

REVIEW

## Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology

Timothy G. Dinan\*, John F. Cryan

*Alimentary Pharmabiotic Centre, University College Cork, Cork, Ireland*

### Abstract.

Vi è un numero crescente di prove a sostegno della tesi che gli organismi commensali (saprofiti) all'interno dell'intestino svolgono un ruolo nella programmazione iniziale e nella successiva risposta del sistema dello stress.

L'intestino è abitato da  $10^{13}$  -  $10^{14}$  micro-organismi, che è dieci volte il numero di cellule nel corpo umano e contiene 150 volte tanti geni quanti il nostro genoma. Da tempo è riconosciuto che gli agenti patogeni intestinali, come l'*Escherichia coli*, se attraversano l'intestino possono attivare l'asse HPA (Asse Ipotalamo-Ipofisi- Corteccia Surrenale). Tuttavia, gli animali allevati in un ambiente germ-free, mostrano risposte dell'asse HPA esagerate dovute a stress psicologico, che si normalizzano con colonizzazione da parte di alcune specie di batteri tra cui *Bifidobacterium infantis*. Inoltre, maggiori prove suggeriscono che gli animali trattati con i probiotici hanno una riduzione della risposta HPA.

**Lo stress induce un aumento della permeabilità intestinale**, permettendo ai batteri e antigeni batterici di attraversare la barriera epiteliale e di attivare una risposta immunitaria mucosale, che a sua volta altera la composizione del microbioma (DNA batterico), che determina un aumento dell'attivazione dell'asse HPA (uno dei principali assi dello stress). **Numerosi dati provenienti da pazienti con sindrome dell'intestino irritabile e depressione maggiore, indicano che in queste sindromi, l'alterazione dell'asse HPA può essere indotta da un aumento della permeabilità intestinale.** Nel caso della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) l'aumentata permeabilità può rispondere alla terapia probiotica. Dettagliati studi prospettici in pazienti con disturbi dell'umore che esaminano il microbiota intestinale, i parametri immunitari e attività HPA hanno permesso di gettare nuova luce su questo settore emergente. È quindi evidente come sia necessario prendere in considerazione la flora intestinale quando si valutano i fattori che regolano l'asse HPA.

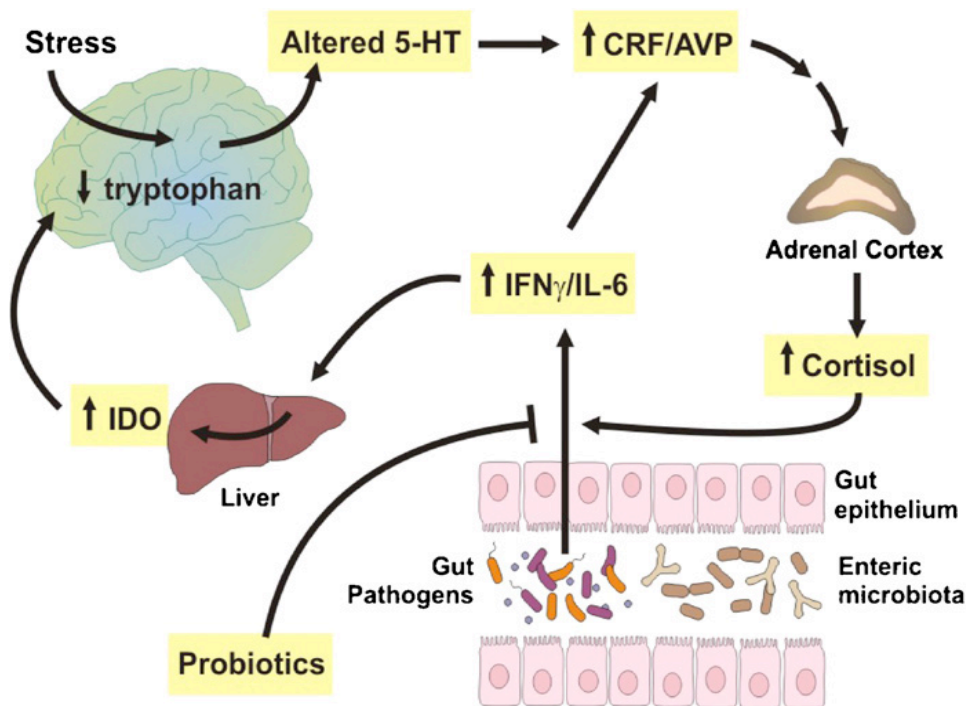


Figure 1

Stress can alter barrier function in the gut increasing gut ‘leakiness’ and leading to an increase in pro-inflammatory cytokines which in turn can alter indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity. This leads to altered tryptophan availability. Pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and IL-6 together with 5-HT influence the release of CRF and AVP from the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Certain probiotic bacteria can alter gut barrier function and via the vagus may impact on key central neurotransmitter systems.

Traduzione:

Lo stress può alterare la funzione barriera nell’intestino favorendo un aumento della “debolezza” intestinale e determinando un aumento delle citochine proinfiammatorie che a loro volta possono alterare l’attività dell’indolamina 2,3-diossigenasi (IDO)<sup>1</sup>. Ciò determina una alterazione nella disponibilità di triptofano. Le citochine proinfiammatorie quali IL-1 e IL6 insieme a 5-HT influenzano il rilascio di CRF e AVP dai nuclei paraventricolari dell’ipotalamo. Alcuni batteri probiotici possono alterare la funzione della barriera intestinale e via nervo vago (X nervo cranico) possono intervenire sui sistemi chiave centrali neurotrasmettitoriali.

<sup>1</sup> Nota. L’enzima indoleamina 2,3 diossigenasi (IDO) catalizza la conversione dell’aminoacido essenziale triptofano in chinurenine. Questa proprietà conferisce a IDO la capacità di inibire la risposta immunitaria sia causando la deplezione dal microambiente di triptofano, che è necessario ai linfociti T per proliferare ed espandersi, sia producendo metaboliti che possono causare l’apoptosi dei linfociti T.

