

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

# PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SALUTE



## DALLA PANCIA AL CERVELLO

Il cibo ma anche la flora intestinale influenzano  
l'attività cerebrale e la risposta di stress

LA CRISI DEL NEO-DARWINISMO: PARLA EVA JABLONKA

LA SALUTE È UNA QUESTIONE DI SOLDI

INTEGRARE LE CURE

# SOMMARIO

PNEINEWS - n° 1 Anno 2010

www.sipnei.it

## DOSSIER

### 5 DALLA PANCIA AL CERVELLO Francesco Bottaccioli

Fino ad ora si pensava che l'intestino influenzasse il cervello tramite i prodotti della digestione. Adesso si sta scoprendo un nuovo collegamento dell'asse cervello-pancia: la flora intestinale

### 6 OMEGA 3, NUTRIENTI ANTI-STRESS A.Minelli - E.Ponzio - I.Annino

Sembra plausibile che gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, molto presenti nel pesce, possano "interrompere" il circolo vizioso che lega la risposta infiammatoria allo stress.

## INTERVISTA con Eva Jablonka

### 10 LAMARCK NON È PIÙ UNA BESTEMMIA Paola Emilia Cicerone

La biologa e filosofa della scienza israeliana da anni sta mostrando l'inadeguatezza del modello neo-darwiniano e la necessità di recuperare una visione globale dell'evoluzione.

## IL NETWORK UMANO Società e salute

### 13 DISUGUALI PER CENSO E PER SALUTE N.Agabiti-M.Davoli-C.Perucci

In Italia i gruppi sociali più svantaggiati hanno un profilo di salute peggiore rispetto alle classi privilegiate, subiscono più ricoveri, ma anche un maggior rischio di cure inappropriate.

## TEORETICA Riflessioni a tutto campo

### 16 INTEGRARE I SAPERI Gianangelo Palo

L'applicazione del metodo dialogico permette forse di risolvere il dilemma tra farmacoterapia e psicoterapia proprio perché la dimensione corporea può far del bene anche alla psicoterapia.

## RECENSIONI

### 19 ENZIMI DELLA MENTE - STRESS E LAVORO A cura della Redazione

## NEWS

### 20 VERDURA E GENETICA Anna Giulia Bottaccioli

Identificato il ruolo del tiocianato, antiossidante di cui è ricca la verdura, nella fibrosi cistica, nota malattia genetica.

### 21 BREVI DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA Andrea Delbarba

## CALENDARIO

### 22 GLI EVENTI DEI PROSSIMI MESI A cura della Redazione

## SIPNEI

### 23 PROSEGUE LA CRESCITA Laura Bongiorno



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia.

**Direttore Responsabile**  
Francesco Bottaccioli - bottac@iol.it

**Hanno collaborato a questo numero**  
Nera Agabiti, Isidoro Annino, Laura Bongiorno, Anna Giulia Bottaccioli, Paola Emilia Cicerone, Marina Davoli, Andrea Delbarba, Andrea Minelli, Gianangelo Palo, Carlo A. Perucci, Elisa Ponzio

**Illustrazione di copertina**  
Liza Schiavi - www.lizaschiavi.it

**Impaginazione e grafica**  
Argento e china - Bologna

**Stampa**  
Rocco Casaluci - Bologna

**Registrazione**  
Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

**Redazione**  
Via Lancisi, 31 - 00185 Roma

**ABBONAMENTO E INFORMAZIONI**  
Il costo dell'abbonamento per il 2010 per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento è compreso nella quota annuale. Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E IBAN IT 90 B 03069 05077 100000000203 specificando la causale. Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

**Abbonamento elettronico per rivista in pdf 18 euro.**  
Per le modalità di abbonamento visita [www.sipnei.it](http://www.sipnei.it)

## L'essere umano visto dalla pancia

Nell'immaginario e nella letteratura di tutte le epoche storiche, la pancia, oltre ad essere collegata al cibo e ai suoi correlati individuali e sociali, è anche luogo di emozioni e di sentimenti, per lo più forti e scarsamente controllabili. "Ho reagito di pancia": un modo d'uso comune per segnalare una risposta non meditata, emotiva e non controllata. Ma c'è anche una pancia sociale. "Quel leader politico parla alla pancia degli italiani", a indicare l'adesione a sentimenti spesso non razionali, a paure, idiosincrasie, avversità di razza, di religione, di orientamento sessuale, che non hanno fondamenti logici. La pancia quindi come produttore di sentimenti, ma anche vittima degli stessi: il fatidico "mal di pancia" da stress emozionale, da preoccupazioni, da problemi di difficile soluzione, si applica sia agli individui sia, ancora una volta, agli organismi sociali e politici ("quel discorso del presidente ha fatto venire il mal di pancia all'associazione").

**GLI ANTICHI NON AVEVANO DUBBI AL RIGUARDO: PER PLATONE IL VENTRE ERA LA SEDE DELL'ANIMA CONCUPIBILIBILE, QUELLA ASSOLUTAMENTE IRRAZIONALE, MOSSA SOLO DA PULSIONI, CHE L'ANIMA RAZIONALE DOVEVA TENERE SOTTO CONTROLLO.**

Un'idea che ha avuto una larghissima fortuna, tant'è che, ventitre secoli dopo, rivivrà nella concezione freudiana della psiche, laddove si può dire che l'inconscio, sede di potenti pulsioni, è la pancia della psiche.

Dalla fine degli anni '80 del secolo scorso sappiamo che effettivamente la nostra pancia è molto di più di un tubo dedicato alla digestione. È sede di un potente complesso neuroendocrinoimmunitario che presenta un "cervello enterico" forte di circa 500 milioni di neuroni, una quantità di cellule nervose che è più o meno quella del midollo spinale<sup>1</sup>. In stretto collegamento con il cervello della pancia troviamo un sistema immunitario di grandi dimensioni, con tutta la batteria delle cellule note e con qualcuna peculiare, come i linfociti T gamma/delta e le NKT. Infine, la parete del tubo, in tutta la sua lunghezza, presenta diversi tipi di cellule capaci di secernere una grande quantità di ormoni (gastrina, colecistochinina, Vip, melatonina eccetera) e di neurotrasmettitori (serotonina, acetilcolina, catecolamine).

1 - Furness JB, *The enteric nervous system*, Blackwell Publishing, 2006

2 - Bottaccioli F., *Immunità, cibo e cervello*, Tecniche Nuove, Milano 2009



Ma l'aspetto più sorprendente è che la nostra pancia è colonizzata da un numero strabiliante di microrganismi, 100mila miliardi!, che entrano nella complessa regolazione dell'intestino e dei suoi rapporti con il cervello e con le emozioni. Fino ad ora si sapeva che l'integrità di questo imponente network è fondamentale per l'equilibrio del sistema immunitario<sup>2</sup>. Adesso, come spieghiamo nel Dossier di questo numero, emerge che questa strabiliante folla di microbi è anche fondamentale per la salute del cervello, per le nostre sensazioni ed emozioni.

Ne viene che dobbiamo aver gran cura della nostra pancia. Ovviamente, e in primis, con l'alimentazione, come Minelli e colleghi illustrano nel dossier descrivendo il ruolo antistress degli omega-3. Ma anche regolando lo stress che ha effetti diretti e documentati sull'equilibrio del network microbico intestinale. Sia stress fisici che psichici squilibrano la flora intestinale con aumento dei ceppi di *Escherichia coli* e di altri coliformi a scapito di altri ceppi come i *Lattobacilli* e *bifidobatteri*.

Due i meccanismi identificati: le catecolamine (noradrenalina, adrenalina, dopamina), liberate nell'intestino dalla reazione di stress, migliorano la capacità di adesione dei coliformi e, al tempo stesso, causano liberazione di ferro dalle molecole che lo legano (la transferrina e la lattoferrina) creando così un ambiente favorevole alla crescita batterica<sup>3</sup>.

Insomma, ancora una volta è l'integrazione la parola chiave: ad essa dedichiamo una riflessione teorica con Gianangelo Palo.

3 - Freestone P.P.E. e al., Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection, *Trends in Microbiology* 2008; 2: 55-64

## NEL PROSSIMO NUMERO

**Epigenetica e Pnei** di Marcello Buiatti e Francesco Bottaccioli - **Alimentazione e cancro** di Franco Berrino

**Kant e la medicina** di Massimiliano Biscuso

# Dalla pancia al cervello

**Fino ad ora si pensava che l'intestino influenzasse il cervello tramite i prodotti della digestione. Adesso si comincia a scoprire un nuovo collegamento dell'asse cervello-pancia: la flora intestinale**

L'intestino umano prima della nascita è sterile. Poi quando il bambino discende lungo il canale vaginale ha un primo contatto con la flora batterica della madre, che nelle settimane successive, assieme ad altri ceppi batterici, fungini e virali presenti nell'ambiente, colonizzerà rapidamente tutte le mucose. Nell'intestino dell'adulto si calcola siano presenti circa 100.000 miliardi di microrganismi ( $10^{14}$ ), una quantità enorme di cellule che supera di un ordine di grandezza il numero complessivo delle cellule del corpo umano ( $10^{13}$ ). Un ecosistema di tale complessità, battezzato microbiota, è intuibile che abbia influenze significative e molteplici sugli altri sistemi biologici. Note e studiate sono le influenze sul metabolismo e sul sistema immunitario. Nuovissime le influenze ipotizzate sul cervello.

## Microbi intestinali e cervello

Da tempo si sa che una delle più comuni conseguenze neurologiche di gravi compromissioni del fegato, la cosiddetta encefalopatia epatica, caratterizzata da deficit cognitivi fino alla demenza, da tremori e altri segni di disordine neurovegetativo fino al coma, è causata da un eccesso di ammoniaca e di altri metaboliti neurotossici prodotti dai batteri. Tant'è che il trattamento standard di questa encefalopatia è l'uso di antibiotici non assorbibili, che riducono l'attività dell'enzima batterico (ureasi) che produce ammoniaca, combinato con lassativi che riducono il complessivo carico batterico intestinale.

Una serie di studi recenti ha allargato il quadro delle relazioni batteri intestinali-cervello. Per esempio, persone con sintomi depressivi presentano anche un'alterazione del breath test all'idrogeno<sup>1</sup> che segnala un malassorbimento del fruttosio e di altri zuccheri. Il malassorbimento determina un'eccessiva fermentazione batterica che, da un lato, riduce la concentrazione plasmatica di triptofano, il precursore della serotonina, il neurotrasmettitore antidepressivo per eccellenza, mentre, dall'altro lato, altera la motilità intestinale, il biofilm della mucosa e anche il profilo del

microbiota. A prova della relazione tra questi cambiamenti nella flora e nell'attività intestinale e l'umore, c'è il fatto che l'eliminazione degli zuccheri semplici dalla dieta migliora la depressione<sup>2</sup>.

Altri lavori hanno esteso la relazione al malassorbimento dei carboidrati nel loro insieme. Anche in questo caso i ricercatori ipotizzano che il legame stia nell'alterazione del metabolismo del triptofano, che, indubbiamente, è documentato, ma l'aspetto più interessante sta forse in un altro profilo della questione: la flora intestinale influenza il cervello non solo producendo metaboliti o alterando il metabolismo di molecole chiave come il triptofano, ma anche alterando l'attività e l'assetto del paesaggio intestinale.

Il cervello infatti è costantemente informato sulla motilità e sulle caratteristiche del cosiddetto biofilm, che è costituito dalle comunità microbiche adese alla mucosa intestinale. Studi sull'animale hanno dimostrato che il cervello registra l'introduzione non invasiva di batteri patogeni nel tratto ileo-cecale mostrando l'attivazione del tronco dell'encefalo (nucleo del tratto solitario e altri nuclei) e, parallelamente, un incremento dell'ansia<sup>3</sup>. Il dato interessante è che, in questi esperimenti, non si è registrato un aumento dell'infiammazione e quindi delle citochine che potrebbero essere invocate come causa sia dell'attivazione cerebrale sia della produzione dello stato d'ansia.

È quindi un'alterazione della morfologia intestinale, segnalata dal cambiamento nel microbiota, che causa le alterazioni del cervello e dell'umore sopra ricordate. Del resto, un'altra serie di esperimenti ha dimostrato che anche l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, l'asse dello stress (in sigla, HPA), è sensibile alle caratteristiche della flora intestinale<sup>4</sup>.

Nelle prime fasi della vita, l'HPA viene diversamente regolato a seconda delle caratteristiche della flora intestinale: una flora assente o scarsa causa una forte attivazione dell'asse dello stress sotto stimolo.

Ma anche nell'animale adulto, l'uso di terapie antibiotiche causa un comportamento iperattivo<sup>5</sup>.

1 - Il breath test all'idrogeno è una metodica che presenta una vasta gamma di applicazioni in campo gastroenterologico. Il test si basa sul principio che alcuni zuccheri introdotti con la dieta vengono fermentati dalla flora batterica intestinale con conseguente produzione di idrogeno o metano. Tali gas vengono assorbiti a livello intestinale ed eliminati dai polmoni con l'aria espirata ed è possibile dosarli con strumentazione appropriata (Fonte: Unità di gastroenterologia degli Spedali Civili di Brescia, accesso web del 9.02.10 [www.ibdbrescia.it](http://www.ibdbrescia.it) ).

2- Gibson PR e al., Review article: fructose malabsorption and the bigger picture, *Aliment*

*Pharmacol Ther* 2007; 25: 349-363

3 - Goehler LE e al., Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety:

implication for psychoneuroimmunology, *Brain Behavior and Immunity* 2007; 21: 721-726

4 - Sudo e al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice, *J Physiol* 2004; 558: 263-275

5 - Collins SM, Bercik P., The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system, *Gastroenterology* 2009; 36: 2003-2014

## Le molecole neuroattive prodotte dal microbiota

È ormai assodato che la flora intestinale produce molecole neuroattive come serotonina, melatonina, GABA (acido gamma amino butirrico), adrenalina, noradrenalina, dopamina, istamina e acetilcolina<sup>6</sup>.

I *Lattobacilli* in particolare sono forti produttori di GABA (principale neurotrasmettitore inibitorio) e altresì capaci di convertire il nitrato in monossido di azoto (NO), una fondamentale molecola vasodilatatrice, nonché di partecipare al catabolismo del triptofano.

Di notevole rilievo sono anche i cosiddetti acidi grassi a catena corta, che sono prodotti dalla fermentazione di batteri anaerobici (che vivono in assenza pressoché totale di ossigeno). Uno dei più noti di loro è l'acido butirrico che è prodotto da anaerobi obbligati come quelli delle specie *Clostridium*. Studi sperimentali recenti dimostrano che l'iniezione di butirrico causa modificazioni epigenetiche nell'ippocampo e nella corteccia frontale con effetti antidepressivi anche legati all'incremento del BDNF (fattore nervoso di derivazione cerebrale), una fondamentale molecola antidepressiva e di attivazione della plasticità cerebrale.

C'è infine un ulteriore passaggio davvero intrigante: una dieta ricca di



acidi grassi polinsaturi omega-3 triplica la presenza di specie "buone" come i *Bifidobatteri* e riduce quella dei "cattivi" come i *Bacteriodes*.

Così come è vero il contrario: per esempio trattare bambini per 7 mesi con *Bifidobatteri* aumenta la quantità di omega 3 presente nei fosfolipidi di membrana<sup>7</sup>.

Ci troviamo di fronte quindi a un influenzamento bidirezionale tra flora intestinale e omega 3, che può avere un'importanza strategica nella prevenzione e terapia di importanti disturbi psichiatrici come la depressione e le psicosi.

Al riguardo vanno segnalati alcuni studi, sia sugli animali sia sugli umani, che dimostrano una relazione tra stato della flora intestinale e stati emotivi. Recentemente, un gruppo dell'Università di Toronto ha pubblicato i risultati di un trial randomizzato in doppio cieco con placebo nel quale si dimostra che persone affette da Sindrome da fatica cronica (CFS in sigla), supplementate con *Lactobacillus casei* per due mesi, hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia rispetto al gruppo che aveva assunto un placebo<sup>8</sup>. Dopo questi studi, quando diremo che quell'emozione ci viene dalla pancia, dovremmo pensare anche ai nostri commensali microscopici che popolano i meandri intestinali.

## FLORA INTESTINALE: BUONE E CATTIVE AZIONI

### Buone azioni

- Sintesi delle vitamine: vitamina K, B12, biotina, tiamina, acido folico
- Inattivazione di composti cancerogeni soprattutto a opera di *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia Coli*
- Sintesi di acidi grassi a catena corta, a partire dalla fermentazione dei carboidrati, che sono il più importante nutrimento delle cellule epiteliali del colon
- Sintesi di sostanze neuroattive: serotonina, melatonina, GABA, catecolamine, istamina, acetilcolina, BDNF

### Cattive azioni

- Formazione di ammoniaca e anidride carbonica a partire dall'urea prodotta dal fegato. In caso di malattia del fegato e di tendenza a produrre più ammoniaca, l'azione dei batteri può essere determinante nel causare un quadro di tossicità epatica e cerebrale dovuta ad eccesso di ammoniaca.
- Formazione di nitrosammine, pericolosi composti cancerogeni a carico dello stomaco e dell'intestino
- Metabolizzazione dei composti azotati presenti nei coloranti e negli additivi con formazione di composti cancerogeni
- Deconiugazione degli ormoni femminili e maschili (estrogeni e androgeni) con

aumento dei livelli ormonali circolanti con possibili effetti di proliferazione di cellule maligne sensibili agli ormoni sessuali (cancro al seno per le donne e cancro alla prostata per gli uomini)

- Conversione degli acidi biliari e aumento del metabolismo del colesterolo. Si sospetta che ciò sia un importante fattore di induzione del cancro al colon.

Evidentemente, gli effetti positivi e negativi dipendono dalla composizione della flora microbica intestinale. È assodato che la dieta influenza notevolmente la composizione della flora intestinale. Ad esempio, una dieta ricca di carne incrementa le "cattive azioni" della flora.

Tratto da: F. Bottaccioli, A. Carosella, *La saggezza del secondo cervello*, Tecniche Nuove, Milano 2007

6 - Forsythe P. et al., Mood and gut feelings, *Brain Behavior and Immunity* 2010; 24: 9-16

7 - Kankaanpää PE et al. Influence of probiotic supplemented infant formula on composition of plasma lipids in atopic infants, *J Nutr Biochem* 2002; 13: 364-369

8 - Rao AV et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome, *Gut Pathogens* 2009; 1:6