

# Psicobioma



Eudynamics ebook insights

**CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS**— Katya Gavrish è alla ricerca di nuovi farmaci per il cervello in un posto apparentemente improbabile: campioni di feci umane. Un microbiologo serio e concentrato che si è formato in Russia e ama la musica classica, è in piedi di fronte a una grande camera anaerobica in un laboratorio di una piccola società. Raggiunge la camera con la facciata di vetro attraverso le maniche a forma di Michelin Man per iniziare a diluire il campione all'interno. Questo è il primo passo verso l'isolamento e la coltura di batteri che Gavrish e i suoi colleghi sperano possano produrre nuovi trattamenti per la depressione e altri disturbi del cervello e del sistema nervoso.

La compagnia di otto persone ha in programma di capitalizzare la crescente evidenza di studi epidemiologici e sugli animali che collegano i batteri intestinali a condizioni diverse come l'autismo, l'ansia e il morbo di Alzheimer. Dalla sua fondazione nel 2015 il loro laboratorio ha creato una delle più grandi collezioni al mondo di microbi intestinali umani. Il CEO dell'azienda, Phil Strandwitz, non può ancora dire esattamente quale forma assumeranno i nuovi trattamenti. Ma i disturbi mirati includono depressione e insonnia, nonché costipazione e dolore viscerale come quello tipico della sindrome dell'intestino irritabile, condizioni che possono avere componenti neurologiche e intestinali. Strandwitz, laureato alla Midwesterner con un dottorato di ricerca in microbiologia, non è incline a dichiarazioni visionarie, ma non è nemmeno a corto di ambizione: prevede che il primo processo umano inizierà entro 1 anno.

# Psicobioma

L'obiettivo è semplice: lo sviluppo di farmaci per i disturbi neuropsichiatrici è rallentato da decenni e molti farmaci esistenti non funzionano per tutti i pazienti e causano effetti collaterali indesiderati. Un numero crescente di ricercatori vede un'alternativa promettente nei trattamenti a base di microbi, o "psicobiotici", un termine coniato dal neofarmacologo John Cryan e dallo psichiatra Ted Dinan, entrambi all'University College di Cork. "Questo è un campo davvero giovane e molto eccitante con un enorme potenziale", afferma Natalia Palacios, epidemiologa all'Università del Massachusetts, Lowell, che sta esaminando le connessioni tra i microbi intestinali e il morbo di Parkinson.



# Psicobioma

*Alcuni ricercatori preferiscono un approccio meno frettoloso incentrato sulla comprensione della biologia sottostante. Ma le giovani società che si occupano di microbioma sono ansiose di incassare il fiorente mercato da molti miliardi di dollari che è già sorto per altre terapie microbiche, che mirano a trattare condizioni tra cui allergie da disturbi intestinali e obesità. Quelle aziende stanno avanzando nonostante molte domande irrisolte su come le terapie psicobiotiche potrebbero effettivamente funzionare e sui potenziali pericoli di muoversi troppo velocemente. "C'è una mentalità da corsa all'oro", afferma Rob Knight, un microbiologo dell'Università della California (UC), San Diego.*

*Negli ultimi 20 anni, il riconoscimento che i microbi che vivono dentro di noi superano le cellule del nostro corpo ha capovolto la nostra visione di noi stessi. Il microbioma intestinale, come è noto, pesa circa 2 chilogrammi, più del cervello umano di 1,4 chilogrammi, e può avere la stessa influenza sul nostro corpo. Migliaia di specie di microbi (non solo batteri ma anche virus, funghi e archaea) risiedono nell'intestino. E con oltre 20 milioni di geni tra questi, quei microbi hanno un patrimonio genomico che i nostri miseri 20.000 geni non possono eguagliare. I batteri intestinali possono produrre e utilizzare sostanze nutritive e altre molecole in modi che il corpo umano non può fare - una fonte allettante di nuove terapie.*

*Il cervello è la nuova frontiera, ma è uno con una vecchia connessione con l'intestino. Gli antichi greci, per esempio, credevano che i disturbi mentali sorsero quando il tratto digestivo produceva troppa bile nera. E molto prima che venissero scoperti i microbi, alcuni filosofi e medici sostenevano che il cervello e l'intestino erano corresponsabili nel modellare il comportamento umano. "Ciò che probabilmente accade è che il nostro cervello e il nostro intestino sono in costante comunicazione", afferma Cryan, che negli ultimi dieci anni ha contribuito a guidare gli sforzi per decodificare tali comunicazioni.*

# Psicobioma

*I residenti batterici dell'intestino possono influenzare i neuroni e il cervello attraverso diverse vie.*

*Le sostanze secrete dai microbi nell'intestino possono infiltrarsi nei vasi sanguigni per un passaggio diretto al cervello. I microbi inducono le cellule neuropode nel rivestimento intestinale a stimolare il nervo vago, che si collega direttamente al cervello. Più indirettamente, i microbi attivano le cellule enteroendocrine nel rivestimento intestinale, che inviano ormoni in tutto il corpo. Ancora più indirettamente, i microbi intestinali influenzano le cellule immunitarie e l'infiammazione, che possono influenzare il cervello.*

I ricercatori epidemiologici hanno scoperto intriganti connessioni tra intestino e disturbi cerebrali. Ad esempio, molte persone con sindrome dell'intestino irritabile sono anche depresse, le persone nello spettro autistico tendono ad avere problemi digestivi e le persone con Parkinson sono inclini a costipazione.



# Psicobioma

*I ricercatori hanno anche notato un aumento della depressione nelle persone che assumono antibiotici, ma non farmaci antivirali o antifungini che lasciano intatti i batteri intestinali. L'anno scorso, Jeroen Raes, un microbiologo dell'Università Cattolica di Lovanio, e colleghi hanno analizzato le cartelle cliniche di due gruppi - uno belga e uno olandese - di oltre 1000 persone che partecipavano a sondaggi sui loro tipi di batteri intestinali. Le persone con depressione avevano deficit delle stesse due specie batteriche, gli autori hanno riportato nell'aprile 2019 in Nature Microbiology.*

*I ricercatori vedono i modi in cui i microbi intestinali potrebbero influenzare il cervello. Alcuni possono secernere molecole messaggere che viaggiano attraverso il sangue al cervello. Altri batteri possono stimolare il nervo vago, che va dalla base del cervello agli organi dell'addome. Le molecole batteriche potrebbero inoltrare segnali al vago attraverso cellule "neuropode" scoperte di recente che si trovano nel rivestimento dell'intestino, rilevando il suo ambiente biochimico, compresi i composti microbici. Ogni cellula ha un lungo "piede" che si estende verso l'esterno per formare una connessione simile a sinapsi con le cellule nervose vicine, comprese quelle del vago.*

*Potrebbero anche esistere collegamenti indiretti. Sempre più i ricercatori vedono l'infiammazione come un fattore chiave in disturbi come la depressione e l'autismo. I batteri intestinali sono la chiave per il corretto sviluppo e mantenimento del sistema immunitario e gli studi dimostrano che avere un mix errato di microbi può far deragliare tale processo e promuovere l'infiammazione. E i prodotti microbici possono influenzare le cosiddette cellule enteroendocrine, che risiedono nel rivestimento dell'intestino e rilasciano ormoni e altri peptidi. Alcune di queste cellule aiutano a regolare la digestione e controllano la produzione di insulina, ma rilasciano anche il neurotrasmettitore serotonina, che fuoriesce dall'intestino e viaggia in tutto il corpo.*

# Psicobioma

*Sebbene i meccanismi rimangano sfuggenti, gli studi sugli animali condotti da Cryan e altri hanno rafforzato l'idea che i microbi intestinali possano influenzare il cervello. Ratti e topi sottoposti a trapianti fecali di persone con Parkinson, schizofrenia, autismo o depressione sviluppano spesso gli equivalenti roditori di questi problemi. Al contrario, dare a quegli animali trapianti fecali da persone sane a volte allevia i loro sintomi. La presenza o l'assenza di alcuni microbi nei giovani topi influenza il modo in cui i topi rispondono allo stress da adulti e altri studi sui topi hanno indicato un ruolo dei microbi nello sviluppo del sistema nervoso.*

Nel loro laboratorio, Cryan, Dinan e il loro collega Gerard Clarke pensano che l'amminoacido triptofano, prodotto da alcuni batteri intestinali, possa essere un nesso causale. I microbi o le cellule del corpo possono convertire il triptofano in serotonina, un neurotrasmettitore implicato nella depressione e in altri disturbi psichiatrici. Le cellule trasformano anche il triptofano in una sostanza chiamata chinurenina, che reagisce ulteriormente per formare prodotti che possono essere tossici per i neuroni. I cambiamenti nel microbioma potrebbero rovesciare la produzione di queste varie sostanze in un modo che compromette la salute mentale, afferma Cryan. La ricerca ha dimostrato, ad esempio, che le persone depresse convertono il triptofano in chinurenina più facilmente che in serotonina.

Il gruppo di Cryan ha accumulato decine di articoli e recensioni che hanno contribuito a consolidare il caso degli effetti microbici su diversi disturbi psicologici e neurologici. Ma trovare soluzioni efficaci da questi collegamenti sarà difficile, Clarke afferma: "Una cosa è sapere che un particolare aspetto della fisiologia dell'ospite è influenzato dai nostri microbi intestinali e un altro è sapere come piegare questa influenza alla nostra volontà".

Il gruppo di Clarke collabora e consulta molte aziende e ha testato alcuni potenziali psicobiotici per la gestione dello stress in volontari sani. Ma vede una lunga strada per i trattamenti. "Sarà importante comprendere meglio e più precisamente i meccanismi in gioco."

*La società intervistata, è stata avviata da Strandwitz nel 2015 mentre era ancora uno studente laureato nel laboratorio di microbiologia di Kim Lewis presso la Northeastern University. "Mi ha molto educatamente detto che sarebbe entrato nel laboratorio solo se lo avessi aiutato a fondare un'azienda una volta laureato", ricorda Lewis, famoso per aver scoperto e lavorato per commercializzare nuovi antibiotici dai microbi del suolo. Lewis accettò, ma pensò che sarebbero passati 10 anni o più prima che Strandwitz avesse la sua compagnia. Lewis aveva torto: ci sono voluti solo 4 anni.*

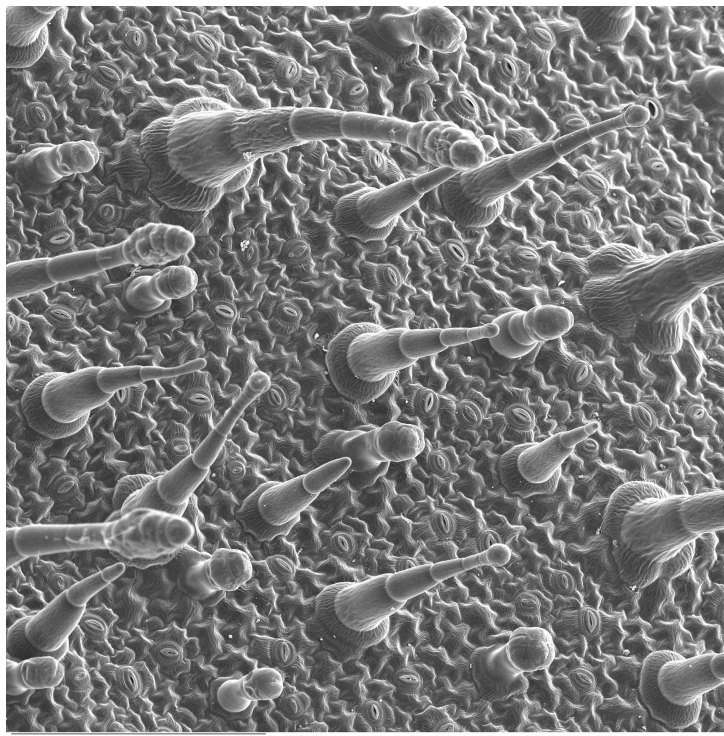
Alla Northwestern University, Strandwitz ha appreso quella che lui chiama "l'arte della coltivazione" da Gavrish, che stava lavorando con Lewis per isolare i microbi del suolo. All'epoca, solo il 25% circa dei batteri intestinali poteva essere coltivato in laboratorio. Gavrish, specializzato nell'isolamento e nella descrizione di nuove specie microbiche, ha insegnato a Strandwitz come manipolare i nutrienti e come usare gli antibiotici per dare ai batteri a crescita lenta e selettiva così da dargli la possibilità di sopravvivere nella cultura invece di essere sopraffatti da specie più aggressive. Ha iniziato a rintracciare i fattori di crescita per mantenere attive le specie più delicate da coltivare. Ora, Strandwitz afferma: "Abbiamo in cultura circa il 70%" dei noti microbi intestinali. Se è vero, è una cifra che pochi altri laboratori possono eguagliare.

Un fattore di crescita identificato da Strandwitz si è rivelato essere la chiave per lanciare i suoi sogni imprenditoriali. Lui e i suoi colleghi hanno isolato un batterio che non poteva sopravvivere su terreni di coltura tipici e hanno richiesto un aminoacido chiamato acido gamma-aminobutirrico (GABA) per prosperare. Il GABA è un neurotrasmettitore che inibisce l'attività neurale nel cervello e la sua errata regolazione è stata collegata alla depressione e ad altri problemi di salute mentale.

# Psicobioma

*I ricercatori hanno ragionato che se questo microbo intestinale dovesse avere GABA, alcuni altri microbi devono produrlo. Tali produttori di GABA potrebbero essere una miniera d'oro psicobiotica. Strandwitz e colleghi hanno iniziato ad aggiungere microbi intestinali uno alla volta alle capsule di Petri contenenti il mangiatore di GABA. Se il mangiatore di GABA prosperava, gli scienziati avrebbero saputo di aver trovato un produttore GABA. Hanno scoperto tali produttori tra tre gruppi di batteri, tra cui *Bacteroides*. Hanno rapidamente depositato un brevetto per il confezionamento di quei batteri - o dei loro prodotti - per curare le persone con depressione o altri disturbi mentali.*

Prima di pubblicare questi risultati, il gruppo ha collaborato con ricercatori della Weill Cornell Medicine che stavano conducendo uno studio di scansione cerebrale su 23 persone con diagnosi di depressione. Hanno scoperto che le persone con meno batteri *Bacteroides* avevano una maggiore iperattività nella corteccia prefrontale, che alcuni ricercatori hanno associato a una grave depressione. La collaborazione ha riportato i suoi risultati il 10 dicembre 2018 in *Nature Microbiology*, insieme alla scoperta di batteri che producono GABA.



*Il gruppo ha inoltre scoperto che i batteri producono GABA nel tratto digestivo del ratto, che può aumentare i livelli di GABA nel cervello. E ha scoperto che i batteri mangiatori di GABA hanno ridotto l'impotenza appresa - un sintomo della depressione - in quegli animali. Uno dei coautori di Strandwitz, l'ecologo microbico Jack Gilbert della UC San Diego, sta anche testando il potenziale terapeutico dei batteri produttori di GABA nei ratti. Il gruppo di ricercatori della società e dell'Università hanno entrambi osservato che i ratti trattati hanno maggiori probabilità di rimanere più a lungo su una superficie scomoda e calda - che è un test di tolleranza viscerale al dolore - forse perché l'elevato livello di GABA li calma. I risultati non sono stati pubblicati, ma hanno convinto Gilbert a studiare se quei batteri possono anche ridurre l'ansia nei ratti. "È chiaro che hanno un effetto neuromodulatore", afferma.*

*Il GABA è troppo grande per raggiungere il cervello scivolando attraverso la barriera emato-encefalica, una parete di difesa cellulare che limita le dimensioni e i tipi di molecole che possono entrare nel cervello dai vasi sanguigni. Invece, la molecola può agire attraverso il nervo vago o le cellule enteroendocrine. Alcuni ricercatori potrebbero chiedersi perché i batteri potrebbero essere più vantaggiosi dei farmaci che potenziano il GABA. Strandwitz afferma che i batteri potrebbero fare di più che semplicemente aumentare il GABA. Nota che producono molecole che possono avere altri effetti sul cervello e sul corpo, affrontando così altri sintomi della depressione.*

*Lui e Gilbert non sono meravigliati da quelle incertezze. "Se possiamo mostrare un'influenza, senza effetti collaterali, non vedo alcun motivo per non andare avanti con gli studi clinici", afferma Gilbert.*

# Psicobioma

*Strandwitz e colleghi hanno identificato e classificato 30 promettenti batteri produttori di GABA, compresi quelli che Gilbert sta testando. Ora, la società sta reclutando un produttore esterno per capire quali batteri produttori di GABA sono più adatti a produrre in quantità abbastanza grandi da testare nelle persone. I ricercatori sperano di completare le revisioni normative ed etiche in tempo per iniziare le prove umane entro l'inizio del 2021. "Siamo stati in grado di progredire a questo ritmo perché conosciamo la nostra microbiologia", afferma Strandwitz. Le condizioni target iniziali sono l'insonnia e la sindrome dell'intestino irritabile con costipazione.*

*Alla fine, i ricercatori non sanno se i loro migliori prodotti saranno composti da una singola specie batterica, un gruppo di specie o una miscela di batteri. "Per ora, i prodotti composti da più batteri funzionano al meglio", afferma Strandwitz. Suggerisce che un consorzio di batteri che include una gamma più ampia di specie rispetto ai probiotici tipici sarà più versatile e in grado di trattare molteplici aspetti, per esempio, della depressione.*

*Il team sta già guardando oltre i produttori di GABA. Migliaia di microbi appena isolati attendono in fiale congelate presso la sede dell'azienda per esplorare il loro potenziale psicobiotico. "Ogni volta che vediamo qualcuno pubblicare un nuovo articolo sul microbioma, possiamo verificare se abbiamo quei batteri e replicare gli esperimenti", afferma Stephen Skolnick di un'altra azienda che opera sul microbioma, che recentemente si è unito alla società.*

*Uno strumento chiave per questi esperimenti è un "simulatore intestinale", una serie di boccette collegate da tubi, con diversi portali per l'aggiunta di microbi e per monitorare ciò che sta accadendo all'interno. Consentendo a un microbioma finto di svilupparsi da diverse combinazioni di batteri, a volte con cellule di mammiferi nel mix, i ricercatori possono studiare i microbi appena isolati e i loro prodotti. Se gli scienziati vedono la promessa, possono rapidamente orientarsi a pensare a ulteriori prodotti da sviluppare.*

# Psicobioma

*Skolnick ha preso l'iniziativa di ottenere un brevetto per l'uso di quello da parte della nuova società con cui sono stati stretti accordi di collaborazione, una molecola simile alla vitamina prodotta solo da alcuni microbi intestinali, per migliorare il benessere mentale. Il corpo converte le queuine in mattoni per neurotrasmettitori come dopamina, serotonina e melatonina. Se aggiungere produttori di queuine o la molecola stessa all'intestino potrebbe aiutare le persone con malattie mentali non è chiaro, ma Strandwitz dice che è entusiasta dell'idea.*

*"È stato incredibile assistere all'enorme crescita nel campo del cervello-intestino del microbioma", afferma la biologa dell'UC di Los Angeles Elaine Hsiao. Come Strandwitz, è un'appassionata, dopo aver aiutato due società a sviluppare terapie microbiche per diversi disturbi, tra cui l'epilessia e l'autismo.*



# Psicobioma

*Altri ricercatori temono che l'imprenditoria stia superando la scienza. Knight afferma che i venture capitalist stanno finanziando le start-up sviluppando quasi tutte le terapie basate sul microbioma. Alcuni concetti sono "molto promettenti e sono supportati da molte prove", dice, ma altri no, e stanno ancora ottenendo soldi. Knight afferma che gli investitori vedono un'opportunità nei pazienti desiderosi. (Raes dice di ricevere e-mail quasi quotidiane da persone depresse in cerca di aiuto.)*

*Le terapie microbiche non soddisfano necessariamente gli stessi standard di efficacia dei farmaci normali. Per essere commercializzato come un farmaco, un trattamento deve passare attraverso la Food and Drug Administration degli Stati Uniti, o il suo equivalente in altri paesi, attraverso studi clinici che dimostrano la sua efficacia contro malattie specifiche. La maggior parte dei trattamenti per microbiomi finora sono commercializzati come probiotici, per i quali le soglie normative sono più basse, almeno negli Stati Uniti, così come i limiti delle indicazioni sulla salute che un produttore può fare. Le società stanno sviluppando entrambi i tipi di prodotti.*

*Il campo deve ancora affrontare notevoli questioni scientifiche. Oltre alla natura correlativa di gran parte della ricerca e alle solite domande sul fatto che gli studi sugli animali si tradurranno in esseri umani, c'è anche la pura complessità del microbioma umano, afferma Beatriz Peñalver Bernabé, un biologo della riproduzione sistemica dell'Università dell'Illinois, Chicago che non crede che sarà "una cosa adatta a tutti", poiché si dovranno cercare ceppi e dosaggi specifici per persone diverse. Osserva, inoltre che sono necessarie nuove teorie e modelli per prevedere come questi ceppi influenzeranno la particolare comunità di microbiomi dell'individuo.*

*Nonostante gli ostacoli, Gavrish rimane fiducioso che alcune tensioni che sta crescendo nella camera anaerobica porteranno a trattamenti. Dopotutto, dice, la connessione tra i microbi intestinali e il cervello umano ha profonde radici evolutive. "Credo davvero che si possa sfruttare la potenza di un milione di anni di segnalazione da parte dei batteri intestinali per aiutare le persone", conclude.*

*Pubblicato in:*

- [Biologia](#)
- [Cervello e comportamento](#)

*DOI: 10.1126 / science.abc6637*