



KEYWORDS

gut microbiota, microbiome, gut-brain axis, Vagus nerve, depression.

Asse cervello/intestino/microbiota: un sistema bidirezionale

Esistevano anni fa le malattie psicosomatiche, le quali non avevano eziologia ben definita e che spesso erano velate da un alone di mistero: mal di testa, mal di pancia, vari dolori muscolari e articolari apparivano più come una scusa per non andare a scuola che un concreto malessere.

Escludendo le situazioni del tutto immaginarie (che poi cosa sia realmente immaginazione quando si scrive di mente è un discorso che merita un articolo a parte), quale entità ha dato oggi dignità alle malattie psicosomatiche? Il microbiota.

È bene anticipare che la maggior parte delle intuizioni sul microbiota derivano da osservazioni su modelli animali, ma le prove emergenti e sorprendenti di questi ultimi anni hanno aperto un filone di studio estremamente interessante riguardante la comunicazione bidirezionale cervello-intestino-microbiota, quest'ultimo potenziale protagonista di disturbi anche neurologici. Ricerche recenti (Erny et al, 2015; Sharon et al, 2019) stanno mostrando come il microbiota possa influenzare lo sviluppo del cervello attraverso la capacità dei microrganismi batterici di produrre e

modificare diversi fattori metabolici, immunologici e neurochimici: da una prospettiva "cervello-centrica" si sta passando ad una visuale molto più ampia, ben consci che il sistema nervoso centrale è influenzato anche dallo stato metabolico e immunitario del corpo.

Questa nuova visuale ha aperto il campo a un numero oramai considerevole di ricerche scientifiche nell'ambito del microbiota, ricerche che correlano le comunità microbiche presenti nel nostro intestino (ma non solo in questa sede) e le loro funzioni ai disturbi neuropsichiatrici associati allo sviluppo (ad esempio disturbi dello spettro autistico, ASD - dall'inglese Autism Spectrum Disorders), al tono dell'umore (depressione e ansia), a patologie neurodegenerative (Parkinson, Alzheimer e sclerosi multipla) (Morais et al, 2021).



Dott. Davide Serpe

Laurea specialistica in Scienze Motorie, laurea Magistrale in Scienze della Nutrizione Umana, biologo nutrizionista, allenatore calcio Uefa B. Docente NonSoloFitness e Professore a contratto Università Cattolica del Sacro Cuore.



È un argomento estremamente affascinante che sradica, se mai ce ne fosse ancora bisogno, la dicotomia corpo-mente: l'essere umano possiede un secondo cervello a livello intestinale, il quale comunica col cervello cranico in maniera bilaterale e con vicendevoli effetti.

Ebbene sì, non solo la scienza ha abbattuto la diatriba corpo-mente, ma si è andati ben oltre definendo come lo stesso microbiota intestinale possa incidere sul cervello e quindi anche sullo stato psico-emotivo del soggetto. A titolo esemplificativo depressione e infiammazione, spesso correlate, possono trovare entrambe la causa in un microbiota non equilibrato: la disbiosi, infatti, non è causa solo di gonfiore o malessere intestinale, ma ha ripercussioni ben più estese e ad ampio spettro rispetto a ciò che si potrebbe pensare. È una (ri)scoperta rivoluzionaria che rende responsabile ognuno di noi del proprio microbiota; stress, alimentazione, sedentarietà, sonno, ritmi circadiani, farmaci, clima, esercizio fisico, relazioni interpersonali incidono notevolmente sulla composizione del microbiota, la quale ha poi ripercussioni locali e sistemiche, fisiche e psicologiche. L'ambiente pervade, compenetra e plasma l'essere umano finanche nelle sue parti più intime, ossia il DNA e queste piccole ma importanti modifiche possono essere trasmesse anche nelle generazioni successive come l'epigenetica insegna.

La comunità batterica muta nel tempo ed è quindi una variabile dinamica nelle sue concentrazioni, così come nelle sue attività in risposta ai fattori sopra citati.

Il microbiota è costituito dalla totalità di microrganismi che popolano il nostro apparato digerente, soprattutto in sede intestinale; si stima un numero forse addirittura pari a quello delle cellule dell'intero organismo, formato da batteri, virus, miceti, fun-

ghi, protozoi. Il microbiota intestinale rappresenta, in estrema sintesi, la flora batterica intestinale ma non in via esclusiva.

Il microbioma non è sinonimo di microbiota, bensì definisce l'intero patrimonio genetico dei batteri colonizzanti il nostro corpo, è il genoma del microbiota nella sua interezza; si stima un numero impressionante di geni, cifra che si aggira sui 232 milioni (Tierney et al, 2019). Alla nascita l'apparato digerente risulta sterile e viene immediatamente colonizzato dai batteri materni, vaginali e anali (in caso di parto naturale) oppure ambientali ed epiteliali (parto cesareo); nei primi giorni di vita le specie batteriche sono relativamente ridotte ma a distanza di pochi mesi il bambino, a contatto con l'ambiente esterno e con altri esseri umani, crea un microbiota molto più vario con la presenza di nuove specie batteriche che vanno ad affiancarsi a quelle presenti. Anche il latte materno e il cibo assunto nei primissimi mesi di vita giocano un ruolo molto importante nel determinare la composizione del microbiota, così come la qualità delle relazioni e dell'ambiente (fisico ed

emotivo) che circondano il bambino: il futuro del microbiota, ma ahimè non solo, è quindi determinato nel periodo di minor consapevolezza e autonomia possibile.

Si è scoperto che i triloni di batteri che risiedono nel tratto intestinale non solo sono componente essenziale della salute immunitaria e metabolica, ma sembrano anche influenzare lo sviluppo e gli eventuali disturbi del sistema nervoso centrale ed enterico (dell'apparato digerente) compresi i disturbi della motilità intestinale, disturbi comportamentali, malattie neurodegenerative, eventi cerebrovascolari e disturbi neuroimmuno-mediati (Strandwitz, 2018).

Sono diversi i meccanismi attraverso i quali il microbiota influenza il sistema nervoso centrale direttamente o indirettamente, come ad esempio l'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene correlata allo stress (Sudo et al, 2004), la stimolazione del nervo vago (Bonaz et al, 2018; Bravo et al, 2011), la secrezione di acidi grassi a corta catena che possono attivare le cellule della microglia (Erny et al, 2015).

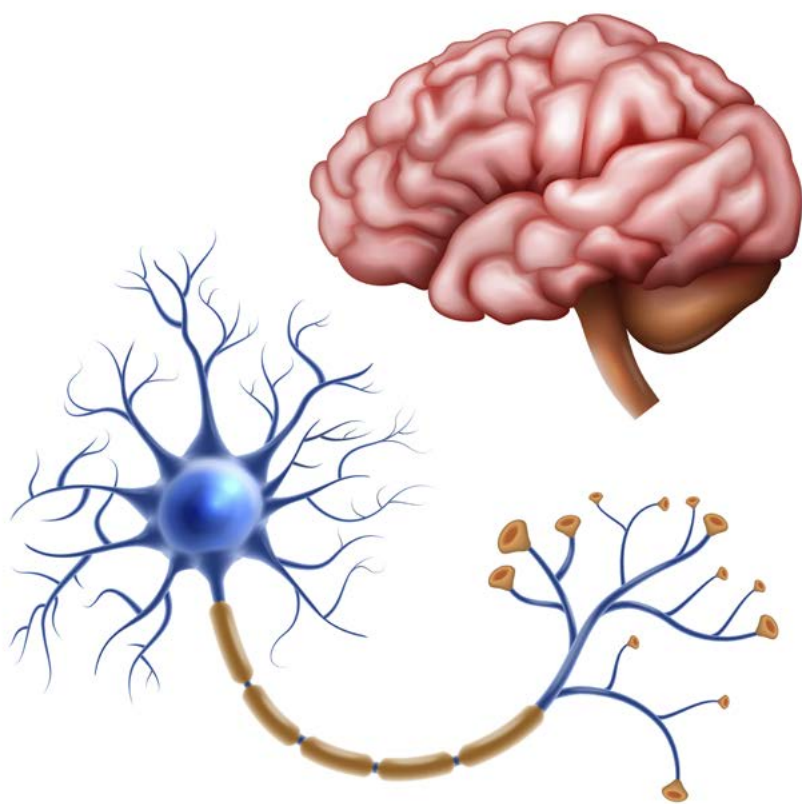


In modelli preclinici è stato visto come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), prodotti dai microrganismi intestinali attraverso la fermentazione della fibra introdotta con gli alimenti, sono in grado di agire sul sistema nervoso centrale regolando la neuroplasticità, l'espressione genica ed epigenetica e il sistema immunitario (Dalile et al, 2019); nei topi gli SCFA sono in grado di regolare i geni coinvolti nella maturazione della microglia, inducendo al contempo cambiamenti morfologici (Erny et al, 2015). Sono acidi grassi a catena corta l'acido butirrico, propionico, acetico, isobutirrico, valerico, caproico, succinico e lattico. I microrganismi intestinali possono influenzare anche il senso di fame/sazietà nell'ospite e di conseguenza veicolare almeno in parte i comportamenti diretti alla ricerca del cibo; ciò avviene modulando la

produzione di segnali endocrini da parte delle cellule della parete intestinale, come ad esempio la sintesi della molecola GLP-1, da parte delle cellule L dell'ileo e del colon. Il GLP-1 è un ormone che riduce la fame e al contempo stimola il rilascio di insulina, riducendo quello di glucagone ed è in grado di ridurre lo svuotamento gastrico. Sfruttando modelli animali sono stati identificati diversi percorsi di comunicazione quali quelli guidati dal sistema immunitario, dal nervo vago, dalla modulazione di composti neuroattivi prodotti dal microbiota stesso; i batteri producono e/o consumano un'ampia gamma di neurotrasmettitori tra cui i famosi dopamina, serotonina (o 5-HT idrossitriptamina, sintetizzata dal triptofano) e GABA (acido gamma-ammino-butyrico) (Strandwitz, 2018).

Queste molecole rivestono un ruolo fondamentale, centrale, determinante nel sistema nervoso centrale con ripercussioni sulla sfera comportamentale e psico-emotiva dell'essere umano: al contrario di quanto si possa credere, la serotonina è prodotta primariamente a livello gastrointestinale (dalle cellule enterocromaffini) con percentuali variabili reperibili in letteratura che vanno dal 70 al 90% del totale. Anche i non addetti ai lavori sono a conoscenza di una delle categorie più famose di antidepressivi, gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) che agiscono a livello del sistema nervoso, somministrati dallo specialista in caso di depressione; questo neurotrasmettitore è coinvolto nella regolazione di numerosi processi fisiologici, tra i quali peristalsi e secrezioni gastrointestinali, respirazione, vasocostrizione, comportamento e funzione neurologica. Con topi germ free (ossia sprovvisti di microbiota) vi è una significativa riduzione della serotonina nel sangue e nel colon rispetto al gruppo di controllo (Wikoff et al, 2009), tendenza che può essere invertita ripristinando il microbiota; sebbene diversi ceppi batterici siano in grado di produrre serotonina, tale capacità non si concretizza nei colonizzatori del microbiota intestinale.

Esiste comunque una correlazione tra serotonina-microbiota-ospite (ossia l'essere umano) in quanto i livelli del neurotrasmettitore sembrano mediati dalla secrezione microbica di piccole molecole (come acidi grassi a corta catena, acidi biliari secondari, indolo, alfa-tocoferoles o vitamina E), le quali stimolano le cellule enterocromaffini verso la produzione di serotonina; l'espressione dell'enzima triptofano idrossilasi gioca un ruolo molto importante in tal senso (Yano et al, 2015).



Topi germ free o trattati con antibiotici mostrano una riduzione dei livelli di 5-HT ma questa situazione può essere invertita attraverso l'inoculazione di batteri sporigeni che aumentano il metabolismo del triptofano nelle cellule enterocromaffini (Yano et al, 2015); effetti simili si sono riscontrati allorquando batteri sporigeni venivano trapiantati da un microbiota umano sano a topi germ free.

Secondo altre ricerche scientifiche, il microbiota porta in dote il potenziale per influenzare i livelli anche di altri neurotrasmettitori quali l'istamina (Hegstrand et al, 1986), neuropeptidi (Holzer et al, 2014), steroidi (Tetel et al, 2018) ed endocannabinoidi (Cani et al, 2016).

La dopamina è uno dei principali neurotrasmettitori prodotto in diverse zone cerebrali (ma anche nella midollare del surrene) implicata nei comportamenti che portano a ricompensa, ed è precursore di altre fondamentali catecolamine quali adrenalina e noradrenalina; quest'ultima, nota anche con il nome di norepinefrina, oltre al suo "classico" lavoro di attivazione del sistema nervoso simpatico riveste un ruolo importante nei contesti della memoria, apprendimento e attenzione (Borodovitsyna et al, 2017). In questi ultimi anni si stanno accumulando prove dell'importanza del microbiota nei processi di sintesi/catabolismo della dopamina e noradrenalina e studi su topi germ free stanno dando dei risultati molto interessanti in tal senso (Asano et al, 2012).

Da sottolineare il ruolo da assolute protagoniste delle fibre del nervo vago all'interno della comunicazione bidirezionale cervello-microbiota, in quanto innervano gli strati muscolari e mucosali del tratto gastrointestinale con funzione sia afferente (intestino verso il cervello) che efferente (cervello verso intestino); il nervo vago assume quindi l'importante veste di mediatore all'interno della trasmissione di informazioni tra il centro e i visceri.

Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale, la cui sintesi è strettamente legata alla conversione del glutammato ad opera dell'enzima glutammato decarbossilasi. Al netto dell'importanza di questo neurotrasmettitore non stupisce l'ampia distribuzione dei suoi recettori all'interno dell'ospite; la sua azione è mediata dai recettori GABA A, GABA B, GABA C e un'alterazione della



trasmissione GABAergica è correlata a diversi disordini del sistema nervoso centrale ed enterico, come ad esempio disturbi comportamentali o del sonno (Wong et al, 2003) nonché influenze sulla motilità intestinale, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida (Hyland e Cryan, 2010).

La produzione di GABA da parte dei batteri presenti nel microbiota ha uno scopo fisiologico ben preciso, ossia abbassare il pH intracellulare ed anche in questo caso studi condotti sui topi hanno definito come il microbiota possa influenzare i livelli circolanti del neurotrasmettitore; animali germ free hanno livelli sierici (ma non cerebrali) di GABA ridotti (Matsumoto et al, 2013). Ad oggi sappiamo che diversi organismi commensali producono GABA, tra i quali i membri dei generi Bifidobatteri e Lattobacilli, i cui nomi vengono spesso associati ai famosi probiotici. Per ciò che concerne l'essere umano, studi preliminari suggeriscono che la manipolazione del microbiota possa avere delle ripercussioni sui livelli circolanti di GABA, manipolazione che può concretizzarsi in primo luogo attraverso interventi dietetici mirati (David et al, 2014).

Diversi studi osservazionali (Sampson et al, 2016; Jiang et al, 2015; Luna et al, 2017) hanno rilevato un dato estremamente interessante: individui con varie patologie neurologiche presentano un microbiota differente rispetto ad individui sani. E le scoperte non si fermano qui: in modelli murini si è visto come i batteri intestinali umani possano contribuire nello sviluppo di patologie cerebrali e comportamentali, una volta trapiantati negli animali. Il trasferimento di microbiota intestinale da individui con depressione ha causato un aumento dei comportamenti depressivi nei roditori (Zheng et al, 2016; Kelly et al, 2016), suggerendo che il trapianto di mi-

croorganismi intestinali è anche in grado di trasferire i fenotipi della depressione.

Nei disturbi dello spettro autistico (ASD), insieme eterogeneo di disturbi del neurosviluppo, la disfunzione gastrointestinale è maggiormente presente rispetto ai soggetti che non presentano tale patologia, con un incremento dell'infiammazione intestinale (McElhanon et al, 2014) e della permeabilità intestinale (Coury et al, 2012). Buie et al (2010) hanno anche riscontrato una correlazione positiva tra gravità dei sintomi comportamentali e quelli gastrointestinali suggerendo, ancora una volta, il collegamento tra intestino e cervello nello sviluppo di ASD.

Collegandomi a quanto scritto poco prima diversi studi (Luna et al, 2017; Kang et al, 2017; Zhang et al, 2018) riportano una composizione del microbiota differente tra soggetti con ASD e persone non affette da tale patologia, indicando il microbiota come un fattore importante nello sviluppo del comportamento sociale, quest'ultimo dominio chiave in una patologia come l'autismo. Il disturbo depressivo maggiore, una tipologia di depressione, è associato a modificazioni fisiologiche in tutto il corpo ivi comprese quelle del tratto gastrointestinale, il quale subisce un aumento della permeabilità dell'epitelio, così come un'increzione dell'infiammazione sistemica: tutto ciò si rispecchia in un incremento di alcuni biomarcatori tipici, quali la proteina C reattiva, interleuchina 1 beta, interleuchina 6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF) (Dowlati et al, 2010).

Se correlato a quello di soggetti sani, ancora una volta abbiamo prove di un microbiota alterato in pazienti con diagnosi di depressione maggiore (Jang et al, 2015; Kelly et al, 2016; Zheng et al, 2016), con una riduzione di alcuni generi batterici usualmente più elevati come

Bacteroides, Firmicutes e Attinobatteri, e concomitante aumento di Proteobatteri (Kelly et al, 2016; Zheng et al, 2016) e Alistipes (Jang et al, 2015). In sintesi, la ricerca indica diverse modalità attraverso le quali il microbiota può influenzare sviluppo e funzione del sistema nervoso centrale, tra le quali si annoverano la modulazione della risposta del sistema immunitario, la produzione di ormoni, neuropeptidi e neurotrasmettitori.

Giungendo a conclusione, sono diversi i batteri presenti nel nostro microbiota in grado di produrre neurotrasmettitori (Dhakal et al, 2012; Clarke et al, 2014) come acetilcolina, serotonina, GABA, istamina, dopamina, adrenalina e noradrenalina; questo basta a far comprendere quanto il microbiota possa ampliare le opzioni terapeutiche e diagnostiche nei confronti di molteplici problematiche, dalla ormai famosa sindrome dell'intestino irritabile a disturbi nella sfera psico-emotiva, dall'autismo alle malattie autoimmuni.

Le molecole di derivazione microbica, quindi, inviano segnali al cervello attraverso le vie neuronali del nervo vago e sono in grado anche di modulare il sistema immunitario con effetti che da locali si tramutano in sistemici. Vista in un'ottica ancor più ampia sia il sistema nervoso centrale che il microbiota influenzano direttamente il sistema immunitario e quest'ultimo ha effetti sui primi due: diventa quindi imperativo, per tutte le figure sanitarie, essere a conoscenza delle dinamiche bidirezionali tra intestino e cervello e ciò richiederebbe anche e soprattutto una conoscenza approfondita della persona che abbiamo di fronte, in quanto il microbiota si è formato e plasmato su tutte le esperienze consce e inconsce dell'essere umano. E la comunicazione cervello-intestino-microbiota, è bene sottolinearlo, dura una vita intera.