

L'ASSE INTESTINO - CERVELLO
RUOLO DEL MICROBIOMA E
DEI RECETTORI SEROTONINERGICI

- 1. INTRODUZIONE**
- 2. FISIOLOGIA : STRUTTURA ANATOMICA DEL SISTEMA NERVOSO**
- 3. FISIOLOGIA : STRUTTURA ANATOMICA DELL'INTESTINO**
- 4. CHIMICA : LA SEROTONINA**
- 5. ASSE INTESTINO - CERVELLO**
- 6. ESEMPIO DI PATOLOGIE : COLITE ULCEROSA E POSSIBILI CURE FARMACOLOGICHE**
- 7. RIFERIMENTI**

1.INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la comunità scientifica ha proposto diverse teorie riguardanti l'esistenza di un asse che metta in comunicazione due degli organi più importanti del corpo umano: il Cervello e l'Intestino. Nel 1998 il neurobiologo Michael D. Gershon scrisse un libro "Il secondo cervello", in cui riconobbe l'intestino come un vero e proprio "cervello", dotato di una fitta rete nervosa e operante in sintonia con il sistema nervoso centrale [1].

La comunicazione all'interno dell'asse intestino-cervello è bidirezionale, anche se si ritiene che siano di più i messaggi che partono dall'intestino e raggiungono il sistema nervoso centrale che viceversa. L'intestino può infatti inviare segnali di nausea, può accumulare stress, emozionarsi e può aiutare a fissare i ricordi legati al cibo. Tuttavia molti dei segnali, che dall'intestino sono indirizzati al cervello, non solo generano sensazioni di benessere o malessere associati ai pasti, ma provocano anche risposte, dirette dal cervello all'intestino, che danno luogo a reazioni somatiche.

La spiccata sinergia e il continuo scambio di informazioni lungo quest'asse è possibile grazie al vasto patrimonio neurochimico di cui dispone il sistema nervoso enterico, che innerva il tratto gastrointestinale, comparabile solo a quello del sistema nervoso centrale. Le cellule di entrambi usano gli stessi mediatori chimici. Ad esempio la serotonina, un neurotrasmettitore che nel cervello svolge diverse funzioni e ricopre un ruolo importante nella regolazione dell'umore, viene prodotta per il 95% dalle cellule enterocromaffini distribuite lungo la mucosa intestinale [2]. La serotonina è in grado di mediare diverse funzioni del tratto gastrointestinale, tra cui non solo la peristalsi, la segmentazione e la secrezione, ma anche la vasodilatazione e la percezione di dolore e nausea mediante attivazione di diverse famiglie di recettori [3]. Di conseguenza un intervento di tipo farmacologico sul cervello produrrà effetti anche a livello intestinale e viceversa [4].

Questo cosiddetto "secondo cervello" è la sede delle decisioni viscerali, spontanee ed inconsapevoli e può essere considerato l'organo sensoriale più grande del corpo. Esso opera a livello inconscio. Solo quando i messaggi partono dall'intestino e raggiungono il sistema nervoso centrale come segnali di allarme e sensazioni di malessere allora vengono percepiti anche a livello conscio.

Si è inoltre constatato che molte malattie intestinali, ad esempio la Colite Ulcerosa o la sindrome dell'intestino irritabile nota come IBS, sono spesso associate a disturbi d'ansia e depressione [5]. Queste malattie possono ridurre notevolmente la qualità della vita, per le limitazioni che comportano a livello fisico e sociale causate dai disturbi e dalla preoccupazione che gli stessi sintomi creano [6].

Quindi, se stati emotivi, come stress ed ansia, possono influenzare la salute dell'addome, anche la salute dell'addome può influenzare il benessere psichico. Stress ed emozioni negative possono pesare sull'intestino e ne possono alterare il funzionamento.

Infatti, il cervello può alterare il normale funzionamento dell'intestino, interferire con i suoi ritmi e per questa via disturbare la peristalsi ed altre sue funzioni. D'altra parte dieta e disordini intestinali possono essere collegati a variazioni dell'umore.

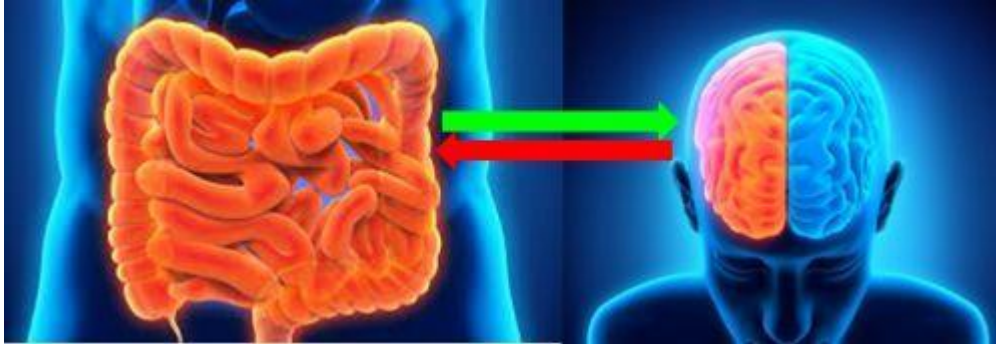


Figura 1: Comunicazione bidirezionale tra Cervello e Intestino
newspam.it

2.FISIOLOGIA: STRUTTURA ANATOMICA DEL

SISTEMA NERVOSO

Il Sistema Nervoso è la centrale di comando e di controllo dell'intero organismo che, coordinando tutti gli altri sistemi, mantiene l'omeostasi permettendo la vita. Ogni espressione della personalità, ossia desideri, emozioni, sono funzioni del sistema nervoso. Quest'ultimo ha infatti il compito di registrare gli stimoli e i segnali di varia natura che gli giungono dall'esterno e dall'interno del corpo, di interpretarli e di dare risposte adeguate, per garantirne la sopravvivenza. Il sistema nervoso dei Vertebrati è suddiviso in:

- Sistema Nervoso Centrale (SNC): riceve e analizza le informazioni in arrivo dall'ambiente interno ed esterno dell'organismo, ed elabora le risposte più appropriate. Comprende Encefalo, racchiuso nella scatola cranica, e Midollo spinale, contenuto invece nel canale vertebrale.
- Sistema Nervoso Periferico (SNP): svolge una duplice funzione; capta gli stimoli provenienti sia dall'ambiente esterno, sia dall'interno dell'organismo, e li trasmette al SNC; inoltre, trasmette alla periferia gli stimoli nervosi (le risposte) elaborati a livello centrale. Comprende recettori sensoriali, gangli e nervi. Quest'ultimi suddivisibili in Cranici(12) derivanti dall'encefalo, e Spinali (31) provenienti dal midollo spinale.

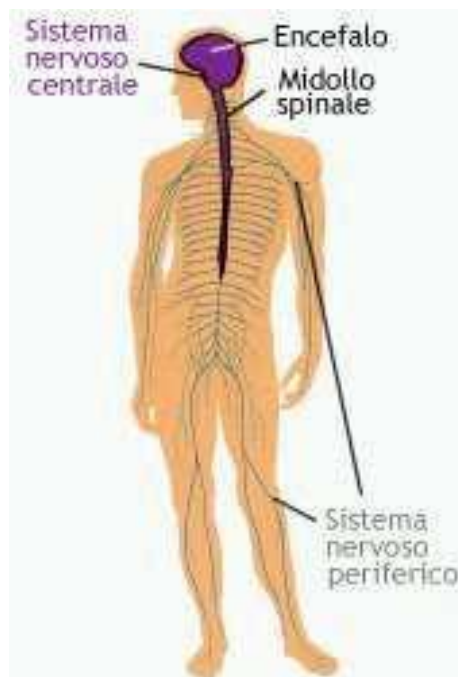


Figura 2: Il sistema nervoso viene diviso anatomicamente in sistema nervoso centrale e sistema nervoso periferico.

mypersonaltrainer.it

L'ENCEFALO e il MIDOLLO SPINALE sono avvolti da tre strati di tessuto connettivo, le MENINGI: la DURA MADRE, l'ARACNOIDE, la PIA MADRE. Lo spazio compreso fra l'aracnoide e la pia madre, SPAZIO SUBARACNOIDEO, è riempito dal LIQUIDO CEREBROSPINALE o CEFALORACHIDIANO o LIQUOR, che occupa anche le cavità dell'encefalo, i VENTRICOLI, ed il canale che percorre il midollo spinale. Il liquor svolge funzione sia di protezione meccanica, sia di mediazione di scambi di nutrienti e prodotti di scarto fra sangue ed encefalo. I capillari sanguigni sono circondati dalle terminazioni di cellule della glia (astrociti). Questa struttura, nota con il termine di BARRIERA EMATO-ENCEFALICA, rappresenta un ostacolo agli scambi di molecole fra sangue e tessuto nervoso, salvo che per piccole molecole (acqua, ossigeno, anidride carbonica, alcuni farmaci liposolubili), che possono liberamente attraversare la barriera. Il passaggio di molecole fra sangue e tessuto nervoso può avvenire solo grazie alla presenza di meccanismi di trasporto specifici.

Il SNC è composto da sostanza grigia, formata prevalentemente dai corpi cellulari e dai dendriti dei neuroni, e da sostanza bianca, costituita da fasci di fibre nervose mieliniche. La posizione della sostanza grigia e della sostanza bianca varia all'interno del midollo spinale (a sinistra) e dell'encefalo (a destra). La sostanza grigia, nel midollo spinale, occupa la zona centrale e ha la forma di un H (o ali di una farfalla); nell'encefalo, invece, prende posto nella corteccia e in alcune zone interne. Nel midollo, la sostanza bianca circonda quella grigia; viceversa, nell'encefalo è attorniata da quest'ultima [7].

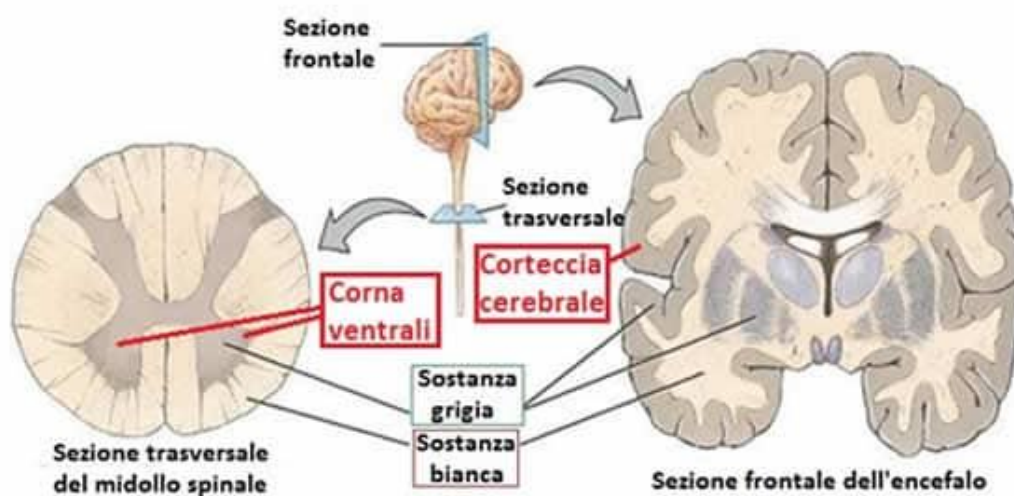


Figura 3: La posizione della sostanza grigia e della sostanza bianca all'interno del midollo spinale (a sinistra) e dell'encefalo (a destra)
 mypersonaltrainer.it

Il SNP connette il SNC al resto del corpo. Si può suddividere in due sottocategorie: il sistema sensoriale e il sistema motorio. La porzione motoria, a sua volta, può essere suddivisa in due parti: il sistema nervoso somatico e il sistema nervoso autonomo. Il primo controlla i movimenti volontari e raccoglie informazioni dagli organi di senso. Il secondo controlla i muscoli lisci degli organi interni e le ghiandole.

Il sistema nervoso autonomo (SNA), detto anche VEGETATIVO, svolge funzioni che generalmente sono precluse al controllo volontario. Regola le reazioni termiche, cardiovascolari, bronchiali, metaboliche ed endocrine che accompagnano gli stati emozionali (ansia, paura, rabbia, stupore, amore ed eccitazione sessuale, etc.) e adattano l'organismo ai contesti di esplorazione, interazione sociale, concentrazione, sforzo fisico, dolore, freddo/caldo, attacco, difesa, fuga, riposo, riproduzione etc. Il SNA assicura quindi l'omeostasi. Si può distinguere in: Simpatico, Parasimpatico ed Enterico.

La DIVISIONE SIMPATICA prepara l'organismo ad affrontare un'attività logorante o dispendiosa da un punto di vista energetico: il cuore batte più velocemente, il sangue defluisce dal sistema digerente per poter meglio irrorare i muscoli, le pupille si dilatano per ricevere una maggior quantità di luce e le vie aeree nei polmoni si espandono in previsione di un maggior afflusso di ossigeno.

La DIVISIONE PARASIMPATICA, invece, prepara l'organismo ad affrontare le funzioni che si verificano durante gli stadi di rilassamento. Sotto il suo controllo la muscolatura liscia del sistema digerente entra in piena attività, il battito cardiaco rallenta e le vie respiratorie si restringono [8].

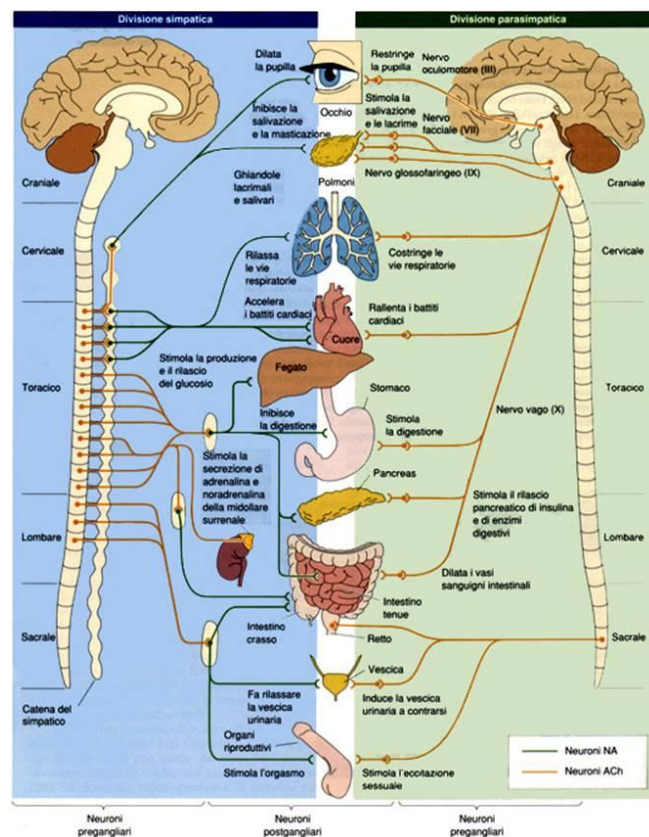


Figura 4: Il sistema nervoso autonomo (SNA) comprende il sistema nervoso simpatico e il sistema nervoso parasimpatico

Il SISTEMA NERVOSO ENTERICO (SNE) è formato da una rete di fibre che innervano i visceri: il tratto gastrointestinale, il pancreas e la cistifellea. Il sistema nervoso enterico, o meta simpatico, è costituito da circa 500 milioni di neuroni nell'uomo (numero paragonabile a quelli che costituiscono il midollo spinale) suddivisi in circa venti classi funzionalmente distinte [9]. Questo è per lo più indipendente dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Il metasimpatico gode di un'autonomia unica in tutto il sistema nervoso periferico. Infatti esso non esegue necessariamente i comandi che riceve dal cervello né invia le informazioni che riceve ai distretti superiori. Tuttavia può elaborare i dati ricevuti dai propri recettori sensitivi e agire, conseguentemente, in modo indipendente nell'organizzazione nervosa del corpo. Pertanto l'intestino contiene neuroni in grado di essere autonomi, ossia che possono far funzionare l'organo senza ricevere istruzioni dal cervello o dal midollo spinale. Nonostante questa potenziale autonomia del sistema nervoso enterico nei confronti del centrale, quest'ultimo è perfettamente in grado di modulare l'attività del primo con le sue efferenze parasimpatiche e ortosimpatiche. I neuroni del sistema enterico si raggruppano in due plessi:

- PLESSO DI MEISSNER O SOTTOMUCOSO regola soprattutto l'attività secretoria del tubo digerente
- PLESSO DI AUERBACH O MIOENTERICO controlla l'attività motoria gastrointestinale lungo tutta la sua lunghezza

I due citati plessi costituiscono un'ampia popolazione di interneuroni (circuiti interneuronali come a livello spinale) ed entrambi ricevono informazioni da diversi neuroni sensoriali (chemocettori, meccanocettori e termocettori) all'interno del lume o nella tonaca mucosa. A questi livelli si sviluppano riflessi locali isolati dagli altri controlli: stimoli meccanici e chimici provenienti dalla parete del tubo sono elaborati da questo centro integratore enterico e possono dare origine a risposta ghiandolare, muscolare, epiteliale o vasale.

Il SNE fa anche uso di più di 30 neurotrasmettitori, molti dei quali sono identici a quelli presenti nel sistema nervoso centrale, come l'acetilcolina, dopamina e serotonina (più del 90%) [10]. Il sistema nervoso enterico ha la capacità di modificare la sua risposta in base a fattori come la composizione di massa e dei nutrienti. Inoltre, contiene cellule di supporto che sono simili agli astrociti del cervello e una barriera attorno ai capillari che circonda i gangli in modo del tutto simile alla barriera emato - encefalica del cervello [11].

IL SISTEMA NERVOSO ENTERICO

Identificato con il tratto gastrointestinale. È paragonabile al SNC per il numero di neuroni e per la presenza di eguali neurotrasmettitori

Plesso Mioenterico o di Auerbach (attività motoria)

- Aumento della contrazione tonica della parete intestinale
- Aumento dell'intensità delle contrazioni
- Aumento della frequenza delle contrazioni
- Aumento della velocità di conduzione delle onde di eccitamento e conseguente aumento della velocità delle onde peristaltiche
- Inibizione degli sfinteri pilorici e ileo-ciecale

Plesso Sottomucoso o di Meissner (attività secretoria)

- Stimola la produzione di enzimi
- Distende o raggrinzisce la parete intestinale
- Controlla l'assorbimento

Figura 5: il Sistema Nervoso Enterico
Immagine elaborata dall'autore

3.FISIOLOGIA: STRUTTURA ANATOMICA

DELL'INTESTINO

L'apparato gastrointestinale, o digerente, è costituito da una serie di organi cavi che continuano tra loro, formando il cosiddetto canale alimentare o tubo digerente. Questo si estende dalla testa, dove ha inizio con l'apertura della cavità orale, fino alla regione perineale, attraverso progressivamente il collo, il torace, la cavità addominale, quella pelvica e il perineo posteriore per aprirsi all'esterno con l'orifizio anale. La parete dell'apparato gastrointestinale è composta in ogni settore essenzialmente da quattro tessuti, disposti in strati sovrapposti. Questi strati sono, dall'interno verso l'esterno:

- la mucosa, che costituisce lo strato interno dell'apparato gastrointestinale. Presenta un alto grado di differenziazione e specializzazione nei diversi distretti. Le contrazioni della mucosa creano pieghe che aumentano la superficie disponibile per l'assorbimento e la digestione;
- la sottomucosa, che costituisce uno strato connettivale molto sottile, posto tra la mucosa e il muscularis. È costituita da tessuto connettivo lasso ed è irrorata da numerosi vasi sanguigni e linfatici;
- il muscularis, presente nella bocca, nella faringe e nella parte superiore dell'esofago, è composto da tessuto muscolare striato e, quindi, controllato dalla volontà umana. Nel resto del tubo digerente prevale il tessuto muscolare liscio, regolato dal sistema nervoso parasimpatico. È inoltre responsabile della peristalsi dell'intestino ed è sia di forma circolare sia disposto in senso longitudinale, affinché il canale digerente possa contrarsi sia per lungo che di traverso;
- la tonaca sierosa, che costituisce lo strato di tessuto esterno dell'apparato gastrointestinale. Questa secerne il liquido che permette lo scivolamento con gli altri organi. Tuttavia la sierosa è presente solo negli organi inclusi nel peritoneo. Il contatto dei singoli organi presenti in altre parti del corpo è reso possibile da un tessuto connettivo molle chiamato tunica adventitia.

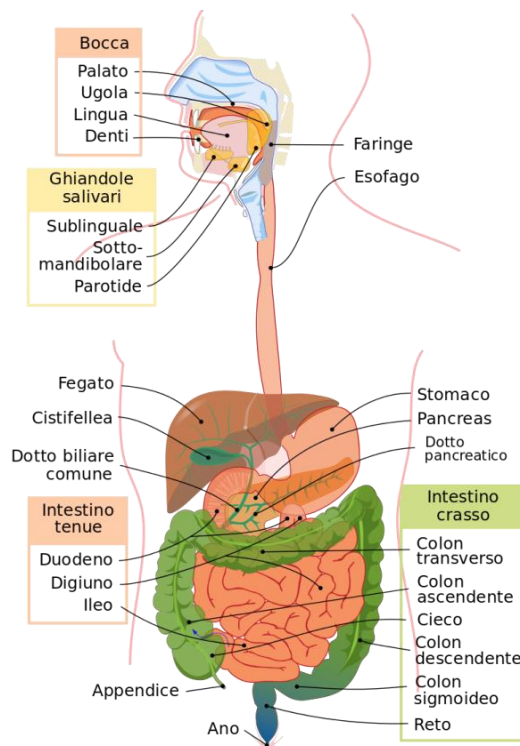


Figura 6: Schema dell'apparato digerente umano
wikipedia

Non verranno descritte tutte le singole componenti del apparato intestinale, ma solo la sua ultima porzione: l'intestino. Esso viene definito anche “secondo cervello”, grazie alla presenza di un vero e proprio sistema nervoso presente nello spessore della sua parete. La quantità di messaggi che il cervello addominale invia a quello centrale è pari al 90% dello scambio totale. Si tratta di messaggi inconsci, percepibili chiaramente solo quando diventano segnali di allarme e scatenano reazioni di malessere. Stress o abitudini alimentari scorrette possono mettere a dura prova l'apparato intestinale [12].

L'intestino è l'organo interno più lungo del corpo umano (circa 7 metri). Si presenta come un tubo flessibile ripiegato su se stesso, dotato di pareti multi stratificate e di muscolatura liscia. La sua funzione è assorbire i principi nutritivi derivanti dai cibi che arrivano dallo stomaco. Questo permette l'alimentazione delle cellule e dei tessuti dell'organismo. Nell'intestino si formano inoltre le feci, che derivano da tutti gli scarti dei cibi che si ingeriscono. L'intestino parte dal piloro, ovvero una piccola valvola che separa l'intestino dalla parte finale dello stomaco.

L'intestino si divide in due macro parti: intestino tenue e intestino crasso. L'intestino tenue si divide in duodeno e intestino tenue mesenteriale (digiuno e ileo) mentre il crasso è formato da intestino cieco, colon (ascendente, trasverso e discendente), sigma e retto.

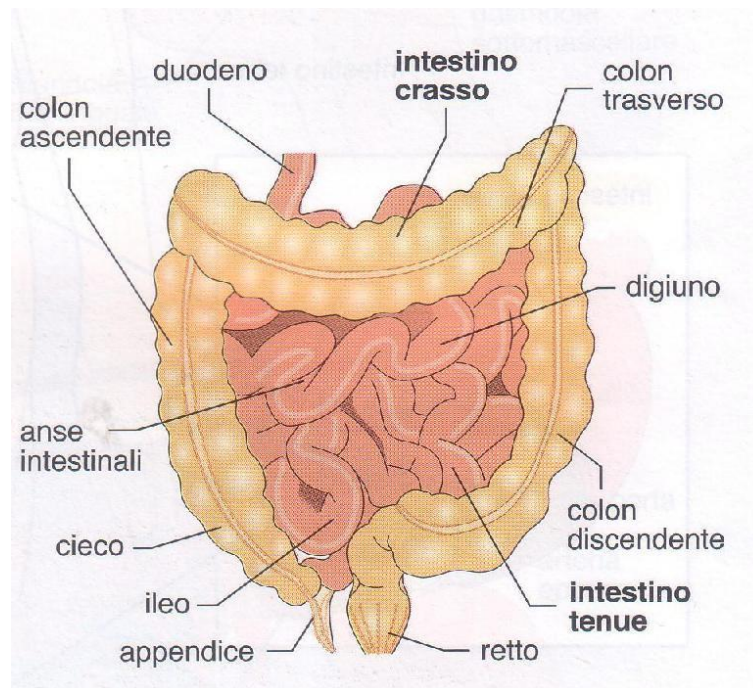


Figura 7: Intestino tenue e crasso
mused.uniroma1.it

Svolge molteplici funzioni:

1. Funzione metabolica: è la funzione che permette l'assorbimento di ioni (calcio, magnesio e ferro), la sintesi di alcune vitamine (acido folico, vitamina K, vitamine del gruppo B) e la fermentazione dei carboidrati che a sua volta permette la formazione di acidi grassi a catena breve.
2. Funzione trofica (nutritiva): è la funzione che assicura il nutrimento (trofismo) delle cellule intestinali, necessario per favorire l'attività fisiologica del colon.
3. Funzione immunologica: è una funzione di difesa, sicuramente una delle attività più importanti svolte dalla flora batterica perché permette di mantenere attivo il sistema linfatico tissutale, cioè il sistema che entra in gioco quando c'è bisogno di combattere batteri o sostanze nocive. È proprio nel sistema linfatico che avviene la produzione di sostanze e di cellule che costituiscono la risposta immunitaria dell'organismo.
4. Funzione protettiva: è una funzione necessaria per difendere il tratto gastrointestinale dagli agenti patogeni. Questa funzione è assicurata dalla saliva, dagli acidi gastrici, dalla peristalsi, dalle membrane delle cellule che ricoprono la superficie interna dell'intestino (epiteliali) e naturalmente dalla flora. La flora batterica intestinale agisce mediante meccanismi di competizione con i batteri patogeni e produce specifiche sostanze proteiche come le batteriocine che li attaccano direttamente [13].

Come è già stato accennato, nell'intestino viene prodotto il 95% della serotonina, responsabile della peristalsi. Ma come avviene questo processo?

La distensione dei visceri (dovuta al bolo alimentare) scatena un riflesso nervoso che induce la contrazione della muscolatura liscia circolare. Il riflesso peristaltico è dovuto a una contrazione involontaria legata all'attività del sistema nervoso autonomo che invia i suoi impulsi alla rete nervosa periferica distribuita in plessi quale quello mioenterico di Auerbach presente nell'intestino. Tale contrazione determina la cosiddetta *onda peristaltica*, caratterizzata dalla breve durata sia spaziale che temporale: essa infatti investe segmenti limitati dell'intestino e si esaurisce dopo pochi secondi, per poi riprendere subito dopo.

Il movimento consente non solo alle sostanze di procedere in una determinata direzione (dalla parte superiore dell'intestino alla parte terminale del colon), ma favorisce anche il rimescolamento del chimo con i succhi gastro-enterici; inoltre lo spinge a contatto con le pareti dell'intestino favorendo l'assorbimento dei liquidi e delle sostanze in esso disciolte.

4.CHIMICA: LA SEROTONINA

La serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) è una triptamina, sintetizzata a partire dall'amminoacido triptofano, che negli animali viene per lo più prodotta dai neuroni serotonergici nel sistema nervoso centrale e nelle cellule enterocromaffini nell'apparato gastrointestinale, dove partecipa a numerose funzioni biologiche.

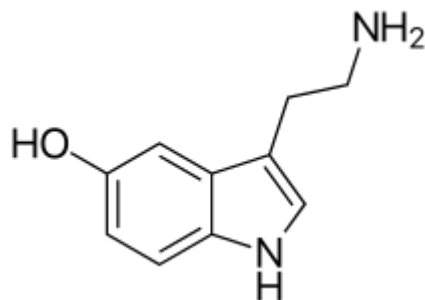


Figura 8: Formula di struttura della serotonina
Wikipedia

La biosintesi della 5-HT endogena segue una via simile a quella della noradrenalina, con la differenza che l'amminoacido precursore è il triptofano, invece della tirosina. Occorre chiarire che il triptofano non viene prodotto dal corpo umano, ma necessita di essere introdotto tramite alimentazione. Tuttavia non tutti i cibi ad alto contenuto di triptofano producono automaticamente serotonina, poiché quest'ultima, per essere sintetizzata dall'organismo, ha bisogno della presenza di carboidrati, ferro e vitamine del gruppo B. La secrezione di questo importantissimo mediatore ormonale può essere stimolata non solo attraverso l'assunzione di determinati cibi (come ad esempio la cioccolata) ma anche in altri modi, tra cui il ricorso a rimedi fitoterapici, la pratica regolare di attività fisica, l'esposizione alla luce solare, i massaggi, il sesso, la socializzazione, lo yoga e la meditazione [14].

Il triptofano viene convertito in 5-idrossitriptofano grazie all'azione della triptofano-idrossilasi. Il 5-idrossitriptofano (5-HTP) così prodotto viene decarbossilato a 5-HT, a opera dell'enzima decarbossilasi. Le piastrine accumulano la 5-HT durante il loro passaggio attraverso la circolazione intestinale, dove la concentrazione locale è relativamente alta. La 5-HT viene spesso immagazzinata nei neuroni e nelle cellule enterocromaffini come co-trasmettitore insieme con vari ormoni di natura peptidica, come la somatostatina, la sostanza P, e il polipeptide vasoattivo intestinale.

La degradazione della 5-HT avviene attraverso una deaminazione ossidativa, catalizzata dalle monoamminossidasi, seguita dall'ossidazione ad acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) e dall'enzima solfotrasferasi che porta alla formazione di triptamina-O-solfato. Gli amminoacidi ramificati riducono l'assorbimento di triptofano (e quindi la produzione di serotonina) a livello della barriera ematoencefalica (barriera che separa il sistema vascolare dal sistema nervoso centrale).

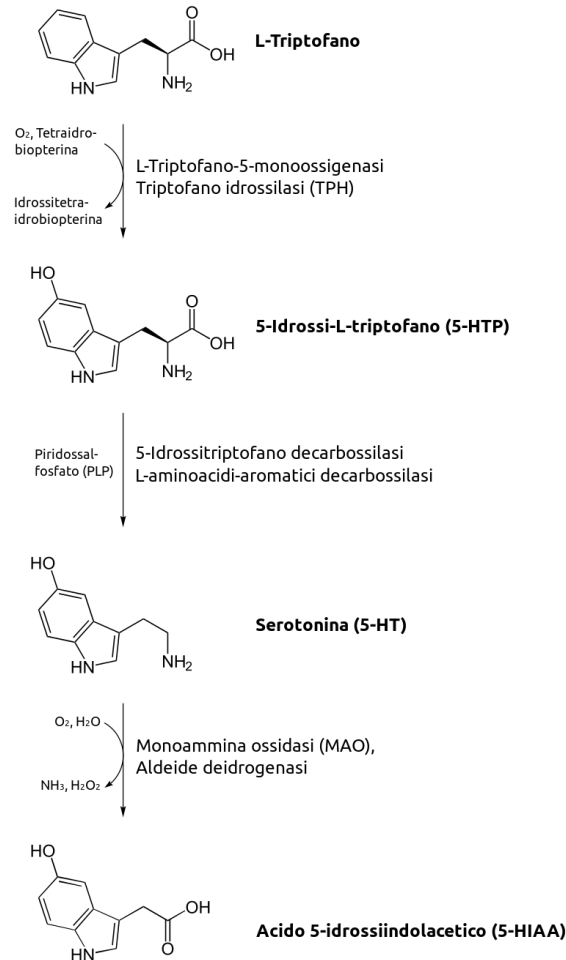


Figura 9: Sintesi e degradazione della serotonina
 wikipedia

La serotonina è coinvolta in numerose e importanti funzioni biologiche, molte delle quali ancora da chiarire; infatti, come tutti i mediatori chimici, agisce interagendo con vari e specifici recettori, espletando un effetto diverso in base alla regione corporea considerata. Possiamo quindi paragonare la serotonina ad una chiave, che per esercitare la propria azione ha bisogno di interagire con specifiche serrature, rappresentate dai suoi recettori; l'interazione tra chiave e serrature consente l'apertura di porte che presiedono al controllo dell'attività cerebrale e dell'intero organismo:

1. Nel tratto gastrointestinale regola la motilità, la secrezione intestinale e stimola la peristalsi favorendo così la digestione.
2. Nel sistema cardiovascolare agisce sulla contrazione delle arterie, contribuendo al controllo della pressione sanguigna; stimola inoltre la contrazione della muscolatura liscia dei bronchi, della vescica e dei grossi vasi intracranici (una massiccia vasocostrizione delle arterie cerebrali sembra innescare l'attacco emicranico al pari di un'eccessiva vasodilatazione).

3. La serotonina è presente anche nelle piastrine, di cui stimola l'aggregazione esercitando un'attività vasocostrittrice e trombogena in risposta alla lesione dell'endotelio vasale (ad esempio in risposta ad un trauma).
4. Nel sistema nervoso centrale:
 - regola l'alternanza sonno/veglia: la serotonina è un precursore della melatonina, ormone che si produce al buio, responsabile del sonno perché alla base del ritmo circadiano dell'organismo;
 - regola il senso di fame/sazietà: maggiori concentrazioni di quest'ormone determinano la precoce comparsa del senso di sazietà;
 - influisce sull'umore: la serotonina è l'ormone del benessere e della felicità; a minori livelli di questo neurotrasmettitore sono associati stati di ansia, malessere generale, astenia e depressione;
 - memoria: questo mediatore chimico è strettamente connesso alla concentrazione, alla memoria e al processo di apprendimento. Le persone affette da depressione hanno difficoltà a concentrarsi e a memorizzare le informazioni, risultando sempre distratte e assenti;
 - desiderio sessuale: modula la libido, nel senso che eccessivi livelli di serotonina comportano ipersessualità accompagnata da atteggiamenti aggressivi e asociali.

Oltre a questo, la serotonina è coinvolta nel metabolismo osseo, nella sviluppo e riparazione degli organi come fegato e cuore, regolazione della temperatura corporea, del ritmo cardiaco e respiratorio. La serotonina è un antagonista non competitivo del testosterone e dell'estradiolo perché aumenta il cortisolo ed i livelli di prolattina, con conseguente inibizione del fattore di rilascio delle gonadotropine [15-16].

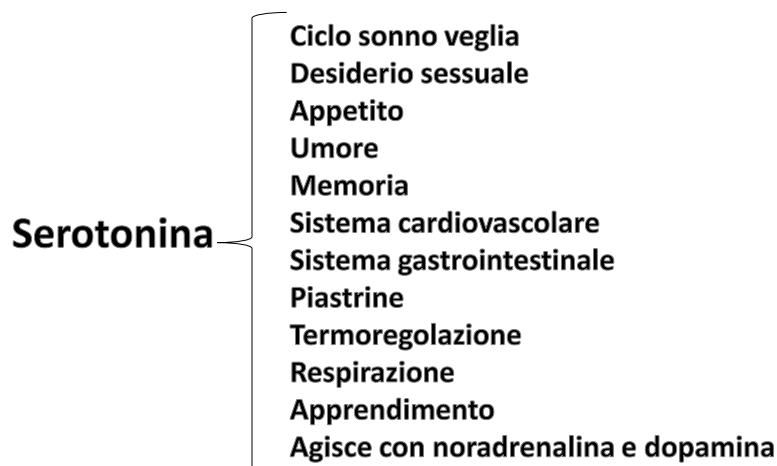


Figura 10: Funzioni della serotonina
Immagine elaborata dall'autore

Uno squilibrio per eccesso o per difetto nei livelli di serotonina può determinare conseguenze molto negative. La serotonina costituisce il freno naturale del riflesso dell'eiaculazione e un basso livello di questo neurotrasmettitore è la causa costituzionale principale dell'eiaculazione precoce. Inoltre, bassi livelli di serotonina possono provocare depressione, ansia, attacchi di panico e, in casi estremi, sono all'origine della fibromialgia (una patologia caratterizzata da dolore e perenne tensione muscolare, all'origine di rigidità e difficoltà nei movimenti). Anche un tasso eccessivo di serotonina in circolo, provocata dall'assunzione prolungata di farmaci antidepressivi, può avere effetti negativi sulla salute. Può insorgere la sindrome serotoninergica e i suoi sintomi comprendono mal di testa, allucinazioni, disturbi comportamentali, agitazione, confusione, tremori, contrazioni muscolari, brividi, tachicardia, sudorazione, nausea e diarrea [17].

Nel controllo dell'umore intervengono altri neurotrasmettitori come la noradrenalina e la dopamina. La dopamina crea le sensazioni di soddisfazione, gratificazione sessuale, motivazione (o della punizione), stimolando l'attenzione, la memoria, l'apprendimento (legato al lavoro), il comportamento, la cognizione ed il movimento volontario. La dopamina agisce sul sistema simpatico (sistema nervoso autonomo), causando l'aumento della pressione sanguigna e del battito cardiaco. La noradrenalina ha una funzione specifica nel predisporre il corpo umano ad uno stato di attenzione (combatti o scappa), aumentando l'attività del cervello, il numero dei battiti cardiaci, la pressione arteriosa, la mobilitazione degli zuccheri, la vasodilatazione dei bronchi e la predisposizione al rilascio dell'adrenalina.

E' comunque dimostrato che malattie mentali come la depressione siano dovute a uno squilibrio tra queste sostanze [18].

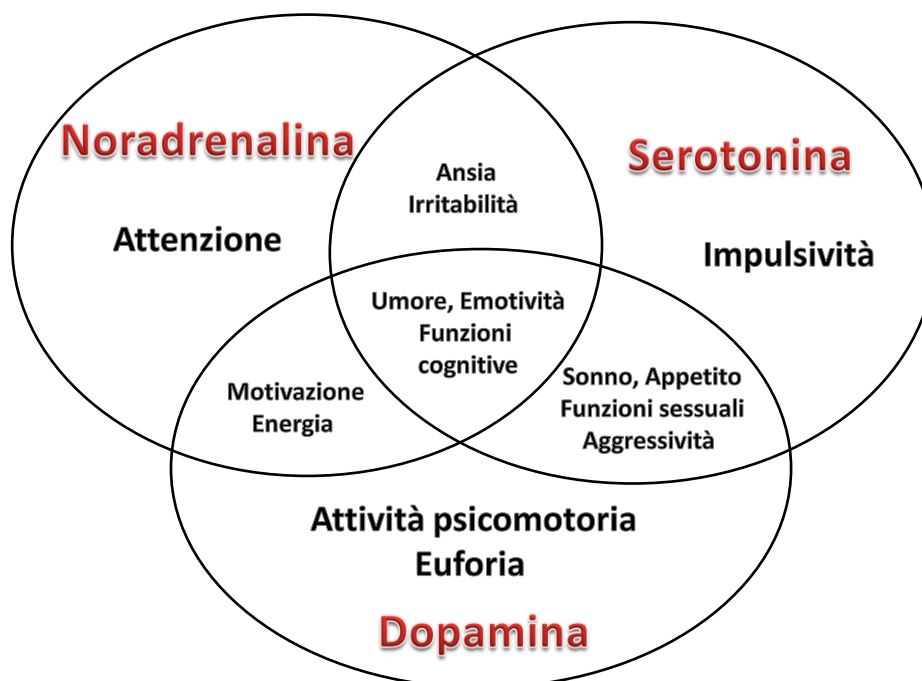


Figura 11: Sintomi controllati dai sistemi monoaminergici
Immagine elaborata dall'autore

Come già precedentemente affermato, l'effetto stimolante o inibente della serotonina, nei vari distretti dell'organismo, è in relazione al sito e al tipo di recettore serotonergico interessato. La più recente classificazione dei recettori serotonergici, proposta dalla IUPHAR nel 1998 e tutt'oggi ancora attuale, suggerisce la suddivisione in base alle caratteristiche farmacologiche, strutturali e trasduzionali in sette classi: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 e 5-HT7; di cui solo per i primi quattro si hanno buone conoscenze. A ciascun tipo di recettore appartengono diversi sottotipi recettoriali, distinguibili a loro volta dal punto di vista farmacologico e molecolare [19].

Principali caratteristiche e funzioni dei recettori serotonergici.				
Recettore	Agonista	Antagonista	Distribuzione	Funzione
5-HT1A	8-OH-DPAT	WAY100635	Nuclei del rafe, ippocampo, setto, amigdala	Autorecettori, controllo del rilascio di NE ed ACh
5-HT1B	sumatriptan	SB224289 (Metergolina)	Striato, SN, ippocampo, muscolatura liscia vascolare	Autorecettore sia terminale che eterorecettore
5-HT1D	sumatriptan	BRL15572 (Metergolina)	Striato, nucleo accumbens, ippocampo, muscolatura liscia vascolare	Autorecettore sia terminale che eterorecettore
5-HT1e	–	–	Amigdala, n. caudato, tubercolo olfattivo	Sconosciuta
5-HT1F	N-dimetil-5HT	--	Corteccia, talamo, muscolatura liscia vascolare	Sconosciuta
5-HT2A	DOI	Ketanserina	Corteccia, striato, muscolatura liscia vascolare, piastrine	Neuroinibizione, costrizione, attivazione
5-HT2B	a-me-5HT	RS127445	Cervelletto, setto, muscolatura liscia vascolare, endotelio	Costrizione, vasodilatazione
5-HT2C	mCPP	Mesulergina	Plesso corioideo, ipotalamo, ippocampo	Volume CSF
5-HT3	mCPB	Ondansetron	Striato, ippocampo, area postrema	Neuroeccitazione, emesi
5-HT4	Cisapride	GR113808	Striato, SN, muscolo cardiaco, muscolatura liscia esofagea	Rilascio di DA contrattilità miocitaria, rilasciamento
5-HT5a	–	Metiopina	Ippocampo, corteccia, cervelletto	Sconosciuta
5-HT5b	--	Metiopina	Ippocampo, abenula, corteccia	Sconosciuta
5-HT6	2-me-5HT	Metiopina (clozapina)	Tubercolo olfattivo, caudato, nucleo accumbens	Rilascio di acetilcolina
5-HT7	–	Metiopina (clozapina)	Ipotalamo, ippocampo, SNC	Alterazione dei ritmi circadiani

Figura 12: Classificazione dei recettori serotonergici
 medicinapertutti.it

Tali recettori appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (*G protein coupled receptor, GPCR*), eccezion fatta per il sottotipo recettoriale 5-HT3, che è un canale ionico che permette il flusso di ioni Na⁺ e K⁺.

Il **recettore 5-HT1** presenta 5 sottotipi (A, B, D, E, F) tutti accoppiati a proteine G_i e proteine G_o, quindi alla via dell'adenilato-ciclastasi, pertanto riducono la concentrazione di AMP-ciclico (cAMP). Inoltre, almeno uno dei sottotipi 5-HT1, il recettore 5-HT1A, attiva anche un canale al K⁺ ligando-dipendente e inibisce un canale per il Ca²⁺ voltaggio-dipendente [20].

Tutti i recettori 5-HT1 regolano essenzialmente le seguenti funzioni:

1. inibizione nel sistema nervoso della liberazione di noradrenalina e acetilcolina;
2. inibizione del rilascio di serotonina (5-HT1A presinaptici localizzati all'interno dei nuclei del rafe)
3. influenza su alcune funzioni controllate dal SNC quali il comportamento, l'attività cardiovascolare e gastrointestinale;
4. vasodilatazione a livello cardiovascolare (solo in rari casi vasocostrizione) con ipotensione arteriosa, aumento del flusso aortico e tachicardia.

Il sottotipo recettoriale 5-HT1A è ampiamente distribuito nel sistema limbico ed è coinvolto nella modulazione delle emozioni [21]. Esso funge inoltre da autocettore a livello delle sinapsi serotoninergiche e da eterorecettore in un gran numero di sinapsi non serotoninergiche. È stato inoltre dimostrato anche un suo ruolo protettivo nei processi di degenerazione e di apoptosi neuronale [22-23]. La sua localizzazione nelle regioni cerebrali associate con l'apprendimento e la memoria, come l'ippocampo, la corteccia frontale e la corteccia entorinale permette la modulazione diretta ed indiretta dei vari sistemi di neurotrasmissione coinvolti nelle funzioni cognitive [24].

Altrettanto interessante è il ruolo che tale sottotipo recettoriale ricopre nel trattamento dell'ansia. Sono in atto esperimenti con il compito di dimostrare come alcuni agonisti 5-HT1A abbiano un profilo ansiolitico paragonabile a quello delle benzodiazepine per azione sui recettori 5-HT1A postsinaptici nelle aree limbiche centrali [25].

Inoltre, negli ultimi decenni, l'attenzione della comunità scientifica si è incentrata sul ruolo del recettore 5-HT1A nel trattamento dei disturbi depressivi. Infatti è possibile distinguere due popolazioni di recettori 5-HT1A: gli autocettori presinaptici localizzati all'interno dei nuclei del rafe e quelli postsinaptici, presenti nell'ippocampo, nell'amigdala, nel setto e nelle aree limbiche [26]. I primi, mediante un meccanismo a feedback negativo, aiutano a mantenere l'omeostasi del sistema stesso, i secondi rientrano invece in tutti quei meccanismi emozionali solitamente colpiti dalla patologia depressiva. Pertanto, alla luce di quanto esposto, appare evidente che il miglior profilo farmacologico per il trattamento della depressione è quello posseduto da un'agonista 5-HT1A postsinaptico, in quanto, un agonista a livello presinaptico causerebbe un effetto esattamente opposto a quello antidepressivo [27].

I recettori 5-HT1B, nel sistema nervoso centrale, sono espressi ad alti livelli nei nuclei della base, nello striato e nella corteccia frontale, mentre al di fuori del SNC sono presenti nei tessuti vascolari. Hanno una tipica localizzazione presinaptica e fungono da autorecettori inibitori. Possono anche avere funzione di eterorecettori e modulare negativamente il rilascio di altri neurotrasmettitori quali acetilcolina, noradrenalina, dopamina, glutammato e GABA.

I recettori 5-HT_{1D} funzionano come autorecettore sui terminali assonici, inibendo il rilascio di serotonina. Questo sottotipo si trova nei vasi sanguigni cranici (perciò importanti nella patogenesi dell'emicrania) e ampiamente nella sostanza nera e nei gangli della base; potrebbe regolare la velocità di scarica delle cellule dopaminergiche e il rilascio di dopamina dai terminali assonici.

I recettori 5-HT_{1E} si trovano nella corteccia cerebrale e nello striato.

I recettori 5-HT_{1F} si trovano nel cervello e in periferia.

Il **recettore 5-HT₂** presenta 3 sottotipi (A, B, C) che sono accoppiati alle proteine G_q e G₁₁, producendo così un aumento dell'idrolisi del fosfatidil-inositolo.

I recettori 5-HT_{2A} sono ampiamente distribuiti nel SNC, soprattutto nelle zone di terminazione degli assoni serotoninergici. In particolare, si sono trovate alte concentrazioni di recettori 5-HT_{2A} nella corteccia prefrontale, parietale e somato-sensoriale, nel claustrum, nel tubercolo olfattivo e nelle piastrine [28].

La stimolazione dei sottotipi recettoriali 5-HT_{2A} media le seguenti azioni farmacologiche:

1. depolarizzazione di motoneuroni nel sistema nervoso;
2. vasocostrizione;
3. contrazione della muscolatura liscia gastrointestinale, bronchiale, urogenitale;
4. attivazione dell'aggregazione piastrinica ed aumento della permeabilità capillare [29-30].

Il sottotipo recettoriale 5-HT_{2A} è anche ampiamente diffuso nelle cellule circolari e longitudinali della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, dove, oltre a promuovere la peristalsi intestinale, è responsabile dello sviluppo e della sopravvivenza delle cellule muscolari ed epiteliali [31]. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che i recettori serotoninergici sono responsabili della crescita dei recettori dopaminergici all'interno del Sistema Nervoso Enterico, che a loro volta rallentano la motilità intestinale. In particolare, la serotonina da un lato promuove il transito intestinale, dall'altro favorisce il rilascio di dopamina che è un modulatore negativo della peristalsi gastroenterica [32-33]. Appare pertanto evidente che variazioni dei livelli di 5-HT possano condurre a stati patologici a carico dell'apparato digerente.

I recettori 5-HT_{2B} sono stati identificati nel fondo dello stomaco. Le conoscenze relative a tale sottotipo recettoriale sono alquanto limitate, anche se si ritiene che regoli l'appetito, la funzione cardiovascolare e la vasocostrizione.

I sottotipi recettoriali 5-HT_{2C} si trovano soprattutto nel SNC e sono localizzati, in massima parte, nelle cellule epiteliali del plesso corioideo, che è il sito primario della produzione di liquido cerebrospinale. Si ipotizza, infatti, che i recettori 5-HT_{2C} siano capaci di regolare la composizione

ed il volume del fluido cerebrospinale. Il recettore 5-HT_{2C} è stato, inoltre, implicato nel controllo dei comportamenti alimentari e nella propensione a sviluppare stati ansiogeni [34-35]. L'attivazione di questo sottotipo recettoriale causa infatti una drastica riduzione dell'appetito e dello stimolo della fame [36].

Il **recettore 5-HT₃** si differenzia dagli altri sottotipi recettoriali in quanto è l'unico esempio di recettore per un trasmettitore monoaminico che funzioni come canale ionico attivato da un ligando [37]. Questi recettori sono localizzati sulle terminazioni parasimpatiche nel tratto gastrointestinale, nelle afferenze vagali e splancniche, mentre, a livello del SNC, si trovano prevalentemente nel nucleo del tratto solitario e nell'area postrema. Esso è coinvolto nella risposta ematica e costituisce la base anatomica per le proprietà antiemetiche degli antagonisti recettoriali 5-HT₃ [38-39].

I **recettori 5-HT₄** sono accoppiati alla proteina G_s per attivare l'adenilato ciclasi, producendo così un aumento dei livelli intracellulari di AMP ciclico. Essi sono ampiamente diffusi in tutto il corpo. In particolare, a livello del SNC si ritrovano nei neuroni dei collicoli superiore e inferiore e nell'ippocampo, mentre nel canale gastroenterico sono localizzati nei neuroni del plesso mesenterico, sui muscoli lisci e sulle cellule secretorie. Si pensa che nel canale digerente il recettore 5-HT₄, unitamente al sottotipo recettoriale 5-HT_{2A}, sia in grado di evocare la secrezione e facilitare il riflesso peristaltico. Agonisti di tali recettori potrebbero essere utilizzati per il trattamento di disturbi gastrointestinali.

I **recettori 5-HT₅** sono accoppiati ad una proteina G_i inibitoria per l'adenilato ciclasi. La loro stimolazione fa abbassare i livelli intracellulari di cAMP. Essi sono recettori il cui studio è tuttora da approfondire, non si conoscono le funzioni che regolano e non si è nemmeno sicuri che siano accoppiati a una proteina G_i.

I sottotipi 5-HT_{5A} sono localizzati nell'ippocampo, nella corteccia e nel cervelletto.

I 5-HT_{5B} sono localizzati nell'ippocampo, nell'abenula e nella corteccia.

Per quanto riguarda i **recettori 5-HT₆ e 5-HT₇**, si ritiene che entrambi siano accoppiati ad una proteina G_s stimolatoria per l'adenilato ciclasi. La loro stimolazione fa alzare i livelli intracellulari di cAMP.

5-HT₆ è distribuito nello striato, nel nucleo accumbens, nel caudato e nel tubercolo olfattivo.

5-HT₇ è distribuito nei vasi sanguigni, nell'intestino, nell'ippocampo e nell'ipotalamo. Sembra sia coinvolto nell'alterazione dei ritmi circadiani [40].

5.ASSE INTESTINO - CERVELLO

Con il termine Asse Intestino-Cervello intendiamo quel complesso asse morfo-funzionale su cui operano più fattori che interagiscono bidirezionalmente:

- il Sistema Nervoso Enterico, come già è stato spiegato, è in grado di regolare le funzioni intestinali di mobilità, secrezione, trasporto mucosale e flusso sanguigno in modo del tutto autonomo dal SNC. Tale capacità è resa possibile da una fitta rete di neuroni organizzati in due plessi: quello mienterico, situato tra la muscolatura circolare interna e quella longitudinale esterna, e quello sottomucoso, sito tra la mucosa e la muscolatura circolare interna;
- Gangli preentrali e paraventrali, ricevono e smistano le informazioni provenienti sia dal SNE che dal SNC e partecipano alla sensibilità viscerale e ai riflessi locali che controllano le funzioni intestinali;
- Il Sistema Nervoso Centrale, dopo aver integrato le varie informazioni riguardanti cambiamenti ambientali interni ed esterni provenienti dai centri cerebrali e dal midollo spinale, trasmette informazioni modulando il SNE oppure agisce direttamente su cellule effettrici tramite il sistema nervoso autonomo e il sistema endocrino (l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene) per regolare muscolatura liscia, ghiandole e vasi sanguigni;
- Le aree cerebrali complesse, ovvero gangli della base e nuclei del tronco, verso cui convergono le informazioni provenienti dalla corteccia e dalle zone subcorticali.

Questo tipo di network neuronale, che mette in comunicazione il tratto gastrointestinale con i diversi livelli del SNC, rappresenta la base funzionale dell'asse intestino-cervello [41-42].

Un esempio di questa comunicazione mente-pancia possono essere le famose “farfalle nello stomaco”, quella particolare sensazione di vuoto e formicolio generalmente associata all'euforia delle prime fasi dell'innamoramento. Da un lato i disturbi gastrointestinali possono indicare la condizione degli stati d'animo in essere, dall'altro lato il benessere emotivo può dipendere dai messaggi che l'intestino invia al cervello, senza scordare che in situazioni di forte emozione l'organismo mette in atto tutta una serie di risposte, che coinvolgono anche il sistema nervoso autonomo con la liberazione di specifici “neurotrasmettitori”.

Un altro esempio del collegamento tra intestino e cervello è fornito dal Nervo Vago. Questo è uno dei dodici nervi cranici dell'essere umano, esattamente il decimo. I nervi cranici sono strutture nervose fondamentali che nascono a livello del cervello. Possono avere una funzione sensitiva o motoria, oppure entrambe le funzioni. Il nervo vago è il più lungo dei nervi cranici e riveste particolare importanza quale componente del sistema neurovegetativo: fa parte del sistema nervoso parasimpatico. All'interno del corpo umano compie un lungo percorso: si origina dal

midollo allungato, attraversa testa, collo, torace e addome; è importante per l'innervazione di polmoni, cuore e dell'apparato gastroenterico [43].

Il nervo vago rappresenta quindi la principale linea telefonica che mette in comunicazione cervello e intestino. A guidare questa comunicazione è però il MICROBIOTA (l'insieme di microorganismi simbiotici che convivono con l'organismo umano senza danneggiarlo). Sembra infatti che la flora batterica ricopra un ruolo assai importante nell'asse intestino-cervello. I microorganismi che albergano nel tratto gastrointestinale sono infatti in grado di modulare l'attivazione delle cellule del sistema immune e dell'epitelio intestinale, trasducendo segnali infiammatori o anti-infiammatori al SNE e conseguentemente al SNC [44]. Di fatto il microbiota ricopre molte funzioni: supporta la digestione dei nutrienti, regola il metabolismo, elabora le sostanze pericolose, partecipa alla disintossicazione e organizza il controllo del sistema immunitario. I microbioti dipendono da molti fattori, a cominciare dai geni, dal microbioma materno, dall'alimentazione, dall'attività cerebrale e dallo stato d'animo. Questo vuol dire che qualcosa che inizia come una emozione nel cervello influenza l'intestino e i segnali generati dai microbioti, segnali che vengono a loro volta trasmessi al cervello, rendendo spesso più intenso e prolungato quello stato emotivo [45].

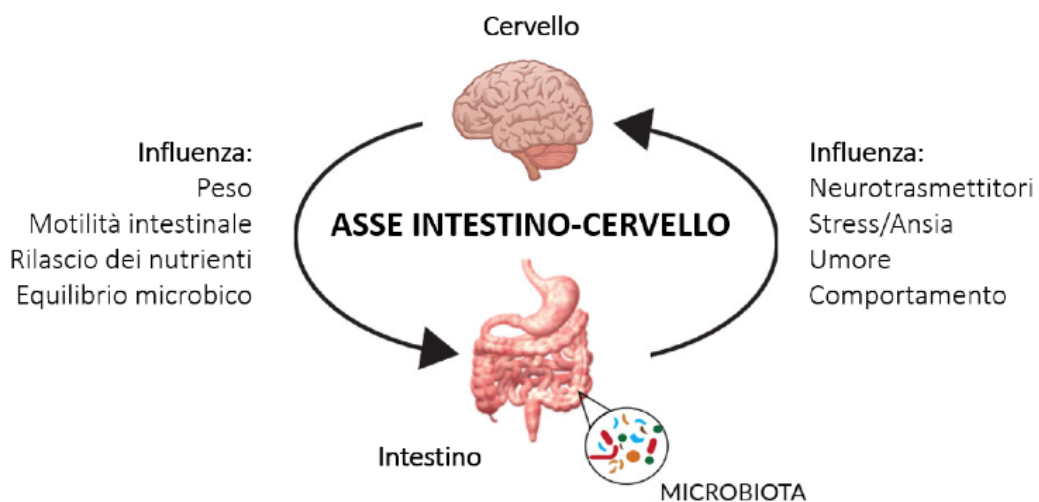


Figura 13: Asse Intestino-Cervello
factvsfitness.com

Recenti ricerche sul microbiota hanno dimostrato che la sua influenza si estende ben oltre il tratto gastrointestinale, giocando un ruolo importante nello sviluppo e nel funzionamento del SNC. In effetti, il microbiota svolge, tra le altre, funzioni sia di riconoscimento sia di sintesi di ormoni neuroendocrini; produce fattori neuroattivi, capaci cioè di comunicare non solo con il SNE, ma anche con il SNC; e sembra essere responsabile della produzione di neurotrasmettitori come serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina ecc [46].

Ricercatori dell'Università medica di Exeter e della facoltà di medicina di Saragozza in Spagna, hanno scoperto un nuovo motivo per cui la vasta comunità di microorganismi, che vivono in simbiosi nell'intestino umano, possa contribuire ad aiutare a regolare la chimica del cervello. Gli

scienziati hanno concentrato le loro indagini su una proteina conosciuta nota come TRL2, una proteina di membrana, un recettore, che viene espresso sulla superficie di alcune cellule e riconosce agenti estranei e trasmette segnali appropriati alle cellule del sistema immunitario.

Essi hanno scoperto che questa proteina, che è un indicatore chiave della presenza di alcuni microbi nell'intestino, è in grado di regolare i livelli di serotonina, la quale sappiamo essere prodotta sia dal cervello sia dall'intestino. La ricerca, condotta su colture cellulari e verificata nei topi, dimostra chiaramente che il microbiota è in grado di interferire con questo trasportatore, controllare i livelli di serotonina e di conseguenza influenzare la salute dell'organismo.

Questa ricerca ha rivelato che persone affette da malattie infiammatorie intestinali, come il morbo di Crohn o la colite ulcerosa, hanno una composizione del microbiota intestinale diversa rispetto a persone sane, arrivando alla conclusione che queste malattie possano svilupparsi quando TRL2 non funziona correttamente, ma finora, i meccanismi alla base di questa ipotesi non sono stati pienamente compresi [47].

Secondo altre ricerche, il gusto e il senso di fame sarebbero influenzati dai batteri intestinali in base al contenuto di nutrienti che consentono loro di crescere più agevolmente. Alcune specie batteriche preferiscono i cibi grassi, altre i carboidrati trasmettendo i loro desideri al cervello, che prontamente esaudisce i comandi. Non è ancora chiaro esattamente come avvenga, ma si ritiene che questa variegata comunità di microbi possano influenzare le decisioni umane attraverso il rilascio di specifiche molecole presenti nell'intestino che, collegato al sistema immunitario, endocrino e nervoso, condiziona le risposte comportamentali e fisiologiche. I microbi hanno la capacità di manipolare il comportamento e l'umore attraverso l'alterazione dei segnali neurali nel nervo vago, cambiando i recettori del gusto, producendo tossine dannose per il corpo e rilasciando molecole invece salutari. Lo studio ha dimostrato inoltre che gli ingredienti del cibo industriale comune, conosciuti come emulsionanti, producono cambiamenti nel microbioma dell'intestino conducendo quindi ad alterazioni dell'umore e patologie autoimmuni e neurologiche. Di fatto all'indebolimento dell'intestino corrisponderà una vulnerabilità della mente. Di conseguenza seguire una opportuna dieta comporterà benefici su entrambi i livelli [48].

Finora la maggior parte degli studi sull'asse microbioma-intestino-cervello sono stati condotti su animali, preferibilmente topi, germ-free (GF), o esposti a infezioni batteriche, agenti probiotici o antibiotici, i cui risultati suggeriscono un ulteriore ruolo per il microbioma nell'influenzare lo sviluppo del sistema nervoso enterico.

Ciò è alla base del nuovo studio guidato dal Prof. Fredrik Bäckhed del Dipartimento di Medicina Molecolare e Clinica dell'Università di Göteborg (Svezia), il quale ha scoperto che il microbiota intestinale è coinvolto nella regolazione della maturazione e della plasticità del sistema nervoso enterico attraverso il rilascio di serotonina e l'attivazione dei recettori 5-HT4.

A questo scopo sono stati utilizzati topi GF e topi colonizzati privi di triptofano idrossilasi 1 o Tph1 (un enzima limitante della velocità per la sintesi di 5-HT). Questi topi GF, mancando in toto del

microbiota intestinale, tendono a sviluppare una serie di anomalie strutturali e funzionali a carico del SNE e perciò presentano un transito intestinale significativamente più lento, che viene normalizzato dopo 15 giorni di colonizzazione con un microbiota di topi allevati convenzionalmente (detti CONV-R) [49-50]. La colonizzazione modifica infatti la neuroanatomia del SNE, aumenta il tasso di transito intestinale, riduce il tempo di transito intestinale e ripristina parzialmente i livelli sierici di serotonina nei topi, probabilmente inducendo la sintesi de novo di 5-HT aumentando l'espressione della velocità dell'enzima Tph1 nella mucosa [51-52-53].

Dei recenti studi hanno dimostrato che il microbiota intestinale è in grado di modulare la secrezione della serotonina ad opera delle cellule enterocromaffini. Va però precisato che la 5-HT mucosale e neuronale sono pool distinti poiché diverse forme dell'enzima sintetico limitante della velocità triptofano idrossilasi (TPH) sono utilizzate da cellule neuronali e non neuronali, con TPH2 utilizzato dai neuroni e TPH1 utilizzato dalle cellule enterocromaffini [54]. La 5-HT neuronale non solo rappresenta il principale fattore di crescita per il SNE, ma è anche in grado di favorire il turnover epiteliale della mucosa intestinale e di agire a questo livello come un anti-infiammatorio. Mentre la 5-HT della mucosa è fortemente proinfiammatoria [55-56], l'attivazione del recettore 5-HT4 (5-HT4R) nel SNE esercita azioni neurogenerative e neuroprotettive [57-58].

I ricercatori svedesi si sono posti come obiettivo:

1. studiare gli effetti degli antibiotici sullo sviluppo del SNE;
2. verificare una maggiore plasticità del SNE (contrassegnata dalla presenza dei *marker* cellulari Nestina e HuC/HuD) nei topi *germ-free*;
3. studiare il tasso di proliferazione delle cellule progenitrici esprimenti nestina (una proteina del citoscheletro) nei topi *germ-free* dopo la colonizzazione;
4. studiare i topi carenti di TPH1 *germ-free* e colonizzati;
5. studiare il ruolo della 5-HT mucosale e neuronale ricorrendo all'inibizione dei due enzimi (TPH1 e TPH2) attraverso la somministrazione di paraclorofenilalanina o PCPA (*ParaChloroPhenylAmine*) o attraverso la deplezione della 5-HT neuronale per mezzo della reserpina;
6. infine stabilire il *link* esistente tra il microbiota intestinale e l'attivazione neuronale del 5-HT4R ricorrendo alla modulazione farmacologica di questo recettore.

E questi sono i risultati dei loro esperimenti:

1. Dopo appena 3 settimane di antibiotici i topi CONV-R dimostravano avere una ridotta innervazione della mucosa colica e del plesso mioenterico (*Longitudinal Muscle/Myenteric Plexus*, LMMP) ed una ridotta rete gliale.

2. La nestina e l'HuC/HuD rappresentano la firma della plasticità del SNE. La colonizzazione dei topi GF porta ad una progressiva riduzione dei neuroni contrassegnati da questi *marker*, segno che all'assenza del microbiota si associa una maggiore plasticità. Questa segnatura persiste al più fino al terzo giorno dopo la colonizzazione ma tende a scomparire quando il microbiota ha raggiunto il suo *steady state* [59].
3. Al fine di verificare se la colonizzazione dei topi GF con un microbiota normale possa indurre la proliferazione dei precursori neuronali, i ricercatori hanno esaminato la coesistenza di nestina e Ki67 nei gangli mioenterici a livello del colon. La nestina è una proteina del citoscheletro ben espressa nelle cellule progenitrici dei neuroni e della glia. Il Ki67 è una proteina nucleare strettamente associata con la proliferazione cellulare. Presente a livello del nucleo in tutte le fasi del ciclo cellulare (G1, S, G2 e mitosi) e assente nella fase G0, il Ki67 è un *marker* della frazione di crescita di una data popolazione cellulare. Analizzato assieme alla nestina il Ki67 da informazioni sul tasso di crescita dei precursori neuronali e gliali. Procedendo in questo modo i ricercatori hanno potuto verificare che il 5% delle cellule esprimenti la nestina mantenevano la capacità di andare incontro a proliferazione fino al quindicesimo giorno dopo la colonizzazione con un microbiota convenzionale. Al contrario meno dell'1% delle cellule nestina⁺ esprimevano anche il Ki67 nei topi CONV-R. Tutto questo non fa altro che confermare che i topi GF mantengono un certo potenziale di neurogenesi e di maturazione del SNE e che questo potenziale può essere attivato a seguito della colonizzazione intestinale [60].
4. Come già accennato la colonizzazione dei topi GF compensa parzialmente i livelli sierici di 5-HT promuovendo l'attività dell'enzima mucosale TPH1. Allo stesso tempo la deplezione del microbiota attraverso la somministrazione di una terapia antibiotica causa una riduzione dei livelli circolanti di 5-HT. Al fine di verificare se la produzione mucosale di 5-HT sia richiesta per mantenere integra la struttura del SNE, i ricercatori hanno quantificato la densità neuronale di topi *knockout* per l'enzima TPH1 (*Tph1*^{-/-}) mettendola a confronto con quella dei topi *wild-type*. Mentre i CONV-R *Tph1*^{-/-} non mostravano evidenti alterazioni nella neuroanatomia del SNE, quando i topi GF *Tph1*^{-/-} venivano colonizzati per 3 giorni con il microbiota di topi CONV-R *wild-type* C57BL/6 si notava un più ridotto numero di neuroni mioenterici. Questa osservazione conferma l'importanza della 5-HT mucosale nel mantenimento dell'integrità del SNE durante le prime fasi della colonizzazione [61].
5. Allo scopo di stabilire l'importanza della 5-HT mucosale e neuronale nella maturazione del SNE sono stati trattati i topi CONV-D (topi ottenuti colonizzando topi GF di dodici settimane con il microbiota dal cieco di topi donatori di età corrispondente) con PCPA, un inibitore selettivo e reversibile degli enzimi TPH1 e TPH2, o con la reserpina, un inibitore irreversibile del trasportatore vescicolare delle monoammine. In entrambi i casi si è assistito ad una ridotta densità dei neuroni del plesso mioenterico [62].
6. Il recettore per la serotonina 5-HT₄R è espresso ubiquitariamente nell'intestino. La somministrazione degli agonisti di questo recettore promuove la produzione di muco da

parte delle cellule calciformi e la secrezione di Cl^- da parte degli enterociti. D'altro canto gli antagonisti del 5-HT₄R bloccano le suddette azioni. La stimolazione del 5-HT₄R ha inoltre la capacità di promuovere la neurogenesi e di favorire la neuroprotezione nell'intestino dei topi adulti. Il presente studio conferma che il 5-HT₄R è espresso nel SNE ed in modo specifico a livello dei neuroni mioenterici e che la sua densità è vincolata alla presenza di un microbiota intestinale convenzionale. Bäckhed e colleghi, dopo aver colonizzato dei topi GF, li hanno trattati per tre giorni con l'antagonista del 5-HT₄R GR-125487. Come atteso, dopo la somministrazione della molecola antagonista, si è assistito ad una diminuzione del numero di neuroni mioenterici e ad una riduzione dei neuroni esprimenti nestina. La somministrazione dell'agonista sc-53116 per 4 giorni era invece associato ad un'aumentata velocità di transito intestinale, ad un aumentato numero di neuroni mioenterici e ad un'aumentata innervazione della mucosa colica [63-64].

Sebbene questo studio sia un'ulteriore prova del profondo rapporto fra intestino e cervello, la strada da percorrere per comprendere a pieno i meccanismi alla base del processo è ancora lunga. Tuttavia il ruolo del microbioma (ecosistema di microrganismi) è assai evidente, tanto che la modulazione della composizione della microflora intestinale sta diventando una strategia terapeutica sempre più accreditata per molte malattie infettive, infiammatorie e neoplastiche anche all'interno dell'intestino [65].

COME IL SNC REGOLA L'INTESTINO:

Si ipotizza che lo stress sia uno degli stimoli più importanti che cervello e intestino affrontano insieme [66]. Numerosi studi dimostrano come lo stress psicologico giochi difatti un ruolo chiave nei disturbi gastrointestinali, causando ad esempio un aumento dell'intensità dei sintomi nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Sono diversi, infatti, gli elementi che evidenziano l'esistenza di una correlazione diretta, seppur non esclusiva, tra questa patologia e le situazioni di particolare ansia e forte stress [67]. Si è evidenziato che in molti pazienti con disordini funzionali gastrointestinali (DFGI), un'alterazione dello stato d'ansia, del tono dell'umore e la presenza di disturbi di somatizzazione possano essere rilevanti da un punto di vista patogenetico. Gli stati di ansia e depressione sono infatti in grado di incrementare la scarica del SNA che, come precedentemente accennato, è un fattore chiave nella regolazione del SNE, incrementando motilità, secrezione e sensibilità intestinale. Al contempo, essi inducono l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, aumentando la secrezione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) e del cortisolo.

Ciò innesca una serie di complessi eventi a valle, quali l'attivazione del sistema immune e il conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie e alterazioni a carico del microbiota e della sensibilità viscerale intestinale [68]. L'ipervigilanza, caratteristica degli stati di ansia e di dolore cronico, è inoltre responsabile dell'aumentata percezione di stimoli fisiologicamente subliminali

(*allodinia*), innescando dunque un circolo vizioso e la cronica perpetuazione dell'attività di questi sistemi neuro-endocrini.

La prova dell'abilità del SNC di modulare la funzionalità intestinale è rappresentata dalla buona risposta sintomatologica dei pazienti con DFGI a terapie quali l'ipnosi, la psicodinamica e le terapie cognitivo-comportamentali. La compartecipazione del SNC nel determinismo dei DFGI è resa inoltre evidente dalla possibilità di modulare le percezioni viscerali di questi pazienti attraverso terapie con farmaci ad azione anti-depressiva. Recenti studi confermano che una delle caratteristiche chiave dei pazienti con SII è l'ipersensibilità viscerale, come dimostrato sperimentalmente dalla aumentata percezione dolorosa alla distensione rettale mediante barostato. Diversi studi hanno infatti dimostrato che la terapia con antidepressivi sia in grado di innalzare la soglia della percezione dolorifica nei pazienti con SII, permettendo di migliorare la tolleranza alla distensione rettale dopo la terapia.

Il SNC potrebbe infine anche modulare direttamente la flora batterica intestinale, determinandone un'alterazione qualitativa in situazioni di stress. Studi in vitro suggeriscono che l'esposizione di alcune specie batteriche, alla noradrenalina secreta in condizioni stressogene possa determinare una rapida espansione di tali popolazioni batteriche.

Studi in vivo effettuati su topi hanno evidenziato, non solo che lo stress può modificare la flora batterica di questi piccoli animali, ma che lo svezzamento prematuro è in grado di aumentare la permeabilità intestinale. Ciò suggerisce che eventi stressogeni in età molto precoce, quali il trauma da separazione materna, siano responsabili non solo di modificazioni della flora batterica, ma anche di un'aumentata traslocazione di tali specie batteriche attraverso la parete intestinale [69].

In un recente studio, infine, è stato osservato che queste alterazioni possano essere almeno parzialmente reversibili, attraverso la somministrazione di probiotici [70].

COME L'INTESTINO REGOLA IL SNC:

Per lungo tempo il SNE è stato considerato un mero effetto delle informazioni trasmesse dal SNC. Solo recentemente è stato evidenziato che il SNE e la colonizzazione batterica intestinale possano a loro volta provocare cambiamenti comportamentali e persino influenzare lo sviluppo cerebrale in animali da esperimento [71]. Questi studi, effettuati su topi nati da taglio cesareo o cresciuti in ambiente completamente sterile, e topi con flora batteriche selezionata, hanno messo in evidenza che tali animali presentavano differenze comportamentali, che potevano essere almeno in parte revertite, attraverso un trapianto di flora batterica intestinale.

Analizzando meglio la relazione microbiota-SNC, si può notare come uno stimolo periferico, ad esempio un microrganismo patogeno o la stessa flora endogena, attivi il sistema immune, conducendo a un eccessivo rilascio di TNF-alfa e altre citochine. Tali citochine sarebbero localmente in grado di incrementare la permeabilità intestinale, favorendo l'innescarsi di una cronica attivazione del sistema immune. Le citochine pro-infiammatorie a loro volta sono in grado

di influenzare la funzione cerebrale, alterando la neurogenesi e la ramificazione neuronale nell'ippocampo.

Altri studi hanno ulteriormente dimostrato che modifiche della flora intestinale possono alterare sia il comportamento (inducendo stati di ansia) che l'espressione cerebrale del fattore neurotrofico derivato dalle cellule neuronali (BDNF). In questi topi la somministrazione orale di antibiotici era in grado di ridurre temporaneamente il comportamento ansioso. Ciò tuttavia non si verificava se tali antibiotici venivano somministrati a livello intra-peritoneale, dimostrando come l'effetto fosse strettamente dipendente delle alterazioni della flora intestinale piuttosto che dall'antibiotico in sé [72].

Un'ulteriore evidenza a sostegno di un sistema ascendente microbiota-intestino-cervello è rappresentata dalla enterocolite necrotizzante (NEC), una condizione clinica caratterizzata da un severo processo infiammatorio intestinale associato a una profonda disbiosi, riscontrata nei nati pretermine. Diversi report suggeriscono che la presenza di NEC sia associata a un sostanziale più elevato rischio di alterazioni neurologiche permanenti. Il grado di infiammazione sistemica e il danno intestinale caratteristico di questa sindrome sono correlati direttamente con le conseguenze psicomotorie a lungo termine, osservate nei pazienti con NEC. La somministrazione di probiotici nei nati pretermine è stata dimostrata essere in grado di ridurre l'incidenza della NEC. Studi recenti hanno associato la somministrazione di probiotici ad un incrementato rilascio di inibitori del TNF-alfa e alcuni autori hanno inoltre ipotizzato un effetto protettivo diretto sul danno al SNC attraverso la ridotta penetrazione da parte di biomolecole della barriera epiteliale intestinale [73].

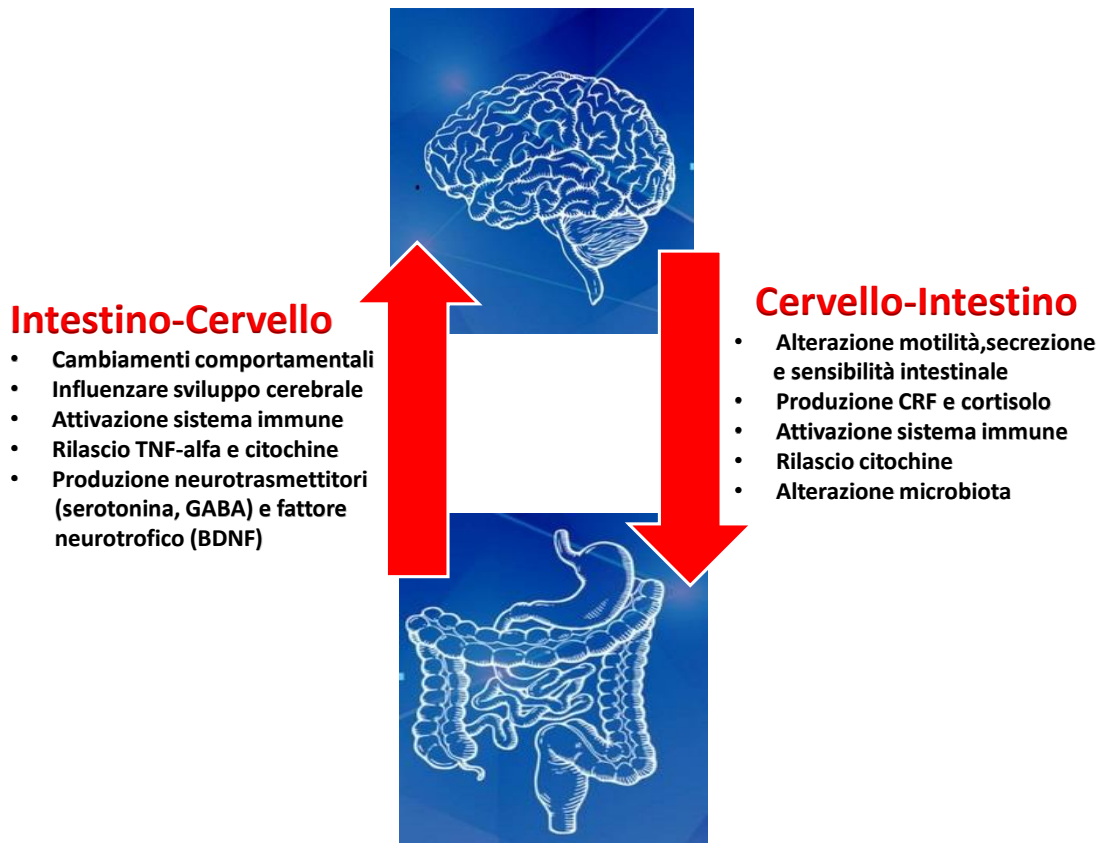


Figura 14: Comunicazione bidirezionale Intestino-Cervello
Immagine elaborata dall'autore

6.ESEMPIO DI PATOLOGIE: COLITE ULCEROSA E

POSSIBILI CURE FARMACOLOGICHE

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica che colpisce l'intestino crasso, interessando dapprima il retto, per poi eventualmente estendersi a tutto il colon. I sintomi tipici sono il dolore addominale e la diarrea, spesso frammista a sangue e a perdite mucose. A differenza del morbo di Crohn (un'altra malattia infiammatoria cronica dell'intestino), la colite ulcerosa interessa soltanto gli strati più superficiali del lume intestinale, senza estendersi a quelli sottostanti; inoltre le manifestazioni rimangono localizzate a livello dell'intestino crasso, mentre nel morbo di Crohn possono interessare anche altri tratti del tubo digerente.

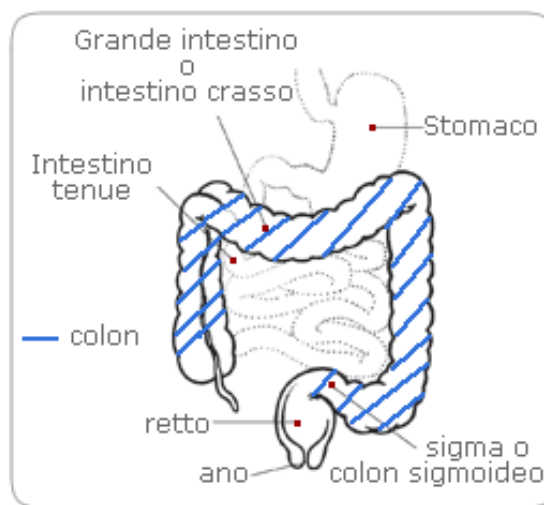


Figura 15: Intestino crasso
mypersonaltrainer.it

Allo stato attuale la colite ulcerosa non conosce né un'origine certa, né una cura definitiva, ma le terapie farmacologiche disponibili sono in grado di ridurre i sintomi e prevenirne le complicanze; in alcuni casi l'efficacia è tale da favorirne addirittura la remissione spontanea nel lungo periodo di tempo. Lo stress non viene più considerato il principale responsabile della malattia, anche se può influenzarne negativamente i sintomi. Le ipotesi attualmente più attendibili prendono in considerazione il binomio tra teoria immunitaria ed ereditarietà. Alcuni ricercatori pensano che la colite ulcerosa sia causata da un virus o da un batterio, capace di scatenare nell'organismo una risposta infiammatoria esagerata, a sua volta in grado di alterare il normale metabolismo delle cellule che costituiscono la mucosa intestinale. Altri ritengono che quest'alterazione della risposta immunitaria sia scatenata da allergeni di origine alimentare, batterica o autogena. Proprio quest'ultima teoria, basata sull'eziologia autoimmune, è attualmente considerata l'ipotesi più percorribile.

Un ruolo importante sembrerebbe essere ricoperto anche dalla genetica individuale, dal momento che alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato una maggiore incidenza della malattia tra i

familiari di una persona affetta. Esistono dunque numerose ipotesi sull'origine della colite ulcerosa, anche se per il momento nessuna di esse è in grado di fornire risposte concrete.

I sintomi della colite ulcerosa variano in base alla severità e alla localizzazione del processo infiammatorio. Quando questo rimane confinato in sede rettale il paziente può avvertire un modesto sanguinamento e tenesmo, cioè uno spasmo doloroso dell'ano con sensazione di urgente bisogno di defecare. Mano a mano che l'infiammazione si estende per via ascendente agli altri tratti del grosso intestino, si accompagna a sintomi via via sempre più severi. La manifestazione classica include scariche diarroidiche commiste a sangue, dolori addominali, affaticamento, perdita di peso e sudorazione notturna. Tutti questi sintomi hanno un andamento recidivante. Episodi acuti fanno quindi da preludio a periodi di totale remissione, a loro volta seguiti da temporanee riacuzie. In genere la malattia non è comunque ingravescente nel tempo, anche se un'esacerbazione dei disturbi è comunque possibile nei casi di media gravità.

Quando viene osservata all'esame endoscopico, la mucosa del retto e di parti più o meno estese del colon presenta numerose ulcerazioni puntiformi, da cui il termine "colite ulcerosa". In una fase avanzata le piccole ulcere confluiscono tra loro, creando lesioni della mucosa più o meno estese. Queste piccole ulcerazioni, che provocano il sanguinamento e il riversamento del muco nel lume dell'intestino, sono responsabili dei classici sintomi associati alla colite ulcerosa.

La più severa complicazione della colite ulcerosa è il megacolon tossico. Si tratta di una condizione in cui il colon si paralizza, impedendo ogni passaggio di gas o di materiale; i sintomi includono febbre, sudore e debolezza. Se la condizione non viene trattata il colon può distendersi fino al punto di rompersi, un'eventualità, questa, piuttosto pericolosa per la sopravvivenza stessa dell'individuo.

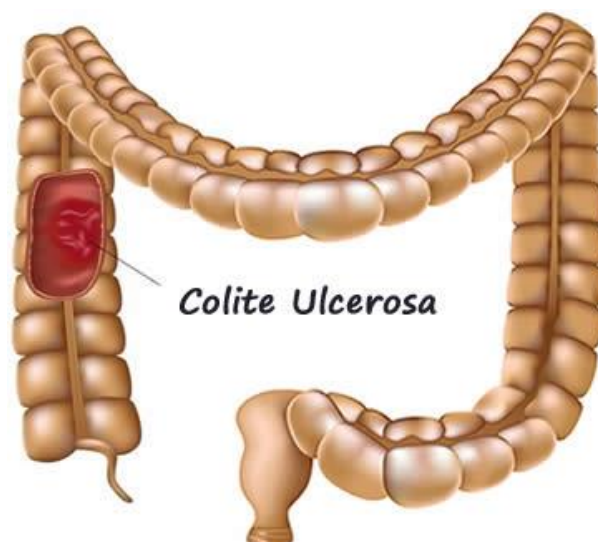


Figura 16: Intestino affetto da colite ulcerosa
mypersonaltrainer.it

Ulteriori complicanze della colite ulcerosa, in conseguenza del grave stato infiammatorio e della diarrea persistente, possono far insorgere rialzi febbrili, disidratazione, anemia sideropenica,

carenze vitaminiche e minerali, perdita di forze e di appetito, ritardo nella crescita. Possibili anche disturbi extraintestinali come artriti, lesioni oculari e cutanee, patologie del fegato e delle vie biliari, spondiloartrite anchilosante. La terapia con farmaci immunosoppressivi può inoltre aumentare la suscettibilità alle malattie infettive. I pazienti colpiti da colite ulcerosa presentano un aumentato rischio di sviluppare il cancro al colon; ciò nonostante più del 90% di essi non andrà in contro alla malattia nel corso della vita. Il rischio è maggiore per quei pazienti in cui l'infiammazione è estesa a tutto il colon e perdura almeno dagli otto ai dieci anni [74].

Le terapie farmacologiche si propongono come obiettivo primario quello di ridurre i sintomi e di indurre la remissione; il secondo obiettivo è quello di mantenere la remissione a lungo termine. I farmaci che hanno dimostrato efficacia nella colite ulcerosa sono la mesalazina, il cortisone e gli immunosoppressori. Questi farmaci possono essere utilizzati da soli o in combinazione e con diverse modalità di somministrazione a seconda del grado di severità della malattia e della sua localizzazione.

- **La Mesalazina** o acido 5 aminosalicilico (5-ASA) è un farmaco antinfiammatorio utilizzato per la terapia di forme lievi-moderate di colite ulcerosa. E' indicata in caso di colite ulcerosa quando la malattia si estende dal retto al tratto discendente del colon compreso e può essere utilizzata per via topica (supposta, clisma, clistere) e per via orale. E' il farmaco di prima scelta in caso di gravidanza. La mesalazina è indicata anche come terapia di mantenimento, dopo remissione della malattia. La terapia cronica con mesalazina sembrerebbe esplicare un'azione protettiva verso il tumore del colon retto [75]. La mesalazina è indicata anche in associazione ai corticosteroidi nelle forme di colite ulcerosa moderatamente gravi. Da un punto di vista della tollerabilità, gli effetti collaterali più comuni della mesalazina comprendono diarrea, nausea, anoressia e cefalea; in alcuni casi si possono manifestare eruzione cutanee [76].
- **I corticosteroidi** possono essere somministrati per via orale o per via parenterale a seconda della gravità della malattia, in pazienti con colite ulcerosa in fase attiva, ma non sono efficaci come terapia di mantenimento. Anche questi, come la mesalazina possono essere utilizzati in gravidanza. I corticosteroidi sono farmaci con effetti collaterali importanti che rendono difficile l'aderenza alla terapia. Possono provocare insonnia, aumento del peso corporeo, ritenzione di liquidi, irsutismo (nelle donne), acne, viso a "luna piena". In caso di somministrazione prolungata e/o dosaggio elevato possono comparire: difficoltà di cicatrizzazione, miopatia, ipertensione, osteoporosi, osteonecrosi, cataratta, problemi alla pelle (atrofia), steatosi epatica (accumulo di grassi nel fegato), infezioni e insufficienza adrenale acuta. Uno dei problemi connessi all'uso degli steroidi nei pazienti con colite ulcerosa è lo sviluppo di dipendenza verso questi farmaci [77].
- **Gli Immunosoppressori** sono farmaci che sopprimono la risposta immunitaria, i cui effetti sono visibili dopo un arco di tempo che può richiedere da diverse settimane fino a tre mesi. La terapia con questi farmaci si associa ad una riduzione del 23% del rischio di riacutizzazione [78]. Gli effetti collaterali, che compaiono in circa un terzo dei pazienti, comprendono: nausea, vomito, riduzione della conta dei globuli bianchi e delle piastrine,

aumento del rischio di infezioni, infiammazione epatica, pancreatite, parestesie e, dopo trattamento prolungato, lieve aumento del rischio di linfoma e di tumori della pelle [79].

Numerosi studi recenti hanno dimostrato l'efficienza della terapia biologica a base di infliximab, un anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), uno dei principali mediatori di infiammazione. Questo tipo di terapia sembra che possa essere utilizzata in quei pazienti che non hanno raggiunto una adeguata risposta clinica con la terapia convenzionale. Sembra inoltre che comporti la remissione assoluta della malattia [80].

Per la colite ulcerosa, l'intervento chirurgico di asportazione del colon (colectomia totale) può essere considerato un intervento terapeutico. In questo caso l'intestino è unito direttamente al retto e si riesce a preservare la funzionalità del retto e dello sfintere anale. Questo intervento però non è risolutivo per la malattia perché la colite ulcerosa può persistere a carico del retto, con rischio di infiammazione (proctite), aumento della necessità di defecare e, nel tempo, aumento del rischio di tumore al retto. Circa il 40% dei pazienti con malattia estesa va incontro a colectomia, di fatto, per una risposta non ottimale alla terapia farmacologica. L'intervento chirurgico rappresenta inoltre una scelta obbligata in caso di displasia della mucosa (lesioni precancerose) o tumore e come trattamento d'urgenza (megacolon tossico o attacco acuto in assenza di megacolon tossico). In caso di attacco acuto in pazienti con colite severa l'intervento chirurgico è indicato in assenza di risposta al trattamento farmacologico steroideo (farmaci di prima linea) e con inibitori del TNF-alfa o ciclosporina (farmaci di seconda linea). Il rischio di complicanze post chirurgiche si attesta sul 27%: l'età (> 65 anni), l'indice di massa corporea, l'urgenza dell'intervento e la presenza di tre o più patologie associate sono fattori di rischio per complicanze [81].

L'intervento chirurgico standard per la colite ulcerosa è la proctocolectomia totale che prevede la rimozione totale del colon, del retto e dell'ano. Questo intervento è curativo perché elimina la malattia e il rischio di sviluppare il tumore del colon retto, ma implica l'applicazione di una sacca esterna alla parete addominale per la raccolta delle feci da mantenere per tutta la vita. Una variante di questo intervento consente di inserire internamente la sacca per la raccolta delle feci. Con il tempo però la sacca interna potrebbe richiedere una sostituzione, quindi la necessità di sottoporre il paziente ad un ulteriore intervento.

Per ovviare al problema della sacca, quando possibile si cerca di preservare l'ano (proctocolectomia restaurativa). In questo caso la parte di intestino residua è unita direttamente all'ano attraverso una giunzione che forma come un serbatoio o piccola sacca (pouch) che svolge la funzione del retto di contenimento delle feci e serve ad evitare il problema della diarrea. Una complicanza di questo tipo di intervento è il cedimento della giunzione fra intestino e ano. Per ridurre il rischio di cedimento, per i primi 2-4 mesi successivi all'intervento le feci vengono eliminate attraverso un'apertura che connette direttamente l'intestino con l'esterno (ileostomia). Un'altra complicanza è rappresentata dall'infiammazione della giunzione tra intestino e ano: nella maggior parte dei pazienti tale infiammazione risponde al trattamento antibiotico, ma in un piccolo numero di casi è necessario rimuovere il serbatoio e procedere con una ileostomia permanente. Nei pazienti trattati con inibitori del TNF-alfa che devono essere sottoposti ad

intervento chirurgico con realizzazione di un pouch, la suddivisione dell'intervento in due fasi, colectomia subtotala e ileostomia, è risultata associata ad una minor incidenza di complicanze post chirurgiche (sepsi pelvica) [82].

La colite ulcerosa è una malattia difficile da sopportare, che comporta stress e ansia. Un gruppo di ricercatori bolognesi ha appena scoperto che si associa a vere e proprie modifiche cerebrali in aree connesse alle emozioni. Per colpa di queste alterazioni i pazienti sono come "anestetizzati" nei confronti delle emozioni positive e ciò, per giunta, crea un circolo vizioso in cui la malattia intestinale favorisce una visione pessimista della vita, che a sua volta può peggiorare ulteriormente le condizioni dei malati. Attraverso appurati test basati sulla stimolazione emotiva visiva si è osservato che in alcune regioni cerebrali, come amigdala e talamo, il flusso di sangue sembra diminuire, a indicare una minore attività di queste specifiche aree del sistema limbico. Queste aree, secondo la teoria dell'asse cervello-intestino, sarebbero in diretta connessione con il sistema nervoso enterico, la "branca" del sistema nervoso autonomo che governa le funzioni dell'apparato digerente. Il dialogo fra cervello e intestino può spiegare, a livello biologico, gli effetti biopsicosociali della patologia intestinale. La colite ulcerosa, infatti, è una malattia cronica con fasi di quiete e recidive improvvise e imprevedibili in cui i sintomi, come la diarrea, possono essere molto pesanti e quindi creare un forte disagio psicologico. E si sa anche che emozioni negative e stress possono peggiorare la malattia, favorendo le ricadute. Lo studio dei bolognesi aggiunge un tassello in più a questi dati clinici: ha infatti permesso di "vedere" che il sistema limbico ha in effetti una funzionalità alterata nei pazienti, che di fatto sono meno sensibili alle emozioni positive come gioia o benessere. Come se la malattia li avesse precipitati in un mondo dove c'è spazio solo per la sofferenza. Ciò sta ad indicare che bisogna aiutare i pazienti principalmente dal punto di vista psicologico, cercando di spronarli a reagire, a provare a convivere con maggior serenità con la loro malattia, in modo da garantire loro le migliori condizioni di vita possibili [83].

7.RIFERIMENTI

- [1] Gershon MD, Il secondo cervello, UTET, 2013, P.134
- [2] Bottaccioli F, Psiconeuroendocrinoimmunologia. I fondamenti scientifici delle relazioni mente-corpo. Le basi razionali della medicina integrata, 2005, p. 319, Gershon M.D., Il secondo cervello, UTET, 2014, p. 190-191
- [3] Mawe GM, Hoffman JM, Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions and therapeutic targets, 2013, p. 249-265
- [4] Carlson NR, Fisiologia del comportamento, Piccin, 2007, p. 600, Gershon MD, Il secondo cervello, UTET, 2014, p. 232, 259-265
- [5] Gershon MD, Il secondo cervello, UETE, 2013, p.205-211
- [6] Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia, Unigastro, Manuale di Gastroenterologia, Editrice Gastroenterologia Italiana, 2007-2009, p. 470-479
- [7] Anatomia dell'uomo – seconda edizione. Edi. Ermes, 2006
- [8] Enciclopedia Humanitas, Anatomia – Sistema Nervoso Periferico
- [9] Conti, Fiorenzo. e Battaglia-Mayer, Alexandra., Fisiologia medica, 2. ed, Edi-Ermes, 2010,
- [10] Pankaj Jay Pasricha, Stanford Hospital: Brain in the Gut - Your Health
- [11] Silverthorn, Dee U.(2007)."Human Physiology". Pearson Education, Inc., San Francisco
- [12] Elisa Coppelli, "Intestino, disturbi e cure naturali"
- [13] Peter Abrahams, Atlante del corpo umano, 2010.
- [14] Angela Petrella, "Serotonina, cos'è, dove si trova e come stimolare l'ormone della felicità"
- [15] Clifford J Rosen, "Breaking into bone biology: serotonin's secrets", in Nature Medicine, vol. 15, n° 2, pp. 145–146
- [16] Marieb, Elaine Nicpon, 1936, "Essentials of human anatomy & physiology", 9th ed, Pearson/Benjamin Cummings, 2009
- [17] Angela Petrella, "Serotonina, cos'è, dove si trova e come stimolare l'ormone della felicità"
- [18] Adriano Panzironi, "VIVERE 120 ANNI, le verità che nessuno vuole raccontarti"
- [19] The IUPHAR Compendium of Receptor characterization and Classification. IUPHAR Media, London, UK, 1998
- [20] Sanders-Bush, E.; Mayer, S.E. 5-Idrossitriptamina (serotonina): agonisti e antagonisti dei recettori. Le basi farmacologiche della terapia. Goodman and Gilman, 2006.
- [21] Mylecharane, E.J. The classification of 5-hydroxytryptamine receptors. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1989

- [22] Whitaker-Azmitia, P.M.; Druse, M.; Walker, P.; Lauder, J.M. Serotonin as a developmental signal. *Behav. Brain Res.* 1996
- [23] Singh, J.K.; Chromy, B.A.; Boyers, M.J.; Dawson, G.; Banerjee, P. Induction of the serotonin1A receptor in neuronal cells during prolonged stress and degeneration. *J. Neurochem.* 1996
- [24] Hirst, W.D.; Andree, T.H.; Aschmies, S.; Childers, W.E.; Comery, T.A.; Dawson, L.A.; Day, M.; Feingold, I.B.; Grauer, S.M.; Harrison, B.L.; Hughes, Z.A.; Kao, J.; Kelly, M.G.; van der Lee, H.; Rosenzweig-Lipson, S.; Saab, A.L.; Smith, D.L.; Sullivan, K.; Sukoff Rizzo, S.J.; Tio, C.; Zhang, M.Y.; Schechter, L.E. Correlating efficacy in rodent cognition models with in vivo 5-hydroxytryptamine1A receptor occupancy by a novel antagonist, (R)-N-(2-methyl-(4-indolyl-1-piperazinyl)ethyl)-N-(2-pyridinyl)-cyclohexane carboxamide (WAY-101405). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008
- [25] Fiorino, F.; Severino, B.; Magli, E.; Ciano, A.; Caliendo, G.; Santagada, V.; Frecentese, F.; Perissutti, E. 5-HT1A receptor: an old target as a new attractive tool in drug discovery from Central Nervous System to cancer. *J. Med. Chem.* 2013
- [26] Sanabria-Bohorquez, S.M.; Biver, F.; Damhaut, P.; Wikler, D.; Veraart, C.; Goldman, S. Quantification of 5-HT(1A) receptors in human brain using p-MPPF kinetic modelling and PET. *Eur. J. Nucl. Med.* 2002
- [27] Albert, P.R.; Le François, B. Modifying 5-HT1A receptor gene expression as a new target for antidepressant therapy. *Front. Neurosci.* 2010
- [28] Sanders-Bush, E.; Mayer, S.E. 5-Idrossitriptamina (serotonina): agonisti e antagonisti dei recettori. *Le basi farmacologiche della terapia.* Goodman and Gilman, 2006
- [29] Huring, R.E.; Peroutka, S.J. Characterization of a novel 3H-5-hydroxytryptamine binding site subtype in bovine brain membranes. *J. Neurosci.* 1987
- [30] Hoyer, D.; Clarke, D.E.; Fozard, J.R.; Hartig, P.R.; Martin, G.R.; Mylecharane, E.J.; Saxena, P.R.; Humphrey, P.P. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994
- [31] Fiorica-Howells, E.; Hen, R.; Gingrich, J.; Li, Z.; Gershon, M.D. 5-HT2A receptors: location and functional analysis in intestines of wild-type and 5-HT2A knockout mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002
- [32] Li, Z.; Chalazonitis, A.; Huang, Y.; Mann, J.J.; Gross Margolis, K.; Yang, Q.M.; Kim, D.O.; Coté, F.; Mallet, J.; Gershon, M.D. Essential roles of enteric neuronal Serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J. Neurosci.* 2011
- [33] Li, Z.S.; Schmauss, C.; Cuenca, A.; Ratcliffe, E.; Gershon, M.D. Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *J. Neurosci.* 2006

- [34] Dryden, S.; Wang, Q.; Frankish, H.M.; Williams, G. Differential effects of the 5-HT_{1B/2C} receptor agonist mCPP and the 5-HT_{1A} agonist flesinoxan on hypothalamic neuropeptide Y in the rat: evidence that NPY may mediate serotonin's effects on food intake. *Peptides* 1996
- [35] Gatch, M.B. Discriminative stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sci.* 2003
- [36] Harada, Y.; Takayama, K.; Ro, S.; Ochiai, M.; Noguchi, M.; Iizuka, S.; Hattori, T.; Yakabi, K. Urocortin1-induced anorexia is regulated by activation of the serotonin 2C receptor in the brain. *Peptides* 2014
- [37] Sanders-Bush, E.; Mayer, S.E. 5-Idrossitriptamina (serotonina): agonisti e antagonisti dei recettori. *Le basi farmacologiche della terapia. Goodman and Gilman*, 2006
- [38] Li, Z.; Chalazonitis, A.; Huang, Y.; Mann, J.J.; Gross Margolis, K.; Yang, Q.M.; Kim, D.O.; Coté, F.; Mallet, J.; Gershon, M.D. Essential roles of enteric neuronal Serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J. Neurosci.* 2011
- [39] Talley, N.J.; Phillips, S.F.; Haddad, A.; Miller, L.J.; Twomey, C.; Zinsmeister, A.R.; MacCarty, R.L.; Ciociola, A. GR 38032F (ondansetron), a selective 5HT₃ receptor antagonist, slows colonic transit in healthy man. *Dig. Dis. Sci.* 1990
- [40] Sanders-Bush, E.; Mayer, S.E. 5-Idrossitriptamina (serotonina): agonisti e antagonisti dei recettori. *Le basi farmacologiche della terapia. Goodman and Gilman*, 2006
- [41] Aziz Q, Thompson DG. "Brain-gut axis in health and disease". *Gastroenterology* 1998
- [42] Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. "The brain gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study". *Gut* 2012
- [43] "Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy", MS George, HA Sackeim, AJ Rush, LB Marangell, In: *Biol Psychiatry*, February 2000
- [44] Osvaldo Borrelli, "L'intestino: il secondo cervello e le sue connessioni con il sistema nervoso centrale, The little brain and the brain-gut axis", 2017
- [45] Emeran Mayer, "La comunicazione mente pancia"
- [46] Bottaccioli F, Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia. *Le due facce della Rivoluzione in corso nelle scienze della vita*, Edra 2014, p. 146
- [47] "Intestinal serotonin transporter inhibition by Toll-like receptor 2 activation. A feedback modulation", Eva Latorre, Elena Layunta, Laura Grasa, Marta Castro, Julián Pardo, Fernando Gomollón, Ana I. Alcalde and José E. Mesonero, 2016
- [48] Joe Alcock, Carlo C. Maley, C. Athena Aktipis: "Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms", *Bioessays*, 2014
- [49] Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM (2014) "Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system"

- [50] McVey Neufeld KA, Perez-Burgos A, Mao YK, Bienenstock J, Kunze WA (2015) “The gut microbiome restores intrinsic and extrinsic nerve function in germ-free mice accompanied by changes in calbindin”
- [51] Reigstad CS, et al. (2015) Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells.
- [52] Yano JM, et al. (2015) Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis
- [53] Wikoff WR, et al. (2009) Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA*
- [54] Spohn SN, Mawe GM (2017) Non-conventional features of peripheral serotonin signaling –The gut and beyond. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*
- [55] Ghia J-E, et al. (2009) Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology*
- [56] Margolis KG, et al. (2014) Pharmacological reduction of mucosal but not neuronal serotonin opposes inflammation in mouse intestine.
- [57] Liu M-T, Kuan Y-H, Wang J, Hen R, Gershon MD (2009) 5-HT₄ receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice
- [58] Bianco F, et al. (2016) Prucalopride exerts neuroprotection in human enteric neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*
- [59] Grundmann D, Markwart F, Scheller A, Kirchhoff F, Schäfer K-H (2016) “Phenotype and distribution pattern of nestin-GFP-expressing cells in murine myenteric plexus”.
- [60] Kulkarni S, et al.(2017) “Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis.”
- [61] - Li Z, et al.(2011) “Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons”
- [62] De Vadder F, Grasset E, Manneras Holm L, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018
- [63] Hoffman JM, et al. (2012) Activation of colonic mucosal 5-HT₄ receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology*
- [64] Liu M, Geddis MS, Wen Y, Setlik W, Gershon MD (2005) Expression and function of 5-HT₄ receptors in the mouse enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*
- [65] Moloney RD [ed al.], The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*. 2014 Feb; 25(1-2):49-74.
- [66] Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity, Monnikes, H., In: *Digestive Diseases*, 201-11.,2001
- [67] Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome, Hong-Yan Qin, Chung-Wah Cheng, Xu-Dong Tang, and Zhao-Xiang Bian, In: *World J Gastroenterol*. , 2014 Oct 21
- [68] Wang HX, Wang YP. Gut microbiota – brain axis. *Chin Med J* 2016.

- [69] Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. "Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease". *Aliment Pharmacol Ther* 2006.
- [70] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. "Effects of the probiotic bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression". *Neuroscience* 2010
- [71] Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. "Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis". *Pediatric Res* 2015
- [72] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. "The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice" *Gastroenterology* 2011
- [73] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. "Microbiota modulates behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders". *Cell* 2013
- [74] UNIGASTRO, Malattie dell'apparato digerente, Torino, UTET, 2001
- [75] Rugarli C., *Medicina Interna Sistemica*, 2015, Edra.
- [76] Goldman L., Schafer A.I., *Goldman-Cecil Medicina Interna*, 2017, Edra.
- [77] Solberg I.C. et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, 2009, 44 (4), 431.
- [78] Gisbert J.P. Et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30 (2), 126.
- [79] Kotlyar D.S. et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 13 (5), 847.
 Beaugerie L. et al., *Lancet*, 2009, 374 (9701), 1617.
 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease – NIDDK, *Ulcerative colitis*, 2014
- [80] Fernando Jose Magro , "Chrons Colitis", Università di Porto, 2016
- [81] Bartels S.A. et al., *Colorectal. Dis.*, 2013, 15 (11), 1392.
 De Silva S. et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9 (11), 972.
- [82] Gu J et al., *Dis. Colon Rectum.*, 2013, 56 (11), 1243.
- [83] Massimo Campieri, "La colite ulcerosa cancella le emozioni positive", 2010