

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

**Interazioni tra microbiota intestinale e composti fitochimici:
implicazioni per la salute e approcci terapeutici emergenti.**

Relatrice

Prof.ssa Silvia Fallarini

Candidato

Giulia Vinzio

SESSIONE ESTIVA A.A. 2025/2026

INDICE

INTRODUZIONE:	3
CAPITOLO 1	5
IL MICROBIOTA INTESTINALE	5
1.1 Storia della microbiologia e prime scoperte.....	6
1.2 Microbiota intestinale: composizione e distribuzione	7
1.3 Sviluppo del microbiota nei primi anni di vita.....	9
1.4 Fattori che influenzano il microbiota intestinale.....	10
1.4.1 Alimentazione e strategie nutrizionali	10
1.4.2 Attività fisica e microbiota.....	11
1.4.3 Altri fattori modulanti	13
1.5 Funzioni del microbiota intestinale	14
1.5.1 Funzioni metaboliche	14
1.5.2 Funzioni strutturali	16
1.5.3 Funzioni protettive	17
1.5.4 Funzioni neurologiche.....	18
1.6 Microbiota e rilevanza farmacologica.....	19
CAPITOLO 2	21
PIANTE MEDICINALI E FITOCOMPOSTI	21
2.1 Definizioni	22
2.1.1 Droga e principio attivo	22
2.1.2 Pianta medicinale e pianta officinale	23
2.1.3 Alimenti funzionali e integratori alimentari	23
2.2 Composti fitochimici: proprietà chimiche e importanza per la salute umana	24
2.2.1 Classificazione.....	25
2.2.2 Polifenoli.....	26
2.2.3 Composti contenenti zolfo.....	28
2.2.4 Composti contenenti azoto	29
2.2.5 Carotenoidi	30
2.2.6 Terpeni	30
2.3 Effetti biologici e benefici dei composti fitochimici.....	31
2.3.1 Ulteriori attività biologiche rilevanti	31
2.4 Bioaccessibilità dei composti fitochimici	32
2.5 Biodisponibilità dei composti fitochimici	34
2.5.1 Fattori che influenzano la biodisponibilità.....	34
2.5.2 Biodisponibilità e fattori che la influenzano nelle principali classi di polifenoli	36
2.6 Metodi per migliorare biodisponibilità e bioaccessibilità dei polifenoli.....	37
CAPITOLO 3	39
BIOTRASFORMAZIONE DEI COMPOSTI FITOCHIMICI DA PARTE DEL MICROBIOTA INTESTINALE	39

3.1 Introduzione alla biotrasformazione microbica	40
3.2 Metabolismo di xenobiotici	40
3.3 Principali reazioni enzimatiche operate dal microbiota intestinale	41
3.3.1 Riduzione	42
3.3.2 Altre reazioni enzimatiche	43
3.4 Metabolismo dei composti fitochimici.....	45
3.4.1 Deglicosilazione.....	46
3.4.2 Altre reazioni enzimatiche	47
3.5 Biotrasformazione microbica delle principali classi di polifenoli	49
3.5.1 Biotrasformazione flavonoidi	49
3.5.2 Biotrasformazione lignani.....	52
3.5.3 Biotrasformazione stilbeni.....	53
3.6 Variabilità inter- e intraindividuale della biotrasformazione microbica	54
CAPITOLO 4	56
<i>RUOLO DELLE PIANTE MEDICINALI NELLA MODULAZIONE DELLA MICROFLORA</i>	
<i>INTESTINALE</i>	56
4.1 Interazioni tra composti fitochimici e microbiota intestinale	57
4.1.1 Definizione di prebiotico	58
4.1.2 Polifenoli come substrato prebiotico	58
4.2 Effetti dei composti fitochimici sulla modulazione del microbiota intestinale	59
4.3 Pianta medicinale e modulazione del microbiota intestinale	61
4.3.1 Calendula officinalis.....	62
4.3.2 Curcuma longa	63
4.3.3 Camellia sinensis	66
4.4 Limitazioni e criticità	69
CAPITOLO 5	70
<i>DISBIOSI INTESTINALE E STRATEGIE DI MODULAZIONE DEL MICROBIOTA:</i>	
<i>APPROCCI TERAPEUTICI TRADIZIONALI ED EMERGENTI.....</i>	70
5.1 Disbiosi intestinale	71
5.2 Fattori scatenanti e marcatori di disbiosi.....	73
5.3 Strategie per il ripristino dell'equilibrio del microbiota intestinale.....	73
5.4 Prospettive terapeutiche emergenti.....	76
5.4.1 Trapianto di microbiota fecale (FMT).....	76
5.4.2 Trapianto di consorzio batterico (BCT)	77
5.4.3 Vescicole della membrana esterna (OMVs)	78
5.4.4 Terapia con fagi.....	79
5.4.5 Vantaggi e limiti	80
CONCLUSIONI.....	82

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, il microbiota intestinale ha assunto un ruolo centrale nella ricerca biomedica, emergendo come un elemento chiave nella regolazione di numerosi processi fisiologici dell'organismo umano (Valdes et al., 2018; Van Hul et al., 2024). Esso contribuisce in modo determinante al mantenimento dell'omeostasi dell'ospite, intervenendo in funzioni metaboliche, immunitarie, strutturali e neurologiche (Valdes et al., 2018). Parallelamente, un crescente interesse scientifico si è sviluppato nei confronti dei composti fitochimici derivati dalle piante medicinali, noti per le loro proprietà biologiche e per il loro potenziale impatto sulla salute umana (Pacyga et al., 2025). In questo contesto, è emerso come il microbiota intestinale svolga un ruolo cruciale nella biotrasformazione di tali composti, influenzandone la biodisponibilità, l'attività biologica e, di conseguenza, la loro efficacia (Valentová, 2023).

L'interazione bidirezionale tra microbiota intestinale e composti fitochimici rappresenta oggi un ambito di grande rilevanza scientifica (Wang et al., 2022; Mancabelli et al., 2025). Da un lato, il microbiota è in grado di metabolizzare i composti fitochimici attraverso specifiche attività enzimatiche; dall'altro, i composti fitochimici possono modulare la composizione e la funzionalità della comunità microbica intestinale, contribuendo al mantenimento di uno stato di eubiosi o, viceversa, al ripristino dell'equilibrio in condizioni di disbiosi (Rowland et al., 2018; Pacyga et al., 2025).

La disbiosi intestinale, intesa come alterazione della composizione e della funzionalità del microbiota, è stata infatti associata a numerose patologie croniche, tra cui malattie infiammatorie intestinali, disturbi metabolici e patologie neurodegenerative (Winter & Bäumlér, 2023; Weiss & Hennot, 2017). Comprendere i meccanismi alla base di tali alterazioni risulta quindi fondamentale per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative (Winter & Bäumlér, 2023).

Alla luce di queste considerazioni, il presente elaborato si propone di analizzare il ruolo del microbiota intestinale, con particolare attenzione alle sue funzioni e ai fattori che ne influenzano la composizione. Verranno successivamente approfondite le caratteristiche dei composti fitochimici, la loro biotrasformazione da parte del microbiota e le principali interazioni tra questi due sistemi.

Sarà rivolta particolare attenzione al ruolo delle piante medicinali nella modulazione della microflora intestinale, evidenziandone le potenzialità applicative e le principali criticità, al fine di fornire una visione integrata delle prospettive future in questo ambito di ricerca (Pacyga et al., 2025).

Infine, verrà approfondito il tema della disbiosi intestinale, con particolare riferimento ai meccanismi alla base delle alterazioni dell'equilibrio microbico e alle principali strategie terapeutiche emergenti

volte al suo ripristino. In particolare, saranno analizzati i più recenti approcci di modulazione del microbiota, mettendone in luce sia le potenzialità applicative sia i limiti e le criticità, al fine di delineare nuove prospettive in ambito clinico (Arnold et al., 2016; Cosimato et al., 2026).

CAPITOLO 1

IL MICROBIOTA INTESTINALE

1.1 Storia della microbiologia e prime scoperte

Sin dall'antichità, l'uomo ha tratto vantaggio dall'impiego di microrganismi, principalmente nei processi fermentativi finalizzati alla trasformazione di prodotti alimentari quali pane, formaggi, birra e vino. Tuttavia, per secoli la natura e il ruolo di tali microrganismi rimasero sconosciuti; solo con l'avvento del microscopio ottico, sviluppato nel XVII secolo, fu possibile osservarli per la prima volta. Un ulteriore progresso fondamentale si ebbe nel 1876, quando Robert Koch isolò *Bacillus anthracis*, descrivendone il ciclo vitale e intuendo il ruolo eziopatogenetico dei microrganismi nelle malattie infettive; egli formulò inoltre i noti postulati che ancora oggi rappresentano un riferimento nella microbiologia. Successivamente, grazie agli studi di Carl Woese, venne identificato il dominio degli Archea e fu stabilita la distinzione filogenetica tra Archea e Bacteria attraverso l'impiego di tecniche di filogenesi molecolare. Queste scoperte segnarono l'inizio dell'era dell'analisi molecolare, che negli anni successivi venne ulteriormente potenziata dallo sviluppo di nuove tecniche di amplificazione del DNA, come la PCR, permettendo un'analisi sempre più approfondita delle comunità microbiche (Di Rienzo & Proietti, 2019).

La conoscenza del microbiota intestinale si è sviluppata progressivamente nel corso della storia della microbiologia; tuttavia, solo nel XXI secolo si è affermata una visione scientifica moderna e integrata di questo complesso ecosistema.

Agli inizi del Novecento, il biologo e immunologo Élie Metchnikoff formulò un'ipotesi innovativa per l'epoca, suggerendo che specifici microrganismi intestinali potessero esercitare effetti benefici sulla salute dell'uomo. In particolare, egli propose che l'assunzione regolare di batteri "buoni" attraverso la dieta potesse contribuire alla prevenzione di alcune patologie e al prolungamento dell'aspettativa di vita (Cunningham et al., 2021). Nonostante tali intuizioni pionieristiche, il contesto scientifico dell'epoca era fortemente influenzato da una visione prevalentemente patogenetica dei microrganismi. La cosiddetta "flora intestinale" veniva infatti considerata soprattutto come una potenziale fonte di agenti nocivi per l'organismo, e la ricerca si concentrava principalmente sull'identificazione e sull'eliminazione dei microrganismi ritenuti responsabili di processi infettivi. Di conseguenza, il possibile ruolo funzionale e benefico delle comunità microbiche intestinali rimase a lungo sottovalutato, venendo pienamente riconosciuto solo con l'avvento delle moderne tecniche di biologia molecolare e di sequenziamento (Bested et al., 2013).

Un punto di svolta fondamentale nello studio delle comunità microbiche associate all'uomo si verificò nel 2001, quando il genetista Joshua Lederberg introdusse il termine *microbiota* per descrivere l'insieme delle comunità microbiche che colonizzano il corpo umano e il loro patrimonio genetico complessivo. Questa definizione contribuì a superare la visione riduttiva del microbiota

come semplice aggregato di microrganismi, promuovendo invece un approccio sistemico allo studio delle interazioni tra l'ospite e la comunità microbica (Harsch & Konturek, 2018).

Negli anni successivi, l'introduzione e il rapido sviluppo delle tecniche di sequenziamento del DNA ad alta processività hanno profondamente trasformato la ricerca in questo ambito, consentendo l'analisi delle comunità microbiche indipendentemente dalla coltivabilità dei microrganismi.

Tali progressi tecnologici hanno trovato una delle loro massime espressioni nel 2007 con l'avvio dello *Human Microbiome Project* (HMP), un ampio programma di ricerca internazionale promosso dal *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti. L'HMP ha permesso di caratterizzare in maniera sistematica la composizione del microbiota umano intestinale e di approfondirne il ruolo nei processi fisiologici e patologici dell'ospite. I risultati ottenuti hanno evidenziato come il microbiota intestinale costituisca una comunità estremamente ricca e dinamica, caratterizzata da una notevole variabilità sia interindividuale che intraindividuale. Tale variabilità risulta modulata da numerosi fattori, tra cui la dieta, l'ambiente, il patrimonio genetico dell'ospite, l'età, lo stato di salute, l'assunzione di farmaci, il livello di attività fisica e lo stress, sottolineando la natura altamente plastica e adattativa di questo ecosistema microbico (Bested et al., 2013).

1.2 Microbiota intestinale: composizione e distribuzione

Grazie ai progressi tecnologici, è emerso che il corpo umano ospita un elevato numero di microrganismi che colonizzano diversi distretti anatomici, tra cui il tratto gastrointestinale, la cute, il cavo orale, la vagina e le vie respiratorie. Nello specifico, le comunità microbiche residenti nel tratto gastrointestinale costituiscono un ecosistema complesso denominato *microbiota intestinale* (Thursby & Juge, 2017).

Nel microbiota intestinale umano sono rappresentati tutti e tre i domini della vita: Bacteria, Archaea ed Eukarya. Accanto a questi microrganismi, è necessario considerare anche la componente virale, con particolare riferimento ai batteriofagi, i quali sono in grado di modulare la composizione delle comunità microbiche intestinali e risultano frequentemente associati a fenomeni di disbiosi.

Negli ultimi decenni, il microbiota intestinale ha smesso di essere considerato un semplice "ospite passivo" ed è stato riconosciuto come un vero e proprio organo metabolico aggiuntivo. L'avvento delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha infatti permesso una caratterizzazione più dettagliata delle comunità microbiche intestinali, rivelandone il coinvolgimento in numerosi processi fisiologici e patologici. Le popolazioni microbiche si concentrano prevalentemente nel colon, dove giocano un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi

dell'ospite. In questa sede, il pH si mantiene intorno a 4,5–5, generando un microambiente favorevole alla proliferazione di numerosi taxa anaerobi, tra cui *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacteria*, membri delle famiglie *Lachnospiraceae* e *Streptococcaceae*, oltre a generi come *Prevotella* e *Ruminococcus* (Marchesi et al., 2016; Di Rienzo & Proietti, 2019).

Dal punto di vista tassonomico, il microbiota intestinale umano è composto prevalentemente da batteri appartenenti ai phyla *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, mentre *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* sono presenti in percentuali minori (Cariello et al., 2021).

Sulla superficie degli enterociti e nello strato mucoso si osserva una predominanza di *Clostridium*, batteri Gram-positivi e anaerobi facoltativi. Nel lume intestinale, invece, le comunità microbiche più abbondanti comprendono *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococchi*, *Lactobacilli*, *Ruminococcaceae* e *Streptococchi*. Il microbiota presente nel lume si distingue nettamente da quello aderente al muco e da quello localizzato in prossimità dell'epitelio: molte specie luminali non riescono infatti ad accedere allo strato mucoso o alle cripte di Lieberkühn, invaginazioni tubulari dell'epitelio intestinale situate alla base dei villi, contenenti cellule staminali intestinali e cellule secernenti. Queste ultime contribuiscono al ricambio epiteliale e alla produzione di muco. Alcuni batteri, come *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Streptococchi*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococchi*, *Clostridi*, *Lactobacilli* e *Ruminococchi* vengono comunemente rilevati nelle feci, mentre altre specie, tra cui *Clostridium*, *Lactobacillus* ed *Enterococcus*, sono principalmente associate allo strato mucoso e alle cripte (Di Rienzo & Proietti, 2019).

La colonizzazione e lo sviluppo del microbiota intestinale dipendono dall'esposizione a microrganismi nei primi anni di vita e dalle caratteristiche genetiche individuali, contribuendo a determinare un profilo microbico unico e relativamente stabile nel tempo. Nonostante l'elevata variabilità interindividuale nella composizione del microbiota intestinale, numerosi studi hanno dimostrato che negli adulti sani è possibile identificare un insieme di specie batteriche comunemente condivise. Tale osservazione ha permesso di introdurre il concetto di *core microbiota*, inteso come un nucleo microbico relativamente stabile e conservato tra individui sani (Lozupone et al., 2012). All'interno del core microbiota, alcune specie risultano particolarmente diffuse nella popolazione generale; tra queste, *Escherichia coli* rappresenta uno dei microrganismi più frequentemente isolati, pur mostrando una notevole eterogeneità a livello di ceppo e di potenziale funzionale. La presenza di specie comuni suggerisce l'esistenza di funzioni biologiche fondamentali svolte dal microbiota intestinale, condivise tra individui, nonostante le differenze qualitative e quantitative nella composizione complessiva della comunità microbica. Le popolazioni microbiche intestinali non

operano come entità isolate, ma comunicano attivamente tra loro attraverso meccanismi di segnalazione intercellulare. In questo contesto, è noto il fenomeno definito *quorum sensing*, che descrive la capacità dei microrganismi di coordinare il proprio comportamento in funzione della densità cellulare, favorendo la formazione di comunità microbiche organizzate e funzionalmente integrate (Di Rienzo & Proietti, 2019).

1.3 Sviluppo del microbiota nei primi anni di vita

Ancor prima della nascita, l'esposizione del feto ai metaboliti microbici materni contribuisce allo sviluppo iniziale del microbiota intestinale. Durante la gravidanza, molecole di origine microbica prodotte dal microbiota materno possono attraversare la barriera placentare, influenzando la maturazione immunitaria e metabolica del feto. Alla nascita si verifica un momento cruciale per la colonizzazione microbica: il neonato viene esposto al microbiota materno attraverso il parto e, successivamente, attraverso l'allattamento. La modalità di parto rappresenta un determinante fondamentale nella composizione iniziale del microbiota intestinale. Nel caso di parto vaginale, il neonato entra in contatto con il microbiota vaginale e intestinale materno, mentre il parto cesareo è associato a una colonizzazione iniziale diversa, spesso caratterizzata da una minore diversità microbica. Anche il tipo di allattamento esercita un ruolo rilevante: l'allattamento al seno favorisce la crescita di popolazioni batteriche benefiche, mentre l'allattamento artificiale è associato a una composizione microbica differente (Bradley & Haran, 2024).

Nel caso di parto vaginale e allattamento al seno, il microbiota del lattante risulta prevalentemente composto da *Bifidobacterium* e *Bacteroidetes*, specie coinvolte nel metabolismo degli oligosaccaridi presenti nel latte umano (Pacyga, Tabiś & Pacyga, 2025).

Durante l'infanzia, la composizione del microbiota intestinale viene progressivamente modulata da fattori ambientali e dietetici, tra cui lo stile alimentare, l'ambiente e l'esposizione a microrganismi esterni. In questa fase, il microbiota va incontro a un processo di maturazione che conduce gradualmente a una struttura più stabile e simile a quella dell'adulto. La composizione del microbiota intestinale nelle prime fasi di vita è cruciale, poiché può rappresentare un fattore determinante nello sviluppo di patologie in età adulta. Numerose evidenze indicano, infatti, che alterazioni precoci del microbiota sono associate a un aumentato rischio di insorgenza di malattie metaboliche, infiammatorie e immuno-mediate. In particolare, si è riscontrato che l'esposizione agli antibiotici nei primi anni di vita sia strettamente associata a un aumento del rischio di diverse condizioni allergiche

e infiammatorie, tra cui asma, dermatite atopica, disturbi metabolici e disturbi del neurosviluppo, come il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (Bradley & Haran, 2024).

Queste osservazioni sottolineano l'importanza di preservare l'equilibrio del microbiota intestinale durante l'infanzia, al fine di promuovere uno sviluppo fisiologico ottimale e ridurre il rischio di patologie a lungo termine.

1.4 Fattori che influenzano il microbiota intestinale

La composizione del microbiota intestinale mostra una notevole variabilità interindividuale ed è influenzata da una combinazione di fattori intrinseci ed estrinseci. Tra i fattori intrinseci rientrano caratteristiche proprie dell'ospite, come la genetica e lo stato iniziale del microbiota. I fattori estrinseci comprendono invece aspetti legati allo stile di vita, quali le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'uso di farmaci. Anche l'ambiente gioca un ruolo fondamentale: ad esempio, la trasmissione verticale di ceppi microbici dalla madre al neonato può contribuire alla colonizzazione iniziale e alla successiva modulazione del microbiota intestinale (Schmidt, Raes & Bork, 2018).

1.4.1 Alimentazione e strategie nutrizionali

La dieta rappresenta un fattore chiave in grado di modulare la composizione e la funzionalità del microbiota intestinale. In particolare, l'adozione di una dieta mediterranea è stata associata a un aumento dell'abbondanza di taxa correlati alla salute, come *Faecalibacterium prausnitzii*, noto produttore di acidi grassi a catena corta (SCFA), e a una riduzione di *Ruminococcus gnavus*, batterio potenzialmente coinvolto nell'infiammazione intestinale (Bradley & Haran, 2024).

Una dieta caratterizzata da un elevato apporto di grassi può influenzare profondamente il microbiota intestinale, non solo modificandone la composizione, ma anche alterandone la distribuzione spaziale e le funzioni biologiche. In tali condizioni, alcune popolazioni batteriche tendono a colonizzare regioni dell'intestino tenue che in condizioni fisiologiche risultano scarsamente popolate, come l'ileo intervilloso. Parallelamente, si osserva una riduzione dei peptidi antimicrobici e dello spessore dello strato di muco protettivo. Queste alterazioni compromettono l'integrità della barriera intestinale, favorendo un aumento della permeabilità, fenomeno noto come *leaky gut*. La maggiore permeabilità consente il passaggio nel circolo sanguigno di componenti batteriche, come il lipopolisaccaride (LPS), che possono innescare una risposta infiammatoria sistemica di basso grado, implicata nello sviluppo di numerose patologie croniche. La cosiddetta dieta occidentale è associata a una ridotta produzione di acidi grassi a catena corta, specialmente del butirrato, un metabolita essenziale per il

mantenimento della salute dell'epitelio colico e per la modulazione dei processi infiammatori. Non esiste una definizione univoca e universalmente accettata di dieta occidentale; tale espressione viene piuttosto utilizzata per descrivere un insieme di comportamenti alimentari tipici delle popolazioni dei Paesi occidentali. Tra le caratteristiche principali rientrano l'eccessivo apporto calorico, il consumo frequente di pasti e spuntini nell'arco della giornata e una conseguente condizione di stato postprandiale prolungato che può avere rilevanti implicazioni metaboliche e fisiologiche (Malesza et al., 2021).

Le ricerche indicano che gli individui che seguono un'alimentazione vegana o vegetariana presentano un profilo microbico differente rispetto agli individui onnivori, mentre le differenze tra vegani e vegetariani risultano generalmente limitate. Queste variazioni derivano da diversi fattori, tra cui i batteri presenti negli alimenti, i substrati nutritivi disponibili per la fermentazione microbica, il tempo di transito intestinale, il pH e la regolazione dell'espressione genica dell'ospite e del microbiota stesso. Una dieta ricca di alimenti vegetali sembra promuovere una maggiore diversità microbica e una distribuzione più equilibrata delle specie batteriche, contribuendo potenzialmente al benessere generale dell'organismo (Tomova et al., 2019).

Alla luce di tali evidenze, la ricerca ha mostrato un crescente interesse verso strategie nutrizionali alternative in grado di contrastare la disbiosi e l'infiammazione cronica. Tra queste, il digiuno intermittente ha attirato particolare attenzione per i suoi potenziali effetti benefici sia sul metabolismo sia sull'assetto del microbiota intestinale. Diverse modalità, come il digiuno a giorni alterni e l'alimentazione a tempo limitato, sono state investigate e sembrano favorire l'aumento di specie batteriche associate a una migliore salute intestinale, tra cui *Akkermansia muciniphila*. Tuttavia, alcuni studi indicano che tali benefici possono essere transitori e che, in assenza di cambiamenti alimentari stabili, il microbiota tende a ritornare alla sua configurazione originaria. Questo suggerisce che effetti duraturi richiedano modifiche nutrizionali sostenibili nel lungo periodo, integrate in uno stile di vita complessivamente equilibrato (Karakan, 2019).

Tra le strategie nutrizionali volte al mantenimento dell'eubiosi intestinale, un ruolo rilevante è svolto anche dai prebiotici. Essi rappresentano ingredienti alimentari non digeribili che apportano benefici alla salute dell'ospite promuovendo selettivamente la crescita e l'attività di specifiche popolazioni batteriche nel colon, migliorando il benessere dell'ospite (Gibson et al., 2017).

1.4.2 Attività fisica e microbiota

Un altro elemento modulatore del microbiota è rappresentato dall'attività fisica: adulti che praticano regolarmente esercizio fisico tendono a mostrare una maggiore diversità microbica e abbondanza di taxa associati a benefici per la salute rispetto a individui sedentari. Numerose evidenze indicano che la pratica regolare di attività fisica è associata a modifiche favorevoli della composizione del microbiota intestinale. In particolare, negli individui fisicamente attivi è stato osservato un aumento dell'abbondanza di specifici taxa batterici, tra cui *Bifidobacterium*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus*, *Veillonella* e *Prevotella*, noti per la loro capacità di produrre SCFA, metaboliti fondamentali per la salute intestinale. Un ulteriore meccanismo ipotizzato riguarda l'acido lattico prodotto dai muscoli scheletrici durante l'esercizio fisico, in particolare quello anaerobico. Questo metabolita, una volta rilasciato nel circolo sanguigno può raggiungere il lume intestinale, favorendo selettivamente la crescita di batteri in grado di utilizzarlo come substrato energetico (Scheiman et al., 2019).

Parallelamente, l'aumento dell'attività fisica è stato associato a una riduzione di microrganismi potenzialmente pro-infiammatori appartenenti a generi quali *Bacteroidetes*, *Parabacteroides* e *Streptococcus*. È emerso inoltre che parametri quali intensità, durata e frequenza dell'esercizio influenzano in modo significativo la composizione e la diversità del microbiota intestinale. In particolare, un'attività fisica di intensità moderata, svolta regolarmente per 30–90 minuti almeno tre volte a settimana e mantenuta per un periodo di circa otto settimane, è associata a cambiamenti positivi del profilo microbico intestinale. Tali adattamenti sono stati osservati sia in soggetti sani sia in individui affetti da diverse patologie, suggerendo un effetto modulatore dell'esercizio fisico in larga parte indipendente dallo stato di salute di base (Boytar et al., 2023).

Nel complesso, la composizione del microbiota intestinale risulta significativamente diversa tra individui fisicamente attivi e soggetti sedentari (Clark et al., 2016; Takami et al., 2024). Tuttavia, sebbene l'attività fisica moderata sia generalmente benefica per l'equilibrio intestinale, livelli estremi di esercizio possono avere effetti opposti (Clark et al., 2016). Allenamenti particolarmente intensi e prolungati, come quelli tipici delle competizioni di endurance, possono indurre uno stato di stress ossidativo elevato, caratterizzato da un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Zhang et al., 2025). L'accumulo di tali molecole può compromettere l'integrità della barriera intestinale, aumentando la permeabilità e favorendo condizioni di disbiosi (Takami et al., 2024). Questo quadro può innescare risposte infiammatorie sistemiche e alterare ulteriormente l'equilibrio del microbiota intestinale (Clark et al., 2016; Zhang et al., 2025).

1.4.3 Altri fattori modulanti

Altri fattori che influenzano la comunità microbica intestinale comprendono l'età e l'ambiente in cui un individuo vive e invecchia. Studi indicano che con l'avanzare dell'età si osserva un progressivo deterioramento della diversità microbica. Un fattore spesso trascurato ma di fondamentale importanza per il benessere intestinale è il sonno. Questo esercita un ruolo cruciale nel mantenimento della salute psicofisica, influenzando l'equilibrio ormonale, l'umore e il peso corporeo. Numerosi studi hanno messo in evidenza un legame tra alterazioni della composizione del microbiota intestinale e disturbi del sonno, quali insonnia e apnee notturne. Il microbiota produce costantemente numerosi metaboliti, tra cui precursori ormonali, neurotrasmettitori e molecole immunomodulanti. Tali sostanze non agiscono esclusivamente a livello intestinale e immunitario, ma possono entrare in circolo e raggiungere il sistema nervoso centrale, modulando direttamente diverse funzioni cerebrali. Si stima che una quota significativa della serotonina presente nell'organismo venga sintetizzata dai batteri intestinali. Questo neurotrasmettitore svolge molteplici funzioni: regola l'umore, modula la percezione del dolore, partecipa al controllo dell'appetito e stimola la peristalsi intestinale. La serotonina rappresenta inoltre il precursore della melatonina, ormone prodotto dalla ghiandola pineale e centrale nella regolazione del ritmo circadiano e nell'induzione del sonno (Neroni et al., 2021).

Tuttavia, rimane aperta una questione cruciale: è il microbiota a influenzare il sonno, o è la qualità del sonno a modulare il microbiota? Per rispondere a questa domanda è necessario andare oltre la semplice identificazione delle specie batteriche presenti nell'intestino, approfondendo le loro funzioni e i metaboliti che producono (Lin et al., 2024). Poiché i disturbi del sonno hanno origini complesse e multifattoriali, il loro approccio terapeutico richiede strategie integrate. In prospettiva, interventi mirati potrebbero includere modifiche dello stile di vita, piani alimentari personalizzati e l'impiego selettivo di prebiotici per contrastare la disbiosi intestinale (Dos Santos & Galiè, 2024). È probabile che l'interazione tra sonno e microbiota sia bidirezionale, con ciascun elemento in grado di modulare e influenzare l'altro in maniera continua (Lin et al., 2024; Dos Santos & Galiè, 2024).

Oltre al sonno, un altro fattore strettamente legato al benessere intestinale è lo stress. Negli ultimi anni, la ricerca ha evidenziato l'esistenza di una comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello, oggi nota come *asse intestino-cervello*, che risulta più complessa di quanto si ritenesse in passato. I batteri intestinali sono in grado di produrre metaboliti e neurotrasmettitori che influenzano l'umore e la risposta allo stress, mentre esperienze di ansia o stress prolungato possono a loro volta modificare la composizione del microbiota, instaurando un circolo di reciproca modulazione. Un microbiota equilibrato contribuisce al mantenimento del tono dell'umore e della resilienza psicologica, attraverso la produzione di molecole bioattive come gli acidi grassi a catena corta e fattori neurotrofici, tra cui

il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), che favorisce la plasticità neuronale, la formazione di nuove sinapsi e la neurogenesi. La comunicazione tra intestino e cervello avviene inoltre tramite il sistema immunitario e segnali nervosi, in particolare attraverso il nervo vago, che regola motilità intestinale, secrezioni enzimatiche e altre funzioni digestive. Quando questa comunicazione è alterata, si possono osservare aumenti di cortisolo e mediatori infiammatori, spesso associati a disturbi psicologici e stress cronico (Centro Studi Probiotica e Nutrizione, 2023).

Negli ultimi anni, l'interesse scientifico si è rivolto ai probiotici, microrganismi in grado di modulare la composizione del microbiota e la produzione di sostanze neuroattive, tra cui serotonina, dopamina e GABA. Queste evidenze hanno portato alla definizione dei cosiddetti *psicobiotici*, batteri specifici con potenziali effetti benefici sul benessere mentale, aprendo nuove prospettive per strategie integrate di supporto alla salute psicofisica, prive degli effetti collaterali tipici dei farmaci tradizionali (De Santa et al., 2024; Kimse et al., 2024).

1.5 Funzioni del microbiota intestinale

La relazione tra microbiota intestinale e ospite è di tipo simbiotico, risultando vantaggiosa per entrambe le parti. L'organismo fornisce ai microrganismi un ambiente ricco di nutrienti, mentre il microbiota contribuisce in modo significativo al mantenimento della salute dell'ospite attraverso molteplici funzioni biologiche. In particolare, esso partecipa all'assimilazione dei nutrienti, alla produzione di metaboliti essenziali, alla protezione nei confronti di microrganismi patogeni ed è coinvolto nel mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale dell'epitelio intestinale, nonché nella modulazione della risposta immunitaria. Le funzioni del microbiota intestinale possono essere pertanto raggruppate in quattro principali categorie: metaboliche, strutturali, protettive e neurologiche (Capurso, 2016; Adak & Khan, 2019).

1.5.1 Funzioni metaboliche

Il microbiota intestinale svolge un ruolo cruciale nella trasformazione dei nutrienti alimentari e nella produzione di metaboliti che influenzano la fisiologia dell'ospite. In particolare, la dieta umana contiene una significativa quantità di fibre alimentari e carboidrati indigeribili, alla fermentazione di tali nutrienti vi partecipano microrganismi commensali intestinali, tra cui specie di *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, *Enterobacter*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*. I prodotti finali del processo fermentativo sono gli SCFA, quali acetato, propionato e butirrato; essi non solo soddisfano le esigenze nutrizionali dei microrganismi intestinali, ma esercitano anche effetti diretti sulla fisiologia

dell'ospite, modulando la differenziazione delle cellule immunitarie, l'immunità, il metabolismo e la suscettibilità ai patogeni (Ghosh, Whitley, Haribabu e Jala, 2021).

L'acetato rappresenta l'acido grasso a catena corta più abbondante nel lume intestinale ed è in grado di raggiungere tessuti periferici dove partecipa al metabolismo del colesterolo e ai processi di lipogenesi. Il propionato, invece, è prodotto prevalentemente da batteri del genere *Bacteroidetes* e, a livello epatico, risulta coinvolto nel processo di gluconeogenesi. Infine, il butirrato, prodotto principalmente da batteri appartenenti al phylum *Firmicutes* a partire dalla fermentazione dei carboidrati, svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'infiammazione intestinale. Esso è in grado di inibire l'attività delle istone deacetilasi (HDAC), modulando l'espressione genica e contribuendo all'inibizione di geni coinvolti nella risposta infiammatoria. Sono note le sue proprietà antinfiammatorie e antitumorali, nonché la sua capacità di promuovere l'espansione delle cellule T regolatorie (Treg), fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi immunitaria (Furusawa et al., 2013; Valdes et al., 2018).

In riferimento alle proteine, nel tratto intestinale inferiore esse non vengono digerite dall'ospite bensì vengono scomposte dai batteri in peptidi, aminoacidi e altri composti attivi. Tali metaboliti includono sostanze che influenzano il sistema nervoso (ossido nitrico, triptamina e fenetilamina), composti contenenti zolfo (acido solfidrico), molecole aromatiche (fenolo, p-cresolo e indolo), piccole catene di acidi grassi derivati dagli aminoacidi, poliammine (spermina, spermidina e cadaverina) e ammoniaca. Alcuni di questi prodotti possono avere effetti negativi sulla salute se presenti in eccesso. Dal catabolismo degli aminoacidi da parte dei batteri si ottengono anche sostanze che possono modulare l'interazione tra intestino e cervello e contribuire all'equilibrio delle riserve di azoto nell'ospite. Tra queste sostanze ci sono molecole come GABA, dopamina, serotonina, norepinefrina e istamina. Come discusso in precedenza, la composizione della dieta influisce particolarmente sulla popolazione microbica intestinale: proteine animali come quelle della carne rossa favoriscono alcuni batteri come *Bacteroidetes* e *Clostridium*, mentre proteine vegetali o del siero di latte aumentano la crescita di batteri benefici come *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e riducono la proliferazione di patogeni (Adak & Khan, 2019).

Dal punto di vista del metabolismo lipidico, alcuni batteri appartenenti al phylum *Firmicutes* possono modulare l'attività delle lipasi lipoproteiche negli adipociti, favorendo un incremento dell'accumulo di energia e di grassi. Questo meccanismo suggerisce che un'attività eccessiva del microbiota, combinata con una dieta sbilanciata, possa contribuire all'aumento del tessuto adiposo. Al contrario, la presenza di *Bacteroides thetaiotaomicron* sembra essere associata ad una migliore efficienza dell'idrolisi dei lipidi, facilitando la digestione e il metabolismo dei grassi (Capurso, 2016).

Parallelamente alla modulazione del metabolismo lipidico, il microbiota intestinale contribuisce anche alla trasformazione degli acidi biliari. Si tratta di sostanze prodotte dal fegato per eliminare l'eccesso di colesterolo e facilitare la digestione dei grassi e delle vitamine liposolubili. Prima di essere rilasciati nell'intestino, essi vengono coniugati con glicina o taurina, rendendoli più solubili e efficaci nell'emulsione dei grassi. La maggior parte dei sali biliari viene riassorbita nell'intestino tenue e riciclata nel fegato, mentre una piccola parte raggiunge il colon, dove viene trasformata dai batteri in acidi biliari secondari. Questi processi di trasformazione sono svolti principalmente da batteri anaerobi come *Bacteroidetes*, *Eubacterium* e *Clostridium*, e da batteri benefici come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. La trasformazione aumenta la capacità dei sali biliari di interagire con i grassi ma ne riduce l'assorbimento. Alterazioni nella produzione di acidi biliari secondari sono state collegate a problemi metabolici come l'aumento di peso e al rischio di sviluppo di tumori intestinali (Adak & Khan, 2019).

Il microbiota intestinale influenza anche la capacità dell'ospite di metabolizzare sostanze estranee all'organismo. Esso interviene nel metabolismo di numerosi xenobiotici, inclusi farmaci quali antibiotici, antidiabetici, antiossidanti e altre molecole bioattive modulandone l'assorbimento, l'attività e la potenziale tossicità (Collins & Patterson, 2019).

1.5.2 Funzioni strutturali

Oggi sappiamo che alterazioni del microbiota possono aumentare la permeabilità intestinale, favorendo il passaggio di microrganismi o metaboliti nel sangue e promuovendo infiammazione o sepsi. L'epitelio intestinale, principale barriera tra lume intestinale e organismo, è formato da un singolo strato di cellule colonnari unite da complessi di giunzione intercellulari che regolano la permeabilità. Questi complessi comprendono le giunzioni strette (zonula occludens), le giunzioni aderenti (zonula adherens) e i desmosomi. Le giunzioni aderenti si trovano sotto le giunzioni strette e insieme formano i complessi giunzionali apicali, strettamente associati al citoscheletro di actina. Questo collegamento non solo mantiene l'adesione tra le cellule, ma partecipa anche alla segnalazione intracellulare, mentre le giunzioni aderenti e i desmosomi garantiscono la stabilità meccanica del tessuto. Le giunzioni strette presentano due percorsi distinti che regolano la permeabilità: il percorso "poro", ad alta capacità e selettivo per dimensione e carica, e il percorso "perdita", a bassa capacità e con selettività più limitata. La funzione di barriera può essere compromessa da tossine prodotte da alcuni patogeni intestinali e modulata da segnali infiammatori che aumentano la permeabilità, mentre altri segnali proteggono e riparano la barriera intestinale. Anche nutrienti e fattori alimentari

influenzano la funzionalità della barriera: la carenza di aminoacidi come la glutammina, l'assunzione di alcuni acidi grassi, alcol e acetaldeide possono aumentare la permeabilità intestinale, mentre aminoacidi, peptidi, acidi grassi a catena corta, vitamine e polifenoli contribuiscono a preservarla. Inoltre, alcuni ceppi probiotici sono in grado di rafforzare l'integrità epiteliale, modulando l'espressione delle proteine delle giunzioni strette e aumentando la resistenza dell'intestino a stimoli dannosi (Adak & Khan, 2019).

1.5.3 Funzioni protettive

Il tratto gastrointestinale rappresenta una vera e propria impalcatura interattiva tra microbiota intestinale e sistema immunitario, sviluppata attraverso un'intima relazione con i microrganismi commensali. La barriera immunitaria intestinale agisce su più livelli per limitare il contatto diretto dei microrganismi con le cellule epiteliali, neutralizzare rapidamente i batteri che superano la superficie mucosa e prevenire l'attivazione del sistema immunitario sistemico. Uno dei principali meccanismi protettivi è lo strato di muco, formato da glicoproteine chiamate *mucine*, secrete dalle cellule caliciformi. Questo strato viscoso ricopre l'epitelio intestinale, impedendo l'adesione diretta dei microrganismi, favorendo il passaggio del contenuto luminale e fungendo da lubrificante. Le mucine contengono oligosaccaridi che possono essere utilizzati come fonte di nutrienti da alcuni commensali benefici, mentre i batteri patogeni tentano di degradarle per penetrare l'epitelio. Alcuni ceppi commensali, come *Bacteroidetes* e *Bifidobacterium*, sono in grado di metabolizzare le mucine per ottenere energia, contribuendo al mantenimento di un ecosistema intestinale equilibrato. Un secondo elemento protettivo fondamentale sono i peptidi antimicrobici (AMP), prodotti dagli enterociti e dalle cellule specializzate della mucosa intestinale, tra cui le cellule di Paneth e caliciformi. Tra questi rientrano le defensine, le catelicidine e le lectine di tipo C, piccole proteine che impediscono l'adesione microbica o danneggiano direttamente le membrane dei batteri. Gli AMP creano una barriera chimica nello strato di muco, limitando l'accesso dei patogeni all'epitelio e contribuendo a mantenere la tolleranza verso i commensali. Un ulteriore meccanismo protettivo è rappresentato dalle IgA, una classe di anticorpi prodotti dalle cellule B della mucosa intestinale. Le IgA neutralizzano tossine e microrganismi, intrappolandoli nello strato di muco e facilitandone l'eliminazione tramite peristalsi. Questo sistema permette di distinguere tra agenti patogeni e commensali, garantendo una risposta immune efficace senza attivare inutilmente il sistema immunitario sistemico. Le risposte immunitarie innata e adattativa completano questo sistema di protezione. Recettori quali i *Toll-like receptors* (TLR) identificano componenti microbici conservati

e stimolano le cellule immunitarie a produrre citochine e molecole co-stimolatorie. Queste sostanze regolano la differenziazione dei linfociti T in sottogruppi specifici (Th1, Th2, Th17, Treg), permettendo di equilibrare le risposte infiammatorie e mantenere la tolleranza verso i microrganismi commensali. Un microbiota equilibrato supporta le cellule T regolatorie, contribuendo a limitare l'infiammazione e a prevenire l'iperattivazione del sistema immunitario. In condizioni di disbiosi, invece, la composizione microbica alterata può favorire l'abbondanza di microrganismi potenzialmente dannosi, detti patobionti, attivando risposte infiammatorie e compromettendo la barriera intestinale. Il corretto equilibrio tra microbiota e sistema immunitario è quindi essenziale per la protezione dell'ospite e per la prevenzione di patologie intestinali e sistemiche (Adak & Khan, 2019).

1.5.4 Funzioni neurologiche

La comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello, nota come asse intestino-cervello, avviene principalmente attraverso il sistema nervoso enterico (ENS), il nervo vago, i gangli simpatici prevertebrali e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale (HPA). L'ENS, considerato il "secondo cervello" dell'intestino, contiene milioni di neuroni organizzati in plessi mioenterici e sottomucosi, e può influenzare direttamente il sistema nervoso centrale. Il microbiota intestinale regola l'ENS e il cervello attraverso diversi meccanismi: la produzione e modulazione di neurotrasmettitori e fattori neurotrofici, il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale, la modulazione degli afferenti sensoriali enterici, la produzione di metaboliti microbici e la regolazione immunitaria della mucosa. Tra i neurotrasmettitori prodotti nell'intestino, la serotonina e la dopamina rappresentano i più abbondanti e giocano un ruolo chiave nel controllo dell'umore, del piacere e della risposta "lotta o fuga". La serotonina intestinale, stimolata dai metaboliti batterici come gli acidi grassi a catena corta, può modulare il sistema nervoso simpatico e influenzare memoria e apprendimento. Probiotici specifici possono promuovere la produzione di fattori neurotrofici nel cervello, contribuendo alla rigenerazione neuronale, alla plasticità e alla funzione cognitiva (Carabotti et al., 2015). Allo stesso tempo, modulano l'asse HPA per ridurre il rilascio di cortisolo, attenuando comportamenti ansiosi e la reattività allo stress.

Alterazioni del microbiota intestinale, come quelle osservate nei disturbi gastrointestinali funzionali o nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS), sono associate a disfunzioni dell'asse intestino-cervello e a disturbi dell'umore. Diversi studi hanno mostrato che specifici profili microbici sono correlati a cambiamenti nella struttura e nella funzione cerebrale, così come alla risposta emotiva e

cognitiva. In alcuni casi, l'integrazione con probiotici può migliorare la qualità della vita e modulare l'attività cerebrale legata alla percezione emotiva, anche in assenza di effetti diretti sui sintomi intestinali (Pinto - Sanchez et al., 2017).

In sintesi, l'asse intestino-cervello costituisce un sistema di comunicazione complesso, e il microbiota intestinale sembra contribuire alla modulazione di diverse funzioni, tra cui umore, stress, processi cognitivi e salute neuronale, come suggeriscono dati sperimentali e studi clinici (Adak & Khan, 2019).

1.6 Microbiota e rilevanza farmacologica

Gli xenobiotici sono sostanze chimiche estranee all'organismo umano, introdotte dall'esterno attraverso la dieta, l'esposizione ambientale o come farmaci. Rientrano in questa categoria numerosi composti di interesse farmacologico e tossicologico, quali antibiotici, antidiabetici, additivi alimentari, dolcificanti artificiali, pesticidi e componenti di prodotti cosmetici.

L'esposizione a xenobiotici può determinare effetti tossici sia acuti che cronici, tra cui cancerogenicità. Alcuni xenobiotici possono inoltre bioaccumularsi nel tessuto adiposo per periodi prolungati, determinando ritardo nella crescita, difficoltà di apprendimento, problemi neurologici, immunologici e riproduttivi. L'organismo dispone tuttavia di sistemi di detossificazione, principalmente a livello intestinale e epatico, che metabolizzano queste sostanze attraverso due fasi: la fase I, in cui vengono introdotti gruppi funzionali reattivi, e la fase II, in cui i metaboliti diventano più idrosolubili grazie alla coniugazione con molecole polari (Pant et al., 2023).

Il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci, modulandone l'assorbimento, la biotrasformazione, l'efficacia e la potenziale tossicità. Numerosi batteri presenti nel tratto gastrointestinale possono modificare chimicamente farmaci comunemente somministrati per via orale, mediante enzimi codificati nei loro geni che catalizzano reazioni metaboliche dirette sui composti xenobiotici (Zimmermann et al., 2019).

Tra le biotrasformazioni più rilevanti si annoverano reazioni di riduzione, idrolisi (in particolar modo a livello dei coniugati), decarbossilazioni, deidrossilazioni, dealogenazioni e deaminazioni (Wilson & Nicholson, 2017).

Un esempio emblematico è la reazione di riduzione della digossina, un glicoside cardiaco impiegato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca: in una percentuale di pazienti, specifici microrganismi intestinali, tra cui ceppi di *Eggerthella lenta* dotati dell'operone *cgr* (*cardiac glycoside reductase*),

sono in grado di convertire la digossina in diidrodigossina, un metabolita farmacologicamente inattivo, riducendo l'efficacia del trattamento (Koppel et al., 2017).

Il repertorio enzimatico del microbiota, molto più ampio rispetto a quello codificato nel genoma umano, contribuisce alla variabilità interindividuale nelle risposte terapeutiche osservata nella pratica clinica e costituisce un elemento chiave nello studio delle interazioni tra microbiota e farmaci, un campo emergente noto come *farmacomicrobiomica* (Gronich et al., 2025).

In questo contesto, i composti di origine vegetale possono essere considerati xenobiotici alimentari, condividendo con i farmaci convenzionali alcune vie di assorbimento e trasformazione metabolica dipendenti dal microbiota intestinale (Koppel et al., 2017; Spanogiannopoulos et al., 2016; Clavel et al., 2014).

I composti fitochimici, un insieme eterogeneo di sostanze bioattive vegetali, esercitano effetti protettivi sulla salute, se consumati in quantità adeguate. Essi partecipano a numerose funzioni biologiche: esercitano un'attività antiossidante, modulano enzimi implicati nei processi di detossificazione, stimolano il sistema immunitario, riducono l'aggregazione piastrinica e regolano il metabolismo ormonale (Carratù & Sanzini, 2005). Parallelamente possono influenzare la composizione e l'attività del microbiota, promuovendo la crescita di batteri benefici e contribuendo al mantenimento dell'omeostasi intestinale e alla protezione della barriera mucosa (Koppel et al., 2017). Queste interazioni bidirezionali evidenziano come la variabilità individuale nella risposta nutrizionale e negli effetti sulla salute dipenda non solo dal profilo alimentare, ma anche dalla capacità metabolica del microbiota di convertire tali composti in forme biologicamente attive, estendendo così il concetto di *farmacomicrobiomica* ai composti naturali derivanti dalla dieta (Dikeocha et al., 2022).

CAPITOLO 2

PIANTE MEDICINALI E FITOCOMPOSTI

2.1 Definizioni

Prima di affrontare gli aspetti chimici e biologici dei composti bioattivi di origine vegetale, risulta opportuno introdurre alcune definizioni fondamentali, utili per una corretta interpretazione degli argomenti trattati.

2.1.1 Droga e principio attivo

Nel linguaggio comune, il termine *droga* viene spesso utilizzato per indicare una sostanza naturale o di sintesi in grado di modificare temporaneamente lo stato psichico dell'individuo, inducendo effetti quali euforia, alterazioni percettive o stati di coscienza. In tale accezione rientrano sostanze stupefacenti o allucinogene, come oppio, morfina, cocaina, eroina, mescalina, LSD, amfetamine e barbiturici.

In alcuni casi, sostanze di uso alimentare come l'aglio, o spezie quali, noce moscata, zafferano e cannella possono essere considerate droghe per le loro proprietà organolettiche.

In farmacognosia, il termine droga assume invece un significato tecnico ben definito. Esso indica un materiale di origine vegetale, animale o minerale, o una sua parte, che contiene uno o più principi attivi associati a componenti inattive o di scarso interesse terapeutico.

In questo contesto, la droga può essere considerata sinonimo di medicamento semplice. Nel Medioevo, tali sostanze erano note come 'semplici', e il semplicista era colui che si occupava della preparazione, conservazione e commercializzazione delle droghe vegetali a scopo terapeutico.

Diverso è il concetto di *farmaco*, ossia una sostanza chimica pura dotata di proprietà farmacologiche specifiche, in grado di indurre modifiche funzionali nell'organismo.

Ad esempio, la foglia di *Digitalis purpurea* è la droga (o semplice), mentre la digitalina, suo principale principio attivo isolato allo stato puro, rappresenta il farmaco.

In base all'origine, droghe e farmaci possono essere classificati in naturali, quando derivano dal regno vegetale, animale o minerale, e sintetici o artificiali, quando ottenuti mediante sintesi chimica in laboratorio.

Le droghe vegetali possono essere commercializzate allo stato naturale, dopo adeguate operazioni di mondatura ed essiccamento, oppure in forma modificata mediante processi quali decorticazione, raschiatura, sbucciatura, frammentazione, polverizzazione o sotto forma di estratti grezzi, purificati e/o concentrati. Dal punto di vista morfologico, le droghe si distinguono in:

- **organizzate:** mantengono la struttura cellulare e comprendono l'intero organismo vegetale o sue parti (foglie, semi, radici, cortecce);
- **non organizzate:** prive di struttura cellulare, derivano da secrezioni o escrezioni cellulari, oppure sono prodotti estratti dai tessuti vegetali, come lattice, essudati, balsami e oli essenziali.

I principi attivi possono essere ottenuti tramite estrazione diretta dalle droghe o da colture cellulari, oppure mediante sintesi chimica. Non esiste differenza sostanziale tra un principio attivo naturale e uno sintetico: chimicamente sono identici, producono la stessa risposta biologica e presentano profili di effetti indesiderati sovrapponibili (Capasso et al., 2011).

2.1.2 Pianta medicinale e pianta officinale

Dopo aver definito cosa si intende per droga e principio attivo, è utile distinguere piante medicinali e officinali, che costituiscono la fonte primaria dei composti bioattivi. Secondo la definizione fornita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una *pianta medicinale* è una pianta che contiene, in uno o più dei suoi organi, sostanze utilizzabili a fini terapeutici o come precursori per processi di semisintesi farmaceutica.

Il concetto di *pianta officinale*, invece, è più ampio: indica una pianta utile non solo in ambito farmaceutico, ma anche cosmetico, liquoristico, industriale e in altri settori applicativi (Capasso et al., 2011).

2.1.3 Alimenti funzionali e integratori alimentari

Esistono altre categorie di sostanze d'interesse per la salute umana, quali integratori alimentari e alimenti funzionali. Pur non essendo farmaci, queste sostanze contengono componenti bioattive capaci di modulare funzioni fisiologiche specifiche e influenzare lo stato di benessere o la prevenzione di alcune patologie.

- *Alimenti funzionali:* sono alimenti simili a quelli convenzionali, consumati nell'ambito della dieta abituale, in grado di fornire benefici fisiologici e/o di ridurre il rischio di malattie croniche oltre ad esercitare le funzioni nutrizionali di base. Sebbene, a livello internazionale non esista una definizione univoca di alimento funzionale, anche in Europa un alimento è considerato funzionale quando dimostra effetti benefici rilevanti su specifiche funzioni dell'organismo (Stein & Rodriguez-Cerezo, 2008).

- *Integratori alimentari*: prodotti destinati a complementare la dieta, fornendo nutrienti o altre sostanze con effetto nutrizionale o fisiologico, come vitamine, sali minerali, probiotici, acidi grassi essenziali, fibre, estratti vegetali o prodotti derivati, come pappa reale e propoli. Sono forniti in forme predosate (compresse, tavolette, capsule o gocce) e servono a soddisfare specifiche esigenze nutrizionali o condizioni fisiologiche particolari, senza sostituire gli alimenti della dieta quotidiana (ISS – Epicentro).

2.2 Composti fitochimici: proprietà chimiche e importanza per la salute umana

L'uomo assume quotidianamente con la dieta una quantità considerevole di composti chimici, la maggior parte dei quali deriva da alimenti di origine vegetale. Oltre ai macronutrienti tradizionalmente riconosciuti - proteine, lipidi e carboidrati - e ai micronutrienti essenziali come vitamine e sali minerali, il regno vegetale fornisce una vasta gamma di molecole bioattive quali fenoli, terpeni e terpenoidi, alcaloidi e numerosi altri composti dotati di attività biologica.

Queste sostanze, indicate complessivamente come composti fitochimici (*phytochemicals*), comprendono decine di migliaia di molecole appartenenti a classi chimiche e famiglie botaniche anche molto diverse tra loro.

Alcuni composti fitochimici esercitano un'attività biologica talmente marcata da poter essere definita di tipo farmacologico, mentre altri possono determinare effetti avversi o tossici. Un esempio emblematico è la digossina, noto composto ad attività cardiotonica ma potenzialmente tossico (Carratù & Sanzini, 2005).

Studi epidemiologici dimostrano che diete ricche di alimenti di origine vegetale sono potenzialmente associate a una riduzione del rischio di sviluppare diverse patologie croniche, tra cui malattie cardiovascolari, disturbi metabolici, patologie neurodegenerative e condizioni infiammatorie. Questi effetti protettivi sono attribuiti in parte ai fitocomposti che modulano diversi processi biologici fondamentali. Tuttavia, i dati devono essere interpretati con cautela, considerando le limitazioni metodologiche degli studi originali e i potenziali rischi legati a diete sbilanciate o eccessivamente restrittive (Capodici et al., 2024; Alum, 2025).

Nonostante l'interesse scientifico nei confronti di sostanze bioattive di origine vegetale, per lungo tempo la ricerca si è concentrata prevalentemente sull'analisi della loro struttura chimica, sull'attività biologica osservata *in vitro* o sulle evidenze epidemiologiche, trascurando aspetti cruciali legati alla farmacocinetica. Un composto che mostra un'elevata attività biologica *in vitro* può infatti risultare scarsamente biodisponibile *in vivo*, essere rapidamente metabolizzato o eliminato, e quindi risultare

inefficace nell'organismo umano. Una valutazione completa dell'efficacia di un composto fitochimico dovrebbe includere lo studio dell'assorbimento, della distribuzione tissutale, del metabolismo, dell'emivita biologica, dei meccanismi d'azione, dei processi di inattivazione e delle vie di escrezione. Tuttavia, solo una minima parte di tali sostanze è stata finora analizzata in modo approfondito sotto questo profilo.

Nel loro insieme, i composti fitochimici costituiscono un gruppo estremamente eterogeneo di sostanze, accomunate da alcune caratteristiche fondamentali: sono peculiari del regno vegetale; sono molecole organiche generalmente a basso peso molecolare, distinte dai macronutrienti strutturali ad alto peso molecolare; non sono sintetizzate dall'organismo umano; non sono essenziali per la sopravvivenza. Tuttavia, se assunte attraverso la dieta in quantità adeguate, possono contribuire alla protezione della salute dell'organismo. Inoltre, i loro meccanismi d'azione risultano spesso complementari e, in alcuni casi, parzialmente sovrapponibili (Carratù & Sanzini, 2005).

2.2.1 Classificazione

Le sostanze fitochimiche possono essere suddivise in base alla loro struttura chimica in polifenoli, terpenoidi, composti contenenti zolfo, quelli contenenti azoto, oltre ad altri gruppi eterogenei di molecole bioattive (Tiwari et al., 2013; Figura 1).

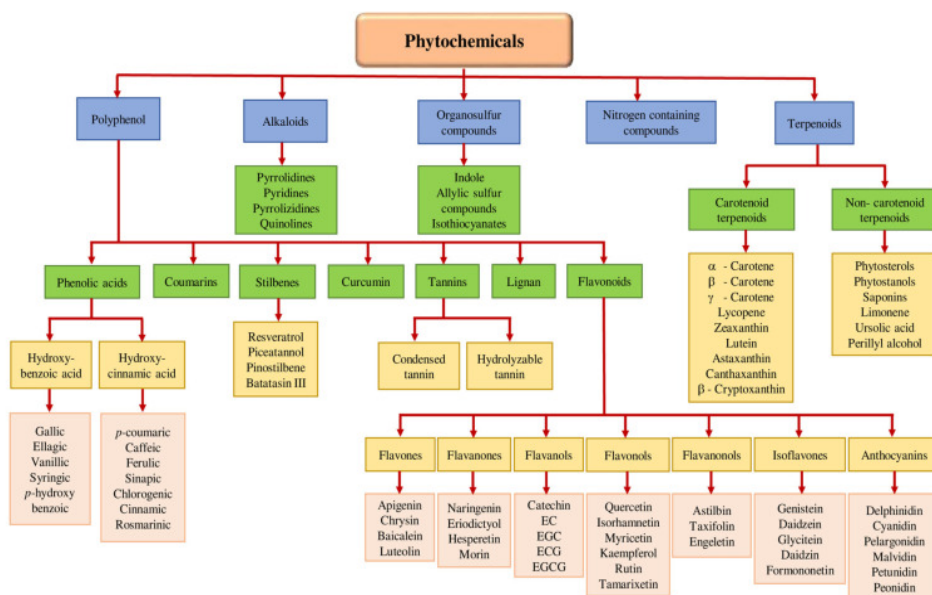


Figura 1– classificazione dei composti fitochimici (Fonte: Santhiravel et al., 2022)

2.2.2 Polifenoli

I polifenoli rappresentano una delle classi più abbondanti di metaboliti secondari vegetali introdotti con la dieta e costituiscono una delle principali fonti di antiossidanti alimentari. Dal punto di vista chimico, sono caratterizzati dalla presenza di uno o più anelli aromatici ai quali sono legati gruppi ossidrilici, responsabili in larga parte delle loro proprietà biologiche.

La classificazione dei polifenoli si basa principalmente sul numero di anelli fenolici presenti nella molecola e sugli elementi strutturali che li collegano (Figura 2). Tradizionalmente, essi vengono suddivisi in due grandi gruppi: flavonoidi e polifenoli non flavonoidi (Tiwari et al., 2013).

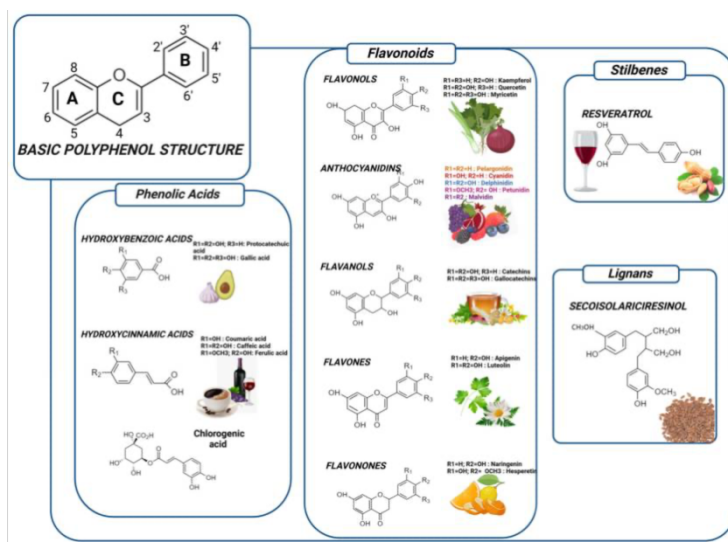


Figura 2– struttura dei polifenoli e principali rappresentanti (Fonte: Ciupei et al., 2024)

Flavonoidi

Dal punto di vista chimico, i flavonoidi appartengono alla classe dei difenilpropani e vengono distinti in diverse sottoclassi in base al grado di ossidazione e alla struttura dell'anello eterociclico centrale. Pertanto, è possibile distinguere: flavanoni, flavoni, diidroflavonoli, flavonoli, flavan-3-oli, antocianidine, isoflavoni e proantocianidine, ampiamente distribuiti negli alimenti di origine vegetale. Essi possiedono proprietà biochimiche di rilevante interesse sia in ambito nutrizionale sia terapeutico. Alcuni flavonoidi, quali rutina, diosmina ed esperidina, sono impiegati come principi attivi in specifiche preparazioni farmaceutiche, mentre quelli estratti da *Ginkgo biloba* e vite rossa (*Vitis vinifera*) rappresentano componenti fondamentali di numerosi prodotti fitoterapici. Altri flavonoidi sono ampiamente distribuiti negli alimenti di uso quotidiano, come la quercetina nel tè, il

kaempferolo nei broccoli e nei cavoli, e la miricetina nell'uva e nei mirtilli. Le differenze nel numero e nella posizione dei gruppi ossidrilici, così come la natura dei sostituenti funzionali, influenzano in modo determinante le loro proprietà biologiche. Tali variazioni strutturali spiegano la capacità dei flavonoidi di esercitare molteplici attività biologiche, tra cui effetti antiossidanti, antinfiammatori, citotossici e, in specifiche condizioni sperimentali, anche mutageni, evidenziando come modificazioni molecolari minime possano tradursi in profonde differenze funzionali *in vitro* e *in vivo* (Carratù & Sanzini, 2005).

Polifenoli non flavonoidi

Acidi fenolici

Gli acidi fenolici costituiscono una classe di composti derivati dall'acido benzoico o dall'acido cinnamico. Tra questi, gli acidi idrossicinnamici (HCA) sono più diffusi nelle piante rispetto agli acidi idrossibenzoici (HBA) e comprendono molecole come l'acido p-cumarico, l'acido caffeico, l'acido ferulico e l'acido sinapico. Questi composti si trovano spesso legati a un'ammina, a un estere o a un glicoside piuttosto che nella forma libera.

Gli HBA sono presenti in quantità relativamente modeste, ma possono essere rinvenuti in frutti rossi, erbe aromatiche, ravanelli, cipolle e alcune bevande alcoliche come vino e birra.

Gli HCA, invece, si riscontrano principalmente in forme legate e solo raramente come molecole libere. Tra di essi, l'acido caffeico rappresenta più del 70% del totale degli acidi idrossicinnamici presenti in molti frutti, sebbene le concentrazioni diminuiscano durante la maturazione. L'acido ferulico, invece, è abbondante nei cereali, localizzandosi nello strato di aleurone e nel pericarpo. Un gruppo particolarmente rilevante di HCA è rappresentato dagli acidi clorogenici, abbondanti in frutta e verdura. Le principali fonti alimentari includono chicchi di caffè, patate, melanzane e semi di girasole (Carratù & Sanzini, 2005).

Lignani

I lignani rappresentano una classe di metaboliti secondari di origine vegetale appartenenti ai composti difenolici. Essi derivano dall'unione di due unità fenilpropanoidi C6-C3 attraverso legami tra i carboni β e β' , e possono presentare ulteriori legami eterei, lattonici o carbonio-carbonio nella loro struttura chimica (Durazzo et al., 2018).

Lo scheletro di base è formato da due residui di alcol coniferilico uniti in una struttura di 2,3-dibenzilbutano. Essi sono considerati fitoestrogeni, in quanto la loro struttura consente di modulare

alcune vie di segnalazione ormonale. Possono esercitare effetti debolmente estrogenici o antiestrogenici e si trovano principalmente nei semi, in particolare nei semi di lino e nei semi di sesamo, mentre sono presenti in quantità minori in legumi e altri alimenti vegetali. L'assunzione di lignani è associata a potenziali benefici nella prevenzione di malattie cardiovascolari e altre patologie croniche (Carratù & Sanzini, 2005; Ciupei et al., 2024).

Stilbeni

Gli stilbeni sono composti vegetali caratterizzati da uno scheletro chimico C6-C2-C6, spesso presenti in due forme isomeriche. Questi metaboliti secondari vengono sintetizzati principalmente in risposta a stress biotici o abiotici, come attacchi da parte di microrganismi, danni ai tessuti o esposizione a temperature estreme e ossidazione. Agiscono come agenti difensivi antifungini e antiossidanti, contribuendo alla protezione della pianta in condizioni sfavorevoli. Tra gli stilbeni, il resveratrolo (3,4',5-triidrossistilbene) è il più studiato. Si trova in alimenti come uva, vino, arachidi e bacche (Ciupei et al., 2024).

2.2.3 Composti contenenti zolfo

I composti fitochimici contenenti zolfo costituiscono una classe eterogenea di molecole caratterizzate dalla presenza di atomi di zolfo legati ad atomi di carbonio o a gruppi cianato, organizzati in strutture lineari o cicliche. Essi sono ampiamente distribuiti in diverse matrici alimentari di origine vegetale, tra cui frutta (ad esempio il durian), specie del genere *Allium* (aglio, cipolla), funghi commestibili, verdure crocifere e leguminose. Dal punto di vista funzionale, molti di questi composti possono essere considerati fitoalessine e comprendono principalmente glucosinolati, isotiocianati, allicina, sulforafano e polisolfuri. Una caratteristica biologica rilevante dei composti solforati è la loro capacità di interagire con molecole contenenti gruppi tiolici, come il glutathione (GSH) o la cisteina, favorendo il rilascio graduale di acido solfidrico (H_2S). Quest'ultimo svolge un ruolo di molecola segnale endogena, implicata in numerosi processi fisiologici con potenziali effetti benefici per la salute. In particolare, l'allicina e i glucosinolati sono considerati importanti donatori di H_2S (Yang & Ling, 2025).

Glucosinolati

I glucosinolati costituiscono un gruppo di sostanze fitochimiche comprendente oltre 130 composti differenti, largamente distribuiti soprattutto nella famiglia delle Crocifere (Brassicaceae), come

cavolfiori, cavoletti di Bruxelles e broccoli. Negli ultimi anni, questi composti hanno suscitato grande interesse sia per i loro effetti fisiologici nell'uomo sia per il loro ruolo nella protezione delle piante. Dal punto di vista chimico, i glucosinolati sono costituiti da un glicone comune, formato da un tioglucosio e da un gruppo ossima solfonato, e da un aglicone derivato da aminoacidi come metionina, fenilalanina, tirosina e triptofano. Quando il tessuto vegetale viene danneggiato, i glucosinolati intracellulari vengono rapidamente idrolizzati dall'enzima mirosinasi, dando origine a intermedi instabili che si riarrangiano spontaneamente in isotiocianati, tiocianati o nitrili (Carratù & Sanzini, 2005). È opportuno sottolineare che i glucosinolati, pur essendo frequentemente trattati all'interno della categoria dei composti contenenti zolfo, presentano anche un atomo di azoto nella loro struttura. Essi rientrano pertanto tra i metaboliti secondari azoto-solforati, rendendo la loro collocazione classificativa parzialmente sovrapponibile tra le due categorie.

2.2.4 Composti contenenti azoto

I composti fitochimici contenenti azoto rappresentano una classe ampia e strutturalmente eterogenea di metaboliti secondari di origine vegetale. Le principali categorie includono gli alcaloidi, i glucosidi cianogenici e i glucosinolati, nonché gli amminoacidi non proteici.

Alcaloidi

Gli alcaloidi costituiscono il gruppo più rilevante e studiato tra i composti azotati. Sulla base della struttura chimica e dell'amminoacido precursore, gli alcaloidi possono essere suddivisi in diverse classi, tra cui alcaloidi pirrolizidinici, tropanici, piperidinici, isochinolinici, indolici, policiclici e purinici. Tra gli esempi più noti rientrano composti di rilevanza farmacologica come atropina, cocaina, morfina, caffeina, chinino e reserpina (Yang & Ling, 2025).

Dal punto di vista nutrizionale e fitoterapico, gli alcaloidi sono presenti in numerose piante di uso alimentare o tradizionalmente impiegate a scopo medicinale. Tra le principali fonti vegetali rientrano il caffè e il tè, ricchi di alcaloidi purinici come la caffeina, il cacao, che contiene prevalentemente teobromina, e il tabacco, noto per la presenza di nicotina. Altri alcaloidi sono rinvenibili in solanacee quali patate, pomodori e melanzane, sotto forma di glicoalcaloidi, nonché in spezie ed erbe aromatiche. Alcune piante medicinali rappresentano inoltre fonti storicamente rilevanti di alcaloidi ad attività farmacologica, come il papavero da oppio (*Papaver somniferum*) per la morfina, la china (*Cinchona* spp.) per il chinino e la belladonna (*Atropa belladonna*) per gli alcaloidi tropanici (Capasso et al., 2011).

È ampiamente riconosciuto che gli alcaloidi presentano una duplice natura biologica: se da un lato alcuni esercitano effetti benefici per la salute umana, dall'altro numerosi alcaloidi sono potenzialmente tossici, come nel caso dei composti derivati dall'ergot (Yang & Ling, 2025).

2.2.5 Carotenoidi

I carotenoidi sono pigmenti naturali liposolubili ampiamente diffusi nel regno vegetale. Sono generalmente classificati in due grandi categorie sulla base della loro struttura chimica: i caroteni, costituiti esclusivamente da atomi di carbonio e idrogeno, e le xantofille, che contengono anche atomi di ossigeno. Nell'organismo umano, alcuni carotenoidi, in particolare α -carotene, β -carotene, γ -carotene e β -criptoxantina, possiedono attività di provitamina A, in quanto possono essere convertiti in retinale, una forma biologicamente attiva della vitamina A (Tiwari et al., 2013).

I carotenoidi sono presenti in numerosi alimenti di origine vegetale, in particolare in quelli di colore rosso-arancione, come carote, zucche, melone, albicocche, pomodori, angurie e peperoni, ma anche in verdure a foglia verde, quali spinaci, cavoli, prezzemolo (Humanitas, s.d).

2.2.6 Terpeni

Tradizionalmente, con il termine terpeni si indicano tutti i composti naturali costituiti da subunità di isoprene (C_5H_8), prevalentemente di origine vegetale. In senso più ampio, tali composti sono spesso indicati anche come terpenoidi o isoprenoidi. Inizialmente associati quasi esclusivamente al regno vegetale, oggi si sa che tutti gli organismi viventi possono produrre terpeni, molecole essenziali per varie funzioni fisiologiche. La classificazione dei terpenoidi si basa sul numero di unità isoprenoidi presenti nella loro struttura. In particolare, si distinguono i monoterpeni, costituiti da due unità isopreniche, i sesquiterpeni (tre unità), i diterpeni (quattro unità), i sesterterpeni (cinque unità), i triterpeni (sei unità) e i tetraterpeni, formati da otto unità isoprenoidi (Tiwari et al., 2013).

I terpeni sono particolarmente abbondanti nelle piante aromatiche ricche di oli essenziali, dove contribuiscono in modo rilevante sia alle caratteristiche organolettiche sia alle proprietà biologiche. Monoterpeni e sesquiterpeni sono inoltre presenti in organismi marini, microrganismi e insetti. I diterpeni, sebbene meno diffusi, sono stati identificati in diverse specie vegetali di interesse farmacologico, mentre i triterpeni si riscontrano in diverse piante e sono spesso associati a proprietà biologiche e terapeutiche. In sintesi, i terpeni rappresentano componenti ubiquitari nelle droghe

vegetali contenenti oli essenziali, dove contribuiscono sia alla fragranza sia alle proprietà farmacologiche di tali preparazioni (Capasso et al., 2011).

Nel complesso, la grande eterogeneità strutturale dei fitocomposti si riflette nella varietà delle loro funzioni biologiche, ponendo le basi per comprendere i processi di assorbimento, metabolismo e interazione con il microbiota intestinale che verranno approfonditi in seguito.

2.3 Effetti biologici e benefici dei composti fitochimici

I composti fitochimici rappresentano un gruppo eterogeneo di molecole bioattive di origine vegetale, associate a potenziali effetti protettivi sull'organismo umano. Tra le principali attività si segnalano quelle antiossidanti e antinfiammatorie; essi, infatti, aiutano a neutralizzare i radicali liberi e a ridurre lo stress ossidativo, contribuendo così alla prevenzione di malattie croniche, come disturbi cardiovascolari e patologie neurodegenerative.

Questi composti possono modulare processi detossificanti e metabolici, regolando l'attività di enzimi coinvolti nella disintossicazione da sostanze potenzialmente tossiche e cancerogene; possono inoltre influenzare il metabolismo lipidico e la pressione arteriosa, suggerendo un possibile ruolo nella protezione cardiovascolare e nel miglioramento della sensibilità insulinica.

Un'ampia gamma di fitocomposti mostra attività specifiche sul sistema immunitario e sulla risposta infiammatoria, migliorando la capacità dell'organismo di difendersi da infezioni e patologie croniche a componente infiammatoria. Alcuni composti, come flavonoidi e saponine, sono coinvolti nella modulazione dell'immunità innata e adattativa, contribuendo anche alla regolazione del microbiota intestinale.

Evidenze precliniche e cliniche preliminari suggeriscono che polifenoli, terpenoidi e triterpeni possono inibire la proliferazione cellulare, favorire l'apoptosi e modulare l'angiogenesi. Differentemente, altri composti, come resveratrolo e catechine, mostrano capacità di interferire con la replicazione virale e di proteggere i neuroni da stress ossidativo e apoptosi. Inoltre, l'assunzione di lignani, flavonoidi della soia, e ginsenosidi è stata associata a un ridotto declino cognitivo e a effetti positivi sulla funzione neuronale (Yang & Ling, 2025).

2.3.1 Ulteriori attività biologiche rilevanti

I flavonoidi hanno dimostrato di possedere proprietà antimutagene e di conferire resistenza alle radiazioni. I monoterpeni mostrano proprietà analgesiche, mentre i fitoestrogeni contribuiscono alla

prevenzione dell'osteoporosi attraverso l'attivazione dei recettori degli estrogeni nel tessuto osseo e l'inibizione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Infine, i carotenoidi svolgono un ruolo protettivo nella salute oculare, essendo associati a una riduzione del rischio di degenerazione maculare legata all'età.

Alla luce di queste evidenze, i fitocomposti rappresentano una classe di molecole di grande interesse per la salute umana. Lo studio approfondito delle loro caratteristiche chimiche, della biodisponibilità e del metabolismo risulta pertanto fondamentale per comprendere appieno il loro ruolo fisiologico.

Nonostante i progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi d'azione e del loro potenziale contributo al mantenimento dello stato di salute, le evidenze cliniche disponibili risultano ancora parziali e talvolta inconcludenti. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per chiarire l'efficacia delle sostanze fitochimiche introdotte con la dieta e per definirne il reale ruolo nella prevenzione e nel trattamento delle malattie croniche nell'uomo (Yang & Ling, 2025).

Gli effetti biologici osservati *in vitro* non sempre si traducono in benefici reali sull'organismo umano; per questo è fondamentale considerare la bioaccessibilità dei composti fitochimici.

2.4 Bioaccessibilità dei composti fitochimici

Con il termine *bioaccessibilità* ci si riferisce alla frazione di un costituente alimentare che, in seguito ai processi digestivi, viene rilasciata dalla matrice alimentare e risulta disponibile nel lume intestinale in una forma potenzialmente assorbibile attraverso la barriera intestinale. Nel caso dei polifenoli, solo le molecole che vengono effettivamente rilasciate dalla matrice alimentare, per effetto dell'azione combinata di enzimi digestivi nel tratto gastrointestinale superiore e dell'attività metabolica del microbiota intestinale, possono essere considerate bioaccessibili e, di conseguenza, potenzialmente biodisponibili (Saura-Calixto et al., 2007).

L'assorbimento gastrico dei polifenoli è generalmente limitato e interessa principalmente molecole libere, mentre i complessi legati a mucine o alla matrice alimentare non sono assorbiti. Inoltre, il pH acido dello stomaco non compromette la stabilità chimica dei polifenoli.

Alcuni composti specifici, come gli acidi clorogenici, subiscono idrolisi gastrica, liberando acido caffeico e acido chinico, con possibili effetti locali protettivi sulla mucosa gastrica. Complessivamente, lo stomaco contribuisce solo marginalmente all'assorbimento sistemico dei polifenoli, ma può modulare attività biologiche locali (Ciupei et al., 2024).

Nel duodeno, la maggior parte dei polifenoli passa intatta, mentre quelli ad alto peso molecolare vengono idrolizzati in monomeri o dimeri attraverso l'azione combinata di enzimi pancreatici e sali biliari.

Le principali vie di assorbimento intestinale comprendono:

1. *trasporto intracellulare*: i polifenoli sono assorbiti negli enterociti tramite trasportatori sodio-dipendenti e successiva idrolisi intracellulare da parte della β -glucosidasi;
2. *idrolisi extracellulare*: mediata dalla lattasi-florizina idrolasi (LPH) sulla membrana dell'orletto a spazzola, seguita dalla diffusione degli agliconi liberati.

Dopo l'assorbimento, i polifenoli subiscono reazioni di coniugazione, quali metilazione, solfatazione o glucuronidazione, la cui entità dipende dalla dose e dalla natura del substrato. Alcuni studi stimano che solo il 5-10% dei polifenoli bioaccessibili viene effettivamente metabolizzato e assorbito a livello dei villi intestinali (Ciupei et al., 2024; Saura-Calixto, Serrano & Goñi, 2007).

I polifenoli non assorbiti nello stomaco o nell'intestino tenue raggiungono il colon, dove la microflora intestinale ne catalizza la trasformazione in composti a basso peso molecolare, come gli acidi fenolici, più facilmente assorbibili (Figura 3).

I glicosidi residui, che sono idrolizzati in agliconi tramite enzimi batterici (β -glucosidasi, β -ramnosidasi, esterasi), possono essere assorbiti e trasportati al fegato attraverso la vena porta. Qui, vengono metabolizzati ed escreti nella bile, rientrando successivamente nell'intestino tenue. Questo processo, noto come 'ricircolo enteroepatico', favorisce una relazione sinergica tra i polifenoli alimentari e il microbiota intestinale. L'interazione tra polifenoli e microbiota risulta cruciale non solo per il metabolismo dei composti, ma anche per la modulazione di varie attività biologiche (Ciupei et al., 2024).

Un esempio sperimentale recente che illustra la bioaccessibilità dei polifenoli è stato condotto sui chicchi di caffè tostati. In questi, una parte significativa degli acidi idrossicinnamici e dei loro esteri di acidi clorogenici è legata alle melanoidine tramite legami covalenti e non covalenti. Durante la digestione, *in vitro*, gli acidi idrossicinnamici liberi e quelli rilasciati dai polimeri sembrano contribuire alla prevenzione di patologie croniche. Il rilascio di acidi clorogenici è minimo nello stomaco e massimo nel colon, soprattutto in presenza di batteri probiotici, evidenziando l'importanza della microflora intestinale nella modulazione della bioaccessibilità (Grzelczyk et al., 2022).

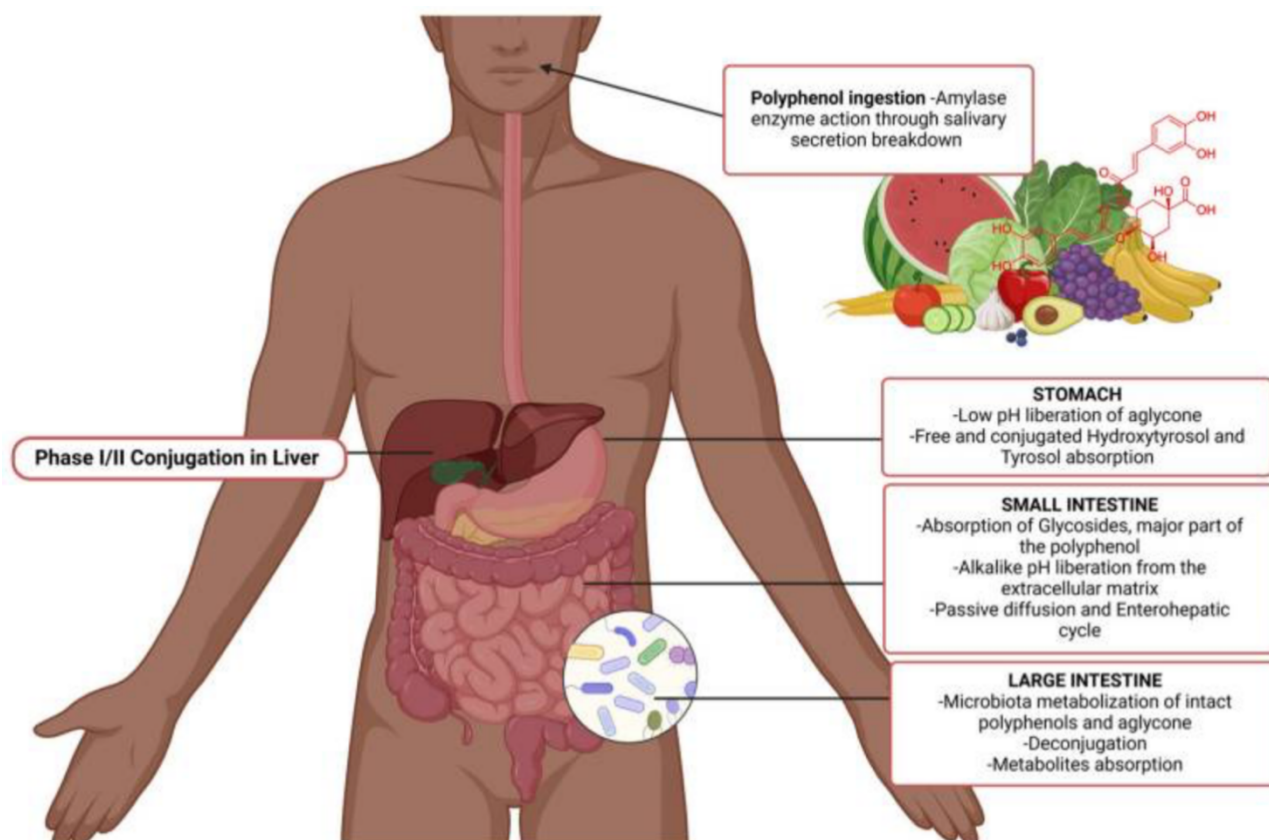


Figura 3– Rappresentazione dell'assorbimento generale dei polifenoli (Fonte: Ciupei et al., 2024)

2.5 Biodisponibilità dei composti fitochimici

La biodisponibilità di un composto bioattivo si riferisce alla velocità e all'entità con cui esso viene assorbito e reso disponibile nel sito d'azione. Poiché la concentrazione del composto attivo nel sito target non può essere misurata direttamente, la biodisponibilità viene comunemente stimata tramite la concentrazione sistemica nel sangue in un intervallo di tempo definito dopo la somministrazione orale.

La biodisponibilità può essere modulata da fattori intrinseci all'alimento e all'organismo, quali l'efficienza del processo digestivo, la composizione della microflora intestinale, l'assorbimento intestinale e il metabolismo post-assorbitivo, che può generare metaboliti con attività biologica diversa rispetto ai composti di partenza (Carratù & Sanzini, 2005).

2.5.1 Fattori che influenzano la biodisponibilità

La biodisponibilità dei polifenoli è influenzata da diversi fattori, tra cui la struttura chimica del composto, le interazioni con la matrice alimentare e le condizioni fisiologiche del tratto

gastrointestinale. Le principali componenti alimentari, quali carboidrati, proteine e lipidi, possono modulare l'assorbimento e la stabilità dei polifenoli attraverso interazioni prevalentemente non covalenti, influenzando il transito dei composti lungo il tratto digestivo, proteggendoli dall'ossidazione o modificandone la trasformazione metabolica.

- *Carboidrati (es. amido)*: i polifenoli possono interagire con i carboidrati presenti negli alimenti, in particolare con l'amido, formando complessi non covalenti. Queste interazioni modulano processi come la gelatinizzazione e la retrogradazione dell'amido durante la digestione, modificando la struttura del polisaccaride e, di conseguenza, la disponibilità dei polifenoli per l'assorbimento intestinale. Inoltre, la formazione di complessi polifenolo-amido può ridurre l'attività di enzimi digestivi, come l'amilasi, alterando la velocità e l'efficienza della digestione.
- *Fibre alimentari*: i polifenoli possono legarsi ai polisaccaridi non digeribili presenti in frutta, verdura e cereali integrali. Queste interazioni avvengono attraverso legami a idrogeno, forze di Van der Waals e interazioni idrofobiche. Le fibre agiscono come vettori dei polifenoli lungo il tratto gastrointestinale, riducendo l'assorbimento nell'intestino tenue ma favorendone la fermentazione nel colon. Qui, la microflora intestinale trasforma i complessi polifenolo-fibra in cataboliti più piccoli e bioattivi, come gli acidi fenolici e gli acidi grassi a catena corta, contribuendo a effetti positivi sulla salute intestinale e metabolica.
- *Proteine*: caseine del latte, proteine del siero o proteine muscolari, possono interagire con i polifenoli attraverso legami idrofobici e a idrogeno. In alcuni casi, i polifenoli ossidati possono formare legami covalenti irreversibili (chinoni). Queste interazioni possono ridurre la biodisponibilità dei polifenoli limitandone l'assorbimento, oppure stabilizzare i composti, prevenendone l'ossidazione e migliorandone l'attività antiossidante. La formazione di complessi polifenolo-proteina può anche modificare la funzionalità delle proteine stesse, ad esempio riducendo la disponibilità di alcuni aminoacidi o la capacità di legare nutrienti.
- *Lipidi*: oli vegetali o gocce di grasso in prodotti lattiero-caseari possono influenzare l'assorbimento dei polifenoli lipofili, come la quercetina, migliorandone la solubilità. Tuttavia, queste interazioni possono anche modificare le proprietà organolettiche e chimiche degli alimenti, come pH, struttura e consistenza. Alcuni polifenoli possono inibire temporaneamente enzimi digestivi dei lipidi, come la lipasi pancreatica, riducendo temporaneamente la digestione dei grassi. In determinati casi, l'incorporazione dei polifenoli in particelle lipidiche può consentire un rilascio lento e controllato, proteggendo i composti dalla degradazione e migliorandone l'assorbimento lungo il tratto gastrointestinale (Ciupei et al., 2024).

2.5.2 Biodisponibilità e fattori che la influenzano nelle principali classi di polifenoli

Acidi fenolici

La biodisponibilità degli acidi fenolici dipende dalla loro forma chimica (libera o legata), dalla matrice alimentare e dai trattamenti tecnologici. Nei cereali, processi come germinazione, fermentazione e trattamenti enzimatici favoriscono il rilascio delle forme libere; tuttavia, gran parte degli acidi fenolici rimane legata alla parete cellulare e raggiunge il colon, dove viene idrolizzata dal microbiota intestinale. Una volta assorbiti, questi composti subiscono metabolismo di fase I e II, tra cui glucuronidazione e solfatazione, con conseguente eliminazione. Anche fattori come pH, enzimi digestivi e trattamenti termici possono incrementare la disponibilità dei metaboliti bioattivi.

Flavonoidi

La biodisponibilità dei flavonoidi è generalmente bassa, principalmente a causa del metabolismo di fase II, che include solfatazione, metilazione e glucuronidazione. Il peso molecolare gioca un ruolo chiave: composti ad alto peso molecolare, come le proantocianidine polimeriche, attraversano lo stomaco e l'intestino tenue senza essere metabolizzati, raggiungendo il colon dove vengono degradati dal microbiota in metaboliti a basso peso molecolare che possono essere assorbiti nel circolo sistemico e successivamente escreti nelle urine. Anche il tipo di coniugato influenza l'assorbimento: i glucosidi della quercetina vengono assorbiti nell'intestino tenue, mentre i rutinosidi, dopo deglicosilazione, sono assorbiti nel colon.

Stilbeni

Tra gli stilbeni, il resveratrolo è principalmente nella forma trans, più bioattiva rispetto alla forma cis presente nel vino. Nonostante l'assorbimento intestinale sia elevato, la biodisponibilità è limitata dalla rapida coniugazione di fase II nel fegato, con formazione di metaboliti idrosolubili rapidamente eliminati. Altri stilbeni, come gli pterostilbeni, mostrano maggiore biodisponibilità grazie alla maggiore lipofilia e minore solfonazione.

Lignani

Per quanto riguarda i lignani, il secoisolariciresinolo diglucoside (SDG) resiste alla degradazione nell'intestino tenue e viene in gran parte trasformato nel colon dal microbiota in enterolignani bioattivi. La biodisponibilità degli enterolignani è modulata dalla dieta, in particolare dall'apporto di

fibre, e dalla composizione del microbiota, con differenze tra individui e tra sesso femminile e maschile (Ciupei et al., 2024).

In generale, la biodisponibilità varia tra le diverse classi di polifenoli, seguendo un ordine tipico: acidi fenolici > isoflavoni > flavonoli > catechine > flavanoni e proantocianidine > antociani. Tale variabilità contribuisce, insieme alla quantità assunta e al metabolismo individuale, a determinare le concentrazioni plasmatiche raggiunte dai diversi composti.

La maggior parte degli studi sugli effetti dei polifenoli nell'uomo considera quantità somministrate troppo basse per generare effetti biologici misurabili, ad eccezione di flavonoli e catechine. Inoltre, molti studi clinici includono soggetti sani, limitando la possibilità di osservare variazioni significative nei biomarcatori, ma suggerendo comunque un ruolo dei polifenoli nel mantenimento dello stato di salute.

Gli effetti specifici osservati comprendono la funzione cardiovascolare: acidi fenolici (acido clorogenico e acido ferulico) e flavanoli (catechine e proantocianidine) mostrano effetti vasodilatatori parzialmente spiegati dalla loro biodisponibilità. Per gli antociani, i livelli plasmatici risultano generalmente bassi, sebbene cianidina e peonidina siano relativamente più disponibili.

Infine, i dati indicano la necessità di ulteriori studi su stilbeni, isoflavoni e flavanoni, dove la biodisponibilità è poco correlata agli effetti sulla salute, e di approfondire il ruolo dei metaboliti derivati dalla fermentazione microbica, che possono mediare i benefici dei polifenoli. Strategie per migliorare la biodisponibilità dei composti includono modificazioni della matrice alimentare (combinazione di alimenti, fermentazione) o protezione dai processi di degradazione, per esempio attraverso il microincapsulamento (Di Lorenzo et al., 2021).

Alla luce delle conoscenze attuali, emerge come la biodisponibilità dei fitocomposti costituisca un determinante essenziale della loro efficacia biologica. Tuttavia, la variabilità interindividuale e la complessità delle interazioni digestive rendono necessari ulteriori studi, in particolare clinici, per definire in modo più preciso il rapporto tra assunzione dietetica, metabolismo e benefici per la salute.

2.6 Metodi per migliorare biodisponibilità e bioaccessibilità dei polifenoli

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi approcci per aumentare la biodisponibilità dei polifenoli, tenendo conto dei percorsi di assorbimento e dei passaggi limitanti che ne influenzano l'efficacia. Migliorare la biodisponibilità consente non solo di aumentare l'assorbimento, ma anche di comprendere meglio i meccanismi coinvolti nella trasformazione e nell'assorbimento di questi composti.

Uno dei principali strumenti utilizzati è l'*incapsulazione*, che consente di migliorare la stabilità e la solubilità dei polifenoli, facilitandone il passaggio attraverso lo strato di muco intestinale fino all'enterocita, principale sito di assorbimento. Lo strato di muco rappresenta infatti una barriera fisiologica che protegge l'epitelio intestinale, ma ne limita anche l'assorbimento.

Tra le strategie più utilizzate vi è la *complessazione con ciclodestrine* e loro derivati (ad esempio metilciclodestrina o idrossipropilciclodestrina), che possono ospitare la molecola di polifenolo all'interno della struttura ad anello costituita da 6–8 unità di glucosio.

Tecniche fisiche come *freeze drying* o trattamento a ultrasuoni (*ultrasonication*) possono ulteriormente incrementare la quantità di polifenolo incorporata.

Un ulteriore approccio è l'*incapsulazione in nanostrutture*, come nanoparticelle, nanomicelle, nanolipidi e nanoemulsioni. Le nanoparticelle solide (10–1.000 nm) offrono un'elevata area superficiale e consentono un rilascio sostenuto dei composti bioattivi. Le nanoemulsioni (20–200 nm) consistono in dispersioni di goccioline nanoscalari e possono essere olio in acqua o acqua in olio. Le nanomicelle (20–200 nm) sono colloidi sferici anfifilici con un core idrofobo in grado di contenere il polifenolo, migliorandone la solubilità e la stabilità in ambiente acquoso. I nanolipidi, invece, hanno dimensioni inferiori a 1.000 nm e strutture cave con doppi strati lipidici.

In generale, nanoemulsioni e nanolipidi sono impiegati principalmente per la qualità alimentare, mentre nanoparticelle e nanomicelle sono utilizzate per il rilascio mirato di ingredienti funzionali.

Queste strategie sono state applicate con successo a polifenoli come quercetina e resveratrolo, composti notoriamente bioattivi ma con scarsa biodisponibilità, suggerendo il potenziale di tali approcci anche per altri polifenoli di interesse farmacologico e nutraceutico (Williamson, 2025).

CAPITOLO 3

BIOTRASFORMAZIONE DEI COMPOSTI FITOCHIMICI DA PARTE DEL MICROBIOTA INTESTINALE

3.1 Introduzione alla biotrasformazione microbica

Il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale nei processi di biotrasformazione dei composti bioattivi. Il termine *biotrasformazione* indica l'insieme dei processi mediante i quali i composti chimici vengono modificati attraverso reazioni enzimatiche catalizzate da sistemi biologici, nonché i cambiamenti metabolici che avvengono negli organismi in seguito all'esposizione a xenobiotici. Tali processi possono determinare l'inattivazione del composto originario, l'insorgenza di effetti tossici oppure la modifica della sua attività biologica (Valentová, 2023).

Il metabolismo batterico intestinale avviene in condizioni anaerobiche ed è caratterizzato principalmente da reazioni di idrolisi e riduzione, con conseguente formazione di metaboliti a basso peso molecolare e minore polarità (Braune & Blaut, 2016).

Nel caso dei composti fitochimici, la biotrasformazione riveste un ruolo di particolare rilevanza, poiché questi, pur presentando potenziali benefici nella prevenzione e nella gestione di numerose patologie croniche, sono spesso caratterizzati da una bassa biodisponibilità e da una prolungata permanenza nel tratto intestinale dovuta principalmente al loro scarso assorbimento a livello dell'intestino tenue. In molti casi, i loro metaboliti risultano i principali responsabili degli effetti biologici osservati, rendendo fondamentale la loro caratterizzazione strutturale e funzionale (Valentová, 2023).

Prima di analizzare specificamente la biotrasformazione dei composti fitochimici, è necessario inquadrare il metabolismo degli xenobiotici, ossia la serie di reazioni chimiche che gli organismi e il microbiota intestinale utilizzano per modificare e trasformare sostanze estranee, poiché lo stesso insieme di processi enzimatici influenza anche il destino dei composti fitochimici nel tratto gastrointestinale.

3.2 Metabolismo di xenobiotici

L'intestino umano e il fegato possiedono enzimi metabolici in grado di modificare chimicamente gli xenobiotici, riducendone significativamente la concentrazione prima che raggiungano la circolazione sistemica. Questo insieme di trasformazioni è noto come effetto di primo passaggio e coinvolge principalmente gli enterociti intestinali e gli epatociti.

Il metabolismo degli xenobiotici avviene attraverso due principali categorie di reazioni. Le reazioni di fase I, che comprendono processi di ossidazione, riduzione, idrolisi, demetilazione, dealogenazione ed epossidazione, introducono o espongono gruppi funzionali nella molecola. Successivamente, le

reazioni di fase II comportano processi di coniugazione, come la coniugazione con acido glucuronico, solfato, glutathione o aminoacidi, che aumentano l'idrofilicità dei composti facilitandone l'eliminazione.

Numerosi farmaci somministrati per via orale possono essere metabolizzati già a livello del tratto gastrointestinale ad opera del microbiota. Il tratto gastrointestinale presenta differenti regioni caratterizzate da variazioni di pH, concentrazione di ossigeno e disponibilità di nutrienti, che influenzano l'attività metabolica microbica. Gli xenobiotici vengono assorbiti attraverso le cellule epiteliali intestinali, dove possono subire trasformazioni chimiche già prima di raggiungere il fegato attraverso la vena porta.

Successivamente, i metaboliti vengono rilasciati nel circolo sistemico e distribuiti ai diversi tessuti. In alcuni casi, tali metaboliti possono essere riassorbiti nell'intestino tenue mediante ricircolo enteroepatico; in alternativa, raggiungono l'intestino crasso dove possono essere ulteriormente trasformati dal microbiota intestinale. I metaboliti risultanti possono differire dal composto originario in termini di biodisponibilità e attività biologica, e possono inoltre modulare la funzione di enzimi epatici chiave (Pant et al., 2023).

3.3 Principali reazioni enzimatiche operate dal microbiota intestinale

Gli xenobiotici ingeriti interagiscono con le abbondanti popolazioni microbiche presenti nell'intestino tenue e nel colon, le quali possiedono spesso capacità metaboliche uniche o complementari a quelle dell'ospite. Mentre il metabolismo umano si caratterizza principalmente per reazioni di ossidazione, idrolisi e coniugazione con piccole molecole quali acido glucuronico o glutathione, il repertorio metabolico del microbiota intestinale è molto più ampio e diversificato. I batteri enterici possono infatti effettuare reazioni come riduzioni, metilazioni, acetilazioni e formazione di radicali, portando a metaboliti inattesi derivanti dall'azione di enzimi microbici quali β -glucuronidasi, nitroreduktasi e sulfossido reductasi. Inoltre, il metabolismo microbico integra e amplia le capacità metaboliche dell'ospite, come evidenziato dal fatto che i batteri possono codificare quasi 3000 enzimi della famiglia del citocromo P450 (CYP450), rispetto ai 57 noti negli esseri umani. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno approfondito il ruolo dei microrganismi intestinali nella trasformazione degli xenobiotici e l'impatto di questi metaboliti sulla farmacocinetica e sulla salute dell'ospite. Tuttavia, nonostante la crescente consapevolezza del loro contributo e lo sviluppo di metodi ad alto rendimento per lo screening delle attività metaboliche microbiche, l'integrazione

sistematica di tali analisi nei processi di sviluppo dei farmaci rimane ancora limitata (Collins & Patterson, 2020).

Di seguito sono illustrate le principali reazioni enzimatiche del microbiota intestinale nei confronti di sostanze estranee all'organismo.

3.3.1 Riduzione

Il metabolismo riduttivo rappresenta una delle principali modalità attraverso cui il microbiota intestinale interviene nella biotrasformazione di xenobiotici. Numerosi esempi classici dimostrano come i microrganismi intestinali possano catalizzare reazioni di riduzione su diversi gruppi funzionali, influenzando l'efficacia terapeutica e il profilo tossicologico dei composti somministrati per via orale. Un ruolo particolarmente rilevante è osservabile nell'attivazione di profarmaci azoici, come la sulfasalazina e altri derivati dell'acido 5-aminosalicilico, impiegati nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. La riduzione del legame azo da parte del microbiota consente il rilascio del principio attivo, rendendo l'efficacia del farmaco strettamente dipendente dalla funzionalità microbica.

Nello specifico, le reazioni di riduzione di composti azoici e nitro-aromatici sono catalizzate da enzimi quali azoreduttasi e nitroreduttasi, presenti in diversi batteri intestinali. Studi microbiologici hanno evidenziato tali attività enzimatiche in batteri appartenenti ai generi *Clostridium* ed *Eubacterium*, nei quali entrambe le attività possono essere associate allo stesso enzima.

La capacità del microbiota intestinale di effettuare reazioni di nitro-riduzione è un meccanismo rilevante sia dal punto di vista farmacologico sia tossicologico. Ad esempio, alcune benzodiazepine contenenti gruppi nitro, come nitrazepam e clonazepam, vengono convertite in metaboliti amminici attraverso l'attività di nitro-reduttasi microbiche. Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che la presenza del microbiota intestinale aumenta significativamente la formazione di tali metaboliti, mentre il trattamento con antibiotici o l'assenza di microbiota, come nei modelli germ-free, riduce drasticamente queste trasformazioni metaboliche. Oltre alle benzodiazepine, la nitro-riduzione mediata dal microbiota è stata osservata anche per altri composti farmacologici, tra cui metronidazolo, cloramfenicolo e misonidazolo. In alcuni casi, questi processi metabolici possono determinare la formazione di metaboliti biologicamente attivi o potenzialmente tossici, contribuendo a effetti avversi quali teratogenicità, neurotossicità o danni al midollo osseo.

Oltre alla nitro-riduzione, il microbiota intestinale è coinvolto nella riduzione di numerosi altri gruppi funzionali, tra cui legami idrazonici, solfossidi, N-ossidi e strutture eterocicliche complesse. Queste

trasformazioni ampliano il ruolo del microbiota come vero e proprio compartimento metabolico, distinto ma integrato con i sistemi enzimatici dell'ospite.

Un esempio caratteristico del metabolismo riduttivo mediato dal microbiota intestinale è rappresentato dalla digossina, un glicoside cardiaco ampiamente utilizzato nella pratica clinica. La riduzione di questo farmaco a metaboliti meno attivi mostra una marcata variabilità interindividuale, legata alla presenza di specifici ceppi batterici intestinali. In particolare, il batterio *Egghertella lenta* è stato identificato come principale responsabile di questa trasformazione tramite un operone specifico denominato *cgr* (*cardiac glycoside reductase*). L'espressione di questo operone è indotta dalla digossina ma può essere inibita da elevate concentrazioni di arginina, suggerendo che interazioni tra microbiota, farmaco e dieta possano modulare significativamente la biodisponibilità e la risposta terapeutica.

Complessivamente, il metabolismo riduttivo mediato dal microbiota intestinale emerge come un fattore cruciale per il destino dei farmaci nell'organismo, contribuendo alla variabilità della risposta farmacologica e ponendo le basi per un approccio terapeutico più integrato e personalizzato (Spanogiannopoulos et al., 2016; Wilson & Nicholson, 2017).

3.3.2 Altre reazioni enzimatiche

Il microbiota intestinale effettua diverse tipologie di modificazioni chimiche sui composti xenobiotici; tra le più rilevanti si annoverano: *demetilazione*, *deaminazione*, *deidrossilazione*, *deacilazione*, *decarbossilazione* e *ossidazione*. Studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità microbica di eseguire la demetilazione di farmaci come la metanfetamina e la 4'-idrossimetanfetamina, così come la N- e O-dealchilazione di composti aromatici relativamente semplici. Un esempio rilevante è il metabolismo del fostamatinib, in cui un metabolita intermedio ("R529") viene convertito in un diolo 3,5-benzene mediante O-demetilazione e deidrossilazione da parte di batteri intestinali anaerobici, evidenziando la cooperazione tra enzimi epatici e microbici nella generazione di metaboliti attivi.

Il processo di deacilazione mediato dal microbiota è stato osservato per farmaci N-acetilati come fenacetina, bucetina e paracetamolo, che vengono convertiti rispettivamente in fenetidina, anilina e p-aminofenolo, metaboliti noti per la loro potenziale tossicità.

La capacità del microbiota intestinale di deaminare la 5-fluorocitosina in 5-fluorouracile è stata dimostrata sia in sistemi di coltura semi-continuativi sia in incubazioni con *E. coli* vitale o campioni fecali umani.

Le reazioni di deidrossilazione e decarbossilazione mediate dal microbiota intestinale giocano un ruolo significativo nel metabolismo della levodopa (L-DOPA), utilizzata nel trattamento del morbo di Parkinson. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato che tali reazioni generano metaboliti come l'acido m-idrossifenilacetico e m-cresolo, riducendo la quantità di L-DOPA disponibile nel circolo sistemico. Questa diminuzione della biodisponibilità può compromettere l'efficacia terapeutica del farmaco, poiché minori quantità raggiungono il cervello e sono disponibili per la conversione in dopamina.

Infine, il microbiota intestinale è anche in grado di catalizzare reazioni di ossidazione, sebbene meno comuni. Ad esempio, l'incubazione anaerobica del farmaco antelmintico levamisolo ha prodotto metaboliti aperti ad anello tiazolico che presentano una potenziale attività antitumorale.

Analogamente, la lovastatina è stata trasformata dal microbiota intestinale umano e di ratto tramite reazioni di idrossilazione e demetilazione, come evidenziato in incubazioni con fecalasi (Wilson & Nicholson, 2017).

Queste osservazioni sottolineano come il microbiota sia in grado di compiere biotrasformazioni complesse su farmaci xenobiotici, influenzandone la disponibilità e il destino metabolico.

Per maggiore chiarezza, le informazioni relative alle principali reazioni enzimatiche mediate dal microbiota intestinale sono state sintetizzate nella Tabella 1.

Tabella 1 Principali reazioni enzimatiche del microbiota intestinale sugli xenobiotici, con relativi enzimi coinvolti, metaboliti prodotti ed effetti noti (Fonte: Wilson & Nicholson, 2017).

TIPO DI REAZIONE	ESEMPI DI SUBSTRATI	ENZIMI MICROBICI COINVOLTI	EFFETTO/METABOLITI	NOTE
Riduzione	Sulfasalazina e altri profarmaci azoici (olsalazina, ipsalazide, balsalazide)	Azoreduttasi	Acido 5-aminosalicilico	Necessaria per attività terapeutica, dipendente dal microbiota
	Composti nitro-aromatici: nitrazepam, clonazepam	Nitroreduttasi	7-aminonitrazepam, 7-aminoclonazepam	Potenziata attività ridotta/non caratterizzata (dati limitati)
	Altri farmaci con gruppi nitro: metronidazolo, cloramfenicolo, misonidazolo	Nitroreduttasi	Metaboliti amminici	Possono essere attivi o tossici (potenziale teratogenicità, neurotossicità, danno al midollo osseo)
	Digossina	Cardiac glycoside reductase (cgr) di <i>E. lenta</i>	Diidrodigossina e altri metaboliti meno attivi	Variabilità interindividuale nella risposta terapeutica
Demetilazione/dealchilazione	Metanfetamina, 4'-idrossimetanfetamina, fosfatinib (metabolita R529)	Non completamente identificati	R529 → diolo 3,5-benzene	Cooperazione tra enzimi epatici e microbiota per metaboliti attivi
Deacilazione	Fenacetina, bucetina, paracetamolo	Non completamente identificati	Fenetidina, anilina, p-aminofenolo	Metaboliti potenzialmente tossici
Deaminazione	5-Fluorocitosina	Non completamente identificati	5-Fluorouracile	Attività biologica del metabolita documentata in vitro
Deidrossilazione /decarbossilazione	L-DOPA	Non completamente identificati	m-cresolo, acido m-idrossifeliacetico	Riduzione della biodisponibilità sistemica di L-DOPA
Ossidazione	Levamisolo	Non completamente identificati	Metaboliti con anello tiazolico aperto	Potenziata attività antitumorale

3.4 Metabolismo dei composti fitochimici

Pur essendo i composti fitochimici introdotti con la dieta spesso percepiti come nutrienti, dal punto di vista metabolico possono essere considerati analoghi agli xenobiotici, in quanto non prodotti

endogenamente e soggetti a biotrasformazioni sia da parte dell'ospite che del microbiota intestinale; pertanto, dopo aver inquadrato i principali meccanismi del metabolismo xenobiotico, è fondamentale analizzare come tali vie metaboliche influenzino anche il destino biochimico dei fitocomposti nel tratto gastrointestinale.

Il microbiota intestinale svolge infatti un ruolo centrale nel metabolismo dei composti chimici introdotti con la dieta, in particolare di quelli che non vengono digeriti o assorbiti nel tratto gastrointestinale superiore. Questi composti raggiungono il colon, dove vengono esposti a un'elevata densità microbica dotata di un ampio repertorio enzimatico. I microrganismi intestinali possiedono enzimi in grado di catalizzare numerose reazioni di idrolisi, tra cui la scissione di glucosidi, glucuronidi, solfati, ammidi, esteri e lattoni, attraverso l'azione di enzimi quali α -ramnosidasi, β -glucuronidasi, β -glucosidasi, solfatasi ed esterasi. Oltre alle reazioni idrolitiche, il metabolismo microbico dei composti fitochimici comprende una vasta gamma di trasformazioni chimiche, tra cui la scissione dell'anello aromatico, le reazioni di riduzione, decarbossilazione, demetilazione, isomerizzazione e deidrossilazione. Tali processi contribuiscono alla conversione dei composti fitochimici originari, in metaboliti strutturalmente più semplici, spesso caratterizzati da una maggiore bioaccessibilità e, in alcuni casi, da una diversa o aumentata attività biologica (Makarewicz et al., 2021).

3.4.1 Deglicosilazione

La deglicosilazione rappresenta una delle principali reazioni di biotrasformazione operate dal microbiota intestinale sui composti fitochimici, in quanto consente la conversione di molecole glicosilate, scarsamente assorbibili, in agliconi potenzialmente bioattivi. Tra gli enzimi maggiormente coinvolti in questo processo figurano le α -L-ramnosidasi e le β -glucosidasi, la cui attività risulta determinante per il destino metabolico di numerosi polifenoli alimentari (Rodríguez-Daza et al., 2021).

Ruolo di α -L-ramnosidasi e β -glucosidasi

Le α -L-ramnosidasi sono enzimi idrolitici capaci di catalizzare la rimozione delle unità terminali di α -L-ramnosio da molecole fenoliche glicosilate, determinando il rilascio dell'aglicone e di zuccheri semplici. Poiché l'organismo umano è privo di un'attività ramnosidasi endogena, i glicosidi contenenti ramnosio non vengono efficacemente idrolizzati nel tratto gastrointestinale superiore e

raggiungono il colon in forma pressoché intatta, dove diventano substrati per il metabolismo microbico. La capacità di idrolizzare glicosidi ramnosilati, ampiamente diffusi negli alimenti di origine vegetale, in particolare negli agrumi, è stata dimostrata in diversi microrganismi intestinali.

L'attività delle α -L-ramnosidasi batteriche è fortemente dipendente dalla specificità di ceppo e dalla struttura del substrato ed è influenzata da fattori ambientali quali la disponibilità di fonti di carbonio e la presenza di altri composti fenolici. Oltre ai batteri lattici e ai bifidobatteri, anche membri delle famiglie *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Tannerellaceae* ed *Erysipelotrichaceae* sono stati identificati come potenziali produttori di α -L-ramnosidasi, contribuendo in modo significativo alla trasformazione dei glicosidi ramnosilati introdotti con la dieta.

Le β -glucosidasi costituiscono una classe eterogenea di enzimi ampiamente distribuiti tra i batteri intestinali e svolgono un ruolo centrale nel metabolismo dei glucosidi. Nel contesto dei polifenoli alimentari, le β -glucosidasi catalizzano la scissione dei legami O-glicosidici, liberando zuccheri e agliconi fenolici. Questi ultimi risultano generalmente più biodisponibili rispetto alle forme glicosilate, grazie alla loro maggiore lipofilia e alla conseguente capacità di attraversare passivamente l'epitelio intestinale. I C-glicosidi, caratterizzati da un legame carbonio-carbonio tra lo zucchero e l'aglicone, sono meno comuni e più resistenti all'idrolisi; la loro degradazione da parte del microbiota intestinale è un processo più complesso e meno diffuso. La produzione di β -glucosidasi è regolata dalla disponibilità di glucosidi nell'ambiente intestinale ed è stata documentata in numerosi batteri, tra cui *Bacteroidetes thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium spp.*, *Blautia producta*, *Erysipelatoclostridium ramosum*, *Escherichia coli* e *Lactiplantibacillus plantarum*. Un esempio significativo è rappresentato dalla daidzeina, isoflavone presente nella soia, la cui deglicosilazione genera l'aglicone daidzeina. Questo, a sua volta, può essere ulteriormente metabolizzato in equolo, un composto noto per la sua elevata attività estrogenica e antiossidante (Rodríguez-Daza et al., 2021). Le vie metaboliche della daidzeina e la formazione di equolo da parte della microflora intestinale saranno illustrate in una sezione successiva.

In generale, la rimozione dei residui zuccherini dai polifenoli alimentari tende a migliorarne la biodisponibilità e la bioefficacia, dunque, per la maggior parte dei polifenoli alimentari, la deglicosilazione si configura come un meccanismo chiave per l'ottimizzazione della loro attività biologica (Makarewicz et al., 2021; Braune & Blaut, 2016).

3.4.2 Altre reazioni enzimatiche

Demetilazione e deidrossilazione dei flavonoidi

I flavonoidi costituiscono una vasta famiglia di composti polifenolici caratterizzati da una struttura di base flavanica composta da due anelli aromatici (A e B) e da un anello eterociclico contenente ossigeno (Figura 4). Gli anelli fenolici A e B dei flavonoidi contengono comunemente gruppi idrossi e/o metossi, che possono essere modificati dal microbiota intestinale. Alcuni batteri sono in grado di catalizzare la O-demetilazione di flavoni, isoflavoni e flavanoni prenilati, intervenendo sia sull'anello A sia sull'anello B. Altri batteri intervengono nella deidrossilazione dei flavonoidi o dei loro metaboliti. Membri delle *Coriobacteriaceae*, come *Eggerthella lenta* e *Adlercreutzia equolifaciens*, sono in grado di deidrossilare i flavan-3-oli e i prodotti derivanti dalla scissione dell'anello C, agendo in particolare sull'anello B. Analogamente, alcuni ceppi di *Escherichia* possono catalizzare la deidrossilazione di flavoni sull'anello B.

Le reazioni di demetilazione e deidrossilazione rappresentano fasi cruciali della biotrasformazione dei flavonoidi da parte del microbiota intestinale, influenzandone la struttura chimica e, di conseguenza, la biodisponibilità e le proprietà biologiche (Braune & Blaut, 2016).

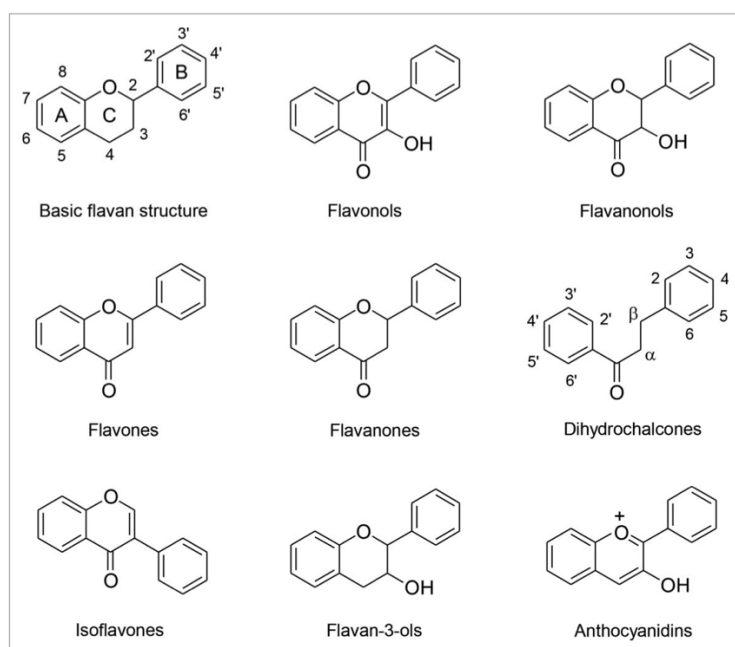


Figura 4 -Struttura di base delle classi di flavonoidi (Fonte: Braune & Blaut, 2016)

Reazioni di scissione carbonio-carbonio operate dal microbiota intestinale

Una delle caratteristiche distintive del metabolismo dei flavonoidi da parte del microbiota intestinale è la capacità di catalizzare reazioni di scissione dei legami carbonio-carbonio (C–C), processi che risultano poco comuni nel metabolismo umano. Tali reazioni consentono la degradazione di strutture

flavonoidiche complesse in acidi fenolici a basso peso molecolare, che rappresentano spesso i principali metaboliti rinvenuti nella circolazione sistemica e nelle urine.

Queste trasformazioni ampliano significativamente il profilo metabolico dei flavonoidi alimentari e contribuiscono alla loro attività biologica.

Nel loro insieme, le reazioni di scissione carbonio-carbonio catalizzate dal microbiota intestinale rappresentano un passaggio cruciale nella biotrasformazione dei flavonoidi alimentari. Tali processi determinano la conversione di molecole complesse e scarsamente biodisponibili in metaboliti fenolici semplici, più facilmente assorbibili e biologicamente attivi.

Queste evidenze supportano l'idea che gli effetti dei flavonoidi sulla salute non dipendano unicamente dai composti ingeriti, ma siano largamente mediati dai metaboliti derivanti dall'interazione tra dieta e microbiota intestinale (Stevens & Maier, 2016).

3.5 Biotrasformazione microbica delle principali classi di polifenoli

Il microbiota intestinale è in grado di catalizzare una complessa serie di trasformazioni strutturali che interessano il nucleo flavonoidico, contribuendo in modo determinante alla formazione dei metaboliti finali assorbibili (Braune & Blaut, 2016).

3.5.1 Biotrasformazione flavonoidi

Flavonoli e flavoni

I flavonoli presenti negli alimenti mostrano generalmente una bassa biodisponibilità orale, dovuta alla loro estesa biotrasformazione mediata dagli enzimi di fase II negli enterociti e nel fegato, nonché dall'attività del microbiota nel lume intestinale. Questo fenomeno evidenzia un paradosso: nonostante la limitata disponibilità sistemica, i flavonoli esercitano effetti benefici sulla salute. Infatti, essi vengono frequentemente trasformati prima dell'assorbimento, con conseguente modificazione della loro attività biologica. Rispetto ai composti parentali, i metaboliti dei flavonoli prodotti *in vivo* possono presentare un'attività biologica intrinseca simile o addirittura superiore, oppure una ridotta efficacia, a seconda delle condizioni metaboliche. Un numero crescente di evidenze sperimentali supporta il ruolo determinante di questi processi metabolici, in particolare della conversione mediata dal microbiota intestinale, nel conferire i benefici salutistici attribuiti ai flavonoli (Wang et al., 2023). La degradazione di flavonoli e flavoni ha inizio a partire dalla riduzione del doppio legame C2–C3 dell'anello C, che porta alla formazione di flavanoli e flavanoni. Questi intermedi subiscono

successivamente la scissione dell'anello eterociclico centrale; l'anello B dei flavanoli è convertito prevalentemente in acidi idrossifenilacetici, mentre i prodotti derivanti dall'anello A possono essere ulteriormente degradati fino a composti non aromatici, inclusi acidi grassi a catena corta (Braune & Blaut, 2016).

Un esempio ampiamente studiato è rappresentato dalla degradazione della quercetina. La quercetina rappresenta uno dei flavonoli più abbondanti nella dieta umana ed è presente prevalentemente sotto forma di O-glicosidi. Numerosi studi hanno dimostrato che il microbiota intestinale è in grado di convertire la quercetina in acido protocatecuico e acido 2-(3,4-diidrossifenil) acetico, che costituiscono i principali metaboliti rinvenuti *in vivo*. Questa conversione è mediata da diossigenasi microbiche, comunemente indicate come quercetinasasi, enzimi capaci di catalizzare la scissione del legame C–C nell'anello eterociclico (Figura 5). Nonostante la dipendenza dall'ossigeno molecolare di tali enzimi, la loro attività è compatibile con l'ambiente intestinale grazie al gradiente di ossigeno presente a livello dell'interfaccia epiteliale. I metaboliti derivanti dalla degradazione microbica della quercetina, in particolare l'acido protocatecuico, sono stati associati a potenziali attività biologiche, tra cui effetti antinfiammatori, antiglicemici e chemiopreventivi, suggerendo che una parte significativa dei benefici attribuiti ai flavonoli derivi in realtà dai loro metaboliti microbici (Stevens & Maier, 2016).

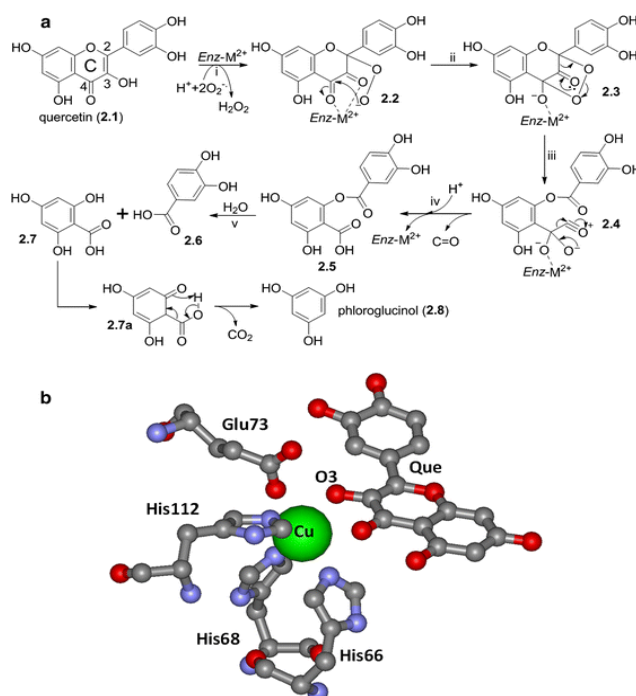


Figura 5 - a) meccanismo di conversione della quercetina in acido 2-protocatechuoylfloroglucinoilcarbossilico, catalizzata dall'enzima quercetinasasi. b) struttura co-cristallina di *Aspergillus japonicus* quercetinasasi 2,3 diossigenasi (Fonte: Stevens & Maier, 2016).

In generale, gli enzimi coinvolti in biotrasformazioni flavonoidiche, identificati in *E. ramulus*, includono la calcone isomerasi, responsabile dell'isomerizzazione dei flavanoni, l'enoato reduttasi, coinvolta nella riduzione dei calconi, e la floretina idrolasi, che catalizza la scissione dei diidrocalconi. È rilevante sottolineare che i diidrocalconi non rappresentano esclusivamente intermedi metabolici, ma sono presenti anche negli alimenti vegetali in forma glicosidica; tuttavia, solo pochi batteri intestinali, tra cui *E. ramulus* e *F. plautii*, sono in grado di convertirli nei rispettivi agliconi bioattivi (Braune & Blaut, 2016).

Isoflavoni

Gli isoflavoni vengono metabolizzati attraverso una serie di reazioni di riduzione graduale o mediante la scissione dell'anello C, con formazione di metaboliti intermedi quali le O-desmetilangolensine (Braune & Blaut, 2016).

Un esempio emblematico è rappresentato dalla daidzeina. Questo composto viene convertito dal microbiota intestinale in equol, metabolita più biodisponibile e biologicamente attivo (Figura 6). La conversione è favorita da specifici batteri del colon, tra cui *Streptococcus intermedius*, *Bacteroides ovatus* e *Ruminococcus productus*. Una volta assorbito, l'equol circola prevalentemente in forma coniugata. Rispetto alla daidzeina, l'equol mostra un'attività biologica superiore, esercitando potenziali effetti antiossidanti, antinfiammatori, antitumorali e simil-estrogenici (Kwon et al., 2023).

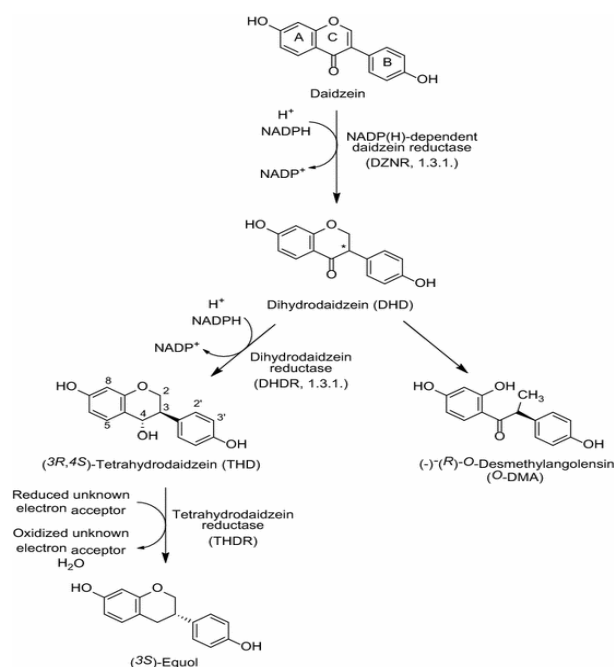


Figura 6 -illustrazione dettagliata dei passaggi enzimatici e dei cofattori coinvolti nella conversione della daidzeina in equol da parte del microbiota intestinale, integrando quanto descritto sinteticamente nel testo (Fonte: Stevens & Maier, 2016).

Flavan-3-oli (catechine e proantocianidine)

I flavan-3-oli presentano caratteristiche strutturali peculiari, in quanto non sono generalmente glicosilati e possono trovarsi come monomeri, oligomeri o polimeri. La loro degradazione microbica comprende l'idrolisi dei legami esterei, la scissione riduttiva dell'anello C e la trasformazione degli intermedi 1,3-difenilpropan-2-oli in composti ulteriormente metabolizzati, come valerolattone e acidi valerici. Tra i batteri coinvolti in questi processi figurano ceppi appartenenti ai generi *Eggerthella*, *Slackia*, *Adlercreutzia* e *Lactobacillus*, mentre la formazione dei valerolattoni è stata osservata in *Flavonifractor plautii*. Nonostante siano stati identificati numerosi metaboliti derivanti dalla degradazione delle proantocianidine, le specie microbiche responsabili di queste trasformazioni non sono ancora completamente caratterizzate (Braune & Blaut, 2016).

3.5.2 Biotrasformazione lignani

I lignani vegetali introdotti con la dieta vengono metabolizzati dal microbiota intestinale in composti noti come enterolignani, principalmente enterodiolo ed enterolattone. Questi metaboliti, spesso definiti lignani di mammifero, risultano più biodisponibili rispetto ai loro precursori vegetali e sono associati a effetti benefici sulla salute umana.

La maggior parte dei lignani subisce trasformazioni significative solo una volta raggiunto il colon, mentre durante il transito attraverso stomaco e intestino tenue le modificazioni sono generalmente limitate. La quota di lignani assorbita come aglicone nell'intestino tenue è infatti molto bassa.

Nel colon, i lignani vengono metabolizzati attraverso un processo a più fasi che coinvolge diverse comunità batteriche e reazioni enzimatiche (Figura 7). La prima fase consiste nella deglicosilazione, che rimuove gli zuccheri dai lignani diglucosidici, ottenendo l'aglicone secoisolariciresinolo. Questa reazione avviene in condizioni anaerobiche grazie all'azione di batteri appartenenti ai generi *Bacteroidetes* e *Clostridium*. Successivamente, l'aglicone viene sottoposto a O-demetilazione, generando il diidrossi-enterodiolo, una trasformazione catalizzata da specifici batteri del colon. Nella fase seguente, il diidrossi-enterodiolo subisce deidrossilazione per formare l'enterodiolo, e infine quest'ultimo viene deidrogenato in enterolattone, il prodotto finale della via metabolica. Esistono anche percorsi alternativi che portano direttamente alla formazione di diidrossi-enterolattone, dimostrando la complessità e la diversità delle reazioni microbiche coinvolte.

Una volta prodotti, enterodiolo ed enterolattone possono essere assorbiti dalle cellule epiteliali del colon e coniugati con acido glucuronico o solfati prima di entrare nella circolazione enteroepatica. I

metaboliti vengono escreti principalmente come monoglucuronidi nelle urine, mentre le forme libere transitano nelle feci (Baldi et al., 2023).

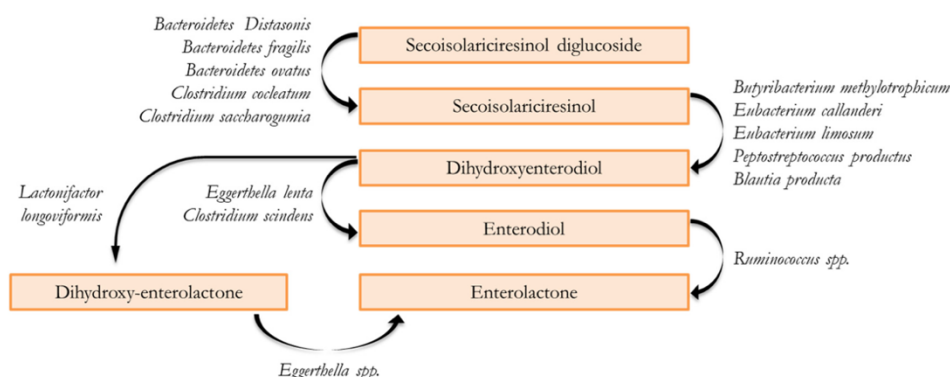


Figura 7 -Rappresentazione schematica del processo fermentativo dei lignani (Fonte: Baldi et al., 2023).

3.5.3 Biotrasformazione stilbeni

Gli stilbenoidi sono fitoalessine presenti in diverse piante commestibili e medicinali, tra cui uva, vino rosso, arachidi e bacche. Il composto più studiato è il trans-resveratrolo, che esiste anche in forma cis, sebbene la forma trans sia considerata la più bioattiva.

Il resveratrolo subisce un intenso metabolismo intestinale ed epatico. Nel colon, il microbiota intestinale contribuisce alla sua trasformazione, generando metaboliti quali diidroresveratrolo, 3,4'-diidrossi-trans-stilbene e 3,4'-diidrossibenzil (lunularina) (Figura 8). Tali metaboliti possono essere assorbiti dalle cellule epiteliali intestinali e coniugati tramite glucuronidazione e solfatazione prima di essere in parte rimessi nel lume intestinale.

I metaboliti del resveratrolo possono presentare attività biologica distinta rispetto al composto originario. Alcuni derivati del resveratrolo hanno evidenziato citotossicità selettiva verso cellule tumorali, capacità di inibire l'angiogenesi e, nel caso del piceid (polidatina), una maggiore attività scavenger nei confronti dei radicali ossidrilici rispetto al trans-resveratrolo in studi *in vitro*. Queste caratteristiche rendono il metabolismo microbico un fattore determinante per la biodisponibilità e la bioefficacia degli stilbenoidi introdotti con la dieta (Jarosova et al., 2020).

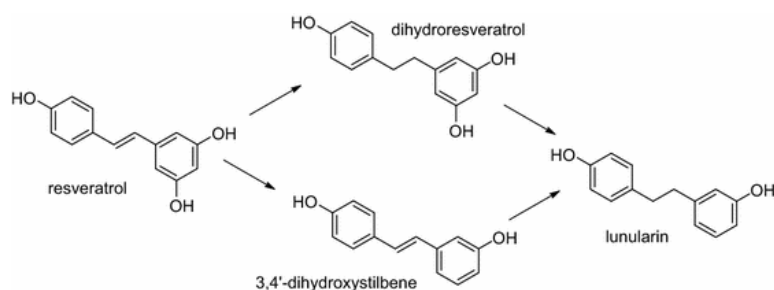


Figura 8 - Metabolismo microbico intestinale del resveratrolo (Fonte: Stevens & Maier, 2016).

3.6 Variabilità inter- e intraindividuale della biotrasformazione microbica

La composizione del microbiota intestinale varia considerevolmente tra gli individui ed è influenzata da numerosi fattori tra cui: dieta, genetica, età e stile di vita. Questa eterogeneità contribuisce in modo significativo alla variabilità interindividuale nel metabolismo dei farmaci e dei composti bioattivi introdotti con la dieta. L'assetto del microbiota intestinale rappresenta uno dei fattori chiave alla base della variabilità metabolica interindividuale, insieme ad altri determinanti quali la dieta e il background genetico (Chen et al., 2022; Favari et al., 2024).

Le comunità microbiche presenti nell'intestino svolgono un ruolo fondamentale nel metabolismo di numerosi composti derivanti dalla dieta, contribuendo alla produzione e alla modulazione di diversi metaboliti circolanti. Di conseguenza, variazioni nella composizione e nell'attività metabolica del microbiota intestinale possono generare variazioni nel profilo metabolico plasmatico tra gli individui, contribuendo alla diversità delle risposte metaboliche osservate nella popolazione (Chen et al., 2022). Queste differenze interindividuali possono influenzare significativamente la biodisponibilità e l'efficienza metabolica dei polifenoli e dei loro metaboliti, determinando effetti differenti sulla salute dell'ospite (Makarewicz et al., 2021).

Oltre alle differenze interindividuali, il metabolismo dei polifenoli presenta anche una significativa variabilità intraindividuale, ossia variazioni nell'attività metabolica del microbiota nello stesso individuo nel tempo. Studi su volontari sani hanno mostrato che la produzione di metaboliti può variare considerevolmente in risposta al consumo di polifenoli, suggerendo un adattamento dinamico del microbiota alla disponibilità del substrato. Analisi su composti derivanti dal caffè, dai semi d'uva e dalla quercetina confermano che anche nello stesso individuo la risposta metabolica può differire significativamente (Williamson, 2025; Favari et al., 2024; Kerimi et al., 2020).

Tuttavia, le interazioni tra polifenoli e microbiota sono caratterizzate da metabotipi diversi, ovvero tipologie funzionali di microbiota che variano nella capacità di produrre specifici metaboliti (come

equol, urolitine o enterolignani) a partire dai composti polifenolici ingeriti, e che sono legati alle differenze di composizione microbica tra individui (Faraldo-Corrêa et al., 2019).

Un esempio dell'importanza del microbiota nel modulare l'attività dei polifenoli riguarda gli isoflavoni, composti con attività estrogenica non steroidea; gli isoflavoni, come la daidzeina, sono metabolizzati dal microbiota intestinale in metaboliti come l'equol, il cui potenziale biologico (maggiore affinità per i recettori estrogenici e maggiore attività antiossidante) è superiore a quello del precursore. Tuttavia, solo una parte della popolazione umana è in grado di produrre equol: circa il 25-50 % degli individui riesce a convertire la daidzeina in equol, mentre negli altri la biotrasformazione si arresta o procede verso metaboliti diversi.

La capacità di produrre equol è associata alla presenza di specifiche comunità microbiche in grado di esprimere gli enzimi necessari per le reazioni di riduzione della daidzeina. In studi di laboratorio e in popolazioni umane è stato osservato che solo alcuni individui - detti equol producers - hanno microbiota con taxa e geni funzionali che permettono questa biotrasformazione, mentre altri (non-producers) non mostrano questa attività (Lv et al., 2024).

Questa variabilità funzionale si osserva anche per altri gruppi di polifenoli come lignani ed ellagitannine, che vengono metabolizzati dal microbiota in enterolignani e urolitine, rispettivamente, con notevole variabilità interindividuale nella capacità di produrre questi metaboliti (Faraldo-Corrêa et al., 2019).

Infine, è importante sottolineare che tali differenze nel potenziale di biotrasformazione hanno conseguenze dirette sulla salute umana e sulle risposte agli interventi nutrizionali. Ad esempio, l'abilità di produrre equol è stata associata a possibili benefici nei confronti di disturbi legati agli estrogeni e a profili metabolici più favorevoli, mentre una produzione ridotta o assente potrebbe limitare tali effetti benefici (Lv et al., 2024).

Il microbiota intestinale modula sia farmaci che composti fitochimici, attraverso un ampio repertorio enzimatico. La variabilità interindividuale nella composizione microbica determina differenze nella biodisponibilità e attività biologica dei metaboliti, evidenziando l'importanza di approcci personalizzati in nutrizione e farmacoterapia (Wilson & Nicholson, 2017; Braune & Blaut, 2016; Chen et al., 2022; Faraldo-Corrêa et al., 2019; Lv et al., 2024).

CAPITOLO 4

RUOLO DELLE PIANTE MEDICINALI NELLA MODULAZIONE DELLA MICROFLORA INTESTINALE

4.1 Interazioni tra composti fitochimici e microbiota intestinale

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno evidenziato come i composti bioattivi di origine vegetale possano modulare la composizione e l'attività metabolica delle comunità microbiche intestinali. Pertanto, i composti fitochimici non si limitano a essere metabolizzati dal microbiota intestinale, fungendo da substrati per numerose reazioni enzimatiche, ma esercitano anche un effetto modulatore sul medesimo, configurando un'interazione bidirezionale tra fitocomposti e microbiota (Wang et al., 2022; Mancabelli et al., 2025).

Studi *in vitro* su comunità microbiche umane ricostruite hanno dimostrato che estratti botanici influenzano in modo specifico sia la composizione che la funzionalità dei microorganismi, evidenziando che gli effetti dipendono dalla configurazione iniziale delle popolazioni batteriche e dalle interazioni trofiche che si instaurano durante l'esposizione ai composti fitochimici (Mancabelli et al., 2025).

Erbe e spezie vantano una lunga storia di utilizzo sia come conservanti naturali degli alimenti sia nella medicina tradizionale, attribuibile alla presenza di sostanze bioattive con comprovata attività antimicrobica. Tra i principali gruppi di composti antibatterici, si annoverano gli oli essenziali, gli estratti vegetali e i polifenoli puri. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia delle sostanze bioattive contenute in erbe come timo, origano, rosmarino, salvia e menta nell'inibire la crescita sia di batteri Gram-positivi sia Gram-negativi, inclusi patogeni rilevanti per la salute umana.

In particolare, l'attività antibatterica dei polifenoli può comportare un effetto batteriostatico o battericida non solo sui patogeni, ma anche su alcuni microrganismi benefici, come batteri lattici e ceppi definiti "probiotici" (Makarewicz et al., 2021).

L'entità e la specificità di tali effetti dipendono strettamente dalla struttura chimica del polifenolo e dalla specie batterica coinvolta, mostrando talvolta una suscettibilità ceppo-specifica.

Parallelamente, è stato osservato che alcuni polifenoli esercitano un'azione modulatrice favorevole sui batteri intestinali. Essi possono stimolarne la crescita o alterare la composizione del microbiota intestinale a favore di specie benefiche, quali *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, note per contribuire alla protezione della barriera intestinale; *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*, che esercitano effetti antinfiammatori tramite l'inibizione dell'attivazione del fattore nucleare κB (NF- κB), e *Roseburia spp.*, noti produttori di butirrato.

Akkermansia muciniphila è un batterio anaerobio che degrada le mucine presenti nel tratto intestinale degli individui sani ed è associato a numerosi benefici per la salute. Studi recenti hanno evidenziato come diverse patologie metaboliche e infiammatorie, quali obesità, diabete di tipo II e malattie

infiammatorie intestinali, siano correlate a una riduzione dell'abbondanza di questo microrganismo. L'incremento della crescita di *A. muciniphila* osservato in seguito all'assunzione di polifenoli suggerisce che gli effetti benefici di tali sostanze bioattive sulla salute umana possano derivare non soltanto dalle loro proprietà antiossidanti, ma anche da meccanismi legati alla modulazione della microflora intestinale (Makarewicz et al., 2021).

La capacità dei polifenoli di influenzare la microecologia intestinale e l'abbondanza relativa delle specie benefiche rappresenta un meccanismo chiave attraverso il quale tali composti contribuiscono al mantenimento e al miglioramento della salute intestinale.

4.1.1 Definizione di prebiotico

Il concetto di prebiotico è stato introdotto per la prima volta nel 1995 da Glenn Gibson e Marcel Roberfroid, che lo definirono come 'un ingrediente alimentare non digeribile in grado di influenzare positivamente l'ospite stimolando selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o pochi ceppi batterici nel colon, migliorandone così la salute' (Gibson & Roberfroid, 1995; Davani-Davari et al., 2019).

Questa definizione è rimasta sostanzialmente invariata per oltre quindici anni, limitando la categoria dei prebiotici a pochi composti di natura glucidica, quali i fruttani a catena corta e lunga (FOS e inulina), il lattulosio e i galatto-oligosaccaridi (GOS).

Nel 2008, l'*International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) ha proposto una definizione più ampia, considerando i prebiotici come 'ingredienti selettivamente fermentati che inducono specifiche modificazioni nella composizione e/o nell'attività del microbiota gastrointestinale, conferendo benefici alla salute dell'ospite'. Tale ridefinizione ha permesso di includere anche altre sostanze bioattive non digeribili, tra cui alcuni polifenoli, che possono agire in maniera simile ai prebiotici tradizionali, modulando selettivamente la crescita di batteri benefici e contribuendo all'omeostasi del microbiota intestinale (Davani-Davari et al., 2019).

4.1.2 Polifenoli come substrato prebiotico

Le fonti naturali di prebiotici a base di carboidrati comprendono principalmente due categorie: le fibre alimentari e gli zuccheri alcolici. Tra le fibre si includono polisaccaridi amidacei non digeribili, come l'amido resistente, e polisaccaridi non amidacei, che includono componenti vegetali come pectina, cellulosa, emicellulose e xilano, mentre tra gli zuccheri alcolici rientrano sorbitolo e mannitolo, derivati da zuccheri semplici (Plamada & Vodnar, 2021; Thammarutwasik et al., 2009).

Il consumo regolare di frutta e verdura rappresenta un elemento chiave di una dieta sana, apportando benefici derivanti dal loro contenuto di composti fitochimici, quali polifenoli, polisaccaridi e terpenoidi. Questi composti esercitano i loro effetti attraverso due principali modalità: la frazione non assorbita, che può modulare la crescita di specifiche popolazioni microbiche intestinali, e la frazione assorbita, che può attivare meccanismi cellulari di resistenza allo stress (Plamada & Vodnar, 2021). Una quota significativa dei polifenoli ingeriti raggiunge l'intestino crasso senza essere assorbita e può agire come substrato per il microbiota intestinale, favorendo la crescita selettiva di batteri benefici appartenenti alle famiglie *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, nonché di specie batteriche quali *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*, e riducendo contemporaneamente la proliferazione di batteri potenzialmente patogeni come *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* e *Helicobacter pylori* (Plamada & Vodnar, 2021; Yoo et al., 2024).

In questo senso, tali sostanze bioattive svolgono un ruolo simile a quello degli alimenti funzionali, sebbene non siano indispensabili per le funzioni fisiologiche di base dell'organismo, come la digestione o il metabolismo energetico.

In sintesi, i polifenoli possono essere considerati componenti “prebiotic-like”, in quanto la loro frazione non assorbita promuove la crescita selettiva di specie batteriche benefiche, contribuendo alla modulazione e al mantenimento dell'omeostasi del microbiota intestinale.

L'interazione tra polifenoli e microbiota intestinale è pertanto bidirezionale e gioca un ruolo centrale nella modulazione della salute dell'ospite.

In conclusione, i polifenoli esercitano un “*prebiotic-like effect*”, svolgendo un ruolo funzionale simile a quello dei prebiotici tradizionali (Plamada & Vodnar, 2021).

4.2 Effetti dei composti fitochimici sulla modulazione del microbiota intestinale

I benefici per la salute associati al consumo di alimenti ricchi di polifenoli sono attribuiti principalmente ai metaboliti prodotti dal microbiota intestinale, piuttosto che ai componenti originari presenti negli alimenti.

L'effetto di questi composti sulla crescita, sulla moltiplicazione e sul metabolismo batterico dipende da molteplici fattori, tra cui la struttura chimica del composto, il ceppo microbico considerato e il livello di esposizione. In particolare, i batteri Gram-negativi risultano generalmente più resistenti rispetto ai Gram-positivi, probabilmente a causa delle differenze strutturali nella composizione della parete cellulare. In particolare, i batteri Gram-positivi non possedendo una membrana esterna sono

maggiormente suscettibili all'azione degli acidi fenolici, i quali diffondono facilmente attraverso la parete cellulare.

Diversi studi hanno dimostrato che i composti fitochimici esercitano molteplici meccanismi di azione sulle cellule batteriche (Santhiravel et al., 2022; Makarewicz et al., 2021).

Tra questi, la modulazione della funzionalità della membrana cellulare batterica rappresenta un elemento chiave: le sostanze bioattive possono legarsi alle membrane in maniera dose-dipendente, alterandone permeabilità e integrità e, di conseguenza, inibendo la crescita cellulare.

La produzione di perossido di idrogeno e l'alterazione della permeabilità della membrana rappresentano ulteriori meccanismi attraverso i quali tali composti influenzano diversi microrganismi, tra cui *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bacillus subtilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

Parallelamente, la formazione di legami idrogeno tra i gruppi ossidrilici dei composti fitochimici e i lipidi delle membrane batteriche sembra essere un determinante cruciale per gli effetti antimicrobici e altri benefici salutistici associati a composti come teaflavine e catechine. La capacità di queste molecole di formare legami idrogeno dipende fortemente dalla loro struttura molecolare e dalle condizioni ambientali, influenzando la configurazione e l'interazione con il doppio strato lipidico della membrana.

Altri studi hanno evidenziato che l'epicatechina gallato, un componente caratteristico del tè verde, promuove l'aggregazione cellulare degli stafilococchi, sensibilizza i ceppi di *S. aureus* resistenti agli antibiotici β -lattamici e aumenta lo spessore della parete cellulare.

I composti fitochimici influenzano anche il quorum sensing batterico, modulando la sintesi, il rilascio e il riconoscimento degli autoinduttori, ovvero piccole molecole di segnalazione fondamentali per la comunicazione intercellulare nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi. Ad esempio, polifenoli specifici regolano la produzione di molecole segnalatrici in batteri quali *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas putida* ed *E. coli*, influenzando la proliferazione e l'abbondanza delle popolazioni batteriche. Analogamente, metaboliti di flavan-3-oli generati da reazioni di coniugazione di Fase II possono modulare il microbiota intestinale interferendo con vie di segnalazione coinvolte nello sviluppo di patologie, indipendentemente dalla loro attività antiossidante.

Tra gli ulteriori meccanismi di azione, i polifenoli possono inibire la produzione di tossine batteriche, come VacA (Vacuolating toxin A) di *Helicobacter pylori*, sopprimendone l'espressione e compromettendo la moltiplicazione batterica. Essi possono anche alterare la membrana cellulare, la forza motrice protonica e l'attività H^+ -ATPasica, rendendo le cellule più sensibili agli antibiotici.

Inoltre, un altro meccanismo è rappresentato dall'inibizione della sintesi degli acidi nucleici nelle cellule batteriche. L'inibizione della sintesi di DNA e RNA potrebbe essere mediata dall'interazione dell'anello B dei flavonoidi con le basi nucleiche.

Ulteriori evidenze suggeriscono che i polifenoli possono ridurre la produzione di glucani insolubili in acqua, spiegando l'attività anticarie osservata per il cacao. Estratti vegetali ricchi di flavonoidi, come quello di cipolla, mostrano effetti su batteri implicati nella parodontite e sulla microflora intestinale, tra cui *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus sobrinus* e *Streptococcus mutans*. Questi esempi, pur riferendosi a batteri della cavità orale, illustrano i meccanismi attraverso cui i polifenoli e i flavonoidi modulano le comunità microbiche, coerentemente con gli effetti osservati nel microbiota intestinale.

Infine, la formazione di complessi tra polifenoli e ioni metallici può indurre carenze di ferro nell'intestino, influenzando soprattutto batteri aerobici sensibili. Tuttavia, alcune specie enteropatogene possono beneficiare dei catecoli alimentari come fonte di ferro, favorendo la loro proliferazione in condizioni di carenza.

Complessivamente, sebbene i composti fitochimici mostrino un'ampia varietà di effetti sul microbiota intestinale, sono necessari ulteriori studi su modelli animali e sull'uomo per chiarire in dettaglio i meccanismi molecolari specifici e la modulazione selettiva delle diverse popolazioni batteriche (Santhiravel et al., 2022).

4.3 Piante medicinali e modulazione del microbiota intestinale

In risposta alla crescente consapevolezza del ruolo centrale del microbiota nella salute e nella malattia, si è osservato un marcato aumento dell'interesse scientifico e pubblico verso strategie dietetiche e fitoterapiche volte a modulare le comunità microbiche intestinali. Tra queste, le piante medicinali sono emerse come agenti promettenti grazie ai loro composti bioattivi, che possono influenzare la composizione e la funzione del microbiota, sia direttamente, sia indirettamente attraverso effetti di tipo prebiotico o proprietà antimicrobiche (Milutinović et al., 2021; Pacyga et al., 2025). Di seguito, vengono illustrati tre esempi di piante medicinali i cui composti bioattivi modulano il microbiota: *Calendula officinalis*, *Curcuma longa* e *Camellia sinensis*.

4.3.1 *Calendula officinalis*

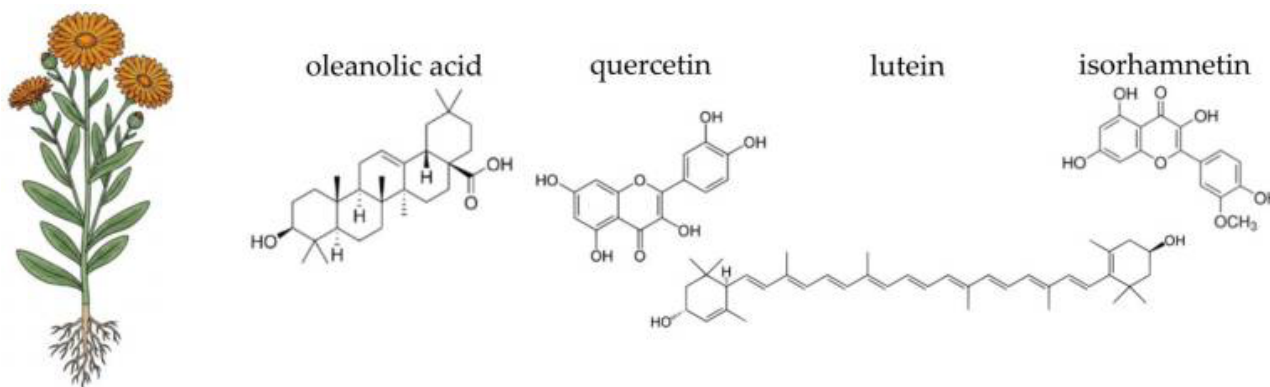


Figura 9 -Illustrazione botanica di *Calendula officinalis* e strutture chimiche di 4 composti bioattivi caratteristici della pianta medicinale (Fonte: Pacyga et al., 2025).

Calendula officinalis L., appartenente alla famiglia delle Asteraceae, è una pianta medicinale ampiamente utilizzata nella medicina tradizionale e nella fitoterapia moderna. I capolini fiorali, principali droghe vegetali, presentano un profilo fitochimico ricco di flavonoidi, carotenoidi, acidi fenolici, triterpenoidi, polisaccaridi e composti volatili presenti negli oli essenziali. Questi metaboliti secondari sono responsabili di molte attività biologiche, tra cui proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, cicatrizzanti e antimicrobiche (Shahane et al., 2023; Pacyga et al., 2025).

Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sul potenziale ruolo della calendula nella modulazione del microbiota intestinale, attraverso meccanismi mediati dai suoi composti bioattivi. Flavonoidi, acidi fenolici e polisaccaridi possono interagire con le comunità microbiche intestinali influenzandone la composizione e l'attività metabolica.

Tra i principali composti fenolici presenti in *C. officinalis* figurano flavonoidi quali rutina, quercetina-3-O-glucoside e isoramnetina-3-O-glucoside (Figura 9), noti per la loro capacità di neutralizzare specie reattive dell'ossigeno e ridurre lo stress ossidativo. Gli acidi fenolici, tra cui acido clorogenico e acido 3,4-dicafeoilchinico, contribuiscono alla protezione cellulare attraverso la riduzione della perossidazione lipidica e la modulazione di vie di segnalazione coinvolte nella risposta infiammatoria e nella regolazione del ciclo cellulare. Anche i carotenoidi, come il β -carotene, svolgono un'importante funzione antiossidante determinando una maggiore protezione della mucosa intestinale dal danno ossidativo.

Diversi costituenti della calendula mostrano proprietà antinfiammatorie: i triterpenoidi modulano il rilascio di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-6 (IL-6), mentre gli esteri triterpenici e i flavonoli glicosilati, sono stati associati all'inibizione della via di segnalazione NF- κ B, uno dei

principali regolatori della risposta infiammatoria. Alcuni metaboliti fenolici e cumarinici possono influenzare l'espressione di geni coinvolti nei processi di apoptosi e proliferazione cellulare, tra cui BCL2, BAX, NF-κB e STAT3 (Shahane et al., 2023; Pacyga et al., 2025).

La protezione della barriera intestinale rappresenta un altro aspetto chiave: i polisaccaridi stimolano proliferazione cellulare e rigenerazione dei tessuti, mentre i triterpenoidi esercitano effetti citoprotettivi sulle cellule epiteliali intestinali e contribuiscono al mantenimento dell'integrità delle *tight junctions*. Il rafforzamento della barriera epiteliale rappresenta un fattore cruciale nel prevenire la traslocazione di patogeni e di molecole pro-infiammatorie nel circolo sistemico, con possibili effetti benefici sull'omeostasi del microbiota intestinale.

Gli estratti di *C. officinalis* (acquosi, etanolic e metanolic) hanno mostrato attività antimicrobica contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, tra cui *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, principalmente grazie a flavonoidi, triterpenoidi e oli essenziali ricchi di sesquiterpeni, che alterano la membrana batterica compromettendone la vitalità. Analogamente, gli estratti etanolic di *C. officinalis* hanno mostrato attività antibatterica nei confronti di *Helicobacter pylori*, suggerendo un potenziale impiego nel supporto alla salute gastrointestinale.

Infine, l'elevato contenuto di fibra alimentare nei fiori può contribuire indirettamente alla modulazione del microbiota intestinale fornendo substrati fermentabili per i batteri commensali e stimolando la produzione di acidi grassi a corta catena, utili per la regolazione della risposta immunitaria e la salute della mucosa intestinale.

Complessivamente, i composti fitochimici della calendula possano esercitare un effetto modulatore sul microbiota intestinale attraverso attività antimicrobica selettiva, protezione della barriera epiteliale e disponibilità di substrati metabolici per i microrganismi intestinali. Tuttavia, nonostante i promettenti risultati ottenuti in studi *in vitro* e preclinici, le evidenze cliniche relative agli effetti della calendula sul microbiota umano rimangono ancora limitate. Sono pertanto necessari ulteriori studi clinici per chiarire il ruolo di *Calendula officinalis* nella modulazione delle comunità microbiche intestinali e il suo potenziale impatto sulla salute gastrointestinale (Pacyga et al., 2025).

4.3.2 *Curcuma longa*

La *Curcuma longa* è una pianta erbacea perenne della famiglia delle Zingiberaceae. Il suo rizoma giallo-arancione, una volta essiccato e macinato, dà origine alla polvere di curcuma, utilizzata come spezia e nella medicina tradizionale ayurvedica.

Il principale costituente attivo, la curcumina, ha scarsa biodisponibilità sistemica dopo somministrazione orale, ma raggiunge il tratto intestinale, dove interagisce con il microbiota. Qui viene trasformata in metaboliti più attivi che favoriscono la crescita di ceppi benefici, contribuendo al ripristino di un equilibrio eubiotico, importante per il controllo glicemico e la riduzione della disbiosi associata a diabete di tipo 2 e sindrome metabolica.

La curcumina è insolubile in acqua, ma solubile in solventi organici, e si trova commercialmente in preparati standardizzati contenenti circa l'80% di curcumina, il 15% di demetossicurcumina e il 5% di bismetossicurcumina. Dopo ingestione orale, attraversa lo stomaco sostanzialmente intatta e viene assorbita solo in misura limitata a livello intestinale; la quota assorbita subisce metabolismo di fase I (riduzione in diidrocurcumina, tetraidrocurcumina, esaidrocurcumina e ottaidrocurcumina) e fase II (coniugazione in glucuronidi e solfati), principalmente nell'intestino e nel fegato. I glucuronidi costituiscono circa il 99% della curcumina plasmatica, ma il microbiota può deconiugarli, riconvertendoli in metaboliti di fase I e producendo anche acido ferulico. La curcumina e i suoi derivati vengono principalmente escreti con le feci (Figura 10).

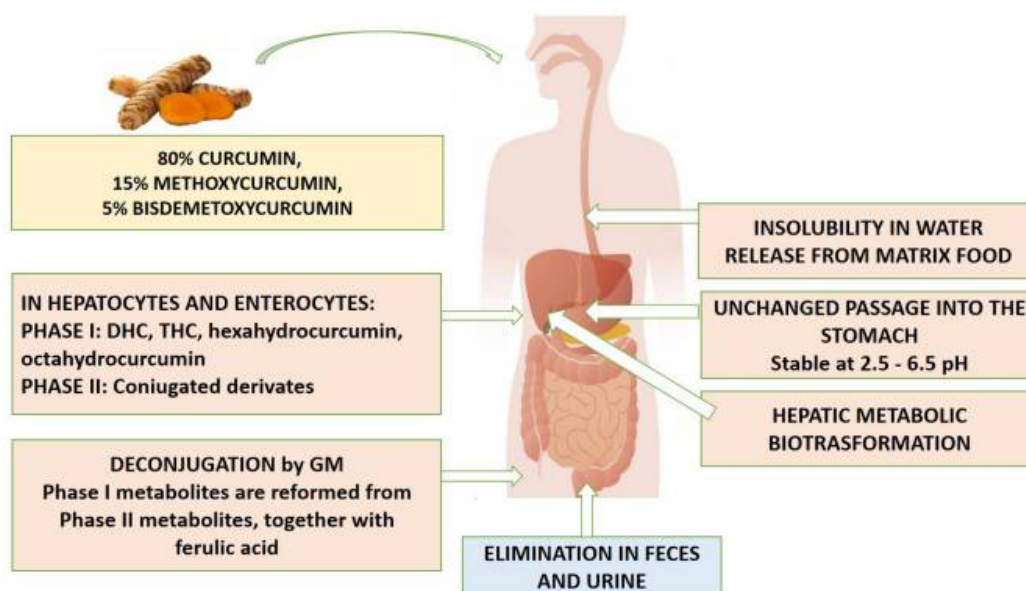


Figura 10 -Farmacocinetica della curcumina a seguito di assunzione orale (Fonte: Servida et al., 2024)

La scarsa biodisponibilità sistemica della curcumina ha portato allo sviluppo di nuove formulazioni per aumentarne l'assorbimento, come nanoparticelle, liposomi, nanoemulsioni, complessi fosfolipidici e nanobolle, nonché alla co-somministrazione di inibitori naturali della UDP-glucuronil transferasi, come silibina, quercetina e piperina. Anche la matrice alimentare, le modalità di

lavorazione del rizoma e fattori individuali, tra cui sesso ed espressione enzimatica epatica, influenzano l'assorbimento della curcumina (Servida et al., 2024).

Studi preclinici e clinici indicano che la curcumina modula il microbiota intestinale, promuovendo l'espansione di batteri benefici come *Lactobacilli*, *Bifidobacteri* e produttori di butirrato, e riducendo ceppi patogeni associati a malattie metaboliche e infiammatorie, quali *Prevotellaceae*, *Enterobacter* e *Rikenellaceae* (Zhu & He, 2024; Servida et al., 2024).

Questi effetti sono mediati sia dalla capacità della curcumina di fornire nutrienti favorevoli ai batteri benefici, sia dalla produzione di metaboliti microbici, come gli acidi grassi a corta catena, responsabili di effetti immunomodulatori e antinfiammatori.

Gli studi clinici confermano che l'integrazione con curcumina, spesso combinata con piperina, aumenta la diversità e la ricchezza del microbiota, favorendo la proliferazione di specie microbiche salutari e riducendo i patogeni intestinali. Nel complesso, la curcumina agisce come modulatore del microbiota intestinale, contribuendo al mantenimento della salute intestinale e sistemica e alla regolazione dell'omeostasi metabolica (Servida et al., 2024).

Tuttavia, i risultati degli studi clinici sull'uomo risultano talvolta meno marcati rispetto alle evidenze precliniche. A titolo esemplificativo, uno studio ha valutato gli effetti dell'integrazione di curcumina sulla composizione del microbiota intestinale in soggetti con malattie infiammatorie intestinali e in individui sani. I risultati dello studio hanno mostrato che la somministrazione prolungata di curcumina è stata ben tollerata e non ha determinato variazioni significative dei parametri clinici nei partecipanti. Le concentrazioni plasmatiche del composto sono risultate molto basse, mentre livelli più elevati sono stati rilevati nei campioni fecali, confermando la sua limitata biodisponibilità sistemica e la prevalente presenza a livello intestinale. L'analisi del microbiota non ha evidenziato modificazioni rilevanti nella sua diversità complessiva; tuttavia, è stata osservata una variazione temporanea nella composizione della comunità microbica dopo quattro settimane di trattamento, che è tornata ai livelli basali all'ottava settimana. Tuttavia, la curcumina ha indotto soltanto cambiamenti transitori nella composizione del microbiota intestinale (Kroon et al., 2026).

4.3.3 *Camellia sinensis*

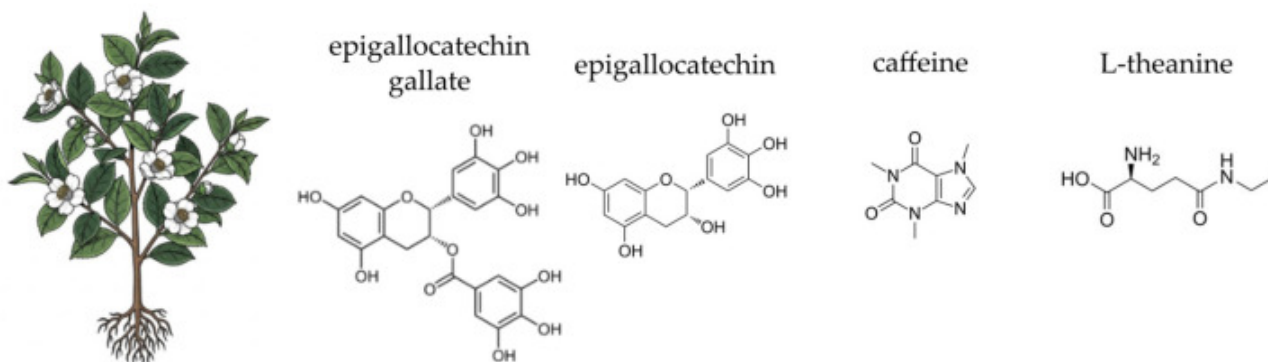


Figura 11 -Illustrazione botanica del tè verde e delle strutture chimiche di quattro composti bioattivi chiave della pianta medicinale (Fonte: Pacyga et al., 2025).

Il tè verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), arbusto sempreverde della famiglia delle Theaceae, è originario dell'Asia orientale e coltivato da millenni per usi culinari e medicinali. Tradizionalmente preparato come infuso da foglie sottoposte a minima ossidazione enzimatica, il tè verde è noto per le sue proprietà benefiche per la salute ed è oggi diffuso globalmente sotto forma di foglie essiccate, bustine o estratti concentrati.

Il profilo fitochimico del tè verde è caratterizzato principalmente da catechine, flavonoidi, acidi fenolici e polisaccaridi.

Tra le catechine, l'epigallocatechina gallato (EGCG) è la più abbondante e farmacologicamente rilevante. Essa contribuisce in maniera determinante alle proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, cardioprotettive e antitumorali del tè verde. Altre catechine importanti includono epicatechina (EC), epigallocatechina (EGC) ed epicatechina gallato (ECG) (Figura 11). La minima ossidazione delle foglie preserva l'elevato contenuto di catechine, fondamentale per le loro attività biologiche.

I composti bioattivi del tè verde esercitano molteplici effetti benefici sul microbiota e sulla salute intestinale. Le catechine, e in particolare l'EGCG, rafforzano la barriera intestinale incrementando l'espressione delle proteine delle *tight junctions* (claudina-1, claudina-4 e occludina), proteggendo così da danni indotti da citochine pro-infiammatorie e prevenendo la traslocazione di tossine e patogeni nel circolo sanguigno.

Le catechine e altri polifenoli del tè verde possiedono anche proprietà antimicrobiche, efficaci soprattutto contro batteri Gram-positivi. Esse danneggiano le membrane cellulari, inibiscono enzimi essenziali per la crescita e la virulenza batterica e possono interferire con il *quorum sensing*, modulando la comunicazione microbica.

Il tè verde mostra inoltre potenziale prebiotico. Una parte significativa delle catechine ingerite non viene assorbita nell'intestino tenue e raggiunge il colon, dove il microbiota le metabolizza in composti più piccoli, come acidi fenolici e acidi grassi a corta catena (SCFA, es. butirrato), che favoriscono la crescita selettiva di batteri benefici (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila*) e limitano la proliferazione di batteri potenzialmente patogeni (*Clostridium*, *Enterobacteriaceae*) (Pacyga et al., 2025).

Il consumo di tè verde è stato associato a un miglioramento degli esiti cardiovascolari. Le catechine presenti nel tè verde risultano in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL e di colesterolo totale, migliorare la funzione endoteliale e determinare modeste riduzioni della pressione arteriosa. Tali effetti sono principalmente attribuiti alle proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antitrombotiche dei suoi composti bioattivi. Studi osservazionali e meta-analisi suggeriscono inoltre che un consumo regolare di tè verde può contribuire a ridurre il rischio di mortalità per patologie cardiovascolari (Pacyga et al., 2025; Asbaghi et al., 2024).

Inoltre, in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), il consumo di tè verde ha determinato una riduzione significativa del peso corporeo senza effetti avversi rilevanti (Pacyga et al., 2025; Colonetti et al., 2022).

In sintesi, il tè verde agisce come modulatore multifunzionale del microbiota intestinale e della salute generale, combinando attività antimicrobica selettiva, effetto prebiotico, rafforzamento della barriera intestinale e produzione di metaboliti microbici benefici. Pur essendo ampiamente supportato da studi preclinici, gli effetti clinici sull'uomo richiedono ulteriori approfondimenti per confermare il suo potenziale terapeutico (Pacyga et al., 2025).

Inoltre, nonostante il promettente potenziale terapeutico dell'EGCG e dei polifenoli del tè verde, il loro utilizzo clinico presenta alcune criticità. In particolare, l'EGCG è scarsamente assorbito a livello intestinale ed è chimicamente instabile, pertanto si osserva una limitazione dell'efficacia sistemica. In risposta a questi limiti, strategie innovative basate sulla nanotecnologia, come l'incapsulamento in nanovettori, hanno dimostrato di migliorarne la stabilità e di potenziarne l'attività biologica, rendendo più fattibile il suo impiego terapeutico (Capasso et al., 2025).

I principali effetti delle piante medicinali discusse sulla composizione e sulla funzione del microbiota intestinale, insieme ai loro principali composti bioattivi, sono riassunti in Tabella 2.

Tabella 2 -Principali piante medicinali e relativi effetti sulla composizione e sulla funzione del microbiota intestinale.

Pianta	Principali composti fitochimici	Effetto sul microbiota	Meccanismi d'azione
<i>Calendula officinalis</i>	Flavonoidi, triterpenoidi, carotenoidi, acidi fenolici, polisaccaridi	Attività antimicrobica selettiva, supporto alla barriera intestinale, possibile modulazione della composizione microbica.	Attività antiossidante e antinfiammatoria, alterazione della membrana batterica, fornitura di substrati fermentabili per batteri commensali
<i>Curcuma longa</i>	Curcuminoidi (curcumina, demetossicurcumina, bismetossicurcumina)	Aumento batteri benefici (Lactobacillus, Bifidobacterium), riduzione di batteri associati a disbiosi	Interazione con microbiota intestinale, metabolismo microbico della curcumina, produzione SCFA, modulazione metabolica immunitaria
<i>Camellia sinensis</i>	Catechine (EGCG, EC, ECG, EGC), flavonoidi, acidi fenolici e polisaccaridi	Promozione della crescita di batteri benefici (<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>); Riduzione della proliferazione di batteri potenzialmente patogeni (<i>Clostridium spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>); Rafforzamento della barriera intestinale tramite incremento delle tight junctions (claudina-1, claudina-4, occludina); Modulazione del quorum sensing batterico	Attività antimicrobica selettiva, protezione della barriera intestinale, fornitura di substrati fermentabili per batteri commensali, produzione di SCFA

4.4 Limitazioni e criticità

Nonostante l'ampio numero di studi preclinici e clinici suggerisca che i composti fitochimici presenti in piante medicinali come *Curcuma longa*, *Calendula officinalis* e *Camellia sinensis* possano modulare positivamente la composizione e la funzione del microbiota intestinale, è necessario considerare alcune criticità. In primo luogo, gran parte delle evidenze deriva da studi *in vitro* o su modelli animali, che potrebbero non rispecchiare pienamente la complessità dell'intestino umano (Santhiravel et al., 2022; Pacyga et al., 2025; Servida et al., 2024).

Gli studi clinici disponibili spesso coinvolgono campioni ridotti o periodi di somministrazione limitati, rendendo difficile trarre conclusioni definitive sull'efficacia a lungo termine di tali fitocomposti sulla salute umana (Colonetti et al., 2022; Asbaghi et al., 2024).

Inoltre, la risposta individuale ai composti fitochimici appare altamente variabile, influenzata da fattori quali la composizione iniziale del microbiota, la biodisponibilità dei composti e caratteristiche genetiche e metaboliche dell'ospite (Wang et al., 2022).

Ad esempio, la scarsa biodisponibilità sistemica della curcumina limita la sua presenza nel circolo sanguigno, rendendo cruciale la biotrasformazione microbica nell'intestino per produrre metaboliti attivi (Servida et al., 2024).

È inoltre evidente che, sebbene i polifenoli e altri composti fitochimici possano esercitare effetti simili a quelli dei prebiotici tradizionali, la loro azione può essere selettiva e talvolta transitoria, modulando solo temporaneamente alcune popolazioni microbiche (Plamada & Vodnar, 2021; Davani-Davari et al., 2019).

In sintesi, mentre i risultati preliminari supportano il potenziale terapeutico dei composti fitochimici nel modulare il microbiota intestinale e promuovere la salute metabolica e gastrointestinale, la letteratura suggerisce la necessità di ulteriori studi clinici controllati, su larga scala e di lungo periodo, per confermare questi effetti e chiarire le interazioni individuali tra fitocomposti, microbiota e ospite. Tale approccio critico permette di contestualizzare correttamente le evidenze disponibili e di evidenziare i gap di conoscenza su cui basare future ricerche.

CAPITOLO 5

DISBIOSI INTESTINALE E STRATEGIE DI MODULAZIONE DEL MICROBIOTA: APPROCCI TERAPEUTICI TRADIZIONALI ED EMERGENTI

5.1 Disbiosi intestinale

Un microbiota intestinale considerato sano si distingue per una comunità microbica diversificata ed equilibrata, capace di svolgere funzioni essenziali per il mantenimento dell'omeostasi e della salute dell'ospite (Shen et al., 2025).

L'alterazione funzionale del microbiota intestinale prende il nome di 'disbiosi', una condizione associata a un'ampia gamma di patologie croniche (Cariello, Arconzo & Moschetta, 2021).

Essa si manifesta con una riduzione della biodiversità microbica, un aumento di microrganismi anaerobi facoltativi (es. *E. coli*, *Enterococcus faecalis*) e, parallelamente, una diminuzione di specie con proprietà antinfiammatorie. In particolare, è stato osservato un calo significativo di batteri quali *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* e altri appartenenti al phylum *Firmicutes* (Cariello, Arconzo & Moschetta, 2021).

In questo contesto, la composizione del microbiota può essere considerata un indicatore utile dello stato funzionale dell'ecosistema intestinale. Una maggiore abbondanza di generi come *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* è frequentemente associata a effetti favorevoli sulle funzioni intestinali, quali il miglioramento dei processi digestivi e la regolazione della risposta immunitaria. Al contrario, una prevalenza di generi come *Escherichia* o *Clostridium* è spesso osservata in condizioni disbiotiche e in associazione a disturbi gastrointestinali. Tuttavia, tali relazioni non sono universali né assolute, poiché la composizione del microbiota è influenzata da fattori molteplici individuali e ambientali e la presenza di specifici taxa non implica necessariamente uno stato patologico (Van Hul et al., 2024).

La disbiosi intestinale è inoltre caratterizzata da alterazioni nell'espressione di geni coinvolti nella sintesi degli acidi grassi a catena corta. Tali modifiche compromettono il processo fermentativo dei polisaccaridi determinando una riduzione della produzione di questi composti, specialmente di acido butirrico, acido propionico e acido acetico, normalmente presenti in un rapporto approssimativo di 1:1:3 (Valdes et al., 2018; Rowland et al., 2018).

Questa condizione contribuisce a un aumento della permeabilità intestinale, favorendo il passaggio nella circolazione sistemica di molecole di origine microbica note come MAMP (microbe-associated molecular patterns). Tra i principali MAMP si annoverano il lipopolisaccaride (LPS), componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi, la flagellina e il peptidoglicano. Una volta traslocate, queste molecole sono in grado di attivare il sistema immunitario dell'ospite, promuovendo una risposta infiammatoria. Il persistere di tale stato infiammatorio può contribuire allo sviluppo e alla progressione di diverse condizioni patologiche.

Oltre alla riduzione di taxa produttori di SCFA, quali i generi *Prevotella* e *Butyricimonas*, la disbiosi intestinale è associata a una diminuzione dell'espressione di geni coinvolti nel catabolismo del triptofano e nei meccanismi di difesa contro lo stress ossidativo. La compromissione del metabolismo del triptofano comporta uno sbilanciamento delle sue vie metaboliche, con una prevalenza della via della chinurenina a discapito della sintesi di serotonina. Tale alterazione determina un aumento della produzione di metaboliti neuroattivi, alcuni dei quali potenzialmente neurotossici, come l'acido chinolinico. Questi composti sono implicati nei processi di neuroinfiammazione e possono contribuire alla disfunzione neurologica (Hou et al., 2023; Pacyga et al., 2025).

L'omeostasi intestinale è mantenuta dall'ospite attraverso la regolazione della disponibilità di ossigeno e nitrato, controllando in tal modo l'ambiente luminale e, di conseguenza, la composizione del microbiota colico. In condizioni di disbiosi, invece, l'ambiente intestinale si modifica, con un aumento della disponibilità di accettori di elettroni derivati dall'ospite, che favorisce la crescita di batteri facoltativi anaerobi (Winter & Bäumler, 2023; Pacyga et al., 2025).

Ciò suggerisce che la disbiosi rappresenta una condizione di perdita del controllo dell'ospite sull'ambiente microbico, mentre l'omeostasi intestinale corrisponde a uno stato fisiologico in cui tali meccanismi regolatori sono mantenuti efficienti.

È interessante osservare che questo profilo microbico della disbiosi non dipende dalla presenza o dall'abbondanza di specie batteriche specifiche, ma dalle funzioni metaboliche che dominano nella comunità. Batteri appartenenti a specie diverse possono condividere lo stesso tipo di metabolismo, come l'utilizzo di accettori di elettroni respiratori nel caso dei batteri facoltativi anaerobi, in questo senso, essi costituiscono una "gilda metabolica", ossia un gruppo definito dalla funzione metabolica piuttosto che dall'appartenenza tassonomica.

L'espansione di gilde metaboliche costituite da batteri facoltativi anaerobi è stata osservata non solo in contesti di infezioni enteriche, ma anche in numerose malattie umane non trasmissibili. Un incremento di batteri facoltativi anaerobi nel microbiota fecale è stato documentato in pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali (IBD), cancro del colon-retto, cachessia da cancro, enterite dovuta a radiazioni, malattia renale cronica, diabete di tipo 1, steatoepatite non alcolica, malnutrizione grave (Kwashiorkor), infiammazione cronica legata all'invecchiamento e malattie cardiovascolari. Inoltre, il medesimo pattern microbico è associato al consumo cronico di alcol e a diete ricche di grassi saturi, due fattori ambientali che aumentano il rischio di malattie cardiovascolari.

Queste evidenze suggeriscono che comprendere i meccanismi ecologici alla base della disbiosi può offrire un nuovo modo di interpretare le alterazioni microbiche osservate in molte patologie, aprendo

nuove prospettive per interventi terapeutici mirati a ripristinare l'omeostasi intestinale (Winter & Bäumler, 2023).

5.2 Fattori scatenanti e marcatori di disbiosi

Diversi fattori contribuiscono alla modulazione del microbiota intestinale. Gli effetti di tali fattori possono variare da temporanei a persistenti e presentare un impatto che può essere innocuo o patologico (Weiss & Hennet, 2017).

Tra i principali elementi in grado di influenzare la composizione del microbiota intestinale si annoverano le abitudini alimentari, i fattori legati allo stile di vita, l'assunzione di farmaci, le esposizioni ambientali, la predisposizione genetica dell'ospite, lo stress psicologico, la modalità di parto, l'alimentazione nei primi mesi di vita e le infezioni batteriche o virali (Valdes et al., 2018; Bradley & Haran, 2024; Obayomi et al., 2025).

Il microbiota intestinale possiede una resilienza intrinseca, ossia la capacità di adattarsi a variazioni nella disponibilità di nutrienti e a cambiamenti ambientali, per cui un singolo fattore raramente è sufficiente a indurre disbiosi (Lozupone et al., 2012; Weiss & Hennet, 2017).

Quando diversi fattori agiscono in combinazione, essi possono spingere i gruppi microbici oltre un punto critico, determinando alterazioni significative dal punto di vista patologico. La soglia necessaria per l'insorgenza di disbiosi dipende in larga misura dai gruppi batterici coinvolti. Variazioni estese nei principali phyla, quali *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, possono non avere conseguenze patologiche significative, mentre incrementi di gruppi meno rappresentati possono avere effetti più rilevanti. Ad esempio, le *Enterobacteriaceae* costituiscono normalmente solo una piccola frazione del microbiota intestinale. Tuttavia, questi batteri possono proliferare rapidamente in seguito a cambiamenti nelle condizioni ossidative dell'intestino, come quelli che si osservano durante i processi infiammatori. Poiché il lipopolisaccaride (LPS) delle *Enterobacteriaceae* ha proprietà pirogeniche, la loro espansione tende a intensificare le risposte infiammatorie già in corso (Weiss & Hennet, 2017). Infatti, l'aumento della popolazione di *Enterobacteriaceae* anaerobiche facoltative (appartenenti al phylum *Proteobacteria*) rappresenta un indicatore frequente di disbiosi intestinale (Byndloss et al., 2017).

5.3 Strategie per il ripristino dell'equilibrio del microbiota intestinale

Il mantenimento di un microbiota intestinale equilibrato riveste un ruolo cruciale per la salute complessiva, poiché eventuali alterazioni di questo ecosistema possono compromettere la fisiologia dell'ospite. Tra le strategie terapeutiche più consolidate per favorire il ritorno all'eubiosi intestinale vi sono i probiotici, che competono con i microrganismi patogeni; i prebiotici, che stimolano la proliferazione dei batteri benefici; e i simbiotici, che combinano i due approcci per potenziarne l'efficacia (Cosimato et al., 2026).

Esistono inoltre probiotici di nuova generazione sviluppati tramite biologia sintetica, che costituiscono una frontiera avanzata nella modulazione terapeutica del microbioma. Questi organismi ingegnerizzati sono progettati per svolgere funzioni terapeutiche programmabili, presentano maggiore stabilità e garantiscono un targeting specifico nel sito di azione, offrendo così potenzialità applicative superiori rispetto ai probiotici tradizionali (Lim & Lim, 2025).

Anche alcuni antibiotici hanno evidenziato un potenziale ruolo nella modulazione clinica del microbiota intestinale. Un esempio significativo è rappresentato dalla rifaximina: questo antibiotico è in grado di favorire la crescita di specie batteriche con effetti benefici, determinando un aumento della diversità microbica, del rapporto tra *Bacteroidetes* e *Firmicutes* e dell'abbondanza di *Faecalibacterium prausnitzii* (Airola et al., 2023).

Relativamente ai probiotici, essi sono microrganismi vivi, privi di patogenicità, la cui somministrazione è finalizzata a ristabilire e mantenere l'equilibrio della popolazione microbica, con particolare riferimento al tratto gastrointestinale (Yadav et al., 2022).

Tali microrganismi svolgono molteplici funzioni, tra cui la produzione di metaboliti ad azione antinfiammatoria, capaci di modulare l'espressione dei mediatori infiammatori. Inoltre, contribuiscono a inibire la crescita di microrganismi patogeni, a preservare l'integrità della barriera intestinale e a regolare i processi di proliferazione e differenziazione delle cellule del sistema immunitario. I probiotici sono anche coinvolti nella sintesi di nutrienti essenziali, quali amminoacidi e vitamine, e favoriscono la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), determinando una riduzione del pH intestinale e creando un ambiente sfavorevole alla proliferazione dei patogeni (Shen et al., 2025).

I metaboliti prodotti da questi microrganismi, come batteriocine, acido lattico e perossido di idrogeno, noti come postbiotici, svolgono un ruolo fondamentale come agenti antimicrobici contro un'ampia gamma di batteri patogeni.

Negli ultimi anni è stata sviluppata una nuova categoria di prodotti, i paraprobiotici, costituiti da cellule probiotiche inattivate. Questi prodotti hanno dimostrato efficacia nel trattamento di diverse patologie, incluse infezioni virali (Yadav et al., 2022).

A scopo terapeutico, sono disponibili prodotti lattiero-caseari arricchiti con ceppi probiotici, quali yogurt, latte e formaggi, tradizionalmente associati al mantenimento della salute digestiva e potenzialmente in grado di esercitare effetti benefici anche sul benessere psicologico. I probiotici sono inoltre disponibili in diverse formulazioni, tra cui polveri e sistemi microincapsulati, sviluppati per migliorarne la stabilità e l'efficacia. Parallelamente, sono stati sviluppati alimenti funzionali, come frutta, verdura e bevande arricchite con probiotici, al fine di incrementare l'apporto di microrganismi benefici e composti bioattivi (Ullah et al., 2025).

I prebiotici, come già discusso, sono definiti come substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi intestinali in grado di conferire benefici alla salute dell'ospite. Tra i più noti si annoverano l'inulina e i fruttooligosaccaridi, che vengono fermentati in modo selettivo dal microbiota intestinale, favorendo la crescita di specie batteriche benefiche. Attraverso la stimolazione del metabolismo microbico, i prebiotici esercitano un ruolo rilevante nella modulazione della composizione del microbiota e delle risposte immunitarie dell'ospite. Rispetto all'impiego di probiotici, sia in formulazioni mono-ceppo che multi-ceppo, l'utilizzo dei prebiotici può risultare più efficace nel determinare un miglioramento complessivo dell'equilibrio microbico intestinale (Shen et al., 2025).

Evidenze cliniche supportano inoltre il loro coinvolgimento nella regolazione dell'asse microbiota-intestino-cervello (Radford-Smith & Anthony, 2023; Shen et al., 2025). In particolare, uno studio condotto su individui sani ha dimostrato che l'assunzione di galatto-oligosaccaridi è stata in grado di ridurre la risposta del cortisolo durante lo stato di veglia e di influenzare positivamente il tono dell'umore. Un ulteriore vantaggio dei prebiotici è rappresentato dal loro profilo di sicurezza: non comportando l'introduzione diretta di microrganismi, sono associati a una minore incidenza di effetti avversi e risultano generalmente ben tollerati (Schmidt et al., 2015; Shen et al., 2025).

I simbiotici, invece, sono combinazioni di probiotici e prebiotici mirate a migliorare la salute di esseri umani e animali. Nei prodotti alimentari simbiotici, i batteri probiotici impiegano selettivamente i prebiotici come substrato per la loro proliferazione, favorendo così la modulazione positiva del microbiota intestinale.

L'impiego combinato e scientificamente mirato di probiotici, postbiotici, prebiotici, paraprobiotici e simbiotici costituisce una strategia sicura e alternativa nella prevenzione e nel trattamento anche di infezioni microbiche, con particolare rilevanza nell'attuale scenario post-pandemico. È quindi fondamentale aggiornare le conoscenze in questo ambito, al fine di esplorare nuove possibilità applicative di tali prodotti in ambito umano e animale (Yadav et al., 2022).

5.4 Prospettive terapeutiche emergenti

Più recentemente, sono emerse nuove prospettive terapeutiche che ampliano l'arsenale di interventi mirati al microbiota, tra cui il trapianto di microbiota fecale (FMT), il trapianto di consorzi batterici (BCT), la terapia con fagi e l'impiego di vescicole di membrana esterne (OMVs). Nonostante i meccanismi specifici differiscano, tutti questi approcci perseguono un obiettivo comune: sostituire i microrganismi patogeni o disbiotici con popolazioni microbiche benefiche, contribuendo così a ristabilire l'equilibrio intestinale (Arnold et al., 2016; Cosimato et al., 2026).

5.4.1 Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il trapianto di microbiota fecale (FMT) consiste nel trasferimento del microbiota intestinale di un donatore sano a un ricevente con l'obiettivo di ripristinare la condizione di eubiosi intestinale. Tale strategia è oggetto di studio per diverse condizioni patologiche, tra cui disturbi gastrointestinali, malattie psichiatriche, patologie cutanee e metaboliche come obesità e diabete mellito di tipo 2 (Zikou et al., 2024; Cosimato et al., 2026).

In particolare, si configura come un approccio terapeutico efficace, sicuro e applicabile nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (IBD), favorendo la remissione dei sintomi clinici e una risposta terapeutica positiva (Tan et al., 2022).

Attualmente, il trapianto di microbiota fecale rappresenta un trattamento consolidato per la diarrea ricorrente da *Clostridioides difficile* resistente agli antibiotici. Nel novembre 2022, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato RBX2660 (Rebyota) come primo prodotto commerciale destinato a prevenire le recidive negli adulti.

RBX2660 contiene batteri chiave come *Bacteroidetes*, che contribuiscono a contrastare la colonizzazione da *C. difficile*. Il FMT induce modificazioni rapide del microbiota fecale del ricevente, che tende ad assumere un profilo simile a quello del donatore sano, con effetti che persistono almeno 24 settimane. La procedura richiede un'attenta selezione dei donatori e prevede somministrazione mediante clisteri, endoscopia o capsule orali, rendendo il trattamento più sicuro e accettabile. Studi clinici mostrano che il FMT aumenta la diversità microbica e induce remissioni cliniche, con effetti correlati alle caratteristiche del microbiota donatore e ricevente. La scelta di un donatore non idoneo può comportare rischi significativi, tra cui squilibri nutrizionali o insorgenza di condizioni croniche (Cosimato et al., 2026).

Pertanto, per la selezione dei donatori di microbiota fecale sono definiti criteri rigorosi di inclusione ed esclusione. Tradizionalmente, i donatori privilegiati erano il partner o un familiare del ricevente; tuttavia, negli ultimi anni si è progressivamente adottata la costituzione di pool di donatori, sottoposti a screening periodico, al fine di garantire maggiore sicurezza, ottimizzare i costi e rendere immediatamente disponibile materiale fecale pronto per il trapianto. In determinate circostanze, si considera preferibile scegliere donatori giovani e di sesso maschile, in virtù di potenziali differenze nella composizione e nella funzionalità del microbiota intestinale. Per quanto concerne i criteri di esclusione dei donatori, è fondamentale verificare la presenza di infezioni virali (es. HIV, HCV e HBV), nonché eventuali esposizioni a questi agenti. Altri aspetti da considerare includono l'uso di sostanze stupefacenti, la chemioterapia e altri fattori che possano compromettere la sicurezza del materiale fecale destinato al trapianto. (Di Bella & Petrosillo, 2013).

Per migliorare la praticità e l'accettabilità del trattamento, si stanno sperimentando somministrazioni mediante capsule contenenti preparati batterici freschi, come alternativa meno invasiva ai metodi tradizionali (Cosimato et al., 2026).

5.4.2 Trapianto di consorzio batterico (BCT)

Il trapianto di consorzio batterico (BCT) rappresenta un'alternativa promettente al FMT per modulare il microbiota intestinale, in particolare nel trattamento dell'infezione da *C. difficile* (Quaranta et al., 2022; Cosimato et al., 2026). Numerosi studi indicano che il BCT può ripristinare l'equilibrio del microbiota intestinale dopo disbiosi indotta da antibiotici, fornendo benefici comparabili al trapianto di microbiota fecale.

Un consorzio batterico sintetico, sviluppato a partire da feci di donatori sani e comprendente ceppi quali *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium lingua* e *Lactobacillus casei*, può trattare efficacemente le infezioni causate da *C. difficile*. Nei pazienti trattati con il consorzio, l'analisi del microbiota fecale ha mostrato una colonizzazione efficace dei ceppi terapeutici e la persistenza delle specie fino a sei mesi dopo l'intervento, con rapido ripristino di un pattern intestinale fisiologico.

Successivamente, è stata sviluppata una sospensione batterica sintetica composta da 13 specie isolate da donatori sani, tra cui *Acidaminococcus intestini*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium scindens*, *Lactobacillus casei* e altri. L'infusione di queste specie ha promosso la ripopolazione batterica nei pazienti con infezione ricorrente da *C. difficile*, favorendo la comparsa o l'espansione di specie precedentemente assenti o scarsamente rappresentate e inducendo modificazioni significative nella composizione microbica fecale.

Nel 2023 la FDA (Food and Drug Administration) ha approvato SER-109 (Vowst), la prima terapia orale a base di spore batteriche purificate di *Firmicutes*, indicata nella prevenzione dell'infezione causata da *C. difficile* ricorrente negli adulti (Blair, 2024; Cosimato et al., 2026). Questo prodotto mira a ripristinare selettivamente le popolazioni di *Firmicutes* depauperate dopo trattamento antibiotico, garantendo una somministrazione controllata di ceppi batterici definiti, escludendo virus e patogeni indesiderati, e migliorando la sicurezza del trattamento.

Le formulazioni orali rappresentano inoltre un'opzione più pratica e meno invasiva, anche se, l'efficacia può essere influenzata dalla capacità competitiva dei ceppi introdotti, dalla gravità della disbiosi del paziente e dal rischio di acquisire resistenza agli antibiotici, evidenziando la necessità di ulteriori studi e di una cauta applicazione clinica (Cosimato et al., 2026).

5.4.3 Vescicole della membrana esterna (OMVs)

Le vescicole della membrana esterna (OMVs, *Outer Membrane Vesicles*) sono proteoliposomi di dimensioni nanometriche (100-300 nm) rilasciate dai batteri Gram-negativi, inclusi quelli costitutivi del microbiota intestinale. Sono strutture caratterizzate da una cavità interna delimitata da un doppio strato fosfolipidico. Al loro interno e sulla loro superficie possono essere presenti numerosi componenti, tra cui lipopolisaccaridi, proteine di membrana, elementi della parete cellulare come il peptidoglicano, metaboliti ionici, molecole di segnalazione e acidi nucleici (Jalalifar et al., 2023).

Le OMVs rappresentano una strategia terapeutica innovativa e mirata. In confronto ad approcci più complessi, quali FMT o BCT, le vescicole consentono il rilascio diretto di molecole bioattive nel sito d'azione, riducendo così gli effetti collaterali (Cosimato et al., 2026).

Diversi studi hanno evidenziato come le OMVs siano in grado di modulare il microbiota intestinale promuovendo la proliferazione di batteri benefici e contrastando quella di ceppi patogeni.

Specialmente le OMVs di *Akkermansia muciniphila* hanno mostrato un ruolo protettivo. Esse, infatti, favoriscono la crescita selettiva di batteri benefici, migliorano l'immunità mucosale e preservano l'integrità della barriera intestinale attraverso l'up-regolazione di proteine delle giunzioni strette e la produzione di muco (Wang et al., 2023; Cosimato et al., 2026).

Ulteriori evidenze sperimentali hanno mostrato effetti analoghi per le vescicole extracellulari derivanti da *Lactobacillus kefirgranum*, *Clostridium butyricum*, *Escherichia coli* Nissle 1917 e *Lactobacillus paracasei*. Tali vescicole sono in grado di modulare l'infiammazione intestinale, preservare la barriera epiteliale, regolare l'espressione di citochine pro-infiammatorie e

antinfiammatorie e favoriscono la ricostituzione del microbiota, sia in modelli cellulari sia in modelli murini con colite (Cosimato et al., 2026).

L'applicazione delle vescicole della membrana esterna presenta alcune limitazioni, tra cui la bassa resa produttiva e il potenziale rischio di effetti tossici legati alla presenza di componenti citotossiche, come LPS. A tal proposito, sono stati proposti diversi approcci volti a superare tali criticità, tra cui la manipolazione genetica dei ceppi batterici, finalizzata a ridurre l'endotossicità. Inoltre, l'induzione termica è stata proposta come strategia per incrementare la produzione di OMVs, migliorandone la resa complessiva (Jalalifar et al., 2023).

5.4.4 Terapia con fagi

I batteriofagi, o fagi, sono virus procariotici che infettano selettivamente i batteri e rappresentano strumenti promettenti per la modulazione mirata del microbiota intestinale. I batteriofagi rappresentano una componente predominante del viroma intestinale umano, costituendone circa il 90% e formando il cosiddetto "fageoma". Quest'ultimo è composto principalmente da diverse famiglie virali, tra cui *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae* e *Microviridae*. Negli ultimi anni, crescente attenzione è stata rivolta al ruolo del fageoma nella salute dell'ospite, in quanto variazioni nella sua composizione sono state associate alla progressione di diverse patologie, tra cui malattie epatiche. Tali evidenze suggeriscono che i batteriofagi rappresentino componenti in grado di influenzare l'equilibrio microbico e, di conseguenza, lo stato di salute dell'organismo umano. In particolare, i batteriofagi si configurano come un approccio terapeutico promettente nel contrasto dei batteri resistenti agli antimicrobici (Fujiki & Schnabl, 2023).

Diversi studi preclinici e clinici hanno dimostrato l'efficacia della terapia con fagi nel trattamento di patologie associate a disbiosi. Ad esempio, cocktail di fagi specifici contro ceppi AIEC, implicati nel morbo di Crohn, hanno ridotto l'infiammazione intestinale nei modelli murini, senza alterare il microbiota commensale, supportando la sicurezza e l'efficacia di approcci mirati. Analogamente, fagi diretti contro *Klebsiella pneumoniae* hanno ridotto la carica microbica e mitigato l'infiammazione in pazienti affetti da IBD.

Studi in bioreattori hanno evidenziato la capacità dei cocktail di fagi di ridurre rapidamente l'abbondanza di *C. difficile*, preservando al contempo i principali microrganismi commensali. Ciò suggerisce anche un effetto protettivo aggiuntivo nella prevenzione della ricolonizzazione da parte del patogeno e nel consolidamento del microbiota.

Esperimenti *in vitro* e in modelli animali hanno confermato che combinazioni ottimizzate di fagi possono indurre la lisi completa del batterio target, prevenendo l'insorgenza di ceppi resistenti.

Nonostante questi risultati promettenti, alcune sperimentazioni cliniche hanno riportato risultati limitati.

In conclusione, la terapia con fagi rappresenta un'opzione terapeutica innovativa, ma la sua applicazione clinica richiede ulteriori studi per ottimizzare i cocktail, comprendere le interazioni con il microbiota e definire protocolli personalizzati in grado di affrontare la complessità della resistenza batterica e della variabilità dei patogeni (Cosimato et al., 2026).

5.4.5 Vantaggi e limiti

Questi approcci terapeutici presentano vantaggi e criticità ben definiti (Tabella 3). Tra i principali punti di forza rientrano la capacità di ristabilire rapidamente la diversità microbica, modulare la risposta immunitaria e correggere alterazioni metaboliche. Tuttavia, permangono alcune limitazioni, tra cui l'elevata variabilità delle risposte individuali, la possibile insorgenza di effetti avversi inattesi, la difficoltà nella standardizzazione delle preparazioni e i costi spesso elevati (Cosimato et al., 2026). Inoltre, l'assenza di protocolli condivisi e la scarsità di studi a lungo termine limitano le conoscenze relative alla sicurezza e alla durata degli effetti di tali interventi.

Alla luce di queste criticità, la ricerca futura dovrebbe essere orientata all'ottimizzazione di queste strategie, con particolare attenzione a sicurezza, efficacia, riproducibilità e personalizzazione (Lim & Lim, 2025; Cosimato et al., 2026).

Tabella 3 - Emerging microbiota-targeted therapies: advantages and limitations.

EMERGING MICROBIOTA-TARGETED THERAPIES			
THERAPEUTIC APPROACH	DESCRIPTION	ADVANTAGES	LIMITATIONS
<i>FMT</i> (<i>Fecal Microbiota Transplantation</i>)	Restoration of microbial diversity and competitive exclusion of pathogens.	High efficacy, safety, reproducibility, rapid effects.	Donor-related risks, limited standardization.
<i>BCT</i> (<i>Bacterial Consortium Transplantation</i>)	Controlled colonization and selective restoration of the microbiota.	Greater safety, reproducibility.	Variable efficacy, competition with resident microbiota.
<i>OMVs</i> (<i>Outer Membrane Vesicles</i>)	Immune modulation and enhancement of intestinal barrier integrity.	Targeted microbiota modulation, reduced systemic side effects.	Potential toxicity (LPS); low production efficiency.
<i>Phage Therapy</i>	Selective lysis of pathogenic bacteria.	High specificity, preservation of commensal microbiota.	Need for personalization, variable clinical outcomes.

CONCLUSIONI

In questo elaborato è stato analizzato il ruolo del microbiota intestinale nell'equilibrio fisiologico dell'ospite, con particolare attenzione alle sue funzioni metaboliche, strutturali, immunitarie e neurobiologiche, nonché ai fattori in grado di modularne la composizione (Valdes et al., 2018; Van Hul et al., 2024). Parallelamente, è stata approfondita l'interazione tra microbiota e composti fitochimici, evidenziando il ruolo centrale dei processi di biotrasformazione microbica nel determinare la biodisponibilità e l'attività biologica di tali molecole (Rowland et al., 2018; Pacyga et al., 2025).

L'analisi condotta ha inoltre messo in luce come le piante medicinali possano esercitare effetti significativi sulla modulazione della microflora intestinale, contribuendo al mantenimento o al ripristino di condizioni di eubiosi (Pacyga et al., 2025). In questo contesto, il microbiota emerge non solo come bersaglio, ma anche come attore attivo nei processi di trasformazione dei composti di origine vegetale (Rowland et al., 2018).

Un'attenzione particolare è stata dedicata alla disbiosi intestinale, considerata come condizione caratterizzata da una perdita dell'equilibrio funzionale dell'ecosistema microbico e associata a numerose patologie croniche (Winter & Bäumlér, 2023; Weiss & Hennet, 2017). Le evidenze attuali suggeriscono che tale condizione non riguarda solo i cambiamenti nella composizione del microbiota, ma anche le sue funzioni e le interazioni tra i microrganismi, aspetti fondamentali per comprendere i meccanismi patogenetici (Winter & Bäumlér, 2023).

Nonostante i progressi scientifici, permangono numerosi limiti nella piena comprensione delle interazioni tra microbiota, ospite e composti bioattivi, dovuti alla complessità e alla variabilità interindividuale del sistema (Van Hul et al., 2024; Rowland et al., 2018). Tali aspetti evidenziano la necessità di ulteriori studi integrati, in grado di combinare approcci microbiologici, metabolomici e clinici.

Le evidenze disponibili suggeriscono che la modulazione del microbiota intestinale attraverso l'uso di composti di origine vegetale rappresenti una promettente strategia terapeutica, il cui potenziale applicativo dovrà essere ulteriormente esplorato per il suo possibile impiego nella prevenzione e nel trattamento di diverse condizioni patologiche (Pacyga et al., 2025; Arnold et al., 2016).

In conclusione, stanno emergendo approcci innovativi di modulazione del microbiota, tra cui il trapianto di microbiota fecale, i consorzi batterici definiti, la terapia con batteriofagi e l'impiego di vescicole extracellulari, che rappresentano prospettive promettenti per il trattamento della disbiosi,

pur richiedendo ulteriori studi per valutarne efficacia e sicurezza a lungo termine (Arnold et al., 2016; Quaranta et al., 2022; Fujiki & Schnabl, 2023; Jalalifar et al., 2023; Cosimato et al., 2026).

BIBLIOGRAFIA

Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473-493.

Airola C, Severino A, Porcari S, Fusco W, Mullish BH, Gasbarrini A, Cammarota G, Ponziani FR, Ianaro G. Future Modulation of Gut Microbiota: From Eubiotics to FMT, Engineered Bacteria, and Phage Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(5):868.

Alum, E.U. Role of phytochemicals in cardiovascular disease management: Insights into mechanisms, efficacy, and clinical application. *Phytomedicine Plus*, 2025 5(1), 100695.

Andreu-Sánchez S., Blanco-Míguez, A, Wang, D, Golzato D, Manghi P, Heidrich V, et al. Global genetic diversity of human gut microbiome species is related to geographic location and host health. *Cell.* 2025;188(15):3942-3959.e9.

Arnold JW, Roach J, Azcarate-Peril MA. Emerging Technologies for Gut Microbiome Research. *Trends Microbiol.* 2016;24(11):887-901.

Asbaghi O, Rezaei Kelishadi M, Larky DA, Bagheri R, Amirani N, Goudarzi K, Kargar F, Ghanavati M, Zamani M. The effects of green tea extract supplementation on body composition, obesity-related hormones and oxidative stress markers: a grade-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2024;131(7):1125-1157.

Baldi S, Tristán Asensi M, Pallecchi M, Sofi F, Bartolucci G, Amedei A. Interplay between Lignans and Gut Microbiota: Nutritional, Functional and Methodological Aspects. *Molecules.* 2023;28(1):343.

Bešlo D, Golubić N, Rastija V, Agić D, Karnaš M, Šubarić D, Lučić B. Antioxidant Activity, Metabolism, and Bioavailability of Polyphenols in the Diet of Animals. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(6):1141.

Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I - autointoxication revisited. *Gut Pathog.* 2013;5(1):5.

Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III - convergence toward clinical trials. *Gut Pathog.* 2013;5(1):4.

Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsolis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlér AJ. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science.* 2017;357(6351):570-575.

Blair, H.A. SER-109 (VOWST™): A Review in the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Drugs* 84, 329–336 (2024).

Boytar AN, Skinner TL, Wallen RE, Jenkins DG, Dekker Nitert M. The Effect of Exercise Prescription on the Human Gut Microbiota and Comparison between Clinical and Apparently Healthy Populations: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(6):1534.

Bradley E, Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2359677.

Braune A, Blaut M. Bacterial species involved in the conversion of dietary flavonoids in the human gut. *Gut Microbes.* 2016;7(3):216-34.

Capasso, F., De Pasquale, R., & Grandolini, G. *Farmacognosia: Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali.* 2nd ed. Milan: Springer; 2011.

Capasso L, De Masi L, Sirignano C, Maresca V, Basile A, Nebbioso A, Rigano D, Bontempo P. Epigallocatechin Gallate (EGCG): Pharmacological Properties, Biological Activities and Therapeutic Potential. *Molecules.* 2025;30(3):654.

Capodici, A., Mocciaro, G., Gori, D., Landry, M.J., Masini, A., Sanmarchi, F., Fiore, M., Coa, A.A., Castagna, G., Gardner, C.D. & Guaraldi, F. (2024). Cardiovascular health and cancer risk associated with plant based diets: An umbrella review. *PLoS ONE*, 19(5), e0300711.

Capurso L. Il microbiota intestinale. *Recenti Prog Med.* 2016;107(6):257-266.

Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-209.

Cariello, M., Arconzo, G., & Moschetta, A. Intestinal microbiota modulation as a therapeutic target in metabolic disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(30), 4984–5003.

Carratù, B., & Sanzini, E. Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale. *Ann Ist Super Sanità*. 2005;41(1):7-16.

Chen, S., Zhao, Z., Ke, L., Li, Z., Li, W., Zhang, Z., Zhou, Y., Feng, X., & Zhu, W. Resveratrol improves glucose uptake in insulin-resistant adipocytes via SIRT1. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;55:209–218.

Chen L, Zhernakova DV, Kurilshikov A, Andreu-Sánchez S, Wang D, Augustijn HE, Vich Vila A; Lifelines Cohort Study; Weersma RK, Medema MH, Netea MG, Kuipers F, Wijmenga C, Zhernakova A, Fu J. Influence of the microbiome, diet and genetics on inter-individual variation in the human plasma metabolome. *Nat Med*. 2022;28(11):2333-2343.

Ciupei D, Colișar A, Leopold L, Stănilă A, Diaconeasa ZM. Polyphenols: From Classification to Therapeutic Potential and Bioavailability. *Foods*. 2024;13(24):4131.

Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016;13:43.

Clavel, T., Desmarchelier, C., Haller, D., Gérard, P., Rohn, S., Lepage, P., & Daniel, H. (2014). Intestinal microbiota in metabolic diseases: From bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. *Gut Microbes*. 2014;5(4), 544-551.

Collins, S. L., & Patterson, A. D. The gut microbiome: An orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(1), 19-32.

Colonetti L, Grande AJ, Toreti IR, Ceretta LB, da Rosa MI, Colonetti T. Green tea promotes weight loss in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Nutr Res.* 2022;104:1-9.

Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Nutr.* 2019;6:188.

Cosimato I, Brescia A, Franci G, Casolaro V, Folliero V. Emerging Therapeutic Approaches for Modulating the Intestinal Microbiota. *Pharmaceutics.* 2026;18(2):197.

Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):65.

Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, Berenjian A, Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92.

De Santa F, Strimpakos G, Marchetti N, Gargari G, Torcinaro A, Arioli S, Mora D, Petrella C, Farioli-Vecchioli S. Effect of a multi-strain probiotic mixture consumption on anxiety and depression symptoms induced in adult mice by postnatal maternal separation. *Microbiome.* 2024;12(1):29.

Di Bella, S., Drapeau, C., García-Almodóvar, E., & Petrosillo, N. Fecal microbiota transplantation: the state of the art. *Infectious Disease Reports.* 2013;5(2), e13.

Di Rienzo, C., & Proietti, M. Microbiota, microbioma, micobioma. *Intestino efficiente per una salute ottimale.* Roma: Etimpresa; 2019.

Dikeocha, I. J., Al-Kabsi, A. M., Miftahussurur, M., & Alshawsh, M. A. Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *FASEB Journal.* 2022;36(6), e22350.

Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients.* 2021;13(1):273.

Dos Santos, A., & Galiè, S. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Metabolic Syndrome and Sleep Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2024;16(3), 390.

Durazzo A, Lucarini M, Camilli E, Marconi S, Gabrielli P, Lisciani S, Gambelli L, Aguzzi A, Novellino E, Santini A, Turrini A, Marletta L. Dietary Lignans: Definition, Description and Research Trends in Databases Development. *Molecules*. 2018;23(12):3251.

Favari C, Rinaldi de Alvarenga JF, Sánchez-Martínez L, Tosi N, Mignogna C, Cremonini E, Manach C, Bresciani L, Del Rio D, Mena P. Factors driving the inter-individual variability in the metabolism and bioavailability of (poly)phenolic metabolites: A systematic review of human studies. *Redox Biol*. 2024;71:103095.

Fujiki J, Schnabl B. Phage therapy: Targeting intestinal bacterial microbiota for the treatment of liver diseases. *JHEP Rep*. 2023;5(12):100909.

Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504(7480), 446-450.

Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463-1482.

Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*. 1995;125(6), 1401–1412.

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Reid, G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(8), 491–502.

Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12.

González-Sarriás, A., et al. The role of phytochemicals in modulating the gut microbiota: Implications for health and disease. *Food & Function*. 2025;16(1), 45–61.

Gronich N, Geva-Zatorsky N, Herren R, Kelly L, Cohen Z, Zhou H, Chen YC, Shah K, Robinson-Catala TA, Frisby G, Karnes JH, Shoda L. Pharmacomicrobiomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;118(6):1366-1377.

Grzelczyk, J., Sz wajgier, D., Baranowska-Wójcik, E., Budryn, G., Zakł os-Szyda, M., & Sosnowska, B. Bioaccessibility of coffee bean hydroxycinnamic acids during in vitro digestion influenced by the degree of roasting and activity of intestinal probiotic bacteria, and their activity in Caco-2 and HT29 cells. *Food Chemistry*. 2022;392, 133328.

Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):32.

Hou Y, Li J, Ying S. Tryptophan Metabolism and Gut Microbiota: A Novel Regulatory Axis Integrating the Microbiome, Immunity, and Cancer. *Metabolites*. 2023;13(11):1166.

Jalalifar S, Morovati Khamisi H, Hosseini-Fard SR, Karampoor S, Bajelan B, Irajian G, Mirzaei R. Emerging role of microbiota derived outer membrane vesicles to preventive, therapeutic and diagnostic proposes. *Infect Agent Cancer*. 2023;18(1):3. Erratum in: *Infect Agent Cancer*. 2023;18(1):6.

Jarsova V, Vesely O, Dosekocil I, Tomisova K, Marsik P, Jaimes JD, Smejkal K, Kloucek P, Havlik J. Metabolism of *cis*- and *trans*-Resveratrol and Dihydroresveratrol in an Intestinal Epithelial Model. *Nutrients*. 2020;12(3):595.

Karakan T. Intermittent fasting and gut microbiota. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(12):1008.

Kerimi A, Kraut NU, da Encarnacao JA, Williamson G. The gut microbiome drives inter- and intra-individual differences in metabolism of bioactive small molecules. *Sci Rep*. 2020;10(1):19590.

Kimse L, Reinis A, Miķelsone-Jansone L, Gintere S, Krūmiņa A. A Narrative Review of Psychobiotics: Probiotics That Influence the Gut-Brain Axis. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(4):601.

Koppel, N., Maini Rekdal, V., & Balskus, E. P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017;356(6344), eaag2770.

Kroon, M.A.G.M., Wortelboer, K., Davids, M. et al. Effect of curcumin on the gut microbiota of patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and healthy participants. *Sci Rep*. 2026;16(1):11491.

Kwon C, Ediriweera MK, Kim Cho S. Interplay between Phytochemicals and the Colonic Microbiota. *Nutrients*. 2023;15(8):1989.

LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Current Opinion in Biotechnology*. 2013;24(2), 160–168.

Lim, E. C. N., & Lim, C. E. D. Microbiome-Targeted Therapies in Gastrointestinal Diseases: Clinical Evidence and Emerging Innovations. *Acta Microbiologica Hellenica*. 2025;70(3), 36.

Lin Z, Jiang T, Chen M, Ji X, Wang Y. Gut microbiota and sleep: Interaction mechanisms and therapeutic prospects. *Open Life Sci*. 2024;19(1):20220910.

Li Y, Zhang T, Sun J, Liu N. Fecal Microbiota Transplantation and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:899845.

Liu X, Alharbi A, Gibson R, Rodriguez-Mateos A. (Poly)phenol-gut microbiota interactions and their impact on human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2025;28(4):316-322.

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.

Lv J, Jin S, Zhang Y, Zhou Y, Li M, Feng N. Equol: a metabolite of gut microbiota with potential antitumor effects. *Gut Pathog*. 2024;16(1):35.

Makarewicz M, Drożdż I, Tarko T, Duda-Chodak A. The Interactions between Polyphenols and Microorganisms, Especially Gut Microbiota. *Antioxidants* (Basel). 2021;10(2):188.

Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021;10(11):3164.

Mancabelli L, Tarracchini C, Longhi G, Alessandri G, Ventura M, Turrone F. Dissecting the molecular interactions between botanical extracts and the human gut microbiota. *Front Microbiol*. 2025;16:1610170.

Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D. A., Hirschfield, G. M., Hold, G., Hart, A. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2), 330–339.

Milutinović M, Dimitrijević-Branković S, Rajilić-Stojanović M. Plant Extracts Rich in Polyphenols as Potent Modulators in the Growth of Probiotic and Pathogenic Intestinal Microorganisms. *Front Nutr*. 2021;8:688843.

Mirmohammadali SN, Rosenkranz SK. Dietary phytochemicals, gut microbiota composition, and health outcomes in human and animal models. *Biosci Microbiota Food Health*. 2023;42(3):152-171.

Németh K, Plumb GW, Berrin JG, Juge N, Jacob R, Naim HY, Williamson G, Swallow DM, Kroon PA. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *Eur J Nutr*. 2003;42(1):29-42.

Neroni B, Evangelisti M, Radocchia G, Di Nardo G, Pantanella F, Villa MP, Schippa S. Relationship between sleep disorders and gut dysbiosis: what affects what? *Sleep Med*. 2021;87:1-7.

Obayomi OV, Olaniran AF, Malomo AA, Agaja FO, Olojede AO, Osemwegie OO. Gut dysbiosis and chronic diseases: Unraveling contributing factors, health implications, and therapeutic interventions. *Food and Humanity*. 2025;5:100892.

Pacyga K, Tabiś A, Pacyga P. Medicinal Plants for a Healthy Gut Microbiome: Scientific Insights into Modern Herbal Applications. *Int J Mol Sci*. 2025;26(22):10875.

Pacyga, K., Tabiś, A., & Pacyga, D. Early-life gut microbiota development and its long-term impact on host health. *Nutrients*. 2025;17(2), 345.

Pant A, Maiti TK, Mahajan D, Das B. Human Gut Microbiota and Drug Metabolism. *Microb Ecol*. 2023;86(1):97-111.

Percival RS, Devine DA, Duggal MS, Chartron S, Marsh PD. The effect of cocoa polyphenols on the growth, metabolism, and biofilm formation by *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. *Eur J Oral Sci*. 2006;114(4):343-8.

Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153(2):448–459.e8.

Plamada D, Vodnar DC. Polyphenols-Gut Microbiota Interrelationship: A Transition to a New Generation of Prebiotics. *Nutrients*. 2021;14(1):137.

Quaranta G, Ianaro G, De Maio F, Guarnaccia A, Fancello G, Agrillo C, Iannarelli F, Bibbo S, Amedei A, Sanguinetti M, Cammarota G, Masucci L. "Bacterial Consortium": A Potential Evolution of Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5787373.

Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression. *Nutrients*. 2023;15(8):1880.

Riva A, Kolimar D, Spittler A, Wisgrill L, Herbold CW, Abranko L, et al. Conversion of rutin, a prevalent dietary flavonol, by the human gut microbiota. *Front Microbiol*. 2020;11:585428.

Rodríguez-Daza MC, Pulido-Mateos EC, Lupien-Meilleur J, Guyonnet D, Desjardins Y, Roy D. Polyphenol-Mediated Gut Microbiota Modulation: Toward Prebiotics and Further. *Front Nutr*. 2021;8:689456.

Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*. 2018;57(1), 1–24.

Santhiravel S, Bekhit AEA, Mendis E, Jacobs JL, Dunshea FR, Rajapakse N, Ponnampalam EN. The Impact of Plant Phytochemicals on the Gut Microbiota of Humans for a Balanced Life. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8124.

Saura-Calixto, F., Serrano, J., & Goñi, I. Intake and bioaccessibility of total polyphenols in a whole diet. *Food Chemistry*. 2007;101(2), 492–501.

Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham LD, Wibowo MC, Wurth RC, Punthambaker S, Tierney BT, Yang Z, Hattab MW, Avila-Pacheco J, Clish CB, Lessard S, Church GM, Kostic AD. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*. 2019;25(7):1104-1109.

Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(10):1793-801.

Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell*. 2018;172(6):1198-1215.

Servida S, Piontini A, Gori F, Tomaino L, Moroncini G, De Gennaro Colonna V, La Vecchia C, Vigna L. Curcumin and Gut Microbiota: A Narrative Overview with Focus on Glycemic Control. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7710.

S.E. Winter, & A.J. Bäumler, Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2023;120 (50) e2316579120.

Shahane K, Kshirsagar M, Tambe S, Jain D, Rout S, Ferreira MKM, Mali S, Amin P, Srivastav PP, Cruz J, Lima RR. An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of *Calendula officinalis* L. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):611.

Shen Y, Fan N, Ma SX, Cheng X, Yang X, Wang G. Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Therapy. *MedComm* (2020). 2025;6(5):e70168.

Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610), 56–64.

Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(5):273-87.

Stein, A. J., & Rodríguez-Cerezo, E. Functional food in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. European Commission – Joint Research Centre, Institute for Prospective Technological Studies.

Stevens JF, Maier CS. The Chemistry of Gut Microbial Metabolism of Polyphenols. *Phytochem Rev*. 2016;15(3):425-444.

Takami M, Aoi W, Matsumoto K, Kato Y, Kobayashi Y, Kuwahata M. High-intensity exercise impairs intestinal barrier function by generating oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr*. 2024;74(2):136-140.

Tan XY, Xie YJ, Liu XL, Li XY, Jia B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:8266793.

Thammarutwasik P, Hongpattarakere T, Chantachum S, Kijroongrojana K, Itharat A, Reanmongkol W, Tewtrakul S, Ooraikul B. Prebiotics – A review. *Songklanakarin J Sci Technol*. 2009;31(4):401–408.

Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2019;6:47.

Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836.

Tiwari, B.K., Brunton, N.P. & Brennan, C.S. (Eds.). Handbook of Plant Food Phytochemicals: Sources, Stability and Extraction. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2013.

Tsunoda, S.M., Gonzales, C., Jarmusch, A.K. et al. Contribution of the Gut Microbiome to Drug Disposition, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:971–984.

Ullah H, Arbab S, Chang C, Bibi S, Muhammad N, Rehman SU, Suleman, Ullah I, Hassan IU, Tian Y, Li K. Gut microbiota therapy in gastrointestinal diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1514636.

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:k2179.

Valentová K. Biotransformation of Natural Products and Phytochemicals: Metabolites, Their Preparation, and Properties. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8030.

Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, De Vos WM, Tilg H, El-Omar EM. What defines a healthy gut microbiome? *Gut.* 2024;73(11):1893-1908.

Wang X, Lin S, Wang L, Cao Z, Zhang M, Zhang Y, Liu R, Liu J. Versatility of bacterial outer membrane vesicles in regulating intestinal homeostasis. *Sci Adv.* 2023;9(11):eade5079.

Wang X, Qi Y, Zheng H. Dietary Polyphenol, Gut Microbiota, and Health Benefits. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1212.

Wang X, Zhao J, Feng Y, Feng Z, Ye Y, Liu L, Kang G and Cao X. Evolutionary Insights Into Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:916543.

Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2959-2977.

Williamson G. Bioavailability of Food Polyphenols: Current State of Knowledge. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2025;16(1):315-332.

Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res.* 2017;179:204-222.

Yadav, M.K., Kumari, I., Singh, B. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106:505–521.

Yang, Y. & Ling, W. Health benefits and future research of phytochemicals: A literature review. *Journal of Nutrition.* 2025;155(1), 87–101.

Yoo S, Jung SC, Kwak K, Kim JS. The Role of Prebiotics in Modulating Gut Microbiota: Implications for Human Health. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4834.

Yu Y, Wang W, Zhang F. The Next Generation Fecal Microbiota Transplantation: To Transplant Bacteria or Virome. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(35):e2301097.

Zhang L, Marfil-Sánchez A, Kuo TH, Seelbinder B, van Dam L, Depetris-Chauvin A, Jahn LJ, Sommer MOA, Zimmermann M, Ni Y, Panagiotou G. Gut microbiome-mediated transformation of dietary phytonutrients is associated with health outcomes. *Nat Microbiol.* 2026;11(1):94-110.

Zhang X, Li Y, Zhang F, Zhou G. Exercise and Diet Reshape Athletes' Gut Microbiota: Countering Health Challenges in Athletes. *Life (Basel).* 2025;15(12):1812.

Zhang, Y, Liu X, Zhang L, Wang J, Chen X, Li Y, et al. Bioactive phytochemicals and their potential roles in modulating gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology.* 2023;142:233–247.

Zhu J, He L. The Modulatory Effects of Curcumin on the Gut Microbiota: A Potential Strategy for Disease Treatment and Health Promotion. *Microorganisms.* 2024;12(4):642.

Zikou, E., Koliaki, C., & Makrilakis, K. The Role of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in the Management of Metabolic Diseases in Humans: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2024;12(8), 1871.

Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*. 2019;570(7762):462-467.

SITOGRAFIA

Centro Studi Probiotica e Nutrizione. Microglia e microbiota intestinale: asse intestino-cervello. 2023 Jul 27. Available from: <https://centrostudiprobioticanutrizione.it/articoliscientifici/microglia/>

<https://www.humanitas.it/enciclopedia/vitamine/carotenoidi/>

Istituto Superiore di Sanità – Epicentro. (s.d.). Integratori alimentari.
<https://www.epicentro.iss.it/integratori/>