

L'asse microbioma-intestino-cervello

Il secondo cervello o sistema nervoso enterico è a tutti gli effetti un sito indipendente di integrazione ed elaborazione neurale. È dotato, infatti, di una fitta rete nervosa – si stima che nelle pareti interne del tratto gastrointestinale sia presente un numero di neuroni pari a circa cento milioni – ed il ruolo che svolge è in gran parte indipendente dal sistema nervoso centrale, a cui è strettamente collegato dal sistema nervoso autonomo, ma da cui non dipende per il suo funzionamento.

L'intestino, in particolare, è l'unico organo che manifesta attività riflessa a prescindere dall'input ricevuto dal sistema nervoso centrale. Questo significa che anche se vengono recise le fibre del nervo vago – il decimo nervo cranico che rappresenta la grande via di comunicazione tra cervello e organi della cavità toracica e addominale – l'attività riflessa (il riflesso peristaltico) non si interrompe. Questo perché le funzioni di digestione e assorbimento dei nutrienti sono di fondamentale importanza per la sopravvivenza dell'organismo al punto che l'evoluzione ha dotato l'intestino di un sistema nervoso intrinseco autonomo, che viene per l'appunto denominato secondo cervello, che gli permette di portare a termine i suoi compiti senza dover attendere l'autorizzazione del sistema nervoso centrale [1].

Il secondo cervello comunica con il sistema nervoso centrale. E questa comunicazione, all'interno dell'asse intestino-cervello (*gut-brain axis*), è bidirezionale, anche se si ritiene che siano di più i messaggi che partono dall'intestino e raggiungono il sistema nervoso centrale che viceversa. Il secondo cervello può, infatti, inviare segnali di nausea, di malessere, può accumulare stress, emozionarsi e può aiutare a fissare ricordi legati al cibo. Inoltre, è in grado di prendere decisioni autonomamente: inconsapevolmente, quando viene allentato il controllo razionale, si attiva quello viscerale che può prendere il sopravvento ed "imporre" la sua decisione. La gestione della vita, quindi, si basa sul controllo integrato da parte di entrambi i cervelli.

La spiccata sinergia e il continuo scambio di informazioni tra i due cervelli è possibile grazie al vasto patrimonio neurochimico di cui dispone il sistema nervoso enterico, comparabile solo a quello del sistema nervoso centrale. Inoltre, il sistema nervoso enterico risulta essere l'unica divisione del sistema nervoso periferico ad esserne dotato.

Le cellule di entrambi i cervelli parlano la stessa lingua chimica, usano gli stessi mediatori. Ad esempio, la serotonina, un neurotrasmettitore che nel cervello svolge diverse funzioni e, tra queste, 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 atti-

vazione di diverse famiglie di recettori. Questo comporta, ad esempio, la segnalazione tramite il nervo vago del senso di sazietà ma anche delle sensazioni di fastidio e malessere percepite, accompagnata da nausea [3]. Questo spiega perché un intervento di tipo farmacologico sul cervello produrrà effetti anche a livello intestinale e viceversa. Nel caso ad esempio degli inibitori specifici della ricaptazione della serotonina (SSRI), classe di farmaci antidepressivi come il Prozac (fluoxetina), questi possono produrre vari effetti collaterali a livello intestinale come ad esempio nausea e persino vomito e non solo, soprattutto nelle fasi iniziali dell'assunzione, tanto da indurre ad interrompere o ritardare la cura nei pazienti che li assumono [4].

L'intestino viene considerato il fulcro e il simbolo del benessere: salute, malattia e invecchiamento sono in stretta relazione con il suo stato. L'epitelio intestinale rappresenta la più ampia interfaccia dell'intero organismo con il mondo esterno ed è dotato di potenti e sofisticati meccanismi per facilitare l'assorbimento di nutrienti e bloccare l'ingresso di sostanze potenzialmente nocive. Fondamentale risulta essere l'integrità dell'epitelio intestinale per mantenere una condizione di salute. Un'alterazione o un malfunzionamento di questo organo possono causare malassorbimento di elementi essenziali, con relativa carenza organica, riassorbimento di sostanze tossiche dovuto al ristagno di rifiuti alimentari, sviluppo, proliferazione e potenziale invasione da parte di batteri patogeni, indebolimento del sistema immunitario.

Il secondo cervello è la sede delle decisioni viscerali, spontanee ed inconsapevoli e può essere considerato l'organo sensoriale più grande del corpo: sente la vita interna e lavora a livello inconscio. In effetti, quando il sistema nervoso enterico funziona correttamente non raggiunge mai la soglia della percezione poiché esso svolge le sue funzioni in modo autonomo ed inconscio. Solo quando i messaggi che partono dall'intestino e raggiungono il sistema nervoso centrale come segnali di allarme e sensazioni di malessere allora vengono percepiti anche a livello conscio. Il dolore e il fastidio che provengono dall'addome potrebbero essere provocati da anomalie fisiche o chimiche presenti nell'intestino stesso, pertanto, potrebbe essere lo stesso sistema nervoso enterico a dare origine ai disturbi enterici, indipendentemente dai comandi ricevuti dal sistema nervoso centrale. Peraltro, si è constatato che diverse malattie intestinali, ed in particolare la sindrome dell'intestino irritabile SII o IBS - *Intestinal Bowel Syndrome*, sono spesso associate a disturbi d'ansia e depressione [5]. In effetti, la presenza di questa sindrome può ridurre notevolmente la qualità della vita, per le limitazioni che comporta a livello fisico e sociale causate dai disturbi e dalla preoccupazione che gli stessi disturbi creano [6].

Quindi, è vero che quello che accade nella testa, come stress ed ansia possono influenzare la salute dell'addome ma è vero anche che la salute dell'addome può influenzare il benessere mentale. Stress ed emozioni

negative possono pesare sull'intestino e ne possono alterare il funzionamento, infatti, il cervello può alterare il normale funzionamento del secondo, interferire con i suoi ritmi e per questa via disturbare la peristalsi, la produzione di acidi, di enzimi, di ormoni e di citochine, ma è vero anche che dieta e disordini intestinali possono essere collegati a variazioni dell'umore. Questo significa che i disordini intestinali possono produrre i loro effetti sul cervello centrale. Inoltre, il secondo cervello interagisce con il sistema endocrino, che è molto diffuso nell'apparato digerente, ad opera di cellule endocrine presenti nella mucosa gastrointestinale, ma interagisce anche con il sistema immunitario, che è massicciamente presente anch'esso dato che la maggior parte degli antigeni entra mentre viene svolta una delle funzioni vitali primarie: mangiare. Nel canale digerente umano risiede, infatti, l'80% delle cellule del sistema immunitario in età pediatrica e il 60% in età adulta [7].

Pertanto, il sistema nervoso enterico è sì in grado di svolgere le sue funzioni con un alto grado di autonomia ma allo stesso tempo si confronta con l'esterno, rappresentato dal cibo ingerito ma anche con l'interno, il cervello, le sue emozioni, i suoi disturbi, le sue malattie.

In questa complessa comunicazione bidirezionale che avviene nell'asse intestino-cervello, un ruolo di primo piano è svolto dal nervo vago ed i meccanismi alla base di tali comunicazioni coinvolgono mediatori neuro-immuno-endocrini [8]. Quello che si presenta quindi è un complesso sistema neuroendocrinoimmunitario interconnesso.

Ma vi è di più: all'interno dell'intestino co-esiste un altro organo: il microbioma intestinale, un ecosistema microbico costituito da migliaia di miliardi di microrganismi - il microbiota intestinale - il cui peso supera il kilogrammo. Essi si trovano principalmente nel colon, dove la lentezza di transito del contenuto intestinale rispetto ad altri distretti e l'abbondanza dei residui alimentari creano l'ambiente ottimale per la loro sopravvivenza e proliferazione.

Viene stimato che il numero di cellule microbiche, che risiedono nel lume, sia maggiore di circa 10 volte rispetto al numero totale di cellule del nostro organismo, che siano più di mille le specie batteriche presenti, ed infine, che i batteri possiedano una quantità di geni 150 volte superiore a quella del genoma umano [9].

Il microbiota e il suo patrimonio genetico, il microbioma, forniscono gli attributi genetici e metabolici che permettono di ottenere importanti nutrienti e di favorire l'omeostasi dell'organismo [10]. Il microbioma rappresenta il riflesso di pressioni selettive evolutive sia riguardanti l'ospite sia le cellule microbiche. Le regole ecologiche che governano la struttura dei diversi microrganismi presenti nell'intestino si basano sul concetto di mutualismo tra le specie presenti e l'ospite [11].

Il microbioma è pertanto in grado di codificare determinate funzioni che si ritiene possano avere un impatto sulla fisiologia umana e sulle condizioni di salute dell'ospite. Il rapporto simbiotico che questo ecosi-

stema microbico instaura con l'ospite permette un vantaggio reciproco: l'organismo umano fornisce substrati nutritivi alla propria microflora batterica e in cambio, la comunità di batteri, a seconda del ceppo di appartenenza, scompone ed elabora residui alimentari diversi (fermentazione di fibre e degradazione di composti proteici), produce sostanze come gli acidi grassi a catena corta (*short chain fatty acids* - SCFA), che sono la principale fonte di nutrimento per le cellule del colon; alcune specie producono vitamine, possono scomporre farmaci e composti cancerogeni, possono contrastare la proliferazione di batteri patogeni. Una funzione estremamente importante svolta dalla popolazione batterica è quella di contribuire allo sviluppo e alla maturazione del sistema immunitario tenendolo in costante allenamento.

I batteri possono però produrre anche sostanze tossiche e dannose in grado di creare forti squilibri a livello neurovegetativo ed immunitario. Per questo è importante l'equilibrio all'interno della popolazione microbica, perché è proprio la costante competizione tra i diversi batteri, benefici e potenzialmente patogeni, che aiuta a mantenere sotto controllo la popolazione batterica (Figura 1).



Figura 1 A sinistra i batteri patogeni, a destra i probiotici e in mezzo la massa numericamente maggiore del microbiota che si comporta a seconda di chi prevale tra i due gruppi precedenti. Fonte: Lozio L, Microbiota intestinale. Preservare il corretto equilibrio dell'intestino, Tecniche nuove, 2011, p. 59.

Il microbioma, se in equilibrio, e quindi in *eubiosi*, contribuisce ad un sano funzionamento dell'intestino, rappresentando una risorsa preziosa che influenza la struttura del sistema immunitario gastrointestinale. La

risposta immunitaria della mucosa intestinale richiede, infatti, un controllo specifico ed una elevata capacità immunosensitiva per poter distinguere i batteri commensali (che vivono e si moltiplicano a contatto con l'ospite senza danneggiarlo, anzi spesso garantendo un rapporto di reciproco beneficio) da quelli patogeni.

In caso di *disbiosi*, invece, si determina un'alterazione qualitativa e quantitativa della microflora intestinale in termini di componenti e funzioni, condizione questa, che può gettare le basi per lo sviluppo di diverse patologie, comprese le infiammazioni croniche intestinali [12]. Inoltre, se l'equilibrio nell'ecosistema microbico viene alterato può accadere che batteri normalmente innocui possano invece diventare pericolosi se si moltiplicano senza controllo o se migrano verso altre aree corporee.

L'ecosistema microbico, oltre a variare a livello quali-quantitativo a seconda delle zone del tratto intestinale considerato, si modifica in relazione allo sviluppo, all'età ed all'influenza dei fattori ambientali, quali: le abitudini alimentari scorrette, lo stress cronico e l'abuso di antibiotici. Queste ultime vengono considerate le principali cause di disbiosi.

Recenti ricerche sul microbioma hanno dimostrato che la sua influenza si estende ben oltre il tratto gastrointestinale giocando un ruolo importante nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale. In effetti, il microbioma svolge, tra le altre, funzioni sia di riconoscimento sia di sintesi di ormoni neuroendocrini e produce fattori neuroattivi, capaci cioè di comunicare non solo con il sistema nervoso enterico ma anche con il sistema nervoso centrale. Infatti, è ormai accertato che tra le sostanze prodotte dai batteri figurano anche i neurotrasmettitori come serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina ecc., di cui i microrganismi possiedono i relativi recettori [13].

La colonizzazione microbica intestinale postnatale avviene in parallelo con lo sviluppo cognitivo e gioca un ruolo importante nello sviluppo e nella maturazione di sistemi chiave dell'organismo che hanno la capacità di influenzare il sistema nervoso centrale, in particolare per quanto riguarda i meccanismi di programmazione e segnalazione, compresi i sistemi immunitari ed endocrini. Questi sistemi, prendendo anch'essi parte alla comunicazione che avviene tra il microbioma e il cervello, risultano essere implicati nella neuropatologia di alcuni disturbi del sistema nervoso centrale. La presenza del microbioma, peraltro, risulta essere fondamentale per lo sviluppo e la maturazione dei sistemi immunitari ed endocrini mentre, una sua assenza può comportare alterazioni a carico di questi sistemi nonché un'alterata espressione dei neurotrasmettitori in entrambi i sistemi nervosi, quello centrale e quello enterico. Stanno aumentando le evidenze scientifiche a sostegno della tesi per cui l'attività cognitiva in fase di sviluppo possa essere influenzata dal microbioma e dai suoi output metabolici. In particolare, esistono delle finestre evolutive critiche in cui il cervello risulta essere più vulnerabile poiché si sta preparando a rispondere al mondo circostante. Così, se l'ecosistema microbico

della madre si modifica, per esempio a causa di infezioni, stress o diete sbilanciate, ciò potrebbe avere un impatto sul microbioma intestinale del neonato, e gli effetti di tale mutamento potrebbero durare per tutta la vita [14].

La disbiosi intestinale può influenzare, quindi, non solo la sfera fisica dell'ospite ma anche quella psichica. Il cervello, del resto, può influenzare il microbioma intestinale in termini di componenti e funzioni inducendo cambiamenti nella motilità gastrointestinale, nella secrezione e nella permeabilità mediante molecole di segnalazione rilasciate nel lume intestinale da cellule della lamina propria come i neuroni, cellule immunitarie e cellule enterocromaffini [15].

Le vie di comunicazione esplorate, anche se non del tutto chiarite, nell'ambito dell'**asse microbioma-intestino-cervello**, sicuramente includono il nervo vago che permette un percorso bidirezionale per il flusso di informazioni dall'ambiente luminale al sistema nervoso centrale, ma esistono anche altre reti di comunicazione che includono quella neurale, ormonale, immunitaria e metabolica [16]. Questa complessa rete di comunicazione modula le funzioni del sistema immunitario, gastrointestinale e del sistema nervoso centrale influenzando le funzioni cognitive ed emotivo-comportamentali [17]. È teorizzato che un'alterazione del microbioma possa essere implicato in patologie psichiatriche quali autismo, depressione e schizofrenia [18]. Inoltre, gli studi si stanno concentrando anche sull'influenza che il microbioma potrebbe esercitare in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson [19].

Emerge, quindi, che l'organismo risulta essere influenzato dalle sostanze neuroattive e dagli output metabolici prodotti dai batteri. In effetti, l'interazione complessa tra ospite e microbioma esiste praticamente a tutti i livelli, dalla comunicazione diretta tra cellule, all'estesa e ampia segnalazione sistemica che coinvolge vari organi e sistemi, incluso il sistema nervoso centrale.

Tuttavia, sono ancora tanti i segreti celati all'interno "dell'organo dimenticato", così è stato definito il microbioma enterico, che, effettivamente, ha tutte le caratteristiche per essere considerato un organo vero e proprio: al pari di tutti gli altri, ha un'origine, si sviluppa con l'organismo, è composto da una massa di cellule, svolge diverse attività, compresa quella metabolica ed è in perenne collegamento con gli altri organi e sistemi [20].

Finora la maggior parte degli studi sull'asse microbioma-intestino-cervello sono stati condotti su animali *germ-free*, o esposti a infezioni batteriche, agenti probiotici o antibiotici, i cui risultati suggeriscono un ruolo per il microbioma nell'influenzare funzioni cognitive, nella regolazione dell'umore, ma anche nel produrre infiammazione e patologie quali l'obesità. Data la crescente consapevolezza dell'importanza del microbioma nel favorire l'omeostasi dell'organismo, la modulazione della composizione della microflora intestinale sta diventando un'ipotesi di strate-

gia terapeutica sempre più accreditata per molte malattie infettive, infiammatorie e neoplastiche anche all'interno dell'intestino [21].

La comprensione delle interazioni tra microbioma e cervello potrebbe contribuire ad individuare quelle variabili individuali che si riflettono poi su aree quali la cognizione, la personalità, l'umore e il comportamento, incluso quello alimentare. Potrebbe permettere, inoltre, di capire come dette interazioni contribuiscano ad una serie di malattie neuropsichiatriche che vanno dai disturbi dell'umore, all'autismo e alla schizofrenia. A questo proposito, il concetto di *psychobiotics* - interventi terapeutici basati su batteri benefici che possano favorire e ripristinare la salute mentale - sta assumendo una sempre maggior rilevanza [22].

Tra gli strumenti nutrizionali che possono modulare la composizione e le funzioni del microbioma intestinale, a scopi terapeutici, vengono inclusi cambiamenti nei regimi alimentari e trattamenti con probiotici e prebiotici [23].

Quindi, riassumendo, i batteri sono stimolatori del sistema immunitario, di supporto alla digestione, produttori di vitamine e in aggiunta riescono a contrastare le tossine presenti nel cibo o nei farmaci [24]. In sintesi, il microbioma intestinale può esercitare la sua influenza sul bilancio energetico dell'ospite, sulle funzioni metaboliche, immunitarie ed infiammatorie mediante diverse vie su cui le ricerche degli ultimi anni si stanno focalizzando. Il microbioma può incidere su sovrappeso ed obesità, ma può avere anche un impatto sull'umore e sul buon funzionamento del cervello e l'epitelio intestinale risulta essere l'interfaccia tra ambiente, microbioma ed organismo nel suo insieme svolgendo un ruolo sostanziale in tutti questi processi.

Le interrelazioni tra i microrganismi e le cellule dell'organismo sono molto estese e diffuse, si instaurano molto precocemente, durante il parto e subito dopo, e perdurano per tutta la vita, modificandosi principalmente in base al tipo di alimentazione, allo stress, ai farmaci assunti. Si ipotizza che fattori che impediscono una corretta colonizzazione batterica nei primi anni di vita possano contribuire a determinare intolleranza alimentare, reazioni allergiche, diabete di tipo I, e altre malattie autoimmuni [25]. L'associazione del microbioma alle malattie autoimmuni è stato spiegato dall'ipotesi dell'igiene", (o meccanismo "*Old friends*"), in base alla quale, l'assenza di un robusto e solido assetto microbico determina carenze nello sviluppo e nella regolazione del sistema immunitario, caratterizzata da mancanza di tolleranza immunitaria [26]. Infatti, il microbioma intestinale è un importante mediatore dell'ipotesi dell'igiene, che descrive il ruolo dei microrganismi con i quali l'organismo umano si è co-evoluto, e che dovrebbero essere tollerati, in quanto determinanti cruciali della immunoregolazione. Come possibile conseguenza di una ridotta esposizione a molti degli immunomodulatori "*Old Friends*", si nota che in paesi ad alto reddito sono in aumento le patologie infiammatorie croniche, come allergie, malattie autoimmuni e malattie infiammatorie

croniche intestinali [27]. Inoltre, si evidenzia il fatto che depressione, ansia ed una ridotta capacità di resilienza allo stress presentano comorbidità con queste condizioni di infiammazione, o che questi disturbi possono presentarsi in soggetti in cui persistono infiammazioni subcliniche, in assenza cioè di malattia infiammatoria clinicamente evidente. A questo è necessario aggiungere che le infiammazioni non sufficientemente prese in considerazione durante la gravidanza potrebbero contribuire a determinare anomalie nello sviluppo cerebrale, che sono alla base dei disturbi dello spettro autistico e della schizofrenia. Data la sua importanza per l'immunoregolazione, difetti ed alterazioni del microbioma intestinale potrebbero predisporre alla malattia psichiatrica.

Inoltre, lo stress psicologico potrebbe favorire ulteriore infiammazione attraverso percorsi che coinvolgono l'intestino e il microbioma [28]. Risulta, infatti, che l'esposizione a stress cronico determini alterazioni nelle interazioni intestino-cervello, effetti negativi sul microbioma in termini di componenti e funzioni, e disordini gastrointestinali di vario tipo. La presenza di ormoni dello stress quali le catecolamine, come adrenalina e noradrenalina, stimolerebbe la crescita, la motilità e la virulenza di alcuni ceppi batterici. Una condizione di stress cronico, quindi, può indurre modificazioni nel microbioma ma è vero anche il contrario, ossia che i batteri dell'intestino possono avere un profondo effetto sull'asse cervello-intestino e contribuire a modulare la motilità, la permeabilità e la sensibilità dei visceri. In caso di stress, quindi, la comunicazione è articolata e coinvolge batteri, sistema immunitario e sistema nervoso i quali modulano, in modo coordinato, la risposta allo stress, condizionando anche la comparsa di disturbi intestinali. I meccanismi che regolano la comunicazione tra i batteri e l'asse nervoso cervello-intestino possono includere: lo scambio di messaggi ormonali con le cellule della mucosa intestinale, l'interazione con le cellule immunitarie, la comunicazione diretta tra batteri e cellule del sistema nervoso enterico [29].

Il medico Hans Selye ha introdotto a metà del '900 la teoria della sindrome generale di adattamento (*General Adaptation Syndrome*, GAS) che è stata da lui descritta come una triade di risposte che ipotizzava costituissero lo stress stesso. Selye ha definito lo stress una "risposta non specifica dell'organismo a uno stimolo negativo", noto anche come *stressor*, ponendo l'accento non tanto sugli stimoli ambientali quanto piuttosto sulla risposta dell'organismo. In effetti, gli individui percepiscono con modalità differenti le sfide della vita. Ma lo scopo, evidentemente, non può essere quello di eliminare completamente lo stress dalla propria esistenza, ciò che rappresenterebbe una negazione della vita stessa, quanto piuttosto quello di imparare a gestirlo. Lo stesso Selye scriveva «non c'è una formula di successo uguale per tutti» anche se la strada da seguire è uguale per tutti: «Vivere in armonia con le leggi della natura stabilendo il proprio personale ritmo di marcia». Il cervello, d'altro canto, risponde in modo flessibile agli eventi e agli impegni della vita, segnandosi epigene-

ticamente. Gli esseri umani possono cioè cambiare il proprio stato epigenetico in senso antidepressivo, ad esempio imparando a gestire lo stress. Molti studi documentano effetti strutturali positivi sul cervello, sull'immunità e sulla salute in generale. Quelli sull'espressione genica sono ancora pochi, ma quelli pubblicati, dimostrano che la meditazione, lo yoga, il Tai chi, hanno effetti sull'espressione genica [30].

Anche gli interventi farmacologici possono influire sulla composizione della popolazione microbica, riducendone la biodiversità, come nel caso dell'assunzione inappropriata e dell'abuso di antibiotici. Una terapia antibiotica prolungata crea un impoverimento della popolazione probiotica, con conseguente deficit di vitamine del gruppo B. Molti tipi di batteri vengono uccisi dagli antibiotici ma non tutti: quelli che non sono stati eliminati diventano più resistenti, ovvero si adattano riuscendo ad eludere gli effetti del farmaco. Nel caso, quindi, di **antibiotico-resistenza**, solo un ceppo potrebbe diventare resistente, ottenendo il dominio su tutti gli altri, causando disbiosi [31].

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una seria minaccia per la salute pubblica, nel corso degli anni è divenuto sempre più attuale: basti pensare, infatti, all'ormai nota abitudine di abusare di farmaci antibiotici – assunti anche nel caso di raffreddori di origine virale – o all'eccessivo loro utilizzo negli allevamenti intensivi di animali. Tutto ciò permette di intuire come la quota di microrganismi resistenti aumenti di anno in anno.

«Quasi l'80% di tutti gli antibiotici distribuiti nel 2009 negli Stati Uniti erano destinati agli animali da allevamento».

(Fonte: US Food and Drug Administration, 2009)

*«Più del 75 % dei polli in Europa soffrono di infezioni da *Campylobacter*, una causa comune di intossicazione alimentare».*

(Fonte: Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare, 2010)

In Italia, il 71% degli antibiotici venduti (compresi anche quelli a consumo umano) è destinato agli animali [32].

Ovviamente ci sono dei casi in cui gli antibiotici sono essenziali come nel caso di gravi polmoniti o infezioni e i vantaggi in questo caso superano gli svantaggi. Alla terapia antibiotica sarebbe necessario affiancare l'utilizzo di fermenti lattici, quindi batteri probiotici, che possano favorire la ripopolazione della flora batterica intestinale e ripristinare un sano equilibrio [33].

In aggiunta, se si considera il fatto che la risposta per alcune malattie umane potrebbe, in effetti, risiedere nell'ecosistema microbico enterico stesso, la distruzione di alcune sue componenti con soluzioni di tipo farmacologico potrebbe comportare altri effetti indesiderati senza peraltro risolvere la causa. Il premio Nobel per la Fisiologia e Medicina, assegnato a Robin Warren e Barry Marshall nel 2005, ricevuto dopo la scoperta che un batterio, l'*Helicobacter pylori* è risultato essere uno dei maggiori

agenti eziologici di gastrite, ulcera gastrica e duodenale [34], rappresenta una sorta di promemoria rispetto al fatto che la soluzione riguardo ad alcune malattie dovrebbe essere ricercata a livello di interfaccia con l'ambiente microbico.

Negli ultimi anni, si sente parlare di obesità come di epidemia mondiale e si assiste ad un drammatico incremento di malattie ad essa correlate: diabete, cancro, malattie cardiovascolari ed alterazioni immunitarie. La moderna alimentazione costituita da cibi troppo raffinati e carenti nel loro contenuto naturale mineral-vitaminico, tanto da essere denominati cibo-spazzatura, economici, di facile e pronto uso, e ad alto contenuto di carboidrati e di grassi che soprattutto in determinati contesti economici e sociali dilaga, sembra essere un fattore di rischio ambientale per sovrappeso ed obesità e patologie ad esse correlate. Essendo la dieta un fattore importante per la strutturazione del microbioma e per la prevenzione dell'insorgenza di malattie, si ipotizza che i regimi alimentari caratterizzati da cibi ad alto contenuto calorico, ricchi di proteine, zuccheri e grassi e carenti di fibre alimentari per l'assunzione di poca frutta, cereali integrali e verdure, possano essere responsabili di modificazioni a carico dei processi metabolici del microbioma e della sua minor biodiversità all'interno dell'ecosistema enterico. Le fibre stimolano naturalmente la peristalsi intestinale e quindi favoriscono il corretto funzionamento dell'intestino. Inoltre, di fibre si nutrono principalmente i batteri probiotici, i bifidobatteri in particolare.

Le ricerche attuali stanno mettendo in relazione il fatto che una dieta ricca di grassi possa alterare il microbioma con conseguenze sulla sua funzione di barriera protettiva, provocando infiammazioni nei tessuti. Inoltre, potrebbe esistere una correlazione tra obesità, microbioma intestinale e funzioni cognitive dato che le ricerche suggeriscono che gli squilibri del microbioma possano alterare i segnali che dall'intestino raggiungono il cervello, inserendosi e interferendo nella comunicazione dell'asse intestino-cervello. Esistono ipotesi, infatti, per cui diete sbilanciate, come quelle ad alto contenuto di grassi, alterino la comunicazione tra intestino e cervello, modificano i circuiti cerebrali inducendo infiammazione, alterando la sensazione di sazietà e contribuendo allo sviluppo dell'obesità [35].

L'organismo umano dovrebbe essere considerato come un complesso network integrato in cui i sistemi nervoso, immunitario ed endocrino agiscono in sinergia tra loro mettendo in atto le reazioni vitali di adattamento dell'organismo ai cambiamenti che avvengono all'esterno. Infatti, secondo la Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), disciplina che studia le relazioni bidirezionali tra la psiche e i sistemi biologici, anche la comunicazione che avviene all'interno dell'organismo non dovrebbe essere considerata di tipo gerarchico, bensì reciproca, bidirezionale e diffusa. Il linguaggio che viene usato è da ritenersi intellegibile da tutti i reparti del network microrganismi inclusi [36]. L'organismo non è influenzata solo

dai farmaci ma anche dall'alimentazione, dall'attività fisica, dalla psicoterapia, dalle tecniche di controllo dello stress, dalla fitoterapia, dall'agopuntura. Pertanto, per favorire condizioni di salute dell'organismo, si dovrebbe pensare di adottare un approccio alla cura delle malattie di tipo olistico e non di tipo riduzionista. La sintesi terapeutica proposta dalla PNEI viene denominata "medicina integrata" e propone schemi di prevenzione e terapia che coinvolgono diverse figure professionali come il medico, il nutrizionista, lo psicologo, per citarne alcuni, in grado di fornire consulenze qualificate sugli stili di vita e in modo da intervenire sia sulla sfera psichica che biologica [37]. L'integrazione tra le varie professioni permetterebbe di massimizzare l'efficienza delle prestazioni, di responsabilizzare l'individuo nella gestione della propria salute, di ridurre il consumo di farmaci e soprattutto di aumentare il livello di prevenzione.

In conclusione, l'essere umano non è influenzato solo dall'ambiente in cui vive ma anche dai microrganismi che albergano in esso e che con esso si sono co-evoluti. L'individuo viene considerato come il prodotto dell'interazione tra geni ed ambiente, ma, date le recenti scoperte scientifiche, per geni è necessario includere anche quelli del microbioma. L'uomo può essere pensato come un superorganismo costituito da cellule umane e microbiche il cui corredo genetico è rappresentato dall'insieme dei geni presenti nel genoma e nel microbioma. Preservare la biodiversità all'interno dell'ecosistema microbico, in termini di componenti e funzioni, risulta essere di fondamentale importanza per favorire condizioni di salute sia fisica che mentale.

Dott.ssa Laura Lazzeri
la.lazzeri@gmail.com

Fonti

- [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, red edizioni, 2005, p. 319, Gershon M. D., Il secondo cervello, UTET, 2014, 190-191
- [3] Mawe GM, Hoffman JM, Serotonin Signaling in the [Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets](#), Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10(8): 473–486.
- [4] Carlson NR, Fisiologia del comportamento, Piccin, 2007, p 600, Gershon MD, Il secondo cervello, UTET, 2014, p. 232, p. 259 – 265
- [5] Gershon MD, Il secondo cervello, UTET, 2013, p. 205-211
- [6] Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia, Unigastro, Manuale di gastroenterologia, Editrice Gastroenterologica Italiana, 2007-2009, p. 470-479
- [7] Lozio L, Microbiota intestinale. Preservare il corretto equilibrio dell'intestino, Tecniche nuove, 2011, p. 92
- [8] Carabotti M, [ed. al.], The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems, Annals of Gastroenterology 2015 Apr-Jun; 28(2): 203–209.
- [9] Qin J, Li R, Raes J, [ed al], A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing, Nature. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
- [10] Bäckhed F, [ed al.], Host-bacterial mutualism in the human intestine, Science, 2005 Mar 25;307(5717):1915-20
- [11] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI (2006), Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine, Cell 124, 837-848
- [12] O'Hara A.M., Shanahan F., The gut flora as a forgotten organ, EMBO Rep, 2006 Jul;7(7):688-93
- [13] Bottaccioli F, Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia. Le due facce della Rivoluzione in corso nelle scienze della vita, Edra 2014, p. 146
- [14] Jašarević E, [ed al], A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment. Neurobiol Stress. 2015 Jan 1;1:81-88.
- [15] Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA, Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol, 2009, 6:306–314
- [16] Borre YE, The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. Adv Exp Med Biol. 2014;817:373-403.
- [17] Carabotti M, [ed al.], The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems, Annals of Gastroenterology 2015 Apr-Jun; 28(2): 203–209.

[18] Dinan TG, Borre YE, Cryan JF, Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Molecular Psychiatry* (2014) 19; doi:10.1038/mp.2014.93; Mayer EA, Tillisch K, Gupta, A, Gut/brain axis and the microbiota, *J Clin Invest.* 2015 Mar 2;125(3):926-38; Galland L, Gut microbiome and the brain, *J Med Food.* 2014 Dec;17(12):1261-72.

[19] Medicalxpress, Mounting research tightens gut microbial connection with the brain, January 9, 2015 <http://medicalxpress.com>

[20] O'Hara AM, Shanahan F, The gut flora as a forgotten organ, *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):688-93.

[21] Moloney RD [ed al.], The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome.* 2014 Feb;25(1-2):49-74.

[22] Burokas A, [ed al.], Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis. *Adv Appl Microbiol.* 2015;91:1-62. Zhou L, Jane A, Foster JA, Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness, *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 715-723.

[23] Galland L, Gut microbiome and the brain, *J Med Food.* 2014 Dec;17(12):1261-72.

[24] Norris V, Molina F, Gewirtz AT, Hypothesis: Bacteria Control Host Appetites, *J Bacteriol.* 2013 Feb; 195(3): 411-416.

[25] Aminov, R, Kelly D, King T, Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity, *Nutrigenomics*, 2007, *Mutat. Res.* 622, 58-69.

[26] Okada H, [ed al.], The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical & Experimental Immunology*, 2010, 160: 1-9; Rook, G. W., Hygiene hypothesis and autoimmune diseases, *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 42, 5-15.

[27] Aminov, R. Kelly, D., King, T., *Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity.* *Nutrigenomics*, 2007, *Mutat. Res.* 622, 58-69.

[28] Rook GA, Raison CL, Lowry CA, Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders, *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:319-56.

[29] Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options, *J Physiol Pharmacol.*, 2011 Dec;62(6):591-9

[30] Bottaccioli F, Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia, le due facce della Rivoluzione in corso nelle scienze della vita, ed. Edra, gennaio 2014, p. 63-80, 67-68, 148-151

[31] Gershon MD, *Il secondo cervello*, UTET S.p.a., 2013 p. 171-173

[32] ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, EFSA – European Food Safety Authority, EMA – European Medicines Agency, First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from human and food-producing animals, www.ciwf.it/

[33] Enders G, L'intestino felice, I segreti dell'organo meno conosciuto del nostro corpo, Sonzogno, 2014, p. 212-217

[34] Van Der Weyden MB, Armstrong RM, Gregory AT, The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine, The Medical Journal of Australia 2005; 183 (11): 612-614.

[35] Czaja K, [ed al.], Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass alter the gut-brain communication, Neural Plast. 2015;2015:601985.

[36] Bottaccioli F, Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia, le due facce della rivoluzione in corso nelle scienze della vita, Saggio scientifico e filosofico, ed. Edra, gennaio 2014, p. 21

[37] Bottaccioli F, Psiconeuroendocrinoimmunologia, I fondamenti scientifici delle relazioni mente-corpo. Le basi razionali della medicina integrata, red edizioni, 2005, p. 23,24, 375, 480