

# Dott. Stefano Manera

Medico Chirurgo – Specialista in Anestesia e Rianimazione

Esperto in Medicina e Nutrizione Sistemica – Omeopatia

Accompagnatore spirituale nella malattia e nel fine vita



**MICROBIOTA E PROBIOTICI:**

**UNA CURA SISTEMICA**



**2**

**IL MICROBIOTA NELLA COMUNICAZIONE**

**INTESTINO - CERVELLO**



# **NUOVA VISIONE SCIENTIFICA = NUOVO PARADIGMA**

- Visione sistemica
- Il mondo materiale è una rete inseparabile di relazioni e il pianeta nel suo complesso è un sistema vivente che si autoregola
- Ogni elemento del corpo è visto come un elemento cognitivo
- Teoria della complessità
- Dinamica non lineare
- Nuovo linguaggio di relazioni



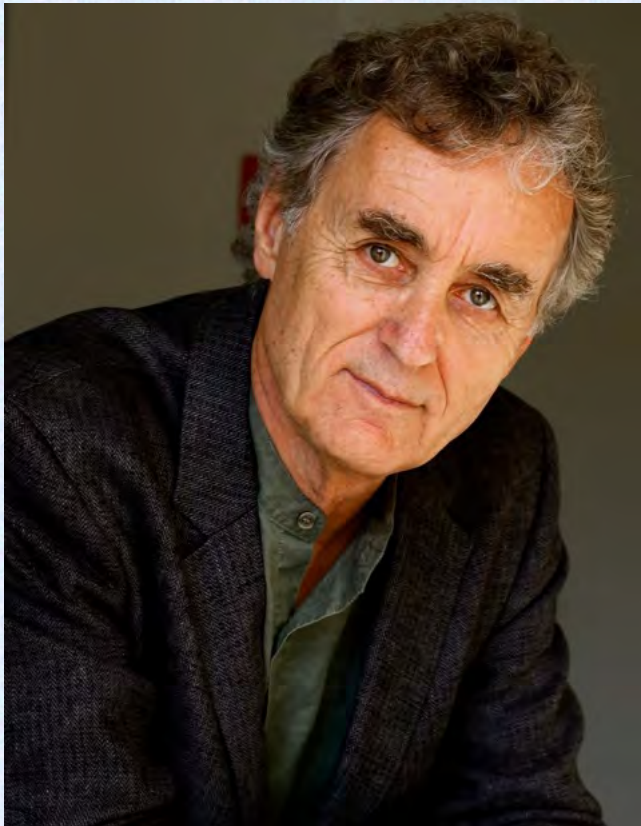
# LE RETI

- La rete è lo schema di organizzazione principale di tutti i sistemi viventi
- La rete è uno schema comune a tutta la vita
- Caratteristica principale: generare continuamente se stessa





## LE RETI



Prof. Fritjof Capra, fisico e teorico dei sistemi



# LA VITA E' COMPLESSITA'

- Il mondo materiale è una rete inseparabile di relazioni e il pianeta nel suo complesso è un sistema vivente (ecosistema) che si autoregola
- La rete è lo schema di organizzazione principale di tutti i sistemi viventi
- La rete è uno schema comune a tutta la vita
- Caratteristica principale: generare continuamente se stessa (AUTOPOIESI)
- I sistemi biologici tendono all'equilibrio (OMEOSTASI)
- Teoria della complessità e dinamica non lineare



# MICROBIOTA INTESTINALE

- Complessa comunità
- Più di 100 mld di cellule ( $10^{13} - 10^{14}$ )
- Maggior parte anaerobi
- > 1000 specie batteriche
- 7 phyla (2 dominanti e 5 subdominanti)
- Firmicutes e Bacteroides (90%)  
Actinobacteria; Proteobacteria; Verrucomicrobia; Fusobacteria; Cyanobacteria (10%)
- 1 – 2 kg di peso (peso di un cervello adulto)
- Lavorano in squadra e in rete

*Lee YKL, Science 2010; Qin et al. 2010; Lankelma et al. 2015*

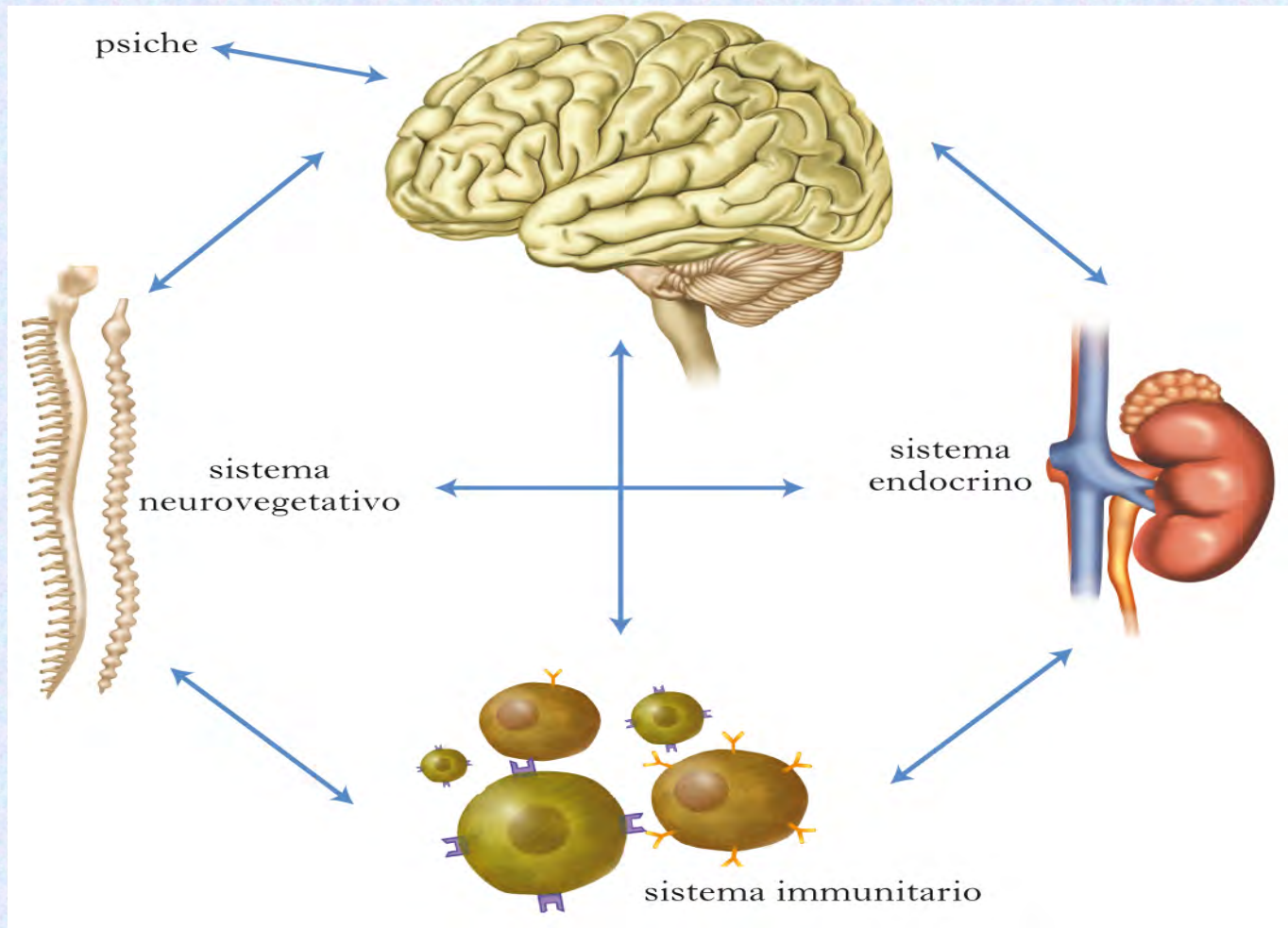
**ORGANO VIRTUALE AUSILIARIO** (*Pacelli et al., 2016*)



**PSICOSOMATICA**



**SISTEMA PNEI**



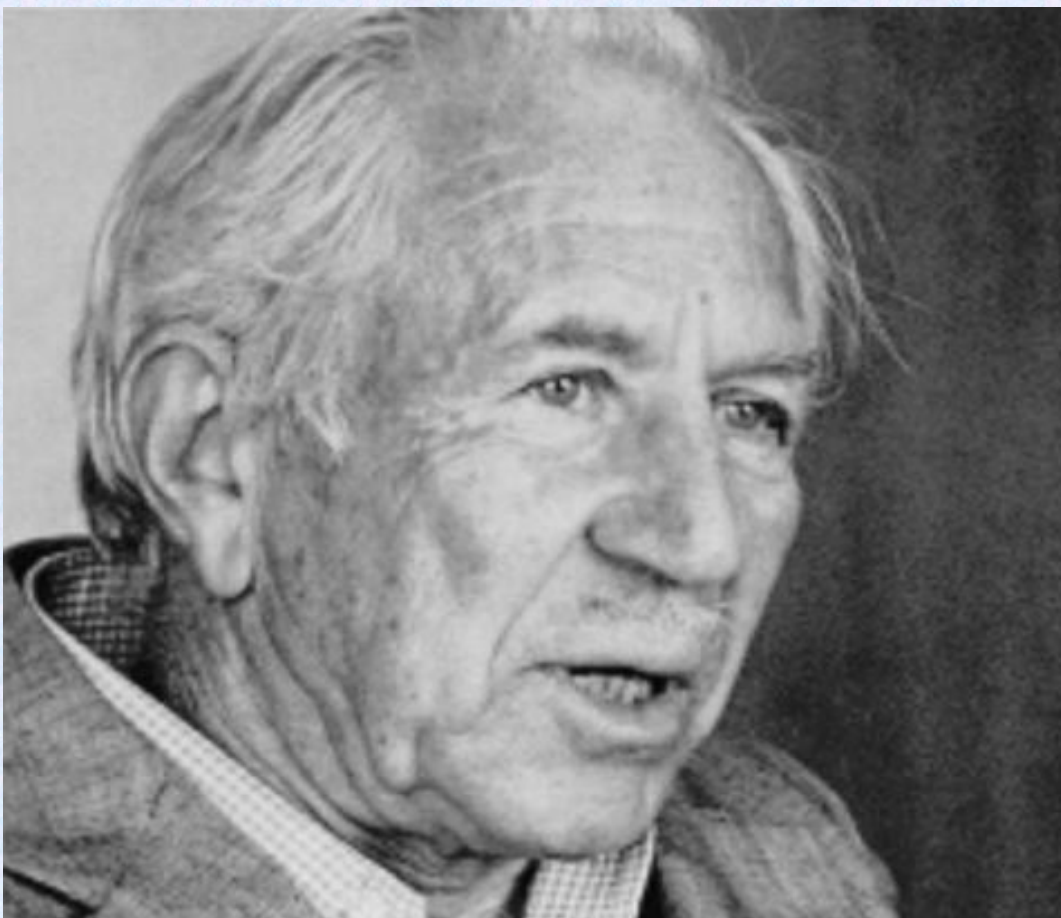


**ASSE INTESTINO – CERVELLO**

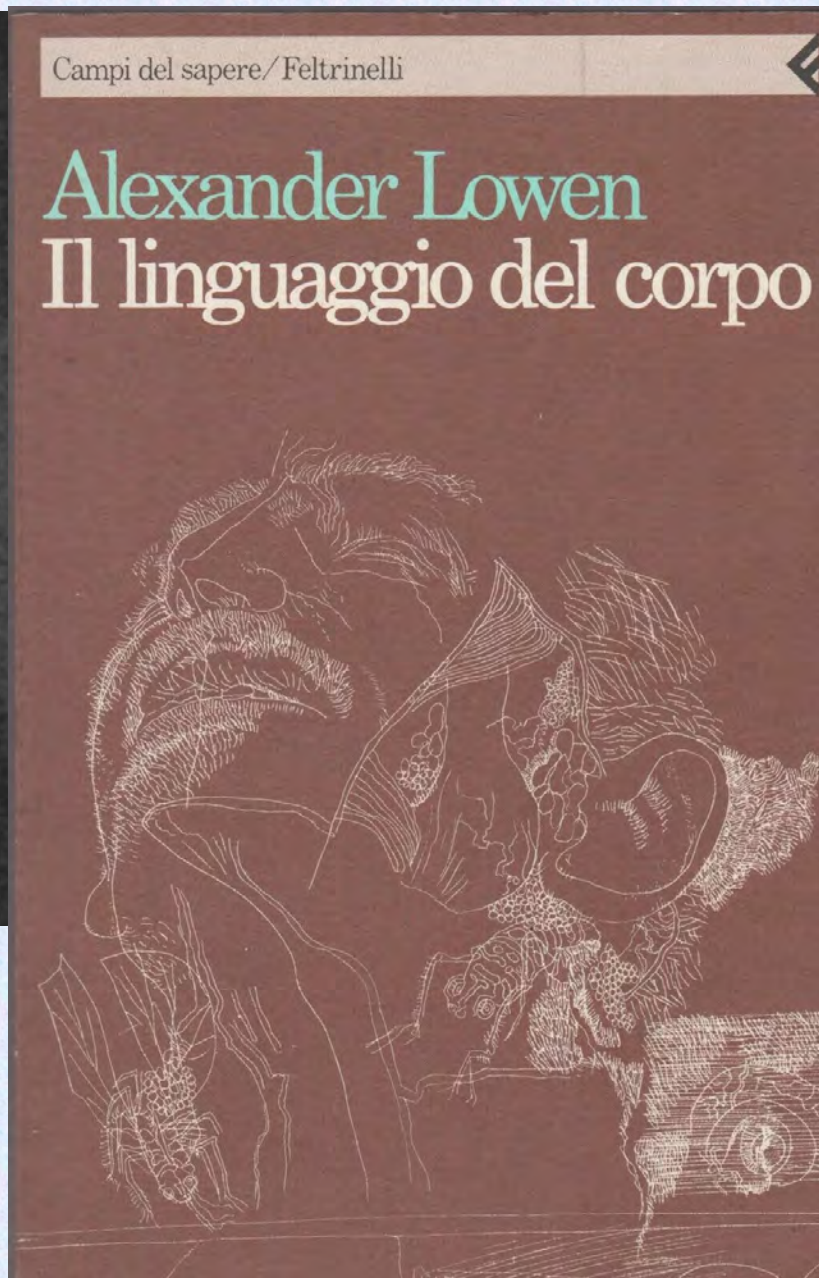
**=**

**CONNESSIONE MENTE – CORPO**





## ANALISI BIOENERGETICA





LUCIANO MARCHINO  
MONIQUE MIZRAHIL

# IL CORPO NON MENTE

COMPRENDERE SE STESSI E GLI ALTRI  
PER VIVERE MEGLIO

Prefazione di Claudio Risé



PICKWICK

WELLNESS



Il segno di Giacobbe



Mariano Ballester

## Meditazione profonda e autoconoscenza





psiche

sistema neurovegetativo

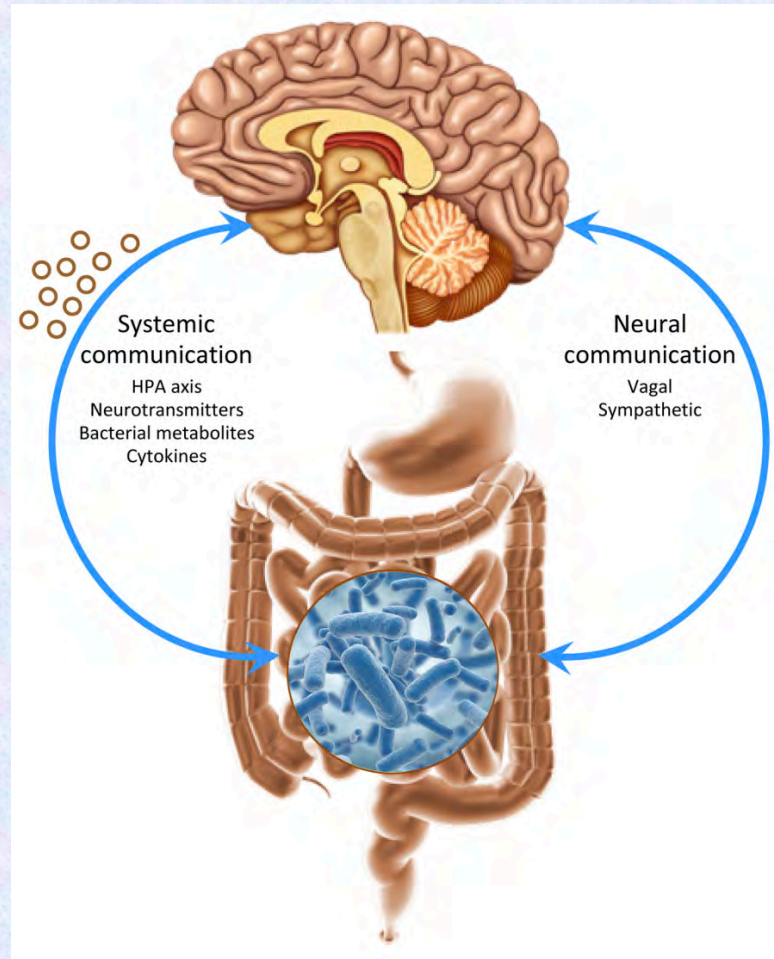
sistema endocrino

sistema immunitario





# MICROBIOTA E CERVELLO



15490 • The Journal of Neuroscience, November 12, 2014 • 34(46):15490–15496

## Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience

Emeran A. Mayer,<sup>1</sup> Rob Knight,<sup>2</sup> Sarkis K. Mazmanian,<sup>3</sup> John F. Cryan,<sup>4</sup> and Kirsten Tillisch<sup>1,5</sup>



# MICROBIOTA E CERVELLO

Ruolo del microbiota nello sviluppo e fisiologia di SNC e SNE

**Journal of Neuroendocrinology**

REVIEW ARTICLE

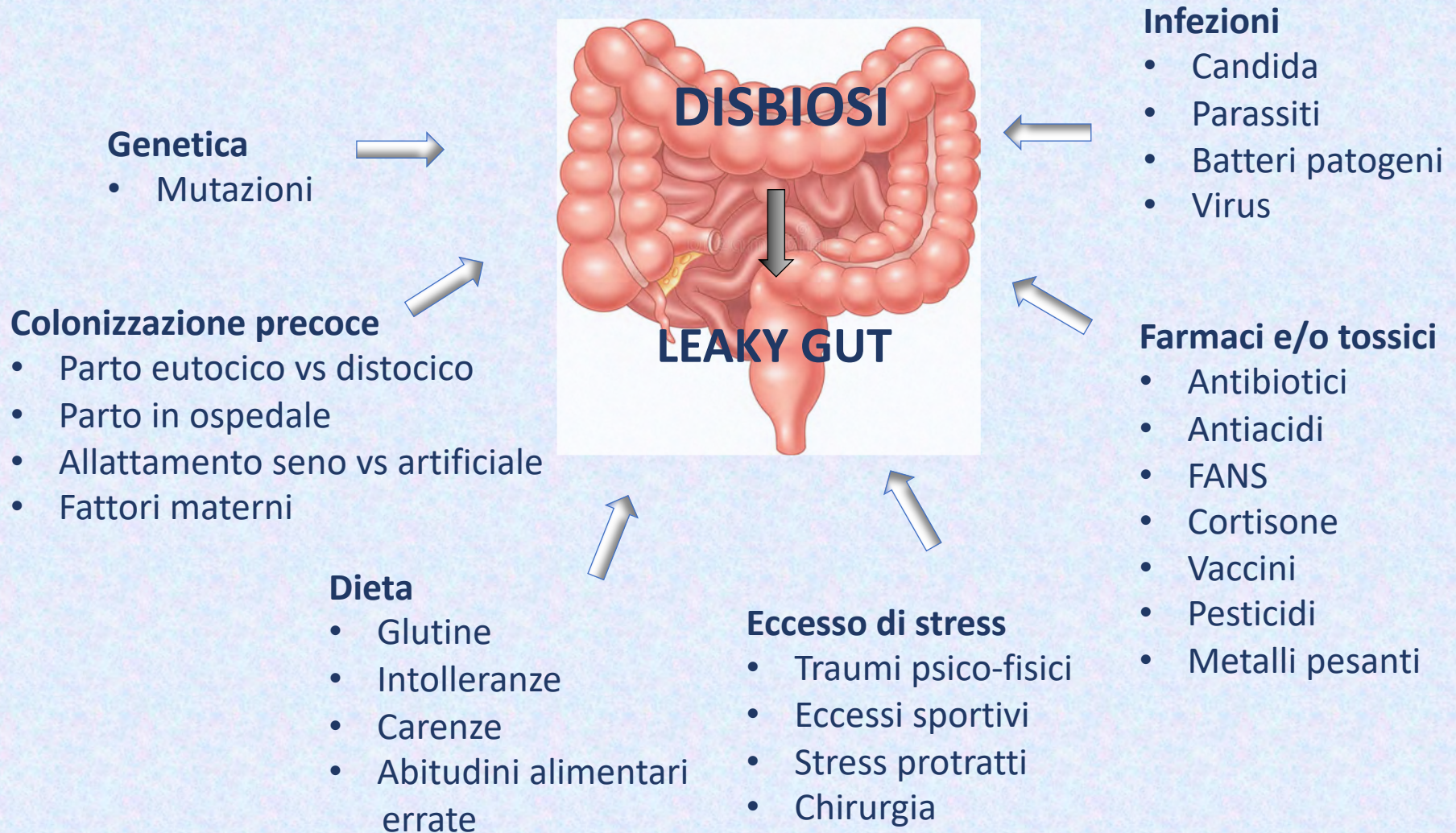
## The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system

Christina N. Heiss, Louise E. Olofsson 

First published: 07 January 2019 | <https://doi.org/10.1111/jne.12684> | Citations: 23



# DISBIOSI INTESTINALE : CAUSE





# DISBIOSI INTESTINALE CONSEGUENZE

## SNC

- Alterazione barriera ematoencefalica
- Neuroinfiammazione
- Depressione
- Ansia
- Autismo
- ADHD
- Mente annebbiata
- SM

## S. Muscoloscheletrico

- Artrite
- Artrite reumatoide
- Fibromialgia

## Surreni

- Stanchezza cronica

**DISBIOSI**

**LEAKY GUT**

**INFIAMMAZIONE  
CRONICA L.G.**

## Cancro

## Vie aeree

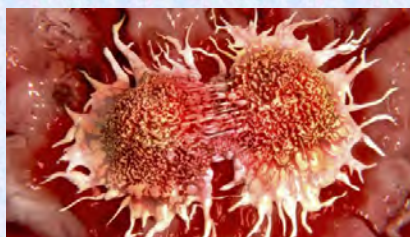
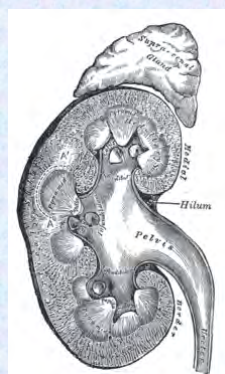
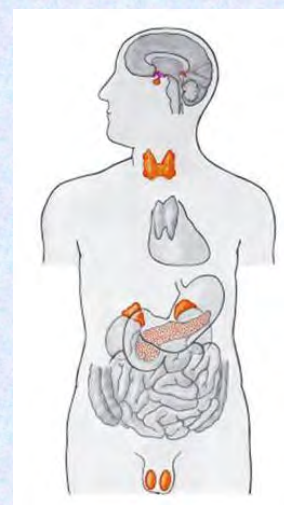
- Cefalea
- Sinusite
- Rinite
- Allergie, asma

## Pelle

- Dermatite
- Eczema
- Psoriasi
- Rosacea
- Micosi

## Sistema endocrino

- Obesità
- Sindrome metabolica
- Infertilità
- Tiroiditi
- Distiroidismi
- Diabete mellito
- Insonnia





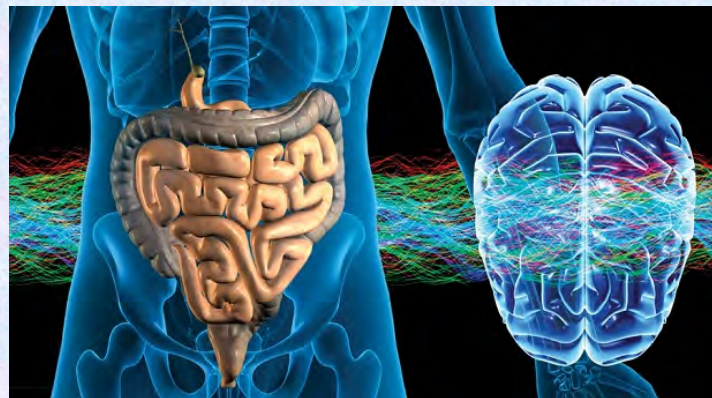
# INTESTINO: SECONDO CERVELLO

## Primo cervello - superiore (*Brain*)

- Supporto della rete gliale
- 85 miliardi di neuroni
- 100 neurotrasmettitori
- 50% di tutta la DA prodotta
- 5% di tutta la 5-HT prodotta
- presenza della barriera emato-encefalica

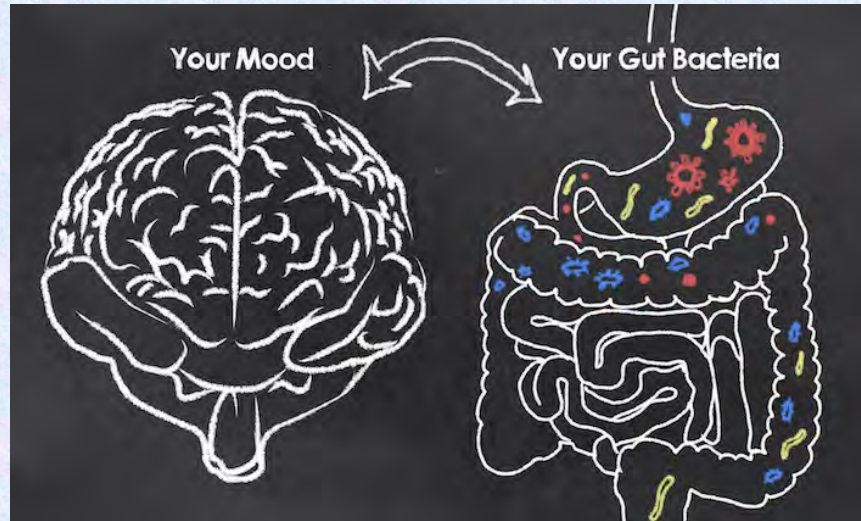
## Secondo cervello - enterico (*Gut*)

- Supporto della rete gliale
- 500 milioni di neuroni
- 40 neurotrasmettitori
- 50% di tutta la DA prodotta
- 95% di tutta la 5-HT prodotta
- Presenza di *tight junctions*





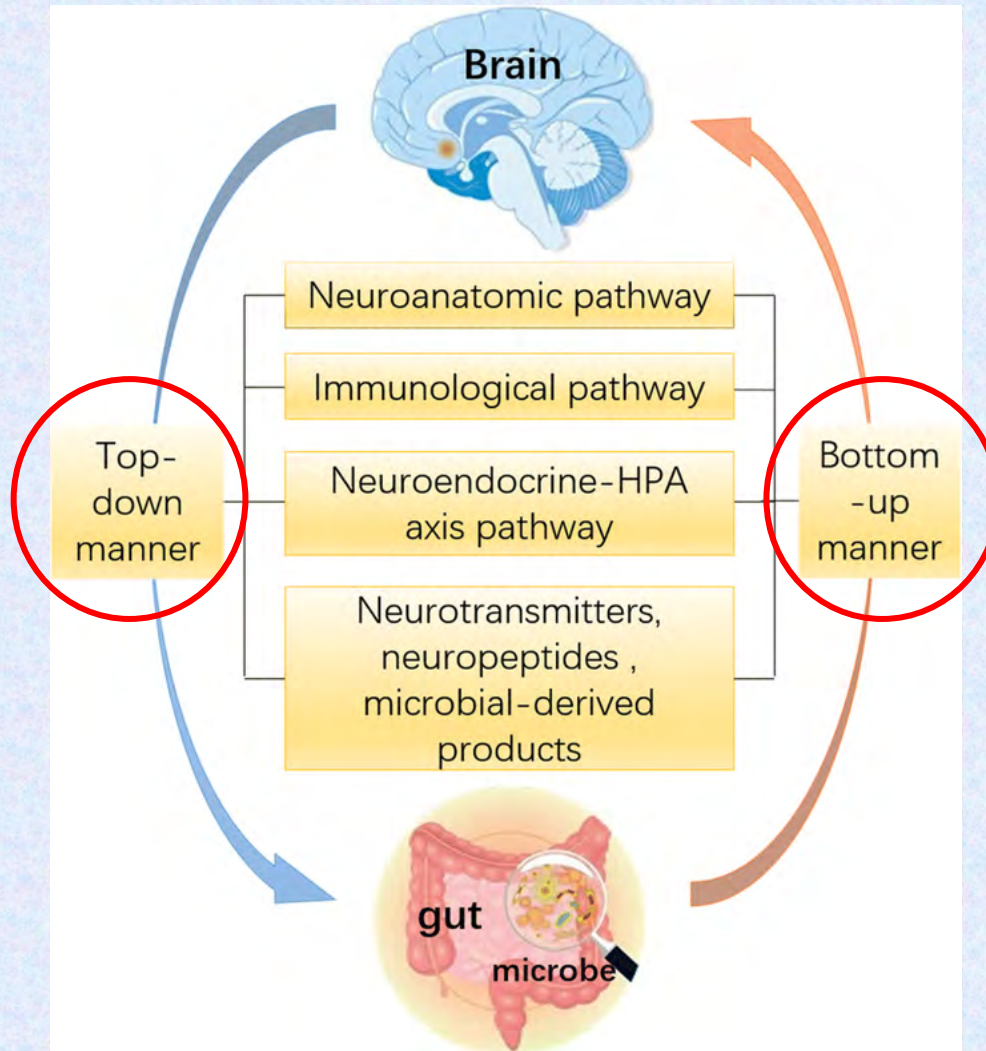
# ASSE INTESTINO-CERVELLO (GUT BRAIN AXIS)



- Vie di comunicazione tra mente e intestino sono molteplici
- Percorso omeostatico bidirezionale
- Meccanismi nervosi, endocrini, immunitari e metabolici
- Fitta **rete** di connessioni
- **PSICOBiota** (microrganismi che possono comunicare col SNC)

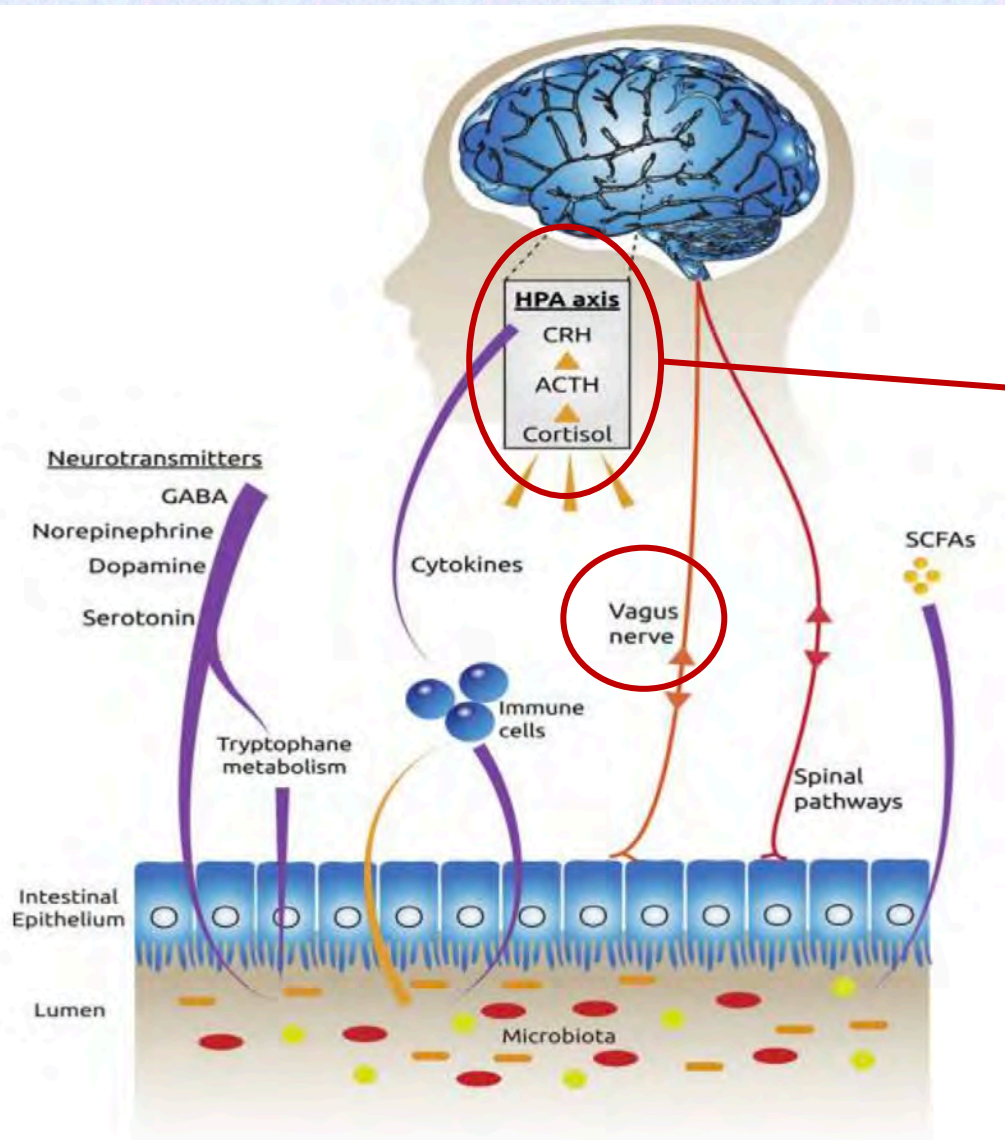


# ASSE INTESTINO-CERVELLO (GUT BRAIN AXIS)





# CERVELLO – TOP DOWN



Il SNC trasmette al GUT tramite:

- SNA (Vago)
- Sistema neuroendocrino

Attivazione asse HPA

Ipotalamo

CRF

Ipofisi

ACTH

Surrene

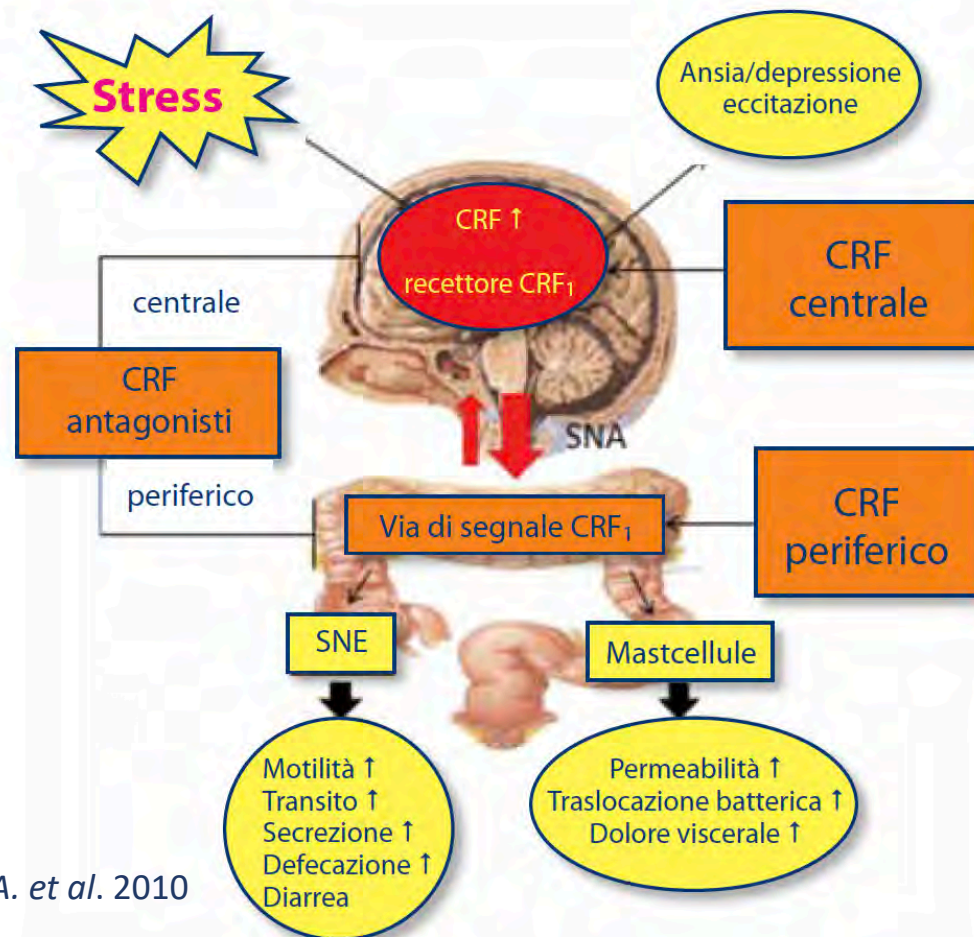
Cortisolo

*Sherwin E., Cryan J. et al. Science, 2019*



# CERVELLO

## Ruolo del CRF (Corticotropin Release Factor)



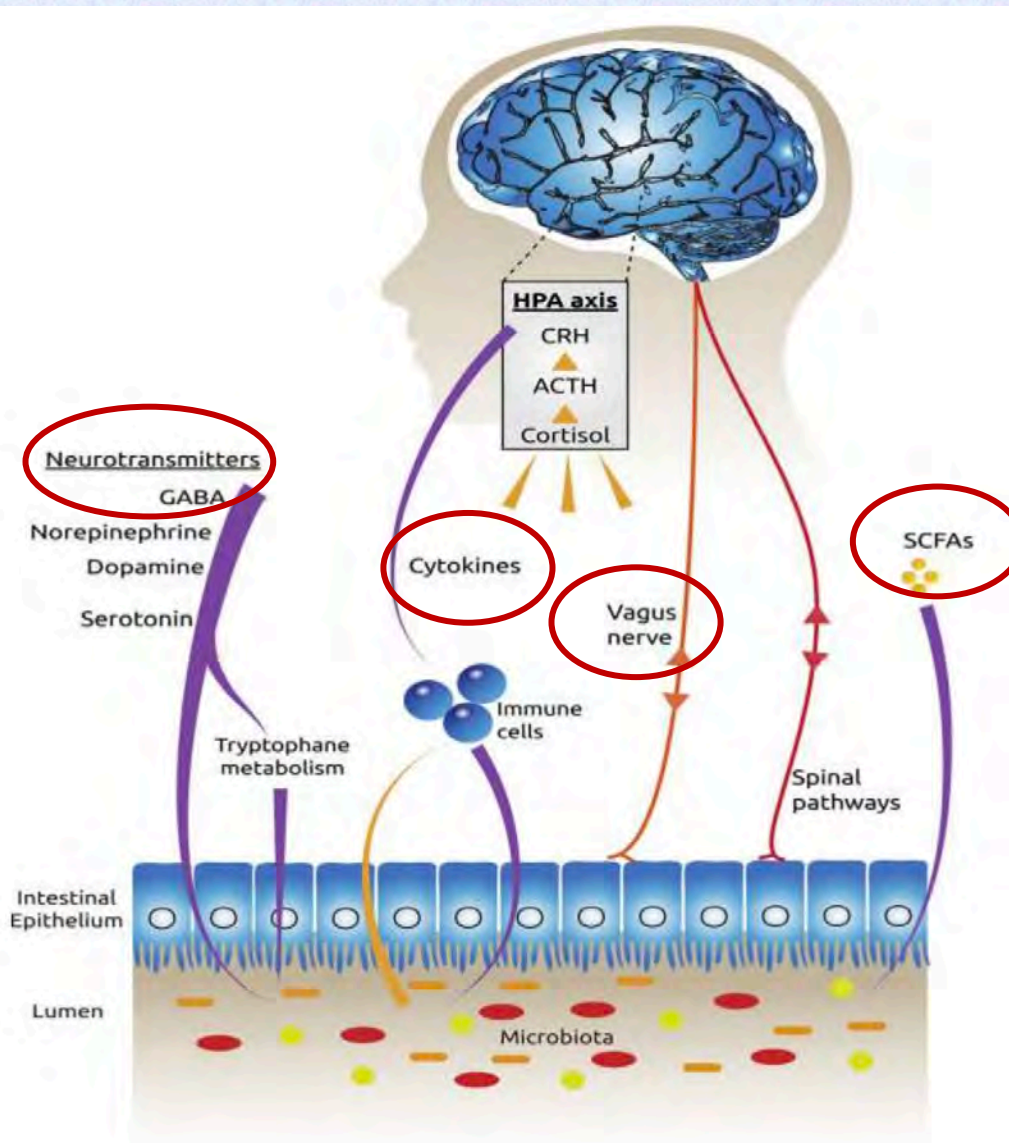
Stengel A. et al. 2010



- Recettori per il **CRF** (*corticotropin release factor*, o anche CRH, *corticotropin release hormone*) sui neuroni dopaminergici del sistema meso-cortico-limbico, fondamentali in stati cerebrali e nell'abuso di sostanze psicotrope.
- CRF: peptide di 41 aminoacidi che, oltre ad essere presente nei neuroni ipotalamici con la funzione di induttore del rilascio di ACTH da parte dell'ipofisi, è prodotto da vari altri neuroni dell'encefalo (amigdala, in particolare nel circuito che attiva il *locus coeruleus* determinando un *feed-forward* di mantenimento e amplificazione della risposta di base allo stress).
- L'azione molecolare del CRF è mediata dai recettori **CRF-R1** e **CRF-R2** presenti sulla membrana dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale che intervengono nelle risposte acute e croniche della compulsione e della risposta allo stress.
- Sono in corso varie ricerche sul CRF come trasmettitore e sulle interazioni dei suoi recettori con quelli di altri neuromodulatori per modulazioni complesse.
- Ruolo chiave nella dipendenza da sostanze psicotrope



# INTESTINO – *BOTTOM UP*



- **Nervo vago**  
(Glutammato)
- **Regolazione dei neurotrasmettitori**  
(GABA; Tryptofano → cell. enterocromaffini  
→ 5-HT; NA; DA)
- **SCFAs**  
(Butirrato, propionato, acetato, lattato)
- **S. immunitario**  
(Citochine)

*Sherwin E., Cryan J. et al. Science, 2019*



# The Yin and the Yang of Neurotransmitters

GABA is the major  
inhibitory  
neurotransmitter in  
the CNS

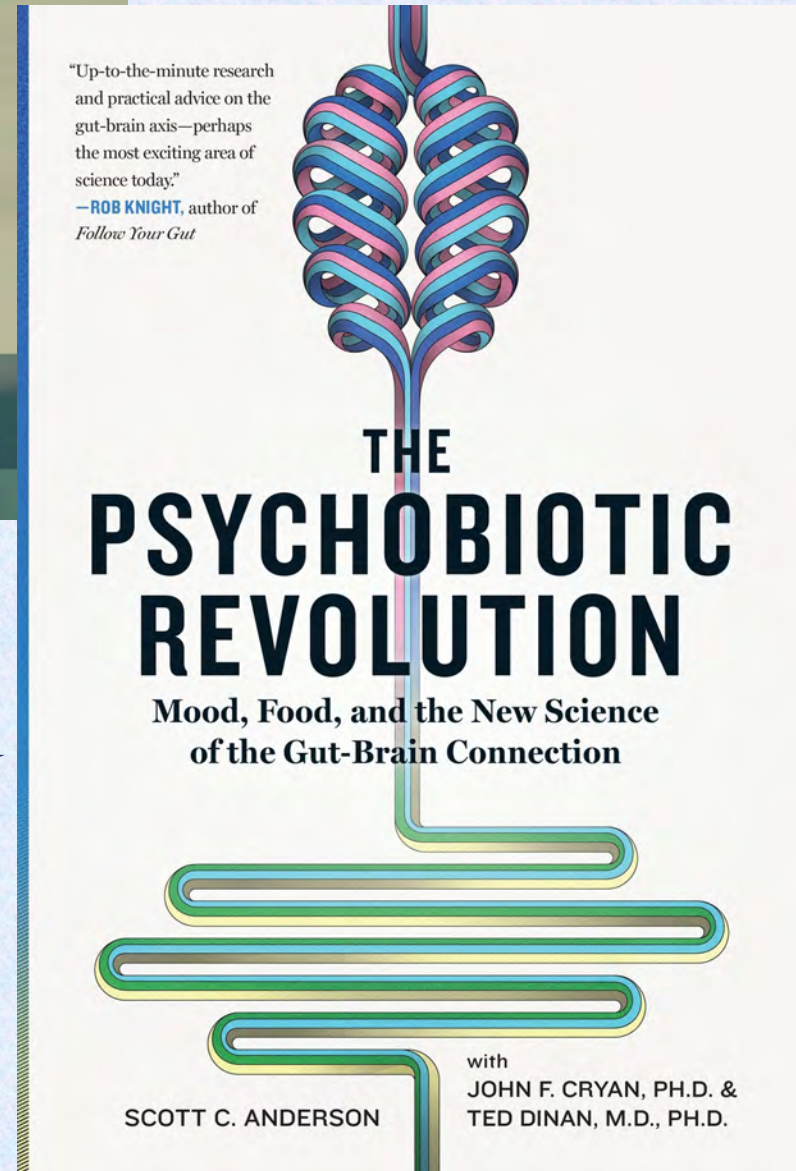


Glutamate is the  
major excitatory  
neurotransmitter in  
the CNS





**Ted Dinan**  
Professor of Psychiatry  
at University College Cork (Ireland)



"Up-to-the-minute research and practical advice on the gut-brain axis—perhaps the most exciting area of science today."

—**ROB KNIGHT**, author of *Follow Your Gut*

# THE PSYCHOBOTIC REVOLUTION

Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection

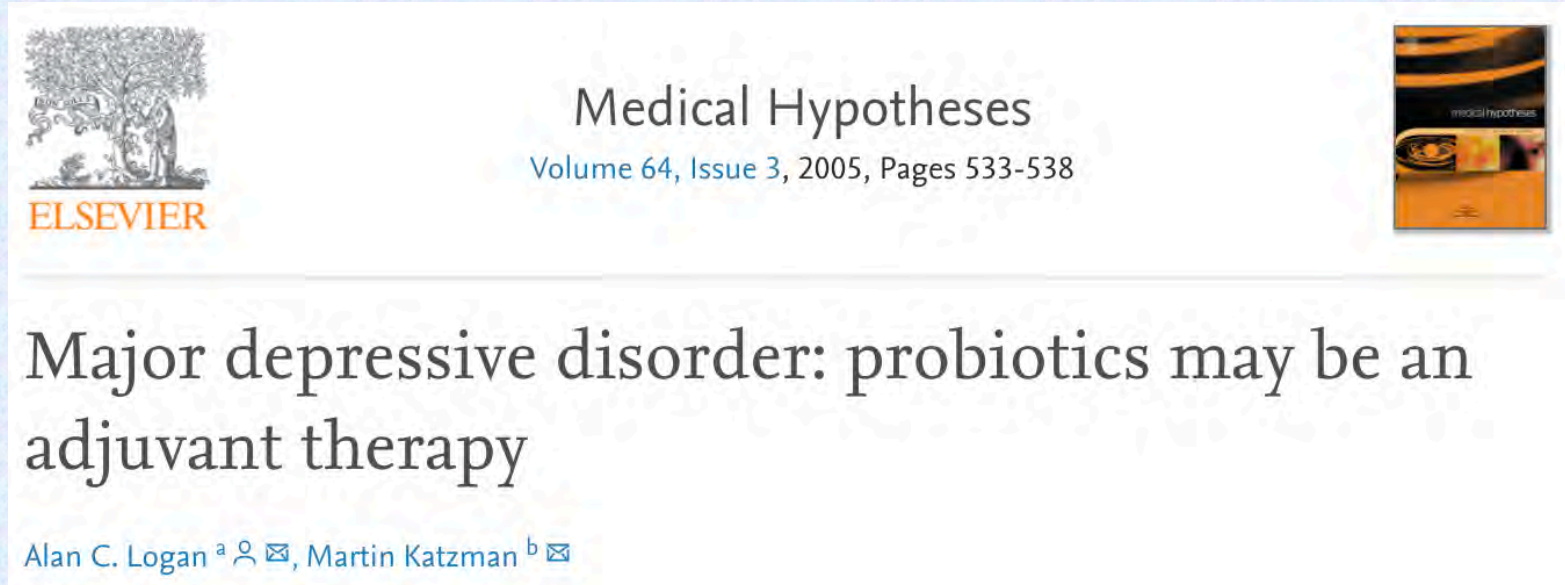
SCOTT C. ANDERSON

with  
JOHN F. CRYAN, PH.D. &  
TED DINAN, M.D., PH.D.



# PSICOBBIOTA

- Il microbiota svolge ruolo centrale nella fisiologia e patogenesi del SNC
- Molti trials clinici dimostrano i benefici di un microbiota sano su disturbi psichiatrici
- **PSICOBBIOTICO:** *organismo vivo che, se ingerito in adeguata quantità, produce effetti benefici sulla salute mentale dei pazienti affetti da patologia psichiatrica*







Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: [www.ebiomedicine.com](http://www.ebiomedicine.com)



Research Paper

## Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial



R.F. Slykerman<sup>a</sup>, F. Hood<sup>b</sup>, K. Wickens<sup>b</sup>, J.M.D. Thompson<sup>a</sup>, C. Barthow<sup>b</sup>, R. Murphy<sup>c</sup>, J. Kang<sup>b</sup>, J. Rowden<sup>a</sup>, P. Stone<sup>d</sup>, J. Crane<sup>b</sup>, T. Stanley<sup>e</sup>, P. Abels<sup>b</sup>, G. Purdie<sup>f</sup>, R. Maude<sup>g</sup>, E.A. Mitchell<sup>a,\*</sup>,  
the Probiotic in Pregnancy Study Group

- Molti studi dimostrano il ruolo del microbiota su stress, ansia e depressione;
- Studi con animali germ-free;
- Infezioni sperimentali con batteri patogeni;
- Esposizione degli animali a probiotici o antibiotici;
- ***Lactobacillus rhamnosus HN001*** riduce lo stress e i sintomi di depressione e ansia percepiti nel postpartum.



# IL MICROBIOTA NELLA COMUNICAZIONE INTESTINO-CERVELLO

- **NERVO VAGO:** connessione bidirezionale (glutammato).

Le principali vie afferenti vagali mediano la comunicazione tra SNC e microbiota.

- **NEUROTRASMETTITORI:** 5-HT; GABA; BDNF; NA; DA.

*Lactobacillus* e *Bifidobacterium* producono GABA, *Lactobacillus* modula recettore cerebrale. *E.Coli* e *Enterococcus* producono 5-HT. *Bifidobacterium longum* normalizza BDNF in depressione.

- **SCFAs:** BUTIRRATO, PROPIONATO, ACETATO, LATTATO (batterici)

Azione antinfiammatoria, immunitaria ed epigenetica; influenzano la permeabilità intestinale.

SCFAs della dieta regolano risposta infiammatoria tramite eicosanoidi.



# IL MICROBIOTA NELLA COMUNICAZIONE INTESTINO-CERVELLO

- **TRIPTOFANO (TRP):**

AA essenziale → 5-HT (90% prodotta dalle c. enterocromaffini e da batteri che ne inducono la produzione a partire dagli SCFAs).

- **S. IMMUNITARIO:** citochine.

*Bifidobacterium*: ↓ citochine proinfiammatorie e ↑ TRP

*Bercik et al. 2010; Reigstad et al., 2015; Rieder et al., 2017*



Gli **eicosanoidi** sono agenti biologici che regolano moltissime funzioni organiche. Prostaglandine, prostaciciline, lipossine, trombossani, leucotrieni.

Esercitano molte funzioni e per questo motivo sono conosciuti anche come **super ormoni**.

Effetti risultano spesso universalmente opposti

In medicina si usa differenziarli sommariamente in “buoni” e “cattivi”.

Agiscono su:

- Il sistema cardiovascolare
- La coagulazione del sangue
- La funzione renale
- La risposta immunitaria
- L'infiammazione
- Numerose altre funzioni.



MICRORGANISMO	NEUROTRASMETTITORE PRODOTTO	EFFETTI
<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	GABA	Neurotrasmettitore inibitorio, disregulation legata ad ansia e depressione
<i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactococcus</i>	SEROTONINA	Regolazione delle emozioni, ruolo importante nella depressione
<i>Bacillus</i>	NORADRENALINA	Controllo motorio, apprendimento e memoria, emozioni.
<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacillus</i>	ACETILCOLINA	Neurotrasmettitore importante a livello centrale e periferico, memoria e apprendimento, mediatore chiave in m. di Alzheimer
<i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>	ISTAMINA	Sonno e apprendimento
<i>Escherichia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	DOPAMINA	Attività motoria, mediatore chiave in m. di Parkinson e in depressione



# ASSE INTESTINO-CERVELLO (GUT BRAIN AXIS)

- In pz con disturbi del comportamento, neurodegenerativi e mentali, incluso il m. di Parkinson, di Alzheimer e depressione, sono comunemente osservati sintomi gastroenterici.
- Molti studi hanno dimostrato che i disturbi sono associati a **DISBIOSI** intestinale, suggerendo che quest'ultima possa essere implicata nella patogenesi.
- La disbiosi intestinale coinvolge **NEUROINFIAMMAZIONE** e **ATTIVAZIONE DELLA MICROGLIA**.



# STRESS

Lo stress è una reazione che si manifesta quando una persona percepisce uno squilibrio tra le sollecitazioni ricevute e le risorse a disposizione.

*«Si tratta, precisamente, di una **sindrome generale di adattamento (SGA)** atta a ristabilire un nuovo equilibrio interno (omeostasi) in seguito a fattori di stress (stressors). Le alterazioni dell'equilibrio interno possono avvenire a livello endocrino, umorale, organico, biologico».*

1935 introdotto per la prima volta in biologia Il **termine** stress (Walter Cannon).

1936 definita la sindrome da **Hans Selye**.



**Regular Article**

**Mind and gut: Associations between mood and gastrointestinal distress in children exposed to adversity**

Bridget L. Callaghan<sup>1,2</sup>, Andrea Fields<sup>1</sup>, Dylan G. Gee<sup>3</sup>, Laurel Gabard-Durnam<sup>4</sup>, Christina Caldera<sup>5</sup>, Kathryn L. Humphreys<sup>6</sup>, Bonnie Goff<sup>7</sup>, Jessica Flannery<sup>8</sup>, Eva H. Telzer<sup>9</sup>, Mor Shapiro<sup>10</sup> and Nim Tottenham<sup>1</sup>

*Development and Psychopathology, 2019*

**TRAUMI INFANTILI MODIFICANO IL MICROBIOTA INTESTINALE**

Un **evento traumatico in tenera età**, come il distacco dalla famiglia biologica, ha conseguenze, anche imprevedibili, nel medio termine. Oltre ad aumentare gli episodi ansiosi, promuove l'insorgenza di **disordini gastrointestinali**, riduce la diversità batterica intestinale e modula l'attività della corteccia prefrontale implicata nella regolazione di paura ed emozioni.



# STRESS – INTESTINO – MICROBIOTA

*J Physiol* 592.14 (2014) pp 2989–2997

TOPICAL REVIEW

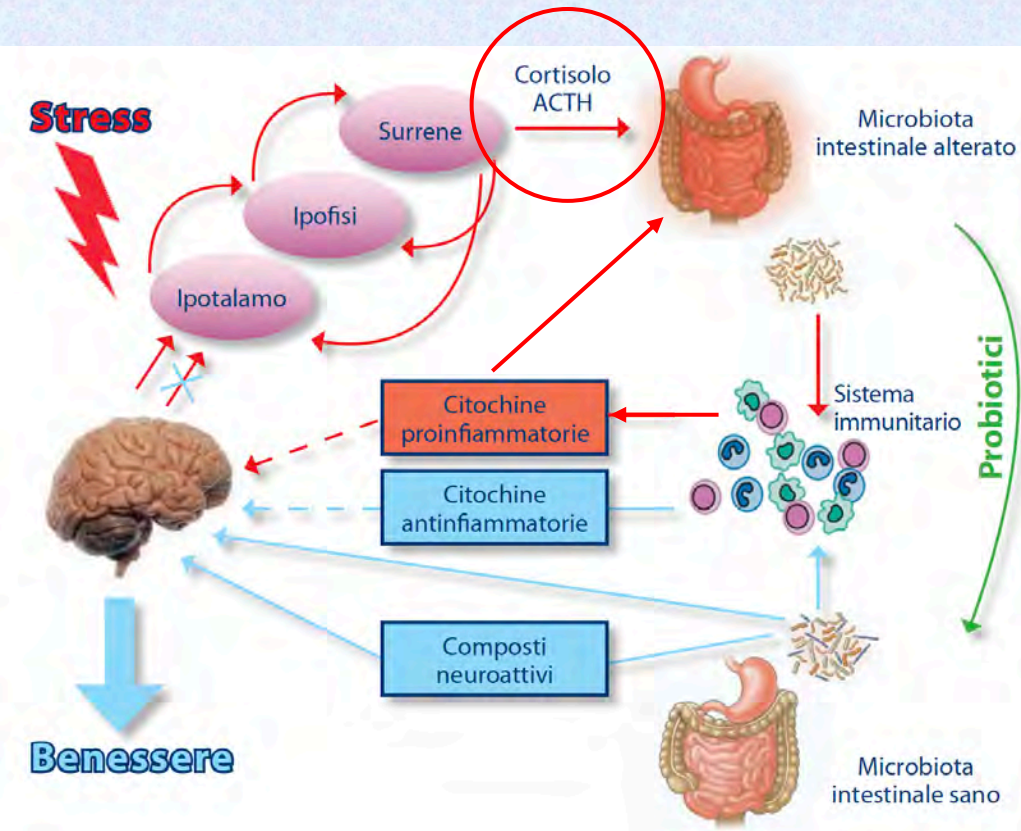
## The microbiota–gut–brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both?

Giada De Palma, Stephen M. Collins, Premysl Bercik and Elena F. Verdu

*«We discuss the association of **dysbiosis** with disease, with particular focus on functional bowel disorders (FBD o IBS) and their relationship to psychological stress»*



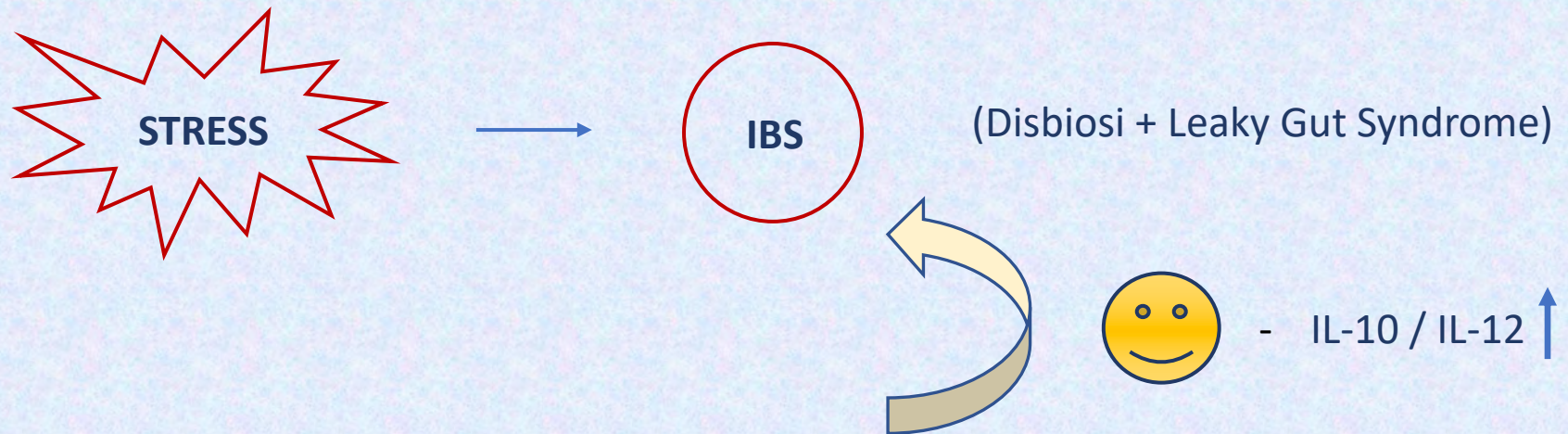
# STRESS



- *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium longum* riducono il cortisolo
- *Bifidobacterium Longum* migliora stress
- Batteri influenzano processi emozionali
- Agiscono su stato infiammatorio
- Riducono attività asse HPA

La colonizzazione intestinale perinatale è critica per lo sviluppo di un'adeguata risposta allo stress in età adulta (Sudo N. et al. 2004)





- *Bifidobacterium infantis* 35624 (O'Mahony et al. 2005)
- Mix probiotici (Guandalini et al. 2010)

*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium B. lactis*

Da 2 a 10 miliardi di UFC / die

Per 10 – 15 giorni consecutivi al mese

Per cicli di 4 – 6 mesi

Nel caso della variante stipsi utile un prebiotico in associazione



Research Paper |  Free Access

## **Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations**

Marcel van de Wouw, Marcus Boehme, Joshua M. Lyte, Niamh Wiley, Conall Strain, Orla O'Sullivan, Gerard Clarke, Catherine Stanton, Timothy G. Dinan, John F. Cryan 

- Chronic (psychosocial) stress changes gut microbiota composition, as well as inducing behavioural and physiological deficits.
- The microbial metabolites SCFAs have been implicated in gastrointestinal functional, (neuro)immune regulation and host metabolism, but their role in stress-induced behavioural and physiological alterations is poorly understood.
- Administration of SCFAs to mice undergoing psychosocial stress alleviates enduring alterations, as well as stress-induced increases in intestinal permeability.
- In contrast, chronic stress-induced alterations in body weight gain, faecal SCFAs and the gene expression of the SCFA receptors.
- These results present novel insights into mechanisms underpinning the influence of the gut microbiota on brain homeostasis, behaviour and host metabolism, informing the development of microbiota-targeted therapies for stress-related disorders.



Brain, Behavior, and Immunity

Volume 66, November 2017, Pages 9-17

Invited Review

## Microbes and mental health: A review

*Rieder R. et al., 2017*

Neurotherapeutics

<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0885-0>



CrossMark

REVIEW

## Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides

Gilliard Lach<sup>1</sup> · Harriet Schellekens<sup>1,2,3</sup> · Timothy G. Dinan<sup>1,4</sup> · John E. Cryan<sup>1,3</sup>; 2017

The Journal of  
**Physiology**

A Publication of The Physiological Society



Postnatal microbial colonization programs  
the hypothalamic–pituitary–adrenal system  
for stress response in mice

Nobuyuki Sudo, Yoichi Chida, [...], and Yasuhiro Koga; 2004



# ANSIA

- Stato psicologico caratterizzato da apprensione e paura → panico.
- Una delle cause più frequenti di medicalizzazione.
- Notevole impatto su popolazione.
- Eziologia non del tutto nota.
- ↓ neurotrasmettitori, alterazione vie neuroendocrine, produzione ormoni e/o citochine proinfiammatorie (IL-6).
- Cambiamenti motilità colon.
- Alterazione microbiota.
- Alterazione intestinale.



# ANSIA

- Topi *germ-free* hanno eccessiva risposta allo stress e ↑ ACTH e corticosterone.
- *Bifidobacterium infantis* normalizza questa risposta (*Sudo et al.* 2004)
- Importanza di intervento entro un periodo critico
- Microbiota va ricostituito nella fase iniziale della vita dell'ospite (*Rieder et al.*, 2017)
- Topi con ansia ↓ *Bacteroidetes* e ↑ *Clostridium* regolati da metaboliti intestinali che fanno parte del metabolismo della 5-HT, quindi con implicazioni dell'asse intestino-cervello (*Lach et al.*, 2017)
- Importanza di prebiotici e SCFAs nel controllo dell'ansia



# DEPRESSIONE

- È uno dei disturbi psichici più comuni e invalidanti.
- Disturbo del tono dell'umore, funzione psichica e adattamento.
- La percentuale di persone che soffrono di depressione aumenta costantemente nel tempo in occidente.
- OMS: nel giro di pochi anni seconda causa di invalidità, dopo le malattie cardiovascolari.
- Cause genetiche e familiari, biologiche, psicologiche, ambientali, sociali, multifattoriali.
- Attivazione di pathways neuroinfiammatori con disfunzione astrocitaria → neuroinfiammazione.
- Alterazione microbiota.



RESEARCH

Open Access

Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2



- Microbiota intestinale, mediatori infiammazione e depressione potrebbero essere tra loro correlati.
- Il trapianto di microbiota fecale in modelli murini modificati sembrerebbe migliorare i comportamenti simil-depressivi, riducendo la disfunzione astrocitaria.
- La composizione batterica ha influenzato il comportamento degli animali.
- Lo studio propone un nuovo meccanismo di regolazione del comportamento depressivo basato sull'interazione tra microbiota intestinale, mediatori infiammazione e astrociti.



# The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression

Mireia Valles-Colomer et al. 2019

- Alcuni batteri intestinali possono influenzare l'umore e prevenire la depressione.
- Studio condotto sull'uomo (1054 belgi + 1063 olandesi).
- *Faecalibacterium* e *Coprococcus* (non dep.) – *Flavonifractor*, *Coprococcus* e *Dialister* (dep.)
- Pazienti depressi hanno più batteri implicati anche nel Crohn
- Coinvolgimento infiammatorio.
- Creato strumento computazionale per identificare i batteri intestinali che potrebbero interagire con il SN umano.
- I risultati potrebbero aprire la porta allo sviluppo di **psicobiotici**



Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study

Leszek Rudzki et al. 2019

- *L. plantarum* 299v incrementa le funzioni cognitive rispetto al placebo, diminuendo i valori del metabolita chinurenina.
- *L. plantarum* 299v, come supporto al trattamento farmacologico in pazienti con depressione.
- *L. plantarum* capacità di modulare le citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1b), cortisolo e la via metabolica della chinurenina (triptofano, chinurenina, acido chinurenico ecc.) = fattori correlati a depressione.



# CONCLUSIONI

1. Asse intestino-cervello: concetto quanto mai attuale
2. Esiste uno psicobiota
3. Alterazioni del microbiota intestinale possono determinare patologie neuropsichiche
4. Psicobiotici: una possibilità terapeutica
5. L'utilizzo di probiotici deve sempre includere azioni su stile di vita, stress e alimentazione



**GRAZIE !!**