



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

Relatore: Prof.ssa Adele Papetti

Correlatore:

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Marcello Demichele

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

CAPITOLO 1 – MICROALGHE E CIANOBATTERI: INQUADRAMENTO BIOLOGICO E PRINCIPALI SPECIE DI INTERESSE ALIMENTARE	4
1.1 Le microalghe: definizione e caratteristiche generali	4
1.2 I cianobatteri	4
1.3 Le principali specie di interesse alimentare	6
Arthrospira	6
Chlorella vulgaris	7
Dunaliella salina	9
Haematococcus pluvialis	10
Nannochloropsis	11
CAPITOLO 2 – COMPOSIZIONE CHIMICA E COMPOSTI BIOATTIVI DELLE MICROALGHE	13
2.1 Proteine	13
2.2 Lipidi	15
2.3 Polisaccaridi	16
2.4 Pigmenti e carotenoidi	17
2.5 Vitamine e minerali	18
CAPITOLO 3 – EFFETTI BENEFICI SULLA SALUTE UMANA	22
3.1 Attività antiossidante	22
3.2 Attività antinfiammatoria	24
3.3 Salute cardiovascolare	28
3.4 Salute metabolica	31
3.5 Sistema immunitario	35
3.6 Microbiota intestinale	37
CAPITOLO 4 – PRODUZIONE DELLA BIOMASSA MICROALGALE PER USO ALIMENTARE E APPLICAZIONI NEGLI ALIMENTI FUNZIONALI	40
4.1 Produzione della biomassa microalgale per uso alimentare	40
4.2 Applicazioni negli alimenti funzionali	43
CONCLUSIONI	47
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	50

INTRODUZIONE

Gli attuali sistemi di produzione alimentare dipendono in larga misura dall'utilizzo di risorse naturali limitate e possono esercitare una pressione considerevole sull'ambiente. La necessità di rispondere a una domanda alimentare crescente, limitando al tempo stesso l'impatto dei sistemi produttivi, ha quindi favorito la ricerca di nuove fonti alimentari in grado di offrire un adeguato valore nutrizionale attraverso modalità di produzione più efficienti.

Microalghe e cianobatteri rientrano tra le alternative che hanno suscitato maggiore interesse: la possibilità di ottenere una biomassa ricca di nutrienti e composti bioattivi, mediante sistemi di coltivazione differenti da quelli impiegati per le fonti alimentari convenzionali, ne ha favorito negli ultimi anni lo studio come possibili ingredienti per l'alimentazione umana.

Il presente elaborato analizza le principali specie di interesse alimentare, approfondendone la composizione nutrizionale e dedicando particolare attenzione ai composti bioattivi che ne caratterizzano la biomassa. Vengono quindi esaminate le evidenze disponibili sui possibili effetti sulla salute umana, insieme alle modalità di produzione e alle applicazioni negli alimenti funzionali. La parte conclusiva è dedicata alle principali criticità che ne condizionano l'impiego e alle prospettive future di sviluppo del settore.

CAPITOLO 1 – MICROALGHE E CIANOBATTERI: INQUADRAMENTO BIOLOGICO E PRINCIPALI SPECIE DI INTERESSE ALIMENTARE

1.1 Le microalghe: definizione e caratteristiche generali

Il termine alghe comprende un vasto insieme di organismi prevalentemente acquatici, all'interno del quale si distinguono forme macroscopiche, comunemente definite macroalghe, e forme microscopiche, rappresentate dalle microalghe [1].

Le microalghe sono microrganismi fotosintetici eucarioti, prevalentemente unicellulari, diffusi soprattutto negli ambienti marini e nelle acque dolci. A differenza delle piante superiori, non presentano strutture complesse differenziate in radici, fusto e foglie; le loro cellule possiedono invece gli organelli caratteristici degli eucarioti, tra cui un nucleo e uno o più cloroplasti, nei quali avviene la fotosintesi [1]. Attraverso questo processo utilizzano l'energia luminosa per convertire anidride carbonica e acqua in biomassa necessaria alla crescita cellulare.

Le microalghe non costituiscono un unico gruppo tassonomico, ma comprendono organismi molto diversi tra loro per morfologia, fisiologia e metabolismo. Possono presentare forme cellulari differenti e, a seconda della specie e della fase del ciclo vitale, essere mobili o immobili [1]. Questa eterogeneità si riflette anche nella capacità di adattarsi a condizioni ambientali differenti e nelle caratteristiche della biomassa prodotta.

Sono state descritte oltre 30.000 specie di microalghe, ma soltanto una parte molto limitata trova attualmente impiego nell'alimentazione umana [2]. La selezione delle specie destinate a questo utilizzo dipende non soltanto dal loro valore nutrizionale, ma anche dalle caratteristiche biologiche e produttive che ne consentono una coltivazione controllata e l'ottenimento di biomassa adatta al consumo [2,3].

1.2 I cianobatteri

I cianobatteri sono tra i più antichi organismi presenti sulla Terra. Appartengono al dominio dei batteri e la loro comparsa risale a miliardi di anni fa. Attraverso la fotosintesi ossigenica, un processo che utilizza l'energia della luce e libera ossigeno a partire dall'acqua, hanno contribuito al progressivo accumulo di ossigeno nell'atmosfera

terrestre, creando nel tempo le condizioni favorevoli allo sviluppo di forme di vita più complesse [4].

Dal punto di vista biologico, i cianobatteri sono microrganismi procarioti fotosintetici, privi di un nucleo delimitato da membrana e degli altri organelli tipici delle cellule eucariotiche. Possono presentarsi in forma unicellulare, coloniale o filamentosa e sono in grado di colonizzare un'ampia varietà di ambienti, sia acquatici sia terrestri, grazie alla notevole capacità di adattamento a condizioni ambientali anche estreme [5].

Per lungo tempo questi microrganismi sono stati indicati come “alghe azzurre” o “alghe blu-verdi”. Tale denominazione deriva dalla loro caratteristica colorazione, determinata principalmente dalla combinazione della clorofilla “a” con pigmenti appartenenti alle ficobiliproteine, tra cui la ficocianina, responsabile della componente blu. Sebbene tali termini siano ancora ampiamente diffusi, oggi sono considerati impropri, poiché questi organismi non appartengono al gruppo delle alghe, ma costituiscono un distinto phylum di batteri [5].

Nonostante questa differenza, i cianobatteri vengono comunemente trattati insieme alle microalghe nell'ambito della ricerca e delle applicazioni alimentari. Tale associazione non riflette una parentela evolutiva, ma deriva dalla condivisione di numerose caratteristiche funzionali: entrambi sono infatti organismi fotosintetici microscopici, possono essere coltivati in sistemi controllati per la produzione di biomassa e rappresentano una fonte di composti di interesse nutrizionale e tecnologico; inoltre, molte delle tecniche impiegate per la loro coltivazione, raccolta e trasformazione risultano sostanzialmente analoghe [3].

Negli ultimi decenni l'interesse verso i cianobatteri è cresciuto anche in ambito alimentare, in particolare per la possibilità di ottenere biomassa ricca di nutrienti e composti bioattivi. Tra i generi maggiormente studiati si annovera *Arthrospira*, commercialmente nota come *Spirulina*, che rappresenta oggi uno dei principali cianobatteri impiegati per il consumo umano [6].

1.3 Le principali specie di interesse alimentare

L'impiego alimentare delle microalghe e dei cianobatteri riguarda ancora un numero limitato di specie. La loro selezione si basa principalmente su un profilo di sicurezza consolidato e su una documentata storia di consumo, ai quali si affiancano la possibilità di ottenere una biomassa con caratteristiche costanti e riproducibili e la disponibilità di processi produttivi idonei alla coltivazione su scala industriale [3]. La sola presenza di nutrienti e composti bioattivi non è infatti sufficiente: i componenti devono poter essere ottenuti in quantità adeguate, mantenersi stabili durante la lavorazione e risultare biodisponibili [2].

Un ulteriore aspetto riguarda la possibilità di incorporare la biomassa negli alimenti senza comprometterne le caratteristiche sensoriali quali: colore, odore, sapore e struttura, cosa che può limitarne l'impiego o richiedere specifiche strategie tecnologiche [7]. In alcune specie, inoltre, la presenza di una parete cellulare particolarmente resistente può ridurre la disponibilità dei nutrienti, rendendo necessari opportuni trattamenti [8]. Anche i costi di produzione e le difficoltà legate alla coltivazione su scala industriale hanno contribuito a concentrare la ricerca e lo sviluppo su un numero ristretto di organismi, tra cui *Arthrospira platensis* e *Arthrospira maxima* (note commercialmente come *Spirulina*), *Chlorella vulgaris*, *Haematococcus pluvialis*, *Dunaliella salina* e le specie appartenenti al genere *Nannochloropsis* [3].

Arthrospira

La denominazione *Arthrospira* è tuttora ampiamente utilizzata nella letteratura scientifica e nel settore alimentare, sebbene recenti studi filogenetici abbiano riclassificato le principali specie di interesse commerciale nel genere *Limnospira*. Nel presente elaborato sarà mantenuto il termine *Arthrospira*, in quanto ancora prevalente nelle pubblicazioni di riferimento, pur facendo rimando alla classificazione tassonomica più aggiornata quando necessario [2].

Arthrospira è un genere di cianobatteri filamentosi appartenente all'ordine *Oscillatoriales*, caratterizzato da tricomi multicellulari non ramificati, generalmente disposti in una tipica conformazione elicoidale, dalla quale deriva il termine commerciale

Spirulina [2]. I tricoli sono filamenti costituiti da cellule disposte in successione lineare, prive di ramificazioni e avvolte da una sottile guaina mucillaginosa. Sebbene la morfologia dei filamenti possa variare in funzione del ceppo e delle condizioni di crescita, la struttura spiralata rappresenta uno dei principali caratteri distintivi del genere [2]. *Arthrospira* colonizza prevalentemente laghi alcalini e salini delle regioni tropicali e subtropicali, caratterizzati da elevati valori di pH e da un'elevata concentrazione di bicarbonati [9].

L'impiego alimentare della *Spirulina* ha origini antiche e risale alle popolazioni preispaniche dell'America centrale: nel lago Texcoco, in Messico, gli Aztechi raccoglievano naturalmente *Arthrospira maxima*, nota con il nome di *Tecuitlatl*, prelevandola dalla superficie dell'acqua, essiccandola e commercializzandola sotto forma di piccole gallette destinate al consumo umano; con la scomparsa del lago Texcoco, questa tradizione andò progressivamente perduta. Un utilizzo analogo è documentato anche presso le popolazioni Kanembu, che vivevano sulle rive del Lago Ciad, dove la biomassa, conosciuta come *dihé*, veniva raccolta, essiccata e impiegata come alimento abituale. Lo studio del *dihé* negli anni Sessanta suscitò un notevole interesse scientifico quando fu osservato che le popolazioni locali presentavano un buono stato nutrizionale nonostante una dieta apparentemente povera di proteine. Le successive analisi evidenziarono un elevato contenuto proteico, un profilo aminoacidico favorevole e la presenza di numerosi micronutrienti e composti bioattivi, caratteristiche che resero *Arthrospira* una promettente fonte alimentare [6]. Parallelamente, la rapidità di crescita, l'elevata produttività della biomassa e la possibilità di coltivarla in sistemi controllati ne favorirono lo sviluppo della produzione su scala industriale. Attualmente la *Spirulina* è coltivata in numerosi Paesi, tra cui Cina, India, Stati Uniti, Thailandia e Cile, mentre il suo consumo è diffuso a livello mondiale, soprattutto come ingrediente per alimenti funzionali e integratori alimentari [10,11].

Chlorella vulgaris

La *Chlorella vulgaris* è una microalga verde unicellulare, comunemente presente negli ambienti d'acqua dolce, sebbene possa essere rinvenuta anche in habitat marini e terrestri. Le cellule, di forma prevalentemente sferica o leggermente ellissoidale e con dimensioni

comprese tra 2 e 10 μm , sono prive di flagelli e contengono un unico cloroplasto, responsabile del caratteristico colore verde della microalga e sede del processo fotosintetico [8].

La *Chlorella vulgaris* essendo in grado di adattarsi a differenti condizioni di crescita, è caratterizzata da una notevole flessibilità metabolica: in presenza di luce si sviluppa in modo autotrofo, utilizzando l'anidride carbonica come principale fonte di carbonio attraverso la fotosintesi; in assenza di luce può crescere in modo eterotrofo, sfruttando composti organici presenti nel mezzo di coltura come fonte di carbonio ed energia; è inoltre capace di svilupparsi in condizioni mixotrofe, combinando entrambe le modalità metaboliche. Questa versatilità consente di ottimizzare le strategie di coltivazione in funzione degli obiettivi produttivi [3,8].

Un ulteriore elemento caratterizzante la *Chlorella vulgaris* è l'elevato valore nutrizionale della sua biomassa: si distingue per l'alto contenuto proteico e per la presenza di tutti gli amminoacidi essenziali; contiene inoltre carboidrati, lipidi, fibre, vitamine, minerali e numerosi composti bioattivi, tra cui pigmenti quali clorofille e carotenoidi, ai quali sono attribuite importanti proprietà biologiche. La composizione nutrizionale non è tuttavia costante, ma varia in funzione del ceppo impiegato e delle condizioni di coltivazione, fattori che influenzano la concentrazione dei diversi componenti e, di conseguenza, la qualità del materiale ottenuto [2,3].

Grazie all'elevato valore nutrizionale, alla rapidità di crescita e alla possibilità di ottenere elevate rese di biomassa in sistemi di coltivazione controllati, la *Chlorella vulgaris* è oggi una delle microalghe più studiate e impiegate nel settore alimentare. Viene commercializzata prevalentemente sotto forma di polvere, e compresse come integratore alimentare, ma trova un impiego sempre più ampio anche come ingrediente nella formulazione di alimenti funzionali e prodotti arricchiti, tra cui pasta, prodotti da forno, snack e bevande [3,12,13].

Nonostante il notevole potenziale applicativo, il suo utilizzo presenta ancora alcune criticità: la parete cellulare, particolarmente resistente, ne può limitare la digeribilità e di conseguenza la biodisponibilità dei suoi nutrienti, rendendo spesso necessari specifici trattamenti tecnologici per migliorarne l'utilizzo. Il colore verde intenso e il caratteristico odore e sapore possono influenzare le proprietà sensoriali degli alimenti, mentre la

capacità della microalga di assorbire sostanze presenti nell'ambiente richiede un attento controllo delle condizioni di coltivazione e della qualità del prodotto finale [2,3].

Dunaliella salina

Dunaliella salina è una microalga unicellulare appartenente alla classe *Chlorophyceae*, ampiamente distribuita in ambienti ipersalini naturali, quali saline, lagune costiere e laghi salati [14].

Nel 1905 il botanico rumeno Emanoil Constantin Teodoresco descrisse il genere *Dunaliella* e ne dedicò il nome a Michel Félix Dunal, che nel 1838 fu il primo a osservare e descrivere questi organismi nelle saline di Montpellier durante gli studi sulla caratteristica colorazione delle acque. *Dunaliella salina* è infatti facilmente riconoscibile per la capacità di conferire ai bacini in cui prolifera una tipica colorazione rosa-rossastra, dovuta all'elevato accumulo di β -carotene all'interno delle cellule [14].

A differenza della maggior parte delle microalghe verdi, *Dunaliella salina* è priva di una parete cellulare rigida ed è delimitata esclusivamente dalla membrana plasmatica, caratteristica che le conferisce una notevole plasticità morfologica e le consente di adattarsi rapidamente alle variazioni della salinità [14,15]. Questo adattamento è reso possibile dall'accumulo intracellulare di glicerolo, che agisce da osmoprotettore, bilanciando la pressione osmotica tra l'interno della cellula e l'ambiente esterno senza alterarne il normale metabolismo. Grazie a questo meccanismo, la microalga è in grado di colonizzare ambienti caratterizzati da concentrazioni saline estremamente elevate, condizioni che impediscono la crescita della maggior parte degli altri microrganismi e le conferiscono un importante vantaggio competitivo [16,17].

L'interesse nutrizionale e scientifico di *Dunaliella salina* è legato principalmente alla sua straordinaria capacità di sintetizzare e accumulare β -carotene, soprattutto in risposta a condizioni di stress ambientale, quali elevata intensità luminosa, alte concentrazioni saline e limitata disponibilità di nutrienti. Questo carotenoide svolge un'importante funzione fotoprotettiva e antiossidante, proteggendo la cellula dai danni indotti dallo stress ossidativo, ed è considerato il principale composto bioattivo della specie [18,19]. Sebbene il β -carotene rappresenti il composto di maggiore interesse, *Dunaliella salina*

contiene anche altri carotenoidi, tra cui α -carotene, luteina e zeaxantina, oltre a vitamine e altri composti ad attività antiossidante, che contribuiscono ad accrescerne il potenziale nutrizionale e nutraceutico [14,15].

L'elevata capacità di accumulare carotenoidi, unita alla possibilità di essere coltivata in ambienti ad alta salinità, nei quali il rischio di contaminazione da parte di altri microrganismi è notevolmente ridotto, ha favorito il suo impiego nella produzione di alimenti funzionali, integratori alimentari, coloranti naturali e ingredienti destinati ai settori nutraceutico e cosmetico [14,15].

Haematococcus pluvialis

Haematococcus pluvialis è una microalga unicellulare d'acqua dolce appartenente alla classe *Chlorophyceae*, ampiamente distribuita in piccoli bacini temporanei, pozze d'acqua piovana, stagni ed altri ambienti soggetti a periodici fenomeni di essiccamento [20].

L'interesse nutrizionale e scientifico di questa microalga è attribuibile principalmente alla produzione di astaxantina, una xantofilla approfonditamente studiata per le sue proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e fotoprotettive. *Haematococcus pluvialis* è considerata la principale fonte naturale di questo carotenoide, grazie alla sua capacità di accumularne in concentrazioni tra le più elevate osservate in natura. Il nome del genere deriva dai termini greci *haima* ("sangue") e *kokkos* ("granello") e richiama la caratteristica colorazione rosso intenso assunta dalle cellule in seguito all'accumulo di questo pigmento, mentre l'epiteto specifico *pluvialis* fa riferimento alla frequente presenza della specie in raccolte d'acqua originate dalle precipitazioni [20,21].

In condizioni ambientali favorevoli, *Haematococcus pluvialis* si presenta sotto forma di cellule vegetative verdi e mobili, provviste di due flagelli. Quando l'ambiente diventa sfavorevole, ad esempio in presenza di elevata intensità luminosa, carenza di nutrienti, alte temperature o altri fattori di stress, le cellule perdono la motilità, sviluppano una parete cellulare ispessita e si trasformano in cisti di resistenza, all'interno delle quali accumulano elevate quantità di astaxantina [22]. Questo carotenoide svolge un ruolo essenziale nella protezione della cellula dai danni indotti dallo stress ossidativo e dalla

radiazione luminosa, preservando l'integrità delle membrane cellulari, delle proteine e dell'apparato fotosintetico e consentendo alla microalga di ritornare allo stato vegetativo quando le condizioni ambientali tornano favorevoli [20,22]. Per questo motivo *Haematococcus pluvialis* rappresenta uno dei principali organismi modello per lo studio della biosintesi e dell'accumulo dei carotenoidi in risposta allo stress ambientale [23,24].

Sebbene l'astaxantina rappresenti il principale composto bioattivo della specie, la microalga contiene anche altri carotenoidi, acidi grassi polinsaturi, vitamine e composti fenolici che contribuiscono al suo profilo nutrizionale [23].

Grazie a queste caratteristiche, *Haematococcus pluvialis* trova oggi ampio impiego nella produzione di integratori alimentari, alimenti funzionali, prodotti cosmetici e mangimi destinati all'acquacoltura, nei quali questo carotenoide viene utilizzato sia come pigmento naturale sia per le sue proprietà biologiche [20,23,25].

Nannochloropsis

Nannochloropsis spp. comprende un genere di microalghe unicellulari appartenenti alla classe *Eustigmatophyceae*, diffuse prevalentemente in ambienti marini e salmastri. Tra le microalghe di interesse alimentare, questo genere si distingue per l'elevata capacità di sintetizzare acido eicosapentaenoico (EPA), uno dei principali acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 [2]. Poiché l'organismo umano è in grado di sintetizzarne soltanto quantità limitate, l'EPA deve essere introdotto principalmente attraverso la dieta ed è riconosciuto per il suo contributo al mantenimento della salute cardiovascolare, della normale funzione cerebrale e della funzione visiva [26].

Le cellule di *Nannochloropsis* sono sferiche o leggermente ovoidali, con dimensioni comprese tra 2 e 5 µm, prive di flagelli e caratterizzate da una parete cellulare relativamente spessa, che conferisce una buona resistenza agli stress ambientali [3]. L'elevata efficienza fotosintetica, la rapidità di crescita e la naturale tendenza ad accumulare lipidi rendono queste microalghe particolarmente adatte alla coltivazione su larga scala per la produzione di biomassa destinata alle applicazioni alimentari e biotecnologiche [3].

Dal punto di vista nutrizionale, *Nannochloropsis* si caratterizza per un profilo particolarmente ricco di lipidi; contiene inoltre proteine, carotenoidi, vitamine, steroli, polisaccaridi e composti fenolici, che contribuiscono ad arricchirne il valore nutrizionale e ne ampliano il potenziale impiego come ingrediente funzionale [27].

Oltre alle applicazioni alimentari, *Nannochloropsis* costituisce uno dei principali organismi modello per lo studio del metabolismo lipidico e della biosintesi degli acidi grassi polinsaturi. La disponibilità del genoma di diverse specie, insieme allo sviluppo di strumenti di ingegneria genetica e di sistemi di coltivazione sempre più efficienti, ne ha favorito l'utilizzo nella ricerca biotecnologica [28]. Attualmente trova applicazione nella produzione di integratori ricchi di omega-3, alimenti funzionali, mangimi destinati all'acquacoltura e ingredienti ad elevato valore nutraceutico, confermando il ruolo di questo genere tra le risorse microalgali più promettenti per lo sviluppo di sistemi alimentari sostenibili [2,29].

CAPITOLO 2 – COMPOSIZIONE CHIMICA E COMPOSTI BIOATTIVI DELLE MICROALGHE

2.1 Proteine

Una delle ragioni che hanno guidato l'interesse dell'industria alimentare verso le microalghe come nuova fonte di macronutrienti è il loro contenuto proteico. La loro elevata quota proteica è un aspetto molto rilevante considerando che attualmente circa un miliardo di persone presenta un apporto proteico inadeguato e che le fonti proteiche convenzionali nel 2050 non saranno in grado di soddisfare la popolazione mondiale, che si stima raggiungerà i 9,8 miliardi di persone. Inoltre, stiamo assistendo ad un mutamento nelle abitudini alimentari, testimoniato dalla crescente diffusione delle diete vegetariana e vegana, e ad una maggiore sensibilizzazione nei confronti delle problematiche ambientali [30,31].

Le proteine possono costituire fino al 70% della biomassa secca delle microalghe, con valori superiori al 50% in diverse specie utilizzate a fini produttivi [32]. La quantità presente nella biomassa varia in funzione della specie, del ceppo e delle condizioni di coltivazione [32]. Il valore nutrizionale della frazione proteica dipende, oltre che dalla sua quantità, dalla composizione amminoacidica. Infatti, le proteine microalgali contengono tutti gli amminoacidi essenziali e presentano un profilo amminoacidico in linea con i valori di riferimento stabiliti dalla FAO e dall'OMS per il fabbisogno umano [32,33].

In *Arthrospira platensis* le proteine rappresentano circa il 55–70% della biomassa secca, mentre in *Chlorella vulgaris* costituiscono circa il 51–58%; *Dunaliella salina* può raggiungere il 57%, *Nannochloropsis* presenta valori compresi tra il 35 e il 50% e *Haematococcus pluvialis* tra il 30 e il 40% [34]. Queste percentuali risultano paragonabili o, nelle specie a maggiore contenuto proteico, superiori a quelle di alimenti comunemente utilizzati come fonti di proteine: su base secca, l'uovo contiene circa il 47% di proteine, la farina di soia il 44%, la carne il 40% e il latte scremato in polvere il 36% [32].

La composizione in amminoacidi essenziali costituisce quindi un parametro fondamentale nella valutazione della qualità nutrizionale delle proteine [33].

La seguente tabella (Tabella 1) ne riporta il contenuto in alcune delle specie considerate, ponendolo a confronto con quello di fonti proteiche convenzionali di origine animale e vegetale [35].

Tabella 1. Contenuto di amminoacidi essenziali in alcune specie microalgali e in fonti proteiche convenzionali (g/100 g di sostanza secca). Rielaborazione da Koyande et al. [35].

Amminoacido	<i>C. vulgaris</i>	<i>Nannochloropsis</i> sp.	<i>Dunaliella</i> sp.	<i>S.</i> <i>platensis</i>	Uovo	Petto di pollo	Soia
Istidina	2,0	2,6	2,6	2,2	2,4	4,5	2,6
Isoleucina	3,8	4,7	4,5	6,7	6,6	3,24	5,3
Leucina	8,8	9,4	9,4	9,8	8,8	6,4	7,7
Lisina	8,4	6,8	6,8	4,8	5,3	7,9	6,4
Metionina	2,2	2,3	2,4	2,5	3,2	2,5	1,3
Fenilalanina	5,0	5,5	5,5	5,3	5,8	3,2	5,0
Treonina	4,8	4,8	4,9	6,2	5,0	3,7	4,0
Triptofano	2,1	–	–	0,3	1,7	–	1,4
Valina	5,5	6,0	6,0	7,1	7,2	3,46	5,3

I dati mostrano valori dello stesso ordine di grandezza rispetto alle fonti proteiche convenzionali e, per alcuni amminoacidi, concentrazioni superiori. La leucina, ad esempio, raggiunge 9,8 g/100 g in *S. platensis* e 9,4 g/100 g in *Nannochloropsis* sp. e *Dunaliella* sp., rispetto a 8,8 g/100 g nell'uovo, 7,7 g/100 g nella soia e 6,4 g/100 g nel petto di pollo. Per la lisina emerge invece *C. vulgaris*, con 8,4 g/100 g, valore superiore a quelli riportati per uovo (5,3 g/100 g) e soia (6,4 g/100 g) e prossimo a quello del pollo (7,9 g/100 g) [35].

2.2 Lipidi

La biomassa microalgale contiene una frazione lipidica la cui quantità e composizione variano in funzione della specie e delle condizioni di crescita. Dal punto di vista nutrizionale, il suo interesse è legato soprattutto agli acidi grassi, distinti in saturi (SFA), monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (PUFA) [26].

All'interno dei PUFA assumono particolare rilievo le serie ω -3 e ω -6, che comprendono acidi grassi essenziali e precursori di molecole coinvolte in numerosi processi fisiologici. Tra gli ω -3 a lunga catena, EPA e DHA contribuiscono al mantenimento della funzione cardiovascolare e svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella funzionalità del sistema nervoso e della retina [26].

Attualmente, le principali fonti alimentari di acidi grassi ω -3 a lunga catena sono rappresentate dai prodotti ittici, in particolare pesce e oli di pesce. Il loro impiego presenta tuttavia alcuni limiti, legati alla disponibilità delle risorse ittiche, al possibile accumulo di contaminanti ambientali e alle caratteristiche organolettiche degli oli, oltre a non essere compatibile con regimi alimentari vegetariani [26].

Le microalghe rappresentano però i principali produttori primari di EPA e DHA negli ecosistemi acquatici; questi acidi grassi vengono infatti assunti dagli organismi marini attraverso la catena alimentare e successivamente accumulati nei tessuti dei pesci. L'impiego delle microalghe consente quindi di ottenere PUFA ω -3 direttamente dalla loro fonte primaria, offrendo un'alternativa alle fonti ittiche convenzionali [26].

La composizione in acidi grassi presenta differenze rilevanti tra le specie. *Nannochloropsis* è nota soprattutto per la produzione di EPA (20:5 n-3), che nei diversi ceppi e nelle differenti condizioni di coltivazione può rappresentare dall'1,1 al 12% della biomassa secca [26]. *Arthrospira platensis* presenta invece quantità significative di acido γ -linolenico (GLA, 18:3 n-6), che può raggiungere il 25% degli acidi grassi totali [36,37], mentre in *Chlorella vulgaris* l'acido α -linolenico (ALA, 18:3 n-3) è riportato in percentuali comprese tra il 2 e il 21%; in *Haematococcus pluvialis* lo stesso acido grasso può rappresentare circa il 15% degli acidi grassi totali [37].

Il profilo lipidico può presentare variazioni significative anche all'interno della stessa specie, in relazione al ceppo e alle condizioni di crescita. Temperatura, intensità luminosa

e disponibilità di nutrienti, in particolare di azoto, influenzano infatti il metabolismo lipidico, modificando sia la quantità di lipidi accumulati sia la composizione in acidi grassi della biomassa [26,37].

2.3 Polisaccaridi

La frazione glucidica delle microalghe è costituita prevalentemente da polisaccaridi, presenti sia come sostanze di riserva sia come componenti strutturali della cellula [38]. La loro natura varia tra i diversi gruppi: nelle microalghe verdi la principale sostanza di riserva è l'amido, costituito da amilosio e amilopectina, mentre i cianobatteri accumulano prevalentemente glicogeno [39]. Anche il contenuto complessivo di carboidrati presenta differenze rilevanti tra le specie: sulla biomassa secca sono riportati valori del 24–30% in *Chlorella vulgaris*, del 32% in *Dunaliella salina* e dell'8–14% in *Arthrospira platensis* [40].

Microalghe e cianobatteri possono anche produrre esopolisaccaridi (EPS), rilasciati nell'ambiente extracellulare o associati alla superficie cellulare, dove svolgono principalmente una funzione protettiva [38,39]. La struttura di queste molecole determina anche alcune proprietà utili nella formulazione degli alimenti, come la capacità di modificare viscosità e consistenza delle matrici alimentari o di formare gel, rendendone possibile l'impiego come ingredienti con funzione tecnologica [38].

La produzione e la composizione dei polisaccaridi non sono costanti neppure all'interno della stessa specie, ma risentono delle condizioni di coltivazione [38]; la limitazione dell'azoto, ad esempio, può indirizzare il metabolismo cellulare verso l'accumulo di carboidrati e modificare la quantità di polisaccaridi prodotti [38,41]. In *Dunaliella salina* e in altre microalghe è stata associata a un incremento della produzione di polisaccaridi pari a 1,5 volte [41].

Nella parete cellulare di *Chlorella vulgaris* sono stati identificati diversi polisaccaridi, tra cui un arabinomannano, un eteropolisaccaride costituito prevalentemente da unità di mannosio e arabinosio [42]. La sua presenza mostra come la frazione glucidica della microalga non sia costituita esclusivamente da polisaccaridi di riserva, ma comprenda anche strutture più complesse associate alla parete cellulare [42].

Dal punto di vista alimentare assumono maggiore rilievo le frazioni polisaccaridiche non digeribili, tra cui i β -glucani, che possono contribuire alla fibra alimentare della biomassa [40]. La fibra comprende infatti componenti glucidiche che non vengono digerite e assorbite nell'intestino tenue e possono raggiungere il colon, dove alcune di esse diventano substrato per la fermentazione microbica.[40] La quantità di fibra varia in funzione della specie e della composizione della biomassa; la letteratura riporta, ad esempio, una quota dell'1,4% in *C. vulgaris* [40].

Su questa resistenza alla digestione si basa il possibile effetto prebiotico attribuito ad alcuni polisaccaridi microalgali e agli oligosaccaridi che ne derivano [40]. La loro fermentazione può favorire batteri appartenenti ai generi *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e determinare la produzione di acidi grassi a corta catena, come acetato, propionato e butirrato, metaboliti che contribuiscono alla salute intestinale, in particolare al mantenimento dell'integrità della barriera mucosale [40,43]. Il potenziale prebiotico è stato valutato sperimentalmente anche mediante il prebiotic score, un indice che misura la capacità di un substrato di favorire selettivamente la crescita della componente microbica considerata benefica: valori positivi più elevati indicano una maggiore selettività. In un modello *in vitro* di fermentazione colica, *Arthrospira platensis* e *Chlorella vulgaris* hanno mostrato valori rispettivamente di $6,93 \pm 0,05$ e $2,54 \pm 0,02$, rispetto a $-1,35 \pm 0,04$ del controllo [40,43]. Questi risultati supportano il possibile utilizzo dei polisaccaridi microalgali come ingredienti nella formulazione di alimenti funzionali.

2.4 Pigmenti e carotenoidi

Le microalghe producono diversi pigmenti fotosintetici, tra cui clorofille e carotenoidi, mentre nei cianobatteri sono presenti anche le ficobiliproteine. Oltre alla funzione svolta nella cellula, alcuni di questi composti presentano interesse alimentare per le loro proprietà nutrizionali e per il possibile impiego come coloranti di origine naturale [44]. Tra i carotenoidi presenti nelle microalghe si distinguono i caroteni, come il β -carotene, e le xantofille, tra cui astaxantina, luteina e zeaxantina. La loro distribuzione e capacità di accumulo variano considerevolmente tra le specie [44].

Dunaliella salina costituisce una delle principali fonti naturali di β -carotene, che in condizioni favorevoli all'accumulo può rappresentare circa il 10–12% della biomassa secca [45]. Il β -carotene presenta attività provitaminica A ed è impiegato nell'industria alimentare anche come colorante naturale [45].

Haematococcus pluvialis si caratterizza invece per la produzione di astaxantina: durante il passaggio dalla fase vegetativa verde alla fase rossa, il contenuto di carotenoidi aumenta da circa lo 0,5% al 2–5% del peso secco e l'astaxantina diventa il carotenoide predominante [20]. L'accumulo di astaxantina rappresenta un meccanismo di protezione di *H. pluvialis* dalle condizioni di stress, in particolare dall'eccessiva esposizione luminosa e dallo stress ossidativo [20,23]. Dal punto di vista alimentare, questo carotenoide è di particolare interesse per la sua elevata attività antiossidante, legata alla capacità di contrastare i processi ossidativi cellulari [23].

Chlorella vulgaris rappresenta inoltre una fonte di carotenoidi quali luteina, β -carotene e zeaxantina [46]. In particolare, luteina e zeaxantina sono xantofille di interesse nutrizionale grazie alla loro attività antiossidante e per il ruolo svolto a livello della retina, dove contribuiscono alla protezione dallo stress ossidativo [47].

Nel cianobatterio *Arthrospira platensis* assume invece particolare rilievo la C-ficocianina, pigmento appartenente alle ficobiliproteine, per la quale sono riportate concentrazioni comprese tra 94,9 e 251,2 mg/g di biomassa secca [48]. La ficocianina è responsabile della caratteristica componente blu della colorazione di *Arthrospira* e trova applicazione come pigmento naturale nel settore alimentare [44,48].

2.5 Vitamine e minerali

Oltre ai macronutrienti, microalghe e cianobatteri possono fornire quantità significative di micronutrienti, tra cui vitamine e minerali. La biomassa microalgale contiene sia vitamine liposolubili, quali A, D, E e K, sia vitamine idrosolubili, tra cui vitamina C e vitamine del gruppo B, con concentrazioni che variano sensibilmente tra le specie e in relazione alle condizioni di coltivazione [49].

Tra le vitamine liposolubili, la vitamina A è presente principalmente sotto forma di carotenoidi con attività provitaminica, in particolare β -carotene [45,49]; essa è essenziale

per la funzione visiva e per il mantenimento dei tessuti epiteliali, può raggiungere concentrazioni rilevanti in diverse biomasse: espressa come equivalenti di retinolo, arriva fino a 0,65 mg/g di peso secco in *Arthrospira* e *Chlorella* e a 0,63 mg/g in *Dunaliella* [49].

La vitamina E, presente prevalentemente sotto forma di tocoferoli, svolge un'importante azione antiossidante, proteggendo i lipidi cellulari dai processi ossidativi [49]. In *Nannochloropsis* può raggiungere concentrazioni pari a 4,72 mg/g di peso secco; questo valore, convertito in peso fresco, corrisponde a circa 0,40 mg/g, ed è superiore rispetto a 0,03 mg/g nelle olive verdi e 0,02 mg/g negli spinaci crudi [49]. Questo confronto evidenzia il potenziale di alcune biomasse microalgali come fonte alimentare alternativa di vitamina E.

Nelle microalghe sono presenti anche le vitamine D e K, rispettivamente coinvolte nel metabolismo del calcio e nei processi di coagulazione [49]. Per la vitamina K1 si osservano differenze marcate tra le specie: in *Arthrospira* sono state riportate concentrazioni fino a 12,7 µg/g di peso secco, nettamente superiori a quelle rilevate in *Chlorella vulgaris*, *Nannochloropsis oculata* e *Dunaliella salina* [49].

Tra le vitamine idrosolubili, alcune microalghe presentano un elevato contenuto di vitamina C, o acido ascorbico, nota principalmente per la sua attività antiossidante. In *Chlorella* sono state riportate concentrazioni fino a 15 mg/g di peso secco, corrispondenti a circa 1,5 mg/g di peso fresco, superiori a quelle riportate per fragole (0,54 mg/g), kiwi (0,52 mg/g) e limone (0,42 mg/g) [49].

Le microalghe contengono diverse vitamine del gruppo B e alcune specie possono rappresentarne una fonte alimentare interessante. In particolare, in *Chlorella* sono state riportate concentrazioni di folati (vitamina B9) comprese tra 3,1 e 34 µg/g di peso secco, mentre in *Nannochloropsis* i valori raggiungono 17-22 µg/g [49]. Queste quantità sono importanti considerando che per un adulto l'EFSA indica un'assunzione di riferimento di circa 330 µg di folati al giorno [50]. I folati sono indispensabili per la sintesi del DNA e per i processi di divisione cellulare; un apporto adeguato è particolarmente importante durante la gravidanza, quando il fabbisogno aumenta [50].

Tra le vitamine del gruppo B, la vitamina B12 (cobalamina) è una vitamina essenziale, coinvolta nella sintesi del DNA e nel normale funzionamento del sistema nervoso [49]. Le sue fonti alimentari sono esclusivamente di origine animale, negli alimenti vegetali la vitamina B12 è generalmente assente; la sua presenza in alcune specie di microalghe ne rende quindi interessante il possibile impiego come fonte alternativa non animale [49]. La B12 può però essere presente in forme differenti: alcune microalghe contengono cobalamina biologicamente attiva, mentre nei cianobatteri, tra cui *Arthrospira*, è stata riscontrata soprattutto pseudocobalamina, un analogo strutturale scarsamente utilizzabile dall'organismo umano [3,49]. La forma presente nella biomassa ne determina quindi l'effettivo valore come fonte alimentare di vitamina B12.

Il contenuto vitaminico può variare anche all'interno della stessa specie in risposta alle condizioni di coltivazione. In *Chlorella vulgaris*, una ridotta disponibilità di nutrienti ha determinato un aumento della produzione di vitamine C ed E, mentre l'esposizione a radiazioni UV-B ha incrementato la vitamina E senza modificare significativamente l'acido ascorbico [49]. In *Nannochloropsis oculata*, la diminuzione della concentrazione di azoto nel mezzo di coltura è stata associata a un maggiore accumulo di α -tocoferolo [49]. Anche la fase di crescita incide sul profilo vitaminico: in diverse microalghe, tra cui *Nannochloropsis oculata*, il contenuto di vitamina B2 nella fase stazionaria è risultato da due a tre volte superiore rispetto alla fase esponenziale [49]. Questi risultati mostrano come il profilo vitaminico della biomassa possa essere modulato intervenendo sulle condizioni di coltivazione.

L'elevato contenuto di minerali costituisce un altro aspetto molto interessante della composizione nutrizionale delle microalghe. In alcune specie, la frazione minerale può superare il 10% della biomassa secca e comprende sia macroelementi, quali calcio, magnesio, potassio e fosforo, sia oligoelementi essenziali, tra cui ferro e zinco [51]. Questa composizione minerale non è distribuita in modo uniforme: la concentrazione dei diversi elementi presenta infatti marcate differenze tra le specie e può essere modificata dalle condizioni di coltivazione e dalla composizione del mezzo [51].

Tra i minerali presenti, il ferro raggiunge concentrazioni elevate in *Arthrospira*: sono stati riportati valori di 0,522 mg/g di peso secco, superiori a quelli degli spinaci (0,109 mg/g) e della soia (0,115 mg/g) [52]. Anche la biodisponibilità risulta elevata: in *A. platensis*,

studi condotti su cellule intestinali umane Caco-2, utilizzate come modello dell'assorbimento intestinale, hanno mostrato una biodisponibilità del ferro paragonabile a quella del solfato ferroso (FeSO_4), una fonte di ferro ad elevata biodisponibilità utilizzata come riferimento sperimentale [51].

Calcio e magnesio costituiscono un'ulteriore componente di rilievo del profilo minerale delle microalghe, sebbene le loro concentrazioni differiscano sensibilmente tra le specie. Nelle biomasse analizzate sono stati rilevati contenuti fino a 24,1 mg/g di calcio e 15,2 mg/g di magnesio su peso secco [51]. Il confronto con alimenti convenzionali consente di apprezzare meglio il valore di queste concentrazioni: la maggior parte delle biomasse esaminate presentava un contenuto di calcio superiore a quello riportato per i semi di soia (1,74–2,69 mg/g) e persino *H. pluvialis*, che mostrava il valore più basso tra le specie analizzate (0,52 mg/g), ne conteneva quasi il doppio rispetto al tofu (0,275 mg/g) [51]. *A. platensis* raggiungeva 12,9 mg/g di calcio; 10 g di biomassa secca ne apporterebbero quindi circa 129 mg, corrispondenti al 13,6% dell'assunzione raccomandata di 950 mg/die prevista dai LARN per la popolazione adulta [51,53].

Tuttavia la quantità totale presente nella biomassa non coincide sempre con quella resa disponibile durante la digestione. In *A. platensis* circa il 70% del calcio è risultato bioaccessibile, mentre il magnesio ha mostrato valori di bioaccessibilità compresi tra il 68,0 e il 92,2% nelle diverse biomasse analizzate [51]. Si tratta di valori relativamente elevati, poiché indicano che una quota consistente dei minerali presenti nella biomassa può essere effettivamente solubilizzata durante la digestione e resa potenzialmente disponibile per l'assorbimento intestinale. La valutazione del contenuto minerale deve pertanto essere affiancata a quella della bioaccessibilità e, quando disponibile, della biodisponibilità, poiché entrambe contribuiscono a determinarne l'effettivo valore nutrizionale [51].

CAPITOLO 3 – EFFETTI BENEFICI SULLA SALUTE UMANA

3.1 Attività antiossidante

Lo stress ossidativo è definito come uno squilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il sistema di difesa antiossidante. Questo equilibrio è essenziale per l'omeostasi cellulare e la sua alterazione può portare a gravi danni cellulari dovuti all'accumulo di ROS, tra cui il perossido di idrogeno (H_2O_2), i radicali superossido ($O_2^{\bullet-}$) o i radicali idrossilici ($\cdot OH$) [54,55], con conseguente insorgenza dello stress ossidativo. Una produzione eccessiva e prolungata di ROS danneggia le macromolecole, quali proteine, lipidi e DNA; altera le strutture cellulari e compromette le funzioni fisiologiche. Questi effetti nella popolazione umana contribuiscono allo sviluppo e alla progressione di numerose malattie non trasmissibili [2,54].

Tra la varietà di composti prodotti dalle microalghe, alcuni hanno dimostrato una notevole capacità di contrastare i ROS, mettendo in evidenza il loro potenziale antiossidante e bioattivo: si tratta sia di metaboliti primari, come gli acidi grassi o gli amminoacidi, sia di metaboliti secondari, tra cui i carotenoidi, le vitamine, i composti fenolici o i flavonoidi [54].

Tra questi, i carotenoidi rappresentano una delle classi più rilevanti. La loro attività antiossidante è strettamente legata alla presenza di un esteso sistema di doppi legami coniugati, caratterizzato dall'alternanza di legami singoli e doppi lungo la struttura della molecola. Questa particolare configurazione consente ai carotenoidi di inattivare l'ossigeno singoletto mediante un processo di trasferimento di energia, definito *quenching* fisico, attraverso il quale l'ossigeno singoletto ritorna a uno stato meno reattivo [54,55], contribuendo così a limitare il danno ossidativo.

La struttura e la polarità dei diversi carotenoidi ne influenzano l'interazione con le specie reattive e con le membrane biologiche [54]: un esempio rilevante è rappresentato dall'astaxantina, come già riportato, una xantofilla prodotta da *Haematococcus pluvialis* [20,23]. Oltre alla catena centrale ricca di doppi legami coniugati, la molecola presenta gruppi ossidrilici e chetonici alle estremità, caratteristiche che ne influenzano la polarità [24]. Questa struttura favorisce la sua capacità di inattivare l'ossigeno singoletto e di contrastare i radicali coinvolti nella perossidazione dei lipidi [24,56]. La sua attività antiossidante risulta particolarmente elevata: negli studi riportati in letteratura,

l'astaxantina ha mostrato una capacità di neutralizzazione dell'ossigeno singoletto e dei radicali lipidici superiore a quella osservata per altri antiossidanti, tra cui il β -carotene e la vitamina E [57]. La sua efficacia biologica dipende anche dalla biodisponibilità: trattandosi di un composto liposolubile, l'assorbimento dell'astaxantina è favorito dalla presenza di lipidi nella dieta [24].

L'attività antiossidante delle microalghe e dei loro composti bioattivi è stata valutata prevalentemente mediante saggi in vitro, basati su differenti meccanismi di reazione [55]. Alcuni misurano la capacità di neutralizzare specie radicaliche, altri il potere riducente del campione o la capacità di contrastare reazioni ossidative indotte da radicali perossidici [55]. I risultati possono però variare in funzione del metodo utilizzato e delle condizioni sperimentali, tra cui il procedimento di estrazione, il solvente impiegato, la concentrazione del campione e il tempo di reazione. Poiché ciascun saggio considera uno specifico aspetto dell'attività antiossidante, i valori ottenuti con metodiche differenti non sono direttamente confrontabili e l'impiego di più test complementari consente di caratterizzare in maniera più attendibile il potenziale antiossidante di una biomassa o di un estratto microalgale [55].

I saggi chimici in vitro presentano inoltre una limitazione sostanziale: descrivono la capacità di un composto di reagire con determinate specie ossidanti in condizioni sperimentali controllate, ma non permettono di stabilire direttamente se tale attività si traduca in un effetto biologico nell'organismo [55]. La valutazione su modelli cellulari e in vivo risulta quindi necessaria per verificare se l'azione osservata nei sistemi chimici si mantenga anche in condizioni biologiche.

Il passaggio dai saggi chimici ai modelli cellulari permette di valutare gli effetti dei composti in un sistema biologico più complesso. Gli studi condotti su questi modelli sono tuttavia ancora meno numerosi rispetto alle analisi effettuate mediante test chimici [55]. Estratti di *Chlorella vulgaris*, ad esempio, hanno mostrato un effetto protettivo in cellule stromali mesenchimali umane esposte a perossido di idrogeno per indurre una condizione di stress ossidativo. Il trattamento ha determinato una riduzione delle specie reattive dell'ossigeno e un aumento dei livelli intracellulari di glutathione, uno dei principali componenti del sistema di difesa antiossidante cellulare, senza compromettere la vitalità

delle cellule [57]. Nel modello utilizzato, l'estratto ha quindi agito sia riducendo i livelli di ROS sia favorendo le difese antiossidanti endogene [57].

Nei modelli in vivo, l'effetto antiossidante viene valutato attraverso le variazioni di specifici biomarcatori dello stress ossidativo. Nei modelli animali, la somministrazione di biomassa o derivati microalgali è stata associata, in alcuni studi, alla riduzione del perossido di idrogeno e della malondialdeide, prodotto della perossidazione lipidica, utilizzata come indicatore del danno ossidativo. Inoltre, è stata associata a variazioni dei sistemi antiossidanti endogeni: si è riscontrato un aumento dell'attività di enzimi coinvolti nelle difese antiossidanti, tra cui la superossido dismutasi e la glutatione perossidasi [55]. Tali differenze possono dipendere dalla specie e dal prodotto analizzato, dalla dose e dalla durata della somministrazione, oltre che dalla biodisponibilità dei composti presenti. I risultati non sono però uniformi e sono stati riportati anche esperimenti nei quali la supplementazione non ha prodotto modificazioni significative [55].

Questi risultati mostrano anche il limite del passaggio dai modelli sperimentali all'alimentazione umana. La presenza di composti con attività antiossidante nella biomassa non garantisce infatti sull'uomo lo stesso effetto osservato in vitro o negli animali in quanto questi composti devono essere liberati dalla matrice alimentare durante la digestione, assorbiti e raggiungere i tessuti in quantità sufficienti per esercitare la propria azione [2,24,55].

3.2 Attività antinfiammatoria

Microalghe e cianobatteri rappresentano una fonte di composti bioattivi ai quali è stata attribuita una potenziale attività antinfiammatoria. Tra questi rientrano principalmente carotenoidi, acidi grassi polinsaturi, polisaccaridi e ficobiliproteine, presenti in concentrazioni e proporzioni variabili a seconda della specie. Gli effetti osservati sembrano essere associati alla modulazione dei processi coinvolti nell'avvio e nel mantenimento della risposta infiammatoria, attraverso la regolazione della produzione di mediatori pro-infiammatori e delle vie cellulari che ne controllano l'espressione [58,59].

Il possibile ruolo dei composti di origine microalgale in questi processi è stato indagato soprattutto in modelli cellulari e animali, che hanno permesso di approfondirne i

meccanismi d'azione. Le evidenze cliniche sono invece più limitate e devono essere considerate separatamente dai risultati ottenuti in condizioni sperimentali [58,59].

Tra i carotenoidi di origine microalgale, l'astaxantina rappresenta uno dei composti maggiormente studiati per la potenziale attività antinfiammatoria. La principale fonte naturale è *Haematococcus pluvialis*, specie in grado di accumularne quantità particolarmente elevate. Gli effetti dell'astaxantina sono stati indagati in diversi modelli sperimentali, nei quali il carotenoide ha mostrato la capacità di modulare mediatori ed enzimi coinvolti nella risposta infiammatoria [20,23,59].

In un modello *in vitro* costituito da cheratinociti umani della linea HaCaT esposti a radiazioni ultraviolette, il trattamento con astaxantina ha ridotto l'espressione della sintasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS) e della cicloossigenasi-2 (COX-2). La iNOS è un enzima la cui espressione aumenta in risposta a stimoli infiammatori e che catalizza la produzione di ossido nitrico (NO); quando prodotto in quantità elevate e per periodi prolungati, il NO può contribuire al danno cellulare e al mantenimento dell'infiammazione. La COX-2 interviene invece nella sintesi delle prostaglandine, mediatori lipidici coinvolti nella risposta infiammatoria. Nello stesso modello è stata osservata una diminuzione della prostaglandina E₂ (PGE₂) e delle citochine pro-infiammatorie IL-1 β e TNF- α , proteine di segnalazione che partecipano alla regolazione e alla propagazione della risposta infiammatoria [60].

L'attività dell'astaxantina è stata inoltre associata alla regolazione di NF- κ B, un fattore di trascrizione che controlla l'espressione di numerosi geni coinvolti nell'infiammazione. In cellule umane della linea U937 sottoposte a stress ossidativo, il pretrattamento con astaxantina ha ridotto la traslocazione nucleare della subunità p65 di NF- κ B, un passaggio associato all'attivazione di questo fattore di trascrizione, e la secrezione delle citochine pro-infiammatorie IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Questi risultati supportano un possibile effetto dell'astaxantina sulla regolazione della risposta infiammatoria, ma derivano da modelli cellulari e non sono sufficienti, da soli, a dimostrare un effetto antinfiammatorio nell'organismo umano [60].

Un'altra classe di composti coinvolta nella potenziale attività antinfiammatoria è rappresentata dalle ficobiliproteine, pigmenti proteici caratteristici dei cianobatteri. Tra queste, la C-ficocianina è uno dei principali componenti bioattivi di *Arthrospira platensis*

ed è stata studiata in diversi modelli sperimentali per la capacità di interferire con la produzione di mediatori dell'inflammation [48,59].

In particolare, in un modello murino di inflammation cutanea indotta sperimentalmente, la somministrazione di C-ficocianina ha determinato una riduzione dell'espressione della cicloossigenasi-2 (COX-2) e dell'interleuchina-6 (IL-6). Quest'ultima è una citochina coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria, la cui produzione può aumentare in presenza di uno stimolo infiammatorio. Nello stesso modello è stata osservata anche una riduzione della forma fosforilata di STAT3 (pSTAT3), proteina coinvolta nella trasmissione intracellulare dei segnali e nella regolazione dell'espressione genica. La fosforilazione determina l'attivazione di STAT3; la minore presenza della sua forma fosforilata indica quindi una ridotta attivazione di questa via di segnalazione [59].

Effetti antinfiammatori sono stati osservati anche in seguito alla somministrazione della biomassa di *Spirulina*. In modelli animali di neuroinflammation indotta mediante lipopolisaccaride (LPS), un componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi impiegato sperimentalmente come stimolo infiammatorio, la supplementazione con *Spirulina* è stata associata a una riduzione dei livelli di IL-1 β . Trattandosi della somministrazione della biomassa nella sua interezza, non è tuttavia possibile identificare il singolo componente responsabile dell'effetto osservato [61].

Anche gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) di origine microalgale sono stati oggetto di studio per la loro capacità di modulare i processi infiammatori, in particolare gli acidi grassi omega-3 EPA e DHA. Quest'ultimi esercitano un'azione antinfiammatoria attraverso la riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1 β e TNF- α . Da questi acidi grassi derivano inoltre mediatori lipidici, come resolvine e protectine, prodotti durante il processo infiammatorio e coinvolti nella sua risoluzione. Questi mediatori favoriscono il progressivo spegnimento della risposta infiammatoria e il ripristino dell'omeostasi tissutale, contribuendo a limitare il danno associato alla persistenza dell'inflammation [58,59].

Un riscontro clinico è stato ottenuto in uno studio pilota randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con disegno cross-over, condotto su pazienti affetti da artrite reumatoide. I partecipanti sono stati assegnati casualmente a ricevere, in due periodi distinti, sia alimenti arricchiti con olio di *Schizochytrium* sp., corrispondente a 2,1 g/die

di DHA, sia alimenti contenenti olio di girasole utilizzato come placebo. Ciascun trattamento è stato somministrato per dieci settimane e i due periodi sono stati separati da una fase di wash-out, durante la quale non veniva assunto nessuno dei due prodotti, in modo da limitare l'influenza del primo trattamento sul successivo. Né i partecipanti né i ricercatori coinvolti nella valutazione conoscevano il trattamento somministrato nei diversi periodi. La terapia farmacologica abituale per l'artrite reumatoide è stata mantenuta invariata durante lo studio [62]. La supplementazione con DHA ha determinato una riduzione significativa del numero di articolazioni dolenti e dell'indicatore complessivo ottenuto considerando insieme articolazioni dolenti e tumefatte. In particolare, quest'ultimo è diminuito da 13,9 a 9,9 articolazioni dopo dieci settimane di intervento ($p = 0,010$). L'intervento ha inoltre modificato il profilo dei mediatori lipidici, con una riduzione di alcuni prodotti derivati dall'acido arachidonico e un aumento di precursori derivati dal DHA coinvolti nella formazione di mediatori pro-risolutivi [62].

Nel complesso, lo studio fornisce un primo riscontro clinico del possibile effetto antinfiammatorio del DHA di origine microalgale, ma la natura pilota e il numero limitato di partecipanti non consentono di generalizzare i risultati [62].

Un'altra classe di composti microalgali di cui sono state descritte proprietà antinfiammatorie sono i polisaccaridi, in particolare i polisaccaridi solfati, nei quali la presenza dei gruppi solfato e, più in generale, l'organizzazione strutturale della molecola sembrano influenzarne l'attività biologica [58,59].

L'attività antinfiammatoria della componente polisaccaridica di *Arthrospira platensis* è stata documentata in uno studio preclinico condotto su ratti: i ricercatori hanno provocato sperimentalmente un'infiammazione localizzata nella zampa degli animali utilizzando la carragenina, un polisaccaride che, quando viene iniettato localmente, provoca una risposta infiammatoria acuta, la zona trattata si gonfia e si forma quindi un edema. I ricercatori possono misurare quanto aumenta il volume della zampa e verificare se la sostanza studiata riduce il gonfiore [63].

Le frazioni polisaccaridiche somministrate hanno determinato una riduzione significativa dell'edema rispetto al gruppo di controllo: dopo tre ore, le frazioni più efficaci hanno ridotto il volume dell'area infiammata di circa l'82%, mentre l'ibuprofene, utilizzato come farmaco antinfiammatorio di riferimento alla dose di 50 mg/kg, ha prodotto una

riduzione dell'89%. I risultati indicano quindi che, nelle condizioni sperimentali considerate, i polisaccaridi di *A. platensis* hanno esercitato un'attività antinfiammatoria di entità simile a quella dell'ibuprofene [63].

L'attività antinfiammatoria di *Arthrospira platensis* è stata valutata anche nell'uomo. In uno studio randomizzato, triplo cieco e controllato con placebo, 80 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente sono stati suddivisi in due gruppi e hanno ricevuto 1 g/die di *Spirulina* oppure placebo per 12 settimane. L'effetto sull'infiammazione è stato valutato misurando le concentrazioni sieriche di IL-1 β e IL-6, citochine pro-infiammatorie coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria. Al termine dello studio, entrambe sono risultate significativamente ridotte nel gruppo trattato con *Spirulina* rispetto al placebo ($p < 0,001$) [64].

I risultati discussi in questo paragrafo documentano l'attività antinfiammatoria di diversi componenti di origine microalgale, attraverso meccanismi e modelli sperimentali differenti. Le evidenze derivano ancora in larga parte da studi cellulari e animali, ma trovano riscontro anche in alcuni studi clinici, come quelli condotti con DHA di origine microalgale e con *A. platensis*.

3.3 Salute cardiovascolare

Un altro motivo che ha portato le microalghe ad essere oggetto di interesse è il loro possibile effetto sulla salute cardiovascolare. La ricerca si è concentrata soprattutto sul metabolismo lipidico, sulla pressione arteriosa e sulla funzione vascolare, effetti attribuiti alla presenza nella biomassa di acidi grassi polinsaturi, carotenoidi e peptidi bioattivi [65].

Il profilo lipidico è sicuramente un aspetto di primaria importanza, poiché l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL favorisce l'accumulo di colesterolo nella parete arteriosa e contribuisce allo sviluppo dell'aterosclerosi. La progressiva formazione di placche aterosclerotiche può determinare il restringimento delle arterie e compromettere il flusso sanguigno, aumentando il rischio di infarto del miocardio e ictus. Gli studi sulle microalghe hanno quindi valutato principalmente le variazioni di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi [65].

Gli effetti sul profilo lipidico sono stati valutati in numerosi studi clinici, in particolare per *Arthrospira platensis*. Una meta-analisi di 20 studi randomizzati e controllati, per un totale di 1.076 partecipanti, ha rilevato una riduzione significativa del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi, accompagnata da un aumento dell'HDL. La variazione più marcata riguardava i trigliceridi, diminuiti mediamente di circa 20 mg/dL, mentre per il colesterolo totale e LDL le riduzioni erano rispettivamente di circa 11 e 8 mg/dL; l'HDL mostrava invece un incremento medio di poco superiore a 3 mg/dL. Nel complesso, la supplementazione con *Spirulina* ha quindi determinato un miglioramento significativo dei parametri lipidici [66].

Un altro possibile effetto delle microalghe sulla salute cardiovascolare riguarda la regolazione della pressione arteriosa. In questo ambito sono stati studiati soprattutto alcuni peptidi bioattivi ottenuti dalle proteine microalgali, capaci di inibire l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Questo enzima interviene nel sistema renina-angiotensina convertendo l'angiotensina I in angiotensina II, una molecola che esercita una potente azione vasocostrittrice e contribuisce all'aumento della pressione arteriosa. L'inibizione dell'ACE limita quindi la formazione di angiotensina II e rappresenta uno dei meccanismi attraverso cui può essere ridotta la pressione sanguigna [67].

Peptidi con attività ACE-inibitoria sono stati isolati dalle proteine di *Chlorella vulgaris*. Due di essi hanno mostrato una marcata capacità di inibire l'enzima: in ratti spontaneamente ipertesi, uno dei due peptidi, somministrato alla dose di 5 mg/kg, ha determinato una riduzione massima della pressione sistolica di 50 mmHg. Sono inoltre risultati resistenti alla digestione gastrointestinale simulata, un aspetto importante per un loro possibile impiego alimentare, poiché indica che possono mantenere la propria attività anche dopo il consumo e la digestione [68].

Un effetto antipertensivo è stato osservato anche per peptidi ottenuti da un idrolizzato proteico di *Spirulina*. Tra quelli identificati, il peptide SpH-6 ha mantenuto gran parte dell'attività ACE-inibitoria dopo digestione gastrointestinale simulata e, somministrato per via orale a ratti spontaneamente ipertesi, ha ridotto significativamente sia la pressione sistolica sia quella diastolica. I risultati ottenuti per *Chlorella* e *Spirulina* mostrano che questi peptidi possono contribuire alla riduzione della pressione arteriosa *in vivo*, anche

se le evidenze disponibili rimangono prevalentemente precliniche e non permettono di attribuire lo stesso effetto all'uomo [69].

Anche l'astaxantina, carotenoide prodotto in elevate quantità da *Haematococcus pluvialis* (v. cap. 3.1), è stata studiata per i possibili effetti sulla salute cardiovascolare. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, 34 soggetti con prediabete e dislipidemia hanno ricevuto 12 mg/die di astaxantina oppure placebo per 24 settimane. Al termine dell'intervento, nel gruppo trattato si è osservata una riduzione considerevole del colesterolo LDL, pari a 0,33 mmol/L, e del colesterolo totale, pari a 0,30 mmol/L ($p < 0,05$). Non sono state invece rilevate variazioni significative dei trigliceridi. Lo studio documenta quindi un possibile effetto dell'astaxantina sul metabolismo lipidico nell'uomo [70].

La funzione endoteliale svolge un ruolo centrale nel mantenimento dell'omeostasi vascolare. L'endotelio, costituito dallo strato di cellule che riveste la superficie interna dei vasi sanguigni, contribuisce alla regolazione del tono vascolare attraverso la produzione di mediatori che modulano la contrazione e il rilassamento della parete dei vasi. Tra questi, l'ossido nitrico (NO) favorisce la vasodilatazione, mentre l'endotelina-1 (ET-1) esercita un'azione vasocostrittrice. Un'alterazione di questo equilibrio, caratterizzata in particolare da una ridotta disponibilità di NO, è associata alla disfunzione endoteliale e può contribuire allo sviluppo delle patologie cardiovascolari [65].

In cellule endoteliali di arteria coronaria umana, polisaccaridi isolati da *Porphyridium* sp. hanno aumentato la produzione di NO e ridotto l'espressione di ET-1. Gli stessi effetti sono stati osservati anche in cellule esposte ad angiotensina II, utilizzata sperimentalmente per indurre disfunzione endoteliale [71]. In questo modello, i polisaccaridi hanno inoltre aumentato l'espressione dell'enzima eNOS, responsabile della produzione di NO a livello endoteliale. I risultati suggeriscono quindi che i polisaccaridi di *Porphyridium* possano intervenire sui meccanismi che regolano il tono vascolare e la funzione endoteliale. Le evidenze disponibili derivano tuttavia da modelli cellulari e non consentono di stabilire se tali effetti si verifichino anche nell'organismo umano [72].

Le evidenze disponibili indicano quindi che alcuni prodotti e composti di origine microalgale possono agire su diversi fattori coinvolti nella salute cardiovascolare. I risultati più solidi nell'uomo riguardano il metabolismo lipidico, per il quale gli studi

clinici e le meta-analisi disponibili documentano effetti soprattutto per la supplementazione con *Spirulina*, mentre dati clinici più limitati sono disponibili per l'astaxantina. Gli effetti sulla pressione arteriosa e sulla funzione endoteliale trovano invece un maggiore supporto negli studi preclinici, in particolare attraverso l'attività dei peptidi ACE-inibitori e dei polisaccaridi microalgali. Nel complesso, le evidenze attuali riguardano principalmente la modificazione di fattori di rischio cardiovascolare e non consentono ancora di stabilire se questi effetti si traducano in una riduzione dell'incidenza di patologie o eventi cardiovascolari nell'uomo.

3.4 Salute metabolica

Il mantenimento dell'omeostasi metabolica dipende dalla regolazione dei processi che controllano la disponibilità e l'utilizzo dei nutrienti, in particolare del glucosio, e il loro accumulo nei tessuti. L'insulina svolge un ruolo centrale in questo equilibrio, favorendo l'ingresso e l'utilizzo del glucosio nelle cellule e contribuendo al controllo della glicemia. Una ridotta risposta dei tessuti alla sua azione determina insulino-resistenza e può precedere lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2. A queste alterazioni si associano frequentemente un eccesso di tessuto adiposo e un aumento dell'accumulo di lipidi in tessuti diversi da quello adiposo, in particolare nel fegato. Gli effetti delle microalghe sul metabolismo sono stati pertanto valutati attraverso parametri quali glicemia e risposta insulinica, peso corporeo e massa grassa, affiancati da studi sperimentali sull'accumulo lipidico a livello tissutale [73].

Tra gli effetti metabolici delle microalghe particolare attenzione è stata rivolta alla possibile influenza sul controllo glicemico. Una revisione sistematica con meta-analisi ha valutato gli effetti dell'integrazione con *Spirulina* in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, includendo otto studi clinici. Nel complesso, la supplementazione ha determinato una notevole riduzione della glicemia a digiuno, mediamente pari a 17,88 mg/dL rispetto ai gruppi di controllo ($p < 0,001$). Non sono state invece osservate variazioni considerevoli dell'emoglobina glicata (HbA1c), parametro che riflette l'andamento della glicemia nel medio-lungo periodo, né della glicemia post-prandiale [74].

In un altro studio sugli effetti metabolici delle microalghe, è stata valutata la supplementazione con *Chlorella* in soggetti con sovrappeso o obesità. La revisione

sistematica con meta-analisi ha incluso 18 studi, per un totale di 717 partecipanti, e ha analizzato, tra gli altri parametri, l'insulina a digiuno e l'indice HOMA-IR. Quest'ultimo è un valore numerico ottenuto mettendo in relazione le concentrazioni di glucosio e insulina misurate a digiuno e viene utilizzato per stimare l'insulino-resistenza. Un valore più elevato indica una maggiore insulino-resistenza, cioè una minore capacità dei tessuti di rispondere all'azione dell'insulina, mentre una sua riduzione è indicativa di un miglioramento di questa condizione. L'analisi ha evidenziato una riduzione rilevante sia dell'insulina a digiuno sia dell'HOMA-IR, mentre la glicemia a digiuno non ha mostrato variazioni statisticamente significative. La certezza attribuibile a queste evidenze è stata valutata dagli autori mediante il sistema GRADE, che tiene conto dei principali limiti metodologici in grado di influenzare l'affidabilità dei risultati. Per gli esiti relativi al metabolismo glucidico considerati in questa analisi, il livello di certezza è stato classificato come molto basso, indicando che le stime osservate potrebbero modificarsi con la disponibilità di studi clinici più solidi [75].

I risultati osservati sul controllo glicemico possono essere messi in relazione con alcuni meccanismi descritti negli studi sperimentali. Tra questi rientra l'inibizione dell' α -amilasi e dell' α -glucosidasi, due enzimi che intervengono in fasi successive della digestione dei carboidrati. L' α -amilasi avvia la degradazione dell'amido in molecole più semplici, mentre l' α -glucosidasi intestinale contribuisce alla successiva liberazione del glucosio disponibile per l'assorbimento. La riduzione della loro attività può quindi rallentare la digestione dei carboidrati e limitare l'aumento della glicemia dopo il pasto [73].

In *Arthrospira platensis*, estratti contenenti composti fenolici hanno mostrato un'attività inibitoria nei confronti di α -amilasi e α -glucosidasi; anche la ficocianina è risultata in grado di interferire con l'attività di entrambi gli enzimi. Un'azione più specifica sull' α -amilasi è stata invece riscontrata per una frazione fenolica ottenuta da *Chlorella vulgaris*. L'identità dei composti responsabili e il rapporto tra la loro struttura e l'attività esercitata sugli enzimi digestivi non sono tuttavia ancora completamente definiti [73].

Una meta-analisi pubblicata nel 2025 da "Lak et al." ha valutato gli effetti della supplementazione con *Spirulina* sulla composizione corporea, includendo 17 studi clinici randomizzati: i dati ci mostrano che rispetto ai gruppi controllo, l'integrazione è stata associata a una riduzione media del peso corporeo di 1,07 kg e della percentuale di massa

grassa (BFP) dello 0,84%, oltre ad una riduzione media dell'indice di massa corporea (BMI) di 0.40 kg/m² [76].

Gli effetti più pronunciati sono stati osservati a dosi più elevate (≥ 2 g/giorno) e periodi di integrazione più lunghi (> 12 settimane), suggerendo che questi fattori possano svolgere un ruolo cruciale nel massimizzare i benefici della Spirulina. Inoltre, gli effetti sono stati più sostanziali negli individui obesi e in quelli di età superiore ai 40 anni, indicando che la Spirulina potrebbe essere particolarmente utile per questa fascia di popolazione. Questi risultati evidenziano il potenziale della Spirulina come integratore benefico per la gestione dell'obesità, se adattato al dosaggio, alla durata e ai fattori demografici appropriati [76].

Un possibile meccanismo coinvolto nella regolazione del peso corporeo e dell'adiposità è stato esaminato da Heo e Choung in uno studio sperimentale pubblicato nel 2018. Ratti nei quali l'obesità era stata indotta mediante una dieta ricca di grassi sono stati trattati per quattro settimane con *Spirulina maxima*. Rispetto agli animali alimentati con la stessa dieta, il trattamento ha contrastato l'aumento del peso corporeo e del tessuto adiposo bianco, limitando anche l'incremento delle dimensioni degli adipociti [77].

A livello molecolare, nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo bianco mesenterico (deposito di grasso viscerale localizzato a livello dell'addome), è stata osservata l'attivazione della via dell'AMPK e di SIRT1. L'AMPK svolge una funzione di sensore dello stato energetico cellulare, attivandosi in condizioni di ridotta disponibilità di energia. La sua attivazione stimola i processi metabolici che generano ATP e limita quelli che ne richiedono il consumo, contribuendo a ristabilire l'equilibrio energetico della cellula. A livello del metabolismo lipidico, promuove l'ossidazione degli acidi grassi e al tempo stesso riduce la sintesi e l'accumulo di lipidi. A questa via è strettamente connessa SIRT1, una proteina appartenente alla famiglia delle sirtuine e anch'essa coinvolta nella regolazione del metabolismo energetico. Nel tessuto adiposo bianco contribuisce alla mobilitazione dei lipidi accumulati, mentre nel muscolo scheletrico ne favorisce l'utilizzo. AMPK e SIRT1 possono influenzare reciprocamente la propria attività. Nel complesso, l'attivazione di entrambe è stata associata al contrasto delle alterazioni metaboliche indotte dalla dieta ricca di grassi [77,78].

Il ruolo dell'AMPK nel metabolismo del tessuto adiposo è stato indagato nello stesso anno anche in un altro studio su *Spirulina maxima*, rivolto in particolare ai processi di adipogenesi e accumulo lipidico. Utilizzando un estratto etanolic della microalga, hanno osservato nei modelli cellulari una riduzione dell'accumulo di lipidi e dell'espressione di proteine coinvolte nella differenziazione degli adipociti e nella lipogenesi. Anche la clorofilla a e la C-ficocianina, estratte e valutate separatamente, hanno mostrato effetti inibitori su questi processi [79].

Nel modello murino, alla riduzione della massa adiposa si è associata una maggiore espressione di proteine coinvolte nel browning del tessuto adiposo bianco. Questo processo comporta la comparsa di adipociti beige che, analogamente agli adipociti bruni, presentano una maggiore attività termogenica, cioè parte dell'energia derivante dall'ossidazione dei substrati, tra cui gli acidi grassi, viene dissipata sotto forma di calore. Il browning potrebbe quindi contribuire a limitare l'accumulo di tessuto adiposo attraverso un maggiore dispendio energetico [79].

Tra le alterazioni del metabolismo lipidico considerate nei modelli preclinici troviamo anche l'accumulo di grasso nel fegato. In cellule epatiche umane HepG2, il sovraccarico con acidi grassi è stato utilizzato per indurre un aumento del contenuto lipidico e riprodurre sperimentalmente una condizione di steatosi. Tra gli estratti di *Chlorella vulgaris* analizzati, quello più attivo ha ridotto di circa il 20% l'accumulo di lipidi rispetto al controllo trattato con soli acidi grassi. Lo stesso estratto è stato testato anche in larve di zebrafish, dove ha determinato una riduzione di circa il 75% dei depositi di lipidi neutri riferiti in questo caso al contenuto lipidico complessivo dell'organismo e non specificamente al tessuto epatico [80].

L'accumulo di grasso è stato valutato anche in un modello più complesso di sindrome metabolica: sono stati considerati gli effetti di *Nannochloropsis oceanica* in ratti nei quali una dieta ricca di carboidrati e grassi aveva indotto obesità, dislipidemia e accumulo di grasso nel fegato. Durante le ultime otto settimane del protocollo, l'aggiunta alla dieta della biomassa liofilizzata della microalga ha aumentato la massa magra e ridotto la massa grassa totale, con una diminuzione anche del grasso addominale e retroperitoneale. Il peso corporeo non è invece risultato inferiore rispetto a quello degli animali alimentati con la

sola dieta obesogena. A livello epatico è stata inoltre riscontrata una minore presenza di vacuoli lipidici, indicativa di una riduzione della deposizione di grasso nel fegato [81].

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano una possibile influenza delle microalghe su diversi aspetti della salute metabolica, ma i risultati variano in funzione della specie considerata e dei parametri analizzati. Gli studi clinici mostrano effetti su alcuni indicatori del controllo glicemico, dell'insulino-resistenza e della composizione corporea, mentre altri esiti rimangono invariati e, in alcuni casi, la certezza delle evidenze è ancora limitata. I modelli sperimentali permettono di individuare meccanismi potenzialmente coinvolti, tra cui la modulazione dell'attività di enzimi digestivi, delle vie che regolano il metabolismo energetico e dei processi di adipogenesi e accumulo lipidico. Una parte consistente di questi meccanismi è stata tuttavia osservata in modelli cellulari o animali e richiede quindi ulteriori conferme nell'uomo.

3.5 Sistema immunitario

Il sistema immunitario è una rete di mediatori e cellule che cooperano nel riconoscimento e nell'eliminazione di agenti estranei e cellule alterate. La risposta immunitaria comprende una componente innata, rapida e non specifica, e una componente adattativa, caratterizzata da una risposta più selettiva mediata principalmente dai linfociti T e B. Alcuni composti presenti nelle microalghe sono stati studiati per la capacità di modulare queste risposte, agendo sull'attività di cellule immunitarie e sulla produzione di mediatori coinvolti nella loro regolazione [82].

Tra le evidenze cliniche disponibili, uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha valutato la supplementazione con *Chlorella* in adulti sani. Dopo otto settimane di assunzione di 5 g al giorno, è stato osservato un aumento dell'attività citotossica delle cellule Natural Killer (NK) rispetto al gruppo placebo. Queste cellule appartengono all'immunità innata e sono in grado di riconoscere e distruggere cellule infettate o alterate senza richiedere una precedente esposizione allo stesso antigene. Nel medesimo studio sono aumentate anche le concentrazioni di interferone- γ (IFN- γ) e interleuchina-1 β (IL-1 β), inoltre è stata rilevata una tendenza all'aumento per l'interleuchina-12 (IL-12): questi mediatori partecipano all'attivazione e

al coordinamento della risposta immunitaria e possono contribuire alla regolazione dell'attività delle cellule NK [83].

Un'attività immunomodulante è stata osservata anche dopo supplementazione con *Spirulina*. In uno studio randomizzato e controllato condotto su 78 soggetti anziani sani, l'assunzione di 8 g al giorno per 16 settimane ha determinato un aumento della concentrazione plasmatica di IL-2, una citochina coinvolta nell'attivazione e nella moltiplicazione dei linfociti. In un sottogruppo di partecipanti caratterizzato da una specifica variante genetica, è aumentata anche la capacità dei linfociti di proliferare in risposta alla stimolazione; la diversa entità della risposta osservata tra i soggetti indica che le caratteristiche individuali possono influenzare gli effetti della supplementazione [84].

Ulteriori dati nell'uomo riguardano l'astaxantina, carotenoide che come già detto si trova in elevate quantità in *Haematococcus pluvialis*. Durante un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, 42 giovani donne sane hanno assunto 0, 2 oppure 8 mg di astaxantina al giorno per otto settimane. Alla dose di 8 mg è stato osservato un aumento dell'attività citotossica delle cellule NK e della capacità dei linfociti di moltiplicarsi in risposta a specifici stimoli. La percentuale complessiva di linfociti T è risultata maggiore nei gruppi trattati con 2 e 8 mg, mentre un aumento dei linfociti B è stato rilevato soltanto con 2 mg al giorno. Non sono state invece osservate variazioni significative nelle sottopopolazioni di linfociti T helper e citotossici [85].

Anche *Dunaliella salina* è stata studiata per la sua capacità di modulare diverse componenti della risposta immunitaria. In un modello murino di leucemia, la somministrazione orale della microalga ha aumentato il numero e la risposta dei linfociti T e B, l'attività citotossica delle cellule NK e la fagocitosi da parte dei macrofagi, processo attraverso il quale queste cellule inglobano e rimuovono materiale estraneo o cellule danneggiate. Sono state inoltre osservate variazioni nella produzione di citochine, con un aumento di IFN- γ e IL-2. Trattandosi di un modello animale patologico, questi risultati documentano un'attività immunomodulante in condizioni sperimentali, ma non consentono di prevedere direttamente gli stessi effetti nell'uomo [86].

Le evidenze disponibili indicano quindi che microalghe e composti da esse derivati possono influenzare sia componenti dell'immunità innata, come cellule NK e macrofagi,

sia elementi della risposta adattativa, in particolare i linfociti T e B. I risultati clinici rimangono tuttavia limitati a studi di dimensioni contenute, condotti prevalentemente in soggetti sani, e non tutti i parametri immunitari rispondono nello stesso modo alla supplementazione. I dati ottenuti nei modelli animali ampliano le possibili basi biologiche di questi effetti, ma richiedono conferme cliniche prima di poter attribuire alle microalghe un ruolo definito nella modulazione della risposta immunitaria nell'uomo.

3.6 Microbiota intestinale

L'insieme dei microrganismi che popolano il tratto gastrointestinale, prevalentemente l'intestino, costituisce il microbiota intestinale; esso comprende soprattutto batteri, insieme a funghi e virus. Il microbiota partecipa a numerosi processi fisiologici dell'ospite: interviene nella trasformazione di componenti alimentari non completamente digeriti, produce metaboliti utilizzabili dall'organismo e contribuisce alla regolazione della risposta immunitaria e al mantenimento della barriera intestinale. Una condizione di equilibrio della comunità microbica, definita eubiosi, contribuisce quindi al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo [40].

La dieta contribuisce a modificarne sia la composizione sia l'attività, fornendo substrati utilizzabili dai microrganismi intestinali, in particolare a livello del colon. La possibilità di modulare il microbiota attraverso l'alimentazione ha portato a studiare anche alcuni carboidrati presenti nelle microalghe per il loro potenziale effetto prebiotico, poiché possono resistere alla digestione nel tratto gastrointestinale superiore e raggiungere il colon, dove vengono utilizzati dal microbiota [40].

Durante la fermentazione di questi composti il microbiota produce diversi metaboliti, tra cui gli acidi grassi a catena corta (SCFA), principalmente acetato, propionato e butirrato. Gli SCFA contribuiscono al mantenimento dell'integrità della mucosa intestinale e alla regolazione della risposta immunitaria locale. Il butirrato rappresenta inoltre una delle principali fonti energetiche per le cellule del colon e favorisce il mantenimento della barriera intestinale, limitando un aumento eccessivo della sua permeabilità. Una ridotta disponibilità di questi metaboliti è stata associata ad alterazioni dell'omeostasi intestinale e a condizioni infiammatorie, nelle quali la funzione della barriera può risultare compromessa [40].

La possibilità che i carboidrati microalgali vengano effettivamente utilizzati dal microbiota è stata osservata in vitro. I polisaccaridi di *Chlorella pyrenoidosa* non sono stati degradati durante la digestione gastrointestinale simulata, mentre sono stati progressivamente metabolizzati durante la successiva fermentazione con microbiota fecale umano. Questo processo ha modificato la composizione della comunità batterica e aumentato la produzione di SCFA. Sebbene si tratti di una specie diversa da *Chlorella vulgaris*, i risultati mostrano come alcuni polisaccaridi microalgali possano raggiungere il colon ancora disponibili per il metabolismo microbico [87].

Risultati analoghi sono stati ottenuti con *Nannochloropsis gaditana*, utilizzando la frazione di biomassa rimasta non assorbibile dopo una digestione gastrointestinale simulata. Durante la fermentazione con microbiota fecale umano sono state osservate variazioni del profilo batterico e un aumento della produzione complessiva di SCFA. Tra questi, il butirrato al termine della fermentazione ha raggiunto una concentrazione circa 2,7 volte superiore rispetto al controllo con inulina, un prebiotico utilizzato come riferimento. Il dato suggerisce quindi che anche componenti della biomassa di *Nannochloropsis* che raggiungono il colon possano essere utilizzati dal microbiota e influenzarne l'attività metabolica [88].

Questi effetti non sono stati osservati soltanto nei sistemi di fermentazione in vitro: in topi sani, la somministrazione orale di *Arthrospira platensis* per 24 giorni ha modificato la struttura e la composizione della comunità microbica del colon. Le variazioni differivano tra la dose di 1,5 g/kg e quella di 3 g/kg, indicando che la risposta del microbiota può dipendere anche dalla quantità assunta. Nello stesso modello, il trattamento è stato associato ad una riduzione dei trigliceridi e del colesterolo totale nel sangue, oltre che ad un miglioramento dei parametri relativi allo stress ossidativo. Parte di queste variazioni mostrava correlazioni statistiche con l'abbondanza di determinati gruppi batterici; non è possibile però stabilire un rapporto causale tra la modulazione del microbiota e gli effetti metabolici osservati [89].

Con *Chlorella vulgaris* sono stati valutati anche i metaboliti prodotti dal microbiota, in particolare gli acidi grassi a catena corta: dopo tre settimane di somministrazione a topi sani, il profilo microbico cecale differiva da quello dei controlli e le concentrazioni di

acetato e propionato risultavano significativamente maggiori; per il butirrato è stata invece rilevata soltanto una tendenza all'aumento [90].

La stessa microalga è stata successivamente studiata in un modello murino di colite indotta sperimentalmente: il trattamento ha ridotto la gravità della malattia, contrastando l'accorciamento del colon e il danno istologico della mucosa intestinale; è stato inoltre rilevato un aumento dei linfociti T regolatori, cellule coinvolte nel controllo delle risposte immunitarie eccessive. Gli autori ipotizzano che le modificazioni della comunità microbica e dei metaboliti da essa prodotti possano contribuire all'azione immunoregolatoria osservata, ma il legame tra questi fenomeni non è stato ancora chiarito [90].

I dati nell'uomo sono ancora limitati. In uno studio condotto con *Chlamydomonas reinhardtii*, 51 partecipanti inclusi nell'analisi finale hanno assunto 1 oppure 3 g di biomassa al giorno per 30 giorni; nei soggetti che presentavano più frequentemente disturbi gastrointestinali sono diminuiti il disagio intestinale e sintomi quali diarrea, gonfiore e produzione di gas, mentre è migliorata la regolarità intestinale. L'analisi dei campioni fecali non ha però mostrato cambiamenti significativi nella composizione complessiva del microbiota: il miglioramento dei sintomi non può quindi essere attribuito, sulla base di questo studio, a una modificazione della comunità microbica [91].

Nel complesso, i risultati mostrano che componenti delle microalghe non completamente digeriti possono raggiungere il colon ed essere utilizzati dal microbiota, influenzandone l'attività metabolica e, in alcuni modelli, anche la composizione; la rilevanza di queste osservazioni nell'uomo rimane tuttavia poco definita, poiché gran parte degli studi disponibili è stata condotta *in vitro* o su animali.

Considerando più ampiamente gli effetti sulla salute discussi nel capitolo, emerge un quadro promettente ma ancora eterogeneo: per alcuni parametri sono disponibili risultati clinici favorevoli, mentre molti dei meccanismi proposti derivano ancora da modelli sperimentali. Le microalghe rappresentano quindi una fonte interessante di composti con potenziale applicazione negli alimenti funzionali, ma l'entità e la riproducibilità dei benefici nell'uomo richiedono ulteriori conferme.

CAPITOLO 4 – PRODUZIONE DELLA BIOMASSA MICROALGALE PER USO ALIMENTARE E APPLICAZIONI NEGLI ALIMENTI FUNZIONALI

4.1 Produzione della biomassa microalgale per uso alimentare

Il processo di produzione può essere riassunto in tre fasi: coltivazione, raccolta ed estrazione (quest'ultimo passaggio è importante se la biomassa algale non viene utilizzata nella sua interezza, ma è necessario estrarne composti bioattivi). La coltivazione può avvenire in stagni all'aperto o in bioreattori chiusi. Per scegliere tra questi due metodi, è necessario considerare diverse variabili: la natura delle microalghe, la disponibilità di nutrienti, il clima e gli usi finali della biomassa. La coltivazione delle microalghe richiede anche condizioni ambientali specifiche, tra cui intervalli di temperatura, intensità luminosa, condizioni di miscelazione, composizione dei nutrienti e scambio gassoso. Inoltre possono essere utilizzati diversi percorsi metabolici (fotoautotrofi, eterotrofi e mixotrofi) [92].



Figura 1. Principali sistemi di coltivazione delle microalghe. Fonte: Kratzer e Murkovic [37].

La coltivazione fotoautotrofa rappresenta il metodo principale per la produzione di microalghe: le cellule utilizzano la luce come fonte di energia e la CO₂ come principale fonte di carbonio. Su larga scala viene realizzata prevalentemente in sistemi aperti, dove risultano particolarmente adatte specie capaci di tollerare condizioni selettive, come elevata salinità o pH alcalino, che limitano la crescita di organismi contaminanti. Esempi importanti sono *Arthrospira platensis* e *Dunaliella salina*. La coltivazione fotoautotrofa

determina generalmente concentrazioni cellulari inferiori rispetto alle altre due modalità [37].

Le microalghe capaci di crescita mixotrofa possono utilizzare contemporaneamente la luce e la CO₂ insieme a fonti organiche di carbonio e, in determinate condizioni, passare alla sola crescita fotoautotrofa o eterotrofa. Questa modalità richiede una minore disponibilità di luce rispetto alla fotoautotrofia e può consentire velocità di crescita più elevate. Nella coltivazione eterotrofa il carbonio organico viene utilizzato in assenza di luce, ma la presenza di substrati organici favorisce la competizione con altri microrganismi e rende necessario operare in condizioni sterili per evitare contaminazioni e perdite di prodotto [37].

La luce assume particolare importanza nei sistemi fotoautotrofi: la fotosintesi aumenta con l'intensità luminosa fino a una soglia oltre la quale può verificarsi fotoinibizione; un'esposizione eccessiva può infatti danneggiare l'apparato fotosintetico e, nelle condizioni più severe, portare alla morte cellulare. Le condizioni di illuminazione possono essere modulate anche in funzione della composizione desiderata: intensità elevate, così come altri fattori di stress, possono favorire l'accumulo di carotenoidi con attività fotoprotettiva. Anche la disponibilità di nutrienti modifica la composizione cellulare; un adeguato apporto di azoto e condizioni di crescita bilanciate favoriscono generalmente un maggiore contenuto proteico, mentre lo stress nutrizionale può promuovere l'accumulo di lipidi o carboidrati [37].

I sistemi di coltivazione aperti, più diffusi su scala commerciale, sono i *raceway ponds*: vasche poco profonde nelle quali la coltura viene mantenuta in circolazione mediante pale rotanti. Presentano costi di costruzione e gestione relativamente contenuti e un basso fabbisogno energetico, ma consentono un controllo limitato delle condizioni ambientali: l'esposizione all'ambiente esterno comporta un maggiore rischio di contaminazione, perdite d'acqua per evaporazione e una maggiore dipendenza dalle condizioni climatiche. Una miscelazione adeguata è importante per avere il giusto apporto di CO₂ e un'esposizione uniforme delle cellule alla luce [37].

I sistemi chiusi sono rappresentati principalmente dai fotobioreattori: strutture trasparenti nelle quali la coltura viene mantenuta separata dall'ambiente esterno. Possono assumere configurazioni differenti, come colonne o sistemi tubolari, e permettono un controllo più

preciso di illuminazione, temperatura e pH, oltre a ridurre il rischio di contaminazione. Rispetto ai sistemi aperti, i fotobioreattori consentono di ottenere generalmente concentrazioni cellulari maggiori e una produzione più riproducibile, ma richiedono investimenti e costi operativi superiori [37].

Al termine della coltivazione, le cellule devono essere separate dal mezzo di crescita e concentrate; questa fase può risultare complessa a causa delle ridotte dimensioni cellulari e della bassa concentrazione delle microalghe nella coltura. Le principali tecniche utilizzate comprendono sedimentazione, flocculazione, filtrazione e centrifugazione; la scelta dipende dalle caratteristiche della specie, dal grado di concentrazione richiesto e dalla destinazione del prodotto [92].

La sedimentazione è una tecnica semplice e poco dispendiosa, ma risulta lenta perché molte microalghe tendono a rimanere in sospensione. Per facilitarne la separazione può essere preceduta dalla flocculazione, che induce l'aggregazione delle cellule in particelle di dimensioni maggiori. Per i prodotti destinati all'alimentazione vengono invece preferiti processi di centrifugazione, che consentono una separazione rapida e un'elevata concentrazione cellulare, pur richiedendo un maggiore consumo energetico e costi più elevati. La filtrazione e l'ultrafiltrazione permettono di concentrare la coltura trattenendo le cellule microalgali, ma l'accumulo di materiale sul filtro può ridurre l'efficienza del processo [92].

Dopo la raccolta, l'elevato contenuto di acqua favorisce il rapido deterioramento del materiale microalgale, rendendo generalmente necessaria una fase di essiccamento. Possono essere impiegati processi come spray-drying e liofilizzazione, oltre a tecniche basate sull'essiccamento termico. Il trattamento scelto deve tuttavia essere adeguato alla destinazione alimentare, poiché condizioni troppo severe possono determinare perdite o degradazione di componenti sensibili: nella review condotta come nel caso delle proteine la cui perdita risulta più contenuta con la liofilizzazione (oltre al 90% delle proteine iniziali rimaste nel prodotto secco) rispetto a diversi metodi di essiccamento termico (hanno comportato perdite di proteine del 10-25%) [92].

Quando l'interesse è rivolto a specifici composti bioattivi, dopo la raccolta è necessario procedere alla loro estrazione dal materiale microalgale. Una delle principali difficoltà è rappresentata dalla parete cellulare, la cui struttura varia tra le specie e può ostacolare il

rilascio dei componenti intracellulari; per questo motivo l'estrazione è generalmente preceduta da una fase di rottura cellulare [92].

La disgregazione delle cellule può essere ottenuta mediante trattamenti meccanici come omogeneizzazione, macinazione con sfere, ultrasuoni, oppure attraverso metodi non meccanici basati sull'impiego di enzimi o solventi organici. La tecnica viene scelta in funzione della specie e del composto che si intende recuperare. Successivamente, pigmenti, lipidi e altri metaboliti possono essere separati utilizzando solventi appropriati; per applicazioni alimentari viene impiegato spesso l'etanolo al 96%, tuttavia la rimozione dei solventi dalla biomassa è un aspetto importante da considerare per evitare fenomeni di tossicità. L'efficienza del processo deve essere bilanciata con la necessità di preservare i composti sensibili e ottenere estratti compatibili con l'impiego alimentare [92].

4.2 Applicazioni negli alimenti funzionali

Le caratteristiche nutrizionali e la presenza di composti bioattivi hanno portato a considerare le microalghe non soltanto come prodotti destinati alla supplementazione, ma anche come ingredienti da incorporare direttamente negli alimenti. A questo scopo può essere utilizzata la biomassa intera, generalmente essiccata e ridotta in polvere, oppure possono essere impiegate frazioni ed estratti ottenuti dalla biomassa; la scelta dipende dal componente che si intende valorizzare e dalla matrice alimentare nella quale deve essere inserito [2,92,93].

L'impiego alimentare delle microalghe ha ormai superato l'ambito esclusivamente sperimentale: una recente analisi del settore ha identificato almeno 66 aziende europee che attualmente producono 146 diversi prodotti derivati da microalghe, con *Spirulina* come specie più coltivata, seguita da *Chlorella* e *Nannochloropsis*. La loro incorporazione negli alimenti può aumentare il valore nutrizionale del prodotto o apportare specifici composti bioattivi, ma può anche influenzarne le proprietà tecnologiche e sensoriali; la quantità di microalga impiegata rappresenta quindi un aspetto determinante nella formulazione [94].

All'aumentare della biomassa, il colore e le note aromatiche caratteristiche di alcune specie possono diventare più evidenti e, a seconda della matrice alimentare, possono

cambiare anche consistenza e comportamento durante la lavorazione. È quindi necessario individuare una concentrazione che consenta di ottenere l'arricchimento nutrizionale o funzionale desiderato senza compromettere l'accettabilità dell'alimento e le caratteristiche necessarie alla sua corretta produzione [92,93].

Tra le applicazioni più studiate rientra l'arricchimento della pasta, una matrice che permette di incorporare la biomassa microalgale sostituendo parte della semola. In una formulazione di pasta fresca a base di grano duro, *Arthrospira platensis* è stata aggiunta in concentrazioni comprese tra il 3 e il 10%. L'introduzione della microalga ha migliorato il profilo amminoacidico della pasta e ne ha aumentato progressivamente il contenuto di fibra, confermando la possibilità di modificarne il valore nutrizionale attraverso una sostituzione parziale della materia prima convenzionale [95].

L'aumento della quantità di *Spirulina* ha però influenzato anche le caratteristiche della pasta durante la cottura e la valutazione sensoriale. La formulazione contenente il 10% di biomassa ha mostrato la maggiore perdita di sostanza nell'acqua di cottura, pari al 12%, indicativa di una minore capacità della struttura dell'impasto di trattenere i propri componenti. Il prodotto con il 7% di *Spirulina* ha invece ottenuto, tra le formulazioni arricchite, le valutazioni sensoriali migliori per aspetto, colore, gusto e consistenza, mentre la pasta di controllo rimaneva complessivamente preferita. I risultati mostrano quindi come l'incremento dell'apporto nutrizionale debba essere bilanciato con gli effetti che concentrazioni elevate di biomassa possono esercitare sulla struttura e sull'accettabilità dell'alimento [95].

L'impiego delle microalghe è stato valutato anche nella produzione di pane senza glutine: in uno studio condotto con *Nannochloropsis gaditana*, la biomassa è stata aggiunta in quantità pari a 1 e 3 g per 100 g di farina. L'arricchimento ha aumentato il contenuto proteico del pane e ha determinato un incremento anche della componente minerale. Le proprietà dell'impasto durante la miscelazione non sono risultate significativamente alterate, mentre nel prodotto cotto l'aggiunta della microalga ha aumentato la compattezza della mollica, contribuendo a una struttura meno friabile [96].

La presenza dei pigmenti ha conferito al pane una colorazione verde-gialla più intensa, particolarmente evidente alla concentrazione maggiore. Questo cambiamento non ha però determinato una minore accettabilità: nel test sensoriale effettuato sulle formulazioni

contenenti il 3% di biomassa, il pane con *N. gaditana* ha ottenuto il punteggio più elevato per l'apprezzamento complessivo, superiore anche a quello del pane di controllo [92].

Le microalghe sono state incorporate anche in prodotti lattiero-caseari, tra cui yogurt, latte fermentato e formaggi. In queste matrici è stata studiata soprattutto *Arthrospira platensis*, impiegata per arricchire il prodotto e, nel caso degli alimenti fermentati, per la possibile interazione con le colture batteriche. Alcuni studi raccolti nelle review riportano infatti una maggiore crescita o vitalità dei batteri probiotici in presenza della biomassa microalgale, effetto attribuito alla disponibilità di nutrienti e altri componenti utilizzabili dai microrganismi durante la fermentazione [92].

Anche *Chlorella* è stata incorporata nello yogurt e nei formaggi trasformati. In questi prodotti l'aggiunta della biomassa può però modificare le proprietà fisiche della matrice: nel formaggio fuso, ad esempio, è stata associata a una minore capacità di fusione e a una maggiore consistenza. Nei prodotti caratterizzati da colore chiaro e gusto delicato, come latte e yogurt, la presenza dei pigmenti e delle note aromatiche proprie delle microalghe può risultare particolarmente evidente e incidere maggiormente sull'accettabilità sensoriale [92].

Le microalghe sono state proposte, inoltre, come ingredienti in bevande dolci e salate. Studi hanno riscontrato che i frullati testati (preparati con uva, broccoli, cetriolo e integrati con diverse alghe commestibili), dopo sette giorni, hanno fornito il 50-60% dell'assunzione raccomandata di vitamina C. I frullati a base di *Chlorella* e *Spirulina* hanno mostrato il più alto contenuto di vitamina B12 che è rimasto costante durante il periodo di conservazione; tuttavia, a causa del più forte odore e sapore marino dei frullati di *C. vulgaris* rispetto a quelli contenenti *Spirulina*, è stato osservato un basso punteggio di accettabilità e dunque qualità inferiore [97].

Uno studio condotto da Sadeghi et al. (2022) ha invece studiato una bevanda sportiva arricchita con estratti di *Spirulina*, valutandone le caratteristiche durante la conservazione refrigerata: l'aggiunta degli estratti ha determinato un contenuto di acido ascorbico superiore rispetto al controllo e una maggiore attività antiossidante, sebbene quest'ultima diminuisse progressivamente durante la conservazione [98].

L'impiego delle microalghe si estende a prodotti sostitutivi o alternativi a fonti alimentari convenzionali. Proteine ottenute da *Spirulina* e *Chlorella* sono state utilizzate nella

formulazione di burger vegetali, mentre la *Chlorella* può essere utilizzata come materia prima per prodotti destinati a sostituire la carne [98,99].

Una parte rilevante dell'impiego commerciale delle microalghe riguarda gli integratori alimentari: *Spirulina* e *Chlorella* sono comunemente commercializzate come polveri, compresse o capsule contenenti il materiale cellulare, invece altre formulazioni utilizzano specifici componenti ottenuti dalle microalghe (β -carotene derivato da *Dunaliella*, astaxantina di *Haematococcus pluvialis* e lipidi ricchi di acidi grassi polinsaturi). Questa modalità di consumo costituisce una variante dell'impiego delle microalghe come ingredienti di alimenti funzionali, nel quale il materiale microalgale o i suoi derivati vengono incorporati direttamente nella matrice alimentare [2,37,93].

CONCLUSIONI

Nonostante il crescente interesse e la presenza di prodotti già commercializzati, l'impiego delle microalghe nell'industria alimentare rimane meno diffuso rispetto a quello degli ingredienti convenzionali. Tra i principali ostacoli rientrano i costi di produzione e trasformazione, ai quali si aggiungono alcune caratteristiche sensoriali come colore intenso e note marine che possono limitarne l'accettabilità. Una possibile strategia consiste nell'utilizzare estratti o frazioni selezionate al posto dell'intera massa cellulare, in modo da valorizzare il componente di interesse riducendo l'impatto sul prodotto. L'incapsulamento rappresenta un'ulteriore possibilità, poiché può limitare la percezione di aromi indesiderati e proteggere composti sensibili durante la lavorazione e la conservazione; non esiste tuttavia una tecnica applicabile indistintamente a tutti i componenti microalgali e alle diverse matrici alimentari.

Un altro aspetto rilevante riguarda la sicurezza: alcune specie di microalghe e cianobatteri sono in grado di produrre tossine, mentre altre possono accumulare contaminanti presenti nell'ambiente di coltura, tra cui i metalli pesanti; a ciò si aggiunge il rischio di contaminazione della coltura da parte di organismi indesiderati. La produzione destinata al consumo umano richiede dunque un controllo accurato della specie utilizzata, delle condizioni di coltivazione e della qualità del prodotto finale.

Anche la struttura cellulare può condizionare l'effettiva disponibilità dei nutrienti, infatti in alcune specie la parete cellulare limita l'accesso degli enzimi digestivi ai componenti intracellulari, riducendone la bioaccessibilità. I trattamenti di rottura cellulare e le tecniche di estrazione possono migliorare il rilascio di queste sostanze, ma devono essere scelti evitando un'eccessiva degradazione dei componenti più sensibili.

Il possibile vantaggio ambientale delle microalghe deve essere valutato considerando l'intero processo produttivo. Le fasi successive alla coltivazione possono richiedere quantità rilevanti di energia, l'ottimizzazione di queste operazioni e il ricorso a fonti energetiche a minore impatto saranno quindi importanti per migliorare la sostenibilità complessiva della produzione.

Nel complesso, le microalghe rappresentano una fonte alimentare di notevole interesse per la composizione nutrizionale e la presenza di composti bioattivi, caratteristiche che ne hanno già consentito l'impiego in diverse formulazioni alimentari. Le evidenze

analizzate mostrano possibili effetti favorevoli su diversi aspetti della salute, ma il quadro rimane eterogeneo: per alcuni parametri sono disponibili risultati clinici significativi, mentre numerosi meccanismi sono stati dimostrati prevalentemente in modelli cellulari o animali e richiedono ulteriori conferme nell'uomo. Il loro sviluppo come ingredienti alimentari dipenderà quindi dalla capacità di ottenere prodotti con composizione riproducibile e adeguata disponibilità dei nutrienti, attraverso procedimenti compatibili con la sicurezza alimentare e con una produzione sostenibile.

Oltre ai benefici per la salute, le microalghe possono giocare un ruolo cruciale nella protezione del nostro Pianeta. A differenza dell'allevamento intensivo, che richiede ampi spazi e grandi quantità di acqua, le microalghe possono essere coltivate efficacemente in bioreattori verticali e comunque richiedono poche risorse naturali, come luce solare, anidride carbonica o fonti di carbonio come il glucosio. Inoltre, il loro ciclo di crescita è incredibilmente veloce, con alcune specie che si duplicano in poche ore, e la loro capacità di prosperare anche in ambienti ostili le rende una scelta sostenibile in aree dove l'agricoltura tradizionale è impraticabile.

Un altro vantaggio importante è l'efficacia nella lotta ai cambiamenti climatici. Le microalghe sono capaci di assorbire grandi quantità di anidride carbonica a un ritmo molto più elevato rispetto alle piante terrestri: a seconda della specie, possono essere fino a cinquanta volte più efficienti nel catturare questo gas serra dall'atmosfera. Possono crescere anche in acqua salata o non potabile, trattando le acque reflue attraverso la loro capacità di filtrare composti organici e sostanze chimiche.

Un segnale concreto dell'interesse verso lo sviluppo di questo settore è rappresentato da ProFuture, progetto finanziato dall'Unione europea nell'ambito del programma Horizon 2020 e coordinato dall'IRTA (Istituto di Ricerca e Tecnologia Agroalimentare) in Spagna. Il progetto ha riunito 31 partner provenienti da 13 Paesi europei, comprendenti università e centri di ricerca, PMI, grandi imprese e associazioni, con l'obiettivo di favorire lo sviluppo e l'impiego di ingredienti proteici ottenuti dalle microalghe nell'alimentazione umana e animale. Le attività hanno interessato l'intera filiera, dalla coltivazione e trasformazione fino alla formulazione di prodotti alimentari e alla loro produzione su scala industriale [100]. Iniziative di questo tipo mostrano come l'interesse

per le microalghe stia progressivamente superando la dimensione esclusivamente sperimentale.

Le prospettive di sviluppo trovano riscontro anche nelle previsioni di mercato. Secondo un'analisi pubblicata da The Insight Partners nel 2026, il mercato globale delle microalghe, comprendente applicazioni nei settori alimentare, nutraceutico, farmaceutico e della cura personale, dovrebbe passare da un valore di 1,41 miliardi di dollari nel 2025 a circa 2,29 miliardi entro il 2034, con un tasso di crescita annuo composto stimato del 5,53% [101]. Queste previsioni, pur rappresentando stime di mercato, evidenziano un interesse economico crescente verso le microalghe e rafforzano la prospettiva di una loro progressiva diffusione come risorsa per lo sviluppo di nuovi ingredienti e prodotti alimentari.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. A. Richmond, Q. Hu (a cura di), *Handbook of Microalgal Culture: Applied Phycology and Biotechnology*, 2^a ed., Wiley-Blackwell, Oxford, 2013.
2. J. L. Guil-Guerrero, J. A. M. Prates, “Microalgae Bioactives for Functional Food Innovation and Health Promotion”, *Foods*, 14, n. 12 (2025), art. 2122.
3. M. L. Wells, P. Potin, J. S. Craigie, J. A. Raven, S. S. Merchant, K. E. Helliwell, A. G. Smith, M. E. Camire, S. H. Brawley, “Algae as Nutritional and Functional Food Sources: Revisiting Our Understanding”, *Journal of Applied Phycology*, 29 (2017), pp. 949–982
4. W. F. Vincent, “Cyanobacteria”, in B. A. Whitton (a cura di), *Ecology of Cyanobacteria II: Their Diversity in Space and Time*, Springer, Dordrecht, 2012, pp. 1–23.
5. B. A. Whitton, “Introduction to the Cyanobacteria”, in B. A. Whitton (a cura di), *Ecology of Cyanobacteria II: Their Diversity in Space and Time*, Springer, Dordrecht, 2012, pp. 1–13.
6. M. Habib, M. Parvin, T. C. Huntington, M. R. Hasan, A Review on Culture, Production and Use of *Spirulina* as Food for Humans and Feeds for Domestic Animals and Fish, *FAO Fisheries and Aquaculture Circular No. 1034*, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma, 2008.
7. L. Spolaore, C. Joannis-Cassan, E. Duran, A. Isambert, “Commercial Applications of Microalgae”, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 101, n. 2 (2006), pp. 87–96.
8. C. Safi, B. Zebib, O. Merah, P.-Y. Pontalier, C. Vaca-Garcia, “Morphology, Composition, Production, Processing and Applications of *Chlorella vulgaris*: A Review”, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 35 (2014), pp. 265–278.
9. J. P. Vonshak (a cura di), *Spirulina platensis (Arthrospira): Physiology, Cell-Biology and Biotechnology*, Taylor & Francis, London, 1997.
10. M. A. Borowitzka, “High-Value Products from Microalgae—Their Development and Commercialisation”, *Journal of Applied Phycology*, 25, n. 3 (2013), pp. 743–756.

11. A. S. Belay, “Spirulina (Arthrospira): Production and Quality Assurance”, in A. Richmond (a cura di), *Handbook of Microalgal Culture: Biotechnology and Applied Phycology*, Blackwell Science, Oxford, 2004.
12. H. K. Becker, “Microalgae in Human and Animal Nutrition”, in A. Richmond, Q. Hu (a cura di), *Handbook of Microalgal Culture: Applied Phycology and Biotechnology*, 2^a ed., Wiley-Blackwell, Oxford, 2013.
13. Y. Panahi, B. Darvishi, N. Jowzi, F. Beiraghdar, A. Sahebkar, “Chlorella vulgaris: A Multifunctional Dietary Supplement with Diverse Medicinal Properties”, *Current Pharmaceutical Design*, 22, n. 2 (2016), pp. 164–173.
14. M. A. Borowitzka, “The Mass Culture of *Dunaliella salina*”, *BioSystems*, 21, n. 1 (1988), pp. 21–26.
15. A. Oren, “The Ecology of *Dunaliella* in High-Salt Environments”, *Journal of Biological Research–Thessaloniki*, 21, n. 1 (2014), art. 23.
16. H. Chen, J.-G. Jiang, “Osmotic Responses of *Dunaliella* to the Changes of Salinity”, *Journal of Cellular Physiology*, 219, n. 2 (2009), pp. 251–258.
17. F. Centorrino, “*Dunaliella salina*, la microalga che dipinge i laghi di rosa”, *Microbiologia Italia*, 26 agosto 2022.
18. G. de S. Celente, R. de C. de S. Schneider, T. M. Rizzetti, E. A. Lobo, Y. Sui, “Using Wastewater as a Cultivation Alternative for Microalga *Dunaliella salina*: Potentials and Challenges”, *Science of the Total Environment*, 911 (2024), art. 168812.
19. R. Pais, T. Conde, B. B. Neves, M. Pinho, M. Coelho, H. Pereira, A. M. C. Rodrigues, P. Domingues, A. M. Gomes, R. Urbatzka, R. Domingues, T. Melo, “Bioactive Lipids in *Dunaliella salina*: Implications for Functional Foods and Health”, *Foods*, 13, n. 20 (2024), art. 3321.
20. M. M. R. Shah, Y. Liang, J. J. Cheng, M. Daroch, “Astaxanthin-Producing Green Microalga *Haematococcus pluvialis*: From Single Cell to High Value Commercial Products”, *Frontiers in Plant Science*, 7 (2016), art. 531.
21. G. Bissanti, “*Haematococcus pluvialis*”, *Un mondo ecosostenibile*, 29 aprile 2021.

22. A. Gherabli, N. Grimi, J. Lemaire, E. Vorobiev, N. Lebovka, “Extraction of Valuable Biomolecules from the Microalga *Haematococcus pluvialis* Assisted by Electrotechnologies”, *Molecules*, 28, n. 5 (2023), art. 2089.
23. S. N. H. Oslan, J. S. Tan, S. N. Oslan, P. Matanjun, R. A. M. Mokhtar, R. Shapawi, N. Huda, “*Haematococcus pluvialis* as a Potential Source of Astaxanthin with Diverse Applications in Industrial Sectors: Current Research and Future Directions”, *Molecules*, 26, n. 21 (2021), art. 6470.
24. G. Ambati et al., “Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review”, *Marine Drugs*, 12 (2014), pp. 128–152.
25. H. Cui, X. Zhu, X. Yu, S. Li, K. Wang, L. Wei, R. Li, S. Qin, “Advancements of Astaxanthin Production in *Haematococcus pluvialis*: Update Insight and Way Forward”, *Biotechnology Advances*, 79 (2025), art. 108519.
26. X.-N. Ma, T.-P. Chen, B. Yang, J. Liu, F. Chen, “Lipid Production from *Nannochloropsis*”, *Marine Drugs*, 14, n. 4 (2016), art. 61.
27. Â. P. Matos, R. Feller, E. H. S. Moecke, E. S. Sant’Anna, “Biomass, Lipid Productivities and Fatty Acids Composition of Marine *Nannochloropsis gaditana* Cultured in Desalination Concentrate”, *Bioresource Technology*, 218 (2016), pp. 471–477.
28. L. Rodolfi, G. Chini Zittelli, N. Bassi, G. Padovani, N. Biondi, G. Bonini, M. R. Tredici, “Microalgae for Oil: Strain Selection, Induction of Lipid Synthesis and Outdoor Mass Cultivation in a Low-Cost Photobioreactor”, *Biotechnology and Bioengineering*, 102, n. 1 (2009), pp. 100–112.
29. T. Melo, A. R. P. Figueiredo, E. da Costa, D. Couto, J. Silva, M. R. Domingues, P. Domingues, “Ethanol Extraction of Polar Lipids from *Nannochloropsis oceanica* for Food, Feed, and Biotechnology Applications Evaluated Using Lipidomic Approaches”, *Marine Drugs*, 19, n. 11 (2021), art. 593.
30. L. Mišurcová, F. Buňka, J. Vávra Ambrožová, L. Machů, D. Samek, S. Kráčmar, “Amino Acid Composition of Algal Products and Its Contribution to RDI”, *Food Chemistry*, 151 (2014), pp. 120–125.

31. M. P. Caporgno, A. Mathys, “Trends in Microalgae Incorporation Into Innovative Food Products With Potential Health Benefits”, *Frontiers in Nutrition*, 5 (2018), art. 58.
32. O. K. Mosibo, G. Ferrentino, C. C. Udenigwe, “Microalgae Proteins as Sustainable Ingredients in Novel Foods: Recent Developments and Challenges”, *Foods*, 13, n. 5 (2024), art. 733.
33. S. Bleakley, M. Hayes, “Algal Proteins: Extraction, Application, and Challenges Concerning Production”, *Foods*, 6, n. 5 (2017), art. 33.
34. Y. Song, Z. Hu, S. Liu, S. Luo, R. He, X. Yang, S. Li, X. Yang, Y. An, Y. Lu, “Utilization of Microalgae and Duckweed as Sustainable Protein Sources for Food and Feed: Nutritional Potential and Functional Applications”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73, n. 8 (2025), pp. 4466–4482.
35. A. K. Koyande, K. W. Chew, K. Rambabu, Y. Tao, D.-T. Chu, P.-L. Show, “Microalgae: A Potential Alternative to Health Supplementation for Humans”, *Food Science and Human Wellness*, 8, n. 1 (2019), pp. 16–24.
36. M. P. Spínola, A. R. Mendes, J. A. M. Prates, “Chemical Composition, Bioactivities, and Applications of *Spirulina (Limnospira platensis)* in Food, Feed, and Medicine”, *Foods*, 13, n. 22 (2024), art. 3656. DOI: 10.3390/foods13223656.
37. R. Kratzer, M. Murkovic, “Food Ingredients and Nutraceuticals from Microalgae: Main Product Classes and Biotechnological Production”, *Foods*, 10, n. 7 (2021), art. 1626. DOI: 10.3390/foods10071626.
38. J. A. V. Costa, B. F. Lucas, A. G. P. Alvarenga, J. B. Moreira, M. G. de Moraes, “Microalgae Polysaccharides: An Overview of Production, Characterization, and Potential Applications”, *Polysaccharides*, 2, n. 4 (2021), pp. 759–772.
39. G. Pierre, C. Delattre, P. Dubessay, S. Jubeau, C. Vialleix, J.-P. Cadoret, I. Probert, P. Michaud, “What Is in Store for EPS Microalgae in the Next Decade?”, *Molecules*, 24, n. 23 (2019), art. 4296.
40. M. Gouda, M. A. Tadda, Y. Zhao, F. Farmanullah, B. Chu, X. Li, Y. He, “Microalgae Bioactive Carbohydrates as a Novel Sustainable and Eco-Friendly Source of Prebiotics:

Emerging Health Functionality and Recent Technologies for Extraction and Detection”, *Frontiers in Nutrition*, 9 (2022), art. 806692.

41. S. Nagappan, G. Kumar, “Investigation of Four Microalgae in Nitrogen Deficient Synthetic Wastewater for Biorefinery Based Biofuel Production”, *Environmental Technology & Innovation*, 23 (2021), art. 101572.

42. S. Pieper, I. Unterrieser, F. Mann, P. Mischnick, “A New Arabinomannan from the Cell Wall of the Chlorococcal Algae *Chlorella vulgaris*”, *Carbohydrate Research*, 352 (2012), pp. 166–176.

43. V. P. B. de Medeiros, E. L. de Souza, T. M. R. de Albuquerque, C. F. da Costa Sassi, M. dos Santos Lima, K. Sivieri, T. C. Pimentel, M. Magnani, “Freshwater Microalgae Biomasses Exert a Prebiotic Effect on Human Colonic Microbiota”, *Algal Research*, 60 (2021), art. 102547.

44. H. Sun, Y. Wang, Y. He, B. Liu, H. Mou, F. Chen, S. Yang, “Microalgae-Derived Pigments for the Food Industry”, *Marine Drugs*, 21, n. 2 (2023), art. 82.

45. D. B. Rodriguez-Amaya, P. Esquivel, A. J. Meléndez-Martínez, “Comprehensive Update on Carotenoid Colorants from Plants and Microalgae: Challenges and Advances from Research Laboratories to Industry”, *Foods*, 12, n. 22 (2023), art. 4080.

46. A. T. Serra, S. D. Silva, L. P. de Gouveia, A. M. R. C. Alexandre, C. V. Pereira, A. B. Pereira, A. C. Partidário, N. E. Silva, T. Bohn, V. S. S. Gonçalves, G. Real, P. Escudero, N. Fernández, A. A. Matias, M. R. Bronze, “A Single Dose of Marine *Chlorella vulgaris* Increases Plasma Concentrations of Lutein, β -Carotene and Zeaxanthin in Healthy Male Volunteers”, *Antioxidants*, 10, n. 8 (2021), art. 1164.

47. N. I. Krinsky, J. T. Landrum, R. A. Bone, “Biologic Mechanisms of the Protective Role of Lutein and Zeaxanthin in the Eye”, *Annual Review of Nutrition*, 23 (2003), pp. 171–201.

48. G. Gentscheva, K. Nikolova, V. Panayotova, K. Peycheva, L. Makedonski, P. Slavov, P. Radusheva, P. Petrova, I. Yotkovska, “Application of *Arthrospira platensis* for Medicinal Purposes and the Food Industry: A Review of the Literature”, *Life*, 13, n. 3 (2023), art. 845.

49. A. Del Mondo, A. Smerilli, E. Sané, C. Sansone, C. Brunet, “Challenging Microalgal Vitamins for Human Health”, *Microbial Cell Factories*, 19 (2020), art. 201.
50. EFSA NDA Panel, “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Folate”, *EFSA Journal*, 12, n. 11 (2014), art. 3893.
51. F. Gao, S. Chen, X. Zhao, A. Besimi, C. Zeder, M. J. Barbosa, F. von Meyenn, A. Mathys, “Bioaccessibility and Bioavailability Assessment of Microalgae-Derived Minerals for Human Nutrition”, *Current Research in Food Science*, 12 (2026), art. 101302.
52. D. M. El Nakib, M. M. Ibrahim, N. S. Mahmoud, E. N. Abd El Rahman, A. E. Ghaly, “Incorporation of Spirulina (*Arthrospira platensis*) in Traditional Egyptian Cookies as a Source of Natural Bioactive Molecules and Functional Ingredients: Preparation and Sensory Evaluation of Nutrition Snack for School Children”, *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 9, n. 4 (2019), pp. 372–397.
53. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, V Revisione, 2024.
54. P. Gómez-Villegas, E. Díaz-Santos, R. Rengel, A. Molina-Márquez, J. M. Rodríguez-González, J. Vígara, R. León, A. Leon-Vaz, “Antioxidant Compounds in Microalgae and Cyanobacteria: A Sustainable Source of Bioactive Molecules”, *Marine Drugs*, 24, n. 8 (2026), art. 288.
55. N. Coulombier, T. Jauffrais, N. Lebouvier, “Antioxidant Compounds from Microalgae: A Review”, *Marine Drugs*, 19, n. 10 (2021), art. 549.
56. W. Miki, “Biological Functions and Activities of Animal Carotenoids”, *Pure and Applied Chemistry*, 63, n. 1 (1991), pp. 141–146.
57. M. G. Savvidou, I. Georgiopoulou, N. Antoniou, S. Tzima, M. Kontou, V. Louli, C. Fatouros, K. Magoulas, F. N. Kolisis, “Extracts from *Chlorella vulgaris* Protect Mesenchymal Stromal Cells from Oxidative Stress Induced by Hydrogen Peroxide”, *Plants*, 12, n. 2 (2023), art. 361.

58. Z. Montero-Lobato, M. Vázquez, F. Navarro, J. L. Fuentes, E. Bermejo, I. Garbayo, C. Vílchez, M. Cuaresma, “Chemically-Induced Production of Anti-Inflammatory Molecules in Microalgae”, *Marine Drugs*, 16, n. 12 (2018), art. 478.
59. E. Talero, S. García-Mauriño, J. Ávila-Román, A. Rodríguez-Luna, A. Alcaide, V. Motilva, “Bioactive Compounds Isolated from Microalgae in Chronic Inflammation and Cancer”, *Marine Drugs*, 13, n. 10 (2015), pp. 6152–6209.
60. W.-T. Choo, M.-L. Teoh, S.-M. Phang, P. Convey, W.-H. Yap, B.-H. Goh, J. Beardall, “Microalgae as Potential Anti-Inflammatory Natural Product Against Human Inflammatory Skin Diseases”, *Frontiers in Pharmacology*, 11 (2020), art. 1086.
61. V. Sorrenti, D. A. Castagna, S. Fortinguerra, A. Buriani, G. Scapagnini, D. C. Willcox, “Spirulina Microalgae and Brain Health: A Scoping Review of Experimental and Clinical Evidence”, *Marine Drugs*, 19, n. 6 (2021), art. 293.
62. C. Dawczynski, M. Dittrich, T. Neumann, K. Goetze, A. Welzel, P. Oelzner, S. Völker, A. M. Schaible, F. Troisi, L. Thomas, S. Pace, A. Koeberle, O. Werz, P. Schlattmann, S. Lorkowski, G. Jahreis, “Docosahexaenoic Acid in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-Over Study with Microalgae vs. Sunflower Oil”, *Clinical Nutrition*, 37, n. 2 (2018), pp. 494–504.
63. M. Dehghanizadeh Baghdadabad, N. Naderi, V. Atabaki, M. A. Faramarzi, M. Tabarzad, T. Hosseinabadi, “The Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Partially Purified Polysaccharide Fractions of Cell-free Medium and Biomass of *Spirulina platensis* PCST5”, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 22, n. 1 (2023), e136661.
64. S. Karimi, V. Shaygannejad, A. Mohammadalipour, A. Feizi, S. Hooshmand, M. Kafeshani, “Effects of *Spirulina* (*Arthrospira*) *platensis* Supplementation on Inflammation, Physical and Mental Quality of Life, and Anthropometric Measures in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): A Triple-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial”, *Nutrition Journal*, 24 (2025), art. 132.
65. N. Yurika, E. Montuori, C. Lauritano, “Marine Microalgal Products with Activities against Age-Related Cardiovascular Diseases”, *Marine Drugs*, 22, n. 5 (2024), art. 229.

66. I. Rahnama, S. M. Arabi, M. Chambari, L. S. Bahrami, V. Hadi, S. M. Mirghazanfari, M. Rizzo, S. Hadi, A. Sahebkar, “The Effect of Spirulina Supplementation on Lipid Profile: GRADE-Assessed Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Data from Randomized Controlled Trials”, *Pharmacological Research*, 193 (2023), art. 106802.
67. C. E. C. C. Ejike, T. P. C. Ezeorba, O. Ajah, C. C. Udenigwe, “Big Things, Small Packages: An Update on Microalgae as Sustainable Sources of Nutraceutical Peptides for Promoting Cardiovascular Health”, *Global Challenges*, 7, n. 5 (2023), art. 2200162.
68. J. Xie, X. Chen, J. Wu, Y. Zhang, Y. Zhou, L. Zhang, Y.-J. Tang, D. Wei, “Antihypertensive Effects, Molecular Docking Study, and Isothermal Titration Calorimetry Assay of Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides from *Chlorella vulgaris*”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66, n. 6 (2018), pp. 1359–1368.
69. Q. Suo, Y. Yue, J. Wang, N. Wu, L. Geng, Q. Zhang, “Isolation, Identification and In Vivo Antihypertensive Effect of Novel Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Spirulina Protein Hydrolysate”, *Food & Function*, 13, n. 17 (2022), pp. 9108–9118.
70. T. P. Ciaraldi, S. C. Boeder, S. R. Mudaliar, E. R. Giovannetti, R. R. Henry, J. H. Pettus, “Astaxanthin, a Natural Antioxidant, Lowers Cholesterol and Markers of Cardiovascular Risk in Individuals with Prediabetes and Dyslipidaemia”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25, n. 7 (2023), pp. 1985–1994.
71. O. Levy-Ontman, M. Huleihel, R. Hamias, T. Wolak, E. Paran, “An Anti-inflammatory Effect of Red Microalga Polysaccharides in Coronary Artery Endothelial Cells”, *Atherosclerosis*, 264 (2017), pp. 11–18.
72. R. Hamias, T. Wolak, M. Huleihel, E. Paran, O. Levy-Ontman, “Red Alga Polysaccharides Attenuate Angiotensin II-Induced Inflammation in Coronary Endothelial Cells”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 500, n. 4 (2018), pp. 944–951.

73. S. Ramos-Romero, J. R. Torrella, T. Pagès, G. Viscor, J. L. Torres, “Edible Microalgae and Their Bioactive Compounds in the Prevention and Treatment of Metabolic Alterations”, *Nutrients*, 13, n. 2 (2021), art. 563.
74. E. Hatami, S.-S. Ghalishourani, A. Najafgholizadeh, M. Pourmasoumi, A. Hadi, C. C. T. Clark, M. Assaroudi, A. Salehi-Sahlabadi, F. Joukar, F. Mansour-Ghanaei, “The Effect of Spirulina on Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20, n. 1 (2021), pp. 883–892.
75. A. Jafari, H. Mardani, M. Mahmoudinezhad, M. A. Karimi, V. Musazadeh, M. Sharifi, “Does Chlorella Supplementation Improve Adiposity, Metabolic Dysfunction, and Oxidative Stress in Individuals With Excess Weight? A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Food Science & Nutrition*, 14, n. 4 (2026), e71715.
76. M. Lak, M. Karimi, C. Akhgarjand, S. Ghotboddin Mohammadi, P. Pam, D. Ashtary-Larky, S. Pirzad, M. Amirkhan-Dehkordi, M. A. Shahrbafe, M. Henselmans, O. Asbaghi, “Effects of Spirulina Supplementation on Body Composition in Adults: A GRADE-Assessed and Dose-Response Meta-Analysis of RCTs”, *Nutrition & Metabolism*, 22 (2025), art. 61.
77. M.-G. Heo, S.-Y. Choung, “Anti-Obesity Effects of Spirulina maxima in High Fat Diet Induced Obese Rats via the Activation of AMPK Pathway and SIRT1”, *Food & Function*, 9, n. 9 (2018), pp. 4906–4915.
78. H.-C. Chang, L. Guarente, “SIRT1 and Other Sirtuins in Metabolism”, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25, n. 3 (2014), pp. 138–145.
79. Y.-J. Seo, K.-J. Kim, J. Choi, E.-J. Koh, B.-Y. Lee, “Spirulina maxima Extract Reduces Obesity through Suppression of Adipogenesis and Activation of Browning in 3T3-L1 Cells and High-Fat Diet-Induced Obese Mice”, *Nutrients*, 10, n. 6 (2018), art. 712.
80. A. Regueiras, Á. Huguet, T. Conde, D. Couto, P. Domingues, M. R. Domingues, A. M. Costa, J. Laranjeira da Silva, V. Vasconcelos, R. Urbatzka, “Potential Anti-Obesity, Anti-Steatosis, and Anti-Inflammatory Properties of Extracts from the Microalgae Chlorella vulgaris and Chlorococcum amblyostomatis under Different Growth Conditions”, *Marine Drugs*, 20, n. 1 (2022), art. 9.

81. R. du Preez, M. E. Majzoub, T. Thomas, S. K. Panchal, L. Brown, “Nannochloropsis oceanica as a Microalgal Food Intervention in Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats”, *Nutrients*, 13, n. 11 (2021), art. 3991.
82. G. Riccio, C. Lauritano, “Microalgae with Immunomodulatory Activities”, *Marine Drugs*, 18, n. 1 (2020), art. 2.
83. J. H. Kwak, S. H. Baek, Y. Woo, J. K. Han, B. G. Kim, O. Y. Kim, J. H. Lee, “Beneficial Immunostimulatory Effect of Short-Term Chlorella Supplementation: Enhancement of Natural Killer Cell Activity and Early Inflammatory Response (Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial)”, *Nutrition Journal*, 11 (2012), art. 53.
84. H. J. Park, H. S. Lee, “Monocyte Chemoattractant Protein-1 Polymorphism Interaction with Spirulina Immunomodulatory Effects in Healthy Korean Elderly: A 16 Week, Double-Blind Randomized Clinical Trial”, *Nutrition Research and Practice*, 11, n. 4 (2017), pp. 290–299.
85. J. S. Park, J. H. Chyun, Y. K. Kim, L. L. Line, B. P. Chew, “Astaxanthin Decreased Oxidative Stress and Inflammation and Enhanced Immune Response in Humans”, *Nutrition & Metabolism*, 7 (2010), art. 18.
86. W.-C. Chuang, Y.-C. Ho, J.-W. Liao, F.-J. Lu, “Dunaliella salina Exhibits an Antileukemic Immunity in a Mouse Model of WEHI-3 Leukemia Cells”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, n. 47 (2014), pp. 11479–11487.
87. K. Lv, Q. Yuan, H. Li, T. Li, H. Ma, C. Gao, S. Zhang, Y. Liu, L. Zhao, “Chlorella pyrenoidosa Polysaccharides as a Prebiotic to Modulate Gut Microbiota: Physicochemical Properties and Fermentation Characteristics In Vitro”, *Foods*, 11, n. 5 (2022), art. 725.
88. S. Paterson, M. Majchrzak, D. Gómez-Garre, A. Ortega-Hernández, S. Sánchez-González, M. Á. de la Fuente, P. Gómez-Cortés, B. Hernández-Ledesma, “Role of Simulated Nannochloropsis gaditana Digests in Shaping Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acid Levels”, *Nutrients*, 17, n. 1 (2025), art. 99.

89. J. Hu, Y. Li, S. Pakpour, S. Wang, Z. Pan, J. Liu, Q. Wei, J. She, H. Cang, R. X. Zhang, “Dose Effects of Orally Administered Spirulina Suspension on Colonic Microbiota in Healthy Mice”, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9 (2019), art. 243.
90. P. Velankanni, S.-H. Go, J. B. Jin, J.-S. Park, S. Park, S.-B. Lee, H.-K. Kwon, C.-H. Pan, K. H. Cha, C.-G. Lee, “Chlorella vulgaris Modulates Gut Microbiota and Induces Regulatory T Cells to Alleviate Colitis in Mice”, *Nutrients*, 15, n. 15 (2023), art. 3293.
91. F. J. Fields, F. Lejzerowicz, D. Schroeder, S. M. Ngoi, M. Tran, D. McDonald, L. Jiang, J. T. Chang, R. Knight, S. Mayfield, “Effects of the Microalgae Chlamydomonas on Gastrointestinal Health”, *Journal of Functional Foods*, 65 (2020), art. 103738.
92. M. Verni, C. Demarinis, C. G. Rizzello, E. Pontonio, “Bioprocessing to Preserve and Improve Microalgae Nutritional and Functional Potential: Novel Insight and Perspectives”, *Foods*, 12, n. 5 (2023), art. 983.
93. A. Çelekli, B. Özbal, H. Bozkurt, “Challenges in Functional Food Products with the Incorporation of Some Microalgae”, *Foods*, 13, n. 5 (2024), art. 725.
94. I. Gallego, N. Medic, J. S. Pedersen, P. K. Ramasamy, J. Robbens, E. Vereecke, J. Romeis, “The Microalgal Sector in Europe: Towards a Sustainable Bioeconomy”, *New Biotechnology*, 86 (2025), pp. 1–13.
95. M. Raczyk, K. Polanowska, B. Kruszewski, A. Grygier, D. Michałowska, “Effect of Spirulina (*Arthrospira platensis*) Supplementation on Physical and Chemical Properties of Semolina (*Triticum durum*) Based Fresh Pasta”, *Molecules*, 27, n. 2 (2022), art. 355.
96. S. Khemiri, N. Khelifi, M. C. Nunes, A. Ferreira, L. Gouveia, I. Smaali, A. Raymundo, “Microalgae Biomass as an Additional Ingredient of Gluten-Free Bread: Dough Rheology, Texture Quality and Nutritional Properties”, *Algal Research*, 50 (2020), art. 101998.
97. N. Castillejo, G. B. Martínez-Hernández, V. Goffi, P. A. Gómez, E. Aguayo, F. Artés, F. Artés-Hernández, “Natural Vitamin B12 and Fucose Supplementation of Green Smoothies with Edible Algae and Related Quality Changes during Their Shelf Life”, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98, n. 6 (2018), pp. 2411–2421.

98. T. Sadeghi, M. M. Marviziadeh, F. Ebrahimi, S. Mafi, O. Foughani, A. Mohammadi Nafchi, “Assessment of Nutritional and Antioxidant Activity of Sport Drink Enriched with *Spirulina platensis*”, *Journal of Chemical Health Risks*, 13, n. 3 (2023), pp. 485–496.
99. L. Gouveia, A. Raymundo, A. P. Batista, I. Sousa, J. Empis, “*Chlorella vulgaris* and *Haematococcus pluvialis* Biomass as Colouring and Antioxidant in Food Emulsions”, *European Food Research and Technology*, 222, nn. 3–4 (2006), pp. 362–367.
100. European Commission, CORDIS, Microalgae Protein Ingredients for the Food and Feed of the Future (ProFuture), Horizon 2020, Grant Agreement n. 862980, 2019–2023, DOI 10.3030/862980
101. The Insight Partners, Dimensioni, tendenze e crescita del mercato delle microalghe entro il 2034, report n. TIPRE00008951, aprile 2026