

L'asse intestino-cervello e il ruolo del microbiota

Valeria D'Argenio^{1,2}, Maria Stella Graziani³

¹ Università Telematica San Raffaele, Roma

² CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli

³ Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona

Secondo alcuni Autori, la percezione che il cervello e l'intestino partecipino ad un continuo scambio bidirezionale di segnali va fatta risalire addirittura a Ippocrate e ai filosofi greci (1), che manifestavano la convinzione che la persona dovesse essere considerata nella sua unità e non come un insieme di organi separati. Sebbene questo concetto sia stato mantenuto nel tempo e fatto proprio dai grandi della biologia più recente (Darwin e Pavlov, per fare qualche esempio), è stato solo nella prima metà del XX secolo che sono emerse le prime prove scientifiche dell'esistenza di tale connessione. Queste evidenze erano, tuttavia, deboli e limitate dalle tecniche a disposizione che non erano in grado di dimostrare con sufficiente accuratezza tale connessione. Il recente avanzamento tecnologico nell'ambito delle scienze "omiche" ha permesso di far luce su molti di questi meccanismi.

In particolare, l'impiego di tecniche di sequenziamento genico di nuova generazione (NGS) ha permesso di studiare con una elevata risoluzione la composizione quali/quantitativa di un'intera comunità microbica, o microbiota (2). In questo modo, non solo è stato possibile verificare l'esistenza di un microbiota residente in diversi distretti corporei (inclusi quelli considerati sterili dalla medicina tradizionale), ma è anche emersa una significativa associazione tra una condizione di disbiosi ed un numero crescente di patologie. Queste evidenze hanno suscitato un enorme interesse all'interno della comunità scientifica, e non solo, in quanto aprono importanti prospettive in medicina traslazionale per la possibilità di identificare nuovi potenziali biomarcatori a scopo diagnostico e/o prognostico, e per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici finalizzati alla manipolazione del microbiota stesso (3-5). In tale ambito, il microbiota intestinale svolge sicuramente un ruolo chiave. Si stima, infatti, che oltre 35 000 specie batteriche risiedano nell'intestino umano dove sono responsabili di importanti e numerose funzioni fisiologiche (sviluppo dell'epitelio intestinale e dell'immunità innata, digestione di sostanze alimentari, biosintesi di vitamine e degradazione di sostanze tossiche, per citarne alcune) (6). Ne consegue che alterazioni del microbiota intestinale, compromettendo una o più di queste funzioni, possono associarsi allo sviluppo di eventi patologici di vario tipo, non solo a localizzazione intestinale ma anche in altri distretti. Da un punto di vista metodologico, le tecniche di NGS rappresentano sicuramente il metodo di elezione per lo studio del microbioma (ossia il genoma di una comunità microbica). Anche all'interno di quest'ambito, tuttavia, diversi sono gli approcci possibili, spaziando da strategie mirate (che analizzano una specifica regione genica) ad approcci molecolari più ampi, come la metagenomica "shotgun" o la metatrascrittomica (2). Anche se questi ultimi approcci non introducono bias di selezione durante la preparazione dei campioni e permettono di analizzare contemporaneamente tutte le tipologie di microorganismi (batteri, *archaea*, funghi e virus) presenti in un campione di interesse, i costi dell'indagine sono ancora elevati e la quantità di dati prodotti pone ancora importanti sfide in fase interpretativa, limitandone attualmente l'impiego su larga scala. Al contrario, l'analisi mirata in NGS del 16S rRNA (il gene che codifica per una componente del rRNA ribosomiale procariontico, tradizionalmente usato a scopi filogenetici) ha mostrato indubbi vantaggi ed è ampiamente utilizzata per lo studio del microbiota anche se questo, di fatto, limita molte delle nostre attuali conoscenze relative al ruolo del microbiota umano alla sola componente batterica. Vista la progressiva riduzione dei costi di analisi e la rapida evoluzione tecnologica, inclusi gli strumenti di analisi bioinformatica e la disponibilità di banche dati aggiornate, è auspicabile che tale limite verrà presto superato.

Tra le interessanti applicazioni per la salute umana, gli studi sul microbiota sviluppati negli ultimi anni (2) hanno evidenziato il ruolo dei microorganismi intestinali nella regolazione dell'asse intestino-cervello e hanno consentito non solo di individuare tali possibili connessioni e i meccanismi molecolari ad esse sottesi, ma soprattutto di verificare se le associazioni riscontrate fossero semplici correlazioni o fenomeni patogenetici veri e propri. L'identificazione delle possibili relazioni causali tra la presenza (o la prevalenza) di alcune specie microbiche nell'intestino umano e alcune patologie del sistema nervoso centrale (SNC) ha fatto fare un sensibile balzo in avanti alle nostre conoscenze al riguardo aprendo scenari interessanti e potenzialmente di grande utilità, anche terapeutica, per la gestione di diverse e diffuse patologie che vanno dai disturbi dello spettro autistico, alle patologie psichiatriche, ad alcune malattie

Corrispondenza a: Valeria D'Argenio, CEINGE Biotecnologie Avanzate, Via Gaetano Salvatore, Napoli.
Email: dargenio@ceinge.unina.it

Ricevuto: 15.07.2022

Accettato: 15.07.2022

Publicato on-line:

DOI: 10.19186/BC_2022.056

neurologiche come la malattia di Alzheimer, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica, le malattie da prioni e la malattia di Parkinson (PD) (7-9). Tra i meccanismi causali che spiegano la connessione intestino-SNC vanno ricordati l'esistenza di un collegamento morfo-funzionale (operante nelle due direzioni) tra il sistema nervoso enterico e SNC, all'interno del quale i segnali biochimici sono veicolati dal nervo vago, la capacità di alcuni ceppi batterici intestinali di produrre proteine amiloidi, nonché di regolare la biodisponibilità di neurotrasmettitori (come la dopamina) nel SNC e nel sistema nervoso enterico.

L'interessante rassegna di Cazzaniga et al. pubblicata in questo numero di *Biochimica Clinica* (10) affronta questo affascinante argomento, considerando due aspetti specifici: il ruolo del microbiota nasale (oltre a quello più consolidato del microbiota intestinale) e la PD. Nel contributo, dopo alcuni aspetti generali dedicati al microbiota e al suo ruolo nella omeostasi dell'organismo, vengono specificatamente trattate le interazioni tra microbiota intestinale e SNC ed esaminati i possibili meccanismi attraverso i quali i due sistemi interagiscono. Più nel dettaglio viene, quindi, illustrato il possibile ruolo del microbiota nella genesi della PD. Queste evidenze, ricavate da numerosi studi sviluppatasi negli ultimi 10-15 anni, sembrano essere piuttosto robuste, anche se va sottolineato che molti studi sono stati condotti su modelli animali. In particolare, viene sottolineato il ruolo del misfolding della proteina α -sinucleina (α -sin) a formare la α -sin^D, responsabile della degenerazione neuronale che si riscontra nella PD. La causa che porta al misfolding della proteina non è tuttavia ancora stata del tutto chiarita, ma il ruolo del microbiota intestinale sembra rilevante e attuarsi attraverso almeno due distinti meccanismi. α -sin^D è stata ritrovata nel tratto gastrointestinale dei pazienti con PD ed è noto che alcuni ceppi batterici sono in grado di produrre questa proteina. Inoltre, disbiosi intestinali possono portare alla prevalenza di specie batteriche che producono tossine pro-infiammatorie, come il lipolisaccaride, in grado di indurre la formazione di α -sin^D. È stato, quindi, ipotizzato che la PD possa originare nel tratto gastrointestinale ed essere responsabile dei sintomi non motori di PD (costipazione, gastroparesi) che possono precedere di alcuni anni il manifestarsi della malattia, e venire propagata successivamente nel SNC probabilmente attraverso il nervo vago che innerva il tratto gastrointestinale. È noto peraltro che i pazienti con PD presentano disbiosi intestinali. Il ruolo del microbiota intestinale sembra, dunque, assumere sempre maggior rilievo.

La rassegna affronta, infine, un aspetto innovativo e precisamente lo studio del microbiota nasale nella PD. Gli studi al momento non sono molti e i risultati non sempre univoci. Tuttavia, alcune evidenze mostrano differenze tra il microbiota nasale dei pazienti PD rispetto ai soggetti di controllo. Considerato che α -sin^D è stata ritrovata nel bulbo olfattivo dei pazienti PD, alcuni autori avanzano l'ipotesi che α -sin^D depositandosi nei neuroni della mucosa olfattiva, possa contribuire al disturbo olfattivo, molto comune in questi pazienti, ma anche iniziare un percorso di trasporto retrogrado che le consente di migrare nel bulbo olfattivo e infine nell'encefalo, dando così origine agli aggregati di α -sin^D che si propagano poi autonomamente nel SNC.

Con tutte le cautele dovute al numero esiguo di studi disponibili e alla non univocità dei risultati ottenuti, se le disbiosi del microbiota nasale nei pazienti PD (in particolare negli stadi prodromici della malattia) dovessero venire confermate, si aprirebbero prospettive diagnostiche e terapeutiche di grande rilevanza. Da un lato il campionamento nasale è non invasivo e può, di conseguenza, essere ripetuto nel tempo per eventuali esigenze di monitoraggio, dall'altro il ripristino di una eubiosi potrebbe ritardare l'instaurarsi e la progressione della malattia. È noto infatti che gli interventi terapeutici possono mostrare dei limiti, se attuati quando la malattia si manifesta apertamente con i sintomi motori.

La rassegna di Cazzaniga et al. (10) è molto ben documentata, riporta dati recenti di estremo interesse ed esplora fenomeni patogenetici biologicamente affascinanti. Pur nella consapevolezza che questi risultati non hanno al momento riscontri nella pratica clinica e di laboratorio, crediamo che la lettura della rassegna possa essere di indubbio interesse per i lettori di *Biochimica Clinica* sia per l'innovativo campo di ricerca affrontato che per le prospettive future sia diagnostiche che terapeutiche.

Indubbiamente, affinché questi risultati possano essere traslati all'attività clinica di routine, è necessaria una standardizzazione delle procedure di analisi e l'elaborazione di linee guida che supportino la fase di interpretazione del dato di laboratorio e che, soprattutto, standardizzino la fase preanalitica. È noto che il microbiota può essere influenzato da numerosi fattori legati a caratteristiche individuali ed allo stile di vita e anche la fase di campionamento espone ad un elevato rischio di contaminazioni ambientali. Pertanto, il contributo della medicina di laboratorio sarà fondamentale per la definizione di tali aspetti.

Val la pena dunque di sottolineare ancora una volta come, anche in questa tematica, il ruolo del laboratorio clinico risulti fondamentale. In assenza della tecnologia per l'esame del microbiota e microbioma umano, queste ricerche ed i relativi risultati non sarebbero stati disponibili per la nostra comunità scientifica e per i pazienti.

Ci sembra opportuno richiamare a questo proposito quanto affermato da Schultze e Heremans in un vecchio testo (del 1966!): *"no scientist can achieve more than his technique will allow"* (11). Fin da quegli anni si era ben consapevoli che senza la disponibilità di metodi di laboratorio accurati e standardizzati, la scienza e la conoscenza non avrebbero potuto (e non potrebbero) progredire.

BIBLIOGRAFIA

1. Drossman DA, Hasler WL. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features. *Gastroenterology*

- 2016;150:1257-61.
2. Veneruso I, Tomaiuolo R, Cariati F, et al. Il microbiota umano: il buono, il brutto e il cattivo. *Biochim Clin* 2020;45:109-22.
 3. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:55-71.
 4. Armet AM, Deehan EC, O'Sullivan AF, et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2022;30:764-85.
 5. Gibbons SM, Gurry T, Lampe JW, et al. Perspective: Leveraging the Gut Microbiota to Predict Personalized Responses to Dietary, Prebiotic, and Probiotic Interventions. *Adv Nutr* 2022:nmac075. doi: 10.1093/advances/nmac075. Epub ahead of print.
 6. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21:8787-803.
 7. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome influence in the pathogenesis of prion and Alzheimer's Diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:4704.
 8. Engelenburg HJ, Lucassen PJ, Sarafian JT, et al. Multiple sclerosis and the microbiota: progress in understanding the contribution of the gut microbiome to disease. *Evol Med Public Health* 2022;10:277-94.
 9. Eicher TP, Mohajeri MH. Overlapping mechanisms of action of brain-active bacteria and bacterial metabolites in the pathogenesis of common brain diseases. *Nutrients* 2022;14:2661.
 10. Cazzaniga FA, Consonni A, Ciara MG, et al. *Biochim Clin* 2022;46:201-8.
 11. Schultze HE, Heremans JF. *Molecular biology of human proteins*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1966.