

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**CORRELAZIONE FRA L'ATTIVITÀ DEL
MICROBIOTA INTESTINALE
E LA MALATTIA DI PARKINSON**

Tutor: Prof. Marco Bisaglia
Dipartimento di Biologia

Laureando: Mattia Menti

ANNO ACCADEMICO: 2025/2026

INDICE

Introduzione.....	3
1. Patogenesi della malattia di Parkinson	4
1.1 Disfunzioni gastrointestinali in persone affette da PD	5
2. Microbiota intestinale	6
2.1 Metaboliti coinvolti	6
- LPS	7
- Amminoacidi	7
- SCFAs.....	8
2.2 Disbiosi intestinale	9
3. Asse intestino-sistema nervoso centrale	11
3.1 Fattori che influenzano il GBA	11
3.2 Correlazione ai sintomi del PD.....	13
4. Influenza degli SCFAs nella patogenesi del PD	14
4.1 Neuroinfiammazione	15
4.2 Stress ossidativo	16
4.3 Aggregazione α -sinucleina	17
4.4 Pathway delle cellule della microglia	17
5. Potenziali azioni terapeutiche.....	19
5.1 Antibiotici	19
5.2 Probiotici	20
5.3 Prebiotici.....	20
5.4 Trapianto fecale	21
5.5 Dieta	22
Conclusioni.....	23
Bibliografia.....	25

Introduzione

La malattia di Parkinson (PD), a causa di fattori di rischio come età, ambiente e genetica, è diventata un disturbo neurodegenerativo in veloce crescita e con forte impatto sulla qualità di vita delle persone affette. [1]

A causa della sua grande prevalenza principalmente nelle persone oltre i 60 anni di età, è il secondo disturbo neurodegenerativo più diffuso nella popolazione, dopo la malattia di Alzheimer. Analisi epidemiologiche indicano che nel mondo 200 persone ogni 100.000 sono diagnosticate come affette da PD e, con una media di una nuova diagnosi ogni ora, si prevede che nel 2040 le persone affette saranno il doppio rispetto ad oggi. [2]

Le manifestazioni cliniche primarie del PD comprendono complicazioni motorie come irrigidimento, tremore a riposo, bradicinesia, problemi di equilibrio e disturbi non motori come iposmia, disturbo comportamentale del sonno, allucinazioni, depressione e demenza con correlazioni trovate ad altre malattie come obesità e diabete. [1] [2]

Inoltre, una moltitudine di sintomi prodromici come costipazione, nausea e vomito sono stati rilevati, evidenziando la prevalenza di reazioni gastrointestinali. Questo cambiamento delle funzioni gastrointestinali trovato in persone successivamente affette da PD è stato considerato un fondamentale indicatore clinico per la diagnosi di stadi molto precoci della malattia. Conseguentemente a queste rilevazioni, la correlazione tra il microbiota intestinale (GM) e il PD ha cominciato ad attrarre molta attenzione nel campo della ricerca. [1]

Sebbene l'eziologia del PD sia ancora tutt'oggi poco chiara, l'ipotesi che la composizione microbica del tratto intestinale e dei suoi prodotti metabolici svolgano un ruolo importante nel progresso della malattia, ha guadagnato molto seguito ed interesse.

Questa ipotesi sottolinea l'intricato legame esistente fra i processi neurodegenerativi ed il GM, aprendo nuove strade alla ricerca per l'esplorazione dei meccanismi causanti del PD e quindi della sua complessa patogenesi. [1]

1. Patogenesi della malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa relativamente comune nella popolazione più anziana. Gli esatti fattori che fanno scaturire la malattia non sono ancora del tutto chiari, il suo sviluppo è legato infatti ad un insieme di fattori genetici e variabili ambientali. Considerando che meno del 10 % dei casi sono imputabili a fattori genetici, la determinazione dei fattori ambientali più rischiosi per il PD risulta di grande importanza. [3]

Una delle principali vie di scambio del corpo con l'ambiente esterno è quella intestinale, attraverso la quale le variabili esterne possono influenzare la patogenesi del PD. Un altro fattore da tenere in considerazione è che, sebbene l'intestino possieda funzioni di barriera fisica e immunologica che lo proteggono da eventuali danni provenienti dall'ambiente esterno, con l'avanzare dell'età, queste funzioni si deteriorano, risultando in un aumento delle possibilità di essere esposto a fattori di rischio ambientale. [3]

Il PD, nello specifico, è una malattia neurodegenerativa progressiva e multifocale a eziologia complessa [2] dovuta alla perdita di neuroni dopaminergici nella parte compatta della substantia nigra del cervello. Un'altra caratteristica patologica fondamentale del PD è l'aggregazione della proteina alfa-sinucleina (α -Syn) all'interno dei neuroni portando quindi alla formazione dei corpi di Lewy. [1]

A supporto di un collegamento intestino-cervello, inclusioni di α -Syn sembrano comparire precocemente nel sistema nervoso enterico (ENS) per poi raggiungere il cervello attraverso il nervo vago e glossofaringeo. Inoltre, iniezioni di fibrille umane di α -Syn nel tessuto gastrointestinale di roditori sani sono risultate sufficienti per indurre aggregazioni simili a quelle trovate nel PD nel nervo vago e nel tronco encefalico. [4]

Altri meccanismi come omeostasi del calcio, stress del reticolo endoplasmatico, alterazioni delle funzioni mitocondriali e disfunzioni gastrointestinali sono ritenuti a contribuire alla patogenesi del PD, con l'intestino come possibile strada per la propagazione della patologia al sistema nervoso centrale (CNS). [4]

1.1 Disfunzioni gastrointestinali in persone affette da PD

Le disfunzioni gastrointestinali costituiscono i principali sintomi non motori del PD, soprattutto nei primi stadi della malattia. Circa l'80 % delle persone affette da PD riscontrano problemi gastrointestinali nel corso della vita con la costipazione come principale sintomo riscontrato anni o addirittura decenni prima dei vari sintomi motori cardine. Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che la costipazione aumenta il rischio di PD in una certa misura. Inoltre la presenza di costipazione è stata associata ad un peggiore decorso della malattia. Ad esempio, la costipazione riscontrata in stadi precoci del PD; è stata vista essere legata ad una maggiore probabilità di sviluppare anche la demenza.

Queste prove hanno portato l'International Movement Disorder Society (MDS) ad includere la costipazione come biomcatore clinico del PD all'interno dei criteri diagnostici per le fasi prodromiche della malattia. [3]

Sapendo quindi che le funzioni gastrointestinali svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi del PD e che il microbiota intestinale e i metaboliti microbici possono interferire in modo significativo con il metabolismo, la cognizione e il benessere immunitario, si sta cominciando a portare grande attenzione al ruolo del microbiota intestinale e dei metaboliti da lui prodotti nella patogenesi del PD. [4]

2. Microbiota Intestinale

Il microbiota intestinale comprende principalmente batteri, archea, funghi, virus e altri microorganismi parassitici che si trovano nel tratto gastrointestinale. I principali componenti del GM sono i batteri, nello specifico i generi *Bacteroides* e *Firmicutes* i quali compongono circa il 90% dell'intero microbiota. [5] Con un numero di cellule simile a quello delle cellule umane nell'organismo, questi microorganismi portano una grande quantità di informazioni genetiche, rendendoli quindi simili ad un effettivo organo all'interno del corpo umano in grado di interagire con l'ospite in una relazione simbiotica. [1]

Un microbiota sano e stabile è fondamentale per il mantenimento del bilancio omeostatico e dell'integrità della barriera e per il corretto andamento funzionale, metabolico e immunologico dell'intestino oltre alle regolazioni dell'asse intestino-sistema nervoso centrale (GBA). [4]

La formazione di questa comunità microbica è influenzata da vari fattori come dieta, trattamenti antibiotici, tipologia di parto e anche dal periodo di allattamento.

Recenti studi riportano che il microbiota è associato anche ai diversi fenotipi del PD influenzando l'età della comparsa dei sintomi, durata, stadio della malattia e sintomi clinici. Il fattore più importante lo si riscontra però nella capacità di predire quali persone siano più a rischio per l'insorgenza della malattia, attraverso, per esempio, l'analisi dell'abbondanza degli acidi grassi a catena corta (SCFAs), principali metaboliti prodotti dal GM. [3]

2.1 Metaboliti coinvolti

Questa complessa comunità microbica produce svariati metaboliti importanti nella comunicazione con il CNS e nella patogenesi del PD come SCFAs, acidi biliari, lipopolisaccaride (LPS) ed influenza il metabolismo degli aminoacidi implicati nella patogenesi della malattia. [2]

LPS

I batteri gram negativi producono l'endotossina lipopolisaccaride nelle loro pareti cellulari. In pazienti affetti da PD si riscontra infiammazione intestinale ed indebolimento della barriera intestinale proprio a causa di LPS tramite l'attivazione della cascata di segnalazione dei fattori immunologici TLR4/MyD88/NF- κ B.

Iniezioni periferiche di LPS in topi C57BL/6J determinano un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie e l'attivazione della microglia nella substantia nigra tramite il pathway di segnalazione NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) – IL-1 β , portando a neurodegenerazione. L'inflammasoma NLRP3 rappresenta infatti il principale punto di connessione tra infiammazione intestinale e neuroinfiammazione nelle malattie del CNS: alterazioni del microbiota intestinale (GM) ne inducono l'attivazione a livello enterico e periferico, compromettendo l'integrità della barriera intestinale e della barriera emato-encefalica; le citochine pro-infiammatorie così rilasciate in circolo raggiungono il sistema nervoso centrale, dove attivano a loro volta l'inflammasoma NLRP3 nella microglia, amplificando la neuroinfiammazione e la neurodegenerazione. [3]

Ulteriormente, LPS può legarsi all' α -Syn favorendone la fibrillazione a livello enterico; l' α -Syn patologica così generata può quindi propagarsi dall'intestino al CNS in maniera trans-sinaptica, simile ad un prione attraverso il nervo vago, raggiungendo progressivamente il tronco encefalico e, infine, la substantia nigra. [3] [1]

L'infiammazione intestinale è quindi causata dall'attivazione delle molecole pro-infiammatorie da parte del LPS. In pazienti affetti da PD questa risulta molto elevata per la disbiosi intestinale dovuta ad elevata presenza di batteri produttori di LPS e riduzione nella presenza di batteri anti-infiammatori del genere *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* e *Faecalibacterium*. [3]

Aminoacidi

Il GM è fondamentale per il metabolismo amminoacidico; i batteri fermentanti infatti regolano la distribuzione degli aminoacidi nel tratto gastrointestinale.

Gli aminoacidi a catena ramificata (BCAAs) e gli aminoacidi aromatici (AAAs) nel corpo derivano principalmente dai nutrienti introdotti dalla dieta. Le disfunzioni

gastrointestinali nel PD ne possono compromettere l'assorbimento; analisi del plasma di pazienti con PD, infatti, riportano valori di BCAAs e AAAs in concentrazioni diverse dal normale con la possibile correlazione dovuta proprio al GM. [3]

I BCAAs regolano diverse funzioni cerebrali; mentre tirosina e fenilalanina, prodotti dal metabolismo degli AAAs sono substrati fondamentali nella produzione di dopamina. Analogamente il triptofano è processato, sia da cellule dell'ospite, che da batteri del GM, in serotonina, chinurenina e derivati dell'indolo che fungono da neurotrasmettitori e regolatori metabolici.

I livelli di triptofano e chinurenina in pazienti con PD sono notevolmente inferiori in confronto ai valori standard, suggerendo un ruolo di questi amminoacidi nell'eziologia della malattia.

Dal punto di vista terapeutico, una dieta ricca di BCAAs è stata riscontrata come inibitrice dello stato pro-infiammatorio dell'intestino e del cervello nei topi, migliorando le funzioni motorie ed attenuando la perdita dei neuroni dopaminergici.

Similmente, anche il trattamento con triptofano su modelli murini aiuta a prevenire la neurotossicità indotta dal rotenone tramite il pathway del recettore degli idrocarburi aromatici. [3]

SCFAs

Gli SCFAs sono sottoprodotti metabolici importanti del GM e comprendono principalmente acido acetico, propionico e butirrico [4]. Regolano la risposta immunitaria e la permeabilità intestinale. La loro presenza è considerato il principale meccanismo tramite il quale il GM impatta le funzioni e la salute del cervello. [5].

Gli SCFAs principali derivano dalla fermentazione delle fibre da parte del GM e costituiscono la principale fonte di energia per i colonociti oltre a regolare la barriera intestinale, la motilità del colon, la sintesi di mucina e influenzare la risposta immunitaria. Per questo fungono da punto cardine di tutti i meccanismi di correlazione tra GM e PD. [5]

I principali produttori di SCFAs di cui si riporta una diminuzione in pazienti di PD sono principalmente *Roseburia*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Coprococcus*. [3]

Analizzando i livelli fecali di SCFAs in pazienti affetti da PD e soggetti di controllo, sono state riportate diminuzioni nelle concentrazioni degli SCFAs, specialmente di acido butirrico, correlando le alterazioni del GM presenti nel PD alle alterazioni delle concentrazioni degli SCFAs. Numerosi batteri microbici sensibilmente meno presenti nei pazienti con PD, infatti, sono produttori di SCFAs. [5]

Il nesso causale specifico però fra gli SCFAs e le varie manifestazioni patologiche del PD è ancora poco chiaro. L'influenza di questi metaboliti nell'infiammazione autoimmune del CNS può essere sia positiva che negativa. Dipendentemente dalla quantità e dalla tipologia di SCFAs, diversi esiti sanitari, età di insorgenza e gravità dei sintomi possono essere rilevati. L'incoerenza dei risultati nei vari studi porta alla considerazione di fattori ambientali, dieta, background genetico e stadio della malattia come principali variabili nell'equilibrio intestinale e dei SCFAs presenti. [3] [5]

2.2 Disbiosi intestinale

Attraverso una meta-analisi dei vari studi del GM in pazienti con PD utilizzando 16S rRNA gene sequencing e shotgun metagenomics sono stati riscontrati aumenti nelle concentrazioni dei taxa microbici *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia* e *Desulfovibrio* mentre *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Lachnospira* e *Prevotella* sono stati osservati in concentrazione minore rispetto a valori standard. [2]

Velma e collaboratori hanno riportato che la gravità con cui i vari sintomi si manifestano, è positivamente correlata con gli indici di alpha diversity del GM, i quali indicano l'abbondanza e l'uniformità dei taxa microbici presenti. I sintomi patologici sono stati invece rilevati tramite valori della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), indici di Hoehn e Yahr, oltre a sottoscale determinanti tremore, rigidità, instabilità posturale e complicità nell'andatura. [5]

Nello specifico, gli indici di alpha diversity sono inversamente correlati alla concentrazione degli SCFAs, principalmente di acido acetico, butirrico e propionico, nei soggetti di controllo ma non nei pazienti con PD. Solamente in pazienti affetti, è stata trovata una correlazione inversa tra l'indice di Shannon e la concentrazione

fecale di CXCL8 oltre ad una correlazione inversa tra l'alpha diversity e calprotectina, zonulina e IL-1 β in analisi di campioni fecali. [5]

La beta diversity analizzata descrive invece la distribuzione e la ricchezza microbica tra diverse comunità o diversi campioni. Anche la beta diversity è particolarmente correlata ai valori di UPDRS, rigidità e Postural Instability and Gait Difficulty (PIGD). [5]

Una forte correlazione tra la beta diversity e SCFAs totali, zonulina, IL2 e la lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili (NGAL), è stata trovata sia in pazienti affetti da PD che in soggetti di controllo, con o senza correzioni dei valori per sesso, età, costipazione ed indice di massa corporea (BMI). [5]

Infine lo studio ha associato direttamente specifici taxa con i livelli di SCFAs e indicatori di permeabilità ed infiammazione trovando che:

- l'abbondanza di *Butyricoccus*, *Clostridium* e *Roseburia* è direttamente correlata alle concentrazioni di SCFAs mentre l'abbondanza di *Akkermansia*, *Escherichia*, *Shigella*, *Flavonifractor*, *Intestimonas*, *Phascolarctobacterium* e *Sporobacter* diminuisce all'aumentare degli SCFAs. [5]

- i livelli di NGAL fecale trovati sono direttamente correlati con l'abbondanza di *Bifidobacterium* in pazienti con PD, e di *Bacteroides* e *Roseburia* nei controlli oltre ad una correlazione inversa tra l'abbondanza relativa di *Prevotella* e la presenza di NGAL e zonulina nei controlli. [5]

In conclusione, una diminuzione della presenza di SCFAs ed un aumento di calprotectina sono stati documentati in pazienti affetti da PD e le analisi delle comunità microbiche intestinali riportano riduzioni nell'abbondanza di batteri produttori di SCFAs e disbiosi correlata alle alterazioni metaboliche presenti in analisi delle feci di soggetti affetti da PD. [5]

Gli SCFAs e la calprotectina stanno emergendo quindi come alcuni tra i più affidabili indicatori di un ambiente intestinale infiammato e con disbiosi del microbiota. [5]

3. Asse intestino-sistema nervoso centrale

L'asse intestino-sistema nervoso centrale (GBA) è composto da un complesso sistema di comunicazione bidirezionale che coinvolge il sistema nervoso enterico (ENS), quello autonomico ed il sistema nervoso centrale. L'ENS, spesso definito anche come il “secondo cervello”, svolge un ruolo cruciale nell'interazione tra la comunità microbica ed il CNS all'interno del tratto gastrointestinale. [1]

Alcuni studi hanno determinato che popolazioni microbiche in grado di produrre SCFAs nell'intestino, sono implicate nella formazione di corpi di Lewy nel ENS ed alterazioni che avvengono proprio nel ENS sono regolate dai SCFAs legandosi al recettore GPR41, un recettore degli acidi grassi a catena corta espresso a livello dei neuroni enterici (approfondito più avanti nel paragrafo 3.1) [1]

Questa comunicazione bidirezionale avviene tramite varie pathways dei metaboliti prodotti, includendo il nervo vago, neurotrasmettitori ed il sistema immunitario. Proprio il nervo vago, composto principalmente da fibre sensoriali, funge da principale via di trasporto dei metaboliti microbici e dell'informazione immunitaria dall'intestino al CNS. [4]

3.1 Fattori che influenzano il GBA

Studi comparativi effettuati somministrando diverse diete a roditori, hanno rivelato che gli SCFAs, specialmente l'acido butirrico, possono modulare l'eccitabilità dei neuroni dell'ENS tramite il loro accoppiamento al recettore GPR41. Gli SCFAs influenzano anche il rilascio di serotonina e del neurotrasmettitore inibitorio GABA, modificando di conseguenza la motilità intestinale e le funzioni del ENS.

Inoltre, l'acido butirrico promuove l'espressione delle proteine delle giunzioni aderenti, mantenendo la funzione di barriera dell'intestino, prevenendo l'ingresso di molecole dannose nel lume e, al contempo, preservando una stretta connessione all'interno del GBA ai fini del mantenimento dell'omeostasi. L'impatto degli SCFAs sulla funzione dell'ENS si ripercuote quindi sul funzionamento dell'intero asse intestino-cervello, esercitando un effetto sulla comparsa e sulla progressione delle malattie neurodegenerative, incluso il PD. [1]

Oltre all'effetto esercitato dagli SCFAs, nel sistema immunitario e nervoso, altri fattori esogeni come dieta, infezioni, stile di vita, uso di antibiotici e igiene possono influenzare il GBA. [4]

Alcuni studi recenti hanno rilevato che cambi nella dieta, come l'assunzione elevata di cibi altamente calorici o con elevati quantitativi di zuccheri, inducono disbiosi intestinale, incremento dell'infiammazione del tratto intestinale, attivazione delle cellule della microglia e soprattutto alterazione o addirittura interruzione nella comunicazione intestino-cervello tramite il nervo vago. [4]

Evidenze epidemiologiche suggeriscono inoltre che fumatori e persone che assumono caffè con elevata frequenza hanno un minore rischio di sviluppare PD, possibilmente alterando la composizione del GM per garantire una migliore efficacia nella formazione di una barriera ed una diminuzione nel rilascio di citochine pro-infiammatorie dall'intestino al circolo sanguigno. Ciò si traduce in una riduzione della neuroinfiammazione, uno degli eventi principale nella patogenesi della malattia. [4]

Infine, alcuni studi hanno dimostrato che infezioni da *Helicobacter pylori*, possono accelerare la progressione clinica dei pazienti di PD sempre alterando l'equilibrio del GBA e che l'eliminazione di questo batterio potrebbe portare ad un miglioramento dei sintomi della malattia, nello specifico della bradicinesia. [4]

3.2 Correlazione ai sintomi di PD

Dopo aver identificato le conseguenze della disbiosi intestinale ed aver caratterizzato come il sistema gastrointestinale sia collegato al sistema nervoso centrale ed al cervello tramite il GBA, come descritto nella Figura 1 sono stati determinati i principali fattori di correlazione tra il GM e le cause dei sintomi del PD.

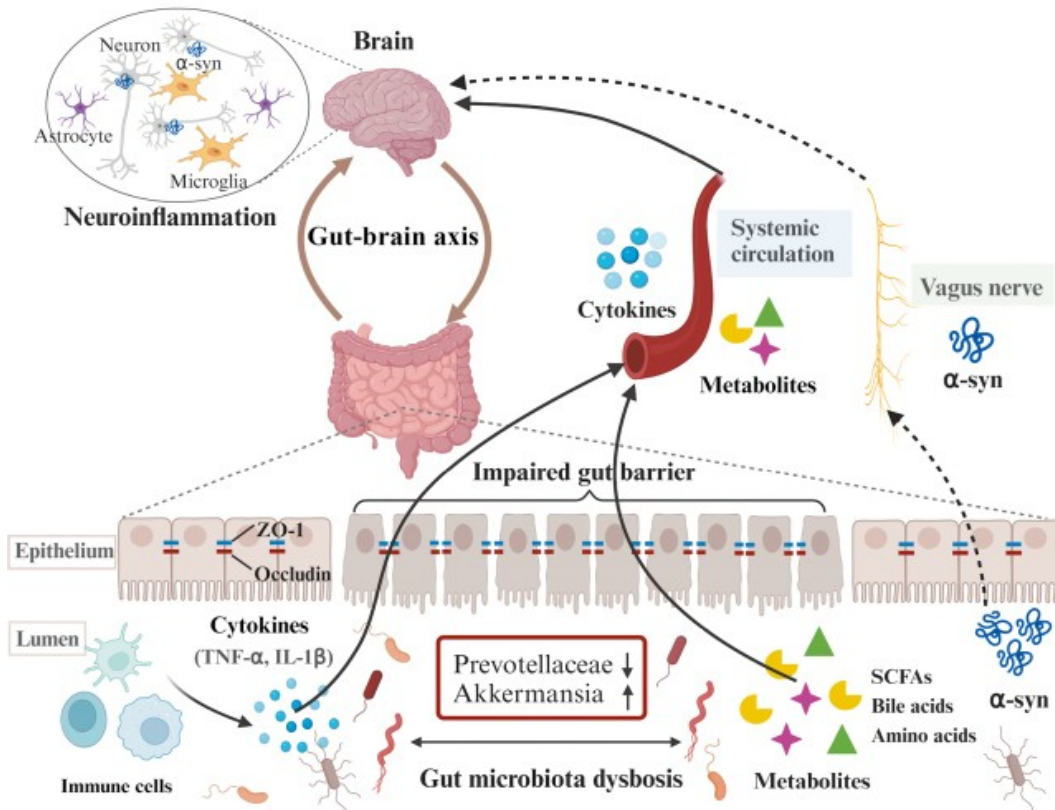


Figura 1: Meccanismi specifici d'azione del GBA in PD. La disbiosi intestinale, porta ad una minore espressione delle proteine delle giunzioni aderenti come ZO-1 e occludina, limitando l'efficacia della barriera intestinale. Di conseguenza citochine pro-infiammatorie come IL-1 β e TNF- α arrivano al cervello tramite circolazione sistemica, promuovendo neuroinfiammazione e danno ai neuroni dopaminergici. Inoltre, la disregolazione delle citochine pro-infiammatorie dovuta ai metaboliti del GM come SCFAs, acidi biliari e amminoacidi, è implicata nell'errato ripiegamento e nell'aggregazione dell' α -Syn nell'intestino per poi arrivare al cervello tramite il nervo vago. [2]

4. Influenza degli SCFAs nella patogenesi del PD

Come precedentemente indicato, gli SCFAs sono tra i più importanti ed impattanti metaboliti prodotti dal GM nella patogenesi del PD. Per questo motivo, sono diventati un argomento centrale nello studio delle malattie neurodegenerative.

Diverse analisi hanno evidenziato che l'influenza degli SCFAs include numerose pathways direttamente interessate nello sviluppo del PD in quanto correlate con diversi processi patologici coinvolti nella malattia, come la neuroinfiammazione, l'aggregazione dell' α -Syn e il danneggiamento dei neuroni dopaminergici.

Queste vie di trasduzione sono rappresentate nella Figura 2.

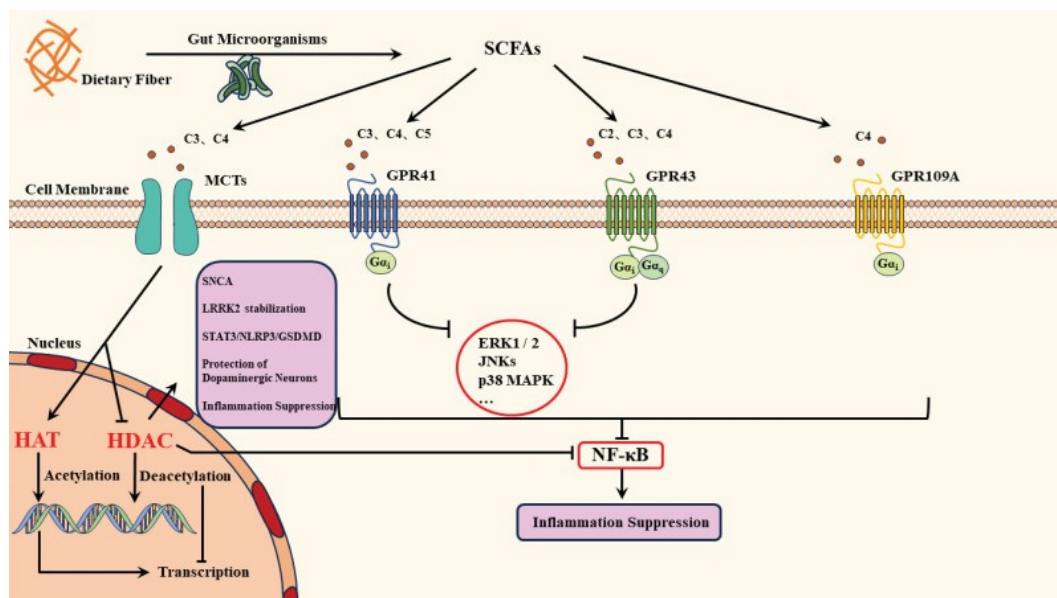


Figura 2: Pathways di trasduzione del segnale cellulare associate ai SCFAs. Tramite attivazione dei recettori accoppiati alle proteine G come GPR41, GPR43 e GPR109A, i SCFAs causano una cascata di segnalazione che coinvolge i pathways di NF-κB e MAPKs. Una volta entrati nelle cellule, SCFAs regolano l'intricata trascrizione genica inibendo le istone deacetilasi (HDACs) o attivando le istone acetiltransferasi (HATs). Le HDACs possono reprimere la traslocazione nucleare di NF-κB, prevenendo quindi l'attivazione della pathway di NF-κB. Questo intricato sistema molecolare porta ad innumerevoli effetti biologici, contribuendo alla modulazione di vari processi cellulari. [1]

4.1 Neuroinfiammazione

Per neuroinfiammazione si intende la risposta infiammatoria che avviene all'interno del CNS scaturita da vari fattori patologici come infezioni, traumi, ischemie e tossine. La componente principale di questo processo consiste nella produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , IL-6, IL-18, fattore di necrosi tumorale (TNF), chemochine come CCL1, CCL5 e CXCL1, piccole molecole messaggere come PGE2, NO e i ROS nel CNS. [6]

In pazienti affetti da PD, si riscontra un'elevata concentrazione di citochine pro-infiammatorie e chemochine come tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleuchina 1-beta (IL-1 β), IL-10, calprotectina, C-reactive protein (CRP) e interferone gamma (IFN- γ). L'aumentata espressione di queste citochine pro-infiammatorie può derivare da vari fattori, principalmente attraverso la pathway del toll-like receptor 4 (TLR4). TLR4 nello specifico riconosce segnali di danni endogeni ed esogeni, come l'LPS. Dopo la sua stimolazione, TLR4 attiva la pathway MyD88, innescando successivamente il rilascio di NF- κ B e la secrezione di vari altri mediatori dell'infiammazione.[1]

Questi fattori non solo inducono infiammazione periferica, ma suscitano anche infiammazione intestinale. Oltre a questo, possono attraversare la barriera ematoencefalica (BBB), portando a neuroinfiammazione contribuendo quindi allo stress ossidativo ed altre risposte patologiche caratteristiche del PD. [1]

I principali regolatori della neuroinfiammazione sono le cellule della microglia e gli astrociti. In condizioni fisiologiche, le cellule della microglia sono ampiamente distribuite nel cervello per mantenere le normali funzioni immunitarie e uno stabile sviluppo del CNS, attraverso un'azione simile a quella dei macrofagi che proteggono il CNS da patogeni esterni. In presenza di stimoli patologici tipici del PD, come l'aggregazione dell' α -Syn, la microglia va incontro a una trasformazione dallo stato a riposo (M0) allo stato attivato (M1), con un conseguente aumento delle citochine pro-infiammatorie e un'amplificazione della neuroinfiammazione. [1]

Gli SCFAs invece portano la microglia dallo stato M1 al fenotipo M2, contrastando la neuroinfiammazione. Recenti studi condotti sia su topi che in vitro, hanno inoltre evidenziato il ruolo degli SCFAs nella regolazione dello sviluppo dei macrofagi e delle cellule della microglia, mostrando che l'uso di acido acetico e acido butirrico è efficace nella soppressione della produzione di fattori infiammatori in macrofagi attivati da LPS. [1]

4.2 Stress Ossidativo

Nel normale metabolismo cellulare, tramite la fosforilazione ossidativa, i mitocondri producono ATP in un processo che comporta la concomitante produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Tra i ROS troviamo l'anione superossido, perossido di idrogeno ed altri prodotti come i radicali idrossilici [1]

Anche se bassi livelli di ROS sono essenziali per il mantenimento delle funzioni fisiologiche delle cellule, disfunzioni nei processi mitocondriali, accumulo di ferro e risposte infiammatorie, contribuiscono ad un eccessivo accumulo di ROS. Questo porta alla perdita del bilancio redox delle cellule e al conseguente danneggiamento cellulare irreversibile. Lo stress ossidativo è emerso come fattore di elevata importanza nello sviluppo del PD. [1]

La correlazione tra gli SCFAs e lo stress ossidativo è stata trovata principalmente nel ruolo di regolazione da parte dell'acido butirrico e dell'acido propionico nel sistema Keap1-Nrf2. Tramite la pathway Keap1-Nrf2-ARE, gli SCFAs fungono da fattori di protezione contro lo stress ossidativo sia tramite la riduzione della produzione di ROS nei neuroni dopaminergici che attraverso l'aumento dei livelli di enzimi antiossidanti come la superossido dismutasi (SOD) e la glutatione perossidasi (GPx). [1]

Tuttavia, in contrasto con la teoria secondo cui gli SCFAs diminuiscono il livello di stress ossidativo, alcuni studi hanno dimostrato che l'acetato può promuovere il rilascio dei ROS tra i neutrofili. [1]

Ulteriori studi sulla precisa influenza che gli SCFAs hanno nei meccanismi che inducono stress ossidativo sono quindi necessari, enfatizzando la complessità delle correlazioni tra i vari metaboliti e il PD.

4.3 Aggregazione α -Syn

Successivamente alla scoperta dell'aggregazione dell' α -Syn nei corpi di Lewy come importante fattore associato allo sviluppo del PD, il modello di sovraespressione dell' α -Syn è emerso come paradigma per lo studio del ruolo di questa proteina nella patogenesi della malattia.

L' α -Syn è abbondantemente espressa nei neuroni, partecipando attivamente al rilascio di neurotrasmettitori come la dopamina immagazzinata all'interno di vescicole sinaptiche. Sotto l'influenza dell'infiammazione e dello stress ossidativo, l' α -Syn passa da una struttura solubile ad una forma insolubile ricca di foglietti β , portando alla sua aggregazione e formando i corpi di Lewy.

Questo processo, oltre a causare la morte o la disfunzione dei neuroni dopaminergici, causa ulteriore neuroinfiammazione e danneggiamento mitocondriale innescando un circolo vizioso nelle manifestazioni patologiche del PD. [1]

Recenti studi effettuati su modelli murini sovraesprimenti α -Syn hanno suggerito che una dieta arricchita con prebiotici a grande contenuto di fibre, riduce l'aggregazione di α -Syn. Questo intervento sulla dieta protegge efficacemente le cellule della microglia, mitigando l'infiammazione, principalmente tramite l'inibizione dello stress ossidativo e della neuroinfiammazione effettuata dagli SCFAs. [1]

4.4 Pathway delle cellule della microglia

Costituendo una componente fondamentale del sistema immunitario del cervello, le cellule della microglia danno forma alle connessioni ed alle attività neuronali, modificano le sinapsi per aumentarne la plasticità, supportano la sopravvivenza dei neuroni e delle cellule progenitrici neuronali secernendo fattori di crescita e soprattutto rispondono al danneggiamento neuronale o ai cambiamenti patologici nel cervello. [6]

Numerosi disturbi al CNS possono attivare diverse tipologie di recettori portando ad una rapida attivazione e proliferazione di macrofagi che subiscono cambiamenti morfologici per eseguire specifici compiti immunitari. [6]

Come precedentemente riportato, gli SCFAs sono in grado di oltrepassare la BBB tramite trasportatori monocarbossilati (MCTs), altamente espressi a livello delle

cellule endoteliali microvascolari cerebrali [6]; ciò consente loro di raggiungere direttamente il parenchima cerebrale ed esercitare un'azione sulle cellule immunitarie e neuronali del CNS. A conferma di ciò, uno studio recente ha misurato e localizzato i recettori degli SCFAs (FFARs) nel cervello di topi mediante ibridazione fluorescente in situ, confermando che tali recettori sono espressi in elevate quantità a livello della microglia e dei neuroni serotoninergici. [6]

In particolare, lo studio ha determinato che oltre il 60% dell'mRNA FFAR3 nell'ipocampo era presente in macrofagi attivati, portando quindi a evidenze anatomiche dell'interazione tra SCFAs e cellule della microglia e sul loro impatto funzionale. [6]

Confermata quindi l'interazione tra SCFAs e cellule della microglia, sono stati indagati i meccanismi molecolari attraverso cui questi acidi grassi esercitano la loro azione su tali cellule.

Oltre alla modulazione della neuroinfiammazione, i principali meccanismi alla base di questa interazione includono le modificazioni istoniche, la regolazione del metabolismo energetico delle cellule del sistema immunitario, la potatura sinaptica e il sostegno alla plasticità sinaptica.

In conclusione, gli SCFAs a concentrazioni fisiologiche sono in grado di penetrare direttamente nel CNS ed esercitare effetti diversi sulle cellule della microglia, in funzione dello stadio patologico della malattia e delle caratteristiche del microambiente cerebrale locale. [6]

5. Potenziali azioni terapeutiche

Alla luce del ruolo cruciale svolto dal GM nella modulazione del GBA e, di conseguenza, nella patogenesi del PD attraverso meccanismi quali la neuroinfiammazione mediata dall'inflammasoma NLRP3, l'alterazione della permeabilità della barriera intestinale e della BBB, e la propagazione dell' α -Syn patologica lungo l'asse intestino-cervello, la modulazione del GM rappresenta oggi un promettente bersaglio terapeutico per la prevenzione e il trattamento della malattia. Negli ultimi anni sono state proposte diverse strategie, farmacologiche e non, volte a ripristinare l'equilibrio del microbiota intestinale e, per estensione, l'omeostasi della GBA tramite l'impiego di antibiotici, probiotici e prebiotici, il trapianto di microbiota fecale (FMT) e gli interventi dietetici. [4]

5.1 Antibiotici

Riconosciuti per la loro capacità di alterare il GM, gli antibiotici sono in grado di uccidere o bloccare la crescita dei microrganismi anche a basse concentrazioni. Gli antibiotici, in particolare quelli ad ampio spettro, non distinguono tra microrganismi commensali benefici e patogeni, agendo indiscriminatamente su entrambe le popolazioni. Per questo motivo, il loro effetto sull'equilibrio del GM è duplice: se in alcuni contesti possono contribuire a contenere la proliferazione di specie patogene, sono anche una delle cause più comuni di disbiosi intestinale, poiché la loro azione non selettiva riduce la diversità microbica e danneggia le popolazioni commensali essenziali per la salute dell'ospite alterando successivamente anche l'equilibrio del GBA. [4]

Un recente studio ha mostrato come una somministrazione di basse quantità di penicillina in topi durante il periodo perinatale, (da una settimana prima del parto fino allo svezzamento) abbia effetti duraturi sul GM aumentando l'espressione di citochine nella corteccia frontale e modificando l'integrità della BBB. [4]

La minociclina è un antibiotico ad ampio spettro dotato di proprietà antinfiammatorie; attraversa liberamente la BBB e ha mostrato, in modelli animali di PD, un blocco dell'esaurimento di dopamina sia nello striato che nel nucleo accumbens. I meccanismi neuroprotettivi proposti includono l'attenuazione dell'attivazione della

microglia, l'inibizione delle caspasi e la riduzione della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Va sottolineato che, in quanto antibiotico ad ampio spettro, la minociclina non agisce solo direttamente sul CNS: l'uso prolungato altera significativamente la composizione del microbiota intestinale, suggerendo un possibile meccanismo d'azione aggiuntivo mediato dalla modulazione del GBA, parallelo a quello diretto sul sistema nervoso centrale. [4] [7]

In aggiunta alla minociclina, la neamina, un antibiotico aminoglicosidico, può ridurre significativamente la permeabilità della BBB e l'apoptosi, oltre ad aver dimostrato effetti antinfiammatori tramite la diminuzione dell'attivazione della pathway TLR4-NFκB. [4]

5.2 Probiotici

Definiti come microrganismi vivi, i probiotici mirano a ribilanciare il GM, migliorando l'integrità della barriera mucosa intestinale, ad aumentare la risposta a livello della mucosa dell'immunoglobulina A e a indurre immunomodulazione. [4]

Cosa ancora più importante, è stato scoperto che i probiotici migliorano le funzioni cerebrali normalizzando comportamenti legati a disturbi di ansia e depressione tramite la GBA. [4]

Nell'ambito della PD, uno studio ha mostrato come l'assunzione per almeno quattro settimane di latte fermentato, contenente numerosi ceppi probiotici e fibre prebiotiche, migliori la costipazione in pazienti con PD in confronto a quelli trattati con placebo; l'uso quindi in pazienti di questi fattori di protezione potrebbe portare sollievo riguardo alle complicazioni legate alla costipazione ed alla disbiosi intestinale. [4]

5.3 Prebiotici

I prebiotici sono substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi dell'ospite che conferiscono benefici alla salute. In generale, sono considerati come componenti non digeribili della dieta che migliorano lo sviluppo e l'attività di certi ceppi microbici. [3]

Diversamente dai probiotici, non consistono quindi in microrganismi vivi ma sono composti principalmente da fibre con i prebiotici di origine sintetica che comprendono inulina, galatto-oligosaccaridi, frutto-oligosaccaridi e anche SCFAs. [3]

I prebiotici stanno diventando ampiamente usati in ambiente clinico grazie al loro basso rischio di effetti collaterali, facilità nella somministrazione e grande impatto sulla composizione e funzione del GM. [3]

Nonostante il numero di studi sulla correlazione tra il PD e i prebiotici sia molto limitato, alcune evidenze dimostrano la loro efficacia nella modulazione delle funzioni immunitarie e nel miglioramento della costipazione, suggerendo potenziali utilizzi clinici. [3]

5.4 Trapianto fecale

Il trapianto del microbioma fecale (FMT) è una tecnica che consiste nel trapianto di campioni fecali provenienti da donatori sani nel tratto gastrointestinale di pazienti malati. Questa tecnica mira a ripristinare a valori standard il GM in disbiosi ed è stata approvata per uso clinico per trattare vari disturbi gastrointestinali ed altre malattie dalla World Health Organization e dalla Food and Drugs Administration. [3]

Il FMT diminuisce in modo significativo i disturbi metabolici dell'intestino, riduce l'infiammazione e la permeabilizzazione della barriera intestinale, attenua il danneggiamento della BBB, riduce l'attivazione di macrofagi ed astrociti nella regione della substantia nigra, inibisce la neuroinfiammazione e riduce la quantità di molecole segnale della pathway TLR4/TNF- α proteggendo di conseguenza i neuroni dopaminergici aumentando anche il quantitativo di dopamina. [3]

Recenti studi basati sul FMT hanno dimostrato miglioramenti nelle disfunzioni motorie e gastrointestinali caratteristiche del PD, portando ad una sana flora intestinale, al miglioramento della qualità del sonno, dell'ansia e della depressione e più in generale della qualità della vita. [3]

Malgrado i risultati positivi ottenuti usando FMT, questo trattamento è associato a varie problematiche di tipo etico, nella selezione di donatori adatti, nella gestione dei trapianti, nel rapporto rischi/benefici, ma soprattutto, nell'efficacia a lungo termine, la quale non è ancora stata comprovata come stabile e duratura. [3]

5.5 Dieta

La dieta può normalmente influenzare il GM modificando i livelli di batteri anti-infiammatori, migliorando la funzione della mucosa e riducendo l'infiammazione intestinale.

Le fibre assunte con la dieta rappresentano un'importante fonte energetica per il GM. In loro assenza, alcuni batteri intestinali si nutrono direttamente delle mucine che compongono lo strato di muco intestinale, causandone l'assottigliamento e la conseguente compromissione della funzione di barriera. Questo fenomeno è stato associato a un aumento della presenza di batteri muco-degradanti come *Akkermansia muciniphila*. [2]

Una dieta ad alto contenuto di fibre può proteggere dallo sviluppo di malattie come il PD promuovendo lo sviluppo di SCFAs. Anche se i cambiamenti della dieta non possono fermare la progressione del PD, alcuni effetti benefici possono essere ipotizzati tramite l'influenza sul GBA. [2]

In particolare, in pazienti affetti da PD, un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea, composta da un consumo principale di verdure, frutta, pesce, cereali integrali e frutta secca, è risultato in una diminuzione nell'abbondanza di *Clostridium bolteae*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Dorea* e *Lachnospiraceae* e in un miglioramento nella costipazione. [2]

Conclusioni

L'analisi condotta in questo elaborato conferma come il microbiota intestinale rivesta un ruolo sempre più centrale nella patogenesi della malattia di Parkinson. I pazienti affetti da PD presentano un'alterazione consistente della composizione del microbiota intestinale, caratterizzata in particolare da una riduzione dei generi produttori di SCFAs (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*) e da un concomitante aumento di taxa associati a un profilo pro-infiammatorio, come *Akkermansia* ed *Enterobacteriaceae*. Questa disbiosi agisce lungo l'intero asse intestino-cervello, contribuendo a una cascata di eventi patologici che comprende l'aumento della permeabilità della barriera intestinale e della barriera ematoencefalica, l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, la neuroinfiammazione mediata da microglia e astrociti, e la propagazione trans-sinaptica dell' α -Syn patologica lungo il nervo vago.

In questo scenario, gli SCFAs emergono come i metaboliti microbici di maggiore rilevanza, agendo come mediatori chiave tra il compartimento intestinale e il sistema nervoso centrale. La letteratura analizzata mette in luce come questo ruolo però non sia univocamente protettivo: gli effetti degli SCFAs sulla progressione del PD appaiono dose-dipendenti e contesto-dipendenti, con evidenze sperimentali talvolta contrastanti a seconda della concentrazione utilizzata, della durata del trattamento e dello stadio patologico considerato.

Sul piano terapeutico, le strategie volte a ripristinare l'omeostasi del microbiota, come antibiotici mirati, probiotici, prebiotici, trapianto di microbiota fecale e interventi dietetici, hanno mostrato risultati preliminari incoraggianti, in particolare nel miglioramento dei sintomi gastrointestinali e, in misura minore, di alcuni sintomi motori. Nessuno di questi approcci, tuttavia, ha ancora dimostrato un'efficacia consolidata nel modificare il decorso a lungo termine della malattia. I limiti principali risiedono nei numeri ridotti di campioni, nella breve durata dei trial clinici disponibili, nell'assenza di protocolli standardizzati per dosaggio e selezione dei ceppi probiotici o dei donatori per il FMT e nella marcata variabilità individuale legata a fattori genetici, dietetici e ambientali.

Va inoltre sottolineato un limite metodologico trasversale a gran parte della letteratura attualmente disponibile: la maggioranza degli studi ha natura osservazionale e trasversale, il che impedisce di stabilire con certezza un nesso causale tra alterazioni del microbiota e insorgenza del PD, lasciando aperta la possibilità che la disbiosi osservata sia, almeno in parte, una conseguenza piuttosto che una causa della neurodegenerazione.

In conclusione, sebbene il nesso causale definitivo tra disbiosi intestinale e malattia di Parkinson rimanga da stabilire con certezza, l'insieme delle evidenze discusse supporta l'asse intestino-cervello come un bersaglio terapeutico importante. Una più approfondita comprensione dei meccanismi molecolari attraverso cui il microbiota e i suoi metaboliti, soprattutto gli SCFAs, influenzano la neuroinfiammazione e la neurodegenerazione dopaminergica potrà aprire la strada a strategie di prevenzione e trattamento innovative.

Bibliografia

1. Liu J, Chen Q, Su R. (2024). Interplay of human gastrointestinal microbiota metabolites: Short-chain fatty acids and their correlation with Parkinson's disease. *Medicine* <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037960>
2. Wang L, Cui Y, Han B, Du Y, Salewala KS, Wang S, Zhao W, Zhang H, Wang S, Xu X, Ma J, Zhu Y, Tuo H (2025) Gut microbiota and Parkinson's disease, *Chinese Medical Journal* 138, 289-297. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003318>
3. Zhang X, Tang B, Guo J (2023). Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener*, 12,59 <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8>
4. Sun MF, Shen YQ (2018). Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev*, 45,53-61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>
5. Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, Hertzberg V, Auvinen P, Tansey MG, Scheperjans F (2021). Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*, 8,16 <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00427-6>
6. Cao Q, Shen M, Li R, Liu Y, Zeng Z, Zhou J, Niu D, Zhang Q, Wang R, Yao J, Zhang G (2025). Elucidating the specific mechanisms of the gut-brain axis: the short-chain fatty acids-microglia pathway. *J Neuroinflammation*. 21,22 <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03454-y>
7. Cankaya S, Cankaya B, Kilic U, Kilic E, Yulug B (2019). The therapeutic role of minocycline in Parkinson's disease. *Drugs Context*. 6,8,212553 <https://doi.org/10.7573/dic.212553>