29. Maggio

Microbiota intestinale e malattia di Alzheimer

Se non riesci a ricordare dove hai messo le chiavi,
non pensare subito all'Alzheimer;
inizia invece a preoccuparti se non riesci
a ricordare a cosa servono le chiavi.
Rita Levi Montalcini

La ***malattia di Alzheimer***, la principale causa di demenza, è una complessa malattia neurodegenerativa caratterizzata da progressivi deficit delle funzioni cognitive, spesso in comorbidità con sintomi neuropsichiatrici.

Le caratteristiche neuropatologiche della malattia di Alzheimer comprendono la deposizione extracellulare ***di placche di amiloide-β (Aβ),*** l'accumulo intraneuronale di grovigli neurofibrillari composti da ***tau iperfosforilata***, ***neuroinfiammazione e morte neuronale***.

L'ippocampo svolge un ruolo fondamentale nell'apprendimento e nella memoria ed è particolarmente vulnerabile alla patologia di Alzheimer, essendo una delle prime aree del cervello ad essere colpita.

I grovigli neurofibrillari e i fili del neuropilo formati da questo materiale si sviluppano solo in pochi tipi di cellule piramidali corticali. I primi cambiamenti si vedono nella corteccia entorinale. Il processo distruttivo si diffonde poi nella formazione dell'ippocampo e infine invade l'isocorteccia. Questa sequenza di eventi permette di distinguere sei stadi con un progressivo aumento della gravità della distruzione corticale. La regione entorinale funge da importante interfaccia tra l'isocorteccia e l'ippocampo. Questa funzione dell'interfaccia è marcatamente compromessa a causa del precoce deterioramento della corteccia entorinale. Si ritiene che un grave coinvolgimento entorinale rappresenti la controparte morfologica della malattia di Alzheimer clinicamente incipiente. Cambiamenti simili si riscontrano in individui con disturbi mentali affetti dal morbo di Parkinson o da paralisi sopranucleare progressiva.

Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. Eur Neurol. 1993;33(6):403-8.

L'ippocampo ospita anche una popolazione di cellule staminali neurali, che generano nuovi neuroni nel corso della vita in un processo chiamato ***neurogenesi dell'ippocampo adulto (AHN).***

La capacità del cervello dei mammiferi di generare nuovi neuroni nel corso della vita ha attirato molta attenzione poiché promette nuove possibilità terapeutiche soprattutto per il cervello che invecchia. Una delle regioni del cervello che mantiene un ambiente favorevole alla neurogenesi è il giro dentato dell'ippocampo. Qui, nuovi neuroni vengono generati da un pool di cellule progenitrici neurali multipotenti per diventare neuroni pienamente funzionali integrati nei circuiti cerebrali. Un numero crescente di prove indica il fatto che la neurogenesi nell'ippocampo adulto è necessaria per alcuni processi di memoria e nella regolazione dell'umore, mentre le alterazioni nella neurogenesi dell'ippocampo sono state associate a una miriade di disturbi neurologici e psichiatrici. Più recentemente, sono emerse prove che i nuovi neuroni possono differire nella loro vulnerabilità alle influenze ambientali e legate alle malattie a seconda del momento del corso della vita in cui sono esposti. Pertanto, è stato oggetto di intense ricerche negli ultimi anni.

Kozareva DA et al. Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. Aging Cell. 2019 Oct;18(5):e13007.

Questa forma unica di plasticità cellulare è un mediatore chiave di funzioni cognitive come l'apprendimento spaziale, la separazione dei modelli (la capacità di distinguere tra eventi o ambienti altamente simili), così come la regolazione delle emozioni.

In particolare, questi comportamenti sono compromessi nella malattia di Alzheimer. Fondamentalmente, l'AHN è alterato negli stadi precoci di Braak, precedendo i grovigli neurofibrillari e la formazione di placche Aβ nell'ippocampo umano, suggerendo che la ***disfunzione dell'AHN*** è una caratteristica precoce della patogenesi dell'Alzheimer.

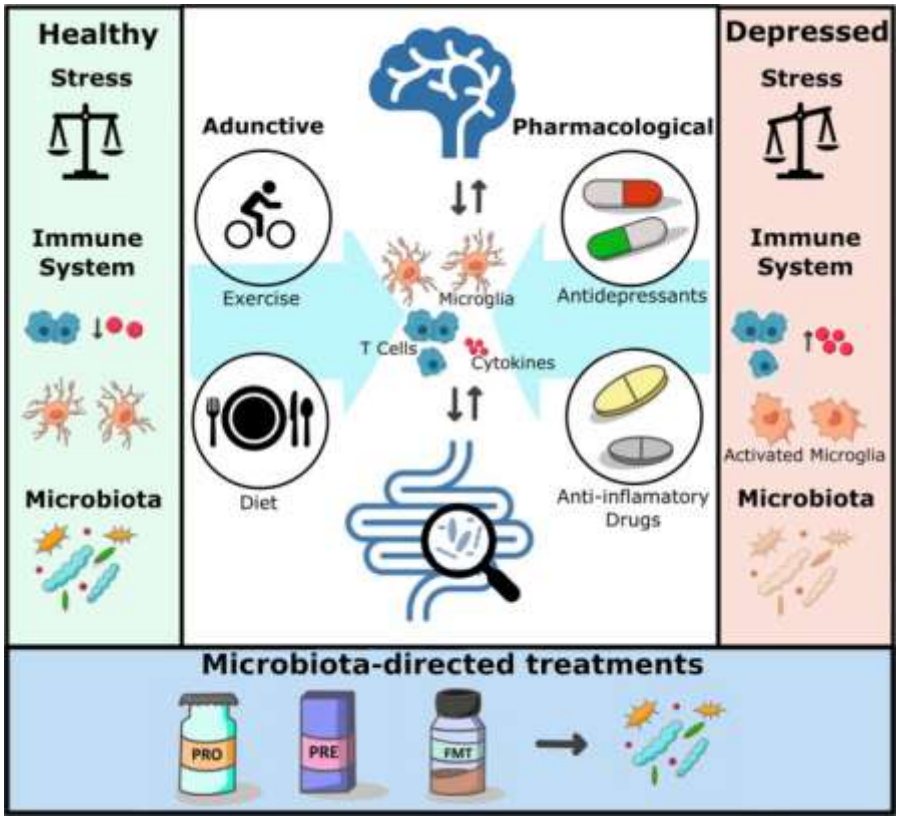
La neurogenesi dell'ippocampo adulto (AHN) diminuisce drasticamente durante le fasi iniziali della malattia di Alzheimer (AD), attraverso meccanismi sconosciuti, ed è correlata allo stato cognitivo nei pazienti con AD. Comprendere la regolamentazione dell'AHN nell'AD potrebbe fornire un quadro per interventi farmacologici innovativi. Qui combiniamo dati molecolari, comportamentali e clinici e discutiamo criticamente la complessità multicellulare della nicchia AHN in relazione alla fisiopatologia dell'AD.

Salta E, Lazarov O, Fitzsimons CP, Tanzi R, Lucassen PJ, Choi SH. Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: A roadmap to clinical relevance. Cell Stem Cell. 2023 Feb 2;30(2):120-136.

È sempre più riconosciuto che ***l'Alzheimer è una malattia multifattoriale***, sostanzialmente influenzata da fattori genetici, di ***stile di vita e ambientali***. Mentre è risaputo che i cambiamenti ***nell'ambiente circolatorio sistemico*** possono accelerare lo sviluppo della patologia di Alzheimer, ***il microbioma intestinale*** sta ora emergendo come un obiettivo chiave per le indagini sulla malattia di Alzheimer a causa della sua particolare suscettibilità allo stile di vita e alle influenze ambientali.

La depressione è considerata un grave problema di salute pubblica, poiché i trattamenti farmacologici esistenti non sono ugualmente efficaci per tutti i pazienti. La patogenesi della depressione coinvolge l'interazione di componenti biologici complessi, come il sistema immunitario e l'asse microbiota-intestino-cervello. Approcci aggiuntivi per la depressione orientati allo stile di vita, tra cui l'esercizio fisico e diete speciali, sono opzioni terapeutiche promettenti se combinati con gli antidepressivi tradizionali. Tuttavia, i meccanismi d'azione di queste strategie non sono completamente compresi. Prove sempre più numerose suggeriscono che l'esercizio fisico e regimi dietetici specifici possono modulare sia il sistema immunitario che la composizione del microbiota intestinale.

Donoso F t al Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. Clin Pharmacol Ther. 2023 Feb;113(2):246-259.



Ruolo dell'asse microbiota-intestino-cervello e del sistema immunitario nella depressione. Nella depressione immuno-correlata, la risposta allo stress e il sistema immunitario sono disregolati; le microglia vengono attivate in modo anomalo e vi è un aumento del livello di citochine infiammatorie in circolazione e nel cervello. I pazienti con depressione mostrano una composizione e una diversità del microbiota intestinale alterate rispetto ai partecipanti sani. Gli attuali trattamenti farmacologici per la depressione immuno-correlata includono antidepressivi tradizionali e farmaci antinfiammatori. D'altro canto, fattori legati allo stile di vita come l'esercizio fisico e la dieta sono considerati ottime terapie aggiuntive per l'azione antidepressiva, che possono influenzare il microbioma intestinale e il sistema immunitario. I futuri approcci clinici per combattere la depressione potrebbero coinvolgere strategie dirette al microbiota come probiotici, prebiotici e FMT. FMT, trapianto di microbiota fecale; PRE, prebiotici; PRO, probiotici.

Inoltre, l'asse microbiota-intestino-cervello è ora riconosciuto come un mediatore significativo del comportamento durante l'intero arco della vita. Alzheimer sono stati riscontrati alterazioni della composizione microbica, dei metaboliti microbici e delle endotossine batteriche .

I metaboliti di derivazione microbica prodotti nell'intestino possono attraversare la barriera epiteliale intestinale, entrare nella circolazione sistemica e innescare risposte fisiologiche che influenzano sia direttamente che indirettamente il sistema nervoso centrale e le sue funzioni. La disregolazione di questo sistema (cioè la disbiosi) può modulare la produzione di metaboliti citotossici, promuovere la neuroinfiammazione e avere un impatto negativo sulla cognizione. In questa recensione, esploriamo le connessioni critiche tra metaboliti di derivazione microbica (acidi biliari secondari, trimetilammina-N-ossido (TMAO), derivati del triptofano e altri) e la loro influenza sulla funzione cognitiva e sui disturbi neurodegenerativi, con un particolare interesse per i loro effetti meno importanti. ruolo esplorato come fattori di rischio del declino cognitivo.

Connell E et al. Microbial-derived metabolites as a risk factor of age-related cognitive decline and dementia. Mol Neurodegener. 2022 Jun 17;17(1):43.

Il team di Emmanuel Adewui del Centre for Precision Health, Edith Cowan University, Joondalup, Perth

ha evidenziato una significativa sovrapposizione genetica e correlazione tra la malattia di Alzheimer e i disturbi del tratto gastrointestinale.

Analizzando diverse statistiche riassuntive di studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) (N = 34.652-456.327), per valutare la relazione tra AD e disturbi GIT. I risultati rivelano una significativa sovrapposizione genetica e una correlazione tra AD e malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), ulcera peptica (PUD), gastrite-duodenite, sindrome dell'intestino irritabile e diverticolosi, ma non malattia infiammatoria intestinale. La meta-analisi dei tratti incrociati identifica diversi loci (meta-analisi $P < 5 \times 10^{-8}$) condivisi da AD e disturbi GIT (GERD e PUD) tra cui PDE4B, BRINP3, ATG16L1, SEMA3F, HLA-DRA, SCARA3, MTSS2, PHB e TOMM40. La colocalizzazione e le analisi basate sui geni rafforzano questi loci. Le analisi basate sul percorso dimostrano un arricchimento significativo del metabolismo lipidico, dell'autoimmunità, degli inibitori della lipasi, della segnalazione PD-1 e dei meccanismi delle statine, tra gli altri, per i tratti AD e GIT. I nostri risultati forniscono approfondimenti genetici sulla relazione intestino-cervello, implicando una suscettibilità genetica condivisa ma non causale dei disturbi GIT con il rischio di AD. I geni e i percorsi biologici identificati sono potenziali bersagli per ulteriori indagini sull'AD, sui disturbi GIT e sulla loro comorbilità.

Adewuyi EO et al. A large-scale genome-wide cross-trait analysis reveals shared genetic architecture between Alzheimer's disease and gastrointestinal tract disorders. Commun Biol. 2022 Jul 18;5(1):691.

Studi sul trapianto di microbiota fecale (FMT) utilizzando modelli murini di malattia di Alzheimer hanno implicato il microbiota intestinale nelle caratteristiche patologiche della malattia di Alzheimer; Lo stress del reticolo endoplasmatico nei topi riceventi è aumentato dopo FMT da topi APP/PS1 e pazienti con Alzheimer, e il trapianto di microbiota intestinale derivato da un modello murino 5xFAD della malattia di Alzheimer compromette la memoria spaziale e l'AHN nei topi C57BL/6.

In particolare, è stato dimostrato che l'asse microbiota-intestino-cervello regola l'AHN.

La neurogenesi adulta (cioè la generazione permanente di nuovi neuroni da precursori neuronali indifferenziati nel cervello adulto) può contribuire alla riparazione del cervello dopo un danno e partecipa a processi legati alla plasticità tra cui memoria, cognizione, umore e funzioni sensoriali. Tra i molti fattori intrinseci (stress ossidativo, infiammazione e invecchiamento) ed estrinseci (inquinamento ambientale, stile di vita e dieta) che si ritiene abbiano un impatto sulla neurogenesi, un'attenzione significativa è stata recentemente attirata dalla miriade di comunità di microrganismi saprofiti che popolano l'ecosistema intestinale e collettivamente denominato microbiota intestinale. Un crescente numero di prove, provenienti principalmente da studi su animali, rivelano l'influenza del microbiota e i suoi squilibri associati alla malattia sulle attività proliferative e differenziative delle cellule staminali neurali nelle nicchie neurogeniche del cervello. D'altro canto, l'attività pro-neurogenica, da tempo rivendicata, dei composti alimentari naturali dotati di proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (come i polifenoli, gli acidi grassi polinsaturi o i

pro/prebiotici) potrebbe essere mediata, almeno in parte, dalla loro azione pro-neurogenica. azione sulla microflora intestinale.
Sarubbo F et al. The Influence of Gut Microbiota on Neurogenesis: Evidence and Hopes. Cells. 2022 Jan 23;11(3):382.

Tuttavia, è ancora inesplorato se i sintomi cognitivi nei pazienti umani con Alzheimer accoppiati con cambiamenti cellulari sottostanti come l'AHN possano essere trasmessi a un organismo sano attraverso il microbiota intestinale per posizionare così il microbiota intestinale come mediatore critico della sintomatologia dell'Alzheimer.

Il team del *Department of Anatomy and Neuroscience, University College Cork* diretto da
Yvonne M. Nolan

DEPARTMENT OF ANATOMY & NEUROSCIENCE
UNIVERSITY COLLEGE CORK

ha utilizzato questo problema utilizzando la FMT dei partecipanti con Alzheimer ai ratti giovani adulti per determinare le caratteristiche comportamentali, neurogeniche e metaboliche mediate dal microbiota intestinale.

Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis
Brain, awad303, https://doi.org/10.1093/brain/awad303

L'influenza dell'ambiente sistemico dei partecipanti al morbo di Alzheimer sulla neurogenesi dell'ippocampo è stata valutata in parallelo nelle cellule progenitrici dell'ippocampo umano *in vitro* per stabilire l'AHN come un processo cellulare centrale convergente da fattori circolatori sistemici e mediati dall'intestino nella malattia di Alzheimer.

Per comprendere il coinvolgimento del microbiota intestinale dei pazienti con Alzheimer nella fisiologia e nel comportamento dell'ospite, è stato trapiantato il microbiota fecale dei pazienti affetti da Alzheimer e controlli sani di pari età in ratti adulti giovani con microbiota impoverito.

Sono così stati riscontrati disturbi nei comportamenti che dipendono dalla neurogenesi dell'ippocampo adulto, come abbiamo visto nella prima parte di questo report come rappresenti un processo essenziale per alcune funzioni di memoria e umore, derivanti dai trapianti di pazienti affetti da Alzheimer.

In particolare, la gravità dei deficit era correlata ai punteggi cognitivi clinici nei pazienti donatori.

Erano evidenti anche cambiamenti discreti nel metaboloma del cieco e dell'ippocampo del ratto.

Poiché la neurogenesi dell'ippocampo non può essere misurata negli esseri umani viventi ma è modulata dall'ambiente sistemico circolatorio, il team valutato l'impatto dell'ambiente sistemico dell'Alzheimer sulle letture della neurogenesi proxy.

Il siero dei pazienti affetti da Alzheimer ha ridotto la neurogenesi nelle cellule umane *in vitro* ed è stato associato a punteggi cognitivi e generi microbici chiave.

Complessivamente i risultati rivelano per la prima volta che i sintomi cognitivi fondamentali **dell'Alzheimer possono essere trasferiti a un organismo giovane e sano attraverso il microbiota intestinale**, confermando un ruolo causale del microbiota intestinale nella malattia di Alzheimer, ed evidenziano la neurogenesi dell'ippocampo come un processo cellulare centrale convergente che regola la circolazione sistemica e l'intestino fattori mediati nell'Alzheimer.

L'espressione dei metaboliti cecali coinvolti nella funzione neurogenica e cognitiva è alterata dopo FMT di pazienti con Alzheimer e riportiamo un impatto diretto e negativo del siero di pazienti con Alzheimer sulla neurogenesi in *vitro* . Inoltre, l'AHN si è affermato come un processo cellulare centrale convergente per i cambiamenti cognitivi influenzati sia da fattori circolatori sistemici che da fattori mediati dall'intestino nella malattia di Alzheimer.

Considerazioni di BAEDEKER a margine del lavoro**:**
Gli studi futuri mireranno a convalidare ed espandere queste correlazioni osservate tra le letture dei test di neurogenesi e specifici generi di microbiota, studiando i meccanismi sottostanti attraverso i quali questi generi influenzano la neurogenesi e le loro potenziali implicazioni per la patogenesi della malattia di Alzheimer.
Sono inoltre necessari studi longitudinali per valutare se queste correlazioni persistono nel tempo e per determinare se hanno un valore predittivo per lo sviluppo o la progressione della malattia di Alzheimer.
Infine, studi di intervento mirati a specifici generi di microbiota potrebbero aiutare a chiarire la relazione causale tra microbiota, neurogenesi e malattia di Alzheimer, aprendo potenzialmente strade per nuovi approcci terapeutici.