

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



**Corso di laurea**  
SCIENZE BIOLOGICHE

**RELAZIONE TRA  
MICROBIOTA UMANO  
E ALCUNE DISFUNZIONI  
DEL SISTEMA NERVOSO**

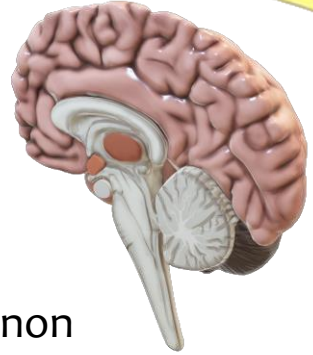
**RELATIONSHIP BETWEEN  
HUMAN MICROBIOTA AND  
SOME DYSFUNCTIONS  
OF THE NERVOUS SYSTEM**

**Tesi di laurea di:**  
Desideria Pezzuto

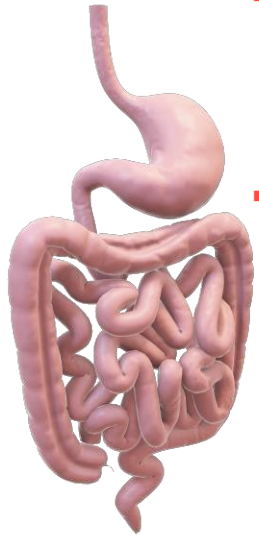
**Relatore:**  
Vincenzo Barucchi Caputo

2021/2022

# INTRODUZIONE

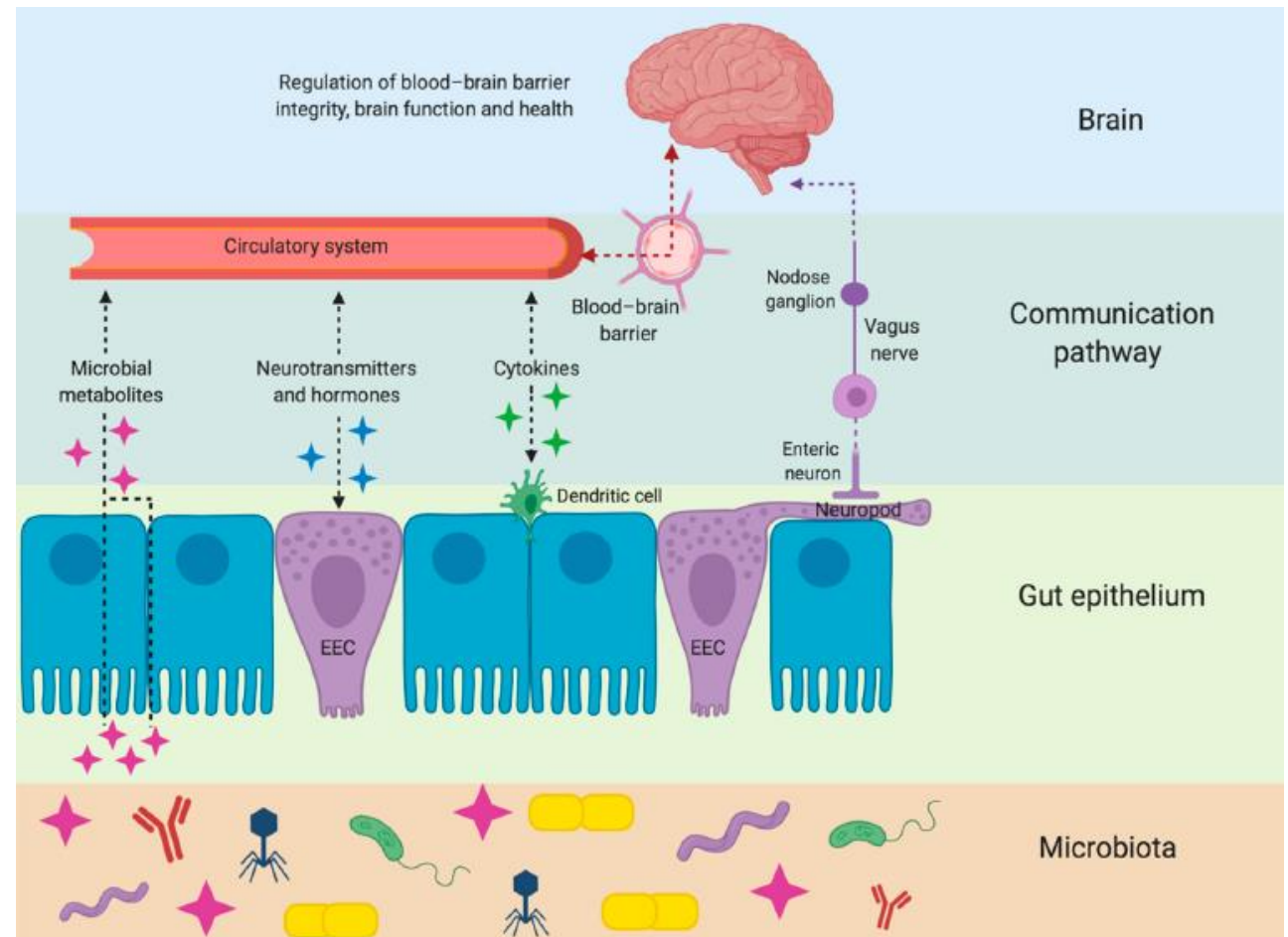


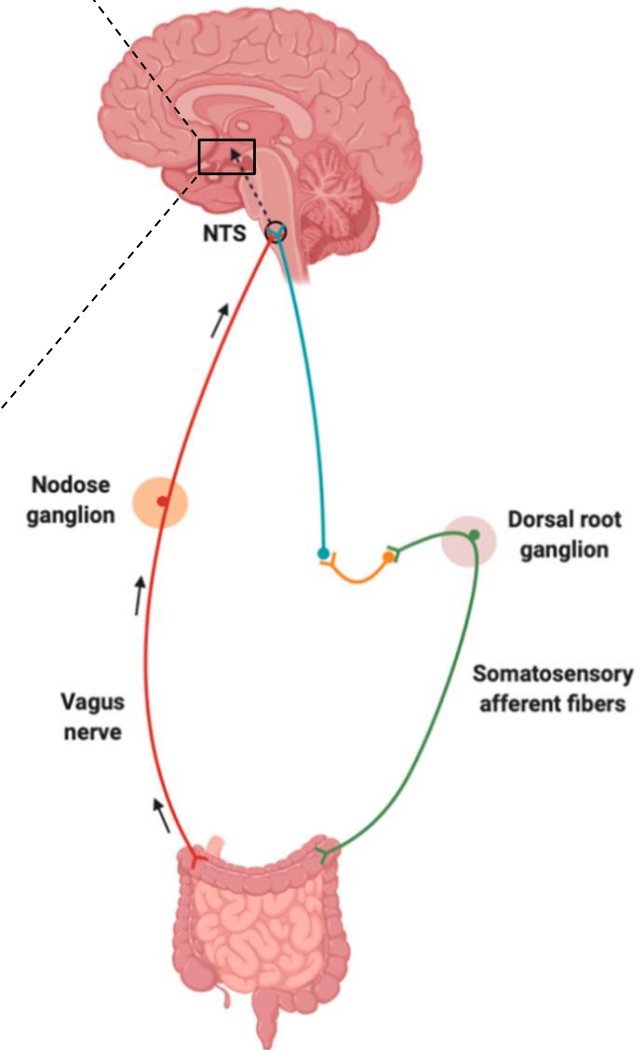
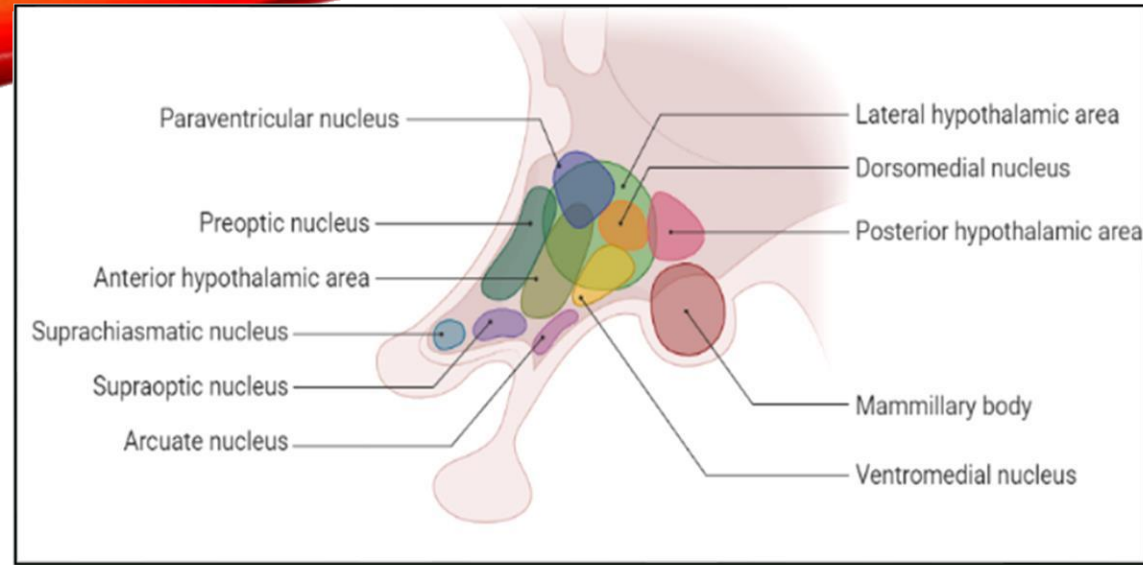
- Il passaggio relativamente rapido dal consumo di cibi selvatici al consumo di alimenti ultra-lavorati non ha permesso l'**adattamento evolutivo** delle specie microbiche commensali che popolano il tratto gastrointestinale umano [1].
- La **disbiosi intestinale**, indotta dalla dieta occidentale, influisce negativamente sulla fisiologia digestiva, immunitaria, causando un'esagerata neuroinfiammazione.
- La dieta occidentale è implicata, allora, nello sviluppo di molte **malattie** e **disturbi cerebrali**, tra cui disturbi della memoria, disturbi neurodegenerativi e depressione.
- La segnalazione bidirezionale intestino-cervello è di importanza fondamentale per mantenere l'omeostasi dell'organismo, e quindi il microbiota intestinale influisce significativamente in questa comunicazione.



# ASSE INTESTINO-CERVELLO

- L'**asse intestino-cervello** è un complesso network di comunicazione neuroumorale importante per mantenere l'omeostasi metabolica [2,3];
- È un **sistema bidirezionale** che consiste di SNC, SNA, connessione neuroendocrina, sistema immunitario e microbiota intestinale [2,3];
- La comunicazione intestino-cervello avviene attraverso:
  - 1) **Nervo vago**;
  - 1) Produzione di **ormoni intestinali**;
  - 2) Produzione di **citochine** [3].








- Le informazioni sensoriali sono trasportate dal **nervo vago** e dalle fibre afferenti somatosensoriali al **nucleo del tratto solitario (NTS)** [4];
- NTS integra il segnale e lo proietta all'**ipotalamo** [5,6];
- L'ipotalamo svolge la funzione di integrare le informazioni riguardanti il consumo dei nutrienti e il dispendio energetico [6];
- Alcune delle regioni ipotalamiche che regolano il controllo dei comportamenti alimentari e l'omeostasi energetica includono i **nuclei arcuato, paraventricolare, ventromediale e dorsomediale** e l'**area ipotalamica laterale** [6].

# L'IMPATTO DEL MICROBIOTA SUL CERVELLO

## ACIDI GRASSI A CATENA CORTA (SCFAs)

- Prodotti dalla fermentazione delle fibre e di polisaccaridi complessi di origine vegetale.  Essenziali per modulare l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE) e quindi le funzioni cerebrali [7].
- In topi germ-free infettati con *Clostridium tyrobutyricum*, che produce butirrato, la permeabilità della BEE è ridotta da una sovraregolazione delle giunzioni strette [8].  Dopo una lesione al cervello, la somministrazione intravenosa di butirrato di sodio previene la rottura della BEE e promuove la neurogenesi [9].
- In topi germ-free è stato visualizzato un difetto nella microglia, con molti segmenti e lunghi processi, indicando un fenotipo anomalo ed immaturo [10].  È stato dimostrato che dopo la somministrazione di SCFAs si aveva maturazione della microglia durante lo sviluppo post-natale [10].



# L'IMPATTO DEL MICROBIOTA SUL CERVELLO

## DERIVATI DEGLI AMMINOACIDI

- Differenti batteri sintetizzano e rilasciano neurotrasmettitori, giocano un ruolo nel catabolismo degli amminoacidi. → I neurotrasmettitori sono essenziali per il corretto funzionamento cerebrale.
- *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* metabolizzano glutammato per la produzione di **GABA**, un neurotrasmettitore inibitorio. → Il glutammato attiva recettori nelle cellule endoteliali producendo un eccesso di  $Ca^{++}$  e di ossido nitrico che promuovono la permeabilità della BEE [11,12].
- *Clostridium sporogenes* secreta decarbossilasi che converte il triptofano in triptamina che è coinvolta nel rilascio di **serotonina** nel cervello. → La diminuzione del triptofano ha dimostrato effetti negativi sull'apprendimento e sulla memoria sia in individui sani che malati [13].

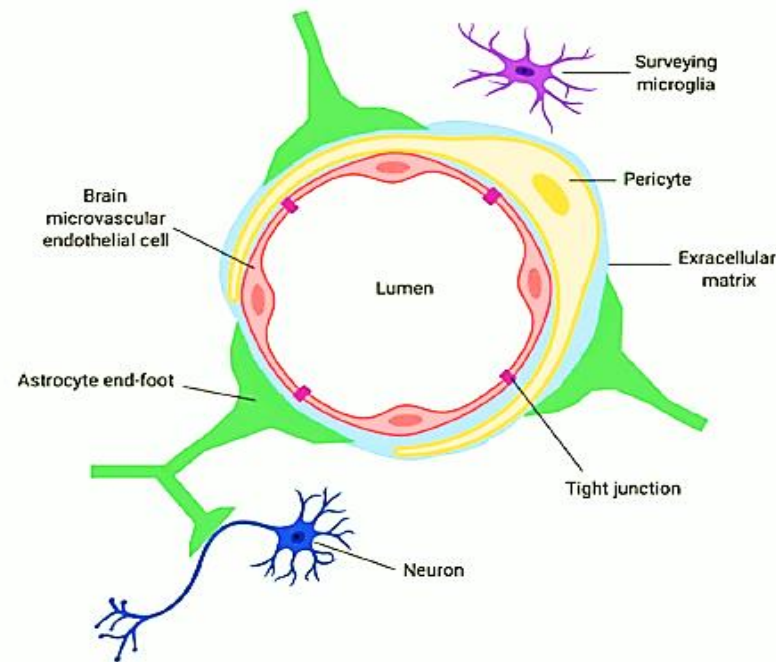
# LA DIETA OCCIDENTALE...

- Gli **acidi grassi** attivano **recettori toll-like** situati sulla membrana dei macrofagi intestinali e della microglia, determinando una risposta neuroinfiammatoria in regioni come l'**ipotalamo**, **ippocampo** ed **amigdala**.
- Le **fibre** sono fermentate e metabolizzate dai batteri intestinali, i quali le utilizzano per produrre acidi grassi a catena corta. La diminuzione di queste e l'aumento degli zuccheri determinano una diminuzione dei batteri che producono SCFA e dei batteri che trasportano SCFA.
- In condizioni di **iperglicemia** vi è un impatto diretto sul metabolismo neuronale e gliale ed è collegata all'aumento delle citochine proinfiammatorie. L'aumento acuto del glucosio è associato ad una compromissione delle prestazioni cognitive [14].

# E LA SALUTE DEL CERVELLO

La **disbiosi intestinale** ed un'esagerata risposta immunitaria periferica si ripercuotono sulla funzione cerebrale alterando l'**integrità** della BEE.

Diminuizione della densità microvascolare corticale e della sostanza bianca, del lume capillare e del numero di mitocondri per cellula endoteliale [15].



Inflammazioni di basso grado, aumento dello stress ossidativo, squilibrio dell'omeostasi energetica e un aumento della degenerazione cellulare [16,17].

**Deterioramento cognitivo, neurodegenerazione e depressione [3].**



# DISORDINI NEURODEGENERATIVI

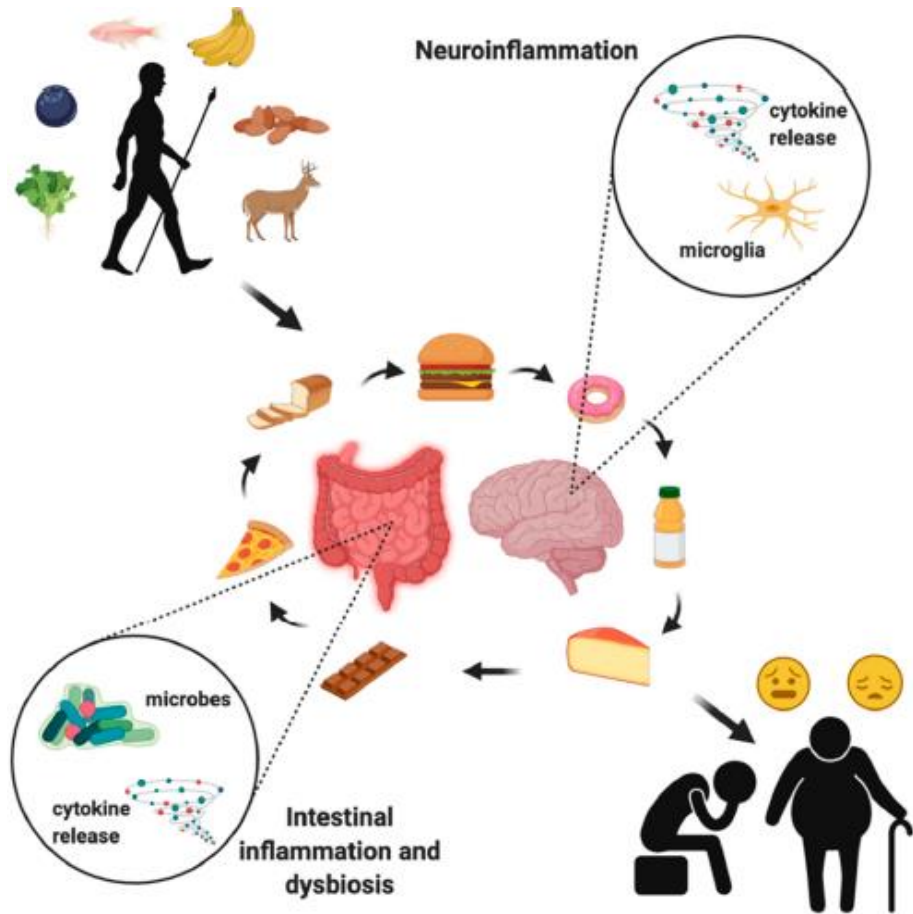
## MORBO DI ALZHEIMER

- Deficit delle funzioni cognitive, motorie e della memoria per aggregazione del peptide **amiloide- $\beta$**  e iperfosforilazione della **proteina Tau**;
- Diminuzione dei batteri antinfiammatori e incremento di specie batteriche che favoriscono la produzione di **placche amiloidi**;
- La disbiosi intestinale contribuisce a neuroinfiammazione, degenerazione cerebrovascolare, placche amiloidi e patologie Tau.

## MORBO DI PARKINSON

- Disordine del movimento per degenerazione dei neuroni della zona compacta della Sostanza Nera che produce dopamina (<60%);
- Aggregazione della proteina  **$\alpha$ -sinucleina**, riscontrata nel tratto gastrointestinale prima della individuazione nel cervello;
- Diminuzione di batteri *Prevotella*, importante per la produzione di SCFAs ed altri sottoprodotti che promuovono la salute intestinale [18].

# DEPRESSIONE



- Pazienti con depressione clinica presentano livelli più elevati di citochine proinfiammatorie in circolo rispetto agli individui non depressi;
- Rilascio di citochine proinfiammatorie da parte della microglia in aree deputate alla regolazione dell'umore;
- Alterazione nella ricchezza delle specie del microbiota intestinale in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore associato all'aumento dell'infiammazione [19];



Il consumo di probiotici migliora i sintomi depressivi, a dimostrazione che il microbiota è, causalmente, collegato alla depressione.

# CONCLUSIONI

Lento adattamento del microbiota intestinale alla dieta moderna.



Risposte patogene da parte del sistema immunitario.



Neuroinfiammazione, danni cognitivi e psichiatrici.

## DIREZIONI FUTURE?

- **Influenza del microbiota intestinale** e dell'asse intestino-cervello sulla riparazione e sul rimodellamento del SNC, nonchè sullo sviluppo e sulla progressione delle malattie neurodegenerative;
- **Interazioni metaboliche transgenomiche** tra microbioti intestinali, al fine di decifrare e imparare ad ottimizzare la salute dell'intestino;
- Sviluppo di tecniche economicamente vantaggiose per **mappare il microbiota** intestinale completo di un individuo, al fine di aiutare i medici a creare un regime terapeutico personalizzato.
- Una dieta composta da **cibi integrali naturali** con lavorazione minima possono aiutare a prevenire ed alleviare malattie croniche;

# BIBLIOGRAFIA

- [1] Zinöcker, M.K.; Lindseth, I.A. The western diet–microbiome–host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients* **2018**, *10*, 365.
- [2] Clarke, G.; Grenham, S.; Scully, P.; Fitzgerald, P.; Moloney, R.D.; Shanahan, F.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. The microbiome–gut–brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry* **2013**, *18*, 666–673.
- [3] Westfall, S.; Lomis, N.; Kahouli, I.; Dia, S.Y.; Singh, S.P.; Prakash, S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. *Cell. Mol. Life Sci.* **2017**, *74*, 3769–3787.
- [4] Bliss, E.S.; Whiteside, E. The gut–brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 900.
- [5] Schwartz, M.W.; Woods, S.C.; Porte, D.; Seeley, R.J.; Baskin, D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* **2000**, *404*, 661–671.
- [6] Suzuki, K.; Jayasena, C.N.; Bloom, S.R. Obesity and appetite control. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, *2012*, 824305.
- [7] Parker, A.; Fonseca, S.; Carding, S.R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood–brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes* **2020**, *11*, 135–157.
- [8] Braniste, V.; Al-Asmakh, M.; Kowal, C.; Anuar, F.; Abbaspour, A.; Tóth, M.; Korecka, A.; Bakocevic, N.; Guan, N.L.; Kundu, P.; et al. The gut microbiota influences blood–brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* **2014**, *6*, 263ra158.
- [9] Li, H.; Sun, J.; Du, J.; Wang, F.; Fang, R.; Yu, C.; Xiong, J.; Chen, W.; Lu, Z.; Liu, J. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut–brain axis. *Neurogastroenterol. Motil.* **2018**, *30*, e13260.
- [10] Erny, D.; De Angelis, A.L.H.; Jaitin, D.; Wieghofer, P.; Staszewski, O.; David, E.; Keren-Shaul, H.; Mhlahkoiv, T.; Jakobshagen, K.; Buch, T.; et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* **2015**, *18*, 965–977.
- [11] Vazana, U.; Veksler, R.; Pell, G.S.; Prager, O.; Fassler, M.; Chassidim, Y.; Roth, Y.; Shahar, H.; Zangen, A.; Raccach, R.; et al. Glutamate-mediated blood–brain barrier opening: Implications for neuroprotection and drug delivery. *J. Neurosci.* **2016**, *36*, 7727–7739.
- [12] De Bock, M.; Wang, N.; Decrock, E.; Bol, M.; Gadicherla, A.K.; Culot, M.; Cecchelli, R.; Bultynck, G.; Leybaert, L. Endothelial calcium dynamics, connexin channels and blood–brain barrier function. *Prog. Neurobiol.* **2013**, *108*, 1–20.
- [13] Richard, D.M.; Dawes, M.A.; Mathias, C.W.; Acheson, A.; Hill-Kapturczak, N.; Dougherty, D.M. L-tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int. J. Tryptophan Res.* **2009**, *2*, IJTR.S2129–60.
- [14] Rizzo, M.R.; Marfella, R.; Barbieri, M.; Boccardi, V.; Vestini, F.; Lettieri, B.; Canonico, S.; Paolisso, G. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 2169–2174.
- [15] Zeevi, N.; Pachter, J.; McCullough, L.D.; Wolfson, L.; Kuchel, G.A. The blood–brain barrier: Geriatric relevance of a critical brain–body interface. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, *58*, 1749–1757.
- [16] Noble, E.E.; Hsu, T.M.; Kanoski, S.E. Gut to brain dysbiosis: Mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front. Behav. Neurosci.* **2017**, *11*, 9.
- [17] Catanzaro, R.; Anzalone, M.; Calabrese, F.; Milazzo, M.; Capuana, M.; Italia, A.; Occhipinti, S.; Marotta, F. The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Med.* **2015**, *57*, 57.
- [18] Ghaisas, S.; Maher, J.; Kanthasamy, A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol. Ther.* **2016**, *158*, 52–62.
- [19] Peirce, J.M.; Alviña, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J. Neurosci. Res.* **2019**, *97*, 1223–1241.