31. Maggio

Cross talk movimento-microbiota

Non importa cosa trovi alla fine di una corsa,
l'importante è quello che provi mentre stai correndo.
Il miracolo non è essere giunto al traguardo,
ma aver avuto il coraggio di partire.
(Owens)

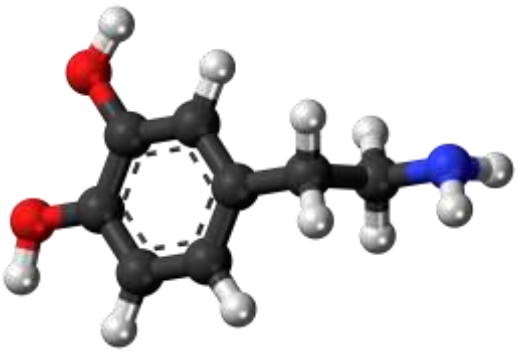
L'esercizio esercita una vasta gamma di effetti benefici per una sana fisiologia . Tuttavia, i meccanismi che regolano la motivazione di un individuo a impegnarsi in attività fisica rimangono incompletamente compresi.
Un fattore importante che stimola l'impegno sia nell'esercizio competitivo che in quello ricreativo è il ***piacere motivante*** derivato dall'attività fisica prolungata, che è innescato dai ***cambiamenti neurochimici*** indotti dall'esercizio nel cervello.

Il team del *Department of Microbiology dell' Università di Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA*.
diretto da **Christoph Thaiss**

ha ipotizzato che la *forza di volontà* potrebbe essere la chiave per alzarsi dal divano per fare esercizio, ma anche il *microbiota* può dare una mano

Una serie di osservazioni su *modelli murini* riportati su ***Nature*** suggeriscono che il microbiota intestinale potrebbero essere alla base delle differenze nel desiderio di allenarsi.
Il team si è concentrato su specifiche molecole microbiche che stimolano il desiderio di un roditore di correre e continuare a correre. Rivelando esattamente come queste molecole ***"parlano al cervello",*** questo gruppo ha posto le basi per scoprire se segnali simili aiutano a mantenere attivi gli esseri umani.

La scoperta di una connessione **intestino-cervello** nei topi che migliora le prestazioni fisiche aumentando la segnalazione della **dopamina** durante l'attività fisica.



E’ stato trovato che la produzione dipendente dal microbiota di ***metaboliti endocannabinoidi*** nell'intestino stimola l'attività dei neuroni sensoriali che esprimono ***TRPV1*** elevando così i livelli di **dopamina** nello ***striato ventrale*** durante l'esercizio.

La stimolazione di questo percorso migliora le prestazioni di corsa, mentre l'esaurimento del microbioma, l'inibizione del ***recettore endocannabinoide periferico,*** l'ablazione dei neuroni afferenti spinali o il blocco della dopamina annullano la capacità di esercizio.

Questi risultati confermano che le proprietà gratificanti dell'esercizio sono influenzate dai ***circuiti interocettivi*** regolati dall'intestino e forniscono una spiegazione dipendente dal microbioma per la variabilità interindividuale nell differenti prestazione fisiche.

Lo studio suggerisce inoltre che le ***molecole interocettomimetiche*** che stimolano la trasmissione di segnali derivati dall'intestino al cervello possono aumentare la motivazione per l'esercizio.
Dohnalová, L.,et al . A microbiome-dependent gut–brain pathway regulates motivation for exercise. Nature (2022).

In perfetta sintonia è anche **Aleksandar Kostic,** *microbiologo della Harvard Medical School*

che è profondamente convinto delle connessioni intestino-cervello al punto di cofondare

FitBiomics un'azienda che sviluppa probiotici per migliorare la forma fisica. e altri ipotizzano che i comandi che inducono l'esercizio dai microbi potrebbero un giorno essere confezionati in pillole che le persone potrebbero prendere per incrementare l'attività ffica e per abbandonare la poltrona della pigrizia almeno per una passegiata

Per esplorare il motivo per cui ad alcune persone piace fare esercizio e ad altre no, il team di **Christoph Thaiss** ha studiato i topi allevati per avere molte variazioni genetiche e comportamentali. Il suo team ha riscontrato una differenza di oltre cinque volte nella distanza percorsa dai topi sulle ruote nelle loro gabbie: alcuni hanno percorso più di 30 chilometri in 48 ore, mentre altri raramente si sono mossi sulle ruote.
I topi attivi e pigri non hanno mostrato differenze significative nella loro genetica o biochimica. Ma i ricercatori hanno notato un indizio: se trattati con antibiotici, i topi normalmente molto energici tendevano a fare meno esercizio. Studi di follow-up hanno mostrato che il trattamento antibiotico ha colpito il cervello dei topi precedentemente attivi. L'attività di alcuni geni del cervello è diminuita, insieme ai livelli di dopamina, un neurotrasmettitore che è stato collegato al "runner's high" quel senso di benessere che deriva dall'esercizio prolungato.
Gli atleti si crogiolano da tempo nella gioiosa luce che segue un buon allenamento:

I pensieri che mi raggiungono mentre sto correndo sono come nuvole nel cielo. Nuvole di tutte le dimensioni. Vanno e vengono, mentre il cielo rimane il solito cielo di sempre. Le nuvole sono semplici ospiti nel cielo, che passano e svaniscono, lasciandosi dietro il cielo. Il cielo esiste e non esiste, esso ha sostanza e al tempo stesso non ne ha e noi mestamente accettiamo quella vastità e ne siamo affascinati". (Haruki Murakami)
Ora, un nuovo studio suggerisce da dove provengono quei buoni sentimenti: l'esercizio aumenta i livelli di ***feniletilamina,*** un neuromodulatore che eleva l'umore.

Molti ricercatori ritengono che, oltre alla sensazione di benessere a breve termine nota come "sballo del corridore", l'attività fisica abbia effetti antidepressivi significativi e più duraturi.
Ma una recente revisione ha messo in dubbio le prove di questa teoria e gli scienziati hanno faticato a definire le sostanze chimiche del cervello che spiegano come l'esercizio fisico potrebbe alleviare la depressione. Alcuni oppiacei endogeni proposti come le endorfine potrebbero essere

al lavoro. Ma quella teoria è stata minata da studi che dimostrano che i bloccanti degli oppiacei non smorzano il buon umore delle persone fisicamente attive.
Il team di **Ellen Billett** **della Nottingham Trent University**

ha studiato alcuni aspetti interessanti della ***feniletilamina.*** E' stato chiesto a 20 studenti sani di astenersi dall'esercizio fisico per 24 ore, quindi correre per 30 minuti su un tapis roulant.
In 18 dei soggetti, i livelli urinari di **acido fenilacetico**, un catabolita della ***feniletilamina*** cerebrale, sono aumentati dopo l'esercizio
British Journal of Sports Medicine **.**
Questo risultato rappresenta importante primo passo nel collegare l'esercizio fisico e l'umore, e potrebbe indurre i medici a prescrivere l'esercizio fisico per alleviare la depressione.
Andrew Steptoe, psicologo dell'University College di Londra.

È tuttavia molto scettico in quanto ritiene che L'esercizio vigoroso può produrre tutta una serie di cambiamenti nel corpo che promuovono il benessere, di cui un aumento della ***feniletilamina*** potrebbe essere solo un aspetto.
Il team ha anche scoperto che i topi "germ-free" diventano più attivi quando ricevono alcuni dei microbi intestinali da topi vigorosi. Sembra che quei batteri inviino un segnale che interferisce con un enzima responsabile della scomposizione della dopamina nel cervello, provocando l'accumulo del neurotrasmettitore nel nucleo accumbens, centro di ricompensa del cervello.
Se i risultati nei modelli murrini si confermeranno nell'uomo, potrebbero portare a nuovi modi per trattare la depressione, l'ansia e altri disturbi mentali.

Vent'anni fa, la gente avrebbe riso del suggerimento che i microbi intestinali potessero influenzare le funzioni cerebrali, afferma **Sven Pettersson** ***i****mmunologo del del Karolinska Institute di Stoccolma*

Ma nell'ultimo decennio, i ricercatori hanno compreso che i batteri che vivono dentro e sopra i nostri corpi, chiamati collettivamente e superficialmente microbioma svolgono un ruolo nel funzionamento del nostro organismo, influenzando tutto dalle allergie all'obesità
Pettersson ha iniziato a sospettare un collegamento mente-microbo 5 anni fa quando lui e il **Shugui Wang** *del Genome Institute di Singapore*

hanno scoperto attraverso studi sull'espressione genica che i microbi intestinali regolavano l'attività di un gene importante per la produzione di ***serotonina cerebrale.***

Successivamente in con **Rochellys Diaz Heijtz** *neurobiologa del Karolinska*

ha valutato le differenze comportamentali tra topi privi di germi, che sono stati allevati per non avere partner microbici, e topi con batteri intestinali intatti.
Sono state analizzate le principali regioni del cervello e ***misurato l'attività genica*** in ciascuna regione in entrambi i tipi di animali. Il team ha riscontrato differenze nei livelli di attività e ansia.

I topi privi di germi hanno trascorso più tempo a vagare in un'arena aperta rispetto agli altri topi. Erano anche più audaci. Quando venivano collocati in una scatola con scomparti chiari e scuri, la maggior parte dei topi tendeva a cercare rifugio nelle sezioni buie, ma non nei topi privi di germi. Ciò indicava che erano meno ansiosi dei topi normali.,

Pettersson & **Heijtz** avevano così scoperto che l'esposizione di topi privi di germi ai microbi intestinali durante la gravidanza rendeva la prole risultante meno attiva e più ansiosa, dimostrando ulteriormente un ruolo del microbioma nel modellare il comportamento.

Dall'analisi dell'attività genica del cervello hanno scoperto che i topi privi di germi scomponevano le sostanze chimiche del cervello associate all'ansia, come la ***noradrenalina*** e la ***dopamina***, più velocemente degli altri topi.

In tutto, i livelli di attività di dozzine di geni nel cervello erano distinti tra i due tipi di topi, riferiscono. Ad esempio, due geni associati all'ansia erano meno attivi nei topi privi di germi.

La presenza di microbi ha anche ridotto la quantità di due proteine importanti per la maturazione delle cellule nervose, suggerendo come il microbioma porti alle differenze di comportamento.
La conclusione era che durante la gravidanza, i microbi intestinali possono rilasciare sostanze chimiche che influenzano lo sviluppo del cervello fetale.
John Bienenstock, *immunologo della McMaster University di Hamilton (Canada)*

ha dimostrato differenze comportamentali tra topi privi di germi e altri, afferma tuttavia che l'idea che questi risultati potrebbero tradursi in terapie per le malattie mentali è ancora incerto. Ma i risultati indicano "chiari effetti del microbioma sullo sviluppo e sul comportamento del cervello", afferma
Bryan Kolb, *neurobiologo dell'Università di Lethbridge (Canada)*

ha studiato lo sviluppo del cervello per 35 anni è convinto che disturbi dello sviluppo neurologico (ome la schizofrenia) possono essere profondamente influenzati dal microbioma intestinale.

Il team di Thaiss studiando altri topi allevati per la mancanza di determinate cellule nervose e bloccando chimicamente l'attività dei nervi che trasmettono i messaggi dall'intestino al cervello, il team ha determinato che il segnale che aumenta la ***dopamina*** ***raggiunge il cervello attraverso i nervi del midollo spinale.***

Stimolando quei nervi, il team è stato in grado di inviare quel comando pro-esercizio anche nei topi privi di batteri intestinali. Inoltre hanno sezionato questi nervi spinali e li hanno esposti a sottoinsiemi di batteri intestinali e sostanze prodotte dai microbi. Quando hanno somministrato un set di queste molecole, ammidi di acidi grassi, a topi i cui microbi intestinali erano stati spazzati via con antibiotici, i livelli di ***dopamina*** *sono aumentati nel cervello degli animali mentre si esercitavano. Quando un batterio diverso è stato dotato di geni per la produzione di ammidi di acidi grassi e somministrato a topi privi di germi, i topi hanno nuovamente ricevuto un aumento della* ***dopamina.***

Sarkis Mazmanian, *microbiologo del California Institute of Technology.*

invita alla prudenza e ad essere cauti nell'estrapolare questi risultati e correlarli alla fisiologia umana

Juleen Zierath, *fisiologa del Karolinska Institute.*

ricorda che la struttura muscolare e la biochimica dei roditori differiscono da quelle delle persone, così come i loro schemi di attività. Tuttavia conviene che i maratoneti hanno alti livelli di particolari microbi intestinali, suggerendo una connessione all'esercizio fisico nelle persone. E' indubbio che la ***dopamina*** gioca nel motivare il comportamento generale e che rappresenti un sistema di ricompensa centrale della fisiologia che è quasi certamente vero in altri mammiferi", inclusi gli umani.

Dedicato ai miei amici che fanno Jogging:

Mark Rowlands scriveva nel…. *Che Correre è lo spazio aperto dove vanno a giocare i pensieri.* E'vero. Più corri, più percepisci il tuo corpo, la tua mente si fa leggera. È questa la magia della corsa.Andare a correre non è fuggire dalle paure ma riuscire a tornare da loro col sorriso sulla faccia.