



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Dipartimento di scienze della vita e dell'ambiente
Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche

**MICROORGANISMI E MENTE: TRATTI DISTINTIVI EMERGENTI
DELL'ASSE MICROBIOTA INTESTINALE – CERVELLO.**

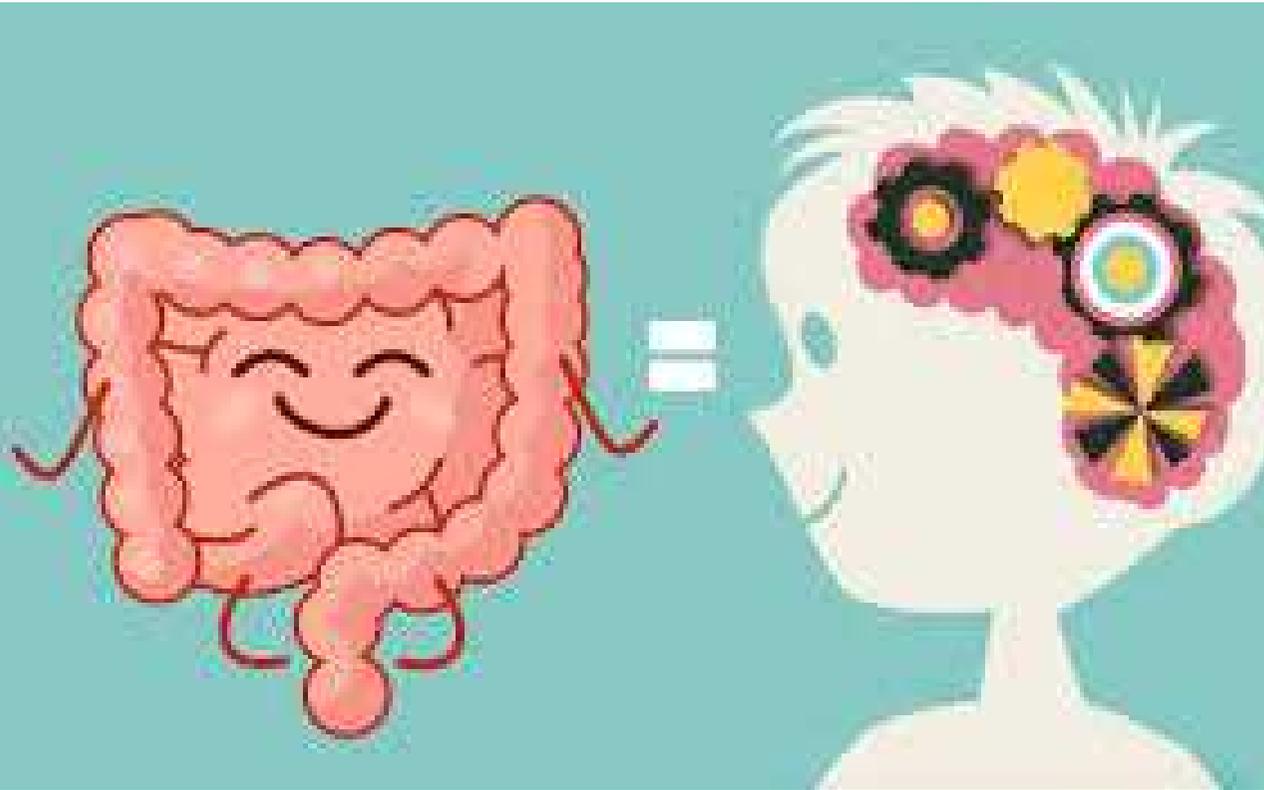
**MICROBES AND THE MIND: EMERGING HALLMARKS OF
THE GUT MICROBIOTA-BRAIN AXIS**

Kylynda C. Bauer et al. Cellular Microbiology, 632–644

Tesi di Laurea di:
Fioravanti
Rebecca

ANNO ACCADEMICO 2018-2019

Docente referente:
Prof.ssa Biavasco
Francesca

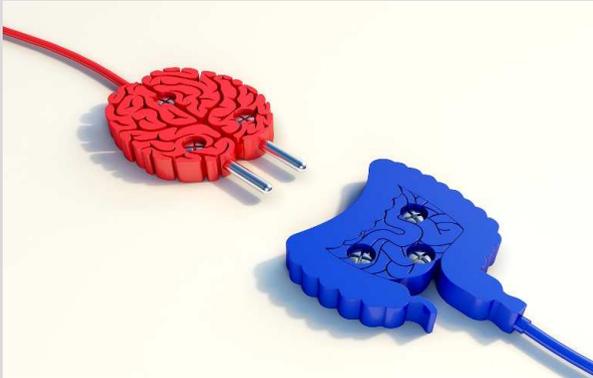


INTERAZIONI TRA MICROBIOTA INTESTINALE E CERVELLO

I microrganismi dell'intestino, definiti collettivamente **MICROBIOTA INTESTINALE**, modulano il centro distante e complesso del sistema nervoso, il **cervello**. A sua volta, il SNC esercita una regolazione dall'alto verso il basso.

COMUNICAZIONE
BIDIREZIONALE

ASSE MICROBIOTA INTESTINALE- CERVELLO



Caratterizzato da:

- **Neuromodulatori**

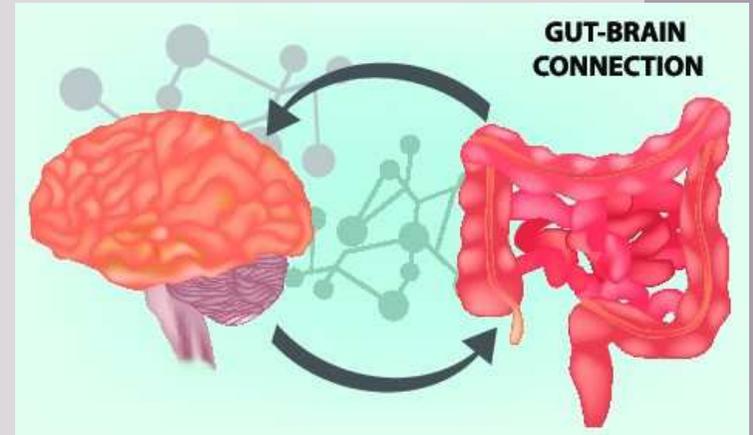


- **SCFA** = Acidi grassi a catena corta
- **BDNF** = Fattore neurotrofico derivato dal cervello
- **GABA** = Acido γ -amminobutirrico
- **Serotonina**

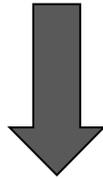
- **Strutture chiave**



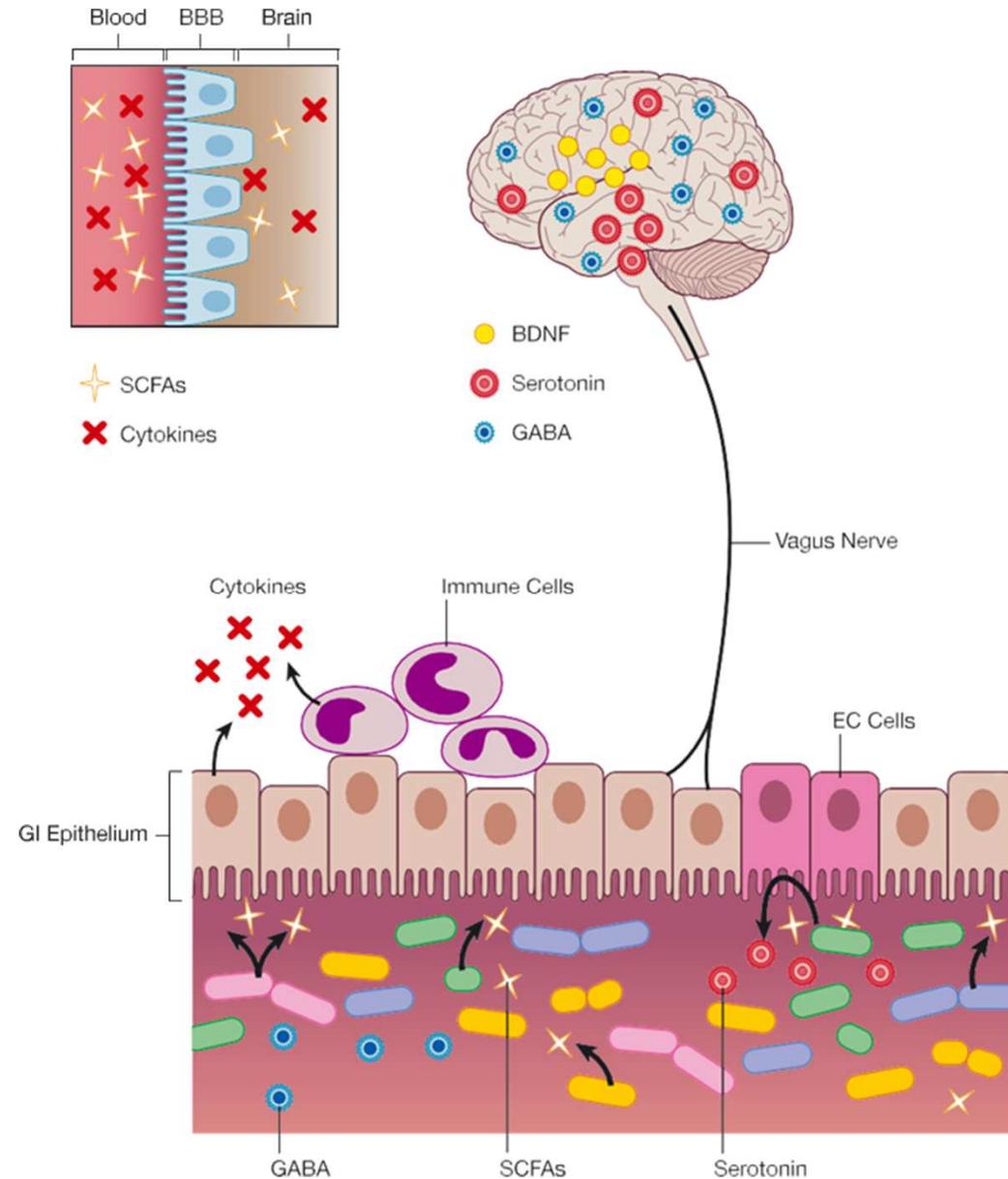
- **Epitelio gastrointestinale**
- **Nervo vago**
- **Barriera emato-encefalica**



NEUROMODULATORI E STRUTTURE DELL'ASSE MICROBIOTA INTESTINALE-CERVELLO



Le cellule epiteliali e immunitarie lungo il tratto gastrointestinale (GI) rilasciano citochine pro-infiammatorie durante l'infezione o la violazione della barriera che influenzano la chimica del cervello. Numerosi microrganismi intestinali producono neuromodulatori tra cui gli SCFA, che possono anche passare attraverso la BBB, influenzando la chimica del cervello e il comportamento dell'ospite. Il nervo vago costituisce un'interfaccia tra intestino e cervello e viene utilizzato come meccanismo diretto per la comunicazione bidirezionale.



I NEUROMODULATORI

Acidi grassi a catena corta (SCFA)

- Agiscono sui recettori associati alle proteine G e funzionano come inibitori dell'istone deacetilasi.
- Possono interagire con i neuroni nel SNC e nel sistema nervoso enterico (ENS).
- Danno inizio al metabolismo del glucosio.
- in modelli murini L'iniezione di SCFA direttamente nel cervello ha un impatto misurabile sul comportamento
- Non è noto se possano attraversare la BBB per influire direttamente sulla funzione cerebrale.

NEUROMODULATORI

Fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF)

- Migliora le risposte neuroimmuni e coordina formazione, plasticità e funzione sinaptiche.
- Regola il differenziamento neuronale, la proliferazione e la sopravvivenza
- Ha un ruolo critico nel modulare la memoria e l'apprendimento.

* Studi su modelli di topi:

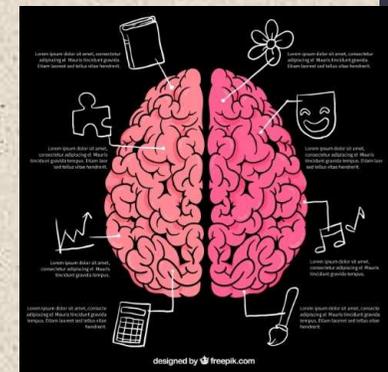
GF

Hanno mostrato una notevole diminuzione dell'espressione BDNF dell'ippocampo.
Esperimenti:
-Heijtz
-Neufeld

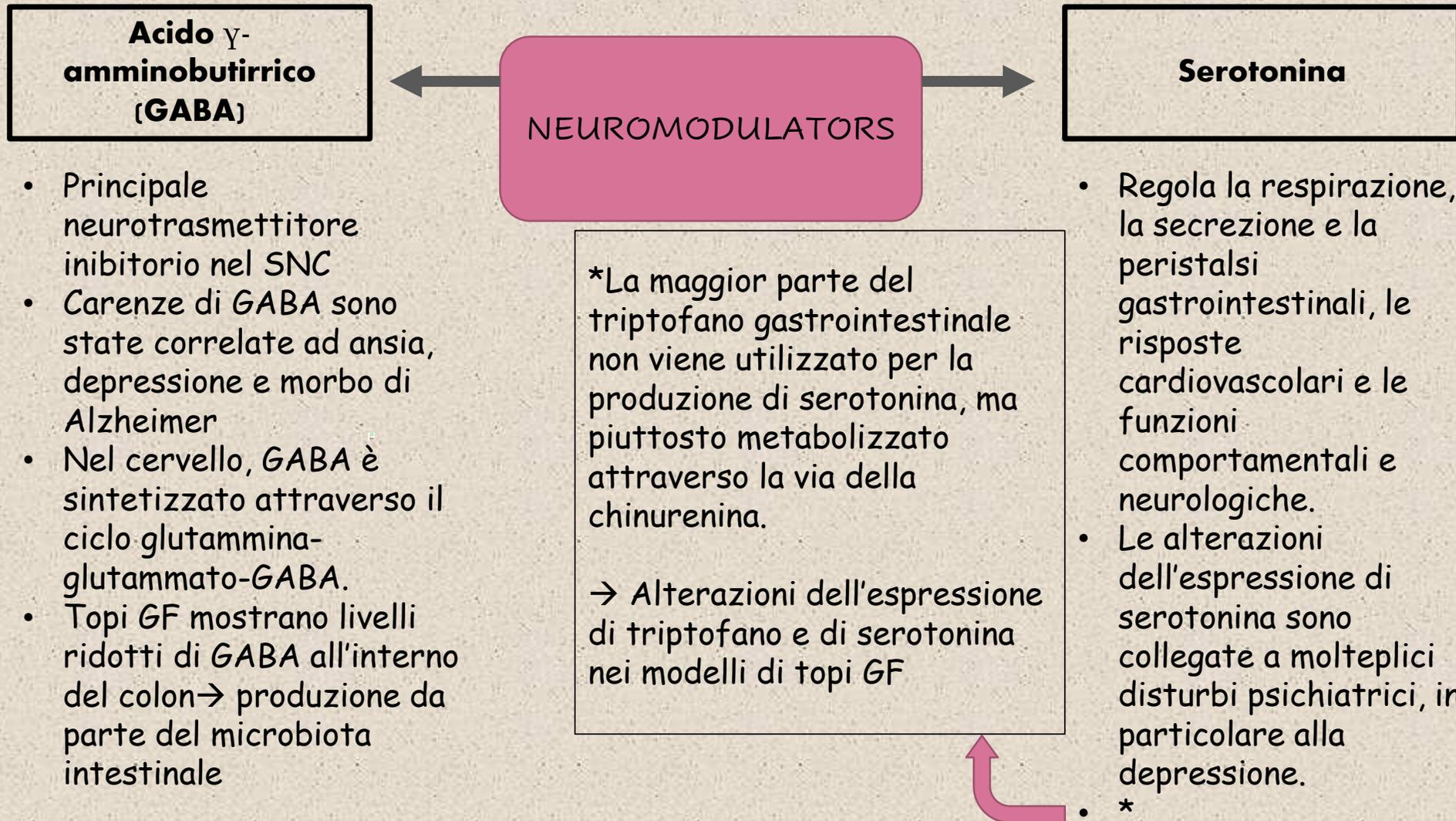


non GF

Le alterazioni del microbiota intestinale tramite infezione e antibiotici influenzano l'espressione di BDNF → topi infetti da T. muris



I NEUROMODULATORI



LE STRUTTURE



**EPITELIO
GASTROINTESTINALE**

Barriera semipermeabile che consente il passaggio di nutrienti e segnali immunitari in circolazione, prevenendo al contempo il movimento di microrganismi e fattori infiammatori. La permeabilità dell'epitelio gastrointestinale è stata collegata a una serie di disturbi neurologici, tra cui il disturbo dello spettro autistico, il morbo di Parkinson e la depressione maggiore.

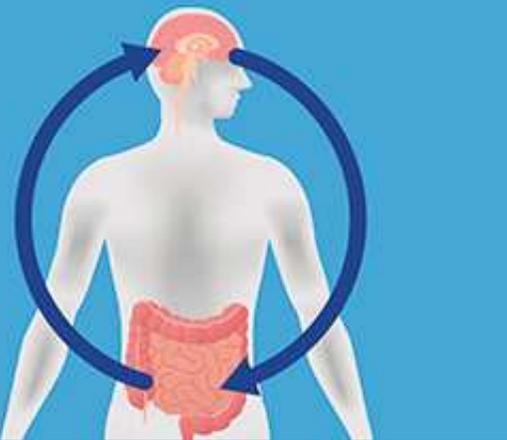
NERVO VAGO

Decimo nervo cranico. Si estende dal cervello agli strati muscolari e mucosi dell'intestino, regolando il controllo della sazietà, la secrezione e la peristalsi gastrointestinale. Composto principalmente da fibre sensoriali, funge da principale percorso afferente che trasmette informazioni immunitarie, microbiche e nutrizionali dall'intestino al SNC. Forse il ruolo più studiato del nervo vago nell'interazione microbiota intestinale-cervello è nel contesto del comportamento.

**BARRIERA EMATO -
ENCEFALICA**

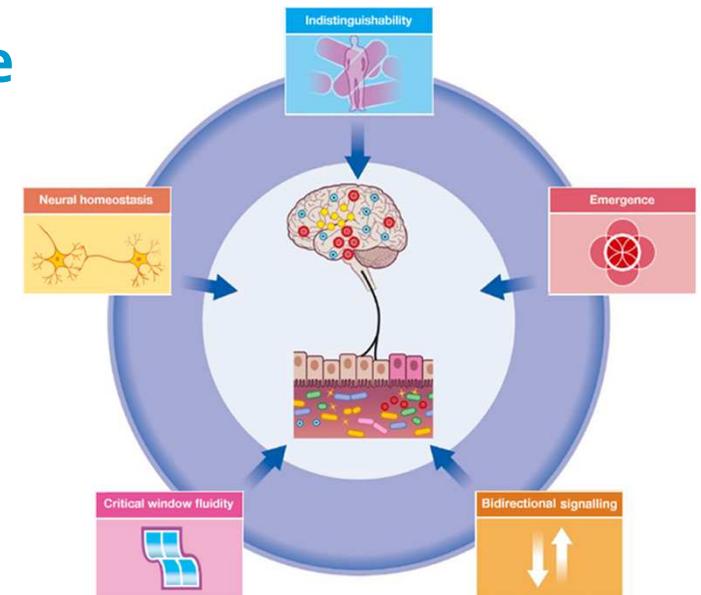
Custode principale del cervello, regola il passaggio di ossigeno e sostanze nutritive dal sistema circolatorio e protegge il sistema nervoso da tossine e agenti patogeni. Questa barriera mantiene l'omeostasi cerebrale, regolando il trasporto di peptidi precursori di neurotrasmettitori e citochine nel cervello. Composta da cellule epiteliali. La violazione della BBB comporta malattie quali ictus, trauma cranico e morbo di Alzheimer e Parkinson.

ASSE MICROBIOTA INTESTINALE- CERVELLO



5 TRATTI DISTINTIVI EMERGENTI:

- 1) Indistinguibilità
- 2) Emergenza
- 3) Segnalazione bidirezionale
- 4) Fluidità della finestra critica
- 5) Omeostasi neurale



1) INDISTINGUIBILITA'

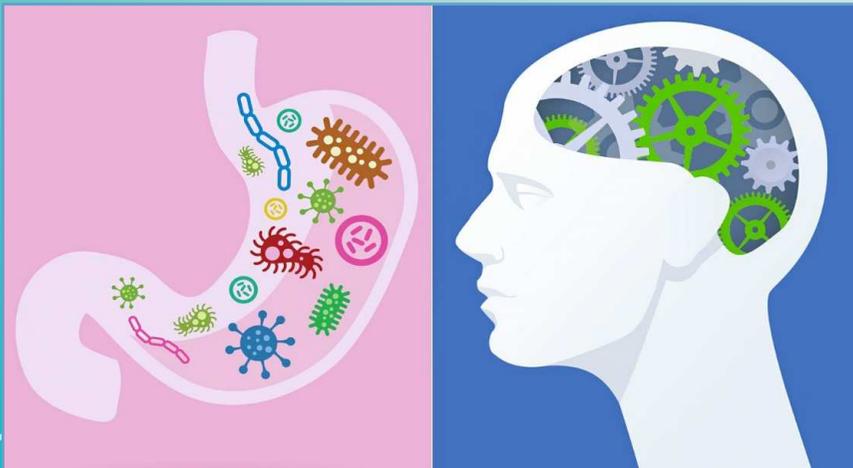
PROGETTO
MICROBIOMA
UMANO



Essere umano come «superorganismo», un metaorganismo costituito da componenti interdipendenti umane e microbiche.



L'asse microbiota intestinale - cervello non riflette il controllo del microbiota intestinale da parte dell'ospite o viceversa, ma piuttosto estensioni sinergiche del sistema nervoso ospite. In questo quadro, il confine che separa il microrganismo dall'ospite si confonde, evidenziando la nostra **indistinguibilità** - un offuscamento radicale del sé e del non-sé (microbico).



Domande:

- quali elementi intermedi o microbici sono coinvolti nella traduzione della presenza del microbiota nel cervello?
- cosa distingue un microrganismo patogeno (non self) dal microbiota commensale?
- in che modo le pressioni ambientali (come lo stress, la dieta e gli antibiotici) influiscono sulle interazioni all'interno del superorganismo?

2) EMERGENZA



- Nuovo modello murino di enteropatia ambientale (EE) →

malattia infiammatoria
cronica gastrointestinale che
contribuisce in modo
significativo alla
malnutrizione

Topi:

- alimentati con una dieta a basso contenuto proteico
- esposti sia alle specie *Escherichia coli* che a quelle del phylum *Bacteroidetes*



→ L'esposizione a *E.coli* o a *Bacteroidetes* da sola non ha prodotto EE, ma le interazioni di questi microrganismi intestinali commensali in un contesto specifico hanno prodotto una risposta patologica. Allo stesso modo, i microrganismi intestinali presentano emergenti proprietà funzionali che influenzano collettivamente il cervello e il comportamento dell'ospite.

Domande:

- quali specifiche interazioni microbiche influenzano positivamente o negativamente l'attivazione immunitaria o la permeabilità della barriera, influenzando i cambiamenti comportamentali?
- quali combinazioni di prebiotici/probiotici mostrano un potenziale terapeutico promettente per il trattamento di condizioni neurologiche?

3) SEGNALAZIONE BIDIREZIONALE

- Segnali top-down (cervello → intestino)
- Segnali bottom-up (intestino → cervello)



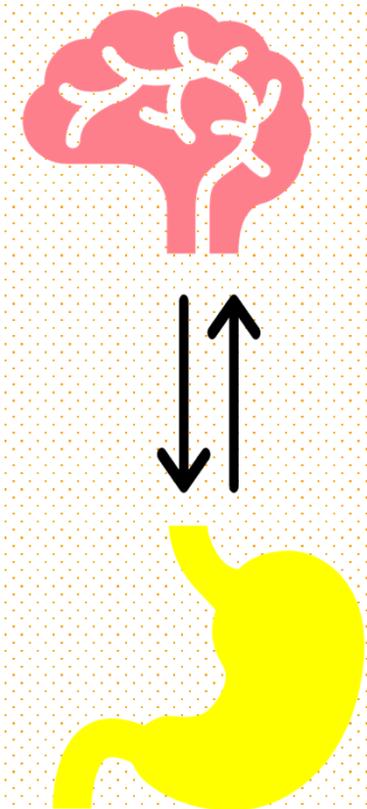
Viaggiano lungo l'asse microbiota intestinale-cervello

Segnalazione bidirezionale dal basso verso l'alto e viceversa.

I microrganismi stimolano la produzione di BDNF, che sollecita la resilienza comportamentale in condizioni di stress. In presenza di condizioni di stress, il cervello modula anche la composizione del microbiota intestinale, probabilmente attraverso l'attivazione dell'HPA.

Domande:

- l'"origine" del segnale (microbiota contro cervello) influenza la gerarchia della segnalazione microbiota intestinale - cervello?
- quali segnali top-down modulano il microbiota intestinale?
- i doppi segnali coinvolti nell'asse microbiota-cervello-intestino sono diretti o indiretti?



4) FLUIDITÀ DELLA FINESTRA CRITICA

La composizione del microbiota intestinale cambia durante le «FINESTRE CRITICHE» nello sviluppo dell'ospite, in particolare lo stadio perinatale.

Prima della nascita:

- Il microbiota materno influisce sullo sviluppo cerebrale intrauterino e le infezioni microbiche materne durante la gravidanza sono collegate ai successivi disturbi psichiatrici e al neurosviluppo della prole

Durante la nascita:

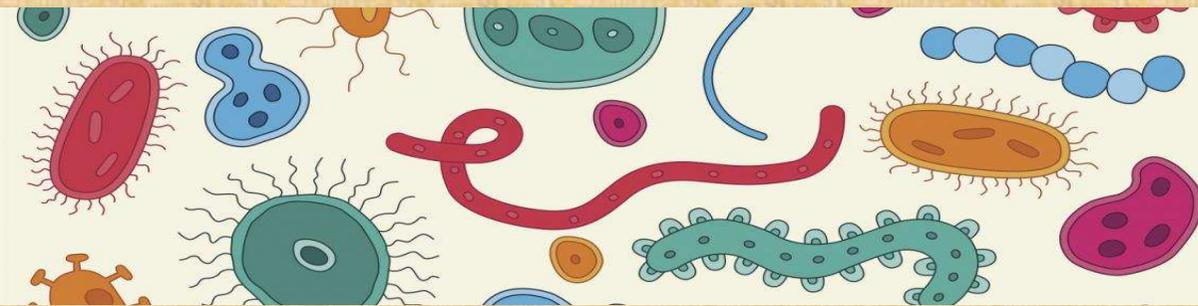
- I bambini vengono rapidamente colonizzati da microrganismi di provenienza materna.

*queste finestre di flusso microbico non si limitano ai periodi di sviluppo. Le alterazioni acute della composizione del microbiota intestinale sono provocate da:

- Dieta
- Infezione
- Antibiotici

Domande:

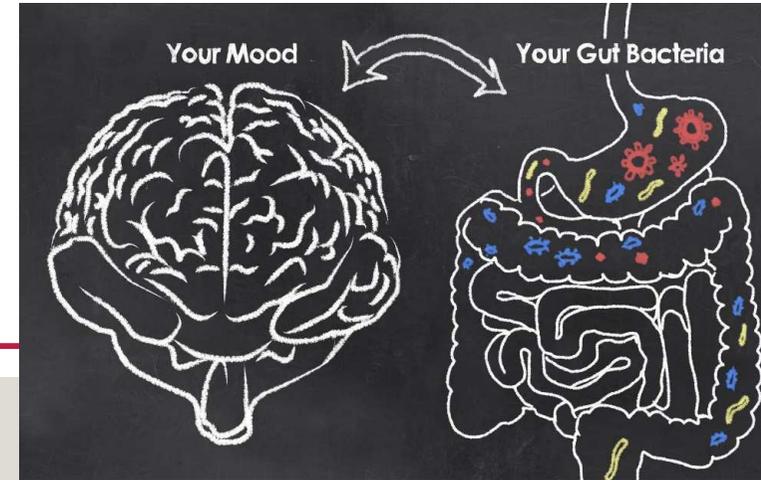
- quali sono i periodi critici di sviluppo in cui il cervello è più sensibile all'influenza microbica?
- ci sono periodi di sviluppo in cui la comunità microbica può essere maggiormente influenzata dai segnali neurali?
- quali segnali doppi sono più importanti durante i periodi di sviluppo critico o le alterazioni acute del microbiota intestinale?



5) OMEOSTASI NEURALE

OMEOSTASI

Termine emerso negli anni '20. Cannon ha coniato il termine per descrivere la capacità dei mammiferi di mantenere un ambiente interno costante, ampliando un concetto sviluppato da Bernard un secolo prima



→ Sia l'assenza che le alterazioni del microbiota intestinale compromettono l'omeostasi neuronale, causando cambiamenti comportamentali e neurochimici.

Es: microbiota intestinale mantiene l'omeostasi della microglia (cellule immunitarie innate del SNC).

Topi GF:



- ❖ Immaturità microgliale
- ❖ Risposta immunitaria microgliale ridotta

→ L'esposizione a un microbiota complesso o ai metaboliti microbici ha ripristinato la morfologia e la funzione microgliale salvando l'omeostasi neurale.

Domande:

- quali sono i meccanismi coinvolti nell'omeostasi neurale microbica?
- ci sono microbi o metaboliti intestinali critici coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi neuronale?
- quali sono le differenze funzionali dei neurotrasmettitori periferici (intestinali, ENS) e centrali (cerebrali)?

CONCLUSIONI

Il concetto di un asse microbiota intestinale – cervello è emerso per descrivere la segnalazione complessa e continua tra il microbiota intestinale e il sistema nervoso ospite. Tale asse è caratterizzato da differenti neuromodulatori e componenti strutturali indispensabili per il suo corretto funzionamento e da caratteri distintivi emergenti che rendono il tutto di più facile comprensione. Sono necessari un dialogo e una ricerca interdisciplinari continui per sviluppare ulteriormente questo quadro concettuale e la nostra conoscenza dell'asse microbiota intestinale-cervello.



Sorprendenti scoperte attendono.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



RIASSUNTO

Il concetto di un asse microbiota intestinale-cervello è emerso per fornire un quadro più chiaro che possa rappresentare le molteplici interazioni tra microrganismi intestinali e cervello. Tale asse è caratterizzato da diversi neuromodulatori quali: acidi grassi a catena corta (SCFAs), il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), l'acido γ -amminobutirrico (GABA) e la serotonina, che, a seconda della loro concentrazione hanno un impatto sul cervello e in particolar modo sul comportamento dell'ospite. Le strutture che costituiscono questo asse invece, sono: l'epitelio gastrointestinale, il nervo vago e la barriera emato-encefalica. Grazie ad un'attenta ricerca e a studi approfonditi sono stati evidenziati cinque tratti distintivi emergenti dell'asse microbiota intestinale-cervello: (1) l'indistinguibilità, cioè la riconosciuta "sfumatura" dell'identità e della funzione ospite-microrganismo; (2) l'emergenza, cioè la presenza di proprietà emergenti dei microrganismi intestinali collettivi che incidono sul sistema nervoso e sull'attività neurale collettiva che modella, a sua volta, il microbiota intestinale; (3) la segnalazione bidirezionale dovuta a segnali top-down e bottom-up; (4) la fluidità della finestra critica con cambiamenti della composizione del microbiota intestinale soprattutto durante lo sviluppo dell'ospite; e infine (5) l'omeostasi neurale che deve essere mantenuta dalle interazioni microbiota intestinale-cervello, contribuendo così alla salute mentale e ad un comportamento equilibrato.