



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health
XLI Ciclo



STUDIO SULL'ASSE INTESTINO-CERVELLO NEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: POTENZIALE RUOLO PATOGENETICO E CONTROLLO FARMACOLOGICO DELLE VESICOLE EXTRACELLULARI DERIVANTI DAL MICROBIOTA INTESTINALE NELLA PROLE MIA

Tutor: Giuseppina Mattace Raso

Co-tutor: Claudio Pirozzi

I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono condizioni neuroevolutive complesse, caratterizzate da compromissione della comunicazione sociale e comportamenti ripetitivi. Tradizionalmente considerati disturbi psichiatrici, oggi i ASD possono essere associati a diverse comorbidità, in particolare problematiche gastrointestinali, suggerendo una disfunzione dell'asse intestino-cervello. Oltre ai classici meccanismi neurali, ormonali e immunitari, è stato evidenziato un ruolo chiave dei metaboliti microbici e delle vescicole extracellulari derivanti dal microbiota (mEVs) in questa comunicazione. In passato considerate semplici vettori di scarto cellulare, le mEVs sono ora riconosciute come mediatori in grado di influenzare le funzioni cerebrali e l'espressione genica, contribuendo potenzialmente ai disturbi neuroevolutivi (1-3). In quanto messaggeri molecolari, le mEVs presentano, oltre a proprietà fisiologiche, anche risvolti terapeutici, rappresentando un potenziale doppio ruolo nell'ambito dell'asse intestino-cervello.

Questo progetto di dottorato si propone di indagare il coinvolgimento delle mEVs, come nuovi mediatori dell'asse intestino-cervello, nelle fasi prenatali e postnatali della patogenesi degli ASD, e di valutare l'effetto della palmitoiletanolamide (PEA) o delle mEVs derivate da *Lactobacillus rhamnosus* sul fenotipo autistico in un modello murino di attivazione immunitaria materna (MIA), indotto tramite esposizione delle madri gravide al poly(I:C), che simula un'infezione virale. La prole MIA mostra alterazioni comportamentali e cognitive (4-11). Oltre all'infiammazione materna, altri fattori materni contribuiscono ai tratti associati alla MIA. Kim et al. (12) hanno dimostrato che l'effetto del poly(I:C) richiede la presenza del microbiota intestinale materno per indurre alterazioni comportamentali nella prole. Lo studio esaminerà quindi la distribuzione delle mEVs nel sangue e nel cervello della prole MIA, in relazione allo sviluppo dei ASD, valutando funzioni cerebrali, intestinali e comportamentali. Inoltre, analizzerà il potenziale terapeutico della PEA e delle mEVs come postbiotici, come integratori nelle terapie attuali per i ASD.

BIBLIOGRAFIA

1. Wei S et al. (2020). *J Cell Physiol*, 235, 4843.
2. Han EC et al. (2019). *FASEB J*, 33, 13412.
3. Lee KE et al. (2020). *Microbiome*, 8, 107.
4. Zuckerman L et al. (2003). *Neuropsychopharmacology*, 28, 1778–1789
5. Meyer U et al. (2011). *Expert Rev Neurother*, 11, 29–32
6. Meyer U et al. (2009). *Psychopharmacology (Berl)*, 206, 587–602
7. Meyer U et al. (2006). *Brain Behav Immun*, 20, 378–388
8. Talukdar PM et al. (2020). *Mol Neurobiol*, 57, 4345–4361
9. Reisinger SN et al. (2016). *Neurobiol Stress*, 4, 34–43
10. Ding S et al. (2019). *Behav Brain Funct*, 15, 1–10
11. Kreitz S et al. (2020). *Brain Behav Immun*, 83, 56–67
12. Kim S et al. (2017). *Nature*, 549(7673):528-532.