

14. Dicembre

L'asse intestino cervello del bambino e le news del 2024

I legami più profondi non sono fatti né di corde, né di nodi, eppure nessuno li scioglie.

Lao Tzu



Le informazioni sull' 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 (relativamente) 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 si sono prevalentemente 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 il 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*, 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 assionali
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. Risultati confermati da 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 gene-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), è stato 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



Cosa è stato “scoperto” nel 2024

Gonçalves CL et al.

[The many faces of microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder.](#)

Life Sci. 2024 Jan 15;337:122357.

Nel 2024 l'asse intestino-cervello ha guadagnando sempre più attenzione nei disturbi dello sviluppo neurologico, in particolare nei disturbi dello spettro autistico (ASD). Molti fattori possono influenzare il microbiota nella prima infanzia, tra cui la genetica dell'ospite e gli eventi perinatali (infezioni, modalità di nascita/parto, farmaci, apporto nutrizionale e fattori di stress ambientali). Il microbioma intestinale può influenzare la permeabilità della barriera ematoencefalica (BBB), la biodisponibilità dei farmaci e i comportamenti sociali. Lo sviluppo di interventi basati sul microbiota come probiotici, trapianto di microbiota gastrointestinale (GI) o integrazione di metaboliti può offrire un approccio entusiasmante al trattamento dell'ASD.

Sono tuttavia necessari dati di sequenziamento dell'RNA, metabolomica e trascrittomica per comprendere in che modo i modulatori microbici possono influenzare la fisiopatologia dell'ASD. A causa della sostanziale eterogeneità clinica dell'ASD, è improbabile che i medici che si prendono cura dei bambini sviluppino un modulatore generale del microbiota intestinale ampio ed efficace. Tuttavia, la modulazione dietetica seguita dalla somministrazione di modulatori del microbiota è un'opzione promettente per il trattamento dei sintomi comportamentali e gastrointestinali correlati all'ASD. La ricerca del 2025 dovrebbe concentrarsi sull'accuratezza dei test dei biomarcatori e sullo sviluppo di specifici agenti psicobiotici su misura per il microbiota intestinale osservato nei pazienti con ASD, il che potrebbe includere lo sviluppo di opzioni di trattamento individualizzate.

Perez KM et al.

[Nutrition and the gut-brain axis in neonatal brain injury and development.](#)

Semin Perinatol. 2024 Aug;48(5):151927

E' sempre più evidente che le esposizioni nutrizionali precoci, anche durante l'embriogenesi e l'immediato periodo postnatale, influenzano i risultati della prole sia a breve che a lungo termine. Le alterazioni di queste esposizioni modificabili modellano il microbioma intestinale in via di sviluppo, lo sviluppo intestinale e persino i risultati neuroevolutivi. Sono ancora numerose le domande senza risposta che sono fondamentali per fornire ulteriore comprensione e approfondimento su come i medici e gli operatori sanitari possono ottimizzare le pratiche

nutrizionali precoci per garantire che i bambini non solo sopravvivano, ma prosperino, liberi da compromissioni neuroevolutive.

Feng P et al.

Combined repetitive transcranial magnetic stimulation and gut microbiota modulation through the gut-brain axis for prevention and treatment of autism spectrum disorder.

Front Immunol. 2024 Feb 22;15:1341404.

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), un approccio diagnostico e terapeutico non invasivo, ha dimostrato risultati positivi in diversi disturbi psichiatrici; tuttavia, la sua efficacia nel trattamento dell'ASD e i suoi effetti gastrointestinali concomitanti, in particolare gli effetti sull'asse intestino-cervello, rimangono poco chiari.

Borrego-Ruiz A et al

Neurodevelopmental Disorders Associated with Gut Microbiome Dysbiosis in Children.

Children (Basel). 2024 Jun 28;11(7):796.

La formazione del microbioma intestinale umano inizia nell'utero e la sua maturazione si stabilisce durante i primi 2-3 anni di vita. Numerosi fattori alterano la composizione del microbioma intestinale e le sue funzioni, tra cui la modalità di parto, l'inizio precoce dell'allattamento al seno, l'esposizione ad antibiotici e sostanze chimiche e lo stress materno, tra gli altri. L'asse microbioma intestinale-cervello si riferisce all'interconnessione di reti biologiche che consentono la comunicazione bidirezionale tra il microbioma intestinale e il cervello, coinvolgendo i sistemi nervoso, endocrino e immunitario. Le prove suggeriscono che il microbioma intestinale e i suoi sottoprodotti metabolici sono attivamente implicati nella regolazione dello sviluppo precoce del cervello. Qualsiasi disturbo durante questa fase può influire negativamente sulle funzioni cerebrali, con conseguente varietà di disturbi dello sviluppo neurologico (NDD). Le recenti prove riguardanti l'impatto del microbioma intestinale sullo sviluppo precoce del cervello, insieme alla sua correlazione con NDD significativi, come il disturbo dello spettro autistico, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività, la sindrome di Tourette, la paralisi cerebrale, i disturbi dello spettro feto-alcolico e le NDD genetiche (sindromi di Rett, Down, Angelman e Turner). La comprensione dei cambiamenti nel microbioma intestinale nelle NDD potrebbe offrire nuove possibilità per il loro trattamento in futuro.

Frerichs NM et al

Microbiome and its impact on fetal and neonatal brain development: current opinion in pediatrics.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2024 May 1;27(3):297-303.

Studi sugli animali mostrano che lo sviluppo neurologico fetale è mediato da derivati del microbiota materno, attivazione immunitaria e dieta. Inoltre, la manipolazione del microbiota durante finestre critiche dello sviluppo, come l'esposizione agli antibiotici e il trapianto di microbiota fecale, può influenzare il funzionamento cognitivo e il comportamento nei topi. Prove da studi sull'uomo, in particolare nei neonati prematuri, suggeriscono anche che una colonizzazione interrotta del microbiota intestinale può influenzare negativamente lo sviluppo neurologico. Le prime firme microbiche sono state collegate a risultati neuroevolativi favorevoli e avversi.

Borghi E et al.

Gut microbiota profile in CDKL5 deficiency disorder patients.

Sci Rep. 2024 Mar 28;14(1):7376.

Il disturbo da carenza di CDKL5 (CDD) è una condizione neuroevolutiva caratterizzata da ritardo dello sviluppo globale, crisi epilettiche precoci, disabilità intellettiva, disabilità visive e motorie. I risultati suggeriscono una potenziale connessione tra CDD, microbiota e gravità dei sintomi.

Abuljadayel D et al.

Gut microbiota of children with autism spectrum disorder and healthy siblings: A comparative study.

Exp Ther Med. 2024 Sep 16;28(5):430.

Il sequenziamento shotgun dell'intero genoma metagenomico per identificare il microbiota intestinale negli individui autistici. Campioni fecali di quattro bambini con ASD e quattro fratelli sani di controllo, di età compresa tra 3 e 10 anni, sono stati esaminati utilizzando l'analisi bioinformatica. Sono stati catalogati un totale di 673.091 geni, che comprendono 25 phyla e 2 regni in base all'analisi tassonomica. I risultati hanno rivelato 257 famiglie, 34 classi, 84 ordini e 1.314 generi tra 4.339 specie. I primi 10 geni più abbondanti e i geni funzionali corrispondenti per ogni gruppo sono stati determinati dopo che il profilo di abbondanza è stato esaminato. I risultati hanno mostrato che i bambini con ASD avevano un'abbondanza maggiore di determinati microbiomi intestinali rispetto ai loro fratelli normali e viceversa. I phyla *Firmicutes* e *Proteobacteria* erano i più abbondanti nell'ASD. Anche la classe *Thermoanaerobacteria* era limitata a individui sani più giovani. Inoltre, la famiglia *Lactobacillaceae* era più abbondante nei bambini con ASD. Inoltre, è stato scoperto che i bambini con ASD avevano un'abbondanza maggiore del genere *Bacteroides* e un'abbondanza minore dei generi *Bifidobacterium* e *Prevotella*. In conclusione, c'erano più generi e specie patogeni e livelli più elevati di biomassa, diversità e ricchezza nel GM dei bambini con ASD.

Petropoulos A et al.

Functional Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism and ADHD: Profiles of Hair and Salivary Cortisol, Serum Leptin Concentrations and Externalizing/Internalizing Problems.

Nutrients. 2024 May 20;16(10):1538.

In totale, 120 bambini, di età compresa tra 4 e 12 anni, hanno formato tre gruppi (N = 40, ciascuno): ADHD, ASD e TD. Sono stati misurati il cortisolo salivare, il cortisolo nei capelli e la leptina sierica. In conclusione, i bambini con NDD avevano più sintomi di FGID e presentavano maggiori problemi di internalizzazione ed esternalizzazione. I bambini con ADHD e FGID avevano più problemi di internalizzazione rispetto a quelli senza FGID. Non è stata dimostrata alcuna differenza nei biomarcatori correlati allo stress per differenziare i bambini con NDD con e senza FGID. Futuri studi prospettici che includessero un numero maggiore di bambini potrebbero chiarire i percorsi biologici che collegano queste comorbidità.

Darwesh MK et al.

Unraveling the relative abundance of psychobiotic bacteria in children with Autism Spectrum Disorder.

Sci Rep. 2024 Oct 17;14(1):24321.

Prove accumulate hanno mostrato un collegamento tra alterazioni nella composizione del microbiota intestinale e sintomi neurocomportamentali e gastrointestinali nei bambini con ASD che sono correlati ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Questi generi sono stati recentemente classificati come "psicobiotici". Inoltre, questo studio mirava a confrontare l'abbondanza relativa

di psicobiotici (*L. plantarum*, *L. reuteri* e *B. longum*) con il microbioma intestinale totale nei bambini con sviluppo tipico (TD) e in quelli con ASD al fine di correlare la distribuzione di psicobiotici con la gravità e i deficit sensoriali nell'autismo. I bambini con ASD sono stati valutati utilizzando la Childhood Autism Rating Scale (CARS), mentre i deficit sensoriali sono stati valutati utilizzando lo Short Sensory Profile (SSP). Inoltre, il microbioma intestinale è stato analizzato utilizzando la PCR quantitativa in tempo reale. Lo studio ha rivelato un aumento statisticamente significativo nell'abbondanza relativa di *L. reuteri* e *L. plantarum* nel gruppo TD rispetto ai bambini con ASD. Per quanto riguarda il punteggio totale SSP dei bambini con ASD, è stata riscontrata una correlazione negativa statisticamente significativa tra *Lactobacillus* e *L. plantarum* con la sottoscala di sottoresponsività. Per il punteggio Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), *B. longum* e *Lactobacillus* hanno mostrato una correlazione positiva significativa con Salute/Fisico/Comportamento.