



Università degli Studi **Guglielmo Marconi**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI GUGLIELMO MARCONI

FACOLTÀ DI SCIENZE DELLA FORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

IL SECONDO CERVELLO: INTERCONNESSIONI TRA IL MICROBIOMA E
SISTEMA NERVOSO

Relatore:

Chiar.^{mo} Prof. Massimo FIORANELLI

Candidata:

Laura LAZZERI

Matr. N° SFO00805/L24

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

INDICE

Introduzione	2
1. CARATTERISTICHE ANATOMO-FUNZIONALI DEL SISTEMA NERVOSO ENTERICO. PERCHÉ UN SECONDO CERVELLO? ...	7
1.1 Anatomofisiologia dell'apparato digerente	8
1.2 Innervazione intrinseca ed estrinseca del SNE	13
1.3 Attività nervosa e riflessi	24
1.4 Neurotrasmissione del SNE	30
2. L'APPARATO GASTROINTESTINALE	40
2.1 Il canale alimentare e le ghiandole accessorie	41
2.2 Digestione ed assorbimento dei nutrienti	71
2.3 Il microbiota intestinale	74
2.4 Intestino e sistema immunitario – GALT	89
2.5 I geni dei nostri batteri: il microbioma	95
2.6 Approfondimento sui Bifidobatteri	103
3. L'ASSE INTESTINO-CERVELLO	108
3.1 La comunicazione tra i due cervelli ed il ruolo del microbioma	110
3.2 Lo stress e la visione PNEI. L'organismo umano come network	132
3.3 Dieta e salute	147
Conclusioni	168
Bibliografia	187

ABSTRACT

Il risultato attuale delle più recenti ricerche scientifiche può così essere schematizzato: l'individuo non è solo il prodotto dell'interazione tra il proprio patrimonio genetico e l'ambiente in cui vive, ma è anche il risultato del rapporto simbiotico che instaura al proprio interno con quell'insieme di microrganismi che colonizzano principalmente la sua mucosa intestinale. Il microbioma intestinale rappresenta, quindi, una comunità microbica estremamente variegata e complessa, il cui genoma collettivo codifica determinate funzioni che si ritiene abbiano un impatto significativo sulla fisiologia umana. In effetti, considerato che il numero di cellule microbiche risulta essere maggiore di circa 10 volte rispetto al numero totale di cellule del nostro organismo, che i geni di origine microbica superano di 150 volte il numero di geni presenti nel genoma umano, che i prodotti genici di tali cellule interagiscono con le cellule umane, ed infine, considerato che il microbioma comunica con il sistema immunitario e con il sistema nervoso, ne consegue che l'equilibrio di questo ecosistema risulta essere di fondamentale importanza per garantire condizioni di salute dell'ospite.

La simbiosi dei microrganismi con l'ospite è vitale: senza il microbioma, infatti, gli individui non potrebbero disporre di un sistema immunitario maturo, ed eventuali cause di squilibrio all'interno dell'ecosistema microbico, in termini di componenti e funzioni, comportano inevitabilmente alterazioni delle difese dell'organismo ospite. Variazioni nella composizione della popolazione batterica – causate ad esempio da abitudini alimentari scorrette, stress o abuso di antibiotici – possono, infatti, influenzare la normale fisiologia umana, contribuendo allo sviluppo di varie patologie e sintomatologie, che spaziano dall'infiammazione all'obesità. In particolare, per quanto riguarda l'abuso di antibiotici ed il loro impiego negli allevamenti intensivi, risulta essere sempre più di grande attualità il fenomeno conosciuto come *antibioticoresistenza*.

In altre parole, l'uomo può essere considerato come un superorganismo, costituito da cellule umane e microbiche, il cui corredo genetico è rappresentato dall'insieme dei geni presenti nel genoma umano e nel microbioma intestinale, al punto che quest'ultimo, per le sue qualità e potenzialità, viene ormai considerato un organo vero e proprio: al pari di tutti gli altri, infatti, ha un'origine, si sviluppa, è composto da una massa di cellule ed è in perenne collegamento con gli altri organi. Peraltro, l'interazione complessa che esiste tra ospite e microbioma, e l'influenza che quest'ultimo esercita sull'individuo, si estendono ben oltre il tratto gastrointestinale, giocando addirittura un ruolo importante nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale. È, infatti, ormai accertato che tra le sostanze prodotte dai batteri figurano anche i neurotrasmettitori.

Appare plausibile, quindi, alla luce delle più recenti ricerche, affermare l'esistenza di un collegamento tra il microbioma ed una serie di comportamenti complessi legati al sistema nervoso centrale, quali umori ed emozioni, appetito ed ansia. È teorizzato, inoltre, che il microbioma possa contribuire al mantenimento della funzionalità cerebrale, oltretutto incidere sul rischio di disturbi psichiatrici e neurologici quali depressione, autismo e schizofrenia. Gli studi si stanno concentrando anche sull'influenza che il microbioma potrebbe esercitare in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson. L'organismo umano può quindi essere influenzato dalle sostanze neuroattive e dagli output metabolici prodotti dai batteri.

La scoperta che la diversità della composizione microbica possa essere associata ad alterazioni delle funzioni cognitive ed emotivo-comportamentali ha contribuito in modo significativo a stabilire l'asse microbioma-intestino-cervello come un'estensione del concetto di asse intestino-cervello già ben consolidato. Ciò suggerisce, inoltre, che la modulazione del microbioma potrebbe essere una nuova strategia terapeutica per il trattamento di complessi disturbi del sistema nervoso centrale. Peraltro, se è vero che la comunicazione intestino-cervello è bidirezionale, è altrettanto vero che è l'intestino – il secondo cervello – ad inviare più informazioni di quante ne riceva.

Il secondo cervello o sistema nervoso enterico è dotato, infatti, di una fitta rete nervosa – sono circa cento milioni, i neuroni presenti nelle pareti interne del tratto gastrointestinale – ed è in continuo contatto con il sistema nervoso centrale. Inoltre, la rete nervosa enterica interagisce con il sistema endocrino, molto diffuso nell'apparato digerente e con il sistema immunitario. La pancia di ciascuno di noi, quindi, si presenta come un potente complesso neuroendocrinoimmunitario interconnesso.

La comunicazione tra i due cervelli è possibile perché entrambi parlano la stessa lingua chimica, usano cioè gli stessi mediatori. Il collegamento tra i due è garantito dal nervo vago che trasporta le informazioni dall'intestino al cervello e viceversa. Quando il sistema nervoso enterico funziona correttamente non raggiunge mai la soglia della percezione, poiché esso svolge le sue funzioni in modo autonomo e inconscio. Solo quando i messaggi che partono dall'intestino e raggiungono il sistema nervoso centrale come segnali di allarme e sensazioni di malessere allora vengono percepiti anche a livello conscio. È noto a tutti, infatti, quanto possano pesare stress ed emozioni negative sulla salute di stomaco e intestino, ma è vero anche che la salute dell'addome può influenzare il benessere mentale. Stress ed ansia possono pesare sull'intestino e ne possono alterare il funzionamento, ma è vero anche che dieta e disordini intestinali possono essere collegati a variazioni dell'umore. Il dolore e il fastidio che provengono dall'addome potrebbero infatti essere provocati da anomalie fisiche o chimiche presenti nell'intestino stesso.

In conclusione, l'organismo umano può essere legittimamente considerato un grande e complesso network, una rete integrata che unifica i vari organi e sistemi, e la comunicazione che avviene al suo interno deve essere considerata non di tipo gerarchico, bensì reciproca, bidirezionale e diffusa. Si può quindi affermare che il linguaggio usato dall'organismo abbia carattere unitario, in quanto fondato su di un unico codice, intelligibile da tutti i reparti del network. In questa comunicazione partecipano attivamente anche i microrganismi che risiedono nell'intestino, per cui l'individuo non è influenzato solo dall'ambiente in cui vive, ma anche dall'ecosistema microbico che alberga in esso e che con esso si è evoluto.

BIBLIOGRAFIA

- Aagaard, K., [ed al.], Versalovic, J., *The placenta harbors a unique microbiome*. Science Translational Medicine 21 May 2014: Vol. 6, Issue 237, pp. 237ra65
- Al-Shboul O.A., *The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract*, Saudi J Gastroenterol. 2013 Jan-Feb;19(1):3-15.
- Aminov, R. Kelly, D., King, T., *Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity*. Nutrigenomics, 2007, Mutat. Res. 622, 58–69.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., *Enterotypes of the human gut microbiome*, Nature, 2011 May 12; 473(7346): 174–180.
- Bäckhed F. [ed al.], *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life*. Cell Host Microbe, 2015 May 13;17(5):690-703.
- Bäckhed F. [ed al.], *Host-bacterial mutualism in the human intestine*, Science. 2005 Mar 25; 307(5717):1915-20
- Bäckhed F. [ed al.], *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice*, Proc Natl Acad Sci U S A., 2007 Jan 16;104(3):979-84.
- Bäckhed F., [ed al.], *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*, Proc Natl Acad Sci U S A., 2004 Nov 2; 101(44): 15718–15723.
- Barker N., *Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and re generation*, Nat Rev Mol Cell Biol., 2014 Jan;15(1):19-33.
- Barras C., *The cat made me do it: Is your pet messing with your mind?*, New Scientist, 2015, in Internazionale-scienza, n. 1109, anno 22, 3/9 luglio 2015, p. 60-62
- Bercik P [ed al.], *The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice*, American Gastroenterological Association - AGA Journal, May 02, 2011
- Bhadra R, [ed al.], *Psychiatric disorders in toxoplasma seropositive patients—the CD8 connection*. Schizophr Bull 2013; 39: 485–489
- Borre Y.E., *The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential*. Adv Exp Med Biol. 2014;817:373-403.
- Bottaccioli F., *Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia, le due facce della Rivoluzione in corso nelle scienze della vita*, Saggio scientifico e filosofico, ed. Edra, 2014
- Bottaccioli F., *Psiconeuroendocrinoimmunologia. I fondamenti scientifici delle relazioni mente-corpo. Le basi razionali della medicina integrata*, red edizioni, 2005

- Bravo JA, [ed al.], *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 16050–16055.
- Burokas A., [ed al], *Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis*. Adv Appl Microbiol., 2015; 91:1-62.
- Caballero F.C. [ed al], *The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol., 2007, Jan; 292(1):G315-22.
- Cabras P., Martelli A., *Chimica degli alimenti*, Piccin, 2004, p. 33
- Candela M., [ed al], *Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design*, Int J Food Microbiol., 2010, Jun 15; 140(2-3):93-101.
- Carabotti M., [ed al.], *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*, Annals of Gastroenterology 2015 Apr-Jun; 28(2): 203–209.
- Carlson N.R., *Fisiologia del comportamento*, Piccin, 2007
- Chambers J.D., Thomas E.A., Bornstein J.C., *Mathematical modelling of enteric neural motor patterns*, Chambers JD Clin Exp Pharmacol Physiol., 2014 Mar;41(3):155-64.
- Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia, Unigastro, *Manuale di gastroenterologia*, Editrice Gastroenterologica Italiana, 2007-2009
- Crepaldi G., Baritussio A., *Trattato di medicina interna, Volume 3*, PICCIN, 2002
- Cryan J.F., Dinan T.G., *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*, Nat Rev Neurosci., 2012 Oct;13(10):701-12.
- Czaja K. [ed al.], *Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass alter the gut-brain communication*. Neural Plast. 2015;2015:601985.
- De Giorgio R. [ed al.], *Fisiologia e Fisiopatologia dell'Innervazione Enterica*, AINV Associazione Italiana Neurovegetativo, Neurovegetativo News, Quadrimestrale, anno 3, numero 1, Gennaio Aprile 2003 p.2
- Dinan T.G. , Borre Y.E., Cryan J.F., *Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome?*, Molecular Psychiatry, 2014, 19; doi:10.1038/mp.2014.93
- Eckburg PB [ed al], *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8.
- Elson C.O., Alexander K.L., *Host-microbiota interactions in the intestine*, Dig Dis. 2015; 33(2):131-6.
- Enders, G. *L'intestino felice, I segreti dell'organo meno conosciuto del nostro corpo*, Sonzogno, 2014

- Frick J.S., Autenrieth I.B., *The gut microflora and its variety of roles in health and disease*, Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 358:273-89.
- Galland L., *Gut microbiome and the brain*, J Med Food., 2014 Dec;17(12):1261-72.
- Gareau MG, *Microbiota-gut-brain axis and cognitive function*, Adv Exp Med Biol., 2014; 817:357-71.
- Gershon D. Michael, *Il secondo cervello*, titolo originale "The Second Brain: a Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine", UTET S.p.a., 2013
- Gershon D. Michael, *Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome*, Reviews in gastroenterological disorders, 2003; 3 (suppl. 2): S25-S34
- Goehler LE, [ed al.], *Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the mouse: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior*. Brain Behav. Immun. 2008, 22:354-366
- Graf D, [ed al], *Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota*. Microb Ecol Health Dis., 2015 Feb 4;26:26164.
- Grenham S. [ed al], *Brain-gut-microbe communication in health and disease*. Front Physiol., 2011 Dec 7;2:94.
- Gulbransen B.D., Sharkey K.A., *Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract*, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2012; 9, 625-632
- Hawrelak J.A., Mayers S.P, *The Causes of Intestinal Dysbiosis: A Review*, Alternative Medicine Review - Volume 9, Number 2, 2004
- Hunter RG, McEwen BS, *Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation*, Epigenomics, 2013 Apr;5(2):177-94.
- Jašarević E., [ed al], *A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment*. Neurobiol Stress, 2015 Jan 1;1:81-88.
- Jones N., *Gut study divides people into three types. Bacterial populations fall into three distinct classes that could help to personalize medicine*, Nature news, 2011 doi:10.1038/news.2011.249
- Kelly, D., King, T., Aminov, R., *Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity*. Mutat. Res., 2007, 622, 58-69.
- Kending D.M., Grider J.R., *Serotonin and colonic motility*, Neurogastroenterol Motil., 2015 Jul; 27(7):899-905.
- Konturek P.C., [ed al.] *Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options*, J Physiol Pharmacol., 2011 Dec;62(6):591-9.
- Kring A.M. [ed. al], *Psicologia clinica*, Zanichelli, 2013

- Ley R.E., Peterson D.A., Gordon JI, *Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine*, *Cell*, 2006, 124, 837-848
- Li H, [ed al], *Acupuncture and regulation of gastrointestinal function*, *World J Gastroenterol.*, 2015 Jul 21;21(27):8304-13.
- Lozio L., *Microbiota intestinale. Preservare il corretto equilibrio dell'intestino. Tecniche nuove*, 2011
- Lychkova A.E., *Serotonin regulation of motor function of the small intestine*, *Eksp Klin Gastroenterol.*, 2011;(3):130-5.
- Lyte M., *The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. Med Hypotheses.*, 2010 Apr; 74(4):634-8.
- MacFabe D.F., *Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders*. *Microb Ecol Health Dis.*, 2015 May 29;26:28177.
- Mawe G.M., J.M. Hoffman, *Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets*, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug; 10(8): 473-486.
- Mayer E.A., Tillisch K, Gupta, A, *Gut/brain axis and the microbiota*. *J Clin Invest.*, 2015 Mar 2; 125(3):926-38.
- McEwen B.S. [ed. al], *Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress*. *Neuropharmacology*, 2012 Jan; 62(1):3-12.
- Midro M., [ed al.] *Compendio di Fisiologia Umana*, Piccin Nuova Libreria S.p.a., Padova, 2009
- Moloney R.D. [ed. al], *The microbiome: stress, health and disease*. *Mamm Genome*, 2014 Feb; 25(1-2):49-74.
- Morales P., Brignardello J., Gotteland M., *The association of intestinal microbiota with obesity*, *Rev Med Chil.*, 2010 Aug;138(8):1020-7.
- Mu C, Yang Y, Zhu W, *Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota*. *Curr Protein Pept Sci.*, 2015; 16(7):622-31.
- Nava G.M., Stappenbeck T.S., *Diversity of the autochthonous colonic microbiota*, *Gut Microbes*, 2011 Mar-Apr; 2(2): 99-104.
- Norris V, Molina F., Gewirtz A.T., *Hypothesis: Bacteria Control Host Appetites*, *J Bacteriol.*, 2013 Feb; 195(3): 411-416.
- O' Mahony S.M., [ed al.], *Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis*. *Behav Brain Res.*, 2015 Jan 15;277:32-48.
- O'Connor, E. M., O'Herlihy, E. A., and O'Toole, P. W., *Gut microbiota in older subjects: variation, health consequences and dietary intervention prospects*. *Proc. Nutr. Soc.* 2014, 13, 1-11.
- O'Hara A.M., Shanahan F., *The gut flora as a forgotten organ*, *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):688-93

- Okada, H., [ed al.], *The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update*, *Clinical & Experimental Immunology*, 2010, 160: 1–9.
- Power S.E., *Intestinal microbiota, diet and health*. *Br J Nutr.*, 2014 Feb;111(3):387-402.
- Preidis, G.A., Versalovic, J. *Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era*. *Gastroenterology*, 2009, 136, 2015–2031.
- Pull S.L., *Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005 Jan 4; 102(1): 99–104.
- Qin J, Li R, Raes J, [ed al.], *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*, *Nature* 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
- Quigley EM, Shanahan F., *The future of probiotics for disorders of the brain-gut axis*, *Adv Exp Med Biol.*, 2014;817:417-32.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA, *Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis*. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6:306–314
- Rook GA, Raison CL, Lowry CA, *Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders*. *Adv Exp Med Biol.*, 2014;817:319-56.
- Rook, G. W., *Hygiene hypothesis and autoimmune diseases*. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 42, 5–15.
- Saffrey M.J., *Aging of the mammalian gastrointestinal tract: a complex organ system*, *Age (Dordr)*, 2014 Jun;36(3):9603.
- Schnorr S.L., [ed al.], *Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers* *Nature Communications* 5, Article number: 3654
- Sekirov I., [ed al.], *Gut microbiota in health and disease*. *Physiol. Rev.* 2010; 90 859–904
- Siciliano, R.A., Mazzeo, M. F., *Molecular mechanisms of probiotic action: a proteomic perspective*. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2012; 15, 390–396
- Stanfield, C., Germann W, *Fisiologia*, EdiSES, 2009
- Stilling RM, [ed al.], *Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?* *Front Cell Infect Microbiol.*, 2014 Oct 29; 4:147.
- Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF, *Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis*. *Genes Brain Behav.*, 2014 Jan;13(1):69-86.
- Testerman T.L, Morris J., *Beyond the stomach: An updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment*, *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 28; 20(36): 12781–12808.
- Tilg H., Kaser A., *Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction*, *The Journal of Clinical Investigation* 2011;121(6):2126–2132.

- Taskalová-Hogenová H, [ed. al.], *Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases*, Immunol Lett., 2004 May 15;93(2-3):97-108.
- Turroni F., [ed al], *Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality*,. Antonie Van Leeuwenhoek, 2008 Jun; 94(1):35-50.
- Udit S, Gautron L., *Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research*, Frontiers in Neuroscience Journal, Front Neurosci., 2013 Jul 31;7:134.
- Van Der Weyden M.B., Armstrong R.M., Gregory A.T., *The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine*, The Medical Journal of Australia 2005; 183 (11): 612-614.
- Van Nood E, [ed al.], *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile* . N Engl J Med, 2013, 368, 407-415.
- Ventura M, [ed al.], *Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics*. Front Biosci (Landmark Ed)., 2009 Jan 1;14:3214-21.
- Voreades N., Kozil A., Weir T.L., *Diet and the development of the human intestinal microbiome*, Front Microbiol. 2014; 5: 494.
- Webster J.P., [ed al], *Toxoplasma gondii infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour?* J Exp Biol. 2013 Jan 1; 216(1): 99-112.
- Wood J.D., *Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility*, Curr Opin Gastroenterol., 2008 Mar; 24(2):149-58.
- Woodmansey E.J., *Intestinal bacteria and ageing*. Smith and Nephew Research Centre, York, United Kingdom, *J Appl Microbiol*, 2007, 102, 1178-1186.
- Xu Z, Knight R., *Dietary effects on human gut microbiome diversity* Br J Nutr. 2015 Jan; 113 (Suppl 0): S1-S5.
- Zhou L., Jane A Foster J.A., *Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness*, Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 715-723.
- Zijlmans MA, [ed al], *Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota*, Psychoneuroendocrinology, 2015 Mar;53:233-45.

Siti web

American Gastroenterological Association – AGA Journal:
<http://www.agajournals.org/>; <http://www.gastrojournal.org/>

Epicentro, portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute:
<http://www.epicentro.iss.it/>

Medicalxpress: <http://medicalxpress.com>

Medici Italia, www.medicitalia.it/gastroenterologia,

Ministero della salute:

<http://www.salute.gov.it/http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Nature Publishing Group: <http://www.nature.com/>

New Scientist: <https://www.newscientist.com>

Physicians Committee for Responsible Medicine, PCRM: www.pcrm.org

Società Scientifica di Nutrizione Vegetariana, SSNV: www.scienzavegetariana.it

The American Gut Project: <http://www.microbio.me/american Gut/>

The Medical Journal of Australia: <https://www.mja.com.au/journal>

Treccani Enciclopedia Medica: www.treccani.it/enciclopedia/medicina/

US National Library of Medicine National Institutes of Health:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Wikimedia commons: <https://commons.wikimedia.org>

Wikiversity Journal of Medicine:

[https://en.wikiversity.org/wiki/Wikiversity Journal of Medicine](https://en.wikiversity.org/wiki/Wikiversity_Journal_of_Medicine)

World Health Organization, WHO, <http://www.who.int/en/>