

Acido butirrico:

Paolo Mainardi

L'acido butirrico è uno dei quattro acidi grassi a corta catena (SCFAs: Short Chain Fatty Acids: acido butirrico, acetico, propionico e valerico), che costituiscono gli unici nutrienti delle cellule del sistema digerente dei mammiferi. [1,2]

Esso stimola la motilità intestinale stimolando la sintesi di serotonina. [3]

Gli SCFAs sono ottenuti dai diversi sistemi digerenti dei differenti mammiferi dalla fermentazione delle fibre indigeribili da parte di ceppi batterici nel colon, dalla demolizione dei grassi saturi nello stomaco o dalla fermentazione della cellulosa nel cieco, che si sono differenziati sulla base delle differenti preferenze alimentari.

Passano l'epitelio intestinale ed entrano nel sangue dove hanno meccanismi di segnalazione cellulare: inibizione dell'istone deacetilase (HDACs) e attivazione dei G-protein-coupled receptors (GPCRs).

L'HDACs regola l'espressione genica, la sua inibizione apre ad una enorme gamma di conseguenze che devono essere per la maggior parte ancora comprese. I GPCRs sono stati identificati come recettori per gli SCFAs e sono coinvolti nella regolazione del metabolismo e dell'infiammazione, Gli SCFAs alterano la chemiotassi, la fagocitosi, inducono i ROS, modificano la proliferazione cellulare, hanno azioni anti-infiammatorie, antitumorali e antimicrobiche. Svolgono un ruolo importante nel mantenere l'omeostasi intestinale e immunitaria. [4]

L'azione sui processi infiammatori da parte degli SCFAs è confermata dal fatto che i FANS sono derivati di sintesi dell'acido acetico e propionico, anche se l'azione inibitoria del butirrico è superiore. [5]

L'uso dell'acido butirrico è stato proposto:

- come approccio alternativo nelle patologie autoimmuni e infiammatorie, [6, 7]
- contro le infezioni batteriche, [8]
- per ridurre la proliferazione cellulare nei tumori del colon, [9]
- per ridurre la glicemia, la resistenza insulinica, la dislipidemia e la gluconogenesi in maniera confrontabile con la metformina. [10, 11, 12]

L'acido butirrico mostra azione protettiva in modelli sperimentali di atrofia spinale muscolare,[13] così come riduce l'atrofia muscolare da invecchiamento, [14] ha azione terapeutica su riniti allergiche, [15] migliora le funzioni cardiache, [16] riduce l'intake di alcool in animali dipendenti,[17] protegge da gravi lesioni polmonari acute a distanza causate da ustioni.[18]

Alla luce della recente letteratura è evidente che così tante azioni siano dovute ad un unico effetto sul microbioma intestinale, risultante in una disinflammazione. [19,20]

Oggi non sorprende più che a quest'azione intestinale possano corrispondere azioni cerebrali, come miglioramenti comportamentali di stati ansiosi depressivi, [21,22] delle funzioni cognitive, [23,24] delle risposte allo stress, [25] riduzione di comportamenti autistici, [26] di psicosi maniache. [27]

Dato che l'uptake cerebrale è stato misurato essere dell'ordine dello 0,006%, [28] è evidente che per influenzare processi cerebrali non deve per forza entrare nel cervello, ma può agire sul sistema nervoso periferico e sul sistema immunitario.

I recettori SCFAs sono importanti regolatori di funzioni immunologiche, incluso la neuroinfiammazione, il metabolismo energetico, la regolazione endocrina della fisiologia e del comportamento. Le risposte osservate nelle patologie psichiatriche, inclusa la depressione, ad una iperacetilazione dell'istone indotta dal butirrato, come una riduzione di un comportamento depressivo in modelli sperimentali, [29] può dipendere da un aumento del livello di BDNF in specifiche regioni cerebrali, come la corteccia prefrontale, [30] che è probabilmente dovuta ad un aumentata acetilazione nel gene Bdnf. [31]

Così una risposta sui recettori olfattivi del rene (Olf78) è in grado di regolare la pressione sanguigna. [32]

Riferimenti

- 1) Kim CH, Park J, Kim M. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Network*. 2014;14(6):277-288.
- 2) den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A.K., Venema, K., Reijngoud, D.-J., Bakker, B.M., 2013. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 54, 2325e2340.
- 3) Fukumoto, S., Tatewaki, M., Yamada, T., Fujimiya, M., Mantyh, C., Voss, M., Eubanks, S., Harris, M., Pappas, T.N., Takahashi, T., 2003. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284, R1269eR1276
- 4) Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119
- 5) Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003 Jul;133(7 Suppl):2485S-2493S
- 6) Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology.* 2016 May 13;5(5):e82.
- 7) Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011 Oct;3(10):858-76

- 8) Corrêa RO, Vieira A, Sernaglia EM, Lancellotti M, Vieira AT, Avila-Campos MJ, Rodrigues HG, Vinolo MA. Bacterial short-chain fatty acid metabolites modulate the inflammatory response against infectious bacteria. *Cell Microbiol.* 2017 Jan 9
- 9) Han R, Sun Q, Wu J, Zheng P, Zhao G. Sodium Butyrate Upregulates miR-203 Expression to Exert Anti-Proliferation Effect on Colorectal Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(5):1919-1929.
- 10) Khan S, Jena G. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. *Chem Biol Interact.* 2016 Jul 25;254:124-34
- 11) Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics.* 2015;7(4):669-80.
- 12) Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov;106(2):173-81
- 13) Butchbach ME, Lumpkin CJ, Harris AW, Saieva L, Edwards JD, Workman E, Simard LR, Pellizzoni L, Burghes AH. Protective effects of butyrate-based compounds on a mouse model for spinal muscular atrophy. *Exp Neurol.* 2016 May;279:13-26.
- 14) Walsh ME, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, Qaisar R, Sloane L, Rahman MM, Kinter M, Van Remmen H. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell.* 2015 Dec;14(6):957-70.
- 15) Wang J, Wen L, Wang Y, Chen F. Therapeutic Effect of Histone Deacetylase Inhibitor, Sodium Butyrate, on Allergic Rhinitis In Vivo. *DNA Cell Biol.* 2016 Apr;35(4):203-8
- 16) Chen Y, Du J, Zhao YT, Zhang L, Lv G, Zhuang S, Qin G, Zhao TC. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Aug 7;14:99
- 17) Simon-O'Brien E, Alaux-Cantin S, Warnault V, Buttolo R, Naassila M, Vilpoux C. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate decreases excessive ethanol intake in dependent animals. *Addict Biol.* 2015 Jul;20(4):676-89.
- 18) Liang X, Wang RS, Wang F, Liu S, Guo F, Sun L, Wang YJ, Sun YX, Chen XL. Sodium butyrate protects against severe burn-induced remote acute lung injury in rats. *PLoS One.* 2013 Jul 11;8(7):e68786
- 19) Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary MM, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murine DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8. *Lab Invest.* 2013 Jul;93(7):834-43.
- 20) Arpaia N, Rudensky AY. Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 11;111(6):2058-9.
- 21) Resende WR, Valvassori SS, Réus GZ, Varela RB, Arent CO, Ribeiro KF, Bavaresco DV, Andersen ML, Zugno AI, Quevedo J. Effects of sodium butyrate in animal models of mania and depression: implications as a new mood stabilizer. *Behav Pharmacol.* 2013 Oct;24(7):569-79

- 22) Pandey K, Sharma KP, Sharma SK. Histone deacetylase inhibition facilitates massed pattern-induced synaptic plasticity and memory. *Learn Mem.* 2015 Sep 15;22(10):514-8.
- 23) Valvassori SS, Varela RB, Arent CO, Dal-Pont GC, Bobsin TS, Budni J, Reus GZ, Quevedo J. Sodium butyrate functions as an antidepressant and improves cognition with enhanced neurotrophic expression in models of maternal deprivation and chronic mild stress. *Curr Neurovasc Res.* 2014;11(4):359-66.
- 24) Blank M, Werenicz A, Velho LA, Pinto DF, Fedi AC, Lopes MW, Peres TV, Leal RB, Dornelles AS, Roesler R. Enhancement of memory consolidation by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in aged rats. *Neurosci Lett.* 2015 May 6;594:76-81
- 25) Gagliano H, Delgado-Morales R, Sanz-Garcia A, Armario A. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response. *Neuropharmacology.* 2014 Apr;79:75-82
- 26) Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology.* 2016 Mar;102:136-45.
- 27) Valvassori SS, Dal-Pont GC, Steckert AV, Varela RB, Lopes-Borges J, Mariot E, Resende WR, Arent CO, Carvalho AF, Quevedo J. Sodium butyrate has an antimanic effect and protects the brain against oxidative stress in an animal model of mania induced by ouabain. *Psychiatry Res.* 2016 Jan 30;235:154-9.
- 28) Kim, S.W., Hooker, J.M., Otto, N., Win, K., Muench, L., Shea, C., Carter, P., King, P., Reid, A.E., Volkow, N.D., Fowler, J.S., 2013. Whole-body pharmacokinetics of HDAC inhibitor drugs, butyric acid, valproic acid and 4-phenylbutyric acid measured with carbon-11 labeled analogs by PET. *Nucl. Med. Biol.* 40, 912e918
- 29) Schroeder, F.A., Lin, C.L., Crusio, W.E., Akbarian, S., 2007. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol. Psychiatry* 62, 55e64
- 30) Wei, Y., Melas, P.A., Wegener, G., Mathe, A.A., Lavebratt, C., 2015. Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the *Bdnf* gene. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 18.
- 31) Intlekofer, K.A., Berchtold, N.C., Malvaez, M., Carlos, A.J., McQuown, S.C., Cunningham, M.J., Wood, M.A., Cotman, C.W., 2013. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 2027e2034.
- 32) Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes.* 2014;5(2):202-207. doi:10.4161/gmic.27492.