



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



*La sindrome di PANS/PANDAS è associata all'alterazione del microbiota intestinale. Lo dimostra uno studio realizzato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù in collaborazione con i ricercatori del Policlinico Gemelli e dell'Università La Sapienza di Roma, pubblicato su *Frontiers in Microbiology**



Roma, 10 aprile 2018 - Esiste una correlazione tra la sindrome di PANS/PANDAS e alcune alterazioni specifiche del microbiota intestinale. Lo dimostra per la prima volta lo studio italiano Quagliariello *et al.* 2018, pubblicato dalla rivista *Frontiers in Microbiology*, del gruppo *Nature*, realizzato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù in collaborazione con i ricercatori del Policlinico Agostino Gemelli e dell'Università La Sapienza di Roma.

I trilioni di batteri presenti nell'intestino - il cosiddetto microbiota - agiscono come una vera e propria centrale biochimica per l'intero organismo. Questo 'reattore' trasforma le molecole che derivano dalle sostanze nutritive, per produrre energia e regolare l'immunità della mucosa intestinale e l'equilibrio delle popolazioni microbiche che agiscono da barriera nei confronti degli agenti patogeni. Pertanto, le attività biochimiche del microbiota influenzano fortemente tutti i distretti dell'organismo.

Alcuni studi hanno dimostrato che il microbiota influenza non solo l'omeostasi intestinale ma anche quella extra-intestinale, agendo sul comportamento e sulle attività del cervello lungo l'asse cervello-intestino.

Infatti, varie evidenze indicano che il microbiota intestinale è implicato nell'equilibrio dei comportamenti neuropatologici come lo stress, i disturbi dello spettro autistico, la depressione, la sclerosi multipla, attraverso segnali immunitari, endocrini e neurali.

Il microbiota interagirebbe con il cervello attraverso il midollo spinale, il sistema nervoso enterico, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed il sistema nervoso centrale. Questa interazione è supportata dai documentati

effetti dei probiotici e degli antibiotici sull'attività e sulle funzioni cerebrali. L'asse cervello-intestino è bidirezionale.

Le comunità microbiche sono regolate dall'ambiente e dagli stili di vita e dalle caratteristiche individuali. Dato che i cambiamenti nella composizione del microbiota si associano ad alterazioni cognitive e del comportamento, un microbiota 'sano' o eubiotico è essenziale per una ottimale regolazione dell'asse intestino-cervello.

La sindrome neuropsichiatrica infantile ad insorgenza acuta (PANS) e il disturbo neuropsichiatrico autoimmune pediatrico associato alle infezioni da streptococco (PANDAS) sono condizioni rare ancora molto dibattute, caratterizzate da un esordio improvviso e talora drammatico di sintomi neuropsichiatrici diversi (ossessioni, compulsioni, tic, restrizioni alimentari).

La ricerca, pubblicata sulla rivista *Frontiers in Microbiology* del gruppo *Nature*, ha analizzato e descritto la relazione tra PANS/PANDAS e l'ecologia del microbiota intestinale. In particolare, nei pazienti di 4-8 anni (quelli in cui il profilo non è stato ancora significativamente modificato dai trattamenti antibiotici spesso utilizzati in questi disturbi) si evidenzia una marcata omogeneità dei profili del microbiota, con una caratteristica aumentata presenza di alcuni microbi marcatori, come *Bacteroides*, *Odoribacter* ed *Oscillospira*.

Nei pazienti sono anche aumentati i metaboliti coinvolti nella modulazione della risposta anticorpale e infiammatoria, mentre sono diminuiti quelli associati alle vie biochimiche coinvolte nelle funzioni cerebrali, in particolare la D-alanina, gli acidi grassi a catena corta, e gli intermedi della tirosina e della dopamina.

Alla ricerca hanno lavorato in particolare la dott.ssa Lorenza Putignani, Unità di Parassitologia e di Microbioma Umano del Bambino Gesù, il prof. Francesco Cardona, Neuropsichiatria infantile, La Sapienza, il prof. Antonio Gasbarrini, Area Gastroenterologia e Oncologia medica del Gemelli.

Lo studio ha suggerito che le infezioni da Streptococco possono alterare le comunità batteriche intestinali, producendo uno stato pro-infiammatorio attraverso la selezione di specifici ceppi batterici associati all'infiammazione intestinale e all'attivazione della risposta immunitaria, con un effetto indiretto sulla ridotta produzione di metaboliti coinvolti nelle attività cerebrali, come gli acidi grassi a catena corta, i precursori della D-alanina, della tirosina e della via biochimica della dopamina.

Lo studio dei soggetti PANS/PANDAS, pur non permettendo l'individuazione di marker biologici diagnostici, ha mostrato che la composizione del microbiota intestinale possa influenzare il comportamento, così come è stato suggerito da altri studi sui pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico, offrendo spunti per un dibattito speculativo su potenziali nuovi approcci terapeutici.

Pediatrics: PANS/PANDAS syndrome associated with an alteration of gut microbiota

A study of Bambino Gesù Children Hospital - Agostino Gemelli University Policlinic - Sapienza University and published by Frontiers in Microbiology has established a link between paediatric acute-

onset neuropsychiatric infantile syndrome and intestinal bacteria (PANS)

Distinct changes of the intestinal microbiota in subjects affected by PANS/PANDAS syndrome have been reported by Quagliariello et al. 2018 in a paper published by Frontiers in Microbiology. This original study was carried out at the Bambino Gesù Children Hospital in collaboration with the Agostino Gemelli University Polyclinic and La Sapienza University of Rome.

It is known that trillions of bacteria in the gut - the so-called microbiota - act as a biochemical plant for the whole organism. This 'reactor' transforms the molecules derived from nutrients, to produce energy and regulates the intestinal mucosa immunity and the balance of microbial populations acting as a barrier against pathogens. Therefore, the biochemical activities of the microbiota strongly influence all the body's districts.

Some studies have shown that the microbiota influences not only the intestinal but also the extra-intestinal homeostasis, acting on the behaviour and activities of the brain along the brain-intestine axis. In fact, several evidences indicate that intestinal microbiota affects the equilibrium of neuropathological behaviours, including stress, autism spectrum disorders, depression, multiple sclerosis, through immune, endocrine and neural signals. It seems that microbiota interact with the brain via spinal cord, enteric nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and central nervous system. This interaction is supported by the effects of probiotics and antibiotics on brain activity and functions. The brain-intestine axis is bidirectional.

Microbial communities are regulated by environment, life-styles and individual characteristics. Since changes in the composition of the microbiota are associated with cognitive and behavioural alterations, a 'healthy' or eubiotic microbiota is a prerequisite for the optimal regulation of intestinal-brain axis.

Paediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) and the Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections (PANDAS) are debated rare disorders, characterized by sudden and - at times - dramatic onset of neuropsychiatric symptoms (obsessions, compulsions, tics, food restrictions).

The study published by Frontiers in Microbiology, a journal of the Nature group, analyzed and described the changes of the intestinal microbiota in PANS/PANDAS individuals. . In particular, in patients of 4-8 years of age, in which the microbiota's profile has not been modified yet by antibiotic treatments currently used in these disorders, the microbiota profile was quite homogeneous, with a characteristic increase of some microbes, such as Bacteroides, Odoribacter and Oscillospira. The metabolites involved in the modulation of the antibody and inflammatory response were increased in these patients, while those associated with the biochemical pathways involved in the brain function were decreased, in particular D-alanine, short-chain fatty acids, and the intermediates of tyrosine and dopamine.

The research has been led by Dr. Lorenza Putignani, Parasitology and Human Microbiome Units of Bambino Gesù Children's Hospital, prof. Francesco Cardona, Child and Adolescent Neuropsychiatry, La Sapienza, and prof. Antonio Gasbarrini, Gastroenterology and Medical Oncology of Gemelli.

The study suggested that streptococcal infections can alter intestinal bacterial communities, producing pro-inflammatory changes, through the selection of some distinct bacterial strains associated with intestinal

inflammation and activation of the immune response, with a secondary reduced production of metabolites affecting brain activities, such as short-chain fatty acids, the precursors of D-alanine, tyrosine and the biochemical pathway of dopamine. The study on PANS/PANDAS subjects, has not identified diagnostic biological markers, but has shown that the composition of intestinal microbiota can influence the behaviour, in agreement with other studies on patients with autism spectrum disorders. Present results stimulate a speculative debate on new potential therapeutic approaches in these patients.