PhD Course in Human Movement and Sport Sciences XXXVIII cycle

PhD candidate: Veronica Volpini Year of enrolment 2022/2023

Abstract (English)

Inflammatory bowel diseases (IBD) represent a growing public health burden, and their chronic, relapsing course calls for management strategies that go beyond pharmacological treatment alone. This thesis investigated the relationship between lifestyle — particularly diet and physical activity —, gut microbiota, and health in IBD, structured around five complementary research areas.

First, a systematic review of 29 studies showed that the preventive role of physical activity in IBD remains understudied compared with its therapeutic role; moderate exercise generally improves disease management (bone density, quality of life, relapse risk), whereas excessive or intense activity may prove counterproductive. The review made it possible to identify a substantial gap concerning the dose–response relationship between physical activity, disease status and intestinal health, highlighting the need for studies able to integrate physical activity parameters with biological markers and gut microbiota characteristics. This evidence provided the rationale for further exploring, in the subsequent stages of the doctoral research, differences in gut microbiota composition between IBD patients and healthy subjects, and their relationship with various modifiable factors, including diet and physical activity.

Second, an observational cohort study (86 subjects: 38 IBD patients, 48 healthy controls) found lower Mediterranean diet adherence, reduced microbiota biodiversity, and higher urinary indican levels (a marker of dysbiosis) in patients compared with controls. A different relationship also emerged between physical activity intensity and microbiota diversity in patients versus controls, suggesting that the effects of physical exercise on the intestinal microbial component may vary depending on health status. Overall, the study contributed to characterising the role of modifiable factors, such as diet and physical activity, in modulating the gut microbiota, and highlighted the necessity to consider these factors from a personalised perspective integrated into IBD management.

Third, building on the evidence that emerged from the IBD studies regarding the role of diet and gut microbiota, the research was extended to a different model, represented by the mother-infant dyad, with the aim of further investigating the capacity of nutritional and lifestyle factors to modulate gut microbial composition. In this cohort, a brief dietary counselling — supplemented, in one group, with specific plant-derived foods — led to a significant increase in Mediterranean diet adherence and was associated with differences in

maternal gut microbiota composition between the two groups. The partial overlap between maternal and infant microbial profiles was also found to be consistent with the phenomenon of vertical microbial transmission. In parallel, physical activity and maternal age emerged as possible factors associated with S100B levels in breast milk, adding a further element of interest to the study of nutrition-host-microbiota interactions.

Fourth, the emergence of S100B as a possible player in the nutrition-host-microbiota interaction directed a subsequent phase of the research towards identifying potential dietary sources of this protein. Combined in silico and in vitro investigations identified S100B-like immunoreactive material in several plant-derived foods (including apple, durian, baobab and açaí), the first evidence of its kind, supporting a possible phyto-therapeutic role for this protein.

Fifth, as part of the further investigation into the possible role of S100B in its interaction with the gut microbiota, a pilot in vivo study in a murine model confirmed that oral S100B administration modulates gut microbiota composition, while also highlighting sample storage method as a methodologically relevant variable and providing preliminary kinetic data.

Overall, these findings outline a coherent picture in which diet, physical activity and S100B act as modulable, interconnected factors of gut microbiota composition, relevant to both IBD management and maternal-infant health. The heterogeneity of study designs, the observational nature of part of the evidence, and the exploratory character of the experimental studies are, however, elements to be considered in the overall interpretation of the results. This evidence contributes to generating new research hypotheses and underscores the need for larger, longitudinal and mechanistic studies aimed at clarifying the causal relationships and biological mechanisms involved, and at assessing their potential application into clinical and preventive practice.

Corso di Dottorato in Scienze del Movimento Umano e dello Sport XXXVIII ciclo

Dottoranda: Veronica Volpini AA di iscrizione 2022/2023

Abstract (italiano)

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) rappresentano un carico crescente per la sanità pubblica, e il loro decorso cronico-recidivante richiede strategie di gestione che vadano oltre il solo trattamento farmacologico. La presente tesi ha indagato la relazione tra stile di vita, in particolare dieta ed attività fisica, microbiota intestinale e salute nelle IBD, articolandosi in cinque filoni di ricerca complementari.

In primo luogo, una revisione sistematica di 29 studi ha mostrato che il ruolo preventivo dell'attività fisica nelle IBD è ancora poco studiato rispetto al suo ruolo terapeutico; l'esercizio moderato migliora generalmente la gestione della malattia (densità ossea, qualità di vita, rischio di recidiva), mentre un'attività eccessiva o intensa può risultare controproducente. La revisione ha pertanto consentito di identificare una rilevante lacuna riguardante la relazione dose–risposta tra attività fisica, stato di malattia e salute intestinale, evidenziando la necessità di studi in grado di integrare parametri di attività fisica con indicatori biologici e caratteristiche del microbiota intestinale. Tale evidenza ha costituito il razionale per approfondire, nelle fasi successive della ricerca dottorale, le differenze nella composizione del microbiota intestinale tra pazienti IBD e soggetti sani e la loro relazione con diversi fattori modificabili, tra cui dieta e attività fisica.

In secondo luogo, uno studio di coorte osservazionale (86 soggetti: 38 pazienti IBD, 48 controlli sani) ha rilevato una minore aderenza alla dieta mediterranea, una ridotta biodiversità del microbiota e livelli di indicano urinario (marcatore di disbiosi) più elevato nei pazienti rispetto ai controlli. È emersa inoltre una diversa relazione tra intensità dell'attività fisica e diversità del microbiota nei pazienti rispetto ai controlli, suggerendo che gli effetti dell'esercizio fisico sulla componente microbica intestinale possano variare in funzione dello stato di salute. Nel complesso, lo studio ha contribuito a caratterizzare il ruolo congiunto di fattori modificabili, quali dieta e attività fisica, nella modulazione del microbiota intestinale, evidenziando la necessità di considerare tali fattori in una prospettiva personalizzata e integrata nella gestione delle IBD.

In terzo luogo, a partire dalle evidenze emerse nelle IBD sul ruolo della dieta e del microbiota intestinale, la ricerca è stata estesa a un diverso modello, rappresentato dalla diade madre-neonato, con l'obiettivo di approfondire la capacità di fattori nutrizionali e stile

di vita di modulare la composizione microbica intestinale. In questa coorte, un breve counselling dietetico, integrato, in un gruppo, di specifici alimenti di origine vegetale, ha determinato un significativo incremento dell'aderenza alla dieta mediterranea ed è risultato associato a differenze nella composizione del microbiota materno tra i due gruppi. La parziale sovrapposizione tra i profili microbici materni e neonatali è risultata inoltre compatibile con il fenomeno della trasmissione microbica verticale. Parallelamente, l'attività fisica e l'età materna sono emerse come possibili fattori associati ai livelli di S100B nel latte materno, introducendo un ulteriore elemento di interesse per lo studio delle interazioni tra nutrizione, ospite e microbiota.

In quarto luogo, l'emergere di S100B quale possibile elemento coinvolto nell'interazione tra nutrizione, ospite e microbiota ha orientato una successiva fase della ricerca verso l'identificazione di potenziali fonti alimentari di questa proteina. Indagini combinate in silico ed in vitro hanno identificato materiale immunoreattivo S100B-simile in diversi alimenti di origine vegetale (tra cui mela, durian, baobab e açai), prima evidenza di questo tipo, a sostegno di un possibile ruolo fitoterapico di questa proteina.

In quinto luogo, nell'ambito dell'approfondimento del possibile ruolo di S100B nell'interazione con il microbiota intestinale, uno studio pilota in vivo su modello murino ha confermato che la somministrazione orale di S100B modula la composizione del microbiota intestinale, evidenziando inoltre il metodo di conservazione dei campioni come variabile metodologicamente rilevante e fornendo dati cinetici preliminari.

Nel complesso, questi risultati delineano un quadro coerente in cui dieta, attività fisica e S100B agiscono come fattori modulabili e interconnessi della composizione del microbiota intestinale, rilevanti sia per la gestione delle IBD sia per la salute materno-infantile. L'eterogeneità dei disegni di studio, la natura osservazionale di parte delle evidenze e il carattere esplorativo degli studi sperimentali rappresentano tuttavia elementi da considerare nell'interpretazione complessiva dei risultati. Tali evidenze contribuiscono a generare nuove ipotesi di ricerca e sottolineano la necessità di studi più ampi, longitudinali e meccanicistici, finalizzati a chiarire le relazioni causali e i meccanismi biologici coinvolti e a valutarne la potenziale trasferibilità in ambito clinico e preventivo.