

I.C.P. srl
via pusterla,1
25128 brescia

tel/fax 030 5032090
staff@pediatria.it

cf/p.iva 01894450988
iscr. REA BS n. 367281

Corso base su microbiota e salute per le professioni sanitarie

5 giugno 2026 – 4 giugno 2027

<https://www.smart-ecm.it/corsi/corso-ecm-fad-microbiota-microbioma-salute>

Programma del corso

Modulo 1: Introduzione al Microbioma Umano: Concetti, Composizione e Metodi di Studio

Questo modulo fornisce le basi concettuali e metodologiche per comprendere il mondo del microbiota umano. Verranno esplorate le definizioni chiave, l'evoluzione storica degli studi, le tecniche di indagine e i fattori che ne influenzano la composizione, preparando il terreno per un'analisi approfondita delle sue funzioni e implicazioni cliniche.

Obiettivi di apprendimento del Modulo 1

Al termine del modulo il partecipante sarà in grado di:

- distinguere microbiota, microbioma, metagenoma e metaboloma;
- comprendere i principali phyla batterici e il concetto di diversità microbica;
- interpretare il significato clinico di alfa-diversità e beta-diversità;
- comprendere vantaggi e limiti delle principali metodologie di studio del microbiota;
- riconoscere i principali fattori che influenzano la composizione del microbiota umano;
- interpretare criticamente i limiti dei test commerciali del microbiota.

1.1 Dalla Microflora al Microbioma: Evoluzione Concettuale e Definizioni

Il capitolo introduce il lessico fondamentale della disciplina, distinguendo con precisione i concetti spesso utilizzati come sinonimi nel linguaggio comune. Verrà ripercorso il cammino storico che dalla microbiologia tradizionale ha condotto alle moderne tecnologie di sequenziamento. Si chiarirà la differenza tra microbiota, inteso come insieme dei microrganismi che colonizzano un determinato distretto corporeo, e microbioma, che comprende anche il patrimonio genetico complessivo di tali comunità. Si introdurranno inoltre i concetti di metagenoma, metatrascrittoma, metaproteoma e metabolomica, illustrando la prospettiva olobiontica che considera l'essere umano e i suoi microrganismi come un'unica entità funzionale coevoluta. Verranno presentate le principali categorie tassonomiche dei microrganismi commensali (batteri, archaea, funghi, virus, protozoi) e l'ordine di grandezza numerico delle popolazioni microbiche rispetto alle cellule umane, ridimensionando alla luce delle evidenze più recenti il classico rapporto 10:1. Si descriverà il superamento del limite rappresentato dai microrganismi non coltivabili, che per decenni ha celato la reale ricchezza delle comunità microbiche umane, e si presenteranno i grandi progetti internazionali come l'Human Microbiome Project (HMP) statunitense e il progetto europeo MetaHIT, evidenziandone obiettivi e l'evoluzione concettuale che ha portato a considerare il microbiota come un vero e proprio organo metabolico.

1.2 Composizione e Diversità del Microbiota Umano

Il capitolo analizza la tassonomia e la distribuzione delle popolazioni microbiche nell'uomo. Verranno descritti i principali phyla batterici che dominano l'ecosistema intestinale, come Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, illustrando i loro ruoli funzionali prevalenti. Vengono presentati i principali indici utilizzati per descrivere quantitativamente la composizione delle comunità microbiche. Si illustra il significato dell'alfa-diversità (ricchezza e uniformità all'interno di un singolo campione) e della beta-diversità (differenze tra campioni diversi), con riferimento agli indici più diffusi come Shannon, Simpson, Chao1 e UniFrac. Si introduce il concetto di enterotipo, proposto da Arumugam e collaboratori, e le successive revisioni critiche del modello. Il capitolo offre inoltre una panoramica sui limiti interpretativi di questi indicatori e sull'importanza di contestualizzarli rispetto a variabili demografiche, dietetiche e cliniche. Si discuterà inoltre il concetto di 'core microbiome', ovvero l'insieme di generi microbici comuni alla maggior parte degli individui sani, e di come la sua stabilità sia cruciale per la resilienza dell'ospite. Verrà introdotto il concetto di rapporto tra taxa microbici (es. Firmicutes/Bacteroidetes), sottolineandone il valore descrittivo ma non diagnostico, e le forti limitazioni interpretative nel contesto della complessità ecologica del microbiota. Sarà sottolineato come tali rapporti non possano essere considerati marcatori diagnostici isolati, ma debbano essere contestualizzati all'interno della complessità ecologica dell'intero microbiota e delle caratteristiche cliniche dell'ospite.

Il capitolo introdurrà inoltre il concetto di rete microbica ("microbial network"), descrivendo il microbiota come una comunità ecologica dinamica caratterizzata da relazioni cooperative e competitive tra microrganismi. In questo contesto verrà presentato il fenomeno del cross-feeding metabolico, attraverso il quale i metaboliti prodotti da alcune specie batteriche diventano substrato energetico per altre specie, contribuendo alla stabilità funzionale dell'ecosistema intestinale e alla produzione di metaboliti benefici per l'ospite, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA).

1.3 Metodologie per lo Studio del Microbiota: Dalla Coltura alla Metagenomica

Il capitolo illustra in modo accessibile le principali tecniche di indagine attualmente disponibili. Si partirà dai metodi coltura-dipendenti tradizionali, evidenziandone i limiti dovuti all'incapacità di coltivare in laboratorio la maggior parte dei microbi intestinali. Si descrive il sequenziamento del gene 16S rRNA come metodo di riferimento per l'identificazione tassonomica, spiegandone vantaggi e limiti in termini di risoluzione e copertura. Si introduce la metagenomica shotgun, che permette di analizzare l'intero contenuto genetico di una comunità microbica e di ottenere informazioni funzionali. Vengono inoltre presentate le tecniche complementari di metatrascrittomica, metaproteomica e metabolomica, illustrando come l'integrazione multi-omica consenta di passare dalla semplice descrizione di 'chi è presente' alla comprensione di 'cosa stanno facendo' i microrganismi. Si discutono brevemente le problematiche relative al campionamento, alla conservazione dei campioni e ai bias bioinformatici.

1.4 L'Analisi Funzionale del Microbioma: Metatranscrittomica, Metaproteomica e Metabolomica

Per comprendere appieno l'impatto del microbiota sulla salute umana, è necessario andare oltre la semplice composizione e analizzare l'attività metabolica della comunità. Questo capitolo introduce le scienze 'omiche' funzionali: la metatranscrittomica, che studia i geni effettivamente trascritti; la metaproteomica, che analizza le proteine prodotte; e la metabolomica, che misura i metaboliti risultanti, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Queste discipline forniscono un quadro dinamico delle funzioni svolte dal microbiota e del suo dialogo molecolare con l'ospite, permettendo di passare dalla semplice identificazione dei microrganismi alla comprensione delle loro attività biologiche. Le tecniche di analisi funzionale consentono inoltre di approfondire fenomeni di cooperazione metabolica tra microrganismi, come il cross-feeding, attraverso cui metaboliti prodotti da alcune specie vengono utilizzati da altre comunità batteriche, contribuendo alla stabilità e alla funzionalità dell'ecosistema intestinale.

1.5 Variabilità Interindividuale e Fattori che Influenzano la Composizione del Microbiota

Si analizzano le numerose variabili che concorrono a determinare l'unicità del microbiota di ciascun individuo, paragonabile a un'impronta digitale biologica. Vengono trattati i fattori genetici dell'ospite, l'età, il sesso, l'etnia, l'area geografica, le abitudini alimentari, lo stile di vita, l'esposizione a farmaci (in particolare antibiotici e inibitori di pompa protonica), lo stress e i ritmi circadiani. Il capitolo discute la stabilità temporale del microbiota in età adulta e i fenomeni di resilienza e resistenza alle perturbazioni esterne, ponendo le basi per i capitoli successivi sullo sviluppo e sul mantenimento dell'eubiosi. La comprensione di questi fattori è cruciale per interpretare le differenze individuali e per orientare interventi personalizzati. Il capitolo introdurrà inoltre il paradigma "One Health", che considera la salute umana, animale e ambientale come strettamente interconnesse. In questa prospettiva, il microbiota viene interpretato come un ecosistema dinamico influenzato non solo da fattori individuali, ma anche dall'ambiente, dall'alimentazione, dall'esposizione agli animali, dagli ecosistemi microbici ambientali e dall'utilizzo di antibiotici in ambito umano, veterinario e agroalimentare. Tale approccio consente di comprendere il microbiota all'interno di una rete ecologica più ampia, sottolineando l'importanza delle interazioni tra individuo, comunità e ambiente nella promozione della salute.

Modulo 2: Sviluppo, Maturazione e Funzioni Fondamentali del Microbiota Intestinale

Questo modulo esplora le fasi cruciali dello sviluppo del microbiota, dalla nascita all'età adulta, evidenziando il ruolo determinante della madre e dell'ambiente. Verranno inoltre approfondite le funzioni metaboliche, trofiche e protettive che il microbiota intestinale svolge per il mantenimento della salute dell'ospite.

Obiettivi di apprendimento del Modulo 2

Al termine del modulo il partecipante sarà in grado di:

- comprendere i principali fattori che influenzano la colonizzazione neonatale;

- descrivere l'impatto della modalità del parto e dell'allattamento sul microbiota infantile;
- comprendere il ruolo dei primi 1000 giorni nello sviluppo immunometabolico;
- riconoscere gli effetti dell'uso precoce di antibiotici sul microbiota;
- descrivere le principali funzioni metaboliche e protettive del microbiota intestinale;
- fornire indicazioni pratiche orientate alla protezione dello sviluppo fisiologico del microbiota del bambino.

2.1 La Genesi del Microbiota: Fattori Prenatali e Perinatali

Il capitolo affronta il dibattito scientifico relativo all'esistenza di un microbiota fetale, discutendo le evidenze a favore e contro la presenza di microrganismi a livello placentare, amniotico e meconiale. Si illustra l'evoluzione del paradigma classico dell'utero sterile alla luce degli studi più recenti, evidenziando le criticità metodologiche legate alla contaminazione dei campioni a basso carico microbico. Il capitolo discuterà inoltre le evidenze emergenti relative all'esistenza di un asse funzionale microbiota materno-unità feto-placentare. Pur in assenza di prove definitive a sostegno di una stabile colonizzazione microbica fetale intrauterina, numerosi studi suggeriscono che metaboliti microbici materni, componenti batterici e mediatori immunitari possano attraversare la barriera placentare ed esercitare effetti biologici sullo sviluppo fetale. Verrà approfondito il ruolo di tali segnali nella modulazione dell'ambiente immunologico intrauterino, nella maturazione metabolica e nella programmazione epigenetica del feto, in linea con il paradigma del Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD).

Vengono descritti i meccanismi ipotizzati di trasmissione materno-fetale e l'importanza del microbiota materno durante la gravidanza, con particolare attenzione alle modificazioni fisiologiche che si verificano nei diversi trimestri. Verrà inoltre introdotto il concetto di traiettoria di sviluppo del microbiota, intesa come un processo biologico non casuale ma altamente dinamico, adattativo e coevoluto con l'ospite umano. I primi colonizzatori microbici svolgono infatti un ruolo cruciale nel modellare l'ambiente intestinale neonatale, favorendo l'insediamento progressivo di comunità successive attraverso meccanismi di successione ecologica e cooperazione metabolica. Questa sequenza di eventi contribuisce alla maturazione stabile dell'ecosistema microbico e allo sviluppo fisiologico delle funzioni immunitarie, metaboliche e neuroendocrine dell'ospite.

2.2 Modalità del parto e impatto sulla colonizzazione neonatale: parto naturale versus taglio cesareo

Viene analizzato in dettaglio il ruolo determinante della modalità del parto nella prima colonizzazione del neonato. Si descrive come il passaggio attraverso il canale vaginale esponga il bambino a una specifica comunità microbica materna ricca di lattobacilli e bifidobatteri, mentre il taglio cesareo determini una colonizzazione iniziale prevalentemente cutanea e ambientale. Si discutono le implicazioni a medio e lungo termine documentate dalla letteratura, comprese le possibili correlazioni con patologie immunomediate, allergiche e metaboliche. Il capitolo presenta anche le pratiche emergenti come il vaginal seeding, con una valutazione critica delle evidenze attualmente disponibili e delle raccomandazioni delle società scientifiche. Verranno inoltre discusse strategie emergenti (vaginal e rectal seeding), con una valutazione critica delle evidenze e dei limiti attuali di sicurezza e standardizzazione.

In questo contesto verrà sottolineato il ruolo centrale dell'allattamento al seno come strategia biologicamente fisiologica e attualmente più praticabile per favorire la maturazione del microbiota neonatale e compensare almeno in parte la ridotta esposizione microbica verticale associata al taglio cesareo. Sarà inoltre affrontato il tema del parto pretermine, condizione associata a una marcata alterazione della traiettoria di sviluppo del microbiota, dovuta alla combinazione di immaturità fisiologica, ospedalizzazione, esposizione antibiotica e ridotta trasmissione microbica materna. Verrà discusso come il latte materno rappresenti un elemento fondamentale per sostenere la maturazione immunologica, metabolica e microbica del neonato pretermine.

2.3 Allattamento al seno, latte materno e oligosaccaridi: il concetto di mamma depositaria

Il capitolo approfondisce il ruolo del latte materno come vero e proprio sistema biologico per la maturazione del microbiota infantile. Vengono descritti la componente microbica del latte materno, gli oligosaccaridi del latte umano (HMOs) e il loro ruolo prebiotico selettivo nei confronti di specifici ceppi bifidobatterici. Si introduce e si sviluppa il concetto di 'mamma depositaria', inteso come trasmissione transgenerazionale di un patrimonio microbico funzionale che la madre conserva e trasferisce al figlio attraverso il parto, l'allattamento e il contatto cutaneo. Si confrontano le caratteristiche del microbiota dei bambini allattati al seno con quello dei bambini alimentati con formula, discutendo le evoluzioni delle formule artificiali con aggiunta di pre- e probiotici. Il capitolo approfondirà inoltre le differenze biologiche tra allattamento diretto al seno e somministrazione indiretta di latte materno estratto, evidenziando il possibile ruolo dell'Ossigeno, dell'ambiente, del contatto madre-neonato, della suzione e dello scambio microbico dinamico nella modulazione dell'ecosistema microbiologico infantile. Verranno discussi gli effetti della conservazione, refrigerazione e pastorizzazione sulle componenti bioattive del latte umano, incluse cellule vive, microrganismi, immunoglobuline, enzimi e metaboliti.

Il latte materno verrà infine presentato come un ecosistema biologico integrato, capace di trasferire al neonato non soltanto nutrienti, ma anche segnali immunologici, metabolici e microbici complessi, contribuendo alla costruzione della traiettoria di sviluppo del microbiota e alla maturazione fisiologica dell'asse immuno-metabolico del bambino.

2.4 Svezamento e maturazione del microbiota nei primi 1000 giorni

Si descrive la transizione dal microbiota infantile dominato da bifidobatteri a una comunità sempre più complessa e simile a quella adulta, processo che si compie indicativamente entro i primi tre anni di vita.

Il capitolo illustra l'impatto dell'introduzione di alimenti solidi, della varietà alimentare e del contesto ambientale sulla diversificazione microbica. Si sottolinea l'importanza dei primi 1000 giorni come finestra critica di plasticità, durante la quale gli eventi che modificano la composizione del microbiota possono avere ripercussioni durature sulla salute futura, in linea con il paradigma del Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Vengono inoltre analizzate le principali cause di alterazione dello sviluppo fisiologico del microbiota infantile, con particolare attenzione all'uso degli antibiotici in età pediatrica, alle loro conseguenze sulla diversità microbica e al concetto di 'antibiotic-induced dysbiosis'. Verrà inoltre discusso il possibile impatto dell'esposizione antibiotica nelle diverse finestre dello sviluppo precoce, inclusi gravidanza, profilassi intrapartum e periodo neonatale,

sottolineando l'importanza di un utilizzo appropriato e consapevole degli antibiotici nelle fasi critiche della maturazione microbiologica. Si discutono il ruolo dell'esposizione ambientale (ipotesi dell'igiene e ipotesi degli 'old friends'), il contatto con animali domestici, la frequenza di ambienti rurali o urbani, l'esposizione a inquinanti e xenobiotici. Viene inoltre considerato il contributo dell'ambiente familiare (padre, fratelli, caregiver) nella modulazione del microbiota nei casi di ridotta trasmissione verticale materna. Si forniscono indicazioni pratiche per gli operatori sanitari su come orientare le famiglie verso scelte protettive per lo sviluppo del microbiota del bambino.

2.5 Le Funzioni Metaboliche, Trofiche e Protettive del Microbiota Intestinale

Il capitolo illustra in modo sistematico le principali funzioni svolte dal microbiota intestinale, considerato a tutti gli effetti un organo metabolico ausiliario. Particolare attenzione sarà dedicata al ruolo del microbiota nelle prime fasi dello sviluppo, durante le quali le sue funzioni vanno oltre il semplice contributo metabolico. Nei primi 1000 giorni il microbiota partecipa infatti attivamente alla maturazione della barriera intestinale, allo sviluppo delle strutture mucosali, alla programmazione immunologica, metabolica e neuroendocrina e alla regolazione dei processi di neurosviluppo. Verrà discusso come questa fase rappresenti una finestra biologica critica in cui il microbiota agisce come sistema funzionale di supporto alla maturazione dell'organismo, contribuendo all'impostazione delle future traiettorie di salute. Vengono quindi descritte le funzioni digestive complementari, in particolare la fermentazione delle fibre alimentari con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) come acetato, propionato e butirato, e il loro ruolo nutritivo per i colonociti e nell'omeostasi energetica.

Si discutono la sintesi di vitamine (in particolare K e gruppo B), il metabolismo degli acidi biliari, la biotrasformazione di xenobiotici e farmaci, e la funzione di barriera contro la colonizzazione da parte di patogeni attraverso meccanismi di esclusione competitiva e produzione di batteriocine. Sarà inoltre analizzato il contributo del microbiota al mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale intestinale, regolando l'espressione delle proteine delle giunzioni strette (tight junctions) e promuovendo la produzione di muco protettivo.

Modulo 3: Il Microbiota nei Diversi Distretti Corporei e il Dialogo con il Sistema Immunitario

Questo modulo espande la prospettiva oltre l'intestino, esplorando le comunità microbiche che popolano altri distretti corporei e il loro ruolo specifico. Verrà inoltre approfondita la complessa e fondamentale interazione tra il microbiota e il sistema immunitario, evidenziando come i microrganismi influenzino la tolleranza e la risposta infiammatoria.

Obiettivi di apprendimento del Modulo 3

Al termine del modulo il partecipante sarà in grado di:

- descrivere le caratteristiche dei principali microbioti distrettuali;
- comprendere il ruolo del microbiota nel mantenimento delle funzioni barriera;
- interpretare il dialogo tra microbiota e sistema immunitario;
- riconoscere le principali implicazioni cliniche della disbiosi nei diversi distretti corporei;
- comprendere i meccanismi fondamentali della tolleranza immunologica.

3.1 Il Microbiota Intestinale: l'Ecosistema più Ricco e Studiato

Questo capitolo si concentra sull'ecosistema intestinale, il più densamente popolato e metabolicamente attivo del corpo umano. Verrà esaminata la zonazione del microbiota lungo il tratto gastrointestinale, dalle condizioni di bassa densità e alta aerobiosi dello stomaco e del piccolo intestino, fino all'ambiente anaerobico e ad altissima densità del colon. Si approfondiranno le funzioni specifiche delle diverse comunità microbiche in relazione alla loro localizzazione anatomica e all'interazione con l'epitelio e il sistema immunitario associato all'intestino (GALT).

3.2 Il Microbiota Cutaneo: La Nostra Prima Linea di Difesa

La pelle ospita un ecosistema microbiano complesso che funge da barriera protettiva contro agenti patogeni esterni. Questa sezione descrive la composizione del microbiota cutaneo, dominato da generi come *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, e il suo ruolo nel mantenimento del pH fisiologico della pelle e nella produzione di peptidi antimicrobici. Verrà inoltre esplorata la correlazione tra alterazioni del microbiota cutaneo (disbiosi) e lo sviluppo di condizioni dermatologiche comuni come l'acne, la dermatite atopica e la psoriasi.

3.3 Il Microbiota Orale e Respiratorio: Le Porte d'Ingresso dell'Organismo

Il cavo orale è un ambiente unico che ospita centinaia di specie microbiche organizzate in biofilm complessi. Il capitolo ne analizza la composizione e il ruolo in condizioni di salute, ma anche il coinvolgimento nella patogenesi di carie, gengiviti e periodontiti.

Verrà inoltre approfondito il ruolo del microbiota orale come possibile sorgente di infiammazione sistemica cronica di basso grado. Saranno discussi i meccanismi attraverso cui la disbiosi orale, la permeabilità gengivale e la traslocazione di microrganismi o mediatori infiammatori possano contribuire ad alterazioni a distanza dal cavo orale. Verranno presentate le principali evidenze associative tra patologie parodontali e malattie cardiovascolari, metaboliche, reumatologiche e oncologiche, sottolineando sempre la necessità di distinguere correlazione e causalità.

Particolare attenzione sarà dedicata anche alle correlazioni tra salute orale materna e outcome della gravidanza, incluse le associazioni riportate in letteratura tra disbiosi orale, parto pretermine, basso peso alla nascita e complicanze ostetriche infiammatorie.

Si passerà poi ad esaminare il microbiota delle vie aeree superiori e inferiori, un tempo considerate sterili, illustrando come la sua composizione influenzi la salute respiratoria e sia associata a patologie come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

3.4 Il Microbiota Urogenitale: un Ecosistema Genere-Specifico

Questa sezione esplora le comunità microbiche che popolano il tratto urogenitale, evidenziandone le significative differenze tra i sessi. Un'attenzione particolare sarà dedicata al microbiota vaginale, caratterizzato in condizioni di salute dalla dominanza di specie del genere *Lactobacillus*. Verrà spiegato come questi batteri contribuiscano a mantenere un pH acido e a produrre sostanze antimicrobiche, proteggendo dalle infezioni vaginali e dalle malattie a trasmissione sessuale. Sarà inoltre fornita una panoramica del microbiota del tratto urinario e genitale maschile.

3.5 Immunomodulazione: Come il Microbiota Educa il Sistema Immunitario

Si approfondisce il ruolo cruciale del microbiota nell'educazione e nella maturazione del sistema immunitario, soprattutto nelle fasi precoci della vita. Vengono descritti i meccanismi di interazione tra microrganismi commensali e tessuto linfoide associato all'intestino (GALT), il ruolo delle cellule M, delle cellule dendritiche e dei linfociti T regolatori. Si illustrano i concetti di tolleranza immunologica, di omeostasi tra risposta Th1, Th2, Th17 e Treg, e le conseguenze della disbiosi sulla genesi di patologie autoimmuni, allergiche e infiammatorie croniche. Il capitolo richiama l'ipotesi dell'igiene e le sue evoluzioni concettuali più recenti, sottolineando come l'equilibrio microbico sia fondamentale per prevenire risposte immunitarie inappropriate. Verrà inoltre accennato il possibile ruolo del microbiota nella modulazione della risposta vaccinale e della resilienza immunitaria.

Modulo 4: L'Asse Intestino-Cervello: una Rete di Comunicazione Bidirezionale

Questo modulo è interamente dedicato all'asse intestino-cervello, una complessa rete di comunicazione bidirezionale che collega il microbiota intestinale al sistema nervoso centrale. Verranno esplorate le vie di segnalazione, il ruolo dei metaboliti microbici e le implicazioni emergenti per lo sviluppo neurologico e i disturbi psichiatrici.

Obiettivi di apprendimento del Modulo 4

Al termine del modulo il partecipante sarà in grado di:

- descrivere le principali componenti dell'asse intestino-cervello;
- comprendere il ruolo dei metaboliti microbici nella comunicazione neuro-immuno-endocrina;
- interpretare criticamente le evidenze relative al microbiota e ai disturbi neurologici e psichiatrici;
- distinguere tra dati sperimentali preliminari ed evidenze cliniche consolidate;
- comprendere i limiti attuali delle applicazioni cliniche in questo ambito.

4.1 Definizione dell'Asse Intestino-Cervello: Anatomia e Componenti Chiave

Questo capitolo introduce il concetto di asse intestino-cervello, descrivendolo come un sistema di comunicazione bidirezionale che collega il sistema nervoso centrale (SNC) con il sistema nervoso enterico (SNE), l'intestino e il suo microbiota. Verranno illustrate le principali vie di comunicazione anatomiche e funzionali, tra cui il nervo vago, le vie neuroendocrine (come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene), le vie neuroimmuni e il ruolo della circolazione sistemica nel trasportare molecole di origine microbica.

4.2 Neurotrasmettitori e Neuromodulatori di Origine Microbica

Il microbiota intestinale è in grado di produrre o modulare la sintesi di una vasta gamma di molecole neuroattive che possono influenzare la funzione cerebrale e il comportamento. Questa sezione esamina come specifici ceppi batterici possano sintetizzare neurotrasmettitori come l'acido gamma-amminobutirrico (GABA), la serotonina, la dopamina e la noradrenalina, o i loro precursori. Si analizzerà come queste sostanze possano agire localmente a livello enterico o raggiungere il SNC, influenzando l'umore, la

cognizione e la risposta allo stress, contribuendo al dialogo molecolare tra intestino e cervello.

4.3 Il Ruolo degli Acidi Grassi a Catena Corta (SCFA) nella Regolazione Neuro-Immuno-Endocrina

Gli SCFA, prodotti dalla fermentazione batterica delle fibre (come descritto nel Capitolo 2.5), sono mediatori chiave nella comunicazione intestino-cervello. Il capitolo approfondisce i loro meccanismi d'azione, spiegando come il butirrato, il propionato e l'acetato possano influenzare la permeabilità della barriera emato-encefalica, modulare l'attività delle cellule immunitarie del cervello (microglia), influenzare l'espressione genica neuronale e agire come molecole segnale per il sistema endocrino, con impatti diretti sulla neuroinfiammazione e sulla neurogenesi. Si evidenzierà il loro ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi cerebrale.

4.4 Il Microbiota nello Sviluppo Neurologico e nel Comportamento

Le evidenze scientifiche, in gran parte derivanti da modelli animali preclinici, suggeriscono un ruolo cruciale del microbiota durante le finestre critiche dello sviluppo neurologico. Questo capitolo riassume tali evidenze, illustrando come l'assenza o l'alterazione del microbiota in fase precoce possa influenzare lo sviluppo di circuiti cerebrali legati alla gestione dello stress, all'ansia e al comportamento sociale. Saranno discussi esperimenti su animali 'germ-free' e studi di trapianto fecale che supportano questa connessione, fornendo una base per comprendere le potenziali implicazioni cliniche nell'uomo.

4.5 Implicazioni Cliniche: il Ruolo del Microbiota nei Disturbi Neurologici e Psichiatrici

Questa sezione finale esplora le correlazioni emergenti tra disbiosi intestinale e una serie di disturbi del sistema nervoso centrale. Verrà presentata una panoramica delle evidenze attuali che associano alterazioni del microbiota a condizioni come il disturbo depressivo maggiore, i disturbi d'ansia, i disturbi dello spettro autistico (ASD) e le malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer. Si discuterà il potenziale ruolo del microbiota come fattore di rischio, biomcatore o bersaglio terapeutico in queste patologie, mantenendo sempre un atteggiamento prudente sulle implicazioni causali e sottolineando la necessità di ulteriori ricerche per tradurre queste scoperte in interventi clinici efficaci.

Modulo 5: Dalla Disbiosi all'Eubiosi: Strategie per il Benessere

L'ultimo modulo si concentra sulle alterazioni del microbiota, definendo la disbiosi e le sue associazioni con diverse patologie. Verranno poi presentate le strategie pratiche e innovative per promuovere e mantenere l'eubiosi, fornendo strumenti concreti per la consulenza e la gestione del paziente.

Obiettivi di apprendimento del Modulo 5

Al termine del modulo il partecipante sarà in grado di:

- definire eubiosi e disbiosi;
- riconoscere i principali fattori che alterano l'equilibrio del microbiota;
- comprendere le associazioni tra disbiosi e patologie cronico-infiammatorie e metaboliche;
- orientare il paziente verso strategie dietetiche e stili di vita favorevoli all'eubiosi;
- distinguere probiotici, prebiotici, sinbiotici e postbiotici;
- interpretare criticamente le evidenze cliniche relative agli interventi di modulazione del microbiota;
- comprendere indicazioni, limiti e prospettive future del trapianto di microbiota fecale.

5.1 Il Concetto di Disbiosi: Squilibrio e Conseguenze

Il capitolo chiarisce i concetti di eubiosi, intesa come stato di equilibrio funzionale della comunità microbica, e di disbiosi, intesa come alterazione qualitativa e/o quantitativa del microbiota che si discosta dalla condizione di equilibrio. Verranno analizzate le principali cause di disbiosi, tra cui l'uso di antibiotici, una dieta inadeguata, lo stress cronico e le infezioni. Saranno descritte le diverse tipologie di disbiosi (per perdita di diversità, per espansione di patobionti, per riduzione di simbionti benefici) e le caratteristiche tipiche di questo squilibrio, come la riduzione della diversità microbica, la perdita di specie benefiche e la proliferazione di microrganismi potenzialmente dannosi (patobionti), e come questo possa compromettere le funzioni metaboliche e protettive del microbiota.

5.2 Disbiosi e Associazione con Patologie Cronico-Infiammatorie e Metaboliche

Una condizione di disbiosi prolungata è sempre più riconosciuta come un fattore contribuente in numerose patologie croniche. Questa sezione esplora le associazioni tra alterazioni del microbiota e le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), l'obesità, il diabete di tipo 2 e la sindrome metabolica. Verranno discussi i meccanismi patogenetici ipotizzati, tra cui l'aumento della permeabilità intestinale ('leaky gut'), l'infiammazione di basso grado e l'alterata produzione di metaboliti microbici. Si presenteranno inoltre le evidenze associative emergenti tra disbiosi e patologie cardiovascolari e oncologiche, distinguendo sempre con rigore scientifico tra correlazione e causalità e sottolineando l'importanza di un approccio integrato.

5.3 Strategie Dietetiche per la Modulazione del Microbiota: Fibre, Polifenoli e Alimenti Fermentati

La dieta è uno dei più potenti strumenti per modellare la composizione e la funzione del microbiota. Il capitolo illustra come un'alimentazione ricca di fibre prebiotiche, presenti in frutta, verdura, legumi e cereali integrali, nutra selettivamente i batteri benefici. Verrà analizzato anche il ruolo dei polifenoli, composti bioattivi vegetali con effetti prebiotici e antiossidanti, e dei cibi fermentati (come yogurt, kefir, crauti) come fonti di microrganismi vivi e dei loro prodotti metabolici. Il modello della dieta Mediterranea sarà presentato come esempio di regime alimentare favorente l'eubiosi. Vengono inoltre trattati i principi di uno

stile di vita favorevole al microbiota, discutendo il ruolo dell'attività fisica, del sonno, della gestione dello stress e del corretto utilizzo dei farmaci per mantenere un equilibrio microbico funzionale.

5.4 Probiotici, Prebiotici e Sinbiotici: Definizioni, Meccanismi ed Evidenze Cliniche

Questo capitolo fornisce una chiara definizione dei termini probiotico, prebiotico e sinbiotico, secondo le definizioni dell'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Verrà spiegato che i probiotici sono microrganismi vivi che, se somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio per la salute dell'ospite. I prebiotici sono substrati utilizzati selettivamente da microrganismi dell'ospite che conferiscono un beneficio per la salute, mentre i sinbiotici sono una miscela di probiotici e prebiotici. Verrà sottolineata l'importanza della specificità di ceppo per gli effetti dei probiotici e saranno discusse le principali evidenze cliniche a supporto del loro utilizzo in specifiche condizioni, nel rispetto delle linee guida internazionali, fornendo indicazioni pratiche per gli operatori sanitari. Verrà accennato il concetto emergente di probiotici autologhi come prospettiva futura della microbiota-personalizzazione.

5.5 Postbiotici e Approcci di Nuova Generazione: il Trapianto di Microbiota Fecale (FMT)

Il capitolo finale esplora le frontiere della modulazione del microbiota. Verrà introdotto il concetto di postbiotico, definito come una preparazione di microrganismi inanimati e/o dei loro componenti che conferisce un beneficio per la salute. Si discuterà poi il Trapianto di Microbiota Fecale (FMT) come approccio terapeutico consolidato per l'infezione ricorrente da *Clostridioides difficile* e come trattamento sperimentale per altre patologie. Verranno analizzati gli aspetti procedurali, normativi, i profili di sicurezza e le prospettive future di questi interventi innovativi e delle terapie microbiche di nuova generazione, offrendo uno sguardo sulle direzioni future della ricerca e della pratica clinica.

Riassunto del corso

Il corso costituisce un programma didattico completo dedicato all'esplorazione del microbioma umano, analizzandolo dalle basi biologiche fino alle più recenti applicazioni cliniche e terapeutiche.

Basi e Metodologie (Modulo 1): Introduce il lessico fondamentale (microbiota, microbioma, scienze omiche) e le tecniche di sequenziamento avanzate. Illustra come genetica, dieta e ambiente influenzino l'unicità dell'ecosistema microbico individuale secondo la prospettiva One Health.

Sviluppo e Funzioni (Modulo 2): Si concentra sulla finestra critica dei "primi 1000 giorni" di vita. Evidenzia l'impatto cruciale del tipo di parto e dell'allattamento al seno nella colonizzazione neonatale, descrivendo inoltre le essenziali funzioni metaboliche, digestive e protettive dei batteri intestinali.

Distretti e Immunità (Modulo 3): Espande la prospettiva oltre l'intestino, mappando il microbiota di cute, cavo orale, vie respiratorie e tratto urogenitale. Approfondisce il

costante dialogo tra questi microrganismi e il sistema immunitario, fondamentale per sviluppare tolleranza e prevenire infiammazioni.

Asse Intestino-Cervello (Modulo 4): Indaga la complessa rete di comunicazione bidirezionale tra intestino e sistema nervoso centrale. Spiega come i metaboliti batterici (come gli SCFA) influenzino lo sviluppo neurologico, il comportamento e la potenziale genesi di disturbi neuropsichiatrici.

Disbiosi ed Eubiosi (Modulo 5): Analizza le alterazioni dell'equilibrio microbico (disbiosi) e il loro legame con diverse patologie cronico-metaboliche. Fornisce infine strategie cliniche e nutrizionali per ripristinare la salute (eubiosi) attraverso dieta, probiotici, prebiotici, postbiotici e il trapianto di microbiota fecale (FMT).

In sintesi, il corso offre una visione olistica del microbiota, inquadrandolo come un vero e proprio organo dinamico essenziale per il mantenimento della salute sistemica dell'individuo.

Docente

Cognome Nome	Città	Formazione	Specializzazione	Impiego attuale e eventuale affiliazione
Matera Mariarosaria	Grosseto	Laurea in Medicina e Chirurgia	Pediatria Neonatologia	Dirigente Medico Azienda USL Toscana Sud Est, Coordinatrice gruppo di studio microbiomica clinica della SIGENP