



UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE TECNICHE E PSICOLOGICHE

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

TESI DI LAUREA TRIENNALE

**GUT-BRAIN AXIS: IL DIALOGO CHE MODELLA LA
SALUTE DELL'INDIVIDUO**

DOCENTE RELATORE:

Professore Jordi Manuello

STUDENTESSA

Chiara Sofia Paonessa

MATRICOLA

23 D03 516

INDICE TESI

Introduzione

CAPITOLO 1: GBA (gut-brain axis)

- 1.1** Cos'è e com'è composto?
- 1.2** Come si studia
- 1.3** Neuroimaging
- 1.4** Analisi del microbiota
- 1.5** Probiotici

CAPITOLO 2: PATOLOGIE OGGETTO DI STUDIO

- 2.1** Depressione e disturbi d'ansia
 - 2.1.1** Definizione (DSM-5)
 - 2.1.2** Sintomi e segni
 - 2.1.3** Meccanismi biologici
- 2.2** IBS (Sindrome dell'Intestino Irritabile)
 - 2.2.1** Definizione
 - 2.2.2** Sintomi e segni

CAPITOLO 3: CORRELAZIONE TRA GBA E LE PATOLOGIE

- 3.1** GBA e depressione
- 3.2** GBA e disturbo d'ansia
- 3.3** GBA e IBS

CAPITOLO 4: CONCLUSIONE

INTRODUZIONE

In questo testo di tesi si propone di prendere in analisi il rapporto presente tra patologie di diversa natura e l'asse intestino-cervello (GUT-BRAIN AXIS). Nello specifico, si intende evidenziare come patologie di natura organica e mentale siano collegate al nostro organismo e di come il nostro cervello interagisce in un rapporto bidirezionale con il nostro intestino. Si esaminerà in che modo la depressione maggiore, i disturbi d'ansia e l'IBS (sindrome dell'intestino irritabile) vengano influenzate dal benessere del Gut-Brain Axis (GBA). Con precisione si osserverà come il benessere intestinale, ovvero tutti i microorganismi da cui è composto, vada ad influenzare il benessere complessivo dell'individuo. Oltre a ciò, l'indagine si estende a contemplare quanto la nostra salute mentale vada a sua volta a influenzare l'organismo, in modo da porre il focus sul rapporto bidirezionale. Si analizzerà, quindi il modo in cui l'asse intestino cervello influenzi significativamente la salute mentale e il comportamento. L'obiettivo di questa tesi è quello di illustrare che per potersi prendere cura della propria salute mentale è fondamentale includere anche il benessere del nostro organismo, e viceversa ovvero che prendersi cura del proprio organismo implichi anche il prendersi cura della propria mente. Per questo motivo l'asse intestino cervello diventa l'oggetto d'esame perfetto per osservare questo tipo di rapporto e ci permette di mostrare come la natura del nostro organismo presenti una predisposizione fisiologica intrinseca per questa funzione. Nei seguenti capitoli si prenderà in esame com'è composto il GBA e le sue principali funzioni, al fine di favorire una comprensione più approfondita sull'importanza di questo asse. Difatti, si vedrà che l'asse intestino cervello non coinvolge solo e unicamente il cervello e l'intestino, ma come invece è collegato a tanti altri sistemi organici. In aggiunta, verrà approfondito anche il ruolo importante ricoperto dai probiotici e dai microorganismi vivi. Nei capitoli seguenti verranno illustrate le tre patologie selezionate per comprenderne le diverse nature, per favorendone la comprensione, soprattutto nella correlazione con il GBA. La correlazione tra queste patologie e il GBA verrà trattata in un capitolo a parte, al cui interno verranno riportati i diversi studi e ricerche condotte che mostrano il legame tra l'asse intestino cervello e la patologia in questione.

CAPITOLO 1 GBA (gut- brain axis)

Nel 1980, il concetto di asse intestino cervello è nato in modo inaspettato a seguito di ricerche sulla segnalazione del sistema endocrino gastrointestinale nei neuroni e nelle cellule cerebrali. (Chang et al., 2022). Nei decenni successivi, il concetto si è ulteriormente rafforzato ed espanso fino a includere il contributo del microbiota all'asse intestino-cervello.

1.1 Cos'è e com'è composto?

L'asse intestino-cervello consiste in una rete di comunicazione bidirezionale tra il sistema gastrointestinale e il cervello (Crocetta et al., 2024). Esso influenza significativamente la salute mentale e il comportamento degli individui. Il GBA forma, come detto precedentemente, una rete complessa che comprende: l'intestino, il sistema nervoso centrale ed enterico e il sistema immunitario. Inoltre, si vedrà che essa è facilitata da percorsi neurologici, immunologici ed endocrini.

Si procederà ora all'analisi dei diversi elementi che sono compresi nel GBA.

Il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è costituito da cellule gliali e da neuroni. Tra questi gli interneuroni si trovano completamente all'interno del SNC. I neuroni si differenziano in: afferenti ed efferenti. Essi collegano gli interneuroni ai recettori e agli effettori periferici. A livello macroscopico i tessuti del SNC sono divisi in due sostanze: la sostanza grigia e la sostanza bianca.

La sostanza grigia è formata da corpi cellulari nervosi, dendriti e terminali assonici amielinici. I corpi cellulari possono disporsi a strati, come nella corteccia cerebrale e cerebellare, o si riuniscono in gruppi chiamati nuclei (Silverthorn, 2020). Mentre la sostanza bianca è formata da assoni mielinici che decorrono in fasci o tratti.

Il SNC è, inoltre, composto dall'encefalo e dal midollo spinale.

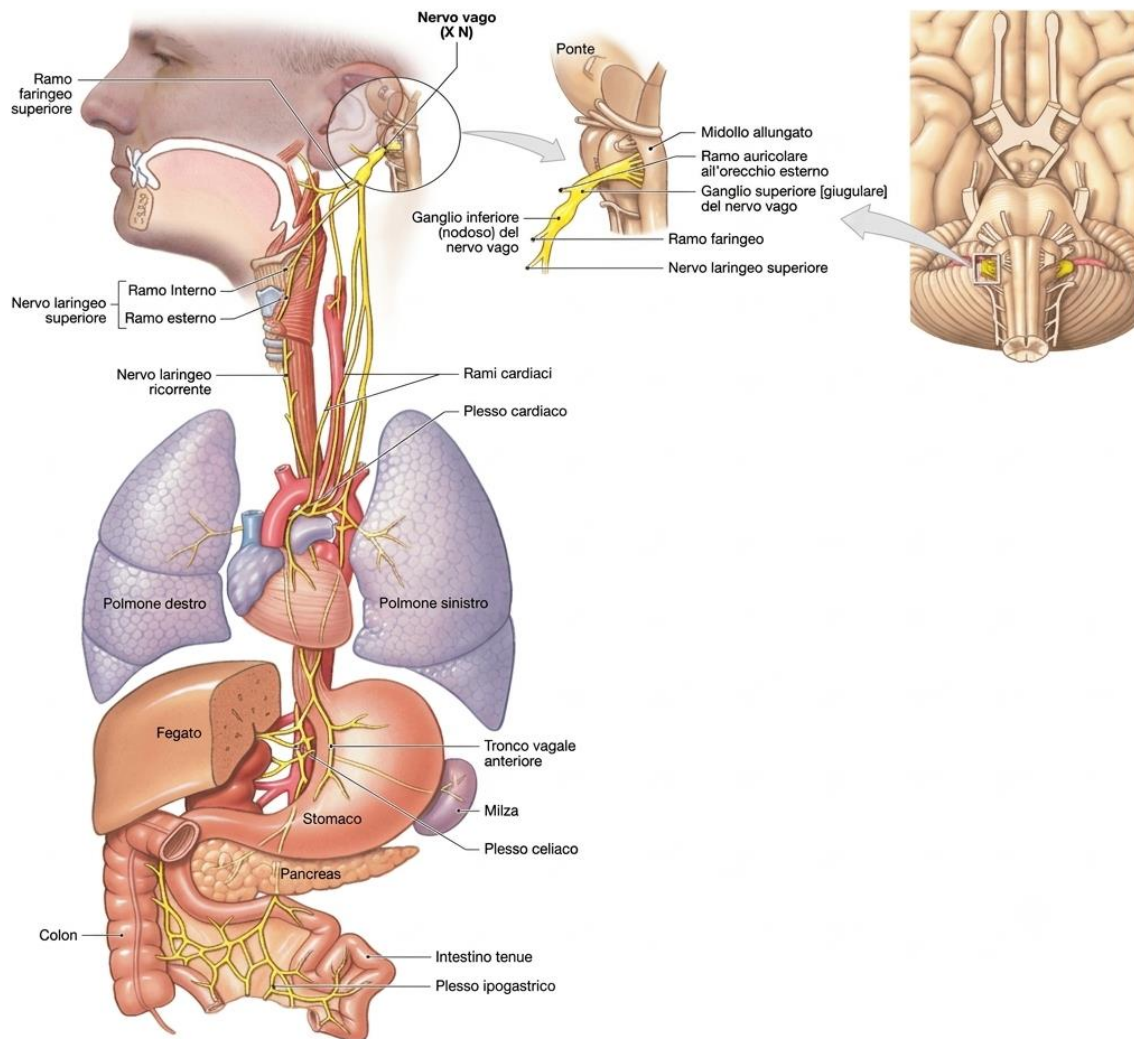
L'encefalo è racchiuso in un teschio o cranio osseo. È costituito da sei regioni: cervello (telencefalo), diencefalo, mesencefalo, ponte, cervelletto e midollo allungato (bulbo). Il midollo spinale è la via principale di comunicazione tra l'encefalo e gli altri tessuti dell'organismo: cute, articolazioni e muscoli. In esso è presente la rete nervosa capace di generare i moduli motori alla base della locomozione.

L'encefalo e il midollo spinale sono protetti dalle ossa del cranio e dalle vertebre. Essi sono inoltre rivestiti dalle meningi: la pia madre, l'aracnoide e la dura madre (Martini et al., 2019). Esse hanno il compito di proteggere il SNC insieme al liquido extracellulare, che ha la funzione di ammortizzare dai possibili urti il delicato tessuto nervoso. Esso viene secreto dai plessi corioidei. Oltre a ciò, le giunzioni strette dei capillari del SNC formano la barriera ematoencefalica, la quale impedisce che sostanze potenzialmente dannose passino dal sangue al liquido interstiziale.

Un ruolo di rilievo è ricoperto dal tronco encefalico, il quale costituisce la parte più antica e primitiva dell'encefalo ed è costituito da strutture che derivano dal mesencefalo e dal rombencefalo embrionale. Ciò che interessa per questo testo di laurea è fa sì che diventi rilevante per la ricerca è la presenza dei nervi cranici. Essi partono dal tronco encefalico, ma quello che si analizzerà con particolare attenzione è il nervo vago.

Difatti nel GBA un ruolo fondamentale viene ricoperto da esso. Si tratta del decimo nervo cranico che si estende dal tronco encefalico fino all'addome, innervando i tessuti muscolari e mucosi del tratto gastrointestinale. Il nervo vago origina immediatamente al di sotto del nervo glossofaringeo e si ramifica in maniera articolata (Martini et al., 2019).

Figura 1: Rappresentazione della localizzazione del nervo vago. Tratta da Martini et al., 2019.



Esso regola il controllo parasimpatico del tratto digerente, nonché la trasmissione di informazioni sensoriali dall'intestino al cervello. Inoltre, trasmette segnali immunitari periferici e regola funzioni quali l'umore, la digestione e la risposta immunitaria. Situato sotto l'epitelio intestinale, facilita, quindi, la trasmissione dei segnali dal tratto gastrointestinale al SNC tramite nervi afferenti. Questo processo traduce le informazioni sensoriali intestinali in segnali neurali, ormonali e immunitari.

Si sospetta che il nervo vago sia uno dei meccanismi attraverso i quali il microbiota intestinale regola il cervello, non solo, recenti studi hanno dimostrato che la stimolazione

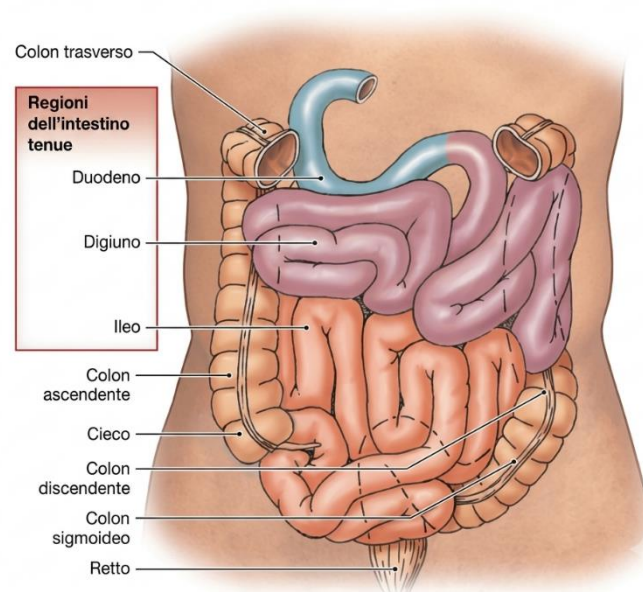
del nervo vago può attivare la via di segnalazione di STAT3 nei macrofagi intestinali e sopprimere l'infiammazione intestinale (Park et al., 2025).

L'analisi si sposta ora sul sistema gastrointestinale.

Esso è un lungo tubo con pareti formate da tessuto muscolare rivestito da epitelio secretorio e di trasporto (Silverthorn, 2020). La porzione che è di maggior importanza, per il presente lavoro, all'interno del Tratto Gastro Intestinale (GI), è quella che si estende dallo stomaco e fino all'ano, comunemente chiamato intestino.

L'intestino si suddivide in due parti: l'intestino tenue e l'intestino crasso.

Figura 2: Rappresentazione dell'intestino. Tratta da Martini et al., 2019.



L'intestino tenue occupa gran parte della cavità peritoneale; la sua posizione viene mantenuta stabile dai mesi peritoneali attaccati alla parete dorsale. I movimenti che avvengono durante la digestione vengono limitati dallo stomaco, dall'intestino crasso, dalla parete addominale e dal cingolo pelvico. L'anatomia dell'intestino tenue è specializzata in modo da incrementare la sua area di superficie deputata all'assorbimento e alla secrezione (Martini et al., 2019). Si suddivide a sua volta in 3 regioni: il duodeno, il digiuno e l'ileo.

L'intestino crasso, a forma di ferro di cavallo, inizia dopo il tratto terminale dell'ileo e termina a livello dell'ano. Si trova inferiormente a stomaco e fegato e incornicia quasi completamente l'intestino tenue (Martini et al., 2019). Anch'esso è suddiviso in altri 3 parti: il cieco, il colon e il retto.

Il focus della trattazione si estende ora al sistema nervoso enterico (ENS).

Viene spesso indicato come "secondo cervello" (Silverthorn, 2020). Si tratta di un ramo distinto del sistema nervoso autonomo che si estende in tutto il tratto gastrointestinale (Crocetta et al., 2024). Questa complessa rete di neuroni (cellule specializzate al livello

cerebrale) e glia, nella sottomucosa intestinale e nella muscolare propria dell'intestino, risulta permanentemente collegata al cervello sia tramite il nervo vago che tramite il sistema nervoso simpatico estrinseco. Il ENS svolge un ruolo cruciale nell'avvio della comunicazione tra il microbiota intestinale e il cervello (Lu et al., 2024).

Anche il sistema nervoso simpatico estrinseco, in particolare i neuroni afferenti spinali con corpi cellulari nei gangli della radice dorsale, contribuiscono in modo significativo al percorso di comunicazione intestino-cervello, codificando gli stimoli sensoriali in potenziali d'azione neurali (Martini et al., 2019).

Infine, si analizza il sistema immunitario. L'immunità è la capacità dell'organismo di proteggere sé stesso dagli agenti patogeni. Il sistema immunitario dell'organismo umano è costituito dai tessuti linfatici, dalle cellule immunitarie e dalle citochine (Silverthorn, 2020).

L'analisi di questo sistema risulta di fondamentale importanza, alla luce degli ultimi due decenni in cui si sono registrati progressi nella comprensione dell'integrazione della comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale, il sistema immunitario e il cervello e di come tale comunicazione sia correlata ai disturbi psichiatrici. Da tempo si ipotizza che il microbiota intestinale sia coinvolto nel mantenimento dell'integrità della barriera mucosa, nella modulazione del sistema immunitario e nella protezione contro i patogeni, e la ricerca fornisce ora prove che indicano che le alterazioni del microbiota intestinale possono modulare la plasticità cerebrale (MacKay et al., 2024). È stato riportato che il microbiota intestinale è coinvolto nella regolazione della permeabilità della barriera emato-encefalica (BBB), del volume cerebrale, dei circuiti neurali, della mielinizzazione e della funzione delle cellule gliali.

Il microbioma intestinale può interagire con il sistema nervoso enterico e con il sistema nervoso autonomo, ad esempio con il nervo vago, per inviare segnali al SNC e, in modo bidirezionale, quest'ultimo può inviare segnali all'intestino per modulare la composizione e la funzione del microbioma (MacKay et al., 2024). Esiste, quindi, una comunicazione costante tra il sistema immunitario mucosale, periferico e centrale e il microbioma intestinale, e anche il sistema endocrino comunica bidirezionalmente con il microbioma intestinale, con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

1.2 Come si studia

Gli studi condotti sul GBA si avvalgono di differenti approcci (che verranno approfonditi in seguito), ma principalmente si analizzano le indagini che si basano sul microbiota. Per poter comprendere al meglio il rapporto bidirezionale tra intestino e cervello gli studi più recenti fanno affidamento sull'influenza compiuta dal microbiota, parlando così dell'asse microbiota-intestino-cervello (Moradian et al., 2024). All'interno di questo asse emerge il ruolo cardine della popolazione microbiota, la quale si presta all'applicazione di differenti approcci e metodi per poter studiare il GBA (gut-brain axis).

Il primo approccio analizzato è quello *in vitro*

Tali tecniche utilizzano cellule provenienti da linee immortalizzate o colture da espianti. Questi strumenti consentono un'elevata precisione nello studio dei meccanismi biologici e molecolari coinvolti nell'asse microbiota-intestino-cervello, consentendo di analizzare in dettaglio una delle tecniche sviluppate (Moradian et al., 2024).

La prima tecnica che si prende in esame è quella degli studi cellulari 2D

Questi metodi di studio basati sulle cellule presentano diversi vantaggi, tra cui l'economicità, la facilità di gestione e la robustezza su diversi tipi di cellule. Tuttavia, un problema importante dei sistemi di coltura 2D negli studi sul microbiota-intestino-cervello è che questi sistemi necessitano di una maggiore complessità biologica, meccanica e topografica del corpo umano di cui sono carenti. In particolare, la rete neurale non può essere rappresentata accuratamente nei sistemi di coltura 2D. D'altra parte, i modelli di coltura *in vitro* del microbiota intestinale, come il modello SHIME (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem), hanno anche mostrato il potenziale per essere applicati non solo nel campo della ricerca sul microbioma intestinale ma anche nello studio dell'interazione microbo-ospite. Questo modello imita l'intero tratto gastrointestinale e consente l'inoculazione del microbioma intestinale da diversi bersagli: pazienti malati, individui sani e animali (maiale, cane).

Un ulteriore metodo riguarda l'utilizzo delle piattaforme *organo-su-chip*

Le piattaforme microfluidiche combinano la tecnologia *lab-on-a-chip* con colture organotipiche 3D per ricreare la complessità fisiopatologica dell'asse microbiota-intestino-cervello, comunemente chiamate modelli *organo-on-a-chip* (OoC). I modelli OoC si caratterizzano per la presenza di canali di coltura microfluidici che riducono il fabbisogno di terreno di coltura. I dispositivi OoC possono anche minimizzare gli aspetti funzionali della fisiopatologia nei tessuti, rendendo possibile valutare gli agenti terapeutici e i loro effetti sul tessuto interessato. Possono anche ridurre i costi della ricerca aumentando al contempo la produttività rispetto a quella ottenuta con i modelli animali, diminuendo così le preoccupazioni etiche.

Piattaforme e dispositivi di questo tipo imitano la fisiologia degli organi *in vivo* e la funzione *in vitro* in un ambiente controllato.

Figura 3: Rappresentazione grafica dei differenti approcci di studio del GBA: rappresentazione schematica di un modello organo-su-chip e dei compartimenti fondamentali di un modello intestino-su-chip (a), isolamento intestinale *ex-vivo* e applicazioni tecniche per studiare le caratteristiche cellulari del tessuto intestinale (b).
Tratta da Moradian et al., 2024.

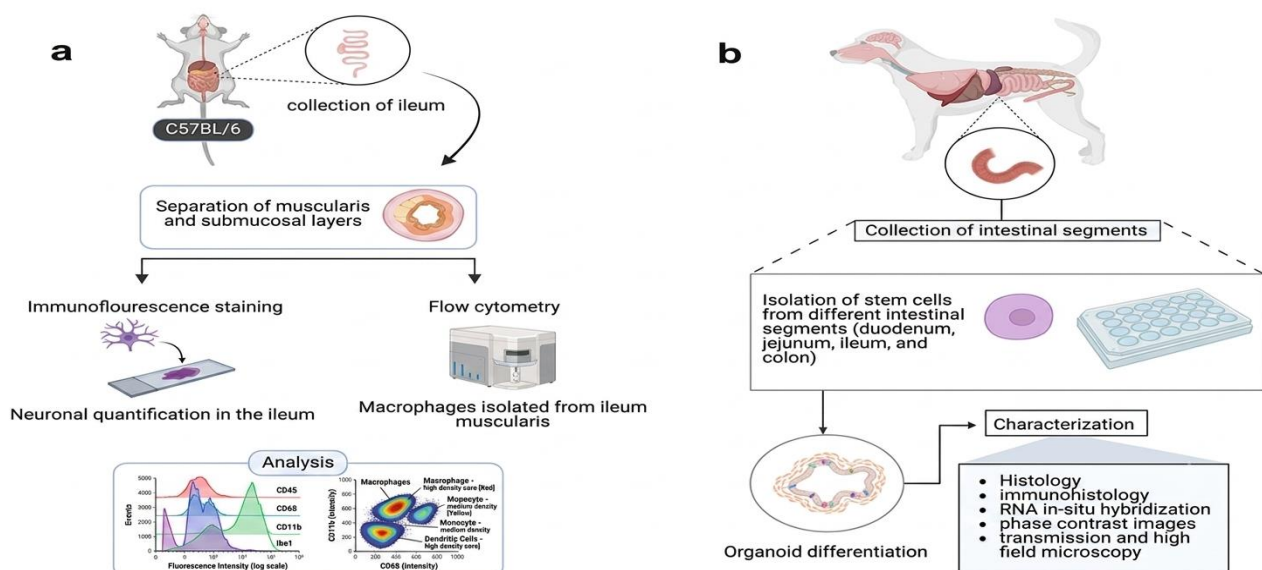
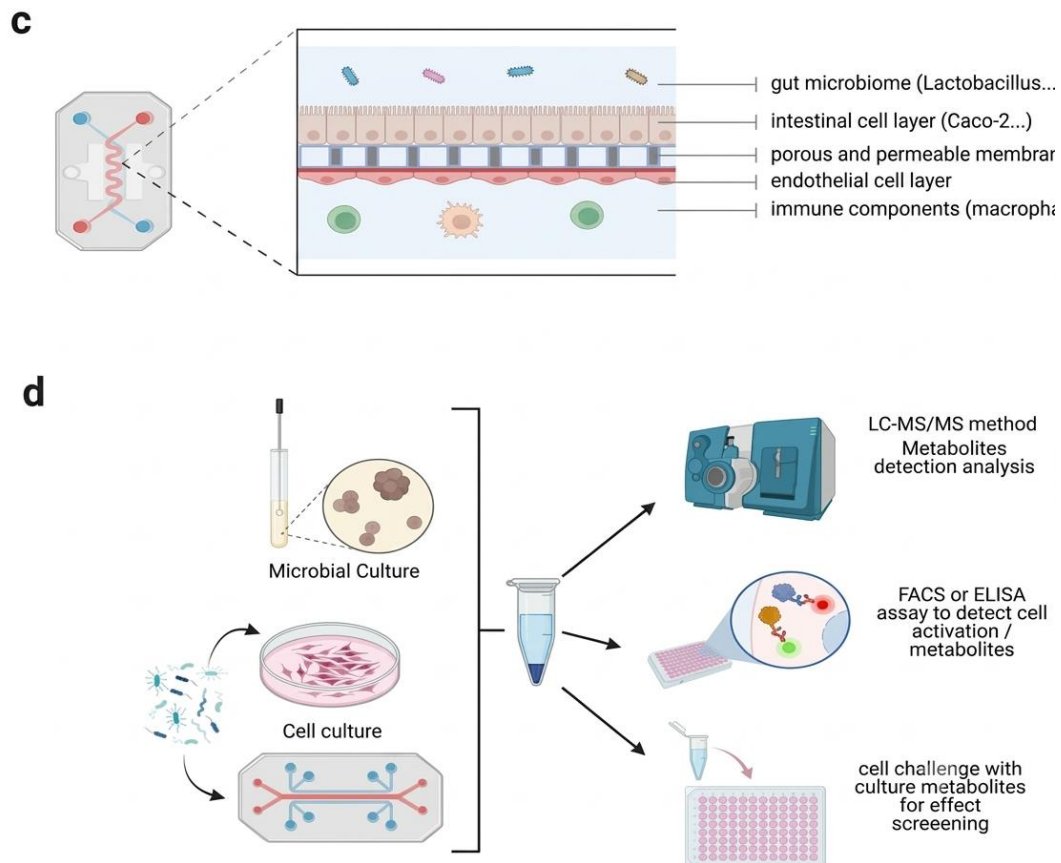


Figura 4: Rappresentazione grafica dei differenti approcci di studio del GBA: rappresentazione schematica di un sistema di coltura di organoidi 3D e potenziale applicazione tecnica per comprendere l'interazione microbiota-intestino-cervello a partire dall'intestino del cane (c), rappresentazione schematica di un modello intestino-su-chip che simula il microambiente intestinale (d) Un approccio tecnico viene utilizzato per valutare le condizioni *in vitro* e gli effetti dei metaboliti. Tratta da Moradian et al., 2024.



Infine, uno degli approcci più utilizzati è legato al neuroimaging. In particolare, si procede con l'analisi dell'utilizzo di una sonda meccanosensoriale, registrazioni elettrofisiologiche e neuroimaging.

Mayeli et al. (2023) hanno sviluppato una sonda meccanosensoriale, minimamente invasiva, per studiare le percezioni del sistema gastrointestinale e le risposte neurali alle sensazioni intestinali. Ciò avviene tramite l'ingestione di una capsula vibrante. Il disegno del loro studio si è ispirato alla teoria dei segnali e ha combinato la stimolazione meccanosensoriale dei segnali intestinali con la misurazione delle sensazioni intestinali, registrazioni elettroencefalografiche (EEG) ed elettrogastrografiche (EGG) e la registrazione di altri segnali fisiologici periferici. La stimolazione gastrointestinale è stata ottenuta in soggetti sani mediante l'ingestione orale di una capsula vibrante non biodegradabile. La vibrazione della capsula è stata rilevata con uno stetoscopio e le registrazioni elettrofisiologiche sono state effettuate con un sistema EEG. I dati pre/post-elaborazione sono stati quindi analizzati con il software Brain Vision Analyzer-2. Questo approccio ha permesso di identificare le caratteristiche della percezione

gastrointestinale e gli effetti differenziali nel cervello in base all'intensità della stimolazione. Gli autori hanno suggerito che questo approccio potrebbe essere utile per le indagini sulle interazioni microbiota-intestino-cervello nei singoli individui. Nel complesso, secondo molti studi, la combinazione dei dati provenienti dall'intestino (microbiota) con metodologie come EGG/EEG, sistemi di registrazione elettrica non invasivi, e modalità di neuroimaging come la risonanza magnetica (MRI), ha fornito spunti per la comprensione delle interazioni microbiota-intestino-cervello.

1.3 Neuroimaging

Come accennato precedentemente uno dei metodi maggiormente adottati in ambito scientifico per lo studio del GBA è quello del neuroimaging.

Le tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI), forniscono un metodo obiettivo e dettagliato per osservare l'attività cerebrale in risposta all'assunzione di probiotici (Crocetta et al., 2024).

In generale si osserva che l'utilizzo della risonanza magnetica (RM) presenta il vantaggio di essere una tecnica non invasiva, priva di radiazioni e con una buona risoluzione spaziale (Tillisch & Labus, 2011).

La fMRI funziona rilevando i cambiamenti nei livelli di ossigeno nel sangue, che si correlano con l'attività neurale, permettendo ai ricercatori di visualizzare e misurare la funzione cerebrale in tempo reale. Nel corso del tempo gli studi condotti con questo approccio hanno permesso di poter effettuare delle valutazioni in vivo della base neurofisiologica di varie condizioni.

La risonanza magnetica funzionale può essere suddivisa in due tipi principali: fMRI basata su compiti e fMRI a riposo. La prima coinvolge i partecipanti che svolgono compiti specifici mentre la loro attività cerebrale viene misurata, fornendo informazioni sulle funzioni cerebrali legate alle attività cognitive mentre svolge compiti espliciti, catturando la connettività funzionale intrinseca del cervello. Tale approccio è risultato importante in contesti clinici, specialmente per la mappatura pre-chirurgica e nei casi in cui i pazienti non possono svolgere compiti a causa dell'età o di deficit cognitivi. Questo metodo consente l'identificazione di reti funzionali, come la rete in modalità predefinita, la rete di salienza e la rete di controllo esecutivo, che sono fondamentali per comprendere l'architettura funzionale di base del cervello (Crocetta et al., 2024).

Attraverso l'analisi dei cambiamenti nei modelli di attività cerebrale e nella connettività funzionale gli studi sulla fMRI hanno iniziato a dimostrare come alterazioni nel microbiota intestinale possano influenzare i circuiti neurali associati all'umore e alla cognizione. È stato particolarmente utile nell'identificare variazioni nella funzione cerebrale in malattie gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), così come in individui sani prima e dopo una prolungata assunzione di probiotici. La natura non invasiva della fMRI e la sua capacità di mappare con precisione l'attività cerebrale la rendono uno strumento importante per convalidare rapporti soggettivi e osservazioni cliniche, offrendo una comprensione più completa dell'interazione intestino-cervello (Crocetta et al., 2024).

1.4 Analisi del microbiota

Il microbiota intestinale è stato scoperto nel XIX secolo. Tra la fine del XX e all'inizio del XXI secolo la ricerca sul microbiota intestinale si è concentrata principalmente sull'effetto complessivo di probiotici e prebiotici sui microbi intestinali. Il microbiota intestinale regola molteplici vie metaboliche dell'ospite. Esso comunica con il metabolismo dell'ospite e forma un asse intestino-organo funzionalmente connesso (Lu et al., 2024). Il termine microbiota intestinale si riferisce all'ampia varietà di microrganismi (batteri, virus, funghi e altri organismi unicellulari) che vivono nell'intestino (MacKay et al., 2024). L'effetto del microbiota intestinale sul SNC è significativo. Un numero crescente di studi preclinici ha dimostrato l'esistenza di una trasduzione bidirezionale del segnale tra il cervello e il microbioma (l'insieme dei microrganismi e dei loro geni) intestinale, che coinvolge meccanismi come la comunicazione intestino-cervello, la barriera immunologica e la trasduzione del segnale neuroendocrino. La colonizzazione del microbiota intestinale, negli organismi, ha inizio alla nascita tramite l'eredità materna. Successivamente, la sua composizione evolve in risposta alle abitudini alimentari e ai segnali ambientali. Esso favorisce la comunicazione bidirezionale tra il cervello, con precisione il sistema nervoso centrale, e l'intestino, ma in presenza di omeostasi supporta la propria sopravvivenza e contribuisce a regolare i normali processi fisiologici dell'ospite attraverso la produzione di varie piccole molecole e metaboliti.

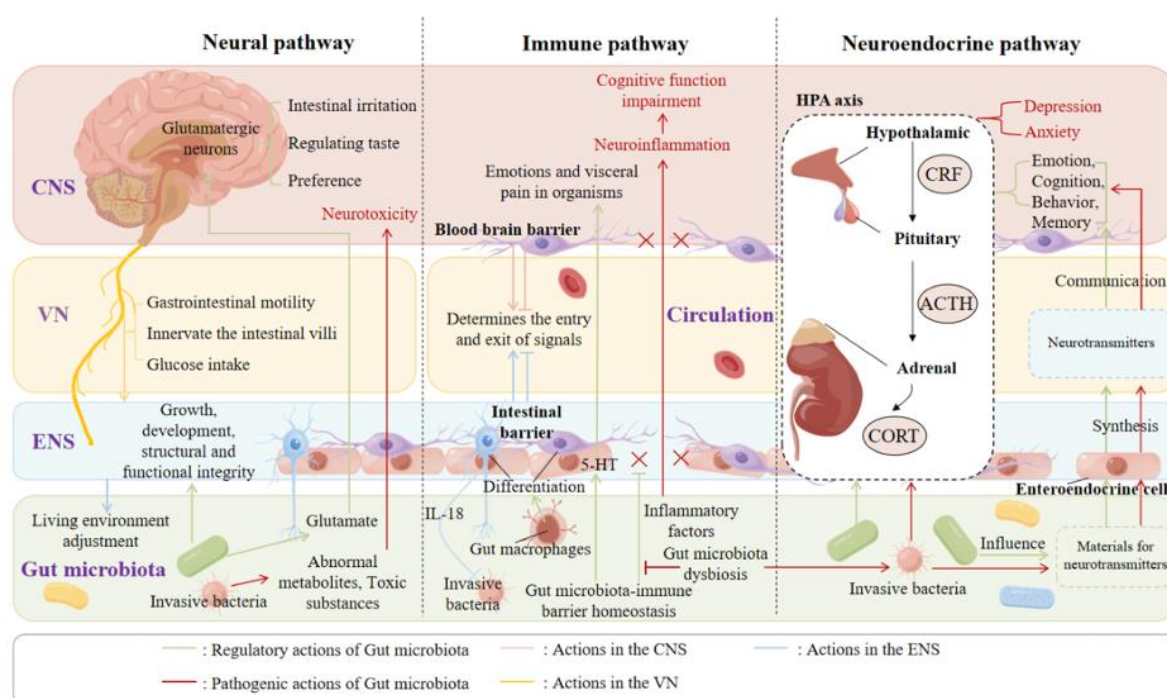
Ciò evidenzia quanto sia importante mantenere l'equilibrio del microbiota intestinale; infatti, una disbiosi intestinale può portare a cambiamenti patologici nell'individuo.

La ricerca rivela che il microbiota intestinale può influenzare significativamente la funzione e il comportamento del cervello attraverso meccanismi come la produzione di neurotrasmettitori, la modulazione dell'infiammazione e la regolazione ormonale.

I suoi cambiamenti, difatti, possono portare ad un'alterazione nei metaboliti, nelle citochine, nei neurotrasmettitori e nelle cellule gliali, ed essi possono a loro volta influenzare anomalie dello sviluppo neurologico e lesioni sostanziali e hanno effetti diffusi su emozioni, cognizione e comportamento (Lu et al., 2024).

Il GBA realizza una comunicazione bidirezionale tra l'ospite e il microbiota intestinale e ciò avviene per mezzo di tre differenti vie che si analizzeranno in seguito tramite il sostegno dell'immagine presentata.

Figura 5: Rappresentazione grafica delle 3 vie di comunicazione. Tratta da Lu et al., 2024.



La figura qui riportata illustra le vie di comunicazione tra ospite e microbiota intestinale. La prima che si analizza è la **via neurale**, costituita dal SNE, il nervo vago e il SNC. Nel processo di comunicazione intestino-cervello, si osserva che le strutture sopra citate non sono solo responsabili dell'invio e della trasmissione di informazioni, ma anche di ricezione e riflessione delle informazioni. Il SNE è l'habitat del microbiota, che svolge un ruolo importante nella crescita, nello sviluppo e nell'integrità strutturale e funzionale del SNE. Non solo, lo stato batterico influenza il SNC distale per mezzo di vie neurali e tramite la produzione di metaboliti. Questa via di trasmissione include la circolazione e il nervo vago. Poi vi è la **via immunitaria**: il sistema immunitario è una barriera che garantisce l'omeostasi intestinale e neurologica. I macrofagi intestinali non solo promuovono la differenziazione del SNE nella prima infanzia, ma mantengono anche la normale funzione del SNE, il quale può controllare la barriera immunitaria dell'intestino tramite la segnalazione dell'IL-18. "L'omeostasi microbiota intestinale-barriera immunitaria" influenza la percezione del SNC sul dolore viscerale e sui cambiamenti emotivi attraverso il rilascio di 5-HT. La barriera intestinale (IB) e la barriera ematoencefalica (BBB) proteggono il sistema nervoso e determinano l'ingresso e l'uscita dei segnali GBA. Lo squilibrio del microbiota distrugge la proteina della giunzione stretta della barriera intestinale, portando all'ingresso di fattori infiammatori nel sistema nervoso e causando deterioramento cognitivo. Infine, si osserva la **via neuroendocrina**. Composta dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che rappresenta una via di comunicazione endocrina tra il cervello e l'intestino. Essa regola la risposta dell'organismo a diversi stimoli e stress rilasciando fattori, tra cui CRF, ACTH e CORT. Questi fattori hanno forti effetti fisiologici attivi nella regolazione delle risposte simpatiche e parasimpatiche, metaboliche, immunitarie e del sistema nervoso centrale. Il microbiota intestinale influenza lo sviluppo precoce dell'asse HPA e la normale funzione fisiologica. Un microbiota intestinale

sbilanciato stimola l'asse HPA a rilasciare fattori attivi che influenzano emozioni, cognizione e comportamento e, nei casi più gravi, portano ad ansia e depressione. Inoltre, una varietà di neurotrasmettitori secreti dalle *cellule enteroendocrine*, come il *peptide inibitore gastrico grelina*, *5-HT*, *somatostatina*, *colecistochinina*, *noradrenalina*, *adrenalina* e *dopamina*, rappresentano importanti vie di comunicazione tra cervello e intestino. Tutti i materiali necessari per la sintesi di questi neurotrasmettitori derivano dal digerito intestinale e sono significativamente influenzati dal microbiota.

1.5 Probiotici

Un altro elemento che ha il potenziale di influenzare il GBA (gut- brain axis) sono i probiotici. Essi sono microrganismi vivi e commestibili, che conferiscono benefici per la salute se consumati in quantità adeguate e svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio del microbiota intestinale (Crocetta et al., 2024). Definiti commestibili perché il loro consumo orale può modificare direttamente il microbiota intestinale aumentando la varietà e la qualità di microrganismi benefici e produrre in questo modo un microbioma più sano.

Ciò può portare potenzialmente a un cambiamento nella sintesi dei metaboliti derivati dal microbiota, riduzione dell'infiammazione, modifiche alla funzione dell'asse HPA e variazioni nell'integrità della barriera intestinale (Crocetta et al., 2024). Pertanto, attraverso l'asse intestino-cervello, i probiotici hanno dimostrato efficacia nel modulare il microbiota intestinale sia negli individui sani sia in quelli affetti da patologie gastrointestinali, come per esempio l'IBS come si vedrà in seguito nel dettaglio. Ma non si limitano solamente alle patologie gastrointestinali, i probiotici offrono la possibilità di influenzare il SNC e ciò ha portato a esplorare il loro utilizzo come coadiuvanti terapeutici nel trattamento dei disturbi del sistema nervoso centrale come deficit cognitivi e disturbi mentali sia in contesti clinici che sperimentali. In particolare si analizza come sono stati in grado di ridurre i sintomi in soggetti affetti da depressione e ansia. (Crocetta et al., 2024).

Gli effetti riportati con probiotici e prebiotici includono l'attenuazione della risposta allo stress, la diminuzione della permeabilità intestinale, la riduzione dell'infiammazione e il miglioramento dei sintomi della depressione.

È importante differenziare i probiotici dai prebiotici (Lu et al., 2024), i quali includono carboidrati complessi e polisaccaridi vegetali che possono essere catabolizzati dal microbiota intestinale e possono influenzare diversi percorsi metabolici nell'organismo attraverso l'azione dei loro sottoprodotti metabolici, gli acidi grassi a catena corta (SCFA).

CAPITOLO 2: PATOLOGIE OGGETTO DI STUDIO

2.1 DEPRESSIONE E ANSIA

2.1.1 Definizione (DSM-5)

Il termine depressione trae le sue origini storiche dal concetto di malinconia o melanconia. Con essa si indicava uno stato d'animo di tristezza nostalgica, sensazione di impotenza, vagheggiamento di un passato migliore, remissività e orientamento introspettivo (Lingiardi & Gazzillo, 2014). Oggigiorno, per parlare di depressione maggiore si deve definire il sintomo depressivo come una condizione emotiva di base che investe l'intera vita psichica dell'individuo e viene descritta come una sensazione pervasiva, persistente e non modulabile di malinconia, tristezza o apatia. L'umore depressivo, però, non è di per sé sufficiente per fare diagnosi depressiva, a tal proposito si deve fare riferimento al DSM-5 (manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali) al cui interno vengono individuati i criteri diagnostici del disturbo. Di seguito vengono illustrate, sinteticamente, le principali aree coinvolte (associate ai vari criteri che vedremo meglio in seguito) che sono: l'area emotivo-affettiva; l'area cognitiva; l'area neurovegetativa e l'area psicomotoria.

Mentre per poter parlare di ansia bisogna fare una netta distinzione dallo stato fisiologico da quello patologico. L'ansia consiste in una condizione di allarme in risposta a una situazione percepita come stressante o pericolosa e/o con la sensazione che qualcosa di genericamente negativo stia per accadere (Lingiardi & Gazzillo, 2014). Essa ha una funzione adattiva e quindi ciò dimostra che negli individui è normale provare ansia, ma in alcuni casi essa non svolge solamente la sua funzione adattiva e risulta, anzi, patologica nel soggetto. Per poter comprendere se si parla di ansia patologica bisogna tener conto di alcuni criteri, che sono: il contesto; l'intensità; la frequenza e la pervasività. Parlando di contesto si osserva che nei casi di ansia patologica la reazione è tendenzialmente incongrua rispetto alla situazione scatenante, quantomeno per come viene vista dalla maggior parte delle persone. Poi vi è l'intensità della reazione ansiosa, la quale fa sì che l'individuo non sia in grado di affrontare la situazione in questione. Infine, si osserva la frequenza e la pervasività che, per poter essere comprese al meglio bisogna tener conto di un continuum fisiologico-patologico che si riferisce ai concetti di stato e tratto. L'ansia di stato indica l'esperienza ansiosa di un particolare momento. L'ansia di tratto è invece una tendenza costante ad affrontare in modo ansioso la maggior parte delle situazioni della vita quotidiana. Questi criteri permettono quindi di comprendere come il DSM-5 definisce l'ansia, ovvero come l'insorgenza di una reazione d'allarme in assenza di uno stimolo adeguato a natura e intensità a determinarla e quando i livelli d'ansia sono troppo intensi o quando le risposte comportamentali si rivelano poco congrue e in definitiva non vantaggiose per l'individuo.

2.1.2 Sintomi e segni

In seguito, si analizzeranno nel dettaglio i criteri del DSM-5 per l'episodio depressivo maggiore, che permetterà una maggiore comprensione della depressione maggiore.

Per poter parlare di depressione maggiore è necessario che cinque (o più) dei seguenti sintomi siano stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e

rappresentino un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere. Gli altri sono:

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (per es., si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altri (per es. appare lamentoso/a).
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).
8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservazione da altri)
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

(American Psychiatric Association [APA], 2014)

Parallelamente, si analizzano i criteri relativi al Disturbo d'ansia generalizzato, in conformità con i criteri definiti dal DSM-5.

Come per la depressione, il DSM-5 fornisce inizialmente una definizione del disturbo e del periodo necessario in cui i sintomi, elencati di seguito, devono essere presenti per poter fare una diagnosi. In questo caso si osserva che il disturbo d'ansia generalizzato consiste in una condizione di ansia e preoccupazione (attesa apprensiva) eccessive, che si manifestano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, relative a una quantità di eventi o di attività (come prestazioni lavorative o scolastiche). Inoltre, l'individuo ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.

L'ansia e la preoccupazione sono associate a tre (o più) dei sei seguenti sintomi (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi).

1. Irrequietezza, o sentirsi tesi/e, "con i nervi a fior di pelle"
2. Facile affaticamento.
3. Difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria.
4. Irritabilità.
5. Tensione muscolare.

6. Alterazioni del sonno (difficoltà a addormentarsi o a mantenere il sonno, o sonno inquieto e insoddisfacente).

(American Psychiatric Association [APA], 2014)

2.1.3 Meccanismi biologici

Si osserva come nei disturbi mentali sia quasi sempre presente una componente biologica, che non significa tuttavia aver identificato il meccanismo o i meccanismi patogenetici alla base della malattia. Tale evidenza consente di adottare una prospettiva differente della patologia.

Negli studi condotti sul disturbo depressivo si ritiene che esso implichi una modificazione dell'assetto e negli equilibri delle ammine biogene cerebrali (nello specifico si parla della *serotonina*, *noradrenalina* e *dopamina*). Questa ipotesi nasce in gran parte dall'osservazione empirica sulle sostanze che agiscono in modo specifico sulla neurotrasmissione serotoninergica e noradrenergica esercitano un'azione antidepressiva evidente e prevedibile.

Le teorie biologiche sui disturbi d'ansia si sono sviluppate a partire da studi preclinici su modelli animali, dalle scoperte delle neuroscienze e dalle ricerche sugli effetti dei farmaci (Lingiardi & Gazzillo, 2014). Il sistema nervoso autonomo (SNA) sembra giocare un ruolo di rilievo nello sviluppo dei sintomi ansiosi: in alcuni pazienti, soprattutto quelli che presentano attacchi di panico, si riscontrano un aumento del tono simpatico, un adattamento più lento a stimoli ripetuti e una risposta eccessiva a stimoli di entità moderata. I neurotrasmettitori più coinvolti nelle patologie ansiose sono la noradrenalina, la serotonina e il sistema gabaergico (acido γ -amino butirrico, GABA).

2.2 IBS (Sindrome dell'intestino irritabile)

2.2.1 Definizione

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è una condizione gastrointestinale cronica comune, definita da disturbi dell'alvo e dolore addominale, in assenza di patologie organiche note (Huang et al., 2023). L'IBS è stata classificata come un disturbo funzionale dell'intestino, definito da un'insorgenza dei sintomi superiore a sei mesi e da una ricorrenza di almeno tre giorni al mese negli ultimi tre mesi. Inoltre, si tratta di un disturbo biopsicosociale cronico che si manifesta con dolore addominale ricorrente e alterazioni della forma o della frequenza delle feci. (Hillestad et al., 2022).

2.2.2 Sintomi e segni

I sintomi e segni principali dell'IBS ci vengono segnalati dalle linee guida dello studio globale della Fondazione Roma, che permette di effettuare la diagnosi tenendo conto di tali criteri. Per questo motivo si osserva che i criteri diagnostici richiedono che il disagio o il dolore addominale siano associati ad almeno due dei seguenti elementi: miglioramento con la defecazione, insorgenza associata a un cambiamento nella forma delle feci o insorgenza legata a un cambiamento nella frequenza delle evacuazioni.

Questi criteri diagnostici, noti come classificazione di Roma III, suddividono ulteriormente i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (IBS) in sottotipi in base al

loro schema fecale predominante: stitichezza (IBS-C), diarrea (IBS-D), mista (IBS-M) o non sottotipizzata (IBS-U).

In generale i sintomi che caratterizzano le persone che soffrono di IBS sono: dolore addominale ricorrente, tipicamente associato alla defecazione o a cambiamenti nelle abitudini intestinali; alterazioni dell'alvo; gonfiore e sensazione soggettiva di pienezza addominale; distensione addominale visibile, che può variare nel corso della giornata e i sintomi correlati all'eccesso di gas, come aumento della flatulenza o fastidio dovuto al gas (Weaver et al., 2017).

Molti pazienti mostrano ipersensibilità viscerale, ovvero avvertono dolore a stimoli che non sarebbero dolorosi in individui sani.

I sintomi dell'IBS possono essere facilmente confusi con altro, ma per poter differenziare questa patologia rispetto ad altre si vede che non c'è la presenza di sintomi di allarme. Come ad esempio, perdita di peso, sanguinamento.

Tra i differenti sintomi e segni fisici notiamo come la componente psicologica ricopre un ruolo importante in questa patologia. Infatti, le variabili fisiologiche e psicologiche sono state identificate come aventi un ruolo nell'eziologia e nella perpetuazione della sintomatologia, evidenziando l'interazione tra cervello e intestino nei pazienti affetti da IBS (Huang et al., 2023).

A livello biologico un crescente corpus di ricerche, affiancato da osservazioni cliniche, sostiene il ruolo fondamentale del cervello nella genesi e nel mantenimento dei sintomi dell'IBS (Mayer et al., 2023). A prescindere dai fattori scatenanti primari, il cervello è in ultima analisi responsabile dell'elaborazione e della generazione della percezione cosciente di dolore addominale, disagio e ansia, sulla base degli input sensoriali provenienti dall'intestino.

Eventi stressanti e traumatici vissuti nelle prime fasi della vita aumentano la probabilità di sviluppare l'IBS; inoltre, i fattori di stress psicosociale in età adulta svolgono un ruolo cruciale nell'esordio iniziale, nelle riacutizzazioni e nella gravità percepita dei sintomi (Mayer et al., 2023).

Difatti differenti studi e ricerche hanno evidenziato come lo stress (stress post-traumatico) o in generale condizioni di vita o fattori di stress elevati e l'ansia e la depressione possono essere cause di insorgenza della patologia. Questi risultati illustrano l'interdipendenza o il dialogo incrociato tra il cervello e l'intestino nell'IBS, una connessione comunemente nota come asse cervello-intestino (GBA).

CAPITOLO 3: CORRELAZIONE TRA GBA E LE PATOLOGIE

In questo capitolo viene esaminato il nucleo centrale della presente trattazione, ovvero la correlazione bidirezionale sussistente tra il GBA (Gut-Brain Axis) e le patologie precedentemente descritte: disturbo d'ansia, depressione e Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS).

L'obiettivo è evidenziare come la letteratura scientifica recente dimostri l'importanza di una valutazione e considerazione globale dell'individuo, aprendo la strada a nuovi approcci terapeutici mirati al benessere psicofisico attraverso la modulazione dell'asse intestino-cervello.

3.1 GBA e depressione

La prima correlazione analizzata concerne il legame tra il GBA e la depressione. Come osservato in precedenza i meccanismi precisi alla base della fisiopatologia della depressione sono sconosciuti, ma l'adozione di una nuova prospettiva che si concentra sull'asse cervello-intestino-microbiota consente di approssimarsi in modo più efficace alla complessità della patologia, favorendo lo sviluppo di nuovi farmaci antidepressivi.

Nel corso dell'ultimo decennio, prove sempre più numerose suggeriscono che l'asse cervello-intestino-microbiota sia responsabile della fisiopatologia della depressione (Foster e McVey Neufeld, 2013; Simpson et al., 2021; Valles-Colomer et al., 2019). Studi di causalità hanno suggerito che il fenotipo depressivo sia accompagnato da alterazioni del microbiota intestinale che, a loro volta, influenzano i comportamenti depressivi (Foster e McVey Neufeld, 2013; Lach et al., 2018; Martin et al., 2018; Vuong et al., 2017; Yang et al., 2020b).

L'estensione della nomenclatura a “asse – intestino-cervello-microbiota” si rende necessaria per evidenziare il ruolo cardine del microbiota stesso. Attualmente questo termine non riguarda solamente il rapporto bidirezionale presente tra di loro, bensì un rapporto molto più ampio. Difatti rappresenta anche il sistema cervello-intestino-microbiota negli ospiti e le interazioni tra sistema nervoso centrale (SNC), sistema di segnalazione chimica endocrina, regolazione immunitaria, microbiota ed effetti metabolici, nonché funzioni di barriera nel cervello e nell'intestino (Chang et al., 2022).

Il coordinamento di questi fattori gioca un ruolo importante nel mantenimento dello stato di salute di un individuo (Foster e McVey Neufeld, 2013; Lynch e Pedersen, 2016; Maiuolo et al., 2021; Margolis et al., 2021). Se si verifica uno squilibrio nell'asse cervello-intestino-microbiota, possono insorgere diverse patologie, tra cui disturbi mentali come la depressione (Foster e McVey Neufeld, 2013; Lynch e Pedersen, 2016; Maiuolo et al., 2021; Margolis et al., 2021).

Gli studi che sono stati condotti per poter spiegare e verificare l'ipotesi della correlazione tra il GBA e la depressione sono stati effettuati inizialmente sui topi e in seguito anche su soggetti umani. Come precedentemente esposto, lo stress cronico rappresenta un fattore eziopatogenetico centrale nella fisiopatologia della depressione; inoltre, la resilienza è mediata da cambiamenti adattativi in diversi circuiti, tra cui il BDNF (fattore neurotrofico derivato dal cervello), le citochine proinfiammatorie e la milza (Hashimoto, 2019, 2020; Qu et al., 2017; Yang et al., 2015a, 2015b, 2016a; Zhang et al., 2021).

Alcuni studi hanno dimostrato che alcuni roditori sono resilienti allo stress cronico da sconfitta sociale (CSDS) e all'impotenza appresa (LH). Il gruppo di lavoro di questo studio ha riportato livelli più elevati di *Bifidobacterium* nei topi resilienti al CSDS rispetto ai topi di controllo e ai topi suscettibili al CSDS (Yang et al., 2017a). Inoltre, la somministrazione orale di *Bifidobacterium* ha aumentato significativamente il numero di topi resistenti al CSDS rispetto al trattamento con veicolo, suggerendo che il *Bifidobacterium* conferisce resistenza al CSDS. Al contrario, nei ratti suscettibili all'impotenza appresa (LH) si è osservata un'abbondanza relativa superiore dei generi *Lactobacillus*, *Clostridium cluster III* e *Anaerofustis*, rispetto a quelle dei ratti di controllo e resistenti all'LH. Contestualmente, i livelli di acido acetico e acido propionico nelle feci dei ratti suscettibili all'LH erano inferiori a quelli dei ratti di controllo e resistenti all'LH (Zhang et al., 2019a). Inoltre, la deplezione del microbiota indotta da antibiotici (ovvero la drastica riduzione della diversità microbica) è stata correlata a una maggiore resistenza al CSDS nei topi (Wang et al., 2020c), così come l'integrazione di *betaina*, la quale promuove la resilienza all'anedonia attraverso *pathways* antinfiammatori (Qu et al., 2020). Tali risultati supportano l'ipotesi che l'asse cervello-intestino-microbiota svolga un ruolo nella suscettibilità e nella resilienza allo stress.

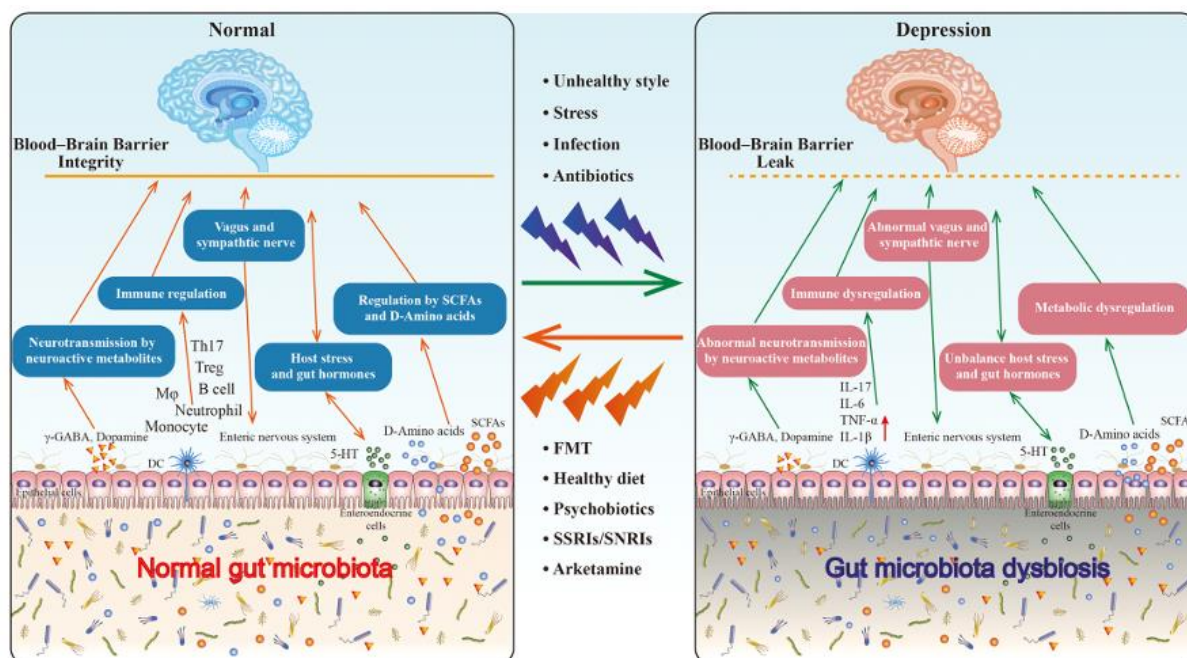
In ambito clinico, numerosi studi clinici hanno riportato una composizione anomala del microbiota intestinale nei pazienti con depressione rispetto ai controlli sani, suggerendo ulteriormente un ruolo dell'asse cervello-intestino-microbiota nella depressione (Jiang et al., 2015; Naseribafrouei et al., 2014; Park et al., 2013; Tillmann et al., 2019; Yang et al., 2020a; Zheng et al., 2016, 2020b). In particolare, uno studio ha rilevato che la disbiosi del microbiota intestinale nei pazienti depressi era associata a livelli ridotti di BDNF e che il *Faecalibacterium* era correlato al punteggio della scala di depressione clinicamente valutata, contribuendo alla gravità dei sintomi depressivi (Jiang et al., 2015).

La ricerca recente ha scoperto che il DNA del microbiota intestinale contribuisce al fenotipo della depressione, distinguendo i pazienti depressi dai controlli, come dimostrato dall'apprendimento automatico mirato alle varianti di sequenza di ampliconi esatti a singolo nucleotide nel microbioma intestinale dei pazienti (Stevens et al., 2021). Uno studio approfondito che ha coinvolto pazienti depressi ha adottato una prospettiva omica multilivello per comprendere le alterazioni del microbioma intestinale e della metabolomica come fattori che contribuiscono all'ecologia intestinale nella patogenesi della depressione (Yang et al., 2020a). Il fenotipo complessivo dell'ecologia intestinale, comprendente 3 batteriofagi, 47 specie batteriche e 50 metaboliti fecali, nei pazienti depressi differiva significativamente da quello dei controlli sani.

Sono state condotte diverse revisioni sistematiche e meta-analisi per valutare le prove di alterazioni del microbiota intestinale nei pazienti con depressione. Una meta-analisi ha mostrato che i generi *Coprococcus* e *Faecalibacterium* erano ridotti nei pazienti depressi rispetto ai controlli non depressi e che i sintomi depressivi miglioravano negli studi interventistici con probiotici (Sanada et al., 2020). Un'altra recente meta-analisi ha mostrato che le alterazioni del microbiota intestinale erano associate a un modello transdiagnostico con la riduzione di alcuni batteri antinfiammatori produttori di butirrato e l'arricchimento di batteri pro-infiammatori nei pazienti con disturbi psichiatrici, inclusa la depressione (Nikolova et al., 2021). Una migliore comprensione delle alterazioni

marcate dall'intestino al cervello o dal cervello all'intestino permetterà di accertare il ruolo dell'asse cervello-intestino nei pazienti con depressione.

Figura 7: Rappresentazione schematica dell'asse intestino-cervello nei confronti dello stato normale e della depressione. Tratto da Chang et al., 2022.



Il ruolo dell'asse cervello-intestino-microbiota nella depressione. Uno stile di vita malsano dovuto a stress aumentato e prolungato, infezioni o altri fattori può causare disbiosi, ovvero un'alterazione dell'equilibrio del microbiota intestinale. Condizioni anomale nell'organismo possono essere regolate bidirezionalmente dall'asse cervello-intestino-microbiota tramite segnali neurali, segnali immunitari o segnali chimici, contribuendo così alla depressione. La ricerca ha dimostrato che il trapianto di microbiota fecale (FMT), la dieta, gli psicobiotici e gli antidepressivi (ad esempio, SSRI, SNRI, arketamina) possono ripristinare le anomalie del microbiota intestinale, la funzione cerebrale anomala e i sintomi depressivi attraverso l'asse cervello-intestino-microbiota.

In conclusione, i dati esaminati dimostrano una chiara correlazione bidirezionale tra GBA e depressione: lo stress e uno stile di vita scorretto alterano il microbiota intestinale, il quale invia segnali patologici al cervello (riducendo il BDNF e i batteri antinfiammatori come *Faecalibacterium* e *Coprococcus*) alimentando così i sintomi depressivi. Al tempo stesso, la ricerca su modelli animali e clinici conferma che generi protettivi come il *Bifidobacterium* mediano la resilienza allo stress, dimostrando che la modulazione terapeutica dell'asse tramite dieta, psicobiotici, FMT e antidepressivi rappresenta una via concreta ed efficace per ripristinare il benessere psicofisico dell'individuo.

3.2 GBA e disturbo d'ansia

L'ansia e lo stress, nella società contemporanea, ricoprono un ruolo rilevante nello stile di vita di ogni individuo e in particolar modo nell'insorgenza di disturbi psichiatrici, tra cui i disturbi d'ansia e il disturbo depressivo maggiore. Negli ultimi anni, inoltre, si sono registrati interessanti sviluppi nella ricerca che evidenziano l'importante ruolo del microbiota intestinale e del sistema immunitario, nonché le loro interazioni con il

cervello, nell'eziologia di questi disturbi psichiatrici e gli effetti di vari fattori di stress sulla composizione del microbiota intestinale (MacKay et al., 2024).

Come è stato evidenziato in questo testo di tesi, il GBA con i diversi sistemi di cui è composto e con i quali comunica bidirezionalmente è correlato ai disturbi psichiatrici.

In situazioni di stress cronico, lo strato epiteliale intestinale può diventare più permeabile, con conseguente aumento del passaggio di endotossine dall'interno dell'intestino all'esterno, portando a un'inflammation di basso grado caratteristica di numerosi disturbi dell'umore e d'ansia (MacKay et al., 2024). La permeabilità intestinale è fortemente associata alla disbiosi intestinale e l'aumentata permeabilità intestinale al *lipopolisaccaride batterico* (LPS) e agli antigeni derivati dal cibo può contribuire ad alterazioni delle funzioni della glia e del sistema immunitario, influenzando così la regolazione dell'attività gliale e la sopravvivenza dei neuroni.

Il legame tra ansia e microbiota intestinale è stato suggerito da studi sui topi che mostravano un'associazione tra reattività allo stress e microbiota e una riduzione del comportamento ansioso nei topi germ-free privi di microbi (MacKay et al., 2024).

Ricerche successive sui topi BALB/c, che presentano un aumento delle manifestazioni ansiose rispetto ai topi NIH Swiss, hanno mostrato una riduzione di tale attività quando colonizzati con microbiota proveniente da topi NIH Swiss rispetto a quelli colonizzati con microbiota proveniente da topi BALB/c donatori. Al contrario, nella situazione inversa, ovvero quando i topi NIH Swiss sono stati colonizzati con microbiota proveniente da topi BALB/c, si è osservato un aumento dei livelli di ansia.

Nello sviluppo del comportamento ansioso, inoltre, è stato evidenziato come l'adolescenza potrebbe essere un periodo chiave in cui i microbi possono influenzare lo sviluppo dei circuiti dello stress e del comportamento ansioso. Uno studio condotto da Desbonnet et al. con la somministrazione di antibiotici nei topi e uno effettuato da Reid et al. sulle analisi fecali di adolescenti umani hanno fornito ulteriori prove dell'importanza del periodo adolescenziale nello sviluppo di questo comportamento ansioso.

Jang et al. hanno riportato che l'esposizione allo stress nei topi ha provocato un aumento del comportamento ansioso e un aumento dell'abbondanza di *Proteobacteria* ed *Escherichia coli* e una riduzione della quantità di *Lactobacillus*. Gli stessi ricercatori hanno dimostrato un aumento del comportamento ansioso e dell'inflammation quando il microbiota fecale è stato trasferito da topi stressati a topi non stressati; nello specifico, la somministrazione orale di *E. coli* ha provocato un aumento dell'attività ansiosa, mentre la somministrazione di *L. johnsonii* ha ridotto il comportamento ansioso (MacKay et al., 2024).

Sebbene manchino studi traslazionali da modelli animali alla situazione clinica per quanto riguarda il microbioma intestinale e l'ansia, è stata riportata un'alterazione della composizione microbica intestinale, nonché una ridotta diversità e ricchezza microbica, in pazienti con disturbo d'ansia generalizzato (GAD) rispetto a controlli sani (MacKay et al., 2024). Chen et al. hanno riscontrato un'associazione negativa tra la gravità dell'ansia e l'abbondanza di *Prevotella* e un'associazione positiva con l'abbondanza di *Bacteroides* ed *Escherichia-Shigella*.

Jiang et al. hanno riscontrato livelli più bassi di *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium* e *Sutterella* e livelli più alti di *Lactobacillus* nei pazienti con GAD rispetto ai controlli e hanno anche riportato che i pazienti con GAD in remissione mostravano un aumento dell'abbondanza di generi produttori di SCFA (*Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium* e *Sutterella*) rispetto ai pazienti con sintomi di GAD attivo.

Taylor et al. hanno riportato una correlazione positiva tra *Lactobacillus* e sintomi d'ansia.

I risultati di diversi studi clinici sulla somministrazione di probiotici e prebiotici agli esseri umani hanno mostrato un miglioramento dei sintomi d'ansia e hanno fornito ulteriore supporto al legame tra microbiota intestinale e ansia, sebbene siano stati riportati risultati variabili (MacKay et al., 2024).

Uno di questi studi è stato effettuato da Yang et al., i quali hanno condotto una revisione sistematica sugli effetti della regolazione del microbiota intestinale sui sintomi d'ansia attraverso l'analisi di 21 studi contenenti 1.503 soggetti; di questi studi, due terzi prevedevano l'utilizzo di probiotici per regolare il microbiota intestinale e gli altri impiegavano approcci non probiotici come la modifica della dieta quotidiana.

Più della metà degli studi ha riscontrato che la regolazione della flora intestinale migliorava i sintomi d'ansia. Questi ricercatori hanno anche riportato che il 36% degli studi che utilizzavano probiotici come intervento erano efficaci, mentre l'86% degli studi in cui venivano utilizzati metodi non probiotici erano efficaci. Nella loro revisione sistematica, Liu et al hanno analizzato 34 studi clinici controllati in cui sono stati studiati gli effetti di prebiotici e probiotici sulla depressione e sull'ansia. Hanno concluso che i prebiotici non hanno mostrato differenze significative rispetto al placebo per la depressione o l'ansia, mentre i probiotici hanno mostrato piccoli effetti significativi sia per la depressione che per l'ansia.

In conclusione, si evidenzia l'importanza del ruolo del microbiota intestinale nella regolazione delle emozioni e del comportamento, in particolare attraverso il sistema nervoso centrale. Numerosi studi, come abbiamo precedentemente osservato, evidenziano che l'asse microbiota-intestino-cervello (MGBA) è la principale via di comunicazione per questa interazione (Jiang et al., 2024). Fattori come la segnalazione neurale, i meccanismi endocrini e la regolazione immunitaria influenzano significativamente il funzionamento di questo asse. Queste scoperte aprono nuove prospettive per la comprensione e il trattamento dell'ansia e di altri disturbi mentali, suggerendo nuove strategie di trattamento che includono la manipolazione del microbiota intestinale. Tecniche come l'uso di probiotici, prebiotici e il trapianto di microbiota fecale (FMT) possono modificare la composizione del microbiota intestinale e ricostruire l'ambiente intestinale, migliorando il benessere psicologico degli individui (Baske et al., 2024; Chudzik et al., 2021; Noonan et al., 2020).

3.3 GBA e IBS

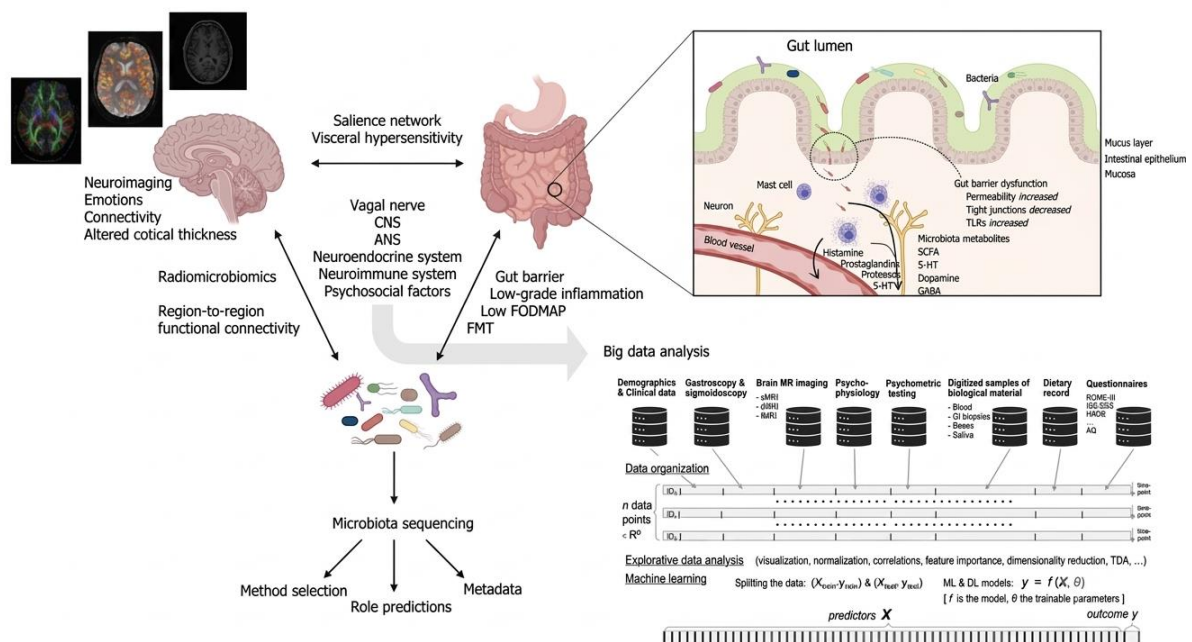
Il termine "IBS" si riferisce collettivamente a disturbi inspiegabili dal punto di vista medico della comunicazione bidirezionale tra l'intestino e il cervello. Questi disturbi sono multifattoriali e includono ipersensibilità viscerale, risposte infiammatorie di basso grado, disturbi della motilità intestinale, alterazioni dell'elaborazione del sistema nervoso

centrale (SNC) e alterazioni della composizione del microbiota intestinale (Hillestad et al., 2022).

Nell'intestino, un microbiota ben funzionante è altamente adattato all'ospite e svolge processi biochimici e metabolici importanti per la funzione dell'ospite. I segnali provenienti dal microbiota intestinale modulano aspetti dell'omeostasi attraverso vie di comunicazione neurali, endocrine e immunitarie tra l'intestino e il cervello. Insieme, ciò ha stabilito il concetto dell'asse microbiota-intestino-cervello (MGB).

Come evidenziato nei capitoli precedenti, il nervo vago ricopre un ruolo centrale nell'ambito del GBA; nel caso specifico dell'IBS, esso agisce come principale modulatore. In condizioni normali, il nervo vago percepisce e viene attivato da microbi intestinali e metaboliti sensibili alla dieta, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), o da fattori endocrini, enzimi e neurotrasmettitori come *serotonina*, *dopamina*, *acetilcolina*, *glutammato*, *acido γ -amminobutirrico (GABA)* e *noradrenalina* (Hillestad et al., 2022). Ciascuno di questi fattori è potenzialmente influenzato da alterazioni nella composizione del microbiota e è coinvolto nella patologia della sindrome dell'intestino irritabile (IBS), come illustrato nella figura qui seguente.

Figura 8: Rappresenta l'integrazione di approcci multimodali e interdisciplinari per l'analisi dei big data nella sindrome dell'intestino irritabile. SNA: Sistema nervoso autonomo; SNC: Sistema nervoso centrale; FODMAP: Oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili; FMT: Trapianto di microbiota fecale; 5-HT: 5-idrossitriptamina (serotonina); SCFA: Acidi grassi a catena corta; GABA: Acido γ -amminobutirrico; TLR: Recettori Toll-like. Tratto da Hillestad et al., 2022.



Nell'intestino, le terminazioni vagali si connettono ai neuroni del sistema nervoso enterico (ENS), che regola la funzione dei sistemi muscolare, neuro-ormonale e secretorio del tratto gastrointestinale per generare modelli di digestione funzionale. Nell'IBS, la fisiopatologia implica un'alterata composizione del microbiota intestinale, un'alterata integrità della mucosa intestinale e un'inflammatione di basso grado. Oltre

alle vie attraverso il sistema circolatorio, molti di questi fattori possono anche innescare fluttuazioni nell'attività dell'ENS con conseguente effetto sul cervello. Questa relazione di segnali reciproci può essere alterata al punto da causare IBS cronica. Nel cervello affetto da IBS cronica, i segnali efferenti possono essere percepiti come spiacevoli o dolorosi, potenzialmente portando a disagio o dolore viscerale cronico (Hillestad et al., 2022).

Al fine di comprendere appieno il rapporto bidirezionale tra l'IBS e il GBA, è essenziale superare una visione esclusivamente bottom-up; dall'intestino al cervello, e analizzare il percorso contrario, ovvero l'influente regolatoria *top-down*; dal sistema nervoso centrale alla periferia gastrointestinale (Mayer et al., 2023). Il cervello non si limita a registrare passivamente gli stimoli dolorosi viscerali, ma modula attivamente l'ambiente intestinale attraverso il sistema nervoso autonomo (SNA) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

In situazioni di stress psicologico o ansia, l'attivazione delle reti centrali (in particolare la rete di salienza e il circuito dell'arousal emotivo che coinvolge l'amigdala e l'ipotalamo) determina l'invio di segnali efferenti disfunzionali verso l'intestino per mezzo delle fibre simpatiche e parasimpatiche (Mayer et al., 2023).

Questa stimolazione centrale ha un impatto diretto su tre livelli fisiologici: la motilità e secrezione, l'espressione genica del microbiota e l'integrità della barriera e attivazione immunitaria.

La prima riguarda i segnali discendenti. I quali alterano i pattern motori del SNE, accelerando o rallentando il transito intestinale e modificando la secrezione di fluidi, determinando così la tipica alternanza sintomatologica tra diarrea e stipsi (Mayer et al., 2023).

Mentre con l'espressione genica si fa riferimento al rilascio periferico di *catecolamine*, in particolare la *noradrenalina* secreta dalle fibre simpatiche nel lume intestinale. La quale agisce direttamente sui recettori dei microrganismi. Questo stimolo neuroendocrino è in grado di modificare la virulenza, l'espressione genica e la composizione relativa del microbiota stesso, dimostrando come lo stress cerebrale possa causare direttamente uno stato di disbiosi (Mayer et al., 2023).

Infine, con l'integrità della barriera e l'attivazione immunitaria si analizzano i segnali discendenti centrali che inducono una degranulazione dei mastociti situati nella lamina propria intestinale.

Come descritto da Hillestad et al. (2022), i mastociti attivati rilasciano mediatori infiammatori come *istamina*, *proteasi* e *prostaglandine*, i quali danneggiano le proteine delle giunzioni strette, determinando un aumento della permeabilità epiteliale e sensibilizzando le terminazioni nervose afferenti, con conseguente ipersensibilità viscerale.

L'eterogeneità del "microbiota intestinale sano" ha reso difficile identificare una chiara firma microbica della sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Infatti, la composizione del microbiota intestinale è influenzata da molteplici fattori, come la posizione geografica, l'etnia, le scelte alimentari, l'uso di farmaci e gli agenti patogeni. Pertanto, la composizione del microbiota intestinale umano è estremamente diversificata. Questa eterogeneità rende difficile fornire una chiara definizione di "microbiota sano". Tuttavia,

alcune caratteristiche sono considerate importanti: un elevato livello di diversità, una quantità favorevole di batteri produttori di butirrato e resistenza e resilienza, ovvero la capacità di resistere a un disturbo che ne alteri la composizione e di ritornare alla composizione iniziale, funzionale o tassonomica, in seguito a tale disturbo (Hillestad et al., 2022). Al contrario, nelle malattie la composizione del microbiota è spesso associata a una ridotta diversità microbica e alla perdita del tipico equilibrio tra l'ospite e i microrganismi, una cosiddetta “disbiosi”, legata a diverse malattie umane sistemiche e locali.

Numerosi studi hanno mostrato differenze nel microbiota intestinale tra IBS e controlli sani. Una revisione sistematica del 2019 (Pittayanon et al., 2019) ha evidenziato come i pazienti con IBS presentino un incremento delle famiglie *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* e *Bacteroidales*, a fronte di una riduzione di *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* e *Clostridiales* rispetto ai controlli sani.

In sintesi, la complessità dell'IBS richiede di superare una visione settoriale della patologia a favore di un approccio integrato. L'analisi dell'asse microbiota-intestino-cervello (MGB) evidenzia come l'interazione bidirezionale tra intestino e cervello, mediata dal ruolo cruciale del nervo vago, rappresenti un sistema dinamico in cui l'alterazione dei singoli componenti può innescare effetti sistemici rilevanti. Sebbene la ricerca attuale non abbia ancora isolato una "firma" microbica diagnostica univoca, l'evidenza di alterazioni sistemiche — come la disbiosi e le risposte infiammatorie di basso grado — conferma quanto il microbiota sia determinante nel definire la sintomatologia dell'IBS. La sfida futura per la comunità scientifica risiederà, pertanto, nell'integrazione di approcci multimodali (capaci di combinare dati metagenomici, metabolomici e analisi neurofunzionali) per decodificare l'eterogeneità clinica di questo disturbo e giungere, in prospettiva, a strategie terapeutiche sempre più mirate e personalizzate.

CONCLUSIONE

In questo testo di laurea si è proposto di analizzare e osservare il rapporto presente tra patologie di diversa natura e l'asse intestino-cervello (GUT BRAIN AXIS). Come prima cosa l'analisi si è focalizzata sulla sua struttura e analisi. Il GUT BRAIN AXIS si tratta di una rete di comunicazione bidirezionale tra il sistema gastrointestinale e il cervello, ma non si limita solo e unicamente a comunicare con i diversi organi in questione. Gli studi riportati hanno evidenziato un ruolo centrale ricoperto dal nervo vago, ritrovato anche nella relazione con i diversi disturbi, il sistema immunitario e quello enterico. Di fondamentale importanza, come le diverse ricerche effettuate hanno dimostrato, è il ruolo operato dal microbiota. Difatti nel testo di laurea, per poter spiegare al meglio la relazione del GBA con i diversi disturbi, si parla di asse cervello-intestino-microbiota. Il microbiota, nonostante sia situato principalmente nell'intestino, ha effetti su tutto il nostro organismo. Per poter spiegare meglio ciò si analizza, in modo più chiaro e semplificato, come nella depressione, nei disturbi d'ansia e nell'IBS il microbiota opera. Ma non solo: si osserverà anche come, nonostante siano differenti tra loro, questi disturbi proprio grazie al GBA si legano, e che i diversi approcci utilizzati in un disturbo possano a loro volta essere efficaci anche su di un altro. È importante sottolineare che non si tratta solo unicamente dei disturbi trattati in questa sede, ma la ricerca negli ultimi tempi si è occupata anche di altre patologie, come quelle neurologiche, neurodegenerative (Morbo di Parkinson e Alzheimer), sistemiche e disturbi del neurosviluppo, in relazione al GBA.

Gli studi recenti, tramite ricerca ed esperimenti condotti principalmente sugli animali, hanno riscontrato che il GBA ricopre un ruolo rilevante per la fisiopatologia e per il trattamento. In questa analisi l'attenzione si rivolge a quanto il continuo e costante interesse per questo asse possa contribuire sempre di più ad individuare elementi essenziali per la ricerca, per la comprensione dei disturbi trattati e per la loro correlazione. Nella depressione, ciò che è emerso riguarda come il GBA sia responsabile della fisiopatologia della depressione stessa. Studi di causalità hanno suggerito che il fenotipo depressivo sia accompagnato da alterazioni del microbiota intestinale che, a loro volta, influenzano i comportamenti depressivi. Questo evidenziando ulteriormente il ruolo cardine del microbiota. In particolare, gli studi hanno riportato come lo stress cronico, una delle cause della depressione, influenzi significativamente l'intero organismo. Non si limita solo e unicamente a un impatto psicologico nei soggetti, ma a livello organico influenza il microbiota intestinale, il quale, anche a causa di uno stile di vita scorretto, viene alterato e invia segnali patologici al cervello riducendo il BDNF e i batteri antinfiammatori come *Coprococcus* e *Faecalibacterium*, riscontrato in uno studio condotto sui topi (Sanada et al., 2020). Ciò alimenta i sintomi depressivi, ma la ricerca non si è limitata solo a questo: si è anche riscontrato come alcuni geni protettivi, ad esempio *Bifidobacterium*, mediano la resilienza allo stress. Dimostrando, quindi, che la modulazione terapeutica dell'asse tramite dieta, psicobiotici, Trapianto di Microbiota Fecale (FMT) e antidepressivi rappresenta una via concreta ed efficace per ripristinare il benessere psicofisico dell'individuo.

Il concetto dello stress è comune non solo alla depressione, ma anche a tanti altri disturbi, tra cui quello d'ansia. In questo caso le ricerche analizzate hanno spiegato cosa succede a livello fisico. In situazioni di stress cronico, lo strato epiteliale

intestinale può diventare più permeabile, con conseguente aumento del passaggio di endotossine dall'interno dell'intestino all'esterno, portando a un'inflammation di basso grado caratteristica di numerosi disturbi dell'umore e d'ansia. La permeabilità intestinale è fortemente associata alla disbiosi intestinale, e l'aumentata permeabilità intestinale al *lipopolisaccaride batterico* (LPS) e agli antigeni derivati dal cibo può contribuire ad alterazioni delle funzioni della glia e del sistema immunitario, influenzando così la regolazione dell'attività gliale e la sopravvivenza dei neuroni. Questo, quindi, permette di vedere come si opera anche in caso dell'IBS. Questa sindrome si configura come una condizione gastrointestinale cronica comune, definita da disturbi dell'alvo e dolore addominale, in assenza di patologie organiche note. In questo caso gli studi presi in esame si focalizzano dal punto di vista fisico, ovvero sulle alterazioni del microbiota intestinale e su come il nervo vago sia essenziale. Nell'IBS, difatti, il cervello potrebbe inviare segnali efferenti spiacevoli o dolorosi, perché le alterazioni del microbiota intestinale agisce sul nervo vago e sull'ENS che, a loro volta, influenzano il cervello. Infatti, il disturbo non può essere ridotto solo e unicamente ad una patologia intestinale che disturba il SNC; al contrario, il percorso *top-down* si rivela essere un fattore causale primario. Lo stress cronico e l'ansia centrali agiscono come input patologici che, alterando l'asse HPA e il sistema autonomo efferente, scendono verso la periferia modificando la motilità del SNE, degradando la barriera epiteliale attraverso l'iperattivazione dei mastociti e alterando attivamente la composizione del microbiota luminale tramite il rilascio di noradrenalina. L'IBS si configura quindi come il perfetto esempio di disturbo psicosomatico circolare, in cui la sofferenza psicologica centrale si traduce in alterazioni biochimiche e strutturali dell'intestino, le quali, a loro volta, proiettano segnali di dolore e disagio verso un cervello già sensibilizzato, cronicizzando la patologia.

Quindi una persona affetta da IBS, se vive una vita ricca di stress, non fa che peggiorare il proprio stato di salute, poiché esso influenza il microbiota intestinale. Il nucleo centrale risiede proprio in questo meccanismo. Esso opera in modo che comunemente non ci si aspetta, mentre questa ricerca ha permesso di mostrare il grande ruolo che possiede e che avviene, per evidenziare l'obiettivo di questa tesi, nel GBA. Al suo interno tutto gira intorno ad esso e a come il suo agire influenzi l'individuo solo per mezzo delle vie presenti nel GBA. Gli organi da cui è composto permettono al microbiota di comunicare al cervello ed esso è in grado di riportare le informazioni all'intestino per mezzo degli stessi organi. È importante, comunque, sottolineare che molti di questi studi sono stati condotti sugli animali e che la ricerca sta continuando ad ampliarsi per verificare al meglio ciò che è emerso sugli esseri umani, per mezzo di strumenti come il neuroimaging, il trapianto fecale, gli studi cellulari 2D e le piattaforme d'organo su chip (organ-on-chip).

DICHIARAZIONE D'USO DI AI

Dichiaro di aver utilizzato l'AI, nella stesura di questo testo di laurea, come strumento di sostegno per la revisione della forma del testo e controllo ortografico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* 2022 May;182:44-56. doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35151796. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151796/>

Crocetta A, Liloia D, Costa T, Duca S, Cauda F, Manuello J. From gut to brain: unveiling probiotic effects through a neuroimaging perspective-A systematic review of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2024 Sep 18;11:1446854. doi: 10.3389/fnut.2024.1446854. PMID: 39360283; PMCID: PMC11444994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39360283/>

Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, Sanz Y, Hausken T, Lied GA, Lundervold A, Berentsen B. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022 Jan 28;28(4):412-431. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.412. PMID: 35125827; PMCID: PMC8790555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125827/>

Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 14;29(26):4120-4135. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120. PMID: 37475846; PMCID: PMC10354571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37475846/>

Jiang M, Kang L, Wang YL, Zhou B, Li HY, Yan Q, Liu ZG. Mechanisms of microbiota-gut-brain axis communication in anxiety disorders. *Front Neurosci.* 2024 Dec 9;18:1501134. doi: 10.3389/fnins.2024.1501134. PMID: 39717701; PMCID: PMC11663871. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11663871/>

Lingiardi V. , Gazzillo F. La personalità e i suoi disturbi: valutazione clinica e diagnosi al servizio del trattamento. Raffaello Cortina Editore. 2014

Lu S, Zhao Q, Guan Y, Sun Z, Li W, Guo S, Zhang A. The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2024 Sep;178:117207. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117207. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39067168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39067168/>

MacKay M, Yang BH, Dursun SM, Baker GB. The Gut-Brain Axis and the Microbiome in Anxiety Disorders, Post-Traumatic Stress Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2024;22(5):866-883. doi: 10.2174/1570159X21666230222092029. PMID: 36815632; PMCID: PMC10845093 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36815632/>

Martini FH, Tallitsch RB, Nath JL. Anatomia umana. 7^a ed. Cocco L, Gaudio E, curatori. Napoli: EdiSES; 2019.

Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023 Apr;28(4):1451-1465. doi: 10.1038/s41380-023-01972-w. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36732586; PMCID: PMC10208985.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10208985/>

Moradian H, Gabriel T, Barrau M, Roblin X, Paul S. New methods to unveil host-microbe interaction mechanisms along the microbiota-gut-brain-axis. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2351520. doi: 10.1080/19490976.2024.2351520. Epub 2024 May 8. PMID: 38717832; PMCID: PMC11086032.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11086032/>

Park JC, Chang L, Kwon HK, Im SH. Beyond the gut: decoding the gut-immune-brain axis in health and disease. *Cell Mol Immunol*. 2025 Nov;22(11):1287-1312. doi: 10.1038/s41423-025-01333-3. Epub 2025 Aug 14. PMID: 40804450; PMCID: PMC12575876.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40804450/>

Silverthorn DU. Fisiologia umana. Un approccio integrato. 8^a ed. Zoli M, curatore. Milano: Pearson; 2020.

Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):407-411.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.014. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21167161; PMCID: PMC4098933. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4098933/>

Weaver KR, Melkus GD, Henderson WA. Irritable Bowel Syndrome. *Am J Nurs*. 2017 Jun;117(6):48-55. doi: 10.1097/01.NAJ.0000520253.57459.01. PMID: 28541989; PMCID: PMC5453305.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5453305/>