



Lezione di

# PsicoNeuroEndocrinolImmunologia

L'intestino, il nostro secondo  
cervello

A.A. 2019-2020

Docente: Luciano Camerra

Anche se si fanno la guerra dal Pleistocene, Cervello ed intestino sono imparentati, perché il loro sistema nervoso ha origine da cresta neurale e tubo neurale.

**Questo legame si mantiene durante lo sviluppo attraverso il sistema nervoso simpatico, parasimpatico ed il nervo vago.**



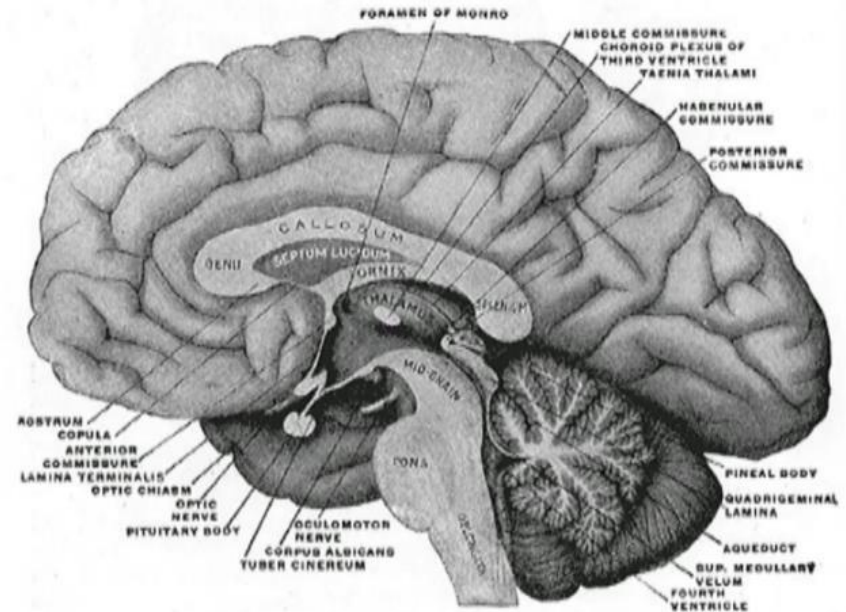
**L'Homo sapiens ha encefalizzato la sua evoluzione, in quanto ha dedicato il 20-25% del proprio metabolismo, all'attività cerebrale contro l'8-10% dei primati non umani e il 3-5% dei mammiferi.**

**Il metabolismo dell'attività cerebrale rappresenta il 90% nei neonati, il 60% nell'infanzia.**



Il cervello rappresentando  $1/50$  del peso corporeo riceve almeno  $1/5$  dell'energia totale.

Il suo incremento volumetrico a livello evolucionistico si è sviluppato a discapito dell'intestino, lasciando immutate le dimensioni degli altri parenchimi nobili, quali cuore, fegato e reni.





Nel 1998 il dottor Michael Gershon, padre della neurogastroenterologia, elaborò la **TEORIA DEL SECONDO CERVELLO**, il quale posizionato nell'intestino, sarebbe formato da centinaia di milioni di neuroni, e cioè un numero maggiore di quelli situati nel midollo spinale e nel sistema nervoso periferico



«Il cervello intestinale svolge un ruolo importante nella felicità e nell'infelicità umana. (...) Il sistema nervoso enterico parla al cervello, e questo risponde. L'intestino può incidere sull'umore, e la stimolazione del nervo vago, che collega il cervello all'intestino, può alleviare la depressione (...) Il cervello intestinale potrebbe essere in grado di ricordare, prendere parte alla fase del sonno in cui viene prodotta la serotonina e, a quanto pare, costituire la matrice psicologica dell'inconscio»

Michael Gershon



Il cervello enterico produce importanti neurotrasmettitori



Serotonina

Dopamina

GABA



**SEROTONINA:** neurotrasmettitore della felicità, del buon umore e del benessere spirituale, in quanto regola lo stress, ed interagisce con altri neurotrasmettitori associati ad ansia, angoscia, paura ed aggressività

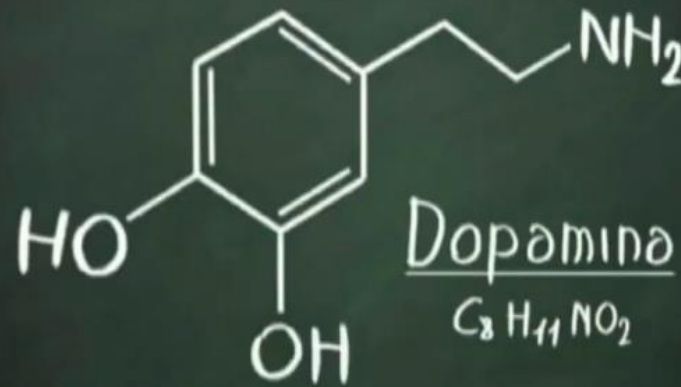




Ma la serotonina è utile anche quando l'intestino rileva la presenza di una tossina o di un agente patogeno.

In quella situazione il sistema nervoso enterico impartisce a tutto il tratto gastrointestinale l'ordine di eliminare attraverso le due estremità il potenziale pericolo





La serotonina invece è prodotta per il 90% a livello intestinale

**Prodotta dal cervello enterico per il 50%, è collegata alle funzioni motorie e alle sensazioni di piacere.**

In una recente ricerca Anderson e colleghi hanno sottoposto un gruppo di pazienti con pensieri intrusivi e un gruppo di controllo a un test che richiedeva di rifuggire da alcune idee per concentrarsi su altre, mentre i soggetti venivano sottoposti sia a risonanza magnetica funzionale (fMRI), sia alla spettroscopia di risonanza magnetica (spettroscopia NMR). (Mentre la fMRI permette di identificare i livelli di attività delle diverse aree cerebrali, la spettroscopia NMR permette di risalire al tipo di molecole coinvolte in questa attività.)



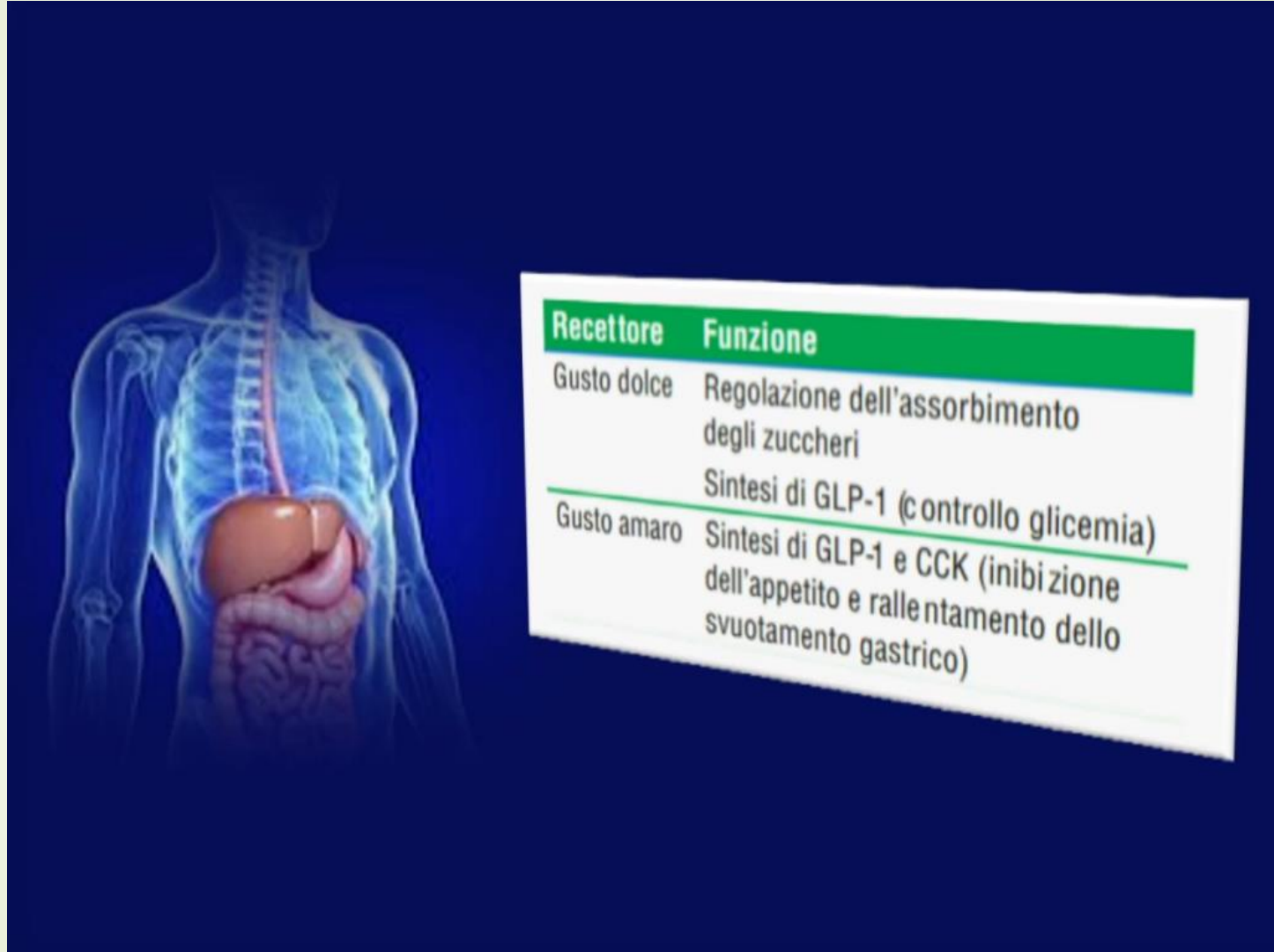
**è emerso che la capacità di inibire pensieri indesiderati si basa su un neurotrasmettitore: il GABA, il principale neurotrasmettitore "inibitorio"**

**Le recenti  
acquisizioni  
hanno  
dimostrato che  
nel nostro  
apparato  
gastrointestinale  
sono presenti i  
recettori del  
dolce e  
dell'amaro,  
proprio come nel  
cavo orale**



La dottoressa Catia Sternini, neuroscienziata dell'UCLA, ipotizza che stimolati dal gusto amaro, i recettori specifici inducano la sintesi di trasmettitori che agirebbero sul sistema nervoso a livello centrale, riducendo l'appetito, e a livello enterico, rallentando lo svuotamento gastrico.



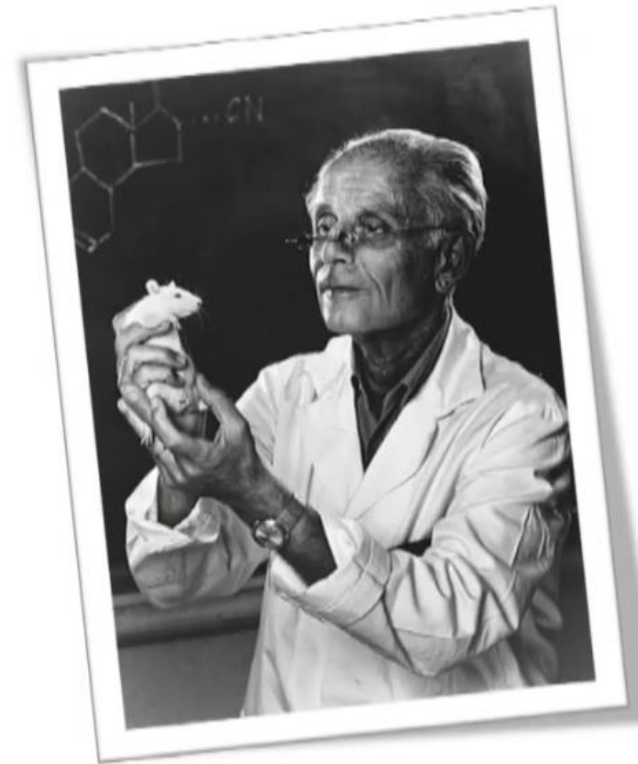


Recettore	Funzione
Gusto dolce	Regolazione dell'assorbimento degli zuccheri
	Sintesi di GLP-1 (controllo glicemia)
Gusto amaro	Sintesi di GLP-1 e CCK (inibizione dell'appetito e rallentamento dello svuotamento gastrico)

Lo **STRESS** è una sindrome generale di adattamento (SGA) atta a ristabilire un nuovo equilibrio interno (omeostasi) in seguito a fattori di stress (stressors).

Il termine stress venne introdotto per la prima volta in biologia da Walter Cannon nel 1935

La sindrome venne definita in questo modo dal dottor Hans Selye nel 1936



2001, Journal of Physiology and Pharmacology



**La risposta intestinale allo stress provoca:**

- **diminuzione nella capacità di assimilare i nutrienti**
- **una minore ossigenazione di sistema**
- **alterazioni nelle secrezioni intestinali**



2001, Journal of Physiology and Pharmacology

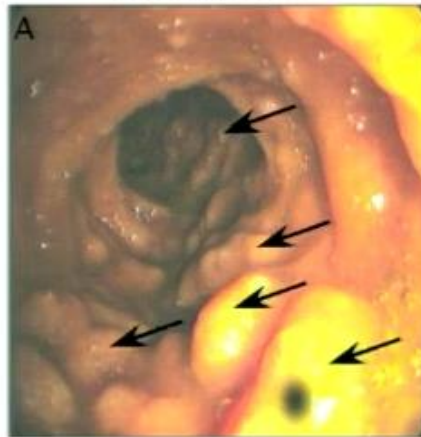


**La risposta intestinale allo stress provoca:**

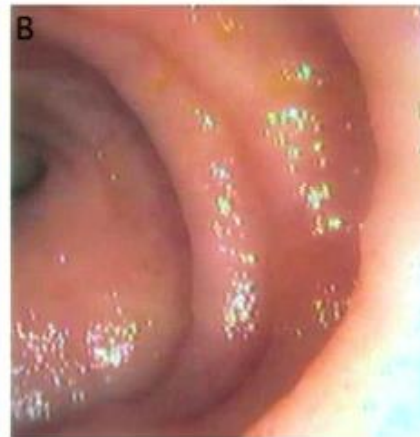
- riduzione fino a quattro volte del flusso sanguigno con conseguente rallentamento del metabolismo
- diminuzione di circa ventimila volte della produzione enzimatica
- aumento della permeabilità intestinale

## The role of the gut

Terminal ileum,  
HIV uninfected



Terminal ileum, Week 3 HIV  
Infection



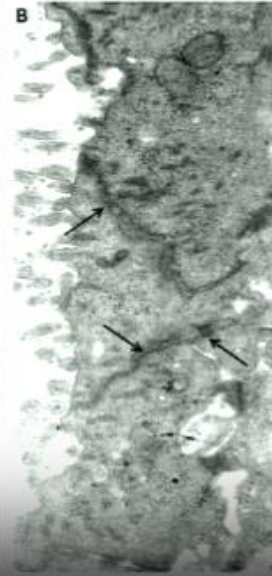
HIV infection results in a rapid and dramatic depletion of CCR5+ CD4+ memory T cells in gut

## The role of the gut

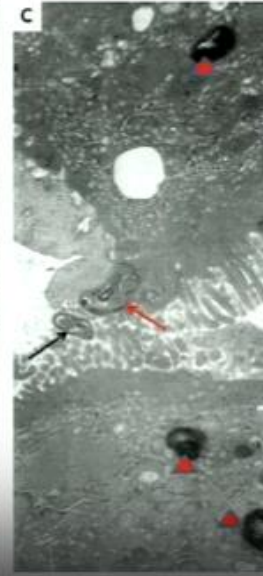
INR:  
dilated intercellular space



FR:  
normal intercellular space



INR:  
microbial translocation



## Conseguenze della Leaky Gut



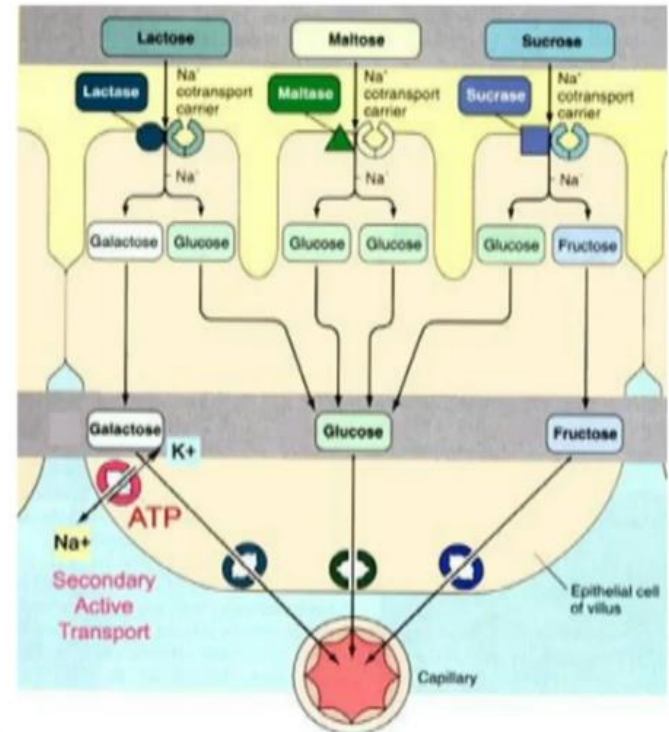
- Ingresso massiccio di antigeni
- Ingresso massiccio di patogeni
- Ingresso massiccio di tossine
- Ingresso di alimenti non digeriti

# Ingresso massiccio di antigeni

## *Eccesso di stimolazione e sovraccarico del sistema immunitario*

- **Malattie infiammatorie:** reazione esagerata in rapporto alla necessità  $\Rightarrow$  incremento della formazione del complesso Ag-Ac e deposito inopportuno di quest'ultimo a diversi livelli (soprattutto articolare).
- **Malattie allergiche:** reazione infiammatoria scatenata contro un nemico fittizio (considerato alla stregua di un nemico temibile mentre è inoffensivo e abitualmente ben tollerato).
- **Malattie autoimmuni:** reazione infiammatoria contro una parte costituente del self considerata come nemico ( aumento degli errori, mimetismo molecolare)

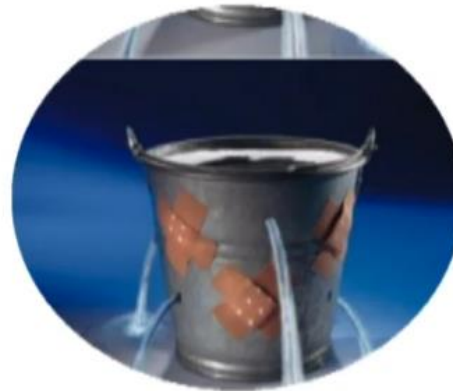
I FANS quali acido acetilsalicilico ed ibuprofene hanno dimostrato di aumentare la permeabilità intestinale entro 24 ore dall'uso e l'utilizzo a lungo termine può contribuire ad una condizione di intestino permeabile



# La Leaky Gut Syndrome



Colopatie



Disturbi epatici



Malattie autoimmuni



Depressione

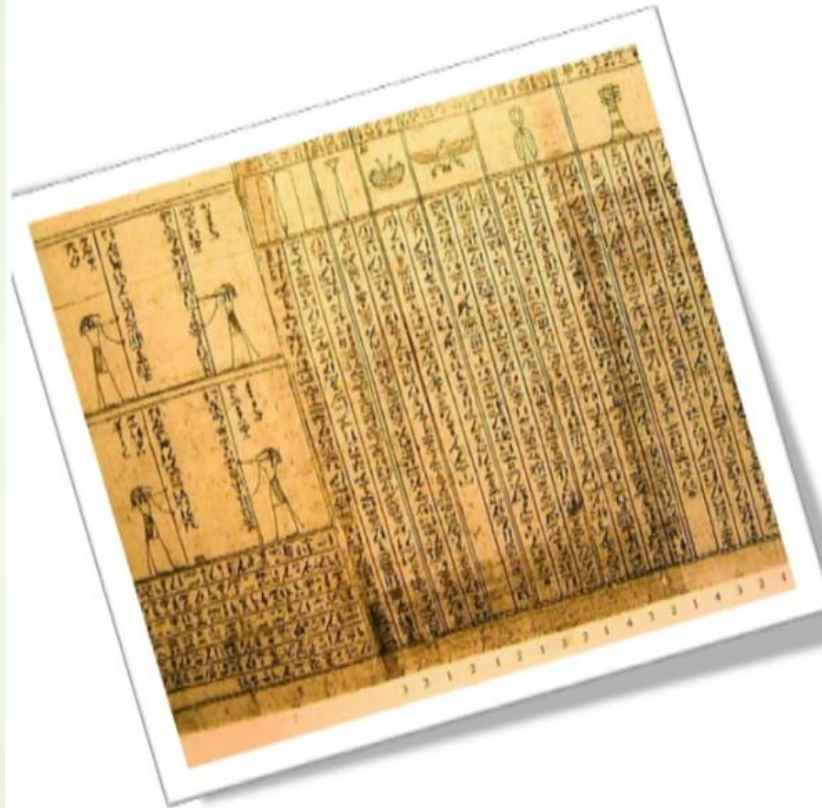


Obesità



Disturbi cardiaci

***E molto altro ancora....***



**Già quattromila anni fa nel Papiro Ebers dell'ottavo anno del regno di Amenofi I, si affermava che l'apparato digerente fosse la sede dei sentimenti**



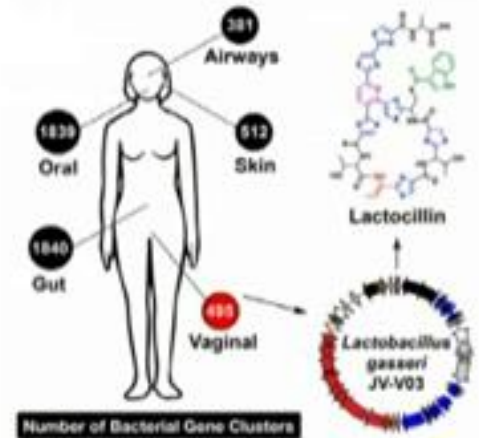
**Il Progetto genoma umano (HGP, acronimo di Human Genome Project) è stato un progetto di ricerca scientifica internazionale il cui obiettivo principale era quello di determinare la sequenza delle coppie di basi azotate che formano il DNA e di identificare e mappare i geni del genoma umano dal punto di vista sia fisico sia funzionale (previsti circa centomila, trovati circa 20-25000).**







La storia della scoperta del microbioma umano inizia tra il 2005 e il 2006 all'Institute for Genomic Research di Rockville, nel Maryland, Stati Uniti. Negli anni che seguirono (dal 2007 al 2011), un progetto governativo finanziato dal governo statunitense con circa 173 milioni di dollari (lo Human Microbiome Project) avrebbe sequenziato il microbiota di altri 250 volontari giungendo ad ampliare incredibilmente i confini di ciò che oggi consideriamo il corpo umano.

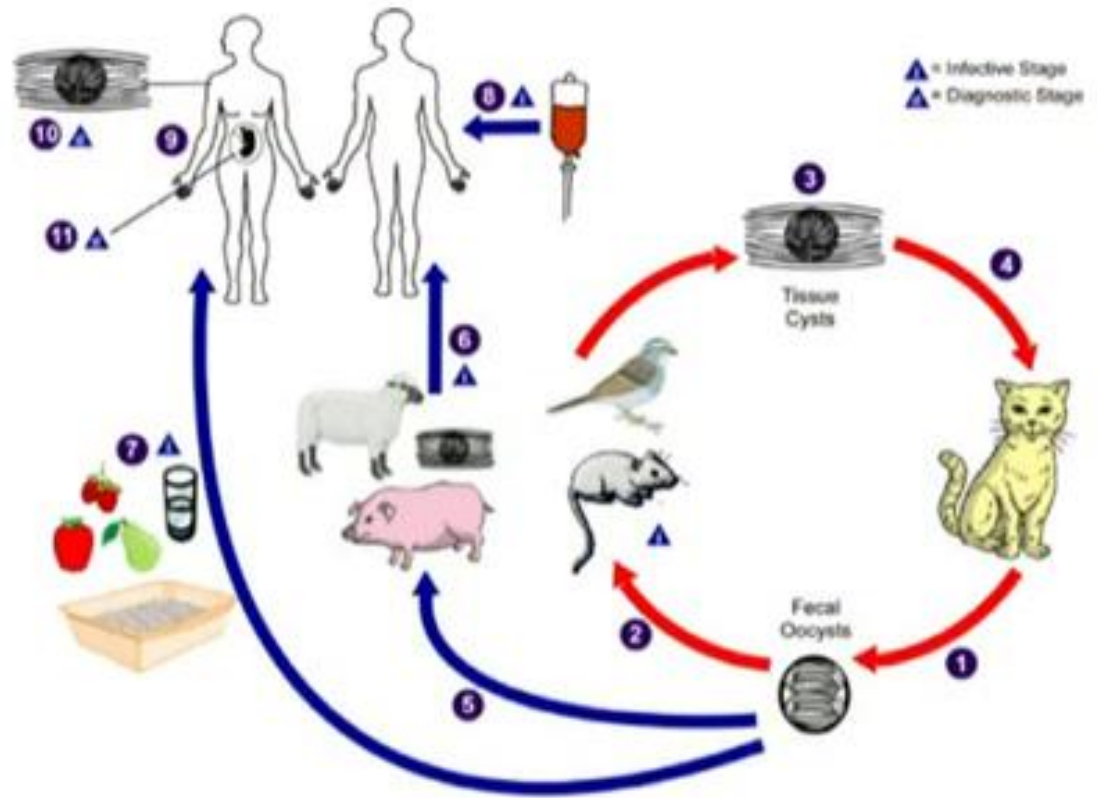


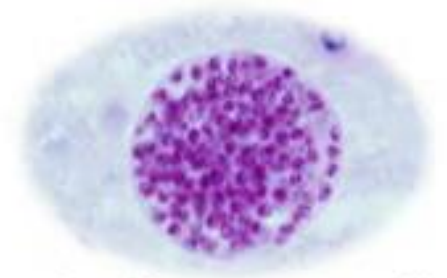
Con un DNA fatto di soli 21 mila geni, meno di quelli della pianta del riso e della pulce d'acqua, e con 4,4 milioni di geni batterici, siamo umani solo per lo 0,5%! Eppure esclusivamente pochi medici prendono in considerazione il microbioma... PERCHE'? Cominciamo a guardare oltre il dito... se osserviamo bene possiamo vedere la Luna.



**SIAMO UOMINI O BATTERI?**







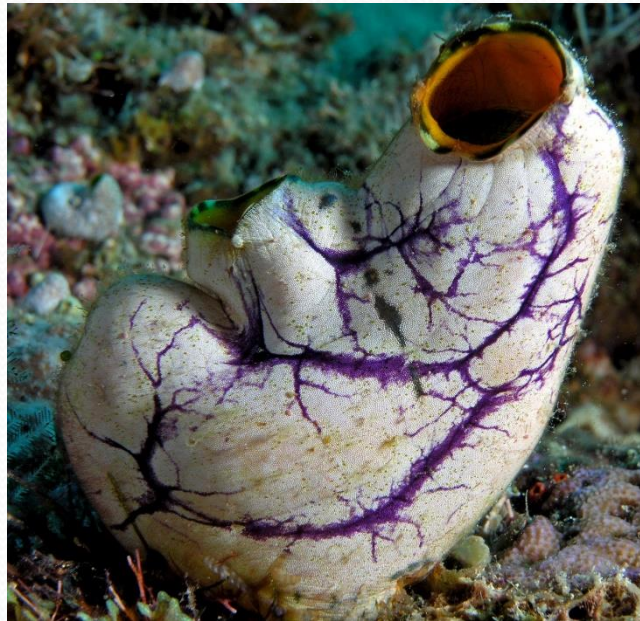
***NON SOLO...***

**Sembra che la presenza di Toxoplasma sia tre volte più comune tra gli schizofrenici, che nella popolazione sana**

**Si è scoperto che questa infezione è molto frequente anche in individui con disturbo ossessivo compulsivo (DOC), con il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e con la sindrome di Tourette**



# Che se ne fa uno del cervello?



ascidiacea

# Che se ne fa uno del cervello?



We have a brain for one reason and one reason only - and that's to produce adaptable and complex movements.

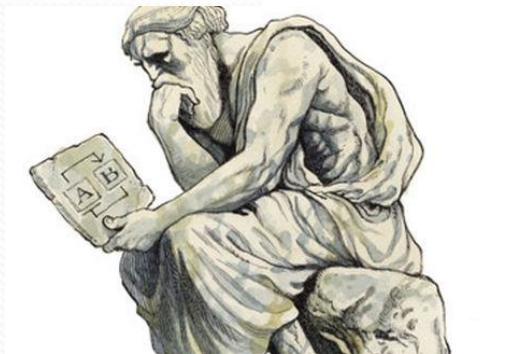
— *Daniel Wolpert* —

AZ QUOTES





# E QUI...



# IL SISTEMA LIMBICO

## ALCUNE STRUTTURE IMPLICATE

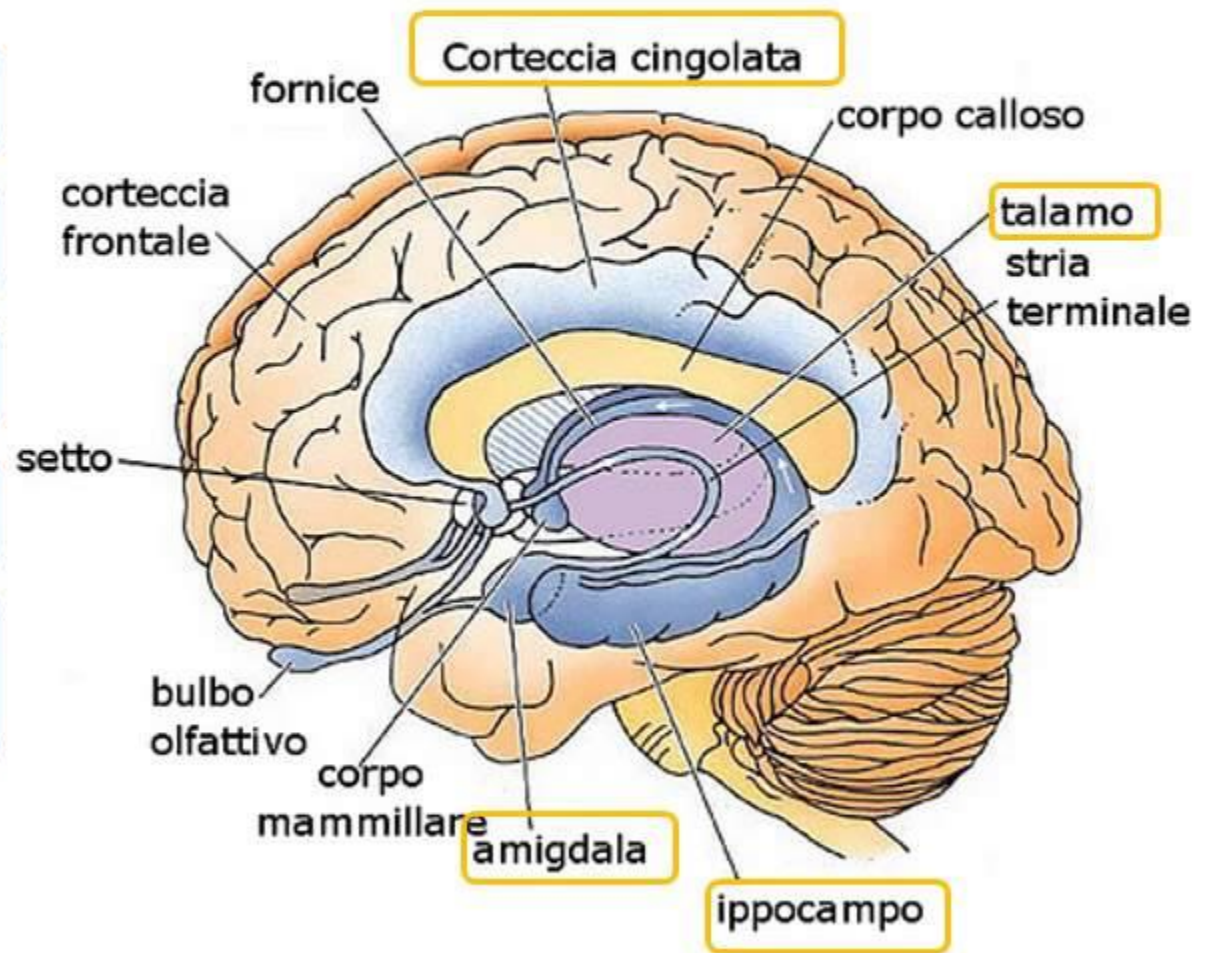
TALAMO

IPOTALAMO

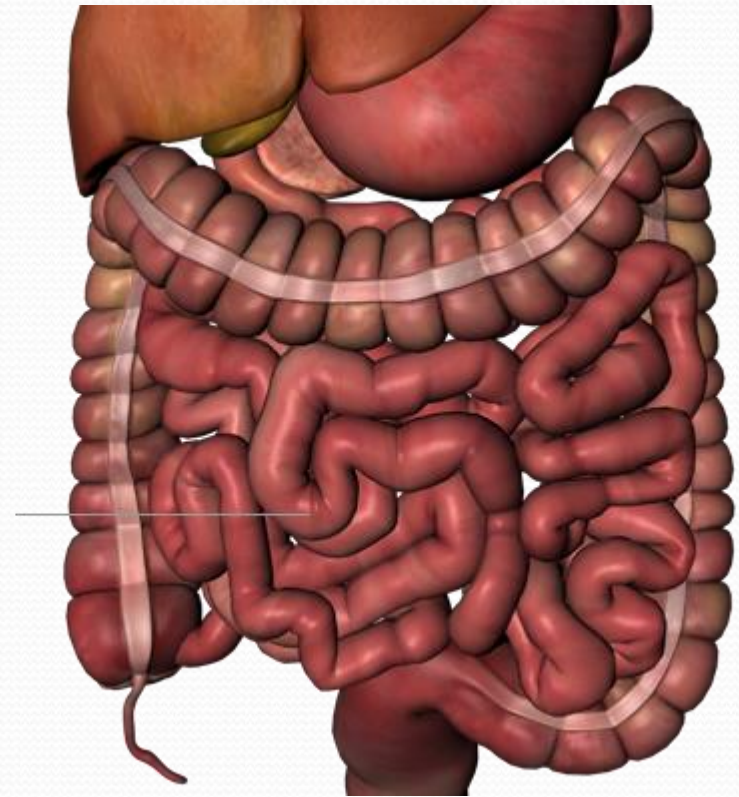
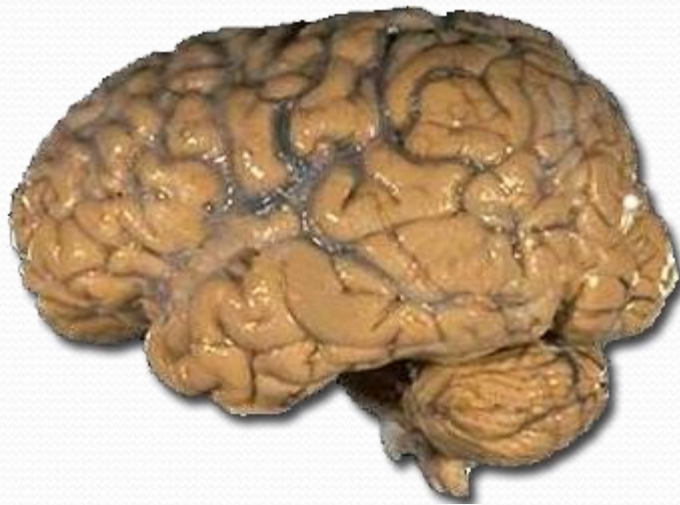
IPPOCAMPO

AMIGDALA

CORTECCIA  
CINGOLATA



# Quanti cervelli abbiamo?



# Diamo i numeri?

## **Cervello**

**85 miliardi di neuroni**

**100 neurotrasmettitori  
identificati**

**Produzione del 50%  
della dopamina**

**Produttore del 5% della  
serotonina**

## **Cervello enterico**

**500 milioni di neuroni**

**40 neurotrasmettitori  
identificati**

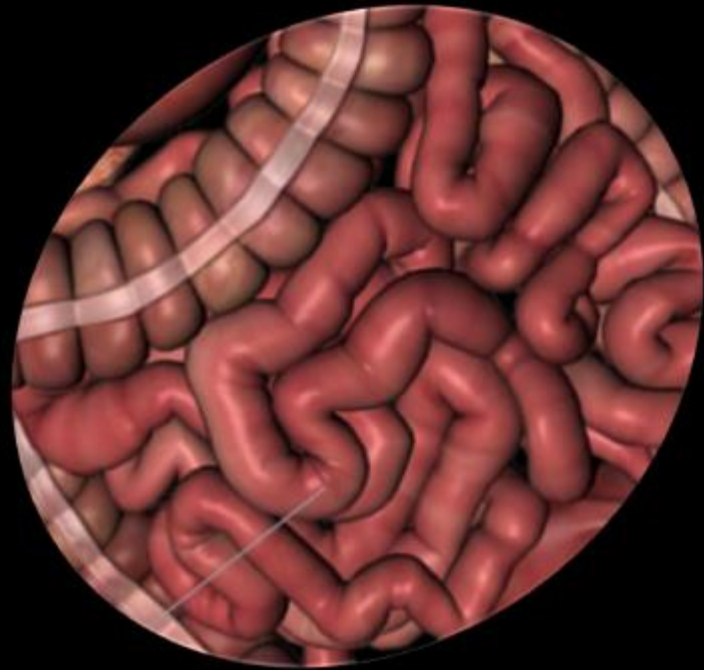
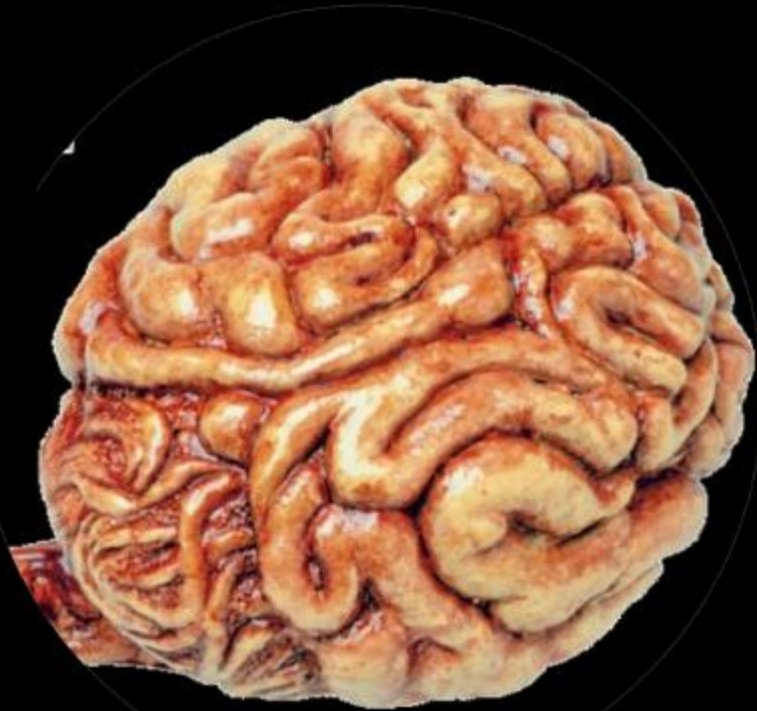
**Produzione del 50%  
della dopamina**

**Produttore del 95% della  
serotonina**

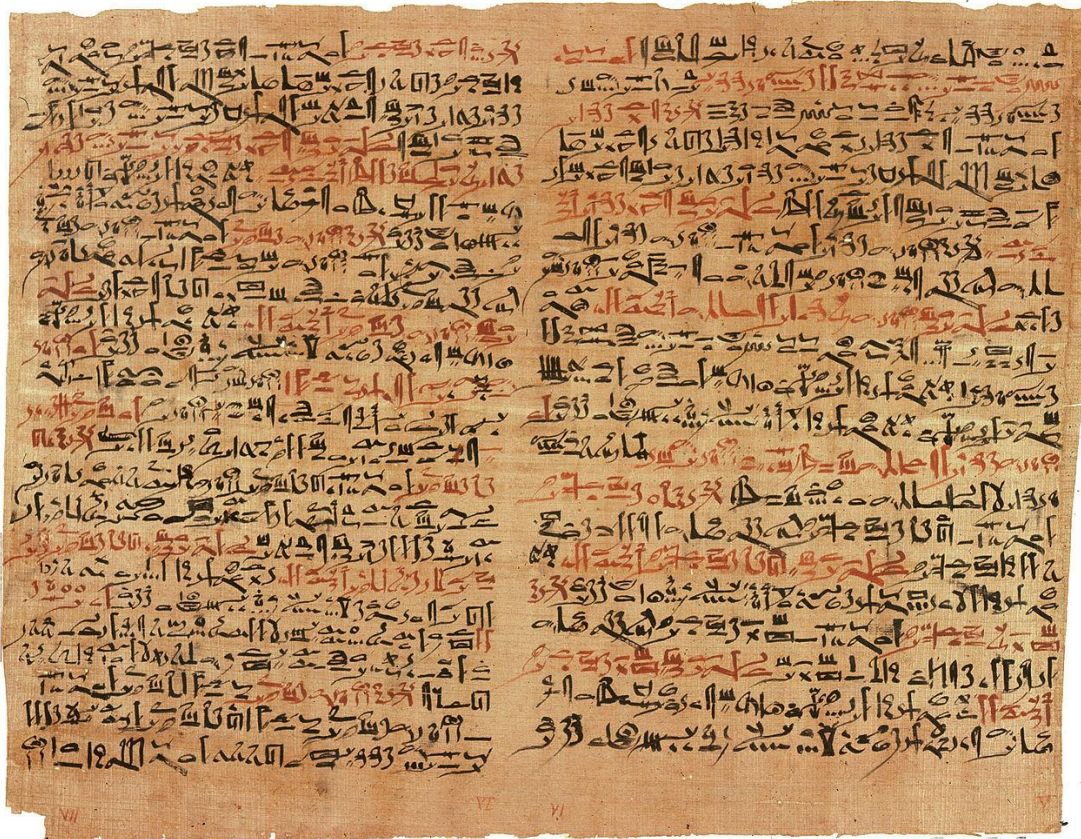
# Che altro potremmo dire per introdurre l'argomento?

1. L'infusione direttamente nello stomaco di acidi grassi modifica positivamente lo stato emotivo
2. I batteri dell'intestino sono in grado di rispondere direttamente ai segnali di stress
3. Batteri, sistema immunitario e sistema nervoso modulano nel loro complesso la risposta allo stress

# Analogie ?



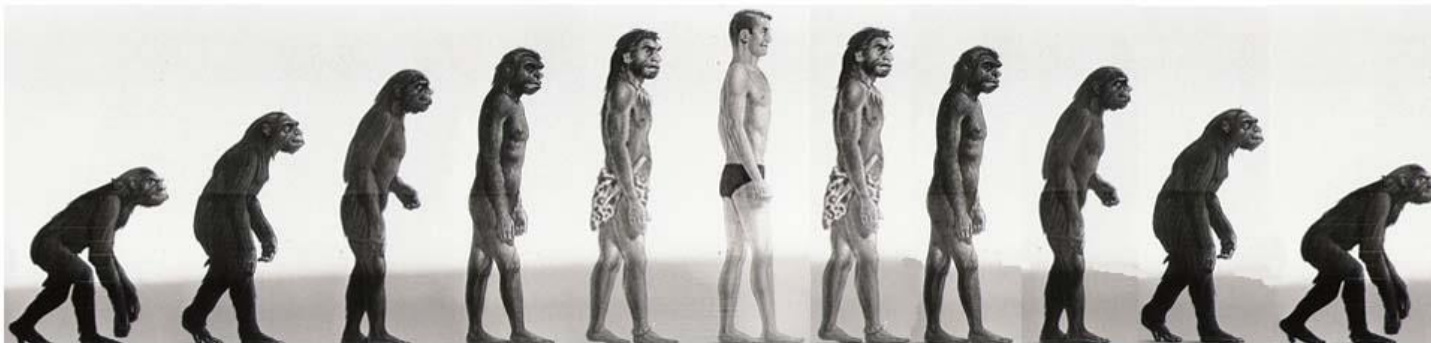
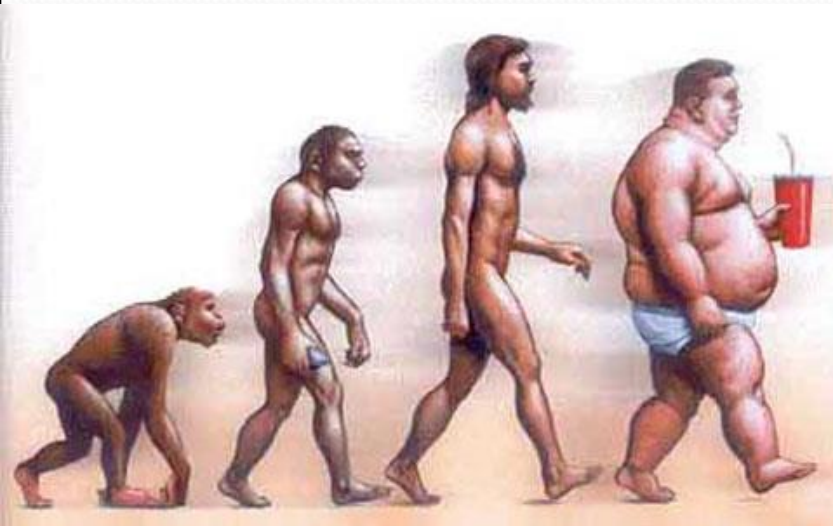
# Da quanto tempo lo conosciamo?



Papiro di Edwin Smith risalente al 1700 a.C.



# Evoluzione della specie?



# Modi di dire

“prendere una decisione di pancia”

“ingoiare una delusione”

“gli sono rimaste le parole in gola”

“ha avuto una buona sensazione viscerale”

“una sensazione di pancia”

“le farfalle nello stomaco”

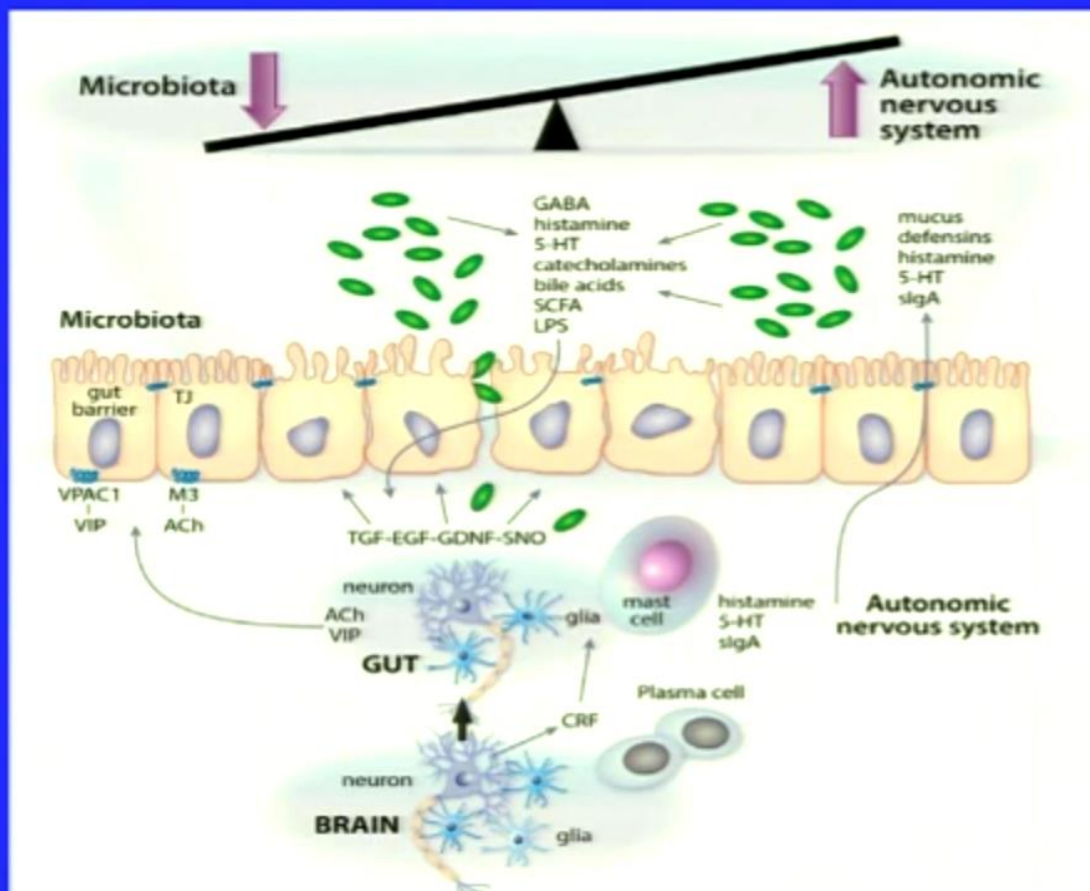
“mi si è chiuso lo stomaco”

“ragiona con la pancia”

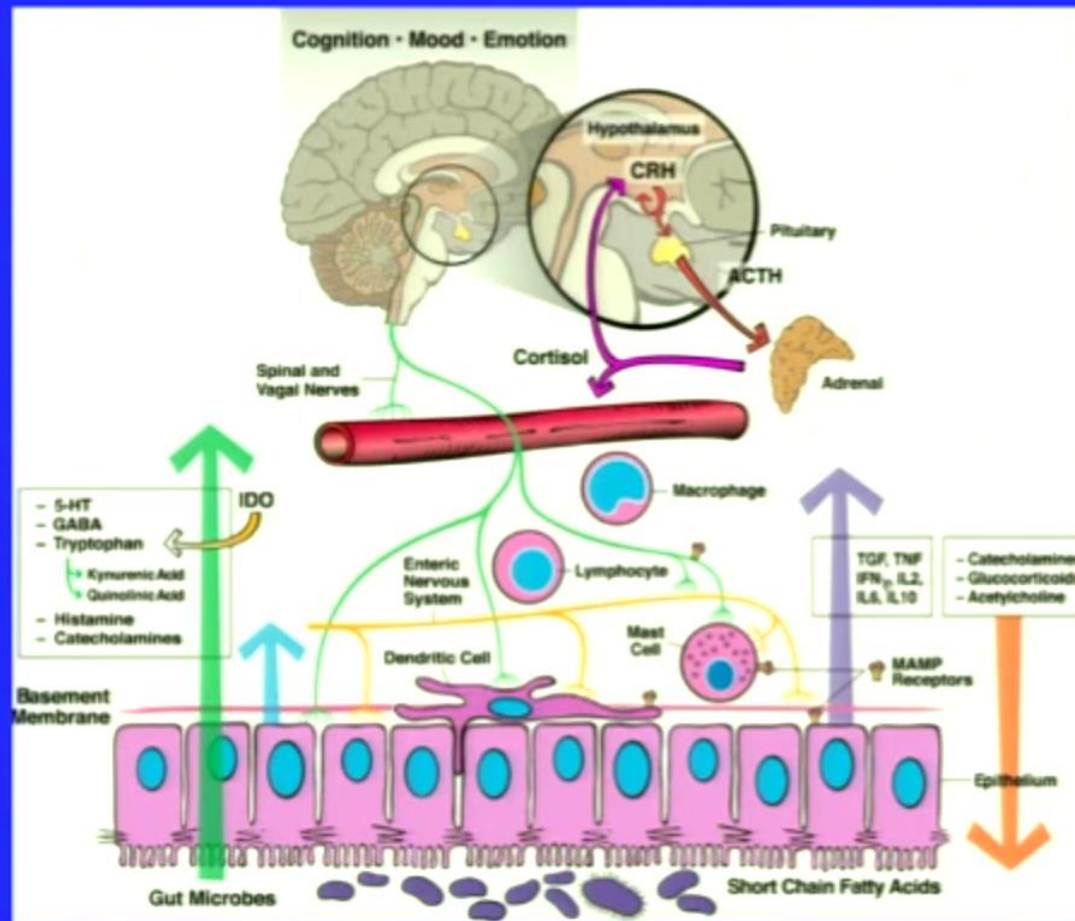
“è tanto antipatico che mi fa venire il mal di pancia!”

“è un tipo di pancia” (impulsivo)

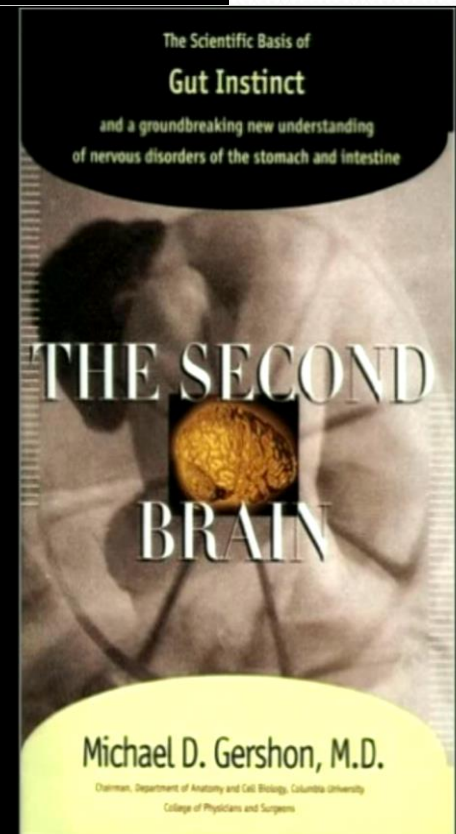
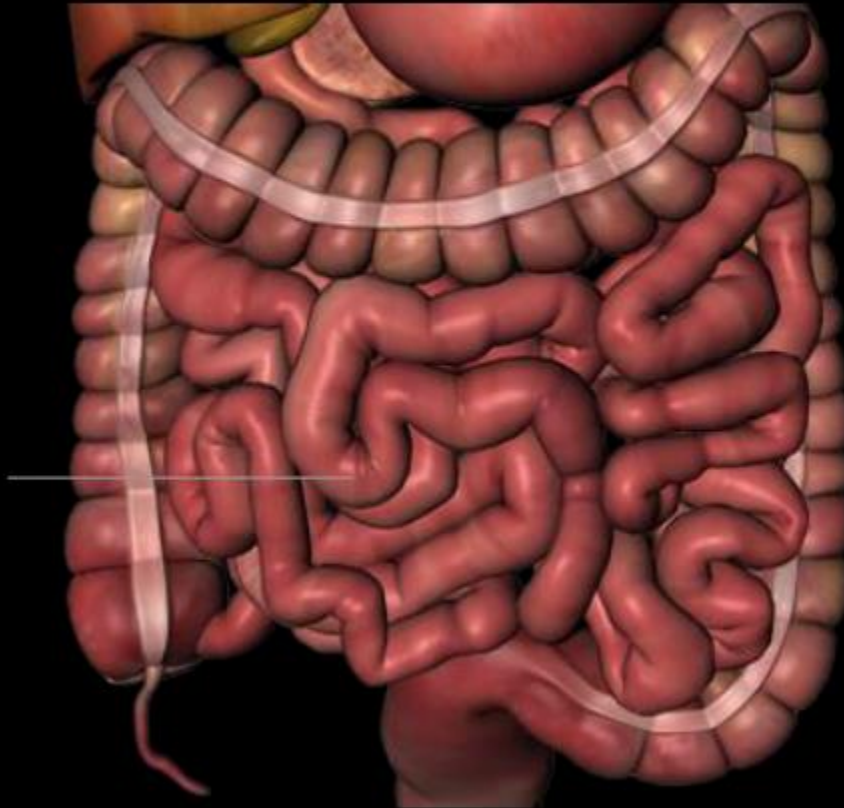
# UNA SCELTA DI PANCIA: NON SOLO UN MODO DI DIRE



# UNA SCELTA DI PANCIA: NON SOLO UN MODO DI DIRE



# Il secondo cervello

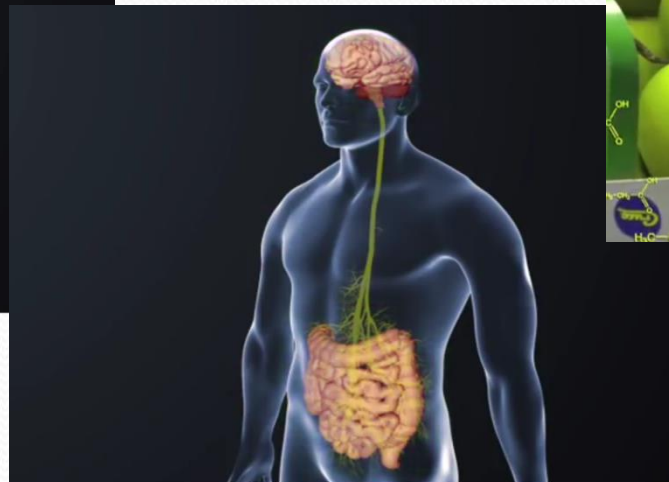


# Come comunicano tra loro?



Ci sono 3 modi in cui l'intestino influenza il cervello  
(Prof. Barnett, Oxford):

- 1) Sistema immunitario
- 2) Nervo vago
- 3) Tramite alcune molecole che i batteri producono fermentando il cibo che ingeriamo (acidi grassi a catena corta)



# Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior

Timothy G. Dinan <sup>a, b, \*</sup>, Roman M. Stilling <sup>a, d</sup>, Catherine Stanton <sup>a, b, c</sup>, John F. Cryan <sup>a, d</sup>

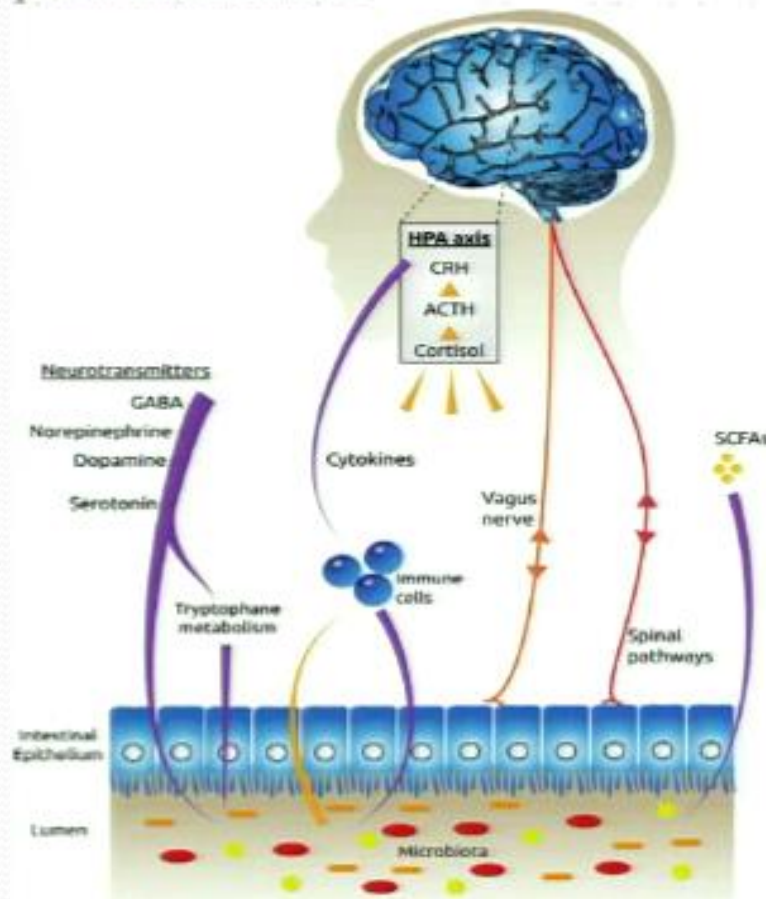
<sup>a</sup> Alimentary Pharmabiotic Centre, University College, Cork, Ireland

<sup>b</sup> Department of Psychiatry, University College Cork, Ireland

<sup>c</sup> Teagasc, Moorepark, Cork, Ireland

Journal of Psychiatric Research 63 (2015) 1–9

Comunicazione bidirezionale tra cervello ed  
microbiota intestinale



- Asse Ipotalamo-ipofisi-surrene
- Nervo Vago
- Cellule immunitarie
- Neurotrasmettitori (GABA, Triptofano, Serotonina, Epinefrina)



Psss...Psss...Psss !



# NEUROTRASMETTITORI

Lactobacillus, Bifidobacterium	GABA
Escherichia, Bacillus, Saccharomyces	Noradrenalina
Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus	Serotonina
Bacillus, Serratia	Dopamina
Lactobacillus	Acetilcolina

*Tabella 11-1 Razze di batteri probiotici coinvolti nella produzione di sostanze con effetti sul sistema nervoso.*

# NEUROTRASMETTITORI

Il Professor Mark Lyte dell'Università del Texas ha però portato questo concetto alcuni passi avanti: secondo Lyte potremmo regolare il nostro stato d'animo prendendo la giusta combinazione di probiotici.

Ricerche preliminari hanno già dimostrato che la condizione della flora batterica di un organismo influenza la sua capacità di affrontare fattori stressanti. Esperimenti sui topi, hanno dimostrato che gli animali che avevano ricevuto antibiotici prima di essere esposti allo stress, non erano in grado di produrre quegli ormoni che li avrebbero fatti rispondere meglio a quella condizione.

Lyte e il suo team parlano della nascita di una nuova disciplina medica, la *Microbiologia Endocrina*. Si tratta dello studio degli ormoni secreti dai microbi stessi (oppure prodotti in loro presenza) e come questi influenzano la funzione del sistema nervoso centrale e dell'intero organismo. Microorganismi che colonizzano il

# NEUROTRASMETTITORI

Il Professor Mark Lyte dell'Università del Texas ha però portato questo concetto alcuni passi avanti: secondo Lyte potremmo regolare il nostro stato d'animo prendendo la giusta combinazione di probiotici.

Ricerche preliminari hanno già dimostrato che la condizione della flora batterica di un organismo influenza la sua capacità di affrontare fattori stressanti. Esperimenti sui topi, hanno dimostrato che gli animali che avevano ricevuto antibiotici prima di essere esposti allo stress, non erano in grado di produrre quegli ormoni che li avrebbero fatti rispondere meglio a quella condizione.

Lyte e il suo team parlano della nascita di una nuova disciplina medica, la *Microbiologia Endocrina*. Si tratta dello studio degli ormoni secreti dai microbi stessi (oppure prodotti in loro presenza) e come questi influenzano la funzione del sistema nervoso centrale e dell'intero organismo. Microorganismi che colonizzano il

# NEUROTRASMETTITORI

Il Professor Mark Lyte dell'Università del Texas ha però portato questo concetto alcuni passi avanti: secondo Lyte potremmo regolare il nostro stato d'animo prendendo la giusta combinazione di probiotici.

Ricerche preliminari hanno già dimostrato che la condizione della flora batterica di un organismo influenza la sua capacità di affrontare fattori stressanti. Esperimenti sui topi, hanno dimostrato che gli animali che avevano ricevuto antibiotici prima di essere esposti allo stress, non erano in grado di produrre quegli ormoni che li avrebbero fatti rispondere meglio a quella condizione.

Lyte e il suo team parlano della nascita di una nuova disciplina medica, la *Microbiologia Endocrina*. Si tratta dello studio degli ormoni secreti dai microbi stessi (oppure prodotti in loro presenza) e come questi influenzano la funzione del sistema nervoso centrale e dell'intero organismo. Microorganismi che colonizzano il

# NEUROTRASMETTITORI

Considerando che l'80% dei neurotrasmettitori viene prodotto nell'apparato digerente, è facile capire il ruolo dell'intestino nella funzione del sistema nervoso. Nella Tabella 11-1, si possono vedere quali tipi di microbi partecipano alla produzione di diversi neurotrasmettitori.

Vari microrganismi partecipano alla produzione di varie sostanze e alla regolazione della fisiologia dell'organismo. Quantità sufficienti di GABA (acido gamma-amino-butirrico) per esempio, sono necessarie per dormire bene, concentrarsi e riacquistare la calma dopo essersi agitati.

# NEUROTRASMETTITORI

L'esaurimento di ciascuna di queste sostanze è associato a diverse malattie:

- Dopamina con la malattia di Parkinson;
- GABA con ansia e crisi epilettiche;
- Acetilcolina con la miastenia e l'Alzheimer;
- Serotonina con la depressione.

Si aprono così nuove prospettive per la terapia delle malattie del sistema nervoso e dei disturbi affettivi. Non siamo lontani dalla formulazione di specifiche combinazioni di probiotici che saranno somministrate per aiutare la cura delle malattie.

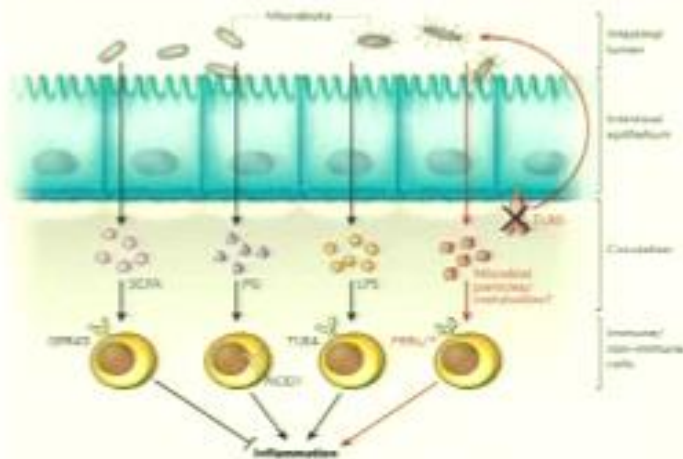




# Benvenuti nel tunnel



## ALIMENTAZIONE , MICROBIOTA INTESTINALE E INFIAMMAZIONE



- prima barriera di difesa verso i patogeni
- differenziazione, sviluppo e modulazione del sistema immunitario
- tolleranza ad antigeni alimentari e batterici
- regolazione espressione citochine
- alcuni batteri commensali sopprimono processi flogistici, ad es tramite down regulation attività NF-κB (ac. butirrico)



# THE HUMAN

Bacteria, fungi, and viruses outnumber human cells in the body by a factor of 10 to one. The microbes synthesize key nutrients, fend off pathogens and impact everything from weight gain to perhaps even brain development. The Human Microbiome Project is doing a census of the microbes and sequencing the genomes of many. The total body count is not in but it's believed over 1,000 different species live in and on the body.

## 25 SPECIES

in the **stomach** include:

- *Helicobacter pylori*
- *Streptococcus thermophilus*

## 500-1,000 SPECIES

in the **intestines** include:

- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Escherichia coli*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium difficile*

# MICROBIOME

## 600+ SPECIES

in the **mouth, pharynx and respiratory system** include:

- *Streptococcus viridans*
- *Neisseria sicca*
- *Candida albicans*
- *Streptococcus salivarius*

## 1,000 SPECIES

in the **skin** include:

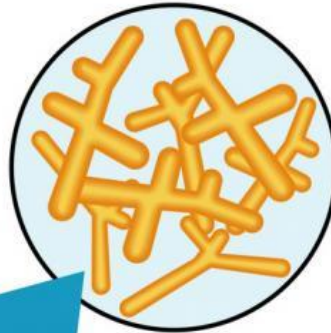
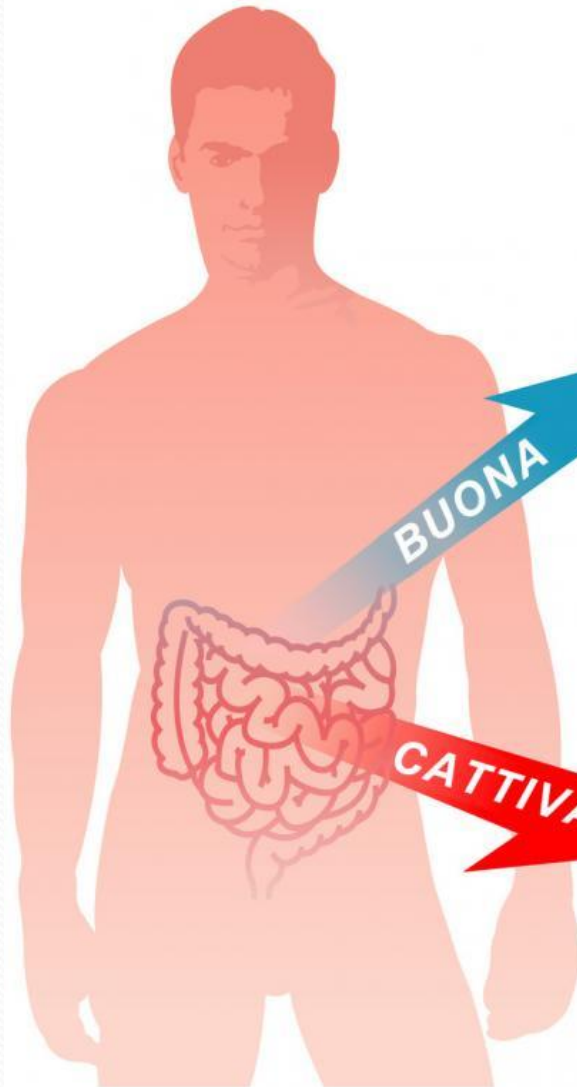
- *Pityrosporum ovale*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Corynebacterium jeikeium*
- *Trichosporon*
- *Staphylococcus haemolyticus*

## 60 SPECIES

in the **urogenital tract** include:

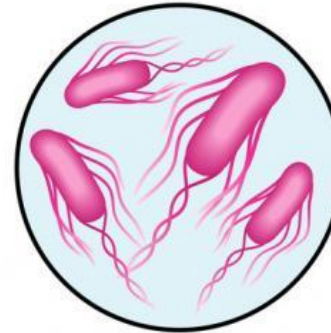
- *Ureaplasma parvum*
- *Corynebacterium aurimucosum*

## Flora batterica Buona e Cattiva



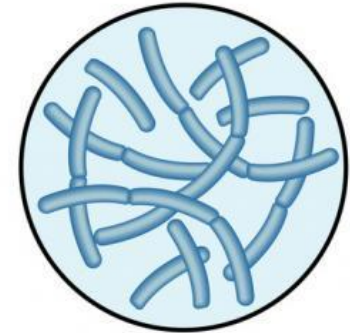
**BIFIDOBACTERIA**

Vari ceppi aiutano a regolare i livelli di altri batteri nell'intestino, a modulare le risposte immunitarie ai patogeni, a prevenire la formazione di tumori e a produrre vitamine.



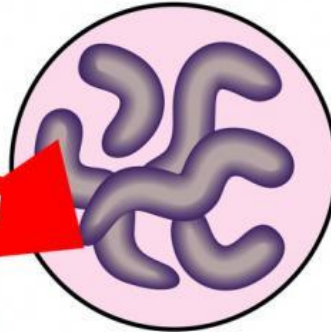
**ESCHERICHIA COLI**

Diversi ceppi abitano l'intestino umano. Sono coinvolti nella produzione di Vit. K2 (essenziale per la coagulazione) e aiutano a mantenere sotto controllo i batteri cattivi. Ma alcuni ceppi possono causare malattia.



**LACTOBACILLI**

Ceppi benefici producono vitamine e sostanze nutritive, aumentano le difese immunitarie e proteggono contro agenti cancerogeni.



**CAMPYLOBACTER**

*C. jejuni* e *C. coli* sono i ceppi più comunemente associati a malattie. L'infezione di solito avviene attraverso l'ingestione di alimenti contaminati.



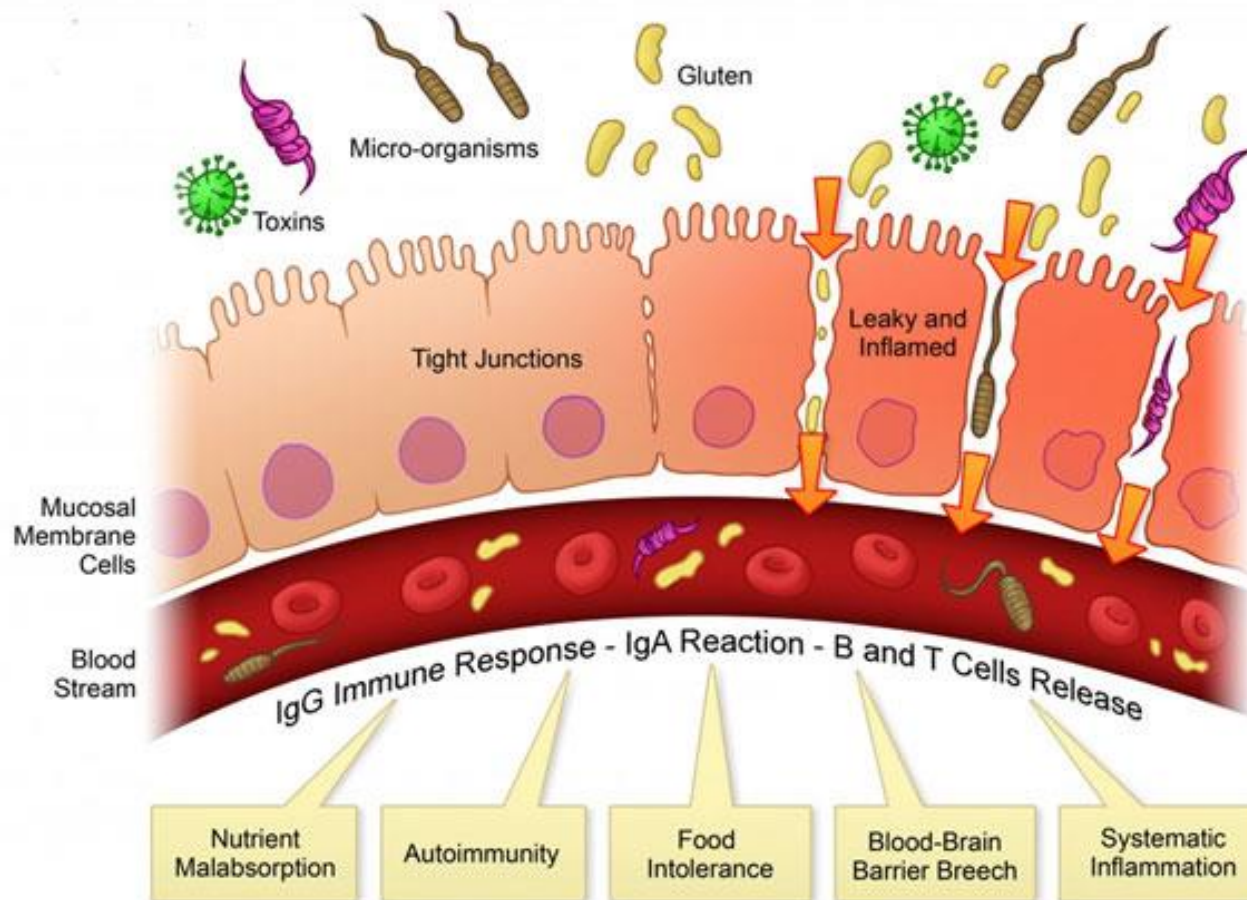
**ENTEROCOCCUS FAECALIS**

Una causa comune di infezioni post-chirurgiche.

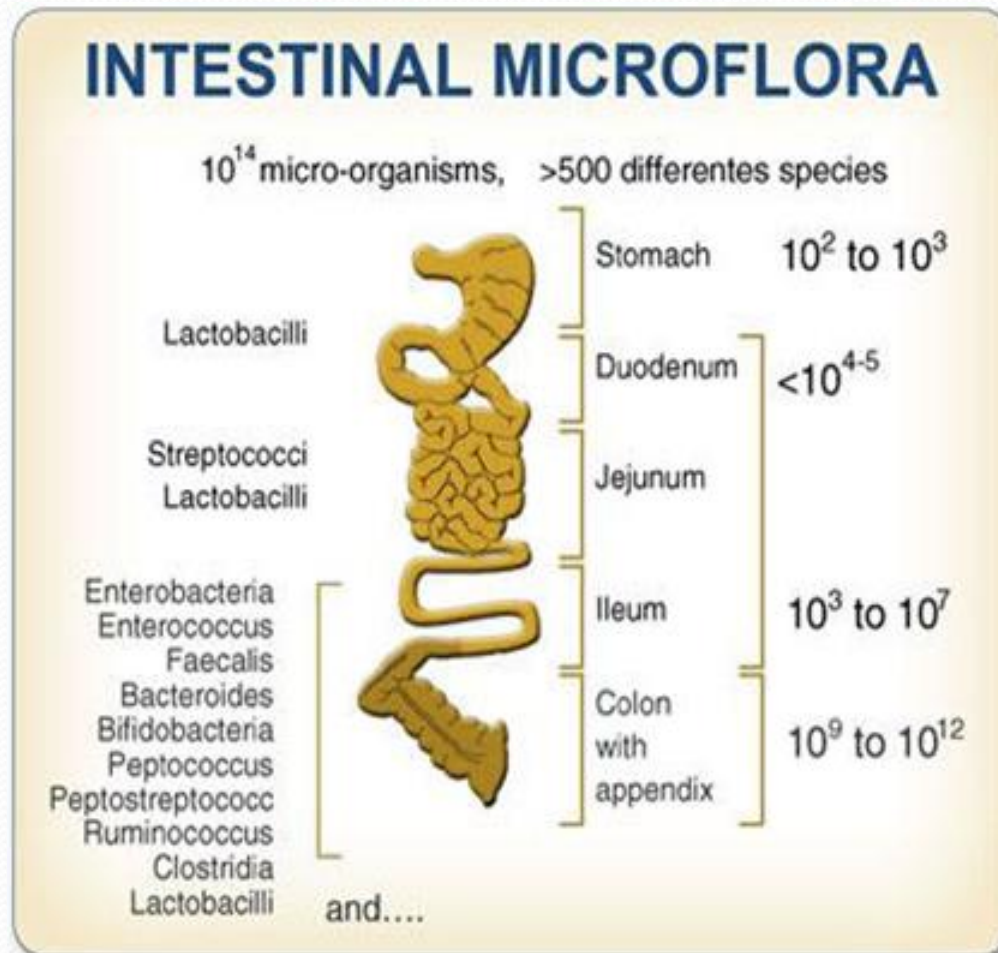


**CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

Diviene più nocivo dopo un ciclo di antibiotici, quando è in grado di proliferare.

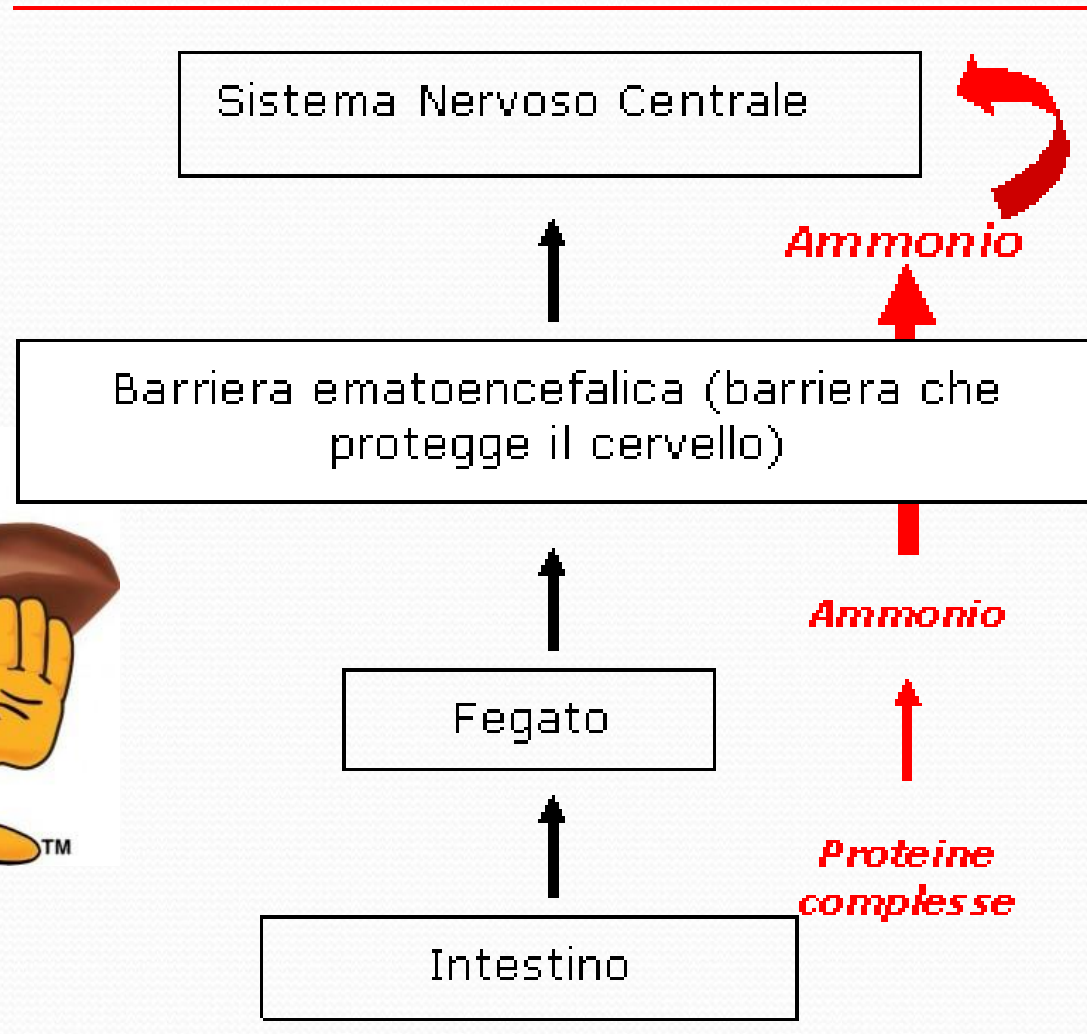


# Dove vivono?





# Microbi intestinali e cervello





# Microbi intestinali e cervello

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

## Review article: fructose malabsorption and the bigger picture

P. R. GIBSON, E. NEWNHAM, J. S. BARRETT, S. J. SHEPHERD & J. G. MUIR

---

Department of Gastroenterology and  
Monash University Department of  
Medicine, Box Hill Hospital, Victoria,  
Australia

Correspondence to:

Dr P. R. Gibson, Department of  
Medicine, Box Hill Hospital, Box Hill,  
Victoria 3128, Australia.

E-mail:

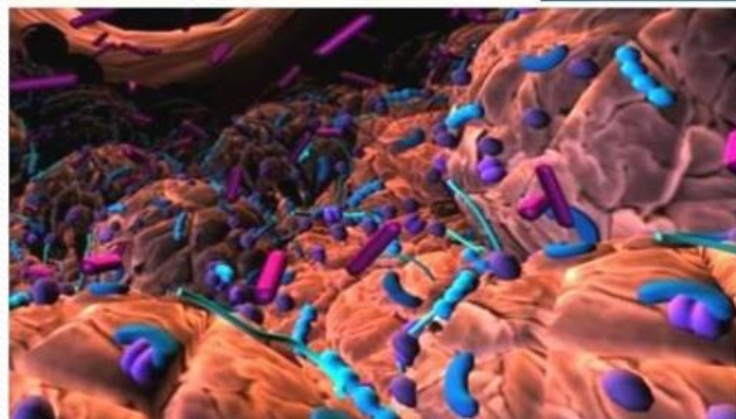
[peter.gibson@med.monash.edu.au](mailto:peter.gibson@med.monash.edu.au)

### SUMMARY

Fructose is found widely in the diet as a free hexose, as the disaccharide, sucrose and in a polymerized form (fructans). Free fructose has limited absorption in the small intestine, with up to one half of the population unable to completely absorb a load of 25 g. Average daily intake of fructose varies from 11 to 54 g around the world. Fructans are not hydrolysed or absorbed in the small intestine.

# Microbi intestinali e cervello

Il paesaggio intestinale



# Microbi intestinali e cervello



NIH Public Access  
Author Manuscript

*Brain Behav Immun.* Author manuscript; available in PMC 2007 September 19.

Published in final edited form as:

*Brain Behav Immun.* 2007 August ; 21(6): 721–726.

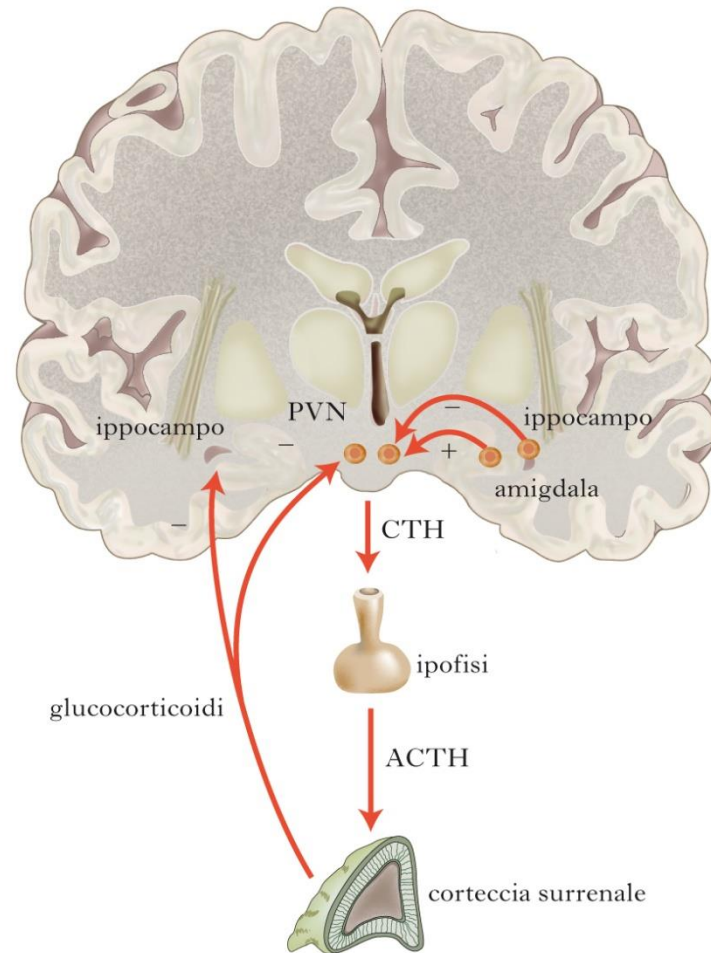
**Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology**

**Lisa E Goehler<sup>1</sup>, Mark Lyte<sup>2</sup>, and Ron P.A. Gaykema<sup>1</sup>**

*1*Department of Psychology, University of Virginia, Charlottesville, VA 22904-4400

*2*School of Pharmacy, Texas Tech University Health Sciences Center, 3601 4th Street, STOP 8162, Lubbock, TX 79430-8162

# Microbi intestinali e cervello



## 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.

*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.*

# Le molecole neuroattive del microbiota



# Le molecole neuroattive del microbiota



# FLORA INTESTINALE:

## **BUONE** E CATTIVE 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



# FLORA INTESTINALE:

## BUONE E **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