

Valutazione del microbiota intestinale in cani sani e cani affetti da dermatite atopica cronica



Introduzione e scopo del lavoro

La dermatite atopica canina (DAC) è una malattia infiammatoria cronica dove le alterazioni del microbiota cutaneo ed intestinale giocano un ruolo importante. Questo studio ha comparato l'indice di disbiosi (ID) di un gruppo di cani atopici, con differenti terapie in atto, con quello di un gruppo di cani sani.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati 17 cani sani e 45 cani atopici che non avevano ricevuto antimicotici, antibiotici o cortisonici sistemici nelle ultime 3 settimane prima della raccolta dei campioni fecali. I cani con DAC erano tutti in terapia da almeno un anno, in dieta controllata e regolare profilassi per ecto- ed endoparassiti. I campioni fecali sono stati sottoposti ad analisi metagenomica con sequenziamento genetico 16 S rRNA e qPCR. Sono stati investigati i seguenti taxa batterici: *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Blautia*, *Fusobacterium* and *C. hiranonis*.

L'analisi statistica è stata effettuata con i test di Wilcoxon-Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Un ID ≤ 0 è stato considerato indice di normobiosi, mentre valori maggiori a 0 erano indice di disbiosi. Più alto è il valore di ID, maggiore è il grado di deviazione dalla normobiosi.

Risultati e discussione

Il valore ID nei cani atopici era significativamente più elevato che nei cani sani (3.69 vs -3.55, $p \leq 0.01$). La valutazione dell'ID dei cani atopici non ha mostrato differenze statisticamente significative in base ai trattamenti in corso ($p \leq 0.01$). Lo studio ha evidenziato che i cani con DAC sono tutti disbiotici comparati ai cani sani, indipendentemente dalla terapia in atto.

Luisa Cornegliani
Med Vet, Dip ECVD, PhD,
Clinica Veterinaria S. Siro,
Milano, Italia

Paola Persico
Med Vet, PhD,
Libero professionista,
Milano, Italia

Roberta Di Prinzio
Med Vet, studente PhD
Facoltà di Medicina Veterinaria,
Teramo, Italia

Alessandro Gramenzi
Professore associato,
Facoltà di Medicina Veterinaria,
Teramo, Italia

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è visto come le barriere intestinali e cutanee rappresentino un importante fattore di protezione

dell'organismo¹. Il microbiota enterico è fondamentale per il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e un fattore fondamentale nella regolazione del sistema immunitario. Tale barriera è in grado, se integra, di proteggere l'organismo dalla eventuale proliferazione di enteropatogeni e garantire una corretta funzionalità per l'as-

*Corresponding Author (l.cornegliani@clinvetorino.eu)

Parte di questo studio è stato presentato nella sezione poster del 14° International Scientific Conference on Probiotics, Prebiotics, Gut Microbiota and Health - IPC2020 11 Novembre 2020, Praga (evento on line).

Ricevuto: 05/02/2021 - Accettato: 17/06/2021

I cani affetti da dermatite atopica hanno sia il microbiota cutaneo sia il microbiota intestinale disbiotico. Il ripristino della loro eubiosi contribuisce alla diminuzione dei sintomi clinici.

sorbimento degli elementi nutritivi¹. In medicina veterinaria, si è visto come vi sia una importante disbiosi nei cani affetti da disordini gastroenterici cronici². Ogni singolo individuo ha un suo specifico microbiota intestinale³ e il termine disbiosi indica la sua alterazione. In medicina umana vi sono numerosi studi inerenti all'importante correlazione tra disbiosi intestinale e sviluppo di dermatite atopica^{4,5}.

La dermatite atopica canina (DAC) è una malattia allergica infiammatoria, cronica e pruriginosa, generalmente associata alla produzione di specifiche IgE nei confronti di allergeni ambientali^{6,7}. Alcuni cani con DAC possono avere una concomitante reazione avversa al cibo (RAC) o un peggioramento dei sintomi clinici correlabile all'alimento assunto⁷. La diagnosi di DAC si raggiunge tramite l'esclusione di tutte le altre malattie pruriginose, la terapia in questi pazienti è multimodale⁷ ed è generalmente rappresentata da: immunoterapia allergene specifica, inibitori delle Janus chinasi, inibitori della calcineurina, corticosteroidi, nutraceutici e ristrutturanti della barriera cutanea^{7,8}. In particolare, la barriera cutanea dei cani con DAC è disbiotica e parte della terapia della malattia è orientata al ripristino della sua eubiosi⁹.

Alla luce di queste informazioni, gli scopi di questo studio sono: i) valutare se i cani affetti da DAC hanno un intestino disbiotico, comparando il loro microbiota con quello di cani sani; ii) valutare se le differenti terapie in atto per il controllo della malattia incidono sul microbiota intestinale.

MATERIALI E METODI

Selezione degli animali

La selezione dei cani è stata effettuata presso diverse strutture veterinarie diversamente distribuite sul territorio nazionale. Veterinari con riconosciuta esperienza in dermatologia veterinaria hanno contribuito al reclutamento dei pazienti. La diagnosi di dermatite atopica era già stata effettuata dai colleghi tramite esclusione di tutte le altre malattie pruriginose (es. ectoparassitosi occulte, reazione avversa al cibo, dermatite da contatto, ecc.)⁷. Sono stati selezionati 45 cani affetti da DAC di differenti razze e sesso, di età compresa tra i 2 e i 9 anni (età media 4,6 anni) (Tabella 1). Di questi, 10 erano in trattamento con immunoterapia allergene specifica sottocutanea, 6 in mantenimento con lokivetmab (1 mg/kg ogni 4 settimane per via sottocutanea) e 22 con oclacitinib (0,4-0,6 mg/kg ogni 24 ore per via orale), 2 assumevano ciclosporina (5 mg/kg ogni 24 ore per via orale), mentre i restanti 5 era-

Tabella 1 - Segnalamento delle razze dei cani con dermatite atopica inclusi nello studio.

| Razza | Età | Sesso | Peso |
|-------------------------------------|-----|-------|-------|
| Akita Inu | 2 | M | 30 |
| American Staffordshire Terrier | 5 | F | 25 |
| American Staffordshire Terrier | 2 | M | 35 |
| Barbone Nano | 4 | Mc | 5 |
| Border Collie | 4 | F | 24 |
| Border Collie | 8 | M | 21 |
| Boxer | 3,5 | F | 23,85 |
| Bouledogue Francese | 2 | F | 10 |
| Bouledogue Francese | 3 | Fs | 10 |
| Bouledogue Francese | 4,5 | F | 15,5 |
| Bouledogue Francese | 2,5 | F | 10,8 |
| Bouledogue Francese | 6 | M | 12,5 |
| Bouledogue Francese | 8 | M | 14,1 |
| Bulldog Inglese | 4 | M | 31 |
| Bulldog Inglese | 2 | M | 28 |
| Bulldog Inglese | 4 | M | 27 |
| Cane Corso | 8 | Fs | 54 |
| Cane da Pastore Maremmano Abruzzese | 8 | Fs | 45 |
| Cavalier King Charles Spaniel | 5 | Fs | 6,45 |
| Dogue De Bordeaux | 6 | Fs | 62 |
| Dogue De Bordeaux | 2 | M | 52 |
| Flat Coated Retriever | 8 | M | 50 |
| Golden Retriever | 4,7 | F | 33 |
| Golden Retriever | 4 | M | 35 |
| Jack Russel Terrier | 2,8 | F | 8,1 |
| Labrador Retriever | 2 | F | 25 |
| Labrador Retriever | 2,5 | F | 40 |
| Labrador Retriever | 5,5 | M | 38 |
| Maltese | 2,3 | F | 5 |
| Meticcio | 6 | Fs | 38,5 |
| Meticcio | 2 | M | 32 |
| Meticcio | 6 | F | 18,5 |
| Meticcio | 8 | Mc | 24 |
| Meticcio | 5 | Fs | 20 |
| Meticcio | 9 | Fs | 14 |
| Meticcio | 7 | M | 18 |
| Meticcio | 2 | M | 20 |
| Pastore Tedesco | 7 | F | 37 |
| Shar Pei | 3 | M | 26 |
| Shar Pei | 2,5 | F | 17 |
| Shar Pei | 2,5 | F | 14,5 |
| Terranova | 5 | M | 68 |
| West Highland White Terrier | 9 | F | 8,3 |
| West Highland White Terrier | 8 | F | 8,9 |
| West Highland White Terrier | 2 | M | 11 |

Legenda: F femmina intera; Fs femmina sterilizzata; M maschio intero; Mc maschio sterilizzato.

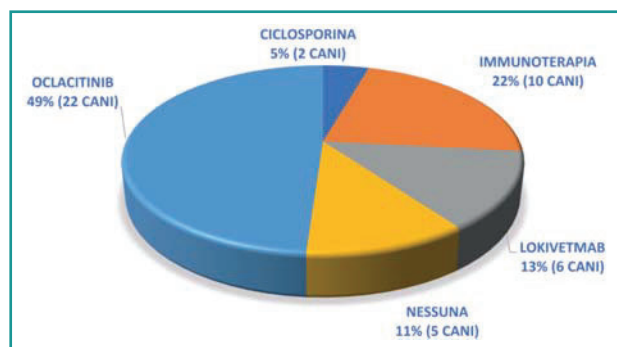


Grafico 1 - Indicazione in percentuale e numero delle terapie in atto al momento della selezione dei cani e raccolta dei campioni fecali.

L'indice di disbiosi o ID è un valore che indica le alterazioni del microbiota. Valori inferiori o uguali a 0 indicano un intestino eubiotico.

no solo in terapia con prodotti topici antisettici ed idrattanti (Grafico 1). Tutti i soggetti atopici erano in terapia di mantenimento da almeno un anno, alimentati con diete industriali di buona qualità o casalinghe nutrizionalmente equilibrate sin dall'inizio della malattia. Nessuno dei cani selezionati aveva una concomitante RAC e tutti ricevevano regolarmente la profilassi per ecto- ed endoparassiti. Inoltre, nessuno aveva ricevuto antibiotici o steroidi per via sistemica nell'ultimo mese. Come gruppo di controllo sono stati selezionati 17 cani in buone condizioni fisiche, non affetti da malattie sistemiche ed endoparassitosi (Tabel-

Tabella 2 - Segnalamento delle razze dei cani del gruppo di controllo inclusi nello studio.

| Razza | Età | Sesso | Peso |
|-----------------------------|-----|-------|------|
| Border Collie | 3 | M | 26 |
| Border Collie | 6 | Fs | 19 |
| Boxer | 6 | M | 27 |
| Boxer | 3 | Fs | 24 |
| Boxer | 4 | M | 26,5 |
| Labrador Retriever | 5,5 | M | 36 |
| Labrador Retriever | 6 | Fs | 31 |
| Meticcio | 2 | F | 17 |
| Meticcio | 4 | Fs | 16 |
| Meticcio | 4 | M | 21 |
| Meticcio | 6 | M | 19 |
| Meticcio | 5 | M | 12 |
| Meticcio | 8 | F | 10 |
| Meticcio | 4 | F | 12 |
| Meticcio | 3 | Fs | 13 |
| Pastore Tedesco | 6 | M | 31 |
| West Highland White Terrier | 3 | Fs | 10 |

Legenda: F femmina intera; Fs femmina sterilizzata; M maschio intero.

la 2). Nessuno presentava o aveva presentato in passato lesioni dermatologiche. Anche i soggetti sani non avevano assunto nelle 4 settimane precedenti antibiotici o glucocorticoidi.

Valutazione del microbiota intestinale

Le feci sono state raccolte dal proprietario e portate presso il veterinario esaminatore entro 10 ore dalla raccolta. Presso la struttura veterinaria i campioni sono stati congelati a -20° C fino al momento della spedizione. Quest'ultima è stata effettuata a temperatura controllata senza rottura della catena del freddo. I campioni sono stati inizialmente sottoposti ad esame coprologico per flottazione per la ricerca di endoparassiti presso la Facoltà di Medicina Veterinaria di Teramo. Il test per la ricerca antigenica di Giardia è stato effettuato con test rapido (Idexx Snap® Giardia test, Idexx Europe B.V., Hoofddorp, Olanda); si è proceduto tramite PCR alla ricerca del gene della tossina net-F per il *Clostridium perfringens*. In un secondo tempo, una parte dei campioni ancora surgelata a -20° C è stata inviata per l'analisi del microbiota fecale. Questa è stata effettuata presso il Texas A&M College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences (CVM). Si è proceduto a identificare la composizione del microbiota tramite sequenziamento e qPCR del gene 16S rRNA. L'indice di disbiosi (ID) è stato quantificato come un singolo valore numerico e calcolato su 7 taxa batterici (*Faecalibacterium*, *Turricibacter*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Blautia*, *Fusobacterium* e *Hirano-**nosis*). Un ID con valore inferiore o uguale a 0 è stato interpretato come normale, mentre valori maggiori di 0 come indice di disbiosi².

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con il programma SPSS19 IBM (<https://www.ibm.com/it-it/analytics/spss-statistics-software>). I test utilizzati erano: Wilcoxon-Mann-Whitney test e Kruskal-Wallis. Un valore < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Nei cani con DAC il numero di batteri era statisticamente inferiore rispetto a quello dei cani sani per quanto riguarda: numero totale ($p \leq 0,01$), *Faecalibacterium* ($p \leq 0,01$), *Turricibacter* ($p \leq 0,015$), *Fusobacterium* ($p \leq 0,01$), *C. Hirano-**nosis* ($p \leq 0,01$). Diversamente, *E. coli* ($p \leq 0,01$) e *Streptococcus* ($p \leq 0,01$) risultavano significativamente più alti. Nessuna differenza invece era presente per quanto riguarda *Blautia* con un p 0,74. Il valore dell'indice di disbiosi era

I cani atopici hanno mostrato un indice di disbiosi di 3,69 che indica una severa alterazione del microbiota intestinale.

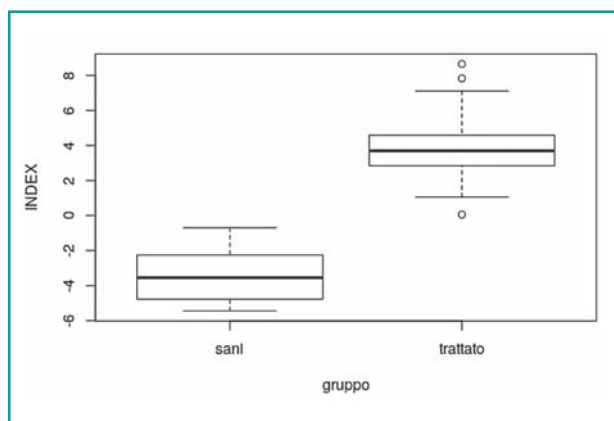


Grafico 2 - Indice di disbiosi a confronto tra cani sani (gruppo sani 17 cani) e cani con dermatite atopica (gruppo trattato 45 cani).

uguale a 3,69 (disbiotico) nei cani con DAC, mentre nel gruppo di cani di controllo era -3,55 (normobiosi). La differenza tra gruppo malati e sani era statisticamente significativa con $p \leq 0.01$ (Grafico 2).

La valutazione dell'indice di disbiosi dei cani atopici in base al singolo trattamento non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i sottogruppi: immunoterapia allergene specifica, lokivetmab, oclacitinib e ciclosporina, nessuna terapia antiallergica sistemica (Tabella 3). Tutti i cani erano risultati negativi per il test di ricerca di Giardia e PCR per la ricerca del gene della tossina net-F per il *Clostridium perfringens*.

DISCUSSIONE

I dati emersi da questo studio supportano lo stato di disbiosi intestinale nei cani con dermatite atopica e questo sembra essere indipendente dalle terapie mediche in atto, similmente come accade in medicina umana nei pazienti atopici.

I meccanismi che regolano le interazioni tra mi-

crobiota intestinale e malattie infiammatorie, compresa la dermatite atopica, non sono ancora completamente chiariti, anche se studi recenti evidenziano l'importante correlazione tra disbiosi intestinale e malattia allergica¹⁰. In medicina umana l'assunzione di farmaci come i glucocorticoidi, può modificare la barriera intestinale con alterazione del suo microbiota^{11,12}. La disbiosi enterica è in grado di aumentare la permeabilità intestinale agli allergeni e indurre un peggioramento della malattia allergica¹³. La necessità di utilizzare farmaci sistemici per la gestione della CAD si pensa possa influenzare il microbiota intestinale e peggiorare l'ID. Studi recenti hanno evidenziato come l'impiego di cortisonici e inibitori della calcineurina non abbiano un impatto significativo sul microbiota cutaneo dei cani atopici¹⁴. In questo studio non sono stati selezionati cani in terapia con glucocorticoidi non rientrando questi nei criteri di inclusione, essendo animali in trattamento da almeno un anno con lo stesso farmaco non steroideo e senza recidive. Ancora pochi dati sono noti sull'impatto sul microbiota intestinale di antibiotici e cortisonici. La somministrazione orale di questi ultimi è parte integrante delle terapie sistemiche per la gestione delle malattie infiammatorie intestinali dal cane come per esempio le enteropatie croniche. In queste particolari malattie, farmaci come per esempio metronidazolo e prednisolone contribuiscono a diminuire i microrganismi patogeni e ripristinare un riequilibrio del microbiota¹⁵. In altri studi si è evidenziato come gli antibiotici, invece, intervengano in modo negativo sulla eubiosi intestinale¹⁶. A conoscenza degli autori non vi sono studi specifici inerenti all'impatto delle terapie con ciclosporina, oclacitinib

I cani atopici, indipendentemente dalle terapie in atto, sono ugualmente disbiotici.

Tabella 3 - Indice di disbiosi e parametri del microbiota suddivisi per terapie.

| Parametro | Mediana Immunoterapia (10 cani) | Mediana Lokivetmab (5 cani) | Mediana solo terapia topica (6 cani) | Mediana Oclacitinib (22 cani) e Ciclosporina (2 cani) | P value |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|---------|
| Disbiosi | 3,44 | 3,09 | 4,07 | 4,02 | 0,76 |
| Universal | 10,81 | 10,96 | 10,74 | 10,57 | 0,44 |
| <i>Feacalibacterium</i> | 4,85 | 4,75 | 4,64 | 4,6 | 0,82 |
| <i>Turicibacter</i> | 5,72 | 6,76 | 5,25 | 5,75 | 0,42 |
| <i>Streptococcus</i> | 8,14 | 6,16 | 7,5 | 7,47 | 0,31 |
| <i>E. coli</i> | 6,55 | 6,65 | 5,69 | 6,82 | 0,83 |
| <i>Blautia</i> | 10,61 | 10,27 | 9,82 | 10,11 | 0,22 |
| <i>Fusobacterium</i> | 6,45 | 7,24 | 6,41 | 6,62 | 0,79 |
| <i>Hiranonis</i> | 2,59 | 4,91 | 2,59 | 3,1 | 0,34 |

e lokivetmab sul microbiota intestinale di cani atopici in terapia da almeno un anno con questi farmaci.

I dati emersi in questo studio dall'analisi statistica non evidenziano variazioni significative tra i cani in mantenimento con immunoterapia specifica, inibitori dell'IL-31 orali o iniettabili, inibitori della calcineurina. Inoltre, anche i cani atopici in trattamento solo con prodotti topici o/e dieta evidenziano un indice disbiotico comparabile a quello degli animali con terapia farmacologica sistemica in atto. I soggetti in terapia con oclacitinib rappresentano la maggior parte degli animali (22/45), mentre quelli con solo trattamento topico sono in numero limitato (5/45). Il gruppo di cani selezionato è numericamente piccolo e questo potrebbe influenzare la robustezza dei dati dell'analisi statistica. Tuttavia, se consideriamo il numero complessivo dei cani in immunoterapia specifica, in trattamento con lokivetmab o solo terapie topiche (21 cani), non soggetti quindi a terapia orale, e li compariamo con quelli che assumono oclacitinib e ciclosporina (24 cani), tutti presentano ugualmente una importante disbiosi intestinale (Tabella 2) indipendentemente dal trattamento in atto.

Il pannello con i 7 *taxa* batterici presi in esame sono stati validati, per potere calcolare con PCR quantitativa l'ID dei cani, solo in anni recenti da AlShawaqfeh *et al*² e ha un tasso di sensitività del 74% e specificità del 95%. Lo

studio del microbiota intestinale e cutaneo nella patogenesi delle malattie allergiche è sicuramente una nuova frontiera della medicina veterinaria. Ad oggi sappiamo ancora poco riguardo l'importanza di un intestino eubiotico e lo sviluppo o il peggioramento dei sintomi correlati alla dermatite atopica canina¹⁰. Tuttavia, il microbiota intestinale contribuisce a regolare la produzione di metaboliti e l'attivazione di cellule infiammatorie che possono indurre un peggioramento dello stato infiammatorio generale del paziente^{10,17,18}. Studi futuri longitudinali e con un maggiore numero di casi potranno meglio evidenziare la stretta correlazione tra microbiota intestinale e cutaneo, e spiegare meglio quale sia la loro reale interazione per una migliore gestione della dermatite atopica canina.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il dott. Carlo Maria Colombo e il dott. Giuseppe Pappini dell'NBF Lanes (Milano) per il supporto finanziario, il dott. Daniele Di Simone per l'analisi statistica. Non ultimo, ringraziamo i colleghi che hanno contribuito alla selezione dei pazienti ed alla raccolta dei campioni fecali e Texas A&M College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences (CVM), nella persona di Jan S. Suchodolski per l'analisi del microbiota intestinale.

PUNTI CHIAVE

- Il microbiota cutaneo e intestinale riveste un ruolo importante a garanzia della salute dell'organismo sia animale che umano.
- Le alterazioni del microbiota intestinale possono incidere sulla normale difesa immunitaria dell'organismo.
- I cani atopici hanno tutti un microbiota intestinale alterato con un indice di disbiosi elevato.
- Il riequilibrio del microbiota intestinale, come quello cutaneo, può essere parte integrante della terapia della dermatite atopica canina.

Evaluation of the Intestinal Microbiota in atopic and Healthy dogs

Summary

Introduction. Canine atopic dermatitis (CAD) is a chronic inflammatory skin disease: alterations of the skin and intestinal barrier as well as the host-microbiota interaction can be key elements in its manifestation. The present study assessed the intestinal dysbiosis index (DI) in a group of atopic dogs under different treatments by comparing it with DI values in healthy subjects.

Materials and Methods. A total of 17 healthy and 45 atopic dogs were included. The animals did not receive antibiotics, antimicrobials or corticosteroids in the 3 weeks prior to the collection of faecal sample. Patients with CAD had been on maintenance therapy for at least one year, on a controlled diet and under regular prophylactic treatment for ecto- and endoparasites.

Faecal samples were subjected to metagenomic analysis by 16S rRNA gene sequencing and qPCR. Seven bacterial taxa were investigated: *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Blautia*, *Fusobacterium* and *C. hiranonis*.

The statistical analysis was performed with the Wilcoxon-Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. DI value ≤ 0 indicates normobiosis, whereas values greater than 0 revealed dysbiosis. The higher the DI, the greater is the extent of deviation from normobiosis.

Results and discussion. The mean DI score in atopic dogs was significantly higher than in healthy dogs (3.69 vs -3.55, $p \leq 0.01$). The evaluation of DI in atopic dogs did not show statistical analysis differences related to ongoing treatment ($p \leq 0.01$). The present study revealed that the intestinal microbiota of atopic dogs is altered compared to healthy subjects, regardless of systemic therapy.

BIBLIOGRAFIA

- Rodríguez-Campos S, Rostaher A, Zwickl L *et al.* Impact of the early-life skin microbiota on the development of canine atopic dermatitis in a high-risk breed birth cohort. *Scientific Reports* 10:1044, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57798-x>.
- AlShawaqfeh MK, Wajid B, Minamoto Y *et al.* A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiology Ecology* 93, doi: 10.1093/femsec/fix136, 2017.
- Suchodolski JS. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 41: 261-272, 2011.
- Watanabe S, Narisawa Y, Arase S *et al.* Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111:587-591, 2013.
- Katta R, Desai SP. Diet and dermatology: the role of dietary intervention in skin disease. *Journal of Clinical Aesthetic Dermatology* 7: 46-51, 2014.
- Marsella R, De Benedetto A. Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review. *Veterinary Science* 4: 37, 2017.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C *et al.* Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research* 11:196, 2015. Doi 10.1186/s12917-015-0515-5.
- Santoro D. Therapies in canine atopic dermatitis: an update. *Veterinary Clinics of North America* 2019, pp. 9-26.
- Bradley CW, Morris DO, Rankin SC. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 136, 1182e1190, 2016. doi:10.1016/j.jid.2016.01.023.
- Craig JM. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Veterinary Medicine and Science* 2, 95-105, 2016.
- Unsal H, Balkaya M. Glucocorticoids and the intestinal environment: Qian X. *Glucocorticoids-New Recognition of Our Familiar Friend*. Intech Open, London/Rijeka. 2012, pp. 107-150.
- Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD *et al.* Role of the gut microbiota in defending human health. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 8:435-454, 2010.
- So-Yeon Lee, Lee E, Park YM *et al.* Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 10: 354-362, 2018.
- Widmer G, Ferrer L, Favrot C *et al.* Glucocorticoids and ciclosporin do not significantly impact on canine cutaneous microbiota. *BMC Veterinary Research* 14: 51, 2018. Doi.org/10.1186/s12917-018-1370-y.
- Igarashi H, Maeda S, Ohno K *et al.* Effect of oral administration of metronidazole and prednisolone on fecal microbiota in dogs. *PLOS One* 9, 2014. Doi.org/10.1371/journal.pone.0107909.
- Grønvald AMR, L'Abée-Lund TM, Sorum H *et al.* Changes in fecal microbiota of healthy dogs administered amoxicillin. *FEMS Microbiology Ecology* 71, 313-326, 2009. Doi.org/10.1111/j.1574-6941.2009.00808.x.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157:121-141, 2014.
- Deng P, Swanson KS. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *British Journal of Nutrition* 113 (Suppl 1): 6-17, 2015.

Si ringrazia
STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE

Candioli
PHARMA

ALCYON
ITALIA

3trebifarma



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE VETERINARIE



Endoscopia Flessibile e Rigida dell'Apparato Digerente, Respiratorio, Urinario e Genitale nei Piccoli Animali

10 -11 Dicembre 2021 - Ozzano dell'Emilia (BO)

Presidente del Corso Prof. Marco Pietra

QUOTE DI ISCRIZIONE

La scheda d'iscrizione è scaricabile sul sito www.htcongressi.it

SEMINARIO Euro 100,00 + IVA

SEMINARIO + CORSO PRATICO Euro 900,00 + IVA

Il corso pratico è riservato alle prime 20 iscrizioni in regola con il pagamento della relativa quota

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
HT Eventi e Formazione srl
Via D'Azeglio 39 - 40123 Bologna
Tel. 051 473911 - Fax 051 331272
E-mail: fabiola@htcongressi.it
www.htcongressi.it

