

16. settembre

Il microbiota dei “primi mille giorni”

*Se non ti piacciono i batteri,
sei sul pianeta sbagliato.
Stewart Brand*



APPROCCIO AL MICROBIOTA INFANTILE

Gianfranco Tajana & Patrizia Gallo

*Focus su: Composizione del latte materno e microbiota intestinale,
allergie e controllo epigenetico del neurosviluppo*

Approcci metodologici

Settembre 2023

Approcci metodologici per lo studio del microbioma del latte umano

Stinson LF et al. , **Methodological approaches for studying the human milk microbiome.** *Nutr Rev.* 2023 May 10;81(6):705-715.

School of Molecular Sciences, The University of Western Australia, Perth, Australia.

Sequenziamento del gene dell'rRNA 16S; Estrazione del DNA; latte umano; metodologia; microbioma; campionamento; sequenziamento dell'intero genoma.

Gli approcci di estrazione del DNA influenzano sostanzialmente la valutazione del microbioma del latte materno umano

Douglas CA et al. **DNA extraction approaches substantially influence the assessment of the human breast milk microbiome.** *Sci Rep.* 2020 Jan 10;10(1):123.

Facoltà di Scienze della Salute, Disciplina della Medicina - Pediatria e Salute Riproduttiva, Università di Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia.

Abbiamo testato questa ipotesi applicando **cinque metodologie** ampiamente utilizzate a un finto campione di latte materno e a quattro campioni individuali di latte materno umano. Sono state osservate differenze significative nella resa e nella purezza del DNA tra i metodi ($P < 0,05$). Anche la composizione del microbiota, valutata mediante sequenziamento dell'amplicone del gene rRNA 16S, differiva significativamente con la metodologia di estrazione ($P < 0,05$), compreso nel contributo del segnale contaminante. In merito, molti dei taxa batterici qui identificati come contaminanti sono stati segnalati come componenti del microbioma del latte materno in altri studi. Questi risultati evidenziano l'importanza di utilizzare metodologie di **estrazione del DNA rigorose e ben convalidate** per

l'analisi del microbioma del latte materno e di prestare cautela nell'interpretazione dei dati del microbiota provenienti da contesti a bassa biomassa.

Colostro

Settembre 2023

Anatomia, Colostro

Jozsa F, Thistle J. *Anatomy, Colostrum*. 2023 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30020628.

Book acquistabile in rete

Proteine del latte

Settembre 2023

Osteopontina del latte e salute umana

Sørensen ES et al., *Milk Osteopontin and Human Health*. *Nutrients*. 2023 May 23;15(11):2423.

Dipartimento di Biologia Molecolare e Genetica, Università di Aarhus, DK-8000 Aarhus, Danimarca.

L'OPN si trova nelle concentrazioni più elevate nel latte, dove si ritiene **avvii e regoli i processi di sviluppo, immunologici e fisiologici** nei neonati

Oligosaccaridi

Settembre 2023

#Gli oligosaccaridi del latte umano modulano il microbioma intestinale degli adulti sani

Jacobs JP et al. *Human milk oligosaccharides modulate the intestinal microbiome of healthy adults*. *Sci Rep*. 2023 Aug 31;13(1):14308.

Divisione di malattie digestive di Vatche e Tamar Manoukian, Dipartimento di Medicina, David Geffen School of Medicine presso UCLA, Los Angeles,.

Il latte umano contiene oltre **200 oligosaccaridi distinti**, che sono fondamentali per modellare lo sviluppo del microbioma intestinale neonatale. Questi risultati supportano il fatto che gli HMO di donatori raggruppati possono esercitare effetti diretti sul microbiota intestinale adulto e che per ottenere il massimo effetto potrebbero essere necessarie miscele complesse che includono HMO a bassa abbondanza presenti nel latte donato.

Oligosaccaridi del latte umano: potenziali aiuti terapeutici per le malattie allergiche

Tarrant I et al. *Human milk oligosaccharides: potential therapeutic aids for allergic diseases*. *Trends Immunol*. 2023 Aug;44(8):644-661

Dipartimento di Microbiologia e Immunologia, Università della British Columbia, Vancouver, BC, Canada; Laboratori Michael Smith, Università della British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

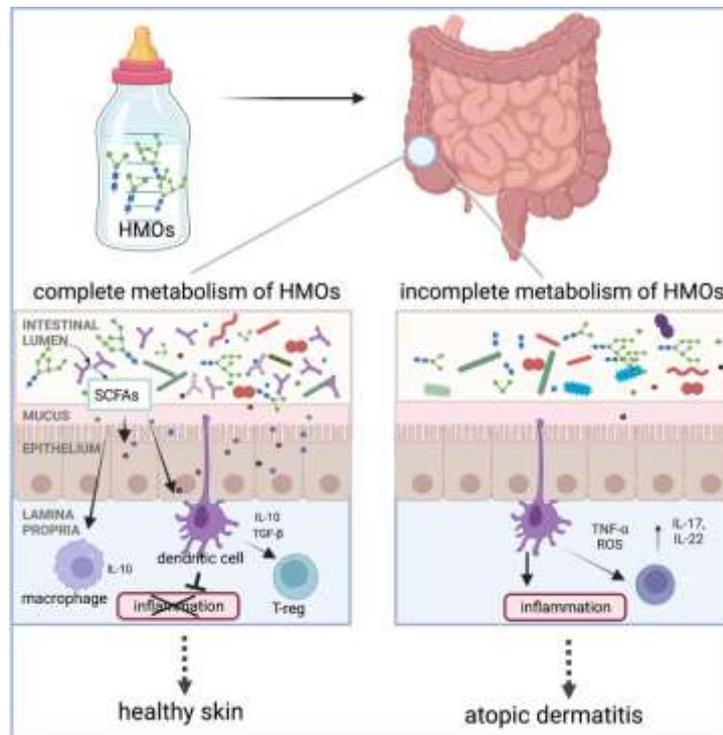
Ricerche emergenti suggeriscono che gli oligosaccaridi del latte umano (HMO), glicani complessi presenti nel latte materno, **hanno proprietà protettive contro le allergie**, indicando un entusiasmante potenziale terapeutico. Questa revisione valuta la letteratura attuale sul ruolo degli HMO nell'allergia, valuta i meccanismi immunologici sottostanti e discute la ricerca futura necessaria per tradurre i risultati in implicazioni cliniche. Gli HMO possono mediare il rischio di allergia attraverso molteplici meccanismi struttura-specifici, **tra cui la modificazione del microbioma, la maturazione della barriera intestinale, l'immunomodulazione e la regolazione genetica**. I risultati sottolineano l'importanza dell'incoraggiamento all'allattamento al seno e del latte artificiale integrato con HMO per i neonati ad alto rischio di allergie.

#Ruolo dei batteri che metabolizzano gli oligosaccaridi del latte umano nello sviluppo della dermatite atopica/eczema

Rahman T et al *Role of human milk oligosaccharide metabolizing bacteria in the development of atopic dermatitis/eczema*. *Front Pediatr*. 2023 Mar 20;11:1090048.

Dipartimento di Scienze Biologiche, Wellesley College, Wellesley,

Abbiamo scoperto che specifici set di geni del metabolismo degli HMO e i metaboliti prodotti dai batteri che metabolizzano gli HMO possono consentire il ruolo protettivo del latte umano contro lo sviluppo dell'atopia a causa delle interazioni con il sistema immunitario. Identifichiamo inoltre aree per ulteriori ricerche per chiarire ulteriormente la relazione tra i batteri che metabolizzano il latte umano e l'atopia. **Studi metagenomici dettagliati sul microbiota intestinale infantile e sui metabolomi associati sono essenziali per caratterizzare il potenziale impatto dell'allattamento umano con latte sullo sviluppo della dermatite atopica.**



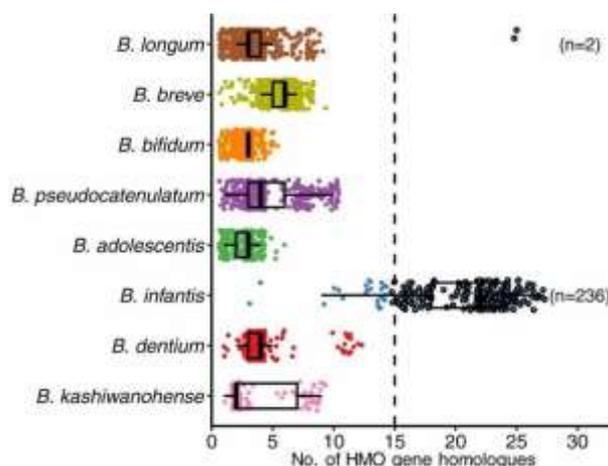
Gli oligosaccaridi del latte umano (HMO) sono il terzo componente più abbondante nel latte umano dopo il lattosio e i lipidi. Gli esseri umani non possono digerire gli HMO. Invece, questi carboidrati sono una fonte di cibo per i microrganismi intestinali infantili come *B. infantis*, *Bacteroides* spp., e altri. Nell'intestino, i batteri con geni che metabolizzano gli HMO scompongono gli oligosaccaridi complessi in metaboliti più semplici, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi metaboliti segnalano il sistema immunitario attraverso interazioni con le cellule dendritiche i cui dendriti campionano il lume intestinale o attraversando la barriera epiteliale per interagire con le cellule immunitarie nella lamina propria. L'interazione tra le cellule dendritiche e specifici metaboliti HMO fa sì che le cellule dendritiche rilascino interleuchine, come IL-10, che sono coinvolte nella regolazione dell'infiammazione. Ipotizziamo che i bambini con microrganismi che hanno il set completo di geni che metabolizzano gli HMO siano protetti dallo sviluppo di AD/eczema e/o sperimentino una ridotta gravità di AD/eczema.⁴⁶). La figura è stata creata in [BioRender.com](https://www.biorender.com).

Tradurre la scienza del microbioma neonatale in innovazione commerciale: il metabolismo degli oligosaccaridi del latte umano come base per l'efficacia probiotica nei neonati allattati al seno

Mills DA et al. Translating neonatal microbiome science into commercial innovation: metabolism of human milk oligosaccharides as a basis for probiotic efficacy in breast-fed infants. *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2192458.

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari, Università della California-Davis, Davis, CA, Stati Uniti.

Questa recensione presenta anche un modello per le applicazioni probiotiche in cui *funzionano i bifidobatteri*, sotto forma di colonizzazione e attività catabolica correlata agli HMO *in situ*, **rappresentano risultati metabolici misurabili in base ai quali è possibile valutare l'efficacia dei probiotici** verso il miglioramento della salute infantile.



Dimostrazione pan-genomica dell'abbondanza di geni correlati agli HMO in *BL. infantis* rispetto ad altre specie bifidobatteriche trasmesse dai neonati.

#Interazioni tra *Bifidobacterium* e *Bacteroides* e oligosaccaridi del latte umano e loro associazioni con la cognizione infantile

Cho S et al. Interactions between *Bifidobacterium* and *Bacteroides* and human milk oligosaccharides and their associations with infant cognition. *Front Nutr.* 2023 Jun 29;10:1216327.

Dipartimento di Biostatistica, Università della Carolina del Nord a Chapel Hill, Chapel Hill, NC, Stati Uniti.

I nostri risultati suggeriscono che il microbiota intestinale e gli HMO sono associati sia in modo indipendente che interattivo allo sviluppo cognitivo precoce. In particolare, le diverse interazioni tra HMO e le specie *Bacteroides* e *Bifidobacterium* rivelano diversi percorsi candidati attraverso i quali le specie HMO, *Bifidobacterium* e *Bacteroides* interagiscono potenzialmente per avere un impatto sullo sviluppo cognitivo nell'infanzia.

#Revisione sull'impatto degli oligosaccaridi del latte sul cervello e sullo sviluppo neurocognitivo nei primi anni di vita

Fan Y et al Review on the Impact of Milk Oligosaccharides on the Brain and Neurocognitive Development in Early Life. *Nutrients.* 2023 Aug 26;15(17):3743.

Dipartimento di Scienze Alimentari e Nutrizione Umana, Università dell'Illinois Urbana-Champaign, Urbana,

Si ritiene che il MOS abbia un impatto sullo sviluppo neuronale attraverso la modulazione del microbiota e il miglioramento della segnalazione neuronale.

Lipidi

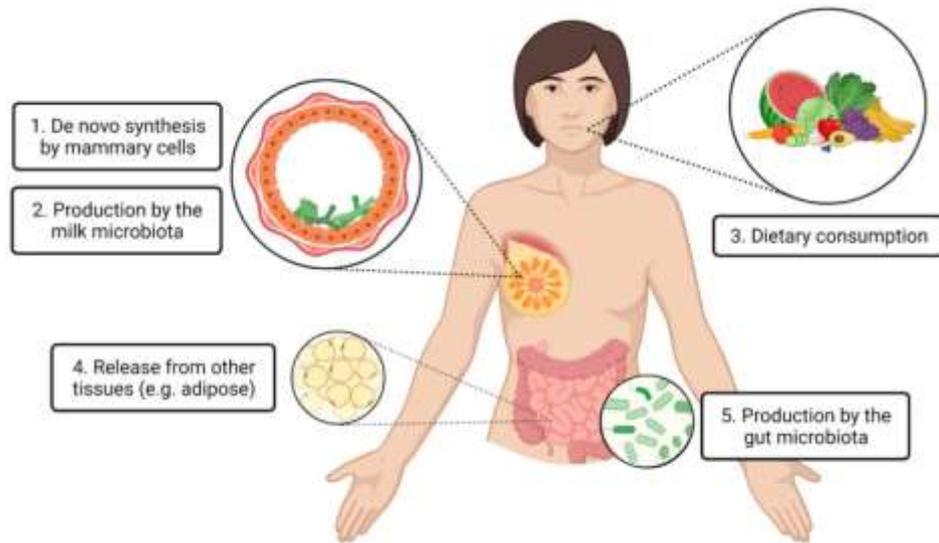
Settembre 2023

#Lipidi e piccoli metaboliti del latte umano: origini materne e microbiche

Stinson LF et al AD. Human Milk Lipids and Small Metabolites: Maternal and Microbial Origins. *Metabolites.* 2023 Mar 13;13(3):422.

Scuola di Scienze Molecolari, Università dell'Australia Occidentale, Perth 6009, Australia.

Vengono descritte le **cinque principali fonti di lipidi e metaboliti del latte**: sintesi de novo dalle cellule mammarie, produzione da parte del microbiota del latte, consumo alimentare, rilascio dal tessuto non mammario e produzione da parte del microbiota intestinale



Origini proposte dei lipidi e dei piccoli metaboliti presenti nel latte umano. Si ipotizza la produzione locale all'interno della ghiandola mammaria (1 , 2) e il trasporto dalle sedi distali del corpo attraverso il sistema circolatorio (3 , 4 , 5).

#Butirrato nel latte umano: associazioni con il microbiota del latte, il volume di assunzione del latte e la crescita infantile

Olga L et al. Butyrate in Human Milk: Associations with Milk Microbiota, Milk Intake Volume, and Infant Growth. Nutrients. 2023 Feb 11;15(4):916.

Dipartimento di Pediatria, Università di Cambridge, Cambridge CB2 0QQ, Regno Unito.

E' stato suggerito che il **butirrato** nel latte materno (HM) riduca l'eccessivo aumento di peso e di adiposità durante l'infanzia. Tuttavia, le origini, i determinanti e il meccanismo di influenza del butirrato HM sull'aumento di peso non sono completamente compresi. Questi sono stati studiati nel prospettico longitudinale **Cambridge Baby Growth and Breastfeeding Study (CBGS-BF)**, in cui i bambini ($n = 59$) sono stati allattati esclusivamente al seno per almeno 6 settimane. Sono state misurate la crescita infantile (nascita, 2 settimane, 6 settimane, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi) e le concentrazioni di butirrato HM (2 settimane, 6 settimane, 3 mesi e 6 mesi). All'età di 6 settimane, il volume di assunzione di HM è stato misurato mediante la tecnica dell'acqua marcata con deuterio e il microbiota di HM mediante sequenziamento 16S. In sezione trasversale a 6 settimane, il butirrato di HM è stato associato alla composizione del microbiota di HM ($p = 0,036$) sebbene non sia stata rilevata alcuna associazione con l'abbondanza di tipici produttori di butirrato. Nelle analisi longitudinali in tutti i punti temporali, le concentrazioni di butirrato di HM erano complessivamente associate negativamente al peso e all'adiposità del bambino, e le associazioni erano più forti nell'età dei bambini più piccoli. La concentrazione di butirrato di HM era anche inversamente correlata al volume di assunzione di HM, supportando un possibile meccanismo in base al quale **il butirrato potrebbe ridurre la crescita infantile attraverso la regolazione dell'appetito e la modulazione dell'assunzione di HM.**

#Uno studio longitudinale sui profili degli acidi grassi, sui livelli di macronutrienti e sull'attività della *plasmina* nel latte materno

Meng F et A longitudinal study of fatty acid profiles, macronutrient levels, and plasmin activity in human milk. Front Nutr. 2023 May 9;10:1172613

Scuola di Scienze degli Alimenti e della Nutrizione, University College Cork, Cork, Irlanda.

Lo studio dimostra che non tutti gli acidi grassi, tranne alcuni, sono stati influenzati dall'allattamento, **mentre i livelli di proteine e proteasi hanno mostrato chiare tendenze decrescenti durante l'allattamento, il che può aiutare a comprendere i fabbisogni nutrizionali dei neonati**

Immunobiosi

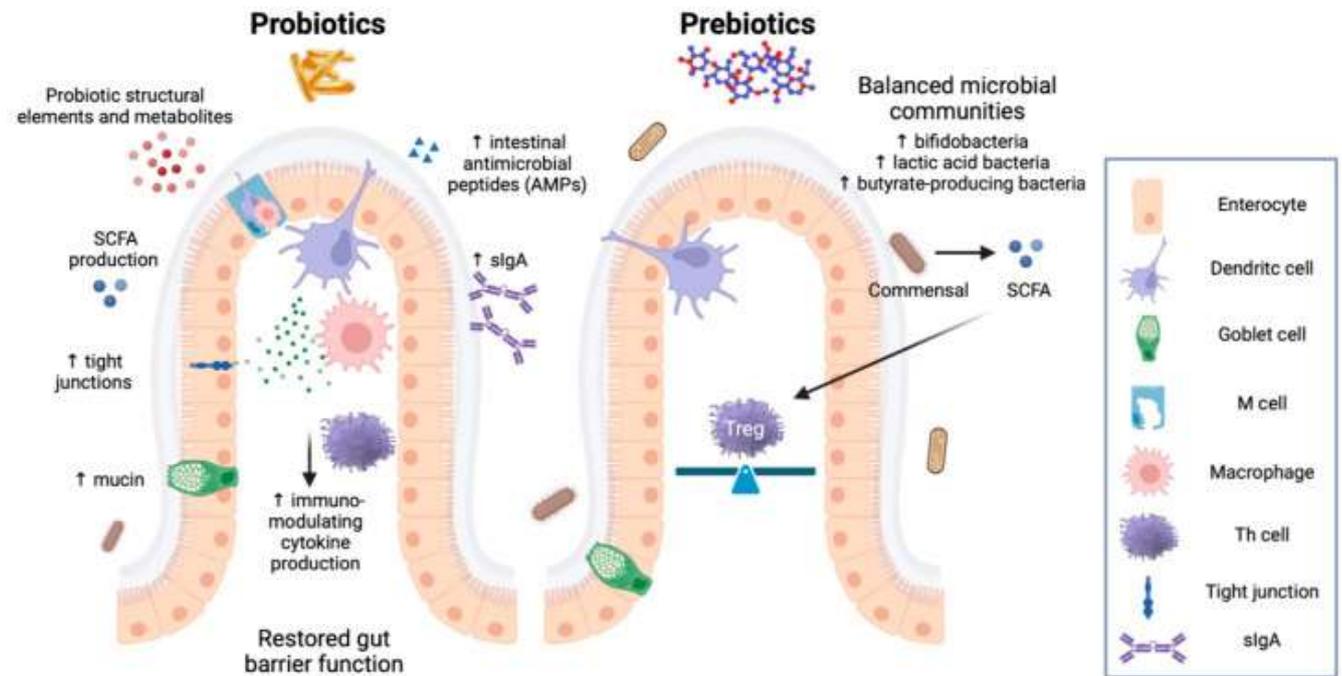
Settembre 2023

Immunobiosi intestinale e biomodulatori

Miniello al. Gut Immunobiosis and Biomodulators. Nutrients. 2023 Apr 28;15(9):2114.

Unità di Nutrizione, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Università degli Studi di Bari Aldo Moro, 70126 Bari, Italia.

la manipolazione alimentare dell'ecosistema microbico intestinale attraverso biomodulatori (prebiotici, probiotici, simbiotici e postbiotici) rappresenta un obiettivo interessante per stabilizzare e/o ripristinare l'eubiosi.



Meccanismo d'azione dei probiotici e prebiotici. **Probiotici sul potenziamento della barriera epiteliale:** i probiotici ripristinano la funzione della barriera intestinale regolando l'espressione dei geni coinvolti nelle proteine a giunzione stretta (componenti del complesso giunzionale apicale), aumentando il rilascio di peptidi antimicrobici intestinali (AMP) e la produzione di mucina, e competere con i batteri patogeni per i nutrienti e i siti di colonizzazione. **Probiotici sulle risposte immunitarie intestinali:** i probiotici modulano citochine o chemochine pro e antinfiammatorie e stimolano la produzione di immunoglobuline. **Produzione di acidi grassi a catena corta da parte dei probiotici:** Gli acidi grassi a catena corta sono un sottoinsieme di acidi grassi saturi che includono acetato, butirrato, acido esanoico (caproico), acido pentanoico (valerico) e propionato. È stato dimostrato che modulano la chemiotassi; regolare la proliferazione e la funzione cellulare; hanno effetti antinfiammatori e antimicrobici; e promuovere l'integrità dell'intestino. **È stato scoperto che i prebiotici** modulano in modo significativo l'equilibrio delle comunità microbiche intestinali aumentando il numero di batteri dell'acido lattico, bifidobatterici e batteri produttori di butirrato. Inoltre, i prebiotici potrebbero migliorare l'immunità dell'ospite regolando le vie di segnalazione immunitaria e attivando le cellule immunitarie.

#Stabilità ed eterogeneità nella reattività antimicrobiota dell'immunoglobulina A derivata dal latte umano

Johnson-Hence CB et al. **Stability and heterogeneity in the anti-microbiota reactivity of human milk-derived Immunoglobulin A.** bioRxiv [Preprint]. 2023 Mar 20:2023.03.16.532940.

RK Mellon Institute for Pediatric Research, Dipartimento di Pediatria, Sezione Malattie Infettive, UPMC Children's Hospital di Pittsburgh, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh PA, 15224.

il nostro studio dimostra che la reattività antibatterica BrmlgA mostra eterogeneità interindividuale ma stabilità intra-individuale. Questi risultati hanno importanti implicazioni sul modo in cui **il latte materno modella lo sviluppo** del microbiota infantile e protegge dall'enterocolite necrotizzante.

Macrofagi associati all'allattamento esistono nel tessuto mammario murino e nel latte umano

Cansever D et al. **Lactation-associated macrophages exist in murine mammary tissue and human milk.** Nat Immunol. 2023 Jul;24(7):1098-1109.

Istituto di Immunologia Sperimentale, Università di Zurigo, Zurigo,

Nel complesso, questi risultati rivelano la comparsa di **macrofagi unici nella ghiandola mammaria e nel latte** durante l'allattamento.

Genetica ed Epigenetica

Settembre 2023

La variazione del latte umano è modellata dalla genetica materna e influisce sul microbioma intestinale del neonato

Johnson KE et al Human milk variation is shaped by maternal genetics and impacts the infant gut microbiome. *bioRxiv [Preprint]. 2023 Jan 25:2023.01.24.525211.*

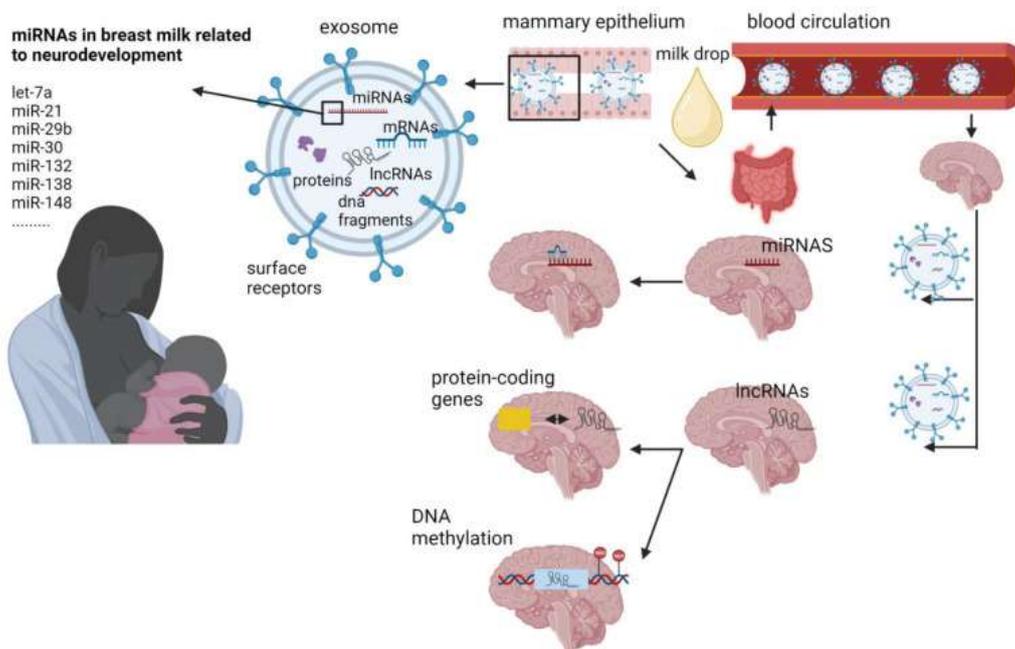
Sono stati identificati **487 loci genetici** associati all'espressione genica del latte specifica della ghiandola mammaria in allattamento, inclusi i loci che influiscono sul rischio di cancro al seno e sulla concentrazione di oligosaccaridi nel latte umano. Analisi integrative hanno scoperto connessioni tra l'espressione genica del latte e il microbioma intestinale del neonato, *Bifidobatteri* nell'intestino infantile. I risultati mostrano come una migliore comprensione della genetica e della genomica del latte umano colleghi la biologia della lattazione con la salute materna e infantile.

Potenziali effetti epigenetici del latte umano sullo sviluppo neurologico dei neonati

Gialeli G et al. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment. *Nutrients. 2023 Aug 17;15(16):3614.*

Primo Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina, Università Nazionale e Capodistriana di Atene, 11527 Atene

I microRNA e i RNA non codificanti lunghi, racchiusi negli esosomi del latte, così come le cellule staminali del latte materno, sopravvivono alla digestione, raggiungono la circolazione e possono attraversare la barriera ematoencefalica. Alcuni RNA non codificanti regolano potenzialmente i geni implicati nello sviluppo e nel funzionamento del cervello, mentre le cellule staminali nestina-positivo possono eventualmente differenziarsi in cellule neurali e/o agire come **regolatori epigenetici** nel cervello. Inoltre, il microbiota del latte materno contribuisce alla costituzione del microbioma intestinale del neonato, che è implicato nello sviluppo del cervello attraverso modifiche epigenetiche e la regolazione delle molecole chiave.



Potenziali meccanismi attraverso i quali i miRNA e gli lncRNA del latte materno possono essere implicati nella cascata di segnali cerebrali dei neonati allattati al seno. Le cellule della ghiandola mammaria producono e rilasciano esosomi nel latte materno. **Gli esosomi vengono assorbiti dalle cellule intestinali del bambino e sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica.** Una volta all'interno delle cellule cerebrali, gli esosomi rilasciano il loro carico (compresi miRNA e lncRNA). I miRNA prendono di mira l'mRNA e questo legame determina la modulazione dell'espressione genica. Gli lncRNA possono interagire con geni codificanti proteine vicini e questa interazione può comportare la regolazione cis di geni vicini o la transregolazione di geni in regioni distanti.

Nutrienti bioattivi

Settembre 2023

Potenziale rigenerativo del latte materno umano: un serbatoio naturale di nutrienti, componenti bioattivi e cellule staminali

Kumari P et al. Regenerative Potential of Human Breast Milk: A Natural Reservoir of Nutrients, Bioactive Components and Stem cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2023 Jul;19(5):1307-1327.

Laboratorio di ingegneria dei tessuti e biomicrofluidica, Scuola di ingegneria biomedica, Indian Institute of Technology (Banaras Hindu University), Varanasi, Uttar Pradesh, 221005, India.

Il latte umano è un fluido complesso che contiene carboidrati, lipidi, proteine e altre molecole bioattive (immunoglobuline, lattoferrina, oligosaccaridi del latte umano, lisozima, leucociti, citochine, ormoni e microbioma) che forniscono benefici nutrizionali, immunologici e di sviluppo al neonato

Pre, pro, sin e postbiotici

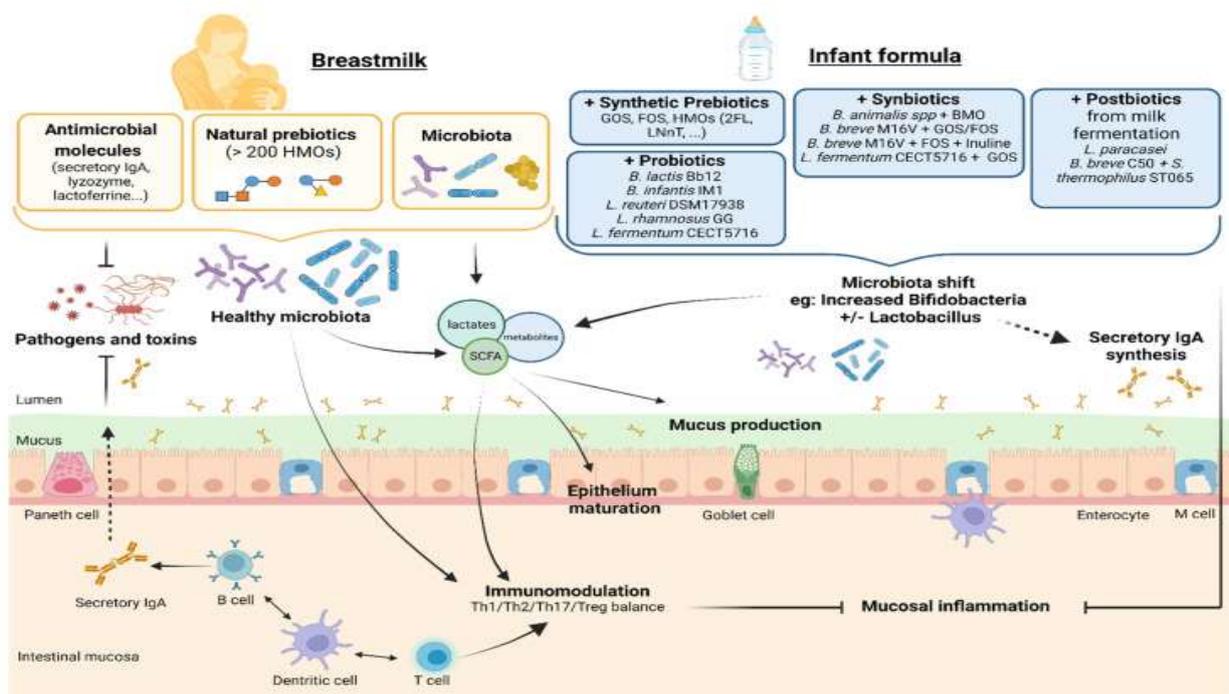
Settembre 2023

#Pre, pro, sin e postbiotici negli alimenti per lattanti: quali sono i benefici immunitari per i neonati?

Lemoine A et al. Pre-, pro-, syn-, and Postbiotics in Infant Formulas: What Are the Immune Benefits for Infants? *Nutrients.* 2023 Feb 28;15(5):1231.

Nutrizione e Gastroenterologia Pediatrica, Ospedale Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université,

Streptococcus termofilo, **Lactobacillus reuteri** DSM 17938, **Bifidobacterium breve** (BC50), **Bifidobacterium lactis** Bb12, **Lactobacillus fermentum** (CECT5716) e **Lactobacillus rhamnosus** GG (LGG) sono alcuni dei probiotici aggiunti al latte artificiale, secondo una revisione della letteratura degli ultimi 10 anni. I prebiotici più frequentemente utilizzati negli studi clinici pubblicati sono i **frutto-oligosaccaridi (FOS)**, i **galattoligosaccaridi (GOS)** e gli **oligosaccaridi del latte umano (HMO)**. Recensione che riassume i benefici e gli effetti attesi per i neonati dai pre-, pro-, sin- e postbiotici aggiunti al latte artificiale per quanto riguarda il microbiota, l'immunità e le allergie.



Presunti effetti sulla barriera intestinale, sull'immunità e sul microbiota del latte artificiale integrato con pre, pro, sin e postbiotici rispetto all'allattamento al seno. Legenda: BMO: oligosaccaridi derivati dal latte bovino; FOS: frutto-oligosaccaridi; GOS: galatto-oligosaccaridi; HMO: oligosaccaridi del latte umano.

Microbioma primo anno di vita

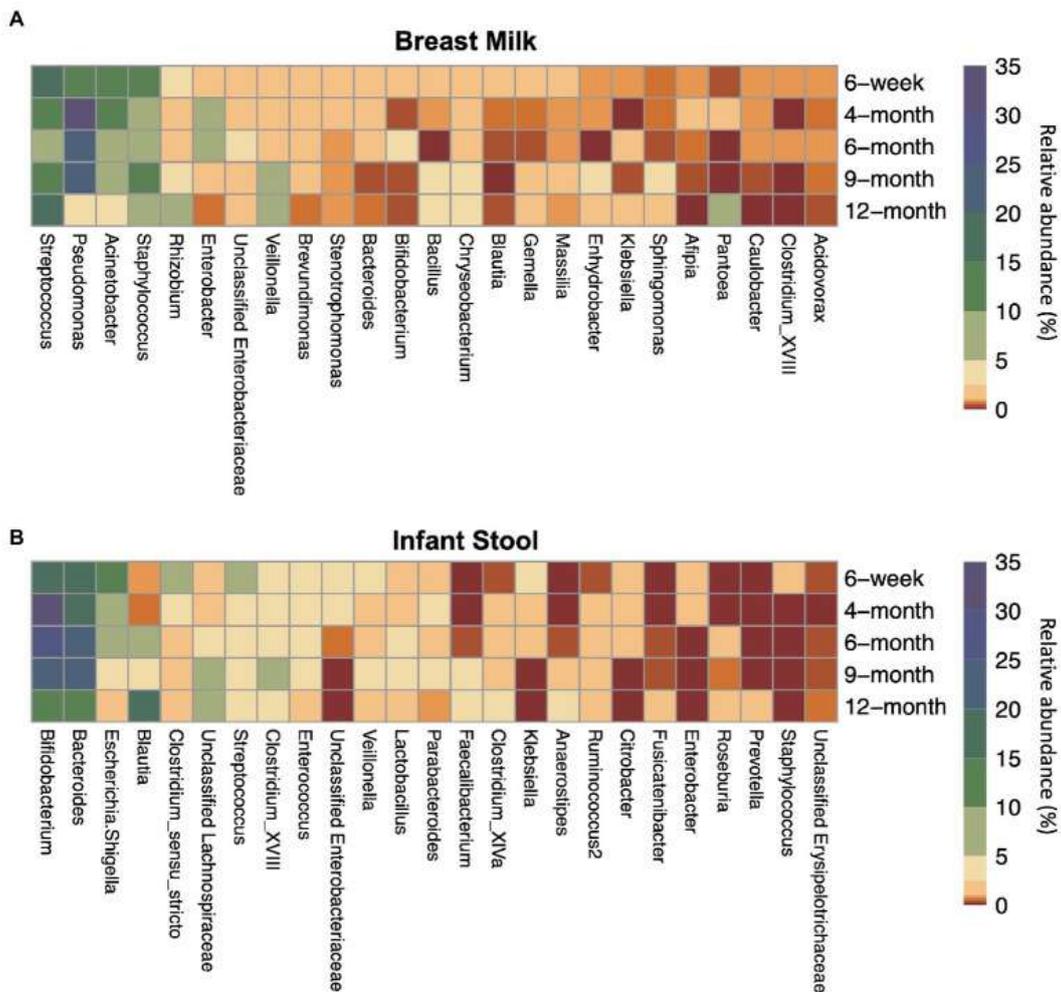
Settembre 2023

Le comunità batteriche associate al latte umano si associano al microbioma intestinale del neonato durante il primo anno di vita

Lundgren SN et al Human milk-associated bacterial communities associate with the infant gut microbiome over the first year of life. *Front Microbiol.* 2023 Apr 17;14:1164553.

Dipartimento di Epidemiologia, Geisel School of Medicine a Dartmouth, Libano, NH, Stati Uniti.

Sono stati identificati gruppi di **comunità microbiche del latte umano e delle feci infantili** che erano associate nelle diadi madre-bambino a 6 settimane di vita e abbiamo scoperto che le comunità microbiche del latte erano più fortemente associate alle comunità microbiche intestinali infantili nei neonati partoriti operativamente e dopo un periodo di latenza. Questi risultati suggeriscono che le comunità microbiche del latte hanno **un effetto a lungo termine sul microbioma intestinale del neonato**, sia attraverso la condivisione di microbi che attraverso altri meccanismi molecolari.



Primi 25 taxa più abbondanti in media per tipo di campione e punto temporale per (A) latte materno e (B) feci infantili. I colori indicano l'abbondanza relativa media di ciascun taxon. L'asse y indica il punto temporale della raccolta del campione. Per l'asse x, G indica il genere mentre F indica la famiglia.

#Lezione del Premio Fleming 2022: interazione dieta-microbo-ospite nei primi anni di vita

Stewart CJ. 2022 Fleming Prize Lecture: diet-microbe-host interaction in early life. *J Med Microbiol.* 2023 Apr;72(4).

Istituto di ricerca clinica e traslazionale, Università di Newcastle, Newcastle, Regno Unito.

Viene discussa la comunità batterica nelle prime fasi della vita, a cominciare dai neonati a termine per poi passare ai neonati nati prematuramente. ***Bifidobacterium spp.*** Ciò ha connotazioni importanti per i neonati prematuri a rischio di enterocolite necrotizzante, una malattia intestinale devastante che rappresenta la principale causa di morte e morbilità a lungo termine in questa popolazione. Con adeguati studi meccanicistici, potrebbe essere possibile sfruttare il potere dei fattori bioattivi del latte materno e del microbioma intestinale del neonato per migliorare la salute a breve e lungo termine dei neonati.

#Scenari del latte e microbiota intestinale nei primi 1000 giorni di vita

Benavidez G et al. Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life. *Arch Argent Pediatr.* 2023 Mar 16:e202202851. English, Spanish.

Task Force per il microbiota intestinale e le malattie croniche, Sociedad Argentina de Nutrición,

Anche con i successivi miglioramenti nel corso della storia, con l'aggiunta di oligosaccaridi, probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici, le formule per neonati hanno ancora **margini di miglioramento** nel ridurre il divario sanitario tra i neonati allattati al seno e quelli alimentati con latte artificiale

Diade madre feto

Settembre 2023

#Trasferimento di antibiotici e loro metaboliti nel latte umano: implicazioni per la salute infantile e il microbiota

Thomas SP et al. Transfer of antibiotics and their metabolites in human milk: Implications for infant health and microbiota. *Pharmacotherapy.* 2023 May;43(5):442-451.

Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, UC San Diego, La Jolla, California, USA.

Prove emergenti suggeriscono che la distruzione di queste popolazioni batteriche durante questa cruciale finestra di sviluppo può avere **effetti a lungo termine sulla salute e sullo sviluppo infantile.** Sebbene la maggior parte degli studi attuali si siano concentrati sulle alterazioni microbiche causate dalla somministrazione diretta di antibiotici ai neonati o dall'esposizione prenatale agli antibiotici somministrati alla madre, si sa poco se gli antibiotici nel latte materno possano comportare rischi simili per il neonato.

#Effetto della dieta materna sul latte materno e sui microbiomi intestinali dei neonati allattati al seno: una revisione esplorativa

Taylor R et al. Effect of Maternal Diet on Maternal Milk and Breastfed Infant Gut Microbiomes: A Scoping Review. *Nutrients.* 2023 Mar 15;15(6):1420.

Dipartimento di Scienze Veterinarie e Animali, Università del Massachusetts, 240 Thatcher Road, Amherst, MA 01003, USA.

Da una prima revisione di **808 abstract**, abbiamo identificato **19 report per un'analisi completa.**

Solo due studi hanno valutato gli effetti della dieta materna sia sul microbioma del latte che su quello del neonato.

#Trasferimento dei geni di resistenza agli antibiotici madre-bambino: cosa sappiamo?

Samarra A et al. Maternal-infant antibiotic resistance genes transference: what do we know? *Gut Microbes.* 2023 Jan-Dec;15(1):2194797.

Dipartimento di Biotecnologie, Istituto di Agrochimica e Tecnologie Alimentari- Consiglio Nazionale delle Ricerche (IATA-CSIC), Valencia

Una comprensione più approfondita della trasmissione verticale della resistenza agli antibiotici dalle madri alla prole è necessaria per determinare le strategie più efficaci per ridurre la resistenza agli antibiotici nei primi anni di vita. In questa recensione, miriamo a presentare l'attuale prospettiva sulla resistenza agli antibiotici nelle diadi madre-bambino, nonché una nuova visione sullo studio dell'intestino umano e del resistoma del latte materno, e le attuali strategie per superare questo problema di salute pubblica, al fine di evidenziare l'importanza delle lacune di conoscenza che devono ancora essere colmate. Una comprensione più approfondita della **trasmissione verticale della resistenza agli antibiotici dalle madri alla prole è necessaria per determinare le strategie più efficaci per ridurre la resistenza agli antibiotici nei primi anni di vita**

#La composizione del microbiota del latte materno influenza la struttura della rete del microbiota durante la prima infanzia

Ruan JW et al. The composition of the maternal breastmilk microbiota influences the microbiota network structure during early infancy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023 Jul 22:S1684-: 10.1016/j.jmii.2023.07.005.

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie di Laboratorio Medico, Facoltà di Medicina, Università Nazionale di Cheng Kung, Tainan,

Lo Stato metabolico può avere un impatto sullo sviluppo del microbiota infantile. La nostra analisi della rete di co-occorrenza del microbiota potrebbe servire come **utile strumento bioinformatico** per monitorare la maturazione del microbiota durante la prima infanzia

#Diversità microbica e correlazione tra latte materno e intestino infantile

Wang K et al. Microbial Diversity and Correlation between Breast Milk and the Infant Gut. *Foods.* 2023 Apr 22;12(9):1740.

College of Food Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, Cina.

I batteri più ricchi nel latte materno

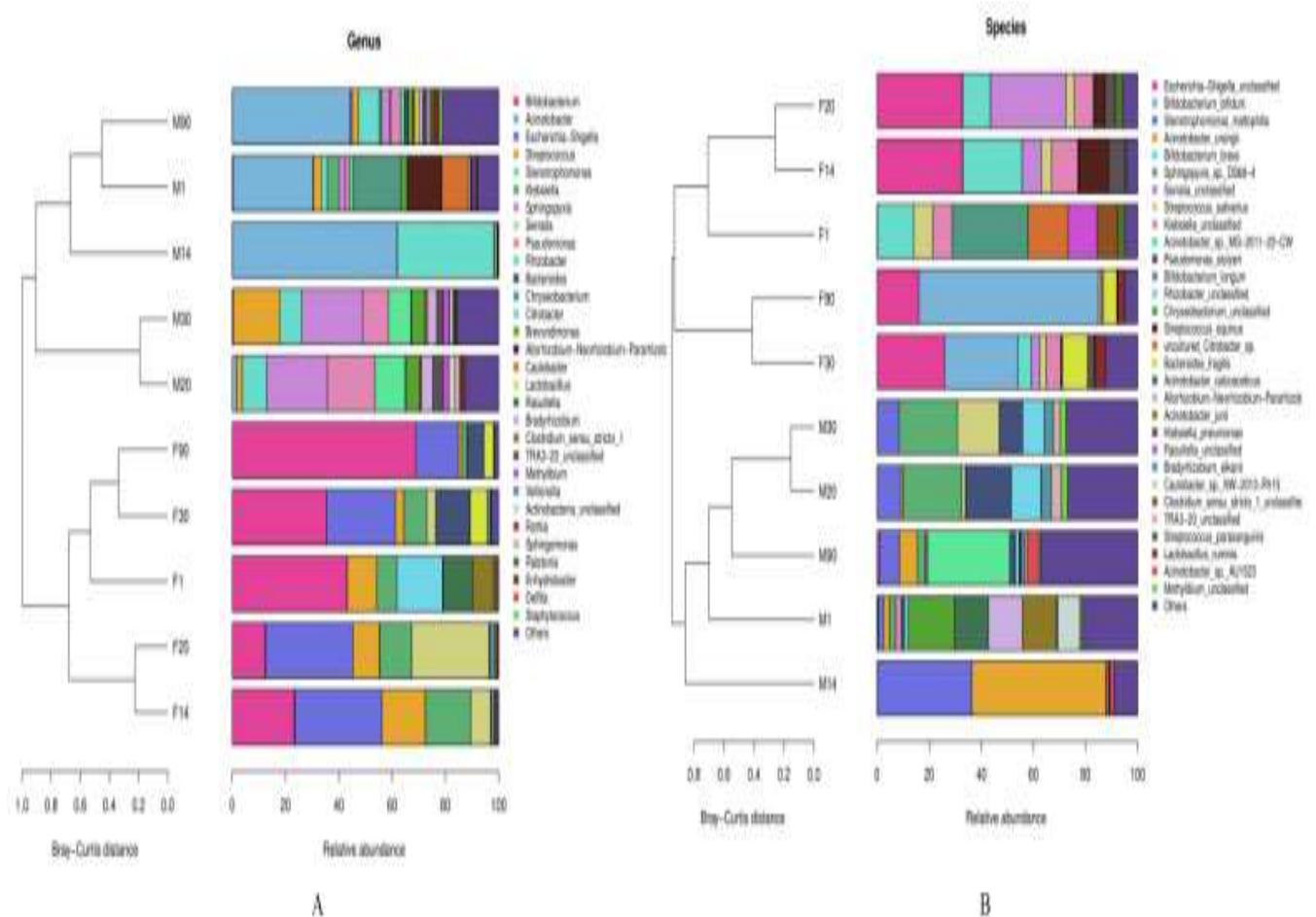
Acinetobacter, *Stenotrophomonas*, *Sphingopyxis*, *Pseudomonas* e *Streptococcus*, con una piccola quantità di

Lactobacillus, *Bifidobacterium* e *Klebsiella*.

Le feci infantili erano abbondanti in

Bifidobacterium, *Escherichia-Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Bacteroides* e *Lactobacillus*,

con un piccolo numero di *Acinetobacter* e *Pseudomonas*. *Acinetobacter*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella* e *Lactobacillus* sono comparsi nel latte materno e nelle feci del neonato, suggerendo che siano stati trasferiti dal latte materno all'intestino del neonato.



Diagrammi a grappolo del latte materno e delle feci infantili a livello di generi e specie microbiche. (A) Il livello dei generi microbici. (B) Il livello delle specie microbiche. (M: latte materno; F: feci).

Esosomi del latte

Settembre 2023

Piccole vescicole extracellulari multifunzionali derivate dal latte e loro applicazioni biomediche

Zhong Y et al Multifunctional Milk-Derived Small Extracellular Vesicles and Their Biomedical Applications. *Pharmaceutics*. 2023 May 6;15(5):1418.

Wenlin An's Laboratory, National Vaccine & Serum Institute (NVI), China National Biotech Group (CNBG),

Gli studi hanno dimostrato che i sEV sono abbondanti nel latte e quindi possono essere una fonte ampia ed economica di sEV. Piccole vescicole extracellulari naturali derivate dal latte (msEV) hanno funzioni importanti come la regolazione immunitaria, l'infezione antibatterica, l'antiossidante, ecc. E svolgono un ruolo benefico nella salute umana a più livelli, inclusa la salute intestinale, il metabolismo osseo/muscolare e regolazione del microbiota. Inoltre, poiché possono superare la barriera gastrointestinale e hanno una bassa immunogenicità, una buona biocompatibilità e stabilità, i msEV sono considerati un veicolo cruciale per la somministrazione di farmaci per via orale.

Diagrammi a grappolo del latte materno e delle feci infantili a livello di generi e specie microbiche. (**A**) Il livello dei generi microbici. (**B**) Il livello delle specie microbiche. (M: latte materno; F: feci).

Depressione prebiotici

Settembre 2023

#Prebiotici per la depressione: che ruolo gioca il microbiota intestinale?

Yang Y et al Prebiotics for depression: how does the gut microbiota play a role? *Front Nutr*. 2023 Jul 6;10:1206468.

Centro affiliato di salute mentale di Wuhan, Tongji Medical College, Università di scienza e tecnologia di Huazhong, Wuhan, Cina.

I nostri risultati suggeriscono che il GOS alla dose giornaliera di 5 g e l'acido eicosapentaenoico pari o inferiore a 1 g possono mitigare efficacemente i sintomi depressivi. Sebbene l'EGCG mostri potenziali proprietà antidepressive, potrebbe essere necessario un dosaggio più elevato di 3 g/giorno per ottenere effetti significativi. **I meccanismi plausibili alla base dell'impatto dei prebiotici sulla depressione includono la sintesi di neurotrasmettitori, la produzione di acidi grassi a catena corta e la regolazione dell'infiammazione.**

Prevenzione allergie

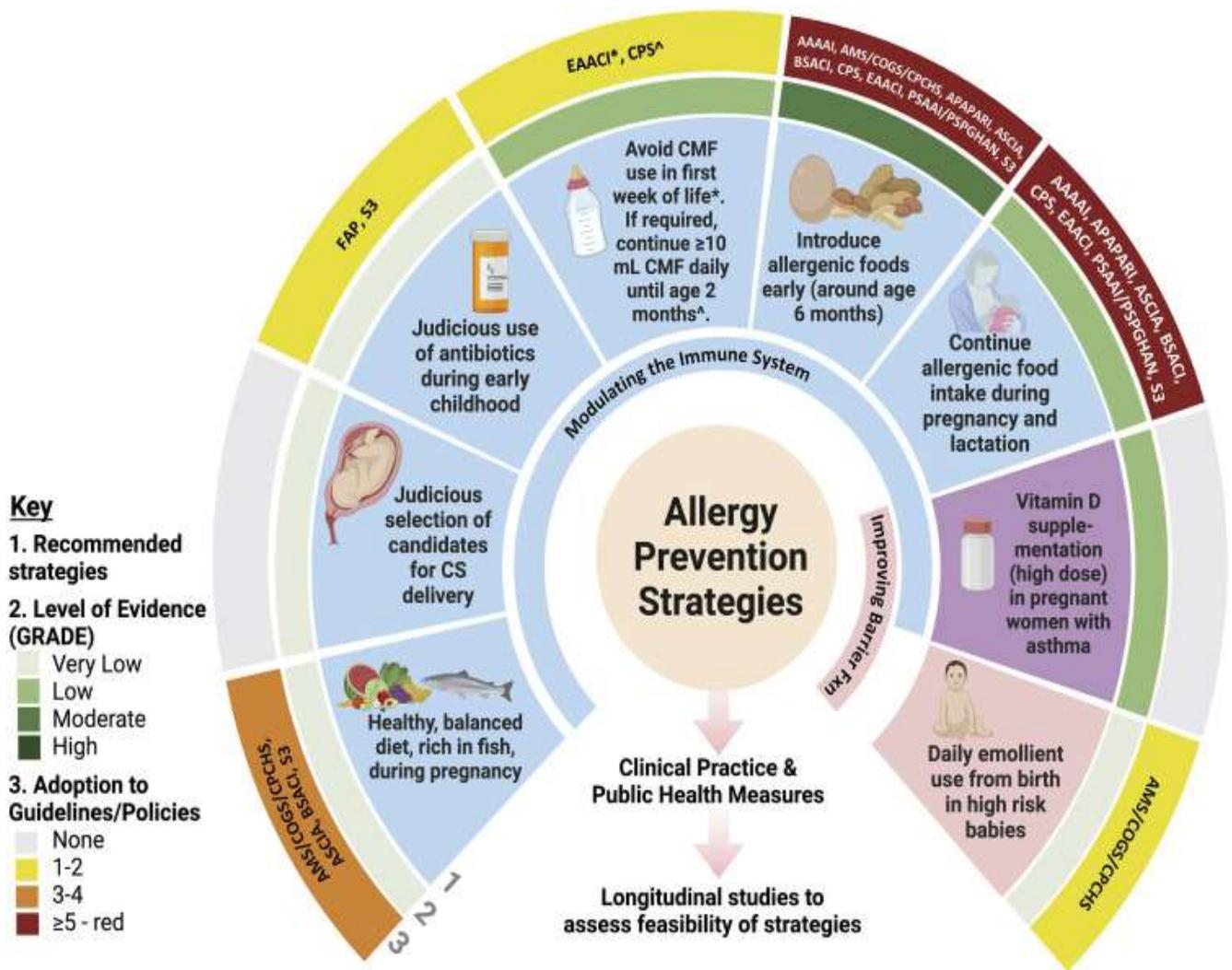
Settembre 2023

#Prevenzione primaria delle allergie: è fattibile?

Ng PPC et al. Primary Prevention of Allergy - Is It Feasible? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023 Jul;15(4):419-436.

Dipartimento di Pediatria, Scuola di Medicina Yong Loo Lin, Università Nazionale di Singapore (NUS), Singapore.

Strategie con evidenza clinica meno solida includono: incoraggiare una dieta sana ed equilibrata, ricca di pesce, durante la gravidanza; continuare l'assunzione di alimenti allergenici durante la gravidanza e l'allattamento; integrazione di vitamina D nelle donne in gravidanza con asma; scoraggiare le indicazioni sociali al parto cesareo; uso giudizioso degli antibiotici nella prima infanzia; uso quotidiano di emollienti fin dalla nascita nei bambini ad alto rischio; ed evitare l'uso di latte artificiale nella prima settimana di vita. Tuttavia, se è necessaria un'integrazione precoce con latte vaccino, si può prendere in considerazione la continuazione di almeno 10 ml di formula al giorno fino all'età di 2 mesi. Tradurre queste strategie nella sanità pubblica e nella pratica clinica è ancora un lavoro in corso.



Strategie di prevenzione delle allergie. La logica delle strategie di prevenzione delle allergie può essere ampiamente classificata in: (a) quelle che modulano il sistema immunitario per ridurre le risposte proinfiammatorie e distorte Th2 agli allergeni (anello interno della Figura (1) - blu), e (b) quelle che migliorano la funzione di barriera epiteliale (Anello interno Fig (1) - rosa). L'anello successivo (2) riflette il livello di evidenza basato sul quadro GRADE (verde). L'anello più esterno (3) riflette il numero di organismi professionali che hanno incorporato le strategie corrispondenti nelle linee guida per la prevenzione delle allergie (2017–2022) (giallo: 1–2, arancione 3–4 o rosso ≥ 5

#Trasferimento dei geni di resistenza agli antibiotici madre-bambino: cosa sappiamo?

Samarra A et al. **Maternal-infant antibiotic resistance genes transference: what do we know? Gut Microbes.** 2023 Jan-Dec;15(1):2194797.

Dipartimento di Biotecnologie, Istituto di Agrochimica e Tecnologie Alimentari- Consiglio Nazionale delle Ricerche (IATA-CSIC), Valencia

Una comprensione più approfondita della trasmissione verticale della resistenza agli antibiotici dalle madri alla prole è necessaria per determinare le strategie più efficaci per ridurre la resistenza agli antibiotici nei primi anni di vita. In questa recensione, è presentata l'attuale prospettiva sulla resistenza agli antibiotici nelle diadi madre-bambino, nonché una nuova visione sullo studio dell'intestino umano e del **resistoma del latte materno**, e le attuali strategie per superare questo problema di salute pubblica, al fine di evidenziare l'importanza lacune di conoscenza che devono ancora essere colmate. Una comprensione più approfondita della trasmissione verticale della resistenza agli antibiotici dalle madri alla prole è necessaria per determinare le strategie più efficaci per ridurre la resistenza agli antibiotici nei primi anni di vita

#La composizione del microbiota del latte materno influenza la struttura della rete del microbiota durante la prima infanzia

Ruan JW et al. **The composition of the maternal breastmilk microbiota influences the microbiota network structure during early infancy.** *J Microbiol Immunol Infect.* 2023 Jul 22:S1684-: 10.1016/j.jmii.2023.07.005.

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie di Laboratorio Medico, Facoltà di Medicina, Università Nazionale di Cheng Kung, Tainan,

Lo Stato metabolico può avere un impatto sullo sviluppo del microbiota infantile. La nostra analisi della rete di co-occorrenza del microbiota potrebbe servire come utile strumento bioinformatico per monitorare la maturazione del microbiota durante la prima infanzia.

#Bevande alla soia e salute delle donne: revisione delle evidenze e parere degli esperti]
 Fondazione Clinica Medica Sur.

Bailón-Uriza R et al. **Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos [Soy beverages and women's health: evidence review and experts opinion].** *Nutr Hosp.*

Molti degli studi sull'uomo sono stati condotti con integratori di **isoflavoni e proteine di soia isolate o testurizzate**. Pertanto, i risultati e le conclusioni dovrebbero essere interpretati con cautela, poiché non sono del tutto applicabili alle bevande commerciali a base di soia.

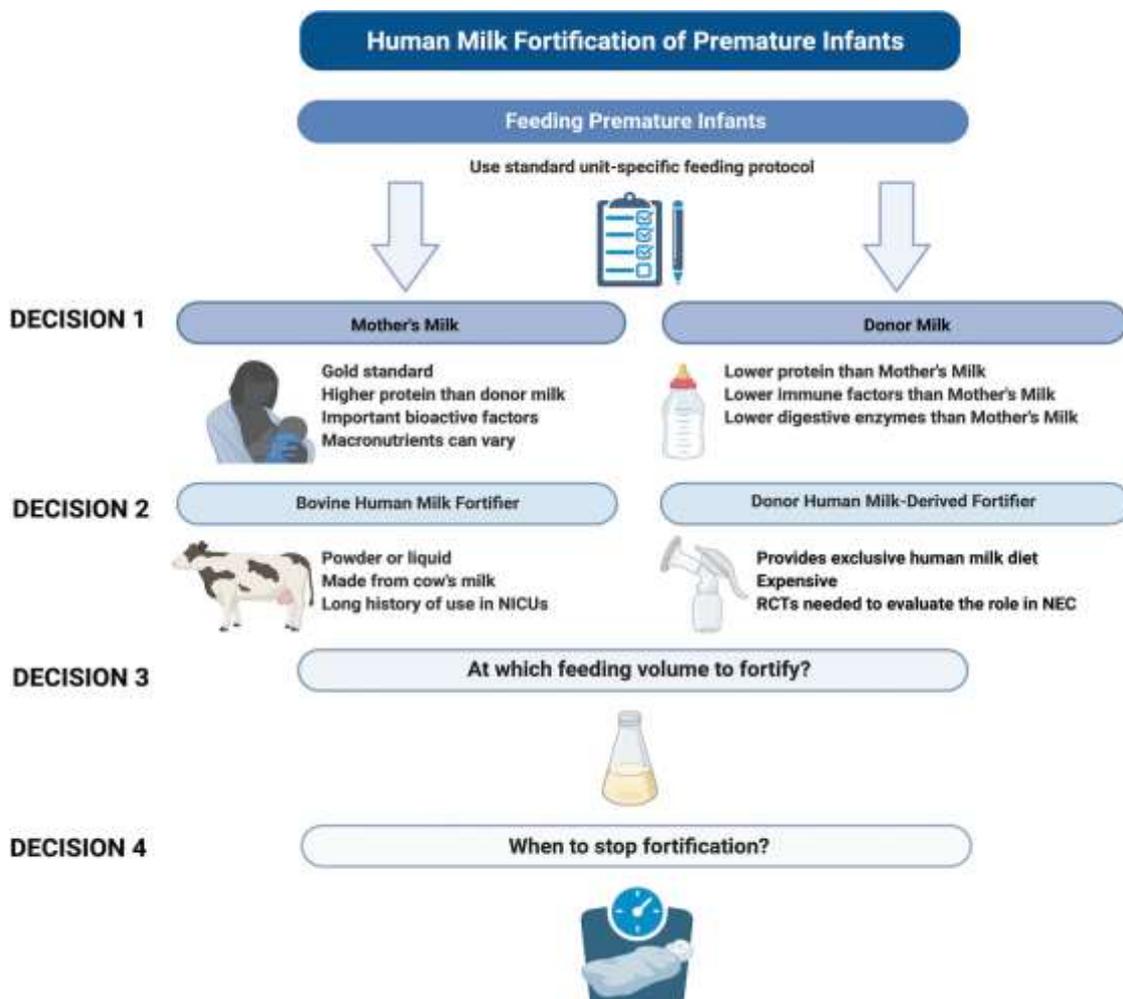
Fortificazione del latte umano

Settembre 2023

Dilemmi nell'arricchimento del latte umano

Hair AB et al. **Good M. Dilemmas in human milk fortification.** *J Perinatol.* 2023 Jan;43(1):103-107.

Sezione di Neonatologia, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, 77030, Houston, TX, USA.



Uso del latte umano e fortificazione in terapia intensiva neonatale

Adamkin DH. Use of human milk and fortification in the NICU. J Perinatol. 2023 May;43(5):551-559.

Divisione di Medicina Neonatale, Dipartimento di Pediatria, Scuola di Medicina dell'Università di Louisville,

Esistono tre approcci per fortificare il latte umano e comprendono il dosaggio fisso o "fortificazione cieca", la fortificazione regolabile che utilizza l'azoto ureico nel sangue come surrogato del nutrimento proteico per modificare il dosaggio della fortificazione e la fortificazione mirata e personalizzata basata sull'analisi periodica del latte umano tuttavia vi sono preoccupazioni riguardo a una possibile associazione tra l'uso di fortificanti a base di latte vaccino e NEC.

Strategie di fortificazione del latte umano nell'unità di terapia intensiva neonatale

Fu TT et al. Human Milk Fortification Strategies in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol. 2023 Sep;50(3):643-652.

Divisione di Neonatologia, Perinatal Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati

Non c'è consenso riguardo ai tempi, al metodo o ai prodotti ottimali utilizzati per fortificare il latte materno. Sia gli fortificanti a base di latte bovino che quelli a base di latte umano sono opzioni sicure, sebbene possano essere necessari maggiori fortificazioni e arricchimenti per ottenere una crescita adeguata.

Fortificazione del latte umano per neonati molto prematuri: verso un apporto ottimale di nutrienti, una crescita delle unità di terapia intensiva neonatale e risultati a lungo termine

Talebiyan S et al. Human Milk Fortification for Very Preterm Infants: Toward Optimal Nutrient Delivery, Neonatal Intensive Care Unit Growth, and Long-Term Outcomes. Clin Perinatol. 2023 Sep;50(3):625-641.

Dipartimento di Medicina Pediatrica Neonatale, Brigham and Women's Hospital, Boston

L'arricchimento del latte materno è necessario per fornire nutrienti sufficienti per raggiungere gli obiettivi di crescita raccomandati durante il ricovero neonatale.

Il pH del latte umano è associato al rafforzamento, al giorno postpartum e all'assunzione alimentare materna nelle diadi madre-bambino pretermine

Filatava EJ et al. Human milk pH is associated with fortification, postpartum day, and maternal dietary intake in preterm mother-infant dyads. J Perinatol. 2023 Jan;43(1):60-67.

Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.

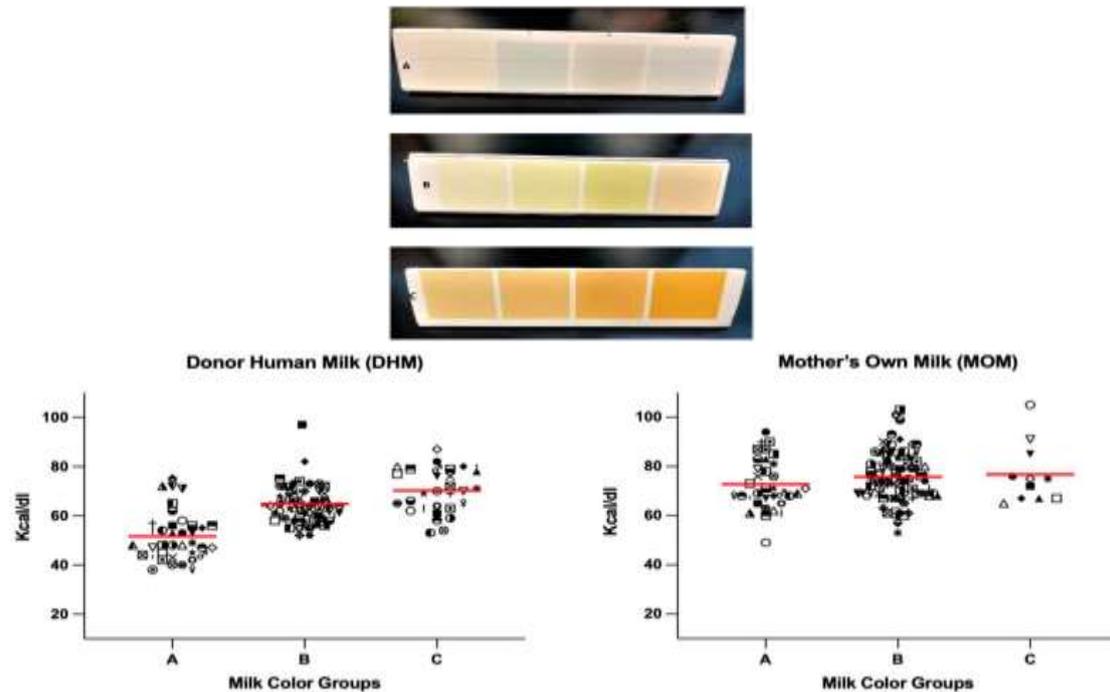
Il pH medio della MOM era leggermente acido a $6,60 \pm 0,28$, un valore significativamente più alto ($p < 0,05$) rispetto ad altri tipi di latte. Il pH della mamma variava in base all'arricchimento, al giorno postpartum e all'assunzione materna di verdure/fibre. È stata riscontrata un'interazione significativa tra lo stato di fortificazione e il giorno postpartum; il pH della MOM è diminuito nel tempo, mentre il pH della MOM fortificata è aumentato nel tempo.

Guida alle calorie del latte umano: un nuovo strumento basato sul colore per stimare il contenuto calorico del latte umano per i neonati prematuri

Pillai A et al. Human Milk Calorie Guide: A Novel Color-Based Tool to Estimate the Calorie Content of Human Milk for Preterm Infants. Nutrients. 2023 Apr 13;15(8):1866.

Divisione di medicina neonatale-perinatale, Ospedale femminile e Centro sanitario della Columbia Britannica, Università della Columbia Britannica, Vancouver,

Descriviamo lo sviluppo e la validazione di uno strumento basato sul colore al capezzale chiamato "guida alle calorie del latte umano" (HMCG) per differenziare l'HM a basso contenuto calorico utilizzando l'HMA commerciale come gold standard. Lo strumento HMCG ha ottenuto risultati migliori nei campioni DHM per la previsione delle calorie inferiori (<55 kcal/dL) (AUC 0,87 per la categoria A DHM) con una precisione modesta per >70 kcal/dL (AUC 0,77 per la categoria C DHM). Per MOM, la prestazione diagnostica è stata scarsa. Lo strumento ha mostrato una buona affidabilità inter-rater (alfa di Krippendorff = 0,80). L'HMCG si è rivelato affidabile nel prevedere intervalli calorici inferiori per il DHM e ha il potenziale per migliorare le pratiche di fortificazione dell'HM dei donatori.



Lavorazione del latte umano e suoi effetti sulle concentrazioni di proteine e leptina

Binder C et al. [Human Milk Processing and Its Effect on Protein and Leptin Concentrations](#). *Nutrients*. 2023 Jan 10;15(2):347.

Centro Completo di Pediatria, Dipartimento di Pediatria e Medicina dell'Adolescenza, Università di Medicina di Vienna

Per la conservazione del latte umano (HM), il congelamento, lo scongelamento e/o la pastorizzazione vengono abitualmente utilizzati nelle unità di terapia intensiva neonatale. Conclusioni: il trattamento con HM ha avuto un impatto sulle concentrazioni di leptina ma nessun effetto sul livello delle proteine. Questi dati supportano l'uso del latte umano non pastorizzato per la nutrizione dei neonati pretermine e il normale sviluppo del cervello. I livelli proteici del latte delle madri di neonati prematuri rispetto a quelli di neonati a termine differivano, sottolineando l'importanza dell'arricchimento target personalizzato. L'elaborazione dell'HM ha avuto un impatto sulle concentrazioni di leptina ma nessun effetto sul livello delle proteine. Questi dati supportano l'uso del latte umano non pastorizzato per la nutrizione dei neonati pretermine e il normale sviluppo del cervello. I livelli proteici del latte delle madri di neonati prematuri rispetto a quelli di neonati a termine differivano, sottolineando l'importanza dell'arricchimento target personalizzato. L'elaborazione dell'HM ha avuto un impatto sulle concentrazioni di leptina ma nessun effetto sul livello delle proteine.

La dieta materna influenza la concentrazione delle proteine del latte umano e i marcatori del tessuto adiposo

Binder C et al. [Maternal Diet Influences Human Milk Protein Concentration and Adipose Tissue Marker](#). *Nutrients*. 2023 Jan 14;15(2):433.

Centro Completo di Pediatria, Dipartimento di Pediatria e Medicina dell'Adolescenza, Università di Medicina di Vienna, 1090 Vienna, Austria.

La conoscenza della dieta materna e del BMI che influiscono sulla composizione dell'HM è essenziale per ottimizzare l'alimentazione dei neonati. Ciò è particolarmente rilevante nella gestione nutrizionale dei neonati prematuri; può essere utilizzato negli approcci per migliorare i tassi di crescita e lo sviluppo appropriato dei neonati e per prevenire l'obesità.

La supplementazione di lattoferrina è vantaggiosa per tutti i neonati prematuri?

Nayak A et al. [Is Lactoferrin Supplementation Beneficial for All Preterm Infants?](#) *Am J Perinatol*. 2023 Apr;40(6):680-687.

Dipartimento di Pediatria, NYU Langone Hospital-Long Island, Mineola, New York.

Il latte umano (HM) ha proprietà antibatteriche grazie alla presenza di immunomodulatori, tra cui la lattoferrina (LF). Questo studio determinerà gli effetti della maturazione, fortificazione e condizioni di conservazione dell'HM sui livelli di LF e sulle sue proprietà antibatteriche. Il livello più alto di LF nell'HM pretermine è stato osservato nella prima settimana di lattazione. Tuttavia, la conservazione di HM pretermine a 4°C ha ridotto significativamente i livelli di LF. Sia i livelli di LF che l'attività antibatterica negli HM pretermine erano inferiori rispetto agli HM a termine, ma significativamente più alti rispetto agli HM dei donatori anche dopo la fortificazione a base di HM. L'integrazione con LF del donatore HM ha migliorato la sua attività antibatterica. I neonati pretermine alimentati con HM donato, con formula o HM conservato a 4°C possono trarre beneficio dall'integrazione con LF per migliorare le proprietà antibatteriche dell'HM.

Il "paradosso dell'allattamento al seno" come guida per la valutazione della crescita dei neonati prematuri: è più di una semplice pesatura

Gianni ML et al The "Breastfeeding Paradox" as a Guide for the Assessment of Premature Infants Growth: It Is More Than Just Weigh-Ins. Breastfeed Med. 2023 May;18(5):385-387.

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, NICU, Milano, Italia.

Una delle sfide più grandi per il neonatologo è garantire che il neonato prematuro abbia una crescita adeguata e riceva un corretto apporto di nutrienti. Grazie alla definizione degli INTERGROWTH-21st Preterm Postnatal Growth Standards, creati longitudinalmente e prospetticamente su neonati prematuri sani, appare ora evidente che la crescita dei pretermine segue uno schema diverso da quello di un feto della stessa età gestazionale. Oltre alla crescita, intesa unicamente come aumento di peso, ulteriore significato va dato alla qualità della crescita, cioè all'apposizione di massa magra. Questo dovrebbe essere valutato in ogni contesto clinico, utilizzando misurazioni ripetute e standardizzate della lunghezza e della circonferenza della testa, non solo se sono disponibili sofisticate apparecchiature dedicate. Il latte materno, oltre agli innumerevoli benefici già noti, è anche il nutrimento perfetto per i neonati prematuri, favorendo l'apposizione di massa magra. Inoltre, con un meccanismo ancora poco chiaro chiamato "paradosso dell'allattamento al seno", l'assunzione di latte materno promuove lo sviluppo neurocognitivo dei prematuri, anche nonostante un iniziale aumento di peso inferiore. Poiché il latte materno non sempre può soddisfare i bisogni nutrizionali dei neonati prematuri, l'arricchimento del latte materno durante il ricovero è una pratica comune. Tuttavia, non è stato dimostrato alcun chiaro beneficio nel continuare l'arricchimento del latte materno dopo la dimissione. Quando si affronta la crescita di un neonato prematuro alimentato con latte umano, occorre tenere in considerazione il **"paradosso dell'allattamento al seno" per evitare un'eccessiva ed ingiustificata integrazione di latte artificiale, sia durante la degenza ospedaliera che dopo la dimissione.**

Domenica 17 settembre:

Una corsa verso il traguardo

Una donna di 58 anni si è presentata al pronto soccorso con un'anamnesi di dolore toracico pleuritico a riposo da 1 settimana.

Due settimane prima della presentazione si sono manifestate *affaticamento, debolezza, congestione nasale e dispnea da sforzo* ed è stata trattata con azitromicina per una presunta infezione delle vie respiratorie superiori.

L'affaticamento, la debolezza e la congestione nasale si sono attenuati, ma la *dispnea da sforzo persisteva* e la paziente ha iniziato ad avere *palpitazioni e dolore toracico retrosternale* bruciante che diminuiva quando si sporgeva in avanti e dopo aver assunto ibuprofene.

Aveva una storia di ipotiroidismo autoimmune e neutropenia cronica isolata che le fu diagnosticata per la prima volta intorno ai 30 anni. (Secondo quanto riferito, i precedenti emocromi completi erano normali.)

A quel tempo, una biopsia del midollo osseo non ha rivelato cellule anomale e un test per gli anticorpi antinucleari (ANA) è risultato positivo (a un titolo di 1: 1280 con motivo maculato).

Diversi anni dopo si svilupparono secchezza cronica degli occhi e secchezza delle fauci. La paziente ha riferito di non aver mai fumato tabacco o utilizzato sostanze illecite e di aver bevuto vino in contesti sociali. I suoi farmaci includevano levotiroxina e colliri con ciclosporina. La sua storia familiare era notevole per l'artrite reumatoide in una sorella e un aneurisma aortico in suo padre.

La presentazione di questo paziente è altamente indicativa di **pericardite**, data l'antecedente infezione delle vie respiratorie superiori, la natura pleuritica e posizionale del dolore e la diminuzione del dolore dopo il trattamento con **ibuprofene**. Dovrebbero essere prese in considerazione anche la **sindrome coronarica acuta e l'embolia polmonare**, ma sono meno probabili a causa della presenza di queste altre caratteristiche. La sua storia di ipotiroidismo, sintomi di sicca e ANA ad alto titolo suggeriscono la possibilità di una causa autoimmune della sua neutropenia, come il **lupus eritematoso sistemico (LES) o la sindrome di Sjögren**.

Le informazioni sul paziente vengono presentate da un medico esperto (in grassetto) che risponde alle informazioni condividendo background e ragionamenti pertinenti con il lettore (corsivo normale).

Segue il commento degli autori.

Il caso è ricostruito dal lavoro:

Pryor K, Weber B, Reilly C, Sun YP, Loscalzo J.

A Race to the Finish.

N Engl J Med. 2023 Aug 3;389(5):455-462.

N Engl J Med 2023; 389:455-462

A domani...

