

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

Scuola di Medicina e Chirurgia



DIPARTIMENTO DI FARMACIA

MASTER DI II LIVELLO IN

**PHARMAFORWARD: GLI ORIZZONTI DELLA
FARMACIA DEI SERVIZI**

TITOLO TESI

**RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELLA
MODULAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE DELLA
FARMACO-MICROBIOMICA NELLA FARMACIA DEI SERVIZI**

Relatore:

Prof. Paolo Grieco

Candidata

Dott.ssa Antonietta Gargiulo

Matr. KDD/000010

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

“Ruolo del microbiota intestinale nella modulazione della terapia farmacologica delle patologie cardiovascolari: prospettive della farmaco-microbiomica nella farmacia dei servizi”

Sommario

INTRODUZIONE	2
Il nuovo ruolo della farmacia dei servizi nella medicina personalizzata.....	2
1. IL MICROBIOTA INTESTINALE	4
1.1 Composizione e caratteristiche generali	4
1.2 Funzioni fisiologiche del microbiota	5
1.3 Variabilità interindividuale e fattori influenzanti	7
2. Microbiota e patologie cardiovascolari	10
2.1 L’asse intestino-cuore: una nuova prospettiva fisiopatologica.....	10
2.2 Meccanismi patogenetici: dalla disbiosi alla malattia cardiovascolare	12
2.3 Metaboliti chiave coinvolti nelle CVD.....	12
2.4 Evidenze cliniche e quadri patologici specifici	24
Aterosclerosi.....	24
Ipertensione	24
Insufficienza cardiaca	25
Infarto miocardico	26
Cardiomiopatia atriale	26
3. Modulazione terapeutica del microbiota nella pratica clinica	27
3.1. Influenza del microbiota su farmaci cardiovascolari specifici	28
Statine.....	28
ACE-inibitori e sartani	28
Anticoagulanti e antiaggreganti.....	28
4. Evidenze sperimentali e cliniche: il microbiota come modulatore attivo nelle CVD.....	30
4.1 Studi preclinici: modelli animali e meccanismi molecolari.....	30
4.2 Evidenze cliniche: associazioni tra profili microbici e patologie cardiovascolari.....	30
4.3 Profilazione microbica e stratificazione del rischio cardiovascolare.....	31
5. Implicazioni terapeutiche e prospettive future	32
5.1 Interventi sul microbiota: probiotici, prebiotici e dieta	32
5.2 Farmaci microbiota-targeted: nuove frontiere terapeutiche	35
5.2.1. Inibitori della TMA-liasi	35
5.2.2. Modulatori dei recettori SCFA	36
5.2.3. Trapianto fecale (FMT)	37
Conclusioni.....	39
 Bibliografia	40
 Sitografia	41

INTRODUZIONE

Il nuovo ruolo della farmacia dei servizi nella medicina personalizzata

Negli ultimi decenni, l'evoluzione delle scienze biomediche ha rivoluzionato la nostra comprensione dell'organismo umano, trasformandolo da entità biologica indipendente a ecosistema complesso in cui coesistono cellule umane e una moltitudine di microrganismi.

Si stima che il numero di geni microbici nel nostro organismo superi di almeno 150 volte quello del genoma umano, costituendo un patrimonio genetico collettivo noto come microbioma. Sostanzialmente è come se il corpo umano fosse costituito prettamente per ospitare geni di microrganismi.

Di fatto, la maggior parte delle funzioni biochimiche rilevanti per il metabolismo, la risposta immunitaria e la farmacocinetica dei farmaci non è più attribuibile esclusivamente ai nostri geni, ma a quelli dei microbi simbiotici che abitano il nostro intestino.

In particolare, il tratto gastrointestinale ospita una comunità di microrganismi vastissima e funzionalmente attiva, nota come microbiota intestinale, che ha dimostrato di esercitare ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo umano.

Questi microrganismi partecipano attivamente alla digestione, al metabolismo dei nutrienti, alla modulazione immunitaria e alla protezione contro i patogeni. Tuttavia, alterazioni della composizione microbica, che nel linguaggio scientifico vengono denominate disbiosi, sono state correlate a numerose condizioni patologiche, tra cui obesità, diabete di tipo 2, malattie infiammatorie intestinali e, più recentemente, patologie cardiovascolari e neurodegenerative.

Questa profonda integrazione tra ospite e microbiota ha dato origine a tematiche innovative come la ***farmaco-microbiomica*** (che studia le interazioni tra microbiota intestinale, e non solo, e farmaci somministrati principalmente per via orale) e la ***farmaco-microgenomica*** (che studia le implicazioni genetiche microbiche nel metabolismo dei principi attivi): è ormai evidente che la maggior parte dei farmaci somministrati per via orale interagisce direttamente o indirettamente con i geni batterici intestinali, modificandone l'espressione o subendo trasformazioni metaboliche che possono alterarne biodisponibilità, efficacia terapeutica o rischio di eventi avversi.

Tale interazione non è unidirezionale: i farmaci possono a loro volta alterare la composizione e la funzione del microbiota, determinando uno stato di disbiosi che può favorire l'insorgenza di patologie croniche, tra cui le malattie cardiovascolari (CVD).

Numerosi studi clinici e preclinici hanno dimostrato che il microbiota intestinale è in grado di influenzare l'insorgenza, la progressione e la risposta terapeutica delle CVD mediante la produzione di metaboliti bioattivi come il trimetilammina-N-ossido (TMAO), gli acidi grassi a catena corta (SCFA) e la fenilacetilglutammina (PAG): molecole capaci di modulare l'infiammazione sistemica, la funzione endoteliale e il metabolismo lipidico.

Al contempo, l'uso di farmaci cardiovascolari può a sua volta alterare la composizione del microbiota, determinando variazioni significative nella risposta terapeutica interindividuale.

In questo scenario, la farmacia dei servizi rappresenta un attore chiave per la transizione verso una medicina di precisione basata sulla modulazione del microbiota, la prevenzione attiva delle CVD e la personalizzazione dei trattamenti farmacologici. La conoscenza delle interazioni tra farmaci e geni batterici, infatti, apre nuove prospettive per la farmacoterapia: comprendere il profilo microbiotico del paziente può diventare uno strumento per ottimizzare l'efficacia delle terapie e ridurre il rischio di effetti collaterali.

Alla luce di queste evidenze, la presente tesi si propone di approfondire il ruolo del microbiota intestinale nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari, analizzando i meccanismi molecolari attraverso cui i geni microbici interagiscono con i farmaci e proponendo un'integrazione concettuale tra farmaco-microbiomica, farmaco-genomica e farmacia dei servizi. L'obiettivo ultimo è delineare un nuovo paradigma terapeutico basato sulla complementarità tra genoma umano e genoma batterico, al fine di guidare interventi mirati e sostenibili nella pratica clinica cardiovascolare.

1. IL MICROBIOTA INTESTINALE

1.1 Composizione e caratteristiche generali

Il **microbiota intestinale** rappresenta una delle più complesse comunità microbiche conosciute, costituita da trilioni di microrganismi che includono batteri, archei, virus, protozoi e funghi. La maggior parte di essi risiede nel colon, dove si sviluppa un'interazione simbiotica con l'ospite, contribuendo in modo cruciale all'omeostasi fisiologica e metabolica dell'organismo umano.

Si stima che il microbiota pesi circa 1-1,5 kg e contenga oltre 100 volte più geni del genoma umano, costituendo così un "organo" microbico funzionale autonomo. Il termine *microbioma* si riferisce invece all'insieme dei geni microbici presenti in questo ecosistema.

A livello tassonomico, i phyla batterici predominanti nel microbiota umano sano sono:

- Firmicutes (es. Clostridium, Lactobacillus, Faecalibacterium)
- Bacteroidetes (es. Bacteroides, Prevotella)
- Actinobacteria (es. Bifidobacterium)
- Proteobacteria (es. Escherichia, Helicobacter)
- In misura minore, anche Verrucomicrobia (es. Akkermansia muciniphila) svolgono funzioni rilevanti.

Il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes è spesso considerato un indicatore di eubiosi, ovvero una condizione di benessere legata alla presenza di una corretta composizione e diversità del microbiota intestinale. Questo stato ottimale si raggiunge quando i batteri benefici prevalgono sui microrganismi dannosi nell'intestino, garantendo un ambiente microbico sano e funzionale.

Numerosi studi recenti hanno messo in evidenza come la distribuzione e le interazioni microbiche all'interno del tratto intestinale non siano omogenee, ma altamente organizzate. Il microbiota intestinale mostra infatti una stratificazione spaziale e funzionale, influenzata dalla presenza di ossigeno residuo, dal pH, dalla disponibilità di nutrienti e dalla velocità del transito intestinale. Questa organizzazione contribuisce a mantenere l'equilibrio tra simbiosi e immunotolleranza, soprattutto grazie al coinvolgimento di cellule immunitarie mucosali come le cellule dendritiche e i linfociti T regolatori.

Un aspetto ancora poco considerato ma emergente nella caratterizzazione del microbiota è la presenza di *batteri mucinolitici*, ovvero in grado di degradare il muco intestinale, come *Akkermansia muciniphila*, che svolgono un ruolo ambivalente: da un lato supportano il turnover della barriera

mucosa, dall'altro possono, se in eccesso o in condizioni di disbiosi, contribuire alla sua erosione, facilitando la traslocazione batterica e l'infiammazione cronica.

Anche il *viroma intestinale*, costituito da virus a DNA e RNA (in particolare batteriofagi) partecipa attivamente alla modulazione della composizione batterica, attraverso meccanismi di lisi selettiva o trasferimento genico orizzontale. Analogamente, il *micobioma* (la componente fungina del microbiota) rappresenta una porzione ancora poco esplorata ma potenzialmente significativa in molteplici condizioni infiammatorie e metaboliche.

È inoltre fondamentale sottolineare il concetto di **resilienza microbica**, ossia la capacità del microbiota di resistere o recuperare la propria composizione e funzionalità dopo uno stress, come una terapia antibiotica. La resilienza è particolarmente importante in età pediatrica e geriatrica, in cui l'ecosistema intestinale è rispettivamente in fase di sviluppo o di declino.

Negli ultimi anni, si è affermata anche l'ipotesi del cosiddetto “**core microbiota**”, ovvero un insieme relativamente stabile di specie batteriche condivise dalla maggior parte degli individui sani, a cui si affianca una componente altamente variabile e personalizzata, influenzata da fattori ambientali, geografici e genetici. Questa componente variabile è oggi oggetto di numerose ricerche nell'ambito della medicina personalizzata e della farmaco-microbiomica, poiché potrebbe spiegare la diversa risposta individuale ai trattamenti farmacologici e il rischio differenziato di sviluppare patologie croniche.

Ulteriori progressi nella metagenomica funzionale, nella metabolomica e nella trascrittomica ambientale stanno contribuendo a spostare il focus dalla semplice identificazione tassonomica dei batteri verso la comprensione delle funzioni che essi svolgono nell'organismo ospite. Ciò consente di tracciare mappe metaboliche specifiche e di identificare pattern funzionali associati a condizioni di eubiosi o disbiosi.

In quest'ottica, il microbiota intestinale non può più essere considerato solo un fattore passivo o di accompagnamento nei processi patologici, ma piuttosto un attore dinamico, capace di influenzare direttamente l'omeostasi sistemica e la salute cardiovascolare.

1.2 Funzioni fisiologiche del microbiota

Il microbiota intestinale svolge funzioni essenziali per la salute dell'ospite:

- Metabolismo dei nutrienti

Una delle principali funzioni del microbiota è la fermentazione anaerobica dei polisaccaridi indigeribili, come le fibre alimentari, i quali non possono essere processati dagli enzimi umani. Questo processo porta alla produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), principalmente *acetato* (implicato nella lipogenesi epatica e nella regolazione dell'appetito attraverso l'attivazione dei recettori GPR41/43), *propionato* (coinvolto nella gluconeogenesi intestinale e nella regolazione della colesterolemia) e *butirrato* (fonte energetica essenziale per i colonociti, con forti proprietà anti-infiammatorie e di mantenimento della barriera epiteliale). Gli SCFA modulano anche l'espressione genica mediante inibizione delle istoni-deacetilasi (HDAC), influenzando l'attività immunitaria e il metabolismo sistemico

- Sintesi di vitamine

Diversi membri del microbiota intestinale sono capaci di sintetizzare vitamine idrosolubili, tra cui: vitamine del *gruppo B* (B1, B2, B6, B12, acido folico), fondamentali per la sintesi del DNA, la metilazione genica e la funzione mitocondriale; *Vitamina K2* (menaquinone), coinvolta nella coagulazione ematica e nella prevenzione della calcificazione vascolare. Questa produzione endogena contribuisce in modo significativo all'apporto totale di micronutrienti dell'ospite, soprattutto in condizioni di carenza alimentare.

- Protezione contro patogeni

Il microbiota svolge una funzione protettiva attraverso competizione trofica, produzione di sostanze antimicrobiche (batteriocine), stimolazione della produzione di mucina da parte delle cellule epiteliali. Inoltre, alcuni batteri simbiotici come *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii* sono associati al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale, riducendo il rischio di traslocazione batterica e infiammazione sistemica.

- Immunomodulazione

Il microbiota è essenziale per l'educazione del sistema immunitario durante lo sviluppo postnatale e per il mantenimento della tolleranza immunitaria a lungo termine. Tra le sue attività: induce la differenziazione dei linfociti T regolatori (Treg), fondamentali per la prevenzione dell'autoimmunità; stimola la produzione di immunoglobuline A (IgA) da parte delle plasmacellule nella mucosa intestinale; modula il bilanciamento tra le cellule T helper (Th1, Th2, Th17), influenzando l'equilibrio tra infiammazione e tolleranza. Tali effetti sono in parte mediati da metaboliti batterici come i SCFA, i derivati del triptofano (es. indolo) e i derivati biliari secondari.

- Regolazione dell'asse intestino-sistema nervoso centrale e cardiovascolare

Attraverso la produzione di metaboliti neuroattivi (come il GABA, la serotonina e i precursori dopaminergici), il microbiota partecipa anche alla modulazione dell'asse intestino-cervello, influenzando il tono vagale, la peristalsi, il comportamento e persino l'umore. Parallelamente, la sua capacità di produrre molecole come TMAO e PAG ha evidenziato un coinvolgimento attivo nell'asse intestino-cuore, implicando il microbiota nella patogenesi delle CVD attraverso la modulazione dell'infiammazione sistemica, dell'attività piastrinica e del metabolismo lipidico.

1.3 Variabilità interindividuale e fattori influenzanti

Il microbiota intestinale è una delle componenti biologiche più dinamiche e soggette a variazioni tra individui. A differenza del genoma umano, che è per oltre il 99,9% identico tra due persone, il microbioma intestinale può differire per oltre il 90% tra due soggetti sani, sia nella composizione (diversità tassonomica) sia nella funzione metabolica. Questa eccezionale variabilità ha spinto la comunità scientifica a considerare il microbioma come un marcatore individuale fondamentale per l'approccio di medicina personalizzata, in particolare nella prevenzione e nel trattamento delle patologie croniche come le malattie cardiovascolari.

La composizione e l'attività funzionale del microbiota sono fortemente influenzate da una molteplicità di fattori, che agiscono sin dalla nascita e si modificano nel tempo:

a) Genetica dell'ospite

Studi clinici su gemelli monozigoti e dizigoti hanno dimostrato che alcuni taxa batterici, come *Christensenellaceae*, presentano una componente ereditabile. Tuttavia, la genetica dell'ospite influenza principalmente il microambiente intestinale (es. secrezione di muco, risposta immunitaria, espressione enzimatica) più che la composizione microbica diretta. Ciò suggerisce che la genetica esercita un effetto permissivo, ma non deterministico, sul microbiota.

b) Tipo di parto e modalità di alimentazione neonatale

Il parto naturale consente al neonato di acquisire il microbiota vaginale e intestinale materno, ricco in *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mentre il parto cesareo favorisce una colonizzazione iniziale

da parte di batteri cutanei e ambientali (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*), associati a maggiore incidenza futura di malattie allergiche, metaboliche e infiammatorie.

Analogamente, l'allattamento al seno materno promuove una flora ricca di *Bifidobacterium* grazie alla presenza di oligosaccaridi del latte umano, mentre l'alimentazione artificiale induce una diversità più precoce ma meno protettiva.

c) Dieta

La dieta rappresenta uno dei fattori modulanti più potenti. Una dieta ricca in fibre vegetali e polifenoli stimola la crescita di batteri benefici produttori di SCFA (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Prevotella*), mentre la dieta occidentale, ad alto contenuto di grassi saturi, zuccheri raffinati e proteine animali, è associata a un aumento dei batteri proteolitici e alla produzione di metaboliti dannosi come TMAO. Inoltre, le diete iperproteiche, ricche in carne rossa, possono favorire l'eccesso di fenil-acetilglutamina (PAG), metabolita pro-trombotico derivato dalla fermentazione batterica degli aminoacidi aromatici

d) Assunzione di farmaci

Diversi farmaci, anche non antibiotici, sono in grado di alterare profondamente la composizione del microbiota:

- Gli antibiotici riducono drasticamente la diversità microbica, favorendo la crescita di specie resistenti e opportunistiche.
- Gli inibitori di pompa protonica (PPI) modificano il pH gastrico, facilitando la sopravvivenza di batteri patogeni nel tratto gastrointestinale.
- La metformina stimola la crescita di *Akkermansia muciniphila*, potenzialmente utile nel trattamento del diabete, ma può anche provocare effetti collaterali gastrointestinali legati a disbiosi.
- Le statine e altri farmaci cardiovascolari sono anch'essi metabolizzati o modulati dalla flora batterica, con effetti reciproci da non trascurare.

e) Età

Durante il corso della vita, il microbiota attraversa fasi di profonda evoluzione. La diversità microbica tende ad aumentare progressivamente nell'infanzia e nell'età adulta ma a ridursi nell'anziano, in parallelo a un aumento di metaboliti pro-infiammatori (TMAO, PAG) e di batteri

patobionti. Questa perdita di diversità è associata a una maggiore fragilità immunitaria e metabolica, predisponendo a malattie cardiovascolari e neurodegenerative.

f) Condizioni patologiche

Numerose patologie croniche sono associate a disbiosi intestinale:

- Diabete tipo 2: riduzione di *Akkermansia muciniphila* e aumento di batteri LPS-produttori.
- Obesità: alterato rapporto Firmicutes/Bacteroidetes e ridotta produzione di butirrato.
- Malattie infiammatorie croniche: perdita di batteri antinfiammatori e permeabilità intestinale aumentata.
- La disbiosi è considerata sia un fattore di rischio che una conseguenza delle patologie metaboliche e cardiovascolari.

g) Stile di vita

Anche comportamenti quotidiani come l'attività fisica, il fumo, lo stress cronico e la qualità del sonno influenzano il microbiota:

- L'esercizio regolare aumenta la biodiversità microbica e la produzione di SCFA.
- Il fumo e lo stress cronico, al contrario, riducono la biodiversità e aumentano la produzione di metaboliti infiammatori.
- Anche l'uso eccessivo di disinfettanti, la scarsa esposizione alla natura e l'igiene estrema sono associati a un microbiota meno resiliente.

2. Microbiota e patologie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di morte a livello globale. Negli ultimi anni, un numero crescente di studi ha evidenziato un collegamento tra disbiosi intestinale e sviluppo delle CVD.

Il microbiota intestinale contribuisce alla fisiopatologia cardiovascolare tramite la produzione di metaboliti pro- o anti-infiammatori, l'alterazione della barriera intestinale e la modulazione dell'immunità sistemica.

Genere/Specie	Ruolo	Alterazione nelle CVD
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Antinfiammatorio, produttore di butirrato	Ridotto
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Protezione della barriera intestinale	Ridotto
<i>Clostridium spp.</i>	Produzione di TMA, metabolismo proteico	Aumentato
<i>Eggerthella spp.</i>	Metabolismo di colina e aminoacidi	Aumentato
<i>Prevotella spp.</i>	Pro-infiammatorio in contesto disbiotico	Aumentato
<i>Bifidobacterium spp.</i>	Sintesi di vitamine, effetto eubiotico	Ridotto

2.1 L'asse intestino-cuore: una nuova prospettiva fisiopatologica

La crescente consapevolezza dell'interconnessione tra il microbiota intestinale e la salute cardiovascolare ha portato all'elaborazione di un nuovo paradigma patofisiologico: l'asse intestino-cuore. In questo sistema integrato, la composizione e la funzionalità del microbiota possono influenzare direttamente la fisiologia cardiaca e vascolare attraverso metaboliti, modulazione immunitaria, integrità della barriera intestinale e segnali infiammatori.

Un aspetto fondamentale è la relazione tra microbiota e integrità della barriera intestinale. Quando questa barriera viene compromessa – ad esempio in presenza di disbiosi o infiammazione – si ha una maggiore permeabilità intestinale, detta “leaky gut”; di conseguenza si verifica il fenomeno della traslocazione batterica o del rilascio di DNA batterico circolante (cDNA) nel flusso ematico, il quale attiva i recettori dell'immunità innata come TLR9 e stimola una risposta infiammatoria cronica,

contribuendo alla disfunzione endoteliale e al rimodellamento vascolare, agendo anche su organi a distanza come cuore, fegato, cervello e reni.

Il microbiota intestinale produce infatti numerose molecole bioattive che raggiungono la circolazione sistemica, tra cui il trimetilammina-N-ossido (TMAO), la fenil-acetilglutammina (PAG) e gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi composti modulano il tono vascolare, l'attività piastrinica, la risposta immunitaria e l'equilibrio metabolico. Quando la composizione del microbiota risulta alterata, si osserva una perdita di batteri benefici e un'espansione di specie pro-infiammatorie o proteolitiche, con effetti potenzialmente dannosi sull'endotelio, sul miocardio e sull'apparato vascolare.

L'asse intestino-cuore è oggi considerato un target potenziale sia per la prevenzione che per la terapia personalizzata delle patologie cardiovascolari (Figura 1).

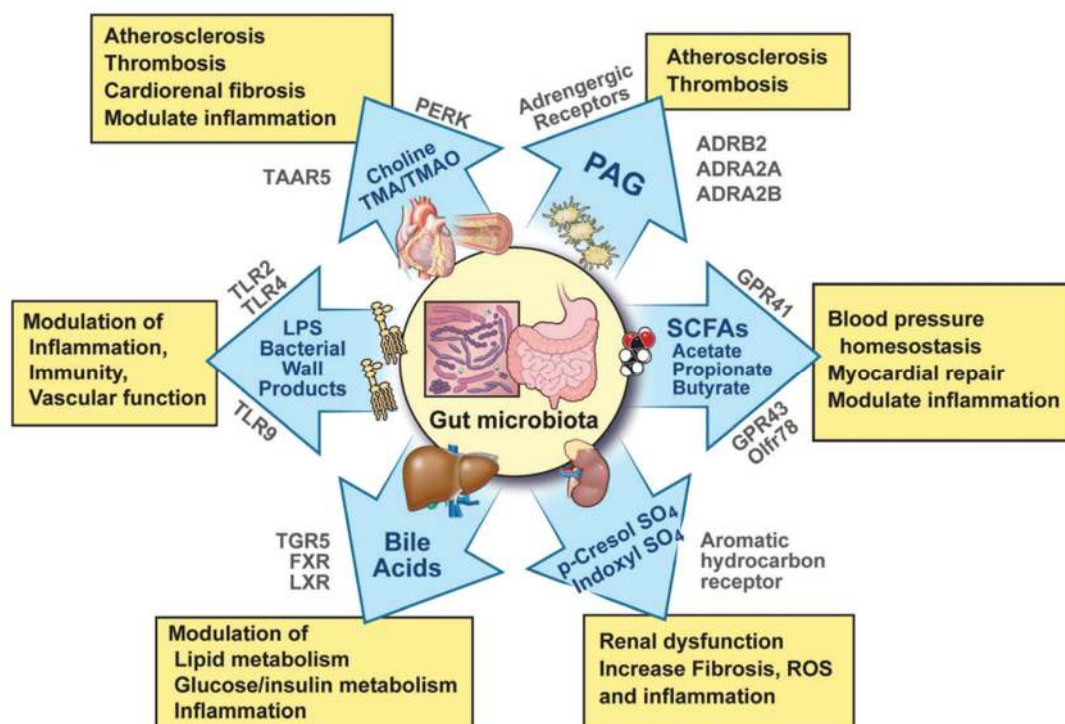


Figura 1. Correlazione tra le disbiosi intestinali e le Patologie Cardiovascolari

2.2 Meccanismi patogenetici: dalla disbiosi alla malattia cardiovascolare

L'impatto del microbiota sulla fisiopatologia cardiovascolare si esplica attraverso diversi meccanismi interconnessi:

- Attivazione immunitaria e infiammazione cronica: la traslocazione di LPS e DNA microbico stimola recettori dell'immunità innata (es. TLR4), generando citochine infiammatorie (IL-6, TNF- α) che favoriscono il danno vascolare.
- Disfunzione endoteliale: TMAO e altri metaboliti microbici riducono la biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO) e inducono un fenotipo endoteliale pro-aderente e pro-trombotico.
- Attivazione piastrinica e aumento della coagulabilità: molecole come PAG interagiscono con i recettori adrenergici sulle piastrine, potenziando la loro aggregazione.
- Rimodellamento vascolare e fibrosi cardiaca: la stimolazione infiammatoria cronica e il danno ossidativo contribuiscono alla fibrosi e all'ipertrofia miocardica.

2.3 Metaboliti chiave coinvolti nelle CVD

Tra i metaboliti microbici maggiormente implicati nelle patologie cardiovascolari, tre hanno ricevuto particolare attenzione:

- ❖ TMAO (Trimetilammina-N-Ossido): è associato a una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, poiché promuove la formazione di cellule schiumose, accelera l'aterogenesi e aumenta la reattività piastrinica. Il TMAO viene generato a partire da nutrienti contenenti gruppi trimetilamminici come colina, L-carnitina, betaina, fosfatidilcolina e lecitina, abbondanti in alimenti di origine animale (carne rossa, tuorlo d'uovo, latticini ad alto contenuto lipidico). Il processo metabolico si articola in due fasi: nella prima, alcuni ceppi batterici intestinali convertono i precursori in trimetilammina (TMA); nella seconda, la TMA viene assorbita e trasportata al fegato, dove l'enzima FMO3 (mono ossigenasi contenente flavina-3) la ossida a TMAO. Questo metabolita entra quindi in circolo, esercitando effetti sistemici pro-aterogeni.

Tra i batteri coinvolti nella produzione di TMA si annoverano membri dei phyla Firmicutes (es. *Clostridium*, *Anaerococcus*, *Enterococcus*), Proteobacteria (es. *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*) e Actinobacteria, mentre i Bacteroidetes non sembrano contribuire a questa via metabolica. Numerose evidenze dimostrano che elevati livelli plasmatici di TMAO: promuovono la **disfunzione endoteliale** e l'infiammazione vascolare; facilitano la formazione di **cellule schiumose** da parte dei macrofagi, accelerando l'aterogenesi; compromettono la via del **trasporto inverso del colesterolo (RCT)**, riducendo l'efficacia

delle HDL; aumentano l'**aggregazione piastrinica** e la vulnerabilità delle placche aterosclerotiche.

Meta-analisi e studi prospettici hanno dimostrato un'associazione significativa tra concentrazioni elevate di TMAO e rischio aumentato di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), inclusi infarto miocardico, ictus, insufficienza cardiaca e morte improvvisa. In un follow-up a 3 anni, i pazienti nel quartile più alto di TMAO avevano un rischio di MACE 2,5 volte maggiore rispetto a quelli nel quartile più basso, indipendentemente dagli altri fattori di rischio (Figura 2).

Sebbene alcuni studi non abbiano osservato correlazioni statisticamente significative, l'effetto del TMAO sembra comunque modulato da fattori individuali quali composizione del microbiota, dieta, genetica dell'ospite, età e stato metabolico. Inoltre, l'impiego di antibiotici ad ampio spettro, capace di alterare la flora intestinale, ha dimostrato una riduzione significativa dei livelli plasmatici di TMAO, confermando l'importanza della componente microbica in questa via metabolica.

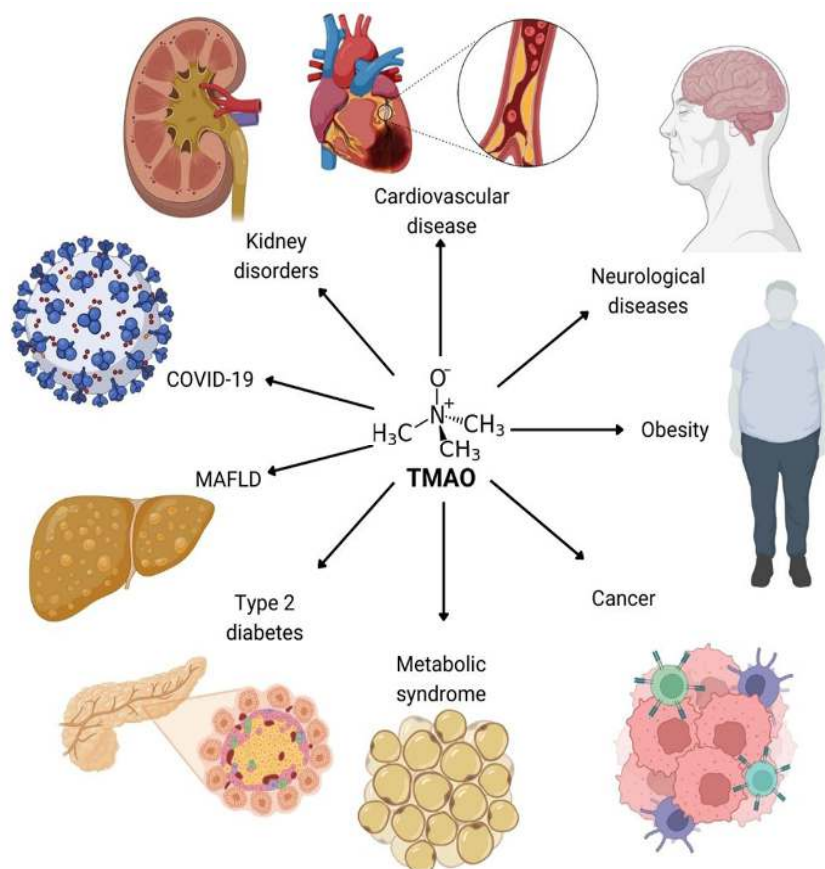


Figura 2. Correlazione tra produzione di TMAO e origine di patologie umane.

- ❖ PAG (Fenilacetilglutammina): metabolita microbico prodotto dalla coniugazione tra fenilacetato (derivato batterico della fermentazione della fenilalanina) e glutammina. Inizialmente nota per il suo coinvolgimento nella clearance dell'ammoniaca nei pazienti con malattia renale cronica (CKD), PAG ha recentemente guadagnato attenzione per il suo ruolo nella fisiopatologia cardiovascolare (Figura 3).

Numerosi studi metagenomici e metabolomici hanno identificato PAG come un predittore indipendente di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), tra cui infarto miocardico, ictus e morte improvvisa. L'aumento delle sue concentrazioni plasmatiche è stato osservato in pazienti con cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e restenosi intrastent.

La biosintesi di PAG coinvolge specifici taxa microbici appartenenti a phyla come Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes e Actinobacteria. In particolare, batteri come *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* e membri delle famiglie Lachnospiraceae e Ruminococcaceae mostrano una spiccata capacità di generare fenilacetato a partire dalla fenilalanina, successivamente coniugato con glutammina nel fegato o nell'intestino stesso.

Il meccanismo attraverso cui PAG è in grado di modulare l'attività piastrinica prevede l'interazione con recettori adrenergici (β_2 e α_2), potenziando l'aggregazione in risposta a stimoli endogeni come il collagene e la trombina. Questo fenomeno è stato confermato da Hazen et al. in uno studio metabolomico non mirato, in cui la somministrazione di PAG in modelli murini ha indotto un incremento dose-dipendente della trombosi arteriosa, in assenza di variazioni significative nei livelli di colesterolo o infiammazione sistemica.

In ambito clinico, elevati livelli plasmatici di PAG sono risultati correlati con un maggior carico di placca carotidea, un rischio aumentato di iperplasia neointimale e una maggiore incidenza di restenosi intrastent nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Recenti studi (tra cui Fang et al.) hanno osservato che una maggiore attività biosintetica del pathway microbico responsabile della formazione di PAG si associa a una prognosi cardiovascolare sfavorevole, evidenziando il potenziale valore della PAG come biomarcatore prognostico e target terapeutico.

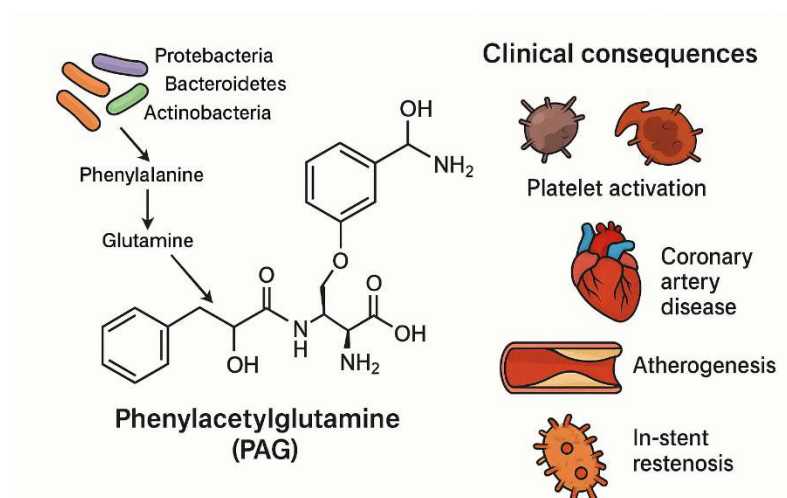


Figura 3. PAG e conseguenze cliniche

- ❖ L'INDOSSIL SOLFATO (IS) è un metabolita uremico derivato dalla degradazione del triptofano ad opera del microbiota intestinale. Batteri dotati di triptofanasi, come *Escherichia coli*, convertono il triptofano in indolo, che viene assorbito e successivamente metabolizzato nel fegato in indossil solfato, una molecola coniugata escreta normalmente attraverso i reni. Nei soggetti con funzione renale compromessa, l'IS si accumula nel circolo sistemico, ma recenti evidenze suggeriscono che livelli elevati di IS possano indurre danni vascolari anche in pazienti con funzione renale normale.

L'indossil solfato agisce negativamente sulle cellule endoteliali vascolari, promuovendo stress ossidativo, attivazione infiammatoria e aumento dell'espressione di molecole di adesione. Tali alterazioni contribuiscono alla rigidità arteriosa, alla calcificazione vascolare e alla disfunzione endoteliale, elementi centrali nella fisiopatologia cardiovascolare. Inoltre, l'IS potenzia la risposta trombotica attraverso l'attivazione piastrinica indotta da recettori del collagene e della trombina.

Numerosi studi clinici hanno evidenziato una correlazione positiva tra i livelli sierici di IS e la severità della coronaropatia (CAD), rendendolo un potenziale biomarcatore predittivo. In modelli animali, l'IS ha dimostrato di accelerare la fibrosi cardiaca, l'ipertrofia miocardica e la fibrillazione atriale, specialmente in presenza di disbiosi. Interventi nutrizionali o probiotici mirati alla riduzione dei batteri indolo-produttori, come *E. coli*, hanno mostrato la capacità di ridurre i livelli di IS, aprendo nuove prospettive terapeutiche (Figura 4).

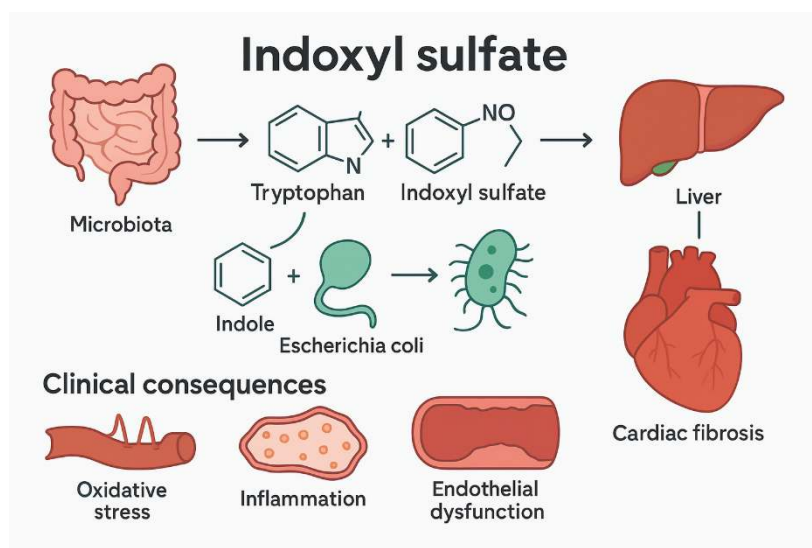


Figura 4. Correlazione tra microbiota e Indossil Solfato

- ❖ **COPROSTANOLO:** Un metabolita meno noto ma di crescente interesse nella ricerca cardiovascolare, derivato dalla riduzione microbica del colesterolo da parte del microbiota intestinale. Questo sterolo non assorbibile viene eliminato con le feci e rappresenta un'importante via alternativa per l'eliminazione del colesterolo esogeno e endogeno. La capacità del microbiota di convertire il colesterolo in coprostanolo è stata documentata fin dagli anni '30, e si osserva un'influenza significativa di fattori come l'età, il sesso (con una maggiore attività convertente nelle giovani donne) e la composizione microbica intestinale. I principali batteri coprostanoligenici includono *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.*, in grado di trasformare il colesterolo mediante l'azione dell'enzima colesterolo deidrogenasi microbica, codificato dal gene *ismA*. Questo enzima è implicato anche nella trasformazione del colesterolo in 4-colesten-3-one e nella successiva riduzione a coprostanone, precursore diretto del coprostanolo. È interessante notare che anche *Escherichia coli* può esprimere livelli elevati di *ismA*, suggerendo una distribuzione funzionale più ampia tra i taxa intestinali di quanto inizialmente ipotizzato (Figura 5). Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione di *Eubacterium coprostanoligenes* a modelli animali ipercolesterolemici è in grado di ridurre significativamente la colesterolemia plasmatica, aumentando parallelamente il rapporto coprostanolo/colesterolo nelle feci. Questi risultati suggeriscono che la capacità di conversione del colesterolo da parte del microbiota può rappresentare un potenziale

meccanismo ipocolesterolemizzante endogeno, con rilevanza clinica per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Nell'uomo, il rapporto coprostanolo/colesterolo fecale è stato proposto come biomarker funzionale della capacità del microbiota di influenzare la colesterolemia sistemica.

Studi osservazionali hanno infatti rilevato una relazione inversa tra tale rapporto e i livelli di colesterolo LDL, indicando che i soggetti ad alta conversione microbica del colesterolo tendono ad avere profili lipidici più favorevoli.

La comprensione e la modulazione di questi ceppi batterici potrebbero aprire nuove strategie terapeutiche per il controllo del colesterolo attraverso approcci probiotici mirati, o mediante interventi nutrizionali e prebiotici che ne favoriscano la crescita. Tuttavia, è necessario approfondire ulteriormente i meccanismi molecolari sottostanti e valutarne l'efficacia in studi clinici controllati.

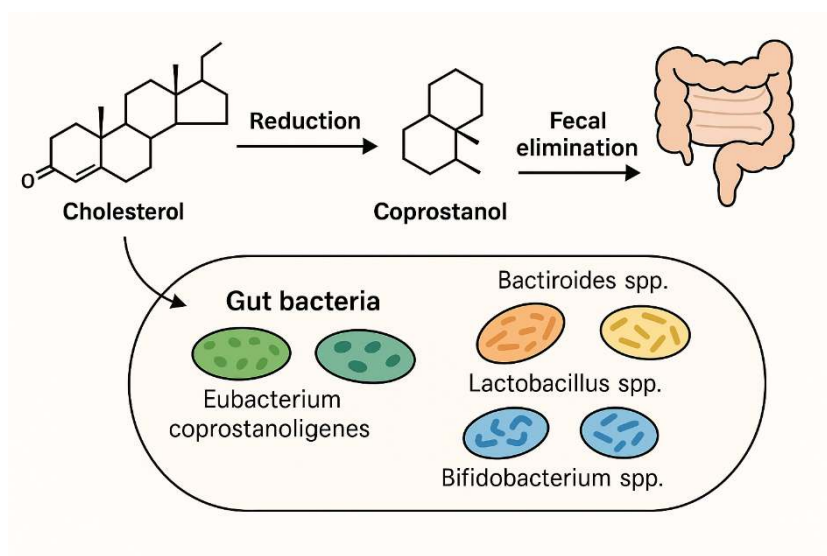


Figura 5. Correlazione tra colesterolo e coprostanolo.

- ❖ **SCFA (Acidi Grassi a catena breve):** come acetato, propionato e butirato, sono prodotti dalla fermentazione batterica delle fibre insolubili e hanno azione antinfiammatoria, immunomodulante e vasodilatatoria. Il loro equilibrio è essenziale per la salute cardiovascolare. In particolare, gli SCFA diffondono attraverso la mucosa intestinale, entrano nel flusso sanguigno attraverso il sistema portale a basse concentrazioni (millimolari) e interagiscono con i recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) sulle membrane plasmatiche di varie cellule bersaglio in tutto il corpo dei mammiferi. Questi acidi grassi mostrano una correlazione positiva con *Eubacterium rectale*, *Alistipes putredinis*, *Bacteroides spp.*, *Roseburia* e *Faecal prausnitzii*. Migliorando l'integrità della barriera intestinale attraverso una

maggior produzione di proteine di giunzione cellulare e agendo come substrati energetici per le cellule epiteliali, gli SCFA influenzano positivamente il tratto gastrointestinale. Possono ridurre lo stress ossidativo, mostrare proprietà antinfiammatorie e antitumorali, alterare il controllo glicemico e il metabolismo lipidico e alterare il rilascio di citochine infiammatorie e chemochine.

L'importanza degli SCFA nel preservare la salute del sistema cardiovascolare è suggerita dai loro notevoli effetti contro differenti malattie infiammatorie, come la malattia coronarica (CAD) e l'ipertensione. La quantità di fibre alimentari assunte e la composizione dei batteri produttori di SCFA della flora intestinale controllano la quantità di SCFA prodotta. Di conseguenza, i cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale sono un fattore significativo che influenza i livelli di SCFA, promuovendo così lo sviluppo di malattie cardiovascolari legate all'infiammazione.

Sono due i meccanismi principali attraverso cui gli SCFA potrebbero dimostrare le loro proprietà antinfiammatorie.

Abbiamo innanzitutto l'inibizione dell'enzima istone deacetilasi (HDAC), ovvero un enzima che catalizza la rimozione dei gruppi acetilici (deacetilazione) dalle proteine istoniche, che sono avvolte dal DNA, e ciò porta a un compattamento della cromatina, rendendo i geni meno accessibili ai macchinari della trascrizione e silenziando di fatto la loro espressione. Gli SCFA che bloccano l'azione delle HDAC, portano a un aumento dell'acetilazione istonica e, di conseguenza, la struttura della cromatina si decondensa, aumentando l'espressione genica e promuovendo lo sviluppo di cellule T regolatrici per generare citochine antinfiammatorie come l'interleuchina 10 (IL-10). Tuttavia, il butirrato è un modulatore negativo dell'infiammazione e la sua azione antinfiammatoria si ottiene inibendo l'HDAC, che tipicamente controlla le vie dell'immunità innata, regolando la differenziazione delle cellule mieloidi e la risposta infiammatoria mediata dall'espressione di geni indotti dai recettori toll-like (TLR) e dall'interferone (IFN). Pertanto, il butirrato inibisce l'HDAC per limitare la sintesi di citochine pro-infiammatorie come l'interferone- γ (IFN- γ), l'IL-12 e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α). Ciò aumenta la produzione *in vitro* di IL-10 da parte dei monociti, che ha effetti antinfiammatori.

In secondo luogo, si è scoperto che gli SCFA contribuiscono alle risposte antinfiammatorie attraverso l'attivazione di specifici recettori accoppiati alle proteine G (GPCR). Le cellule epiteliali intestinali, così come la maggior parte delle cellule immunitarie innate e adattative, esprimono recettori accoppiati a proteine G (GPCR), tra cui GPR41, GPR43 e GPR109A, che fungono da principali bersagli molecolari per gli acidi grassi a corta catena (SCFA). Il legame

degli SCFA a questi recettori attiva una serie di cascate di segnalazione intracellulare, comprendenti la modulazione della trascrizione genica, l'attivazione enzimatica e la regolazione del trasporto ionico a livello di membrana cellulare. A livello intestinale, tali interazioni promuovono una risposta anti-infiammatoria attraverso l'induzione della differenziazione delle cellule T regolatorie (Treg), le quali producono citochine immunosoppressive come l'interleuchina-10 (IL-10). Parallelamente, gli SCFA contribuiscono al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale attivando gli inflammasomi NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3), che mediano la produzione di IL-18. Questa, a sua volta, potenzia l'espressione delle proteine delle giunzioni strette, rafforzando la funzione epiteliale.

Dal punto di vista cardiovascolare, in particolare il butirrato ha dimostrato capacità ipotensive attraverso l'attivazione di GPR41, determinando vasodilatazione e riduzione della resistenza vascolare periferica. Studi clinici randomizzati in doppio cieco condotti su pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno evidenziato una significativa riduzione della pressione arteriosa diastolica in seguito alla somministrazione di butirrato, accompagnata da un aumento della presenza di *Akkermansia muciniphila*, batterio noto per le sue proprietà antinfiammatorie.

Analogamente, il propionato contribuisce alla vasodilatazione attivando GPR41, con effetti modesti ma significativi sulla pressione arteriosa, probabilmente attraverso il miglioramento della funzione endoteliale (Figura 6). Gli SCFA mostrano inoltre potenzialità ipolipemizzanti, modulando il metabolismo lipidico attraverso la riduzione della sintesi epatica di colesterolo e favorendo il suo smaltimento epatico.

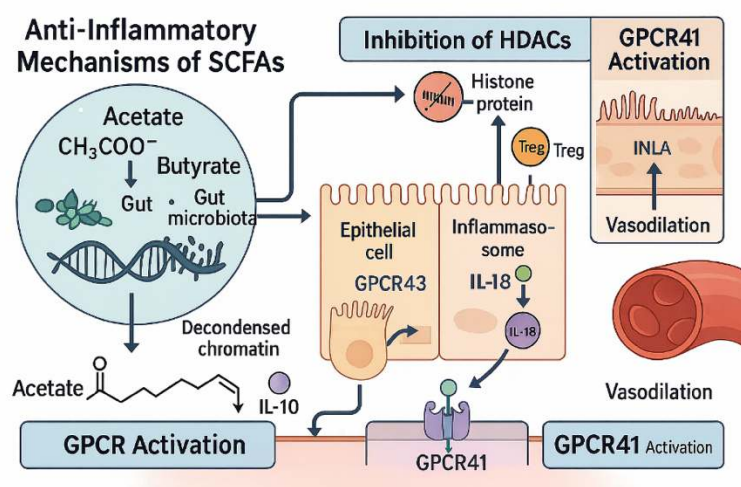


Figura 6. Meccanismi antinfiammatori degli SCFA.

Recenti studi hanno documentato una riduzione della popolazione microbica produttrice di SCFA in soggetti affetti da cardiopatia ischemica e ipertensione arteriosa, suggerendo un'alterazione del contributo del microbiota alla fisiopatologia cardiovascolare. Inoltre, livelli elevati di SCFA fecali sono stati associati a una maggiore conversione intestinale del colesterolo in coprostanolo, con una relazione inversa tra la quantità di SCFA e i livelli sierici di colesterolo LDL. Sebbene i meccanismi precisi restino da chiarire, tale interazione potrebbe dipendere dalla composizione microbica intestinale.

- ❖ Un ulteriore asse di interazione tra microbiota intestinale e fisiopatologia cardiovascolare è rappresentato dal metabolismo degli ACIDI BILIARI (BA), principali derivati anfipatici e idrosolubili della degradazione del colesterolo. Oltre al loro ben noto ruolo nella digestione e nell'assorbimento di lipidi, nutrienti e vitamine liposolubili, i BA si comportano come molecole di segnalazione con rilevanti implicazioni metaboliche e infiammatorie.

La sintesi epatica primaria avviene a partire dal colesterolo, principalmente per azione della 7 α -idrossilasi (CYP7A1), con produzione di acido colico (CA) e acido chenodesossicolico (CDCA), successivamente coniugati con taurina o glicina in sali biliari e secreti nella bile.

Nel lume intestinale, la flora microbica modula in maniera sostanziale la composizione degli acidi biliari: batteri come *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium* catalizzano la deconiugazione e la successiva trasformazione degli acidi biliari primari (PBA) in acidi biliari secondari (SBA), quali l'acido desossicolico (DCA), litocolico (LCA) e ursodesossicolico (UDCA), attraverso l'azione di enzimi come le idrossisteroide-deidrogenasi (HSDH). La quasi totalità degli SBA (circa il 95%) viene riassorbita nell'ileo e restituita al fegato tramite il circolo enteroepatico, amplificando il loro effetto sistemico.

Numerosi studi hanno dimostrato che i BA possono attivare recettori nucleari (FXR) e recettori accoppiati a proteine G (TGR5), influenzando l'omeostasi glucidica, lipidica e infiammatoria. Tuttavia, concentrazioni elevate di LCA e DCA sono state associate a effetti cardiotossici, incluso il rimodellamento cardiaco, la disfunzione elettrofisiologica e l'insorgenza di aritmie. La disbiosi intestinale, modulando la quantità e il tipo di BA circolanti, può pertanto contribuire alla progressione delle CVD. In studi epidemiologici, livelli sierici elevati di BA (in particolare LCA) sono stati correlati a un aumentato rischio di coronaropatia e aterosclerosi.

Inoltre, è stato osservato che i pazienti con malattia coronarica presentano concentrazioni più elevate di acidi biliari totali rispetto ai controlli sani, suggerendo un possibile ruolo dei BA come biomarcatori predittivi di rischio cardiovascolare.

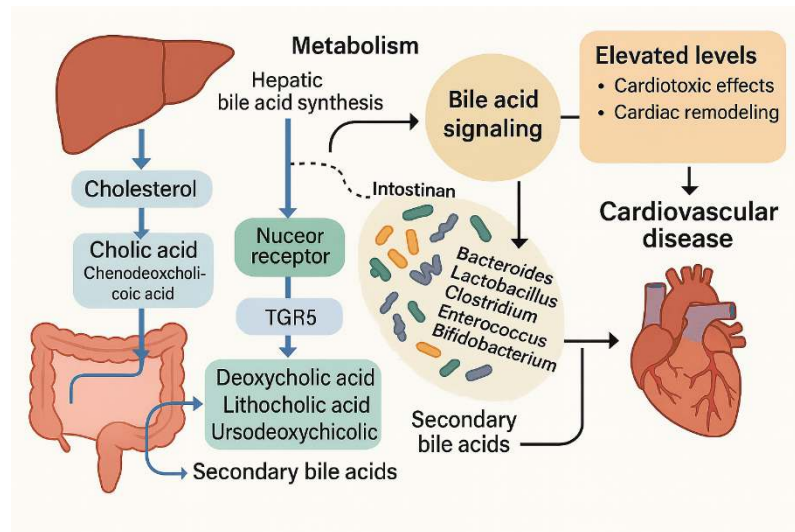


Figura 7. Meccanismo di segnalazione degli acidi biliari

- ❖ *Il P-CRESIL SOLFATO (PCS)* è una tossina uremica derivante dalla fermentazione batterica della tirosina e del toluene da parte di ceppi anaerobi nel colon (come *Clostridium difficile* e *Bacteroides* spp.). Una volta assorbito a livello intestinale, viene modificato nel fegato e liberato nel circolo sistemico, legato all'albumina plasmatica.

Analogamente all'indossil-solfato, il PCS si accumula nei soggetti con ridotta funzione renale ma è stato osservato che può contribuire alla disfunzione endoteliale anche in pazienti con funzione renale conservata. Agisce inducendo stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e infiammazione vascolare.

Nei modelli preclinici, il PCS è risultato in grado di promuovere l'adesione leucocitaria, l'espressione di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1) e la fibrosi cardiaca. A livello clinico, concentrazioni plasmatiche elevate di PCS si correlano con una maggiore rigidità arteriosa (valutata tramite *Pulse Wave Velocity*), aumentato rischio di mortalità cardiovascolare e progressione dell'insufficienza cardiaca.

Il PCS è considerato un importante mediatore della sindrome cardiorenale e un biomarcatore potenziale per la stratificazione prognostica dei pazienti con CVD.

- ❖ **INDOLO.** Oltre all'indossil solfato, altri derivati del metabolismo batterico del triptofano, come l'indolo e l'acido indol-3-propionico (IPA), svolgono un ruolo rilevante nella fisiopatologia cardiovascolare.

L'indolo è un composto aromatico generato da batteri intestinali dotati di triptofanasi e può agire come ligando del recettore arilico per gli idrocarburi (AhR), modulando l'attività immunitaria e l'integrità della barriera intestinale.

L'IPA, prodotto da specie come *Clostridium sporogenes*, ha mostrato effetti benefici attraverso la protezione endoteliale, la modulazione dell'infiammazione e la riduzione dello stress ossidativo.

Sebbene l'IPA sia considerato un metabolita protettivo, studi clinici hanno rilevato che la sua concentrazione è spesso ridotta in soggetti con CVD, in particolare in quelli con diabete di tipo 2 o sindrome metabolica (Figura 8). La sua diminuzione è stata associata a un'alterazione del tono vascolare, maggiore infiammazione sistemica e disfunzione della barriera intestinale.

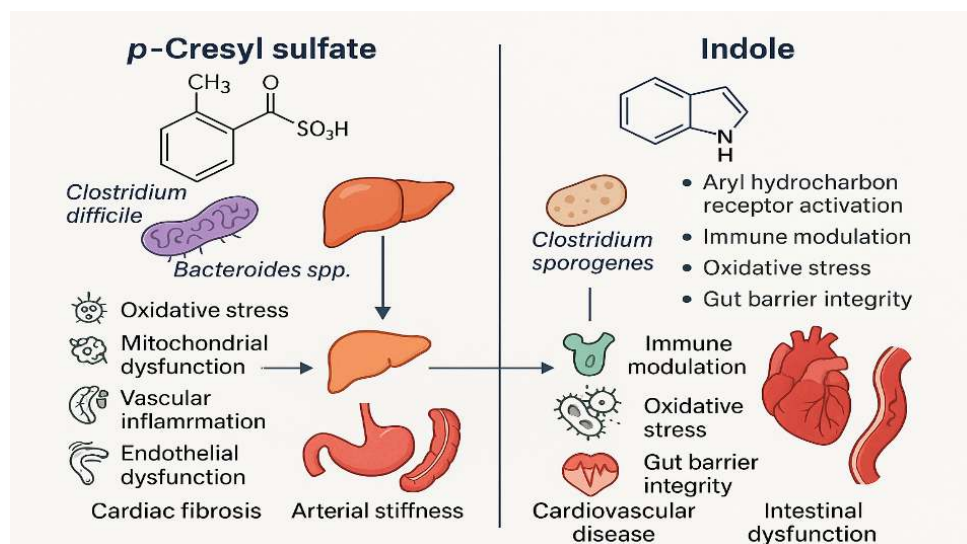


Figura 8. Correlazione tra P-Cresil-Solfato e Idolo con rispettivi effetti fisiologici.

- ❖ **La vitamina K2 (menachinone)** è un'importante isoforma della vitamina K, distinta dalla vitamina K1 (fillochinone) per la struttura chimica delle catene laterali isoprenoidi, che variano in lunghezza da MK-4 a MK-13. Mentre la K1 è di origine esclusivamente vegetale, la K2 è sintetizzata in gran parte da batteri Gram-positivi residenti nel tratto gastrointestinale umano, come parte integrante del metabolismo microbico intestinale.

La vitamina K₂ svolge un ruolo essenziale nell'attivazione di proteine Gla dipendenti, tra cui la proteina Gla della matrice (Matrix Gla-Protein o MGP), una proteina chiave espressa da cellule endoteliali, muscolari lisce vascolari, fibroblasti e condrociti. La MGP, nella sua forma attiva carbossilata, agisce da potente inibitore della calcificazione vascolare: lega i cristalli di calcio, sequestra la proteina morfogenetica ossea-2 (BMP-2) e previene la trasdifferenziazione osteoblastica delle cellule muscolari lisce.

Alterazioni nella produzione o nell'assorbimento della vitamina K₂ possono comportare una riduzione della forma attiva della MGP carbossilata, con conseguente accumulo della forma inattiva (dp-ucMGP), biomarcatore sensibile di carenza funzionale di vitamina K₂. Livelli plasmatici elevati di dp-ucMGP sono stati associati a un'aumentata rigidità arteriosa (misurata mediante Pulse Wave Velocity), calcificazioni coronariche e rischio cardiovascolare aumentato.

Il microbiota intestinale gioca un ruolo determinante nel metabolismo della K₂. In condizioni di disbiosi o in presenza di sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SIBO), si osservano alterazioni significative nei livelli sierici di MGP inattiva, indipendentemente dall'apporto dietetico. Ciò suggerisce che la produzione endogena batterica di menachinoni abbia un impatto diretto sulla biodisponibilità di vitamina K₂ e quindi sulla regolazione del metabolismo del calcio vascolare (Figura 9).

Numerosi studi clinici e osservazionali hanno evidenziato che i livelli di dp-ucMGP si correlano con l'insorgenza precoce di malattia vascolare, inclusa l'aterosclerosi subclinica, e con una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare. L'integrazione con vitamina K₂, associata a strategie per il ripristino di un microbiota eubiotico, rappresenta una potenziale strategia preventiva e terapeutica per la protezione vascolare

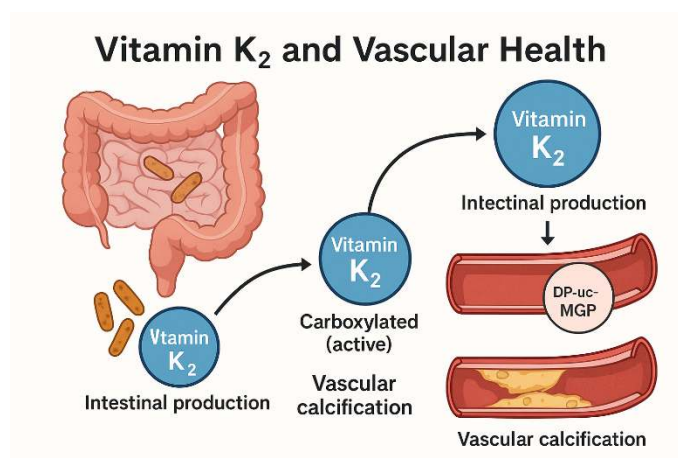


Figura 9. Meccanismi fisio-patologici correlati alla vitamina K₂.

2.4 Evidenze cliniche e quadri patologici specifici

Aterosclerosi

L'aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata dall'accumulo di lipidi, cellule immunitarie e detriti nella parete arteriosa, che porta alla formazione di placche. Queste placche possono bloccare il flusso sanguigno e causare infarti, ictus e altri problemi cardiovascolari. Diversi studi hanno dimostrato che livelli elevati di TMAO promuovono: la formazione di cellule schiumose nei macrofagi; l'attivazione endoteliale; l'aggregazione piastrinica. In particolare il TMAO riduce la biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO) e aumenta l'espressione di molecole di adesione endoteliale (VCAM-1, ICAM-1), promuovendo la migrazione leucocitaria e la formazione di lesioni aterosclerotiche. L'alterazione dell'equilibrio tra NO e specie reattive dell'ossigeno (ROS) innesca uno stress ossidativo persistente, considerato un meccanismo patogenetico chiave. Alcuni metaboliti batterici, come il butirrato, hanno invece un effetto protettivo, agendo su vie antiossidanti e sulla segnalazione attraverso GPR109A.

A livello compositivo, il microbiota di soggetti con aterosclerosi risulta significativamente alterato. Diversi studi hanno evidenziato un aumento della prevalenza di batteri pro-aterogeni, come *Clostridium* ed *Eggerthella*, noti per la loro capacità di metabolizzare substrati proteici e amminici in composti tossici e pro-infiammatori. Parallelamente, si osserva una diminuzione di ceppi produttori di SCFA (come Roseburia e Faecalibacterium prausnitzii), la cui presenza è fondamentale per mantenere una barriera intestinale funzionale e un assetto antinfiammatorio sistemico.

La disbiosi associata all'aterosclerosi comporta quindi un doppio danno: da un lato, un aumento della produzione di metaboliti pro-aterogeni come TMAO; dall'altro, la perdita di protezione da parte dei SCFA, con conseguente peggioramento della permeabilità intestinale e amplificazione della risposta infiammatoria.

Ipertensione

La disbiosi intestinale gioca un ruolo chiave anche nello sviluppo dell'ipertensione. In particolare, la ridotta produzione di butirrato compromette la regolazione del tono vascolare.

Modelli animali *germ-free* o trattati con antibiotici ad ampio spettro hanno mostrato pressioni arteriose più elevate rispetto ai controlli, con un peggioramento marcato in presenza di una dieta ricca

in sodio. Inoltre, la colonizzazione intestinale con microbi di soggetti ipertesi può trasmettere il fenotipo ipertensivo a topi normotensivi, dimostrando un ruolo causale del microbiota.

In aggiunta, la disbiosi è caratterizzata da un'espansione di batteri pro-infiammatori, tra cui *Prevotella* e *Klebsiella*, che possono stimolare il sistema immunitario mucosale, con rilascio di IL-17 e interferone- γ . Tali citochine contribuiscono alla disfunzione endoteliale e all'aumento della resistenza vascolare periferica.

Un ulteriore elemento chiave è rappresentato dal recettore ACE2, che svolge una doppia funzione: da un lato partecipa alla regolazione del sistema renina-angiotensina convertendo angiotensina II in angiotensina-(1-7), dall'altro modula l'omeostasi intestinale. Mutazioni o down regolazione di ACE2 sono state associate sia a ipertensione resistente che a disbiosi intestinale, suggerendo un'ulteriore interconnessione tra intestino e regolazione pressoria.

Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa, in cui il cuore non riesce a garantire un'adeguata portata ematica per soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo. La compromissione emodinamica, tuttavia, si accompagna a profonde alterazioni sistemiche, tra cui l'attivazione neuroendocrina, lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale e – come mostrano dati emergenti – una profonda disbiosi intestinale.

La congestione venosa del tratto gastrointestinale, comune nei pazienti con scompenso destro o biventriolare, determina un'ischemia mucosale cronica. Questa condizione danneggia la barriera intestinale, favorendo la traslocazione di endotossine (LPS), peptidoglicani e DNA batterico nel torrente circolatorio. Il risultato è l'attivazione di una risposta infiammatoria sistemica cronica, che contribuisce al deterioramento della funzione cardiaca.

In studi clinici, i pazienti con insufficienza cardiaca cronica presentano livelli plasmatici significativamente più alti di TMAO, indipendentemente dalla funzione renale. Questo metabolita è associato a prognosi peggiore, maggiore ospedalizzazione e mortalità cardiovascolare. Al contempo, la flora intestinale risulta impoverita in batteri produttori di SCFA, come *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, la cui assenza favorisce la perdita della barriera mucosa e un aumento dell'infiammazione.

La disbiosi nell'insufficienza cardiaca non è solo una conseguenza dello stato emodinamico compromesso, ma anche un potenziale amplificatore della progressione della malattia, attraverso meccanismi immunitari, metabolici e neuroendocrini. Per questo motivo, il microbiota intestinale è oggi considerato non solo un biomarcatore di stato clinico, ma un possibile bersaglio terapeutico per il futuro trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Infarto miocardico

Anche l'infarto acuto del miocardio è stato associato a variazioni del microbiota intestinale. In particolare, metaboliti derivati dalla fosfatidilcolina alimentare, come la betaina e il TMAO, risultano elevati in pazienti colpiti da eventi cardiovascolari maggiori (MACE). Studi sperimentali su modelli animali hanno inoltre evidenziato che l'utilizzo di probiotici specifici, come *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus rhamnosus*, può ridurre l'area infartuale e migliorare la funzione ventricolare, suggerendo un potenziale approccio preventivo e terapeutico.

Cardiomiopatia atriale

La cardiomiopatia atriale è una condizione caratterizzata da alterazioni strutturali e funzionali dell'atrio sinistro, spesso associata a fibrillazione atriale e a rischio tromboembolico. Recenti ricerche (Zhang et al., 2023) indicano che nei pazienti con questa condizione si osservano livelli più elevati di TMAO e alterazioni del profilo microbico intestinale, con riduzione di *Akkermansia muciniphila* e aumento di batteri proteolitici. Il microbiota potrebbe influenzare la fibrosi atriale attraverso vie proinfiammatorie (IL-6, TGF- β) e l'attivazione delle cellule endoteliali e miofibroblasti cardiaci.

3. Modulazione terapeutica del microbiota nella pratica clinica

La crescente comprensione del ruolo del microbiota intestinale nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari ha posto le basi per l'analisi delle sue interazioni con la farmacoterapia. La farmacomicrobionica, applicata al contesto cardiovascolare, si propone di studiare come il microbiota possa modulare l'efficacia, la tossicità e la farmacocinetica dei farmaci utilizzati nel trattamento di queste patologie (Figura 10).

Il microbiota intestinale infatti possiede un vasto repertorio enzimatico capace di metabolizzare i farmaci e:

- a) Attivarli (pro-farmaci → farmaci attivi)
- b) Inattivarli (farmaci attivi → composti inattivi)
- c) Tossificarli (produzione di metaboliti tossici)

Un esempio emblematico è rappresentato dalla digossina, che può essere inattivata da *Eggerthella* lenta attraverso un processo di riduzione, rendendo inefficace il trattamento nei pazienti con sovrabbondanza di questo batterio.

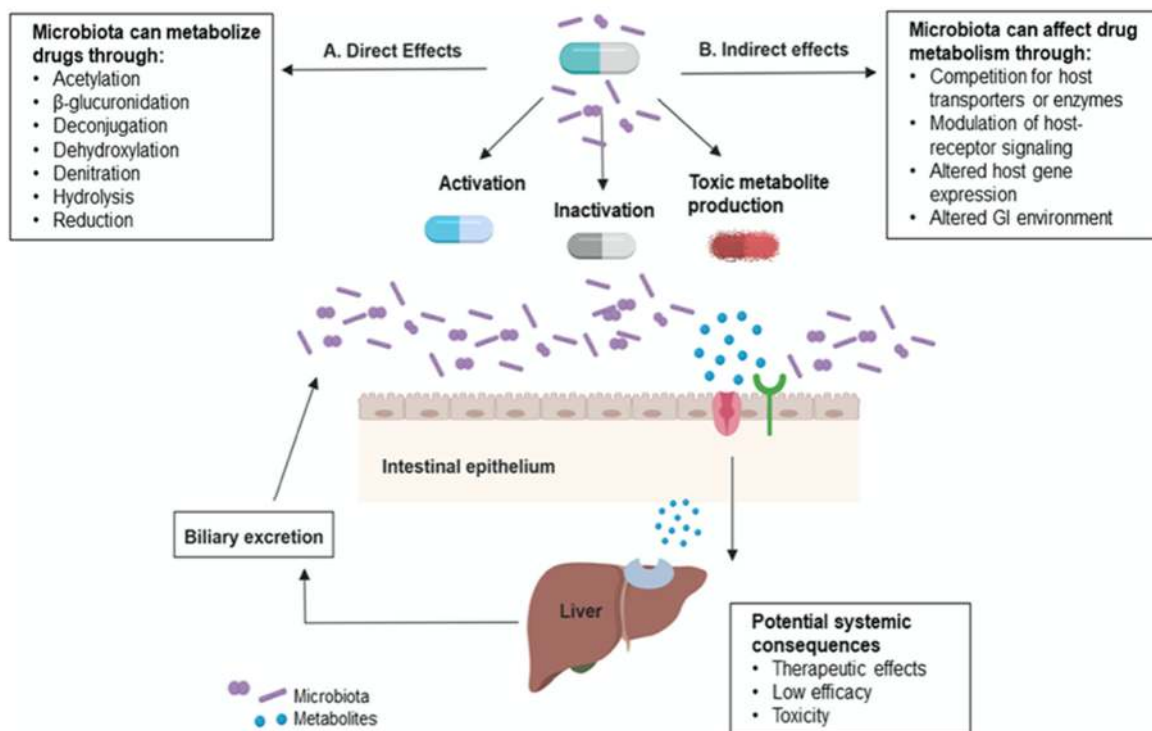


Figura 10. Le Interazioni Farmaco-Microbiota

3.1. Influenza del microbiota su farmaci cardiovascolari specifici

Statine

Le statine, farmaci ipolipemizzanti di largo impiego, possono alterare la composizione del microbiota intestinale. In parallelo, la loro efficacia sembra dipendere anche dalla composizione microbica preesistente. Alcuni studi suggeriscono che i soggetti con maggiore abbondanza di batteri produttori di SCFA rispondano meglio alla terapia, con una maggiore riduzione del colesterolo LDL.

In particolare, studi metagenomici hanno evidenziato un aumento dei batteri produttori di SCFA (come *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia* spp.) dopo terapia con statine.

Inoltre, uno studio su 893 pazienti ha evidenziato che l'efficacia ipolipemizzante delle statine era significativamente maggiore nei soggetti con un microbiota ricco in *Bacteroides* e povero in *Prevotella*.

Il microbiota può modulare anche l'espressione di geni epatici coinvolti nella sintesi del colesterolo, influenzando indirettamente la risposta farmacologica. In modelli animali, l'assenza di microbiota (topi germ-free) ha ridotto significativamente la biodisponibilità di atorvastatina.

ACE-inibitori e sartani

Questi farmaci, usati nell'ipertensione e nell'insufficienza cardiaca, regolano il sistema renina-angiotensina-aldosterone e interagiscono con il recettore ACE2, che svolge anche un ruolo chiave nell'omeostasi intestinale. L'uso cronico di ACE-inibitori è stato associato a modificazioni del microbiota intestinale, con riduzione di specie pro-infiammatorie (*Proteobacteria*) e incremento di batteri benefici (*Akkermansia*, *Lactobacillus*).

Inoltre, ACE2 è un regolatore della captazione intestinale di aminoacidi aromatici, come il triptofano, che influenzano l'attività immunitaria e la permeabilità intestinale. Di conseguenza, gli effetti cardiovascolari degli ACE-inibitori possono essere parzialmente mediati dalla salute del microbiota e della barriera intestinale.

Anticoagulanti e antiaggreganti

Sostanze come warfarin e aspirina possono essere metabolizzate da specifici enzimi batterici, potenzialmente alterandone l'effetto anticoagulante. Al contempo, alcuni metaboliti microbici (es. TMAO) possono potenziare l'attivazione piastrinica, aumentando il rischio trombotico e interferendo con la terapia.

È noto che il warfarin, con un indice terapeutico ristretto, può essere influenzato da alterazioni nella sintesi batterica della vitamina K2. Alcune specie intestinali (Enterobacteriaceae, Bacteroides, Clostridium) sintetizzano menachinoni che interferiscono con l'attività del warfarin, richiedendo un aggiustamento del dosaggio in base al microbiota individuale.

Nel caso dell'aspirina, il microbiota può modificare la biodisponibilità e l'effetto antiaggregante, ad esempio idrolizzando il farmaco o alterando la sua interazione con le piastrine.

Infine, livelli elevati del metabolita trimetilammina-N-ossido (TMAO), prodotto da batteri a partire da colina e carnitina, sono stati associati a una maggiore reattività piastrinica e rischio trombotico, riducendo l'efficacia degli antiaggreganti come il clopidogrel.

Ciò suggerisce che la valutazione del microbiota potrebbe avere un ruolo predittivo nella personalizzazione della terapia anti-trombotica.

3.2. Microbiota come biomarcatore predittivo

Il profilo microbico del paziente potrebbe rappresentare un biomarker emergente di risposta farmacologica.

Studi di metagenomica funzionale hanno permesso di identificare correlazioni tra taxa microbici e metabolismo di farmaci cardiovascolari. Ad esempio:

- Maggiore presenza di *Bacteroides thetaiotaomicron* è associata a metabolismo accelerato dei beta-bloccanti;
- Presenza di *Prevotella copri* può interferire con il metabolismo di nitrati e calcio-antagonisti;
- L'abbondanza di ceppi fermentativi produttori di SCFA è legata a maggiore tollerabilità e risposta a statine e ACE-inibitori.

L'identificazione di tali pattern microbici potrebbe essere utilizzata per classificare i pazienti in "responder" e "non responder", ottimizzando così la terapia.

La profilazione microbica, associata a test di farmacogenetica e farmacocinetica, potrebbe costituire un approccio integrato e predittivo alla gestione delle CVD. Il farmacista, in sinergia con il medico, potrà proporre soluzioni terapeutiche personalizzate in base alla firma microbica del paziente, migliorando efficacia, aderenza e riducendo effetti collaterali.

4. Evidenze sperimentali e cliniche: il microbiota come modulatore attivo nelle CVD

4.1 Studi preclinici: modelli animali e meccanismi molecolari

Numerose evidenze precliniche hanno fornito un supporto sperimentale solido al ruolo causale del microbiota intestinale nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. I modelli murini germ-free, privi di colonizzazione microbica, rappresentano uno strumento chiave per indagare questi meccanismi. È stato osservato, ad esempio, che topi knock-out per ApoE o LDLR, mantenuti in ambiente germ-free, sviluppano meno lesioni aterosclerotiche rispetto ai loro omologhi convenzionali. Tuttavia, la reintroduzione di un microbiota ottenuto da pazienti con patologie cardiovascolari comporta un peggioramento del fenotipo, confermando il ruolo diretto della flora microbica nella modulazione della risposta infiammatoria e lipidica.

Uno studio emblematico in questo senso è quello di Jena et al. (2022), che ha dimostrato come il trapianto fecale da pazienti con vasculite coronarica induca infiammazione vascolare, iperplasia intimale e infiltrati leucocitari nei vasi di topi riceventi. L'inoculo del microbiota malato è stato sufficiente a innescare una risposta immunitaria sistemica con attivazione delle cellule T effettrici e produzione di citochine proinfiammatorie.

Anche la somministrazione dietetica di precursori del TMAO (colina, carnitina) nei roditori ha evidenziato una chiara correlazione tra produzione del metabolita, incremento della risposta trombotica e progressione dell'aterosclerosi. Tali studi rafforzano l'ipotesi che i metaboliti batterici siano attori fondamentali nella comunicazione intestino-cuore.

4.2 Evidenze cliniche: associazioni tra profili microbici e patologie cardiovascolari

Numerosi studi osservazionali e prospettici hanno stabilito un legame robusto tra composizione microbica intestinale e rischio cardiovascolare.

Uno degli studi pionieristici è quello condotto da Tang et al. (2013, NEJM), che ha valutato oltre 4000 pazienti sottoposti a coronarografia. I livelli plasmatici di TMAO risultavano significativamente più alti nei soggetti che, a distanza di tre anni, sviluppavano eventi cardiovascolari maggiori (MACE: infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare), indipendentemente da colesterolemia, funzione renale o parametri infiammatori. Il TMAO è oggi riconosciuto come un biomarcatore emergente di rischio cardiovascolare.

Anche la PAG (fenilacetilglutamina) è oggetto di crescente interesse. Uno studio pubblicato su Cell da Nemet et al. (2020) ha mostrato che la PAG si lega ai recettori adrenergici β_2 e α_2 sulle piastrine, amplificandone la reattività e favorendo l'aggregazione. Alti livelli circolanti di PAG si associano a un aumento del rischio trombotico e degli eventi ischemici, in modo dose-dipendente.

Sul versante protettivo, gli SCFA sono stati oggetto di indagine in trial clinici controllati su soggetti obesi o ipertesi. I dati dimostrano che concentrazioni elevate di butirrato si correlano a una minore rigidità arteriosa (Pulse Wave Velocity) e a una ridotta espressione di marcatori infiammatori come IL-6 e PCR, suggerendo un'azione diretta sull'endotelio vascolare.

4.3 Profilazione microbica e stratificazione del rischio cardiovascolare

La crescente disponibilità di tecniche di sequenziamento ad alta risoluzione, come la metagenomica shot-gun e il sequenziamento dell'rRNA 16S ha reso possibile la caratterizzazione dettagliata del microbioma umano e la sua integrazione nella valutazione del rischio cardiovascolare.

Il microbiota intestinale si sta rivelando un biomarcatore non invasivo potenzialmente utile nella diagnosi precoce, nella stratificazione prognostica e nella personalizzazione terapeutica. In particolare, la perdita di biodiversità microbica (indice Shannon) e la riduzione di specie benefiche come *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii* sono indicatori negativi ricorrenti nei pazienti con CVD.

Un esempio applicativo è rappresentato dallo studio che ha valutato l'impatto della dieta mediterranea sulla composizione microbica e sul rischio di recidive cardiovascolari. I risultati hanno dimostrato che l'aumento della ricchezza batterica e il rafforzamento della componente produttiva di SCFA si associavano a una riduzione significativa del rischio cardiovascolare a 5 anni.

Queste osservazioni aprono la strada all'adozione del microbiota come parametro clinico complementare nella gestione integrata dei pazienti con malattie cardiovascolari, potenziando il ruolo della farmacia dei servizi nella prevenzione primaria e nella medicina personalizzata.

5. Implicazioni terapeutiche e prospettive future

5.1 Interventi sul microbiota: probiotici, prebiotici e dieta

L'emergente consapevolezza del ruolo del microbiota nella salute cardiovascolare ha stimolato l'interesse verso strategie terapeutiche mirate alla sua modulazione. I principali approcci includono:

- **Probiotici:** i probiotici sono microrganismi vivi che, se somministrati in quantità adeguate, conferiscono benefici alla salute dell'ospite. Numerosi ceppi batterici, in particolare del genere *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, hanno dimostrato di ridurre i livelli sierici di colesterolo LDL, migliorare la funzione endoteliale e modulare la risposta infiammatoria sistemica. L'azione dei probiotici nelle CVD si esplica attraverso la competizione con batteri patogeni, la produzione di acidi grassi a catena corta, la riduzione del pH intestinale e la regolazione delle citochine infiammatorie. Recenti studi randomizzati controllati hanno mostrato che ceppi come *Lactobacillus reuteri* possono determinare una significativa riduzione del colesterolo totale e della PCR, migliorando anche il profilo lipidico e la pressione arteriosa.
- **Prebiotici:** i prebiotici sono substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi dell'ospite per apportare benefici alla salute. Le fibre fermentabili come l'inulina, i galatto-oligosaccaridi (GOS) e i frutto-oligosaccaridi (FOS) stimolano la crescita di batteri benefici e la produzione di SCFA. Gli SCFA agiscono legandosi a recettori GPR presenti a livello intestinale e vascolare, contribuendo alla regolazione della pressione arteriosa, alla sensibilità insulinica e all'equilibrio immunitario. L'integrazione con prebiotici si è dimostrata efficace nella riduzione della rigidità arteriosa e nel miglioramento del profilo metabolico in soggetti con sindrome metabolica e ipertensione.
- **Dieta:** la dieta rappresenta un modulatore chiave del microbiota intestinale. In particolare, il regime alimentare mediterraneo – ricco in fibre (soprattutto solubili), polifenoli (presenti in frutta, verdura, tè verde, cacao), acidi grassi polinsaturi (es. omega-3) e povero di alimenti ultraprocessati – promuove la crescita di batteri eubiotici come *Faecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila*. L'adozione di questo pattern dietetico si associa a una minore incidenza di eventi cardiovascolari, anche grazie alla riduzione di metaboliti pro-aterogeni

come TMAO e PAGln. Studi longitudinali hanno dimostrato che interventi dietetici protratti per almeno sei mesi possono rimodellare significativamente la composizione microbica intestinale e i marcatori infiammatori sistemici, contribuendo alla prevenzione secondaria delle CVD.

Recenti ricerche hanno dimostrato che la composizione e la funzione del microbiota intestinale possono essere alterate dalla dieta in diversi modi. I cambiamenti dietetici a breve termine sono in grado di modificare rapidamente – ma in modo transitorio – la diversità del microbiota; tuttavia, solo i modelli dietetici a lungo termine sono in grado di plasmare un profilo microbico stabile e salutare. Una dieta equilibrata, sostenuta nel tempo, può indurre cambiamenti eubiotici in grado di contribuire alla riduzione del rischio cardiovascolare, come evidenziato da Wang et al. in uno studio osservazionale.

Le diete ricche in fibre inibiscono la crescita di patogeni opportunisti e promuovono l'espansione di batteri commensali benefici, potenziando la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) come l'acetato, noti per i loro effetti antinfiammatori e antipertensivi. È stato osservato che una dieta a base di cereali integrali o alimenti della medicina tradizionale cinese favorisce la crescita di *Bifidobacterium* e riduce la presenza di *Enterobacteriaceae*, mentre una dieta ricca in prodotti vegetali aumenta l'abbondanza di *Prevotella* e *Bacteroides*, favorendo la fermentazione delle fibre e la produzione di SCFA.

Al contrario, una dieta ricca di grassi saturi – tipica dei modelli alimentari occidentalizzati – altera il metaboloma fecale, promuove la disbiosi intestinale, incrementa la permeabilità della barriera intestinale e stimola la produzione di metaboliti proinfiammatori come l'acido arachidonico e il lipopolisaccaride (LPS). Queste alterazioni sono associate a una maggiore espressione di citochine infiammatorie (IL-1, TNF- α) e a una ridotta produzione di SCFA.

La dieta mediterranea si associa a una riduzione dell'espressione di marcatori infiammatori come IL-17, IL-12, IP-10 e VEGF, e a una maggiore presenza di batteri benefici tra cui *Enterorhabdus*, *Parabacteroides* e *Lachnoclostridium*. Studi clinici randomizzati hanno evidenziato che questo regime alimentare riduce l'incidenza di insufficienza cardiaca fino al 70% e si associa a concentrazioni più basse di TMAO nel plasma, in entrambi i sessi.

Anche l'assunzione di carne rossa non lavorata è stata oggetto di analisi: un consumo moderato (200 g/settimana) si è associato a livelli di TMAO inferiori rispetto a un'assunzione più elevata (500 g/settimana). Inoltre, l'evidenza sperimentale su modelli murini sottoposti a dieta arricchita con colina o TMAO ha dimostrato un peggioramento dei biomarcatori e della sintomatologia dello scompenso cardiaco.

Un altro importante fattore dietetico è l'assunzione di sale. Un'eccessiva introduzione di sodio (>5 g/giorno), oltre ad aumentare la pressione arteriosa, induce alterazioni significative nella composizione del microbiota intestinale, riducendo la presenza di batteri produttori di SCFA come *Lactobacillus murinus* e favorendo l'infiltrazione di cellule Th17, promotorici di infiammazione e ipertensione. Studi preclinici e clinici hanno confermato che una dieta ad alto contenuto di sale aumenta la permeabilità intestinale, altera l'espressione delle citochine infiammatorie e favorisce la crescita di microrganismi pro-ipertensivi come *Bacteroides fragilis*. È evidente che la relazione tra dieta, microbiota e rischio cardiovascolare è profonda e bidirezionale. L'adozione di un regime alimentare bilanciato, come quello mediterraneo, rappresenta una strategia chiave per preservare la salute vascolare attraverso la modulazione positiva dell'ecosistema intestinale (Figura 11).

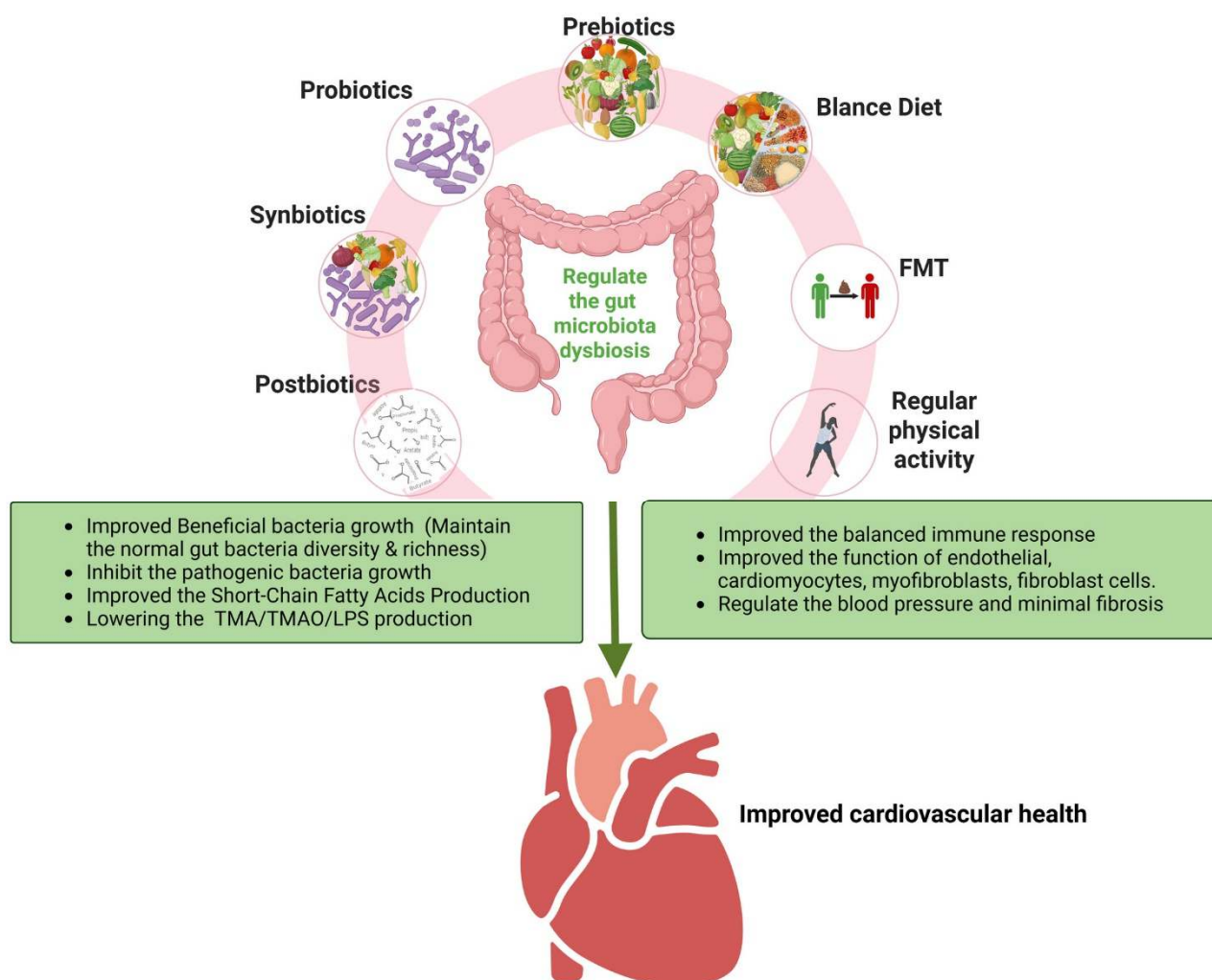


Figura 11. Strategie di intervento su microbioma

5.2 Farmaci microbiota-targeted: nuove frontiere terapeutiche

La prospettiva di utilizzare farmaci che interagiscono direttamente con il microbiota, o che ne modulano l'attività metabolica, rappresenta un'area emergente di grande interesse. In particolare le ultime ricerche si stanno concentrando su inibitori della TMA-liasi, modulatori dei recettori SCFA e trapianto fecale.

5.2.1. Inibitori della TMA-liasi

Gli inibitori della TMA-liasi rappresentano un'innovativa strategia terapeutica mirata alla riduzione della produzione di trimetilammina (TMA) da parte del microbiota intestinale, con l'obiettivo di abbassare i livelli plasmatici di TMAO (trimetilammina-N-ossido), un metabolita fortemente associato a processi aterotrombotici (Figura 12).

La TMA è prodotta dalla fermentazione di nutrienti come colina, L-carnitina e betaina, abbondanti nella carne rossa e in altri alimenti di origine animale, e successivamente convertita in TMAO dal fegato tramite l'enzima FMO3.

Tra i composti più studiati vi è il 3,3-dimetil-1-butanolo (DMB), un inibitore naturale della TMA-liasi presente in alimenti come vino rosso, aceto balsamico, olio extravergine di oliva e olio di vinaccioli. In modelli murini alimentati con dieta arricchita in colina o carnitina, il DMB ha dimostrato efficacia nel ridurre significativamente i livelli plasmatici di TMAO, l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi, senza alterare in modo negativo il microbiota complessivo.

Oltre al DMB, sono stati recentemente sintetizzati nuovi inibitori selettivi della TMA-liasi, come iodometilcolina (IMC) e fluorometilcolina (FMC), che in studi preclinici hanno dimostrato la capacità di ridurre TMA e TMAO senza compromettere l'emostasi (non prolungano il tempo di sanguinamento), mantenendo quindi un profilo di sicurezza favorevole.

Un'altra via promettente è la modulazione dell'attività dell'enzima FMO3 mediante composti nutraceutici e strategie genetiche. Fitochimici come la berberina, il 3,3'-diindolilmetano (DIM) e l'indolo-3-carbinolo, presenti in alimenti vegetali come le crucifere, sono stati associati a una minore produzione di TMAO attraverso l'inibizione dell'enzima FMO3. Inoltre, l'impiego di oligonucleotidi antisense contro FMO3 in modelli animali ha dimostrato una riduzione dei livelli sierici di TMAO e un rallentamento della progressione dell'aterosclerosi indotta dalla dieta.

L'approccio mirato a livello microbico per ridurre la sintesi di metaboliti pro-aterogeni rappresenta quindi una frontiera terapeutica entusiasmante nella prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari. La sfida futura sarà quella di sviluppare inibitori selettivi che interferiscano con la produzione di TMA senza compromettere la diversità e la funzionalità globale del microbiota intestinale.

Il DMB inibisce la formazione di trimetilammina microbica (TMA) nei topi e nelle feci umane, riducendo così i livelli plasmatici di trimetilammina N-ossido (TMAO) che si registra dopo integrazione con colina o carnitina.

Di conseguenza si osserva l'inibizione della formazione di cellule schiumose macrofagiche endogene e di lesioni aterosclerotiche nei topi, senza alterazioni nei livelli di colesterolo circolante.

Inoltre, i topi sottoposti a una dieta arricchita di colina hanno mostrato un aumento delle proporzioni delle specie batteriche di **Clostridiales** nell'intestino.

Il DMB ha invece indotto una diminuzione delle proporzioni di questa specie batterica senza alcuna tossicità dopo esposizione cronica per 16 settimane.

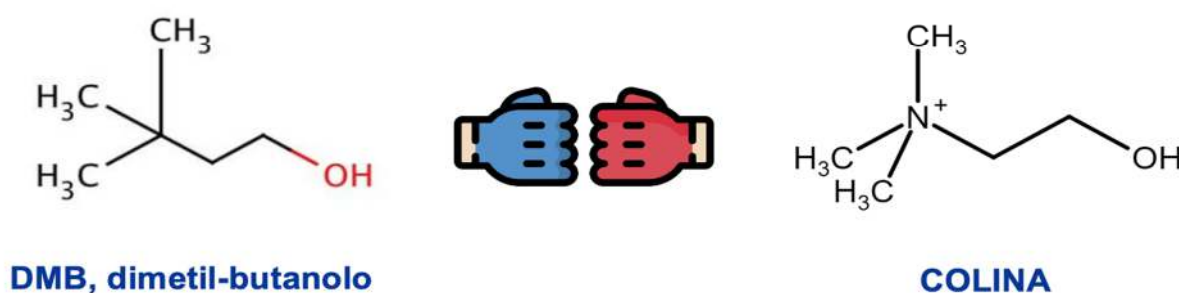


Figura 12: Inibitori della TMA-liasi

5.2.2. Modulatori dei recettori SCFA

I recettori GPR41, GPR43 e GPR109a sono espressi sulle cellule endoteliali, immunitarie e muscolari. L'attivazione di questi recettori da parte degli SCFA promuove la vasodilatazione, l'omeostasi metabolica e l'inibizione dell'infiammazione cronica. Farmaci agonisti selettivi sono in fase di sviluppo preclinico per amplificare gli effetti benefici degli SCFA.

Nel caso dei recettori GPR41 e GPR43, propionato e butirrato sono i loro agonisti naturali più potenti, in grado di promuovere vasodilatazione, riduzione della pressione arteriosa e modulazione dell'inflammatione tramite inibizione di NF- κ B e stimolo di citochine antinfiammatorie come IL-10. Al momento sono in sviluppo agonisti sintetici ortosterici e allosterici, tra cui il phenylacetamide (PA), un agonista selettivo per GPR43, e alcuni analoghi parzialmente selettivi per GPR41 (es. cyclopropanecarboxylic acid).

GPR109A è attivato da butirrato e dal chetone β -idrossibutirrato, ha effetti anti-infiammatori sistemici, preserva la barriera intestinale e modula il metabolismo lipidico.

Farmaci agonisti come niacina, β -idrossibutirrato, monomethyl fumarate, e composti di nuova generazione quali Acipimox, MK-1903, MK-6892 e GSK256073, sono in fase preclinica/clinica e sono stati testati per migliorare la profilassi lipoproteica e ridurre l'inflammatione cronica.

Grazie a questi composti, è stato dimostrato in modelli animali che l'attivazione selettiva di GPR41/43 e GPR109A porta a:

- ✓ *riduzione della pressione arteriosa e miglioramento della funzione endoteliale;*
- ✓ *aumento della sensibilità insulinica e miglior controllo glicometabolico;*
- ✓ *attenuazione dell'inflammatione tissutale e della fibrosi vascolare;*
- ✓ *regolazione epigenetica dell'espressione genica tramite inibizione delle HDAC (soprattutto con butirrato)*

5.2.3. Trapianto fecale (FMT)

Il trapianto fecale è una tecnica di trasferimento del microbiota da un donatore sano a un ricevente disbiotico e ha dimostrato efficacia in condizioni come la colite da *Clostridioides difficile*. FMT viene ora sperimentato anche per la riduzione dell'inflammatione sistemica e la modulazione del metabolismo lipidico in pazienti con malattie cardiovascolari avanzate. Trial clinici in corso stanno valutando la fattibilità del FMT nella prevenzione secondaria dell'infarto, nella riduzione del TMAO e nella modulazione della funzione endoteliale. Le sfide attuali includono la standardizzazione dei preparati, la selezione del donatore e il monitoraggio degli effetti a lungo termine.

5.3 Integrazione del microbiota nella farmacia dei servizi

La farmacia dei servizi può svolgere un ruolo cruciale nell'implementazione delle strategie microbiota-based nella pratica clinica.

- Test diagnostici personalizzati: il farmacista può offrire test non invasivi di sequenziamento del microbiota intestinale, supportando il medico nella definizione del rischio cardiovascolare individuale e nella scelta terapeutica più appropriata. Questi test possono includere pannelli di analisi metagenomica, metabolomica e profili di infiammazione intestinale.
- Educazione e counselling nutrizionale: attraverso programmi strutturati, il farmacista può guidare i pazienti verso scelte alimentari consapevoli, fornendo indicazioni pratiche su diete personalizzate basate sul profilo microbiotico. L'integrazione con pre/probiotici può essere monitorata periodicamente tramite follow-up in farmacia.
- Telemedicina e supporto digitale: strumenti digitali come app dedicate, chat interattive e piattaforme per il monitoraggio dei sintomi e dei parametri clinici possono essere integrate nel circuito della farmacia per una gestione continua e centrata sul paziente. L'intelligenza artificiale può supportare la stratificazione del rischio, l'interpretazione dei test e la personalizzazione della terapia.

Sebbene le conoscenze attuali siano promettenti, diversi aspetti della relazione tra microbiota e terapia cardiovascolare restano da approfondire. In particolare, sono necessarie:

- Ulteriori evidenze cliniche da studi randomizzati per validare l'uso di probiotici e prebiotici come co-terapie standard nelle CVD;
- Tecnologie diagnostiche accessibili per la profilazione del microbiota in contesti non ospedalieri;
- Banche dati microbiomiche integrate nei sistemi di farmacovigilanza e di decisione clinica;
- Sviluppo di formulazioni farmacologiche "microbiota-friendly" o resistenti alla metabolizzazione batterica;
- Maggiore integrazione tra farmacisti, medici e nutrizionisti per la gestione condivisa del paziente cronico.

Nel futuro prossimo, il farmacista potrà evolvere a mediatore tra microbiota, farmaci e paziente, contribuendo alla personalizzazione della terapia e al miglioramento dell'aderenza e degli esiti clinici. In questa prospettiva, la farmacia dei servizi si conferma un attore chiave nell'innovazione terapeutica territoriale e nella promozione della salute sistemica.

Conclusioni

La progressiva comprensione dell'interazione tra microbiota intestinale, farmaci e patologie cardiovascolari diventa il paradigma della medicina contemporanea. Da semplice “ospite silenzioso”, il microbiota è oggi riconosciuto come un protagonista attivo della fisiopatologia e della farmacologia cardiovascolare. Le sue implicazioni si estendono ben oltre l'intestino: coinvolgono cuore, vasi, sistema immunitario, metabolismo e perfino la risposta terapeutica individuale.

Questa consapevolezza impone un ripensamento delle strategie terapeutiche tradizionali. Non è più sufficiente conoscere il solo profilo genetico umano per personalizzare le cure: è necessario integrare il genoma batterico, la composizione del microbiota e le sue funzioni metaboliche come variabili fondamentali nella progettazione e nel monitoraggio delle terapie. La farmacomicrobiomica e la farmacomicrogenomica aprono così la strada a una nuova generazione di trattamenti su misura, dove il microbiota è al tempo stesso bersaglio e mediatore della terapia.

Ma la vera rivoluzione non è solo concettuale: è anche pratica e territoriale. La farmacia dei servizi, con la sua prossimità ai cittadini e la sua crescente competenza clinica, può diventare il motore di questa transizione. Offrendo test di profilazione microbiotica, supporto nutrizionale, counselling sui farmaci e monitoraggio digitale, il farmacista si propone come figura chiave nell'attuazione della medicina personalizzata basata sul microbiota.

Tuttavia, molte sfide restano aperte: standardizzazione dei test, comprensione profonda delle interazioni gene-microbo-farmaco, sviluppo di nuovi modulatori selettivi e integrazione dei dati omici nella pratica clinica quotidiana. La ricerca deve proseguire con approcci multidisciplinari, clinici e computazionali, capaci di trasformare la complessità del microbioma in strumenti terapeutici semplici, efficaci e accessibili.

In definitiva, la medicina del futuro non sarà solo “genomica” ma anche “microbiomica”. Sarà una medicina capace di ascoltare il linguaggio dei batteri, interpretare le loro influenze e modularle a vantaggio della salute cardiovascolare e sistemica. E sarà anche una medicina del territorio, dove la farmacia dei servizi avrà il compito di tradurre la scienza di frontiera in benessere quotidiano, attraverso un dialogo continuo tra biologia, tecnologia e relazione umana.

Bibliografia

1. Abdulrahim AO, Doddapaneni NSP, Salman N, Giridharan A, Thomas J, Sharma K, Abboud E, Rochill K, Shreelakshmi B, Gupta V, Lakkimsetti M, Mowo-Wale A, Ali N. The gut-heart axis: a review of gut microbiota, dysbiosis, and cardiovascular disease development. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 Jan 9;87(1):177-191. doi: 10.1097/MS9.0000000000002789. PMID: 40109640; PMCID: PMC11918638.
2. Snelson M, et al. Gut–heart axis: the role of gut microbiota and metabolites in heart failure. *Circ Res*. 2025;136:1382–1406.
3. Frontiers Editorial Team. Microbiota in the gut–heart axis: metabolites and mechanisms in CVD. *Front Cardiovasc Med*. 2025;1572948.
4. Zhang Y, Wu H, Jin M, Feng G, Wang S. The gut-heart axis: unveiling the roles of gut microbiota in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2025 May 26;12:1572948. doi:10.3389/fcvm.2025.1572948. PMID:40491716; PMCID:PMC12146390.
5. He Y, Wei Y, Ruan S, Wu Q, Xiong Y, Wang L, Jiang Z, Xu E, Yi H. Dietary Supplementation of *Lactobacillus reuteri* Modulates Amino Acid Metabolism and Extracellular Matrix in the Gut-Liver Axis of Weaned Piglets. *Animals (Basel)*. 2025 May 27;15(11):1567. doi: 10.3390/ani15111567. PMID: 40509034; PMCID: PMC12153629.
6. Kondapalli N, Katari V, Dalal KK, Paruchuri S, Thodeti CK. Microbiota in Gut-Heart Axis: Metabolites and Mechanisms in Cardiovascular Disease. *Compr Physiol*. 2025 Jun;15(3):e70024. doi:10.1002/cph4.70024. PMID:40542540; PMCID:PMC12181760.
7. Hu H, Zhang H, Zhang Y, et al. Role of gut microbiota and metabolomics in the lipid-lowering efficacy of statins. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:140858.
8. Alexandrescu L, Suceveanu AP, Stanigut AM, Tofolean DE, Axelerad AD, Iordache IE, Herlo A, Nelson Twakor A, Nicoara AD, Tocia C, Dumitru A, Dumitru E, Condur LM, Aftenie CF, Tofolean IT. Intestinal Insights: The Gut Microbiome's Role in Atherosclerotic Disease: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2024 Nov 16;12(11):2341. doi: 10.3390/microorganisms12112341. PMID: 39597729; PMCID: PMC11596410.
9. Ortlek BE, Akan OB. Modeling and analysis of SCFA-driven vagus nerve signaling in the gut–brain axis via molecular communication. *arXiv*. 2024 Dec;2412.19945. arXiv:2412.19945.
10. Poll LD, et al. High-fiber diet and acetate supplementation alter gut microbiota and prevent hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circ Res*. 2024;135(10):964–977.
11. Huang Q-Y, et al. Targeting TMAO for pulmonary hypertension: therapeutic potential and mechanisms. *Bull Natl Res Cent*. 2024;48:52.
12. Shariff S, Kwan Su Huey A, Parag Soni N, et al. Unlocking the gut–heart axis: exploring the role of gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Ann Med Surg*. 2024;86:2752–2758.
13. Unraveling the gut microbiota's role in salt-sensitive hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2024;1410623. doi:10.3389/fcvm.2024.1410623.
14. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. . Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation* 2024;149:E347–913.

15. Shanmugham P, Subramanian U, Rao AR, et al. TMAO-mediated hypertension: mechanisms and therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1145123.
16. Jena PK, Sheng L, Di Lucente J, Jin LW, Maezawa I, Wan YJY. Dysregulated bile acid signaling contributes to the neuroinflammatory response and disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Rep*. 2022;38(7):110317.
17. Nemet I, Saha PP, Gupta N, Zhu W, Romano KA, Skye SM, et al. A cardiovascular disease–linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell*. 2020;180(5):862–77.
18. Kummén M, Mayerhofer CCK, Vestad B, Broch K, Awoyemi A, Storm-Larsen C, et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1184–6.
19. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135(10):964-977.

Sitografia

- European Society of Cardiology (ESC) – <https://www.escardio.org>
- National Institutes of Health – <https://www.nih.gov>
- Human Microbiome Project – <https://hmpdacc.org>
- PubMed – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- Gut Microbiota for Health – <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com>
- EFSA – European Food Safety Authority – <https://www.efsa.europa.eu>
- Microbioma – <https://microbioma.it/>