

22. giugno

La composizione del microbioma intestinale può essere un indicatore della malattia di Alzheimer preclinica

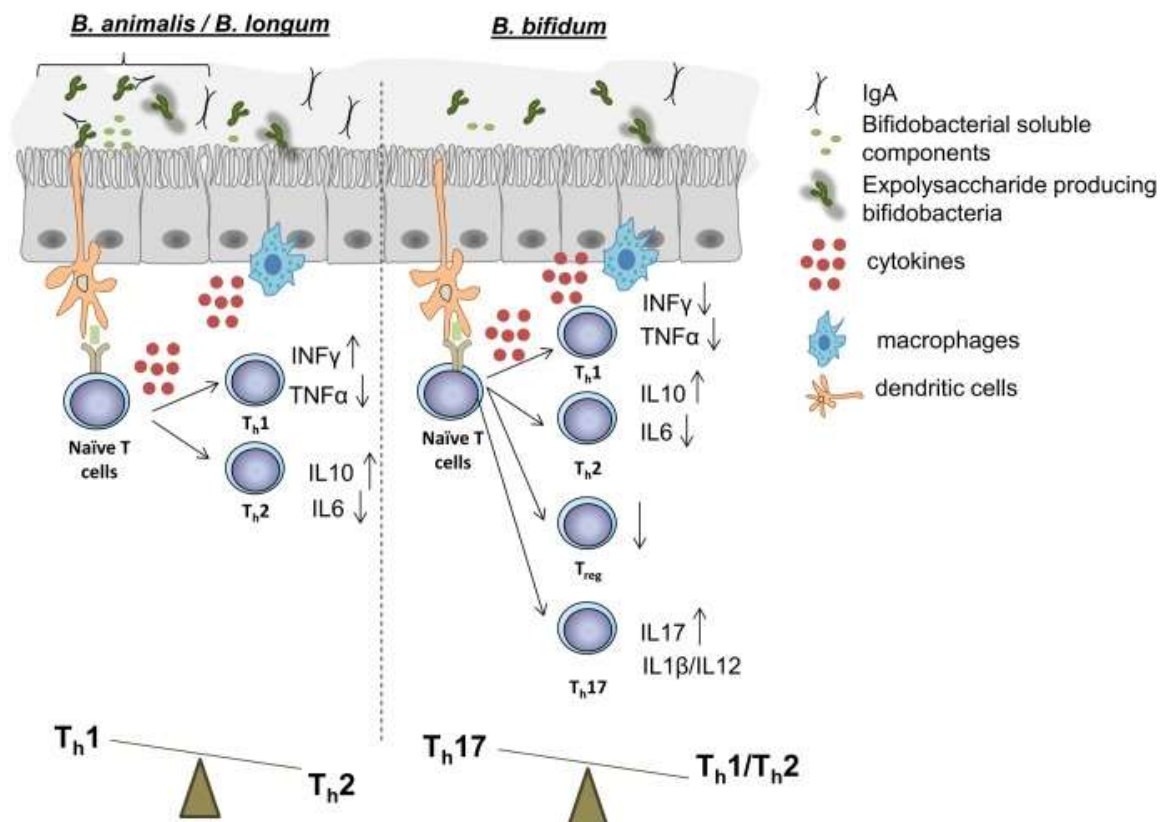
È facile vedere, difficile prevedere.
Benjamin Franklin

Il microbioma intestinale umano ospita una comunità di microrganismi composizionalmente e funzionalmente diversificata che influenza la salute e il benessere dei loro ospiti. Queste comunità includono >10¹² cellule batteriche che rappresentano migliaia di taxa che codificano un vasto repertorio di percorsi con diverse influenze sulla fisiologia umana e sul metabolismo

Valdes AM et al. *Role of the gut microbiota in nutrition and health*. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179.

Alcuni microbi intestinali allenano il sistema immunitario dei mammiferi alla nascita, mentre altri hanno attività immunomodulatoria per tutta la vita.

Ruiz L et al. *Bifidobacteria and Their Molecular Communication with the Immune System*. *Front Microbiol*. 2017 Dec 4;8:2345.



Rappresentazione schematica degli effetti sulle funzioni immunitarie che alcuni ceppi di *B. animalis*, *B. longum* (a sinistra) e *B. bifidum* (a destra) hanno dimostrato in esperimenti *in vitro* e *in vivo*. Molti ceppi di *B. animalis* e *B. longum* hanno dimostrato capacità di promuovere una risposta T_{h1} , mentre, al contrario, alcuni *B. bifidum* sono rivelati ceppi capaci di indurre una polarizzazione T_{h17} . Le risposte T_{reg} possono anche essere regolate da alcuni ceppi di altre specie. Le proprietà immunomodulatorie sono ceppo-dipendenti e sono necessarie ulteriori prove per dare a ciascuna specie di bifidobatteri una specifica risposta immunitaria nella mucosa intestinale.

La disbiosi del microbioma intestinale, definita come popolazione batterica correlata allo stato della malattia e caratterizzata da una ridotta diversità, è stata associata a una serie di disturbi La

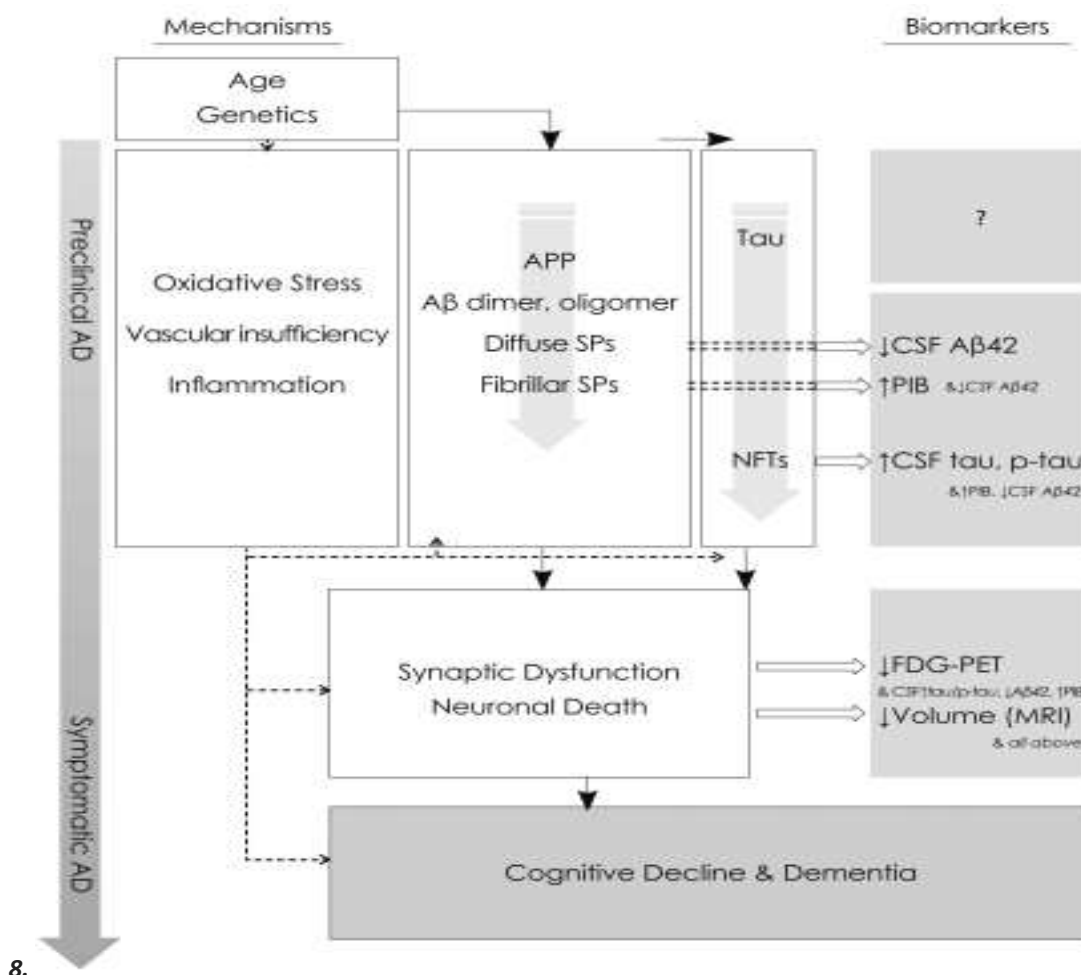
disfunzione intestinale e il contenuto microbico aberrante possono contribuire alla patogenesi della malattia di Alzheimer (AD) e potenzialmente di altre malattie neurodegenerative

Pellegrini C et al. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol.* 2018 Sep;136(3):345-361.

Si pensa che la patobiologia dell'AD progredisca da cognitivamente normale senza evidenza di malattia ad apparentemente cognitivamente normale con evidenza di malattia da biomarcatori (AD preclinico) e ad AD sintomatica.

Queste transizioni si basano sulla presenza di marcatori identificati mediante imaging con tomografia a emissione di positroni (PET) o analisi del liquido cerebrospinale (CSF) per rilevare la proteina β -amiloide ($A\beta$) e tau patogene, nonché marcatori di neurodegenerazione identificati da analisi CSF e magnetiche risonanza per immagini (MRI) (9).

Shim YS et al. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. J Clin Neurol. 2011 Jun;7(2):60-



Ipotetica cascata di fisiopatologia e relativi biomarcatori nella malattia di Alzheimer (AD). APP: proteina precursore dell'amiloide, CSF: liquido cerebrospinale, Aβ: beta amiloide, SP: placca senile, NFT: groviglio neurofibrillare, PIB: composto di Pittsburgh B, p-tau: tau fosforilata, FDG: fluorodeossiglucosio, PET: tomografia a emissione di positroni, MRI: risonanza magnetica.

La combinazione di marker amiloide-tau-neurodegenerazione o AT(N) suggerisce che la neuropatologia si verifica ben prima dell'insorgenza dei sintomi, definita come il punto in cui il punteggio di valutazione della demenza clinica (CDR) diventa anormale

Diverse linee di evidenza suggeriscono un ruolo dei microbi intestinali nell'evoluzione della patogenesi dell'AD. Rispetto ai campioni di feci di individui sani cognitivamente normali, quelli con AD sintomatico hanno aumentato l'abbondanza relativa di Bacteroidetes e diminuito l'abbondanza relativa di Firmicutes uno squilibrio riscontrato in altre condizioni infiammatorie croniche .

Rizzetto L et al . *Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex.* J Autoimmun. 2018 Aug;92:12-34.

I cambiamenti nel microbioma intestinale correlano con la presenza di marcatori CSF di AD, tra cui tau-181 fosforilata (p-tau-181) e A β (misurata dal rapporto A β 42/A β 40). Le variazioni nella composizione batterica delle feci nei pazienti sintomatici con AD erano accompagnate da una via disregolata della glicoproteina P nelle cellule epiteliali intestinali un'alterazione che contribuisce all'infiammazione enterica e all'interruzione dell'omeostasi degli organi

I pazienti sintomatici con AD mostrano anche un aumento delle concentrazioni di lipopolisaccaride nella circolazione presumibilmente di origine microbica intestinale.

Zhang R et al *Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS).* J Neuroimmunol. 2009 Jan 3;206(1-2):121-4.

Nei modelli animali di AD, la manipolazione del microbiota intestinale riduce la deposizione di A β e migliora la funzione neurologica Infine, i batteri intestinali dei topi wild-type riducono la patologia AD nei topi riceventi

Gli attuali criteri AT(N) non considerano la disbiosi intestinale. Tuttavia, l'identificazione delle alterazioni della comunità microbica prima che si verifichino i sintomi dell'AD potrebbe consentire il rafforzamento della struttura AT(N) con marcatori derivati dal microbioma che sono più accessibili al dosaggio rispetto ai marcatori attuali. Le prime firme della disbiosi intestinale in combinazione con i marcatori preclinici di AD possono informare le future terapie dirette al microbioma intestinale che potrebbero potenzialmente rallentare la progressione dell'AD

Wang T et al. *A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia.* Alzheimers Res Ther. 2020 Sep 14;12(1):110.

Il team del *Edison Family Center for Genome Sciences and Systems Biology*, della Washington University School of Medicine ha ieri pubblicato il report

Ferreiro AL et al.

Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease.

Sci Transl Med. 2023 Jun 14;15(700):eabo2984.

Ha analizzato una coorte del Knight Alzheimer's Disease Research Center (ADRC) di individui cognitivamente normali con e senza AD preclinico per determinare se individui cognitivamente normali con AD preclinico possono avere un microbioma intestinale disbiotico associato all'AD, tenendo conto covariate cliniche e dati dietetici.

In particolare sono state analizzate le caratteristiche specifiche del microbioma nei campioni di feci fossero correlate allo stato preclinico di AD o ai biomarcatori di AD stabiliti ed è stato valutato se le caratteristiche del microbioma potessero migliorare le prestazioni dei classificatori di machine learning progettati per distinguere gli individui sani da quelli con AD preclinico.

Anche se recenti osservazioni suggeriscono che il microbioma intestinale dei pazienti sintomatici con AD ha una composizione tassonomica alterata rispetto a quella di individui di controllo sani e cognitivamente normali. Tuttavia, la conoscenza dei cambiamenti nel microbioma intestinale prima dell'inizio dell'AD sintomatico è limitata.

Lo studio del team di Ferreira ha tenuto conto delle covariate cliniche e dell'assunzione dietetica, abbiamo confrontato la composizione tassonomica e la funzione microbica intestinale in una coorte di 164 individui cognitivamente normali, 49 dei quali hanno mostrato evidenza di biomarcatori di AD preclinico precoce. I profili tassonomici microbici intestinali di individui con AD preclinico erano distinti da quelli di individui senza evidenza di AD preclinico. Il cambiamento nella composizione del microbioma intestinale era correlato con i biomarcatori patologici β -amiloide ($A\beta$) e tau ma non con i biomarcatori della neurodegenerazione, suggerendo che il microbioma intestinale può cambiare all'inizio del processo patologico.

Inoltre sono stati identificati specifici taxa batterici intestinali associati all'AD preclinico. L'inclusione di queste caratteristiche del microbioma ha migliorato l'accuratezza, la sensibilità e la specificità dei classificatori di machine learning per la previsione dello stato preclinico dell'AD quando testati su un sottoinsieme della coorte (65 dei 164 partecipanti).

I correlati del microbioma intestinale della neuropatologia preclinica dell'AD possono migliorare la nostra comprensione dell'eziologia dell'AD e possono aiutare a identificare i marcatori di rischio di AD di origine intestinale. Il cambiamento nella composizione del microbioma intestinale era correlato con i biomarcatori patologici β -amiloide ($A\beta$) e tau ma non con i biomarcatori della neurodegenerazione, suggerendo che il microbioma intestinale può cambiare all'inizio del processo patologico.

Nel complesso, le associazioni riportate in questo studio tra il microbioma intestinale e lo stato preclinico di AD o i marcatori di AD supportano l'esistenza di un asse neuroimmune enterico nella malattia neurodegenerativa .

Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini per convalidare queste associazioni in più ampie coorti precliniche di AD, valutare la causalità e determinare se queste associazioni si estendono all'AD sintomatico o se sono sostituite da altri microbiomi intestinali o caratteristiche immunitarie concomitanti con la progressione della malattia. La specificità di queste associazioni deve anche essere testata in una coorte di pazienti con demenze non AD.

In sintesi, il lavoro evidenzia le differenze globali e specifiche nel microbioma intestinale nella fase preclinica dell'AD. Dimostra inoltre che l'aggiunta del microbioma intestinale presenta una migliore accuratezza, sensibilità e specificità dei classificatori per l'AD preclinico. I marcatori del microbioma nelle feci potrebbero integrare le misure di screening precoce per l'AD preclinico e generare ipotesi incoraggianti sui potenziali ruoli dell'intestino nella progressione dell'AD. Infine, le

popolazioni microbicamente a rischio potrebbero aprire nuove opportunità per interventi diretti sull'intestino per impedire la progressione verso l'AD clinico.

Ferreiro AL et al. [Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease](#). *Sci Transl Med.* 2023 Jun 14;15(700):eabo2984.



Quando la procura di Padova applica la legge

La legge nasce da uno stato di disperazione della natura umana. Le leggi, anche le migliori si possono solo rispettare o temere, ma non amare. Se vogliamo che la legge venga rispettata, per prima cosa dobbiamo fare leggi rispettabili. Se le leggi potessero parlare, per prima cosa si lamenterebbero dei giuristi. Usare la legge a scopo difensivo, o palesemente politico, invece di superare i propri irrigidimenti e automatismi, è un regalo della democrazia all'autoritarismo. La giustizia non eccede e non è un'ideologia. La sconfitta del senso della misura nella sua amministrazione mostra tutta la difficoltà di trarre insegnamento dall'hubris di Creonte. La democrazia rispetta i suoi nemici (questo rispetto è la sua forza), non infierisce su di loro quando sono caduti. Non cerca la vendetta, punisce la violazione dei limiti che rendono possibile la convivenza comune, ma nel farlo non cade nell'errore di superarli a sua volta.