



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Importanza dei meccanismi alla base della comunicazione asse intestino-cervello e strategie terapeutiche nella malattia di Alzheimer

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Stefania Preda

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Veronica Castellazzi

Matricola 500818

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

*Alla mia famiglia, colonna portante della mia vita,
ma soprattutto a te, nonno Romano, ovunque tu sia!*

Sommario

Introduzione	1
1 Microbiota intestinale	2
1.1 Composizione del microbiota intestinale	2
1.1.1 Sviluppo del microbiota intestinale	5
1.2 Fattori di rischio	8
1.3 Disbiosi intestinale.....	11
1.4 Il microbiota intestinale come ponte tra fisiologia sistemica e salute neurologica	15
2 Malattie neurodegenerative	17
2.1 Sistema nervoso	17
2.2 Malattie neurodegenerative.....	21
2.3 Malattia di Alzheimer	25
2.3.1 Fisiopatologia della malattia di Alzheimer.....	25
3 Asse intestino-cervello	34
3.1 Via neuronale	36
3.2 Via endocrina.....	37
3.3 Via metabolica	39
3.4 Via immunitaria	42
4 Alterazioni dell'asse intestino-cervello nella malattia di Alzheimer	45
4.1 Disbiosi intestinale e alterazioni del microbiota nella malattia di Alzheimer.....	46
4.2 Neuroinfiammazione	47
4.3 Deposizione di β -amiloide	49
4.4 Aumento della fosforilazione della proteina tau	51
5 Strategie e interventi terapeutici applicati alla malattia di Alzheimer	55
5.1 Antagonista del recettore NMDA	56
5.2 Inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE)	58
5.3 Terapia di combinazione e problemi associati.....	64
5.4 Anticorpi per la rimozione dell'amiloide	65
5.5 Interventi terapeutici mirati per l'asse intestino-cervello	67
6 Conclusioni	73
7 Bibliografia.....	76
8 Sitografia.....	82
Ringraziamenti.....	83

Introduzione

La malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa cronica, progressiva e irreversibile, responsabile di circa due terzi dei casi di demenza negli individui di età superiore ai 65 anni. Dal punto di vista clinico, è caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, perdita di memoria, cambiamenti comportamentali, disorientamento e disturbi motori, interferendo significativamente con le attività quotidiane. Nonostante l'incidenza crescente, attribuibile anche all'aumento dell'aspettativa di vita, l'eziologia della malattia rimane complessa e multifattoriale. Attualmente, la ricerca si concentra sull'asse microbiota-intestino-cervello, un sistema di comunicazione bidirezionale tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. Studi recenti evidenziano infatti, come gli squilibri del microbiota (disbiosi) possano contribuire all'aumento dell'infiammazione, all'aumento della permeabilità delle barriere intestinale ed emato-encefalica e all'accumulo di proteine patologiche come beta-amiloide e tau. Questa tesi fornisce una panoramica sulla fisiopatologia della malattia di Alzheimer e sulle attuali strategie terapeutiche, con particolare attenzione al ruolo del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti nella patogenesi della malattia.

1 Microbiota intestinale

Il microbiota intestinale è caratterizzato da una vasta popolazione di microorganismi che popolano il tratto gastrointestinale diventando una chiave fondamentale sullo stato di salute dell'organismo ospite. Nel corso del tempo il rapporto tra microorganismo e ospite ha portato dei benefici reciproci a tal punto che il microbiota intestinale influisce sul sistema immunitario, metabolismo e come emerso da recenti studi, anche sul sistema nervoso centrale (SNC) (Kesika et al., 2021).

1.1 Composizione del microbiota intestinale

Il microbiota intestinale è l'insieme dei microorganismi che colonizzano il tratto gastrointestinale umano. Il numero totale è circa 10^{13} - 10^{14} microorganismi, con un patrimonio genetico (microbioma, insieme dei geni presenti nei microorganismi) molto più ampio del genoma umano. La maggior parte dei microorganismi si trova nel colon, dove l'ambiente è povero di ossigeno e ricco di nutrienti fermentabili.

La composizione del microbiota intestinale comprende Batteri (che rappresentano la componente principale, oltre il 90%), Virus, Funghi e Archea (Di Vincenzo et al., 2024).

Domain	Kingdom	Phylum	Examples	
Archaea	Archaea	Euryarchaeota	<i>Methanobrevibacter smithii</i>	
Bacteria	Bacteria	Proteobacteria	<i>Actinobacteria, Helicobacter, Escherichia</i>	
		Firmicutes	<i>Lactobacillus, Staphylococcus, Streptococcus, Faecalibacterium, Ruminococcus, Clostridium, Roseburia</i>	
		Bacteroidetes	<i>Bacteroides, Prevotella</i>	
		Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>	
		Verrucomicrobia	<i>Akkermansia</i>	
Eukaryota	Protista	Protozoa	<i>Amebas</i>	
	Fungi	Ascomycota	<i>Candida</i>	
Viruses			<i>Bacteriophage</i>	

Figura 1 – Composizione del microbiota intestinale (Uceda et al., 2023)

- Batteri

Fra i principali batteri che troviamo nel microbiota intestinale abbiamo:

- *Firmicutes* (GRAM +): sono responsabili della fermentazione di fibre e della produzione di butirrato che è importante per la salute del colon; producono gli acidi grassi a catena corta (Short-Chain Fatty Acids, SCFA). Gli SCFA vengono prodotti quando i batteri intestinali fermentano le fibre alimentari che noi non riusciamo a digerire (acetato, propionato e butirrato). Infatti il butirrato è la principale fonte di energia per le cellule del colon in quanto garantisce l'integrità della barriera intestinale, aiuta la riparazione della mucosa e riduce la permeabilità intestinale. Gli SCFA hanno un effetto anti-infiammatorio in quanto modulano il sistema immunitario nelle risposte contro l'infiammazione, hanno molta importanza anche nella regolazione metabolica, nella protezione contro patogeni e soprattutto nella comunicazione tra intestino e cervello.
- *Bacteroidetes* (GRAM -): sono uno dei gruppi più abbondanti del microbiota intestinale umano, soprattutto nel colon. Sono specializzati nella degradazione di carboidrati complessi che l'uomo da solo non riesce a digerire. Possiedono molti enzimi capaci di degradare quali polisaccaridi vegetali, pectine, emicellulose, mucine intestinali e sono capaci di produrre propionato e acetato (SCFA utili per il metabolismo).
- *Actinobacteria* (GRAM +): sono meno abbondanti ma molto importanti per l'equilibrio intestinale. Il più conosciuto è il *Bifidobacterio* uno dei primi colonizzatori dell'intestino nei neonati, favorito dal latte materno. Fra le loro funzioni principali hanno la capacità di degradare oligosaccaridi del latte materno, FOS, GOS e fibre proteiche; hanno effetti immunitari in quanto riducono l'infiammazione, rinforzano la barriera intestinale e modulano il sistema immunitario.
- *Proteobacteria* (GRAM -): sono un gruppo di batteri che diversificano dagli altri poiché possiedono sia specie normali che patogene. I principali *Proteobacteria* conosciuti sono gli *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Helicobacter*, *Klebsiella*. In condizioni infiammatorie possono replicarsi rapidamente nel nostro organismo e possono portare a disbiosi, stress ossidativo, alterazione della barriera intestinale mentre in condizioni normali partecipano al metabolismo del nostro organismo, consumano ossigeno residuo nell'intestino contribuendo a mantenere un ambiente anaerobio (Leonard et Toro, 2023).

- Virus

Nel microbiota intestinale non vivono soltanto batteri, infatti esiste anche un enorme mondo di virus, chiamato spesso viroma intestinale. Per anni è stato poco studiato perché l'attenzione era concentrata soprattutto sui batteri, ma oggi si sa che i virus hanno un ruolo molto importante nell'equilibrio dell'intestino. La maggior parte dei virus presenti nell'intestino umano non infetta direttamente le cellule umane. Sono soprattutto batteriofagi, cioè virus che infettano i batteri. In pratica, sono i "predatori" del microbiota batterico. Alcuni dei più studiati appartengono a gruppi come *Caudovirales* e *Microviridae*. Questi fagi si attaccano a specifici batteri intestinali, inseriscono il proprio materiale genetico e usano la cellula batterica per replicarsi. A quel punto possono seguire due strategie. In alcuni casi distruggono subito il batterio: è il ciclo litico. In altri, invece, il DNA virale rimane "silenzioso" dentro il batterio per molto tempo: è il ciclo lisogeno. Questo significa che i virus non sono soltanto agenti distruttivi, ma anche elementi che convivono e si integrano stabilmente nell'ecosistema intestinale. Il loro ruolo è molto più sofisticato di quanto si pensasse. Regolano infatti la quantità e la diversità dei batteri intestinali. Se una specie batterica cresce troppo, i fagi che la infettano possono limitarne l'espansione, contribuendo a mantenere l'equilibrio nel microbiota. È una specie di controllo biologico naturale. Inoltre i batteriofagi favoriscono lo scambio energetico tra batteri. Possono trasferire geni da un batterio all'altro, compresi geni legati al metabolismo, alla resistenza agli antibiotici e alla produzione di sostanze utili o dannose. C'è poi un aspetto molto interessante: i virus intestinali possono influenzare indirettamente il sistema immunitario. Quando i fagi distruggono i batteri, liberano frammenti cellulari e molecole che vengono riconosciute dal sistema immunitario intestinale. Questo contribuisce a mantenere uno stato di "allenamento" immunitario continuo. In un intestino sano esiste un equilibrio delicato tra tolleranza e attivazione immunitaria (Leonard et Toro, 2023).

- Funghi

I funghi intestinali costituiscono il cosiddetto microbiota. In termini numerici rappresentano una piccola parte del microbiota totale, ma hanno un impatto biologico importante perché le loro cellule e i loro metaboliti sono molto immunogenici, cioè facilmente riconosciuti dal sistema immunitario. Uno dei funghi più noti è *Candida albicans*. È interessante perché non è necessariamente "cattivo": in molte persone sane vive normalmente nell'intestino senza causare problemi. Diventa problematico soprattutto quando l'equilibrio del microbiota si altera, ad esempio dopo antibiotici, immunosoppressione o forte infiammazione intestinale. I funghi intestinali convivono in una relazione molto stretta con i batteri. Alcuni batteri limitano la crescita fungina producendo sostanze antimicrobiche o competendo per nutrienti. Quando questi batteri

diminuiscono, i funghi possono espandersi più facilmente. È uno dei motivi per cui dopo una terapia antibiotica alcune persone sviluppano proliferazione di *Candida*. Il sistema immunitario intestinale controlla i funghi in modo molto attivo. Componenti della parete fungina, come beta-glucani e mannani, vengono riconosciuti da recettori immunitari specializzati. Questo stimola continuamente una risposta di sorveglianza. In condizioni normali questa interazione aiuta persino la maturazione del sistema immunitario; quando però l'equilibrio si rompe, può contribuire a infiammazione cronica. Infatti recenti studi hanno notato che un'alterazione del microbiota è associato a condizioni come il Morbo di Chron, colite ulcerosa, sindrome dell'intestino irritabile e altre malattie (Leonard et Toro, 2023).

- Archei

Gli archei intestinali, invece, sono ancora più particolari. Gli archei appartengono a un dominio biologico distinto sia dai batteri sia dagli eucarioti. A livello superficiale possono sembrare simili ai batteri, ma dal punto di vista genetico e biochimico sono molto diversi. Gli archei non lavorano isolatamente, ma sono strettamente integrati nel metabolismo collettivo del microbiota. Durante la fermentazione batterica si produce molto idrogeno; se si accumulasse, rallenterebbe alcune reazioni fermentative. I metanogeni consumano quell'idrogeno e permettono ai batteri fermentativi di continuare a lavorare in modo efficiente. È una specie di cooperazione metabolica e possiedono membrane cellulari particolari e meccanismi biochimici differenti rispetto ai batteri. Evolutivamente sono considerati organismi antichissimi, adattati originariamente ad ambienti estremi, ma alcuni si sono specializzati perfettamente anche nell'intestino umano (www.chimica-online.it).

1.1.1 Sviluppo del microbiota intestinale

Lo sviluppo del microbiota intestinale rappresenta uno dei processi biologici più dinamici e complessi della vita umana. La colonizzazione microbica dell'intestino non consiste semplicemente nell'acquisizione passiva di microorganismi dall'ambiente, ma in una progressiva costruzione di un ecosistema altamente organizzato che interagisce continuamente con il metabolismo, la maturazione immunitaria e lo sviluppo fisiologico dell'ospite. Oggi il microbiota viene considerato quasi un "organo funzionale" aggiuntivo, capace di influenzare numerosi sistemi biologici sin dalle primissime fasi della vita (Loh et al., 2024). Per molto tempo si è ritenuto che il feto si sviluppasse in un ambiente completamente sterile e che la colonizzazione microbica iniziasse soltanto al momento della nascita. Negli ultimi anni questa visione è stata in parte ridiscussa, poiché alcuni studi hanno rilevato tracce di materiale microbico nella placenta, nel liquido amniotico e nel meconio. Tuttavia, rimane ancora dibattuto se tali evidenze rappresentino

una reale colonizzazione attiva o semplicemente frammenti microbici trasferiti dalla madre. Nonostante queste controversie, è generalmente accettato che la vera e massiva colonizzazione dell'intestino inizi durante e immediatamente dopo il parto. La modalità di nascita costituisce infatti uno dei primi fattori determinanti nella strutturazione del microbiota neonatale (Bradley et Haran, 2024). Nei neonati nati per via vaginale, il primo inoculo microbico deriva principalmente dal microbiota vaginale e fecale materno. In questa fase iniziale predominano batteri appartenenti ai generi *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Bacteroides*. Nei neonati nati mediante taglio cesareo, invece, la colonizzazione iniziale appare differente e più influenzata dai microorganismi ambientali e cutanei, come *Staphylococcus* e *Corynebacterium*. Questa differenza precoce può persistere per mesi o anni ed è stata associata, in alcuni studi, a un aumentato rischio di allergie, asma e disturbi immunitari. Dopo la nascita, il microbiota intestinale del neonato si presenta inizialmente relativamente semplice e instabile. L'intestino neonatale contiene ancora piccole quantità di ossigeno, favorendo inizialmente la crescita di batteri aerobi e anaerobi facoltativi appartenenti soprattutto ai *Proteobacteria*, come *Escherichia coli*, e ad alcuni *Firmicutes*. Questi microorganismi consumano progressivamente l'ossigeno residuo creando un ambiente sempre più anaerobio, che permette successivamente la colonizzazione da parte di batteri anaerobi stretti tipici dell'intestino adulto. L'alimentazione nei primi mesi di vita esercita un ruolo centrale nella selezione microbica. Il latte materno non rappresenta soltanto una fonte nutritiva, ma un vero sistema biologico complesso capace di modulare il microbiota. Contiene infatti batteri vivi, immunoglobuline, peptidi antimicrobici e soprattutto oligosaccaridi del latte umano (Human Milk Oligosaccharides, HMOs), che il neonato non è in grado di digerire direttamente. Questi composti agiscono come substrati selettivi per batteri benefici, in particolare *Bifidobacterium* appartenenti al phylum *Actinobacteria* (Rinninella et al., 2019). Di conseguenza, nei neonati allattati al seno il microbiota è spesso dominato dai bifidobatteri, considerati fondamentali per la maturazione immunitaria e la protezione contro patogeni intestinali. I bifidobatteri producono acido lattico e acetato, abbassando il pH intestinale e creando un ambiente meno favorevole alla crescita di specie potenzialmente patogene. Inoltre, partecipano allo sviluppo della tolleranza immunologica, processo fondamentale affinché il sistema immunitario impari a distinguere tra antigeni innocui e agenti pericolosi. In questa fase il microbiota contribuisce direttamente alla maturazione delle cellule immunitarie intestinali, alla produzione di IgA secretorie e allo sviluppo della barriera mucosale (Loh et al., 2024). Con lo svezzamento avviene una delle trasformazioni più profonde del microbiota intestinale. L'introduzione progressiva di carboidrati complessi, fibre, proteine e lipidi modifica radicalmente la disponibilità di substrati nutritivi nell'intestino. Si osserva quindi un incremento della diversità microbica e un'espansione di gruppi batterici specializzati nella

fermentazione delle fibre vegetali, come *Bacteroides*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia*. In questa fase aumenta significativamente la produzione di acidi grassi a corta catena, in particolare butirrato, propionato e acetato, metaboliti centrali per la salute intestinale e metabolica. Durante l'infanzia il microbiota continua a maturare diventando progressivamente più stabile, ricco e diversificato. Entro i primi due o tre anni di vita la composizione microbica assume caratteristiche relativamente simili a quelle dell'adulto, anche se continua a essere influenzata da numerosi fattori ambientali. Dieta, esposizione ad antibiotici, infezioni, contatto con animali, ambiente domestico e stile di vita contribuiscono infatti alla modellazione continua dell'ecosistema intestinale. Gli antibiotici rappresentano uno dei principali fattori perturbanti nello sviluppo del microbiota. Soprattutto nei primi anni di vita, trattamenti antibiotici ripetuti possono ridurre drasticamente la diversità microbica e alterare l'equilibrio tra specie benefiche e opportunistiche. In alcuni casi tali alterazioni possono persistere a lungo e sono state associate a una maggiore suscettibilità a obesità, allergie, malattie infiammatorie intestinali e disturbi metabolici. Nell'età adulta il microbiota raggiunge generalmente una condizione relativamente stabile, pur mantenendo una certa plasticità. In un individuo sano predominano soprattutto batteri appartenenti ai phyla *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, insieme a quantità minori di *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, funghi, archei e virus intestinali. Questa comunità microbica adulta partecipa attivamente alla digestione, alla sintesi vitaminica, alla regolazione immunitaria e alla produzione di metaboliti bioattivi. Con l'invecchiamento il microbiota tende nuovamente a modificarsi. Negli anziani si osserva spesso una riduzione della biodiversità microbica, accompagnata da una diminuzione dei produttori di butirrato e da un aumento di batteri opportunisti. Questi cambiamenti possono contribuire allo stato di infiammazione cronica di basso grado tipico dell'età avanzata, fenomeno noto come "inflammaging" (Bradley et Haran, 2024).

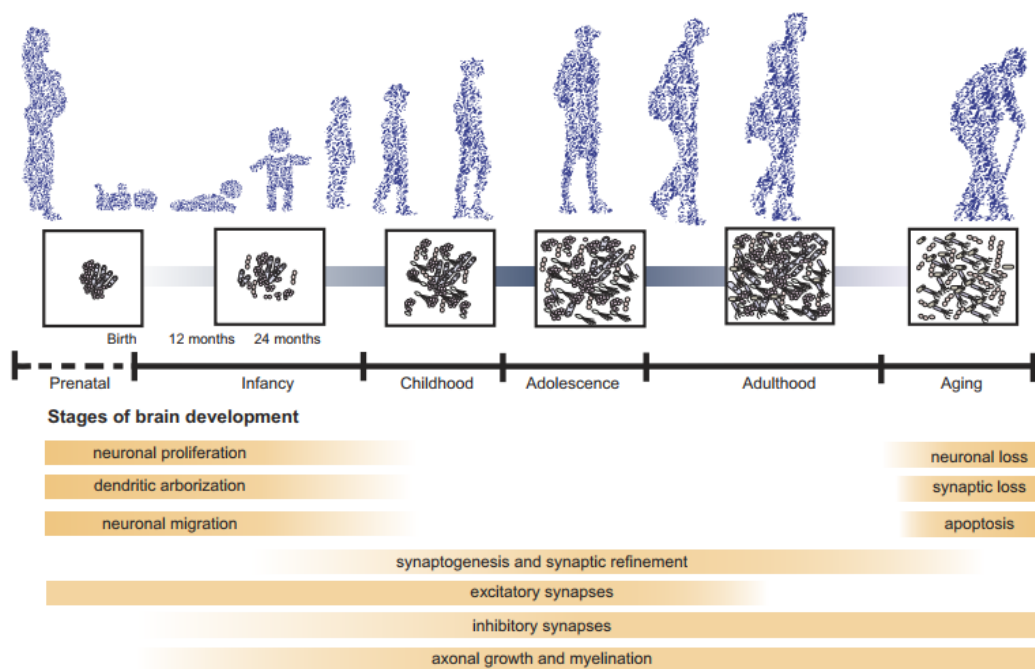


Figura 2 – Schema temporale che indica i cambiamenti nella diversità microbica nel corso della vita umana (Cryan et al., 2019)

1.2 Fattori di rischio

Il microbiota intestinale è un ecosistema estremamente complesso composto da trilioni di microorganismi, come abbiamo accennato, che convivono con l'organismo umano in una relazione di reciproco equilibrio. Negli ultimi anni la ricerca ha mostrato come questo sistema non abbia soltanto una funzione digestiva, ma partecipi alla regolazione immunitaria, metabolica, endocrina, e perfino neurologica. Quando questo equilibrio si altera si parla di “disbiosi intestinale”, una condizione associata a numerose patologie, dalle malattie infiammatorie intestinali all'obesità, fino ai disturbi neuropsichiatrici.

I fattori di rischio che possono compromettere il microbiota sono molteplici e spesso interconnessi, perché agiscono contemporaneamente sulla composizione delle specie batteriche, sulla loro diversità e sulla funzione metabolica dell'ecosistema intestinale. Uno dei principali fattori di rischio è rappresentato dall'**alimentazione**. La dieta occidentale moderna, caratterizzata da un elevato consumo di zuccheri raffinati, grassi saturi, alimenti ultraprocesati e da un basso apporto di fibre vegetali, è considerata una delle principali cause di impoverimento della biodiversità microbica. Le fibre alimentari, infatti, costituiscono il principale substrato nutritivo per molti batteri benefici del colon, che le fermentano producendo acidi grassi a catena corta come butirrato, acetato e propionato. Queste molecole svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e nella modulazione della risposta immunitaria. Una dieta

povera di fibre riduce la produzione di tali metaboliti protettivi e favorisce invece la proliferazione di specie batteriche pro-infiammatorie. Parallelamente l'eccesso di grassi saturi e zuccheri semplici sembra aumentare la permeabilità intestinale e promuovere stati di infiammazione cronica di basso grado (You et al., 2024). Anche l'uso di **antibiotici** costituisce un importante fattore di rischio. Gli antibiotici hanno rivoluzionato la medicina moderna, ma il loro impiego, soprattutto quando frequente o non necessario, può alterare profondamente il microbiota intestinale. Poiché questi farmaci non distinguono tra batteri patogeni e batteri commensali, la terapia antibiotica può causare una drastica riduzione della biodiversità microbica. Alcune specie riescono a ristabilirsi nel tempo, mentre altre possono scomparire definitivamente. Ciò favorisce la colonizzazione da parte di microorganismi opportunisti, come il batterio *Clostridioides difficile* *infection*, associato a gravi forme di colite. L'esposizione precoce agli antibiotici, soprattutto nei primi anni di vita, sembra inoltre aumentare il rischio di allergie, obesità e malattie autoimmuni, probabilmente proprio attraverso alterazioni permanenti della maturazione del microbiota (Bradley et Haran, 2024). La **modalità di nascita** rappresenta un altro elemento cruciale. Durante il parto vaginale il neonato entra in contatto con il microbiota materno vaginale e intestinale, che costituisce la base iniziale della colonizzazione microbica. Nei bambini nati mediante taglio cesareo questo passaggio viene parzialmente bypassato: il microbiota iniziale risulta meno diversificato e più simile a quello cutaneo e ambientale. Diversi studi hanno evidenziato come il parto cesareo sia associato, nel lungo termine, a un aumentato rischio di allergie, asma, obesità e alcune malattie immunomediate. Sebbene molti altri fattori intervengano successivamente, il periodo neonatale è considerato una "finestra critica" per la programmazione immunitaria e metabolica. Un ruolo fondamentale è svolto anche dall'**allattamento**. Il latte materno non è semplicemente una fonte di nutrienti, ma contiene oligosaccaridi specifici che nutrono selettivamente batteri benefici, in particolare i bifidobatteri. Inoltre apporta immunoglobuline, enzimi e microorganismi vivi che contribuiscono alla maturazione della barriera intestinale e del sistema immunitario. L'assenza o la riduzione dell'allattamento al seno può quindi influire negativamente sulla composizione del microbiota nei primi mesi di vita (You et al., 2024). Tra i fattori di rischio emergenti assume grande importanza lo **stress cronico**. L'intestino e il sistema nervoso centrale comunicano attraverso il cosiddetto asse intestino-cervello, una rete bidirezionale che coinvolge sistema nervoso autonomo, sistema endocrino e mediatori immunitari. Lo stress prolungato aumenta la produzione di cortisolo e catecolamine, sostanze che possono modificare la motilità intestinale, la secrezione mucosa e la permeabilità della barriera epiteliale. Questi cambiamenti creano un ambiente favorevole alla disbiosi e all'infiammazione. Inoltre, alcune alterazioni del microbiota possono a loro volta influenzare il tono dell'umore e la risposta allo

stress, generando un circolo vizioso (Cryan et al., 2019). Anche la **sedentarietà** incide negativamente sul microbiota. L'**attività fisica** regolare sembra aumentare la diversità batterica e favorire specie produttrici di butirrato, mentre uno stile di vita sedentario è frequentemente associato a una ridotta variabilità microbica. L'esercizio fisico agisce indirettamente migliorando il metabolismo glucidico e lipidico, riducendo l'infiammazione sistemica e influenzando la motilità intestinale (Bradley et Haran, 2024). Il **sonno** rappresenta un altro elemento spesso sottovalutato. Alterazioni del ritmo circadiano, insonnia e lavoro notturno sembrano modificare il microbiota intestinale e favorire condizioni metaboliche patologiche. Esiste infatti una stretta relazione tra microbiota e orologio biologico: alcuni batteri intestinali seguono ritmi circadiani influenzati dai tempi di alimentazione e dal ciclo sonno-veglia. La loro alterazione può contribuire a squilibri metabolici e immunitari (Cryan et al., 2019). L'**età** costituisce un ulteriore fattore determinante. Il microbiota cambia profondamente durante tutta la vita: nei neonati è relativamente instabile, nell'età adulta raggiunge una maggiore complessità e nell'anziano tende nuovamente a impoverirsi. Nell'invecchiamento si osserva spesso una riduzione della biodiversità e un aumento di specie pro-infiammatorie, fenomeno correlato all' "inflammaging", cioè allo stato di infiammazione cronica associato all'età avanzata (Bradley et Haran, 2024). Anche l'**ambiente** e l'esposizione agli inquinanti possono influenzare il microbiota intestinale. Metalli pesanti, pesticidi, microplastiche e additivi alimentari sembrano interferire con l'equilibrio microbico. Alcuni emulsionanti utilizzati negli alimenti industriali, ad esempio, potrebbero alterare il muco intestinale e favorire processi infiammatori. Allo stesso modo, l'eccessiva igiene e la ridotta esposizione ai microorganismi ambientali – fenomeno tipico delle società industrializzate – sono state associate a un aumento delle malattie allergiche e autoimmuni. Questa osservazione è alla base della cosiddetta "ipotesi igienica", secondo cui una scarsa stimolazione microbica precoce impedirebbe una corretta educazione del sistema immunitario. Il fumo di sigaretta e l'alcol rappresentano ulteriori fattori di rischio. Il **tabacco** modifica la composizione del microbiota e aumenta lo stress ossidativo intestinale, mentre l'abuso di **alcol** altera la barriera mucosa e favorisce il passaggio di endotossine batteriche nel circolo sanguigno, contribuendo a fenomeni infiammatori sistemici e danno epatico. Numerose **patologie** e **farmaci** possono inoltre influire negativamente sul microbiota. Oltre agli antibiotici, anche gli inibitori di pompa protonica, i lassativi, gli anti-infiammatori non steroidei e alcuni psicofarmaci sembrano modificare la composizione batterica intestinale. Patologie croniche come diabete, obesità e malattie infiammatorie intestinali sono spesso associate a disbiosi, anche se il rapporto causa-effetto non è sempre semplice da definire. Negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse per il concetto di resilienza del microbiota, cioè la capacità dell'ecosistema intestinale di recuperare il proprio

equilibrio dopo una perturbazione. Un microbiota ricco e diversificato appare generalmente più resistente agli stress ambientali e farmacologici. Per questo motivo molte strategie preventive puntano a preservarne la biodiversità attraverso una dieta ricca di fibre, uno stile di vita attivo, un uso prudente degli antibiotici e, quando appropriato, l'impiego di prebiotici e probiotici. Dal punto di vista della ricerca scientifica, il microbiota intestinale rappresenta oggi uno dei campi più promettenti della medicina moderna. Tuttavia, è importante sottolineare che molte associazioni tra disbiosi e malattie sono ancora oggetto di studio: spesso non è chiaro se l'alterazione del microbiota costituisca una causa diretta della patologia oppure una conseguenza del processo patologico stesso. Nonostante ciò, appare ormai evidente che il mantenimento di un microbiota equilibrato sia un elemento fondamentale per la salute generale dell'organismo (You et al., 2024).

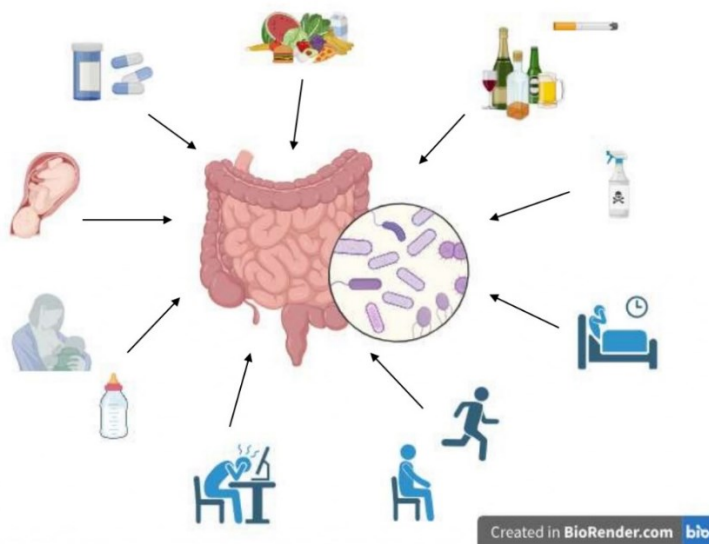


Figura 3 – Fattori di rischio

1.3 Disbiosi intestinale

La disbiosi intestinale rappresenta una condizione di alterazione qualitativa e quantitativa del microbiota intestinale, cioè dell'insieme dei microorganismi che popolano il tratto gastrointestinale umano. In condizioni fisiologiche il microbiota vive in una relazione di simbiosi con l'ospite, partecipando a funzioni essenziali come la digestione dei nutrienti, la sintesi di vitamine, la regolazione immunitaria, la protezione contro i patogeni e il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Quando questo equilibrio dinamico viene compromesso, si verifica una modificazione della composizione microbica che può tradursi in perdita di biodiversità, proliferazione di microorganismi patogeni o riduzione di specie considerate benefiche. Tale condizione prende appunto il nome di disbiosi. Il concetto di disbiosi non deve

essere interpretato come la semplice presenza di batteri “cattivi”, ma piuttosto come uno squilibrio complesso dell’ecosistema intestinale. Il microbiota sano è caratterizzato da un’elevata diversità microbica e da una relativa stabilità funzionale. In presenza di disbiosi, invece, si osserva spesso una diminuzione della varietà batterica e una predominanza di specie pro-infiammatorie a discapito di quelle produttrici di metaboliti protettivi. Questo squilibrio può compromettere numerose funzioni fisiologiche dell’intestino e influenzare sistemi distanti, come il metabolismo, il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale. Dal punto di vista fisiopatologico, uno degli aspetti più importanti della disbiosi riguarda l’alterazione della barriera intestinale. L’epitelio intestinale costituisce infatti una struttura altamente selettiva che consente l’assorbimento dei nutrienti impedendo al tempo stesso il passaggio di tossine, antigeni e microorganismi patogeni nel circolo sistemico. Alcuni batteri benefici producono acidi grassi a catena corta, in particolare il butirrato, che rappresenta la principale fonte energetica per le cellule epiteliali del colon e contribuisce al mantenimento delle giunzioni strette tra gli enterociti. In condizioni di disbiosi, la riduzione di questi microorganismi porta a una minore produzione di metaboliti protettivi e a un aumento della permeabilità intestinale, fenomeno comunemente definito “leaky gut” o intestino permeabile. Questo permette il passaggio di endotossine batteriche e molecole pro-infiammatorie nella circolazione sanguigna, favorendo uno stato di infiammazione cronica di basso grado (Di Vincenzo et al., 2024).

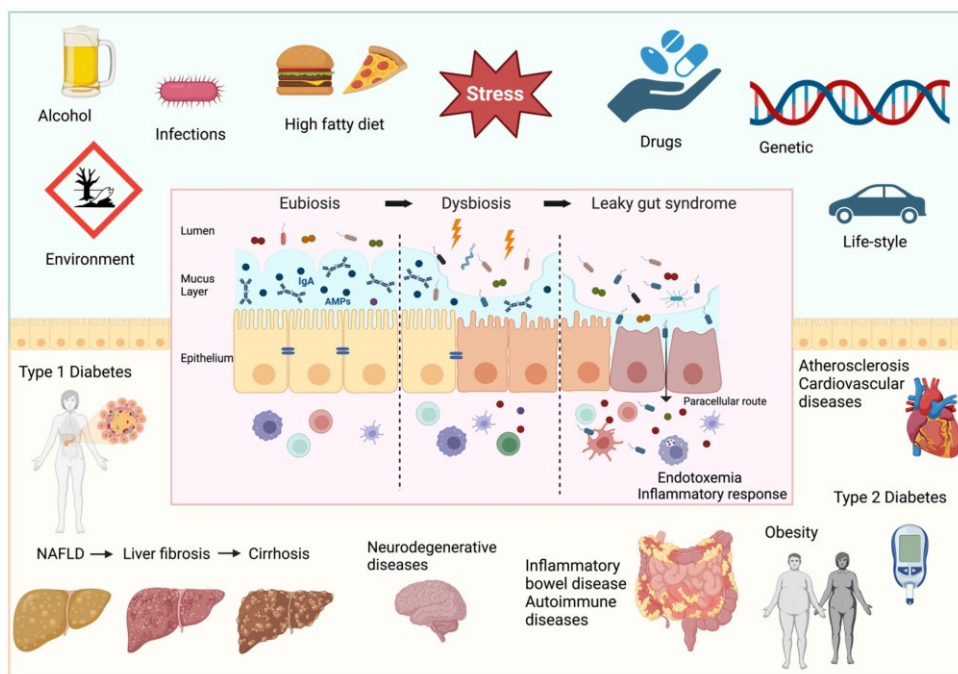


Figura 4 – Confronto tra intestino sano e intestino disbiotico (Di Vincenzo et al., 2024)

Le cause della disbiosi sono molteplici e spesso multifattoriali. Tra i principali fattori predisponenti vi è l'alimentazione. La dieta occidentale moderna, ricca di grassi saturi, zuccheri raffinati e alimenti ultraprocesati ma povera di fibre vegetali, altera profondamente la composizione del microbiota. Le fibre alimentari rappresentano infatti il substrato nutritivo principale per numerosi batteri commensali benefici. La loro fermentazione porta alla produzione di metaboliti fondamentali per l'omeostasi intestinale. Una riduzione dell'apporto di fibre determina quindi un impoverimento della biodiversità microbica e favorisce l'espansione di specie associate a processi infiammatori (You et al., 2024). Anche l'uso di antibiotici costituisce uno dei principali fattori di alterazione del microbiota. Sebbene questi farmaci siano fondamentali nel trattamento delle infezioni batteriche, il loro utilizzo può provocare una drastica riduzione delle popolazioni batteriche intestinali, incluse quelle benefiche. In alcuni casi il microbiota riesce a recuperare la propria composizione originaria; in altri, invece, alcune specie possono scomparire stabilmente, lasciando spazio alla colonizzazione di patogeni opportunisti. È noto, ad esempio, il ruolo della disbiosi indotta da antibiotici nello sviluppo dell'infezione da *Clostridioides difficile infection*, caratterizzata da grave diarrea e colite pseudomembranosa. Negli ultimi anni la ricerca ha inoltre evidenziato l'esistenza di una stretta relazione tra microbiota intestinale e sistema immunitario. Circa il 70% delle cellule immunitarie dell'organismo si trova a livello intestinale, e il microbiota svolge un ruolo fondamentale nell'educazione e nella modulazione della risposta immunitaria. In condizioni di equilibrio, i microorganismi commensali promuovono la tolleranza immunologica e limitano le risposte infiammatorie inappropriate. Quando invece si instaura una disbiosi, il sistema immunitario può attivarsi in maniera eccessiva, favorendo lo sviluppo di malattie infiammatorie e autoimmuni. Numerosi studi hanno associato la disbiosi a patologie gastrointestinali come la Chron's disease e la Ulcerative colitis. In queste condizioni si osserva frequentemente una riduzione dei batteri produttori di butirrato e un aumento di specie pro-infiammatorie. Tuttavia, la disbiosi non riguarda esclusivamente l'apparato digerente. Alterazioni del microbiota sono state correlate anche a obesità, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e malattie cardiovascolari. Alcuni microorganismi intestinali influenzano infatti il metabolismo energetico, l'assorbimento dei nutrienti e la regolazione dell'insulina. Un aspetto particolarmente innovativo della ricerca riguarda il cosiddetto asse intestino-cervello, cioè il sistema di comunicazione bidirezionale tra microbiota, intestino e sistema nervoso centrale. I batteri intestinali producono neurotrasmettitori, metaboliti e molecole immunomodulanti in grado di influenzare il funzionamento cerebrale (Di Vincenzo et al., 2024). La disbiosi è stata associata a disturbi dell'umore, ansia, depressione e persino malattie neurodegenerative come malattia di Parkinson (Parkinson's disease, PD) e malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease, AD). Sebbene i meccanismi non siano ancora

completamente chiariti, si ritiene che infiammazione sistemica, alterazioni metaboliche e produzione di metaboliti neuroattivi giochino un ruolo centrale (Uceda et al., 2023).

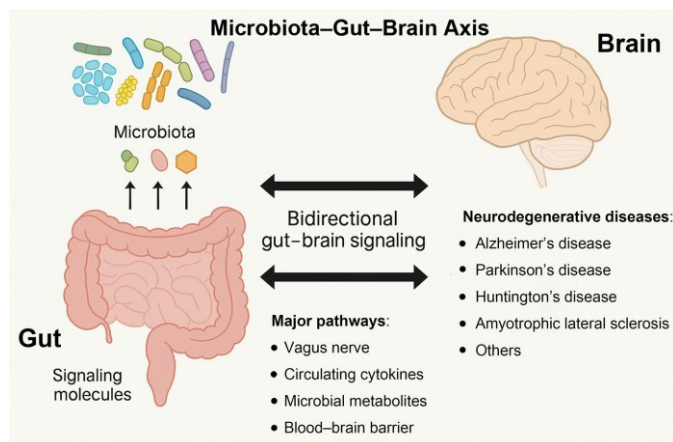


Figura 5 – Schema illustrativo dell'asse microbiota-intestino-cervello (MGBA) (Chen et al., 2025)

Dal punto di vista clinico, la disbiosi non presenta sintomi specifici e universalmente riconosciuti. Tuttavia, molti pazienti riferiscono gonfiore addominale, meteorismo, alterazioni dell'alvo, diarrea o stipsi, dolore addominale e difficoltà digestive. In alcuni casi possono comparire manifestazioni extraintestinali come stanchezza cronica, cefalea, alterazioni cutanee o disturbi dell'umore. La difficoltà diagnostica deriva dal fatto che la composizione del microbiota varia notevolmente da individuo a individuo e risente di età, dieta, genetica, ambiente e stile di vita (Uceda et al., 2023). Attualmente non esiste ancora un criterio diagnostico universale per definire la disbiosi. Le moderne tecniche di sequenziamento genetico, come il sequenziamento del gene 16S rRNA e la metagenomica shotgun, consentono di analizzare la composizione del microbiota intestinale identificando le diverse popolazioni microbiche presenti. Tuttavia, la semplice identificazione delle specie batteriche non sempre permette di stabilire con precisione il significato clinico delle alterazioni osservate. Per questo motivo la ricerca si sta orientando sempre più verso lo studio delle funzioni metaboliche del microbiota piuttosto che della sola composizione tassonomica (Di Vincenzo et al., 2024). Per quanto riguarda il trattamento, l'approccio terapeutico alla disbiosi si basa principalmente sulla modulazione del microbiota attraverso dieta, probiotici, prebiotici e modifiche dello stile di vita. Una dieta ricca di fibre, frutta, verdure, legumi e cereali integrali favorisce la crescita di batteri benefici e aumenta la produzione di acidi grassi a catena corta. I probiotici, costituiti da microorganismi vivi che conferiscono benefici alla salute dell'ospite, possono contribuire al ripristino dell'equilibrio microbico, anche se l'efficacia varia in base ai ceppi utilizzati e alla patologia considerata. I prebiotici, invece, sono sostanze non digeribili che stimolano selettivamente la crescita di batteri benefici già presenti nell'intestino. Negli ultimi anni ha acquisito particolare interesse il trapianto di microbiota fecale (Fecal Microbiota Transfer,

FMT), una procedura che consiste nel trasferimento di microbiota intestinale da un donatore sano a un paziente affetto da grave disbiosi. Questa tecnica si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento delle infezioni ricorrenti da *Costridioides difficile infection*, ma è ancora oggetto di studio per molte altre condizioni patologiche (Gagliardi et al., 2018). Dal punto di vista scientifico, la disbiosi rappresenta oggi uno dei temi più complessi e promettenti della medicina contemporanea. Nonostante l'enorme quantità di studi pubblicati, rimangono ancora molti interrogativi aperti. Uno dei principali problemi riguarda il rapporto causale tra disbiosi e malattia: in molti casi non è ancora chiaro se l'alterazione del microbiota rappresenti la causa primaria della patologia oppure una conseguenza del processo patologico stesso. Ciò nonostante, appare ormai evidente che il microbiota intestinale costituisca un elemento centrale nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo e che la sua alterazione possa avere ripercussioni sistemiche estremamente rilevanti.

1.4 Il microbiota intestinale come ponte tra fisiologia sistemica e salute neurologica

Per lungo tempo il microbiota intestinale e il sistema nervoso sono stati considerati entità biologiche sostanzialmente indipendenti, appartenenti a distretti anatomici e funzionali distanti. Le più recenti acquisizioni scientifiche hanno tuttavia profondamente modificato questa visione, evidenziando come l'intestino e il cervello siano inseriti all'interno di una complessa rete di comunicazione bidirezionale nella quale il microbiota svolge un ruolo centrale. Lungi dall'essere un semplice insieme di microorganismi deputati alla digestione e al metabolismo dei nutrienti, il microbiota intestinale è oggi riconosciuto come un vero e proprio organo funzionale capace di influenzare numerosi processi fisiologici dell'ospite, inclusi quelli che regolano lo sviluppo, il funzionamento e il mantenimento del sistema nervoso. La comunità microbica intestinale contribuisce infatti alla modulazione di molteplici meccanismi coinvolti nell'omeostasi neurologica. Attraverso la produzione di metaboliti bioattivi, la regolazione delle risposte immunitarie, l'interazione con il sistema endocrino e la comunicazione diretta con il sistema nervoso autonomo, il microbiota partecipa alla trasmissione di segnali che possono raggiungere il sistema nervoso centrale e influenzarne l'attività. Tale comunicazione avviene mediante il cosiddetto asse intestino-cervello, una rete integrata di connessioni neuronali, endocrine, metaboliche e immunitarie che consente uno scambio continuo di informazioni tra ambiente intestinale e cervello. In condizioni fisiologiche, questa interazione contribuisce al mantenimento dell'equilibrio neurobiologico, favorendo la corretta funzionalità della barriera intestinale e della barriera ematoencefalica, regolando l'attività del sistema immunitario e supportando processi fondamentali quali la neuroplasticità, la neurogenesi e la trasmissione sinaptica. Il microbiota interviene inoltre nella sintesi e nella modulazione di numerose molecole neuroattive, tra cui

serotonina (5-idrossitriptamina o 5-HT), acido γ -amminobutirrico (GABA), dopamina e derivati del triptofano, che esercitano un'influenza significativa sulle funzioni cognitive, comportamentali ed emotive. Negli ultimi anni è emerso che alterazioni della composizione e della funzionalità del microbiota intestinale, note come disbiosi, possono compromettere questi delicati meccanismi di regolazione, favorendo l'insorgenza di processi infiammatori cronici, alterazioni metaboliche e disfunzioni immunitarie che si ripercuotono anche a livello cerebrale. Tali osservazioni hanno portato a considerare il microbiota intestinale non soltanto come un elemento coinvolto nella fisiologia dell'apparato digerente, ma come un attore chiave nella salute neurologica dell'individuo. L'interesse verso questa connessione è ulteriormente aumentato grazie alle evidenze che collegano le alterazioni dell'asse intestino-cervello allo sviluppo e alla progressione di numerose patologie del sistema nervoso centrale. In particolare, un crescente numero di studi suggerisce che fenomeni quali la disbiosi intestinale, la neuroinfiammazione e le modificazioni del metabolismo microbico possano contribuire ai meccanismi patogenetici alla base di diverse malattie neurodegenerative. Alla luce di queste considerazioni, risulta evidente come la comprensione delle relazioni tra microbiota intestinale e sistema nervoso rappresenti un passaggio fondamentale per interpretare i complessi processi che caratterizzano la neurodegenerazione. Pertanto, dopo aver analizzato il ruolo fisiologico del microbiota intestinale e le sue principali funzioni nell'organismo, è necessario approfondire le caratteristiche del sistema nervoso e i meccanismi coinvolti nelle malattie neurodegenerative, al fine di comprendere come l'alterazione di questo delicato equilibrio possa contribuire all'insorgenza e alla progressione di patologie quali la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e altre condizioni neurodegenerative correlate all'invecchiamento.

2 Malattie neurodegenerative

Le malattie neurodegenerative rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dalla progressiva perdita della struttura e della funzione dei neuroni, le cellule fondamentali del sistema nervoso. Si tratta di condizioni croniche e generalmente irreversibili che colpiscono il cervello, il midollo spinale o il sistema nervoso periferico, determinando nel tempo un deterioramento delle capacità motorie, cognitive, comportamentali e funzionali dell'individuo. Il loro impatto non riguarda esclusivamente la sfera clinica, ma coinvolge profondamente anche gli aspetti psicologici, sociali ed economici, sia per il paziente sia per il nucleo familiare e il sistema sanitario (Wilson et al., 2023).

2.1 Sistema nervoso

Il sistema nervoso rappresenta uno dei sistemi biologici più complessi e sofisticati dell'organismo umano. La sua funzione fondamentale consiste nel ricevere informazioni dall'ambiente esterno e interno, elaborarle e coordinare risposte adeguate, permettendo così all'organismo di adattarsi continuamente ai cambiamenti e di mantenere l'omeostasi. Attraverso una rete estremamente articolata di cellule specializzate, il sistema nervoso regola attività volontarie e involontarie, controlla il movimento, la sensibilità, le funzioni cognitive, il linguaggio, la memoria, le emozioni e perfino numerosi processi endocrini e immunitari. La sua attività costituisce quindi la base biologica dell'esperienza umana, dell'interazione con l'ambiente e della stessa coscienza.

Dal punto di vista anatomico e funzionale, il sistema nervoso viene tradizionalmente suddiviso in sistema nervoso centrale e sistema nervoso periferico. Il sistema nervoso centrale comprende encefalo e midollo spinale ed è il principale centro di integrazione ed elaborazione delle informazioni. Il sistema nervoso periferico, invece, è costituito dall'insieme dei nervi cranici e spinali che collegano il sistema nervoso centrale ai diversi distretti corporei, permettendo la trasmissione degli impulsi nervosi verso e dai tessuti periferici. Questa organizzazione garantisce una comunicazione continua e bidirezionale tra cervello, organi e ambiente esterno.

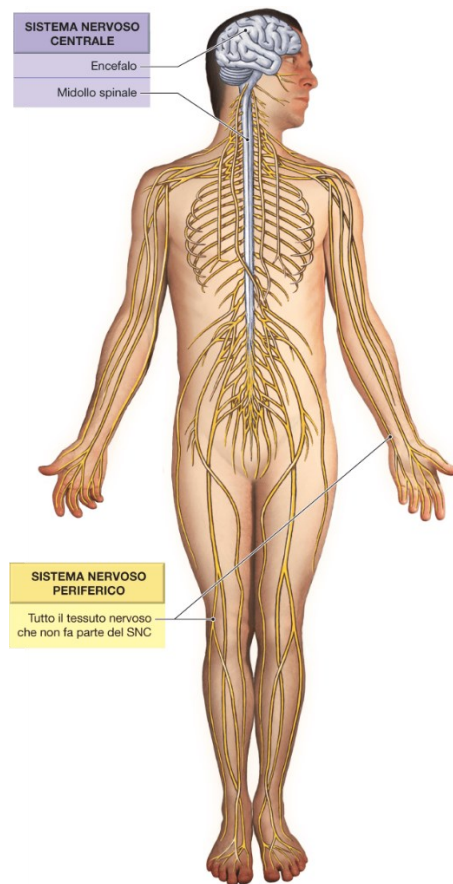


Figura 6 – Sistema nervoso (Martini et al., 2019)

L'unità funzionale fondamentale del sistema nervoso è il neurone, una cellula altamente specializzata nella ricezione, elaborazione e trasmissione dei segnali elettrici. I neuroni possiedono una struttura peculiare costituita da un corpo cellulare, contenente il nucleo e gli organelli cellulari, da numerosi dendriti deputati alla ricezione dei segnali e da un assone, spesso molto lungo, che conduce l'impulso nervoso verso altre cellule. La trasmissione dell'informazione avviene mediante variazioni del potenziale elettrico della membrana cellulare, il cosiddetto potenziale d'azione, che si propaga lungo l'assone fino alle terminazioni sinaptiche. A livello della sinapsi, il segnale elettrico viene convertito in segnale chimico attraverso il rilascio di neurotrasmettitori, molecole capaci di modulare l'attività della cellula bersaglio. Il funzionamento neuronale dipende da un delicato equilibrio ionico e metabolico. La membrana cellulare del neurone presenta canali ionici altamente selettivi che regolano il passaggio di sodio, potassio, calcio e cloro, permettendo la generazione e la propagazione dell'impulso nervoso. Questo processo richiede un notevole consumo energetico, motivo per cui il tessuto nervoso possiede un metabolismo estremamente elevato ed è particolarmente sensibile a condizioni di ipossia o alterazioni metaboliche. Accanto ai neuroni svolgono un ruolo essenziale le cellule gliali, per lungo tempo considerate semplici elementi di supporto ma oggi riconosciute come protagoniste attive della fisiologia nervosa. Gli

astrociti contribuiscono al mantenimento dell'ambiente extracellulare, regolano il metabolismo neuronale e partecipano alla formazione della barriera ematoencefalica. Gli oligodendrociti, nel sistema nervoso centrale, e le cellule di Schwann, nel sistema nervoso periferico, producono la mielina, una guaina lipidica che avvolge gli assoni aumentando enormemente la velocità di conduzione dell'impulso nervoso. La microglia, invece, rappresenta il principale sistema immunitario residente del sistema nervoso centrale ed è coinvolta nei processi infiammatori e neurodegenerativi (Martini et al., 2019).

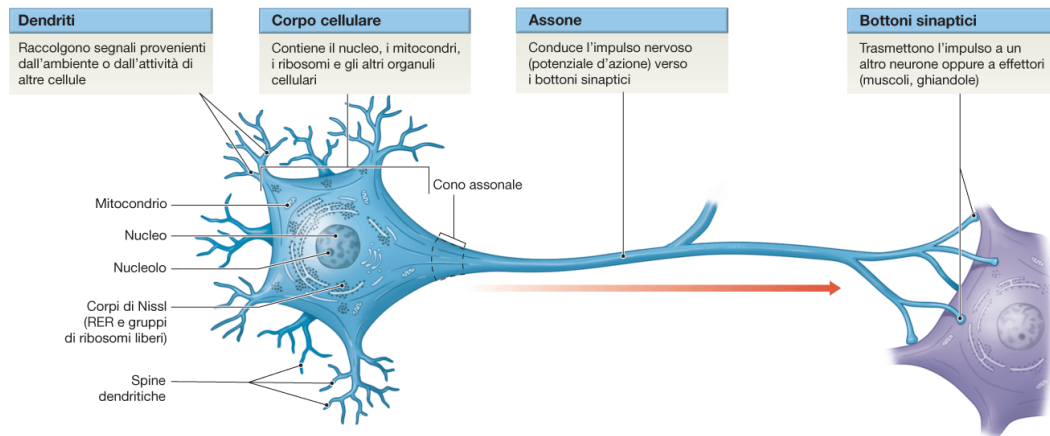


Figura 7 – Struttura del neurone (Martini et al., 2019)

L'encefalo rappresenta il centro principale delle funzioni nervose superiori ed è suddiviso in diverse strutture altamente specializzate. La porzione più sviluppata è il cervello, costituito da due emisferi cerebrali collegati dal corpo calloso. La superficie cerebrale, chiamata corteccia cerebrale, presenta numerose circonvoluzioni che aumentano l'area disponibile per l'elaborazione delle informazioni. Diverse regioni corticali sono specializzate in specifiche funzioni: il lobo frontale è coinvolto nel controllo motorio, nel linguaggio e nelle funzioni esecutive; il lobo parietale integra le informazioni sensoriali; il lobo temporale partecipa alla memoria e all'elaborazione uditiva; il lobo occipitale è principalmente deputato alla visione. Al di sotto della corteccia si trovano strutture profonde fondamentali per la regolazione motoria, emotiva e cognitiva. I gangli della base controllano la coordinazione dei movimenti volontari e risultano particolarmente coinvolti nella malattia di Parkinson. Il sistema limbico, comprendente ippocampo e amigdala, svolge un ruolo cruciale nella memoria, nelle emozioni e nei comportamenti motivazionali. L'ippocampo, in particolare, è una delle prime regioni colpite nella malattia di Alzheimer. Il cervelletto, localizzato posteriormente all'encefalo, coordina l'equilibrio, la postura e la precisione dei movimenti, mentre il tronco encefalico rappresenta una struttura essenziale per la sopravvivenza, poiché controlla funzioni vitali automatiche come respirazione, frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Dal tronco

encefalico originano inoltre molti nervi cranici e importanti vie di connessione tra encefalo e midollo spinale (Martini et al., 2019).

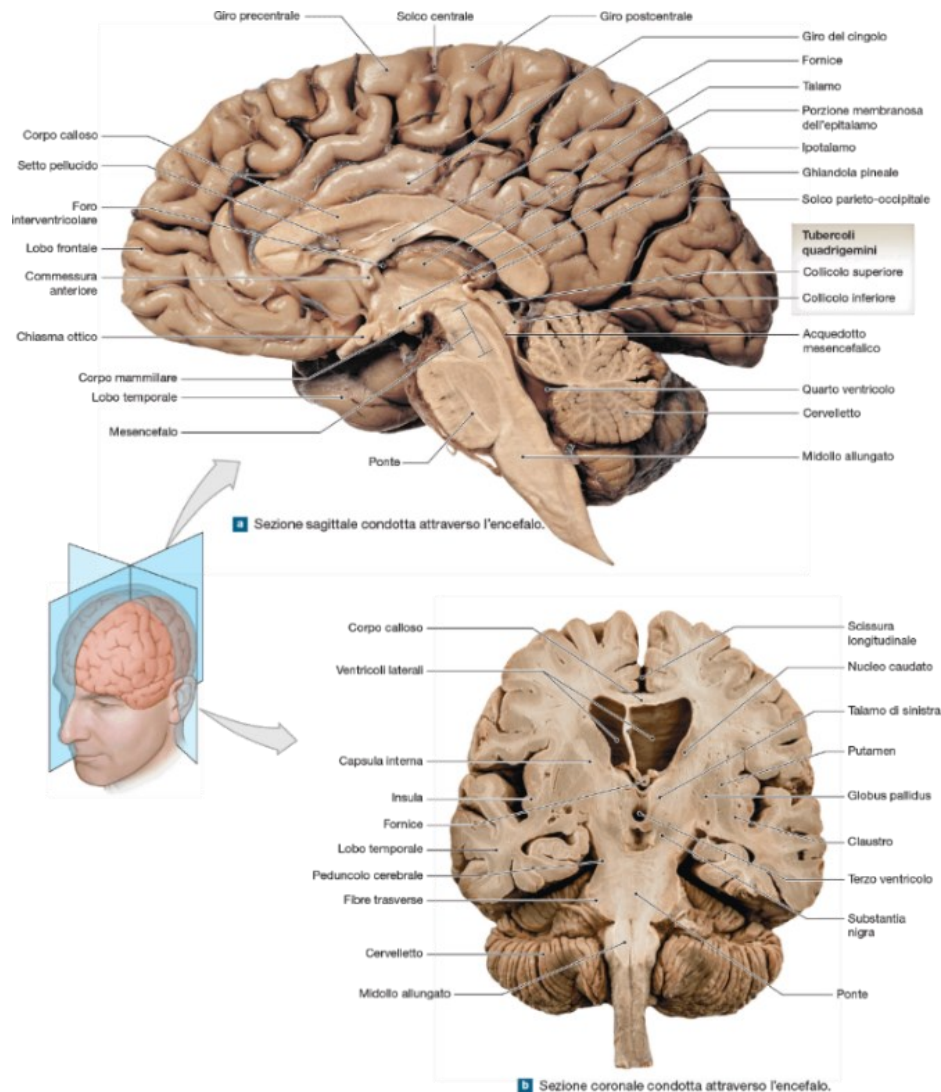


Figura 8 – Sezioni dell'encefalo (Martini et al., 2019)

Il midollo spinale costituisce il principale canale di comunicazione tra encefalo e periferia. Situato all'interno della colonna vertebrale, trasmette informazioni sensoriali ascendenti verso il cervello e impulsi motori discendenti verso muscoli e organi. Oltre alla funzione di conduzione, il midollo spinale è anche sede di importanti circuiti riflessi che consentono risposte rapide e automatiche agli stimoli esterni. Il sistema nervoso periferico si divide a sua volta in sistema nervoso somatico e autonomo. Il sistema somatico controlla i movimenti volontari e trasmette informazioni sensitive coscienti. Il sistema nervoso autonomo, invece, regola funzioni involontarie come attività cardiaca, digestione, secrezioni ghiandolari e tono vascolare. Quest'ultimo comprende il sistema simpatico e il sistema parasimpatico, che agiscono generalmente in modo complementare per mantenere l'equilibrio fisiologico dell'organismo. Il sistema simpatico prepara il corpo alle situazioni di stress

e all'attivazione energetica, mentre il parasimpatico favorisce il recupero energetico e le funzioni digestive (Martini et al., 2019). Negli ultimi anni, la visione del sistema nervoso si è ulteriormente ampliata grazie alla crescente comprensione delle interazioni con il sistema immunitario e il microbiota intestinale. Il cosiddetto asse intestino-cervello rappresenta una rete di comunicazione bidirezionale attraverso cui il sistema nervoso centrale può influenzare la funzione intestinale e, viceversa, i metaboliti prodotti dal microbiota possono modulare l'attività neuronale, l'infiammazione e il comportamento. Questa connessione è oggi considerata di grande interesse nello studio delle malattie neurodegenerative, dei disturbi psichiatrici e delle patologie infiammatorie croniche.

2.2 Malattie neurodegenerative

Le malattie neurodegenerative rappresentano un ampio gruppo di patologie del sistema nervoso centrale e periferico caratterizzate dalla progressiva perdita di struttura e funzione dei neuroni, fino alla loro morte. Si tratta di condizioni croniche, generalmente irreversibili, che tendono a manifestarsi con un decorso lento ma inesorabile e che costituiscono una delle principali sfide della medicina contemporanea, sia per il loro impatto clinico sia per le profonde implicazioni sociali ed economiche.

La neurodegenerazione è un processo patologico in cui specifiche popolazioni neuronali vanno incontro a danno progressivo per effetto di meccanismi biologici complessi che comprendono **alterazioni proteiche, disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo, neuroinfiammazione, alterazioni del metabolismo cellulare e compromissione dei sistemi di eliminazione delle proteine anomale** (Wilson et al., 2023). A differenza delle malattie neurologiche acute, come l'ictus o il trauma cranico, nelle malattie neurodegenerative il danno si sviluppa nel corso di anni o decenni. Le manifestazioni cliniche emergono spesso quando una quota significativa di neuroni è già stata perduta. Un aspetto fondamentale è la selettività anatomica: ciascuna malattia colpisce preferenzialmente determinati circuiti neuronali. Questa caratteristica spiega perché alcune patologie causino prevalentemente disturbi cognitivi, altri sintomi motori e altre ancora alterazioni comportamentali o autonome (Gadhav et al., 2024).

- Alterazioni proteiche

Le cellule nervose producono continuamente proteine necessarie per il loro funzionamento. In condizioni fisiologiche tali proteine assumono una conformazione tridimensionale precisa. Quando questo processo di ripiegamento (protein folding) fallisce, si formano proteine anomale che tendono ad aggregarsi. Questi aggregati possono accumularsi all'interno o all'esterno dei

neuroni, interferendo con molteplici processi cellulari come trasporto assonale, comunicazione sinaptica, metabolismo energetico, regolazione del calcio intracellulare, meccanismi di degradazione proteica. Le principali proteine coinvolte in questi processi sono β -amiloide, proteina Tau, α -sinucleina, TDP-43, huntingtina mutata, proteina prionica (Gadhav et al., 2024).

- Disfunzioni mitocondriali

I mitocondri sono gli organelli responsabili della produzione di ATP, la principale fonte energetica della cellula. I neuroni hanno un fabbisogno energetico estremamente elevato e risultano particolarmente vulnerabili a qualsiasi alterazione mitocondriale. Le conseguenze a disfunzioni mitocondriali sono riduzione della produzione energetica, accumulo di radicali liberi, alterazione dell'omeostasi del calcio, attivazione di meccanismi apoptotici (Wilson et al., 2023).

- Stress ossidativo

Durante il metabolismo cellulare vengono continuamente generate specie reattive dell'ossigeno (ROS). In condizioni normali esistono sistemi antiossidanti in grado di neutralizzarle. Quando la produzione di ROS supera la capacità difensiva della cellula si instaura uno stato di stress ossidativo portando a causare danno al DNA, perossidazione lipidica, alterazione delle membrane cellulari, inattivazione enzimatica (Gadhav et al., 2024).

- Neuroinfiammazione

Per molti anni si è pensato che l'infiammazione fosse una conseguenza passiva della neurodegenerazione. Oggi è chiaro che la risposta immunitaria cerebrale contribuisce attivamente alla progressione della malattia. Le cellule coinvolte sono quelle della microglia, gli astrociti, le cellule immunitarie infiltranti. Una disfunzione di queste tipologie cellulari può portare al rilascio di citochine pro-infiammatorie, radicali liberi, proteasi, mediatori neurotossici (Wilson et al., 2023).

- Alterazioni del metabolismo e proteine anomale

Le cellule dispongono di sofisticati sistemi deputati all'eliminazione delle proteine danneggiate. I due principali conosciuti sono: sistema ubiquitina-proteasoma e autofagia lisosomiale. La compromissione di questi meccanismi porta ad un accumulo di aggregati proteici tossici (Wilson et al., 2023).

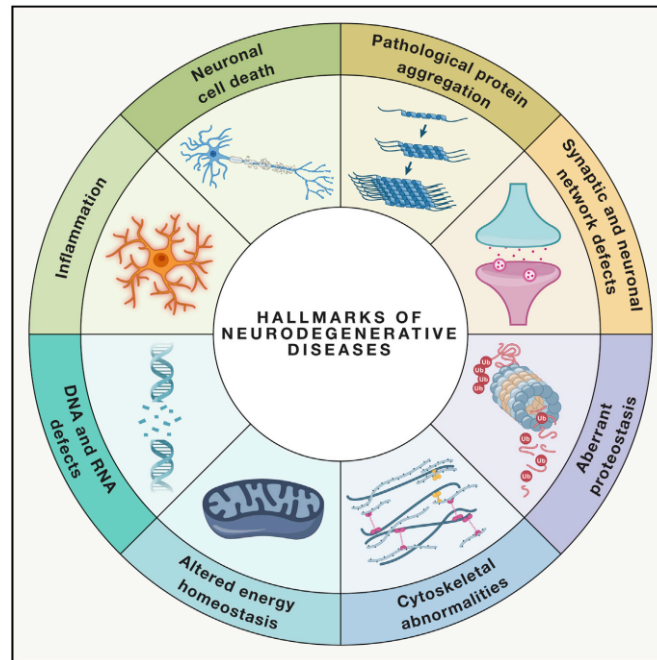


Figura 9 – Rappresentazione delle caratteristiche distintive delle malattie neurodegenerative (Wilson et al., 2023)

Le principali malattie neurodegenerative possono essere distinte in:

1. Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza e rappresenta circa il 60-70% dei casi. È caratterizzata dall'accumulo nel cervello di placche extracellulari di β -amiloide e grovigli neurofibrillari intracellulari costituiti da proteina Tau iperfosforilata. Queste alterazioni provocano danno sinaptico, neuroinfiammazione e morte neuronale, soprattutto a livello dell'ippocampo e della corteccia cerebrale. I sintomi iniziali comprendono deficit della memoria episodica, difficoltà di apprendimento, disorientamento temporo-spaziale mentre con la progressione della malattia si osservano compromissione del linguaggio, alterazioni del ragionamento, perdita dell'autonomia nelle attività quotidiane, disturbi comportamentali e psicologici (Zheng et al., 2025).

2. Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa che colpisce principalmente il sistema motorio. La caratteristica principale è la degenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta, una struttura del mesencefalo coinvolta nel controllo dei movimenti. Si osserva la formazione di inclusioni intracellulari denominate corpi di Lewy, costituite prevalentemente dalla proteina α -sinucleina. I sintomi cardinali sono tremore a riposo, rigidità muscolare, bradicinesia (lentezza dei movimenti) e instabilità posturale. Con il progredire della

malattia possono comparire complicanze come disturbi cognitivi, depressione, alterazioni del sonno e disfunzioni autonome (Cattaneo et al., 2023).

3. Sclerosi laterale amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una grave patologia neurodegenerativa che colpisce selettivamente i motoneuroni. La degenerazione interessa i motoneuroni superiori localizzati nella corteccia motoria e i motoneuroni inferiori presenti nel tronco encefalico e nel midollo spinale. La perdita di queste cellule impedisce la corretta trasmissione degli impulsi nervosi ai muscoli causando sintomi quali debolezza muscolare progressiva, atrofia muscolare, fascicolazioni e difficoltà nella deglutizione e nella fonazione. Nelle fasi avanzate si sviluppa insufficienza respiratoria a causa della compromissione dei muscoli respiratori. Le funzioni cognitive possono rimanere conservate, sebbene in alcuni casi siano presenti alterazioni frontotemporali (Castro-Rodriguez, 2021).

4. Malattia di Huntington

La malattia di Huntington è una patologia ereditaria causata da una mutazione del gene HTT sul cromosoma 4. La mutazione determina un'espansione anomala delle trippette CAG, che porta alla sintesi di una proteina huntingtina alterata e tossica per i neuroni. Le aree maggiormente coinvolte sono il nucleo caudato, il putamen e la corteccia cerebrale. La malattia si manifesta con movimenti involontari coreici, alterazioni cognitive progressive e disturbi psichiatrici e comportamentali (Stoker et al., 2022).

5. Demenza a corpi di Lewy

La demenza a corpi di Lewy è la seconda forma più frequente di demenza neurodegenerativa dopo l'Alzheimer. È caratterizzata dall'accumulo diffuso di α -sinucleina nei neuroni corticali e sottocorticali. I sintomi principali comprendono fluttuazioni cognitive marcate, allucinazioni visive ricorrenti, sintomi parkinsoniani e disturbi del sonno REM (Govoni et al., 2023).

6. Degenerazione frontotemporale

La degenerazione frontotemporale comprende un gruppo di patologie che interessano prevalentemente i lobi frontali e temporali. La neurodegenerazione è associata all'accumulo di proteine anomale come Tau, TDP-43 e FUS. A differenza dell'Alzheimer, i disturbi iniziali riguardano soprattutto il comportamento sociale, la personalità e il linguaggio. La memoria può rimanere relativamente conservata nelle fasi iniziali (Govoni et al., 2023).

2.3 Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer, come precedentemente accennato, è la forma più comune di demenza neurodegenerativa e rappresenta una sfida crescente per la salute pubblica a livello globale. Negli ultimi vent'anni, numerosi studi hanno documentato come l'invecchiamento demografico stia portando a un incremento sostanziale del numero di persone affette da demenza. In particolare, secondo le stime, nel 2023 circa 6,7 milioni di individui di età pari o superiore a 65 anni negli Stati Uniti convivevano con una diagnosi di Alzheimer; tale numero potrebbe raggiungere i 13,8 milioni entro il 2060. Parallelamente, la patologia viene diagnosticata con crescente frequenza anche in persone più giovani, determinando un impatto rilevante non solo sui pazienti, ma anche sui loro familiari, sui caregiver e sull'intera società. L'aumento della prevalenza della malattia comporta quindi importanti conseguenze sul piano economico, poiché i pazienti con forme avanzate di Alzheimer richiedono un'assistenza continuativa e altamente intensiva nel lungo periodo. Questo scenario evidenzia l'urgenza di strategie diagnostiche precoci, trattamenti più efficaci e approcci preventivi (Zhou et al., 2025).

2.3.1 Fisiopatologia della malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer costituisce uno dei fenomeni biologici più complessi e affascinanti della medicina contemporanea. Non si tratta semplicemente di una malattia della memoria né di un inevitabile prodotto dell'invecchiamento, ma di un processo patologico sistemico che coinvolge progressivamente reti neuronali, cellule gliali, vasi sanguigni cerebrali, meccanismi immunitari, metabolismo energetico, omeostasi proteica e persino sistemi periferici. Negli ultimi decenni la visione dell'Alzheimer si è trasformata radicalmente: da una patologia interpretata quasi esclusivamente attraverso i depositi di proteine anomale a una sindrome biologica con diversi aspetti in cui convergono numerosi processi patologici che si autoalimentano (Singh et al., 2024).

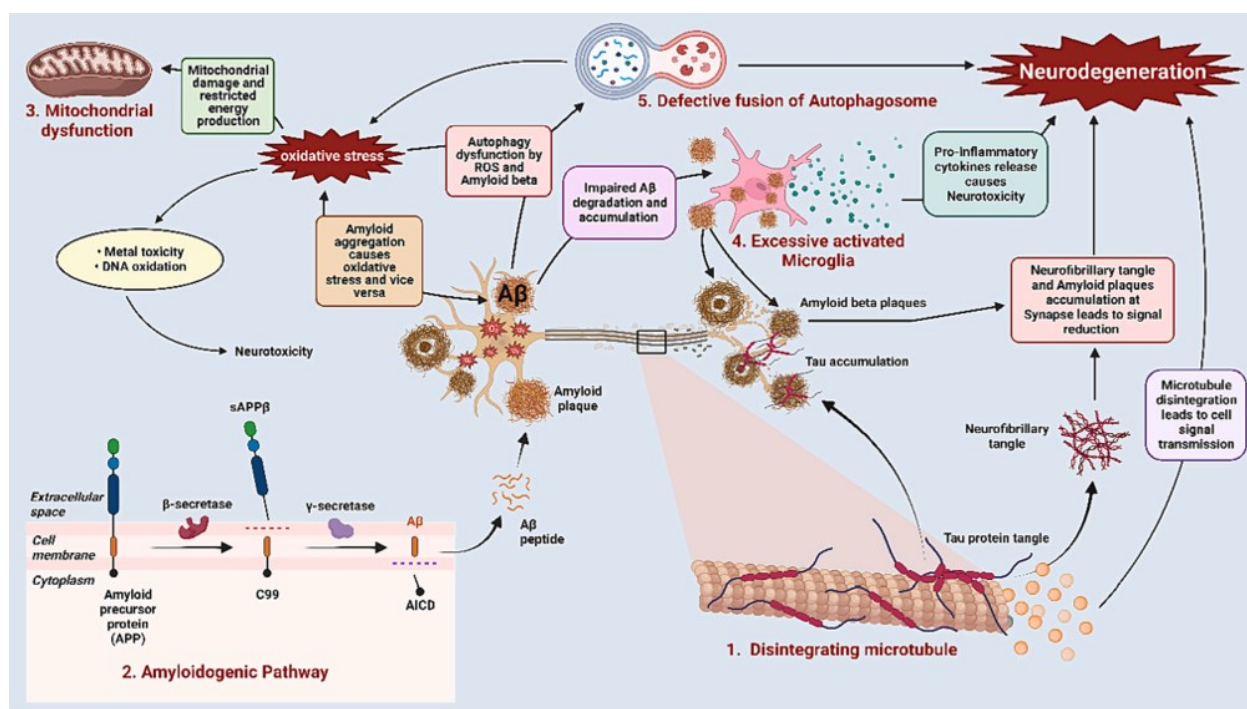


Figura 10 – Meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'Alzheimer (Singh et al., 2024)

Per comprendere la fisiopatologia dell'Alzheimer è necessario partire dal concetto di vulnerabilità neuronale selettiva. Il cervello non viene colpito in modo uniforme. Alcune popolazioni neuronali, specialmente quelle localizzate nella corteccia entorinale, nell'ippocampo, nel nucleo basale di Meynert e nelle regioni associative temporo-parietali, mostrano una suscettibilità straordinariamente elevata. Questa vulnerabilità deriva da una combinazione di fattori: elevata attività metabolica, intensa plasticità sinaptica, grande richiesta energetica, estesa arborizzazione dendritica e notevole esposizione allo stress ossidativo. La fase iniziale della malattia è spesso silente e può protrarsi per venti o trent'anni prima dell'esordio clinico. Durante questo lungo periodo preclinico avvengono modificazioni molecolari che progressivamente alterano l'architettura funzionale del cervello. I sintomi emergono soltanto quando la capacità compensatoria delle reti neuronali viene superata e la perdita sinaptica raggiunge una soglia critica (Passeri et al., 2022).

Uno dei cardini fisiopatologici storicamente più studiati riguarda il metabolismo della proteina precursore dell'amiloide, denominata APP (Amyloid Precursor Protein). Si tratta di una glicoproteina transmembrana espressa in numerosi tessuti ma particolarmente abbondante nel sistema nervoso centrale. In condizioni fisiologiche l'APP partecipa alla crescita neuritica, alla formazione delle sinapsi, alla plasticità neuronale e ai meccanismi di riparazione cellulare. L'APP può essere metabolizzata attraverso due vie differenti. La prima, definita non amiloidogena, prevede il taglio iniziale da parte dell'enzima α -secretasi. Questa via impedisce la formazione del

peptide beta-amiloide e genera frammenti con proprietà neuroprotettive. La seconda, chiamata via amiloidogena, coinvolge invece la β -secretasi e successivamente il complesso γ -secretasi. Attraverso questa sequenza di clivaggi vengono prodotti peptidi beta-amiloidi di diversa lunghezza, principalmente A β 40 e A β 42. Tra questi, A β 42 possiede una particolare tendenza all'aggregazione. Le sue caratteristiche biochimiche favoriscono la formazione di oligomeri solubili, protofibrille e infine placche extracellulari (Kim et al., 2024).

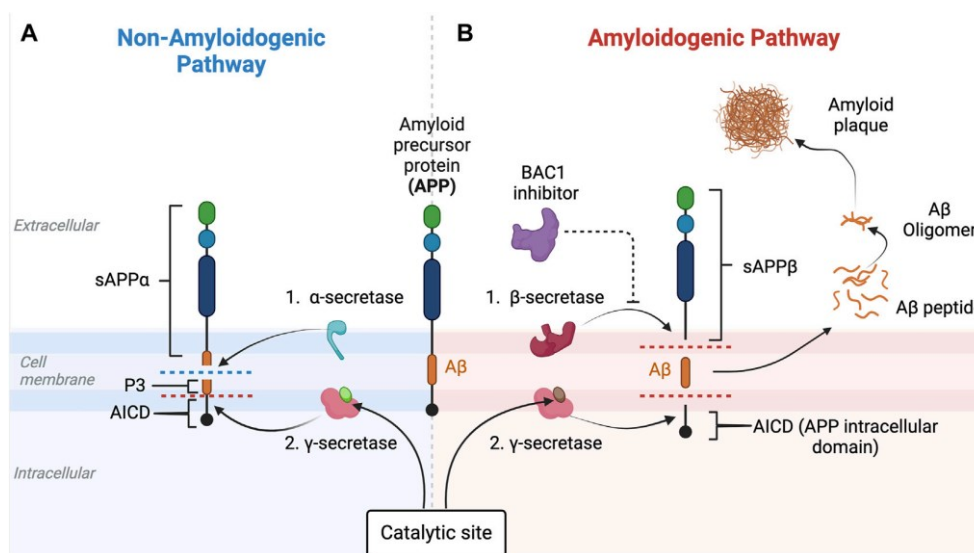


Figura 11 – Vie non amiloidogena (A) e amiloidogena (B) della processazione della proteina precursore dell'amiloide (APP) (Kim et al., 2024)

Per molti anni si è ritenuto che le placche rappresentassero il principale elemento tossico. Oggi si sa che la situazione è più complessa. Le forme oligomeriche solubili appaiono molto più neurotossiche delle placche mature, poiché interferiscono direttamente con la funzione sinaptica. Gli oligomeri di beta-amiloide alterano la trasmissione glutamatergica, modificano il traffico recettoriale, perturbano l'omeostasi del calcio e compromettono i meccanismi di potenziamento a lungo termine, il cosiddetto Long-Term Potentiation, che costituisce il fondamento cellulare dell'apprendimento e della memoria. In altre parole, il cervello inizia a perdere la capacità di consolidare nuove informazioni molto prima che si osservi una significativa perdita neuronale. L'accumulo di amiloide non è semplicemente il risultato di una maggiore produzione. In molti pazienti gioca un ruolo fondamentale anche il deficit dei meccanismi di clearance. Il cervello dispone infatti di numerosi sistemi deputati all'eliminazione delle proteine aggregate. Tra questi figurano la degradazione enzimatica mediata da neprilisina (enzima responsabile della degradazione e dello smaltimento della proteina tossica beta-amiloide) e l'enzima degradante l'insulina, la fagocitosi microgliale, il drenaggio perivascolare e il sistema glinfatico. Quest'ultimo ha attirato enorme interesse negli ultimi anni (Singh et al., 2024).

Il sistema glinfatico rappresenta una rete di scambio di fluidi che utilizza gli spazi perivascolari per eliminare metaboliti e proteine tossiche dal parenchima cerebrale. Durante il sonno profondo la sua attività aumenta significativamente. Numerose evidenze suggeriscono che le alterazioni del sonno croniche possano ridurre la clearance dell'amiloide e accelerare l'accumulo patologico (Chong et al., 2022).

Parallelamente alla patologia amiloide si sviluppa una seconda alterazione cruciale: la patologia della proteina tau. Se l'amiloide può essere considerata un innesco precoce, la tau appare maggiormente correlata alla neurodegenerazione e alla gravità clinica. La tau è la proteina associata ai microtubuli, strutture fondamentali per il trasporto intracellulare. In condizioni fisiologiche essa stabilizza il citoscheletro neuronale e garantisce il corretto movimento di organelli, vescicole sinaptiche e mitocondri lungo gli assoni. Nell'Alzheimer la tau va incontro a iperfosforilazione patologica. Questo processo ne riduce l'affinità per i microtubuli e favorisce il distacco dalla loro superficie. La conseguenza è duplice. Da una parte i microtubuli diventano instabili e il trasporto assonale viene compromesso; dall'altra la tau libera tende ad aggregarsi formando filamenti elicoidali appaiati che progressivamente danno origine ai grovigli neurofibrillari intracellulari. Questi aggregati alterano profondamente la fisiologia neuronale. Il neurone perde la capacità di distribuire adeguatamente nutrienti, mitocondri e proteine verso le terminazioni sinaptiche. Si sviluppa quindi una progressiva disconnessione funzionale che precede la morte cellulare. Una delle scoperte più importanti degli ultimi anni riguarda il comportamento "prion-like" della tau patologica. Sebbene non si tratti di un vero prione, la tau alterata possiede la capacità di indurre il misfolding di molecole normali vicine (Di Bari et al., 2026). Questo meccanismo favorisce la propagazione della patologia lungo reti neuronali interconnesse. Tale diffusione segue schemi anatomici relativamente prevedibili descritti dagli stadi di Braak. La patologia inizia generalmente nella corteccia entorinale e nell'ippocampo, regioni essenziali per la memoria episodica. Successivamente coinvolge le aree limbiche e infine vaste regioni associative neocorticali. Questa progressione anatomica spiega l'evoluzione clinica della malattia, che passa dai deficit iniziali a compromissioni linguistiche, esecutive, visuospaziali e comportamentali (Malek-Ahmadi et al., 2020).

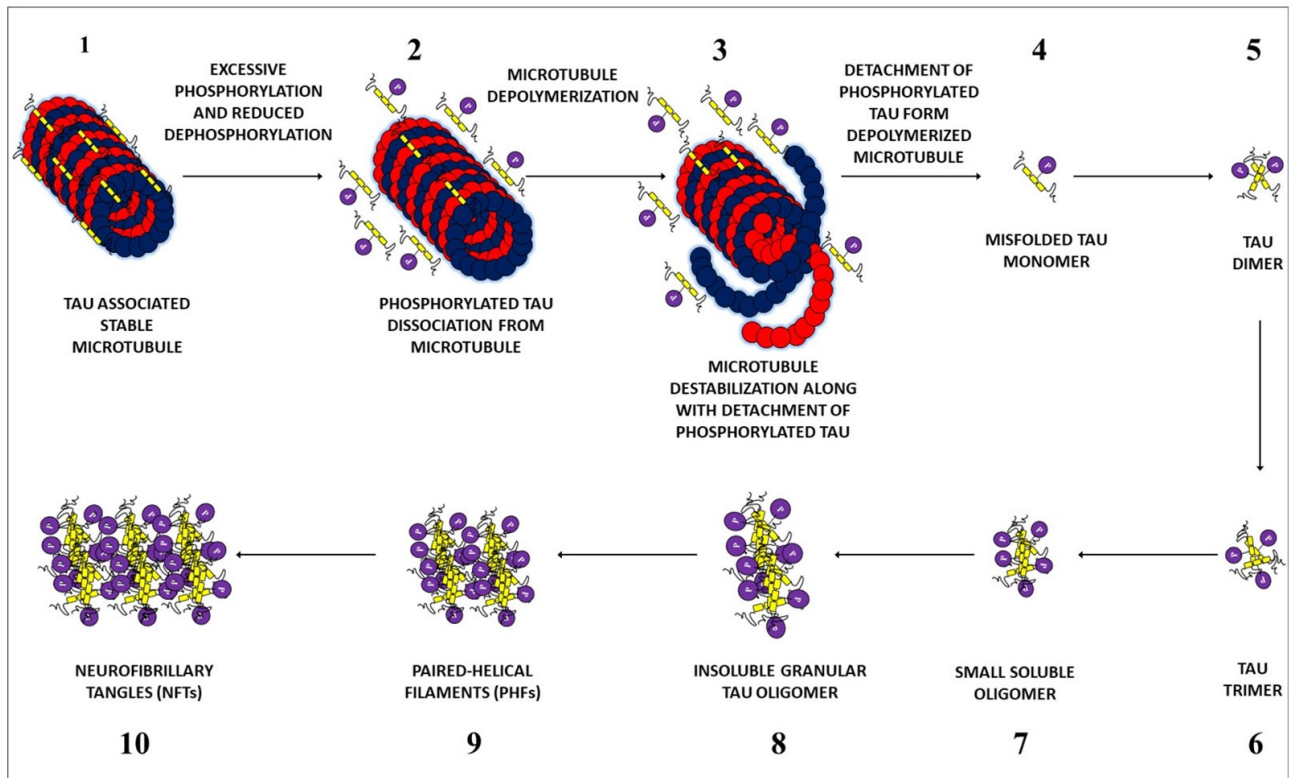


Figura 12 – Rappresentazione dello stato patologico della proteina tau (Muralidar et al., 2020)

Un aspetto centrale della fisiopatologia riguarda la neuroinfiammazione. Per molto tempo l'infiammazione cerebrale è stata considerata una semplice conseguenza della neurodegenerazione. Oggi è chiaro che essa rappresenta un protagonista attivo del processo patologico. Le cellule microgliali costituiscono il principale sistema immunitario residente del cervello. In condizioni normali svolgono funzioni essenziali di sorveglianza, fagocitosi e rimodellamento sinaptico. Quando riconoscono depositi di amiloide o segnali di danno neuronale entrano in uno stato di attivazione. In una fase iniziale questa risposta può essere benefica. La microglia tenta infatti di eliminare gli aggregati proteici e contenere il danno. Tuttavia, quando l'infiammazione diventa cronica, si instaura un circolo vizioso. Le cellule microgliali rilasciano citochine pro-infiammatorie, specie reattive dell'ossigeno, specie reattive dell'azoto e mediatori citotossici che amplificano la neurodegenerazione. La genetica ha confermato il ruolo fondamentale dell'immunità innata. Numerosi geni di rischio identificati dagli studi di associazione genomica riguardano infatti funzioni microgliali. Tra questi il più importante è il gene TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cell 2, che codifica per una proteina recettoriale presente sulla microglia). Varianti di TREM2 aumentano significativamente il rischio di Alzheimer alterando la capacità fagocitaria e regolatoria della microglia. Accanto alla microglia svolgono un ruolo fondamentale gli astrociti. Queste cellule gliali partecipano al supporto metabolico dei neuroni, alla regolazione del glutammato extracellulare, all'omeostasi ionica e alla

formazione della barriera ematoencefalica. Nell'Alzheimer gli astrociti sviluppano una reattività patologica che modifica profondamente il microambiente cerebrale. Essi possono contribuire alla produzione di mediatori infiammatori e alla disfunzione sinaptica (Molgora et al., 2023).

Un'altra componente cruciale è rappresentata dalla disfunzione mitocondriale. I neuroni sono tra le cellule più attive dell'organismo. La loro sopravvivenza dipende da una produzione continua di ATP attraverso la fosforilazione ossidativa. Numerose evidenze indicano che nell'Alzheimer i mitocondri mostrano alterazioni strutturali e funzionali precoci. Si osservano riduzione dell'efficacia respiratoria, aumento della produzione di radicali liberi, alterazioni della dinamica di fusione e fissione e compromissione della biogenesi mitocondriale. Lo stress ossidativo che ne deriva produce danni a proteine, lipidi e DNA. Particolarmente vulnerabili risultano le membrane neuronali, ricche di acidi grassi polinsaturi facilmente ossidabili. I prodotti della perossidazione lipidica possono a loro volta amplificare l'infiammazione e la tossicità cellulare (D'Alessandro et al., 2025). Parallelamente emerge una profonda alterazione del metabolismo glucidico cerebrale. Studi mediante PET con fluorodesossiglucosio dimostrano una riduzione dell'utilizzo del glucosio già nelle fasi precliniche. Alcuni ricercatori hanno definito l'Alzheimer come una sorta di "diabete cerebrale di tipo 3", sebbene tale definizione non sia universalmente accettata. L'insulina nel cervello non regola soltanto il metabolismo energetico. Essa influenza plasticità sinaptica, memoria, sopravvivenza neuronale e metabolismo dell'amiloide. La resistenza insulinica cerebrale può quindi contribuire a molteplici aspetti della patologia (Janoutova et al., 2022).

Un ulteriore elemento fisiopatologico riguarda l'alterazione dell'omeostasi del calcio. I neuroni mantengono concentrazioni intracellulari di calcio rigidamente controllate. L'amiloide, la tau patologica e la disfunzione mitocondriale convergono nel perturbare tale equilibrio. L'eccesso di calcio intracellulare attiva proteasi, fosfolipasi ed endonucleasi che danneggiano strutture cellulari fondamentali. Inoltre favorisce l'eccitotossicità glutamatergica, fenomeno nel quale una stimolazione eccessiva dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) conduce alla morte neuronale. La perdita sinaptica rappresenta probabilmente il miglior correlato anatomico del deterioramento cognitivo. Molto più della semplice conta delle placche o dei grovigli, il numero di sinapsi residue correla con la performance cognitiva del paziente. Le sinapsi vengono progressivamente eliminate attraverso molteplici meccanismi. L'amiloide interferisce con i recettori postsinaptici; la tau altera il trasporto assonale; la microglia attivata promuove fenomeni di pruning sinaptico patologico; l'infiammazione modifica la plasticità neuronale. Il risultato finale è la progressiva disconnessione delle reti cerebrali. Le moderne tecniche di neuroimaging funzionale hanno evidenziato alterazioni particolarmente importanti nel cosiddetto Default Mode Network, una rete cerebrale attiva durante

il riposo e coinvolta nei processi autoriferiti e mnemonici. Le regioni appartenenti a questa rete coincidono sorprendentemente con le aree che mostrano maggiore accumulo di amiloide (Ge et al., 2022).

Un ruolo fondamentale occupa la componente vascolare. Per molti anni l'Alzheimer e la demenza vascolare sono state considerate entità separate. Oggi sappiamo che la loro interazione è estremamente stretta. La barriera ematoencefalica va incontro a progressiva compromissione. Le cellule endoteliali perdono integrità funzionale, i periciti diminuiscono e aumentano i fenomeni di permeabilità vascolare. Ciò facilita l'ingresso di mediatori infiammatori periferici e altera la clearance dell'amiloide. In molti pazienti si sviluppa inoltre angiopatia amiloide cerebrale, caratterizzata da deposito di beta-amiloide nelle pareti di piccoli e medi vasi cerebrali. Questa condizione riduce l'elasticità vascolare, compromette la perfusione e aumenta il rischio di emorragie intracerebrali. L'ipoperfusione cronica cerebrale rappresenta essa stessa un potente fattore neurodegenerativo. La ridotta disponibilità di ossigeno e nutrienti amplifica lo stress cellulare, favorisce la produzione di amiloide e accelera la degenerazione neuronale (Passeri et al., 2022).

Anche il sistema colinergico svolge un ruolo essenziale. Infatti la cosiddetta ipotesi colinergica fu una delle prime teorie fisiopatologiche dell'Alzheimer e continua a mantenere rilevanza, anche se oggi viene interpretata come una componente di un quadro molto più ampio. I neuroni colinergici del nucleo basale di Meynert mostrano una vulnerabilità particolarmente elevata. La perdita progressiva di queste cellule determina una marcata riduzione dell'acetilcolina corticale (ACh), la quale è fondamentale per attenzione, apprendimento, memoria e modulazione delle reti corticali. (Kim et al., 2024). Negli ultimi anni è emerso un crescente interesse verso il ruolo delle proteostasi cellulari. Le cellule possiedono sofisticati sistemi deputati al corretto ripiegamento proteico e alla rimozione delle proteine danneggiate. Tra questi figurano il sistema ubiquitina-proteasoma e l'autofagia lisosomiale. Nell'Alzheimer tali meccanismi risultano progressivamente compromessi. L'accumulo di proteine aggregate sovraccarica i sistemi di degradazione e genera un ulteriore accumulo di materiale tossico. Si instaura quindi un ciclo autoamplificante di proteotossicità (Wilson et al., 2023).

Anche la genetica dell'Alzheimer riveste un ruolo molto importante. Infatti esistono mutazioni genetiche specifiche che aumentano il rischio di sviluppare l'AD principalmente in due forme: la forma autosomica dominante a esordio precoce e la forma sporadica a esordio tardivo, che tuttavia non vengono approfondite in questo elaborato (Brown et Heneka, 2024).

La fisiopatologia moderna dell'Alzheimer, dunque, non può essere descritta come una sequenza lineare di eventi. Piuttosto, si configura come una rete complessa di processi reciprocamente interconnessi. L'accumulo di amiloide favorisce la patologia tau; la tau amplifica la neurodegenerazione; la neurodegenerazione attiva la microglia; la microglia aumenta l'infiammazione; l'infiammazione danneggia i mitocondri; la disfunzione mitocondriale incrementa lo stress ossidativo; lo stress ossidativo favorisce ulteriori alterazioni proteiche. Ogni elemento alimenta gli altri. Questa visione sistemica spiega perché l'Alzheimer sia una malattia straordinariamente difficile da trattare. Quando compaiono i sintomi clinici, gran parte della cascata patologica è già in atto da decenni. Intervenire su un singolo meccanismo può quindi non essere sufficiente per arrestare un processo che coinvolge simultaneamente proteine aggregate, infiammazione, metabolismo energetico, sistema vascolare e reti neurali. Proprio per questo oggi l'Alzheimer viene sempre più interpretata come una patologia delle reti cerebrali. La perdita neuronale non rappresenta soltanto la morte di singole cellule, ma la progressiva dissoluzione di sistemi complessi di elaborazione delle informazioni. Memoria, linguaggio, attenzione, funzioni esecutive e identità personale emergono dall'integrazione di vaste reti neurali; quando queste reti si frammentano, si assiste alla progressiva disintegrazione delle funzioni cognitive superiori.

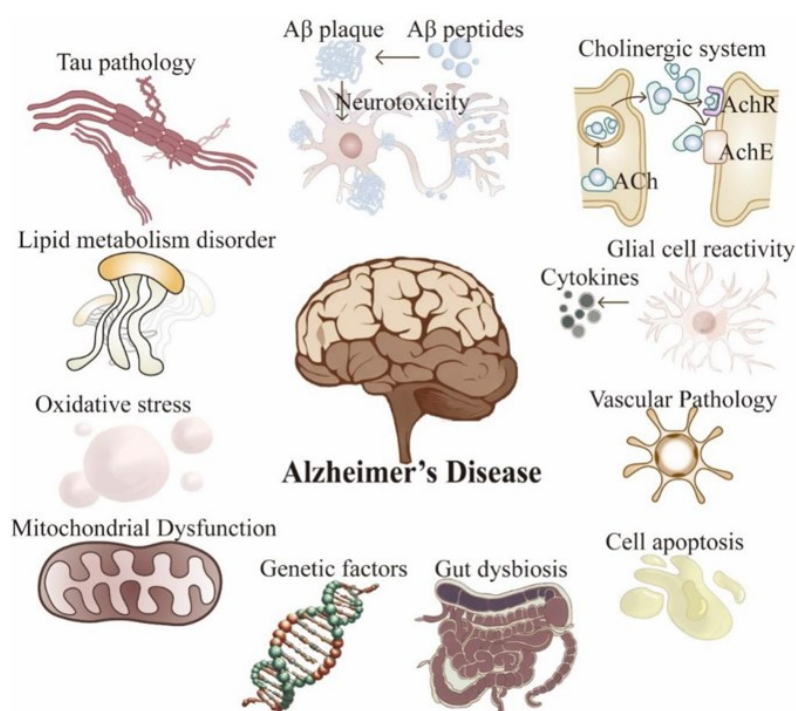


Figura 13 – Interconnessione di eventi coinvolti nella fisiopatologia dell'Alzheimer (Yang Jianshe et al., 2024)

Le tematiche trattate dimostrano quanto la malattia di Alzheimer sia caratterizzata da un'eziologia complessa e, in particolare, negli ultimi anni si è assistito anche a un crescente interesse per il ruolo che riveste il microbiota intestinale. Sebbene molte evidenze siano ancora preliminari, appare plausibile che alterazioni della flora intestinale possano influenzare la neuroinfiammazione attraverso l'asse intestino-cervello. Metaboliti batterici, citochine e segnali immunitari periferici potrebbero contribuire alla modulazione del rischio e della progressione della malattia (Lei et al. 2025).

In conclusione, la fisiopatologia dell'Alzheimer costituisce uno dei più elaborati esempi di interazione tra biologia molecolare, neuroscienze cellulari, immunologia, genetica, metabolismo e fisiologia dei sistemi complessi. L'immagine contemporanea della malattia non è più quella di un semplice accumulo di placche e grovigli, ma quella di una sindrome neurodegenerativa multifattoriale nella quale convergono alterazioni della proteostasi, neuroinfiammazione cronica, disfunzione sinaptica, stress ossidativo, deficit energetico, compromissione vascolare e vulnerabilità genetica. È proprio dall'interazione dinamica di questi processi che emerge il quadro clinico devastante che caratterizza la malattia, rendendola una delle più grandi sfide biologiche e mediche del nostro tempo (Singh et al., 2024).

3 Asse intestino-cervello

L'asse intestino-cervello rappresenta attualmente uno dei campi di ricerca più dinamici e rivoluzionari delle neuroscienze moderne, della fisiologia umana e della medicina traslazionale. Sebbene per molti decenni il cervello sia stato considerato il principale centro di controllo dell'organismo e l'intestino un organo sostanzialmente deputato alla digestione e all'assorbimento dei nutrienti, l'evoluzione delle conoscenze scientifiche ha progressivamente dimostrato come queste due strutture siano inserite all'interno di una rete di comunicazione bidirezionale estremamente complessa, capace di integrare informazioni neurali, endocrine, immunitarie e metaboliche. L'asse intestino-cervello può pertanto essere definito come un sistema di comunicazione multidirezionale che coinvolge il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso autonomo, il sistema nervoso enterico, il sistema immunitario, il sistema endocrino e il microbiota intestinale, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi fisiologica dell'organismo e influenzando numerosi processi biologici che spaziano dal metabolismo energetico alla regolazione emotiva, dalle funzioni cognitive alle risposte immunitarie. La crescente attenzione verso questo sistema deriva dalla consapevolezza che il microbiota intestinale non rappresenta semplicemente una popolazione di microorganismi confinati nel lume intestinale, ma costituisce un vero e proprio ecosistema biologico dotato di una rilevante attività metabolica e funzionale. Il tratto gastrointestinale umano ospita infatti una comunità microbica composta da trilioni di microorganismi, comprendenti batteri, archea, virus, funghi e protozoi, il cui patrimonio genetico complessivo supera di oltre cento volte il genoma umano. Questa enorme riserva genetica, appunto, il microbioma, conferisce al microbiota la capacità di sintetizzare una vasta gamma di molecole bioattive in grado di influenzare direttamente o indirettamente il funzionamento del sistema nervoso. Dal punto di vista evolutivo, l'esistenza di un dialogo continuo tra sistema nervoso e apparato gastrointestinale non appare sorprendente. L'intestino rappresenta infatti la principale superficie di interazione tra organismo e ambiente esterno. Attraverso l'alimentazione, esso entra costantemente in contatto con nutrienti, antigeni, tossine, metaboliti e microorganismi. Per garantire la sopravvivenza dell'individuo, si è quindi resa necessaria l'evoluzione di sofisticati sistemi di monitoraggio e regolazione capaci di trasmettere rapidamente al cervello informazioni relative allo stato nutrizionale, metabolico e immunologico dell'organismo (Yang Jiaheng et al., 2026). La struttura anatomica che meglio testimonia questa complessità è il sistema nervoso enterico, una rete neuronale intrinseca localizzata nella parete intestinale e costituita da circa cinquecento milioni di neuroni. Questo numero risulta superiore a quello presente nel midollo spinale umano e rende il sistema nervoso enterico una delle più estese reti neuronali periferiche dell'organismo. I neuroni enterici sono organizzati principalmente all'interno di due plessi

gangliari: il plesso mioenterico di Auerbach, localizzato tra gli strati muscolari longitudinale e circolare della parete intestinale e coinvolto prevalentemente nella regolazione della motilità gastrointestinale, e il plesso sottomucoso di Meissner, situato nella sottomucosa e maggiormente implicato nel controllo delle secrezioni intestinali, del flusso sanguigno locale e dell'assorbimento dei nutrienti. Una delle caratteristiche più affascinanti del sistema nervoso enterico consiste nella sua relativa autonomia funzionale. Esperimenti condotti già nella seconda metà del XX secolo dimostrarono che segmenti intestinali isolati dal sistema nervoso centrale erano ancora in grado di generare attività motoria coordinata e riflessi locali. Ciò indica che il sistema nervoso enterico possiede circuiti neuronali completi costituiti da neuroni sensitivi, interneuroni e motoneuroni capaci di elaborare informazioni in modo indipendente. Tuttavia, questa autonomia non implica isolamento. Al contrario, il sistema nervoso enterico mantiene una continua comunicazione con il sistema nervoso centrale attraverso il sistema nervoso autonomo (Zheng et al., 2023).

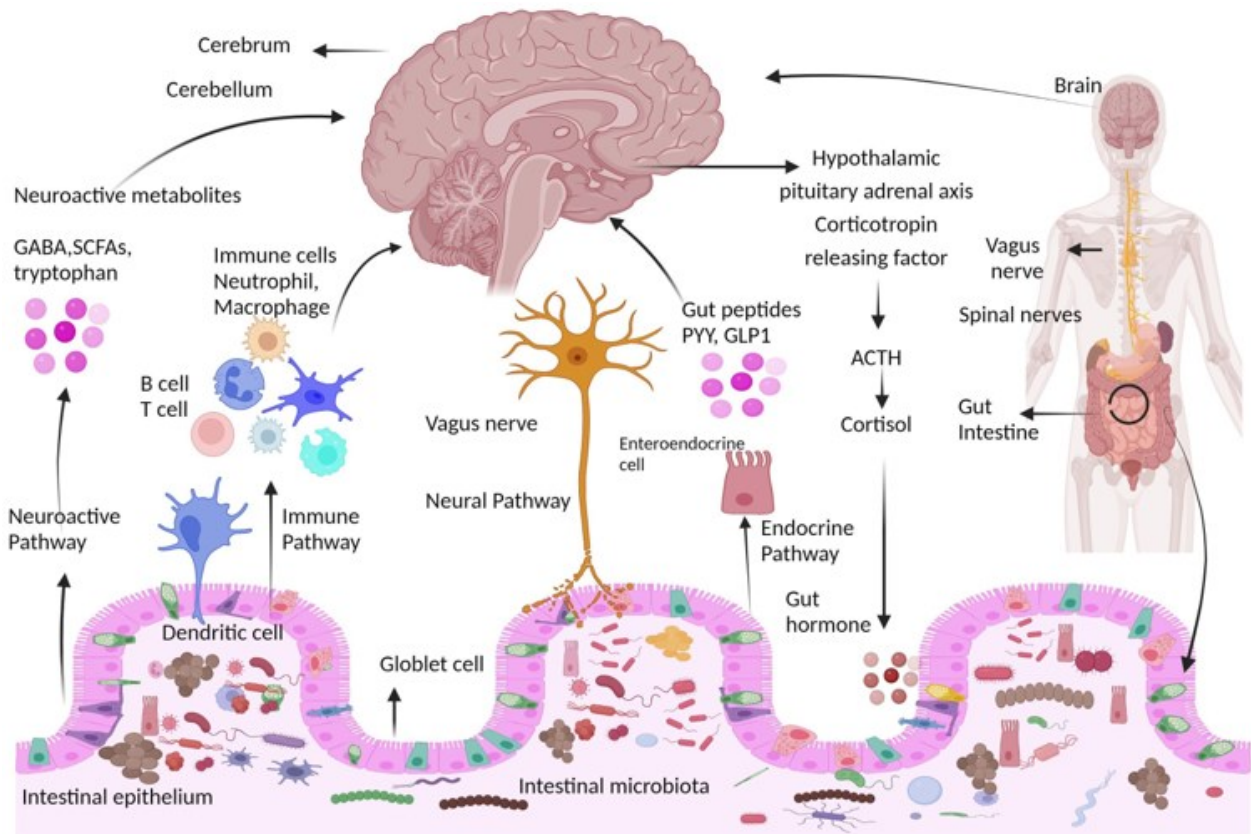


Figura 14 – Vie di comunicazione tra il cervello e il microbiota intestinale (Ullah et al., 2023)

3.1 Via neuronale

L'asse intestino-cervello rappresenta un sistema di comunicazione bidirezionale che collega il tratto gastrointestinale al sistema nervoso centrale attraverso meccanismi neurali, endocrini, immunitari e metabolici. Tra queste vie di comunicazione, la componente neuronale costituisce il canale più rapido e diretto, e il nervo vago ne rappresenta il principale mediatore. Il nervo vago, decimo nervo cranico, è il più esteso tra i nervi del sistema nervoso autonomo e svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi dell'organismo. Circa l'80% delle sue fibre è costituito da neuroni afferenti, deputati alla trasmissione di informazioni dalla periferia al cervello, mentre il restante 20% è formato da fibre efferenti che trasportano segnali dal sistema nervoso agli organi viscerali. Questa distribuzione evidenzia come la funzione principale del nervo vago nell'asse intestino-cervello sia quella di raccogliere e trasmettere informazioni provenienti dal tratto gastrointestinale. A livello intestinale, le terminazioni vagali non entrano direttamente in contatto con il lume intestinale, ma percepiscono segnali provenienti dall'ambiente enterico attraverso diverse strutture intermedie. In particolare, le cellule enteroendocrine della mucosa intestinale svolgono una funzione cruciale. Queste cellule agiscono come veri e propri sensori chimici, rilevando nutrienti, metaboliti batterici e altre molecole presenti nel lume intestinale. In risposta a tali stimoli rilasciano neurotrasmettitori, ormoni e peptidi bioattivi che possono attivare le fibre afferenti del nervo vago. Negli ultimi anni è stato inoltre dimostrato che alcune cellule enteroendocrine specializzate, denominate "neuropodi", sono in grado di stabilire connessioni sinaptiche dirette con le terminazioni vagali. Questo meccanismo permette una trasmissione estremamente rapida delle informazioni dall'intestino al cervello, paragonabile a quelle delle sinapsi neuronali classiche. Attraverso il rilascio di glutammato e altri mediatori, tali cellule consentono al sistema nervoso centrale di ricevere informazioni quasi in tempo reale sul contenuto intestinale. I segnali raccolti dal nervo vago vengono convogliati al ganglio nodoso e successivamente raggiungono il nucleo del tratto solitario (Nucleus Tractus Solitarius, NTS) nel tronco encefalico. Il NTS rappresenta il principale centro di integrazione delle informazioni viscerali e costituisce il primo snodo centrale della comunicazione intestino-cervello. Da qui, i segnali vengono trasmessi a numerose strutture cerebrali coinvolte nella regolazione delle funzioni autonome, endocrine, cognitive ed emotive, tra cui l'ipotalamo, l'amigdala, il talamo, l'insula e diverse regioni della corteccia prefrontale. Attraverso queste connessioni, le informazioni provenienti dall'intestino possono influenzare processi quali il controllo dell'appetito, la percezione della sazietà, la risposta allo stress, la regolazione dell'umore e alcune funzioni cognitive (Zheng et al., 2023). La stimolazione vagale derivante dall'attività intestinale è stata infatti associata alla modulazione di sistemi neurotrasmettitoriali centrali, inclusi quelli

serotonergici, dopaminergici e noradrenergici. Un aspetto particolarmente rilevante riguarda l'interazione tra il microbiota intestinale e il nervo vago. I microorganismi che colonizzano l'intestino producono numerosi metaboliti biologicamente attivi, tra cui acidi grassi a catena corta, derivati del triptofano e altre molecole neuroattive. Sebbene molte di queste sostanze non raggiungano direttamente il cervello, possono influenzare l'attività delle cellule enteroendocrine, delle cellule immunitarie intestinali e delle terminazioni vagali, modificando così la trasmissione dei segnali lungo l'asse intestino-cervello. Numerosi studi sperimentali hanno evidenziato che gli effetti comportamentali indotti da specifici ceppi batterici vengono aboliti in seguito a vagotomia, ossia all'interruzione chirurgica del nervo vago. Questo dato suggerisce che il nervo rappresenti una via indispensabile per la trasmissione di alcuni segnali microbiota-dipendenti al sistema nervoso centrale (Ullah et al., 2023). Ad esempio, diversi ceppi di lattobacilli e bifidobatteri hanno mostrato la capacità di modulare risposte ansiose e depressive negli animali da laboratorio attraverso meccanismi che coinvolgono direttamente l'integrità della via vagale (Ullah et al., 2023) (You et al., 2024). Oltre alla trasmissione sensoriale, il nervo vago partecipa anche alla regolazione delle risposte infiammatorie mediante il cosiddetto "riflesso anti-infiammatorio colinergico". Attraverso il rilascio di acetilcolina, le fibre efferenti vagali possono modulare l'attività delle cellule immunitarie e ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie. Questo meccanismo rappresenta uno dei principali collegamenti tra sistema nervoso, sistema immunitario e microbiota intestinale, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi intestinale e sistemica (Yang Jianshe et al., 2024) (You et al., 2024). In conclusione, la via neuronale dell'asse intestino-cervello, è dominata dall'azione del nervo vago, che costituisce il principale collegamento anatomico e funzionale tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. Attraverso le sue fibre afferenti, il nervo raccoglie informazioni provenienti dall'ambiente intestinale e le trasmette a specifiche aree cerebrali coinvolte nella regolazione delle funzioni fisiologiche e comportamentali. Parallelamente, mediante le sue fibre efferenti, contribuisce al controllo della motilità intestinale, delle secrezioni digestive e delle risposte immunitarie. Questa complessa rete di comunicazione rende il nervo vago uno degli elementi centrali nella comprensione delle interazioni tra microbiota intestinale, cervello e salute dell'organismo (Hwang et Oh, 2025).

3.2 Via endocrina

Accanto alla comunicazione neuronale mediata principalmente dal nervo vago, l'asse intestino-cervello si avvale di una complessa rete di segnali endocrini che permette uno scambio continuo di informazioni tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. La via endocrina si basa sulla produzione e sul rilascio di ormoni e molecole bioattive da parte delle cellule intestinali, delle

ghiandole endocrine e delle strutture neuroendocrine centrali, consentendo una comunicazione più lenta rispetto a quella nervosa, ma caratterizzata da effetti più duraturi e diffusi.

Le cellule enteroendocrine rappresentano il principale elemento della comunicazione endocrina intestino-cervello. Sebbene costituiscano meno dell'1% dell'epitelio intestinale, nel loro insieme formano il più vasto organo endocrino dell'organismo. Queste cellule sono distribuite lungo tutta la mucosa gastrointestinale e sono in grado di rilevare la presenza di nutrienti, metaboliti microbici, acidi biliari e altre sostanze presenti nel lume intestinale. In risposta a tali stimoli rilasciano numerosi ormoni e peptidi che agiscono sia localmente sia a distanza attraverso il circolo sanguigno. Tra i principali ormoni prodotti dalle cellule enteroendocrine si trovano la colecistochinina (CCK), coinvolta nella regolazione della digestione e della sazietà; il peptide YY (PYY), che riduce l'assunzione di cibo e rallenta lo svuotamento gastrico; il glucagon-like peptide-1 (GLP-1), importante per il controllo glicemico e della sazietà; la grelina, prodotta prevalentemente nello stomaco e coinvolta nella stimolazione dell'appetito (Zheng et al., 2023). Anche il microbiota intestinale esercita una forte influenza sull'attività delle cellule enteroendocrine. I metaboliti batterici, in particolare gli acidi grassi a catena corta, possono stimolare il rilascio di GLP-1, PYY e altri peptidi regolatori, contribuendo così alla comunicazione endocrina tra intestino e cervello (Ullah et al., 2023).

La serotonina costituisce uno degli esempi più emblematici di questa interazione. Contrariamente a quanto comunemente percepito, la maggior parte della serotonina presente nell'organismo non viene prodotta nel cervello, bensì nell'intestino. Circa il 95% della serotonina corporea deriva infatti dalle cellule enterocromaffini della mucosa intestinale. Diversi metaboliti batterici, inclusi alcuni acidi grassi a corta catena, sono in grado di stimolare direttamente queste cellule aumentando la sintesi e il rilascio di serotonina. Sebbene la serotonina periferica non attraversi direttamente la barriera ematoencefalica, essa può influenzare il sistema nervoso attraverso l'attivazione delle terminazioni vagali, la regolazione della motilità intestinale e la modulazione delle risposte immunitarie. Parallelamente, la disponibilità di triptofano nel circolo sistemico influenza la sintesi di serotonina a livello centrale, creando un ulteriore collegamento tra microbiota e funzione cerebrale (Hwang et Oh, 2025).

Infine tra i meccanismi endocrini che partecipano all'asse intestino-cervello, il più studiato è senza dubbio l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA), che rappresenta il principale sistema neuroendocrino coinvolto nella risposta allo stress. L'attivazione dell'asse HPA inizia a livello dell'ipotalamo, in particolare nel nucleo paraventricolare, dove viene prodotto il corticotropin-releasing hormone (CRH). Questo ormone raggiunge l'adenoipofisi

attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario e stimola la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'ACTH viene quindi rilasciato nel circolo sistemico e raggiunge la corteccia surrenalica, dove induce la sintesi e la secrezione di glucocorticoidi, principalmente cortisolo nell'uomo. La sequenza può essere schematizzata come segue:

stress → Ipotalamo (CRH) → Ipofisi anteriore (ACTH) → Corteccia surrenalica (cortisolo)

Il cortisolo esercita molteplici effetti fisiologici, ad esempio, regola il metabolismo energetico, aumenta la disponibilità di glucosio, modula la risposta immunitaria, influenza le funzioni cognitive e comportamentali, contribuisce all'adattamento dell'organismo agli eventi stressanti. Normalmente il cortisolo esercita un meccanismo di feedback negativo su ipotalamo e ipofisi, limitando l'attivazione dell'asse HPA e mantenendo l'equilibrio endocrino. Negli ultimi anni è emerso che il microbiota intestinale svolge un ruolo importante nella regolazione dell'asse HPA. Studi condotti su animali germ-free, cioè privi di microbiota intestinale, hanno mostrato una risposta allo stress notevolmente amplificata rispetto agli animali con una normale colonizzazione batterica. In tali modelli sperimentali si osservano livelli più elevati di ACTH e cortisolo dopo esposizione a eventi stressanti, suggerendo che il microbiota contribuisca alla maturazione e alla corretta regolazione dell'asse HPA. In condizioni di disbiosi intestinale, caratterizzate da alterazioni qualitative e quantitative della comunità microbica, può verificarsi una persistente attivazione dell'asse HPA. L'aumento cronico del cortisolo può determinare alterazione della barriera intestinale, incremento della permeabilità intestinale ("leaky gut"), modificazione della composizione del microbiota, aumento dell'infiammazione sistemica, alterazioni dell'umore e delle funzioni cognitive. Si instaura così un circolo vizioso nel quale stress, disbiosi e infiammazione si alimentano reciprocamente (Kasarello et al., 2023).

3.3 Via metabolica

Tra i diversi meccanismi che consentono la comunicazione bidirezionale tra intestino e sistema nervoso centrale, la via metabolica rappresenta uno dei più complessi e affascinanti. Oltre alle vie neurali, endocrine e immunitarie, infatti il microbiota intestinale partecipa attivamente alla comunicazione con il cervello attraverso la produzione di una vasta gamma di metaboliti bioattivi in grado di influenzare processi fisiologici, metabolici, immunologici e neurocomportamentali. Queste molecole costituiscono veri e propri mediatori chimici che permettono al microbiota di esercitare un ruolo funzionale ben oltre il tratto gastrointestinale, contribuendo alla regolazione dell'omeostasi dell'intero organismo. La via metabolica si basa principalmente sulla capacità di microorganismi intestinali di metabolizzare componenti della dieta e sostanze prodotte dall'ospite, generando composti che possono agire localmente sulla mucosa intestinale o raggiungere organi

distanti attraverso la circolazione sistemica. In questo modo il microbiota si configura come un vero e proprio organo metabolico aggiuntivo, capace di produrre molecole che influenzano direttamente o indirettamente l'attività cerebrale. Tra i metaboliti maggiormente studiati nell'ambito dell'asse intestino-cervello vi sono gli acidi grassi a catena corta, costituiti principalmente da acetato, propionato e butirrato. Queste molecole derivano dalla fermentazione batterica delle fibre alimentari non digeribili e rappresentano uno dei più importanti prodotti metabolici del microbiota intestinale. Gli SCFA svolgono numerose funzioni biologiche. A livello intestinale costituiscono una fonte energetica fondamentale per gli enterociti e contribuiscono al mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale. In particolare, il butirrato rappresenta il principale substrato energetico delle cellule del colon e favorisce la produzione delle proteine che costituiscono le giunzioni serrate (tight junctions), limitando la permeabilità intestinale e prevenendo il passaggio di sostanze potenzialmente dannose nel circolo sistemico. Oltre agli effetti locali, gli SCFA possono raggiungere il torrente ematico e influenzare diversi organi, compreso il cervello. Essi sono in grado di interagire con specifici recettori cellulari, come FFAR2 (Free Fatty Acid Receptor 2) e FFAR3 (Free Fatty Acid Receptor 3), presenti su cellule immunitarie, cellule enteroendocrine e neuroni del sistema nervoso autonomo. Attraverso questi recettori gli SCFA modulano la produzione di ormoni intestinali, la risposta immunitaria e la trasmissione neuronale. Il butirrato possiede inoltre proprietà epigenetiche particolarmente rilevanti. Esso agisce come inibitore delle istone deacetilasi (HDAC), enzimi coinvolti nella regolazione dell'espressione genica. Attraverso questo meccanismo può influenzare la trascrizione di geni associati alla neuroplasticità, alla sopravvivenza neuronale e alla modulazione dell'infiammazione. Numerose evidenze sperimentali suggeriscono che il butirrato possa favorire la produzione del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), una proteina essenziale per la crescita, la differenziazione e il mantenimento dei neuroni (Di Vincenzo et al., 2024).

Un altro importante sistema di via metabolica coinvolge il metabolismo del triptofano, un aminoacido essenziale introdotto attraverso la dieta. Il triptofano rappresenta il precursore della serotonina, uno dei principali neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione dell'umore, del sonno, dell'appetito e delle funzioni cognitive. Il microbiota intestinale influenza profondamente la disponibilità e il destino metabolico del triptofano. Una parte di questo aminoacido viene utilizzata dalle cellule enterocromaffini per la sintesi della serotonina, mentre una quota significativa viene metabolizzata lungo la cosiddetta via della chinurenina. Alterazioni nella composizione del microbiota possono modificare l'equilibrio tra queste vie metaboliche, influenzando indirettamente la funzione cerebrale. Molti batteri intestinali producono inoltre derivati indolici del triptofano, tra cui indolo, acido indolacetico e indolo-3-propionato. Questi

metaboliti esercitano effetti neuroprotettivi e immunomodulatori attraverso l'attivazione del recettore degli idrocarburi arilici (Aryl Hydrocarbon Receptor, AhR), coinvolto nella regolazione dell'integrità della barriera intestinale e della risposta infiammatoria. La regolazione del metabolismo del triptofano costituisce quindi uno dei principali punti di contatto tra microbiota, sistema immunitario e sistema nervoso centrale, contribuendo al mantenimento dell'equilibrio neurobiologico (You et al., 2024).

Anche gli acidi biliari partecipano alla via metabolica dell'asse intestino-cervello. Dopo essere stati sintetizzati dal fegato a partire dal colesterolo, gli acidi biliari subiscono numerose trasformazioni ad opera del microbiota intestinale, generando i cosiddetti acidi biliari secondari. Queste molecole non svolgono esclusivamente funzioni digestive, ma agiscono come veri e propri segnali endocrino-metabolici. Attraverso l'attivazione di recettori quali FXR (Farnesoid X Receptor) e TGR5 (Takeda G-protein-coupled Receptor 5), gli acidi biliari influenzano il metabolismo energetico, la sensibilità insulinica, la produzione di ormoni intestinali e la risposta immunitaria. Recenti studi suggeriscono che le alterazioni del metabolismo degli acidi biliari possano contribuire allo sviluppo di disturbi neurodegenerativi e neuropsichiatrici, evidenziando ulteriormente il ruolo di queste molecole nella comunicazione tra intestino e cervello (Loh et al., 2024).

Un aspetto particolarmente interessante della via metabolica riguarda la capacità del microbiota di sintetizzare molecole neuroattive. Diversi microorganismi intestinali sono infatti in grado di produrre sostanze tradizionalmente associate al sistema nervoso. Tra queste figurano: acido γ -amminobutirrico, dopamina, noradrenalina, acetilcolina, istamina. Sebbene la maggior parte di queste molecole non attraversi direttamente la barriera ematoencefalica, esse possono influenzare il sistema nervoso attraverso meccanismi indiretti, quali l'attivazione delle cellule enteroendocrine, la stimolazione del nervo vago e la modulazione delle risposte immunitarie. Il concetto di "psicobiotico" nasce proprio dall'osservazione che alcuni batteri intestinali possiedono la capacità di produrre metaboliti e neurotrasmettitori in grado di influenzare il comportamento e la salute mentale dell'ospite (He et al., 2024).

La via metabolica esercita una profonda influenza anche sui processi neuroimmunitari. Molti metaboliti microbici possiedono infatti proprietà antiinfiammatorie che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi cerebrale. Gli SCFA, ad esempio, promuovono la differenziazione dei linfociti T regolatori e limitano la produzione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre, possono modulare l'attività della microglia, principale popolazione immunitaria residente nel sistema nervoso centrale. Una microglia adeguatamente regolata è fondamentale per il mantenimento della

plasticità sinaptica e per la prevenzione dei processi neurodegenerativi. Al contrario, condizioni di disbiosi intestinale possono alterare la produzione di metaboliti benefici e favorire l'accumulo di sostanze pro-infiammatorie. Questo squilibrio metabolico può contribuire all'attivazione della neuroinfiammazione, fenomeno sempre più associato alla patogenesi di disturbi neurologici e psichiatrici quali depressione, ansia, malattia di Alzheimer e malattia di Parkinson (Ullah et al., 2023).

3.4 Via immunitaria

Oltre alle vie neuronali, endocrine e metaboliche, l'asse intestino-cervello comprende anche una complessa rete di comunicazione immunitaria che consente un dialogo continuo tra il microbiota intestinale, il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale. Negli ultimi anni, numerose evidenze scientifiche (He et al., 2024) hanno dimostrato che il sistema immunitario rappresenta uno dei principali mediatori attraverso cui le alterazioni dell'ambiente intestinale possono influenzare la fisiologia cerebrale. In questo contesto, l'infiammazione emerge come uno dei meccanismi chiave che collegano la salute intestinale alle funzioni neurologiche e cognitive. L'intestino ospita la più grande componente del sistema immunitario dell'organismo. Circa il 70% delle cellule immunitarie è infatti localizzato a livello della mucosa intestinale, dove costituisce il cosiddetto Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT), un insieme di strutture immunitarie specializzate deputate al mantenimento dell'omeostasi e alla difesa contro agenti patogeni. Il GALT comprende cellule dendritiche, macrofagi, linfociti T e B, cellule natural killer e altre popolazioni immunitarie che monitorano costantemente l'ambiente intestinale. In condizioni fisiologiche, il microbiota intestinale contribuisce allo sviluppo e alla maturazione del sistema immunitario, promuovendo uno stato di tolleranza immunologica nei confronti dei microorganismi commensali e degli antigeni alimentari. Questo delicato equilibrio è essenziale per prevenire risposte infiammatorie inappropriate e garantire l'integrità della barriera intestinale, una struttura altamente specializzata che costituisce il principale punto di interfaccia tra l'ambiente esterno e l'ambiente interno dell'organismo. Per lungo tempo la mucosa intestinale è stata considerata esclusivamente una superficie assorbente; oggi è invece riconosciuta come un organo dinamico dotato di funzioni immunologiche, endocrine, metaboliche e neuroregolatorie estremamente sofisticate (Kasarello et al., 2023). La parete intestinale è organizzata secondo una struttura multilivello che garantisce contemporaneamente l'assorbimento selettivo dei nutrienti e la protezione dell'organismo dall'ingresso di sostanze potenzialmente dannose. Lo strato più esterno è costituito dal microbiota residente e dal muco prodotto principalmente dalle cellule calciformi. Questo strato mucoso, ricco di mucine ad alto peso molecolare, rappresenta una barriera fisica e biochimica che limita il contatto diretto tra i microorganismi luminali e l'epitelio intestinale. Al di

sotto del muco si trova un singolo strato di cellule epiteliali, unite tra loro da complessi sistemi di giunzioni intercellulari comprendenti tight junctions, adherens junctions e desmosomi. Le tight junctions rivestono un'importanza fondamentale nella regolazione della permeabilità intestinale. Esse sono costituite da proteine transmembrana come occludina, claudine e junctional adhesion molecules, ancorate al citoscheletro cellulare attraverso proteine adattatrici quali ZO-1, ZO-2 e ZO-3. L'integrità di queste strutture determina la capacità dell'intestino di controllare il passaggio paracellulare delle molecole dal lume alla circolazione sistemica. In condizioni fisiologiche la permeabilità intestinale è strettamente regolata e consente il passaggio selettivo di nutrienti, elettroliti e acqua. Tuttavia, numerosi fattori, tra cui stress cronico, dieta occidentale ricca di grassi saturi, infezioni, antibiotici, invecchiamento e disbiosi, possono alterare l'architettura delle tight junctions determinando un aumento della permeabilità intestinale. Questo fenomeno viene frequentemente indicato come "leaky gut syndrome", sebbene tale termine venga utilizzato soprattutto in ambito divulgativo e non rappresenti una diagnosi clinica formalmente riconosciuta. L'aumento della permeabilità intestinale comporta il passaggio nel circolo ematico di numerose molecole microbiche normalmente confinate nel lume intestinale (Zheng et al., 2023).

La barriera ematoencefalica costituisce un ulteriore elemento dell'asse intestino-cervello. Questa struttura è formata principalmente dalle cellule endoteliali dei capillari cerebrali, unite da tight junctions particolarmente sviluppate e supportate da periciti, astrociti e matrice extracellulare specializzata. La sua funzione consiste nel mantenere l'omeostasi del microambiente neuronale, regolando rigorosamente il passaggio di molecole tra sangue e tessuto nervoso (Zheng et al., 2023). Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che il microbiota contribuisce attivamente al mantenimento dell'integrità della barriera ematoencefalica. Studi condotti su animali germ-free, completamente privi di microbiota, hanno evidenziato un'aumentata permeabilità della barriera cerebrale associata a una ridotta espressione delle proteine delle tight junctions. La colonizzazione intestinale di tali animali determina un progressivo ripristino dell'integrità della barriera, suggerendo un ruolo diretto dei microorganismi intestinali nella regolazione della fisiologia cerebrale (Ullah et al., 2023).

Infine, originata durante lo sviluppo embrionale dal sacco vitellino, la microglia rappresenta il principale compartimento immunitario cerebrale e svolge funzioni essenziali per il mantenimento dell'omeostasi neuronale. Per molti anni la microglia è stata considerata esclusivamente una cellula coinvolta nelle risposte infiammatorie. Oggi sappiamo che il suo ruolo è molto più complesso. In condizioni fisiologiche essa partecipa a rimodellamento delle connessioni sinaptiche, alla rimozione di detriti cellulari, alla regolazione della neurogenesi e al mantenimento

della plasticità neuronale. Attraverso i suoi prolungamenti altamente mobili, la microglia monitora costantemente l'ambiente extracellulare, fungendo da vero e proprio sistema di sorveglianza del cervello. L'attività microgliale appare strettamente influenzata dal microbiota intestinale. Modelli animali germ-free mostrano microglia immature, morfologicamente alterate e funzionalmente compromesse. La somministrazione di SCFA, come detto precedentemente, o la normalizzazione della flora batterica determinano il recupero della funzionalità microgliale, evidenziando l'esistenza di una relazione diretta tra microbiota e immunità cerebrale (Loh et al., 2024).

4 Alterazioni dell'asse intestino-cervello nella malattia di Alzheimer

Come discusso nel capitolo precedente, l'asse intestino-cervello rappresenta un sistema integrato di comunicazione che coinvolge vie neuronali, endocrine, metaboliche e immunitarie, attraverso le quali il microbiota intestinale contribuisce al mantenimento dell'omeostasi cerebrale. In condizioni fisiologiche, tali meccanismi consentono una regolazione equilibrata delle funzioni cognitive, immunitarie e neuroendocrine. Tuttavia, alterazioni della composizione e della funzionalità del microbiota intestinale possono compromettere questa rete di comunicazione, favorendo l'instaurarsi di processi infiammatori cronici e di disfunzioni metaboliche che sembrano svolgere un ruolo significativo nella patogenesi delle malattie neurodegenerative. Negli ultimi anni, un numero crescente di evidenze sperimentali e cliniche ha suggerito che la malattia di Alzheimer non debba essere considerata esclusivamente una patologia del sistema nervoso centrale, ma una condizione multifattoriale in cui eventi periferici, compresi quelli che coinvolgono il microbiota intestinale, contribuiscono all'insorgenza e alla progressione del danno neurodegenerativo. In tale contesto, l'alterazione dell'asse intestino-cervello è emersa come uno dei principali fattori in grado di influenzare la neuroinfiammazione, il metabolismo cerebrale e l'accumulo delle caratteristiche lesioni neuropatologiche della malattia (Chen et al., 2025).

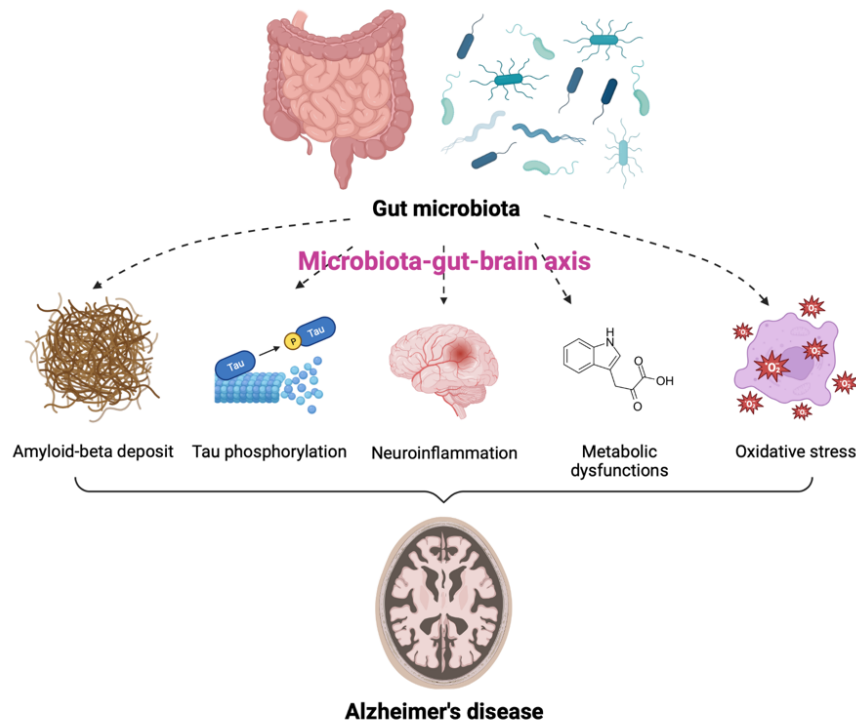


Figura 15 – Contributo del microbiota intestinale alla patogenesi della malattia di Alzheimer (Nguyen et al., 2023)

4.1 Disbiosi intestinale e alterazioni del microbiota nella malattia di Alzheimer

Uno degli aspetti più studiati riguarda la presenza di modificazioni qualitative e quantitative della composizione del microbiota intestinale nei soggetti affetti da malattia di Alzheimer. Questo squilibrio microbico, definito disbiosi intestinale, è caratterizzato dalla perdita di diversità batterica e dall'alterazione dei rapporti tra microorganismi benefici e potenzialmente patogeni. Diversi studi metagenomici hanno evidenziato che nei pazienti con Alzheimer si osserva una riduzione significativa di batteri produttori di acidi grassi a catena corta, tra cui appartenenti ai generi *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* e *Butyricicoccus*. Parallelamente si registra un aumento di microorganismi associati a stati infiammatori cronici, come specie appartenenti ai phyla *Proteobacteria* e *Bacteroidetes* opportunisti. La diminuzione della produzione di butirato assume particolare rilevanza patogenetica. Come illustrato nel capitolo precedente, il butirato svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale, nella modulazione della risposta immunitaria e nella regolazione della funzione microgliale. Una sua ridotta disponibilità può quindi favorire la comparsa di alterazioni sia a livello intestinale sia cerebrale. L'invecchiamento stesso, principale fattore di rischio per la malattia di Alzheimer, è associato a profonde modificazioni del microbiota. Con l'avanzare dell'età si osservano infatti una riduzione della biodiversità microbica, una maggiore instabilità delle comunità batteriche e una progressiva prevalenza di specie pro-infiammatorie. Tali modificazioni possono predisporre l'organismo a uno stato di infiammazione cronica di basso grado, definito inflammaging, che rappresenta uno dei meccanismi biologici maggiormente implicati nella neurodegenerazione. La disbiosi determina inoltre alterazioni del metabolismo del triptofano, della sintesi di neurotrasmettitori e della produzione di metaboliti neuroattivi. Questi cambiamenti possono influenzare direttamente la plasticità sinaptica, la funzione neuronale e la regolazione delle risposte immunitarie, contribuendo alla progressione del declino cognitivo. Un ulteriore elemento di interesse riguarda la capacità di alcuni batteri intestinali di produrre proteine amiloidi funzionali, denominate amiloidi batteriche. Sebbene strutturalmente differenti dalla β -amiloide umana, tali proteine condividono alcune caratteristiche conformazionali che potrebbero contribuire all'attivazione cronica del sistema immunitario innato e favorire fenomeni di "cross-seeding", ossia processi che facilitano l'aggregazione patologica delle proteine amiloidogeniche cerebrali (Koga-Batko et al., 2025).

4.2 Neuroinfiammazione

Uno dei meccanismi maggiormente studiati attraverso cui la disbiosi esercita effetti sul sistema nervoso centrale riguarda l'aumento della permeabilità intestinale. La perdita dell'integrità delle giunzioni serrate tra gli enterociti favorisce il passaggio nel circolo sistemico di componenti batteriche e metaboliti potenzialmente pro-infiammatori. Tra questi, particolare rilevanza assumono i lipopolisaccaridi (LPS), componenti strutturali della membrana esterna dei batteri Gram-negativi. In condizioni fisiologiche, la barriera intestinale limita efficacemente il transito degli LPS verso il compartimento ematico; tuttavia, la disbiosi può determinare un aumento della loro concentrazione sistemica, fenomeno noto come endotossiemia metabolica. Una volta raggiunta la circolazione sanguigna, gli LPS sono in grado di attivare una potente risposta immunitaria innata. Il riconoscimento di tali molecole avviene principalmente attraverso il recettore Toll-like 4 (TLR4), espresso da numerose cellule immunitarie, tra cui monociti, macrofagi e cellule dendritiche. Il legame tra LPS, TLR4 e il co-recettore CD14 determina l'attivazione di complesse cascate di segnalazione intracellulare che culminano nella traslocazione nucleare del fattore di trascrizione Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B). L'attivazione di questa via molecolare induce la sintesi e il rilascio di numerosi mediatori pro-infiammatori, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), l'interleuchina-1 β (IL-1 β) e l'interleuchina-6 (IL-6), contribuendo allo sviluppo di uno stato infiammatorio sistemico cronico di basso grado. Le conseguenze di tale risposta non rimangono confinate alla periferia. Le citochine infiammatorie prodotte a livello sistemico possono infatti comunicare con il sistema nervoso centrale attraverso differenti modalità, tra cui il trasporto attivo attraverso la barriera ematoencefalica, l'attivazione delle terminazioni afferenti del nervo vago e l'interazione con le cellule endoteliali cerebrali. Parallelamente, l'esposizione cronica agli LPS e ai mediatori infiammatori contribuisce ad alterare la funzionalità della barriera ematoencefalica stessa, aumentandone la permeabilità. La compromissione di questa struttura altamente specializzata facilita l'ingresso nel parenchima cerebrale di molecole pro-infiammatorie e cellule immunitarie periferiche, amplificando ulteriormente il danno neuroinfiammatorio (Brown et Heneka, 2024). Nel cervello, la principale popolazione cellulare coinvolta nella risposta immunitaria è rappresentata dalla microglia. In condizioni fisiologiche, queste cellule svolgono funzioni essenziali di sorveglianza immunologica, fagocitosi e mantenimento dell'omeostasi neuronale. Tuttavia, l'esposizione persistente a stimoli infiammatori periferici determina una loro attivazione cronica, caratterizzata dalla produzione di elevate quantità di citochine pro-infiammatorie, specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto e altri mediatori citotossici. Sebbene l'attivazione microgliale rappresenti inizialmente un meccanismo protettivo volto all'eliminazione di agenti patogeni e detriti cellulari, la sua persistenza nel tempo

può trasformarsi in un importante fattore di neurotossicità. Nella malattia di Alzheimer, la neuroinfiammazione cronica è oggi considerata uno degli elementi centrali della patogenesi (Yang Jianshe et al., 2024). L'accumulo di placche extracellulari di β -amiloide e di grovigli neurofibrillari intracellulari costituiti da proteina tau iperfosforilata determina infatti una continua stimolazione della microglia e degli astrociti. In presenza di disbiosi intestinale e di un concomitante incremento dei livelli circolanti di LPS, questo processo infiammatorio può essere ulteriormente esacerbato. Diversi studi hanno dimostrato che gli LPS sono in grado di favorire direttamente la deposizione di β -amiloide, aumentare l'attivazione microgliale e promuovere la produzione di citochine che accelerano la neurodegenerazione. Inoltre, l'infiammazione sistemica cronica indotta dalla disbiosi sembra influenzare negativamente i meccanismi di clearance delle proteine patologiche cerebrali. In particolare, la ridotta capacità fagocitaria della microglia e l'alterazione dei sistemi di drenaggio dei metaboliti cerebrali possono contribuire all'accumulo progressivo di β -amiloide nel tessuto nervoso. Questo fenomeno instaura un circolo vizioso nel quale l'accumulo proteico alimenta la risposta infiammatoria e, a sua volta, la neuroinfiammazione favorisce ulteriormente la deposizione delle proteine neurotossiche (Lei et al., 2025). Numerosi studi osservazionali hanno infatti rilevato una maggiore incidenza della patologia in soggetti con anamnesi positiva per infezioni croniche o ricorrenti sostenute da batteri Gram-negativi. Sebbene il rapporto causale non sia stato ancora completamente chiarito, tali osservazioni rafforzano l'ipotesi secondo cui l'esposizione prolungata a endotossine batteriche e mediatori infiammatori possa contribuire all'innesco e alla progressione dei processi neurodegenerativi (Brown et Heneka, 2024).

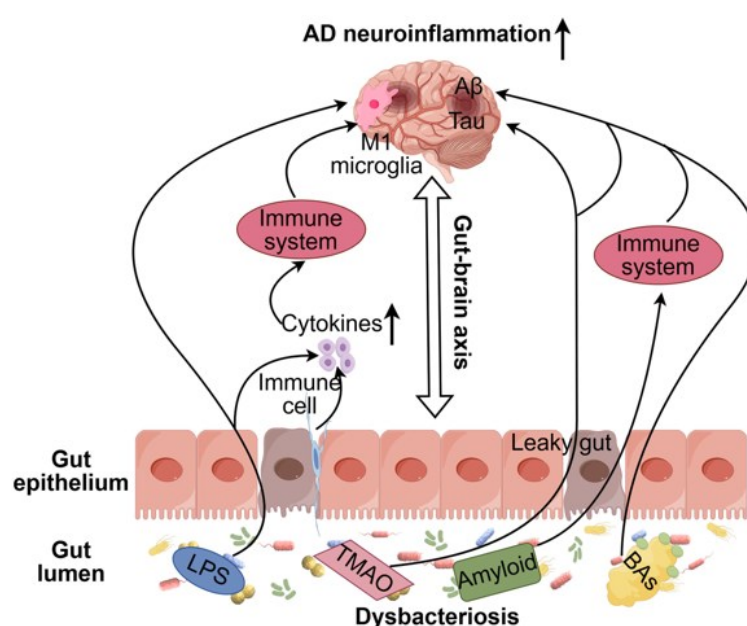


Figura 16 – Meccanismo di regolazione della disbiosi intestinale nella neuroinfiammazione della malattia di Alzheimer (Lei et al., 2025)

Nel loro complesso, questi dati suggeriscono che la disbiosi intestinale non rappresenti esclusivamente una conseguenza della malattia di Alzheimer, ma possa costituire un fattore attivamente coinvolto nella sua fisiopatologia come accennato nei capitoli precedenti. Attraverso la modulazione della permeabilità intestinale, della risposta immunitaria periferica e della neuroinfiammazione centrale, il microbiota intestinale emerge come un importante regolatore della salute cerebrale. La comprensione approfondita dei meccanismi che collegano intestino e cervello potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche volte a limitare la progressione della neurodegenerazione mediante interventi mirati sul microbiota, sulla barriera intestinale e sulle vie infiammatorie coinvolte nell'asse microbiota-intestino-cervello che verranno descritti nel capitolo successivo.

4.3 Deposizione di β -amiloide

Oltre alla modulazione delle risposte immunitarie e infiammatorie dell'ospite, il microbiota intestinale può influenzare la patogenesi della malattia di Alzheimer attraverso la produzione di proteine amiloidogeniche di origine batterica. Numerose specie microbiche, appartenenti sia al phylum Proteobacteria sia ad altri gruppi batterici intestinali, sono infatti in grado di sintetizzare fibre amiloidi extracellulari che svolgono funzioni strutturali all'interno dei biofilm batterici. Sebbene tali proteine differiscano per sequenza amminoacidica dagli amiloidi umani, condividono con essi caratteristiche conformazioni comuni, in particolare la presenza di strutture ricche in foglietti β , responsabili dell'elevata stabilità e della tendenza all'aggregazione. L'interesse nei confronti di queste molecole deriva dalla loro potenziale capacità di interferire con l'omeostasi proteica dell'ospite. È stato infatti ipotizzato che gli amiloidi batterici possano fungere da agenti di "cross-seeding", un fenomeno attraverso il quale aggregati proteici eterologhi favoriscono il misfolding e l'aggregazione di proteine endogene. In questo contesto, l'esposizione cronica ad amiloidi di origine microbica potrebbe promuovere la conversione della proteina β -amiloide in conformazioni patologiche, facilitandone l'assemblaggio in oligomeri neurotossici e successivamente in fibrille insolubili. Tale meccanismo rappresenterebbe un possibile collegamento biologico tra alterazioni del microbiota intestinale e accelerazione dei processi neurodegenerativi osservati nella malattia di Alzheimer (Lei et al., 2025). In condizioni fisiologiche, la barriera intestinale e la barriera ematoencefalica limitano efficacemente la diffusione sistemica di componenti microbici e aggregati proteici. Tuttavia, la presenza di disbiosi intestinale, associata a uno stato infiammatorio cronico, può compromettere l'integrità di entrambe le strutture. L'aumento della permeabilità intestinale facilita il passaggio di metaboliti e prodotti batterici nella circolazione sistemica, mentre l'alterazione della barriera ematoencefalica favorisce l'accesso di tali molecole al sistema nervoso centrale. Anche il fisiologico processo di

invecchiamento contribuisce a una progressiva riduzione dell'efficienza delle barriere biologiche, aumentando ulteriormente la vulnerabilità cerebrale all'esposizione di fattori pro-infiammatori e amiloidogenici provenienti dalla periferia (Yang Jianshe et al., 2024). Il trasporto della β -amiloide e di altre proteine amiloidogeniche attraverso la barriera ematoencefalica è regolato da specifici sistemi di trasporto. Tra questi, il recettore RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) svolge un ruolo centrale nel trasferimento delle forme circolanti di β -amiloide dal sangue al cervello. Questo processo è modulato dall'interazione con molecole carrier, tra cui le apolipoproteine E e J e diversi chaperoni molecolari che influenzano la stabilità e la distribuzione delle proteine aggregate. In condizioni fisiologiche, il bilancio tra ingresso e rimozione della β -amiloide è mantenuto dall'attività di recettori deputati alla sua clearance, in particolare il recettore LRP1 (Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1), che favorisce il trasporto della proteina dal cervello verso la circolazione periferica. Alterazioni di questi meccanismi possono contribuire all'accumulo progressivo di β -amiloide nel parenchima cerebrale (Pistollato et al., 2016). Un ulteriore aspetto rilevante riguarda la capacità delle fibre amiloidi batteriche di attivare direttamente il sistema immunitario innato. A causa delle analogie strutturali con gli aggregati proteici patologici presenti nel cervello dei pazienti affetti da Alzheimer, queste molecole possono essere riconosciute dai recettori Toll-like (Toll-Like Receptor, TLR, recettori transmembrana) espressi dalle cellule microgliali, in particolare TLR2. L'attivazione di tali recettori determina l'avvio di cascate di segnalazione intracellulari che culminano nell'espressione di geni coinvolti nella risposta infiammatoria e nella produzione di mediatori neurotossici. Ne consegue uno stato di attivazione cronica della microglia che, nel lungo termine, contribuisce alla progressiva perdita della funzione neuronale e all'amplificazione del danno neurodegenerativo (Nguyen et al., 2023). L'accumulo di β -amiloide e la conseguente attivazione della microglia sono inoltre associati a un incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), responsabili dell'instaurarsi di condizioni di stress ossidativo. L'eccessiva generazione di ROS promuove l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B, considerato uno dei principali regolatori delle risposte infiammatorie cellulari. Attraverso questa via di segnalazione vengono modulati numerosi microRNA coinvolti nella neuroinfiammazione; tra essi, il microRNA-34a ha ricevuto particolare attenzione per il suo ruolo nella regolazione dell'espressione di TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2), un recettore espresso dalla microglia essenziale per i processi di fagocitosi e rimozione dei depositi amiloidi. L'aumento dell'espressione di microRNA-34a determina una riduzione dei livelli di TREM2, compromettendo l'efficienza fagocitaria delle cellule microgliali. Di conseguenza, la capacità di eliminare la β -amiloide accumulata nel tessuto cerebrale risulta significativamente ridotta, favorendo la progressiva deposizione di placche senili. Questo

fenomeno genera un circolo vizioso nel quale l'accumulo di aggregati amiloidi alimenta ulteriormente lo stato infiammatorio, mentre la neuroinfiammazione stessa ostacola i meccanismi fisiologici deputati alla loro eliminazione (Yang Jianshe et al., 2024). Le evidenze sperimentali ottenute in modelli animali suggeriscono inoltre una stretta interazione tra la deposizione di β -amiloide e l'azione delle endotossine batteriche, in particolare dei lipopolisaccaridi (LPS). La contemporanea presenza di aggregati amiloidi e LPS sembra determinare una risposta infiammatoria più intensa rispetto a quella indotta dai singoli fattori. Gli LPS favoriscono infatti uno stato di iperattivazione microgliale caratterizzato da un'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie e da una riduzione delle capacità fagocitarie delle cellule immunitarie residenti nel sistema nervoso centrale. Contestualmente, tali endotossine contribuiscono alla disfunzione della barriera ematoencefalica, facilitando il deposito e la persistenza della β -amiloide nel cervello (Brown et Heneka, 2024). Un elemento particolarmente interessante riguarda il possibile significato fisiologico della β -amiloide. Sebbene tradizionalmente considerata esclusivamente una proteina patologica, studi recenti suggeriscono che essa possa svolgere una funzione nell'immunità innata, esercitando attività antimicrobica nei confronti di diversi patogeni, inclusi i batteri Gram-negativi. In presenza di segnali associati a infezione, come gli LPS batterici, la sintesi di β -amiloide potrebbe quindi rappresentare inizialmente una risposta difensiva dell'organismo. Tuttavia, quando tale stimolo persiste nel tempo, la continua produzione della proteina può favorirne l'aggregazione patologica e la formazione di depositi extracellulari. La trasformazione di un meccanismo protettivo in un processo mal adattativo potrebbe contribuire alla cronicizzazione della neuroinfiammazione e alla progressiva perdita neuronale che caratterizza la malattia di Alzheimer (Lei et al., 2025). Nel complesso, le attuali evidenze supportano l'ipotesi che la disbiosi intestinale possa influenzare la patogenesi dell'Alzheimer non soltanto attraverso la modulazione delle risposte infiammatorie sistemiche, ma anche mediante la produzione di amiloidi batterici capaci di alterare i processi di aggregazione, deposizione e clearance della β -amiloide cerebrale. L'interazione tra proteine amiloidogeniche microbiche, endotossine batteriche, meccanismi immunitari e sistemi di smaltimento delle proteine aggregate rappresenta oggi uno dei più promettenti ambiti di ricerca per comprendere il contributo dell'asse microbiota-intestino-cervello allo sviluppo delle malattie neurodegenerative (Chen et al., 2025).

4.4 Aumento della fosforilazione della proteina tau

Oltre a influenzare il metabolismo della β -amiloide e i processi neuroinfiammatori, le alterazioni del microbiota intestinale sembrano contribuire anche alla disregolazione della proteina tau, un evento considerato cruciale nella progressione della malattia di Alzheimer. Sebbene l'accumulo di placche amiloidi rappresenti una delle caratteristiche neuropatologiche più note della malattia,

numeroso evidenze suggeriscono che il grado di compromissione cognitiva sia maggiormente correlato alla diffusione della patologia tau e alla formazione dei grovigli neurofibrillari intracellulari. La proteina tau è una proteina associata ai microtubuli, abbondantemente espressa nei neuroni del sistema nervoso centrale. In condizioni fisiologiche essa svolge un ruolo fondamentale nella stabilizzazione del citoscheletro neuronale, favorendo il mantenimento della morfologia cellulare e il corretto trasporto assonale di organelli, vescicole e fattori trofici. L'attività biologica di tau è regolata da modificazioni post-traduzionali, tra cui la fosforilazione, un processo reversibile che permette di modulare la sua affinità per i microtubuli. Quando il delicato equilibrio tra fosforilazione e defosforilazione viene alterato, la proteina tende a dissociarsi dal citoscheletro e ad assumere conformazioni patologiche predisposte all'aggregazione. L'iperfosforilazione della proteina tau rappresenta uno degli eventi molecolari più importanti nella neurodegenerazione associata alla malattia di Alzheimer. L'eccessiva aggiunta di gruppi fosfato modifica infatti la struttura tridimensionale della proteina, riducendone la capacità di legarsi ai microtubuli e favorendo la formazione di oligomeri tossici, filamenti elicoidali appaiati e, infine, grovigli neurofibrillari intracellulari. Questi aggregati compromettono la funzionalità neuronale, alterano la comunicazione sinaptica e contribuiscono alla progressiva perdita cellulare osservata nelle regioni cerebrali coinvolte nei processi cognitivi e mnemonici (Singh et al., 2024). Negli ultimi anni è emerso che l'infiammazione cronica associata alla disbiosi intestinale possa influenzare direttamente i meccanismi responsabili della fosforilazione patologica di tau. L'aumento della permeabilità intestinale e la conseguente traslocazione sistemica di componenti batteriche, come i lipopolisaccaridi (LPS), determinano l'attivazione persistente del sistema immunitario innato e la produzione di elevate quantità di citochine pro-infiammatorie. Molecole quali TNF- α , IL-1 β e IL-6 sono in grado di raggiungere il sistema nervoso centrale o di trasmettere segnali infiammatori attraverso differenti vie di comunicazione neuroimmunologiche, promuovendo l'attivazione della microglia e degli astrociti. La neuroinfiammazione conseguente a tali processi induce l'attivazione di numerose chinasi coinvolte nella regolazione della proteina tau. Tra queste, la glicogeno sintasi chinasi 3 beta (GSK-3 β), la ciclina-dipendente chinasi 5 (CDK5), la mitogen-activated protein kinase (MAPK) e la c-Jun N-terminal kinase (JNK) rappresentano i principali enzimi responsabili della fosforilazione patologica della proteina. L'attivazione cronica di queste vie di segnalazione determina un aumento progressivo dei siti fosforilati di tau, favorendone il distacco dai microtubuli e l'accumulo intracellulare (Yang Jianshe et al., 2024). Parallelamente, i processi infiammatori sistemici e cerebrali possono compromettere l'attività delle fosfatasi, enzimi deputati alla rimozione dei gruppi fosfato dalla proteina Tau. In particolare la riduzione dell'attività della protein fosfatasi 2A (PP2A), principale fosfatasi coinvolta nella regolazione di tau, è stata

frequentemente osservata nei pazienti affetti da Alzheimer. Lo squilibrio tra attività chinasica e attività fosfatasica determina quindi una condizione favorevole all'accumulo di forme iperfosforilate della proteina (Singh et al., 2024). Un ulteriore meccanismo attraverso il quale la disbiosi intestinale può influenzare la patologia tau è rappresentato dallo stress ossidativo. L'attivazione della microglia e delle cellule immunitarie periferiche induce infatti una maggiore produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che possono danneggiare proteine, lipidi e acidi nucleici. L'ambiente ossidativo che ne deriva promuove l'attivazione di diverse chinasi pro-fosforilanti e altera i sistemi cellulari di controllo della qualità proteica, favorendo l'accumulo di forma anomale di tau. Inoltre, lo stress ossidativo può compromettere la funzionalità mitocondriale, aggravando ulteriormente il danno neuronale e amplificando i processi neurodegenerativi. Le alterazioni del microbiota intestinale possono contribuire alla patologia tau anche attraverso modificazioni del profilo metabolico dell'ospite. In condizioni di eubiosi, numerosi batteri intestinali producono acidi grassi a corta catena, tra cui butirrato, propionato e acetato, dotati di proprietà anti-infiammatorie e neuroprotettive. La riduzione dei microorganismi produttori di tali metaboliti, frequentemente osservata nei soggetti con Alzheimer, può favorire uno stato pro-infiammatorio sistemico che facilita l'attivazione delle vie molecolari coinvolte nell'iperfosforilazione di tau. In particolare, il butirrato sembra esercitare effetti neuroprotettivi attraverso la modulazione dell'espressione genica, la regolazione dell'attività microgliale e il mantenimento dell'integrità della barriera ematoencefalica (Lei et al., 2025). Recenti studi sperimentali suggeriscono inoltre che la diffusione della patologia tau possa essere influenzata dai processi infiammatori indotti dalla disbiosi. Una volta formati, gli aggregati patologici di tau sembrano infatti possedere caratteristiche "prion-like", ovvero la capacità di propagarsi da un neurone all'altro inducendo il misfolding delle proteine native circostanti. La presenza di un microambiente neuroinfiammatorio cronico potrebbe facilitare questa diffusione trans-neuronale, accelerando l'estensione delle lesioni neuropatologiche alle diverse regioni cerebrali (Di Bari et al., 2026). L'interazione tra β -amiloide, neuroinfiammazione e proteina tau costituisce inoltre un elemento fondamentale nella progressione della malattia. L'accumulo di β -amiloide può infatti promuovere l'attivazione microgliale e aumentare la produzione di mediatori infiammatori che stimolano la fosforilazione di tau. A sua volta, la formazione di aggregati tau contribuisce alla disfunzione neuronale e amplifica la risposta infiammatoria locale, generando un circuito patologico autoalimentato che favorisce la progressione della neurodegenerazione. Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la disbiosi intestinale possa rappresentare un importante fattore modulatore della patologia tau attraverso molteplici meccanismi biologici, comprendenti l'infiammazione sistemica, la neuroinfiammazione, lo stress ossidativo, la

disregolazione delle vie di segnalazione intracellulari e le alterazioni metaboliche associate all'asse microbiota-intestino-cervello. La comprensione di tali interazioni potrebbe fornire nuove opportunità terapeutiche finalizzate a rallentare la progressione della malattia di Alzheimer mediante strategie mirate alla modulazione del microbiota intestinale e dei processi infiammatori ad esso correlati (Lei et al., 2025).

5 Strategie e interventi terapeutici applicati alla malattia di Alzheimer

I trattamenti farmacologici attualmente disponibili per la malattia di Alzheimer hanno prevalentemente una funzione sintomatica e non curativa, essendo finalizzati principalmente a rallentare la progressione del declino cognitivo e a contenere le manifestazioni comportamentali e psicologiche associati alla demenza (BPSD). A oggi quattro farmaci risultano approvati per il trattamento dell'AD: donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina. Questi principi attivi appartengono a due differenti classi farmacologiche, rappresentate dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE) e dagli antagonisti del sistema glutammatergico, e sono disponibili in formulazioni orali, quali compresse e capsule, o transdermiche.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) agiscono aumentando la disponibilità di acetilcolina a livello cerebrale, un neurotrasmettitore essenziale per i processi di apprendimento, memoria e comunicazione neuronale. Tale approccio terapeutico mira a compensare il deficit colinergico caratteristico della malattia di Alzheimer. Gli antagonisti non competitivi dei recettori N-metil-D-aspartato (memantina) modulano, invece, la trasmissione glutammatergica, limitando gli effetti neurotossici associati a un'eccessiva attività del glutammato, fenomeno implicato nella degenerazione neuronale (Passeri et al., 2022). Questi possono essere somministrati in associazione ai primi, con l'obiettivo di rallentare il decorso della malattia. Infatti, sulla base dei meccanismi patologici caratteristici della patologia, la politerapia, rispetto all'assunzione di un solo medicinale, è stata associata a un miglioramento del quadro clinico dei pazienti (Singh et al., 2024).

Sebbene queste terapie possano contribuire a preservare o migliorare temporaneamente le capacità cognitive, rallentare l'evoluzione clinica della patologia, e gestire le alterazioni comportamentali, la loro efficacia rimane limitata nel tempo e non consente di arrestare il processo neurodegenerativo. Nonostante tali limiti, esse possono contribuire al mantenimento dell'autonomia del paziente e al miglioramento della qualità di vita sia delle persone affette da Alzheimer sia dei loro caregiver (Passeri et al., 2022).

Una delle principali criticità di questi trattamenti risiede nel fatto che essi intervengono prevalentemente sulle manifestazioni cliniche della malattia, senza modificare in modo sostanziale i meccanismi eziopatogenetici responsabili del suo sviluppo. A limitarne ulteriormente il potenziale terapeutico contribuiscono diversi fattori biologici e farmacocinetici. Tra questi, un ruolo significativo è svolto dalla difficoltà di raggiungere adeguate concentrazioni terapeutiche di farmaco nel sistema nervoso centrale, a causa della limitata permeabilità della barriera ematoencefalica. La necessità di aumentare il dosaggio dei farmaci per compensare questa

limitazione, con il conseguente incremento del rischio di effetti avversi, ha promosso negli ultimi anni lo sviluppo di sistemi di rilascio avanzati in grado di veicolare il farmaco in modo selettivo al cervello. Inoltre, le modificazioni associate all'invecchiamento che interessano le membrane neuronali e i recettori cellulari possono influenzare la risposta ai farmaci e l'inizio del trattamento in stadi avanzati della malattia, quando il danno neuronale risulta ormai ampiamente instaurato, riduce il potenziale beneficio terapeutico (Passeri et al., 2022). Diverse variabili, tra cui la scarsa aderenza ai trattamenti, la risposta terapeutica non ottimale, la comparsa di effetti indesiderati e la necessità di assumere più farmaci contemporaneamente possono compromettere l'efficacia delle cure e favorire la ricomparsa dei sintomi. La somministrazione per via orale presenta ulteriori criticità, soprattutto nella popolazione anziana affetta da demenza o da altri disturbi neuropsichiatrici, in cui deficit cognitivi e difficoltà di deglutizione possono ostacolare la corretta assunzione di compresse e capsule (Singh et al., 2024).

In questo contesto, le formulazioni a rilascio prolungato e i sistemi iniettabili a lunga durata d'azione rappresentano strategie promettenti, poiché consentono di mantenere livelli efficaci del farmaco per periodi estesi, contribuendo a ridurre il rischio di ricadute. Gli approcci parenterali sono stati ampiamente valutati in numerosi ambiti clinici, inclusi il trattamento dell'infezione da HIV, della schizofrenia, la contraccezione, l'asma bronchiale e diverse forme di neoplasia. Inoltre, l'impiego di farmaci a lunga durata d'azione nella gestione delle malattie croniche offre molteplici vantaggi, tra cui il miglioramento dell'aderenza terapeutica, la diminuzione della frequenza delle ricadute, il mantenimento più stabile delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e una riduzione degli effetti collaterali grazie a una più controllata modulazione del dosaggio (Singh et al., 2024).

Di recente, Aducanumab e Lecanemab, due anticorpi monoclonali, hanno ottenuto l'approvazione accelerata della FDA. Questi farmaci sono ritenuti essere in grado di favorire la rimozione delle placche e degli aggregati di β -amiloide. Nonostante ciò, il loro contributo nel modificare il decorso della malattia rimane oggetto di dibattito nella comunità scientifica (Singh et al., 2024).

5.1 Antagonista del recettore NMDA

Il glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio, regola il comportamento cognitivo nel sistema nervoso centrale. In condizioni fisiologiche attraverso il legame al recettore inotropo non competitivo N-metil-D-aspartato concorre all'apprendimento, alla memoria, alla neuroplasticità e alla regolazione neuronale. Tuttavia in presenza di Alzheimer, l'eccessivo afflusso di ioni calcio causa una sovraeccitazione di tali neuroni che può compromettere il flusso cognitivo con conseguente aggravamento della salute del paziente. In questo contesto, trovano impiego gli antagonisti del recettore NMDA che possono contribuire alla regolazione del calcio e alla

trasmissione del segnale a livello sinaptico, migliorando infine la cognizione. Il meccanismo d'azione del bloccante del recettore NMDA è illustrato nella Figura 17 (Singh et al., 2024).

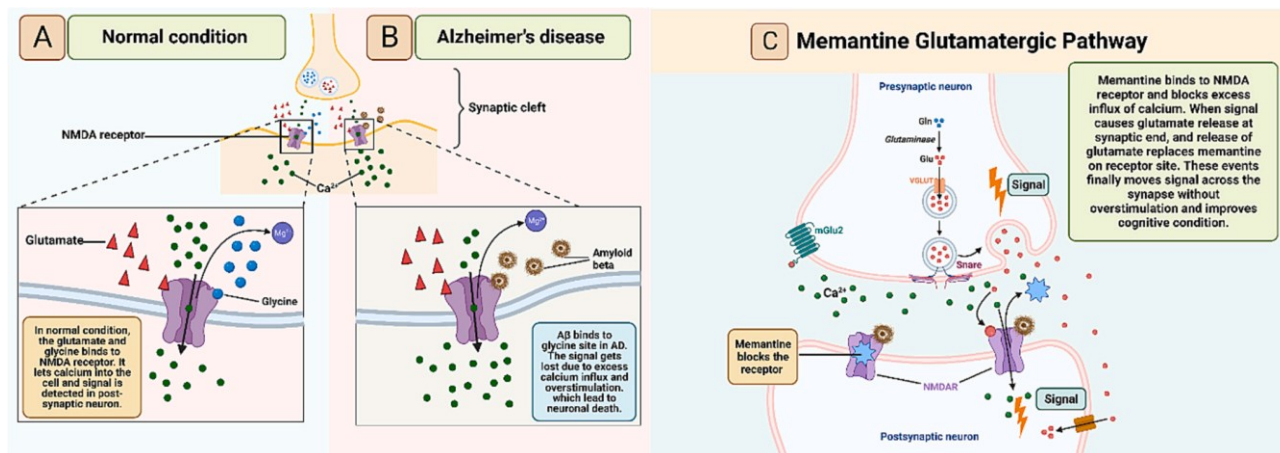


Figura 17 – Meccanismo d'azione della memantina (Singh et al., 2024)

- Memantina

La memantina è un'ammina alifatica primaria derivata dal derivato 3,5-dimetilico dell'1-amminoamdamantano. Dal punto di vista strutturale possiede un nucleo simile a quello dell'amantadina (farmaco impiegato nel trattamento del Parkinson), essendo un suo analogo (Singh et al., 2024).

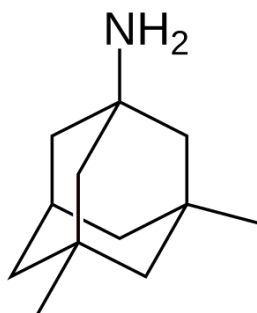


Figura 18 – Struttura chimica della memantina

La caratterizzazione farmacologica iniziale ha mostrato attività sui classici sistemi neurotrasmettitoriali (dopamina, noradrenalina, serotonina) sebbene a concentrazioni piuttosto alte. Tuttavia, gli studi successivi ne hanno definito il meccanismo d'azione principale: la memantina è un bloccante non competitivo del recettore N-metil-D-aspartato (che sono canali cationici voltaggio-dipendenti) a canale aperto, prevenendo così la loro sovrastimolazione e riducendo l'afflusso di calcio nelle cellule (Singh et al., 2024).

È indicata per le forme moderate-gravi di malattia di Alzheimer e la dose massima giornaliera è di 20 mg 1 volta/die. Al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati, la dose massima viene raggiunta aumentando 5 mg per settimana per le prime tre settimane, fino al raggiungimento della dose di mantenimento (Govoni et al., 2023).

In seguito a somministrazione orale, la memantina mostra un assorbimento completo nel tratto gastrointestinale (biodisponibilità assoluta 100%) e il valore massimo della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo un intervallo compreso tra 3 e 8 ore l'assunzione. La relazione tra dose e concentrazione plasmatica è lineare tra i 10 e i 40 mg e una volta entrata nel circolo sanguigno, il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 45% e permette al farmaco di oltrepassare la barriera emato-encefalica. La biotrasformazione della memantina avviene solo parzialmente a livello epatico ad opera dell'enzima CYP450 che genera diversi metaboliti, mentre la sua escrezione avviene prevalentemente per via renale in forma immodificata (75-90%). Possiede un'emivita compresa tra 60 e 100 h. La dose richiede un aggiustamento nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, mentre non è necessario in coloro che è compromessa in modo lieve (Govoni et al., 2023). I dati clinici sulla tollerabilità della memantina indicano un buon profilo e una buona efficacia in diversi studi randomizzati (Singh et al., 2024).

Tra gli effetti collaterali comuni associati alla terapia farmacologica sono stati segnalati vertigini, cefalea, stipsi, confusione, infezioni urinarie, sonnolenza e agitazione (Singh et al., 2024). È raccomandata attenzione nei pazienti con epilessia o con fattori predisponenti per l'epilessia, precedente storia di convulsioni, nel caso di pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata o ipertensioni non controllata, a causa degli insufficienti dati a disposizione (Govoni et al., 2023).

In ragione delle possibili interazioni farmacodinamiche, deve essere evitata la contemporanea somministrazione di altri antagonisti NMDA quali amantadina, ketamina o destrometorfano, poiché l'associazione può dare luogo a sintomi indesiderati di tipo psichiatrico (Govoni et al., 2023).

5.2 Inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE)

Nei neuroni colinergici distribuiti nelle varie aree cerebrali, tra cui il prosencefalo, l'ippocampo e la corteccia, l'acetilcolina interagisce con i neuroni colinergici e svolge un ruolo essenziale nei processi di apprendimento e nella plasticità sinaptica, supportando la formazione della memoria. Nei soggetti affetti da demenza si osserva una compromissione delle connessioni tra tali neuroni colinergici e l'alterazione della comunicazione sinaptica tra queste regioni cerebrali determina un

deficit della memoria episodica e semantica e delle capacità di apprendimento, che nel tempo possono evolvere in un deterioramento delle funzioni cognitive. Tuttavia, questa condizione può essere contrastata attraverso l'incremento della concentrazione sinaptica dell'acetilcolina mediante il legame con l'enzima colinesterasi, responsabile della sua idrolisi. L'aumento della disponibilità di ACh nella fessura sinaptica potenzia l'efficacia della trasmissione nervosa e prolunga l'azione del neurotrasmettitore, come illustrato nella Figura 19 (Singh et al., 2024).

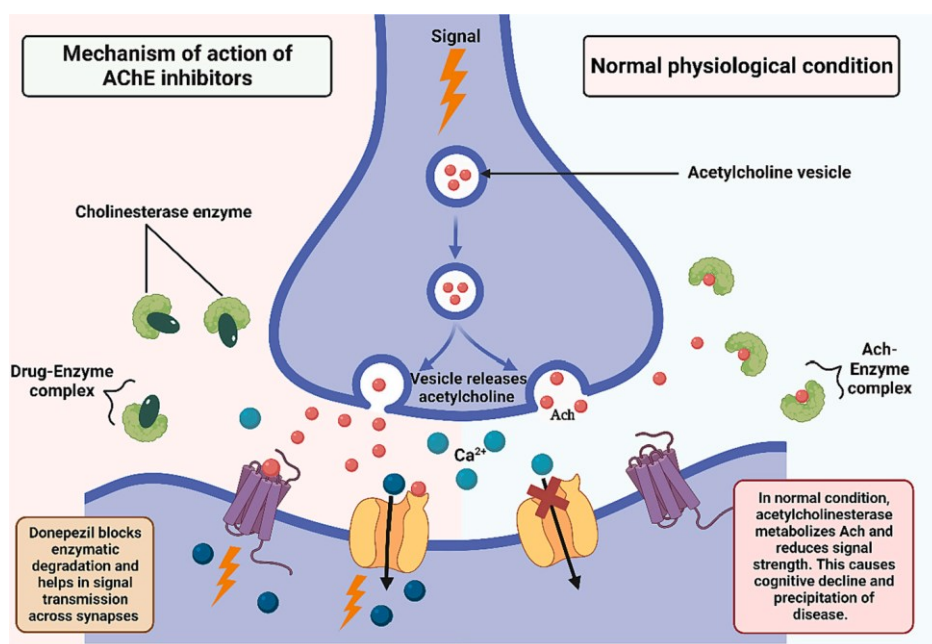


Figura 19 – Meccanismo d'azione degli inibitori dell'AChE (Singh et al., 2024)

- Donepezil

Il donepezil, derivato dalla piperidina, è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello, mentre è 1000 volte meno potente nell'inibire la colinesterasi periferica ovvero la butirrilcolinesterasi (BuChE) (Govoni et al., 2023).

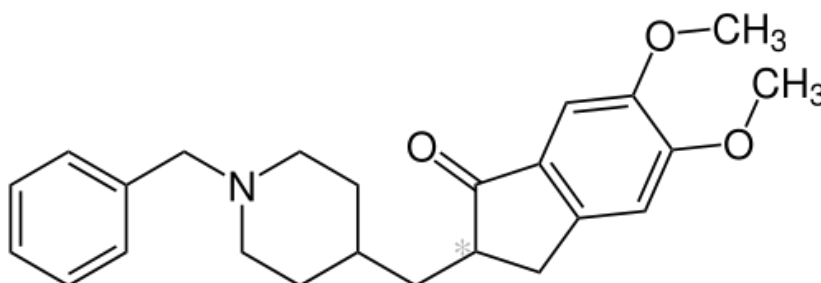


Figura 20 – Struttura chimica del donepezil

È indicata nel trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve, moderato e grave ed è consigliata una dose iniziale di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera) da assumere per via orale; successivamente la dose può essere aumentata a 10 mg/die, la quale è la dose massima giornaliera oggi raccomandata (Govoni et al., 2023).

In seguito a somministrazione orale viene assorbito lentamente attraverso il tratto gastrointestinale raggiungendo la massima concentrazione plasmatica dopo circa 3-4 ore. Non si verifica un'alterazione dell'assorbimento in seguito all'assunzione del cibo. Possiede un'emivita di circa 70 ore e il raggiungimento dello stato stazionario dopo somministrazione multipla di singole dosi giornaliere viene ottenuto entro 3 settimane dall'inizio della terapia. È legato per il 96% alle proteine plasmatiche (all'albumina e alle α -glicoproteine). Solamente circa il 15,7% del farmaco totale attraversa la barriera emato-encefalica raggiungendo il liquido cerebrospinale per espletare la sua azione terapeutica. Sebbene l'eliminazione avvenga prevalentemente attraverso i reni come farmaco inalterato, il donezepil è sottoposto a un significativo metabolismo epatico a carico degli enzimi del sistema citocromo P450, che lo convertono in diversi metaboliti. Nei pazienti con compromissione epatica lieve/moderata, in seguito alla somministrazione della dose orale, può verificarsi una riduzione della clearance superiore al 20% con conseguente maggiore esposizione al farmaco. Di conseguenza, l'aumento della dose in questi casi deve essere valutato in base alla tollerabilità del singolo (Singh et al., 2024).

Tra gli effetti indesiderati più comuni è possibile citare diarrea, crampi muscolari, affaticabilità, nausea, vomito, perdita di peso e insonnia. Possono insorgere anche disturbi di natura psichiatrica, quali allucinazioni, agitazione e comportamento aggressivo, tuttavia semplicemente attraverso la riduzione della dose o la sospensione del trattamento è possibile eliminare il sintomo (Govoni et al., 2023).

Gli studi di interazione indicano che, poiché il donezepil è substrato degli isoenzimi 3A4 e 2D6 del CYP450, i farmaci inibitori di 3A4 e 2D6, come itraconazolo, eritromicina o fluoxetina, possono inibirne il metabolismo. Al contrario, gli induttori enzimatici come rifampicina, fenitoina, carbamazepina e alcool possono ridurre la concentrazione. Inoltre il donezepil può alterare l'azione dei farmaci anticolinergici e l'impiego simultaneo di farmaci quali succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i β -bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca, può determinare un'azione sinergica (Govoni et al., 2023).

- Galantamina

La galantamina è un alcaloide terziario di origine vegetale ottenuto da *Galanthus nivalis* e presenta una conformazione chimica caratterizzata da tre centri chirali e da due protoni aromatici in configurazione orto sull'anello A del suo sistema triciclico (Singh et al., 2024).

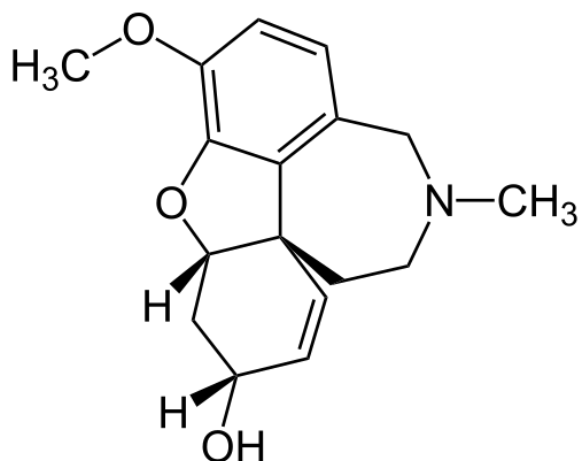


Figura 21 – Struttura chimica della galantamina

La galantamina esplica la propria attività farmacologica mediante due distinti meccanismi d'azione. In primo luogo, si lega in modo selettivo, competitivo e reversibile all'acetilcolinesterasi, inibendone l'attività e determinando un aumento della concentrazione di acetilcolina a livello sinaptico. In secondo luogo, agisce come modulatore allosterico positivo dei recettori nicotinici che potenzia la funzionalità attraverso cambiamenti conformazionali. Grazie a questi effetti sui neuroni colinergici localizzati nell'ippocampo, nella corteccia e nel prosencefalo, il farmaco contribuisce al miglioramento delle capacità mnemoniche e delle funzioni comportamentali, favorendo nel complesso il recupero delle prestazioni valutate mediante le scale DAD (Disability Assessment for Dementia) e ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) (Singh et al., 2024).

È indicata nel trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave. La terapia viene generalmente avviata con una dose di 8 mg/die per un periodo di 4 settimane, durante il quale è necessario monitorare la tollerabilità del paziente al farmaco. Successivamente, la dose viene generalmente aumentata a 16 mg/die come trattamento di mantenimento. Nel corso della terapia, è opportuno rivalutare periodicamente sia l'efficacia clinica sia la tollerabilità del medicinale, proseguendo il trattamento finché il paziente ne trae beneficio e lo tollera adeguatamente. In base alla risposta terapeutica e alla tollerabilità individuale, la dose di mantenimento può essere incrementata fino a 24 mg/die (Govoni et al., 2023).

In seguito a somministrazione orale, viene rapidamente assorbita attraverso il tratto gastrointestinale (biodisponibilità superiore all'80%) e la massima concentrazione plasmatica si ottiene dopo circa 4 ore l'assunzione. Non si verifica un'alterazione dell'assorbimento in seguito all'assunzione del cibo. La galantamina presenta un basso legame con le proteine plasmatiche, pari a circa il 18% e la sua eliminazione avviene principalmente per via metabolica (circa il 75%), grazie all'azione degli enzimi epatici CYP3A4 e CYP2D6, che la convertono rispettivamente nei metaboliti galantamina N-ossido e O-desmetilgalantamina. Nei soggetti con ridotta attività di tali enzimi, invece, il metabolismo è caratterizzato prevalentemente dalla formazione del metabolita coniugato glucuronide. Il farmaco viene successivamente eliminato per via urinaria sia in forma immodificata sia come metaboliti. Nei pazienti affetti da Alzheimer, la fisiologica riduzione della funzionalità renale correlata all'età, può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di galantamina compreso tra il 30 e il 40% rispetto ai soggetti sani. Inoltre, nei casi di compromissione epatica o renale di grado moderato o severo, si può verificare un ulteriore aumento dei livelli plasmatici del farmaco; per questo motivo, è generalmente consigliato un adeguamento posologico mediante una riduzione della dose (Govoni et al., 2023).

Gli effetti collaterali osservati con maggiore frequenza comprendono nausea, vomito, salivazione, crampi, perdita di peso, debolezza muscolare, depressione respiratoria, convulsioni e problemi cardiaci come bradicardia e ipotensione. L'impiego del farmaco richiede particolare attenzione nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari, soprattutto in presenza del nodo seno atriale o di anomalie della conduzione cardiaca (Govoni et al., 2023).

Dal punto di vista farmacodinamico, la galantamina può interagire con altri farmaci che agiscono sul sistema colinergico: gli effetti dei medicinali colinomimetici possono risultare potenziati, mentre quelli degli antagonisti colinergici possono essere ridotti. Inoltre, il farmaco può accentuare i disturbi gastrointestinali nei soggetti con predisposizione allo sviluppo di ulcere peptiche. L'impiego di galantamina e dei farmaci colinomimetici è generalmente sconsigliato nei pazienti con ridotta motilità del tratto gastrointestinale dovuta a condizioni patologiche o interventi chirurgici. Durante l'anestesia, la galantamina può intensificare l'effetto miorilassante della succinilcolina (Govoni et al., 2023).

Per quanto riguarda le possibili interazioni farmacocinetiche, nonostante la galantamina sia sottoposta a un percorso metabolico complesso, il rischio di interazioni clinicamente rilevanti è considerato limitato. Tuttavia, la co-somministrazione con paroxetina, un inibitore del CYP2D6, oppure con ketoconazolo, un inibitore di CYP3A4, può determinare un aumento della biodisponibilità del farmaco. Tale incremento può tradursi come conseguenza clinica in un

peggioramento dei sintomi gastrointestinali, la cui gestione può richiedere una riduzione del dosaggio della galantamina (Govoni et al., 2023).

- Rivastigmina

A differenza della galantamina, la rivastigmina è un derivato sintetico della fisostigmina. Questo composto appartiene alla classe degli esteri carbammici e agisce come inibitore reversibile, non selettivo e non competitivo dell'acetilcolinesterasi e della butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, caratterizzandosi per una lunga durata d'azione (Singh et al., 2024).

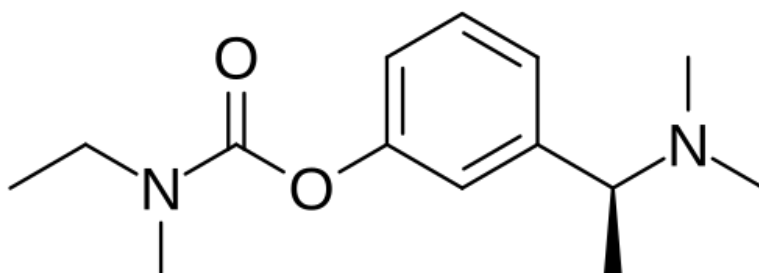


Figura 22 – Struttura chimica della rivastigmina

Il meccanismo d'azione della rivastigmina prevede il legame alle forme G1, G2 e G4 della colinesterasi presenti nelle sinapsi colinergiche, con conseguente inibizione dell'enzima e prevenzione della degradazione dell'acetilcolina (Singh et al., 2024).

È indicata nel trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer nelle forme da lievi a moderatamente gravi. La terapia viene generalmente avviata con una dose di 1,5 mg 2 volte/die. In seguito, dopo almeno due settimane, qualora il farmaco sia ben tollerato, il dosaggio può essere progressivamente aumentato a 3 mg 2 volte/die, quindi a 4,5 mg 2 volte/die, fino a raggiungere la dose massima raccomandata di 6 mg 2 volte/die, monitorando costantemente la tollerabilità del paziente. Nel caso in cui si manifestino effetti indesiderati di particolare rilevanza, può essere necessario ridurre il dosaggio o interrompere temporaneamente il trattamento nel caso cui i sintomi persistono. Qualora la terapia venga ripresa successivamente, l'incremento della dose deve seguire nuovamente il medesimo schema graduale di titolazione. La disponibilità della rivastigmina in formulazione transdermica, sotto forma di cerotti che rilasciano da 4,6 a 13,3 mg nell'arco di 24 h, sempre con incrementi progressivi e controllati della dose, ha reso più semplice la somministrazione e l'uso di questa molecola (Govoni et al., 2023).

In seguito a somministrazione orale, viene rapidamente assorbita (biodisponibilità assoluta del 36% circa alla dose di 3 mg) e la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta entro 1 h dall'assunzione. Diversamente dai farmaci AChE precedentemente descritti, in questo caso,

l'assunzione concomitante di cibo ne riduce l'assorbimento. Il farmaco è legato alle proteine plasmatiche per il 40% ed è in grado di attraversare rapidamente la barriera ematoencefalica. La rivastigmina è caratterizzata da un metabolismo rapido e da un'emivita plasmatica di circa 1 h. La sua biotrasformazione avviene principalmente attraverso l'interazione con l'enzima AChE, che porta alla formazione del metabolita decarbamilato. A differenza di molti altri farmaci, il suo metabolismo non prevede il coinvolgimento degli enzimi del sistema del citocromo P450. L'eliminazione renale del farmaco immodificato è trascurabile, mentre è la via principale di escrezione dei metaboliti con una cinetica che è rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24h. Nei pazienti con compromissione renale ed epatica lieve/moderata, sono stati osservati aumenti dei valori della concentrazione massima (C_{max}) e dell'area sotto la curva (AUC), rendendo pertanto necessario un adeguamento della posologia (Govoni et al., 2023).

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati interessano soprattutto l'apparato gastrointestinale e comprendono nausea, vomito e perdita di peso; sono stati inoltre segnalati ipertensione e allucinazioni. La frequenza e l'intensità delle reazioni avverse tendono ad aumentare con l'incremento del dosaggio; in presenza di episodi di vomito di grado severo, è pertanto opportuno ridurre la dose somministrata (Govoni et al., 2023).

L'uso della rivastigmina richiede particolare prudenza nei pazienti affetti da sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione cardiaca (blocco senoatriale, blocco atrioventricolare), ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti, anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva (Govoni et al., 2023).

Per quanto riguarda le interazioni farmacodinamiche, la rivastigmina può potenziare l'effetto di sostanze ad attività colinomimetica e può interferire con medicinali dotati di attività anticolinergica (Govoni et al., 2023).

Da notare che gli effetti collaterali legati all'attività colinomimetica degli AChEI (effetti gastrointestinali, cardiovascolari, urinari, broncopulmonari) sono comuni ai tre farmaci commentati, anche se presentati con diverse sfumature nei paragrafi precedenti (Govoni et al., 2023).

5.3 Terapia di combinazione e problemi associati

La terapia combinata basata su memantina e donepezil (rispettivamente 28 mg e 10 mg una volta al giorno) rappresenta una strategia terapeutica approvata per il trattamento della malattia di Alzheimer nelle forme da moderate a gravi. Numerose meta-analisi hanno evidenziato la superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia nel migliorare le funzioni cognitive,

comportamentali e le attività della vita quotidiana, contribuendo inoltre ad attenuare il peso della malattia e rallentarne la progressione (Singh et al., 2024). In particolare, gli studi disponibili dimostrano che gli esiti del trattamento sono risultati significativamente superiori rispetto a quelli osservati nel gruppo di controllo trattato con memantina associata a placebo. Tuttavia, tale approccio terapeutico non ha mostrato un'efficacia rilevante nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer nelle fasi lieve o moderata (Athar et al., 2021).

Nonostante il considerevole supporto fornito dalla letteratura scientifica riguardo l'efficacia dell'associazione tra memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi nelle diverse fasi della malattia di Alzheimer, rimangono alcune limitazioni, tra cui un maggiore costo economico, la frequenza delle somministrazioni e la comparsa di effetti avversi, prevalentemente gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea. Questi aspetti, associati al progressivo deterioramento delle capacità mnemoniche caratteristico della malattia, possono compromettere l'aderenza terapeutica, soprattutto nella popolazione anziana, maggiormente esposta a tali criticità, aumentando il rischio di interruzione del trattamento e di peggioramento clinico. In questo contesto, le formulazioni iniettabili a lunga durata d'azione (Long-Acting Injectables, LAI) rappresentano una possibile alternativa per migliorare la compliance del paziente, ottimizzare gli esiti terapeutici, ridurre il rischio di ricadute e contenere i costi associati alla terapia convenzionale. In sintesi, l'integrazione di tali formulazioni nella pratica clinica potrebbe costituire un'importante innovazione per il futuro trattamento della malattia di Alzheimer (Singh et al., 2024).

5.4 Anticorpi per la rimozione dell'amiloide

Come evidenziato nel secondo capitolo, l'accumulo di placche di beta-amiloide e la formazione di aggregati della proteina tau rappresentano i due primari fattori coinvolti nella progressione della malattia. Di conseguenza, le strategie terapeutiche dirette contro la beta-amiloide sono considerate particolarmente promettenti per modificare il decorso dell'Alzheimer. Tuttavia, il trattamento delle patologie del sistema nervoso centrale presenta notevoli difficoltà, poiché il cervello e le sue strutture anatomiche risultano fisiologicamente meno responsivi all'azione del sistema immunitario (Singh et al., 2024).

La FDA ha autorizzato l'impiego di due anticorpi monoclonali, aducanumab e lecanemab, i quali agiscono riconoscendo differenti forme di amiloide e intervenendo attraverso meccanismi specifici. Dopo aver raggiunto il tessuto cerebrale, gli anticorpi si legano agli aggregati fibrillari mediante il loro sito di riconoscimento antigenico. I complessi così formati vengono identificati dalla microglia, le cellule residenti del sistema nervoso centrale, che attraverso i recettori Fc avviano il processo di fagocitosi. Alla rimozione degli aggregati contribuiscono anche meccanismi

indipendenti dall'attività microgliale. In particolare, gli anticorpi possono favorire la disgregazione degli aggregati proteici e promuoverne l'eliminazione dal cervello. Un terzo processo coinvolge la cosiddetta clearance periferica: gli anticorpi circolanti nel sangue si legano alle proteine amiloidi, modificando il gradiente di equilibrio tra il compartimento cerebrale e periferico. Questo fenomeno facilita il trasferimento della beta-amiloide dal cervello alla circolazione sistemica, determinando una riduzione dei livelli cerebrali (Singh et al., 2024).

La selezione dei pazienti candidati a tali trattamenti richiede la valutazione di diversi fattori, tra cui la capacità del farmaco di attraversare la barriera ematoencefalica, la presenza documentata di depositi amiloidi cerebrali e il potenziale miglioramento delle funzioni cognitive, mantenendo al contempo un profilo di tollerabilità accettabile (Singh et al., 2024).

- L'aducanumab (BIIB037; Aduhelm™) è un anticorpo monoclonale umano appartenente alla classe IgG1 che si lega a un epitopo N-terminale formato dagli amminoacidi 3-7 del peptide Aβ42 (Aβ42). Studi preclinici e clinici hanno evidenziato una marcata affinità per gli aggregati di beta-amiloide, risultando circa 10000 volte più selettivo nei confronti delle forme aggregate rispetto ai monomeri. È stato sviluppato da Biogen e nel giugno 2021 la FDA ha concesso l'approvazione accelerata, rendendolo il primo mAb diretto contro Aβ e la prima terapia modificante la malattia approvata per l'AD. Successivamente, il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione anche negli Emirati Arabi Uniti. Il trattamento è indicato nei pazienti con malattia di Alzheimer nelle fasi iniziali, caratterizzate da lieve compromissione cognitiva (MCI) o demenza lieve, nei quali sia stata confermata la presenza di deposizione cerebrale di β-amiloide mediante PET amiloide o studi del liquido cerebrospinale. Le evidenze derivanti dagli studi clinici indicano che la dose terapeutica di riferimento è pari a 10 mg/kg, somministrata mediante infusione endovenosa con una frequenza di una volta ogni quattro settimane, mantenendo un intervallo minimo di 21 giorni tra le infusioni (Cummings et al., 2024). La sua azione terapeutica consiste nell'inibire la formazione di nuovi aggregati e nel favorire la rimozione delle deposizioni di Aβ, sia in forma solubile sia insolubile, con un effetto proporzionale alla dose somministrata (Singh et al., 2024).
- Nel gennaio 2023 ha ottenuto l'approvazione accelerata della FDA, seguita dall'autorizzazione completa nel luglio dello stesso anno, il Lecanemab (BAN2401; Leqembi®), anch'esso un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato basato sull'anticorpo monoclonale murino mAb158. Questo farmaco mostra una particolare specificità per le protofibrille solubili di beta-amiloide di dimensioni maggiori e ha dimostrato la capacità

di rallentare il decorso della patologia sia in modelli animali sia nell'uomo. È indicato per il trattamento di pazienti con lieve compromissione cognitiva o demenza lieve associata alla malattia di Alzheimer, che risultano positivi all'A β tramite PET amiloide o attraverso biomarcatori rilevati nel liquido cerebrospinale. La terapia prevede la somministrazione del farmaco mediante infusione endovenosa alla dose di 10 mg/kg ogni due settimane, calibrata in base al peso corporeo del paziente e senza necessità di una fase di titolazione. Il medicinale ha già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Giappone ed è attualmente sottoposto a una valutazione da parte delle autorità regolatorie dell'Unione Europea (UE), del Regno Unito (UK), della Corea del Sud e del Canada (Cummings et al., 2024).

Nonostante il loro potenziale nel ridurre il carico di placche amiloidi cerebrali, l'introduzione di questi anticorpi monoclonali ha suscitato un ampio dibattito nella comunità scientifica riguardo al rapporto tra benefici clinici e rischi associati al trattamento. Tra gli eventi avversi più rilevanti figurano le anomalie di imaging correlate all'amiloide (Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA) che possono manifestarsi sotto forma di edema vasogenico o microemorragie cerebrali. Tali alterazioni possono provocare sintomi neurologici quali cefalea, vertigini, stato confusionale, crisi epilettiche e, nei casi più gravi, risultare potenzialmente fatali. Per limitare la gravità di queste complicanze, è stata proposta l'associazione di corticosteroidi per via endovenosa al trattamento con anticorpi monoclonali, con l'obiettivo di migliorare il profilo di sicurezza della terapia. La ricerca continua inoltre a concentrarsi sull'ottimizzazione di questi farmaci, al fine di aumentare l'efficacia e ridurre gli effetti indesiderati (Singh et al., 2024).

5.5 Interventi terapeutici mirati per l'asse intestino-cervello

In seguito alle scoperte del ruolo del microbiota intestinale nel mantenimento della salute generale dell'individuo e sull'insorgenza di malattie neurologiche degenerative, sono state proposte diverse terapie di modulazione dell'asse microbiota-intestino-cervello (Microbiota-Gut-Brain axis, MGBA), che comprendono: l'utilizzo di probiotici, ossia microorganismi benefici capaci di contrastare la crescita di specie potenzialmente patogene e di favorire il riequilibrio del microbiota; l'impiego di prebiotici, sostanze nutritive selettivamente utilizzate dai batteri benefici, volte a stimolarne la crescita e l'attività metabolica; l'intervento dietetico e trapianti di microbiota fecale (Fecal Microbiota Transfer, FMT). Tali strategie contribuiscono a ristabilire l'omeostasi della comunità microbica intestinale, a preservare la funzionalità della barriera intestinale e a regolare le risposte immunitarie e neuro infiammatorie sistemiche, con possibili effetti favorevoli sull'evoluzione dei processi patologici associati alla malattia di Alzheimer (Lei et al., 2025).

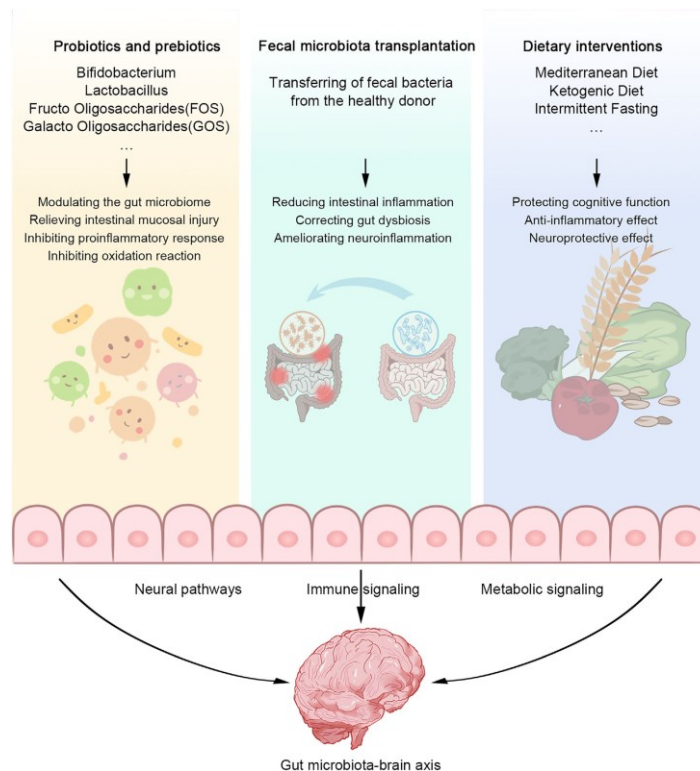


Figura 23 – Interventi terapeutici per modulare il microbiota intestinale (You et al., 2024)

- Dieta

La dieta rappresenta uno dei maggiori fattori coinvolti nel modellamento della composizione del microbiota intestinale, come analizzato nel capitolo 1. Secondo recenti studi le terapie dietetiche più promettenti per la prevenzione e la cura dell'AD sono la dieta Mediterranea (MD) e la dieta Chetogenica (KD) (Nguyen et al., 2023).

- Dieta Mediterranea

La dieta Mediterranea è un modello nutrizionale basato sulla cucina tradizionale dei Paesi che si affacciano sul bacino del Mediterraneo, caratterizzata da un'elevata assunzione di alimenti di origine vegetale, quali frutta, verdura, cereali e legumi, e da un consumo ridotto di carne, latticini ad alto contenuto di grassi e dolci (Nguyen et al., 2023).

La MD, grazie alle sue proprietà antiinfiammatorie, previene l'insorgenza di molte malattie croniche ed è stata associata ad un miglioramento delle capacità cognitive e al contrasto del deterioramento cognitivo associato all'AD (Nguyen et al., 2023).

I meccanismi neuroprotettivi di questa dieta includono la presenza di composti antiinfiammatori e antiossidanti, che riducono l'infiammazione e lo stress ossidativo nel cervello, e alti livelli di fibre, vitamina C, β -carotene e folati, che determinano un miglioramento dell'integrità strutturale e

funzionale del cervello, favorendo un aumento della massa cerebrale. Inoltre, la riduzione dell'apporto di acidi grassi saturi potrebbe contribuire a limitare l'alterazione della barriera ematoencefalica e i processi di aggregazione della β -amiloide (Nguyen et al., 2023).

- Dieta Chetogenica

La dieta Chetogenica, un regime alimentare capace di modulare la composizione del microbiota intestinale, è caratterizzato da un ridotto apporto di carboidrati e da un adeguato consumo di proteine. La restrizione di zuccheri determina la produzione di corpi chetonici, substrati utilizzati come fonte alternativa di energia al glucosio principalmente a livello cerebrale. Nei modelli murini, questi metaboliti si sono dimostrati in grado di influenzare la neurotrasmissione, attenuare la neuroinfiammazione e lo stress ossidativo, oltre a ridurre l'accumulo di amiloide e migliorare le capacità mnemoniche e di apprendimento. Anche nell'uomo sono emerse evidenze che suggeriscono un potenziale beneficio della dieta chetogenica nei soggetti con lieve deterioramento cognitivo o affetti da AD (Nguyen et al., 2023).

La KD presenta però una serie di effetti collaterali legati all'elevato contenuto di grassi e all'assunzione sbilanciata di carboidrati e proteine, che inducono l'organismo a entrare in uno stato di chetosi (disidratazione, ipoglicemia, iponatremia e dislipidemia) (You et al., 2024). La dieta MCT (medium chain triglyceride) e la dieta MAD (modified Atkins diet), la quale permette una maggiore flessibilità nell'assunzione proteica, agiscono secondo lo stesso meccanismo di produzione dei corpi chetonici e hanno mostrato effetti positivi sul declino cognitivo associato alla malattia di Alzheimer (Nguyen et al., 2023).

In conclusione, le terapie basate sulla dieta si sono rivelate benefiche, più sicure e praticabili rispetto alla terapia farmacologica, essendo economiche, facili da applicare e in grado di ridurre il carico assistenziale associato alla gestione dei pazienti con malattia di Alzheimer (Nguyen et al., 2023).

- Probiotici

I probiotici sono microorganismi viventi che, se consumati in quantità adeguate, apportano benefici all'individuo. Di recente i probiotici hanno acquisito un notevole interesse in ambito neurologico per la loro capacità di influenzare positivamente il MGBA; numerosi studi hanno evidenziato che un'integrazione di probiotici può riequilibrare il microbiota intestinale (per questo motivo sono anche noti come psicobiotici), migliorare l'integrità della barriera intestinale e di quella ematoencefalica, ridurre i processi neuro infiammatori e contrastare il declino cognitivo (Nguyen et al., 2023).

I probiotici infatti rilasciano molecole neuro-attive in grado di influenzare direttamente l'attività cerebrale; molte di queste risposte sono attribuibili alla regolazione di specifiche vie di segnalazione intracellulare, tra cui quelle mediate dalle chinasi proteiche attivate da mitogeno (MAPKs) e NF-kB (Nguyen et al., 2023).

La somministrazione di probiotici ha determinato un aumento delle popolazioni di *Actinobacteria* e *Bacteroides* nel microbiota intestinale di modelli animali affetti da AD, con effetti positivi sulla memoria a lungo termine, sulla neuroinfiammazione e sulla plasticità neuronale. Uno studio sui topi ha dimostrato che la somministrazione di diversi ceppi appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ha determinato una modifica nei livelli di specifici neurotrasmettitori, come il GABA e glutammato, e ha contribuito a migliorare le capacità di apprendimento e a ridurre lo stress ossidativo in ratti trattati con A β 1–42 per via intra-ippocampale. In un altro studio su topi iniettati con fibre A β si è riscontrata una soppressione della risposta immunitaria e dell'infiammazione neuronale in seguito alla somministrazione a breve termine del ceppo A1 di *Bifidobacterium*. Inoltre uno studio in vitro ha dimostrato una modulazione delle giunzioni strette e aderenti dell'epitelio intestinale e la prevenzione del danno infiammatorio causato da lipopolisaccaride (LPS) attraverso la somministrazione di una formulazione probiotica presente in commercio (Nguyen et al., 2023).

Le evidenze cliniche risultano altrettanto promettenti. In uno studio randomizzato, 60 pazienti con AD sono stati assegnati a un gruppo di controllo, trattato con latte, oppure a un gruppo che ha ricevuto probiotici. Dopo 12 settimane di intervento, i soggetti trattati con probiotici hanno mostrato un miglioramento significativo del punteggio al Mini-Mental State Examination rispetto ai controlli. Analogamente, una successiva meta-analisi ha evidenziato un miglioramento significativo delle funzioni cognitive associato a una riduzione costante dei livelli di malondialdeide e di proteina C-reattiva ad alta sensibilità nei soggetti che assumevano probiotici (Nguyen et al., 2023).

I risultati ottenuti da questi studi indicano un grande potenziale della somministrazione di probiotici, sia singolarmente sia come parte di formulazioni combinate, nella riduzione della progressione di questa malattia; i ceppi appropriati, le dosi, la durata del trattamento, le modalità di somministrazione e il profilo di sicurezza devono essere tuttavia studiate approfonditamente (Nguyen et al., 2023).

- Prebiotici

I prebiotici sono carboidrati a corta catena che non vengono digeriti e possiedono la capacità di migliorare la composizione e l'attività metabolica del microbiota intestinale. Questi composti possono fungere da substrato per la fermentazione da parte di batteri benefici produttori di acidi grassi a catena corta (SCFA), influenzando così le funzioni gastrointestinali ed extra intestinali (Nguyen et al., 2023).

Studi sperimentali recenti hanno riportato risultati incoraggianti sull'impiego dei prebiotici nella prevenzione e nel trattamento della malattia di Alzheimer (AD). La somministrazione di beta-glucano derivato dal lievito, per esempio, si è dimostrata capace nel ristabilire l'equilibrio tra le popolazioni microbiche intestinali con attività pro-infiammatoria e quelle con funzione anti-infiammatoria. Il trattamento con mannano-oligosaccaridi ha favorito un aumento di *Lactobacillus* e una diminuzione di *Helicobacter*, con una conseguente riduzione della traslocazione di lipopolisaccaridi (LPS) e delle disfunzioni della barriera ematoencefalica nei topi. La ricostituzione del GM tramite mannano-oligosaccaridi è stata inoltre associata a una riduzione dell'accumulo di A β , al recupero dell'equilibrio redox e un incremento delle concentrazioni di butirrato. Effetti comparabili sono stati osservati in modelli animali trattati con oligosaccaridi estratti da *Marinda officinalis*, che hanno mostrato miglioramenti nelle prestazioni cognitive. L'integrazione di lattulosio, il primo prebiotico commercializzato, ha determinato un miglioramento della memoria a breve termine e delle capacità di apprendimento in uno studio effettuato sui topi. Anche studi osservazionali sull'uomo supportano un possibile effetto protettivo dei prebiotici. In particolare, la somministrazione quotidiana di fruttani ha ridotto il rischio di sviluppare l'AD, come suggerito da una vasta coorte di soggetti anziani seguiti nel tempo (Nguyen et al., 2023).

I prebiotici infine risultano maggiormente efficaci nell'incentivare la neurogenesi e ridurre i processi neuro infiammatori se somministrati in combinazione con i probiotici (terapia nota come simbiotica). L'obiettivo è aiutare i probiotici a sopravvivere nel tratto gastrointestinale e massimizzare i benefici di entrambi i componenti. I simbiotici infatti spesso offrono benefici per la salute più efficaci rispetto ai probiotici o ai prebiotici da soli (Lei et al., 2025).

Nonostante i dati promettenti, ulteriori studi clinici sull'uomo sono indispensabili per confermare la loro efficacia, tenendo conto di variabili quali età, sesso, etnia e abitudini alimentari, e chiarire il loro ruolo nella pratica medica (Nguyen et al., 2023).

- Trapianto di microbiota fecale

Il trapianto di microbiota fecale consiste nel trasferimento della comunità microbica intestinale da un donatore sano a un ricevente con finalità terapeutiche. In diversi studi effettuati in vivo, il trapianto fecale da topi donatori affetti da AD a topi riceventi sani ha determinato una compromissione della neurogenesi, un peggioramento delle capacità mnemoniche, un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie in circolo e una maggiore deposizione di placche di A β . Analogamente, il FMT da topi transgenici con depositi di amiloidi a livello cerebrale (APP/PS1-Tg) ha indotto un incremento dell'accumulo di A β nei topi riceventi sani. Inoltre il FMT da pazienti affetti da AD in topi privi di microbiota ha accelerato il deterioramento cognitivo e la riduzione di metaboliti microbici essenziali per il corretto funzionamento del sistema nervoso (Nguyen et al., 2023).

Al contrario, il FMT da topi sani a topi APP/PS1-Tg ha contribuito a ristabilire una composizione equilibrata del microbiota intestinale, oltre a una riduzione dell'accumulo di β -amiloide e della proteina tau, un miglioramento delle condizioni della microglia e della plasticità sinaptica (Nguyen et al., 2023).

Le evidenze cliniche disponibili sull'uomo sono ancora limitate, ma alcuni casi riportati in letteratura suggeriscono un possibile beneficio terapeutico. In due studi il FMT da donatori sani a individui con Alzheimer ha ripristinato rapidamente l'omeostasi del GM, con un miglioramento nelle funzioni cognitive, nella memoria e nella produzione di SFCA (Nguyen et al., 2023).

Nel complesso, questi dati indicano che il FMT potrebbe rappresentare una strategia promettente per contrastare la disfunzione cerebrale associata all'AD. Tuttavia, l'applicazione su larga scala dell'FMT presenta ancora numerose criticità, quali la necessità di standardizzare i protocolli operativi, definire la frequenza e la durata ottimali del trattamento e stabilire criteri rigorosi per la selezione di donatori e riceventi. Per questo motivo, saranno necessari ulteriori studi clinici controllati per confermare la sua efficacia e perfezionarne l'impiego nella pratica medica (Nguyen et al., 2023).

6 Conclusioni

La malattia di Alzheimer rappresenta, ancora oggi, una delle principali sfide della medicina contemporanea. Il progressivo incremento della sua prevalenza, strettamente correlato all'invecchiamento della popolazione mondiale, rende questa patologia non solo un rilevante problema clinico, ma anche una questione di grande impatto sociale, assistenziale ed economico. Essa si configura come una patologia multifattoriale nella quale convergono numerosi meccanismi biologici interdipendenti. L'accumulo del peptide β -amiloide, l'iperfosforilazione della proteina tau, lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, la compromissione dei sistemi di degradazione proteica, le alterazioni della neurotrasmissione e l'attivazione cronica della risposta immunitaria cerebrale rappresentano eventi strettamente interconnessi che si alimentano reciprocamente nel determinare la progressiva perdita di funzione neuronale.

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi decenni nella comprensione dei meccanismi molecolari alla base della neurodegenerazione, la disponibilità di trattamenti realmente in grado di arrestare o invertire il decorso della malattia rimane ancora estremamente limitata. Tale scenario evidenzia la necessità di ampliare la prospettiva con cui viene studiata la fisiopatologia dell'Alzheimer, superando una visione esclusivamente centrata sul sistema nervoso centrale per considerare il coinvolgimento di processi sistemici che concorrono alla comparsa e alla progressione della patologia.

In questo contesto si inserisce il crescente interesse nei confronti dell'asse intestino-cervello, oggi riconosciuto come un sofisticato sistema di comunicazione bidirezionale capace di integrare segnali neuronali, endocrini, immunitari e metabolici. Le evidenze scientifiche disponibili hanno profondamente modificato il concetto stesso di microbiota intestinale, che non può più essere considerato un semplice insieme di microrganismi deputati alle funzioni digestive, bensì un ecosistema dinamico che partecipa attivamente al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Attraverso la produzione di metaboliti bioattivi, la modulazione della risposta immunitaria, la regolazione della permeabilità intestinale e l'interazione con il sistema nervoso enterico e centrale, il microbiota esercita infatti un'influenza determinante su numerosi processi fisiologici, inclusi quelli coinvolti nella salute neurologica.

Nel corso di questo elaborato è emerso come l'alterazione dell'equilibrio microbico intestinale, definita disbiosi, possa contribuire alla creazione di un ambiente biologico favorevole allo sviluppo della neurodegenerazione. La perdita della biodiversità microbica, l'aumento della permeabilità della barriera intestinale e la conseguente traslocazione di componenti batteriche e mediatori pro-infiammatori nel circolo sistemico determinano l'attivazione persistente della

risposta immunitaria, favorendo uno stato di infiammazione cronica di basso grado. Tale condizione, attraverso il coinvolgimento della barriera ematoencefalica e della microglia, può amplificare i processi neuroinfiammatori che caratterizzano la fisiopatologia della malattia di Alzheimer, contribuendo alla progressione del danno neuronale.

È tuttavia fondamentale sottolineare come, allo stato attuale delle conoscenze, il rapporto causale tra disbiosi intestinale e malattia di Alzheimer non possa ancora essere considerato definitivamente chiarito. Sebbene numerosi studi sperimentali e clinici abbiano documentato significative alterazioni della composizione del microbiota nei pazienti affetti da Alzheimer, rimane aperta la questione se tali modificazioni rappresentino un evento iniziale capace di contribuire direttamente alla patogenesi della malattia oppure una conseguenza delle profonde alterazioni metaboliche, immunitarie e nutrizionali associate alla neurodegenerazione. Tale aspetto evidenzia quanto sia ancora necessario approfondire la comprensione dei complessi rapporti di causa-effetto che caratterizzano questa interazione biologica.

L'analisi delle strategie terapeutiche conferma come gli approcci farmacologici attualmente disponibili presentino importanti limiti. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e l'antagonista del recettore NMDA rappresentano tuttora il principale trattamento sintomatico, offrendo un beneficio clinico limitato nel tempo senza incidere in maniera sostanziale sulla progressione della malattia. Parallelamente, l'introduzione degli anticorpi monoclonali diretti contro il peptide β -amiloide testimonia il significativo avanzamento della ricerca biomedica verso terapie disease-modifying. Tuttavia, anche queste nuove strategie presentano criticità legate alla selezione dei pazienti, alla sicurezza, ai costi e all'effettiva rilevanza clinica dei benefici ottenuti, rendendo evidente come nessun singolo approccio possa essere considerato risolutivo.

Alla luce di queste considerazioni, la modulazione del microbiota intestinale rappresenta una prospettiva terapeutica di particolare interesse. Interventi nutrizionali, modificazioni dello stile di vita, impiego di probiotici, prebiotici e simbiotici, nonché il trapianto di microbiota fecale, costituiscono strategie innovative finalizzate a ristabilire l'equilibrio dell'ecosistema intestinale e, conseguentemente, a modulare i processi infiammatori e metabolici coinvolti nella neurodegenerazione. Sebbene gli studi preclinici abbiano prodotto risultati promettenti e le prime evidenze cliniche appaiano incoraggianti, tali approcci richiedono ancora solide conferme attraverso studi randomizzati controllati, condotti su ampie popolazioni e caratterizzati da follow-up sufficientemente prolungati da consentire una reale valutazione dell'efficacia terapeutica nel lungo periodo.

L'insieme delle evidenze analizzate suggerisce che il futuro della ricerca sull'Alzheimer dovrà necessariamente orientarsi verso una visione sempre più integrata della malattia. L'approccio riduzionistico, focalizzato esclusivamente sulle alterazioni neuropatologiche cerebrali, appare oggi insufficiente a spiegare la complessità dei meccanismi coinvolti nella neurodegenerazione. Al contrario, una comprensione più ampia delle interazioni tra microbiota intestinale, sistema immunitario, metabolismo e sistema nervoso centrale potrebbe consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori diagnostici, di strumenti predittivi più sensibili e di strategie terapeutiche personalizzate, capaci di intervenire nelle fasi più precoci del processo patologico, quando il danno neuronale risulta ancora potenzialmente modificabile.

In conclusione, il microbiota intestinale emerge come uno degli elementi più innovativi e promettenti nell'ambito della ricerca sulle malattie neurodegenerative. Pur non potendo essere considerato, allo stato attuale, l'unico determinante della malattia di Alzheimer, esso rappresenta un importante regolatore dell'omeostasi sistemica e un potenziale bersaglio terapeutico di straordinario interesse. La crescente comprensione dei meccanismi che regolano la comunicazione tra intestino e cervello sta progressivamente ridefinendo il paradigma fisiopatologico dell'Alzheimer, evidenziando come la neurodegenerazione sia il risultato di un'interazione estremamente complessa tra fattori genetici, ambientali, immunitari, metabolici e microbiologici. Sarà proprio l'integrazione delle competenze provenienti dalla neurologia, dalla microbiologia, dall'immunologia, dalla farmacologia e dalla medicina traslazionale a consentire, nei prossimi anni, lo sviluppo di strategie sempre più efficaci per la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento di questa patologia. In tale prospettiva, l'asse intestino-cervello non rappresenta soltanto un nuovo ambito di ricerca, ma un vero e proprio cambio di paradigma nella comprensione della malattia di Alzheimer, destinato a influenzare profondamente l'evoluzione della ricerca biomedica e della pratica clinica.

7 Bibliografia

Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.* 2021 Jul;48(7):5629-5645. doi: 10.1007/s11033-021-06512-9. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34181171; PMCID: PMC8236749.

Bradley E, Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes.* 2024 Jan-Dec;16(1):2359677. doi: 10.1080/19490976.2024.2359677. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38831607; PMCID: PMC11152108.

Brown GC, Heneka MT. The endotoxin hypothesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2024 Apr 1;19(1):30. doi: 10.1186/s13024-024-00722-y. PMID: 38561809; PMCID: PMC10983749.

Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from the perspective of Primary Care. Epidemiology and clinical-care characteristics. *Aten Primaria.* 2021 Dec;53(10):102158. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102158. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34509895; PMCID: PMC8435918.

Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. *J Integr Neurosci.* 2023 Sep 8;22(5):132. doi: 10.31083/j.jin2205132. PMID: 37735139.

Chen C, Wang GQ, Li DD, Zhang F. Microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Mol Biomed.* 2025 Sep 15;6(1):64. doi: 10.1186/s43556-025-00307-1. PMID: 40952592; PMCID: PMC12436269.

Chong PLH, Garic D, Shen MD, Lundgaard I, Schwichtenberg AJ. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2022 Feb;61:101572. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101572. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34902819; PMCID: PMC8821419.

Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.

Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*. 2024 Jan;38(1):5-22. doi: 10.1007/s40259-023-00633-2. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37955845; PMCID: PMC10789674.

D'Alessandro Maria Clara Bila, Kanaan Salim, Geller Mauro, Praticò Domenico, Daher João Paulo Lima. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Ageing Research Reviews*, Volume 107, 2025, 102713, ISSN 1568-1637. doi.org/10.1016/j.arr.2025.102713.

Di Bari MA, Bruno R, Riccardi G, Vanni I, D'Agostino C, Nonno R, De Cecco E, Burato A, Legname G, Cardone F, Moda F, Giaccone G, Catania M, Di Fede G, Tagliavini F, Agrimi U. Prion-like transmission and propagation of human β -amyloid to the bank vole rodent model. *Acta Neuropathol*. 2026 Jun 30;151(1):75. doi: 10.1007/s00401-026-03041-2. PMID: 42377595; PMCID: PMC13320089.

Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024 Mar;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37505311; PMCID: PMC10954893.

Gadhav DG, Sugandhi VV, Jha SK, Nangare SN, Gupta G, Singh SK, Dua K, Cho H, Hansbro PM, Paudel KR. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev*. 2024 Aug;99:102357. doi: 10.1016/j.arr.2024.102357. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38830548.

Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Trancassini M, Passariello C, Pantanella F, Schippa S. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 7;15(8):1679. doi: 10.3390/ijerph15081679. PMID: 30087270; PMCID: PMC6121872.

Ge M, Zhang J, Chen S, Huang Y, Chen W, He L, Zhang Y. Role of Calcium Homeostasis in Alzheimer's Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Mar 3;18:487-498. doi: 10.2147/NDT.S350939. PMID: 35264851; PMCID: PMC8901263.

Govoni S, Spampinato SM, Navarra P, Corsini A, Corsini E, De Ponti F, Dello Russo C, Genazzani A, Pascale A, Racchi M, Rondanelli M, Scaglione F. *Farmacologia*, Casa Editrice Ambrosiana, 2023, 943 pagine.

He Y, Wang K, Su N, Yuan C, Zhang N, Hu X, Fu Y, Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in health and neurological disease: Interactions between gut microbiota and the nervous system. *J Cell Mol*

Med. 2024 Sep;28(18):e70099. doi: 10.1111/jcmm.70099. PMID: 39300699; PMCID: PMC11412916.

Hwang YK, Oh JS. Interaction of the Vagus Nerve and Serotonin in the Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 29;26(3):1160. doi: 10.3390/ijms26031160. PMID: 39940928; PMCID: PMC11818468.

Janoutová J, Machaczka O, Zatloukalová A, Janout V. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. *Cent Eur J Public Health.* 2022 Sep;30(3):139-143. doi: 10.21101/cejph.a7238. PMID: 36239360.

Kasarello K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Communication of gut microbiota and brain *via* immune and neuroendocrine signaling. *Front Microbiol.* 2023 Jan 25;14:1118529. doi: 10.3389/fmicb.2023.1118529. PMID: 36760508; PMCID: PMC9907780.

Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2021 Jan 1;264:118627. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33169684.

Kim AY, Al Jerdi S, MacDonald R, Triggler CR. Alzheimer's disease and its treatment-yesterday, today, and tomorrow. *Front Pharmacol.* 2024 May 24;15:1399121. doi: 10.3389/fphar.2024.1399121. PMID: 38868666; PMCID: PMC11167451.

Koga-Batko J, Antosz-Popiołek K, Suchecki W, Szyller H, Wrześniewska M, Dyda M, Leszek J. Influence of the Gut Microbiota on the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Cells.* 2025 Oct 11;14(20):1578. doi: 10.3390/cells14201578. PMID: 41148793; PMCID: PMC12564258.

Lei W, Cheng Y, Liu X, Gao J, Zhu Z, Ding W, Xu X, Li Y, Ling Z, Jiang R, Chen X. Gut microbiota-driven neuroinflammation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2025 Jun 26;16:1582119. doi: 10.3389/fimmu.2025.1582119. PMID: 40642089; PMCID: PMC12241022.

Leonard JM, Toro DD. Defining the Microbiome Components (Bacteria, Viruses, Fungi) and Microbiome Geodiversity. *Surg Infect (Larchmt).* 2023 Apr;24(3):208-212. doi: 10.1089/sur.2023.014. PMID: 37010972; PMCID: PMC10061322.

Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, Foo JB, Ong YS, How CW, Khaw KY. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal*

Transduct Target Ther. 2024 Feb 16;9(1):37. doi: 10.1038/s41392-024-01743-1. PMID: 38360862; PMCID: PMC10869798.

Malek-Ahmadi M, Perez SE, Chen K, Mufson EJ. Braak Stage, Cerebral Amyloid Angiopathy, and Cognitive Decline in Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;74(1):189-197. doi: 10.3233/JAD-191151. PMID: 31985469; PMCID: PMC10026689.

Martini FH, Tallitsch RB, Nath JL. *Anatomia Umana*, Edises, 2019, 790 pagine

Molgora M, Liu YA, Colonna M, Cella M. TREM2: A new player in the tumor microenvironment. *Semin Immunol.* 2023 May;67:101739. doi: 10.1016/j.smim.2023.101739. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36989543.

Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Thirumalai D, Palaniappan B. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *Int J Biol Macromol.* 2020 Nov 15;163:1599-1617. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32784025.

Nguyen NM, Cho J, Lee C. Gut Microbiota and Alzheimer's Disease: How to Study and Apply Their Relationship. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 17;24(4):4047. doi: 10.3390/ijms24044047. PMID: 36835459; PMCID: PMC9958597.

Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, Malaplate C, Yen FT, Arab-Tehrany E. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 12;23(22):13954. doi: 10.3390/ijms232213954. PMID: 36430432; PMCID: PMC9697769.

Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev.* 2016 Oct;74(10):624-34. doi: 10.1093/nutrit/nuw023. PMID: 27634977.

Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

Singh B, Day CM, Abdella S, Garg S. Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. *J Control Release.* 2024 Mar;367:402-424. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.01.047. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38286338.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

Uceda S, Echeverry-Alzate V, Reiriz-Rojas M, Martínez-Miguel E, Pérez-Curiel A, Gómez-Senent S, Beltrán-Velasco AI. Gut Microbial Metabolome and Dysbiosis in Neurodegenerative Diseases: Psychobiotics and Fecal Microbiota Transplantation as a Therapeutic Approach-A Comprehensive Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 27;24(17):13294. doi: 10.3390/ijms241713294. PMID: 37686104; PMCID: PMC10487945.

Ullah H, Arbab S, Tian Y, Liu CQ, Chen Y, Qijie L, Khan MIU, Hassan IU, Li K. The gut microbiota-brain axis in neurological disorder. *Front Neurosci*. 2023 Aug 4;17:1225875. doi: 10.3389/fnins.2023.1225875. PMID: 37600019; PMCID: PMC10436500.

Wilson DM 3rd, Cookson MR, Van Den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023 Feb 16;186(4):693-714. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.032. PMID: 36803602.

Yang J, Liang J, Hu N, He N, Liu B, Liu G, Qin Y. The Gut Microbiota Modulates Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Elucidating Crucial Factors and Mechanistic Underpinnings. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Oct;30(10):e70091. doi: 10.1111/cns.70091. PMID: 39460538; PMCID: PMC11512114.

Yang J, Song X, Yan S, Li Q, Yang W. The gut microbiota influences neurodegenerative diseases through the gut-brain axis: molecular mechanisms and effects on immune function. *Front Immunol*. 2026 Jan 12;16:1739329. doi: 10.3389/fimmu.2025.1739329. PMID: 41601624; PMCID: PMC12832290.

You M, Chen N, Yang Y, Cheng L, He H, Cai Y, Liu Y, Liu H, Hong G. The gut microbiota-brain axis in neurological disorders. *MedComm (2020)*. 2024 Jul 20;5(8):e656. doi: 10.1002/mco2.656. PMID: 39036341; PMCID: PMC11260174.

Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*. 2025 Feb 1;16(2):83-120. doi: 10.1093/procel/pwae026. PMID: 38733347; PMCID: PMC11786724.

Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients*. 2023 Oct 31;15(21):4631. doi: 10.3390/nu15214631. PMID: 37960284; PMCID: PMC10648099.

Zhou XP, Sun LB, Liu WH, Zhu WM, Li LC, Song XY, Xing JP, Gao SH. The complex relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2025 Feb;104:102637. doi: 10.1016/j.arr.2024.102637. Epub 2024 Dec 9. PMID: 39662839.

8 Sitografia

<https://www.chimica-online.it/> (data di consultazione: giugno 2026)

Ringraziamenti

Alla mia famiglia,

pilastro della mia vita, per avermi trasmesso la forza di volontà che mi ha portata fin qui. Il desiderio di rendervi orgogliosi è sempre stato dentro di me. Per tutti i sacrifici fatti, vi sarò sempre profondamente grata.

A mia mamma,

porto sicuro da sempre. Non basterebbe questa pagina per dirti tutte le cose che vorrei, ma ci provo comunque. Grazie per la tua dolcezza, per la presenza costante e per l'affetto immenso con cui mi hai accompagnata in ogni fase della mia vita. Sei stata rifugio nei momenti di fragilità e forza silenziosa quando ne avevo più bisogno. Grazie per aver sopportato tutti i miei pianti ed essere sempre stata a guardarmi e lasciarmi fare le solite tragedie, tanto tu lo sapevi che ciò che dicevo non corrispondeva alla realtà, ma serviva solo a me per sfogarmi quando le giornate di studio diventavano pesanti. Con il tuo amore hai saputo proteggermi, sostenermi e guidarmi, senza mai farmi sentire sola. Questo traguardo porta con sé il segno della tua cura, dell'amore profondo che mi hai sempre trasmesso e dei tuoi sorrisi.

A mio papà,

con le tue poche parole sei sempre riuscito a darmi la carica giusta. Grazie per i sacrifici fatti e per avermi garantito la possibilità di studiare. Grazie per avermi insegnato a non arrendermi mai e per avermi sempre sostenuta, con la certezza che, anche senza parlare, il tuo amore non è mai mancato.

A Giò,

sei per me una guida silenziosa nei momenti di difficoltà e un punto fermo capace di offrire sicurezza anche quando tutto sembrava incerto. Grazie per il tuo continuo sacrificio, per la dedizione costante nel rendermi sempre felice e nel spingermi a realizzare i miei sogni. Instancabile sostenitore dei miei successi, grazie per l'amore infinito che mi doni ogni giorno. Non ricordo di essermi mai presentata a un esame senza che ci fossi tu ad accompagnarmi e questa tua volontà di essere presente nei momenti più importanti per me rispecchia lo straordinario papà che sei.

A mio fratello,

presenza imprescindibile nel mio percorso personale, umano e universitario. Qualunque sia la strada davanti a noi, tu sei e sarai parte di me, sempre. Questo traguardo è anche il risultato della

tua presenza, del legame profondo che ci unisce e della forza che, spesso senza saperlo, mi hai trasmesso ogni giorno.

A mia nonna Bruna, esempio di forza e saggezza. Sei luce, guida e rifugio. Grazie immensamente per i valori solidi della gentilezza, dell'educazione, dell'umiltà, del sacrificio e del rispetto che mi hai trasmesso e che porterò sempre con me.

Al mio angelo custode, nonno Romano. Avevo immaginato questo momento diversamente. Lo avevo immaginato con la tua presenza. Spero che tu possa essere fiero di me. Custodirò il tuo ricordo sempre nel mio cuore.

A mia cugina Elisa, per non aver mai perso occasione di ricordarmi quanto valgo, per avermi sempre spinto a tirare fuori il meglio di me e a non accontentarmi e per avermi dimostrato il tuo affetto sempre e incondizionatamente. Grazie per essermi sempre stata accanto in ogni momento di questi ultimi mesi.

Ringrazio Santiago ed Elena per il supporto, la pazienza, la disponibilità e per aver creduto in me. Senza di voi questo traguardo non sarebbe stato lo stesso.

Ringrazio la Prof.ssa Preda, per avermi seguita e supportata nella realizzazione di questo lavoro.

Grazie a tutti quelli che mi hanno seguita e supportata anche da lontano in questo mio percorso, che hanno saputo riempirmi le giornate di affetto e insieme ai quali ho scoperto la bellezza della condivisione.

Un pensiero, infine, a me stessa, con la speranza che possa continuare il mio percorso con leggerezza. Mi auguro di affrontare la vita con la stessa determinazione che mi ha condotta fino a questo traguardo e che questo rappresenti solo uno dei tanti obiettivi e soddisfazioni che mi attendono nel futuro.

