Guzzardi et al Brain Behav Immun 2022) - Review con il consorzio (Pinart et al Nutrients 2021)
NOTE				

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)
Osservazioni al raggiungimento degli obiettivi del progetto

5. Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto

Descrivere gli ostacoli occorsi durante la realizzazione delle attività del progetto indicando la linea di attività interessata, l'Unità operativa coinvolta e le azioni che sono state attivate al fine di rimuovere gli ostacoli che impedivano la realizzazione degli obiettivi.

Numero WP	Unità operative coinvolte	Ostacolo	Azioni correttive
WP3	CNR	Nessun nuovo ostacolo emerso dalla relazione intermedia 2020	Non sono state necessarie azioni correttive, data la proroga concessa al progetto.
SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)			
Osservazioni alle azioni correttive messe in atto			

Timbro dell'Ente proponente il progetto

ISTITUTO DI FISIOLOGIA CLINICA
Via G.Moruzzi,1
56124 Pisa
C.N.R.

Firma leggibile del Coordinatore del progetto

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)
Valutazione complessiva del progetto

Luogo e Data

Firma leggibile dell'Esperto (qualora designato)

[1]**Note**

Inserire una delle 6 aree prioritarie previste dal capitolo 2 del Piano Strategico per l'Innovazione e la ricerca nel settore agricolo alimentare e forestale (2014-2020), ovvero:

Area 1 - Aumento sostenibile della produttività, della redditività e dell'efficienza delle risorse negli agro-ecosistemi
Area 2 - Cambiamento climatico, biodiversità, funzionalità suoli e altri servizi ecologici e sociali dell'agricoltura
Area 3 - Coordinamento e integrazione dei processi di filiera e potenziamento del ruolo dell'agricoltura
Area 4 - Qualità, tipicità e sicurezza degli alimenti e stili di vita sani
Area 5 - Utilizzo sostenibile delle risorse biologiche a fini energetici ed industriali
Area 6 - Sviluppo e riorganizzazione del sistema della conoscenza per il settore agricolo, alimentare e forestale
Area 7 - Pesca e acquacoltura

[2] Inserire una delle seguenti linee di attività (previste dal Piano Strategico per l'Innovazione e la ricerca nel settore agricolo alimentare e forestale 2014-2020). La linea di attività da inserire dovrà corrispondere all'area strategica di intervento indicata nel precedente campo, ovvero per la:

Area 1 - Inserire una delle seguenti linee di attività:
- **a.** Scelte varietali, di razza, di destinazione d'uso, miglioramento genetico mediante l'utilizzo di biotecnologie sostenibili;
- **b.** Uso sostenibile dei nutrienti, dei prodotti fitosanitari e dei prodotti zooprofilattici, utilizzazione di microrganismi, insetti utili e molecole bioattive per la difesa delle piante;
- **c.** Ottimizzazione dei processi produttivi (tecnica colturale, alimentazione, benessere animale, pratiche di prevenzione, risparmio energetico, ecc.), anche mediante l'utilizzo di sistemi di supporto alle decisioni (telerilevamento, agricoltura e zootecnia di precisione, meccanizzazione integrale, robotica e altri sistemi automatici intelligenti, applicazione di principi e strumenti di intelligenza artificiale ecc.) e biotecnologie sostenibili;
- **d.** Soluzioni tecnologiche per il miglioramento degli impianti e delle strutture aziendali;
- **e.** Gestione efficiente della risorsa idrica e della qualità delle acque;
- **f.** Conservazione, conservabilità e condizionamento delle produzioni (riduzione degli sprechi, conservanti naturali ecc.);
- **g.** Strumenti e sistemi funzionali alla gestione aziendale (pianificazione, costi di produzione, diversificazione ecc.) e alla sua caratterizzazione (impronta ecologica).

Area 2 - Inserire una delle seguenti linee di attività:
- **a.** Strategie per la mitigazione e per lo studio dell'adattamento al cambiamento climatico;
- **b.** Valorizzazione delle varietà e razze locali e salvaguardia delle risorse genetiche;
- **c.** Tutela del fattore "suolo": conservazione, qualità, fertilità e salvaguardia della biodiversità microbica;
- **d.** Valorizzazione di alcuni servizi ecologici forniti dal settore primario: manutenzione e ripristini ambientali, verde urbano, agricoltore/selvicoltore custode, bonifica dei terreni inquinati ecc.;
- **e.** Valorizzazione del ruolo sociale dell'agricoltura: "agricoltura sociale", relazioni urbano – rurale, accettabilità sociale dell'attività agricola.

Area 3 - Inserire una delle seguenti linee di attività:
- **a.** Soluzioni organizzative, economiche e sociali alle difficoltà strutturali di integrazione orizzontale e verticale nei distretti e nelle filiere;
- **b.** Soluzioni tecnologiche per il miglioramento dei processi di filiera;
- **c.** Sviluppo di sistemi distributivi, commerciali, promozionali e di marketing.

Area 4 - Inserire una delle seguenti linee di attività:
- **a.** Produzione di alimenti di qualità per tutti (food security);
- **b.** Miglioramento, tutela e tracciabilità della qualità e della distintività e adeguamento dei relativi standard di certificazione;
- **c.** Tecniche sostenibili per la trasformazione, conservazione e confezionamento dei prodotti agroalimentari;
- **d.** Valorizzazione della relazione tra alimentazione e salute e della valenza nutraceutica dei prodotti agroalimentari.

Area 5 - Inserire una delle seguenti linee di attività:
- **a.** Sviluppo e razionalizzazione delle filiere di biomasse e di biocarburanti con adeguati requisiti di sostenibilità ambientale ed economica;
- **b.** Sviluppo di bioraffinerie per la produzione di materiali industriali e mezzi tecnici a partire da residui e scarti agricoli nell'ottica dell'adeguata remunerazione del settore agricolo.

Area 6 - Inserire una delle seguenti linee di attività:
- **a.** Nuovi strumenti di governance per il coordinamento e l'efficienza del sistema della conoscenza: analisi dei fabbisogni, pianificazione, monitoraggio, valutazione ecc.;
- **b.** Promozione del trasferimento dell'innovazione mediante servizi di supporto, formazione e consulenza alle imprese agricole, alimentari e forestali;
- **c.** Sviluppo di nuove modalità.

[3] Inserire uno degli 13 settori produttivi previsti dall'Allegato A del Piano Strategico per l'Innovazione e la ricerca nel settore agricolo alimentare e forestale (2014-2020), ovvero:

- **a)** Zootecnico;
- **b)** Orticolo;
- **c)** Cerealicolo;
- **d)** Viticolo;
- **e)** Frutticolo;
- **f)** Olivicolo;

g) Biologico;
h) Floricolo;
i) Forestale;
j) Innovazione sociale;
k) Piante officinali;
l) Risicolo;
m) Pesca e acquacoltura.

Fabio
Anastasio
Recchia
27.07.2022
16:30:17
GMT-05:00