



Le Guide Love Your Life

NOI, ECOSISTEMA

Microbiota, viroma e probiotica:
dalla coevoluzione microbica alla fisiologia dell'organismo umano

*Un nuovo sguardo
sulla salute:
più di un individuo,
un ecosistema.*

MICROBIOTA
VIROMA
PROBIOTICA
SALUTE
INTEGRAZIONE
LONGEVITÀ



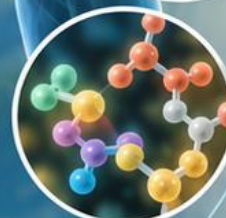
BATTERI



VIROMA
E FAGI



FUNGHI
E ALTRI
MICRORGANISMI



METABOLITI
E SCFA



BARRIERA
E IMMUNITÀ

GIOVANNI CHETTA

NOI, ECOSISTEMA

Microbiota, viroma e probiotica: dalla coevoluzione microbica alla fisiologia dell'organismo umano

Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico

Sommario

Guida alla lettura.....	6
Introduzione – L’uomo non è solo umano.....	7
PARTE I – ORIGINE ED EVOLUZIONE DELL’ECOSISTEMA UMANO	8
3. Alle origini della vita cellulare	8
4. Cellula umana e cellula microbica a confronto	9
5. Coevoluzione tra uomo e microrganismi	11
PARTE II – CHI ABITA IL NOSTRO ECOSISTEMA	12
6. La grande genealogia microbica.....	12
7. I principali phyla batterici dell’uomo	12
8. Generi e specie di maggiore interesse fisiologico	12
9. Non tutti i microrganismi fanno la stessa cosa	13
PARTE III – LA GEOGRAFIA DEL MICROBIOTA.....	15
10. Il microbiota non è distribuito in modo uniforme	15
11. Ossigeno, pH e nutrienti modellano l’ecosistema	16
12. Bifidobatteri e lattobacilli: dove vivono realmente?	17
13. La parete intestinale come ecosistema tridimensionale	17
PARTE IV – IL METABOLISMO DEL MICROBIOTA	19
14. Il microbiota come organo metabolico	19
15. Prebiotici, fibre, amidi resistenti e substrati fermentabili	21
16. SCFA – acidi grassi a catena corta: molto più di semplici prodotti della fermentazione.....	22
17. Cross-feeding: quando un batterio nutre un altro batterio.....	25
18. Metaboliti favorevoli e metaboliti potenzialmente dannosi	26
PARTE V – MICROBIOTA E FISIOLOGIA DELL’OSPITE	27
19. Barriera intestinale.....	27
20. Microbiota e sistema immunitario.....	30
21. Asse intestino–cervello	30
22. Microbiota e metabolismo energetico.....	32
23. L’asse microbiota–mitocondrio.....	32
24. Microbiota e fegato.....	32

25. Microbiota e apparato cardiovascolare	33
26. Microbiota, muscolo e osso	33
27. Microbiota e sistema endocrino	33
28. Microbiota e pelle	34
29. Microbiota orale, respiratorio, urogenitale e oculare	34
PARTE VI – VIROMA: IL LATO MENO CONOSCIUTO DELL’ECOSISTEMA	37
30. Che cosa intendiamo per viroma	37
31. Batteriofagi: regolatori invisibili del microbiota	37
32. Virus, vescicole extracellulari ed esosomi.....	37
33. Il viroma come regolatore dell’ecosistema.....	38
PARTE VII – COME NASCE IL MICROBIOTA INDIVIDUALE	39
34. Dalla gravidanza ai primi mille giorni	39
35. Il microbiota lungo la vita.....	42
36. Il microbiota è personale.....	44
PARTE VIII – EUBIOSI, DISBIOSI E MALATTIA	45
37. Eubiosi e disbiosi: concetti utili ma non assoluti	45
38. Disbiosi: causa, conseguenza o adattamento?	45
39. Farmaci e microbiota.....	46
40. Alimentazione occidentale e perdita di biodiversità	47
PARTE IX – PROBIOTICA: DALLE ORIGINI ALLA MEDICINA CONTEMPORANEA	48
41. Storia della probiotica	48
42. Che cosa è realmente un probiotico	48
43. Probiotico, prebiotico, sinbiotico, postbiotico e paraprobiotico	48
44. Il concetto fondamentale di ceppo-specificità.....	49
45. Principali specie e ceppi utilizzati in probiotica	49
46. Meccanismi di azione dei probiotici.....	50
47. Quando il probiotico colonizza e quando non colonizza	50
48. Dose e unità formanti colonia.....	50
49. Timing dei probiotici.....	50
PARTE X – APPLICAZIONI DELLA PROBIOTICA.....	52

50. Diarrea associata ad antibiotici	52
51. Diarrea infettiva.....	52
52. Stipsi	52
53. Sindrome dell'intestino irritabile	52
54. Malattie infiammatorie intestinali	52
55. Diverticolosi e diverticolite.....	53
56. Helicobacter pylori	53
57. SIBO e IMO: sovracrescita batterica del tenue e sovracrescita di metanogeni intestinali	55
58. Intolleranza al lattosio	55
59. Barriera intestinale e infiammazione di basso grado.....	55
60. Allergie e immunomodulazione	56
61. Metabolismo, obesità e insulino-resistenza	56
62. Salute urogenitale	56
63. Microbiota e menopausa	56
64. Microbiota, stress, ansia e sonno.....	57
65. Sport ed exercise physiology.....	57
66. Invecchiamento e longevity	57
PARTE XI – OLTRE I PROBIOTICI TRADIZIONALI	59
67. Next-generation probiotics	59
68. Postbiotici: definizione, promesse e reale utilità	59
69. Trapianto di microbiota fecale	61
70. Batteriofagoterapia	61
71. Microbiota di precisione	61
PARTE XII – MISURARE IL MICROBIOTA	62
72. Come si studia il microbiota	62
73. Il grande limite dell'analisi fecale	63
74. Esami fecali del microbiota: utilità reale e limiti clinici.....	63
PARTE XIII – COSTRUIRE UN ECOSISTEMA RESILIENTE	66
75. Alimentazione per il microbiota.....	66
76. Microbiota e ritmi circadiani	66

77. Exercise physiology e microbiota	66
78. Stress, ambiente e microbiota	67
79. Una strategia integrata.....	67
PARTE XIV – UNA NUOVA IDEA DI INDIVIDUO	68
80. Il microbiota come sistema dinamico	68
81. Il concetto di olobionte: utilità e limiti.....	68
82. Dalla genetica alla metagenetica	68
83. Dall’individuo all’ecosistema.....	68
84. Medicina dell’ospite o medicina dell’ecosistema?	68
Conclusioni – Noi, ecosistema	69
Glossario essenziale	69
Bibliografia	73
L'Autore.....	77

Guida alla lettura

Il volume riunisce in un quadro unitario temi che fisiologia, nutrizione, immunologia e clinica spesso trattano separatamente. Il microbiota non costituisce un compartimento isolato: dialoga con la barriera intestinale, il sistema immunitario, il metabolismo, i mitocondri, il sistema nervoso e gli altri ecosistemi microbici dell'organismo.

La lettura procede su tre piani che si richiamano continuamente. Il primo riguarda la biologia di base: origine evolutiva, genealogia microbica, topografia, metabolismo e viroma. Il secondo segue la fisiologia dell'ospite: barriera, immunità, mitocondri e assi intestino-cervello, intestino-fegato, intestino-muscolo e intestino-osso. Il terzo affronta l'intervento: alimentazione, prebiotici, probiotici, sinbiotici, postbiotici, test fecali, trapianto di microbiota e prospettive di precisione.

MESSAGGIO CHIAVE

Il volume non usa il termine "microbiota" come sinonimo di contenuto fecale. Le feci costituiscono un campione accessibile di una parte dell'ecosistema intestinale, non la sua mappa completa.

Come interpretare il grado di certezza

Il testo distingue i dati consolidati dalle ipotesi ancora controverse. Questa distinzione diventa essenziale quando si discutono la distribuzione di bifidobatteri e lattobacilli, il rapporto tra virus ed esosomi, il significato clinico dei profili fecali e l'utilità dei postbiotici. Una teoria può essere biologicamente plausibile e scientificamente feconda senza essere già dimostrata come regola generale. Le sigle e gli acronimi vengono esplicitati alla prima occorrenza di ciascun capitolo; per un richiamo rapido ai termini specialistici, il lettore può inoltre consultare il Glossario essenziale collocato al termine del volume.

Terminologia essenziale

Termine	Significato operativo
Microbiota	Insieme dei microrganismi presenti in un determinato ambiente.
Microbioma	In senso moderno comprende microrganismi, geni, funzioni, metaboliti e contesto ecologico; nella letteratura il termine viene usato anche in senso più ristretto.
Metagenoma	Patrimonio genetico complessivo rilevato in una comunità microbica.
Viroma	Componente virale di un ecosistema, comprendente soprattutto batteriofagi e virus eucariotici.
Ceppo	Linea identificata all'interno di una specie; rappresenta spesso il livello decisivo per attribuire proprietà probiotiche.
Eubiosi / disbiosi	Termini descrittivi utili se collegati a funzioni e contesto; non costituiscono diagnosi universali.



Introduzione – L'uomo non è solo umano

La descrizione tradizionale dell'organismo umano parte dalle cellule che possiedono il nostro genoma. Questa impostazione rimane corretta ma non basta a rappresentare la fisiologia reale. Cute e mucose ospitano comunità microbiche che metabolizzano substrati, trasformano acidi biliari e farmaci, producono molecole di segnalazione, competono con potenziali patogeni e contribuiscono all'educazione immunitaria. L'organismo vive in rapporto continuo con una componente biologica associata; la separazione tra "noi" e "microbi" resta necessaria sul piano genetico ma risulta incompleta sul piano funzionale.

Le stime moderne hanno corretto anche un'immagine molto diffusa: non esistono dieci batteri per ogni cellula umana. Nel riferimento quantitativo più citato, un adulto di 70 kg possiede circa $3,0 \times 10^{13}$ cellule umane e circa $3,8 \times 10^{13}$ batteri; il rapporto è dello stesso ordine di grandezza e varia con corporatura e contenuto colico (Sender, Fuchs e Milo, 2016). Il punto decisivo non è il rapporto numerico. Conta soprattutto la quantità di informazione metabolica e genetica che l'ecosistema microbico aggiunge alle capacità dell'ospite.

FERMATI UN ATTIMO

Dove termina realmente l'organismo umano? La membrana delle nostre cellule definisce l'identità cellulare, mentre la fisiologia quotidiana dipende anche da organismi che non condividono il nostro genoma. La salute emerge dalla relazione tra questi livelli.



PARTE I – ORIGINE ED EVOLUZIONE DELL'ECOSISTEMA UMANO

3. Alle origini della vita cellulare

La complessità della vita cellulare è emersa attraverso cooperazione, competizione e incorporazione di funzioni. Batteri e archei appartengono a linee evolutive distinte e hanno preceduto di molto la comparsa degli eucarioti. La cellula eucariotica possiede un nucleo delimitato da membrana e organelli specializzati; i procarioti concentrano invece in uno spazio più semplice funzioni biochimiche estremamente versatili. Una maggiore complessità strutturale non implica una superiorità metabolica assoluta: il mondo microbico conserva una varietà di vie energetiche che nessuna singola cellula umana possiede.

La teoria endosimbiotica interpreta il mitocondrio come il discendente di un batterio incorporato stabilmente in una cellula ancestrale. Le analisi filogenetiche collegano l'origine mitocondriale a linee batteriche affini agli Alphaproteobacteria, anche se la posizione esatta dell'antenato rimane oggetto di studio. Nel corso dell'evoluzione, gran parte dei geni dell'endosimbionte è stata perduta o trasferita al nucleo; il mitocondrio ha mantenuto un piccolo genoma circolare, mitoribosomi di ascendenza batterica e una divisione per fissione coordinata con la cellula ospite. Questi caratteri genetici e strutturali si affiancano a una firma lipidica particolarmente significativa: la cardiolipina.

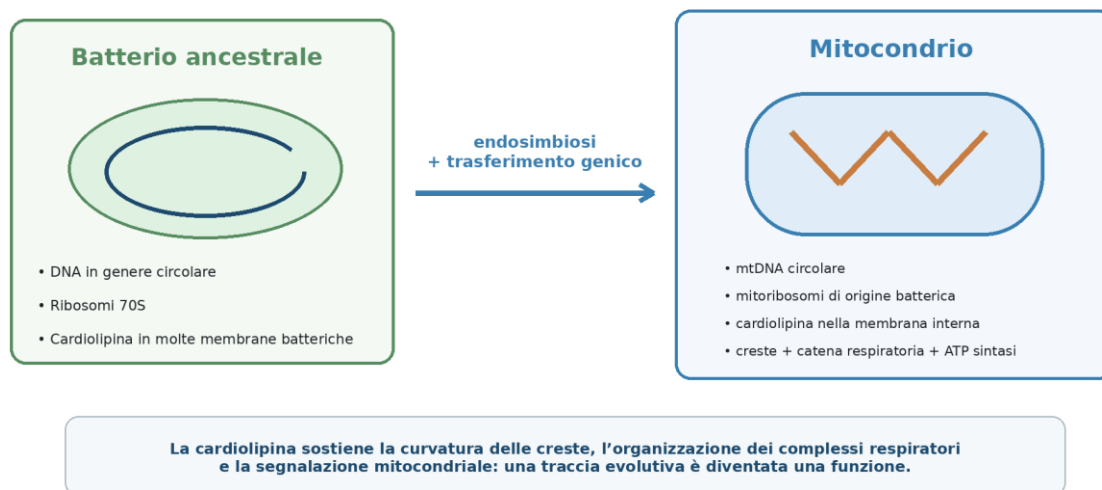
Cardiolipina: una firma lipidica dell'endosimbiosi

La cardiolipina, o difosfatidilglicerolo, aggiunge un tassello biochimico al quadro evolutivo. È presente nelle membrane di numerosi batteri e, nelle cellule eucariotiche mature, si concentra soprattutto nella membrana mitocondriale interna. La sua distribuzione non dimostra da sola l'origine batterica del mitocondrio ma si accorda con le evidenze filogenetiche, genetiche e metaboliche che sostengono l'endosimbiosi. La continuità riguarda anche le vie biosintetiche e il ruolo della cardiolipina nell'organizzazione di membrane dedicate alla conversione energetica.

Nella membrana mitocondriale interna la cardiolipina non rappresenta un semplice residuo evolutivo. La struttura con quattro catene aciliche e la particolare geometria molecolare favoriscono la curvatura delle creste e contribuiscono all'organizzazione dei complessi della catena respiratoria, dell'ATP-sintasi, l'enzima che sintetizza adenosina trifosfato (ATP), e dei supercomplessi ossidativi. Il rimodellamento della cardiolipina, al quale partecipa la tafazzina, influenza la stabilità della membrana e la relazione con il citocromo c. Quando la cardiolipina viene ossidata o redistribuita, essa partecipa anche a segnali che coinvolgono apoptosi e controllo di qualità mitocondriale. La parentela con il mondo batterico si manifesta quindi nello stesso punto in cui struttura di membrana e bioenergetica diventano inseparabili.

Endosimbiosi: la firma lipidica della cardiolipina

Una continuità biochimica tra numerosi batteri e la membrana mitocondriale interna



Schema. Cardiolipina e origine endosimbiotica: la continuità tra membrane batteriche e membrana mitocondriale interna riguarda sia la struttura sia la bioenergetica.

Perché questa storia conta ancora

La parentela evolutiva non rende il mitocondrio un batterio indipendente. Aiuta però a comprendere perché segnali microbici, antibiotici, metaboliti e meccanismi immunitari possano intersecare la biologia mitocondriale. L'asse microbiota-mitocondrio non è soltanto una metafora: mette in comunicazione due livelli biologici che condividono una storia antica attraverso metabolismo, segnali redox e vie infiammatorie.

4. Cellula umana e cellula microbica a confronto

Una cellula eucariotica tipica misura decine di micrometri, mentre molti batteri si collocano nell'ordine di 0,5–5 micrometri. I mitocondri occupano una scala intermedia che richiama la loro origine endosimbiotica. Virus e vescicole extracellulari raggiungono spesso dimensioni di decine o centinaia di nanometri. Le dimensioni non predicono però la complessità funzionale: un batterio possiede un genoma relativamente compatto ma può modificare rapidamente l'espressione dei propri geni e scambiare materiale genetico con altri microrganismi.

Il genoma umano contiene circa ventimila geni codificanti proteine. Un singolo batterio ne possiede in genere alcune migliaia; l'intera comunità intestinale offre però un repertorio molto più ampio. Già nel 2014 il catalogo integrato del microbioma intestinale superava 9,8 milioni di geni microbici di riferimento. Non ha senso sommare meccanicamente "geni umani" e "geni microbici", perché molti geni sono ridondanti e la loro presenza non implica espressione. Il confronto mostra comunque l'enorme estensione del potenziale biochimico associato all'ospite.

Caratteristica	Cellula eucariotica umana	Batterio	Mitocondrio	Virus / vescicola extracellulare
Ordine di grandezza	≈10–100 μm	≈0,5–5 μm	≈0,5–2 μm	≈30–300 nm, con ampia variabilità
Materiale genetico	Acido desossiribonucleico (DNA) nucleare lineare; 23 coppie di cromosomi	DNA in genere circolare; spesso un cromosoma più plasmidi	Piccolo DNA circolare proprio, oltre a proteine codificate dal nucleo	Virus: DNA o acido ribonucleico (RNA) secondo il tipo; vescicola: nessun genoma replicativo proprio
Geni	≈20.000 geni codificanti proteine	Da centinaia a diverse migliaia secondo la specie	37 geni nel DNA mitocondriale (mtDNA) umano	Da pochissimi geni a centinaia nei virus; non applicabile alle vescicole
Ribosomi	80S citosolici	70S	Mitoribosomi di origine batterica ma fortemente modificati	Assenti; il virus usa l'apparato della cellula ospite
Produzione di adenosina trifosfato (ATP)	Mitocondri e glicolisi	Vie molto diverse secondo la specie	Fosforilazione ossidativa	Assente come sistema autonomo
Replicazione autonoma	Divisione cellulare regolata dall'organismo	Scissione binaria	Divisione dipendente dalla cellula ospite	Virus: replicazione solo nella cellula; vescicole: non replicano
Significato biologico	Unità dell'organismo pluricellulare	Organismo cellulare autonomo	Organello endosimbiotico integrato	Virus: entità replicativa acellulare; vescicole: sistemi di comunicazione cellulare
Cardiolipina	Non caratterizza la membrana plasmatica; nelle cellule umane è concentrata soprattutto nei mitocondri.	Presente nelle membrane di numerosi taxa, in proporzioni variabili.	Arricchita nella membrana interna; sostiene creste, catena respiratoria e fosforilazione ossidativa.	Non è un carattere definitorio; gli involucri virali derivano in genere da membrane dell'ospite.

Il confronto mette in luce sia una continuità evolutiva sia differenze essenziali. Il mitocondrio conserva caratteri di ascendenza batterica senza essere un batterio indipendente; il virus possiede un programma genetico replicativo ma dipende dalla cellula; una vescicola extracellulare trasporta molecole senza disporre di un programma autonomo di replicazione. Queste differenze diventano decisive quando si mettono a confronto viroma ed esosomi.

Ordini di grandezza: cellule, batteri, mitocondri e virus



Schema comparativo: le forme non sono in scala reale; le differenze effettive coprono più ordini di grandezza.

Figura 1. Ordini di grandezza di cellule e particelle biologiche. Il confronto è schematico e serve a visualizzare le differenze di scala.

5. Coevoluzione tra uomo e microrganismi

L'ospite seleziona il proprio microbiota attraverso pH, muco, ossigeno, bile, immunità, temperatura e disponibilità di substrati. Il microbiota esercita a sua volta una pressione sull'ospite modificando digestione, resistenza alla colonizzazione, maturazione immunitaria e metabolismo. Da questa reciprocità non nasce un equilibrio immobile ma una coevoluzione nella quale la stabilità dipende dalla capacità di adattarsi senza perdere le funzioni essenziali.

Le società industrializzate mostrano spesso una riduzione di taxa e funzioni presenti in popolazioni con stili di vita tradizionali. Antibiotici, dieta povera di fibre, urbanizzazione, minor contatto con suolo e animali, cesareo e riduzione dell'allattamento possono contribuire a questo fenomeno. La cosiddetta ipotesi degli "old friends" sottolinea che il sistema immunitario si è sviluppato in presenza di una ricca esposizione microbica; la perdita di alcune relazioni antiche può alterare i segnali che sostengono la tolleranza immunologica.

TAKE HOME MESSAGE

La biodiversità non rappresenta un valore assoluto. Una comunità più ricca può essere vantaggiosa in molti contesti; ma la funzione, la resilienza e la relazione con l'ospite contano più di un singolo indice di diversità.

PARTE II – CHI ABITA IL NOSTRO ECOSISTEMA

6. La grande genealogia microbica

Il microbiota umano comprende batteri, archei, funghi, protozoi e altri eucarioti microscopici; il viroma comprende virus e batteriofagi. La tassonomia organizza questi organismi in dominio, phylum, classe, ordine, famiglia, genere, specie e ceppo. La sequenza non è un esercizio nominale: una proprietà osservata in un ceppo non può essere attribuita automaticamente all'intera specie, così come una proprietà della specie non può essere estesa all'intero genere.

La genomica ha modificato profondamente la classificazione batterica. Il caso dei lattobacilli è emblematico: nel 2020 il vecchio genere *Lactobacillus* è stato suddiviso in numerosi nuovi generi, tra cui *Lacticaseibacillus*, *Limosilactobacillus* e *Lactiplantibacillus*. Molti prodotti commerciali mantengono ancora la vecchia denominazione per familiarità; una trattazione rigorosa deve riportare quando opportuno sia il nome aggiornato sia il nome storico.

MESSAGGIO CHIAVE

“Bifidobatteri” o “lattobacilli” identificano gruppi ampi. La fisiologia e l'effetto clinico dipendono dalla specie, dal ceppo, dalla dose, dalla formulazione e dal contesto dell'ospite.

7. I principali phyla batterici dell'uomo

Nel colon adulto ricorrono soprattutto Bacillota, denominati storicamente Firmicutes, e Bacteroidota, denominati storicamente Bacteroidetes. Actinomycetota comprende tra gli altri *Bifidobacterium*; Pseudomonadota comprende numerosi batteri Gram-negativi, inclusi diversi Enterobacteriaceae; Verrucomicrobiota comprende *Akkermansia*. Fusobacteriota e altri gruppi sono meno abbondanti ma possono assumere rilievo in specifiche nicchie o condizioni.

Il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes è stato a lungo presentato come indicatore semplice di obesità o disbiosi. Le evidenze accumulate mostrano che il rapporto varia ampiamente tra individui, metodi analitici, diete e popolazioni; esso non possiede un valore diagnostico affidabile preso isolatamente. Un ecosistema non può essere ridotto a due contenitori tassonomici, soprattutto perché all'interno di ciascun phylum convivono organismi con funzioni differenti.

8. Generi e specie di maggiore interesse fisiologico

Bifidobacterium utilizza oligosaccaridi mediante il caratteristico “bifid shunt” e produce soprattutto acetato e lattato, che possono alimentare altri microrganismi. *Faecalibacterium*, *Roseburia* ed *Eubacterium* comprendono importanti produttori di butirrato. *Akkermansia muciniphila* utilizza mucina e può partecipare al ricambio dello strato mucoso; la sua funzione dipende dalla disponibilità di substrato e dal contesto. *Bacteroides* e *Prevotella* possiedono grandi repertori enzimatici per l'utilizzo di polisaccaridi, mentre *Ruminococcus* identifica gruppi funzionalmente eterogenei.

Enterococcus faecium chiarisce bene il principio della ceppo-specificità. Alcuni ceppi vengono impiegati come probiotici, altri possono acquisire resistenze e fattori di virulenza. Lo stesso vale per *Escherichia coli*: Nissle 1917 possiede una lunga storia d'impiego probiotico, mentre altri ceppi sono commensali neutrali o patogeni. Il nome della specie, da solo, non definisce il comportamento biologico.

Escherichia coli: commensale, probiotico o patobionte?

Escherichia coli mostra con particolare chiarezza perché il nome di una specie non basti a descriverne la funzione. Molti ceppi vivono come commensali intestinali e occupano soprattutto nicchie nelle quali l'ossigeno è più disponibile rispetto al lume colico profondamente anaerobio. Altri possiedono caratteristiche probiotiche, come *E. coli* Nissle 1917; altri ancora appartengono a patotipi enteropatogeni oppure acquisiscono fattori di virulenza che cambiano radicalmente il rapporto con l'ospite.

Alcuni ceppi di *E. coli* sintetizzano menaquinoni, cioè forme della vitamina K2. Il dato è fisiologicamente interessante ma non dimostra che *E. coli* soddisfi il fabbisogno umano di vitamina K. Quantità prodotta, sede colica e assorbimento effettivo variano e il contributo sistemico del microbiota resta difficile da quantificare. Questa via biosintetica descrive una funzione potenzialmente utile senza trasformare *E. coli* in un "batterio buono" in senso assoluto.

Sul versante opposto, alcune linee di *E. coli* possiedono l'isola genomica *pks* e producono colibactina, una genotossina capace di danneggiare l'acido desossiribonucleico (DNA). Le firme mutazionali compatibili con colibactina e l'arricchimento di *E. coli pks+* in alcuni carcinomi colorettali sostengono un possibile contributo alla carcinogenesi. Anche qui il significato dipende da ceppo e contesto: *E. coli pks+* può essere rilevato anche in persone senza tumore e la sua presenza non costituisce, da sola, una diagnosi oncologica.

Gruppo	Funzione frequentemente associata	Nota interpretativa
Bifidobacterium	Fermentazione di oligosaccaridi; acetato e lattato	Molto importante nel neonato; distribuzione adulta variabile.
Faecalibacterium / Roseburia	Produzione di butirrato	Anaerobi stretti; sensibili all'ossigeno.
Akkermansia	Utilizzo della mucina	Mucinolisi fisiologica se inserita in un ecosistema equilibrato.
Bacteroides / Prevotella	Degradazione di polisaccaridi	Il significato dipende da specie, dieta e funzioni.
Enterococcus	Competizione e produzione di batteriocine in alcuni ceppi	Non tutte le linee sono equivalenti sul piano della sicurezza.

9. Non tutti i microrganismi fanno la stessa cosa

La classificazione funzionale completa la tassonomia. I saccarolitici utilizzano carboidrati; i proteolitici degradano proteine e aminoacidi; i mucinolitici utilizzano glicani del muco; i metanogeni appartengono agli archei e consumano idrogeno producendo metano; i solfato-



riduttori producono solfuro di idrogeno. La stessa comunità può contenere attività utili o problematiche in funzione della quantità, della sede e del substrato disponibile.

Il cross-feeding è uno dei principi centrali dell'ecologia intestinale. Un microrganismo produce un metabolita che diventa substrato per un altro; da questa cooperazione nasce una catena metabolica. La fisiologia del microbiota assomiglia quindi più a una rete trofica che a una collezione di specie indipendenti.

Archei e microbiota: minoritari non significa irrilevanti

Gli archei formano un dominio distinto da quello batterico e, nell'intestino umano, sono rappresentati soprattutto dai metanogeni. *Methanobrevibacter smithii* è il taxon rilevato più spesso: utilizza l'idrogeno e l'anidride carbonica generati dalle fermentazioni batteriche e produce metano, modificando la pressione dell'idrogeno e quindi l'efficienza di alcune reti fermentative. *Methanosphaera stadtmanae* e i *Methanomassiliicoccales* seguono vie metaboliche differenti. In alcuni soggetti una maggiore produzione di metano si associa a un transito più lento e può assumere rilievo nella sovracrescita di metanogeni intestinali; il dato non rende però patogeni tutti gli archei né consente di descrivere l'intero archaeome attraverso la sola concentrazione di metano (Malat, Drancourt e Grine, 2024).

Il microbiota rappresenta una frazione numericamente modesta rispetto alla componente batterica, ma le cellule fungine sono più grandi e possono interagire intensamente con l'immunità mucosale. *Candida* e *Saccharomyces* compaiono frequentemente nelle feci; *Malassezia* e altri funghi vengono rilevati in proporzioni che dipendono dalla sede, dalla dieta, dall'ambiente e dal metodo di campionamento. Beta-glucani, mannani e chitina vengono riconosciuti da recettori dell'immunità innata e partecipano al dialogo con la mucosa. Nelle malattie infiammatorie intestinali sono state descritte modificazioni del microbiota, tuttavia i risultati variano molto tra gli studi e nessuna firma fungina possiede oggi un valore diagnostico autonomo. Anche in questo caso presenza, abbondanza e causalità devono rimanere concetti distinti (Ost e Round, 2023).

PARTE III – LA GEOGRAFIA DEL MICROBIOTA

10. Il microbiota non è distribuito in modo uniforme

Il tubo digerente presenta gradienti longitudinali marcati. Lo stomaco impone acidità e transito; duodeno e digiuno ricevono bile, enzimi pancreatici e una quota di ossigeno maggiore rispetto al colon; l'ileo mostra densità microbica crescente; il colon offre tempi di transito più lunghi, abbondanza di substrati fermentabili e condizioni fortemente anaerobie. La densità microbica aumenta di diversi ordini di grandezza procedendo verso il colon.

La distribuzione possiede anche un asse trasversale. Il contenuto del lume non coincide con la comunità aderente al muco; la superficie epiteliale e le cripte rappresentano microambienti differenti. Gli studi di biogeografia intestinale hanno mostrato una forte eterogeneità spaziale e hanno ridimensionato l'idea secondo cui un campione fecale possa essere assunto come rappresentazione completa del tratto gastrointestinale.

Sede	Biomassa e ambiente	Gruppi frequentemente rilevati	Limite interpretativo
Stomaco	Biomassa bassa; pH acido; transito rapido	<i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillaceae</i> e altri aerotolleranti	Farmaci antisecretivi e pasto modificano fortemente l'habitat.
Duodeno-digiuno	Biomassa relativamente bassa; più ossigeno, bile e secrezioni	<i>Streptococcaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Veillonella</i> e taxa orali in proporzioni variabili	Contaminazione e bassa biomassa rendono il campionamento difficile.

Sede	Biomassa e ambiente	Gruppi frequentemente rilevati	Limite interpretativo
Ileo	Biomassa crescente; ossigeno in diminuzione; acidi biliari ancora rilevanti	Comunità più dense; Enterobacteriaceae, Streptococcaceae, Bacteroidota e anaerobi secondo il soggetto	Il contenuto luminale non coincide con la mucosa ileale.
Cieco-colon prossimale	Biomassa molto elevata; fermentazione intensa; ambiente anaerobio	Bacteroidota, Bacillota e numerosi produttori o utilizzatori di acidi grassi a catena corta (SCFA)	Forti gradienti tra lume, muco e cripte.
Colon distale-retto	Biomassa molto elevata; fermentazione residua; transito più lento	Comunità anaerobie mature; composizione influenzata dal transito	Le feci rappresentano soprattutto questo compartimento luminale finale.
Muco e cripte	Microambienti con gradienti locali di ossigeno, substrati e segnali immunitari	Comunità aderenti e nicchie specie-specifiche	Richiedono biopsie o campionamenti diretti; non sono inferibili dalle sole feci.

Biogeografia intestinale: gradienti distinti lungo il tubo digerente

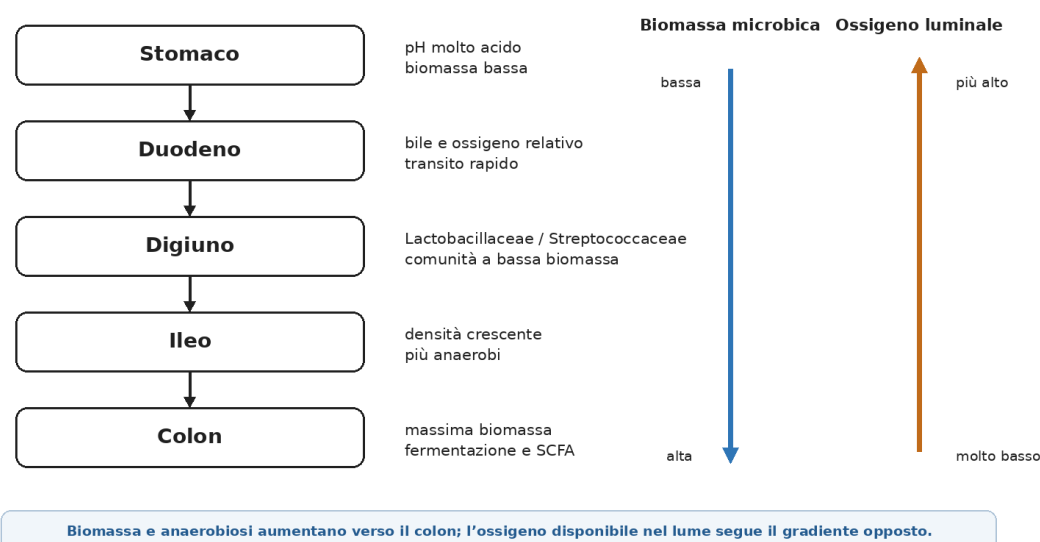


Figura 2. Biogeografia intestinale schematica. Biomassa, ossigeno, pH, bile, transito e disponibilità di nutrienti selezionano comunità differenti lungo l'intestino.

11. Ossigeno, pH e nutrienti modellano l'ecosistema

L'ossigeno rappresenta un selettore potente. La mucosa riceve ossigeno dal sangue, mentre il lume colico diventa quasi completamente anaerobio; tra questi estremi esiste un gradiente che consente nicchie differenti. Il pH modifica la crescita microbica e dipende a sua volta dalla fermentazione. Gli acidi grassi a catena corta (SCFA) acidificano il contenuto colico e possono sfavorire alcuni microrganismi potenzialmente patogeni.

Bile, immunoglobuline secrete, peptidi antimicrobici, muco, peristalsi e tempo di transito impediscono che la comunità diventi un semplice riflesso della dieta. La fisiologia dell'ospite



costruisce l'habitat. La dieta fornisce il materiale fermentabile; l'ospite decide dove e in quali condizioni quel materiale incontra i microrganismi.

12. Bifidobatteri e lattobacilli: dove vivono realmente?

La localizzazione dei bifidobatteri e dei lattobacilli è più complessa di quanto suggeriscano le mappe didattiche. Molti studi sul microbiota derivano da feci e descrivono soprattutto il materiale espulso dal colon. Gli studi che campionano direttamente duodeno, digiuno, ileo, mucosa o cripte sono più difficili e mostrano comunità a bassa biomassa, forte variabilità interindividuale e differenze legate al metodo di campionamento. Nel tenue prossimale compaiono spesso Streptococcaceae e Lactobacillaceae; l'ileo tende a ospitare una comunità più densa e più anaerobia. Bifidobacterium può essere rilevato sia nel tenue sia nel colon e può associarsi alla mucosa; la sua presenza fecale non dimostra da sola la sede di massima attività.

Luciano Lozio ha proposto un'interpretazione nella quale i bifidobatteri eserciterebbero una parte rilevante della propria attività metabolica nel tenue e in microambienti criptici poveri di ossigeno, mentre i lattobacilli svolgerebbero nel colon una funzione di "guardiani". La lettura richiama due principi utili: la sede di attività non coincide necessariamente con quella di massima abbondanza fecale e le cripte possono costituire nicchie protette. Le evidenze disponibili non consentono però di trasformare questa interpretazione in una regola topografica generale. Nel colon adulto i lattobacilli sono spesso minoritari, mentre i bifidobatteri possono essere ben rappresentati; età, dieta, transito, farmaci e microambiente modificano profondamente l'ecologia individuale.

La formula "bifidobatteri nel tenue, lattobacilli nel colon" può pertanto essere utile come ipotesi funzionale da verificare, non come atlante anatomico definitivo. Un approccio più solido distingue tre domande: dove il microrganismo viene rilevato; dove è metabolicamente attivo; dove produce un effetto sull'ospite. Le tre risposte possono non coincidere.

FERMATI UN ATTIMO

Trovare un microrganismo nelle feci significa sapere che quel microrganismo è stato eliminato con le feci. Il dato non stabilisce automaticamente dove abbia proliferato, dove abbia aderito e dove abbia esercitato la propria funzione.

13. La parete intestinale come ecosistema tridimensionale

La parete intestinale non costituisce un bordo passivo. Il muco crea una matrice nella quale ossigeno, glicani, immunoglobuline e peptidi antimicrobici formano gradienti locali. Le cripte aumentano la complessità geometrica e possono ospitare comunità diverse da quelle del lume. Nel colon il doppio strato mucoso separa in modo più netto la maggior parte dei batteri dall'epitelio; nel tenue la struttura del muco è più permeabile e l'interazione con i villi segue regole differenti.

Il termine biofilm fisiologico richiede cautela. Comunità aderenti possono organizzarsi in aggregati e strutture spaziali senza assumere il significato patologico del biofilm associato a infezioni su

dispositivi o tessuti. Posizione, densità e composizione della matrice condizionano il rapporto con l'ospite almeno quanto il nome tassonomico dei microrganismi presenti.

PARTE IV – IL METABOLISMO DEL MICROBIOTA

14. Il microbiota come organo metabolico

Il termine “organo metabolico” descrive una proprietà funzionale, non anatomica. La comunità intestinale amplia la capacità dell’ospite di utilizzare carboidrati complessi, trasformare aminoacidi e polifenoli, deconiugare e modificare acidi biliari, sintetizzare alcune vitamine e metabolizzare xenobiotici. La funzione emerge da migliaia di genomi che si attivano in risposta ai substrati disponibili.

La flessibilità del sistema spiega perché due persone possano rispondere in modo diverso allo stesso alimento. La presenza di un gene microbico non assicura la produzione del metabolita corrispondente: servono espressione, substrato, condizioni chimiche e partner ecologici. La metagenomica descrive perciò un potenziale funzionale, mentre metatranscrittomica e metabolomica si avvicinano maggiormente all’attività reale.

Vitamine prodotte dal microbiota: sintesi non significa disponibilità

Il microbiota possiede un notevole potenziale biosintetico per le vitamine del gruppo B e per i menaquinoni della vitamina K2. Le vie, però, non sono distribuite in modo uniforme: alcune specie o ceppi possono completare l’intera sintesi, altri dipendono da metaboliti prodotti dai vicini e partecipano quindi a reti di cross-feeding. In una valutazione sistematica di 256 batteri intestinali, il 40–65% dei genomi analizzati mostrava la capacità teorica di sintetizzare ciascuna delle otto vitamine B considerate. Le analisi metagenomiche più recenti confermano una forte variabilità tra specie, ceppi e configurazioni ecologiche (Magnúsdóttir et al., 2015; Tarracchini et al., 2024).

Questa capacità biosintetica non coincide con la quantità di vitamina che entra realmente nel metabolismo dell’ospite. La molecola deve essere prodotta in forma utilizzabile, resa disponibile nel lume, sottrarsi almeno in parte al consumo degli altri microrganismi e raggiungere un tratto intestinale capace di assorbirla. Molte vitamine introdotte con gli alimenti vengono assorbite soprattutto nel tenue, mentre una quota rilevante della sintesi microbica avviene nel colon. Il colon dispone di sistemi di trasporto per alcuni micronutrienti e può contribuire all’assorbimento, ma la quota sistemica attribuibile al microbiota resta spesso difficile da misurare. Per questo la dieta rimane la fonte più prevedibile per coprire il fabbisogno vitaminico.

La vitamina K chiarisce bene il problema. *Escherichia coli* e altre *Enterobacteriaceae* producono soprattutto menaquinone-8 (MK-8); *Bacteroides* sintetizza prevalentemente MK-10 e MK-11, *Veillonella* MK-7 e l’organismo un tempo denominato *Eubacterium lentum*, oggi *Eggerthella lenta*, MK-6. Questi menaquinoni possono essere abbondanti nel contenuto intestinale, ma molte forme a catena lunga restano associate alle membrane batteriche e vengono prodotte soprattutto nel colon, dove l’assorbimento dei lipidi è meno efficiente rispetto all’ileo terminale. Una parte può comunque essere assorbita; non è però possibile attribuire ai menaquinoni microbici una percentuale fissa e affidabile del fabbisogno umano di vitamina K (Ramotar et al., 1984; Shearer e Newman, 2014).

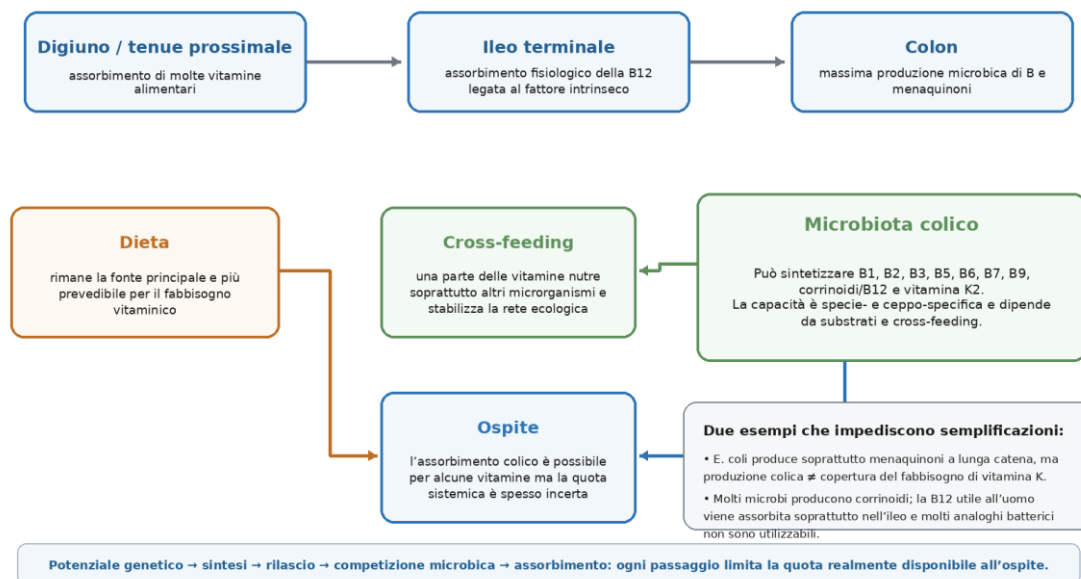
La vitamina B12 impone una cautela ancora maggiore. Batteri e archei possono sintetizzare cobalamina o altri corrinoidi, mentre l'assorbimento fisiologico della B12 legata al fattore intrinseco avviene soprattutto nell'ileo terminale. Una produzione prevalentemente colica si trova quindi troppo a valle per contribuire in modo prevedibile allo stato vitaminico; inoltre molti corrinoidi microbici sono analoghi che l'organismo umano non utilizza come cobalamina attiva. Il folato offre un quadro diverso. Alcune linee di *B. adolescentis*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum* e *B. longum* possiedono vie di sintesi e, in studi specifici, ceppi fortemente produttori hanno aumentato i folati fecali o sistemici. Il risultato resta ceppo-specifico e non rende superfluo l'apporto alimentare.

Tabella. Vitamine sintetizzate dal microbiota e reale disponibilità per l'ospite. I taxa indicati sono esempi rappresentativi: la capacità biosintetica è spesso ceppo-specifica.

Vitamina / vitamero	Produttori rappresentativi	Forma o caratteristica	Sede: produzione e assorbimento	Disponibilità reale per l'ospite
B1 – tiamina	<i>Bacteroides/Phocaeicola</i> , <i>E. coli</i> , alcuni <i>Actinomyces</i> e altri commensali	Vie de novo variabili tra specie e ceppi	Produzione soprattutto distale; assorbimento alimentare soprattutto nel tenue	Possibile contributo locale; quota sistemica non definita.
B2 – riboflavina	<i>E. coli</i> ; alcuni <i>Bifidobacterium</i> , incluso <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> ; ceppi selezionati di batteri lattici	Riboflavina → flavin mononucleotide (FMN) e flavin adenine dinucleotide (FAD) nei metabolismi microbici e dell'ospite	Assorbimento soprattutto nel tenue; trasporto colico possibile	Plausibile disponibilità locale e sistemica ma non quantificabile in modo generale.
B3 – niacina / B5 – acido pantotenico / B6 – piridossina e vitamero / B7 – biotina	<i>Bacteroides</i> , <i>E. coli</i> e numerosi commensali con repertori differenti	Vie biosintetiche differenti per niacina, pantotenato, vitamero della B6 e biotina	Gran parte della sintesi microbica avviene nel colon; alcune vitamine dispongono di trasportatori anche colici	Produzione documentata; contributo al fabbisogno umano ancora incompletamente quantificato.
B9 – folati	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i> , alcune linee di <i>B. longum</i> ; altri produttori batterici	Folati biologicamente attivi; forte variabilità ceppo-specifica	Dieta: assorbimento soprattutto nel tenue; folati microbici possono essere assorbiti anche distalmente	Tra le vitamine microbiche con evidenze più convincenti di un possibile contributo all'ospite, senza sostituire la dieta.
B12 – cobalamina/corrinoidi	Solo specifici batteri e archei; alcuni <i>Bacteroides</i> e altri anaerobi; alcuni ceppi di <i>Limosilactobacillus reuteri</i> in vitro	Cobalamina oppure corrinoidi analoghi, non tutti utilizzabili dall'uomo	Assorbimento fisiologico B12–fattore intrinseco nell'ileo terminale; molta produzione microbica è colica	Contributo sistemico generalmente limitato o incerto; gli analoghi non equivalgono a B12 attiva.
K2 – menaquinoni	<i>E. coli/Enterobacteriaceae</i> : MK-8; <i>Bacteroides</i> : MK-10/MK-11; <i>Veillonella</i> : MK-7; <i>Eggerthella lenta</i> : MK-6	Menaquinoni a diversa lunghezza di catena, spesso inseriti nelle membrane batteriche	Produzione soprattutto ileo-colica; assorbimento delle forme lunghe meno efficiente distalmente	Riserva intestinale importante ma apporto sistemico variabile e non traducibile in copertura certa del fabbisogno.



Vitamine microbiche: dalla sintesi alla reale disponibilità per l'ospite



Schema. La sintesi microbica di una vitamina non coincide con la sua biodisponibilità: sede anatomica, rilascio, consumo microbico, trasportatori e forma chimica determinano la quota che raggiunge realmente l'ospite.

15. Prebiotici, fibre, amidi resistenti e substrati fermentabili

Le fibre alimentari formano una categoria nutrizionale ampia, mentre il termine prebiotico richiede un criterio più stringente. Un prebiotico è un substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite che conferisce un beneficio di salute. Frutto-oligosaccaridi (FOS), galatto-oligosaccaridi (GOS) e alcuni fruttani di tipo inulinico possiedono una base sperimentale ampia; altri substrati, tra cui amidi resistenti, gomma di guar parzialmente idrolizzata (PHGG), gomma d'acacia, pectine, beta-glucani e arabinoxilani, possono esercitare effetti prebiotici o fermentativi ma la classificazione dipende dal prodotto, dalla selettività e dall'evidenza clinica.

L'amido resistente comprende forme differenti, indicate convenzionalmente con la sigla RS, da resistant starch. RS1 rimane fisicamente intrappolato nella matrice; RS2 possiede una struttura granulare resistente; RS3 deriva dalla retrogradazione dopo cottura e raffreddamento; RS4 è modificato chimicamente; RS5 forma complessi con lipidi. La risposta fermentativa dipende dalla struttura del substrato e dal microbiota di partenza. Una fibra utile in un soggetto può generare gonfiore eccessivo in un altro se la dose supera la capacità fermentativa o se il transito è alterato.

Prebiotico non significa "fibra buona"

Il valore di una fibra non dipende dal possesso dell'etichetta prebiotica. Cellulosa, alcune pectine e altre fibre possono offrire benefici meccanici, metabolici e intestinali anche senza un effetto selettivo dimostrato su specifici microrganismi. La distinzione serve a mantenere precisione scientifica, non a creare una gerarchia commerciale.

Substrato	Caratteristica prevalente	Possibile utilità	Limite pratico
Inulina / frutto-oligosaccaridi (FOS)	Fermentazione rapida; bifidogenicità documentata	Incremento selettivo di alcuni bifidobatteri e produzione di metaboliti	Può aumentare gas e dolore nei soggetti sensibili a oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili (FODMAP).
Galatto-oligosaccaridi (GOS)	Oligosaccaridi fermentabili; buona evidenza prebiotica	Bifidogenicità; impiego in formulazioni pediatriche e adulte	Dose e struttura del prodotto condizionano tolleranza ed effetto.
Amido resistente	Fermentazione più distale secondo tipo e matrice	Cross-feeding e sostegno a reti produttrici di butirrato	La risposta varia molto in base alla comunità di partenza; non ogni RS agisce nello stesso modo.
PHGG	Fibra solubile parzialmente idrolizzata, generalmente ben tollerata	Regolarità dell'alvo e fermentazione relativamente graduale	L'effetto clinico dipende da dose, sintomo bersaglio e adattamento.
Gomma d'acacia	Fibra solubile lentamente fermentabile	Possibile alternativa quando fermentazioni rapide sono poco tollerate	La classificazione prebiotica dipende dalla preparazione e dall'endpoint dimostrato.
Beta-glucani / pectine / arabinosilani	Polisaccaridi con effetti fisici e fermentativi diversi	Benefici metabolici e produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA); modulazione ecologica	Non devono essere trattati come equivalenti né come selettivi per lo stesso taxon.

La reale utilità clinica dei prebiotici dipende da tre passaggi. Il substrato deve raggiungere il distretto nel quale può essere utilizzato; l'ecosistema deve possedere microrganismi e vie metaboliche capaci di fermentarlo; il cambiamento deve produrre un beneficio misurabile per la persona. L'aumento di un taxon considerato favorevole non rappresenta da solo un endpoint clinico. La titolazione graduale e la tolleranza gastrointestinale fanno quindi parte dell'intervento, non sono dettagli secondari.

MESSAGGIO CHIAVE

Il prebiotico non “aggiunge batteri buoni”: modifica la disponibilità di substrati e quindi la competizione tra residenti. L'effetto dipende dall'ecosistema che il soggetto possiede già.

16. SCFA – acidi grassi a catena corta: molto più di semplici prodotti della fermentazione

Acetato, propionato e butirrato costituiscono i principali acidi grassi a catena corta prodotti nel colon dalla fermentazione microbica di carboidrati che raggiungono il tratto distale senza essere completamente digeriti. La loro importanza deriva da una doppia natura: sono substrati metabolici e, nello stesso tempo, molecole di segnalazione. La quantità presente nelle feci rappresenta soltanto la frazione non assorbita e non coincide con la produzione complessiva né con l'esposizione dei tessuti.

La biochimica di produzione differisce tra i singoli SCFA. L'acetato rappresenta il prodotto più diffuso e può originare da diverse vie fermentative. I bifidobatteri utilizzano il caratteristico bifid shunt, centrato sull'enzima fruttosio-6-fosfato fosfochetolasi: questa via consente di ricavare

energia dagli oligosaccaridi e genera soprattutto acetato e lattato. Il lattato e l'acetato possono poi diventare substrati per altri anaerobi, creando il cross-feeding che collega l'attività dei bifidobatteri alla produzione secondaria di butirrato.

Il propionato viene prodotto principalmente attraverso tre famiglie di vie: la via del succinato, molto rappresentata in Bacteroidota; la via dell'acrilato, che utilizza il lattato; la via dell'1,2-propandiolo, collegata alla fermentazione di deossizuccheri come fucosio e ramnosio. Il butirrato deriva invece soprattutto dalla condensazione di due molecole di acetil-CoA fino alla formazione di butirril-CoA. La tappa terminale utilizza frequentemente la butirril-CoA:acetato CoA-transferasi; in altri microrganismi intervengono fosfotransbutirilasi e butirrato chinasi. La stessa molecola finale può quindi emergere da reti microbiche differenti.

Assorbimento e destino intracellulare

Gli SCFA attraversano l'epitelio per diffusione nella forma protonata e tramite trasportatori. Il trasportatore monocarbossilato 1 (MCT1; gene SLC16A1) media il cotrasporto con protoni e può essere presente sia sul versante apicale sia su quello basolaterale; il trasportatore monocarbossilato sodio-dipendente 1 (SMCT1; gene SLC5A8) utilizza invece il gradiente di sodio ed è prevalentemente apicale. Il trasportatore monocarbossilato 4 (MCT4; gene SLC16A3) contribuisce soprattutto all'efflusso basolaterale. Il trasporto dipende da pH, concentrazione, segmento intestinale e stato dell'epitelio; la disponibilità luminale non equivale quindi alla quantità che raggiunge il sangue portale.

Il butirrato possiede un destino locale particolarmente rilevante. Nei colonociti differenziati viene attivato a butirril-CoA, trasformato in acetil-CoA e ossidato nel ciclo di Krebs e nella catena respiratoria. Questo metabolismo sostiene la produzione di adenosina trifosfato (ATP), aumenta il consumo di ossigeno e favorisce la fisiologica ipossia epiteliale. Il programma ossidativo associato al recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR γ) e la stabilizzazione dei segnali del fattore inducibile dall'ipossia (HIF) contribuiscono alla barriera, alla produzione di muco e al mantenimento di un lume povero di ossigeno. Se il colonocita riduce l'ossidazione del butirrato e aumenta la glicolisi, anche l'ecologia microbica può cambiare.

Recettori, ormoni ed epigenetica

Gli SCFA attivano recettori accoppiati a proteine G (GPCR) con distribuzione e affinità differenti. Il recettore 2 degli acidi grassi liberi (FFAR2, noto anche come GPR43) e il recettore 3 degli acidi grassi liberi (FFAR3, noto anche come GPR41) rispondono soprattutto ad acetato, propionato e butirrato; il recettore 2 dell'acido idrossicarbossilico (HCAR2, noto anche come GPR109A) riconosce in particolare il butirrato e altri ligandi metabolici. Questi recettori compaiono, con pattern diversi, in cellule epiteliali, enteroendocrine, immunitarie, adipose e in altri tessuti. Nell'intestino la loro attivazione può contribuire al rilascio di peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) e peptide YY (PYY), alla regolazione della motilità, alla sensibilità insulinica e alla modulazione immunitaria. L'effetto varia con concentrazione, recettore disponibile e tipo cellulare.

Butirrato e, in misura minore, propionato possono inoltre inibire alcune istone-deacetilasi (HDAC). L'aumento dell'acetilazione istonica modifica l'accessibilità della cromatina e l'espressione genica; nelle cellule immunitarie questo meccanismo contribuisce, in determinati contesti, a programmi regolatori che comprendono la differenziazione dei linfociti T regolatori (Treg) e l'espressione del fattore di trascrizione forkhead box P3 (FOXP3). L'azione epigenetica non sostituisce quella metabolica o recettoriale: le tre modalità operano contemporaneamente e spiegano perché la stessa concentrazione di SCFA possa produrre effetti differenti in tessuti diversi.

Quali SCFA produce anche l'ospite?

La domanda richiede una distinzione tra metabolismo cellulare e produzione luminale. Le cellule umane possono generare acetato attraverso diverse vie e producono propionil-CoA durante il metabolismo di alcuni aminoacidi e degli acidi grassi a catena dispari; ciò non equivale alla produzione colica di propionato. Il butirrato presente nel lume colico deriva in misura preponderante dalla fermentazione microbica e l'ospite non possiede una produzione intestinale de novo comparabile. Valerato, caproato e SCFA ramificati come isobutirrato e isovalerato sono anch'essi soprattutto prodotti microbici intestinali. Il beta-idrossibutirrato è invece un corpo chetonico dell'ospite e non deve essere confuso con il butirrato.

Una bassa quantità fecale di butirrato può riflettere una produzione ridotta ma può anche derivare da un assorbimento efficiente; una quantità elevata non dimostra automaticamente un vantaggio. La metabolomica fecale fotografa ciò che rimane nel campione dopo produzione, consumo microbico e assorbimento epiteliale. Per interpretare gli SCFA servono quindi flusso, sede, substrato, rete microbica e funzione dell'epitelio.

SCFA	Origine intestinale prevalente	Produzione dell'ospite	Destino e funzioni principali
Acetato	Fermentazione di carboidrati da parte di numerosi taxa; prodotto anche dai bifidobatteri	Sì: il metabolismo umano può generare acetato	Entra facilmente nel circolo; substrato per tessuti periferici e per cross-feeding; segnali FFAR.
Propionato	Fermentazione microbica attraverso vie succinato, acrilato e propandiole	L'ospite genera propionil-CoA; ma non una produzione luminale comparabile	Captato soprattutto dal fegato; partecipa a gluconeogenesi e segnali metabolici.
Butirrato	Prodotto soprattutto da anaerobi del colon anche attraverso cross-feeding	Nessuna produzione colica de novo comparabile a quella microbica	Combustibile dei colonociti; barriera, regolazione immunitaria e inibizione delle HDAC.
Valerato	Fermentazione microbica di substrati misti e aminoacidi	Trascurabile rispetto alla produzione microbica intestinale	Meno studiato; possibili effetti su epitelio e segnalazione.
Isobutirrato / isovalerato	Fermentazione di aminoacidi ramificati	Non rappresentano una produzione intestinale rilevante dell'ospite	Indicatori di fermentazione proteica; significato dipendente da quantità e contesto.
Caproato	Vie microbiche di chain elongation in specifiche comunità	Trascurabile nel lume intestinale	Presente in quantità minori; ruolo fisiologico umano meno definito.

Gli SCFA agiscono all'interno di una rete. La proporzione tra acetato, propionato e butirrato dipende dal substrato e dal cross-feeding, mentre la velocità di assorbimento cambia lungo il

colon. Un valore fecale isolato non permette quindi di ricostruire con precisione né la produzione giornaliera né l'esposizione dei tessuti.

SCFA: dalla fermentazione al metabolismo e alla segnalazione

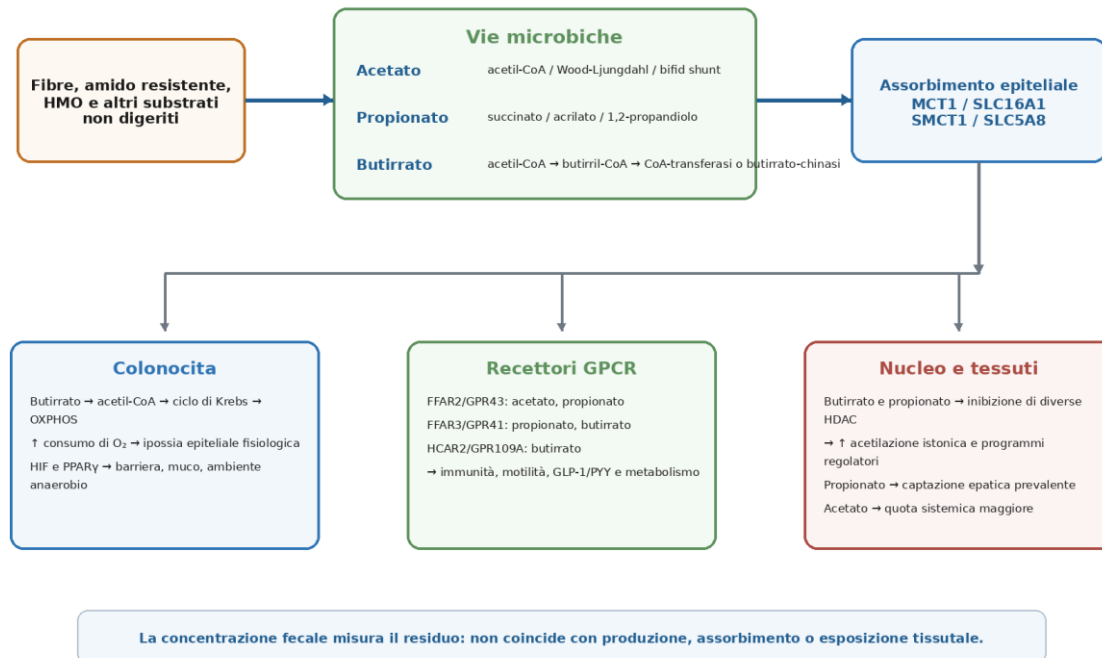


Figura 3. Dalla produzione microbica all'effetto cellulare degli SCFA. Vie di sintesi, trasporto epiteliale, ossidazione mitocondriale, recettori e regolazione epigenetica descrivono livelli distinti dello stesso segnale metabolico.

TAKE HOME MESSAGE

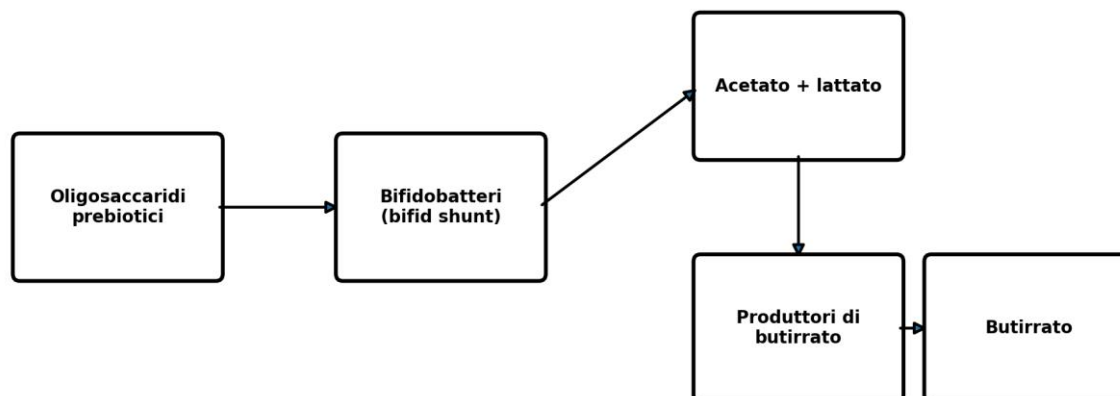
Gli SCFA non sono semplici “scarti” della fermentazione. Per comprenderne gli effetti occorre seguire l'intera catena: via microbica di produzione, cross-feeding, trasporto, metabolismo cellulare, recettore o bersaglio epigenetico e sede di azione.

17. Cross-feeding: quando un batterio nutre un altro batterio

I bifidobatteri offrono un esempio didattico efficace di cross-feeding. Il bifid shunt trasforma carboidrati in acetato e lattato; altri anaerobi possono utilizzare questi prodotti e convertirli in butirrato. L'esito metabolico nasce quindi dalla cooperazione della comunità. Un aumento di *Bifidobacterium* può risultare favorevole anche quando il bifidobatterio non produce direttamente il metabolita che interessa maggiormente l'ospite.

Il cross-feeding spiega anche perché un probiotico possa esercitare un effetto senza colonizzare stabilmente. Durante il transito il ceppo può modificare pH, competizione, disponibilità di substrati o segnali immunitari e influenzare residenti già presenti. La domanda utile non è soltanto “è rimasto nell'intestino?” ma anche “che cosa ha modificato mentre transitava?”.

Cross-feeding: la funzione emerge dalla rete, non dal singolo microrganismo



Un aumento dei bifidobatteri può favorire altri microrganismi che trasformano i loro metaboliti in prodotti differenti, tra cui il butirrato.

Figura 4. Esempio di cross-feeding: prodotti del metabolismo bifidobatterico possono alimentare produttori di butirrato.

18. Metaboliti favorevoli e metaboliti potenzialmente dannosi

Il microbiota produce una vasta gamma di molecole. Alcuni derivati del triptofano, tra cui indoli e acido indol-3-propionico, possono interagire con recettori dell'ospite e sostenere la barriera. Altri metaboliti, come ammoniaca, p-cresolo, fenoli e alcuni prodotti della fermentazione proteica, diventano problematici quando la produzione aumenta o quando la funzione renale ed epatica non ne gestisce efficacemente il carico. Il solfuro di idrogeno offre un esempio di dose-dipendenza: a basse concentrazioni partecipa a segnali fisiologici, mentre concentrazioni elevate possono interferire con la respirazione cellulare e la mucosa.

Trimetilammina (TMA) e trimetilammina N-ossido (TMAO) mostrano quanto sia necessario studiare insieme ospite e microbiota. I microbi trasformano colina e carnitina in trimetilammina; il fegato converte poi TMA in TMAO. L'associazione tra TMAO e rischio cardiovascolare è consistente ma causalità e significato individuale dipendono da dieta, funzione renale e assetto metabolico. Un singolo metabolita non può essere ridotto all'etichetta di "buono" o "cattivo".

Acidi biliari: metabolismo condiviso tra fegato e microbiota

Gli acidi biliari primari vengono sintetizzati dal fegato e coniugati soprattutto con glicina o taurina. Una volta raggiunto l'intestino incontrano batteri dotati di idrolasi dei sali biliari (BSH, bile salt hydrolase), enzimi che rimuovono il gruppo coniugato. Questa funzione è diffusa, pur con forti differenze tra ceppi, in gruppi che comprendono *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillaceae* e diversi *Bacillota*. La deconiugazione modifica solubilità, riassorbimento e attività antimicrobica degli acidi biliari e li rende disponibili per trasformazioni successive.

La 7 α -deidrossilazione è molto meno diffusa. *Clostridium scindens* e pochi altri anaerobi possiedono l'operone inducibile dagli acidi biliari (bai), che trasforma acidi biliari primari in secondari, tra cui acido deossicolico e litocolico. Cambia così la composizione del pool biliare e, con essa, il segnale diretto al recettore X farnesoide (FXR) e al recettore 5 accoppiato a proteina G per gli acidi biliari (TGR5), coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico, nella motilità, nell'immunità e nell'asse intestino-fegato. Il rapporto è reciproco: gli stessi acidi biliari, grazie alle proprietà detergenti e antimicrobiche, contribuiscono a selezionare il microbiota (Ridlon, Kang e Hylemon, 2006; Wahlström et al., 2016).

Il significato fisiologico dipende dalla quantità, dalla sede e dal contesto. Gli acidi biliari secondari fanno parte della normale segnalazione dell'ospite; concentrazioni eccessive, alterazioni del ricircolo enteroepatico o particolari configurazioni microbiche possono però favorire infiammazione e danno. La classificazione rigida in molecole "buone" o "cattive" perde quindi significato se non si considera il pool biliare nel suo insieme e il fenotipo clinico della persona.

PARTE V – MICROBIOTA E FISILOGIA DELL'OSPITE

19. Barriera intestinale

Una barriera multilivello, non un semplice filtro

La barriera intestinale separa un lume densamente popolato e ricco di antigeni dai tessuti dell'ospite senza impedire l'assorbimento dei nutrienti. La sua funzione nasce dall'integrazione di muco e glicocalice, epitelio, giunzioni intercellulari, immunoglobuline A (IgA) secretorie, peptidi antimicrobici, cellule di Paneth e caliciformi, immunità della lamina propria, microcircolo e microbiota. Tenue e colon adottano strategie diverse. Nel tenue il carico batterico è relativamente più basso e acquistano particolare rilievo i peptidi antimicrobici e il rapido ricambio epiteliale; nel colon la densità microbica cresce e il doppio strato mucoso assume un ruolo decisivo nella separazione fisica (Wakabayashi et al., 2026).

Permeabilità fisiologica e vie di passaggio

Permeabilità non significa danno. Una barriera sana deve restare selettivamente permeabile. Le molecole attraversano l'epitelio per via transcellulare o paracellulare. Nel compartimento paracellulare si distinguono almeno tre modalità: la pore pathway, regolata soprattutto da specifiche claudine e adatta a piccoli ioni e soluti; la leak pathway, che consente il passaggio di



molecole più grandi attraverso modificazioni controllate delle tight junctions; la unrestricted pathway, che compare quando erosione, apoptosi o ulcerazione creano una vera soluzione di continuità. Parlare genericamente di “permeabilità” senza specificare quale via sia alterata può nascondere meccanismi biologici molto diversi (Saha, Zhou e Turner, 2025).

Le tight junctions non funzionano come una cerniera immobile. Claudine, occludina, proteine della zonula occludens (ZO) e citoscheletro di actomiosina formano un complesso dinamico che risponde a nutrienti, citochine, mediatori nervosi e segnali microbici. Claudine come la claudina-2 aumentano la conduttanza di piccoli cationi e acqua; altre contribuiscono maggiormente alla funzione di sigillo. Vie quali la chinasi della catena leggera della miosina (MLCK) e l’actomiosina possono ampliare la leak pathway durante l’infiammazione. La maggiore permeabilità può perciò essere reversibile in alcune condizioni e riflettere un danno strutturale più serio in altre.

Microbiota, muco e metabolismo dei colonociti

Il microbiota sostiene la barriera attraverso funzioni che non dipendono dalla sola presenza o assenza di singoli taxa. Nelle reti dei produttori di acidi grassi a catena corta (SCFA), il butirrato rappresenta un combustibile importante per i colonociti. La sua ossidazione mitocondriale aumenta il consumo locale di ossigeno e contribuisce a mantenere l’ipossia fisiologica della mucosa, sfavorendo l’espansione di molti anaerobi facoltativi. SCFA e derivati del triptofano possono modulare tight junctions, produzione di muco, linfociti T regolatori (Treg), recettori come il recettore degli idrocarburi arilici (AhR) e programmi epigenetici. Il dialogo tra microbiota e barriera passa dunque attraverso metabolismo, competizione ecologica e immunità.

Il rapporto funziona in entrambe le direzioni. Se l’epitelio perde efficienza ossidativa oppure l’infiammazione modifica ossigeno, nitrati, muco e disponibilità di nutrienti, l’habitat seleziona comunità differenti. La disbiosi può favorire il danno di barriera oppure derivarne. Una semplice associazione tra profilo fecale e maggiore permeabilità non chiarisce la direzione causale.

Che cosa significa realmente “leaky gut”

L’espressione “leaky gut” indica, in modo divulgativo, un aumento della permeabilità intestinale oppure una disfunzione più ampia della barriera. L’aumento della permeabilità è un fenomeno fisiopatologico reale e misurabile in numerose condizioni; la cosiddetta “leaky gut syndrome” non costituisce invece una diagnosi clinica autonoma universalmente definita e non possiede criteri diagnostici validati. I due concetti vanno tenuti separati (Camilleri, 2019; Lacy, Wise e Cangemi, 2024).

Le evidenze più solide riguardano malattie nelle quali il danno mucosale o la regolazione anomala della barriera sono ben documentati, come celiachia e malattie infiammatorie intestinali. Anche gastroenteriti, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), abuso di alcol, ischemia, cirrosi e condizioni critiche possono aumentare la permeabilità. Un esercizio di endurance molto intenso, soprattutto con calore, disidratazione e ridotta perfusione splanchnica, può indurre un aumento transitorio. Nella sindrome dell’intestino irritabile (IBS), nell’obesità, nel diabete tipo 2 e in varie

condizioni extraintestinali sono state osservate associazioni in sottogruppi ma entità e significato causale risultano molto più eterogenei.

Dalla barriera alla circolazione: traslocazione microbica ed endotossiemia

Quando la separazione tra lume e tessuti perde efficacia, componenti microbiche possono raggiungere la lamina propria e, in determinate condizioni, il circolo portale o sistemico. Il lipopolisaccaride (LPS), i peptidoglicani, la flagellina e altri pattern molecolari attivano recettori dell'immunità innata. La proteina legante il lipopolisaccaride (LBP) e il CD14 solubile (sCD14) possono riflettere l'esposizione dell'ospite a prodotti batterici; l'LPS circolante viene spesso impiegato negli studi sull'endotossiemia metabolica. Nessuno di questi marcatori misura direttamente la permeabilità epiteliale e tutti risentono di infiammazione, clearance epatica, tecnica analitica e altri fattori. La barriera vascolare intestinale aggiunge un secondo livello di controllo tra mucosa e circolo portale.

Come si misura la permeabilità intestinale

Nessun singolo test descrive l'intera barriera. Le sonde ingerite misurano soprattutto il passaggio epiteliale in segmenti specifici; le biopsie analizzate in camere di Ussing forniscono informazioni funzionali ex vivo; la microscopia endoscopica confocale può visualizzare fenomeni di leakage in vivo in contesti selezionati. I biomarcatori ematici o fecali restano indicatori indiretti e vanno interpretati per ciò che misurano realmente (Perez-Diaz-Del-Campo et al., 2023).

Tabella. Principali strumenti impiegati per valutare permeabilità e integrità della barriera intestinale.

Metodo	Che cosa valuta	Punto di forza	Limite principale
Lattulosio/mannitolo	Permeabilità prevalentemente del tenue mediante recupero urinario di due sonde	Metodo non invasivo e molto utilizzato nella ricerca umana	Dipende da protocollo, transito, funzione renale e tempi di raccolta; non descrive bene il colon.
Test multi-zucchero	Sonde diverse per regioni gastroduodenale, tenue e colon	Può offrire una lettura segmentale più ampia	Standardizzazione e valori di riferimento restano incompleti.
Camere di Ussing / resistenza elettrica transepiteliale (TEER)	Flusso transepiteliale e resistenza elettrica su biopsie o tessuti	Misura funzionale diretta ex vivo	Richiede biopsia; condizioni ex vivo non equivalgono completamente alla fisiologia in vivo.
Endomicroscopia confocale	Passaggio di fluoresceina e microlesioni della barriera durante endoscopia	Visualizzazione diretta in vivo in centri esperti	Tecnica invasiva, interpretazione e indicazioni non ancora standardizzate per una diagnosi generica di "leaky gut".
Lipopolisaccaride (LPS), proteina legante LPS (LBP), CD14 solubile (sCD14)	Esposizione a endotossina o risposta dell'ospite a prodotti microbici	Utili in studi di traslocazione e infiammazione sistemica	Non sono misure dirette della permeabilità; risentono di clearance e risposta immunitaria.
Calprotectina fecale	Infiammazione neutrofila intestinale	Marcatore clinico utile in specifici contesti, soprattutto nelle malattie infiammatorie intestinali (IBD)	Non misura la permeabilità e può aumentare per varie cause infiammatorie.

Metodo	Che cosa valuta	Punto di forza	Limite principale
Zonulina commerciale	Claim di regolazione delle tight junctions	Biologia della via della zonulina interessante sul piano meccanicistico	Diversi saggi ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) commerciali non quantificano specificamente pre-apto globina 2; non va usata da sola per diagnosticare una “leaky gut”.

Zonulina: un esempio di come un biomarcatore possa essere sovrainterpretato

La zonulina è stata proposta come regolatore reversibile delle giunzioni serrate e identificata con la pre-apto globina 2. Il limite clinico riguarda soprattutto la misura: studi analitici hanno mostrato che alcuni saggi immunoenzimatici ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), largamente utilizzati come “test della zonulina”, non riconoscono specificamente la pre-apto globina 2 e possono rilevare altre proteine. Un valore isolato di zonulina sierica o fecale non consente perciò di diagnosticare in modo affidabile un’aumentata permeabilità intestinale (Scheffler et al., 2018).

FERMATI UN ATTIMO

“Aumentata permeabilità intestinale” e “leaky gut syndrome” non sono sinonimi. La prima descrive un fenomeno biologico misurabile con metodi che dipendono dalla sede e dalla via di passaggio; la seconda viene spesso utilizzata come etichetta diagnostica molto più ampia di quanto consentano le evidenze. Un sintomo come gonfiore, stanchezza o dolore addominale non dimostra da solo un difetto di barriera.

20. Microbiota e sistema immunitario

Il sistema immunitario deve distinguere tra patogeni, commensali e antigeni alimentari senza disattivare la propria capacità di difesa. Il microbiota partecipa a questa educazione attraverso metaboliti e componenti cellulari che influenzano cellule dendritiche, linfociti T regolatori (Treg), linfociti T helper 17 (Th17), macrofagi e produzione di immunoglobuline A (IgA). Gli acidi grassi a catena corta (SCFA), soprattutto il butirrato, possono favorire programmi regolatori e modificare l’espressione genica tramite meccanismi epigenetici.

Il lipopolisaccaride (LPS) proveniente da batteri Gram-negativi costituisce uno dei segnali più studiati. Una maggiore esposizione sistemica a componenti microbiche può accompagnare alterazioni della barriera e contribuire alla cosiddetta endotossiemia metabolica. Il concetto è utile quando viene collegato a meccanismi misurabili; diventa fuorviante quando ogni stato infiammatorio viene attribuito genericamente a “tossine intestinali”.

21. Asse intestino–cervello

L’asse intestino-cervello utilizza vie nervose, endocrine, immunitarie e metaboliche. Il nervo vago offre una via di comunicazione bidirezionale; il sistema nervoso enterico integra gli stimoli locali; ormoni intestinali, triptofano, acidi grassi a catena corta (SCFA) e mediatori immunitari raggiungono direttamente o indirettamente i circuiti centrali. Il microbiota può inoltre modificare la disponibilità di precursori e la produzione periferica di molecole neuroattive.

La maggior parte della serotonina dell'organismo viene prodotta nel tratto gastrointestinale ma la serotonina periferica non attraversa liberamente la barriera ematoencefalica. La formula "il microbiota produce serotonina per il cervello" semplifica quindi troppo. Il microbiota può invece modulare vie del triptofano, segnali vagali, immunità e metaboliti capaci di influenzare la funzione cerebrale. Le associazioni con stress, ansia e sonno sono biologicamente plausibili e sostenute da numerosi studi; la scelta di un probiotico "psicobiotico" richiede comunque evidenze ceppo-specifiche e cliniche.

Microbiota e maturazione della barriera ematoencefalica

La barriera ematoencefalica non è una parete passiva. Nasce dall'endotelio specializzato dei capillari cerebrali e dalla sua integrazione con periciti, membrana basale, astrociti e altri elementi dell'unità neurovascolare. Le cellule endoteliali cerebrali possiedono giunzioni serrate ricche di proteine come claudina-5 e occludina, esprimono trasportatori selettivi e limitano fortemente il trasporto paracellulare. La barriera si organizza già durante lo sviluppo embrionale e continua a maturare sul piano strutturale e regolatorio nel periodo perinatale e postnatale. Descrivere il cervello del neonato come protetto da una barriera semplicemente "aperta" è quindi scorretto.

Almeno nei modelli sperimentali, il microbiota intestinale partecipa alla regolazione di questa maturazione. Nel lavoro classico di Braniste e collaboratori, i topi germ-free mostravano una maggiore permeabilità della barriera ematoencefalica già dalla vita intrauterina, insieme a una minore espressione di occludina e claudina-5; la colonizzazione con un microbiota convenzionale riduceva la permeabilità e aumentava le proteine delle giunzioni serrate (Braniste et al., 2014). Il risultato documenta un collegamento biologico tra segnali microbici e barriera neurovascolare, senza autorizzare il trasferimento automatico all'uomo di ogni dettaglio quantitativo osservato nel topo.

Gli SCFA costituiscono uno dei meccanismi più plausibili. Acetato, propionato e butirato possono influenzare l'endotelio attraverso recettori accoppiati a proteine G, inibizione delle istone-deacetilasi (HDAC) e modulazione di vie infiammatorie e antiossidanti. Nei modelli sperimentali aumentano o stabilizzano le proteine delle tight junctions e riducono l'attivazione endoteliale. Lo stesso ambiente metabolico contribuisce alla maturazione della microglia: gli animali germ-free mostrano cellule morfologicamente e funzionalmente immature e gli SCFA partecipano al recupero di un fenotipo più fisiologico (Erny et al., 2015).

Nel primo anno i bifidobatteri meritano un ruolo centrale perché utilizzano gli oligosaccaridi del latte umano (HMO), producono soprattutto acetato e lattato, modificano il pH intestinale, sostengono il cross-feeding e partecipano all'educazione immunitaria. Non esiste però una dimostrazione che siano gli unici responsabili della maturazione della barriera ematoencefalica. Il modello più coerente li considera protagonisti di una rete nella quale HMO, SCFA, derivati del triptofano, barriera intestinale, sistema immunitario e altri microrganismi concorrono a costruire l'ambiente sistemico nel quale matura l'unità neurovascolare.

22. Microbiota e metabolismo energetico

Il microbiota modifica l'energia estratta dalla dieta, la secrezione di ormoni enteroendocrini, il metabolismo degli acidi biliari e la disponibilità di acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi segnali possono influenzare la proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato (AMPK), il bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR), la sensibilità insulinica, il tessuto adiposo e l'appetito. La relazione con obesità e diabete non può essere ricondotta a un singolo taxon: persone con fenotipo simile possono possedere comunità differenti che convergono su funzioni metaboliche comparabili.

L'idea di un unico "microbiota dell'obeso" ha avuto grande risonanza; le firme tassonomiche non sono però abbastanza universali per diagnosticare l'obesità o prevedere da sole la risposta a una dieta. Il contributo microbico va letto insieme a quantità e qualità degli alimenti, attività fisica, sonno, ritmi circadiani, farmaci e genetica dell'ospite.

23. L'asse microbiota-mitocondrio

Microbiota e mitocondri condividono un terreno evolutivo antico. I mitocondri derivano da un endosimbionte batterico e conservano un proprio acido desossiribonucleico (DNA) circolare, mitoribosomi, divisione per fissione e una membrana interna ricca di cardiolipina. Questa continuità non trasforma il mitocondrio in un batterio intracellulare moderno ma aiuta a capire perché metabolismo microbico, immunità innata e bioenergetica cellulare possano convergere sulle stesse vie.

Gli acidi grassi a catena corta (SCFA) costituiscono uno dei ponti più diretti tra i due sistemi. Il butirrato assorbito dal colonocita viene convertito in acetil-CoA e ossidato nei mitocondri; il consumo di ossigeno associato alla fosforilazione ossidativa contribuisce alla fisiologica ipossia dell'epitelio e limita la diffusione di ossigeno verso il lume. In questo modo il metabolismo mitocondriale dell'ospite aiuta a mantenere un ambiente favorevole agli anaerobi obbligati. Acetato, propionato, acidi biliari e derivati del triptofano aggiungono ulteriori segnali che modulano espressione genica, stato redox e metabolismo energetico.

Il dialogo è bidirezionale. Se la cellula epiteliale passa da un metabolismo ossidativo efficiente a una maggiore dipendenza dalla glicolisi, il consumo di ossigeno può ridursi e il gradiente redox vicino alla mucosa può cambiare. Una maggiore disponibilità di ossigeno e accettori elettronici favorisce microrganismi facoltativi a scapito di alcuni anaerobi stretti. La bioenergetica dell'ospite diventa così una forza ecologica che seleziona il microbiota; i metaboliti microbici, a loro volta, rimodellano la bioenergetica dell'ospite.

24. Microbiota e fegato

Il fegato riceve attraverso il circolo portale nutrienti e metaboliti provenienti dall'intestino e svolge perciò una funzione di filtro metabolico e immunitario. Gli acidi biliari prodotti dal fegato vengono modificati dai microbi intestinali; le forme risultanti attivano recettori quali recettore X farnesoide

(FXR) e recettore 5 accoppiato a proteina G per gli acidi biliari (TGR5) e regolano metabolismo glucidico, lipidico e segnalazione immunitaria.

Nella steatosi epatica e in altre condizioni metaboliche compaiono spesso alterazioni del microbiota, della barriera e del metabolismo degli acidi biliari. La direzione causale varia tra individui e fasi di malattia. Un intervento efficace deve perciò agire sul sistema completo: dieta, composizione corporea, attività fisica, alcol, farmaci, ritmo dei pasti e soltanto quando indicato specifici interventi sul microbiota.

25. Microbiota e apparato cardiovascolare

Il microbiota può modulare la fisiologia cardiovascolare attraverso acidi grassi a catena corta (SCFA), acidi biliari, trimetilammina (TMA)/trimetilammina N-ossido (TMAO), infiammazione e metabolismo lipidico. Alcuni SCFA interagiscono con recettori presenti anche nel sistema vascolare e renale; l'effetto varia con concentrazione e recettore coinvolto. Il rapporto tra microbiota e pressione arteriosa è biologicamente plausibile ma non si traduce in una firma batterica unica.

TMAO ha ricevuto particolare attenzione perché concentrazioni elevate si associano a eventi cardiovascolari. Il dato deve essere interpretato con funzione renale, dieta, età e metabolismo epatico. La modulazione del microbiota può diventare una strategia complementare, mentre non esiste oggi un test fecale capace di sostituire i marcatori cardiovascolari validati.

26. Microbiota, muscolo e osso

L'asse intestino-muscolo comprende acidi grassi a catena corta (SCFA), infiammazione sistemica, disponibilità di aminoacidi, ormoni e risposta all'esercizio. L'attività fisica può modificare il microbiota, mentre il microbiota può contribuire all'utilizzo dei substrati e alla resilienza metabolica. L'associazione con prestazione sportiva non giustifica però l'idea di un "microbiota dell'atleta" universalmente trasferibile.

L'asse intestino-osso integra assorbimento minerale, vitamina D, immunità e segnali derivati dalla fermentazione. Alcuni prebiotici aumentano l'assorbimento di calcio in specifici contesti; il microbiota può modulare cellule immunitarie che partecipano al rimodellamento osseo. La fisiologia ossea resta comunque dominata da carico meccanico, ormoni, apporto di nutrienti, funzione renale e stato infiammatorio.

27. Microbiota e sistema endocrino

Il cosiddetto estroboloma comprende geni microbici capaci di modificare la coniugazione degli estrogeni e di contribuire alla loro circolazione enteroepatica. Il concetto è rilevante in menopausa e nelle condizioni sensibili agli estrogeni; non permette però di dedurre l'assetto ormonale da una semplice analisi fecale. Il risultato dipende anche da funzione epatica, dieta, transito e composizione microbica.

Microbiota e tiroide, cortisolo e insulina comunicano attraverso assorbimento di nutrienti, immunità e metabolismo. Lo stress modifica motilità e secrezioni intestinali; queste variazioni



cambiano l'habitat microbico. L'interazione endocrina è pertanto bidirezionale e deve essere collocata nel contesto clinico generale.

28. Microbiota e pelle

La cute possiede un microbiota proprio che varia tra aree secche, sebacee e umide. L'asse intestino-pelle aggiunge una dimensione sistemica: metaboliti e segnali immunitari intestinali possono influenzare infiammazione e barriera cutanea, mentre dieta e farmaci agiscono su entrambi gli ecosistemi. Acne, dermatite atopica e psoriasi mostrano associazioni microbiche, senza che esista un profilo fecale diagnostico specifico.

La modulazione intestinale può diventare complementare in alcune condizioni dermatologiche, soprattutto quando esistono disturbi gastrointestinali, dieta povera o uso recente di antibiotici. La prova di efficacia rimane però ceppo- e indicazione-specifica; non ogni probiotico possiede effetti cutanei.

29. Microbiota orale, respiratorio, urogenitale e oculare

L'organismo ospita ecosistemi distinti ma comunicanti. La bocca contiene una delle comunità microbiche più dense e alimenta continuamente il tubo digerente attraverso la deglutizione. Il polmone non è sterile: possiede una biomassa molto più bassa e risente di microaspirazioni e clearance. In età fertile il microbiota vaginale mostra spesso una dominanza di lattobacilli; il riconoscimento di un microbiota urinario ha invece superato il vecchio paradigma della sterilità assoluta delle vie urinarie.

I diversi siti comunicano attraverso migrazione microbica, metaboliti e immunità. Trovare lo stesso genere in bocca e intestino non dimostra però che la medesima popolazione abbia colonizzato entrambi i distretti; per dimostrarlo servono dati longitudinali e una risoluzione almeno a livello di ceppo.

Parodontite: disbiosi del biofilm e risposta dell'ospite

La parodontite non può essere ridotta alla presenza di un singolo germe. Il modello attuale descrive una disbiosi del biofilm subgingivale che interagisce con una risposta infiammatoria dell'ospite capace di danneggiare i tessuti di sostegno del dente. Il cosiddetto red complex comprende *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, taxa fortemente associati alla malattia in numerosi studi. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e altri microrganismi possono assumere rilievo in fenotipi o fasi specifiche.

Fusobacterium nucleatum svolge un ruolo ecologico particolare perché favorisce l'aggregazione di microrganismi precoci e tardivi nel biofilm orale. La sua importanza non si esaurisce nel cavo orale: specifici ceppi sono stati associati anche al carcinoma coloretale. L'associazione illustra bene l'asse bocca-intestino ma non dimostra che ogni *F. nucleatum* orale colonizzi il colon o provochi un tumore. Per documentare una vera traslocazione servono analisi a livello di ceppo, campionamento appropriato e dati longitudinali.



L'asse orale-intestinale comprende inoltre la deglutizione quotidiana di grandi quantità di microrganismi, la modulazione dell'acidità gastrica, l'infiammazione sistemica e la possibilità che determinati organismi trovino nel colon una nicchia favorevole quando la barriera e l'ecosistema residente sono alterati. Questo collegamento rende la salute orale una componente dell'ecologia generale dell'ospite senza giustificare l'idea di una firma batterica orale unica per ogni patologia sistemica.

Microbiota oculare e asse intestino-occhio

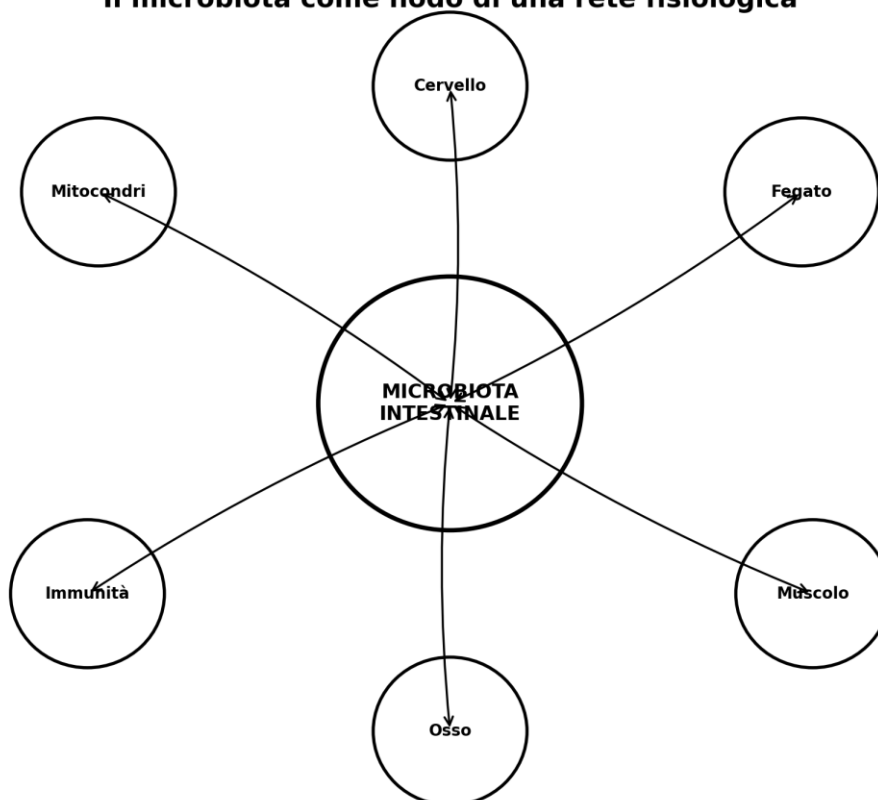
La superficie oculare ospita una biomassa microbica molto inferiore a quella intestinale. Congiuntiva, margine palpebrale, film lacrimale e cute perioculare contengono comunità nelle quali vengono spesso rilevati *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Cutibacterium*, insieme ad altri taxa variabili. Proprio la bassa biomassa rende i risultati particolarmente sensibili a contaminazione, campionamento e tecnica di sequenziamento; non esiste ancora un unico "microbiota oculare sano" definito in modo universale.

Il microbiota della superficie oculare interagisce con il film lacrimale, l'epitelio corneo-congiuntivale e l'immunità mucosale. Una comunità compatibile con l'omeostasi può contribuire alla resistenza alla colonizzazione da parte di patogeni e alla calibrazione delle risposte immunitarie locali. Alterazioni della comunità sono state descritte in occhio secco, blefarite e altre patologie della superficie, mentre il rapporto causale varia in funzione del fenotipo clinico e dei metodi impiegati.

L'asse intestino-occhio amplia il quadro oltre la superficie oculare. Il microbiota intestinale può influenzare l'occhio attraverso l'equilibrio tra linfociti T helper 17 (Th17) e linfociti T regolatori (Treg), gli acidi grassi a catena corta (SCFA), i derivati del triptofano, gli acidi biliari, la permeabilità delle barriere e il tono infiammatorio sistemico. La barriera emato-retinica condivide con quella ematoencefalica numerosi principi dell'endotelio neurovascolare; segnali metabolici e immunitari provenienti dall'intestino possono così modificare l'omeostasi retinica senza richiedere la presenza di batteri vivi nell'occhio.

Nel 2026 le evidenze più coerenti riguardano soprattutto degenerazione maculare legata all'età e retinopatia diabetica; uveite, glaucoma, occhio secco e sindrome di Sjögren presentano livelli differenti di supporto clinico e sperimentale (Szymańska et al., 2026). I segnali più riproducibili sono spesso funzionali più che tassonomici. È quindi più rigoroso parlare di ecosistemi che comunicano attraverso immunità, metabolismo e barriere biologiche che affermare che il microbiota intestinale determini direttamente la composizione di quello oculare.

Il microbiota come nodo di una rete fisiologica



Metaboliti, segnali immunitari, vie neuroendocrine e acidi biliari collegano l'intestino a organi lontani.

Figura 5. Il microbiota intestinale comunica con organi lontani attraverso vie metaboliche, immunitarie e neuroendocrine.

PARTE VI – VIROMA: IL LATO MENO CONOSCIUTO DELL'ECOSISTEMA

30. Che cosa intendiamo per viroma

Il viroma intestinale comprende soprattutto batteriofagi, virus che infettano batteri, e una quota di virus eucariotici. La componente fagica può superare per diversità la componente virale direttamente associata alle cellule umane. Molti fagi restano poco caratterizzati perché non possiedono equivalenti ben annotati nei database; questa “materia oscura” virale limita la capacità di interpretare un viroma individuale.

Il viroma possiede una dinamica propria. Alcuni virus sono transitori, altri persistono; alcuni fagi entrano nel ciclo litico e distruggono la cellula batterica, altri integrano il proprio genoma come profagi e possono rimanere quiescenti. La distinzione tra presenza e attività è decisiva anche in questo caso.

31. Batteriofagi: regolatori invisibili del microbiota

I batteriofagi modificano densità ed evoluzione delle popolazioni batteriche. La predazione fagica può limitare una specie dominante e mantenere nicchie per taxa meno abbondanti; la lisogenia può trasferire geni che cambiano fitness, metabolismo o virulenza. Il viroma entra così nella struttura del microbiota invece di costituire un livello separato.

La pressione selettiva dei fagi favorisce resistenze batteriche, mentre le resistenze hanno un costo metabolico. Questa dinamica ricorda un sistema ecologico predatore–preda e contribuisce alla resilienza. La fagoterapia cerca di utilizzare questa specificità contro batteri patogeni, soprattutto nel contesto dell'antibiotico-resistenza.

32. Virus, vescicole extracellulari ed esosomi

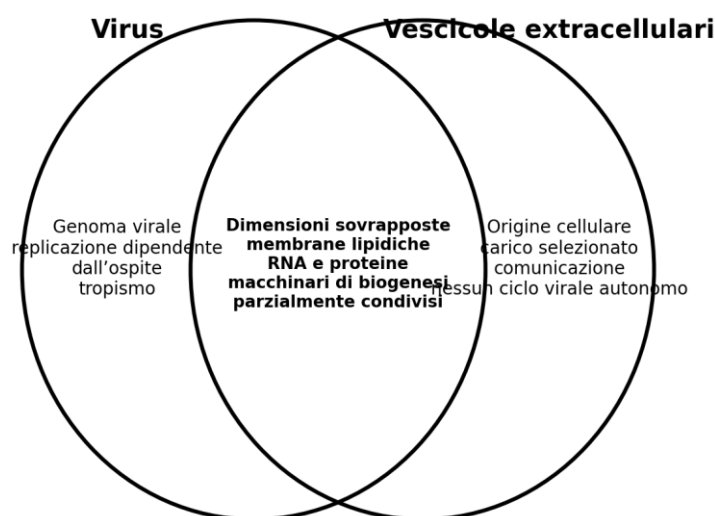
Le vescicole extracellulari sono particelle delimitate da membrana rilasciate dalle cellule. Gli esosomi costituiscono una sottoclasse di vescicole generate attraverso il compartimento endosomiale; trasportano proteine, lipidi e acidi nucleici e partecipano alla comunicazione intercellulare. Numerosi virus con envelope condividono dimensioni, composizione lipidica e componenti dei macchinari cellulari utilizzati per gemmazione e traffico. Alcuni virus non rivestiti sfruttano inoltre vescicole dell'ospite per uscire dalle cellule o per diffondersi in gruppi.

Le somiglianze tra virus e vescicole extracellulari hanno alimentato la “Trojan exosome hypothesis” e altre ipotesi evolutive che avvicinano alcuni retrovirus al concetto di esosoma. La letteratura documenta una profonda interazione tra vie virali e vie delle vescicole extracellulari, senza dimostrare che i virus siano semplicemente esosomi. Un virus possiede un genoma organizzato per propagarsi attraverso un ciclo replicativo dipendente dall'ospite; un esosoma è una vescicola cellulare priva di un ciclo virale autonomo. Le due categorie possono condividere

proprietà fisiche e parti dello stesso macchinario cellulare senza diventare biologicamente equivalenti.

La distinzione è ancora più importante nel viroma intestinale perché gran parte dei suoi componenti sono batteriofagi, molti dei quali non hanno un envelope lipidico simile agli esosomi e seguono vie biologiche differenti. L'ipotesi della parentela va quindi discussa in modo selettivo, soprattutto per virus con envelope e per il continuum tra vescicole, particelle difettive e virioni.

Virus ed esosomi: analogie profonde, identità non dimostrata



La "Trojan exosome hypothesis" è utile per interpretare alcune somiglianze, soprattutto nei virus con envelope, ma non giustifica l'equazione generale virus = esosoma.

Figura 6. Virus ed esosomi condividono alcune proprietà e vie cellulari; non sono però categorie equivalenti.

MESSAGGIO CHIAVE

Somiglianza non significa identità. L'idea che alcuni virus abbiano sfruttato o coevoluto con vie di biogenesi delle vescicole extracellulari è plausibile e documentata; l'affermazione generale "i virus sono esosomi" supera le evidenze disponibili.

33. Il viroma come regolatore dell'ecosistema

Il viroma può modificare il microbiota senza infettare direttamente l'ospite. Un fago che riduce un batterio chiave altera la competizione per i nutrienti e può cambiare la produzione di metaboliti; i profagi possono invece fornire geni che migliorano l'adattamento del batterio. L'esito dipende dalla rete complessiva e colloca il viroma tra i regolatori dell'ecosistema.

Le applicazioni cliniche comprendono fagoterapia, consorzi fagici e possibile modulazione di biofilm. La specificità rappresenta un vantaggio perché consente di colpire bersagli ristretti;

rappresenta anche un limite perché richiede identificazione accurata del patogeno e può essere superata da resistenze. Il futuro verosimilmente combinerà fagi, antibiotici e diagnostica rapida invece di sostituire indiscriminatamente una terapia con l'altra.

PARTE VII – COME NASCE IL MICROBIOTA INDIVIDUALE

34. Dalla gravidanza ai primi mille giorni

I primi mille giorni non cominciano al parto. Durante la gravidanza il microbiota materno cambia insieme a metabolismo, immunità e assetto ormonale; questi cambiamenti modificano la disponibilità di metaboliti e segnali immunitari che raggiungono la placenta. Il concetto richiede una distinzione essenziale: influenza microbica prenatale e colonizzazione fetale non sono sinonimi.

Placenta, cordone ombelicale e ciò che passa davvero

Gli studi sui tessuti a bassa biomassa mostrano quanto sia facile scambiare contaminanti di laboratorio per una comunità residente. Le analisi più rigorose non dimostrano oggi un microbiota placentare stabile nella gravidanza fisiologica. Anche il reperto di acido desossiribonucleico (DNA) batterico nella placenta o nel sangue del cordone ombelicale non prova la presenza di batteri vivi né una colonizzazione fetale. Il cordone ombelicale non va pertanto descritto come una normale via di trasferimento di bifidobatteri dalla madre al feto.

Il feto può comunque ricevere l'impronta dell'ecosistema materno prima della nascita. Metaboliti di origine microbica, componenti molecolari, mediatori immunitari e probabilmente alcune vescicole extracellulari possono modulare placenta e circolo fetale. Il sangue cordonale rappresenta un compartimento nel quale possono essere misurati segnali provenienti dall'ambiente materno, non una "conduttura di microbiota". Questa distinzione permette di riconoscere l'importanza prenatale del microbiota materno senza attribuire alla placenta una colonizzazione che le evidenze attuali non sostengono (Panzer et al., 2023).

Dal parto al primo anno: la trasmissione diventa concreta

Con la nascita la trasmissione microbica madre-bambino diventa documentabile a livello di specie e di ceppo. Il parto vaginale espone il neonato a comunità differenti rispetto al cesareo; contatto cutaneo, ambiente familiare e alimentazione selezionano poi quali microrganismi persistono. Una revisione sistematica con dati strain-level ha confermato la trasmissione materna di numerose linee di *Bifidobacterium* e ha mostrato una particolare persistenza di *B. longum* nei primi mesi. Anche la modalità del parto influenza la probabilità di trasmissione (Flores Ventura et al., 2025).

L'allattamento aggiunge una seconda fase di trasmissione e, soprattutto, una potente selezione ecologica. Nel latte umano possono essere rilevati microrganismi condivisi tra madre e bambino, compresi specifici bifidobatteri e lattobacilli; la direzione del trasferimento non è sempre semplice da ricostruire, perché il sistema mammella-bocca-intestino è dinamico e può includere più vie. Gli studi longitudinali mostrano comunque che l'allattamento completa la trasmissione iniziata alla

nascita e contribuisce alla persistenza di ceppi materni durante il primo anno (Selma-Royo et al., 2024). In alcuni studi la somministrazione materna di un probiotico aumenta la probabilità di rilevare quello specifico ceppo nel latte o nel bambino; il fenomeno è però ceppo-specifico e non consente di generalizzare che ogni bifidobatterio ingerito dalla madre raggiunga il latte.

Bifidobatteri: protagonisti, non attori esclusivi

Nel lattante allattato al seno i bifidobatteri rappresentano spesso uno dei gruppi ecologicamente più importanti. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* possiede un repertorio particolarmente ampio per importare e degradare oligosaccaridi del latte umano (HMO); *B. breve*, *B. bifidum* e altre linee infantili utilizzano insiemi differenti di glicani. Il bifid shunt produce soprattutto acetato e lattato, abbassa il pH intestinale, sostiene il cross-feeding e contribuisce alla resistenza verso diversi opportunisti. Metaboliti e interazione con la mucosa partecipano inoltre all'educazione immunitaria.

Questa centralità non implica che nel primo anno vadano somministrati esclusivamente bifidobatteri. Nel lattante sano non esiste un'indicazione generale alla supplementazione probiotica routinaria; in presenza di un problema clinico, la scelta deve dipendere dal ceppo e dall'indicazione. Alcuni ceppi non appartenenti a *Bifidobacterium* dispongono infatti di evidenze pediatriche in contesti specifici. L'obiettivo fisiologico è sostenere una successione ecologica appropriata, non imporre una monocultura "ideale".

Prebiotici nel primo anno: il contesto cambia la scelta

Nel bambino esclusivamente allattato al seno il sistema prebiotico fisiologico è già presente nel latte. Gli HMO formano una famiglia molto complessa di oligosaccaridi che il lattante digerisce solo in minima parte; alimentano selettivamente microrganismi adattati, funzionano come recettori-escsa contro alcuni patogeni e partecipano alla regolazione di barriera e immunità. L'aggiunta routinaria di inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS), gomma di guar parzialmente idrolizzata (PHGG) o gomma d'acacia a un lattante sano allattato esclusivamente al seno non dispone di un razionale superiore a quello degli HMO naturali e può aumentare la fermentazione senza un beneficio dimostrato.

Nelle formule per lattanti il quadro cambia. Le miscele di galatto-oligosaccaridi a catena corta (scGOS) e frutto-oligosaccaridi a catena lunga (lcFOS), spesso studiate nel rapporto 9:1, possiedono un effetto bifidogenico e tendono a rendere le feci più morbide e più frequenti. Le revisioni della European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) indicano una buona tollerabilità ma non dimostrano un beneficio clinico generalizzato su infezioni, allergie o coliche. Le formule più recenti possono contenere oligosaccaridi prodotti biotecnologicamente e strutturalmente identici a specifici HMO umani, tra cui 2'-fucosillattosio (2'-FL), 3-fucosillattosio (3-FL), latto-N-tetraosio (LNT), 3'-sialillattosio (3'-SL) e 6'-sialillattosio (6'-SL). Questi oligosaccaridi del latte umano prodotti biotecnologicamente, indicati come HiMO (human-identical milk oligosaccharides), possono avvicinare alcune caratteristiche metaboliche e

microbiche a quelle dell'allattamento al seno, senza riprodurre l'enorme varietà degli HMO naturali né mostrare finora una superiorità clinica universale (Hojsak et al., 2026).

Tra sei e dodici mesi l'alimentazione complementare introduce pectine, beta-glucani, arabinoxilani, amidi meno completamente digeribili e una maggiore varietà di matrici vegetali. La comunità passa gradualmente da una forte dominanza bifidobatterica a reti più complesse di degradatori di polisaccaridi e produttori di butirrato. Se l'allattamento continua, gli HMO mantengono comunque una pressione selettiva. La maturazione fisiologica non richiede di conservare artificialmente per tutto il primo anno il microbiota dei primi mesi.

Periodo / alimentazione	Substrato	Obiettivo fisiologico	Cosa sappiamo	Cautela
Latte materno esclusivo, 0–6 mesi	Oligosaccaridi del latte umano (HMO) naturali	Selezione di bifidobatteri adattati; acetato/lattato; barriera e immunità	Riferimento fisiologico. In genere non serve aggiungere altri prebiotici al lattante sano.	Evitare supplementazioni “di routine” senza indicazione.
Formula, 0–6 mesi	scGOS/lcFOS, soprattutto miscele studiate 9:1	Effetto bifidogenico; feci più morbide e più frequenti	Buona tollerabilità; benefici clinici ampi non dimostrati in modo uniforme.	Valutare la formula nel suo insieme, non il singolo claim.
Formula con HMO prodotti biotecnologicamente (HiMO)	2'-FL, 3-FL, LNT, 3'-SL, 6'-SL e combinazioni	Avvicinare alcune funzioni degli HMO umani	Sicurezza e tollerabilità buone; effetti sul microbiota promettenti.	Non equivalgono alla complessità del latte umano.
Allattamento misto	HMO materni + prebiotici già presenti nella formula	Continuità della selezione ecologica	Non esiste una necessità automatica di aggiungere altri integratori.	Evitare sovrapposizioni inutili.
6–12 mesi	Fibre degli alimenti: pectine, beta-glucani, arabinoxilani, amido resistente in matrici appropriate	Espansione delle reti fermentative e maturazione del microbiota	La varietà alimentare appropriata all'età diventa il principale strumento ecologico.	Progressione graduale e tolleranza individuale.
PHGG e gomma d'acacia	Fibre solubili fermentabili	Possibile supporto a regolarità e fermentazione graduale	Non sono prebiotici di prima scelta nel primo anno; dati pediatrici più solidi dopo il primo anno, soprattutto per PHGG.	Nel lattante usarle solo per indicazioni specifiche e con supervisione pediatrica.

PHGG e gomma d'acacia non possiedono una soglia anagrafica universale oltre la quale diventino automaticamente appropriate. Conta soprattutto la qualità dell'evidenza. Per la PHGG esistono dati di tollerabilità e impiego in età pediatrica, compresi bambini di 1-4 anni, mentre l'evidenza specifica nel lattante sano è insufficiente; per la gomma d'acacia i dati terapeutici pediatrici sono ancora più limitati. Dal secondo anno queste fibre possono essere considerate in situazioni selezionate, con dose progressiva e supervisione clinica, senza sostituire la varietà alimentare.

Netrin-1, sviluppo assonale e microbiota precoce

Netrin-1 appartiene a una famiglia di proteine di guida che contribuisce alla costruzione dei circuiti nervosi durante lo sviluppo. Il cono di crescita dell'assone interpreta il segnale attraverso recettori differenti: DCC (Deleted in Colorectal Cancer) favorisce in molti contesti l'attrazione verso la sorgente di Netrin-1, mentre i recettori della famiglia UNC5, da soli o insieme a DCC, possono

convertire il segnale in repulsione. Il sistema orienta assoni commissurali e altre proiezioni del sistema nervoso centrale e partecipa anche a migrazione neuronale, sopravvivenza cellulare e organizzazione delle connessioni. Netrin-1 non va confusa con Netrin-G1, codificata dal gene NTNG1, che appartiene a una sottoclasse differente e svolge proprie funzioni sinaptiche e di connettività.

Il periodo nel quale i bifidobatteri dominano frequentemente il microbiota del lattante coincide con una fase di intensa crescita assonale, sinaptogenesi, mielinizzazione e maturazione delle cellule immunitarie del sistema nervoso. La coincidenza è biologicamente interessante ma non dimostra una catena causale diretta “bifidobatteri → Netrin-1 → sviluppo assonale”. Le evidenze più solide indicano che il microbiota precoce modifica l’ambiente nel quale matura il cervello attraverso acidi grassi a catena corta (SCFA), derivati del triptofano, segnali immunitari, metabolismo degli HMO, integrità intestinale e maturazione della microglia. I bifidobatteri possono contribuire a questa rete attraverso acetato, lattato e cross-feeding; il controllo diretto di Netrin-1 resta un’ipotesi da verificare.

La distinzione conta anche quando gli studi riportano geni della famiglia netrinica. Un’alterazione di NTNG1 o della proteina Netrin-G1 non dimostra una modificazione di NTN1/Netrin-1. Nel volume i due sistemi restano quindi separati: Netrin-1 costituisce un nodo fondamentale della guida assonale, mentre l’influenza del microbiota sul neurosviluppo poggia su meccanismi più ampi e meglio documentati.

Netrin-1, ovaio fetale e riserva ovocitaria

Nella femmina la costruzione della riserva ovarica inizia durante la vita fetale. Le cellule germinali proliferano come oogoni, entrano in meiosi durante la gestazione e, dalla metà circa della gravidanza, una quota crescente di ovociti viene racchiusa nei follicoli primordiali. La riserva disponibile alla nascita deriva in larga misura da eventi prenatali; dopo la nascita il numero di ovociti tende progressivamente a ridursi. Ambiente materno, placenta, metabolismo e infiammazione possono influenzare il contesto nel quale la riserva si forma senza implicare che un singolo microrganismo controlli direttamente il processo (Telfer et al., 2023).

Netrin-1 partecipa anche a migrazione cellulare, angiogenesi e organizzazione tissutale. Studi sperimentali l’hanno identificata nel follicolo ovarico e ne hanno descritto effetti su cellule della granulosa, steroidogenesi e segnali vascolari. Questi dati la rendono pertinente alla fisiologia del microambiente follicolare senza dimostrare che determini direttamente la formazione degli ovociti fetali nell’uomo. Non esiste inoltre una prova robusta della catena “bifidobatteri materni → Netrin-1 → riserva ovocitaria”. Il collegamento tra microbiota materno, segnali placentari e sviluppo ovarico rimane un’area di ricerca plausibile nella quale i diversi livelli di evidenza devono restare distinti.

35. Il microbiota lungo la vita

Il microbiota non raggiunge una configurazione definitiva una volta per tutte. Ogni fase della vita modifica substrati, ormoni, immunità, motilità, farmaci, esposizioni ambientali e stile di vita;

l'ecosistema risponde a questi cambiamenti con una successione continua. Alcune tendenze sono riproducibili a livello di popolazione, mentre nessun profilo tassonomico identifica da solo l'età biologica o lo stato di salute di una persona.

Dalla nascita all'età adulta

Nei primi mesi la diversità è relativamente bassa e l'alimentazione esercita una forte pressione selettiva. Nell'allattato al seno i bifidobatteri possono dominare per la capacità di utilizzare gli oligosaccaridi del latte umano (HMO). Con l'introduzione degli alimenti complementari aumentano degradatori di polisaccaridi e produttori di butirrato; nel secondo e terzo anno la comunità acquisisce progressivamente caratteristiche più simili a quelle adulte. Infanzia e adolescenza restano fasi plastiche nelle quali dieta, antibiotici, ormoni, attività fisica e ambiente continuano a rimodellare funzioni e composizione.

Nell'adulto sano la stabilità riguarda soprattutto una configurazione individuale e la conservazione delle funzioni, non l'immobilità dei taxa. La ridondanza funzionale consente a comunità differenti di produrre metaboliti e svolgere compiti simili. Gravidanza e menopausa introducono cambiamenti endocrini e metabolici che possono riflettersi su microbiota intestinale e urogenitale; anche in queste fasi non esiste una firma universale capace di definire da sola normalità o patologia.

Invecchiamento sano e fragilità non sono la stessa cosa

Con l'età avanzata aumenta spesso l'unicità del microbiota individuale e possono emergere configurazioni compatibili con un invecchiamento in salute. Alcune coorti associano longevità e buona funzione a specifiche reti metaboliche, a produttori di acidi grassi a catena corta (SCFA) e a taxa come Akkermansia o altri organismi legati al metabolismo degli acidi biliari; questi risultati dipendono però da geografia, dieta e stile di vita. Non esiste un "microbiota del centenario" trasferibile come formula universale.

La fragilità presenta un quadro diverso. Dieta monotona, ridotta masticazione, istituzionalizzazione, politerapia, minore attività fisica e patologie croniche possono accompagnarsi a perdita di produttori di butirrato, minore resilienza ed espansione di Enterobacteriaceae o altri patobionti. Il rapporto procede in entrambe le direzioni: il microbiota può contribuire al tono infiammatorio e la fragilità modifica a sua volta l'habitat intestinale. L'età cronologica, da sola, non permette quindi di interpretare una firma microbica (Ponsero et al., 2026; Ticinesi et al., 2026).

Fase	Tendenza ecologica	Driver principali	Lettura corretta
Gravidanza	Rimodellamento materno; segnali microbici al feto senza microbiota placentare stabile dimostrato	Metabolismo, immunità, placenta	Evitare di confondere DNA microbico con colonizzazione fetale.
0-6 mesi	Bifidobacterium spesso dominante nell'allattato al seno; bassa diversità relativa	HMO, latte, parto, antibiotici	La funzione conta più della semplice ricchezza tassonomica.

Fase	Tendenza ecologica	Driver principali	Lettura corretta
6–24 mesi	Aumento di degradatori di polisaccaridi e reti produttrici di butirrato	Svezzamento, varietà alimentare	Successione rapida e fisiologica.
Infanzia / adolescenza	Comunità ancora plastica; aumento della complessità funzionale	Dieta, ormoni, ambiente, attività fisica	Non è un adulto in miniatura sul piano ecologico.
Adulto	Relativa stabilità individuale e forte ridondanza funzionale	Dieta, farmaci, sonno, esercizio, stress	Ampia variabilità tra soggetti sani.
Menopausa	Rimodellamento collegato a ormoni, metabolismo e microbiota urogenitale	Estrogeni, estroboloma, composizione corporea	Nessuna firma unica diagnostica.
Invecchiamento in salute	Maggiore unicità in alcune coorti; mantenimento di funzioni metaboliche	Dieta, attività, ambiente	Le firme della longevità non sono universali.
Fragilità	In molte coorti perdita di produttori di SCFA ed espansione di pathobionti	Politerapia, dieta povera, istituzionalizzazione, malattie	Causa e conseguenza si intrecciano.

36. Il microbiota è personale

La composizione del microbiota varia in funzione di genetica, geografia, dieta, farmaci, sonno, attività fisica, animali domestici, conviventi e storia di antibiotici. La dieta spiega una parte importante della variabilità ma non cancella la memoria ecologica costruita negli anni. Due persone che iniziano la stessa alimentazione possono convergere su alcune funzioni e mantenere differenze tassonomiche profonde.

La personalizzazione non richiede necessariamente un test del microbioma. In molti casi, anamnesi, sintomi, dieta, farmaci, transito e risposta a interventi graduali forniscono informazioni più azionabili. Il test diventa utile quando aggiunge un'informazione affidabile che cambia una decisione; la personalizzazione coincide con l'integrazione dei dati, non con l'aumento indiscriminato delle analisi.

PARTE VIII – EUBIOSI, DISBIOSI E MALATTIA

37. Eubiosi e disbiosi: concetti utili ma non assoluti

Eubiosi descrive un ecosistema compatibile con funzioni favorevoli all'ospite; disbiosi descrive una deviazione associata a perdita di funzioni, crescita eccessiva di taxa o riduzione di resilienza. Nessuno dei due termini possiede oggi una soglia universale. Una comunità sana in una persona può differire profondamente da quella di un'altra e una variazione temporanea può rappresentare adattamento anziché patologia.

La resilienza misura la capacità dell'ecosistema di ritornare verso una configurazione funzionale dopo una perturbazione. La ridondanza funzionale consente a taxa differenti di svolgere compiti simili. Per questo la composizione tassonomica può cambiare mentre alcune funzioni restano stabili.

38. Disbiosi: causa, conseguenza o adattamento?

Molte malattie si associano a firme microbiche riconoscibili; la malattia modifica però a sua volta dieta, farmaci, motilità, infiammazione e secrezioni. La disbiosi può essere causa, conseguenza o adattamento. Per distinguere questi scenari servono studi longitudinali, esperimenti meccanicistici e interventi capaci di mostrare un miglioramento clinico attraverso una modificazione del microbiota.

L'errore più comune consiste nel considerare ogni differenza rispetto a un database come una causa da correggere. Un taxon ridotto può essere un semplice marcatore del nuovo ambiente intestinale. La terapia deve puntare al paziente e alle funzioni alterate, non alla normalizzazione cosmetica di una lista di percentuali.

Microbiota e patologia: associazione, meccanismo e diagnosi sono livelli diversi

Alcuni stati patologici mostrano associazioni microbiche ripetute e, in pochi casi, meccanismi abbastanza solidi da sostenere un contributo causale. La stessa specie può però assumere significati diversi in base a ceppo, sede e microambiente. Un batterio arricchito in una malattia può essere un driver, un opportunist favorito dall'infiammazione oppure un semplice marcatore. Una tabella di associazioni non deve quindi trasformarsi in un pannello diagnostico automatico.

Condizione	Taxa / firma frequentemente descritta	Meccanismi plausibili	Interpretazione
Crohn / malattie infiammatorie intestinali (IBD)	Enterobacteriaceae ed E. coli aderente-invasivo (AIEC) in alcuni fenotipi; riduzione di Faecalibacterium, Roseburia e reti del butirato	Infiammazione, ossigenazione della mucosa, barriera, perdita di funzioni fermentative	Associazione forte; firme non universali e causalità bidirezionale.
Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)	Profili eterogenei; variazioni di fermentazione, bile e gas	Motilità, sensibilità viscerale, dieta, stress	Nessun singolo taxon possiede valore diagnostico affidabile.
Obesità / diabete tipo 2	Alterazioni funzionali e, in alcune coorti, riduzione di produttori di butirato	Acidi grassi a catena corta (SCFA), bile, infiammazione, farmaci e dieta	Non esiste un "batterio dell'obesità".

Condizione	Taxa / firma frequentemente descritta	Meccanismi plausibili	Interpretazione
Malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) / steatosi	In sottogruppi espansione di Enterobacteriaceae o Klebsiella ad alta produzione alcolica	Asse intestino-fegato, barriera, etanolo endogeno, bile	Fenomeno di sottogruppo; non firma universale.
Parodontite	P. gingivalis, T. forsythia, T. denticola; altri taxa secondo fenotipo	Biofilm disbiotico e risposta infiammatoria	Evidenza forte per associazione; la malattia resta polimicrobica.
Carcinoma coloretale	F. nucleatum; pks+ E. coli; B. fragilis enterotossigeno; S. gallolyticus come associazione clinica	Infiammazione, colibactina, tossina di Bacteroides fragilis (BFT), evasione immunitaria, nicchia tumorale	Meccanismi diversi; nessun test fecale singolo sostituisce lo screening oncologico.
Carcinoma gastrico	H. pylori, soprattutto ceppi con fattori di virulenza ad alto rischio	Infiammazione cronica, CagA/VacA, cascata precancerosa	Relazione causale forte per H. pylori; rischio variabile tra ceppi e ospiti.
Patologie oculari	Segnali intestinali funzionali in degenerazione maculare legata all'età (AMD), retinopatia diabetica, uveite, glaucoma e occhio secco	Equilibrio T helper 17 (Th17)/T regolatori (Treg), SCFA, triptofano, barriera emato-retinica	Evidenza crescente, spesso associativa o meccanicistica; tassonomia non diagnostica.

Microbiota e tumori: quando l'associazione diventa meccanismo

Il carcinoma coloretale è il modello nel quale il contributo di specifiche funzioni microbiche è stato studiato con maggiore profondità. *Fusobacterium nucleatum* può aderire alle cellule tumorali, interagire con immunità e microambiente e risultare arricchito in sottogruppi di neoplasie. I ceppi pks+ di *E. coli* producono colibactina, capace di generare danni all'acido desossiribonucleico (DNA) e firme mutazionali riconoscibili; *Bacteroides fragilis* enterotossigeno produce la tossina di *B. fragilis* (BFT) e può sostenere infiammazione e alterazioni della barriera. Questi meccanismi informano molto più della semplice abbondanza fecale di un genere (Li et al., 2026).

Streptococcus gallolyticus possiede una nota associazione clinica con neoplasie coloretali, soprattutto nel contesto di batteriemia o endocardite ma la forza della causalità diretta è meno definita rispetto a un modello genotossico come quello della colibactina. In altri tumori, compresi pancreas, fegato e mammella, sono state descritte firme microbiche e possibili meccanismi; la riproducibilità e l'utilità clinica sono però ancora inferiori rispetto ai modelli *H. pylori*-carcinoma gastrico e microbiota-carcinoma coloretale.

39. Farmaci e microbiota

Gli antibiotici rappresentano la perturbazione farmacologica più evidente ma non sono l'unica classe capace di modificare il microbiota. Gli inibitori della pompa protonica (PPI), la metformina, le statine, i lassativi, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e numerosi psicofarmaci mostrano associazioni con cambiamenti microbici. L'effetto può derivare da un'azione antimicrobica diretta oppure da variazioni di pH, transito, secrezioni e metabolismo dell'ospite.

Il rapporto è bidirezionale perché il microbiota può trasformare i farmaci e modificarne biodisponibilità o tossicità. L'esempio classico è la riattivazione intestinale di alcuni composti coniugati; altri farmaci vengono metabolizzati da enzimi microbici specifici. La farmacologia del

futuro dovrà considerare sempre più spesso il metagenoma come una variabile della risposta individuale.

Farmacomicrobionica: il farmaco incontra il metagenoma

I farmaci non agiscono soltanto sul microbiota: il microbiota può trasformare direttamente alcuni farmaci. La digossina ne offre un esempio ben caratterizzato. Determinati ceppi di *Eggerthella lenta* possiedono geni *cgr* che codificano un sistema capace di ridurre il glicoside cardiaco a diidrodigossina, meno attiva. La semplice presenza della specie non consente quindi di prevedere l'effetto; servono informazioni sui geni funzionali effettivamente presenti e sulla loro espressione (Haiser et al., 2013).

Un'altra interazione riguarda la levodopa. Una tirosina-decarbossilasi di *Enterococcus faecalis* può convertirla in dopamina prima dell'assorbimento; *Eggerthella lenta* può poi trasformare la dopamina in m-tiramina. Questa sequenza microbica può ridurre la quota di levodopa disponibile per l'ospite e non viene necessariamente bloccata dagli inibitori progettati contro la decarbossilasi umana (Maini Rekdal et al., 2019).

Con l'irinotecan il problema riguarda soprattutto la tossicità. Il fegato detossifica il metabolita attivo mediante glucuronazione; nel lume intestinale, però, β -glucuronidasi batteriche possono riattivarlo e aumentare l'esposizione della mucosa, favorendo diarrea e danno intestinale.

Digossina, levodopa e irinotecan mostrano quindi che il metagenoma può entrare nella farmacologia individuale. Non ne deriva, tuttavia, l'utilità di un test fecale generico per personalizzare ogni terapia: occorre conoscere geni, attività enzimatica, concentrazione del farmaco e rilevanza clinica dell'interazione (Wallace et al., 2010).

40. Alimentazione occidentale e perdita di biodiversità

Una dieta povera di fibre e ricca di alimenti ultraprocesati riduce la varietà di substrati fermentabili e può favorire comunità dipendenti da mucina o da fermentazione proteica. Modelli animali mostrano che la perdita prolungata di fibre può determinare estinzioni microbiche transgenerazionali difficili da recuperare con la sola reintroduzione del substrato. Nell'uomo il fenomeno è più complesso ma il principio ecologico rimane valido: l'ecosistema conserva soltanto le funzioni che l'ambiente sostiene.

Emulsionanti ed edulcoranti sono studiati per possibili effetti sul microbiota; le risposte differiscono tra sostanze, dosi e individui. La dieta mediterranea, ricca di vegetali, legumi, cereali in chicco, frutta secca e polifenoli, offre una matrice più diversificata. Il vantaggio non dipende da un singolo "superfood" ma dalla continuità dell'ambiente nutrizionale.



PARTE IX – PROBIOTICA: DALLE ORIGINI ALLA MEDICINA CONTEMPORANEA

41. Storia della probiotica

La storia moderna della probiotica viene spesso fatta iniziare con Élie Metchnikoff, che all'inizio del Novecento collegò il consumo di lattici fermentati alla longevità osservata in alcune popolazioni balcaniche. Nello stesso periodo Henry Tissier descrisse bifidobatteri predominanti nelle feci di lattanti sani e ipotizzò un loro impiego contro la diarrea. Minoru Shirota isolò negli anni Trenta un ceppo di *Lactobacillus casei*, oggi *Lactobacillus paracasei* Shirota, destinato a diventare uno dei ceppi più noti nella storia degli alimenti fermentati.

Il termine “probiotic” ha cambiato significato nel corso del Novecento. Le definizioni di Parker e Fuller spostarono l'attenzione verso microrganismi vivi con effetti favorevoli. Nel 2001 l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; WHO in inglese) formularono la definizione successivamente confermata dall'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP): microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite. La formulazione implica tre requisiti: identità, vitalità e beneficio dimostrato.

42. Che cosa è realmente un probiotico

Un batterio isolato da un alimento fermentato non diventa automaticamente un probiotico. Il prodotto deve contenere microrganismi vivi identificati con accuratezza, deve somministrare una quantità adeguata fino al termine della shelf-life e deve disporre di evidenze di beneficio nella popolazione e nell'indicazione dichiarata. La sicurezza deve essere valutata a livello di specie e ceppo, soprattutto per microrganismi che possono acquisire resistenze o fattori di virulenza.

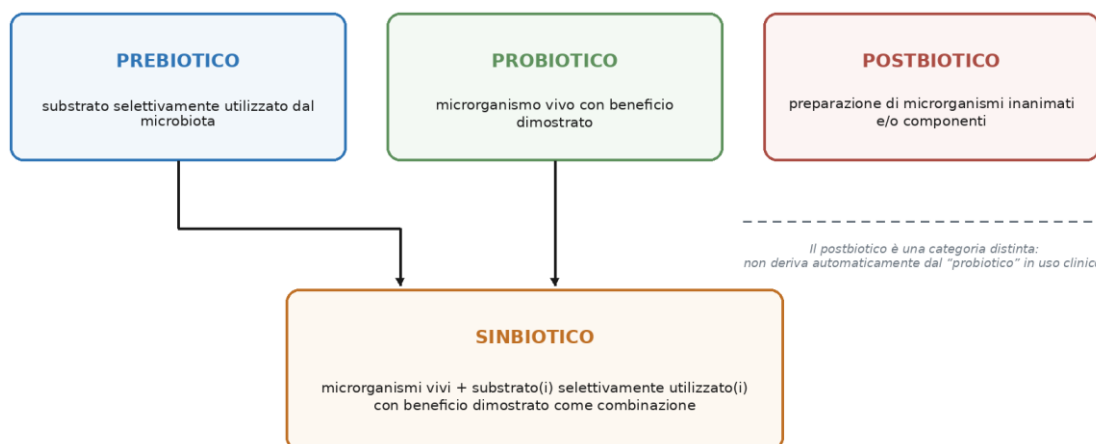
La definizione non richiede una colonizzazione permanente. Molti probiotici persistono per giorni o settimane e scompaiono dopo la sospensione. L'effetto può derivare dal transito, dalla competizione, dai metaboliti e dalla modulazione immunitaria. La vitalità resta però un requisito definitorio del probiotico; un preparato inattivato con benefici dimostrati appartiene alla categoria dei postbiotici, non a quella dei probiotici.

43. Probiotico, prebiotico, sinbiotico, postbiotico e paraprobiotico

Le categorie “biotiche” devono restare distinte. Il probiotico è vivo; il prebiotico è un substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite e associato a un beneficio; il sinbiotico combina microrganismi vivi e substrati con un beneficio dimostrato come miscela; il postbiotico è una preparazione di microrganismi inanimati e/o loro componenti che conferisce un beneficio. Parte della letteratura usa il termine paraprobiotico per microrganismi inattivati; la definizione dell'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) di postbiotico ha cercato di rendere il lessico più uniforme.

Un punto spesso frainteso riguarda i metaboliti. Il butirrato purificato, un acido organico o una batteriocina isolata non sono “postbiotici” secondo la definizione di consenso: sono molecole con un nome chimico e una farmacologia specifica. Un postbiotico deve contenere biomassa microbica inattivata o suoi componenti strutturali; i metaboliti possono essere presenti nella preparazione ma non bastano da soli.

Prebiotici, probiotici, sinbiotici e postbiotici: categorie distinte



Un metabolita purificato, a esempio il butirrato, non è di per sé un postbiotico secondo la definizione ISAPP.

Figura 7. Prebiotici, probiotici, sinbiotici e postbiotici hanno definizioni e requisiti differenti.

44. Il concetto fondamentale di ceppo-specificità

Il ceppo rappresenta spesso l'unità funzionale della probiotica. Due ceppi della stessa specie possono differire per adesione, produzione di batteriocine, utilizzazione di carboidrati, resistenza all'acido, interazione immunitaria e geni accessori. Uno studio eseguito con un ceppo non dimostra automaticamente l'efficacia di un altro ceppo con lo stesso nome di specie.

La comunicazione commerciale tende a semplificare perché il nome di specie è più riconoscibile. La pratica scientifica deve procedere nella direzione opposta: identificare il ceppo, verificare la dose e collegare l'effetto all'indicazione studiata. Anche un prodotto multiceppo richiede evidenze sulla miscela reale; la somma di ceppi singolarmente interessanti non garantisce una sinergia.

45. Principali specie e ceppi utilizzati in probiotica

Lactobacillaceae e Bifidobacteriaceae costituiscono le famiglie più utilizzate. Ceppi di *Lactobacillus rhamnosus*, *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *B. longum* e *B. breve* possiedono studi in indicazioni differenti. *Saccharomyces boulardii* rappresenta un lievito probiotico con ampia esperienza nella diarrea associata ad antibiotici e in alcuni contesti gastrointestinali.

Escherichia coli Nissle 1917, alcuni *Enterococcus faecium* e alcuni *Bacillus* hanno indicazioni e profili di evidenza specifici. L'uso clinico deve considerare immunodepressione, dispositivi

vascolari, barriera gravemente compromessa e altri fattori di rischio. Il fatto che un microrganismo appartenga a una categoria “probiotica” non annulla i principi generali di sicurezza microbiologica.

46. Meccanismi di azione dei probiotici

I probiotici possono competere per nutrienti e siti di adesione, produrre acidi organici e batteriocine, rafforzare la barriera, modificare segnali immunitari e interagire con residenti attraverso cross-feeding. Alcuni effetti sono condivisi da molti ceppi, come la produzione di lattato; altri richiedono geni specifici, recettori di superficie o metaboliti particolari.

La risposta dell'ospite aggiunge un ulteriore livello. Lo stesso ceppo può colonizzare transitoriamente alcune persone e venire espulso rapidamente da altre. Studi con campionamento mucosale mostrano che la permissività alla colonizzazione è individuale. Il successo non può quindi essere giudicato soltanto dalla presenza del ceppo nelle feci.

47. Quando il probiotico colonizza e quando non colonizza

La colonizzazione permanente è rara per molti probiotici commerciali. Il microbiota residente esercita una forte resistenza alla colonizzazione perché occupa nicchie, consuma nutrienti e produce sostanze antagoniste. Un ceppo può invece persistere temporaneamente, soprattutto se incontra una nicchia libera o un substrato favorevole.

Dopo antibiotici l'ecosistema è più aperto ma non necessariamente più adatto a qualsiasi probiotico. Alcuni studi hanno mostrato che specifiche miscele possono ritardare il ritorno del microbiota autologo in certi soggetti, mentre il trapianto autologo accelera il recupero. Il dato non dimostra una dannosità generale dei probiotici; mostra piuttosto che il contesto post-antibiotico richiede selezione e non automatismo.

48. Dose e unità formanti colonia

Le unità formanti colonia (UFC) stimano la quantità di microrganismi vitali capaci di formare colonie nelle condizioni di coltura. Una dose elevata non garantisce un effetto migliore: la dose efficace dipende dal ceppo e dall'indicazione. Il numero dichiarato al momento della produzione deve essere distinto dalla quantità garantita alla fine della shelf-life.

Spore e lieviti possiedono stabilità differenti rispetto a batteri lattici. Umidità, temperatura, ossigeno e matrice influenzano la sopravvivenza. La gastroresistenza può proteggere alcuni ceppi ma non è sempre necessaria, perché molti probiotici sono selezionati proprio per tollerare il transito gastrico. La qualità tecnologica è parte dell'efficacia clinica.

49. Timing dei probiotici

Non esiste un timing universale valido per ogni prodotto. Il pasto tampona temporaneamente l'acidità gastrica ma attiva anche secrezioni e motilità. Studi in vitro e clinici suggeriscono che alcuni batteri sopravvivano meglio assunti con o poco prima di un pasto contenente grassi; altri



prodotti possiedono protezioni specifiche. La raccomandazione dovrebbe seguire i dati del prodotto anziché una regola generica “sempre a digiuno” o “sempre dopo mangiato”.

Durante una terapia antibiotica, il distanziamento di alcune ore può ridurre l’esposizione diretta dei batteri probiotici all’antibiotico, mentre *Saccharomyces boulardii* non viene inattivato dagli antibiotici antibatterici. La compatibilità reale dipende comunque dalla molecola e dal microrganismo. Anche in questo caso la precisione vale più della formula standard.



PARTE X – APPLICAZIONI DELLA PROBIOTICA

50. Diarrea associata ad antibiotici

Le evidenze più solide riguardano specifici ceppi e preparazioni, tra cui *Saccharomyces boulardii* e alcuni lattobacilli. Il beneficio è soprattutto preventivo e dipende da età, antibiotico, rischio di base e dose. La prescrizione non deve sostituire la valutazione di *Clostridioides difficile* quando i sintomi sono compatibili.

51. Diarrea infettiva

In alcune gastroenteriti acute, soprattutto pediatriche, specifici probiotici possono ridurre modestamente la durata dei sintomi. L'efficacia varia tra regioni e studi; reidratazione e gestione clinica restano centrali. Il nome "probiotico" non autorizza a considerare equivalenti tutti i prodotti.

52. Stipsi

Alcuni ceppi di *Bifidobacterium* e alcune miscele hanno aumentato la frequenza evacuativa o migliorato la consistenza delle feci. L'effetto medio è spesso modesto. Fibre, idratazione, attività fisica, ritmo evacuativo e cause farmacologiche vanno valutati prima di attribuire il problema a una generica disbiosi.

53. Sindrome dell'intestino irritabile

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) presenta fenotipi differenti e una componente di ipersensibilità, motilità, stress e fermentazione. Meta-analisi suggeriscono benefici per alcune formulazioni ma l'eterogeneità è elevata. Un trial ragionato con un prodotto studiato può essere appropriato; la rotazione casuale di molti probiotici rende difficile capire la risposta.

MESSAGGIO CHIAVE

L'efficacia clinica va attribuita al prodotto e all'indicazione studiati. La categoria "probiotico" non costituisce di per sé una terapia.

54. Malattie infiammatorie intestinali

La colite ulcerosa dispone di evidenze per alcune miscele e per *E. coli* Nissle in contesti selezionati, mentre nella malattia di Crohn l'efficacia dei probiotici convenzionali è meno convincente. Nessun probiotico sostituisce la terapia antinfiammatoria o immunomodulante indicata.

MESSAGGIO CHIAVE

L'efficacia clinica va attribuita al prodotto e all'indicazione studiati. La categoria "probiotico" non costituisce di per sé una terapia.

55. Diverticolosi e diverticolite

La plausibilità biologica riguarda barriera, fermentazione e infiammazione; ma le prove cliniche sono eterogenee. La prevenzione delle recidive non può essere affidata a un probiotico generico. Alimentazione, fibre tollerate, peso corporeo, attività fisica e gestione clinica rimangono i pilastri.

56. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori è un batterio Gram-negativo fortemente adattato alla mucosa gastrica. Ureasi, motilità flagellare e chemiotassi gli consentono di attraversare il muco e di collocarsi in microambienti meno acidi vicino all'epitelio; adesine e sistemi di secrezione stabilizzano il rapporto con le cellule gastriche. La sua nicchia primaria è quindi l'epitelio di tipo gastrico, non il duodeno normale.

Non esistono "quattro tipi" di *H. pylori* dei quali soltanto uno sarebbe nocivo. Il rischio dipende dall'interazione tra fattori batterici, genetica dell'ospite e ambiente. L'idea dei "quattro tipi" può derivare dalla nomenclatura dei motivi EPIYA A, B, C e D della proteina effettrice CagA (cytotoxin-associated gene A) oppure dalla classificazione allelica della tossina vacuolizzante A (VacA); entrambi i sistemi descrivono determinanti di virulenza e non quattro categorie complete di *H. pylori*.

CagA, VacA e il rischio non uniforme tra ceppi

I ceppi che possiedono l'isola di patogenicità cag (cagPAI, cag pathogenicity island) possono iniettare CagA nelle cellule gastriche attraverso un sistema di secrezione di tipo IV. CagA modifica segnali di adesione, polarità, proliferazione e infiammazione; numero e tipo dei motivi EPIYA, così denominati dalla sequenza aminoacidica Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala, modulano l'interazione con proteine dell'ospite e contribuiscono alla differenza di rischio tra popolazioni e ceppi. VacA è una tossina con varianti alleliche che influenzano citotossicità e immunomodulazione; configurazioni come s1/m1 o s1/i1 sono spesso associate a maggiore attività rispetto a varianti meno tossiche. Le adesine BabA e SabA favoriscono l'adesione a glicani della mucosa e aggiungono un ulteriore livello di selezione della nicchia.

Fattore	Funzione	Effetto biologico	Lettura clinica
Isola di patogenicità cag (cagPAI) / CagA	Sistema di secrezione tipo IV e oncoproteina CagA	Segnalazione pro-infiammatoria, polarità e proliferazione cellulare	CagA+ aumenta il rischio medio ma non determina da solo l'esito.
Motivi EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) A/B/C/D	Motivi fosforilabili di CagA	Modulano l'interazione con proteine dell'ospite	Numero e tipo dei motivi contribuiscono alla diversa virulenza.
VacA	Tossina vacuolizzante con varianti s, m, i	Danno cellulare e immunomodulazione	s1/m1 e s1/i1 sono spesso più attive; il rischio resta multifattoriale.
BabA / SabA	Adesine	Colonizzazione e interazione con mucosa infiammata	Favoriscono persistenza e specificità di nicchia.

Fattore	Funzione	Effetto biologico	Lettura clinica
Ureasi / flagelli	Adattamento ambientale	Tampone locale dell'acidità e migrazione nel muco	Fattori essenziali per la colonizzazione, non marcatori oncogeni isolati.

Stomaco e duodeno: dove vive realmente H. pylori?

Il reperto di H. pylori nel bulbo duodenale non indica che il duodeno sia la sede originaria del batterio. H. pylori aderisce con maggiore efficacia a epitelio di tipo gastrico e, nel duodeno, colonizza soprattutto aree di metaplasia gastrica: zone nelle quali la mucosa assume caratteristiche gastriche in risposta soprattutto a carico acido e danno cronico. Gli studi classici lo rilevano preferenzialmente su queste aree, non sul normale epitelio duodenale (Walker e Crabtree, 1998).

Il modello più sostenuto descrive una sequenza precisa. La gastrite antrale da H. pylori altera il circuito gastrina-somatostatina e, in alcuni soggetti, aumenta il carico acido che raggiunge il duodeno; il bulbo risponde con metaplasia gastrica, creando una nuova nicchia colonizzabile dal batterio. La colonizzazione secondaria alimenta la duodenite e riduce la resistenza all'aggressione acido-peptica. Eradicazione di H. pylori e riduzione del carico acido possono diminuire l'infiammazione e, in alcuni studi, l'estensione della metaplasia (Khulusi et al., 1996).

L'ipotesi secondo cui il duodeno costituirebbe la vera sede di H. pylori e un "sovraffollamento" microbico ne favorirebbe la risalita verso lo stomaco può essere discussa come proposta alternativa ma oggi non dispone di un supporto sperimentale convincente. Le evidenze favoriscono il modello opposto: colonizzazione gastrica primaria e successiva colonizzazione duodenale dell'epitelio gastrico metaplastico. Il volume conserva l'ipotesi tra le possibilità non dimostrate, senza porla sullo stesso piano del modello sostenuto dai dati.

H. pylori, ulcera e carcinoma gastrico

H. pylori è riconosciuto come importante fattore causale di gastrite cronica, ulcera peptica e carcinoma gastrico non cardiale e partecipa anche alla patogenesi del linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) gastrico. Il rischio individuale non è uniforme: ceppo, distribuzione della gastrite, atrofia e metaplasia, dieta, fumo, genetica dell'ospite e durata dell'infezione modificano l'esito. I ceppi con fattori di virulenza ad alto rischio aumentano la probabilità di danno ma non trasformano automaticamente ogni infezione in neoplasia.

I probiotici possono svolgere un ruolo complementare durante la terapia eradicante. Alcuni ceppi o miscele riducono diarrea e altri effetti gastrointestinali e, in specifiche combinazioni, migliorano modestamente il tasso di eradicazione. Non sostituiscono gli schemi antibiotici e antisecretivi validati; la scelta deve restare ceppo-specifica e collegata alla terapia prescritta.



57. SIBO e IMO: sovracrescita batterica del tenue e sovracrescita di metanogeni intestinali

La SIBO (small intestinal bacterial overgrowth, sovracrescita batterica del tenue) e l'IMO (intestinal methanogen overgrowth, sovracrescita di metanogeni intestinali) richiedono diagnosi e interpretazione accurate. I probiotici mostrano risultati contrastanti e, in alcuni soggetti, fermentabili o ceppi specifici possono peggiorare il gonfiore. Il trattamento deve considerare motilità, cause anatomiche, farmaci e metanogeni; il semplice reperto di "disbiosi fecale" non diagnostica la SIBO.

MESSAGGIO CHIAVE

L'efficacia clinica va attribuita al prodotto e all'indicazione studiati. La categoria "probiotico" non costituisce di per sé una terapia.

58. Intolleranza al lattosio

Colture vive di yogurt con beta-galattosidasi possono migliorare la digestione del lattosio. L'effetto deriva da enzimi microbici e dalla matrice alimentare. La quantità tollerata di lattosio varia e l'eliminazione completa dei latticini non è sempre necessaria.

59. Barriera intestinale e infiammazione di basso grado

Quando la barriera diventa un bersaglio terapeutico

Il primo obiettivo non consiste nel "sigillare" indiscriminatamente l'intestino ma nell'identificare e trattare la causa che altera la barriera. Celiachia, malattie infiammatorie intestinali (IBD), infezioni, abuso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), eccesso di alcol, ischemia, malnutrizione e altre condizioni richiedono interventi differenti. La normalizzazione di un marcatore di permeabilità non sostituisce il controllo della patologia di base.

Alimentazione e microbiota possono sostenere il recupero attraverso substrati fermentabili, produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), muco, micronutrienti e riduzione delle perturbazioni inutili. La varietà delle fibre va adattata alla tolleranza clinica; una restrizione estrema prescritta soltanto per una presunta "leaky gut" rischia di impoverire sia la dieta sia il microbiota. Prebiotici, probiotici e postbiotici possono migliorare marcatori specifici in popolazioni selezionate ma nessun prodotto possiede un effetto universale di "riparazione della barriera".

Contano anche stile di vita e contesto fisiologico. Sonno insufficiente, stress prolungato, sedentarietà, abuso di alcol e alcuni farmaci possono aumentare direttamente o indirettamente la vulnerabilità della barriera. L'esercizio moderato tende a sostenere l'omeostasi metabolica; un carico estremo associato a ipertermia e disidratazione può invece aumentare temporaneamente la permeabilità. La strategia deve agire sul sistema, non su un singolo integratore.



Glutamina, zinco, vitamina D, butirato e altri interventi possiedono razionali biologici o dati favorevoli in contesti specifici. Le evidenze non giustificano una combinazione standard da prescrivere a chiunque presenti sintomi aspecifici. Correggere una carenza documentata o utilizzare una molecola in una patologia definita ha un significato diverso dall'applicare un generico "protocollo leaky gut".

MESSAGGIO CHIAVE

La barriera intestinale è un sistema dinamico e misurabile. Il termine "leaky gut" può aiutare a spiegare un fenomeno fisiopatologico; diventa fuorviante quando viene trasformato in una diagnosi universale basata su sintomi aspecifici, test non validati o pannelli commerciali. La pratica clinica deve tenere distinti alterazione della barriera, infiammazione, disbiosi e malattia di base.

60. Allergie e immunomodulazione

Le finestre precoci di sviluppo immunitario rendono il tema particolarmente interessante. Alcuni interventi in gravidanza o prima infanzia hanno ridotto eczema in sottogruppi; ma i risultati non sono uniformi e dipendono da ceppi e popolazioni. La prevenzione delle allergie non può essere riassunta in una miscela standard.

61. Metabolismo, obesità e insulino-resistenza

Probiotici, prebiotici e sinbiotici producono in media effetti piccoli su alcuni parametri metabolici. L'impatto clinico deve essere valutato rispetto a perdita di grasso viscerale, esercizio, qualità della dieta e sonno. Un cambiamento statistico del microbiota non equivale a un cambiamento metabolico rilevante.

MESSAGGIO CHIAVE

L'efficacia clinica va attribuita al prodotto e all'indicazione studiati. La categoria "probiotico" non costituisce di per sé una terapia.

62. Salute urogenitale

Ceppi di lattobacilli sono studiati nella vaginosi batterica e nella prevenzione di recidive urogenitali. La via vaginale o orale e il ceppo determinano la plausibilità. La terapia antimicrobica indicata non deve essere omessa quando è necessaria.

63. Microbiota e menopausa

La menopausa modifica ormoni, composizione corporea, sonno e metabolismo; il microbiota può partecipare attraverso estroboloma, barriera e infiammazione. Le prove sui probiotici per vampate o sintomi sistemici restano limitate; l'intervento più razionale riguarda il terreno metabolico e gastrointestinale quando sono presenti indicazioni specifiche.

64. Microbiota, stress, ansia e sonno

Alcuni ceppi definiti “psicobiotici” hanno mostrato effetti su stress percepito o parametri del sonno; ma gli esiti non sono uniformi. La modulazione del microbiota può integrare gestione dello stress, ritmi circadiani e attività fisica. Non esiste ancora una tassonomia clinica che permetta di scegliere un ceppo sulla base di un test fecale.

MESSAGGIO CHIAVE

L’efficacia clinica va attribuita al prodotto e all’indicazione studiati. La categoria “probiotico” non costituisce di per sé una terapia.

65. Sport ed exercise physiology

L’esercizio regolare associa maggiore diversità e funzioni fermentative in molti studi; ma dieta e composizione corporea confondono il confronto tra atleti e sedentari. Alcuni probiotici riducono episodi gastrointestinali o infezioni respiratorie in specifici sportivi; il beneficio dipende dal ceppo e dal carico di allenamento.

66. Invecchiamento e longevity

La longevità sana associa alimentazione varia, movimento, sonno, relazioni sociali e controllo dei fattori di rischio. Il microbiota può sostenere resilienza e immunità; ma non esiste una formula probiotica capace di riprodurre la firma dei centenari. L’obiettivo pratico consiste nel preservare funzioni e diversità attraverso l’intero stile di vita.

MESSAGGIO CHIAVE

L’efficacia clinica va attribuita al prodotto e all’indicazione studiati. La categoria “probiotico” non costituisce di per sé una terapia.

Come leggere le applicazioni cliniche

La qualità dell’evidenza varia molto tra le applicazioni cliniche. Alcune indicazioni dispongono di meta-analisi e linee guida per ceppi o formulazioni specifiche; altre poggiano soprattutto su studi piccoli, endpoint surrogati o risultati discordanti. La tabella seguente non sostituisce le linee guida della singola patologia: serve a evitare che l’entusiasmo per il microbiota trasformi un razionale biologico in una raccomandazione clinica non dimostrata.

Area	Forza pratica dell’evidenza	Interpretazione
Diarrea associata ad antibiotici	Moderata per specifici ceppi/formulazioni	Possibile prevenzione in contesti selezionati; non tutti i prodotti sono equivalenti.
Diarrea infettiva	Variabile	Beneficio modesto e dipendente da popolazione, regione e ceppo.
Sindrome dell’intestino irritabile (IBS)	Bassa-moderata e molto eterogenea	Possibile trial con prodotto studiato; risposta individuale e fenotipo contano.

Area	Forza pratica dell'evidenza	Interpretazione
Colite ulcerosa	Selettiva	Alcune formulazioni possono avere un ruolo aggiuntivo; non sostituiscono la terapia della malattia.
Crohn, sovracrescita batterica del tenue (SIBO), sovracrescita di metanogeni intestinali (IMO), diverticolosi	Limitata o incerta	Il razionale non equivale a efficacia; evitare automatismi.
Metabolismo, stress, longevity	Promettente ma non sufficiente per raccomandazioni generiche	Gli effetti medi sono spesso piccoli e subordinati a stile di vita e fenotipo.



PARTE XI – OLTRE I PROBIOTICI TRADIZIONALI

67. Next-generation probiotics

Akkermansia muciniphila e Faecalibacterium prausnitzii sono esempi emblematici della nuova generazione. L'interesse nasce da associazioni ripetute tra questi taxa residenti e stati di salute ma la trasformazione in prodotto richiede coltura, stabilità, sicurezza e dimostrazione di beneficio. Faecalibacterium è un anaerobio estremamente sensibile all'ossigeno e pone difficoltà tecnologiche rilevanti.

Akkermansia offre anche un ponte con il tema dei postbiotici: uno studio clinico ha osservato effetti metabolici con A. muciniphila pastorizzata in soggetti con sovrappeso e insulino-resistenza. Il risultato mostra che l'inattivazione non annulla necessariamente l'effetto ma non permette di estendere il beneficio a qualsiasi batterio inattivato.

68. Postbiotici: definizione, promesse e reale utilità

Il termine postbiotico possiede oggi una definizione di consenso: una preparazione di microrganismi inanimati e/o loro componenti che conferisce un beneficio di salute all'ospite. La categoria è scientificamente legittima perché alcune strutture microbiche mantengono capacità di interagire con recettori immunitari, barriera e segnali cellulari anche dopo l'inattivazione. Il vantaggio teorico comprende maggiore stabilità, migliore standardizzazione e minore rischio di replicazione in persone vulnerabili.

Le perplessità sull'utilità reale sono però fondate quando il termine viene usato come scorciatoia commerciale. La categoria non garantisce efficacia, non sostituisce la prova clinica e non implica superiorità rispetto a probiotici o prebiotici. Il metodo di inattivazione modifica membrane, proteine e metaboliti; due preparazioni ottenute dallo stesso ceppo possono avere attività differenti. Mancano ancora numerosi confronti testa-a-testa e molti studi sono piccoli o circoscritti a specifici endpoint.

Le revisioni cliniche più recenti invitano alla stessa prudenza. Una meta-analisi del 2025 sugli esiti metabolici ha riunito numerosi trial ma ha rilevato benefici medi modesti e non uniformi: alcuni parametri, come trigliceridi, circonferenza vita e proteina C-reattiva, miglioravano, mentre peso, indice di massa corporea (BMI), HbA1c, pressione arteriosa e diversi indici glicemici non mostravano un vantaggio consistente. Nel 2026 una meta-analisi sulla sindrome dell'intestino irritabile (IBS) ha segnalato un possibile miglioramento dei sintomi, con una certezza complessiva dell'evidenza giudicata bassa. La categoria merita quindi studio ma l'inattivazione non rende automaticamente un prodotto più efficace o clinicamente preferibile.

Quando un postbiotico ha un razionale concreto

- Quando la preparazione finale, non soltanto il ceppo vivo di origine, è stata studiata con un endpoint clinico pertinente.

- Quando stabilità, trasporto o standardizzazione rappresentano un vantaggio reale della forma inattivata.
- Quando l'assenza di replicazione riduce un rischio rilevante nel contesto specifico, senza trasformare il prodotto in una categoria genericamente "più sicura".
- Quando il meccanismo ricercato dipende da strutture cellulari o segnali che persistono dopo l'inattivazione.

Quando la definizione aggiunge poco

- Quando un metabolita purificato viene rinominato postbiotico pur potendo essere descritto e dosato con il proprio nome chimico.
- Quando il produttore trasferisce al prodotto inattivato gli studi compiuti sul microrganismo vivo.
- Quando il beneficio viene dedotto dal cambiamento di un biomarcatore senza un vantaggio clinico dimostrato.
- Quando il termine "postbiotico" viene usato come marchio di modernità senza identificare ceppo di origine, processo di inattivazione, dose e preparazione finale.

Un altro limite nasce dalla confusione terminologica. Metaboliti purificati non sono postbiotici secondo International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Chiamare "postbiotico" il butirrato o un mix di acidi organici crea un contenitore commerciale che aggiunge poco alla farmacologia della molecola. La reale utilità dei postbiotici appare oggi plausibile in prodotti ben caratterizzati, con beneficio dimostrato e quando stabilità o sicurezza rendono vantaggiosa l'inattivazione. Non esiste invece una base scientifica per assumere che "più postbiotici" significhi automaticamente un microbiota migliore.

FERMATI UN ATTIMO

Un postbiotico non è un probiotico morto per errore. La preparazione deve essere intenzionalmente inattivata, caratterizzata e studiata nella forma finale; il beneficio del microrganismo vivo non può essere trasferito automaticamente alla forma inattivata.

Potenziale vantaggio	Limite reale
Stabilità e shelf-life più semplici	L'inattivazione può eliminare funzioni metaboliche utili.
Assenza di replicazione	Il rischio infettivo può ridursi ma non scompare ogni problema di sicurezza o purezza.
Standardizzazione del prodotto	Tecnica di inattivazione e matrice cambiano l'attività biologica.
Possibile uso in soggetti fragili	Le evidenze cliniche restano prodotto-specifiche e spesso limitate.
Segnali immunitari senza colonizzazione	Mancano molti confronti diretti con probiotici, prebiotici o placebo attivo.

69. Trapianto di microbiota fecale

Il trapianto di microbiota fecale (FMT, fecal microbiota transplantation) ha trasformato la gestione delle recidive da *Clostridioides difficile* e rappresenta la prova clinica più evidente che una comunità microbica può avere effetto terapeutico. Il successo non autorizza a estendere automaticamente il FMT ad altre patologie. Colite ulcerosa, sindrome metabolica e altre condizioni sono oggetto di ricerca con risultati variabili.

La sicurezza richiede screening del donatore, tracciabilità e controllo di patogeni e resistenze antimicrobiche. Il futuro tende verso consorzi microbici definiti, che potrebbero riprodurre alcune funzioni del FMT evitando la variabilità di un materiale biologico complesso.

70. Batteriofagoterapia

La fagoterapia utilizza virus capaci di infettare batteri specifici. Il razionale è particolarmente forte contro infezioni resistenti agli antibiotici e biofilm. La specificità limita il danno collaterale alla comunità ma impone di identificare con precisione il ceppo batterico bersaglio e la sensibilità ai fagi.

I cocktail fagici cercano di ridurre la comparsa di resistenze. La regolazione resta complessa perché i fagi evolvono e ogni preparazione può richiedere aggiornamenti. La fagoterapia appartiene più alla microbiologia clinica di precisione che al mercato generale dei “modulatori del microbiota”.

71. Microbiota di precisione

La medicina di precisione del microbiota punta a combinare metagenomica, metabolomica, dati clinici e risposta agli interventi. Consorzi sintetici di batteri, substrati mirati e fagi potrebbero correggere funzioni specifiche invece di tentare di “normalizzare” l'intera comunità. L'obiettivo si sposta dalla tassonomia alla funzione.

L'intelligenza artificiale può riconoscere pattern complessi; un algoritmo rimane però vincolato alla qualità dei dati. Modelli addestrati su popolazioni diverse possono produrre classificazioni non trasferibili. La precisione richiede standardizzazione, validazione esterna e un esito clinico utile, non soltanto una predizione statistica accurata.

PARTE XII – MISURARE IL MICROBIOTA

72. Come si studia il microbiota

La coltura consente di isolare organismi vivi ma perde molti anaerobi difficili da coltivare. Il sequenziamento del gene dell'acido ribonucleico ribosomiale 16S (16S rRNA) identifica batteri e archei attraverso regioni conservate e variabili del gene e offre un profilo tassonomico relativamente economico; la risoluzione a livello di specie e ceppo è però limitata. La shotgun metagenomics, cioè il sequenziamento esteso dell'acido desossiribonucleico (DNA) presente nel campione, può ricostruire specie, ceppi e vie funzionali con maggiore dettaglio.

Metatranscrittomica, metaproteomica e metabolomica avvicinano l'analisi alla funzione reale. Ognuna introduce nuove variabili pre-analitiche e interpretative. Il campione, la conservazione, l'estrazione del DNA, i primer, la piattaforma di sequenziamento e il database bioinformatico possono modificare il risultato. L'analisi non è quindi una fotografia neutrale: è una misura costruita da una catena metodologica.

Metodo	Che cosa misura meglio	Punto di forza	Limite principale
Coltura	Microorganismi vitali coltivabili	Consente isolamento, antibiogramma e studi funzionali	Perde molti anaerobi e dipende dalle condizioni di crescita.
16S rRNA	Profilo tassonomico batterico/archeale	Costo contenuto e comparabilità in grandi coorti	Risoluzione spesso insufficiente per specie/ceppo; bias di primer e database.
Shotgun metagenomics	DNA complessivo e potenziale funzionale	Maggiore risoluzione e ricostruzione di geni/vie	Costo, bioinformatica e presenza di DNA da cellule non necessariamente attive.
Metatranscrittomica	RNA espresso	Più vicina all'attività del momento	RNA fragile; grande sensibilità a prelievo e conservazione.
Metabolomica	Metaboliti presenti nel campione	Misura l'output chimico finale	Non identifica sempre il produttore e risente di assorbimento e dieta.
Biopsia / aspirato	Comunità di uno specifico distretto	Avvicina la misura alla biogeografia reale	Invasività, contaminazione e difficoltà di standardizzazione.

Pre-analitica: il risultato comincia prima del sequenziatore

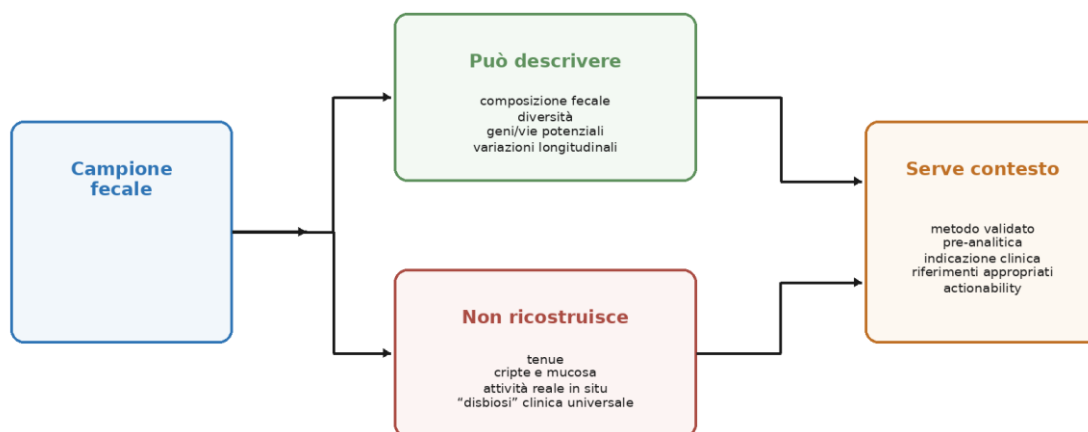
Tempo tra evacuazione e stabilizzazione, temperatura, mezzo di conservazione, quantità di campione, consistenza delle feci, preparazione intestinale, antibiotici, lassativi, inibitori della pompa protonica (PPI), dieta recente e transito possono modificare il profilo osservato. La standardizzazione di questi fattori è indispensabile soprattutto quando si confrontano campioni nel tempo. Un cambiamento di laboratorio o di kit può produrre differenze che sembrano biologiche ma derivano dal metodo.

73. Il grande limite dell'analisi fecale

Il campione fecale è prezioso perché è facile da ottenere, ripetibile e sufficientemente ricco di biomassa per molte analisi. Esso rappresenta bene una parte della comunità luminale distale e consente studi longitudinali, epidemiologici e metagenomici su larga scala. Il suo valore diminuisce quando si pretende di inferire direttamente il microbiota del duodeno, del digiuno, delle cripte o della mucosa.

Le feci sono il prodotto finale di transito, secrezioni, assorbimento e crescita microbica. Un taxon può essere molto attivo sulla mucosa e poco rappresentato nel campione; un altro può essere abbondante nelle feci perché prolifera nel lume. La concentrazione fecale di un metabolita dipende sia dalla produzione sia dall'assorbimento. Per questi motivi l'analisi fecale deve essere descritta come "profilo del campione fecale" e non come mappa completa dell'intestino.

Test fecali del microbiota: informazione utile, non diagnosi automatica



La qualità analitica è necessaria ma non sufficiente: per l'uso clinico servono validità clinica e conseguenze terapeutiche dimostrate.

Figura 8. Il campione fecale offre informazioni utili ma non sostituisce la biogeografia intestinale né una diagnosi clinica.

FERMATI UN ATTIMO

Una fotografia delle feci non equivale alla mappa dell'intestino. La differenza è particolarmente importante quando si cerca di dedurre la sede di azione di bifidobatteri, lattobacilli o altri microrganismi.

74. Esami fecali del microbiota: utilità reale e limiti clinici

Gli esami fecali non costituiscono una categoria unica. Alcuni hanno un'utilità clinica ben stabilita: ricerca di patogeni mediante coltura o reazione a catena della polimerasi (PCR), tossine di *Clostridioides* difficile in contesti appropriati, calprotectina come marcatore di infiammazione intestinale, elastasi pancreatica, sangue occulto e altri esami rispondono a domande cliniche

precise. Non sono “test del microbioma” nel senso commerciale del termine e seguono percorsi di validazione differenti.

I profili commerciali del microbiota mediante 16S o shotgun possono descrivere composizione, diversità e potenziale funzionale del campione. Il consenso internazionale pubblicato nel 2025 ha però sottolineato che l’evidenza di utilità clinica generale rimane scarsa e che molti test direct-to-consumer vengono proposti senza valore diagnostico o terapeutico dimostrato. Nel 2026 una comparazione di sette servizi commerciali su materiale fecale standardizzato ha rilevato differenze tra fornitori di entità simile alla variabilità biologica tra donatori, evidenziando problemi di performance analitica e controllo di qualità.

Un test diventa clinicamente utile quando supera tre livelli. La validità analitica richiede che misuri in modo riproducibile ciò che dichiara; la validità clinica richiede che il risultato si associ in modo affidabile a una condizione o a un esito; l’utilità clinica richiede che conoscere quel risultato migliori una decisione e il risultato del paziente. Molti profili commerciali raggiungono parzialmente il primo livello ma non dispongono ancora di prove sufficienti per gli altri due.

Quando il profilo fecale può essere utile

- Ricerca e monitoraggio longitudinale quando metodo, campionamento e domanda scientifica sono definiti.
- Studi clinici in cui il microbioma costituisce un endpoint esplorativo o meccanicistico.
- Valutazioni specialistiche selezionate quando esistono protocolli e riferimenti appropriati.
- Confronti intraindividuali ripetuti, purché le variazioni vengano interpretate insieme a dieta, farmaci, transito e sintomi.

Quando il risultato rischia di diventare fuorviante

- Quando un indice proprietario di “disbiosi” viene trattato come diagnosi indipendente.
- Quando percentuali relative vengono trasformate in prescrizioni senza misurare l’abbondanza assoluta o il contesto clinico.
- Quando il campione fecale viene usato per dedurre la composizione del tenue o delle cripte.
- Quando un taxon classificato come “basso” porta automaticamente alla prescrizione di un probiotico dello stesso genere.
- Quando database diversi e metodi diversi vengono confrontati come se producessero valori intercambiabili.

Tipo di esame fecale	Utilità clinica attuale	Domanda a cui può rispondere
Reazione a catena della polimerasi (PCR) / coltura per patogeni	Alta in indicazioni appropriate	È presente un patogeno o un gene bersaglio?
Calprotectina fecale	Alta	Esiste un segnale di infiammazione intestinale che richiede inquadramento?
Elastasi pancreatica	Alta in contesto appropriato	Esiste insufficienza pancreatica esocrina?

Tipo di esame fecale	Utilità clinica attuale	Domanda a cui può rispondere
16S commerciale	Descrittiva; utilità clinica generale limitata	Quali taxa relativi vengono rilevati nel campione?
Shotgun metagenomics	Ricca informazione; utilità clinica ancora selettiva	Quali specie, geni e vie potenziali sono presenti?
Metabolomica fecale	Promettente ma interpretativamente complessa	Quali metaboliti restano nel campione dopo produzione e assorbimento?

Una regola pratica per decidere se richiedere il test

Prima di richiedere un profilo microbiomico conviene formulare la decisione che dipenderebbe dal risultato. Se il referto non cambia diagnosi, terapia, monitoraggio o prognosi in modo validato, il test può avere interesse descrittivo ma non possiede ancora una vera utilità clinica. La distinzione protegge sia dall'eccesso di promesse sia dall'errore opposto di considerare inutile tutta la ricerca sul microbioma.

Domanda prima del test	Se la risposta è NO	Se la risposta è SÌ
Esiste una domanda clinica precisa?	Il test rischia di produrre dati senza significato operativo.	Definire a priori l'endpoint e il metodo adatto.
Il metodo è validato e riproducibile?	Non confrontare il numero ottenuto con soglie proprietarie come se fossero standard clinici.	Verificare laboratorio, pre-analitica e database.
Esiste un riferimento pertinente per età, dieta, popolazione e tecnologia?	La definizione di "alto/basso" è fragile.	Interpretare comunque il dato nel contesto del soggetto.
Il risultato cambierà una decisione con beneficio dimostrato?	Classificare l'esame come esplorativo o descrittivo.	Integrare il risultato con clinica e altri esami.
È possibile ripetere il test con lo stesso metodo?	Il monitoraggio longitudinale perde valore.	Usare condizioni di prelievo il più possibile comparabili.

TAKE HOME MESSAGE

Il test migliore non è quello che produce più pagine. Il test utile è quello che risponde a una domanda clinica definita e modifica una decisione in modo validato.



PARTE XIII – COSTRUIRE UN ECOSISTEMA RESILIENTE

75. Alimentazione per il microbiota

La strategia alimentare più robusta non consiste nel nutrire un singolo taxon ma nel fornire una gamma di substrati a un ecosistema complesso. Verdure, frutta, legumi, frutta secca, semi e cereali in chicco offrono fibre differenti; la varietà permette una maggiore diversificazione delle vie fermentative. La struttura fisica dell'alimento conta: il chicco integro consegna amido e fibra alla digestione in modo diverso rispetto alla farina finemente macinata.

Amido resistente, polifenoli e alimenti fermentati possono aggiungere segnali e substrati. La tolleranza viene prima della teoria: nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS), nella sovracrescita batterica del tenue (SIBO), nella colite attiva o dopo chirurgia intestinale l'aumento dei substrati fermentabili deve essere graduale e personalizzato. Un ecosistema resiliente si costruisce nel tempo; una dose eccessiva di prebiotico può produrre sintomi senza offrire un vantaggio aggiuntivo.

76. Microbiota e ritmi circadiani

Il microbiota mostra oscillazioni di composizione e funzione nell'arco delle ventiquattro ore. Il ritmo dei pasti rappresenta uno dei segnali principali; luce, sonno e ormoni dell'ospite modulano indirettamente l'ambiente intestinale. Alimentazione notturna e jet lag possono alterare queste oscillazioni e contribuire a disallineamento metabolico.

Il digiuno notturno fisiologico e una distribuzione dei pasti coerente con il periodo di attività favoriscono l'alternanza tra fase nutritiva e fase di riposo. Il time-restricted feeding può modificare il microbiota ma il beneficio metabolico non dipende necessariamente dal microbiota. Il ritmo deve integrarsi con fabbisogno energetico, farmaci e condizioni cliniche.

77. Exercise physiology e microbiota

L'esercizio modifica transito, perfusione, metabolismo degli acidi biliari, infiammazione e substrati disponibili; il microbiota risponde a questi cambiamenti. Studi su atleti mostrano taxa e vie metaboliche associate al carico di allenamento; ma la dieta ad alto apporto energetico e proteico rappresenta un confondente importante.

L'attività regolare di intensità moderata appare favorevole alla resilienza intestinale. L'esercizio molto intenso, soprattutto con calore, disidratazione e ridotta perfusione splanchnica, può aumentare temporaneamente permeabilità e sintomi gastrointestinali. La dose di esercizio segue lo stesso principio ecologico della nutrizione: lo stimolo utile deve essere compatibile con la capacità di recupero.



78. Stress, ambiente e microbiota

Lo stress cronico attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il sistema autonomico e i mediatori immunitari; motilità, secrezioni e percezione viscerale cambiano. Il microbiota risponde a questo nuovo ambiente e può a sua volta modificare metaboliti che influenzano il sistema nervoso. La gestione dello stress rappresenta quindi un intervento sul terreno biologico e non soltanto sul benessere psicologico.

Anche la biodiversità ambientale conta. Contatto con natura, suolo, animali e persone aumenta l'esposizione a microrganismi ambientali; l'eccessiva sterilizzazione riduce questa varietà senza eliminare selettivamente i patogeni. L'igiene efficace deve prevenire infezioni reali senza trasformare l'ambiente quotidiano in una ricerca irrealistica della sterilità.

79. Una strategia integrata

Nutrizione, prebiotici, probiotici, postbiotici, esercizio e ritmi circadiani non sono moduli indipendenti. Un prebiotico fallisce se il soggetto non lo tollera; un probiotico può essere inutile se dieta e farmaci mantengono l'habitat sfavorevole; un postbiotico non sostituisce la necessità di correggere stipsi, sonno o sedentarietà. La strategia efficace parte dal fenotipo clinico e usa il microbiota come una delle componenti del sistema.

Il monitoraggio deve privilegiare sintomi, alvo, qualità della vita, parametri clinici e obiettivi misurabili. Il profilo microbiomico può aggiungere informazioni in contesti selezionati. La risposta terapeutica non deve essere subordinata al raggiungimento di un punteggio proprietario di "eubiosi".

TAKE HOME MESSAGE

Non si cura il microbiota al posto della persona. Si modifica l'ecosistema quando questa modifica ha un razionale e produce un beneficio clinico misurabile.

PARTE XIV – UNA NUOVA IDEA DI INDIVIDUO

80. Il microbiota come sistema dinamico

Un sistema dinamico può cambiare composizione mantenendo la funzione oppure mantenere una composizione simile cambiando attività. Il microbiota risponde ai pasti in ore, agli antibiotici in giorni e agli stili di vita in settimane o mesi. Ogni misura fotografa soltanto un punto della traiettoria. Questa prospettiva riduce il valore delle classificazioni rigide e aumenta quello dei dati longitudinali.

81. Il concetto di olobionte: utilità e limiti

Il termine olobionte descrive l'ospite e i suoi simbionti come un'unità ecologica. È una lente utile perché costringe a leggere la fisiologia come prodotto di relazioni. Sul piano evolutivo però ospite e microbiota non vengono sempre selezionati come un'unica unità: molti microrganismi si trasmettono orizzontalmente e conservano interessi evolutivi propri. L'olobionte rimane quindi un modello interpretativo, non una legge universale.

82. Dalla genetica alla metagenetica

La genetica dell'ospite definisce una parte della capacità metabolica. Il metagenoma aggiunge milioni di geni potenziali che cambiano con ambiente e tempo. Questa componente rende alcune funzioni molto più plastiche rispetto al genoma umano: dieta, farmaci ed esposizioni possono modificarsi in tempi incomparabilmente più rapidi di quelli necessari a cambiare l'eredità genetica di una popolazione.

La metagenetica non sostituisce la genetica. Lattasi, antigeni leucocitari umani (HLA), varianti immunitarie e metabolismo dell'ospite modellano l'habitat nel quale il microbiota vive. Salute e malattia emergono dall'interazione tra due patrimoni informativi e dal contesto ambientale.

83. Dall'individuo all'ecosistema

La medicina ha compiuto enormi progressi identificando organi, cellule, recettori e molecole. Il microbiota introduce una scala di organizzazione nella quale la causa può distribuirsi tra più specie, funzioni e metaboliti. Questa prospettiva non annulla il riduzionismo sperimentale; lo completa con l'ecologia.

Pensare in termini di ecosistema significa chiedere quali funzioni vengono perse, quali nicchie si aprono, quali segnali cambiano e quale intervento può ripristinare resilienza. La risposta può essere un farmaco, una fibra, un ceppo probiotico, una modifica del sonno o una combinazione di strumenti.

84. Medicina dell'ospite o medicina dell'ecosistema?

La contrapposizione è falsa. L'ospite controlla gran parte dell'habitat attraverso anatomia, immunità, ormoni e metabolismo; il microbiota modifica a sua volta questi sistemi. Una medicina

moderna deve mantenere la diagnosi clinica centrata sulla persona e incorporare l'ecosistema quando aggiunge informazione o possibilità terapeutiche.

Il rischio opposto consiste nel sostituire un riduzionismo con un altro. Attribuire ogni disturbo al microbiota crea una monocultura concettuale tanto limitante quanto ignorarlo. Il valore reale della microbiologia dell'ospite consiste nella capacità di collegare livelli: cellule, mitocondri, microbi, virus, ambiente e comportamento.

Conclusioni – Noi, ecosistema

L'essere umano è, nello stesso tempo, organismo e habitat. Questa doppia natura non riduce l'autonomia della persona: amplia la comprensione della fisiologia. Il microbiota partecipa a metabolismo, barriera, immunità e comunicazione sistemica; il viroma modula le comunità batteriche e interagisce con le vie cellulari. I mitocondri ricordano, nella loro stessa origine, che la cooperazione tra entità biologiche differenti ha contribuito alla complessità della cellula eucariotica.

La medicina dell'ecosistema non sostituisce la medicina dell'organo, della cellula o della molecola. Le integra. Il valore del microbiota emerge quando si evita sia di ignorarlo sia di attribuirgli ogni sintomo. L'obiettivo è riconoscere quando l'ecologia microbica modifica realmente il decorso fisiologico o patologico e quando invece rappresenta una conseguenza o un indicatore del contesto dell'ospite.

La prospettiva più utile resta quindi quella di un sistema aperto e dinamico. Nutrizione, esercizio, sonno, farmaci, ambiente e storia biologica interagiscono con il microbiota senza produrre una configurazione "perfetta" valida per tutti. La salute dipende meno da una lista ideale di specie che dalla capacità dell'ecosistema di conservare funzioni, adattarsi alle perturbazioni e tornare verso un equilibrio compatibile con l'ospite.

TAKE HOME MESSAGE GENERALE

Noi siamo cellule umane, mitocondri di antica origine batterica e comunità microbiche in relazione continua. La medicina del microbiota diventa utile quando trasforma questa complessità in decisioni precise, verificabili e proporzionate alle evidenze.

Glossario essenziale

Termine	Definizione
Abbondanza relativa	Percentuale di un taxon rispetto alle sequenze rilevate; non equivale al numero assoluto di cellule.
Batteriofago	Virus che infetta batteri.
Bifid shunt	Via fermentativa caratteristica dei bifidobatteri.

Termine	Definizione
Ceppo	Linea genetica identificata all'interno di una specie.
Cross-feeding	Utilizzo da parte di un microrganismo dei metaboliti prodotti da un altro.
Disbiosi	Alterazione di composizione o funzione associata a un contesto; non possiede una definizione diagnostica universale.
Engraftment	Persistenza e integrazione di un microrganismo introdotto nella comunità residente.
Esosoma	Vescicola extracellulare generata attraverso la via endosomiale.
Metagenomica	Studio del DNA complessivo di una comunità microbica.
Metabolomica	Analisi sistematica dei metaboliti presenti in un campione.
Microbioma	Termine che può includere comunità, geni, funzioni e ambiente microbico.
Microbiota	Insieme dei microrganismi presenti in un ambiente.
Postbiotico	Preparazione di microrganismi inanimati e/o loro componenti con beneficio dimostrato.
Prebiotico	Substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite che conferisce un beneficio.
Probiotico	Microrganismo vivo che, in quantità adeguata, conferisce un beneficio all'ospite.
SCFA	Acidi grassi a catena corta, soprattutto acetato, propionato e butirato.
Sinbiotico	Miscela di microrganismi vivi e substrati selettivamente utilizzati che conferisce un beneficio.
Viroma	Componente virale di un ecosistema.
Barriera ematoencefalica (BBB)	Sistema neurovascolare selettivo formato soprattutto da endotelio cerebrale specializzato, tight junctions, periciti e astrociti.
HMO	Human Milk Oligosaccharides: oligosaccaridi del latte umano che il lattante digerisce poco e che selezionano specifiche funzioni microbiche.
HiMO	Oligosaccaridi prodotti biotecnologicamente e strutturalmente identici a specifici HMO umani, utilizzati in alcune formule.
Netrin-1	Proteina di guida coinvolta nello sviluppo assonale e in altri processi di migrazione, angiogenesi e organizzazione tissutale.
Patobionte	Microrganismo normalmente compatibile con l'ospite che può contribuire alla patologia quando cambiano ambiente, abbondanza o funzioni.

Termine	Definizione
Asse intestino-occhio	Rete di comunicazione tra microbiota intestinale e fisiologia oculare attraverso immunità, metaboliti e barriere biologiche.
Acidi biliari secondari	Derivati prodotti dal metabolismo microbico degli acidi biliari primari, tra cui deossicolato e litocolato.
AMPK	Proteina chinasi attivata da AMP; sensore cellulare dello stato energetico.
Archaeome	Componente archeale del microbiota; nell'intestino umano comprende soprattutto archei metanogeni.
BSH	Bile salt hydrolase, idrolasi dei sali biliari: enzima microbico che deconiuga gli acidi biliari legati a glicina o taurina.
DCC	Deleted in Colorectal Cancer: recettore di Netrin-1 coinvolto, secondo il contesto, nella guida assonale e in altri programmi cellulari.
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay: metodica immunoenzimatica per misurare specifici analiti.
FMT	Fecal microbiota transplantation, trapianto di microbiota fecale.
FXR	Farnesoid X receptor, recettore nucleare attivato dagli acidi biliari.
HDAC	Istone-deacetilasi; enzimi che modificano lo stato di acetilazione della cromatina e altre proteine.
HIF	Hypoxia-inducible factor, fattore di trascrizione che coordina risposte cellulari alla disponibilità di ossigeno.
IBD	Inflammatory bowel disease, malattie infiammatorie intestinali: principalmente malattia di Crohn e colite ulcerosa.
IMO	Intestinal methanogen overgrowth, sovracrescita di metanogeni intestinali.
LPS	Lipopolisaccaride della membrana esterna dei batteri Gram-negativi; potente segnale dell'immunità innata.
Micobiota	Componente fungina del microbiota, comprendente lieviti e altri funghi associati all'ospite.
MLCK	Myosin light-chain kinase, chinasi della catena leggera della miosina; può modulare il citoscheletro e la permeabilità paracellulare.
mTOR	Mechanistic target of rapamycin, nodo di segnalazione che integra nutrienti, crescita ed energia.
PHGG	Partially hydrolyzed guar gum, gomma di guar parzialmente idrolizzata.
PPI	Proton-pump inhibitors, inibitori della pompa protonica.
SIBO	Small intestinal bacterial overgrowth, sovracrescita batterica del tenue.

Termine	Definizione
TEER	Transepithelial electrical resistance, resistenza elettrica transepiteliale usata per valutare l'integrità di una barriera epiteliale.
TGR5	Recettore di membrana accoppiato a proteina G attivato dagli acidi biliari, noto anche come GPBAR1.
TMA / TMAO	Trimetilammina e trimetilammina N-ossido; la prima è prodotta da microbi intestinali da precursori alimentari e la seconda deriva soprattutto dall'ossidazione epatica.
UNC5	Famiglia di recettori per Netrin-1 coinvolta in segnali di guida assonale e altri processi cellulari.

Bibliografia

- Alavi SE, Ebrahimi Shahmabadi H, Sharma LA, Sharma A. The role of the oral microbiome in periodontal disease: a systematic review of microbial associations and therapeutic implications. *Curr Microbiol.* 2025;83:64.
- Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:747–757.
- Altan-Bonnet N. Extracellular vesicles are the Trojan horses of viral infection. *Curr Opin Microbiol.* 2016;32:77–81.
- Basini G, Cortimiglia C, Baioni L, Bussolati S, Grolli S, Ramoni R, Grasselli F. The axonal guidance factor netrin-1 as a potential modulator of swine follicular function. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;331:41–48.
- Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6:263ra158.
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019;68:1516–1526.
- Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:261–273.
- Cortes-Galvez D, Dangerfield JA, Metzner C. Extracellular vesicles and their membranes: exosomes vs. virus-related particles. *Membranes.* 2023;13:397.
- Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99:1877–2013.
- Dagbasi A, Cai M, Hirdaramani A, et al. Short-chain fatty acids. *Nat Metab.* 2026;8:1652–1668.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505:559–563.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:14691–14696.
- Degli Esposti M. The bacterial origin of mitochondria: incorrect phylogenies and the importance of metabolic traits. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2023;374:1–35.
- Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25:1096–1103.
- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:20–32.
- Efficacy and safety of postbiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2026.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18:965–977.
- Evaluating the analytical performance of direct-to-consumer gut microbiome testing services using NIST fecal reference material. *Commun Biol.* 2026.
- Flores Ventura E, et al. Mother-to-infant vertical transmission in early life: a systematic review and proportional meta-analysis of *Bifidobacterium* strain transmissibility. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025;11:121.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. The ISAPP consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:491–502.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The ISAPP consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514.
- Hojsak I, Dinleyici EC, van den Akker CHP, et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Technical review on the health outcomes of infant formula supplemented with manufactured human milk oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2026;82:225–234.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–214.

- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Consensus definitions and educational resources on probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics. Updated resources accessed 2026.
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Consensus statement on the definition and scope of gut health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2026;23:432–448.
- Khulusi S, Badve S, Patel P, et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration. *Gastroenterology*. 1996;110:452–458.
- Lacy BE, Wise JL, Cangemi DJ. Leaky Gut Syndrome: Myths and Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20:264–272.
- Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32:834–841.
- Li S, Sohoulou MH, Li Z. The effect of postbiotics supplementation on obesity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2025;22:140.
- Li Y, Shen X, Wang D, Sun K. The gut microbiome in colorectal cancer: mechanisms of carcinogenesis and emerging microbiota-targeted therapies. *Discov Oncol*. 2026;17:181.
- Lordan C, Roche AK, Delsing D, et al. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2024;88:e00094-23.
- Lozio L, a cura di. I probiotici. Principi ed uso nella pratica medica. Giampiero Casagrande Editore; 2017.
- Lozio L. Microbiota intestinale. Preservare il corretto equilibrio dell'intestino. Milano: Tecniche Nuove; 2011.
- Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The ISAPP consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:196–208.
- Martínez-Ruiz M, Robeson MS, Piccolo BD. Fueling the fire: colonocyte metabolism and its effect on the colonic epithelia. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65:8737–8756.
- McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22:105–118.
- Minor G, Sentongo T, Heine RG, Zemrani B. Tolerability and safety of a semi-elemental enteral formula with partially hydrolyzed guar gum in tube-fed children aged 1–4 years. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;55:392–399.
- Panzer JJ, Romero R, Greenberg JM, et al. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiol*. 2023;23:76.
- Perez-Diaz-Del-Campo N, Castelnuevo G, Ribaldone DG, Caviglia GP. Fecal and circulating biomarkers for the non-invasive assessment of intestinal permeability. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:1976.
- Ponsero AJ, et al. The human gut microbiome across the life course. *FEBS Lett*. 2026. doi:10.1002/1873-3468.70361.
- Porcari S, Mullish BH, Asnicar F, et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10:154–167.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65.
- Raab-Traub N, Dittmer DP. Viral effects on the content and function of extracellular vesicles. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:559–572.
- Saha K, Zhou Y, Turner JR. Tight junction regulation, intestinal permeability, and mucosal immunity in gastrointestinal health and disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2025;41:46–53.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The ISAPP consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:649–667.
- Scheffler L, Crane A, Heyne H, et al. Widely used commercial ELISA does not detect precursor of haptoglobin 2, but recognizes properdin as a potential second member of the zonulin family. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:22.
- Selma-Royo M, Dubois L, Manara S, et al. Birthmode and environment-dependent microbiota transmission dynamics are complemented by breastfeeding during the first year. *Cell Host Microbe*. 2024;32:996–1010.e4.

- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14:e1002533.
- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016;529:212–215.
- Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell.* 2018;174:1406–1423.e16.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The ISAPP consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687–701.
- Szymańska K, Sałasińska K, Młynarczyk A, et al. The gut-eye axis and microbiome in ophthalmic diseases: a narrative review. *J Clin Med.* 2026;15:3563.
- Telfer EE, Grosbois J, Odey YL, Rosario R, Anderson RA. Making a good egg: human oocyte health, aging, and in vitro development. *Physiol Rev.* 2023;103:2623–2677.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell.* 2014;159:514–529.
- Ticinesi A, Maggi S, Nouvenne A, Zuliani G, Franceschi C. The gut microbiome and ageing trajectories: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2026;22:323–337.
- Vagnerová K, Hudcovic T, Vodička M, et al. The effect of oral butyrate on colonic short-chain fatty acid transporters and receptors depends on microbial status. *Front Pharmacol.* 2024;15:1341333.
- Venkatraman K, Lipp NF, Budin I. Origin and evolution of mitochondrial inner membrane composition. *J Cell Sci.* 2025;138:jcs263780.
- Wakabayashi J, Kimura K, Kawauchi T. The intestinal barrier: a multilayered gatekeeper against systemic disease. *Int J Microbiol.* 2026;2026:2828137.
- Walker MM, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;859:96–111.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472:57–63.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222–227.
- Zeng S, et al. Spatially resolved architecture of the human gut microbiome and its health implications. *Lancet Microbe.* 2026; doi:10.1016/j.lanmic.2026.101389.
- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 2018;174:1388–1405.e21.
-
- Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science.* 2013;341:295–298.
- Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet.* 2015;6:148.
- Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364:eaau6323.
- Malat I, Drancourt M, Grine G. *Methanobrevibacter smithii* cell variants in human physiology and pathology: a review. *Heliyon.* 2024;10:e36742.

Ost KS, Round JL. Commensal fungi in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20:723–734.

Ramotar K, Conly JM, Chubb H, Louie TJ. Production of menaquinones by intestinal anaerobes. *J Infect Dis*. 1984;150:213–218.

Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. 2006;47:241–259.

Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res*. 2014;55:345–362.

Tarracchini C, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Exploring the vitamin biosynthesis landscape of the human gut microbiota. *mSystems*. 2024;9:e00929-24.

Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*. 2016;24:41–50.

Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010;330:831–835.



L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.