

## **Studio dell'asse microbiota intestinale-tessuto adiposo bianco-cervello in condizioni di stress ambientale**

Le fluttuazioni di energia e nutrienti richiedono sistemi metabolici finemente regolati. Gran parte dello sviluppo e dell'evoluzione di questi sistemi ha avuto luogo in assenza di pressioni che ora sperimentiamo come esseri umani moderni, tra cui il sovraccarico di nutrienti, la mancanza di attività fisica e l'esposizione a condizioni e radiazioni termoneutrali. Questi generano una pressione metabolica che, se continua, può portare a insufficienza metabolica e immunologica, causando così una un aumento a patologie infiammatorie, metaboliche e neurodegenerative.

La stessa dieta ha subito diversi cambiamenti e quella moderna occidentale è ricca di cibi ultra-elaborati e caratterizza un eccesso di acidi grassi saturi pro-infiammatori e un drastico calo di acidi grassi omega-3. Questi cambiamenti hanno avuto un impatto evolutivamente significativo sul sistema adiposo, immunitario e neuronale. (González Olmo et al., 2021). Lo sbilanciamento verso una dieta più ricca di grassi ha portato ad una deregolazione dei segnali omeostatici dell'asse tessuto adiposo-cervello, con alterata produzione delle adipochine, le quali svolgono un ruolo chiave nell'infiammazione e nella modulazione delle funzioni neuronali e gliali (Wensveen et al., 2015).

I cambiamenti nella dieta, esposizioni ad inquinanti ambientali, alterazioni del microbiota e la deregolazione del metabolismo intestinale influenzano, tramite il tessuto adiposo, lo stato infiammatorio periferico e neuronale (de A Boleti et al., 2023). Tale processo sembrerebbe essere mediato da metaboliti e mediatori infiammatori che attraversano la barriera ematoencefalica, sia direttamente tramite le terminazioni nervose sensoriali del sistema nervoso enterico. È noto, infatti, che l'accumulo di aggregati proteici nei neuroni del tratto enterico, compaiono anni prima della manifestazione delle malattie neurodegenerative (Chalazonitis et al., 2020).

A tal proposito, è stata recentemente dimostrata una forte interazione tra il sistema immunitario e il sistema adiposo (sia bianco che bruno), in cui i macrofagi del tessuto subiscono modifiche dinamiche nel loro immunofenotipo ed intervengono nel mantenimento dell'omeostasi metabolica tissutale, anche grazie alla rimozione mediante efferocitosi delle vescicole extracellulari rilasciate dal tessuto adiposo infiammato o danneggiato.

Questi processi infiammatori vengono normalmente spenti dai nuovi meccanismi di recente scoperta della “risoluzione dell'infiammazione”, mediata da specifici metaboliti endogeni derivati dagli acidi grassi polinsaturi (soprattutto omega-3) e denominati “Specialized Pro-resolving Mediators (SPM)”, che includono lipossine, resolvine, protettine e maresine. Questi SPM attivano una serie di eventi cellulari e molecolari che portano alla regressione spontanea dei processi infiammatori e al ripristino dell'omeostasi tissutale, e se non prontamente attivati determinano l'instaurarsi del processo di cronicizzazione (Chiurchiù et al., 2018).

Sulla base di questo scenario, l'obiettivo del progetto è volto a studiare l'interconnessione tra i sistemi gastrointestinale, adiposo e nervoso in diversi modelli cellulari umani (in vitro) e murini (in vivo) di diverse malattie infiammatorie croniche e neurodegenerative in condizioni di vari stress ambientali, focalizzando l'attenzione sul sistema immunitario come ponte di collegamento.

A tal proposito, il progetto sarà articolato in 3 obiettivi principali:

1. Analisi delle dinamiche immunitarie nei tre tessuti di interesse (intestino, tessuto adiposo e cervello) mediante caratterizzazione dettagliata dell'immunofenotipo delle varie popolazioni dell'immunità innata (monociti/macrfagi, cellule dendritiche, granulociti, cellule Natural killer) e adattativa (linfociti T, linfociti B e loro sottopopolazioni naive, T-helper, della memoria e plasmacellule) attraverso le sofisticate metodiche di citofluorimetria multiparametrica e citometria di massa che permettono l'analisi simultanea di >30-40 marcatori su singola cellula.
2. Analisi multidimensionale di biomarcatori di infiammazione, neurodegenerazione, stress ossidativo, sindrome metabolica mediante saggi immunochimici e disfunzione delle barriere intestinali ed emato-encefaliche tramite microscopia confocale, al fine di comprendere i meccanismi di comunicazione tra i 3 tessuti e creare modelli predittivi volti ad identificare i processi patogenetici alla base del loro esordio e quindi ipotizzare nuovi bersagli terapeutici.
3. Decifrare il codice di risoluzione dell'infiammazione per identificare i possibili difetti di risoluzione e quale cellula è responsabile di tale difetto quantificando tutti i mediatori dell'infiammazione e della risoluzione (>100 metaboliti) mediante lipidomica e l'espressione di tutti gli elementi coinvolti nella loro biosintesi e degradazione metabolica mediante RNAsequencing e citofluorimetria multiparametrica.

Gli ultimi 6 mesi saranno dedicati all'analisi bioinformatica dei dati, per la disseminazione dei risultati e alla compilazione della tesi.

Chalazonitis, A., Li, Z. S., Pham, T. D., Chen, J., Rao, M., Lindholm, P., Saarma, M., Lindahl, M., & Gershon, M. D. (2020). Cerebral dopamine neurotrophic factor is essential for enteric neuronal development, maintenance, and regulation of gastrointestinal transit. *Journal of Comparative Neurology*, 528(14), 2420–2444.

de A Boleti AP, de O Cardoso PH, F Frihling BE, E Silva PS, de Moraes LFRN, Migliolo L. Adipose tissue, systematic inflammation, and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2023 Jan;18(1):38-46.

González Olmo, B. M., Butler, M. J., & Barrientos, R. M. (2021). Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 1, pp. 1–16).

Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. *Front Immunol*. 2018 Jan 29;9:38.

Wensveen, F. M., Valentić, S., Šestan, M., Turk Wensveen, T., & Polić, B. (2015). Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. In *Seminars in Immunology* (Vol. 27, Issue 5, pp. 322–333).