

RAPPORTO DI CAUSA ED EFFETTO ANCORA MISTERIOSO

# Un filo dalla pancia alla testa

## "Studieremo le leggi del microbiota per decifrare meglio l'Alzheimer"

NICLA PANCIERA

Sotto i riflettori dei ricercatori, fiduciosi che custodisca la chiave per la sconfitta di varie malattie, metaboliche, infiammatorie e immunitarie. E' anche centrale in molti meccanismi necessari al funzionamento dell'organismo e, ora, il microbiota sembra coinvolto perfino nella genesi dell'Alzheimer. Ma, mentre si moltiplicano gli appelli a tenerlo in salute, non è chiaro in che modo questa popolazione di 100 mila miliardi di batteri, virus e funghi che abitano il nostro intestino scateni i processi neurodegenerativi.

La flora batterica presiede a un'infinità di funzioni: promozione dell'angiogenesi, metabolismo delle ossa, sviluppo del sistema immunitario e resistenza ai patogeni, e poi sintesi di vitamine e aminoacidi, metabolismo di farmaci e cibo, protezione e modulazione della barriera intestinale. Una sua alterazione, la cosiddetta «disbiosi», è già stata associata a varie malattie. Ma questo è solo il primo passo: bisogna stabilire legami di causa ed effetto precisi. La complessità di questa biomassa e il suo essere in gran parte «oscura» (costituita anche da batteri anaerobi estremi, non coltivabili in laboratorio) sono alcune delle ragioni del ritardo della ricerca biologica.

Ora, però, può venire in aiuto - ed è la novità - la tecnologia di frontiera, quella che consente di riprodurre, osservare e manipolare molecole e processi, partendo dall'intestino e su, via via, fino al cervello. Non a caso identificare i «colpevoli» dell'infiammazione e della neurotossicità che sembrano originare nell'intestino è l'obiettivo di «Minerva», progetto di Carmen Giordano, bioingegnere del Politecnico di Milano che intende creare una piattaforma tech multiorgano miniaturizzata: il progetto si è aggiudicato un prestigioso finanziamento del Consiglio Europeo delle Ricerche, un «Erc Consolidator Grant», di 2 milioni di euro.

L'ipotesi più accreditata è che le alterazioni nella composizione del microbiota intestinale inducano molteplici effetti, tra cui una maggiore permeabilità della barriera intestinale a molecole prodotte dal microbiota in disbiosi e un'attivazione del sistema immunitario che, partendo dall'intestino, porta all'infiammazione sistemica, fino al cervello, promuovendo neuroinfiammazione, danno neurale e, infine, neurodegenerazione.

«Partendo da un microbiota sano, paragonato a quello

dei pazienti, analizzeremo la cascata di eventi molecolari, fisiologici e patologici che i suoi metaboliti danno luogo nell'epitelio intestinale, nel sistema immunitario e nella barriera ematoencefalica, fino ad analizzare la risposta di neuroni, astrociti e microglia», spiega Carmen Giordano. Il suo team, composto da ingegneri, biologi, biotecnologi e clinici, si servirà di cinque dispositivi miniaturizzati, «organ-on-a-chip», in un sistema chiuso per non permettere contaminazioni: sono progettati per eseguire il prelievo dei metaboliti in ogni fase, così da capire cosa «fanno» alle cellule e a ogni passaggio di organo.

E' facile solo a parole: la piattaforma va validata («se ne deve dimostrare il funzionamento facendola "girare" con metaboliti e batteri e patologie il cui effetto sulle cellule cerebrali è noto») e poi vanno creati modelli in vitro

di organi e tessuti: «Per il momento saranno in due dimensioni, tranne quello del cervello che sarà ricostruito in 3D a partire da neuroni, astrociti e microglia ricavati da staminali pluripotenti indotte. Qui è cruciale il ruolo di Diego Albani, neurogenetista dell'Istituto "Mario Ne-

**La ricerca si basa su una piattaforma di mini-organi**

gri" di Milano. Va anche tenuto conto che, per quanto ci siano degli indiziati speciali, come il lipopolisaccaride batterico o alcune neurotossine come la  $\alpha$ -N-metilammino-L-alanina, tutto è ancora da scoprire.

Per realizzare tutto questo sono nati i «Technobiology Labs», con due laboratori:

«Athena» per la coltivazione di batteri e «Minerva» per le cellule, in aggiunta agli adiacenti Mechanobiology Labs, guidati da Manuela Teresa Raimondi. Insieme costituiscono i «Biology Labs», 200 metri quadrati dedicati alle tecnologie d'avanguardia nel dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica «Giulio Natta» del Politecnico di Milano.

Giordano e Raimondi, quattro «Erc grant» in due, hanno battezzato il «loro» piano «Biology Labs» proprio per «ribadire il ruolo ormai imprescindibile della tecnologia nella ricerca biomedica». Il futuro della medicina personalizzata - assicurano - sarà un «your-own-organ-on-chip»: una piattaforma in cui saranno le cellule di ciascun individuo a essere coltivate e studiate e, quindi, trattate. Contro ogni malattia. —

© RIPRODUZIONE RISERVATA



A CHE PUNTO SONO I TEST

## "Troppe false promesse sui batteri dell'intestino"

«Attenzione: sono fiorite numerose aziende che promettono di fare l'analisi del microbiota e ne forniscono un'interpretazione, spiegando anche il rischio di ciascuno di avere un'alta permeabilità intestinale. E intanto ricevo mail di pazienti preoccupati che mi chiedono aiuto».

A parlare è Maria Rescigno, professoressa di patologia generale all'Humanitas University. «Nonostante i risultati ottenuti sulla flora batterica - spiega -, oggi è possibile fare dei ragionamenti solo a livello di popolazione». Se non manca molto all'entrata del microbiota nella medicina di precisione, è tuttavia necessario che siano gli esperti a decidere quando la svolta avverrà sulla base di solide basi scientifiche: «I pazienti verranno stratificati sulla base dei microrganismi nell'intestino e questi diventeranno marcatori utili alla diagnosi di varie malattie. Li potremo anche modificare sulla base della responsabilità ai trattamenti».

Nel caso del tumore del colon-retto, ad esempio, sono 12 i ceppi batterici coinvolti nelle alterazioni della flora intestinale e utili per una diagnosi precoce. E' una delle scoperte di Rescigno, che sot-

tolinea come il microbiota può essere associato al cancro in tre modi: «In primo luogo attraverso i batteri tumorigenici. Sono, da un lato, ceppi che rilasciano genotossine che promuovono la trasformazione di cellule sane in tumorali e, dall'altro, ceppi che interferiscono con il sistema immunitario, provocando uno stato infiammatorio cronico». E poi - aggiunge - «ci sono ceppi con un effetto antitumorale e il problema sorge quando mancano, perché si è privati della loro funzione protettiva».

Indagando il meccanismo, Rescigno ha notato che ad avere una funzione protettiva non sono i ceppi batterici, ma, in realtà, i prodotti del loro metabolismo. Si può quindi immaginare di somministrare i metaboliti ai pazienti a rischio o già con un tumore. È un cambiamento di paradigma: «La ricerca ha puntato alle popolazioni batteriche dannose, trascurando le popolazioni "buone" che mancano nell'intestino».

Il microbiota, infine, influenza la risposta all'immunoterapia. «Ci sono ceppi diversi, ma forse la chiave sta nel concentrarsi sui prodotti del loro metabolismo», conclude Rescigno: uno stesso ceppo può rilasciare sostanze diverse a seconda dell'alimentazione. N.P. —

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**PIÙ SALUTE, PIÙ BENESSERE CON**

**BIOTON®**  
SCIENZA, NATURA, ENERGIA

**BIOTON®**  
Forza e vigore

**BIOTON®**  
Memoria e concentrazione

**BIOTON®**  
Alta concentrazione

Prodotti creati con ingredienti naturali ad azione adattogena, dedicati a uomini e donne che cercano il benessere attraverso l'equilibrio della propria energia fisica e mentale.

**PER UNA VITA BUONA!**

QUALITÀ FARMACEUTICA PRODOTTO IN ITALIA

SELLA

ALTA CONCENTRAZIONE

FORMULE UNICHE

www.facebook.com/biotonsella Per maggiori informazioni: www.sellafarmaceutici.it - www.bioton.it