

# L'intestino: il secondo cervello e le sue connessioni con il sistema nervoso centrale

*The little brain and the brain-gut axis*



Marcella Pesce<sup>1,2</sup>  
Federica Pruccoli<sup>1,3</sup>  
Osvaldo Borrelli<sup>1</sup> (foto)

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology, Division of Neurogastroenterology and Motility, Great Ormond Street Hospital, London; <sup>2</sup> Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II; <sup>3</sup> Department of Medical and Surgical Sciences for Mothers, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia

## Key words

Brain-gut axis • Enteric nervous system • Microbiota • Functional gastrointestinal disorders • Visceral hypersensitivity

## Abstract

Although the conceptual premises for a brain-gut interaction have been known from decades, the mechanisms underlying this bidirectional cross-talk have not been systematically clarified yet. Abundant evidence has been provided for a brain-to-gut influence; whilst only recently, a new ascending pathway (gut-to-brain) is emerging, with some intriguing reports highlighting a role for the gut and the microbiota in brain development and function in health and disease.

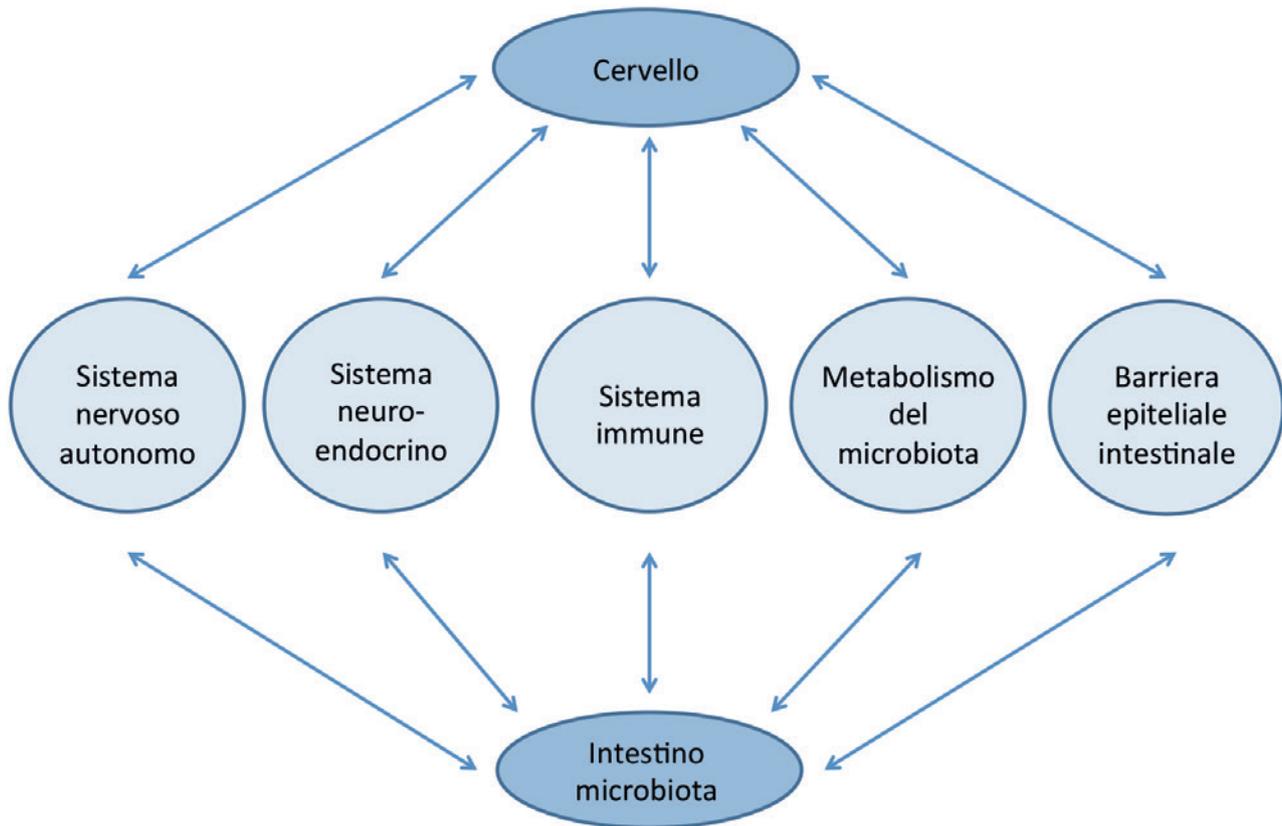
## Indirizzo per la corrispondenza

Osvaldo Borrelli  
Department of Gastroenterology, Division of Neurogastroenterology and Motility, Great Ormond Street Hospital, London WC1N 3JH, UK  
E-mail: Osvaldo.Borrelli@gosh.nhs.uk

## IL BRAIN-GUT AXIS

La plasticità dell'apparato gastrointestinale (GI), vale a dire l'abilità di adattare le sue funzioni a stimoli di natura sia endogena che esogena, è essenziale nel garantire l'assorbimento dei nutrienti e il mantenimento dell'omeostasi intestinale. Tale capacità è intimamente legata alla stretta interconnessione tra i neuroni sensitivi e motori del tratto GI e del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Con il termine "Asse Intestino/Cervello" (AIC) s'intende, per l'appunto, quel complesso asse morfo-funzionale che sottintende la comunicazione bidirezionale tra il piccolo cervello (o sistema nervoso enterico) e il SNC (Fig. 1)<sup>1,2</sup>. Il controllo di tali funzioni è infatti operato su più livelli e da più attori che agiscono interagendo bidirezionalmente:

- Il **Sistema Nervoso Enterico (SNE)**: è in grado di regolare le funzioni intestinali di motilità, secrezione, trasporto mucosale e flusso sanguigno in modo del tutto autonomo dal SNC. Tale capacità è resa possibile da una fitta rete di neuroni (paragonabili per numero a quelli del midollo spinale) organizzati in due plessi maggiori: quello esterno (o mienterico), situato tra la muscolatura circolare interna e quella longitudinale esterna, e quello interno (o sottomucoso), sito tra la mucosa e la muscolatura circolare interna.
- **Gangli prevertebrali e paravertebrali**: ricevono e smistano le informazioni provenienti sia dal SNE, che dal SNC e partecipano alla sensibilità viscerale e ai riflessi locali che controllano le funzioni intestinali.
- Il **Sistema Nervoso Centrale (SNC)**: dopo aver integrato le varie informazioni (riguardanti cambiamenti ambientali interni o esterni) provenienti dai centri cerebrali e dal midollo spinale, esso trasmette informazioni modulando il SNE

**FIGURA 1.**

Asse intestino-cervello-microbiota: comunicazione bidirezionale tra il Sistema Nervoso Enterico e il Sistema Nervoso Centrale.

oppure agisce direttamente su cellule effettrici tramite il sistema nervoso autonomo (SNA) e il Sistema endocrino (l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene), per regolare muscolatura liscia, ghiandole e vasi sanguigni.

- **Le aree cerebrali complesse:** gangli della base e nuclei del tronco, verso cui convergono le informazioni provenienti dalla corteccia e dalle zone subcorticali.

Questo tipo di network neuronale che mette in comunicazione il tratto GI con i diversi livelli del SNC rappresenta la base funzionale dell'asse intestino/cervello, nel quale è sta-

ta dimostrata anche un'importante partecipazione da parte del microbiota intestinale. I microrganismi che albergano nel tratto GI sono infatti in grado di modulare l'attivazione delle cellule del sistema immune e dell'epitelio intestinale, traducendo segnali infiammatori (o anti-infiammatori) al SNE e conseguentemente al SNC. In questo articolo analizzeremo i meccanismi di questo complesso *cross-talk* tra il "piccolo" e il "grande" cervello e di come le alterazioni dell'asse brain-gut-microbiota siano coinvolte nella fisiopatologia dei disturbi funzionali gastrointestinali (DFGI) e di al-

tre patologie a carico del tratto GI e del cervello.

## BRAIN-GUT AXIS E I DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI

Da secoli è riconosciuto come situazioni di ansia e/o stress siano in grado di innescare la genesi di DFGI quali la sindrome dell'intestino irritabile (SII) e la dispepsia funzionale. D'altro canto, la presenza persistente di sintomi gastrointestinali può a sua volta determinare la comparsa di stati di ansia, instaurando così un circolo vizio-

so in cui è difficile stabilire se il *primum movens* sia rappresentato da un'alterazione primitiva a carico del SNC o dell'apparato GI (Fig. 2).

Un recente studio di popolazione (1775 soggetti) ha valutato la relazione tra la presenza di DFGI e i livelli di ansia e depressione, sia basali che dopo un lungo follow-up (12 anni). Ciò che è emerso è che la presenza di elevati livelli di ansia è fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di DFGI, ma, nei pazienti con normali livelli di ansia basali, la comparsa di sintomi GI è in grado di incrementare significativamente i livelli di ansia e depressione valutati al follow-up<sup>3</sup>.

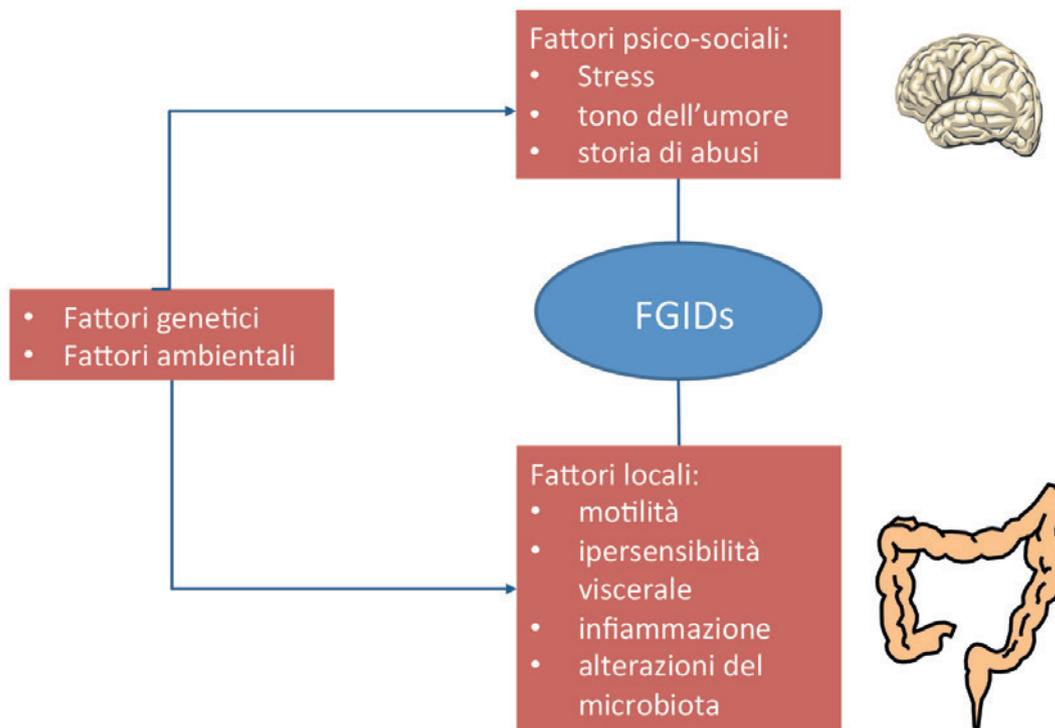
Ciò è un'ulteriore prova di come il mantenimento dell'o-

meostasi intestinale sia strettamente legata alla plasticità dell'asse intestino/cervello e alla bidirezionalità delle connessioni vigenti tra SNC e apparato GI. Se è infatti riconosciuto da tempo che il SNC sia in grado di modulare le funzioni GI, solo recentemente è stato possibile riconoscere i meccanismi alla base di tale interazione e il fatto che il tratto GI e il microbiota siano a loro volta in grado di influenzare lo sviluppo e le funzioni del SNC<sup>4</sup>.

### BRAIN-TO-GUT OVVERO COME IL SNC REGOLA L'INTESTINO

L'evidenza che in molti pazienti con DFGI sia comune una

storia di abusi psicosomatici o sessuali, ha suggerito che in questi soggetti un'alterazione dello stato d'ansia, del tono dell'umore e la presenza di disturbi di somatizzazione possano essere rilevanti da un punto di vista patogenetico. Gli stati di ansia e depressione sono infatti in grado di incrementare la scarica del SNA che, come precedentemente accennato, è un attore chiave nella regolazione del SNE, incrementando motilità, secrezione e sensibilità intestinale. Al contempo, essi inducono l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, aumentando la secrezione del "fattore di rilascio della corticotropina" (CRF) e del cortisolo, come testimoniato da un incremen-



**FIGURA 2.**

Eziopatogenesi dei disturbi funzionali gastrointestinali: ruolo dell'asse cervello-intestino-microbiota.

to dei livelli di CRF in soggetti sani in condizioni sperimentali di stress e anche nei pazienti con SII in condizioni basali. La contemporanea attivazione di questo network neuro-endocrino innesca una serie di complessi eventi a valle, quali l'attivazione del sistema immunitario e il conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie e alterazioni a carico del microbiota e della sensibilità viscerale intestinale <sup>5</sup>. L'ipervigilanza, caratteristica degli stati di ansia e di dolore cronico, è inoltre responsabile dell'aumentata percezione di stimoli fisiologicamente subliminali (*allodinia*), innescando dunque un circolo vizioso e la cronica perpetuazione dell'attività di questi sistemi neuro-endocrini. La prova dell'abilità del SNC di modulare la funzionalità intestinale è rappresentata dalla buona risposta sintomatologica dei pazienti con DFGI a terapie quali l'ipnosi, la psicodinamica e le terapie cognitivo-comportamentali. Ciò potrebbe rappresentare la diretta conseguenza di una ridotta attività di quei centri corticali, quali l'amigdala, che risultano essere cronicamente attivati in tali patologie e di un'aumentata scarica dei sistemi inibitori prefrontali. La compartecipazione del SNC nel determinismo dei DFGI è resa inoltre evidente dalla possibilità di modulare le percezioni viscerali di questi pazienti attraverso terapie con farmaci ad azione anti-depressiva. Recenti studi confermano che una delle caratteristiche chiave dei pazienti con SII è l'ipersensibilità viscerale, come dimostrato sperimentalmente

dalla aumentata percezione dolorosa alla distensione rettale mediante barostato. Diversi studi hanno infatti dimostrato che la terapia con antidepressivi sia in grado di innalzare la soglia della percezione dolorifica nei pazienti con SII, permettendo di migliorare la tolleranza alla distensione rettale dopo la terapia.

Il SNC potrebbe infine anche modulare direttamente la flora batterica intestinale, determinandone un'alterazione qualitativa in situazioni di stress. Studi *in vitro* suggeriscono che l'esposizione di alcune specie batteriche, quali la *Yersinia enterocolitica* e l'*Escherichia coli*, alla noradrenalina secreta in condizioni stressogene possa determinare una rapida espansione di tali popolazioni batteriche. Tale possibilità è stata comprovata dall'evidenza che topi con alterazioni (genetiche e/o chimiche) della secrezione della noradrenalina hanno una differente flora batterica intestinale. Anche studi *in vivo* hanno evidenziato che lo stress può modificare la flora batterica nel topo, riducendo la popolazione di Bacteroides a favore delle specie di Clostridium. Lo svezzamento prematuro in animali da esperimento è inoltre in grado di aumentare la permeabilità intestinale, come testimoniato dalla riduzione della resistenza elettrica trans-digiunale e dall'aumentato assorbimento di mannitolo e inulina (epifenomeno dell'aumentata permeabilità intestinale). Questa evidenza suggerisce che eventi stressogeni in età molto precoce (quali il trauma da

separazione materna) siano responsabili non solo di modificazioni qualitative della flora batterica, ma anche di un'aumentata traslocazione di tali specie batteriche attraverso la parete intestinale <sup>6</sup>. In condizioni sperimentali di stress è stato dimostrato che circa il 47% dei topi avessero batteri di provenienza intestinale all'interno della milza mentre, in assenza di eventi stressanti, tale valore si riduceva al 14%. In un recente studio, infine, è stato osservato che queste alterazioni possano essere almeno parzialmente reversibili, attraverso la somministrazione di probiotici. Desbonnet et al. hanno analizzato la risposta di topi separati dalla madre prima e dopo la somministrazione di *Bifidobacterium infantis* ed è emerso che la somministrazione del probiotico fosse in grado di normalizzare i livelli di noradrenalina a livello del SNC e di interleuchina 6 a livello periferico <sup>7</sup>.

## GUT-TO-BRAIN OVVERO COME L'INTESTINO REGOLA IL SNC

Per lungo tempo il SNE è stato considerato un mero effettore delle informazioni trasmesse dal SNC. Solo recentemente è stato evidenziato che il SNE e la colonizzazione batterica intestinale possano a loro volta provocare cambiamenti comportamentali e persino influenzare lo sviluppo cerebrale in animali da esperimento <sup>8</sup>. Tali evidenze scaturiscono da studi su topi *germ-free* (GF, cioè topi nati da taglio cesa-

reo e cresciuti in un ambiente completamente sterile) e topi *specific-pathogen free* (SPF, cioè topi che presentano una flora batterica selezionata). Tali studi, pur giungendo a risultati contrastanti in termini di espressione proteica del fattore neurotrofico derivato dalle cellule neuronali (BDNF) a livello cerebrale, hanno descritto che i topi GF e SPF presentavano differenze comportamentali, che potevano essere almeno in parte revertite, attraverso un trapianto di flora batterica intestinale.

Sta iniziando a emergere un nuovo modello di interazione tra microbiota-infiammazione-SNC. Tale modello prevede che uno stimolo periferico (ad esempio un microrganismo patogeno o la stessa flora endogena) attivi il sistema immune, conducendo a un eccessivo rilascio di TNF- $\alpha$  e altre citochine. Tali citochine sarebbero localmente in grado di incrementare la permeabilità intestinale, favorendo l'innescarsi di una cronica attivazione del sistema immune. Le citochine pro-infiammatorie a loro volta sono in grado di influenzare la funzione cerebrale, alterando la neurogenesi e la ramificazione neuronale nell'ippocampo. Una ricerca svedese ha confrontato parametri indicativi di flogosi (la conta dei globuli bianchi, la conta eosinofila e mastocitaria, i livelli di proteina C reattiva o l'istopatologia del colon) con un punteggio di stress psicosociale e ha documentato che lo stato infiammatorio era legato allo sviluppo di depressione e alla SII.

Studi su modelli murini hanno

ulteriormente dimostrato che modifiche della flora intestinale possono alterare sia il comportamento (inducendo stati di ansia) che l'espressione cerebrale del BDNF. In questi topi la somministrazione orale di antibiotici era in grado di ridurre temporaneamente il comportamento ansioso. Ciò tuttavia non si verificava se tali antibiotici venivano somministrati a livello intra-peritoneale, dimostrando come l'effetto fosse strettamente dipendente dalle alterazioni della flora intestinale piuttosto che dall'antibiotico in sé<sup>9</sup>.

Un'ulteriore evidenza a sostegno di un sistema ascendente microbiota-intestino-cervello è rappresentata dalla enterocolite necrotizzante (NEC), una condizione clinica caratterizzata da un severo processo infiammatorio intestinale associato a una profonda disbiosi, riscontrata nei nati pretermine. Diversi report suggeriscono che la presenza di NEC sia associata a un sostanziale più elevato rischio di alterazioni neurologiche permanenti. Il meccanismo fisiopatologico alla base di tali modificazioni risiede nelle tossine batteriche e nelle citochine pro-infiammatorie rilasciate nel corso della NEC che giungono al cervello attraverso il BGA. Il grado di infiammazione sistemica e di danno intestinale caratteristici di questa sindrome correlano direttamente con le conseguenze psicomotorie a lungo termine, osservate nei pazienti con NEC. La somministrazione di probiotici nei nati pretermine è stata dimostrata essere in grado di ridurre l'incidenza

della NEC. Studi recenti hanno associato la somministrazione di probiotici con un incrementato rilascio di inibitori del TNF- $\alpha$  e alcuni autori hanno inoltre ipotizzato un effetto protettivo diretto sul danno al SNC attraverso la ridotta penetrazione da parte di biomolecole della barriera epiteliale intestinale. Infine, sebbene le connessioni fra flora batterica intestinale e autismo siano ancora ampiamente da chiarire, è noto come nei nati pretermine vi sia un rischio tre volte maggiore di sviluppare autismo. Un interessante recente report ha dimostrato in modelli animali di autismo che la somministrazione di *Bacteroides fragilis* fosse in grado di prevenire lo sviluppo di comportamenti autistici. Gli autori hanno proposto che *B. fragilis* riduca la permeabilità intestinale e che tale effetto sia dovuto al miglioramento comportamentale osservato negli animali, suggerendo quindi un ruolo per il sistema microbiota-intestino-SNC nella fisiopatologia dell'autismo<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONI

Sebbene il distress psicologico e i sintomi gastrointestinali siano frequentemente presenti nello stesso paziente, ci sono solide evidenze che in quasi i 2/3 dei casi le alterazioni del tono dell'umore precedano lo sviluppo dei sintomi gastrointestinali. Il SNC e l'intestino comunicano e si modulano reciprocamente grazie a una complessa rete che coinvolge il sistema nervoso periferico (Sistema nervoso autonomo ed enterico), il sistema endo-

crino (l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene) e il sistema immune. Inoltre, recenti evidenze hanno dimostrato come esista anche una diretta interazione tra il SNC e il microbiota intestinale. In modelli animali è stato infatti dimostrato che eventi stressanti in età infantile modificano la flora batterica intestinale. Al contempo, recenti studi hanno evidenziato la reciprocità di tali interazioni e che la manipolazione del microbiota sia a sua volta capace di alterare il comportamento in animali da laboratorio. Tali intriganti risultati, seppur contrastanti e ancora da chiarire, fanno emergere un nuovo modello di interazione tra “grande” e “piccolo cervello” e microbiota che apre nuovi scenari nella fisiopatologia e

nel trattamento di patologie sia del tratto GI che del SNC.

### Bibliografia

- 1 Aziz Q, Thompson DG. *Brain-gut axis in health and disease*. *Gastroenterology* 1998;114:559-78.
- 2 Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. *The brain gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study*. *Gut* 2012;61:1284-90.
- 3 Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. *Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes*. *Aus NZ J Psychiatr* 2015;49:207-14.
- 4 Iebba V, Aloisi M, Civitelli F, et al. *Gut microbiota and pediatric disease*. *Dig Dis* 2011;29:531-9.
- 5 Wang HX, Wang YP. *Gut microbiota – brain axis*. *Chin Med J* 2016;129:2373-80.
- 6 Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. *Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:919-33.
- 7 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. *Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression*. *Neuroscience* 2010;170:1179-88.
- 8 Sherman MP, Zaghouni H, Niklas V. *Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis*. *Pediatric Res* 2015;77:127-35.
- 9 Bercik P, Denou E, Collins J, et al. *The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice*. *Gastroenterology* 2011;141:599-609.
- 10 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. *Microbiota modulates behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders*. *Cell* 2013;155:1451-63.

## KEY POINTS

- Seppur in grado di espletare le sue funzioni in maniera del tutto autonoma rispetto al sistema nervoso centrale, il sistema nervoso enterico è strettamente interconnesso a esso, realizzando un complesso asse morfo-funzionale attraverso cui tali sistemi comunicano e si influenzano reciprocamente (il cosiddetto asse intestino/cervello).
- La fisiopatologia dei disturbi funzionali gastrointestinali è complessa e verosimilmente coinvolge più componenti dell'asse intestino/cervello.
- Il sistema nervoso centrale è in grado di modificare la funzione intestinale attraverso il sistema endocrino (asse ipotalamo-ipofisi-surrene) e il sistema nervoso autonomo. Più recentemente, è emerso che il sistema nervoso centrale è in grado inoltre di modificare la composizione della flora batterica e di regolare la permeabilità intestinale.
- Recenti evidenze hanno messo in luce la possibilità che il sistema nervoso enterico e il microbiota possano a loro volta modificare lo sviluppo e le funzioni cerebrali.
- La reciprocità delle interazioni tra l'asse intestino/cervello e microbiota apre nuovi scenari nella fisiopatologia e nel trattamento dei disturbi gastrointestinali.