

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

# PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE



## IL MICROBIOTA CHE È IN NOI

E altre storie di cibo,  
cervello e salute

# SOMMARIO

PNEINEWS - n° 6 Anno 2012

www.sipnei.it

## EDITORIALE

### 3 AL CENTRO DELL'ORGANISMO

Francesco Bottaccioli

## INTERVISTA A colloquio con David Baulcombe

### 4 LA RIVOLUZIONE EPIGENETICA HA IL SUO MOTORE NELLE PIANTE

Paola Emilia Cicerone

La rivoluzione che sta attraversando il mondo della genetica passa anche dalla botanica, dal lavoro di scienziati come David Baulcombe, il botanico inglese, recentemente insignito del Premio Balzan, che ha radicalmente modificato il nostro modo di vedere la trasmissione dell'informazione genetica.

## DOSSIER Alimentazione e salute

### 6 IL REGOLATORE DELL'INFIAMMAZIONE

Marina Risi

Il microbiota influenza il sistema immunitario tramite diverse vie. Il suo squilibrio può essere alla base di numerose patologie a base infiammatoria non solo di tipo intestinale. Si profila un nuovo ruolo per i probiotici: da coadiuvanti nelle terapie antibiotiche a farmaci naturali regolatori.

### 9 IL SIGNORE DELL'INTESTINO

Rosa Sollazzo

C'è una crescente evidenza del ruolo centrale dell'ecosistema batterico intestinale nella genesi e nell'evoluzione delle principali patologie del tratto digestivo: dal reflusso, all'ulcera, al colon irritabile fino alle malattie infiammatorie intestinali. Siamo però ancora agli inizi per quanto riguarda la modulazione terapeutica del microbiota.

### 12 IL METABOLISMO HA I SUOI PROGRAMMI

Anna Giulia Bottaccioli

Durante lo sviluppo embrionale e nelle primissime fasi della vita si verifica il "settaggio" del metabolismo energetico corporeo: da questo imprinting iniziale dipende la regolazione non solo dell'introito calorico, ma anche della plasticità di sviluppo dell'organismo.

### 15 LA LEPTINA E LE SUE SORELLE

Luca Speciani

Gli ultimi quindici anni di ricerche scientifiche in campo alimentare hanno generato un quadro di riferimento completamente nuovo che ha rivoluzionato credenze inveterate come quella che il calcolo delle calorie possa indurre, di per sé, ingrassamento o dimagrimento.

### 19 PREVENIRE L'ATEROSCLEROSI CON UN PRODOTTO NATURALE

Vincenzo Longo, Laura Pucci

Al CNR di Pisa sono da tempo in corso studi di laboratorio e clinici sul Lisosan G, un lisato di grano biologico dotato di un elevato potere antiossidante. Qui viene presentato uno studio su cellule endoteliali vascolari umane trattate con lipoproteine ossidate. Il Lisosan G protegge le cellule.

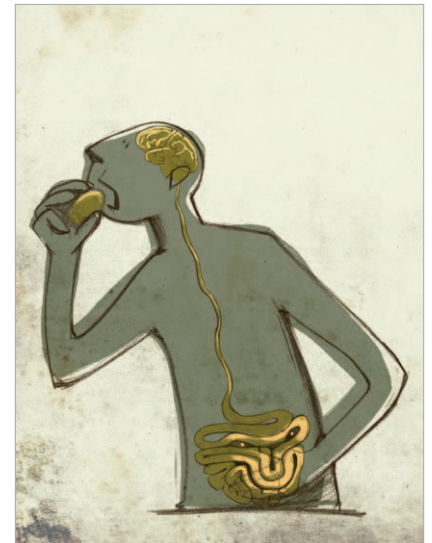
## SIPNEI Notizie dall'Associazione

### 22 NONOSTANTE LA CRISI, LA SIPNEI CRESCE

David Lazzari, Marina Risi, Francesco Bottaccioli

### 23 PNEINEWS

I sommari delle ultime due annate di scienza innovativa e di nuovi saperi della salute. Abbonatevi!



**PNEINEWS.** Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia.

#### Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac@iol.it

#### Hanno collaborato a questo numero

Anna Giulia Bottaccioli, Paola Emilia Cicerone, David Lazzari, Vincenzo Longo, Laura Pucci, Marina Risi, Rosa Sollazzo, Luca Speciani

#### Illustrazioni di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

#### Impaginazione e grafica

Argento e China - www.argentochina.it

#### Stampa

Fina estampa - www.finaestampa.it

#### 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 ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro.

Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E IBAN IT 90 B 03069 05077 10000000203 specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com  
Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

## Al centro dell'organismo Il microbiota, l'epigenetica e la gabbia della medicina ordinaria

Francesco Bottaccioli - Presidente onorario SIPNEI

C'è un'esplosione di studi in due campi strettamente interconnessi: il microbiota e l'epigenetica. Il network delle sterminate popolazioni microbiche, che popolano le superfici mucosali e cutanee, rappresenta il principale centro interno di segnalazione epigenetica dei sistemi biologici. È infatti ormai chiaro che il genoma non è, per usare una metafora aristotelica, quel motore immobile che muove e non è mosso perché è *causa sui*, perché avrebbe in sé la dinamica della vita. In realtà l'espressione delle informazioni contenute nella sequenza delle basi è fortemente condizionata e, direi, trainata dalle segnalazioni che vengono dall'ambiente esterno e interno, nella loro reciproca interazione. Questa segnalazione viene codificata in meccanismi epigenetici che strutturano i pattern di attivazione cellulare. L'assetto del microbiota è il principale driver della segnatura epigenetica del sistema immunitario che ha nelle mucose il suo comparto fondamentale<sup>1</sup>. Al tempo stesso esso ha una significativa influenza sul sistema nervoso e sul cervello in particolare<sup>2</sup>.

Il microbiota è minacciato dallo stress, dai farmaci e da un certo tipo di alimentazione, a cominciare da quella delle prime fasi della vita dentro l'utero materno.

Il dato più notevole è che l'assetto epigenetico, strutturato con l'alimentazione, con tutta probabilità viene trasmesso alla progenie, come dimostrano recenti ricerche. Topoline nutrite con una dieta ad alto contenuto di grassi (o esposte a estrogeni) aumentano il rischio di cancro al seno non solo nelle figlie ma anche nelle nipoti<sup>3</sup>. Nei prossimi numeri svilupperemo le implicazioni rivoluzionarie della trasmissione epigenetica transgenerazionale, qui voglio invece segnalare un lavoro

recente che dimostra la straordinaria efficacia che può raggiungere la scienza dell'alimentazione se correttamente usata.

Un gruppo della Facoltà di medicina di Lisbona ha pubblicato i risultati di una lunga osservazione fatta su pazienti trattati con radioterapia adiuvante per cancro al colon-retto<sup>4</sup>. Queste persone, durante la radioterapia sono state divise in tre gruppi: uno è stato avviato a una consulenza dietetica personalizzata con incontri settimanali, 6 in tutto; un altro invece è stato collettivamente istruito sulla buona alimentazione e un terzo, infine, è stato trattato come vengono normalmente trattati questi pazienti, cioè con indicazioni generiche riassunte nel noto "mangi normalmente". Dopo circa 6 anni di controlli regolari, i ricercatori hanno constatato che il gruppo che aveva ricevuto la dieta personalizzata aveva registrato meno conseguenze negative della radioterapia, aveva mantenuto un peso normale e la qualità della vita era nettamente superiore a quella degli altri due gruppi. Ma il dato, a prima vista più incredibile, è che la mortalità nel gruppo che aveva seguito la dieta personalizzata era dell'8%, nel secondo gruppo era del 22%, a fronte del 30% nel gruppo a cui era stato consigliato di mangiare normalmente!

Qui tocchiamo con mano la ristrettezza di vedute della nostra medicina standard, specialistica e di base, il suo essere stretta in una gabbia asfittica e asfissiante per cittadini e operatori. Ma la gabbia è piena di crepe...

4) Ravasco P. et al. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients, *American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 96: 1346-53

1) Bottaccioli F. *Il sistema immunitario la bilancia della vita*, II ed. Tecniche Nuove Milano 2008; Garagnani P, Pirazzini C, Franceschi C, Colorectal Cancer Microenvironment: among Nutrition, Gut microbiota, Inflammation and Epigenetics. *Curr Pharm Des.* 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]

2) Dinan TG, Cryan JF Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for Psychoneuroendocrinology, *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1369-1378

3) De Assis S. et al., Hiht-fat or ethinyl-oestradiol intake durign pregnancy increases mammary cancer risk in several generations of offsprings, *Nature Communications* 2012; 3: 1053, DOI 10.1038



**A gennaio in libreria *Stress e Vita. La scienza dello stress e la scienza della salute alla luce della Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Tecniche Nuove. Una grande opera collettiva, un libro di 550 pagine scritto dai relatori al Congresso Internazionale di Orvieto a cura di Francesco Bottaccioli. Un volume indispensabile per chi si occupa di PNEI e cure integrate. I contributori al volume possono averlo a un prezzo fortemente scontato scrivendo a [marco.airoldi@tecniche nuove.com](mailto:marco.airoldi@tecniche nuove.com). Ma anche i soci Sipnei hanno uno sconto significativo [www.sipnei.it](http://www.sipnei.it)**

# La rivoluzione epigenetica ha il suo motore nelle piante

## A colloquio con David Baulcombe, leader della ricerca fitogenetica

Paola Emilia Cicerone - Giornalista scientifica

**La rivoluzione che sta attraversando il mondo della genetica passa anche dalla botanica, dal lavoro di scienziati come David Baulcombe, il botanico inglese, recentemente insignito del Premio Balzan, che ha radicalmente modificato il nostro modo di vedere la trasmissione dell'informazione genetica.**

David Baulcombe si occupa di epigenetica, ossia di come le informazioni genetiche possono essere modulate dall'ambiente nel quale le cellule vivono: uno dei settori più attivi della ricerca biologica, che contribuisce a rivoluzionare il nostro modo di intendere il rapporto tra genetica e ambiente, senza dimenticare ricadute importanti in settori diversi, dalla medicina alle biotecnologie. Grazie a intuizioni geniali ma anche a progressi ottenuti per caso. Come è successo a Baulcombe che ha scoperto i meccanismi di inattivazione dell'RNA mentre stava studiando la resistenza ai virus di piante transgeniche.

### Uomini e mais fanno parte dello stesso albero della vita

“Ad un certo punto il nostro esperimento ha dato risultati molto strani, che ci hanno indotto a pensare che potesse esserci una sorta di spegnimento dell'RNA” - il ricercatore descrive così la scoperta che ha contribuito a chiarire il ruolo di queste e molecole nel regolare l'espressione genica. “Per definizione, fare ricerca significa indagare sull'ignoto, e i finanziamenti alla ricerca dovrebbero offrire opportunità a chi vuole avventurarsi su questa strada, non concentrarsi solo su progetti i cui risultati possono essere pianificati in anticipo. Ci dovrebbe essere anche la possibilità di dedicarsi all'imprevisto, di seguire spunti inattesi”, sottolinea Baulcombe, confermando l'utilità della ricerca di base e anche degli effetti della casualità sul progresso scientifico. A cominciare dalla sua scelta di

dedicarsi alla botanica: “Mi interessava la biologia e avevo già deciso che non avrei fatto medicina”, ricorda lo scienziato “non so bene come sono finito a occuparmi di piante, ma certamente non me ne sono pentito”.

Anche perché studi come questi possono avere ricadute pratiche non trascurabili. “Da queste ricerche”, prosegue Baulcombe “è emerso il concetto di RNA silencing, un meccanismo di regolazione dell'espressione

genica, in questo caso la disattivazione di un gene, che non passa attraverso le classiche modifiche del DNA, ma sfrutta unicamente piccoli frammenti di RNA chiamati in modi diversi a seconda della funzione”.

Proprio questo silenziamento genico è determinante nello sviluppo dell'organismo, dalla differenziazione cellulare alla formazione degli organi, ma gioca anche un ruolo importante nel modo in cui le piante si difendono dai virus.

E se Baulcombe si è dedicato tutta la vita alle piante, molti dei meccanismi che ha studiato si ripropongono nel modo animale “in fondo piante e animali fanno parte dello stesso albero della vita. Per parafrasare un detto di Jacques Monod”, aggiunge sorridendo il ricercatore, “quello che è vero per i piselli può essere vero per gli umani (*peas e people* in inglese). Oppure per uomini e mais (Sempre in inglese *Maize and men*, con un'assonanza inevitabilmente persa nella traduzione, con *Of Mice and men*, il titolo originale del romanzo *Uomini e topi* di John Steinbeck)”.

E' lo stile di questo ricercatore molto british che espone con pacatezza teorie coraggiose. E con altrettanta serenità analizza i tanti riconoscimenti ricevuti - tra cui il premio Lasker, considerato di solito l'anticamera del Nobel,



e, ultimo solo in ordine di tempo, il Premio Balzan assegnatogli quest'anno e quello mancato, il premio Nobel assegnato nel 2006 ad Andrew Fire e Craig Mello per le loro ricerche sull' RNAi, i meccanismi di silenziamento genetico dell'RNA su cui ha lavorato anche Baulcombe.

Professore, non siamo noi a dire che forse il premio lo avrebbe dovuto ricevere lei, è la rivista Scientific American che qualche anno fa ha inserito il suo nome nella "top ten" dei grandi immeritatamente esclusi dal Nobel: "Il Nobel a Fire e Mello era certamente meritato, e spero che le persone pensino lo stesso dei riconoscimenti che ho ricevuto io", commenta diplomaticamente Baulcombe. "Vorrei approfittarne per dire che dovrebbero esserci più premi dedicati specificamente a giovani ricercatori per aiutarli nel loro lavoro: da questo punto di vista il premio Balzan è particolarmente apprezzabile, proprio perché comprende un fondo da utilizzare per questo scopo: io ho scelto di finanziare alcuni giovani che stanno studiando un'alga che potrebbe essere utile nella produzione di biocarburanti".

#### **La trasmissione ereditaria dei marker epigenetici fino a poco tempo fa era considerata un'eresia, adesso è una realtà scientifica**

Ma la rivoluzione dell'epigenetica ci porta anche più lontano: se fattori esterni come stress o inquinamento possono modificare il nostro sviluppo genetico, tanto per fare un esempio, forse dovremo preoccuparcene di più: "E' certamente possibile che i mutamenti epigenetici causati da fattori ambientali che colpiscono cellule nelle prime fasi di vita si traducano a lungo termine in conseguenze negative per la nostra salute" spiega Baulcombe "L'epigenetica può essere considerata una sorta di ereditarietà soft, che attiene al modo in cui la vita di tutti i giorni agisce sul DNA. Pensiamo, per restare al mondo vegetale, agli effetti epigenetici delle variazioni climatiche sulle fioriture più o meno tardive: ci sono modifiche che durano a lungo ma non passano alle generazioni successive, mentre in altri casi i cambiamenti sono trasmessi anche dai genitori ai figli".

Tra i più potenti induttori di modifiche trasmissibili vi sono lo stress e alcune malattie, ma anche il digiuno, il fumo nell'adolescenza e molto altro. "Conoscere meglio i meccanismi dell'epigenetica ci permetterà di cominciare a capire meglio gli effetti degli stimoli ambientali sui mutamenti epigenetici e sapere se e quando dobbiamo evitarli".

Ma l'epigenetica sembra destinata a cambiare anche il nostro modo di interpretare la complessità del vivente. "che la biologia sia una materia complessa l'abbiamo sempre saputo", chiarisce Baulcombe "Quella che oggi definiamo rivoluzione epigenetica nasce dalle nuove tecnologie che ci permettono di osservare i vari tipi di RNA e DNA presenti in ogni singola cellula e questo per l'intero genoma. Così è possibile studiare l'RNA legato a modificazioni epigenetiche del genoma e identificare le parti del genoma stesso che sono associate a marcatori epigenetici". Rivoluzionando in questo modo il concetto di informazione genetica "Per capire di cosa si tratta" spiega il ricercatore "possiamo pensare a un altro strato di informazione che si sovrappone alle informazioni genetiche contenute nel genoma, e che comprende modificazioni chimiche del DNA o delle proteine associate al DNA, dette marchi o segnali epigenetici, che possono essere legate a volte a stimoli ambientali". Spesso queste modifiche hanno l'effetto di silenziare l'espressione genica, e vengono copiate quando il DNA e i cromosomi si dividono nel corso del processo di divisione cellulare, sono quindi ereditate dall'organismo figlio: qualcosa che fino a pochi decenni fa veniva considerato come un'eresia. "E' importante ricordare che la possibilità di trasmissione di questi marcatori epigenetici può essere indipendente dallo stimolo iniziale", osserva il botanico,

## **PLURIPREMIATO**

Sir David Charles Baulcombe ha studiato botanica alle Università di Leeds e Edimburgo dove ha conseguito il dottorato. Ha lavorato alla McGill University di Montreal all'Università della Georgia, al Cambridge Plant Breeding Institute e ai laboratori Sainsbury di Norwich dove è rimasto per vent'anni. Dal 2007 insegna all'Università di Cambridge, fa parte della Royal Society ed è membro straniero della National Academy of Sciences degli USA. Ha ricevuto numerosi riconoscimenti tra cui



nel 2006 la medaglia della Royal Society, nel 2008 il Lasker Award per la ricerca biomedica di base, nel 2010 il Wolf Prize for Agriculture e nel 2012 il Premio Balzan Prize. È sposato e ha quattro figli; nel tempo libero ama la barca, le passeggiate nella natura e la musica. Nel 2009 è stato nominato baronetto.

"in altri termini, possono continuare a sopravvivere attraverso i diversi cicli di riproduzione delle cellule e anche nelle successive generazioni, molto dopo che lo stimolo iniziale è venuto a mancare".

#### **Ereditarietà morbida**

Tanto che oggi si parla di ereditarietà morbida: un concetto rivoluzionario che però non rappresenta il ritorno alle teorie di Lamarck, il biologo francese che teorizzò sull'ereditarietà dei caratteri acquisiti "Si definiscono "ereditarietà morbida" le caratteristiche ereditarie indotte dall'ambiente per distinguerle dall'ereditarietà genetica "dura" programmata nella sequenza di aminoacidi del genoma", spiega Baulcombe "Si potrebbe parlare di ereditarietà Lamarckiana se fosse possibile individuare un collegamento causa effetto, per esempio se le caratteristiche ereditarie generate dallo stress riguardassero la resistenza allo stress, o se il fatto che le giraffe mangiano le foglie dei rami più alti (l'esempio classico usato per spiegare la differenza tra il lamarckismo e le teorie di Darwin, ndr) fosse collegato all'ereditarietà dei geni che producono un collo lungo. Al momento però le conferme più evidenti di ereditarietà epigenetica non hanno questo collegamento, e quindi non possono essere definite lamarckiane". Resta da definire la relazione tra genetica ed epigenetica: "entro certi limiti potrebbe trattarsi di fenomeni indipendenti", suggerisce lo scienziato. "Tuttavia ho il sospetto che normalmente si tratti di fenomeni interconnessi: per esempio una porzione di genoma potrebbe avere una sequenza genica, quindi una caratteristica genetica, che la rende più portata a mutazioni epigenetiche. Oppure la perdita di un segnale epigenetico potrebbe aprire la strada a una mutazione genetica".

Un concetto che non contraddice la base delle teorie darwiniane, più note nella versione semplificata di "sopravvivenza del più adatto. In questo caso si parlerebbe della sopravvivenza di organismi con una combinazione ottimale di geni, mutazioni geniche e marcatori epigenetici appropriati. Se una nuova mutazione o un marcatore danno maggiori possibilità di sopravvivere a un organismo, questo gli darà un vantaggio nella selezione naturale".

# Il regolatore dell'infiammazione

Marina Risi - Vicepresidente Sipnei

**Il microbiota influenza il sistema immunitario tramite diverse vie. Il suo squilibrio può essere alla base di numerose patologie a base infiammatoria non solo di tipo intestinale. Si profila un nuovo ruolo per i probiotici: da coadiuvanti nelle terapie antibiotiche a farmaci naturali regolatori.**

Gli esseri umani, sin dall'inizio della loro evoluzione, hanno vissuto in costante associazione con i batteri: li possiamo, quindi, considerare i nostri più "vecchi amici". Il loro numero supera di 10 volte quello delle cellule che compongono il corpo umano, il loro genoma (metagenoma) è numericamente di circa 100 volte superiore a quello umano e il loro peso totale è di circa 1,5 Kg.

Insomma, una vera "presenza", per molti anni trascurata dalla ricerca scientifica e sottovalutata nei protocolli terapeutici.

In realtà, la metagenomica rappresenta un campo di ricerca biologica di estremo interesse per la comprensione della nostra fisiologia e per le applicazioni terapeutiche, ma l'esatta composizione della varietà di specie che compongono il microbioma non è ancora completamente conosciuta. In tal senso, un grande sforzo è stato compiuto dallo Human Microbiome Project, un consorzio di 200 ricercatori provenienti da 80 istituti di ricerca statunitensi, che ha recentemente presentato il primo catalogo genetico della grande varietà di microrganismi che convivono nel nostro corpo. ([www.hmpdacc.org](http://www.hmpdacc.org)).

Lo studio, durato 5 anni e finanziato dal National Institut of Health, ha analizzato il microbioma presente in cinque macro aree del corpo umano: cavità orali e nasali, pelle, tratto gastrointestinale ed urogenitale e ha dato l'avvio a futuri programmi di ricerca finalizzati al sequenziamento del metagenoma, allo studio della relazione tra composizione delle specie batterica e salute umana e allo sviluppo di nuove tecnologie per analisi computazionali.

Di questa varietà di microrganismi, circa il 70 % è localizzata nel tratto gastrointestinale con una concentrazione che aumenta in modo esponenziale in senso oro-fecale (Fig 1) La colonizzazione avviene al momento della nascita e il pattern iniziale di batteri dipende dal tipo di parto, di alimentazione e da condizioni ambientali.

Già dalle prime 4 settimane di vita si stabilizza la composizione della flora batterica, che tenderà ad essere piuttosto stabile nella vita di ogni individuo, ma che potrà variare in condizioni patologiche.

La flora batterica intestinale svolge importanti funzioni metaboliche: digestione di carboidrati non digeribili, produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA: fonte energetica per batteri e cellule epiteliali, che regolano positivamente la sensibilità all'insulina, acidificano il lume intestinale e aumentano la motilità intestinale), produzione di alcune vitamine del gruppo B (acido pantotenico, piridossina e riboflavina) e biotina, partecipazione alla trasformazione della bile, sintesi di aminoacidi.

"Il microbiota può essere visto come un "organo" metabolico sintonizzato sulla nostra fisiologia". (Backhed, 2004 )

Svolge anche funzioni protettive e di incremento dell'effetto barriera: aumento della produzione di mucina e di zoludina, componente delle *tights junctions* (le giunzioni strette che consentono all'epitelio intestinale di svolgere una funzione di barriera protettiva verso l'interno dell'organismo)

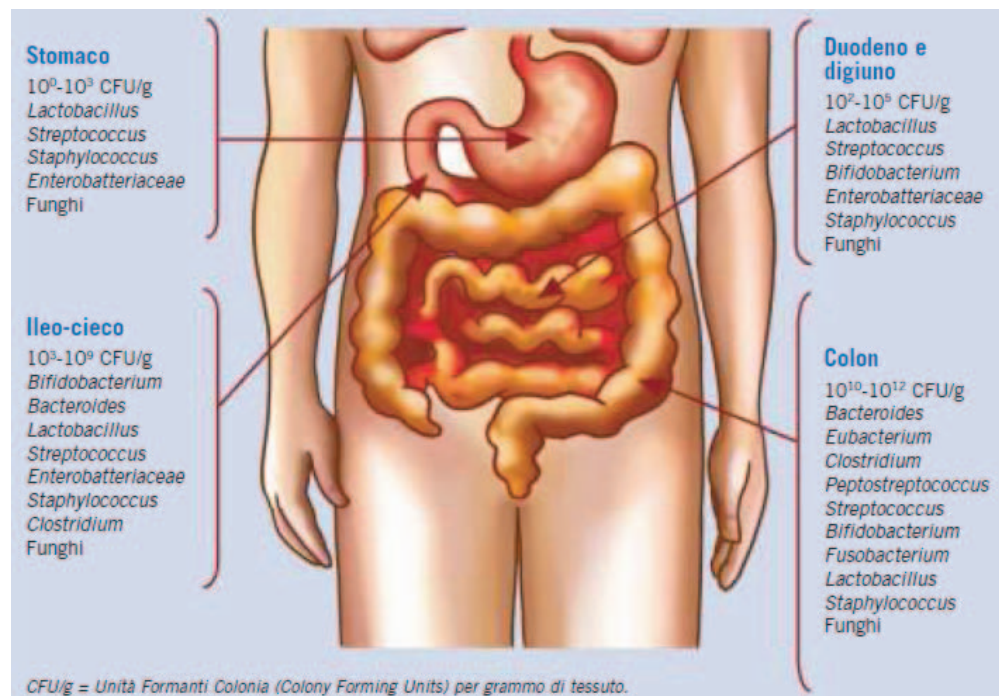


Fig 1: Concentrazioni di flora batterica intestinale nei vari distretti. Si noti l'incremento esponenziale scendendo dallo stomaco all'ano.

## LA COMUNICAZIONE MICROBIOTA CERVELLO

Nature Reviews Neuroscience ha recentemente ospitato una ampia rassegna, scritta da due ricercatori del dipartimento di psichiatria della irlandese Cork University, sull' "Impatto del microbiota sul cervello e sul comportamento"<sup>1</sup>. Che emerge da queste ricerche? Che la comunicazione tra cervello e microbiota intestinale è a due direzioni, nel senso che si influenzano vicendevolmente, nel bene e nel male. Per esempio, una condizione di stress emozionale altera la composizione del microbiota e, a sua volta, una condizione di stress infiammatorio intestinale altera l'attività cerebrale.

Con quali meccanismi? Gli effetti dello stress cerebrale vengono mediati dal rilascio di cortisolo e adrenalina e noradrenalina che modificano l'equilibrio tra ceppi batterici e sistema immunitario locale; al tempo stesso gli ormoni dello stress rendono la barriera intestinale più permeabile ai ceppi patogeni presenti nella mucosa che quindi traslocano all'interno dell'intestino. In direzione opposta, un'alterazione del microbiota intestinale determina il rilascio di citochine infiammatorie che, viaggiando con il nervo vago e con il sangue, raggiungono il cervello. La verifica della correttezza di questo ragionamento viene anche da studi sperimentali e clinici. C'è una certa evidenza clinica sul ruolo della somministrazione di probiotici nel ridurre l'ansia, diminuire la risposta di stress e migliorare l'umore in persone con Sindrome dell'intestino irritabile e fatica cronica. Altri studi sia sull'animale che su gli umani hanno mostrato che un cocktail di probiotici (*Lactyobacillus helveticus* e *Bifidobacteria longum*) riduce sia l'ansia che il cortisolo e alza la soglia del dolore<sup>2</sup>. Al rovescio: l'uso di antibiotici nell'animale oltre ad alterare patologicamente l'equilibrio del microbiota (causando disbiosi) altera anche il comportamento, determinando ansia. Interessante è il fatto che viene ridotto il livello del Fattore nervoso di derivazione cerebrale (BDNF) in due aree chiave del cervello, nell'ippocampo e nell'amigdala, con conseguenze negative sull'umore e sulla cognizione.

**Francesco Bottaccioli**

1. Cryan JF, Dinan TG, Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior, *Nature Reviews Neuroscience* 2012; 13: 701-712

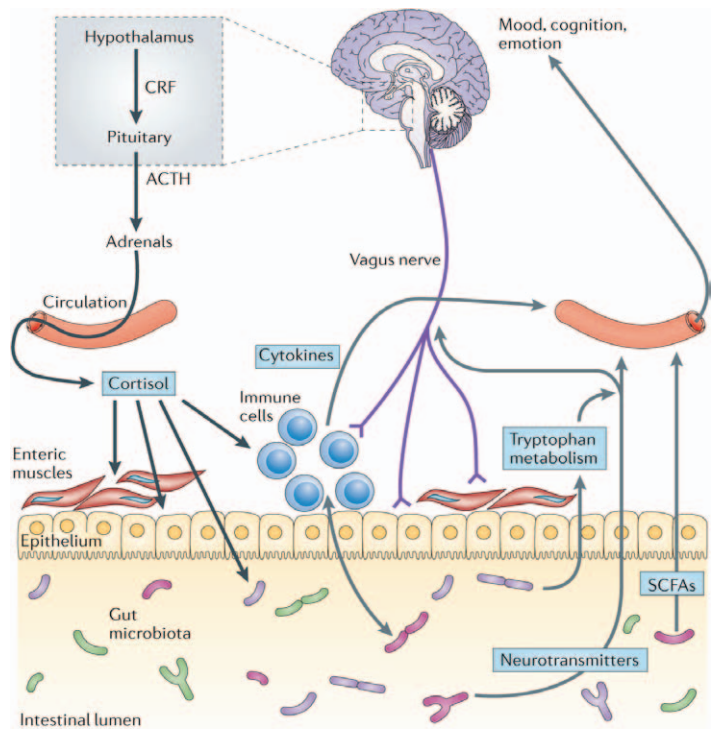
2. Bravo JA et al, Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression, *PNAS* 2011;108:16050-5.

regolazione della permeabilità della mucosa, produzione di batteriocine, che ostacolano la colonizzazione di germi patogeni.

E, infine, la funzione di regolazione del sistema immunitario, la chiave della comunicazione tra microbioma ed ospite, che si realizza tramite vari *pathways*.

### Le vie della modulazione immunitaria

• **Le cellule dendritiche (DC) intestinali**, cellule APC (Antigen-Presenting Cell), rappresentano il ponte tra batteri, immunità innata ed acquisita. Alcune specie batteriche sono in grado di indurre la maturazione delle DC, aumentare la loro sopravvivenza ed attivare la produzione della citochina anti-infiammatoria IL 10 (Thomas, 2010). Le DC regolano la tolleranza delle cellule dell'epitelio intestinale ai batteri commensali e, tramite il trasporto di flora batterica ai linfonodi mesenterici, inducono la produzione di IgA secretorie, che svolgono un ruolo di protezione della



Nature Reviews | Neuroscience

mucosa intestinale e respiratoria. Il precoce dialogo tra flora batterica e DC regola la soglia di tolleranza o di attivazione di risposta immune agli antigeni introdotti con la nutrizione o inalati e, quindi, rappresenta un elemento determinante dell'equilibrio tra le popolazioni linfocitarie.

E' stato dimostrato che un gruppo specifico di batteri intestinali è in grado di mantenere un appropriato equilibrio fra Th 17 e T regolatori (Ivanov, 2008).

• Sappiamo che l'**attivazione di NFkB** è uno delle vie di promozione della risposta infiammatoria ad una grande varietà di stimoli. In assenza di stimoli infiammatori NFkB è presente in forma inattiva nel citoplasma, legato ad una molecola inibitoria (IkB); un trigger infiammatorio induce degradazione di IkB, rendendo NFkB libero di migrare nel nucleo cellulare ed attivare la trascrizione dei geni che codificano per molecole che mediano la risposta immunitaria infiammatoria. Ma la degradazione di IkB richiede alcuni passaggi enzimatici (fosforilazione, ubiquitinazione e degradazione proteica) ed è proprio nei vari passaggi che i batteri possono agire per impedire che NFkB sia reso libero e attivo (Lin, 2009).

• **Un altro target della modulazione immunitaria dei probiotici è PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)**, una classe di recettori nucleari che possono regolare l'infiammazione intestinale.

In studi sperimentali è stato dimostrato che le cavie con deficit genetico del suddetto recettore sono più suscettibili a sviluppare colite e nelle colture di cellule dell'epitelio intestinale di pazienti affetti da rettocolite ulcerosa l'espressione di PPARγ è significativamente ridotta rispetto ai controlli sani. Alcune specie di commensali sono in grado di attivare PPARγ, che inibisce l'attivazione di NFkB e la produzione di molecole infiammatorie (COX2 e IL 8) indotte da LPS (lipopolisaccaridi).