

26. Dicembre

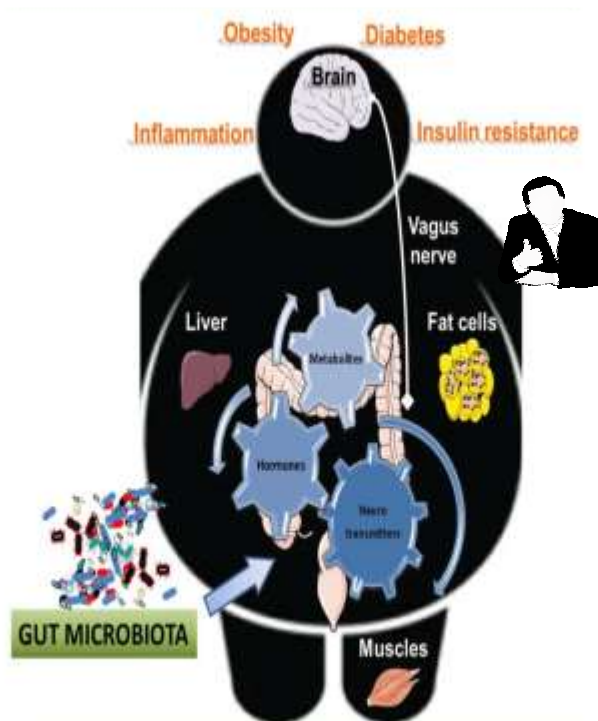
## L'asse intestino cervello del bambino

*Sarebbe bello parlare con i bambini che eravamo  
e chieder loro cosa ne pensano degli adulti che siamo diventati.*

Juan Felipe Gabanhia

L'intestino e il cervello sono intimamente collegati. I segnali provenienti dal cervello raggiungono l'intestino attraverso il sistema nervoso autonomo e il sistema endocrino, e l'intestino può comunicare con il cervello attraverso il **nervo vago** e attraverso molecole di segnalazione endocrine e immunitarie (citochine)

**Pronovost GN et al** *Perinatal Interactions between the Microbiome, Immunity, and Neurodevelopment. Immunity. 2019 Jan 15;50(1):18-36..*



Inoltre, i prodotti del metabolismo microbico generati nell'intestino possono influenzare il cervello, sia indirettamente stimolando il sistema nervoso enterico e immunitario, sia direttamente attraverso molecole che entrano in circolo e attraversano la barriera ematoencefalica. I collegamenti causali tra il microbioma intestinale e lo sviluppo neurale, in particolare lo sviluppo atipico, vengono sempre più identificati

**Spichak S et al.** *Mining microbes for mental health: Determining the role of microbial metabolic pathways in human brain health and disease. Neurosci Biobehav Rev. 2021 Jun;125:698-761.*

Il team del *Centre for Gut Microbiota Research, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong*



ha confermato come sia l'epidemiologia umana che i modelli animali sottolineano gli effetti dei microbi intestinali sullo sviluppo del disturbo dello spettro autistico

**Wan Y et al. *Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder. Gut. 2022 May;71(5):910-918.***



Il team di *Jordi Mayneris-Perxachs del Department Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain* ha identificato specifici taxa microbici associati alla depressione

**Mayneris-Perxachs J et al *Microbiota alterations in proline metabolism impact depression. Cell Metab. 2022 May 3;34(5):681-701.e10.***

È stato proposto che i probiotici migliorino il deterioramento cognitivo e il disturbo depressivo attraverso l'asse intestino-cervello nei pazienti e nei modelli animali sperimentali. Tuttavia, il ruolo benefico dei probiotici nelle funzioni cerebrali degli anziani sani rimane poco chiaro.



Pertanto, è stato condotto dal *Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Seoul National University, Republic of Korea* uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo per determinare gli effetti dei probiotici sulla cognizione e sull'umore negli anziani che vivono in comunità. Lo studio ha dimostrato che

In conclusione, i probiotici promuovono la flessibilità mentale e alleviano lo stress negli anziani sani, oltre a causare cambiamenti nel microbiota intestinale.

*Nel dettaglio : Sessantatré anziani sani (≥65 anni) hanno consumato placebo o probiotici contenenti Bifidobacterium bifidum BGN4 e Bifidobacterium longum BORI per 12 settimane. Il microbiota intestinale è stato analizzato utilizzando il sequenziamento dell'rRNA 16S e la bioinformatica. Le funzioni cerebrali sono state misurate utilizzando il Consorzio per stabilire un registro per la malattia di Alzheimer, la scala della soddisfazione per la vita, il questionario sullo stress, la scala della depressione geriatrica e il programma degli affetti positivi e degli affetti negativi. Il fattore neurotrofico derivato dal sangue cerebrale (BDNF) è stato determinato utilizzando il test immunoassorbente legato a un enzima. L'abbondanza relativa di batteri intestinali che causano infiammazione è stata significativamente ridotta alla settimana 12 nel gruppo dei probiotici ( $p < 0,05$ ). Il gruppo probiotico ha mostrato un miglioramento maggiore nel test di flessibilità mentale e nel punteggio dello stress rispetto al gruppo placebo ( $p < 0,05$ ). Contrariamente al placebo, i probiotici hanno aumentato significativamente il livello sierico di BDNF ( $p < 0,05$ ). In particolare, i microbi intestinali spostati in modo significativo dai probiotici (Eubacterium e Clostridiales) hanno mostrato una correlazione negativa significativa con il livello sierico di BDNF solo nel gruppo dei probiotici ( $RS = -0,37$ ,  $RS = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ).*

Questi risultati forniscono prove a sostegno delle proprietà salutari dei probiotici come parte di una dieta sana negli anziani

**Kim CS et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021 Jan 1;76(1):32-40.**

Tuttavia, le informazioni su questo “asse microbioma-intestino-cervello” nel normale sviluppo neurocognitivo rimangono carenti, soprattutto nelle prime fasi della vita.

I primi anni di vita sono finestre di sviluppo critiche sia per il microbioma che per il cervello

**Laue HE et al The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. Front Pediatr. 2022 Mar 7;10:815885..**



Il team di **Nicholas Bokulich** del *Department of Medicine, New York University Langone Medical Center*, ritiene che lo sviluppo fetale avvenga in un ambiente sterile, ma i neonati vengono rapidamente seminati alla nascita attraverso il contatto con il canale del parto (se partoriti per via vaginale), gli operatori sanitari, il cibo (latte materno o artificiale) e altre fonti ambientali

**Bokulich NA et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med. 2016 Jun 15;8(343):343ra82.**

Il microbioma iniziale è caratterizzato da una bassa diversità microbica, rapida successione ed evoluzione ed è dominato da Actinobacteria, in particolare dal genere *Bifidobacterium*, Bacteroidetes, in particolare *Bacteroides* e Proteobacteria

**Koenig JE et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-85.**

Molti di questi batteri hanno capacità metaboliche specializzate per la digestione del latte umano, come il *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* e *Bacteroides fragilis*. Con l'introduzione dei cibi

solidi, il microbioma intestinale subisce un'altra radicale trasformazione; la sua diversità aumenta e la maggior parte dei taxa del microbioma infantile vengono sostituiti da taxa che ricordano maggiormente i microbiomi degli adulti

**Bäckhed F et al. *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. Cell Host Microbe. 2015 May 13;17(5):690-703.***

Gli studi precedenti si sono generalmente concentrati sui microbiomi infantili o su quelli adulti, poiché l'esecuzione di analisi statistiche durante questa transizione pone sfide particolari. Tuttavia, poiché questa transizione coincide con le finestre critiche dello sviluppo neurale e i processi di sviluppo neurologico associati, tra cui la mielinizzazione, la neurogenesi e la potatura sinaptica, è importante indagare oltre questo confine del cibo solido

**Gregory Tau & Bradles Peterson** del Division of Child and Adolescent Psychiatry, Columbia University and the New York State Psychiatric Institute, New York, NY,



**Gregory Tau & Bradles Peterson** del Division of Child and Adolescent Psychiatry, Columbia University and the New York State Psychiatric Institute, New York, NY, hanno documentato che il cervello di un bambino subisce notevoli cambiamenti anatomici, microstrutturali, organizzativi e funzionali nei primi anni di vita. All'età di 5 anni, il cervello di un bambino ha raggiunto più dell'85% delle sue dimensioni adulte e ha raggiunto livelli di mielinizzazione quasi adulti, ed è stato stabilito il modello delle connessioni assonali

**Tau GZ, Peterson BS. *Normal development of brain circuits. Neuropsychopharmacology. 2010 Jan;35(1):147-68.***

Gran parte di questo sviluppo avviene in finestre distinte chiamate periodi sensibili (SP) durante le quali la plasticità neurale è particolarmente elevata. Prove emergenti suggeriscono che i tempi e la durata degli SP possono essere guidati in parte da segnali provenienti dallo sviluppo del microbioma intestinale

**-Callaghan B. *Nested sensitive periods: how plasticity across the microbiota-gut-brain axis interacts to affect the development of learning and memory. Curr Opin Behav Sci. 2020 Dec;36:55-62.***

**-Cowan CSM et al. *Annual Research Review: Critical windows - the microbiota-gut-brain axis in neurocognitive development. J Child Psychol Psychiatry. 2020 Mar;61(3):353-371.***

Pertanto, comprendere lo spettro normale dello sviluppo sano del microbioma e il modo in cui si collega al normale sviluppo neurocognitivo può fornire opportunità per identificare precocemente lo sviluppo atipico e offrire opportunità di intervento.

La relazione tra il microbioma intestinale e la funzione cerebrale attraverso l'asse intestino-microbioma-cervello ha guadagnato un crescente consenso in gran parte come risultato di studi epidemiologici umani che indagano la neurocognizione atipica.



**Pablo Roman** del *Department of Nursing Science, Physiotherapy and Medicine, University of Almería, Almería*. ha sinteticamente definito ansia e depressione, neurodegenerazione, disturbo da deficit di attenzione/iperattività e autismo  
*Roman P et al . Gut-brain axis in the executive function of autism spectrum disorder. Behav Pharmacol. 2018 Oct;29(7):654-663.*

e studi meccanicistici su modelli animali

*Hsiao EY et Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell. 2013 Dec 19;155(7):1451-63.*

Per iniziare a rispondere a questa esigenza il *team Resonance Consortium del Department of Biological Sciences, Wellesley College, Wellesley*, coordinato da **Kevin Bonham**



ha pochi giorni fa pubblicato

*Bonham KS et al.*

**Gut-resident microorganisms and their genes are associated with cognition and neuroanatomy in children.**

*Sci Adv. 2023 Dec 22;9(51):eadi0497.*

che analizza la relazione tra il microbioma intestinale e lo sviluppo neurocognitivo in un'ampia coorte di bambini sani e con sviluppo neurotipico dall'infanzia fino ai 10 anni di età.

Le comunità microbiche intestinali sono state valutate utilizzando il sequenziamento metagenomico shotgun, consentendo la profilazione sia a livello tassonomico che funzionale.

*Le abilità e le abilità cognitive sono state misurate utilizzando valutazioni psicometriche adeguate all'età della funzione cognitiva, vale a dire, le Mullen Scales of Early Learning (MSEL), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 4th Edition (WPPSI-4) e Wechsler Intelligence Scale for Children, 5a edizione (WISC-V).*

Infine, è stata valutata la struttura cerebrale emergente utilizzando la risonanza magnetica (MRI). Attraverso una combinazione di analisi statistica classica e apprendimento automatico (ML), viene dimostrato come lo sviluppo del microbioma intestinale, le capacità cognitive dei bambini e la struttura del cervello sono intimamente collegati, con sia taxa microbici che funzioni genetiche in grado di prevedere le prestazioni cognitive e la struttura del cervello .

Nel dettaglio è stata analizzata la relazione tra microbioma, neuroanatomia e cognizione di 381 bambini sani, dimostrando che le differenze nei taxa microbici e nei geni sono associate alla funzione cognitiva complessiva e alla dimensione delle regioni cerebrali. Utilizzando una combinazione di modelli statistici e di apprendimento automatico, è stato dimostrato che specie tra cui *Alistipes obesi* , *Blautia wexlerae* e *Ruminococcus gnavus* erano arricchite o impoverite nei bambini con punteggi di funzione cognitiva più elevati.

Anche il metabolismo microbico degli acidi grassi a catena corta risulta associato alla funzione cognitiva. Inoltre, i modelli meccanici sono stati in grado di prevedere il volume delle regioni cerebrali dai profili microbici, e i taxa importanti nella previsione della funzione cognitiva sono stati anche utilizzati per prevedere le singole regioni cerebrali e specifiche sottoscale della funzione cognitiva.

### **Considerazioni complessive**

I risultati di questi studi indicano la possibilità che i microbi intestinali e il loro metabolismo possano essere implicati causalmente nello sviluppo cognitivo, ma questo studio è il primo a nostra conoscenza che indaga direttamente le specie microbiche e i loro geni in relazione allo sviluppo tipico nei bambini piccoli e sani. Comprendere *l'asse intestino-cervello-microbioma* nei primi anni di vita è particolarmente importante, poiché le differenze o gli interventi nei primi anni di vita possono avere conseguenze enormi e a lungo termine rispetto a quelle delle età successive a causa della natura dinamica e plastica sia del microbioma intestinale che del cervello. . Inoltre, anche in assenza di impatti causali del metabolismo microbico, avrebbe valore anche l'identificazione di fattori di rischio che potrebbero indicare altri interventi precoci.

Questa analisi ha permesso di stabilire collegamenti tra i taxa microbici e il loro potenziale funzionale con la cognizione e la struttura del cervello. Sebbene non siano stati testati direttamente le relazioni causali tra i taxa microbici intestinali e i loro geni, l'intestino e il cervello, questo studio fornisce associazioni chiare e statisticamente significative che potrebbero servire come obiettivi per gli sforzi futuri nei modelli preclinici.

Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi anche sulla caratterizzazione del microbioma nelle prime fasi della vita e sullo sviluppo neurocognitivo in diverse regioni geografiche e stili di vita, ad esempio coprendo popolazioni tradizionalmente poco studiate, come le comunità urbane, periurbane e rurali con poche risorse, per ottenere una comprensione più completa del fenomeno. variabilità all'interno dei diversi microbiomi intestinali riflessa sulla neurocognizione.

Questi studi ci fornirebbero anche una grande quantità di dati su diversi ceppi della stessa specie per comprendere meglio l'effetto dei geni e dei loro prodotti. Inoltre, sono fondamentali gli studi sulla coltura e sull'arricchimento della comunità microbica combinati con la manipolazione genetica e gli approcci genomici per comprendere il metabolismo microbico a livello molecolare, poiché le funzioni metaboliche modellano e influenzano l'ospite umano e la sua salute. La scoperta dei metaboliti neuroattivi potrebbe fornirci biomarcatori per la diagnosi precoce o necessarie molecole utili dal punto di vista medico che possono essere applicate nell'intervento

# Natale artificiale

Ho provato a rivolgere a tre **intelligenze artificiali** un commento sulle festività natalizie di non più di trenta parole , la domanda era questa

## Che ne pensi del Natale/Capodanno?

Le risposte sono state :



**E quando l'orologio suonerà la mezzanotte e il nuovo anno inizierà  
Sapremo che i nostri cuori sono pieni del calore dei parenti**



**Le torte della nonna, gli occhi scintillanti,  
le mani nei guanti protese verso il cielo  
I fiocchi di neve cadono, i pupazzi di neve si alzano,  
le risate echeggiano nella sala**



**Camino scoppiettante, accogliente e luminoso,  
Le famiglie si riuniscono, i cuori si uniscono.  
Storie raccontate del passato  
Echi di amore, gioia e applausi.**

**Ogni intelligenza artificiale ha raffigurato scene sentimentali, riunioni familiari e ricordi nelle notti fredde. Pensieri molto carini, non vi sembra ?.**

**E voi che ne pensate ?**