

RICERCHE

## La mente estesa ma individuata: una prospettiva simbiotica

Federico Boem<sup>(a)</sup>

Ricevuto: 30 dicembre 2020; accettato: 13 ottobre 2021

**Riassunto** Nell'ambito delle associazioni simbiotiche ha acquisito credito crescente la cosiddetta prospettiva "olobiontica", secondo cui animali e piante non dovrebbero più essere considerati entità autonome, con confini chiaramente delimitati, ma li si dovrebbe vedere come unità funzionali che consistono di reti inter-relazionali tra specie diverse. In quest'ottica le funzioni precedentemente attribuite a un singolo componente devono essere riviste alla luce della prospettiva relazionale e considerate quindi come prodotto di un'unità funzionale, ossia dell'olobionte. Nella prospettiva funzionalista, il noto concetto di mente estesa considera la possibilità per cui il veicolo della cognizione possa andare oltre il cervello e anche oltre i limiti del corpo, mediante dispositivi artificiali. Questo lavoro intende offrire una variante della teoria della mente estesa intesa non solo come possibilità teoretica ma anche come ipotesi compatibile con alcuni recenti sviluppi nella ricerca biologica e biomedica. Si sosterrà quindi che l'attività del microbiota umano (i batteri che vivono in associazione con le specie umane) svolgono un ruolo funzionale nella regolazione dei nostri processi cognitivi, suggerendo che il microbiota costituisce un'estensione funzionale del sistema cognitivo precedentemente descritto come "umano". La revisione e l'estensione dell'individuo biologico in favore dell'olobionte come unità funzionale (il vero creatore delle funzioni cognitive) porta anche alla necessità di aggiornare i confini dell'individuo come agente cognitivo.

PAROLE CHIAVE: Microbiota; Cognizione estesa; Olobionte; Simbiosi; Funzionalismo

**Abstract** *The individuated extended mind: A symbiotic perspective* – In the framework of symbiotic associations, the so-called "holobiontic" perspective has increasingly emerged, according to which animals and plants should no longer be considered as autonomous entities, delimited by clear boundaries, but should rather be seen as functional units, consisting of inter-relational networks of different species. From this perspective, the functions that were previously ascribed to a single component, must be updated in the light of this relational perspective and rather judged as a product of the functional unit, that is, the holobiont. In a functionalist perspective, the famous conception of the extended mind investigates the hypothesis that the vehicle of cognition can extend not only outside the brain but also beyond the limits of the body, through artificial devices. The present work aims to offer a variant of the extended theory of mind not only as a theoretical possibility but also in accordance with some recent developments in biological and biomedical research. It will therefore be argued that the activity of the human microbiota (bacteria living in associations with the human species) plays a functional role in the regulation of our cognitive processes suggesting that the microbiota constitutes a functional extension of the cognitive system previously described as "human". The revision and extension of the biological individual in favor of the holobiont as a functional unit (therefore the true creator of cognitive functions) also leads to the need to update the boundaries of the individual as a cognitive agent.

KEYWORDS: Microbiota; Extended Cognition; Holobiont; Symbiosis; Functionalism

---

<sup>(a)</sup>Dipartimento di Lettere e Filosofia, Università degli studi di Firenze, via della Pergola, 60 - 50121 Firenze (I)

E-mail: federico.boem@gmail.com(✉)



## 1 Simbiosi, microbiota e cognizione estesa

TRADIZIONALMENTE, NELLE SCIENZE DELLA VITA, un rapporto di associazione (sia commensale, reciproco o parassitario) tra diverse specie biologiche (come animali e piante con batteri o funghi) viene definito “simbiosi”. I membri di queste associazioni sono quindi chiamati simbiotici. Di fatto, tutto ciò che percepiamo e definiamo come un organismo è in realtà il risultato di attività simbiotica. Gli esseri viventi distinguibili ad occhio umano, come la maggior parte degli animali e delle piante<sup>1</sup> ma anche per altre forme di vita (si veda, per esempio, l'origine dei mitocondri)<sup>2</sup> sono in realtà il prodotto di attività simbiotiche.

La simbiosi è un fenomeno pressoché ubiquo nel mondo del vivente, che rivela importanti ricadute empiriche (essa è porta a riconsiderare il fenomeno della speciazione), che implicazioni filosofico-teoriche (come il domandarsi in che cosa consista, se esiste, un individuo biologico). Recentemente alcuni studi hanno evidenziato come la simbiosi occupi sempre più un ruolo di primo piano nello studio della fisiologia,<sup>3</sup> della speciazione<sup>4</sup> e della filogenesi<sup>5</sup> degli organismi. Sotto questo aspetto è interessante notare come alcuni autori proponano l'adozione della nozione di “filosimbiosi” per descrivere il modello eco-evolutivo, per cui la vicinanza ecologica delle comunità microbiche associate all'ospite sia parallela alla filogenesi delle specie ospiti a esse correlate.

Secondo la biologa Lynn Margulis,<sup>6</sup> la simbiosi costituisce un elemento imprescindibile per comprendere l'evoluzione delle forme viventi. Nei suoi studi, Lynn Margulis sfidò l'idea di un filogenesi esclusivamente verticale e costruì poi una teoria simbiotica circa l'origine delle cellule eucariotiche.<sup>7</sup> I lavori di Margulis sono essenziali per comprendere alcuni aspetti della presente trattazione. Infatti, essa gettò le basi per una vera e propria teoria della vita basata sulla simbiosi e sulla contaminazione/compenetrazione delle forme biologiche, per prima sfidando l'idea che i confini degli organismi (nel modo in cui venivano individuati e classificati) fossero da intendersi come “generi” o “classi” ontologicamente determinate da specifici profili genetici e filogenetici. La prospettiva di Margulis invece abbracciava l'idea, dalla forte impronta sistemico-ecologica, che le forme del vivente fossero in relazione di interdipendenza le une dalle altre e che spesso le classificazioni scientifiche circa specie e organismi riflettessero più i metodi di classificazione che autentiche partizioni del mondo biologico.<sup>8</sup>

Una tipica relazione simbiotica è quella costituita dalla specie umana e dall'insieme dei suoi microorganismi associati: il *microbiota*. Il termine “microbiota” si riferisce quindi alla complessa comunità di microrganismi (che vanno dai batteri ai virus) che vivono in associazione con altri organi-

smi (comunemente etichettati come “ospiti”). Il microbiota si stabilisce ed interagisce con l'ospite in alcune zone predilette, che vanno a determinarsi per ragioni sia fisiologico-funzionali che ecologiche. Il *microbiota intestinale* (da ora in poi MI), che popola appunto gli intestini, è il più studiato e il più abbondante. E tuttavia, altre aree cruciali del corpo umano (come polmoni, cavità orali, pelle, ecc.) vedono la presenza di microrganismi associati.<sup>9</sup> Diversi studi hanno suggerito che la relazione tra il microbiota e l'uomo non sia semplicemente quella di una convivenza (sia essa non dannosa o commensale o parassitaria) ma piuttosto che essa incarni una fondamentale rete di relazioni funzionali di natura costitutiva che fornisce a tale assemblaggio uno statuto di identità, e un certo grado di stabilità e persistenza interna, rispetto al contesto.<sup>10</sup>

Tra le numerose funzioni a cui il microbiota è associato ci sono ovviamente quelle relative alla processazione degli alimenti e in generale a gran parte dell'attività metabolica. Tuttavia il microbiota è anche in stretta relazione con lo sviluppo e il funzionamento del sistema immunitario e con alcune attività di quello endocrino. Tale scenario presenta una caratteristica che potremmo definire dialettica. Da una parte, infatti, il microbiota si trova al centro della regolazione globale dell'organismo ospite. Dall'altra la specie ospitante influenza e plasma (attraverso varie vie di interazione) la composizione e le attività dei microrganismi.<sup>11</sup> Recentemente il microbiota è stato sempre più chiamato associato, in una prospettiva causale, anche in relazione al suo impatto circa le funzioni cognitive dell'ospite. In altre parole, secondo una serie di studi che verranno esposti in maniera dettagliata in seguito, le funzioni dell'agente cognitivo macroscopico (cioè l'organismo inteso e categorizzato grossolanamente come “essere umano”, “animale” o “pianta”) non possono essere comprese e adeguatamente rappresentate trascurando l'apporto degli ospiti simbiotici associati a esso: cioè il microbiota.

Scopo di questo lavoro è quello utilizzare le più recenti scoperte empiriche circa la relazione simbiotica tra essere umano e microbiota per avanzare la proposta circa la possibilità di affermare che le funzioni cognitive del soggetto umano siano veicolate anche dall'insieme degli organismi associati ad esso. In questo modo si darebbe la possibilità di coniugare alcune caratteristiche della nozione di “cognizione estesa”<sup>12</sup> senza però incorrere in alcune delle obiezioni ad essa rivolte (come il fatto che elementi esterni siano parti legittime del sistema cognitivo al pari di strutture anatomico-biologiche). Inoltre, in ragione dei progressi empirici e teorici delle scienze della vita, anche la nozione di individuo biologico (si veda la sezione 3) ne risulterà modificata rispetto alle accezioni tradizionali (come quelle basate sull'uniformità anatomica o sulla omogeneità genetica). La prospettiva presente permette dunque di poter coniugare l'estensione

delle funzioni cognitive all'interno di un individuo biologico opportunamente designato.

## 2 L'olobionte

Recentemente all'interno del campo di studi sulle interazioni simbiotiche si è affermata sempre più una prospettiva cosiddetta "olobiontica" secondo cui quelli che chiamiamo individui biologici (come animali e piante) e che sono generalmente considerati i soli agenti cognitivi, non debbano più essere considerati come entità autonome, delimitate da confini chiari, ma dovrebbero piuttosto essere concepiti come *unità funzionali*, costituite da network inter-relazionali tra specie differenti. In tale ottica, le funzioni che prima venivano ascritte a un singolo componente, come, per esempio, la specie umana, devono essere aggiornate alla luce di questa prospettiva relazionale e giudicate piuttosto come prodotto dell'unità funzionale, cioè *l'olobionte*.<sup>13</sup> Brevemente, per unità funzionale qui si intende che l'olobionte, a dispetto della sua natura relazionale tra organismi di specie diverse, può essere concepito come entità biologica, nell'accezione di oggetto di studio e manipolazione in quanto tale. A dimostrazione di ciò, numerosi studi hanno iniziato a investigare le possibilità, per esempio, che l'olobionte costituisca il bersaglio privilegiato della selezione nella teoria dell'evoluzione o che esso sia l'unità fisiologica su cui valutare l'azione di farmaci o interventi clinici come l'immunoterapia.<sup>14</sup>

La nozione di olobionte ha dunque il potenziale per cambiare entrambi i concetti di simbiosi e di individuo biologico e di estenderli. In altri termini, mentre in precedenza ci si basava sull'idea che le associazioni simbiotiche avvenissero tra individui biologici ben distinti, questa nuova prospettiva mira a ricostruire la nozione di simbiosi su un terreno più ecologico, suggerendo anche una riformulazione della nozione di individuo biologico stesso, oltre i tradizionali criteri genetici e immunologici.<sup>15</sup>

Tale mutamento di prospettiva non è esclusivamente teorico. In molti campi di ricerca, come, per esempio, l'immunologia, l'impatto del microbiota sull'addestramento, sul mantenimento e sulla efficacia della risposta immunitaria ha portato alcuni studiosi a sostenere che la nozione stessa di sistema immunitario dovrebbe essere rivista alla luce di questi risultati (da una accezione principalmente difensiva a una più ampia, che investa la regolazione sistemica). Di conseguenza il microbiota stesso dovrebbe essere considerato una parte del sistema immunitario funzionale.<sup>16</sup> Secondo questa prospettiva, risulta che il sistema immunitario non sarebbe più esclusivamente ascrivibile alla parte "umana", ma dovrebbe invece afferire all'olobionte nella sua totalità e composizione. In altre parole, un sistema come quello immunitario, precedentemente concepito come inerente a un organismo specie-specifico, diventerebbe invece

espressione dell'intero network relazionale.

Ne segue quindi che se le funzioni si realizzano propriamente al livello dell'olobionte, esso costituisce un'unità funzionale propria, provvista di sue parti (il cosiddetto "ospite" e il microbiota associato). Tale unità funzionale per quanto estesa a membri di più specie, presenta dei confini specifici che la rendono anche un'unità di organizzazione biologica, distinta da forme associative di natura sporadica o temporanea. Sembra quindi essenziale, al fine di comprendere passi importanti degli argomenti successivi, chiarire alcuni concetti circa la nozione di individualità biologica.

## 3 Estendere la nozione di individuo biologico

Cosa costituisca un individuo biologico (e la sua relazione con la nozione di organismo) è oggetto di un lungo dibattito sia in biologia che in filosofia della biologia<sup>17</sup> il cui riassunto va oltre gli scopi di questo lavoro. Pertanto qui si adotterà una prospettiva che vede gli olobionti come individui biologici.<sup>18</sup>

Prima di procedere è opportuno specificare che nel discutere questi aspetti non si intendono appoggiare particolari tesi ontologiche. Ovviamente è chiaro che definire, delimitare e distinguere un individuo da un altro, come qualsiasi attività classificatoria, comporta delle ricadute ontologiche (se non metafisiche). E, tuttavia, la prospettiva qui adottata è e deve essere intesa come squisitamente epistemologica. Ciò significa che le distinzioni, divisioni e partizioni sono da intendersi come criteri adottati da scienziati e filosofi (insieme alle ragioni della loro adozione), per stabilire e produrre quelle categorie che servono per la produrre una conoscenza di certi fenomeni. In altre parole, non interessa qui prendere posizione sull'esistenza di "individui biologici", ma piuttosto si è interessati al *ruolo* che tali individui, una volta definiti come tali, hanno nella costruzione della spiegazione scientifica di fenomeni biologici considerati cruciali. Infatti, dal punto di vista delle scienze della vita, sembra fondamentale disporre di criteri per rilevare e discriminare determinate unità di organizzazione del mondo vivente, abbastanza stabili e coese da essere considerati il bersaglio di molti eventi o processi, che vanno dalla selezione naturale agli interventi terapeutici.

Da un punto di vista epistemologico, Thomas Pradeu<sup>19</sup> ha recentemente mostrato come esistano diversi approcci per fornire criteri per rilevare individui biologici. In altre parole gli scienziati assumono via via differenti prospettive specifiche per stabilire e delineare il loro oggetto di indagine, seguendo vincoli metodologici o protocolli euristici. Infatti, a seconda della disciplina biologica, gli individui biologici possono essere visti, per esempio, come unità di evoluzione, fisiologica o unità di sviluppo.

Solo per fornire alcuni esempi: la genetica mira a cogliere l'individualità associando una "firma unica" che servirebbe da principio di individuazione. In altre parole, un individuo sarebbe unicamente determinato dall'unicità del patrimonio genetico a esso associato. D'altra parte, sia l'immunologia che le neuroscienze cercano di stabilire, anche se in modi diversi, i confini del 'sé individuale'. In particolare l'immunologia si è sviluppata proprio come disciplina che potesse spiegare perché alcune cellule (quelle immunitarie) riuscissero a discriminare agenti patogeni o dannosi per la salute dell'organismo dalla miriade di altre cellule e sostanze prodotte dall'organismo stesso (da qui l'idea del "sé immunologico"). L'ecologia, visto il suo concentrarsi sulle relazioni, guarda alle comunità e ai sistemi come unità (relazionali). Pertanto le unità in questi contesti non sono singoli organismi (come da impostazione tassonomica) ma associazioni unitarie (come le nicchie ecologiche). Ne risulta che esistono approcci diversi all'individuazione e essi riflettono i diversi interessi delle discipline. Per questo motivo, non dovrebbe sorprenderci che tutti questi criteri possano essere in conflitto, o almeno possano produrre/indicare diversi tipi di individui.

Recentemente, Pradeu ha avanzato un approccio più raffinato (fondato sia sul piano filosofico che scientifico) all'individualità biologica basato su alcune caratteristiche di una visione allargata del sistema immunitario. L'idea di Pradeu è che l'immunologia fornisca un buon modo per affrontare un tipo di individualità biologica che ci interessa poiché garantisce *unicità* (l'individuo può essere visto come un tutto unitario), *delimitazione* (l'individuo ha confini che lo discriminano dagli altri individui e dal contesto abiotico) e *persistenza* (l'individuo è lo "stesso" individuo allo scorrere del tempo dello spazio). Naturalmente, tutte queste caratteristiche non devono essere intese come fisse o tipologiche, ma piuttosto in senso dinamico, poiché le entità biologiche subiscono cambiamenti e modificazioni durante tutto il loro ciclo di vita (si pensi, per esempio, al fenomeno della metamorfosi che si verifica nello sviluppo degli insetti). Tuttavia, se vogliamo parlare di individui piuttosto che di semplici "associazioni biotiche", è ragionevole assumere di voler avere questo tipo di proprietà.

Le ricerche più recenti mostrano come gli olobionti possono essere studiati scientificamente come collezioni individuali multi-specifiche, costituite dall'associazione di un organismo macroscopico (tradizionalmente chiamato "ospite") e dei suoi microrganismi simbiotici.<sup>20</sup> Ciò significa che, da un punto di vista teorico, gli olobionti sono a tutti gli effetti un autentico oggetto di indagine scientifica. In effetti molti studi, soprattutto quelli che guardano al trattamento di alcune patologie come le malattie autoimmuni e il cancro<sup>21</sup> iniziano a considerare l'olobionte come insieme funzionale

unitario. Tale prospettiva è particolarmente calzante per i propositi del presente lavoro.

In primo luogo, mostra come la visione olobiontica sfidi l'idea che l'individualità biologica implichi necessariamente autonomia e strettamente endogena (presentando così, per esempio, una composizione cognitiva omogenea e segregata, persino "impermeabile"). Al contrario, gli esseri viventi sono entità "porose" ed elementi sia endogeni che esogeni possono contribuire alla creazione di un insieme individuale stabile. Del resto questo non significa che certi tipi di associazioni viventi, cioè gli individui biologici, non possano mostrare un grado di unità che li differenzia da altre forme più transitorie e contingenti di interazioni biologiche.

In secondo luogo, tale prospettiva garantisce anche il fatto che certe funzioni possano estendersi oltre i confini canonici ma rimangano comunque entro i confini del corpo individuale, sebbene esso sia un corpo individuale esteso (meta-organismico), cioè l'olobionte.

#### 4 L'olobionte e la cognizione estesa

Considerato quanto detto e visto il quadro complessivo di interazioni e di relazioni reciprocamente determinanti tra le parti dell'olobionte, non è difficile ipotizzare che tale configurazione riguardi, in maniera preponderante, anche le funzioni cognitive. In effetti, questa ipotesi è esattamente ciò che ha guidato un numero crescente di investigazioni sperimentali e cliniche.

Nelle prossime sezioni si mostrerà quindi come le funzioni cognitive normalmente ascritte al solo ospite siano invece fortemente influenzate dall'attività del microbiota. Viceversa, si mostreranno altri studi che evidenziano come sia il microbiota a essere plasmato dai processi fisiologici dell'ospite.

La prospettiva sullo sfondo che questo lavoro propone è che l'attività del microbiota intestinale possa avere un ruolo funzionale nella regolazione dei processi e comportamenti cognitivi umani, essendone parte costitutiva. In altre parole, se i dati empirici saranno confermati, diventa dunque possibile sostenere che il microbiota costituisce una componente legittima, assieme alla parte "umana", dell'individuo biologico funzionale (l'olobionte) che funge da agente cognitivo (cfr. il concetto di olobionte).<sup>22</sup> Pertanto partendo dalla nozione di olobionte, il presente lavoro vuole sostenere come alcune funzioni cognitive nascono dall'interazione tra i componenti della relazione simbiotica e pertengono quindi propriamente al complesso funzionale piuttosto che ai soli singoli elementi presi in quanto tali. Un'argomentazione estesa di questa prospettiva verrà offerta nelle sezioni seguenti.

La conseguenza finale dell'argomento proposto in questo lavoro punta quindi a proporre una forma particolare di cognizione estesa, di tipo interno, realizzata dal microbiota. Tale forma è interna

in quanto pur certamente “al di fuori del cranio” risulta comunque compresa entro un’unità funzionale di organizzazione biologica: l’agente cognitivo corrispondente all’individuo biologico opportunamente esteso.

## 5 La cognizione estesa e sue varianti

Prima di procedere con l’esposizione e la discussione delle prove empiriche, è opportuno sciogliere alcuni nodi teorico-epistemologici alla base dell’interpretazione filosofica qui presentata. Anzitutto è opportuno specificare che cosa si intenda per cognizione estesa e in che modo la presente proposta ne costituisca un’istanza, ancorché *sui generis*.

Negli ultimi decenni, a seguito del fondamentale articolo di Andy Clark e David Chalmers del 1998,<sup>23</sup> l’idea che la cognizione non sia sempre e necessariamente limitata ai singoli cervelli ha guadagnato un consenso crescente, innescando un acceso dibattito sull’individuazione e la localizzazione dell’elaborazione cognitiva.<sup>24</sup> Secondo questa tesi, nota come “cognizione estesa” (CE), gli stati fisici che sottostanno all’elaborazione cognitiva umana possono estendersi oltre i confini del cervello individuale, in modo da includere, come parti proprie, diversi aspetti del corpo dell’individuo, insieme all’ambiente. La CE si basa principalmente su quello che Clark e Chalmers hanno chiamato l’argomento del “principio di parità”:

[...] Se, mentre affrontiamo un determinato compito, una parte del mondo funziona come un processo che, se fosse nella testa, non esiteremmo ad accettare come parte del processo cognitivo, allora quella parte del mondo è (per quel dato tempo) parte del processo cognitivo.<sup>25</sup>

Sulla base di questo assunto, i sostenitori della CE ritengono che i veicoli fisici della funzione cognitiva umana possano coincidere, almeno in parte, con strutture e processi situati al di fuori del sistema nervoso umano. La logica della CE è una particolare forma della *concezione funzionalista della mente*.<sup>26</sup> Secondo questa visione, ciò che rende qualcosa uno stato cognitivo non dipende dalla sua costituzione interna, ma piuttosto dal ruolo causale che gioca all’interno del sistema fisico di cui fa parte. Questa visione permette di poter sostenere che lo stesso stato cognitivo può essere realizzato attraverso una varietà di diverse strutture fisiche.<sup>27</sup> Questa tesi è altrettanto importante come base per l’argomento del “principio di parità”. Come sostengono Clark e Chalmers,

Tutti le componenti del sistema svolgono un ruolo causale attivo e governano congiuntamente il comportamento, nello stesso modo in cui di solito opera la cognizione. [...] Le caratteristiche esterne qui sono altrettanto causal-

mente rilevanti quanto le tipiche caratteristiche interne del cervello.<sup>28</sup>

Alla luce di quanto detto circa la possibilità di estendere l’individuo biologico a un’unità funzionale più estesa come l’olobionte (facente funzione anche di agente cognitivo), ci si propone di distinguere tra due diverse versioni della CE.

La concezione tipica è che l’estensione “al di fuori del cranio” significhi anche fuori dai confini biologici dell’individuo, e che coinvolga oggetti ed eventi nell’ambiente fisico. Chiamiamo questa nozione *cognizione estesa esterna* (CEE). Secondo questa prospettiva è possibile quindi considerare oggetti come smartphone e computer (interagendo con i quali svolgiamo compiti cognitivi) dei veri e propri veicoli che realizzano l’attività cognitiva, per quanto esterni all’unità anatomico-strutturale dell’individuo designato come agente cognitivo.

Di contro, in questo contributo si vuole mostrare come esistano prove, tratte dal mondo delle scienze della vita, che permettono di considerare la possibilità che i veicoli delle funzioni cognitive si estendano al di fuori delle “nostre teste”, senza però superare i confini dell’individuo biologico. In questo caso, il microbiota umano, sia da un punto genetico, filogenetico e strutturale, adempie a questo ruolo. Chiamiamo pertanto questa nozione *cognizione estesa interna* (CEI). In questo caso, l’estensione dei processi cognitivi non coinvolge parti del mondo esterno al corpo dell’agente, bensì parti interne a esso. Dunque, la principale differenza tra CEE e CEI riguarda la localizzazione di relazioni funzionali atte a costituire processi cognitivi estesi oltre i convenzionali confini del sistema nervoso. Nel caso della CEE, tali relazioni si collocano all’interfaccia tra il corpo dell’agente e l’ambiente esterno, diversamente, nel caso di CEI, l’estensione cognitiva si colloca in un ambiente interno al corpo, ma diverso dal sistema nervoso.

Nonostante le loro differenze, sia la CEE che la CEI condividono però l’assunto che i processi cognitivi umani non siano realizzati esclusivamente da strutture del sistema nervoso cerebrale (centrale), ma anche da stati fisici che possono risiedere all’esterno del cranio. In questo senso è facile rendersi conto, che la CEE e la CEI siano due istanze della CE.

La CEE è stata oggetto di attenzione da parte di molti settori sia della filosofia che delle scienze cognitive.<sup>29</sup> Tuttavia, è stato anche l’obiettivo di svariati argomenti critici.<sup>30</sup> In particolare, l’idea che i nostri processi cognitivi possano estendersi oltre i confini del nostro sistema nervoso porta a una serie di questioni che sono oggi classiche in letteratura e che ostacolano una storia coerente sulla possibilità di una cognizione estesa. Tra queste questioni, c’è quella di capire come il processo cognitivo di un certo agente possa estendersi a parti dell’ambiente che non sono sempre e perma-

nentamente connesse al proprio naturale legame col suo corpo (anche considerando le numerose modalità problematiche in cui tale legame potrebbe verificarsi). In effetti, tra le notevoli conseguenze della CEE, c'è quella per cui "nostri" processi cognitivi possano essere istanziati anche in oggetti fisici situati lontano dai confini della "nostra" unità di organizzazione biologica, come i libri in una biblioteca o anche una parte del corpo di una persona distinta e diversa.

Un problema non indifferente della CEE è che gli stati esterni non sono accoppiati in modo persistente con il corpo dell'agente, a differenza di quelli basati internamente. In particolare, le interazioni tra le parti funzionalmente rilevanti del nostro corpo e l'ambiente che ci circonda non sono mai stabili, bensì soggette ad alterazioni e a sospensioni più o meno durature. Si consideri, per esempio, il caso paradigmatico dell'interazione tra l'agente e un taccuino (o un tablet). Per quanto un agente possa impegnarsi nel coinvolgere il taccuino nello svolgimento dei suoi processi cognitivi (si pensi al caso di Otto illustrato da Clark e Chalmers nel 1998),<sup>31</sup> appare ragionevole assumere che vi siano dei momenti in cui il taccuino si trovi lontano dal corpo dell'agente e che non sia possibile per quest'ultimo interagire con esso. Questa condizione rende i processi cognitivi estesi estremamente fragili e soggetti a interruzioni, diversamente da quanto accade per i processi cognitivi interni, rendendo *prima facie* inapplicabile il principio di parità presupposto dalla CEE.

Di fatto, una estensione esterna può essere accidentalmente interrotta in modo che l'integrità del sistema cognitivo venga persa e possa essere eventualmente restituita solo una volta ripristinato l'accoppiamento con questo stato. Tuttavia appare piuttosto curioso pensare a un sistema cognitivo come qualcosa di *sperso* nell'ambiente. Pertanto si potrebbe essere inclini a considerare la CEE una versione poco plausibile della CE. Sebbene i difensori della CE abbiano fronteggiato molte volte questo tipo di critiche,<sup>32</sup> la CEE è considerata ancora una tesi controversa. È interessante notare che negli ultimi decenni è stata prestata poca attenzione al fatto che la CE può, in linea di principio, implicare anche la CEI, ossia l'affermazione che la cognizione si estende ai realizzatori fisici che si trovano al di fuori del sistema nervoso (anatomicamente inteso) mentre si trovano tuttavia all'interno dell'individualità biologica dell'agente.

Il fine di questo lavoro è proprio quello di fornire il primo esempio di questa "estensione interna". Per fare ciò, si offrirà qui una (allo stato attuale) solida base empirica che servirà come punto di partenza per formulare un argomento filosofico a favore della CEI. Per questa ragione mi concentrerò sull'asse microbiota-intestino-cervello (MIC) e sul suo funzionamento, ossia sull'attività del microbiota intestinale umano (MI), che è costante-

mente in interazione con il sistema nervoso umano, svolgendo vere e proprie funzioni cognitive.

## 6 La questione causale

Prima di procedere con tale analisi però è fondamentale sgombrare il campo da incomprensioni circa la natura causale delle interazioni tra componenti di un'associazione simbiotica.

Recentemente, Lynch, Parke e O'Malley, hanno suggerito che molte investigazioni scientifiche circa l'impatto del microbiota sulle funzioni cognitive, non rispettino alcune condizioni epistemiche cruciali per poter essere definite relazioni causali. In particolar modo, le accezioni meccaniciste e manipolazioniste della causalità biologica sembrerebbero non veder soddisfatti alcuni criteri fondamentali.<sup>33</sup> Per quanto il punto di vista di tali autori sia interessante e ben argomentato, tuttavia esso si concentra esclusivamente sulle sopraccitate nozioni di causalità, tralasciandone altre che, in questa sede, si ritiene siano invece particolarmente adeguate per il campo di indagine in esame, sia da un punto di vista della prassi scientifica che della teoria.

Innanzitutto, data la natura sistemica dell'oggetto della presente analisi (la cosiddetta *relazione microbiota-ospite*), appare ragionevole ritenere che le accezioni di causalità di natura basate sulla nozione di intervento non siano i più adatti alla situazione. In tale ottica è essenziale non dimenticare che il microbiota, nella sua dimensione ecologica, può avere un ruolo causale su proprietà sistemiche superiori.<sup>34</sup> Per esempio, Christopher Lean ha suggerito che le comunità ecologiche microbiche presentino una "robustezza di insieme" che si verifica quando esistono molti attori causali diversi che possono ricoprire lo stesso ruolo funzionale nel sistema. Presi come comunità, l'azione della comunità microbica (nella quale le azioni di singoli elementi o gruppi può fluttuare tra contributi più marginali o ridondanti) mantiene in quanto tale l'output dell'ecosistema. Inoltre, le comunità microbiche esibiscono anche una "robustezza meccanicistica". Con essa si intende quanto una particolare operazionalità (anche sequenziale) di popolazioni microbiche (che possono anche covariare dal punto di vista delle specie coinvolte in relazione tra loro) restituisce una certa stabilità nel risultato del sistema stesso. Questi diversi modelli causali influenzano, per esempio, la stabilità, la proporzionalità e la specificità degli effetti del microbiota sulla salute umana.

Pertanto è perfettamente plausibile sostenere che le comunità microbiche possano costituire delle unità funzionali di interesse causale, capaci di agire anche nel contesto allargato della loro portata ecologica (come nel caso dell'organismo cosiddetto ospite e dunque sull'olobionte). Non a caso, in questa precisa direzione devono essere letti i recenti tentativi di manipolare il microbiota (non

solo in senso prettamente epistemologico ma anche per fini terapeutici) secondo nuovi criteri derivati da discipline diverse dalle scienze molecolari, come l'ecologia.<sup>35</sup>

In secondo luogo, dal punto di vista delle scienze cognitive, attualmente non esiste un unico resoconto causale condiviso dalla comunità scientifica, ma piuttosto una pletora di ipotesi sulla causalità che competono sul terreno empirico. Per gli scopi presenti appare evidente che il microbiota possa essere visto come un fattore differenziale (anche se la descrizione meccanicistica di queste interazioni risulta ancora parzialmente incompleta), risultante in specifiche ripercussioni su varie funzioni cognitive cruciali.

Infine, il presente lavoro, benché dettagliato nel documentare prove sperimentali, vuole costituirsi come esplorazione di un'ipotesi teorica e non come la rivendicazione di un preciso impegno ontologico. In altre parole tale ipotesi si può riassumere in questo modo: se gli studi empirici esaminati a sostegno della tesi presente sono ben fondati e robusti, allora esistono buone ragioni per sostenere che l'attività del microbiota costituisca una legittima estensione delle funzioni cognitive.

## 7 Microbiota intestinale e sistema cognitivo

Il MI è composto da un numero enorme di microorganismi (molto maggiore del numero di cellule dell'organismo ospite) e per tale motivo è considerato uno degli ecosistemi conosciuti più popolosi.<sup>36</sup> La composizione del MI è principalmente dominata dai phyla di *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, sebbene più di mille specie diverse siano state segnalate negli adulti umani<sup>37</sup>. Ogni essere umano pare essere caratterizzato da una proporzione specifica di varie specie e ceppi che vanno a costituire la sua cosiddetta "impronta microbica".<sup>38</sup> Nonostante questa diversità interna, il MI è abbastanza stabile nei singoli adulti e mostra una capacità funzionale costante tra le persone sane, a meno che non si verifichino fattori di disturbo. Tuttavia, è stata osservata una variazione significativa tra i diversi individui, in modo che le configurazioni del MI che influenzano le condizioni di salute possono essere diverse da un soggetto all'altro.<sup>39</sup>

Il ruolo cognitivo del MI rappresenta una delle aree di ricerca più ferventi degli ultimi anni. La disponibilità di nuovi strumenti atti a rivelare le interazioni bidirezionali tra fisiologia intestinale e funzioni nervose ha avuto un ruolo importante, aprendo nuove frontiere di ricerca sull'impatto del MI sui processi cognitivi e sui comportamenti individuali. I collegamenti tra il sistema nervoso centrale e il MI costituiscono non solo un campo di investigazione empirica con precise ricadute cliniche, ma stanno ponendo anche delle sfide di natura teorica alcune ai modelli esplicativi sia della medicina che delle scienze cognitive.<sup>40</sup>

Gli studi più recenti in questo campo suggeriscono che la comunicazione multiforme tra l'intestino e il sistema nervoso centrale non solo si struttura in modo da mantenere le funzioni gastrointestinali e digestive, ma consente anche all'ecosistema intestinale di esercitare effetti sul comportamento emotivo e sui processi cognitivi superiori, attraverso variazioni nella composizione e nelle attività del MI. Le interazioni tra microbiota e funzioni cognitive sono rese possibili attraverso molteplici interazioni, come l'esistenza di percorsi neurali bidirezionali, la segnalazione neuroendocrina, nonché attraverso la mediazione del sistema immunitario.<sup>41</sup>

## 8 L'asse microbiota-intestino-cervello (MIC)

Le interazioni bidirezionali tra il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso enterico e il tratto gastrointestinale costituiscono un campo di studi in rapida espansione in svariati ambiti tra cui quello clinico, neurobiologico, patologico e immunologico. La conferma del ruolo centrale del MI in queste interazioni, ha portato i ricercatori a concentrare l'attenzione nei confronti di un'una sorta di *circuito funzionale*, noto come asse microbiota-intestino-cervello (MIC).<sup>42</sup> L'asse MIC costituisce il complesso sistema di segnali biochimici che avviene tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso ed è frequentemente utilizzato per evidenziare le funzioni extra-intestinali del MI. In questo senso è cruciale sottolineare come tale asse non debba essere inteso come un tratto o struttura anatomica ben definita, ma piuttosto come un *descrittore funzionale*. Ciò significa che non si deve pensare a questo asse come a un'unica e univoca struttura, ma piuttosto come a un insieme di vie molecolari che istanziano funzionalmente le interconnessioni tra le sue componenti. Pertanto, esso non è materialmente un "asse", ma un termine teorico utilizzato per indicare la grande varietà di modalità di interazione tra l'intestino, il cervello e il microbiota.

Così, ampiamente definito, l'asse MIC include quindi il sistema nervoso centrale e quello enterico, i circuiti neuro-immunitari, i sistemi simpatico e parasimpatico e ovviamente il MI. In particolare, il sistema nervoso segnala al tratto gastrointestinale attraverso una vasta rete di vie neurali, ormonali e immunologiche (per esempio, l'asse simpato-surrenale e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, le vie monoaminergiche). All'interno del cervello i segnali dal tratto gastrointestinale raggiungono l'ipotalamo e l'amigdala, che, a loro volta, ricevono input da un numero di aree associative superiori, tra cui la corteccia prefrontale e la corteccia cingolata.<sup>43</sup>

Oltre a ciò, nuovi studi mostrano che il nervo vago funge da percorso primario per le interazioni tra l'intestino e il cervello.<sup>44</sup> Questo sistema di interazioni funzionali è bidirezionale, poiché flui-

sce dal tratto gastrointestinale al sistema nervoso centrale e torna alla parte simpatica del sistema nervoso autonomo, che è implicato nella regolazione immunitaria e nell'omeostasi dell'intestino.<sup>45</sup>

Tra i dati più interessanti, è stato proposto che il MI possa modulare la sintesi di un certo numero di neurotrasmettitori, tra cui serotonina, dopamina, noradrenalina e acido gamma-aminobutirrico, che si presentano come mediatori funzionali tra le attività del MI e il sistema nervoso.<sup>46</sup> Più nello specifico, attraverso molteplici vie, il MI può esercitare un'ampia influenza sui processi neurologici e comportamentali chiave anche nelle fasi critiche dello sviluppo neurologico precoce e della neurodegenerazione senile.<sup>47</sup> Infatti, durante la prima infanzia, il MI svolge un ruolo nel plasmare l'organizzazione delle reti neuronali che influenzano i domini sociali ed emotivi della cognizione<sup>48</sup>. Per esempio, studi sugli animali hanno riportato che la somministrazione di antibiotici durante il primo anno di vita è correlata ad alcune forme di depressione e a certe difficoltà comportamentali in fasi successive della vita.<sup>49</sup> La somministrazione postnatale di antibiotici modifica lo stato fisiologico della prole nei modelli animali e successivamente ne modula il comportamento affettivo. Inoltre, sebbene le riduzioni dell'invecchiamento siano solitamente associate a una riduzione della complessità microbica, alterazioni specifiche e una maggiore diversità nella composizione, struttura e funzione del MI sono state riscontrate in individui con patologie neuro-degenerative (spesso associate all'invecchiamento) come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson.<sup>50</sup>

Gli studi sopra menzionati puntano per affermare una stretta connessione tra microbiota e comportamento. Inoltre essi suggeriscono la presenza di percorsi funzionali specifici attraverso i quali interagiscono. Dando uno sguardo a questo insieme di evidenze morfologiche e funzionali, è oggi possibile iniziare ad investigare i processi che regolano l'influenza extra-intestinale del MI, sia direttamente tramite metaboliti che indirettamente tramite i sistemi immunitario ed endocrino.

Di contro, visto che si è parlato di bidirezionalità, è fondamentale altresì evidenziare come altri studi abbiano dimostrato come il sistema nervoso (da solo o insieme al sistema immunitario) possa influenzare le attività e la composizione microbica. Lavori recenti<sup>51</sup> hanno evidenziato la reciprocità dell'asse MIC, mostrando quanto il cervello agisca sull'attività intestinali, attraverso molteplici percorsi neurali, ormonali e immunologici. Innanzitutto il cervello può influenzare indirettamente le attività e la composizione del microbiota, agendo sulla motilità intestinale, modulando le secrezioni e regolando la permeabilità viscerale. Inoltre, il cervello può anche agire direttamente, attraverso segnali chimico-molecolari, veicolati da alcuni tipi di cellule nel lumen intestinale.<sup>52</sup> Inoltre, recenti

scoperte, grazie a una più profonda comprensione delle relazioni tra il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso enterico (ENS), hanno rivelato come il sistema nervoso (in quanto tale) sia profondamente coinvolto nella formazione dell'ecosistema intestinale e quindi attività microbiche.<sup>53</sup> Questi aspetti diventano particolarmente cruciali quando vengono affrontate patologie specifiche (che presentano aspetti sia neurologici che metabolici), come l'obesità, poiché potrebbero offrire una base per nuovi approcci terapeutici.<sup>54</sup> Inoltre, fatto estremamente interessante, è stato recentemente riportato che le lesioni cerebrali possono influenzare il microbiota sia nella funzionalità che nella composizione.<sup>55</sup>

Alla luce di quanto detto si evince come questo campo di studi rappresenta una nuova frontiera della ricerca, all'intersezione tra ricerca biomedica, ecologia microbica e scienze cognitive e che possa ambire a costituire nuovi metodi di indagine e perfino nuove discipline. Infatti sempre più studi vedono coinvolti esperti di campi differenti. Per esempio, si pensi ai lavori sulla manipolazione sistemica del microbiota a fini terapeutici (nel quale i medici incorporano modelli e interventi tratti dell'ecologia microbica) oppure ai protocolli sperimentali sulle funzionalità cognitive che vengono integrati da analisi sulla composizione microbica e sui prodotti metabolici dei batteri.<sup>56</sup>

Tenendo a mente quanto detto finora, nella prossima sezione di questo lavoro ci si concentrerà su un insieme di prove empiriche che possano aiutare a comprendere il ruolo del MI nel plasmare specifici processi cognitivi.

## 9 L'asse MIC e le funzioni cognitive

Un crescente numero di studi si è concentrato su come il MI intervenga nel plasmare il comportamento emotivo, in particolare nell'ansia e nella depressione.<sup>57</sup> È interessante rilevare come la scoperta di una correlazione tra stress, ansia e variazioni nel MI abbia portato gli studiosi a considerare la possibilità di un coinvolgimento dei microrganismi nei processi cognitivi e in quelli comportamentali.<sup>58</sup>

In tale ottica rimane cruciale ricordare come le emozioni e l'elaborazione degli stati emotivi giochino un ruolo centrale per una vasta gamma di attività cognitive. Le emozioni, infatti, determinano il modo in cui un individuo percepisce il mondo, organizza i ricordi e prende decisioni pertinenti.<sup>59</sup>

Nel corso degli anni, la maggior parte della ricerca sugli effetti psicologici del MI si è concentrata sul comportamento dei roditori, rappresentando un primo passo (obbligato) verso la comprensione di questo fenomeno. In particolare, i ricercatori si sono concentrati in gran parte intorno agli stati emotivi negativi e alle loro manifestazioni comportamentali. Per esempio, gli stati emotivi



legati allo stress e all'ansia, come la paura e la depressione, vengono inferiti a partire dal tempo trascorso dal roditore per esplorare ambienti nuovi e non familiari. Questa misura è considerata come una fondamentale caratteristica comportamentale dell'approccio e dell'orientamento ed è solitamente rilevante affinché l'agente si adatti a nuove situazioni, come il trovarsi al centro di un labirinto. Pertanto, le alterazioni del tempo trascorso nell'esplorazione possono essere considerate come rivelatrici del verificarsi di stati emotivi negativi.<sup>60</sup>

Recenti esperimenti hanno rivelato un comportamento ansiolitico nei roditori fatti crescere privi del loro microbiota (i cosiddetti *germ-free rodents*), rispetto ai roditori di controllo<sup>61</sup>. È fondamentale poi che una tale differenza non si riscontri negli agenti vagotimizzati, suggerendo un ruolo funzionale per l'asse MIC, nel creare l'interazione tra microrganismi e cervello, per l'elaborazione emotiva.<sup>62</sup>

La modulazione del microbiota attraverso interventi sperimentali si è rivelata cruciale per poter comprendere altre interazioni di questo tipo. Ad esempio, il trapianto fecale (tecnica originariamente usata in ambito clinico per curare infezioni antibiotico-resistenti) da un topo innatamente sensibile allo stress verso topi non ansiosi si è rivelato sufficiente per suscitare reazioni simili all'ansia (cioè, un ridotto comportamento esplorativo) nell'animale ricevente.<sup>63</sup> Anche la situazione inversa, cioè il trapianto fecale da topi non ansiosi a topi innatamente ansiosi induce questi ultimi a manifestare ansia ridotta (per un risultato analogo, vedere anche il più recente studio di Chevalier e colleghi).<sup>64</sup>

Altri studi hanno mostrato che i roditori privi di germi esibiscono specifici deficit nel normale comportamento di paura, mostrando reazioni ridotte in risposta a segnali contestuali relativi a stimoli nocivi.<sup>65</sup> Sarkar e colleghi<sup>66</sup> hanno quindi proposto un ruolo funzionale per il MI nel normale sviluppo dei processi di apprendimento della paura). Tali approcci hanno finalmente incluso anche la sperimentazione umana. Ad alcuni soggetti sani è stato fatto consumare del cibo contenente batteri probiotici. La miscela probiotica è stata somministrata ai partecipanti per diverse settimane. Successivamente i partecipanti sono stati esposti a stimoli emotivi (dei volti) mentre si sottoponevano alla risonanza magnetica funzionale. Tali soggetti hanno mostrato attivazioni corticali alterate durante l'esecuzione di un compito di attenzione dei volti emotivi.<sup>67</sup> Rispetto al gruppo di controllo, i partecipanti hanno mostrato una ridotta attivazione nelle regioni del cervello che sono note per essere funzionalmente implicate nella elaborazione delle informazioni emotive, comprese l'insula e la corteccia somatosensoriale. In un altro studio, Tillisch e colleghi, utilizzando campioni fecali, risonanza magnetica (MRI) e un protocollo di induzione delle emozioni, hanno stabili-

to una correlazione tra il profilo genetico dei cluster microbici e l'attività ipocampale correlata all'esperienza emotiva dei soggetti.<sup>68</sup> Questa prova suggerisce che la composizione della comunità batterica che abita l'intestino dell'agente possa esibire un impatto funzionale sull'elaborazione degli stimoli emotivi negli esseri umani.

Altri studi si sono concentrati su aspetti diversi rilevando effetti significativi dell'alterazione del MI sui processi cognitivi che guidano il comportamento, come l'apprendimento e la memoria. Per esempio, la ricerca sperimentale ha mostrato gli effetti dell'infezione intestinale o dell'assenza di MI nei roditori. Nello specifico pare coinvolta la memoria spaziale. Le prime prove sono correlate al deterioramento dell'attività dell'ippocampo e delle funzioni di memoria nei topi privi di germi rispetto ai roditori normalmente colonizzati.<sup>69</sup> Studi successivi hanno scoperto che l'esposizione agli antibiotici altera temporaneamente apprendimento e prestazioni della memoria nei topi.<sup>70</sup>

Anche in questo caso, gli studi sono poi stati estesi su soggetti umani. In particolare alcuni lavori hanno mostrato che in individui obesi esiste una correlazione tra la composizione MI e le prestazioni dell'agente nell'esecuzione di compiti che implicano attenzione e flessibilità cognitiva.<sup>71</sup> In particolare, i batteri influenzano il comportamento alimentare dell'ospite, regolando la sazietà e l'assunzione di energia.<sup>72</sup> Questo tipo di prove sembra suggerire che il MI giochi un ruolo nell'orientare il comportamento dell'agente, contribuendo a selezionare tipi specifici di interazioni con l'ambiente, come l'obiettivo di ingerire particolari categorie di alimenti piuttosto che altre. A questo proposito, si può affermare che il MI svolge una funzione simile a quella di altri meccanismi cognitivi che regolano l'assunzione di cibo, che sono classicamente situati all'interno dei confini del sistema nervoso (per esempio, l'ipotalamo<sup>73</sup>). Di conseguenza, anche se i meccanismi causali di questi fenomeni non sono ancora pienamente compresi, non è peregrino ipotizzare l'ipotesi che il MI svolga una specifica funzione cognitiva rispetto al comportamento alimentare dell'agente.

Infine, ulteriori conferme provengono dalle sempre più numerose correlazioni tra patologie cognitive, composizione e attività del MI. Fondamentali in questo senso i lavori che associano il microbiota ai disturbi del comportamento sociale. Sherwin e colleghi<sup>74</sup> hanno riportato che l'analisi del microbiota fecale dei bambini affetti da alcune forme di disturbo dello spettro autistico (ASD), che comporta una compromissione del normale comportamento sociale, mostra una forte alterazione nella composizione del MI, con perdite peculiari nei taxa batterici chiave insieme alla presenza di ceppi dannosi, frequentemente associati a patologie gastrointestinali.<sup>75</sup> Sebbene tali prove necessitino di ulteriori discussioni e conferme,

suggeriscono comunque l'ipotesi secondo cui il MI possa essere coinvolto causalmente nel regolare l'attività cognitiva di alto livello relativa al comportamento sociale.

Infine è interessante menzionare come altre ricerche abbiano mostrato che alcuni antibiotici usati per il trattamento di varie infezioni, e di cui è noto l'effetto letale su MI, possono indurre forme psicotiche non permanenti in alcuni pazienti.<sup>76</sup> I sintomi si sviluppano entro i primi giorni di trattamento e includono allucinazioni visive e uditive, perdita di orientamento, illusioni spaziali e temporali e agitazione. In quest'ottica, un numero crescente di studiosi ha iniziato a indagare su come il microbiota possa migliorare la scoperta di farmaci per disturbi psichiatrici e comportamentali. Il termine "psicobioma" è stato così coniato per definire quest'area di investigazione scientifica.<sup>77</sup> Altri ricercatori<sup>78</sup> hanno dimostrato che il numero di batteri appartenenti ai generi *Coprococcus* e *Dialister* era diminuito nei pazienti con depressione. Altri gruppi hanno rivelato che diversi ceppi batterici possono modulare, produrre e consumare inibitori dei neurotrasmettitori, come GABA.<sup>79</sup>

## 10 Il microbiota costituisce il veicolo di una estensione interna delle funzioni cognitive

Possiamo adesso utilizzare le prove empiriche considerate nelle sezioni precedenti, collegandole con la nozione concettuale di olobionte, introdotta per argomentare la specifica tesi filosofica che sostiene che il microbiota costituisca una legittima estensione delle funzioni cognitive del singolo agente (cosiddetto "umano"). In altre parole, il microbiota umano pur non essendo parte del sistema nervoso può essere considerato realmente parte dell'individuo biologico (opportunamente esteso) che in maniera imprecisa siamo soliti definire "essere umano". Al tal fine è opportuno chiarire ed esplicitare i punti e passaggi essenziali alla base di tale proposta.

Prima di tutto, si è visto come la ricerca empirica mostri che svariate funzioni del MI possano avere un impatto causale nell'attività cognitiva dell'agente. In particolare, numerosi studi suggeriscono che l'attività microbica mostra una rilevanza causale, in soggetti sia umani che animali, circa la processazione delle emozioni, e che essa influisca sulle capacità mnemoniche e su certi aspetti del comportamento (anche in senso patologico, come nel caso di disturbi quali l'obesità). Nello specifico, tra le diverse funzioni che vedono coinvolto il microbiota, ci si è concentrati su due fattori cognitivi che guidano il comportamento dell'agente: emozione e memoria. Per quanto riguarda le emozioni, le prove suggeriscono fortemente che l'alterazione del microbiota può avere effetti su animali e sugli esseri umani, influenzando sullo stress dell'agente e sul comportamento corre-

lato alla paura. Per quanto riguarda la memoria, le prove suggeriscono che i cambiamenti nella composizione del microbiota influenzano l'esecuzione dei compiti di memoria e possono portare a manifestare comportamenti correlati alla psicosi. Prove come queste forniscono un forte supporto all'idea che il microbiota eserciti un ruolo funzionale nella cognizione. Questo, a sua volta, sembra porre una seria sfida al modello tradizionale, centrato sul cervello, tipico di alcuni settori di ricerca nelle scienze cognitive.

In altre parole, sulla base di questi risultati empirici si è voluto sostenere che, proprio a causa del ruolo funzionale che il microbiota esercita nella cognizione, esso può essere considerato come parte del sistema cognitivo dell'agente e, quindi, come parte dell'identità individuale dell'agente.

Negli ultimi anni, infatti, è emerso un numero crescente di implicazioni extra-gastriche del microbiota, in diverse funzioni non digestive. Nonostante le funzioni cognitive siano solitamente allocate all'interno delle attività del sistema nervoso centrale, come mostrato nelle sezioni precedenti, oggi un numero crescente di scoperte indica l'esistenza di massicce interazioni funzionali bidirezionali intestino-cervello. Tale interazione è resa possibile dalla presenza di quello che è stato chiamato l'asse MIC, che include una varietà di vie neurali, ormonali e immunologiche.

A queste prove empiriche sull'interazione simbiotica, si è accostata l'esistenza di un crescente consenso nella biologia sperimentale e teorica sulla necessità sia di riformulare o quantomeno aggiornare la nozione biologica di individualità oltre i confini tradizionali. Ciò comporta di considerare la possibilità che gli individui biologici macroscopici (come animali e piante) siano nella loro costituzione propria non singole entità dotate di un singolo genoma e unità strutturale statica, ma un insieme dinamico di biomi interconnessi che formano un'unità funzionale integrata.

A questo punto è possibile (al fine della chiarezza) riassumere, le due premesse che costituiscono l'argomento principale della tesi qui sostenuta. La prima premessa si basa sull'evidenza che il microbiota eserciti funzioni cognitive extra-craniche. La seconda premessa invece si basa sul fatto che l'identità corporea di un agente è costituita da un sistema integrato di parti funzionali (la prospettiva olobiontica). Se si accettano queste premesse è possibile quindi sostenere che il microbiota (intestinale) è effettivamente una parte funzionale del sistema integrato, costitutiva della identità corporea di un agente. Pertanto, è possibile concludere che le funzioni cognitive del siffatto agente si estendano al di fuori del cervello, attraverso una parte funzionale del sistema integrato che costituisce l'identità corporea dell'agente stesso.

Tale conclusione equivale ad affermare che i processi cognitivi umani possano estendersi fuori

dal cervello, senza superare i confini della corporeità e che il ruolo funzionale del microbiota nel plasmare le attività cognitive è un caso di CEI. In altre parole, come già affermato, se le prove empiriche esaminate sono da ritenersi solide (e qui si ritiene che vi siano buone probabilità che lo siano), allora esistono buone ragioni per sostenere che l'attività del microbiota costituisca una legittima estensione delle funzioni cognitive.

## 11 Conclusioni

In questo lavoro, si sostiene che i processi cognitivi possono estendersi attraverso porzioni specifiche della corporeità biologica dell'agente al di fuori dei confini del sistema nervoso e del cervello. In particolare, si sostiene che il microbiota intestinale (MI) sia un vero veicolo di cognizione e che, quindi, le sue funzioni rappresentino un caso peculiare di cognizione estesa interna (CEI). A tal fine, si è presentata una serie di dati empirici recenti corredata di un quadro teorico che si ritiene coerente al fine di fornire un significato empiricamente adeguato a tutte queste scoperte scientifiche.

In proposito è essenziale ricordare che, nella ricerca scientifica, nuove scoperte e innovazioni sono spesso associate ad aspettative legate che possono generare un entusiasmo eccessivo. Pertanto, le nuove tendenze della ricerca sulle funzioni extra-intestinali del MI mostrano sicuramente che vi sia un grande potenziale di cambiamento, capace di modificare la comprensione non solo della cognizione ma anche dell'immunità, della fisiologia e della patologia, con implicazioni cruciali per il nozione di salute umana.<sup>80</sup> Tuttavia, non si dovrebbero interpretare le attività del microbiota (e il loro impatto) come il fulcro di un livello di spiegazione privilegiato (rispetto ad altri). Il rischio di questo tipo di approccio è quello di presentare lo studio del microbiota come una sorta di "quadratura del cerchio", pienamente in grado di spiegare e svelare, di per sé, le complessità dei fenomeni in esame. Al contrario, è opportuno guardare a questo campo di ricerca in crescita come ad un nuovo e indispensabile strato di complessità nella nostra comprensione dei processi biologici e dei fenomeni mentali.

In tal senso, sebbene oggi sembri effettivamente che un eccessivo entusiasmo avvolga qualsiasi scoperta riguardante le funzioni extra-intestinali dei MI, alcuni studiosi hanno iniziato a mettere in guardia la comunità scientifica sull'esistenza di preoccupazioni metodologiche riguardo a questi risultati.<sup>81</sup> Per questo motivo, è importante considerare queste novità senza perdere un approccio critico. Infatti, sebbene ci siano prove decisamente significative che il microbiota moduli molte funzioni biologiche inaspettate, comprese quelle cognitive, un resoconto chiaro e dettagliato dei meccanismi di azione è ancora lontano dall'essere re-

stituito. Ecco perché è fondamentale promuovere questo tipo di ricerca, in vista di una comprensione più completa e solida.<sup>82</sup>

Ciò detto, questa possibilità teorica non ci esime dal prendere sul serio i risultati disponibili e cercare di chiarire il loro significato complessivo. Di conseguenza, il presente lavoro dovrebbe essere inteso come una proposta cauta e costruttiva, il cui scopo non è quello di promuovere inferenze rischiose o generalizzazioni imprudenti ma, piuttosto, quello di esplorare le interazioni multiformi tra il nostro apparato cognitivo e il microbiota, secondo le prove esistenti.

La prospettiva di questo lavoro si presenta quindi come innovativa per almeno tre aspetti. Da una parte si offre una lettura diversa circa quei risultati, all'interno dei più recenti progressi nelle scienze della vita, che suggeriscono chiaramente che l'identità di un individuo biologico può essere concepita come costituita da una rete multi-specifica di elementi funzionali, piuttosto che definita solo, per esempio, da impronte genetiche relative a singole specie. Secondariamente, si individua nel microbiota uno di questi elementi funzionali e lo si descrive, nella sua dinamicità e complessità ben oltre le tradizionali rappresentazioni basate sulla sola simbiosi. Infine, si declina una nuova variante di cognizione estesa, fuori dal sistema nervoso ma all'interno dei confini dell'individualità biologica, istanziata precisamente dal microbiota umano. Ciò permette di considerare il microbiota associato come una delle parti funzionali che costituiscono l'identità corporea, anche se ridefinita, di un individuo biologico.

Per tali ragioni il microbiota può essere legittimamente considerato come *parte funzionale* del sistema cognitivo.

## Note

<sup>1</sup> Cfr. J. SUÁREZ, *The importance of symbiosis in philosophy of biology*.

<sup>2</sup> Cfr. A.J. ROGER, S.A. MUÑOZ-GÓMEZ, R. KAMIKAWA, *The origin and diversification of mitochondria*.

<sup>3</sup> Cfr. G. ROOK, F. BÄCKHED, B.R. LEVIN, M.J. MCFALL-NGAI, A.R. MCLEAN, *Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity*.

<sup>4</sup> Cfr. S.F. GILBERT, *Developmental symbiosis facilitates the multiple origins of herbivory*; S.F. GILBERT, J. SAPP, A.I. TAUBER, *A symbiotic view of life*.

<sup>5</sup> Cfr. A.W. BROOKS, K.D. KOHL, R.M. BRUCKER, E.J. VAN OPSTAL, S.R. BORDENSTEIN, *Phylosymbiosis*; A.W. BROOKS, K.D. KOHL, R.M. BRUCKER, E.J. VAN OPSTAL, S.R. BORDENSTEIN, *Correction: Phylosymbiosis*.

<sup>6</sup> Cfr. R. GUERRERO, L. MARGULIS, M. BERLANGA, *Symbiogenesis*.

<sup>7</sup> Cfr. J.O. CORLISS, L. MARGULIS, *Origin of eukaryotic cells*.

<sup>8</sup> Cfr. L. MARGULIS (ed.), *Symbiosis as a source of evolutionary innovation*.

<sup>9</sup> Cfr. Y. BELKAID, T.W. HAND, *Role of the microbiota in immunity and inflammation*.

<sup>10</sup> Cfr. S.F. GILBERT, J. SAPP, A.I. TAUBER, *A symbiotic*

view of life: *We have never been individuals*; S.R. BORDENSTEIN, K.R. THEIS, *Host biology in light of the microbiome*.

<sup>11</sup> Cfr. G. EBERL, *A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism*; Y. BELKAID, T.W. HAND, *Role of the microbiota in immunity and inflammation*; A. AMEDEI, F. BOEM, *I've got a feeling*.

<sup>12</sup> Cfr. A. CLARK, D. CHALMERS, *The extended mind*.

<sup>13</sup> Cfr. S.R. BORDENSTEIN, K.R. THEIS, *Host biology in light of the microbiome*.

<sup>14</sup> Cfr. R. GUERRERO, L. MARGULIS, M. BERLANGA, *Symbiogenesis*.

<sup>15</sup> Cfr. T. REES, T. BOSCH, A.E. DOUGLAS, *How the microbiome challenges our concept of self*.

<sup>16</sup> Cfr. G. EBERL, *A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism*; Y. BELKAID, T.W. HAND, *Role of the microbiota in immunity and inflammation*; A. AMEDEI, F. BOEM, *I've got a feeling*.

<sup>17</sup> Cfr. J. SUÁREZ, A. STENDEL, *A part-dependent account of biological individuality*; T. PRADEU, E. VITANZA, *The limits of the self*; T. PRADEU, *Organisms or biological individuals?*; M. VAN BAALLEN, P. HUNEMAN, *Organisms as ecosystems/Ecosystems as organisms*.

<sup>18</sup> Considerare gli olobionti come individui biologici non è certamente obbligatorio. Sicuramente, molti studiosi della letteratura adottano questa prospettiva, mentre altri affermano che si tratta di comunità piuttosto ecologiche composte da individui.

<sup>19</sup> Cfr. T. PRADEU, *Organisms or biological individuals?*

<sup>20</sup> Cfr. J. SUÁREZ, A. STENDEL, *A part-dependent account of biological individuality*.

<sup>21</sup> Cfr. F. BOEM, G. NANNINI, A. AMEDEI, *Not just "immunity"*; I. RONAI, G.P. GRESLEHNER, F. BOEM, J. CARLISLE, A. STENDEL, J. SUÁREZ, S. BAYIR, W. BRETTING, J. FORMOSINHO, A.C. GUERRERO, W.H. MORGAN, C. PRIGOT-MAURICE, S. RODEK, M. VASSE, J.M. WALLIS, O. ZACKS, *Microbiota, symbiosis and individuality summer school" meeting report*.

<sup>22</sup> Cfr. S.R. BORDENSTEIN, K.R. THEIS, *Host biology in light of the microbiome*.

<sup>23</sup> Cfr. A. CLARK, D. CHALMERS, *The extended mind*.

<sup>24</sup> Cfr. F. ADAMS, K. AIZAWA, *The bounds of cognition*; J.A. CARTER, A. CLARK, J. KALLESTRUP, S.O. PALERMOS, D. PRITCHARD, *Extended epistemology*; A. CLARK, *Supersizing the mind*; R. MENARY, *The extended mind*; R.D. RUPERT, *Challenges to the hypothesis of extended cognition*; R.A. WILSON, *Ten questions concerning extended cognition*; S. GALLAGHER, *The extended mind*.

<sup>25</sup> A. CLARK, D. CHALMERS, *The extended mind*, p. 8 – trad. it. mia.

<sup>26</sup> Cfr. H. PUTNAM, *Minds and machines*; G. PICCININI, *Functionalism, computationalism, and mental states*.

<sup>27</sup> Cfr. H. PUTNAM, *The nature of mental states*.

<sup>28</sup> A. CLARK, D. CHALMERS, *The extended mind*, p. 8 – trad. it. mia.

<sup>29</sup> Cfr. J.A. CARTER, A. CLARK, J. KALLESTRUP, S.O. PALERMOS, D. PRITCHARD, *Extended epistemology*; L. MARSH, *Introduction*; R. MENARY, *The extended mind*.

<sup>30</sup> F. ADAMS, K. AIZAWA, *The bounds of cognition*; R.D. RUPERT, *Challenges to the hypothesis of extended cognition*; R.A. WILSON, *Ten questions concerning extended cognition*.

<sup>31</sup> Cfr. A. CLARK, D. CHALMERS, *The extended mind*.

<sup>32</sup> A. CLARK, *Coupling, constitution and the cognitive kind: A reply to Adams and Aizawa*.

<sup>33</sup> K.E. LYNCH, E.C. PARKE, M.A. O'MALLEY, *How causal are microbiomes?*

<sup>34</sup> C.H. LEAN, *Can communities cause?*; J.L. KLASSEN, *Ecology helps bound causal explanations in microbiology*.

<sup>35</sup> F. BOEM, G. NANNINI, A. AMEDEI, *Not just "immunity"*.

<sup>36</sup> J.A. GILBERT, M.J. BLASER, J.G. CAPORASO, J.K. JANS-SON, S.V. LYNCH, R. KNIGHT, *Current understanding of the human microbiome*.

<sup>37</sup> J. QIN, R. LI, J. RAES, M. ARUMUGAM, K.S. BURGDORF, C. MANICHANH, T. NIELESEN, N. PONS, F. LEVENEZ, Y. YAMADA, D.R. MENDE, J. LI, J. XU, S. LI, D. LI, J. CAO, B. WANG, H. LIANG, H. ZHENG, Y. XIE, J. TAP, P. LEPAGE, M. BERTALAN, J.-M. BATTO, T. HANSEN, D. LE PASLIER, A. LINNEBERG, H.B. NIELSEN, E. PELLETIER, P. RE-NAULT, T. SICHERITZ-PONTEN, K. TURNER, H. ZHU, C. YU, S. LI, M. JIAN, Y. ZHOU, Y. LI, X. ZHANG, S. LI, N. QIN, H. YANG, Y. WANG, S. BRUNAK, J. DORÉ, F. GUARNER, K. KRISTIANSEN, O. PEDERSEN, J. PARKHILL, J. WEISENBACH, METAHIT CONSORTIUM, P. BORK, S.D. EHRLICH, J. WANG, *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*.

<sup>38</sup> R. CALVANI, A. PICCA, M.R. LO MONACO, F. LANDI, R. BERNABEI, E. MARZETTI, *Of microbes and minds*.

<sup>39</sup> Cfr. C.A. LOZUPONE, J.I. STOMBAUGH, J.I., GORDON, J.K. JANSSON, R. KNIGHT, *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*; THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*.

<sup>40</sup> Cfr. J.R. KELLY, C. MINUTO, J.F. CRYAN, G. CLARKE, T.G. DINAN, *Cross talk: The microbiota and neurodevelopmental disorders*; G. SHARON, T.R. SAMPSON, D.H. GESCHWIND, S.K. MAZMANIAN, *The central nervous system and the gut microbiome*.

<sup>41</sup> Cfr. M. CARABOTTI, A. SCIROCCO, M.A. MASELLI, C. SEVERI, *The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*; S. GRENHAM, G. CLARKE, J.F. CRYAN, T.G. DINAN, *Brain-gut-microbe communication in health and disease*; E.A. MAYER, T. SAVIDGE, R.J. SHULMAN, *Brain gut microbiome interactions and functional bowel disorders*.

<sup>42</sup> Cfr. M. LYTE, J.F. CRYAN (eds.), *Microbial endocrinology*.

<sup>43</sup> Cfr. Y. AL OMRAN, Q. AZIZ, *The brain-gut axis in health and disease*; D. ONGÜR, J.L. PRICE, *The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans*.

<sup>44</sup> Cfr. P. FORSYTHE, W.A. KUNZE, *Voices from within: Gut microbes and the CNS*; P. FORSYTHE, J. BIENENSTOCK, W.A. KUNZE, *Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication*.

<sup>45</sup> Cfr. J.A. FOSTER, L. RINAMAN, J.F. CRYAN, *Stress & the gut-brain axis*; A. PEREZ-BURGOS, Y.-K. MAO, J. BIENENSTOCK, W.A. KUNZE, *The gut-brain axis rewired*.

<sup>46</sup> Cfr. A. SARKAR, S.M. LEHTO, S. HARTY, T.G. DINAN, J.F. CRYAN, P.W.J. BURNET, *Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals*; J.M. YANO, K. YU, G.P. DONALDSON, G.G. SHASTRI, P. ANN, L. MA, C.L. NAGLER, R.F. ISMAGILOV, S.K. MAZMANIAN, E.Y. HSIAO, *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis*.

<sup>47</sup> Cfr. T.G. DINAN, J.F. CRYAN, *Gut instincts*; G. SHARON, T.R. SAMPSON, D.H. GESCHWIND, S.K. MAZMANIAN, *The central nervous system and the gut microbiome*.

<sup>48</sup> Cfr. J.R. KELLY, C. MINUTO, J.F. CRYAN, G. CLARKE, T.G. DINAN, *Cross talk*; G. SHARON, T.R. SAMPSON, D.H. GESCHWIND, S.K. MAZMANIAN, *The central nervous system and the gut microbiome*.

<sup>49</sup> Cfr. R.F. SLYKEMAN, J. THOMPSON, K.E. WALDIE, R. MURPHY, C. WALL, E.A. MITCHELL, *Antibiotics in the*

first year of life and subsequent neurocognitive outcomes.

<sup>50</sup> Cfr. C. JIANG, G. LI, P. HUANG, Z. LIU, B. ZHAO, *The gut microbiota and Alzheimer's disease*; F. SCHEPERJANS, V. AHO, P.A.B. PEREIRA, K. KOSKINEN, L. PAULIN, E. PEKKONEN, P. AUVINEN, *Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype*.

<sup>51</sup> Cfr. M. LYTE, J.F. CRYAN (eds.), *Microbial endocrinology*; L. ZHAO, Q. XIONG, C.M. STARY, O.K. MAHGOUB, Y. YE, L. GU, X. XIONG, S. ZHU, *Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke*; X.-J. LI, X. YOU, C. WANG, X. LI, Y. SHENG, P. ZHUANG, Y. ZHANG, *Bidirectional brain-gut-microbiota axis in increased intestinal permeability induced by central nervous system injury*.

<sup>52</sup> Cfr. S.H. RHEE, C. POTHOUKAKIS, E.A. MAYER, *Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis*.

<sup>53</sup> Cfr. B.B. YOO, S.K. MAZMANIAN, *The enteric network*.

<sup>54</sup> Cfr. A. AGUSTÍ, M.P. GARCÍA-PARDO, I. LÓPEZ-ALMELA, I. CAMPILLO, M. MAES, M. ROMANÍ-PÉREZ, Y. SANZ, *Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function*; E. NICCOLAI, F. BOEM, E. RUSSO, A. AMEDEI, *The gut-brain axis in the neuropsychological disease model of obesity*.

<sup>55</sup> Cfr. A. HOULDEN, M. GOLDRICK, D. BROUGH, E.S. VIZI, N. LÉNÁRT, B. MARTINECZ, I.S. ROBERTS, A. DENES, *Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production*.

<sup>56</sup> Cfr. J.A. FOSTER, K.-A. MCVEY NEUFELD, *Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression*; F. BOEM, G. NANNINI, A. AMEDEI, *Not just "immunity"*.

<sup>57</sup> Cfr. J.A. FOSTER, K.-A. MCVEY NEUFELD, *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*; J.A. FOSTER, L. RINAMAN, J.F. CRYAN, *Stress & the gut-brain axis*; K.V.A. JOHNSON, K.R. FOSTER, *Why does the microbiome affect behaviour?*

<sup>58</sup> Cfr. A. SARKAR, S. HARTY, S.M. LEHTO, A.H. MOELLER, T.G. DINAN, R.I.M. DUNBAR, J.F. CYRAN, P.W.J. BURNET, *The microbiome in psychology and cognitive neuroscience*.

<sup>59</sup> Cfr. A.R. DAMASIO, *Descartes' error*; K. OATLEY, P.N. JOHNSON-LAIRD, *Cognitive approaches to emotions*; H. OKON-SINGER, T. HENDLER, L. PESSOA, A.J. SHACKMAN, *The neurobiology of emotion-cognition interactions: Fundamental questions and strategies for future research*; L. PESSOA, *On the relationship between emotion and cognition*; J.J. PRINZ, *Gut reactions*; J. STORBECK, G.L. CLORE, *On the interdependence of cognition and emotion*.

<sup>60</sup> Cfr. A. SARKAR, S. HARTY, S.M. LEHTO, A.H. MOELLER, T.G. DINAN, R.I.M. DUNBAR, J.F. CYRAN, P.W.J. BURNET, *The microbiome in psychology and cognitive neuroscience*; A.A. WALF, C.A. FRYE, *The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents*.

<sup>61</sup> Cfr. K.M. NEUFELD, N. KANG, J. BIENENSTOCK, J.A. FOSTER, *Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice*.

<sup>62</sup> Cfr. J.A. BRAVO, P. FORSYTHE, M.V. CHEW, E. ESCARAVAGE, H.M. SAVIGNAC, T.G. DINAN, J. BIENENSTOCK, J.F. CRYAN, *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*.

<sup>63</sup> Cfr. P. BERCIK, E. DENO, J. COLLINS, W. JACKSON, J. LU, J. JURY, Y. DENG, P. BLENNERHASSETT, J. MACRI, K.D. MCCOY, E.F. VERDU, S.M. COLLINS, *The intestinal*

*microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice*.

<sup>64</sup> Cfr. CHEVALIER, G., SIOPI, E., GUENIN-MACÉ, L., M. PASCAL, T. LAVAL, A. RIFFLET, I. GOMPERS, BONECA, C. DEMANGEL, B. COLSCH, A. PRUVOST, E. CHU-VAN, A. MESSAGER, F. LEULIER, G. LEPOUSEZ, G. EBERL, P.M. LLEDO, *Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system*.

<sup>65</sup> Cfr. A.E. HOBAN, R.M. STILLING, G. MOLONEY, F. SHANAHAN, T.G. DINAN, G. CLARKE, J.F. CRYAN, *The microbiome regulates amygdala-dependent fear recall*.

<sup>66</sup> Cfr. A. SARKAR, S. HARTY, S.M. LEHTO, A.H. MOELLER, T.G. DINAN, R.I.M. DUNBAR, J.F. CYRAN, P.W.J. BURNET, *The microbiome in psychology and cognitive neuroscience*.

<sup>67</sup> Cfr. K. TILLISCH, J. LABUS, L. KILPATRICK, Z. JIANG, J. STAINS, B. EBRA, D. GUYONNET, S. LEGRAIN-RASPAUD, B. TROTIN, B. NALIBOFF, E.A. MAYER, *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*.

<sup>68</sup> Cfr. K. TILLISCH, E.A. MAYER, A. GUPTA, Z. GILL, R. BRAZEILLES, B. LE NEVÉ, J.E.T. VAN HYLCKAMA Vlieg, D. GUYONNET, M. DERRIEN, J.S. LABUS, *Brain structure and response to emotional stimuli as related to gut microbial profiles in healthy women*.

<sup>69</sup> Cfr. M.G. GAREAU, E. WINE, D.M. RODRIGUES, J.H. CHO, M.T. WHARY, D.J. PHILPOTT, G. MACQUEEN, P.M. SHERMAN, *Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice*.

<sup>70</sup> Cfr. T. WANG, X. HU, S. LIANG, W. LI, X. WU, L. WANG, F. JIN, *Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats*.

<sup>71</sup> Cfr. A. SARKAR, S. HARTY, S.M. LEHTO, A.H. MOELLER, T.G. DINAN, R.I.M. DUNBAR, J.F. CYRAN, P.W.J. BURNET, *The microbiome in psychology and cognitive neuroscience*.

<sup>72</sup> Cfr. S.O. FETISSOV, *Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour*; G. FROST, M.L. SLEETH, M. SAHURI-ARISOYLU, B. LIZARBE, S. CERDAN, L. BRODY, J. ANASTASOVSKA, S. GHOUBAB, M. HANKIR, S. ZHANG, D. CARLING, J.R. SWANN, G. GIBSON, A. VIARDOT, D. MORRISON, E.L. THOMAS, J.D. BELL, *The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism*.

<sup>73</sup> Cfr. F. CAZETTES, J.I. COHEN, P.L. YAU, H. TALBOT, A. CONVIT, *Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake*.

<sup>74</sup> Cfr. E. SHERWIN, S.R. BORDENSTEIN, J.L. QUINN, T.G. DINAN, J.F. CRYAN, *Microbiota and the social brain*.

<sup>75</sup> Cfr. S.M. FINEGOLD, *Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism*; B. GÓRA, Z. GOFRON, M. GROSIK, M. APTEKORZ, B. KAZEK, P. KOCELAK, H. RADOSZ-KOMONIEWSKA, J. CHUDEK, G. MARTIROSIAN, *Toxin profile of fecal Clostridium perfringens strains isolated from children with autism spectrum disorders*; J.S. SON, L.J. ZHENG, L.M. ROWEHL, X. TIAN, Y. ZHANG, *Comparison of fecal microbiota in children with Autism Spectrum Disorders and neurotypical siblings in the Simons Simplex Collection*.

<sup>76</sup> Cfr. J.L. CUMMINGS, C.F. BARRITT, M. HORAN, *Delusions induced by procaine penicillin: Case report and review of the syndrome*; J.S. KASS, W.X. SHANDERA, *Nervous system effects of antituberculosis therapy*; J.D. MCCUE, J.R. ZANDT, *Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole*.

<sup>77</sup> Cfr. E. PENNISI, *Meet the psychobiome*.

<sup>78</sup> Cfr. M. VALLES-COLOMER, G. FALONY, Y. DARZI, E.F. TIGCHELAAR, J. WANG, R.Y. TITO, C. SCHIWECK, A. KURILSHIKOV, M. JOOSSENS, C. WIJMENGA, S. CLAES, L. VAN OUDENHOVE, A. ZHERNAKOVA, S. VIERIRA-SILVA, J. RAES, *The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression*.

<sup>79</sup> Cfr. P. STRANDWITZ, K.H. KIM, D. TEREKHOVA, J.K. LIU, A. SHARMA, J. LEVERING, D. MCDONALD, D., DIETRICH, T.R. RAMADHAR, A. LEKBUA, N. MROUE, C. LISTON, E.J. STEWART, M.J. DUBIN, K. ZENGLER, R. KNIGHT, J.A. GILBERT, J. CLARDY, K. LEWIS, *GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota*.

<sup>80</sup> Cfr. A. AMEDEI, F. BOEM, *I've got a feeling*.

<sup>81</sup> Cfr. W.P. HANAGE, *Microbiology: Microbiome science needs a healthy dose of scepticism*; K.B. HOOKS, J.P. KONSMAN, M.A. O'MALLEY, *Microbiota-gut-brain research: A critical analysis*.

<sup>82</sup> Cfr. A. AMEDEI, F. BOEM, *I've got a feeling*.

### Riferimenti bibliografici

- ADAMS, F., AIZAWA, K. (2001). *The bounds of cognition*. In: «Philosophical Psychology», vol. XIV, n. 1, pp. 43-64.
- AGUSTÍ, A., GARCÍA-PARDO, M.P., LÓPEZ-ALMELA, I., CAMPILLO, I., MAES, M., ROMANÍ-PÉREZ, M., SANZ, Y. (2018). *Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function*. In: «Frontiers in Neuroscience», vol. XII, Art. Nr. 155 – doi: 10.3389/fnins.2018.00155.
- AL OMRAN, Y., AZIZ, Q. (2014). *The brain-gut axis in health and disease*. In: M. LYTE, J.F. CYRAN (eds.), *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain-axis in health and disease*, Springer, Berlin, pp. 135-153.
- AMEDEI, A., BOEM, F. (2018). *I've got a feeling: Microbiota impacting the conceptual and experimental perspectives of personalized medicine*. In: «International Journal of Molecular Sciences», vol. XIX, n. 12, Art. Nr. 3756 – doi: 10.3390/ijms19123756.
- BELKAID, Y., HAND, T.W. (2014). *Role of the microbiota in immunity and inflammation*. In: «Cell», vol. CLVII, n. 1, pp. 121-141.
- BERCIK, P., DENOU, E., COLLINS, J., JACKSON, W., LU, J., JURY, J., DENG, Y., BLENNERHASSETT, P., MACRI, J., MCCOY, K.D., VERDU, E.F., COLLINS, S.M. (2011). *The intestinal microbiota affects central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice*. In: «Gastroenterology», vol. CXLI n. 2, pp. 599-609.
- BOEM, F., NANNINI, G., AMEDEI, A. (2020). *Not just "immunity": How the microbiota can reshape our approach to cancer immunotherapy*. In: «Immunotherapy», vol. XII, n. 6, 2020, pp. 407-416.
- BORDENSTEIN, S.R., THEIS, K.R. (2015). *Host biology in light of the microbiome: Ten principles of holobionts and hologenomes*. In: «PLoS Biology», vol. XIII, n. 8, Art. Nr. e1002226 – doi: 10.1371/journal.pbio.1002226.
- BRAVO, J.A., FORSYTHE, P., CHEW, M.V., ESCARAVAGE, E., SAVIGNAC, H.M., DINAN, T.G., BIENENSTOCK, J., CRYAN, J.F. (2011). *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. In: «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», vol. CVIII, n. 38, pp. 16050-16055.
- BROOKS, A.W., KOHL, K.D., BRUCKER, R.M., VAN OPSTAL, E.J., BORDENSTEIN, S.R. (2016). *Phylosymbiosis: Relationships and functional effects of microbial communities across host evolutionary history*. In: «PLoS Biology», vol. XIV, n. 11, Art. Nr. e2000225 – doi: 10.1371/journal.pbio.2000225.
- BROOKS, A.W., KOHL, K.D., BRUCKER, R.M., VAN OPSTAL, E.J., BORDENSTEIN, S.R. (2017). *Correction: Phylosymbiosis: Relationships and functional effects of microbial communities across host evolutionary history*. In: «PLoS Biology», vol. XV, n. 1, Art. Nr. e1002587 – doi: 10.1371/journal.pbio.1002587.
- CALVANI, R., PICCA, A., LO MONACO, M.R., LANDI, F., BERNABEI, R., MARZETTI, E. (2018). *Of microbes and minds: A narrative review on the second brain aging*. In: «Frontiers in Medicine», vol. V, Art. Nr. 53 – doi: 10.3389/fmed.2018.00053.
- CARABOTTI, M., SCIROCCO, A., MASELLI, M.A., SEVERI, C. (2015). *The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*. In: «Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology», vol. XXVIII, n. 2, pp. 203-209.
- CARTER, J.A., CLARK, A., KALLESTRUP, J., PALERMOS, S.O., PRITCHARD, D. (2018). *Extended epistemology*, Oxford University Press, Oxford.
- CAZETTES, F., COHEN, J.I., YAU, P.L., TALBOT, H., CONVIT, A. (2011). *Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake*. In: «Brain Research», vol. MCCCLXXIII, pp. 101-109.
- CHEVALIER, G., SIOPI, E., GUENIN-MACÉ, L., PASCAL, M., LAVAL, T., RIFFLET, A., GOMPERTS BONECA, I., DEMANGEL, C., COLSCH, B., PRUVOST, A., CHUVAN, E., MESSEGER, A., LEULIER, F., LEPOUSEZ, G., EBERL, G., LLEDO, P.M. (2020). *Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system*. In: «Nature Communication», vol. XI, Art. Nr. 6363 – doi: 10.1038/s41467-020-19931-2.
- CLARK, A. (2010). *Coupling, constitution and the cognitive kind: A reply to Adams and Aizawa*. In: R. MENARY (ed.), *The extended mind*, MIT Press, Cambridge (MA), pp. 81-99.
- CLARK, A. (2010). *Supersizing the mind: Embodiment, action, and cognitive extension*, Oxford University Press, Oxford.
- CLARK, A., CHALMERS, D.J. (1998). *The extended mind*. In: «Analysis», vol. LVIII, n. 1, pp. 7-19.
- CORLISS, J.O., MARGULIS, L. (1972). *Origin of eukaryotic cells*. In: «Transactions of the American Microscopical Society», vol. XCI, n. 3 – doi: 10.2307/3224888.
- CUMMINGS, J.L., BARRITT, C.F., HORAN, M. (1986). *Delusions induced by procaine penicillin: Case report and review of the syndrome*. In: «International Journal of Psychiatry in Medicine», vol. XVI, n. 2, pp. 163-168.
- DAMASIO, A.R. (1994). *Descartes' error. Emotion, reason, and the human brain*, Putnam, New York.
- DINAN, T.G., CRYAN, J.F. (2017). *Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration*. In: «The Journal of Physiology», vol. DXCV, n. 2, pp. 489-503.
- EBERL, G. (2010). *A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism*. In: «Mucosal Immunology», vol. III, n. 5, pp. 450-460.
- FETISSOV, S.O. (2017). *Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour*. In: «Nature Reviews Endocrinology», vol. XIII, n. 1, pp. 11-25.

- FINEGOLD, S.M. (2011). *Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism*. In: «Medical Hypotheses», vol. LXXVII, n. 2, pp. 270-274;
- FORSYTHE, P., BIENENSTOCK, J., KUNZE, W.A. (2014). *Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication*. In: M. LYTE, J.F. CYRAN (eds.), *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain-axis in health and disease*, Springer, Berlin, pp. 115-133.
- FORSYTHE, P., KUNZE, W.A. (2013). *Voices from within: Gut microbes and the CNS*. In: «Cellular and Molecular Life Sciences», vol. LXX, n. 1, pp. 55-69.
- FOSTER, J.A., MCVHEY NEUFELD, K.-A. (2013). *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. In: «Trends in Neurosciences», vol. XXXVI, n. 5, pp. 305-312.
- FOSTER, J.A., RINAMAN, L., CRYAN, J.F. (2017). *Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome*. In: «Neurobiology of Stress», vol. VII, n. 7, p. 124-136.
- FROST, G., SLEETH, M.L., SAHURI-ARISOYLU, M., LIZARBE, B., CERDAN, S., BRODY, L., ANASTASOVSKA, J., GHOURAB, S., HANKIR, M., ZHANG, S., CARLING, D., SWANN, S.R., GIBSON, G., VIARDOT, A., MORRISON, D., THOMAS, E.L., BELL, J.D. (2014). *The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism*. In: «Nature Communications», vol. V, n. 1 – doi: 10.1038/ncomms4611.
- GALLAGHER, S. (2018). *The extended mind: State of the question*. In: «The Southern Journal of Philosophy», vol. LVI, n. 4, 2018, pp. 421-447.
- GAREAU, M.G., WINE, E., RODRIGUES, D.M., CHO, J.H., WHARY, M.T., PHILPOTT, D.J., MACQUEEN, G., SHERMAN, P.M. (2011). *Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice*. In: «Gut», vol. LX, n. 3, pp. 307-317.
- GILBERT, G.A., BLASER, M.J., CAPORASO, J.G., JANSSON, J.K., LYNCH, S.V., KNIGHT, R. (2018). *Current understanding of the human microbiome*. In: «Nature Medicine», vol. XXIV, n. 4, pp. 392-400.
- GILBERT, S.F. (2019). *Developmental symbiosis facilitates the multiple origins of herbivory*. In: «Evolution and Development», Art. Nr. e12291 – doi: 10.1111/ede.12291.
- GILBERT, S.F., SAPP, J., TAUBER, A.I. (2019). *A symbiotic view of life: We have never been individuals*. In: «The Quarterly Review of Biology», vol. LXXXVII, n. 4, pp. 325-341.
- GÓRA, B., GOFRON, Z., GROSIK, M., APTEKORZ, M., KAZEK, B., KOCELAK, P., RADOSZ-KOMONIEWSKA, H., CHUDEK, J., MARTIROSIAN, G. (2018). *Toxin profile of fecal Clostridium perfringens strains isolated from children with autism spectrum disorders*. In: «Anaerobe», vol. LI, pp. 73-77.
- GRENHAM, S., CLARKE, G., CRYAN, J.F., DINAN, T.G. (2011). *Brain-gut-microbe communication in health and disease*. In: «Frontiers in Physiology», vol. II, Art. Nr. 94 – doi: 10.3389/fphys.2011.00094.
- GUERRERO, R., MARGULIS, L., BERLANGA, M. (2013). *Symbiogenesis: The holobiont as a unit of evolution*, in: «International Microbiology», vol. XVI, n. 3, pp. 133-143.
- HANAGE, W.P. (2014). *Microbiology: Microbiome science needs a healthy dose of scepticism*. In: «Nature News», vol. DXII, n. 7514, p. 247-248.
- HOBAN, A.E., STILLING, R.M., MOLONEY, G., SHANAHAN, F., DINAN, T.G., CLARKE, G., CRYAN, J.F. (2018). *The microbiome regulates amygdala-dependent fear recall*. In: «Molecular Psychiatry», XXIII, n. 5, pp. 1134-1144.
- HOOKE, K.B., KONSMAN, J.P., O'MALLEY, M.A. (2018). *Microbiota-gut-brain research: A critical analysis*. In: «Behavioral and Brain Sciences», vol. XLII, Art.Nr. e60 – doi: 10.1017/S0140525X18002133.
- HOULDEN, A., GOLDRICK, M., BROUGH, D., VIZI, ES, LÉNÁRT, N., MARTINECZ, B., ROBERTS, I.S., DENES, A. (2016). *Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production*. In: «Brain, Behavior, and Immunity», vol. LVII, pp. 10-20 – doi: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
- JIANG, C., LI, G., HUANG, P., LIU, Z., ZHAO, B. (2017). *The gut microbiota and Alzheimer's disease*. In: «Journal of Alzheimer's Disease», vol. LVIII, n. 1, pp. 1-15.
- JOHNSON, K.V.A., FOSTER, K.R. (2018). *Why does the microbiome affect behaviour?*. In: «Nature Reviews Microbiology», vol. XVI, pp. 647-655 – doi: 10.1038/s41579-018-0014-3
- KASS, J.S., SHANDERA, W.X. (2010). *Nervous system effects of antituberculosis therapy*. In: «CNS Drugs», vol. XXIV, n. 8, pp. 655-667.
- KELLY, J.R., MINUTO, C., CRYAN, J.F., CLARKE, G., DINAN, T.G. (2017). *Cross talk: The microbiota and neurodevelopmental disorders*. In: «Frontiers in Neuroscience», vol. XI, Art. Nr. 490 – doi: 10.3389/fnins.2017.00490.
- KLASSEN, J.L. (2019). *Ecology helps bound causal explanations in microbiology*. In: «Biology and Philosophy», vol. XXXV, n. 1, Art. Nr. 3 – doi: 10.1007/s10539-019-9728-5
- LEAN, C.H. (2019). *Can communities cause?*. In: «Biology and Philosophy», vol. XXXIV, n. 6, Art. Nr. 59 – doi: 10.1007/s10539-019-9715-x.
- LI, X.-J., YOU, X., WANG, C., LI, X., SHENG, Y., ZHUANG, P., ZHANG, Y. (2020). *Bidirectional brain-gut-microbiota axis in increased intestinal permeability induced by central nervous system injury*. In: «CNS Neuroscience and Therapeutics», vol. XXVI, n. 8, pp. 783-790.
- LOZUPONE, C.A., STOMBAUGH, J.I., GORDON, J.I., JANSSON, J.K., KNIGHT, R. (2012). *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. In: «Nature», vol. CDLXXXIX, n. 7415, pp. 220-230.
- LYNCH, K.E., PARKE, E.C., O'MALLEY, M.A. (2019). *How causal are microbiomes? A comparison with the Helicobacter pylori explanation of ulcers*. In: «Biology and Philosophy», vol. XXXIV, n. 6, Art. Nr. 62 – doi: 10.1007/s10539-019-9702-2.
- LYTE, M., CRYAN, J.F. (eds.) (2014), *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease*, Springer, Berlin/New York 2014.
- MARGULIS, L. (ed.) (1991), *Symbiosis as a source of evolutionary innovation: Speciation and morphogenesis*, MIT Press, Cambridge (MA).
- MARSH, L. (2010). *Introduction*. In: «Cognitive Systems Research», vol. XI, n. 4, pp. 311-312.
- MAYER, E.A., SAVIDGE, T., SHULMAN, R.J. (2014). *Brain gut microbiome interactions and functional bowel disorders*. In: «Gastroenterology», vol. CXLVI, n. 6, pp. 1500-1512.
- MCCUE, J.D., ZANDT, J.R. (1991). *Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole*. In: «The American Journal of Medicine», vol. XC, n. 4, pp. 528-529.
- MENARY, R. (ed.) (2010). *The extended mind*, MIT



- Press, Cambridge (MA).
- NEUFELD, K.M., KANG, N., BIENENSTOCK, J., FOSTER, J.A. (2011). *Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice*. In: «Neurogastroenterology and Motility», vol. XXIII, n. 3, pp. 255-264.
- NICCOLAI, E., BOEM, F., RUSSO, E., & AMEDEI, A. (2019). *The gut-brain axis in the neuropsychological disease model of obesity: A classical movie revised by the emerging director "microbiome"*. In: «Nutrients», vol. XI, n. 1, Art. Nr. 156 – doi: 10.3390/nu11010156.
- OATLEY, K., JOHNSON-LAIRD, P.N. (2014). *Cognitive approaches to emotions*. In: «Trends in Cognitive Sciences», vol. XVIII, n. 3, pp. 134-140.
- OKON-SINGER, H., HENDLER, T., PESSOA, L., SHACKMAN, A.J. (2015). *The neurobiology of emotion-cognition interactions: Fundamental questions and strategies for future research*. In: «Frontiers in Human Neuroscience», vol. IX, Art. Nr. 58 – doi: 10.3389/fnhum.2015.00058.
- ONGÜR, D., PRICE, J.L. (2000). *The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans*. In: «Cerebral Cortex», vol. X, n. 3, pp. 206-219.
- PENNISI, E. (2020). *Meet the psychobiome*. In: «Science», vol. CCCLXVIII, n. 6491, pp. 570-573.
- PEREZ-BURGOS, A., MAO, Y.-K., BIENENSTOCK, J., KUNZE, W.A. (2014). *The gut-brain axis rewired: adding a functional vagal nicotinic "sensory synapse"*. In: «FASEB», vol. XXVIII, n. 7, pp. 3064-3074.
- PESSOA, L. (2008). *On the relationship between emotion and cognition*. In: «Nature Reviews Neuroscience», vol. IX, n. 2, pp. 148-158.
- PICCININI, G. (2004). *Functionalism, computationalism, and mental states*. In: «Studies in the History and Philosophy of Science», vol. XXXV, n. 4, pp. 811-833.
- PRADEU, T. (2016). *Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality*. In: «Biology and Philosophy», vol. XXXI, n. 6, pp. 797-817.
- PRADEU, T., VITANZA, E. (2012). *The limits of the self: Immunology and biological identity*, Oxford University Press, Oxford.
- PRINZ, J.J. (2006). *Gut reactions: A perceptual theory of emotion*, Oxford University Press, Oxford.
- PUTNAM, H. (1960). *Minds and machines*. In: S. HOOK (ed.), *Dimension of mind*, New York University Press, New York, pp. 138-164.
- PUTNAM, H. (1973). *The nature of mental states*. In: W.H. CAPITAN, D.D. MERRILL (eds.), *Art, mind, and religion*, Pittsburgh University Press, Pittsburgh, pp. 37-48.
- QIN, J., LI, R., RAES, J., ARUMUGAM, M., BURGENDORF, K.S., MANICHANH, C., NIELESEN, T., PONS, N., LEVENEZ, F., YAMADA, Y., MENDE, D.R., LI, J., XU, J., LI, S., LI, D., CAO, J., WANG, B., LIANG, H., ZHENG, H., XIE, Y., TAP, J., LEPAGE, P., BERTALAN, M., BATTI, J.-M., HANSEN, T., LEPASLIER, D., LINNEBERG, A., NIELSEN, H.B., PELLETIER, E., RENAULT, P., SICHERITZ-PONTEN, T., TURNER, K., ZHU, H., YU, C., LI, S., JIAN, M., ZHOU, Y., LI, Y., ZHANG, X., LI, S., QIN, N., YANG, H., WANG, Y., BRUNAK, S., DORÉ, J., GUARNER, F., KRISTIANSEN, K., PEDERSEN, O., PARKHILL, J., WEISSENBACH, J., METAHIT CONSORTIUM, BORK, P., EHRlich, S.D., WANG, J. (2010). *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. In: «Nature», vol. CDLXIV, n. 7285, pp. 59-65.
- REES, T., BOSCH, T., DOUGLAS, A.E. (2018). *How the microbiome challenges our concept of self*. In: «PLOS Biology», vol. XVI, n. 2, Art. Nr. E2005358 – doi: 10.1371/journal.pbio.2005358.
- RHEE, S.H., POTHOUKAKIS, C., MAYER, E.A. (2009). *Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis*. In: «Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology», vol. VI, n. 5, pp. 306-314.
- ROGER, A.J., MUÑOZ-GÓMEZ, S.A., KAMIKAWA, R. (2017). *The origin and diversification of mitochondria*. In: «Current Biology», vol. XXVII, n. 21, pp. R1177-R1192.
- RONAI, I., GRESLEHNER, G.P., BOEM, F., CARLISLE, J., STENDEL, A., SUÁREZ, J., BAYIR, S., BRETTING, W., FORMOSINHO, J., GUERRERO, A.C., MORGAN, W.H., PRIGOT-MAURICE, C., RODEK, S., VASSE, M., WALLIS, J.M., ZACKS, O. (2020). *Microbiota, symbiosis and individuality summer school" meeting report*. In: «Microbiome», vol. VIII, n. 1, Art. Nr. 117 – doi: 10.1186/s40168-020-00898-7.
- ROOK, G., BÄCKHED, F., LEVIN, B.R., MCFALL-NGAI, M.J., MCLEAN, A.R. (2017). *Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity*. In: «The Lancet», vol. CCCXC, n. 10093, pp. 521-530.
- RUPERT, R.D. (2004). *Challenges to the hypothesis of extended cognition*. In: «The Journal of Philosophy», vol. CI, n. 8, pp. 389-428.
- SARKAR, A., HARTY, S., LEHTO, S.M., MOELLER, A.H., DINAN, T.G., DUNBAR, R.L.M., CYRAN, J.F., BURNET, P.W.J. (2018). *The microbiome in psychology and cognitive neuroscience*. In: «Trends in Cognitive Sciences», vol. XXII, n. 7, pp. 611-636.
- SARKAR, A., LEHTO, S.M., HARTY, S., DINAN, T.G., CRYAN, J.F., BURNET, P.W.J. (2016). *Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals*. In: «Trends in Neurosciences», vol. XXXIX, n. 11, pp. 763-781.
- SCHEPERJANS, F., AHO, V., PEREIRA, P.A.B., KOSKINEN, K., PAULIN, L., PEKKONEN, E., AUVINEN, P. (2015). *Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype*. In: «Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society», vol. XXX, n. 3, pp. 350-358.
- SHARON, G., SAMPSON, T.R., GESCHWIND, D.H., MAZMANIAN, S.K. (2016). *The central nervous system and the gut microbiome*. In: «Cell», vol. CLXVII, n. 4, pp. 915-932.
- SHERWIN, E., BORDENSTEIN, S.R., QUINN, J.L., DINAN, T.G., CRYAN, J.F. (2019). *Microbiota and the social brain*. In: «Science», vol. CCCLXVI, n. 6465, eaar2016 – doi: 10.1126/science.aar2016
- SLYKERMAN, R.F., THOMPSON, J., WALDIE, K.E., MURPHY, R., WALL, C., MITCHELL, E.A. (2017). *Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes*. In: «Acta Paediatrica», vol. CVI, n. 1, pp. 87-94.
- SON, J.S., ZHENG, L.J., ROWHILL, L.M., TIAN, X., ZHANG, Y. (2015). *Comparison of fecal microbiota in children with Autism Spectrum Disorders and neurotypical siblings in the Simons Simplex Collection*. In: «PLOS ONE», vol. X, n. 10, Art. Nr. e0137725 – doi: 10.1371/journal.pone.0137725.
- STORBECK, J., CLORE, G.L. (2007). *On the interdependence of cognition and emotion*. In: «Cognition and Emotion», vol. XXI, n. 6, pp. 1212-1237.



- STRANDWITZ, P., KIM, K.H., TEREKHOVA, D., LIU, J.K., SHARMA, A., LEVERING, J., McDONALD, D., DIETRICH, D., RAMADHAR, T.R., LEKBUA, A., MROUE, N., LISTON, C., STEWART, E.J., DUBIN, M.J., ZENGLER, K., KNIGHT, R., GILBERT, J.A., CLARDY, J., LEWIS, K. (2019). *GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota*. In: «Nature Microbiology», vol. IV, n. 3, pp. 396-403.
- SUÁREZ, J. (2018). *The importance of symbiosis in philosophy of biology: An analysis of the current debate on biological individuality and its historical roots*. In: «Symbiosis», vol. LXXII, n. 2, pp. 77-96.
- SUAREZ, J., STENDEL, A. (2020). *A part-dependent account of biological individuality: Why holobionts are individuals and ecosystems simultaneously*. In: «Biological Reviews», vol. XCV, n. 5, 2020, pp. 1308-1324.
- THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM (2012). *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. In: «Nature», vol. CDLXXXVI, n. 7402, pp. 207-214.
- TILLISCH, K., LABUS, J., KILPATRICK, L., JIANG, Z., STAINS, J., EBRAT, B., GUYONNET, D., LEGRAIN-RASPAUD, S., TROTIN, B., NALIBOFF, B., MAYER, E.A. (2013). *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*. In: «Gastroenterology», vol. CXLIV, n. 7, pp. 1394-1401.
- TILLISCH, K., MAYER, E.A., GUPTA, A., GILL, Z., BRAZELLES, R., LE NEVÉ, B., VAN HYLCKAMA Vlieg, J.E.T., GUYONNET, D., DERRIEN, M., LABUS, J.S. (2017). *Brain structure and response to emotional stimuli as related to gut microbial profiles in healthy women*. In: «Psychosomatic Medicine», vol. LXXIX, n. 8, pp. 905-913.
- VALLES-COLOMER, M., FALONY, G., DARZI, Y., TIGCHELAAR, E.F., WANG, J., TITO, R.Y., SCHIWECK, C., KURILSHIKOV, A., JOOSSENS, M., WIJMENGA, C., CLAES, S., VANOUUDENHOVE, L., ZHERNAKOVA, A., VIERIRA-SILVA, S., RAES, J. (2019). *The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression*. In: «Nature Microbiology», vol. IV, n. 4, pp. 623-632.
- VAN BAALEN, M., HUNEMAN, P. (2014). *Organisms as ecosystems/Ecosystems as organisms*. In: «Biological Theory», vol. IX, n. 4, pp. 357-360.
- WALF, A.A., FRYE, C.A. (2007). *The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents*. In: «Nature Protocols», vol. II, n. 2, pp. 322-328.
- WANG, T., HU, X., LIANG, S., LI, W., WU, X., WANG, L., JIN, F. (2015). *Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats*. In: «Beneficial Microbes», vol. VI, n. 5, pp. 707-717.
- WILSON, R.A. (2014). *Ten questions concerning extended cognition*. In: «Philosophical Psychology», vol. XXVII, n. 1, pp. 19-33.
- YANO, J.M., YU, K., DONALDSON, G.P., SHASTRI, G.G., ANN, P., MA, L., NAGLER, C.L., ISMAGILOV, R.F., MAZMANIAN, S.K., HSIAO, E.Y. (2015). *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis*. In: «Cell», vol. CLXI, n. 2, pp. 264-276.
- YOO, B.B., MAZMANIAN, S.K. (2017). *The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut*. In: «Immunity», vol. XLVI, n. 6, pp. 910-926.
- ZHAO, L., XIONG, Q., STARY, C.M., MAHGOUB, O.K., YE, Y., GU, L., XIONG, X., ZHU, S. (2018). *Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke*. In: «Journal of Neuroinflammation», vol. XV, n. 1, Art. Nr. 339 – doi: 10.1186/s12974-018-1382-3.