

**Enzo Spisni**

Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche ed Ambientali
e Master in Alimentazione ed Educazione alla Salute, Università di Bologna

L'asse microbioma-intestino-occhio

Abstract: L'asse microbiota-intestino-occhio rappresenta un paradigma emergente in cui il microbiota intestinale modula la salute oculare attraverso diversi meccanismi. Il microbiota agisce come un organo endocrino, capace di produrre metaboliti in grado di attraversare le barriere biologiche e raggiungere l'occhio e anche di regolare e nei casi peggiori compromettere il privilegio immunitario dell'occhio. Il microbiota intestinale regola anche l'assimilazione dei micronutrienti a livello dell'intestino e, in caso di microbiota alterato o disbiosi, l'assimilazione dei micronutrienti protettivi per l'occhio si riduce. La disbiosi intestinale è collegata ad una infiammazione cronica di basso grado che dall'intestino diventa sistemica, e colpisce anche l'occhio. Disbiosi, infiammazione cronica di basso grado e aumentato stress ossidativo e perdita dell'efficacia delle barriere colpiscono l'intestino, ma altrettanto l'occhio, seguendo l'asse microbiota-intestino-occhio. La medicina traslazionale mira a tradurre queste evidenze in strategie terapeutiche per la prevenzione e il trattamento delle patologie oculari infiammatorie e degenerative. Il mercato tende a proporre molti prodotti, di cui pochi però -fino ad ora- si sono dimostrati in grado di intervenire efficacemente sulla modulazione di questo asse.

Keywords: Microbiota Intestinale, Disbiosi, Infiammazione Cronica Silente, Barriera Intestinale, Barriera Emato-Oculare (BEO).

Nel 2001 e nel 2013 venivano pubblicati due studi di importanza fondamentale per capire il legame che esiste tra la nostra dieta e la salute dei nostri occhi. Si chiamavano Age-Related Eye Disease Study (AREDS e AREDS-2). Due pilastri fondamentali per definire l'importanza della dieta e dell'integrazione per la salute dell'occhio, ma solo la punta dell'iceberg che riguarda le relazioni tra intestino e occhio.

Più o meno negli stessi anni (era il 2011) viene pubblicato il primo studio che mette in relazione il microbiota intestinale alle patologie cardiovascolari. Si tratta di una svolta, perché fino a quel momento il microbiota era stato collegato solo alle patologie dell'intestino, tra cui il cancro del colon-retto e le Malattie Infiammatorie Croniche

Intestinali (cioè morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa) [1]. Da quel momento in avanti, anno dopo anno, tutte le patologie non trasmissibili trovano una corrispondenza fisiopatologica con il microbiota intestinale, anche le patologie oculari.

Il microbiota intestinale è un organo strano (Fig. 1). Sì, ho scritto organo anche se non corrisponde del tutto al concetto e alla definizione canonica di organo, ma considerando le dimensioni (circa 1,5 Kg di microbi nell'intestino umano) e le enormi capacità metaboliche che vanno dalla sintesi di vitamine a quelle di metaboliti con funzioni regolative sistemiche quasi ormonali, non esiste un'altra definizione che renda altrettanto bene l'idea.

Il microbiota umano

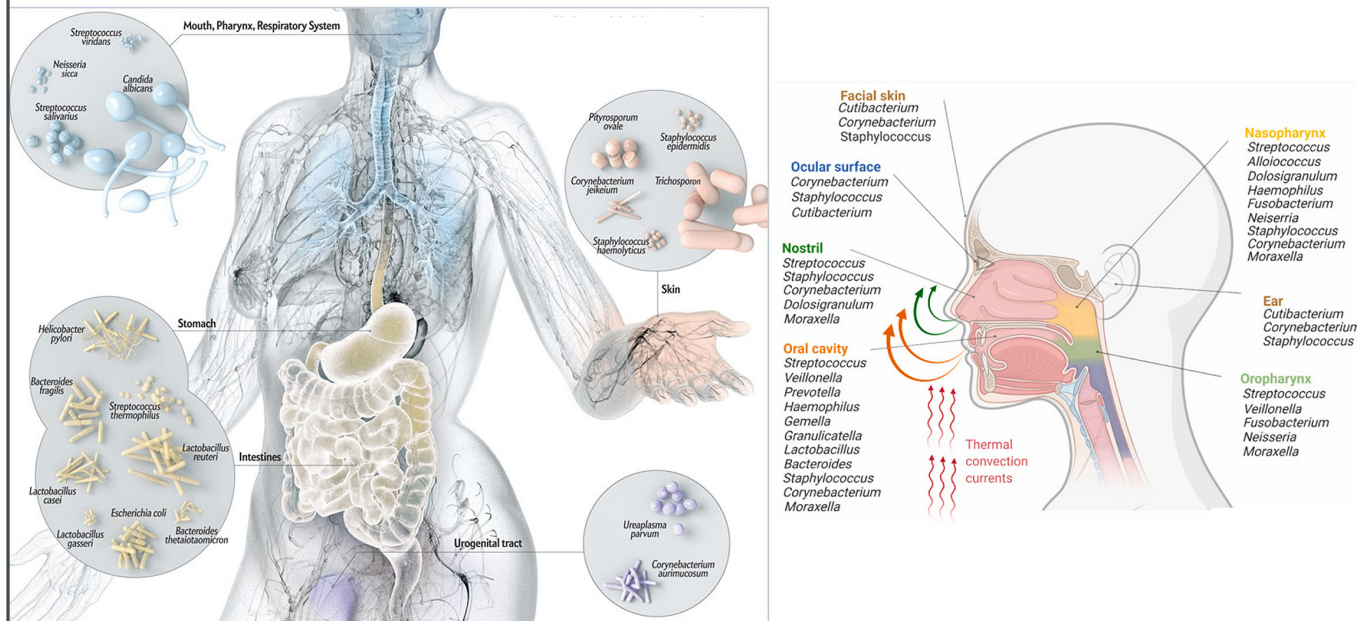


Figura 1 - L'uomo è un superorganismo formato da circa 30 trilioni di cellule eucariotiche e un numero ancora superiore di microbi, che prendono collettivamente il nome di microbiota umano. Il microbiota umano è localizzato principalmente nell'intestino, ma esistono molti altri distretti che comprendono un microbiota proprio, come quello urogenitale, quello respiratorio, quello della pelle e anche la superficie oculare. I diversi microbioti comunicano tra loro ed è stato dimostrato che una alterazione del microbiota intestinale porta come conseguenza ad alterazioni dell'equilibrio microbico degli altri distretti, come per esempio quello vaginale o quello epidermico.

Questo organo è strano dicevo, perché a differenza di tutti gli altri non segue una eredità genetica, bensì prevalentemente una eredità di tipo ambientale. Nonostante esista una eredità verticale mamma-bambino per il microbiota, con il microbiota vaginale che è il primo a colonizzare l'intestino del cucciolo (in caso di parto naturale) non c'è dubbio che l'ambiente sia la determinante maggiore per il microbiota intestinale. Lo dimostrano chiaramente gli studi sui gemelli monozigotici, separati alla nascita, il cui microbiota diventa diversissimo ma simile agli altri bambini coetanei che condividono lo stesso ambiente e le stesse abitudini alimentari. L'evoluzione "ambientale" del microbiota intestinale dura circa 3 anni, poi si arriva ad una sorta di stabilità ecologica soggettiva, che non

è però definitiva. Già, perché il microbiota è un organo che evolve continuamente, dipendentemente della dieta, dallo stile di vita e dagli inquinanti ambientali cui è particolarmente esposto. Diete di tipo occidentale (molti grassi e molti zuccheri), fumo, sedentarietà, ma anche pesticidi, additivi alimentari e microplastiche sono tutti "stressor" del microbiota, che lentamente possono alterarlo e portarlo nella condizione di disequilibrio chiamata disbiosi. Per semplificare, possiamo dire che il microbiota intestinale è costituito da due gruppi di microrganismi, quelli buoni detti simbiotici e quelli potenzialmente cattivi detti patobionti. Un microbiota in salute è ricco di simbiotici e contiene popolazioni limitate di patobionti. Quando si instaura una disbiosi, i rapporti si invertono.

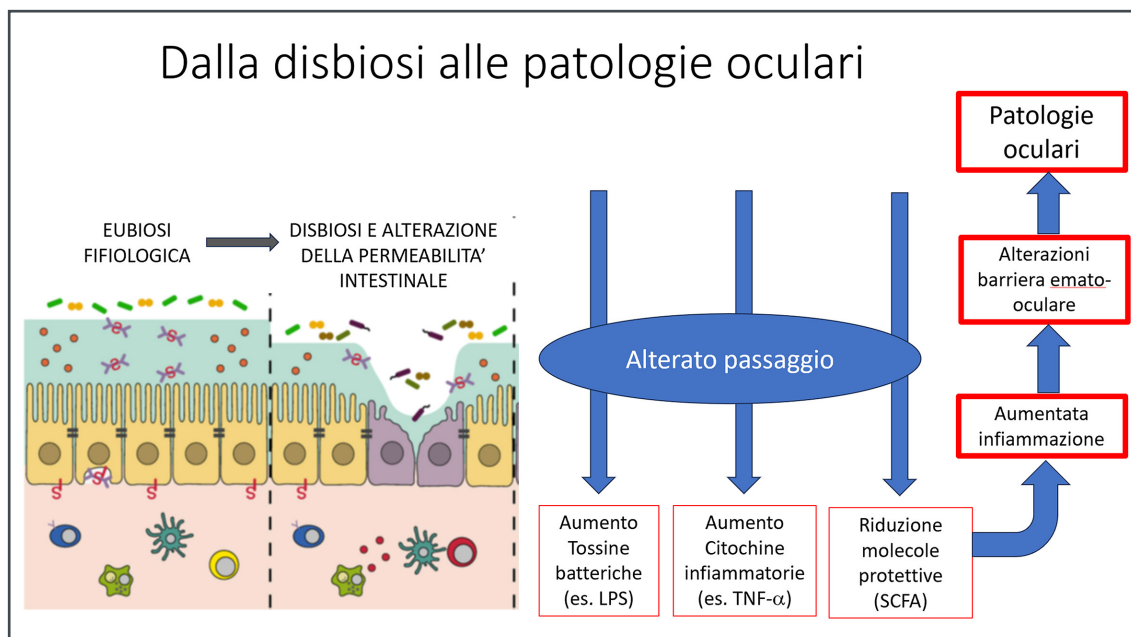


Figura 2 - La disbiosi intestinale è legata ad un aumento della permeabilità intestinale. Queste due condizioni che sono strettamente connesse causano una modificazione del passaggio, dall'intestino al circolo, di metaboliti microbici sia protettivi che pericolosi per la nostra salute. La diminuzione dei metaboliti positivi come gli acidi grassi a catena corta (o SCFA) e l'aumento di quelli pericolosi, come la tossina microbica lipopolisaccaride (LPS) o le citochine pro-infiammatorie, causano una aumentata infiammazione sistemica, una alterazione della barriera emato-oculare ed aumentano il rischio di sviluppare patologie oculari.

Crescono i patobionti a discapito dei simbiotici che diminuiscono. In questa condizione, che nella maggioranza dei casi è clinicamente silente (cioè non abbiamo sintomi) avvengono una serie di alterazioni che coinvolgono tutti i nostri organi, occhio incluso.

La prima cosa che accade è che il sistema immunitario dell'intestino (chiamato GALT nell'acronimo anglosassone) si attiva, reagisce all'eccesso dei patobionti ed inizia a sintetizzare anticorpi (classe IgA) che secerne direttamente nel lume intestinale nel tentativo di bloccarne la crescita. Questa condizione rappresenta una infiammazione cronica silente dell'intestino. L'intestino però, è il campo di addestramento delle cellule immunitarie. L'intestino infiammato produce cellule immunitarie addestrate in una situazione di infiammazione che poi migrano, in circolo nel sangue e nella linfa, spargendo questa

infiammazione inizialmente intestinale a tutto l'organismo. Anche se l'occhio gode del cosiddetto "privilegio immunitario" cioè ha una buona capacità di tollerare l'introduzione di antigeni estranei senza scatenare risposte infiammatorie distruttive, l'arrivo di queste cellule immunitarie iperreattive rende più votato all'infiammazione anche l'occhio.

La seconda cosa che accade nell'intestino in disbiosi è che l'infiammazione locale aumenta la permeabilità intestinale. L'intestino funziona da filtro estremamente selettivo: raccoglie ed assimila i nutrienti presenti nel lume intestinale e blocca il passaggio delle molte molecole "tossiche" che sono presenti, sintetizzate dai batteri o ingerite con il cibo.

Tra queste una delle più note è il lipopolisaccaride o LPS, tossina prodotta dai batteri del microbiota Gram negativi. La disbiosi altera il

metabolismo che avviene nel lume intestinale, e aumenta la sintesi di molecole potenzialmente pericolose per la nostra salute (come l'LPS, per esempio). L'alterata permeabilità intestinale, definita anche come "leaky gut" o intestino gocciolante, le lascia passare in circolo, in quantità molto più elevate di quanto dovrebbe accadere (Fig. 2). Quindi, complessivamente, il microbiota in disbiosi riduce la sintesi di fattori protettivi e aumenta quella di tossine che, per l'alterata permeabilità intestinale, finiscono in circolo in quantità troppo elevate.

La Tabella 1 riassume le molecole protettive per l'occhio, prodotte dal microbiota, che diminuiscono in caso di disbiosi, e quelle tossiche che aumentano in caso di disbiosi, e possono raggiungere l'occhio, superando o alterando la barriera emato-oculare (BEO).

Ai metaboliti analizzati in Tabella 1 si aggiungono, quando la permeabilità intestinale si altera profondamente, frammenti microbici che possono passare in circolo, come per esempio pezzi delle pareti cellulari microbiche, che contengono forti determinanti antigenici e che quindi diffondono rapidamente l'infiammazione intestinale in tutto il nostro corpo, occhi inclusi.

La terza cosa che accade in un intestino con disbiosi, infiammazione di basso grado e alterata permeabilità intestinale è che l'assorbimento dei nutrienti, e soprattutto quello dei micronutrienti, diminuisce di efficienza.

Tornando agli studi AREDS da cui abbiamo iniziato, ecco quei micronutrienti fondamentali per preservare la salute dell'occhio, come luteina, zeaxantina, zinco, rame, vitamine C ed E, vengono assorbiti di meno, a parità di quantità ingerite con la dieta. Ecco, già una buona dieta mediterranea, fatica a fornirci le quantità di micronutrienti definiti protettivi dagli studi AREDS.

Figuriamoci se l'intestino ne diminuisce anche l'assorbimento.

Ma non si tratta solo dei micronutrienti quali vitamine e minerali. Ci sono moltissime molecole vegetali antiossidanti, come i polifenoli, che oggi vengono studiati come nutrienti emergenti per la salute oculare [2], la cui assimilazione diminuisce in caso di disbiosi.

Quindi, diventa molto meno utile supplementare micronutrienti tramite integratori alimentari se l'intestino cui li introduciamo non è in grado di assimilarli. O ne assimila molti di meno di quello che ci aspetteremmo.

Il ruolo del microbiota nella salute dell'occhio lo conosciamo anche dagli studi che vengono fatti nei modelli di topo. I topi, infatti, ci permettono di ottenere topi totalmente privi di microbiota (detti germ-free) cui possiamo aggiungere un microbiota costruito in laboratorio (creando i topi definiti gnotobiotici) o trapiantare un microbiota fecale di un altro animale, con la tecnica definita FMT (Fecal Microbiota Transplantation). In questi esperimenti, il trapianto di microbiota di topi anziani in topi riceventi giovani ha causato loro una forte accelerazione dell'infiammazione della retina età-correlata.

Al contrario, trapiantare un microbiota giovane in un topo anziano addirittura inverte il processo di infiammazione retinica associata all'età, ringiovanendola [3].

Questi studi sui topi, molto interessanti, ci dicono alcune cose fondamentali che dobbiamo tradurre sull'uomo (ricerca traslazionale, appunto). La prima considerazione è che, come tutti i nostri organi, anche il microbiota invecchia e con l'invecchiamento aumenta la sintesi dei metaboliti pericolosi per l'occhio e diminuisce quella dei metaboliti protettivi. In più, partecipando attivamente a quel meccanismo definito dal prof.

TABELLA 1

Metaboliti con effetto protettivo sull'occhio.

Questi metaboliti attraversano la BEO e contribuiscono a mantenere la salute dell'occhio, riducendo l'infiammazione e proteggendone le diverse componenti cellulari.

Metabolita	Effetti sull'Occhio
Acidi grassi a catena corta (SCFA) (Acetato, Propionato, Butirato)	• Sono i più studiati e hanno effetti antinfiammatori sulle cellule nervose e sulla microglia. Rafforzano l'integrità della BEO aumentando le proteine delle giunzioni strette. • Modulano l'attività della microglia, riducendo la neuroinfiammazione.
Acidi biliari idrofilici (es. UDCA, GUDCA)	• Attraversano la BEO e proteggono le cellule nervose dallo stress ossidativo e dall'apoptosi (morte cellulare programmata).
3-Indolepropionico (IPA)	• Deriva dal metabolismo batterico del triptofano. Ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, e contribuisce a preservare l'integrità della BEO.
Ammidi acide a catena ramificata (BCAA) (Valina, Leucina, Isoleucina)	• Una volta attraversata la BEO, questa classe di aminoacidi può influenzare la sintesi di neurotrasmettitori come dopamina nelle cellule amacrine.
Vitamina K2 (MK-7)	• Prodotta da alcuni batteri intestinali, attraversa la BEO e può proteggere le cellule nervose dallo stress ossidativo di origine mitocondriale.

Metaboliti con effetto potenzialmente tossico.

Alcuni metaboliti microbici possono avere effetti dannosi sull'occhio, specialmente quando presenti a concentrazioni elevate.

Metabolita	Effetti sull'Occhio
Trimetilammina-N-ossido (TMAO)	• Ad elevate concentrazioni (spesso associate a diete ricche di carne rossa) danneggia la BEO, promuove l'infiammazione oculare e la disfunzione vascolare. Danneggia la retina e i suoi vasi sanguigni.
Lipopolisaccaride (LPS)	• È un potente agente infiammatorio che, quando raggiunge l'occhio, agisce innescando una cascata infiammatoria rapida e ben documentata. Infatti, viene utilizzato per indurre sperimentalmente l'uveite endotossica negli animali da esperimento.
Acidi biliari idrofobici	• Gli acidi biliari idrofobici (come l'acido chenodesossicolico, CDCA, e l'acido desossicolico, DCA) sono molecole tossiche che, quando si accumulano nel compartimento oculare, contribuiscono in modo significativo a processi infiammatori, degenerativi e di danno tissutale. I principali bersagli sono la retina e la superficie oculare.
Acido D-lattico	• Un eccesso di questo isomero dell'acido lattico, prodotto in alcune condizioni di disbiosi, è stato associato all'Atrofia Ottica nei bambini con acidosi lattica congenita. Si ritiene perciò che questo metabolita microbico possa contribuire al danneggiamento del nervo ottico.

Claudio Franceschi come "Inflammaging", ovvero infiammazione cronica di basso grado correlata all'età, che nasce principalmente nell'intestino ma diventa sistemica [4], il microbiota definisce anche la velocità con cui invecchiamo. La seconda considerazione è che il microbiota intestinale si può modulare e migliorare, utilizzando dieta, stile di vita ed integratori alimentari, molto più di quanto si possa modulare un fegato o un pancreas.

Cioè, tra tutti i nostri organi è il più facile da compromettere, perché basta perseverare con una dieta sbagliata, ma è anche il più facile da ripristinare.

Per riassumere i concetti chiave di questa breve dissertazione sull'asse microbiota-intestino occhio, possiamo provare a sintetizzare i punti chiave di questo asse.

Punto 1. L'Asse intestino-occhio è una realtà sia fisiologica che patologica.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'asse intestino-occhio non è un'ipotesi, ma un asse di comunicazione ben documentato. Il microbiota intestinale, attraverso i suoi metaboliti e i componenti della parete batterica, influenza direttamente e indirettamente l'omeostasi e l'infiammazione dell'occhio.

La composizione del microbiota e l'integrità della barriera intestinale sono determinanti critici per la salute oculare.

Punto 2. I Metaboliti microbici circolanti influenzano la salute dell'occhio

I metaboliti prodotti dal microbiota possono avere effetti diametralmente opposti sull'occhio, a seconda della loro natura, concentrazione e del contesto sistemico. Un microbiota sano ha un bilancio che predilige la sintesi di metaboliti

protettivi, mentre viceversa un microbiota in disbiosi favorisce un bilancio in cui i metaboliti dannosi prevalgono.

3. Le barriere sono collegate al microbiota intestinale

Sia la barriera intestinale che la barriera emato-oculare giocano un ruolo centrale nella salute dell'occhio. Se aumenta la permeabilità intestinale (disbiosi e "leaky gut") aumentano anche i metaboliti dannosi in grado di entrare nel circolo sistemico.

Questi metaboliti, una volta in circolo, compromettono anche la barriera emato-oculare, alterandone le giunzioni e permettendo l'ingresso di sostanze tossiche e cellule infiammatorie nell'occhio. Il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale è quindi un obiettivo terapeutico per la salute dell'occhio.

4. Il privilegio immunitario dell'occhio è modulato dal microbiota intestinale

Il "privilegio immunitario" dell'occhio non è assoluto, ma viene influenzato dal microbiota intestinale. Metaboliti come gli SCFA contribuiscono a mantenere un microambiente oculare antinfiammatorio, mentre sostanze come LPS e acidi biliari idrofobici lo rompono, innescando attivazione microgliale e infiammazione cronica nell'occhio.

5. Patologie oculari collegate ad una compromissione del microbiota intestinale

Moderne e solide evidenze scientifiche collegano la disbiosi intestinale e i metaboliti microbici alle principali patologie oculari quali Degenerazione Maculare Collegata all'Età (AMD), retinopatia Diabetica (RD), Uveite, Sindrome dell'occhio secco e Glaucoma.

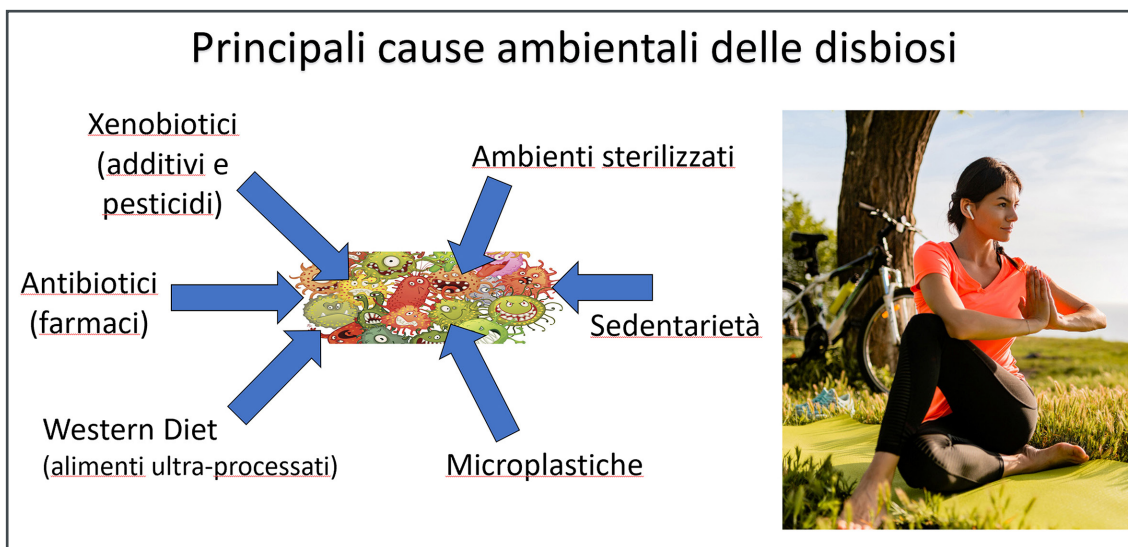


Figura 3 - Le principali cause di disbiosi nei paesi industrializzati ad elevato reddito pro-capite sono riassunte nella figura. La dieta di tipo occidentale, ricca di alimenti ultra-processati, grassi e zuccheri, e ricca di pesticidi e additivi alimentari (definiti come sostanze estranee e Xenobiotici) racchiude un insieme di fattori di rischio per il microbiota intestinale. Anche la sedentarietà è un fattore pro-disbiotico. Soprattutto per i bambini, la crescita in ambienti sterilizzati e l'abuso di antibiotici sono condizioni fortemente negative al fine della costruzione di un microbiota sano e robusto. Le microplastiche sono inquinanti ambientali emergenti, capaci di alterare sia il microbiota che la permeabilità intestinale. Infine, lo stress cronico è una causa di alterazione dell'omeostasi intestinale.

6. Il microbiota intestinale è un "organo endocrino" per l'occhio

Infatti, produce metaboliti che agiscono come veri e propri ormoni, capaci di attraversare la barriera emato-oculare e modulare l'infiammazione, lo stress ossidativo, il metabolismo cellulare e la sopravvivenza neuronale.

Per concludere, vorrei solo aggiungere una considerazione personale e un suggerimento operativo di tipo nutrizionale. È chiaro che dobbiamo attenderci che "nel mondo moderno qualsiasi idea, anche la più rivoluzionaria, venga rapidamente assorbita, neutralizzata e venduta come un prodotto" [5].

E per il microbiota esistono già migliaia di integratori a base di probiotici (che mai colonizzeranno il nostro intestino), simbiotici o post-biotici, che promettono miracoli in termini di miglioramento del microbiota intestinale. In realtà, gli studi pubblicati ci dicono che -quando

funzionano- questi prodotti agiscono su setting sperimentali specifici, quando cioè conosciamo molto bene il microbiota di partenza e/o il sottotipo di patologia per cui li stiamo utilizzando. Nella pratica invece, questi prodotti vengono scelti con criteri molto diversi, spesso comprati al supermercato per il colore della confezione o suggeriti dal farmacista (generalmente legati a qualche tipo di tornaconto economico) e si pensa che possano migliorare qualsiasi microbiota di partenza.

Un modo certo che possiamo utilizzare per migliorare il nostro microbiota è la nostra dieta, che deve essere con un'ampia base vegetale perché i microrganismi simbiotici del microbiota sono sostanzialmente vegani, e dobbiamo nutrirli.

E questi alimenti vegetali dobbiamo mangiarli in gran parte crudi, per mantenere il tenore di micronutrienti che verrebbero alterati o allontanati

dalla cottura. Poi dobbiamo mantenerci attivi, perché il microbiota intestinale è modulato positivamente dall'attività fisica [6]. Infine, dobbiamo evitare i contaminanti che hanno dimostrato di danneggiare il nostro microbiota, come gli additivi alimentari tipici degli alimenti industriali ultra-processati, i pesticidi (i prodotti

di agricoltura biologica aiutano a preservare il microbiota sano) e le microplastiche, molto presenti per esempio nelle bottiglie e bottigliette d'acqua in plastica (Fig. 3).

La ricerca, quella seria, non mancherà di offrire integratori alimentari capaci di migliorare davvero il microbiota intestinale.

REFERENCES

1. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 7;472(7341):57-63. doi: 10.1038/nature09922.
2. D'Angelo A, Giannaccare G, Lixi F, Troisi M, Adamo GG, Lee D, De Pascale I, Pellegrino A, Vitiello L. Polyphenols and Eye Health: A Narrative Review of the Literature on the Therapeutic Effects for Ocular Diseases. *Nutrients*. 2025 Dec 25;18(1):69. doi: 10.3390/nu18010069.
3. Parker A, Romano S, Ansoorge R, Aboelnour A, Le Gall G, Savva GM, Pontifex MG, Telatin A, Baker D, Jones E, Vauzour D, Rudder S, Blackshaw LA, Jeffery G, Carding SR. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain. *Microbiome*. 2022 Apr 29;10(1):68. doi: 10.1186/s40168-022-01243-w.
4. Santoro A, Zhao J, Wu L, Carru C, Biagi E, Franceschi C. Microbiomes other than the gut: inflammaging and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020 Oct;42(5):589-605. doi: 10.1007/s00281-020-00814-z.
5. Giorgio Gaber, "Il mercato", Teatro Canzone. Un'Idiozia Conquistata a Fatica, 1997-2000.
6. Li C, Li J, Zhou Q, Wang C, Hu J, Liu C. Effects of Physical Exercise on the Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2024 Aug 11;16(16):2657. doi: 10.3390/nu16162657.