



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health

XLI Ciclo



IMPIEGO DI UN SINBIOTICO PER LA REGOLAZIONE DELL'ASSE INTESTINO-CERVELLO ALTERATA DA TRATTAMENTO ANTIBIOTICO PRECOCE. FOCUS SUL RIMODELLAMENTO EPIGENETICO CEREBRALE DA PARTE DEL MICROBIOTA INTESTINALE.

Tutor: Prof.ssa Francesca Lembo

Co-tutor: Prof.ssa Elisabetta Buommino

Il progetto si colloca nell'ambito dello studio dell'asse microbiota-intestino-cervello le cui alterazioni sono state associate a disturbi neurologici e del comportamento.

L'alterazione precoce dell'asse intestino-cervello, attribuibile a perturbazioni del microbiota intestinale, può influenzare lo stato di salute a lungo termine, con un impatto particolarmente rilevante sul rischio di sviluppare disturbi del neurosviluppo. L'esposizione agli antibiotici nelle prime fasi della vita rappresenta un importante fattore ambientale in grado di influenzare fortemente la composizione del microbiota intestinale.

L'obiettivo è quello di indagare se le alterazioni precoci del microbiota intestinale possano determinare cambiamenti nelle funzioni cerebrali attraverso la riprogrammazione dell'epigenoma dell'ospite, in particolare dei pattern di metilazione del DNA, con il rischio di sviluppare malattie neurologiche e neuropsichiatriche in età avanzata.

Proponiamo un approccio completo che comprenda test comportamentali, la definizione del metiloma di specifiche aree cerebrali, nonché l'analisi del microbiota intestinale in un modello murino di disbiosi sperimentale indotta da antibiotici in età precoce. La ricostituzione spontanea del microbiota, depauperato dagli antibiotici, sarà utilizzata per valutare la plasticità delle risposte comportamentali e delle signatures epigenetiche legate alla metilazione del DNA. Un trattamento con un "sinbiotico complementare", ritenuto un candidato ideale come modulatore della comunicazione intestino-cervello — ovvero una combinazione del probiotico *Lactobacillus reuteri* (*Limosilactobacillus reuteri*) e del prebiotico 2'-fucosillattosio (2'FL) — sarà impiegato per intervenire sull'equilibrio del microbiota intestinale e sull'omeostasi del sistema nervoso centrale, con l'obiettivo di ostacolare lo sviluppo di tratti neuropatologici. Questo trattamento sarà testato per dimostrare il coinvolgimento del microbiota nella modulazione epigenetica dell'ospite nella comunicazione intestino-cervello e per contrastare gli effetti biologici e comportamentali della disbiosi precoce.

In un'ottica traslazionale, questo approccio apre la strada a interventi mirati a ripristinare la corretta funzionalità del microbiota intestinale in seguito a disbiosi precoce, al fine di contrastare gli effetti di una comunicazione intestino-cervello alterata che potrebbe condurre a anomalie del neurosviluppo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Köhler, O., Petersen, L., Mors, O., Mortensen, P.B., Yolken, R.H., Gasse, C., Benros, M.E. (2017). Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatrica Scand.* Feb;135(2):97-105. doi: 10.1111/acps.12671.
- 2) Fröhlich, E. E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jačan, A., Wagner, B., Zinser, E., Bordag, N., Magnes, C., Fröhlich, E., Kashofer, K., G., & Holzer, P. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, behavior, and immunity*, 56, 140–155. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.020>
- 3) Kumar, H., Lund, R., Laiho, A., Lundelin, K., Ley, R. E., Isolauri, E., & Salminen, S. (2014). Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *mBio*, 5(6), e02113-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02113-14>



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health

XLI Ciclo



4)Buffington, S.A., Di Prisco, G.V., Auchtung, T.A., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., Costa-Mattioli, M. (2026) Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell*. Jun 16;165(7):1762-1775. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001.

5)Lee, S., Goodson, M., Vang, W., Kalanetra, K., Barile, D., Raybould, H. (2020) 2'-fucosyllactose Supplementation Improves Gut-Brain Signaling and Diet-Induced Obese Phenotype and Changes the Gut Microbiota in High Fat-Fed Mice. *Nutrients*. Apr 5;12(4):1003. doi: 10.3390/nu12041003.