



# **INTESTINO PERMEABILE: LA BARRIERA ALTERATA**

**ROMA 9 NOVEMBRE 2019**

## **PERMEABILITÀ DELLA BARRIERA INTESTINALE ED EMATOENCEFALICA**

Dott. Maurizio Lupardini

Dott. Vincenzo Cutellè



**C. I. R. C. E.**

CONVIVIO ITALIANO PER LA RICERCA SULLA COSCIENZA E L'ENTANGLEMENT®

# SOMMARIO

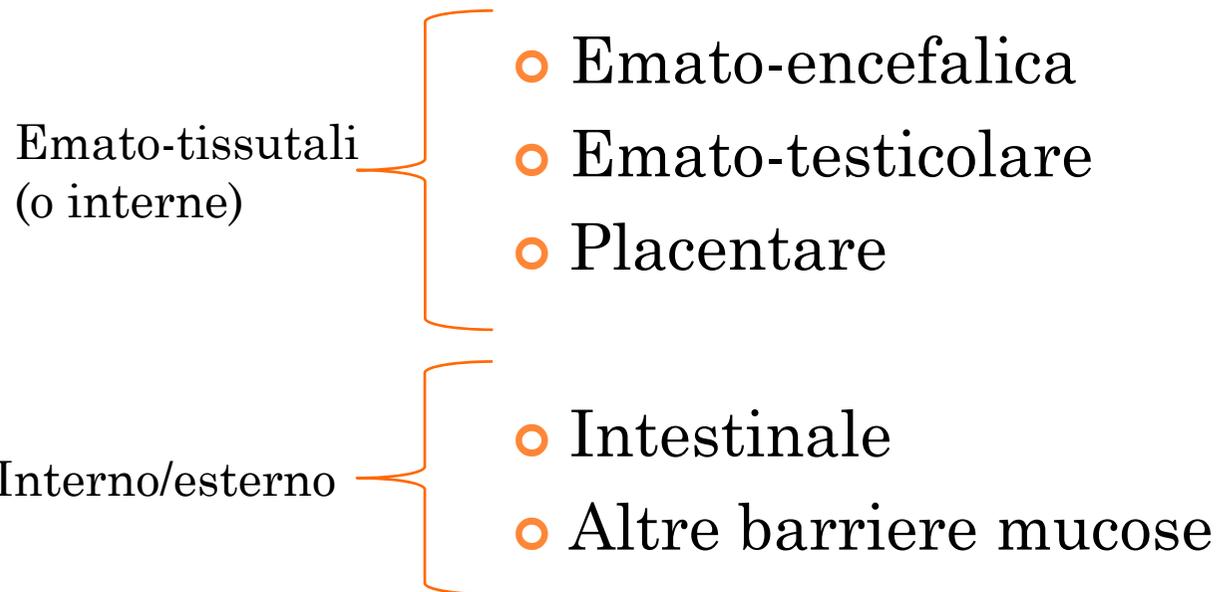
- Le Barriera Emato-Encefalica (BEE) e la Barriera Intestinale (BI), l'Asse Cervello-Intestino e il microbioma intestinale; elementi in comune tra BEE e BI
- Alterazioni della permeabilità della barriera intestinale ed ematoencefalica e patologie correlate
- Possibili interventi
- Conclusioni

# LE BARRIERE

Sono delle **strutture anatomo-funzionali** aventi diverse funzioni:

- **omeostatica**;
- **selezione e orientamento** del passaggio di sostanze da un ambiente ad un altro;
- **isolamento** di un ambiente con occultamento di particolari antigeni;
- **interfaccia di comunicazione** fra un distretto anatomico con il resto dell'organismo e tra questo e l'esterno.

## Alcuni esempi di barriera



Nel prosieguo si vedrà che la BI e la BEE sono così diverse, eppure così correlate

# LA BEE

Secondo l'anatomia classica tre sono i compartimenti

- **Barriera emato-encefalica** propriamente detta

Endotelio dei capillari nervosi con cellule unite da **tight junction** e con una spessa **membrana basale** in rapporto coi pedicelli degli **astrociti**. Vi sono anche **i periciti**, cellule contrattili, attorno alla membrana basale. Scarsi i pori e i fenomeni di eso/endocitosi



- **Barriera emato-liquorale**

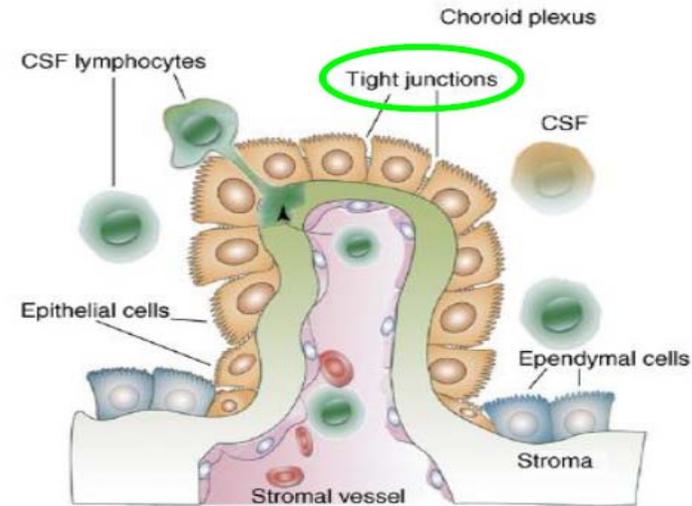
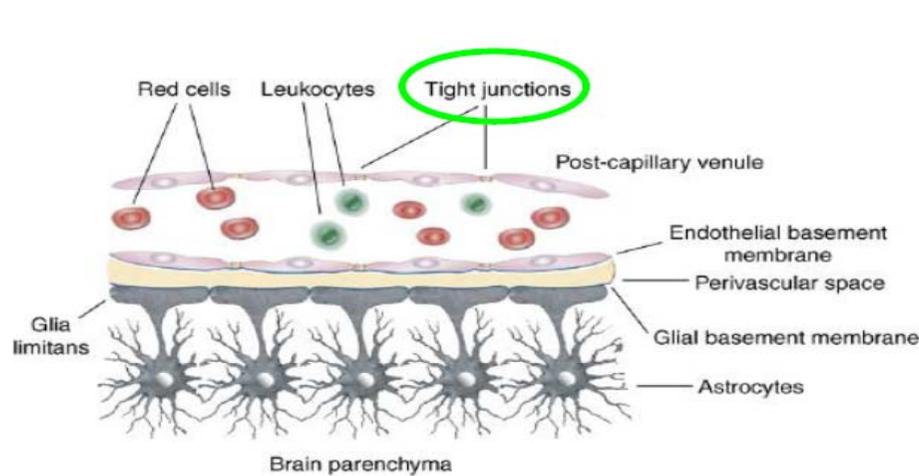
**Epitelio dei plessi corioidei** (ventricoli laterali, 3° e 4° ventricolo) e dei **villi aracnoidei** (granulazioni del Pacchioni) nei seni della Dura madre

- **Barriera liquor-encefalica**

**Pia Madre e cellule ependimali con il resto della glia.** Trattasi del compartimento in rapporto col sistema linfatico del SNC, ultimamente\* meglio caratterizzato e definito **«Glinfatico»**.

\* Maiken Nedergaard, [sentierodellasalute.com/2016/02/09/il-sistema-linfatico-del-cervello](http://sentierodellasalute.com/2016/02/09/il-sistema-linfatico-del-cervello)

# BARRIERA EMATOENCEFALICA ED EMATOLIQUORALE

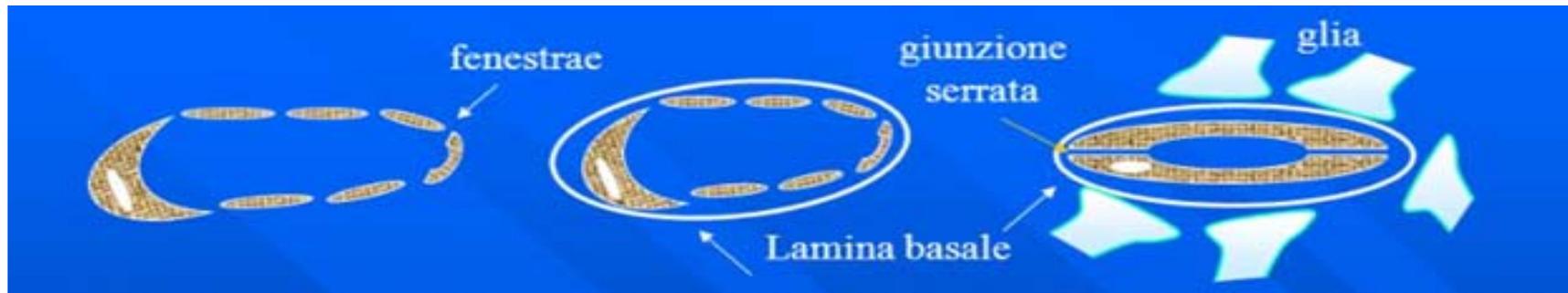


- Nella **BEE** p.d. **l'elemento limitante è nell'endotelio vasale privo di fenestrature**, con giunzioni strette e circondato dai processi astrocitari perivascolari (glia limitans)
- Nella **Barriera Ematoliquorale** i **plessi corioidei sono costituiti da capillari fenestrati ma rivestiti da cellule ependimali sigillate tra loro da tight junctions**, mentre le granulazioni del Pacchioni sono formazioni costituite da uno stroma connettivale avvolto da elementi endotelio-simili e da meningoblasti, che s'infiltrano nel lume dei vasi venosi della dura, con chiara funzione di drenaggio del liquor.

Fatte salve queste differenze istologiche,  
i due tipi di barriera sono funzionalmente correlati

# L'ENDOTELIO DELLA BEE IN PARTICOLARE

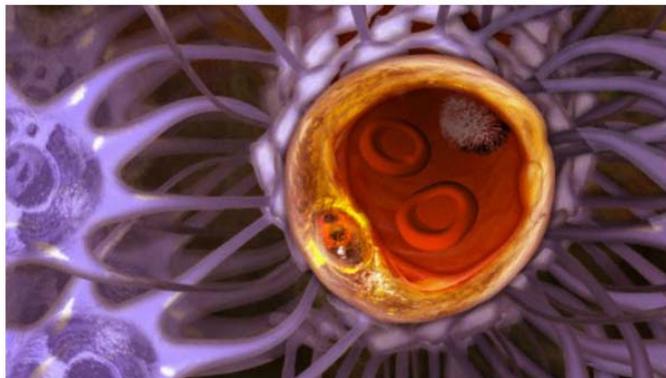
Si fonda soprattutto sulla permeabilità dell'endotelio capillare: la minore rispetto a tutti gli altri distretti



Sinusoidi epatici  
Milza  
Midollo osseo

Muscoli lisci e striati  
Glomeruli renali

Sistema nervoso  
centrale (BEE)



(foto: Carol & Mike Werner/Visuals Unli/Visuals Unlimited/Corbis)

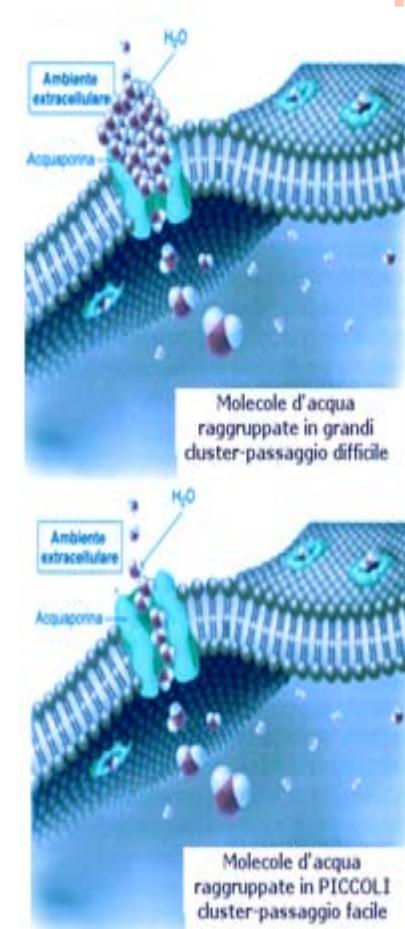
Tale permeabilità minima manca a livello di particolari distretti come epifisi, la neuroipofisi, area postrema dal IV ventricolo ed alcune formazioni ipotalamiche (eminenza mediana, cresta sopraottica, tubercolo interolonnare)

# BARRIERA LIQUOR-ENCEFALICA E SISTEMA GLINFATICO

- Nel **SNC non ci sono vasi linfatici ma guaine linfatiche perivascolari**, fra tonaca avventizia e muscolare, con drenaggio della linfa nei linfonodi cervicali profondi passando per il forame magno del cranio (Loveau e coll, 2015). Il foglietto esterno dell'aracnoide come quello interno della dura madre è tappezzato da cellule simil-endoteliali (F. Gullotta, 1985) e fra le maglie del connettivo durale si trovano lacune anastomizzate rivestite da cellule endoteliali con significato di spazi linfatici che mettono in comunicazione gli spazi epi- e sottodurale.
- La Pia madre, ricca di vasi, ne accompagna il decorso approfondendosi con essi e fornendo una **guaina avventiziale** lungo i solchi primari e secondari **fino alle arteriole e, di converso, dalle venule ai vasi venosi di maggior calibro**. L'endotelio delle venule permette meccanismi di peripolesi e reazioni di tipo immunitario, mentre, a livello dei capillari, sussiste la BEE p.d con la membrana basale.
- Lo spazio compreso tra la **guaina avventiziale** e il parenchima costituito dalla «Membrana limitans gliae» forma i c.d. «**Spazi perivascolari di Virchow-Robin**»
- Ne consegue che il liquor (che circola fra tubo neurale e spazio leptomeningeo attraverso i forami di Luska e Magendie) è in rapporto con il liquido interstiziale attraverso l'avventizia piaie e i processi astrocitari sottostanti che formano la **membrana limitans gliae**

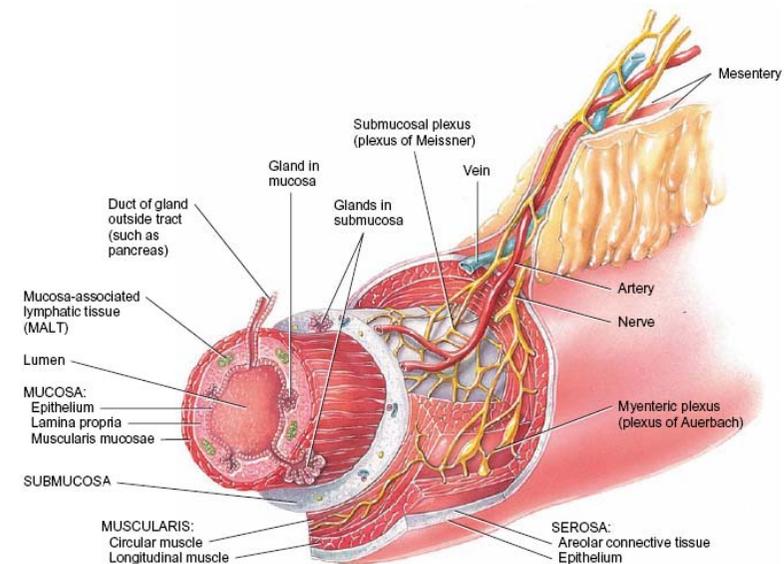
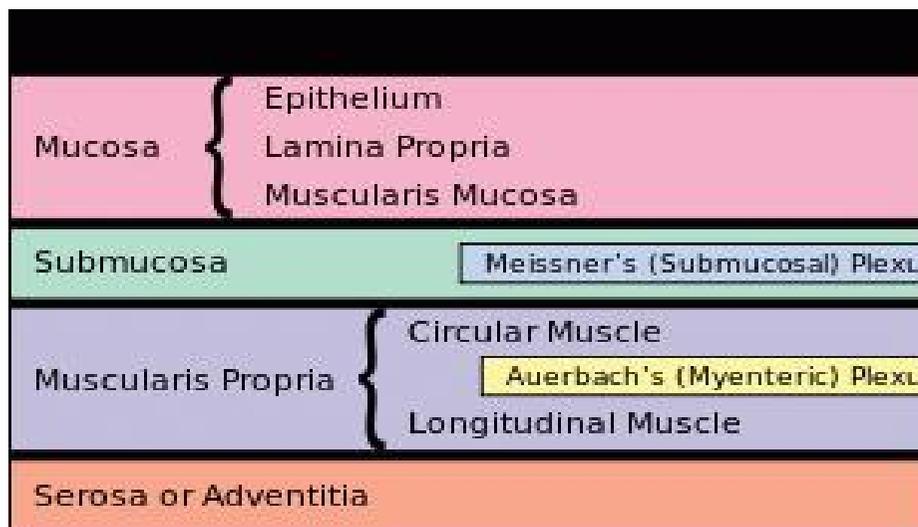
# SPAZI DI VIRCHOW-ROBIN

- Lo scambio tra **liquor e LEC** è stimolato dalle **pulsazioni arteriose** e regolato durante il sonno dall'**espansione e contrazione dello spazio extracellulare** (ipotesi marea)
- Le **acquaporine AQP4** presenti nella membrana degli **astrociti** facilitano il **moto convettivo del fluido interstiziale** che porta alla **clearance di proteine solubili e di liquido extracellulare in eccesso**. In tal modo gli astrociti controllano il flusso ematico, donde il nome (Nedergaard 2012) di sistema glinfatico.
- Lulu Xie 2013 hanno dimostrato che il **drenaggio è più efficiente durante la fase 3 del sonno**. Pare che stia qui la vera valenza ristoratrice del sonno: come momento di maggior «**drenaggio glinfatico**»
- Correlazione con **patologie da accumulo**. Nel topo la carenza di AQP4 fa aumentare la presenza di beta amiloide
- **Correlazione con patologie cerebrovascolari**: il sangue coagulato (emorragia subaracnoidea) e un'ostruzione arteriosa ne riduce la funzionalità ma il quadro migliora rispettivamente con l'iniezione di plasminogeno e con la ricanalizzazione dell'arteria.



# LA BARRIERA INTESTINALE

- Anche qui possiamo individuare almeno due compartimenti
  - Barriera mucosa → Enterociti uniti tra loro tramite **tight junctions**
  - Barriera emato-mienterica → Plesso sottomucoso di **Meisner** anastomizzato al plesso mienterico di **Auerbach**, con tessuto nervoso e vascolarizzazione **sovrapponibile alla BEE**
- Correlata al SN enterico (SNE) o «secondo cervello», al sistema chemorecettoriale diffuso (SCD) e al «Gut microbiota»



Barriere

Alterazioni

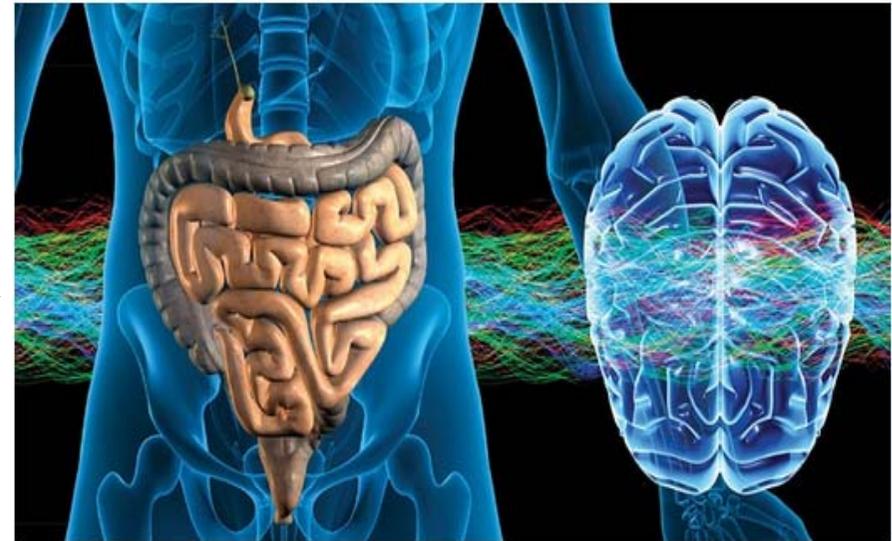
Interventi

Conclusioni

# ASSE INTESTINO-CERVELLO

È più propriamente detto «**Asse Microbiota -Intestino -Cervello**» o MIC.

- La flora intestinale svolge un ruolo vitale nella salute fisica e psicologica tramite la...
- ... rete neurale del SNE: un complesso sistema di circa 100 milioni di nervi presenti nel rivestimento dell'intestino che si forma durante lo sviluppo fetale dagli stessi tessuti dai quali nasce il SNC.



**È considerato il «secondo cervello» perché in grado di «ricordare» ed «apprendere», ma molto probabilmente influisce anche sul «pensare»**

Il SNE ha una struttura a rete e con il SNC ha diversi parallelismi strutturali e chimici ma, soprattutto, vi è interconnesso per via nervosa (Nervo vago) e umorale (sistema endocrino Gastro-entero-pancreatico, GEP). Ha molecole e funzioni in comune anche col sistema immunitario.

Ne consegue che occorrerebbe considerare il tutto come un unico sistema PNEI

# SISTEMA CHEMORECETTORIALE DIFFUSO (SCC)

**Il sistema sensoriale più vasto del corpo, tra l'esterno (cibo) e l'interno (emozioni)**

- Le stesse cellule chemorecettoriali delle papille gustative sono state reperite nel tubo digerente e nelle vie respiratorie e nei tessuti di origine endodermica (Solitary Chemoreceptor Cell, SCC)
- Queste cellule costituiscono circuiti locali e a più ampio raggio per riflessi incretori, secretori, di motilità intestinale e di assorbimento in base ai principi nutritivi presenti nel lume e/o alle molecole secrete dal microbiota di cui regolano la compartimentazione.
- Hanno comunanza di funzionamento con le cellule con orletto a spazzola (“Brush cells”). La presenza di sensori e di vescicole assieme agli assoni suggerisce, che le cellule inviano segnali (paracrini e neurali); la vicinanza con cellule entero-endocrine suggerisce una sinergia d'azione
- Si trovano soprattutto in tratti di passaggio tra un microambiente ed un altro

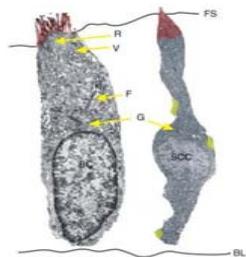


Immagine schematica di una brush cell e di una SCC. Il rosso marca le aeree apicali con un'alta espressione di **gustducina** (fa parte di un complesso molecolare “G-protein”).

R, radici dei microvilli; V, vescicole; F, filamenti; G, complesso del Golgi. In giallo, gli assoni innervanti.

Da “A new fate for old cells brush cells and related element”, Sbarbati e Osculati 2005

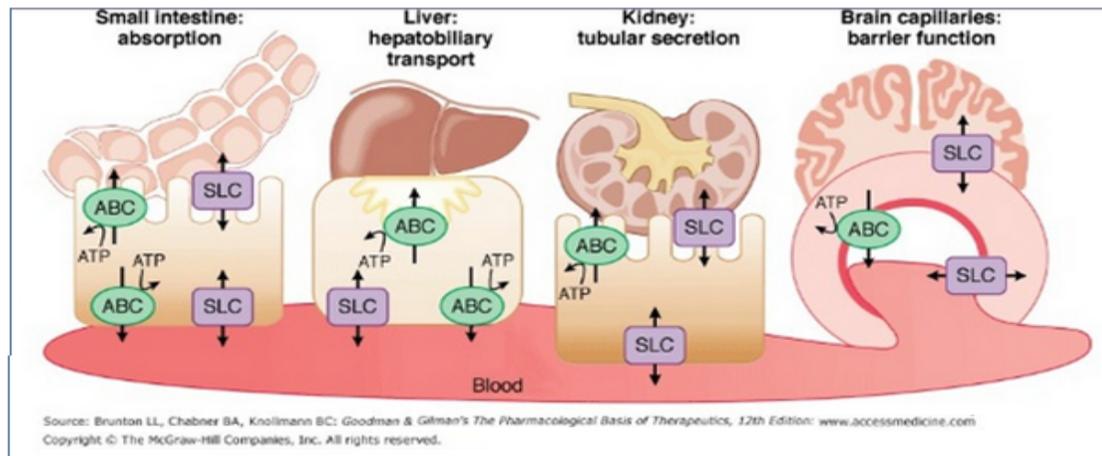
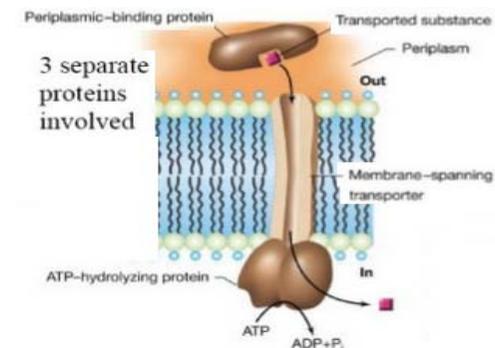
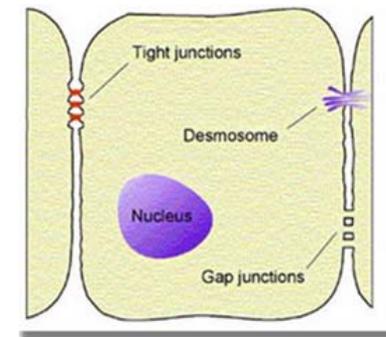
# PRINCIPALI MECCANISMI DELL'ASSE BIDIREZIONALE MICROBIOTA INTESTINALE-CERVELLO

(DA CARABOTTI ET AL., 2015, MOD.)

Dal microbiota intestinale al cervello	Dal cervello al microbiota intestinale
Sintesi, espressione e catabolismo di neurotrasmettitori (ad es. serotonina, GABA) e di fattori neurotrofici (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Metaboliti batterici	Alterazioni nella produzione di muco e del biofilm
Protezione della barriera intestinale e dell'integrità delle giunzioni strette	Alterazioni della motilità
Modulazione degli stimoli sensoriali vagali	Alterazioni della permeabilità intestinale
Regolazione dell'immunità a livello della mucosa	Alterazioni della funzione immunitaria

# ELEMENTI IN COMUNE FRA BARRIERA MUCOSA (BI) ED EMATO-TISSUTALE (BEE E BI)

- Giunzioni serrate (**tight junctions**) intercellulari che impediscono il trasporto paracellulare. Sono **elementi di c.d resistenza passiva**
- Presenza di canali selettivi **SLC** per il trasporto bidirezionale di metaboliti (identificate circa 400 molecole, es canali GLUT per glucosio e OCT per composti cationici)
- Presenza di carrier proteici **ABC** ATP-dipendenti, unidirezionali, in grado di rinviare nel lume (intestino) o eliminare attivamente (BEE) le sostanze estranee (**Glicoproteina P**: identificate circa 200 molecole) → inducibile come il Cyt P450, fattore di farmacoresistenza o, di converso, di tossicità. **Sono elementi di c.d resistenza attiva.**



**Significato: le sostanze passano solo dalle cellule in maniera selettiva, e di quelle che si sono diffuse per via apolare alcune vengono selettivamente eliminate**

# ELEMENTI DI C.D. RESISTENZA PASSIVA: LE GIUNZIONI STRETTE (TJ)

**Sono complessi multiproteici costituite da**

- Claudine (24 isoforme tessuto specifiche) (**CLAUDINA 5**)
- Occludine (2 isoforme) Si collegano al citoscheletro e sono fosforilabili
- Molecole d'adesione giunzionale (JAM) (2 isoforme) Possono integrare integrine

**Sono costituite da proteine fosforilabili e pertanto con funzionalità modulabile, attraverso le quali si possono connettere sia col citoscheletro che con molecole esterne**

**Alcuni agenti ne modificano la funzionalità**

- ➔ Chelanti (es. del Ca), donatori di NO (che sono potenziali modulatori)
- ➔ Quelle intestinali risentono della malnutrizione e del digiuno

Il recettore per i cannabinoidi endogeni CB-1 controlla la funzione della barriera intestinale. Per esempio, bloccando il recettore CB1 nei topi obesi si riduce la permeabilità intestinale attraverso una migliore distribuzione e localizzazione della proteina di giunzione (ZO-1 e Occludina). CB-1 controlla la permeabilità intestinale attraverso l'interazione con il microbiota intestinale e nello stesso tempo tale interazione partecipa alla regolazione dell'adipogenesi

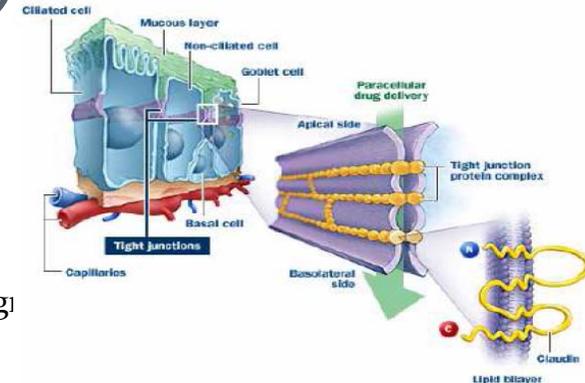
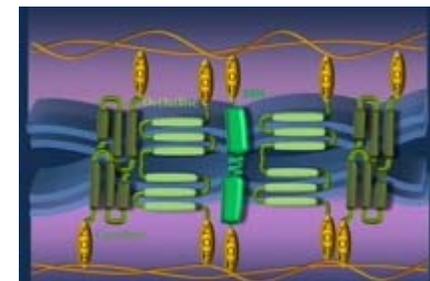
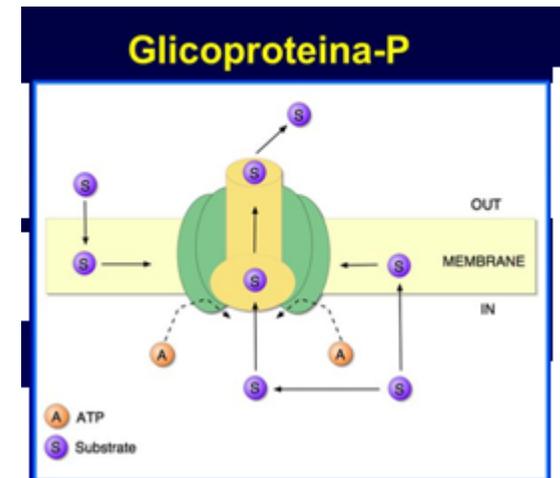


Figura 15. Visione complessiva della localizzazione delle *tight junctions* e del loro arrangiamento strutturale all'interno degli enterociti (da Nasteck [196]).

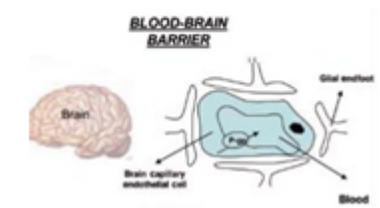


# ELEMENTI DI C.D. RESISTENZA ATTIVA: LA GLICOPROTEINA P

- Appartiene alla famiglia delle **ABC** (ATP Binding Cassette) - fattore di farmaco resistenza in ambito oncologico (MDR, Multi Drug Resistant);
- Funzione eminentemente **omeostatica e protettiva dei tessuti interni da xenobiotici**. Interviene anche nel **metabolismo del colesterolo**, nel trasferimento dei fosfolipidi e nella regolazione dei canali del cloro
- È **risultata attiva** su particolari sostanze farmacologiche, **iperespressa** nei capillari encefalici in alcune patologie neurologiche (**epilessia con farmaci resi poco efficaci**), **ipoespressa** in altre, specie di tipo cronico degenerativo (**M di Alzheimer, M di Parkinson**) agli stadi iniziali, per poi aumentare nelle fasi terminali.
- Sono stati individuati alcuni farmaci-substrato, sostanze induttrici ed inibenti della GP e vi sono evidenze cliniche che individuano nella modulazione della molecola GP il target terapeutico o/e teranostico per un maggior successo clinico

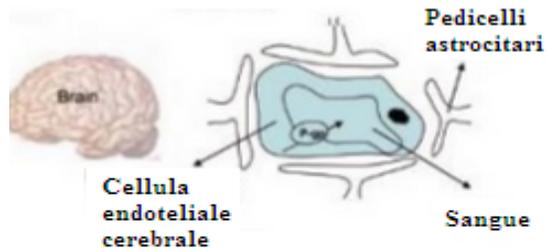


Proteina di membrana che previene l'ingresso di molti farmaci in vari organi, tra cui il SNC, e ne favorisce l'eliminazione

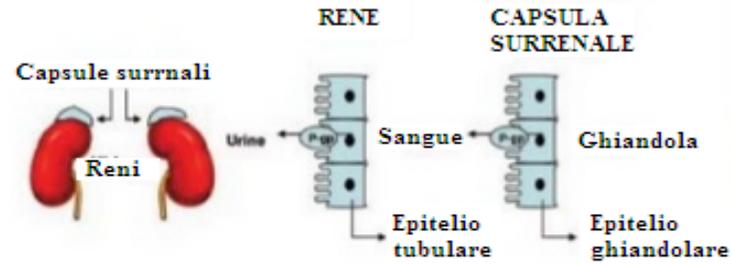


# DISTRETTI IN CUI LA GLICOPROTEINA P È PRESENTE

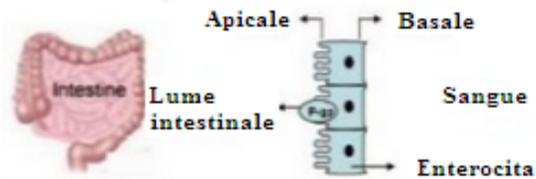
## BARRIERA EMATOENCEFALICA



## RENIE CAPSULE SURRENALI



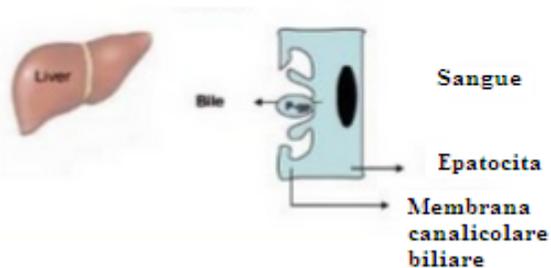
## INTESTINO



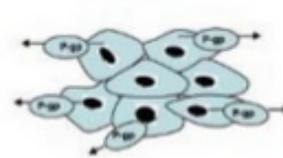
## PLACENTA



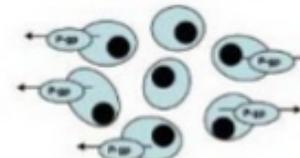
## FEGATO



## TUMORI



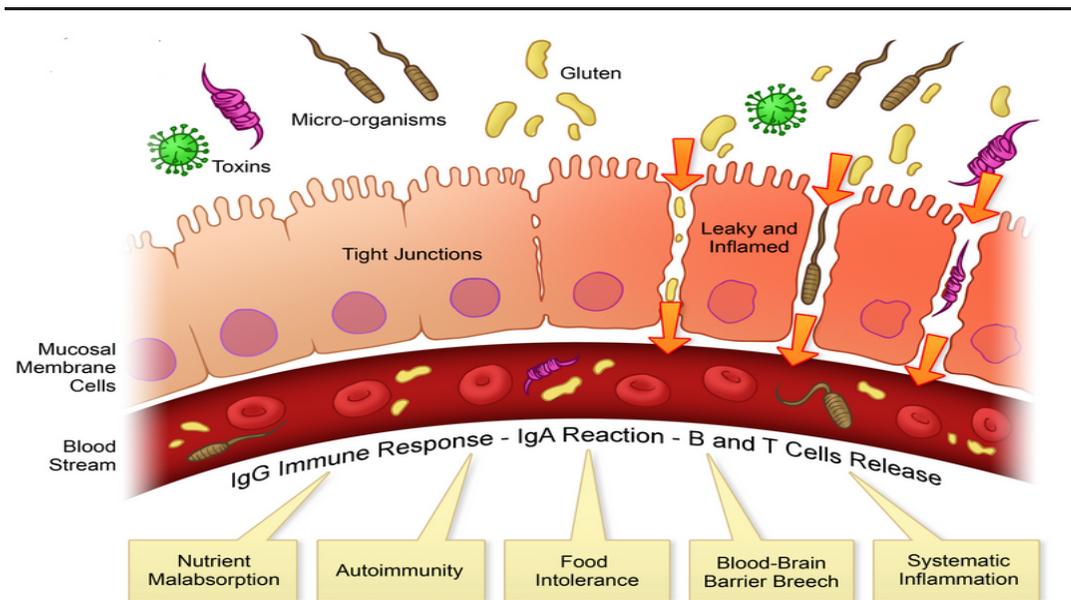
## LINFOCITA



# ALTERAZIONI DELLA BARRIERA INTESTINALE

Elementi causanti

- Inquinanti (amalgame, pesticidi...), radiazioni, alcol
- Intolleranze
- Flogosi sistemiche, autoimmunità
- Stress da immobilizzazione



L'alterata permeabilità intestinale, a sua volta

- Porta ad alterata permeabilità della BEE con endotossiemia metabolica
- Mantiene lo stato di flogosi cronica
- Può portare alla Leaky Gut syndrome

Cambiamenti nella distribuzione e localizzazione della zonula Occludens 1 (ZO-1) e dell'Occludina (due proteine delle tight junctions) nel tessuto intestinale, sono associati ad aumentata permeabilità intestinale in roditori obesi e diabetici (84,95,96).

Una barriera intestinale migliore è stata correlata a ridotti livelli plasmatici portalì di LPS e a diminuzione di citochine epatiche e circolanti

# VARIAZIONI DELLA PERMEABILITÀ DELLA BEE

Si può dire che la BEE agisca come un filtro selettivo nella direzione sangue-liquor e come valvola di sicurezza in quella liquor-sangue.

- **Età estreme**
- **Stati fisiologici** (periodo mestruale, gravidanza)
- **Stati carenziali**
  - **zinco**, se in precedenza la BEE è stata sottoposta a stress da iperossigenazione.
  - **Acidi grassi Omega-3** → Tale carenza è associata alla **depressione**,
  - **tiamina** (vitamina B1), **glutazione**.
  - **Iodio** → riduce le capacità di trasporto del glucosio e di un amminoacido nel cervello. Potrebbe esserci un legame tra l'ipotiroidismo presente in età infantile e il ritardo mentale.
- **Stati patologici**: ischemia, stato ipertensivo acuto, convulsioni, meningiti, tumori cerebrali, SM
- **Difetti cardiaci asintomatici** (spesso causa di ictus)
- **Stress, calore, microonde, ultrasuoni, istamina, tossine**

# ALTRE CONDIZIONI PATOLOGICHE CON ALTERATA PERMEABILITÀ DELLA BEE

- Il **morbo di Alzheimer** può comportare una riduzione protratta nel tempo della permeabilità della BEE. (18) Una carenza nel cervello della proteina Apolipoproteina E (apoE), di recente scoperta, provoca gravi danni all'integrità della BEE e può essere associata all'Alzheimer. L'elevato livello di **colesterolo** è un fattore che apparentemente aggrava la ridotta integrità della BEE dovuta a carenza di apoE.
- **Ipertensione arteriosa**. Su ratti affetti da problemi renali che causavano un eccessivo passaggio del cloruro di sodio attraverso la BEE,<sup>19</sup> portando all'ipertensione negli animali. In questo caso un nutriente essenziale, il sodio, per via dell'iperpermeabilità della BEE entrava in quantità eccessive e nocive nel cervello.
- La BEE potrebbe avere legami con **l'obesità**, attraverso la leptinoresistenza a sua volta correlata all'ipertrigliceridemia che intralcia con la permeabilità della leptina ai sensori ipotalamici
- **Acido folico** → aumentata produzione di istamina → alterazioni della BEE
- **Eemicrania** → ipoperfusione → danni alla BEE

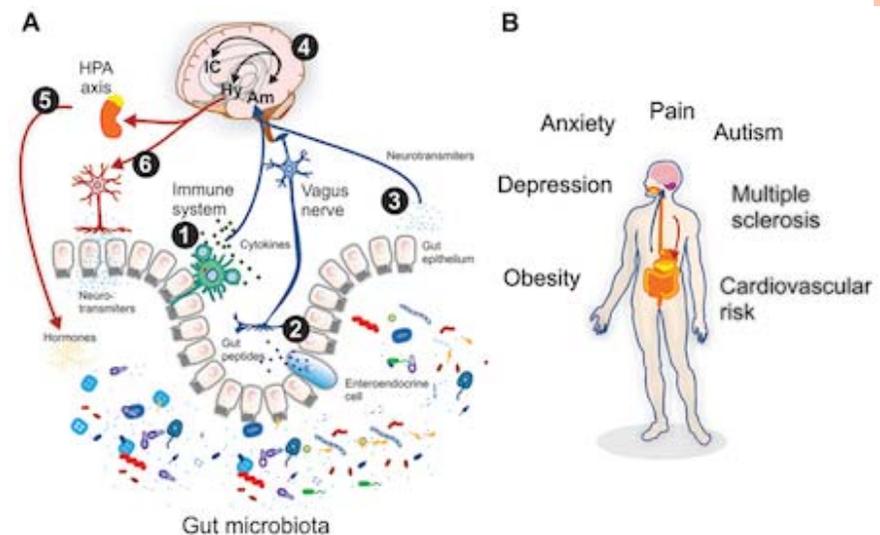
# PATOLOGIE CON ASPETTI CORRELATI A PERMEABILITA' DI BEE O/E DI BI

- Patologie con studi sulla funzionalità della Glicoproteina Gp

M. Di Parkinson; M di Alzheimer; M di Hungtinton, M di Crutzfield-Jacob; Sclerosi laterale amiotrofica (SLA); Epilessia

- Patologie con studi sull'alterazione della permeabilità di BEE e/o BI, e microbioma

Ansia, depressione, stress, Autismo, Sclerosi multipla, Schizofrenia



# PATOLOGIE E GLICOPROTEINA P

## ○ Malattie di Parkinson (P) e di Alzheimer (A)

È stata riscontrata una dell'attività della glicoproteina P in entrambe le malattie, con miglioramento del quadro dopo somministrazione di induttori (es. Rifampicina).

→ La bassa attività di GP contribuisce al danno neuronale indotto dall'aumentato accumulo di tossine (P) o dalla ridotta capacità di eliminare la  $\beta$ -amiloide (A).

Negli stadi avanzati, però, lo stato infiammatorio con intensa attivazione della microglia → Liberazione di mediatori (TNF $\alpha$ , IL-6, NO) → aumento attività di GP con ridotta attività dei farmaci. In ambito diagnostico composti radiomarcanti interagenti con la GP sono potenziali nuovi strumenti di PET e SPECT.

## ○ Malattie di Huntington (H), di Crutzfeld-Jacob (CJ) e Sclerosi Lat Amitrofica (SLA)

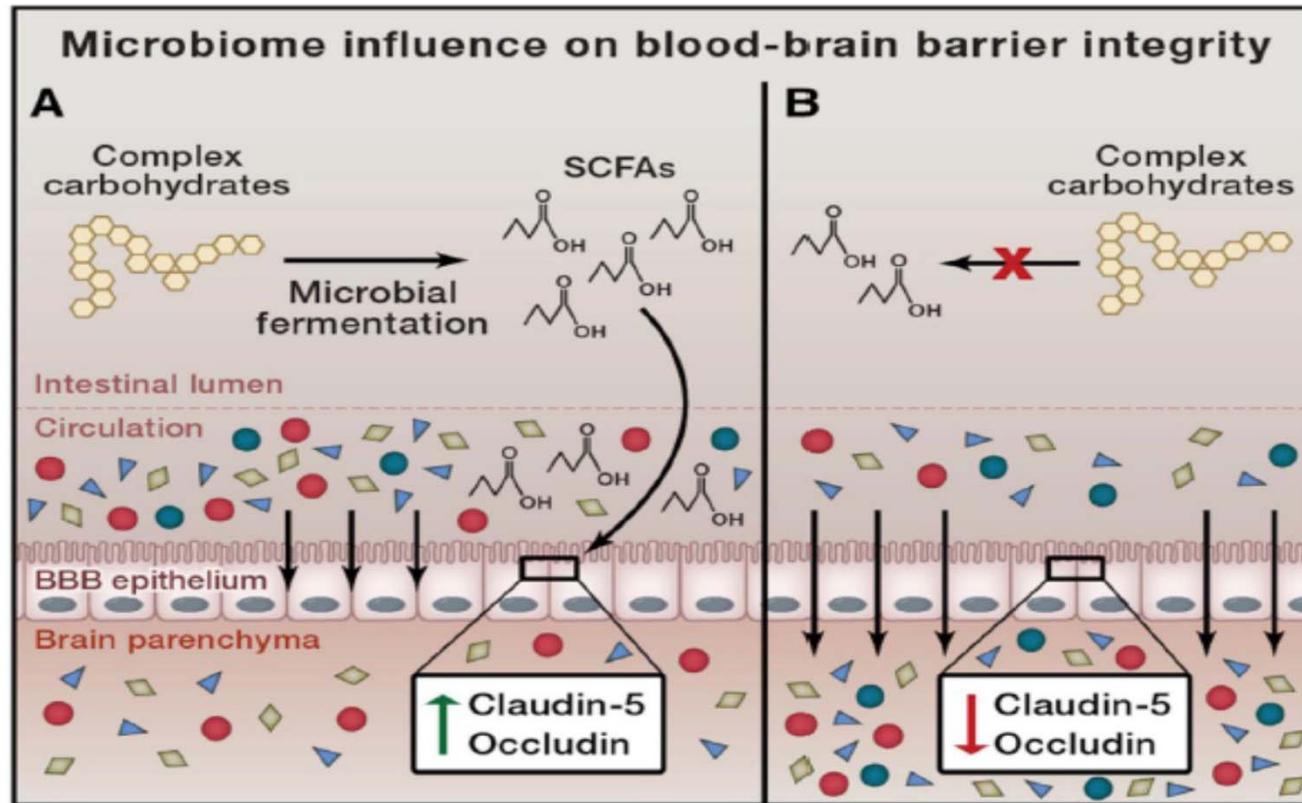
Trial clinici sovrapponibili che in P e A. In H trattasi di «Proteine anomale di Huntington» (htt), in CJ di isoforma anomala di proteina prionica (PrP), in SLA di accumulo di aggregati proteici dell'enzima SOD-1

## ○ Epilessia

A differenza delle patologie degenerative da accumulo di sostanze, qui l'espressione della GP appare aumentata e riduce l'efficacia dei farmaci antiepilettici

# INFLUENZA DEL MICROBIOTA INTESTINALE SULL'INTEGRITÀ DELLA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA

- Lume intestinale
- Circolo
- Bee
- Cervello



## SCFAs = Short Chain Fatty Acids

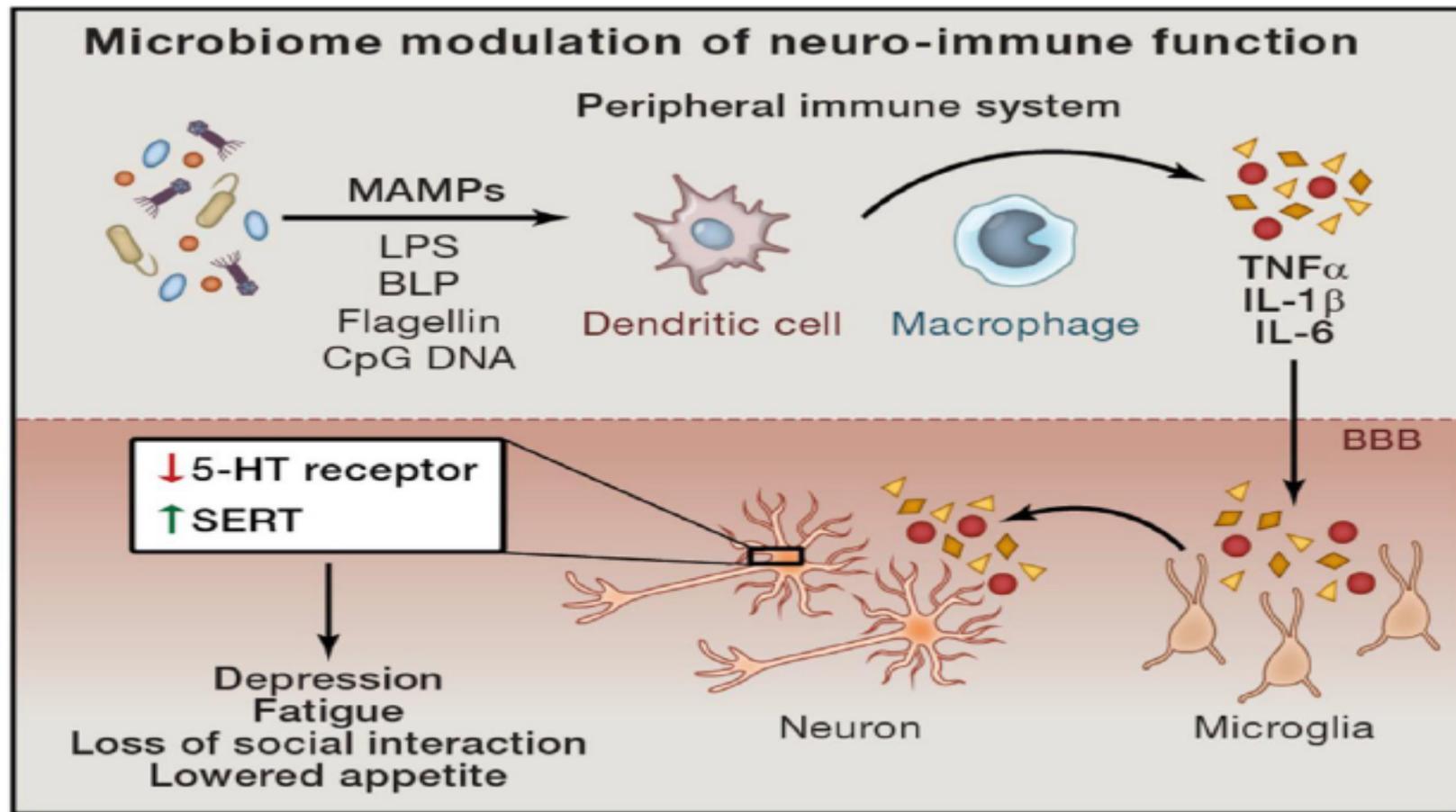
Sono in genere dati da acetato, propionato, butirato in rapporto 60:25:15

➤ Acetato → è metabolizzato dai tessuti periferici in particolare i muscoli,

➤ Propionato → è metabolizzato dal fegato,

➤ Butirato → è la principale fonte di energia per l'epitelio del colon inibisce la proliferazione cellulare, stimola la differenziazione nelle linee cellulari neoplastiche epiteliali in vitro e promuove il ritorno da fenotipo neoplastico a non neoplastico

# IL MICROBIOTA INTESTINALE MODULA LA FUNZIONE NEURO-IMMUNE E ALTERA LA FISIOLOGIA NEURONALE

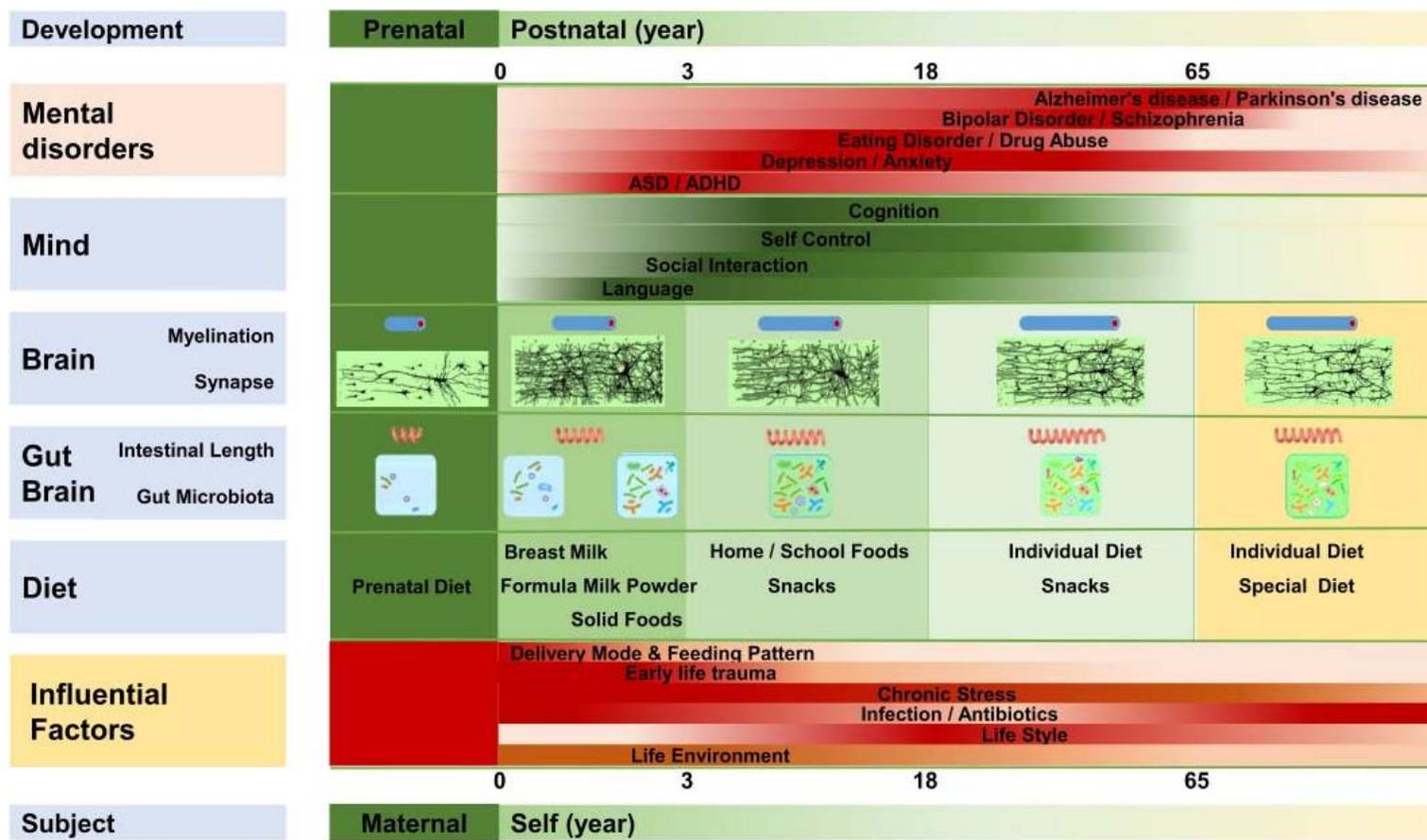


Sampson et al, Cell Host Micr 2015;17:565-76

- MAMPS=microbe-associated molecular pattern)
- SERT = Proteina che trasporta serotonina

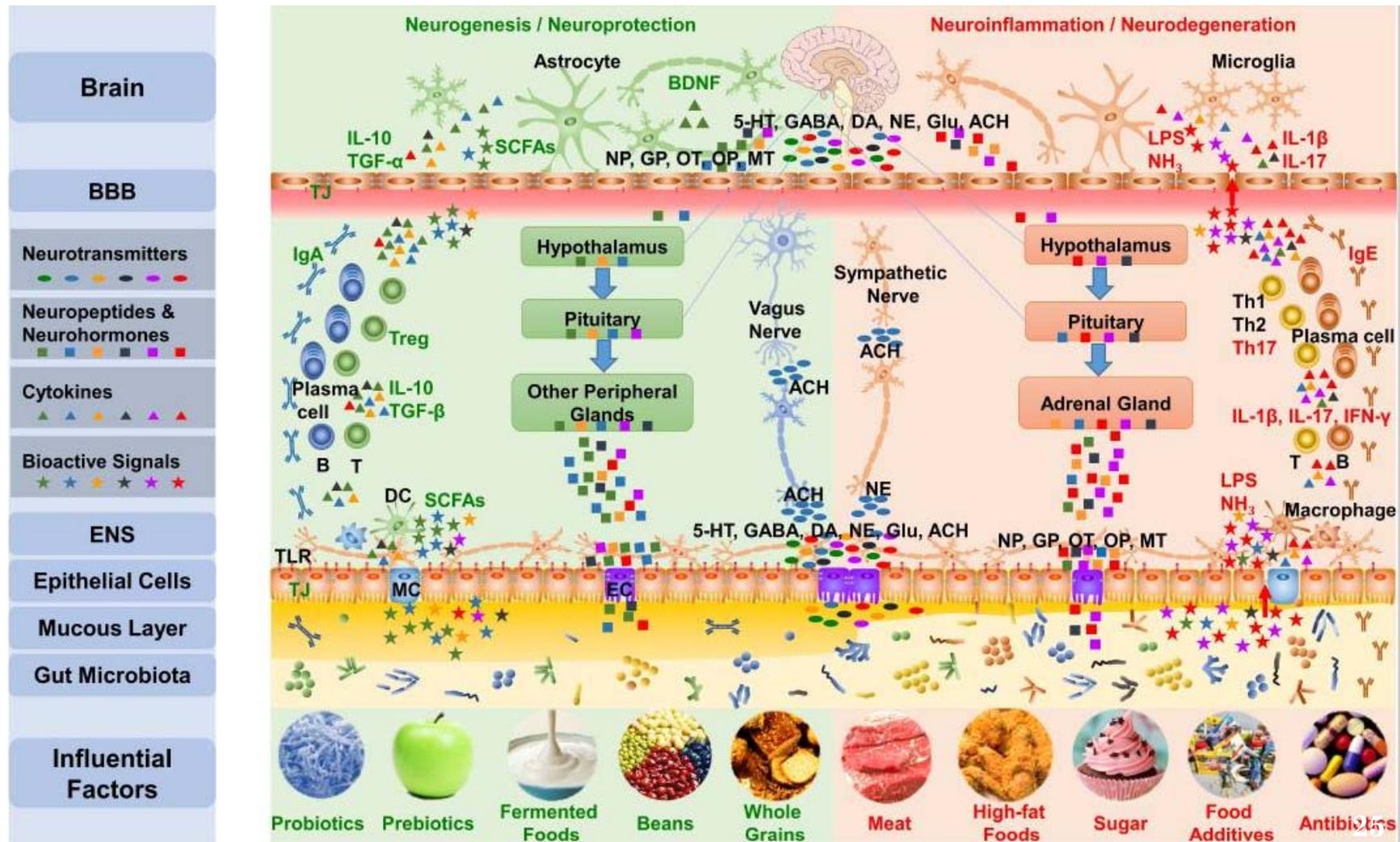
# CONSIDERAZIONI EVOLUTIVE

Nella maturazione dell'individuo matura anche il microbioma il quale si modifica nelle interazioni con l'ambiente



Ne consegue che qualunque modifica che si voglia apportare al microbioma, la stessa non può che avvenire nel lungo periodo

# EFFETTI DELL'INTERAZIONE INDIVIDUO-AMBIENTE INTERNO/ESTERNO



Barriere

Alterazioni

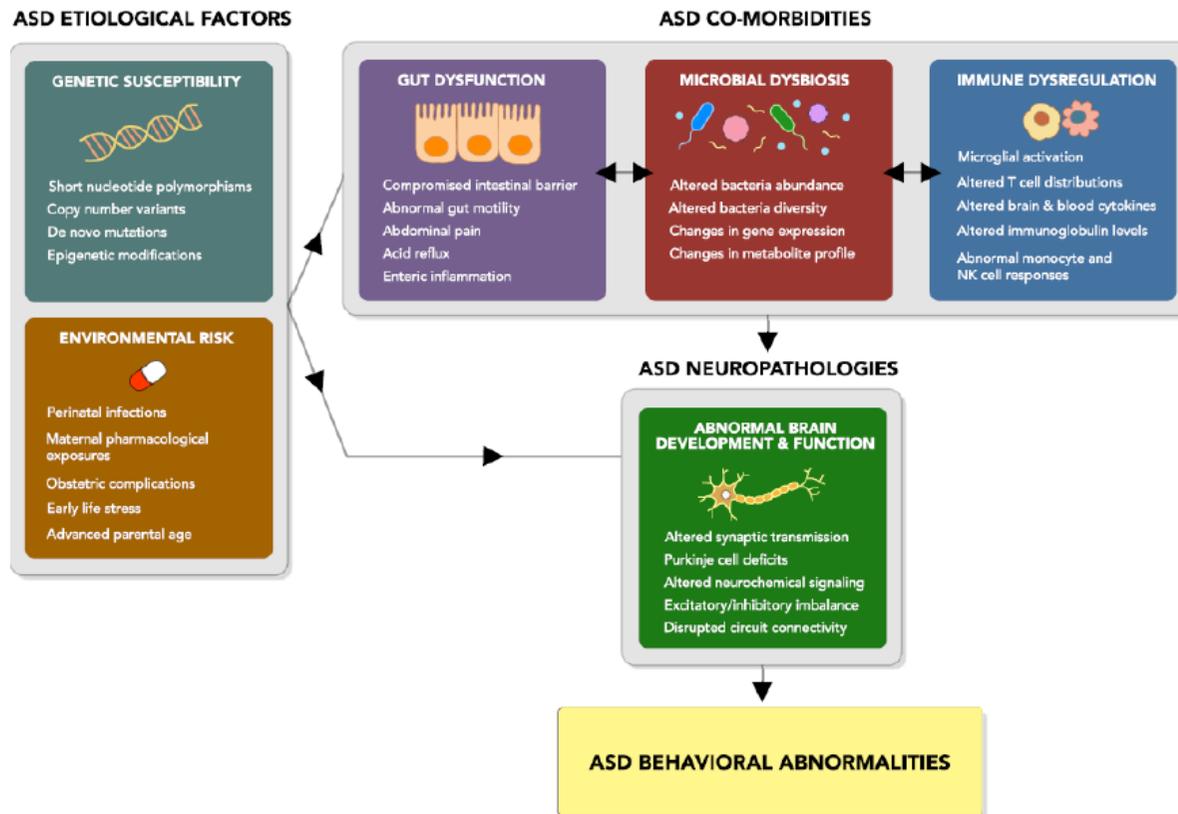
Interventi

Conclusioni

# AUTISMO E ASSE CERVELLO-INTESTINO

- Lo spettro di disturbi dell'Autismo (ASD) rappresenta un gruppo di alterazioni dello sviluppo cerebrale contrassegnato da comportamenti stereotipati e deficit nella comunicazione e interazione sociale.
- Studi condotti in Svezia indicano una componente genetica di circa il 50%, suggerendo che i fattori ambientali costituiscano un importante fattore etiologico.
- I bambini con ASD hanno una prevalenza di sintomi gastrointestinali che oscilla tra il 23 e il 70%, in genere associati alla severità dell'ASD. In anamnesi si riscontra spesso una precedente esposizione ad antibiotici o un'ospedalizzazione, il desiderio anormale per alcuni tipi di alimenti;
- Ma soprattutto, ultimamente sono stati riscontrati negli intestini dei soggetti autistici popolazioni batteriche intestinali uniche, che sono ritenute da diversi studiosi (Mazurek et al, 2013; Heberling et al. 2013), responsabili della varietà e della gravità dei sintomi.

# MODELLO DI RELAZIONI TRA AUTISMO E MICROBIOTA



Ruolo dell'acido propionico (Macfabe, 2013). I ratti trattati con acido propionico mostrano comportamenti ripetitivi, ossessivi e asociali sovrapponibili agli atteggiamenti autistici. L'acido propionico ha effetti bioattivi sui sistemi di neurotrasmissione, sull'acidificazione intracellulare e sul rilascio del calcio

Vuong et al, Biol Psych 2017; 81:411-423

I cambiamenti neurochimici, nei soggetti con ASD, che questi meccanismi inducono sono: neuroinfiammazione, aumento dello stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, deplezione del glutathione, e profili di fosfolipidi / acilcarnitina alterati

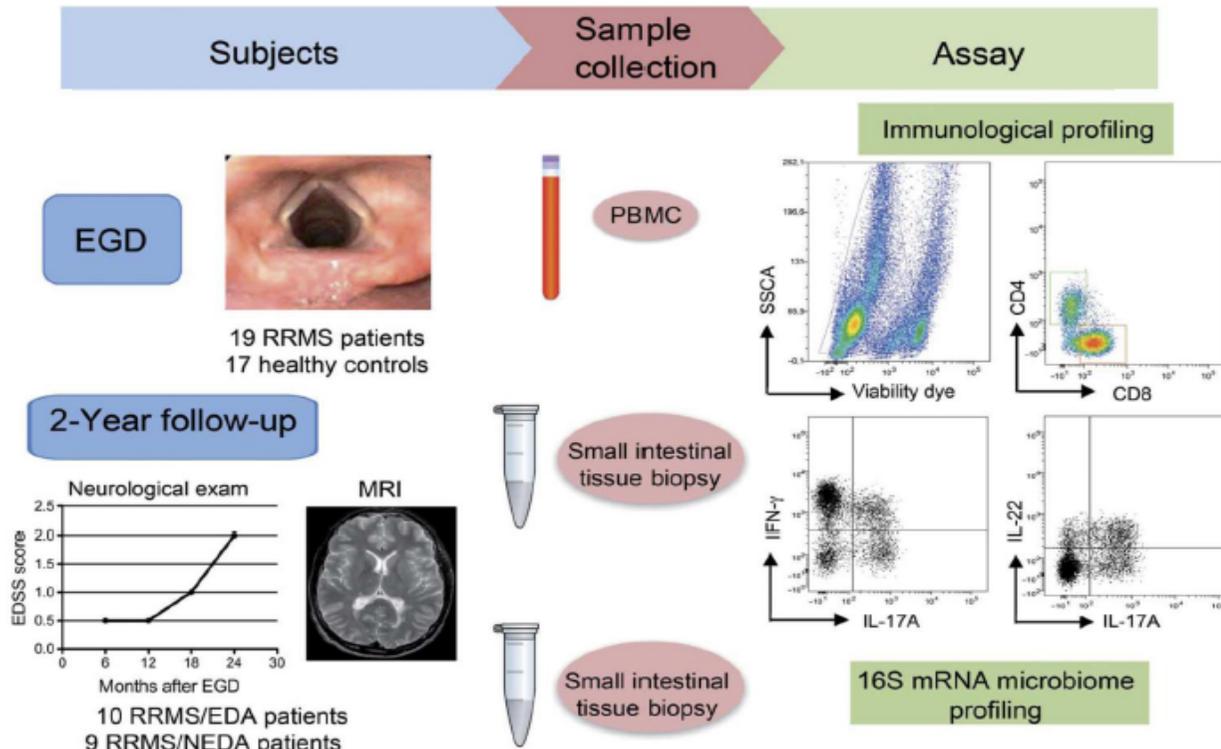
# LA SCLEROSI MULTIPLA (SM)

- La sclerosi multipla (MS) è una **malattia cronica infiammatoria demielinizzante del SNC causata da linfociti T mielina-specifici, self-reattivi**
- Anche in soggetti normali sono presenti linfociti T con elevata affinità per auto-antigeni del SNC, ma normalmente tali linfociti sono “dormienti” e non attraversano la barriera E-E
- Cellule T helper 17 (TH17) hanno un ruolo centrale nella patogenesi della SM, in particolare quando acquisiscono il fenotipo secretore di interleukina-17 (IL-17) da parte di linfociti T mielina-specifici
- Nel topo, **l’attivazione di cellule effettrici TH17 avviene prevalentemente nel piccolo intestino, e l’acquisizione del fenotipo TH17 da parte di linfociti T mielina-specifici a livello intestinale potenzia la loro patogenicità e la capacità di stimolazione dell’autoimmunità cerebrale.**
- Scienziati dell’Università di Sydney (2012), studiando la **Neuromielite ottica (NO)** hanno dimostrato che prima dei rivestimenti muoiono gli astrociti i quali sembrano mancare di **Acquaporina 4 (AQP4)** di cui sono stati riscontrati anticorpi. Ne consegue che la demielinizzazione non è la causa, ma l’effetto della causa primaria data dalla **distruzione dell’astrocita.**

- ➔ Coinvolgimento del sistema Glinfatico
- ➔ Possibile target terapeutico negli astrociti
- ➔ La possibilità di dosare gli autoanticorpi anti AQP4 potrà avere valenza diagnostica precoce e terapeutica

HEALTH AND MEDICINE

High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis



Cosorich et al, Sci Adv 2017;3:e1700492

La densità di cellule intestinali **TH17** è inversamente correlata con l'abbondanza relativa di **Prevotella** nel piccolo intestino. I dati indicano che l'autoimmunità cerebrale si associa con specifiche modificazioni del microbiota e con un'eccessiva espansione TH17 intestinale  
 Cosorich et al, Sci Adv 2017;3:e1700492

# SCHIZOFRENIA

Un recentissimo studio evidenzia una maggior presenza di anticorpi contro le proteine del latte nel fluido cerebrospinale di soggetti al primo episodio di schizofrenia. Si possono ipotizzare almeno due scenari, che però non sono ancora stati pienamente dimostrati...

- Le sostanze generate dagli alimenti o dal microbiota, attraversano la barriera gastrointestinale per entrare nel sangue e da qui arrivano al cervello, influenzandolo;
- Queste sostanze, entrando in contatto col sangue, attivano una risposta immunitaria generando molecole (IL, fattori di crescita) che, come scoperto recentemente, agiscono sul funzionamento del cervello

In sintesi, quello che non sappiamo ancora è se le alterazioni del funzionamento cerebrale siano causate direttamente da alimenti e batteri, oppure dall'attivazione del sistema immunitario dovuta alla loro presenza.

Emily Severance della Johns Hopkins University

30

# INTERVENTI

- Ridurre le lectine nella propria dieta, contenendo il consumo di zuccheri amidi cereali ed altri alimenti irritanti (es.caseina)
- Integrazione di Omega 3, il DHA (acido grasso a catena lunga)
- Cibi fermentati (es. Crauti, Kimchi, Kefir)
- Ritmo Circadiano sano: dormire le giuste ore, mangiare ad intervalli regolari, dare un ritmo sonno veglia consono al nostro DNA può aiutare decisamente la nostra condizione
- Evitare L'alcool
- Esercizio Fisico moderato (il nuoto nei ratti ha migliorato la funzione della barriera intestinale)
- Evitare (per quanto possibile) uso di FANS e PPI
- Assicurarsi di avere livelli delle vitamine A, D , il gruppo B zinco e ferro giusto nel sangue.
- L'integrazione di Glutammina, Quercetina, Melatonina, Acido Lipoico, Ginkgo Biloba, Curcumina, Probiotici, Prebiotici e Butirrato hanno funzioni positive documentate
- Ridurre l'infiammazione.
- **Ascoltare musica specifica (J. Joilj et al. 2019)**  
**(Don't stop me now - Queen)**

# ATTIVITÀ E MECCANISMI D'AZIONE DEI PROBIOTICI (DA GALLO ET AL., 2016, MOD.)

Aumento delle funzioni di barriera	Mantenimento dell'integrità delle giunzioni strette endoteliali
	Aumento della produzione di mucina (cellule di Goblet)
	Aumento della produzione di peptidi trifoglio e di defensine (cellule di Paneth)
Modulazione della risposta immunitaria	Aumento delle IgA secretorie
	Produzione di citochine anti-infiammatorie e inibizione delle citochine pro-infiammatorie
	Promozione delle cellule dendritiche tollerogeniche e delle cellule T regolatorie (TREGS)
	Aumento dell'attività delle cellule NK (Natural Killer)
Antagonismo nei riguardi dei patogeni	Eliminazione diretta (killing) dei batteri
	Riduzione dell'aderenza dei patogeni
	Inibizione della crescita dei batteri patogeni mediante la produzione di composti antimicrobici e antitossinici (come SCFA, batteriocine, microcine)
Produzione di sostanze attive	Produzione di enzimi e/o di metaboliti benefici per l'ospite
	Promozione del controllo del dolore nell'iperalgia viscerale

# PSICOBIOITICI

## REVIEW

---

### Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic

Timothy G. Dinan, Catherine Stanton, and John F. Cryan

Here, we define a psychobiotic as a live organism that, when ingested in adequate amounts, produces a health benefit in patients suffering from psychiatric illness. As a class of probiotic, these bacteria are capable of producing and delivering neuroactive substances such as gamma-aminobutyric acid and serotonin, which act on the brain-gut axis. Preclinical evaluation in rodents suggests that certain psychobiotics possess antidepressant or anxiolytic activity. Effects may be mediated via the vagus nerve, spinal cord, or neuroendocrine systems. So far, psychobiotics have been most extensively studied in a liaison psychiatric setting in patients with irritable bowel syndrome, where positive benefits have been reported for a number of organisms including *Bifidobacterium infantis*. Evidence is emerging of benefits in alleviating symptoms of depression and in chronic fatigue syndrome. Such benefits may be related to the anti-inflammatory actions of certain psychobiotics and a capacity to reduce hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. Results from large scale placebo-controlled studies are awaited.

Dinan et al, Biol Psych 2013;74:720-6

Una recente metanalisi di sette studi clinici randomizzati controllati, nei quali l'assunzione di probiotici è stata messa in relazione con l'evoluzione di sintomi preclinici di depressione, ansia e stress percepito in volontari sani, ha evidenziato come il consumo di probiotici possa essere efficace su queste patologie. Questa osservazione conferma i risultati di studi condotti sia in modelli animali che nell'uomo a supporto dei benefici per la salute psichica di alcuni ceppi di probiotici, soprattutto Lattobacilli e Bifidobatteri, spesso somministrati in combinazione (Mc Kean et al., 2016).

L'efficacia dei probiotici sul tono dell'umore è correlata alle condizioni basali del soggetto supplementato e sembra essere maggiore nei soggetti con disturbi meno gravi all'inizio del trattamento con *Lactobacillus casei Shirota* (Sarkar et al., 2016).

# CONCLUSIONI

- La funzione di barriera è connaturata con il sistema biologico, poiché rende necessario un adeguato sistema di comunicazione e di interazione fra due o più compartimenti
- La BEE e la BI, pur essendo istologicamente diverse, sono funzionalmente correlate nel caratterizzare, in ultima analisi, l'interazione fra l'individuo col suo ambiente interno ed esterno
- Il microbiota e il microbioma sono una realtà scientifica di cui tenere conto per il benessere Bio-Psicologico dell'individuo, assieme alla necessità di un ragionamento meno settoriale e unilaterale e più comprensivo e sistemico

# ELENCO CANZONI “SCIENTIFICAMENTE” TESTATE PER IL RIPRISTINO DI UNO STATO DI BENESSERE

- 1 Queen – Don’t Stop Me Now; 
- 2 ABBA – Dancing Queen;
- 3 The Beach Boys – Good Vibrations;
- 4 Billy Joel – Uptown Girl;
- 5 Survivor – Eye of the Tiger;
- 6 The Monkeys – I’m a Believer;
- 7 Cindy Lauper – Girls Just Want to Have Fun;
- 8 Bon Jovi – Livin’ on a Prayer;
- 9 Gloria Gaynor – I will Survive
- 10 Katrina and the Waves – Walkin on Sunshine.



Caratteristiche: testo, chiave e 140-150 battute al minuto.

