

MALATTIE INVERNALI

Ruolo del microbiota e degli integratori a base di probiotici



Il microbiota si forma nel tratto gastrointestinale a partire dalla nascita ed è caratteristico di ciascun individuo; subisce modifiche e si evolve con l'età e in funzione dell'alimentazione, oltre che a causa di eventuali patologie. Dopo aver avuto un ruolo prettamente marginale, negli ultimi anni è diventato un fondamentale protagonista della ricerca scientifica, in quanto si scoprono e si approfondiscono sempre di più le implicazioni della popolazione microbica che vive in noi nei confronti di numerose funzioni vitali dell'organismo, che non si limitano alla digestione e all'assorbimento di nutrienti. Di sicuro interesse per conservare un buono stato di salute è la stretta relazione tra il microbiota e il sistema immunitario.



Il rinovirus è l'agente virale più comune nell'uomo ed è la causa del raffreddore. Ogni anno il picco infettivo è raggiunto tra i mesi di Settembre e Novembre ed è responsabile del 50% delle malattie da raffreddamento.

al., 2012). La colonizzazione intestinale del neonato da parte dei batteri è strettamente correlata alle modalità del parto. Se il soggetto nasce tramite parto naturale i microrganismi pionieri deriveranno maggiormente dal canale vaginale e da quello gastrointestinale materno, mentre il parto cesareo implica una colonizzazione di derivazione prevalentemente ambientale. Numerosi studi presenti nella letteratura scientifica riportano una prevalenza di batteri lattici e bifidobatteri, come generi più abbondanti costituenti il microbiota dei soggetti nati tramite parto naturale e allattati al seno. Il microbiota dei bambini nati tramite cesareo e/o alimentati con formule infantili è invece caratterizzato da popolazioni batteriche anaerobiche facoltative come le *Enterobacteriaceae*.

Il periodo dello svezzamento risulta cruciale per la trasformazione del microbiota che acquisirà una struttura pressoché stabile e assumerà la composizione microbiologica tipica della vita adulta. La complessa struttura delle comunità intestinali microbiche include organismi autoctoni (permanenti) e alloctoni (transienti), ed è inoltre caratterizzata anche dalla presenza di virus, funghi e Archaea. Tuttavia, nonostante la presenza di svariati microrganismi, è stato stimato che circa 30-40 specie siano le rappresentanti dominanti della nicchia ecologica intestinale, e nello specifico, quelle appartenenti ai generi *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Lactobacillus* (McLoughlin and Mills, 2011). La composizione del microbiota intestinale, anche in termini di biodiversità, cambia non solo longitudinalmente nel tratto intestinale, ma anche spazialmente, se si considerano le mucose e il lume (Macpherson *et al.*, 2013).

* **Valeria Sagheddu**

* **Marina Elli**

Il microbiota intestinale e la sua struttura

Il tratto gastrointestinale umano è caratterizzato dalla presenza di più di 100 miliardi di batteri e il microbiota commen-

sale residente gioca un ruolo centrale nel mantenimento dello stato di salute dell'individuo (Nesh *et al.*, 2009). La colonizzazione intestinale è un processo concomitante alla nascita e nei primi due anni di vita si strutturano le comunità batteriche tipiche dell'adulto (Foxx-Orenstein *et*

Nella conservazione di un buono stato di salute fondamentale è la stretta relazione tra il microbiota e il sistema immunitario



La struttura ecologica intestinale può essere drasticamente alterata a causa di fattori esogeni, anche non direttamente correlati al sistema gastrointestinale stesso (Noverr *et al.*, 2004). Cambi repentini della dieta, l'uso di antibiotici, infezioni del tratto gastrointestinale o delle vie respiratorie, alterazioni in genere che coinvolgano lo stato immunitario dell'individuo, possono modificare in misura significativa sia i microrganismi transienti sia quelli permanenti (Hooper *et al.*, 2012). Le alterazioni del microbiota intestinale possono spesso essere ricondotte a uno stato di disbiosi, una sorta di squilibrio intestinale, caratterizzato da un decremento delle specie benefiche e spesso associato a una proliferazione delle altre popolazioni, tra cui anche microrganismi potenzialmente patogeni.

Microbiota e sistema immunitario

A partire dai primi giorni di vita e successivamente fino allo svezzamento, lo sviluppo del microbiota

è associato a quello del sistema immunitario. La colonizzazione batterica è un fattore rilevante per il normale sviluppo del sistema immunitario (Clemente *et al.*, 2012). Studi effettuati in topi "germ-free" hanno permesso di evidenziare alcune perdite di funzione del sistema immunitario concomitanti all'assenza del microbiota (Smith *et al.*, 2007). Mediante la connessione bidirezionale intestino-cervello (gut-brain axis) è stato individuato un modello in cui il microbiota e il sistema nervoso centrale "dialogano" reciprocamente, con l'obiettivo principale di mantenere l'omeostasi (Wang *et al.*, 2014). Ed è proprio grazie a questa connessione che il microbiota intestinale può interagire con il sistema immunitario. Le cellule immunitarie sono dedicate al riconoscimento delle strutture batteriche o dei danni tissutali, e per tale ragione, risulta necessaria la distinzione tra microrganismi residenti, benefici o potenzialmente pericolosi.

Il microbiota intestinale esercita

un'azione modulatrice nello sviluppo del tessuto linfoide associato all'intestino, nella differenziazione delle cellule immunitarie intestinali, nella produzione di mediatori dell'immunità quali le immunoglobuline e peptidi antimicrobici (defensine). Inoltre, il microbiota interagisce con il sistema immunitario attraverso la modulazione di numerosi processi tra cui l'espansione delle popolazioni delle cellule T nei distretti extra-intestinali, tramite la produzione di acidi grassi a corta catena e il controllo dell'infiammazione. I batteri possiedono quindi specifici meccanismi per comunicare con l'ospite: un esempio è rappresentato dai recettori TLR-s (Toll Like Receptors) che giocano un ruolo centrale in questo processo (Bollrath *et al.*, 2013) e nell'uomo ne sono stati identificati più di 10 diverse tipologie. Questi recettori fanno parte del sistema immunitario innato che è il primo a intervenire durante i fenomeni infiammatori, promuovendo la produzione di citochine (Abt *et al.*, 2009).

Riconosciuta la stretta correlazione tra sistema immunitario e microbiota, la possibilità di integrare le popolazioni benefiche batteriche attraverso il consumo di integratori a base di probiotici, potrebbe rappresentare un valido sostegno nel mantenimento del benessere dell'individuo. I probiotici sono stati definiti dalla FAO (Food and Agriculture Organization) e dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), come "organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite".

I probiotici possono esercitare un'ampia gamma di effetti benefici riequilibrando lo stato di disbiosi, interagendo con il sistema immunitario dell'individuo, che a sua volta può innalzare le difese nei confronti dei microrganismi patogeni (Hickey *et al.*, 2016). I probiotici più comunemente impiegati sono rappresentati da specie appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* seguiti dai generi *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium* e *Bacillus*.

Nel caso di disordini gastrointestinali, spesso vengono impiegati lieviti tra i quali *Saccharomyces boulardii* e *Saccharomyces cerevisiae* (Szajewska *et al.*, 2012). I microrganismi per essere definiti probiotici devono possedere delle caratteristiche peculiari, tra cui ricordiamo: essere vivi e rimanere vitali in sufficiente quantità dopo l'ingestione, sopravvivere alle condizioni di estrema acidità dello stomaco e ai sali biliari e pancreatici, devono essere in grado di indurre una stimolazione a livello intestinale e di esercitare precisi e ripetibili effetti benefici nel soggetto che li assume.

Come agiscono i probiotici sul sistema immunitario?

È stato dimostrato che i probiotici

sono in grado di stimolare il sistema immunitario innato e acquisito producendo gli esopolisaccaridi, polimeri di unità zuccherine secreti nell'ambiente circostante (Hildago-Cantabrana *et al.*, 2014). Uno studio ha permesso di evidenziare la capacità dei probiotici di incrementare l'attività e la quantità dei leucociti, dei neutrofilo e delle cellule natural killer (Guillermard *et al.*, 2010). Inoltre, i microrganismi lattici sono in grado di aumentare l'espressione dell'interleuchina IL-10 e ridurre l'espressione delle citochine infiammatorie come il tumor-necrosis factor- α , IL-1b e IL-8 (Oliva *et al.*, 2012). I probiotici mantengono alti i livelli di immunoglobulina A e possono produrre batteriocine e sostanze quali la reuterina, ad azione antimicrobica (Fooks *et al.*, 2012).

Sebbene i meccanismi d'azione dei batteri lattici non siano ancora stati compresi nel dettaglio, l'ipotesi più accreditata è rappresentata dall'attivazione delle cellule T-helper e la tras migrazione delle stesse in un altro tessuto. In particolare i probiotici sarebbero in grado di attivare le cellule regolatrici delle T-helper (Treg), che a loro volta, attenuerebbero le risposte delle T-helper di classe 1 e 2. Una volta attivate, le cellule Treg si distribuiscono attraverso i linfonodi nei vari distretti corporei per attenuare l'eccessiva risposta immunitaria stimolata dagli antigeni (Leech *et al.*, 2007). Lyons *et al.* (2010) hanno dimostrato che un particolare ceppo di *Bifidobacterium* è in grado di indurre la stimolazione delle Tregs solo quando i topi lo assumono a partire dai primi giorni di vita, mentre, al contrario, un altro ceppo, poteva stimolare le cellule regolatrici sia in animali adulti sia in neonati. Questi dati suggeriscono una possibile interpretazione estensiva; peculiarità

ceppo-specifiche e fasi di vita dei soggetti trattati con il probiotico e maturità immunologica sono fattori strettamente importanti per determinare uno sviluppo positivo nella riduzione dei fenomeni infiammatori. Alcuni batteri lattici sono in grado di attivare le Tregs nel sistema linfoide associato all'intestino (GALT "gut-associated lymphoid tissue"), che possono poi essere traslocate per ridurre lo stato infiammatorio. Generalmente l'uso di probiotici è stato associato al trattamento delle patologie strettamente legate al sistema gastrointestinale. In questo lavoro cercheremo invece di offrire una panoramica sui possibili impieghi dei probiotici nel trattamento delle infezioni riguardanti le vie respiratorie superiori.

Probiotici e infezioni virali da rinovirus, otite media e faringo-tonsilliti

Il rinovirus è l'agente virale più comune nell'uomo ed è la causa del raffreddore. Ogni anno il picco infettivo è raggiunto tra i mesi di Settembre e Novembre ed è responsabile del 50% delle malattie da raffreddamento. Le complicazioni legate al raffreddore, nel 25% dei casi sono spesso riconducibili alle otiti dell'orecchio medio. A oggi, molti studi sono stati condotti per verificare l'efficacia dell'uso dei probiotici nei confronti delle malattie virali. Uno studio condotto su 94 bambini ospedalizzati affetti da un'infezione da rinovirus ha riportato una riduzione significativa dei fenomeni associati all'infezione nel gruppo che riceveva i probiotici rispetto al gruppo controllo (Luo *et al.*, 2014). I bambini trattati con il probiotico erano inoltre meno soggetti a ricadute. Un recente lavoro ha inoltre documentato che la somministrazione di *Bifidobacterium animalis lactis* in soggetti affetti da rinovirus era

in grado di stimolare le difese immunitarie naturali dell'organismo (Turner *et al.*, 2017). Di particolare interesse è l'impiego di *Streptococcus salivarius* K12 nel trattamento di faringo-tonsilliti e dell'otite media acuta (OMA) causate da agenti quali *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Recentemente Di Pierro *et al.* (2016) hanno riportato, in uno studio condotto su 222 bambini, che la somministrazione giornaliera di *Streptococcus salivarius* K12 riduceva in maniera significativa gli episodi di faringo-tonsillite e otite media rispetto al gruppo controllo trattato con placebo.

Impiego dei probiotici nel trattamento delle infezioni del tratto respiratorio

Negli ultimi anni i probiotici sono stati associati al trattamento farmacologico delle infezioni del tratto respiratorio (ITR), in quelle del tratto urogenitale, nel trattamento delle allergie e per le enterocoliti necrotizzanti, malattie autoimmuni e sindrome del colon irritabile (Didari *et al.*, 2015; AlFaleh *et al.*, 2014; Araujo *et al.*, 2015).

Le infezioni del tratto respiratorio (ITR), risultano essere una delle principali cause di malattia e mortalità in età pediatrica. Generalmente nel primo anno di vita un soggetto spesso è coinvolto in episodi di ITR e anche nei Paesi sviluppati un bambino su quattro soffre di fenomeni infettivi, ricorrenti e prolungati (Vesa *et al.*, 2001). L'impatto economico e sociale di queste infezioni non è trascurabile e rappresenta una sfida costante per la sanità pubblica, in particolare per i costi legati ai medicinali, quelli di ospedalizzazione, per l'assenza dalle scuole e dal luogo di lavoro da parte dei genitori (Diez-Domingo *et al.*, 2014).

La varietà degli agenti eziologici, l'uso scorretto degli antibiotici ad ampio spettro e la ridotta disponibilità di vaccini nei confronti della maggior parte dei virus, rendono difficile l'attuazione di una terapia profilattica adeguata ed efficace per il trattamento di queste infezioni (Andrews *et al.*, 2012).

A oggi, sono stati realizzati alcuni studi scientifici a supporto dell'impiego di microrganismi probiotici durante gli episodi di ITR. Alcuni di questi riportano un'associazione tra la riduzione dell'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio e il consumo di probiotici nei soggetti in età pediatrica. Tuttavia i dati scientifici risultano contrastanti, ragion per cui è spesso necessario fornire una revisione critica della letteratura disponibile. I benefici associati al consumo di probiotici per il benessere delle vie respiratorie è stato descritto in numerosi studi (Forsythe *et al.*, 2011, 2014; Yoda *et al.*, 2012; West, 2014). Uno dei primi studi che ha ipotizzato una possibile influenza del microbiota intestinale sulla salute del polmone e delle vie respiratorie superiori è stato effettuato in modello animale. Gli autori hanno osservato come il microbiota può svolgere un ruolo nel controllo delle infiammazioni polmonari. I topi che assumevano cellule di *Lactobacillus gasseri* inattivate al calore mostravano un incremento nell'espressione delle citochine e di altre molecole immunomodulanti, anche associate a modificazioni dei profili batterici intestinali (Yoda *et al.*, 2012). Inoltre, è stato descritto come *Lactobacillus rhamnosus* presenti proprietà immunostimolanti associate a una maggiore resistenza alle infezioni, sia verso il patogeno intestinale *Salmonella typhimurium*, sia verso *Streptococcus pneumoniae* patogeno delle vie respiratorie (Salva *et al.*, 2010).

Alvarez *et al.* (2011) hanno dimostrato come un trattamento preventivo effettuato con *Lactobacillus casei*, in topi successivamente infettati con *Pseudomonas aeruginosa*, fosse in grado di migliorare la risposta fagocitaria dei macrofagi a livello dell'alveolo polmonare. I modelli animali sono spesso impiegati nella valutazione delle risposte immunitarie nei confronti di uno specifico microrganismo patogeno. In letteratura sono altresì disponibili studi clinici randomizzati aventi l'individuo umano come soggetto della ricerca. Recentemente una review di Wang *et al.*, (2016) ha preso in considerazione alcuni studi effettuati sull'uomo come RCTs (Randomized Controlled Trials). I trials inclusi dagli autori nella meta analisi comprendevano il trattamento con probiotici del raffreddore comune, delle infezioni acute e delle infezioni del tratto intestinale e respiratorio. Tra questi, 17 trials, in cui erano inclusi complessivamente 4513 bambini, erano stati condotti su soggetti che avevano sviluppato almeno un episodio di ITR. Gli autori concludevano osservando come l'assunzione di probiotici, in confronto al placebo, riducesse il numero di soggetti che avevano sviluppato almeno un episodio di ITR, riportando una significatività a livello statistico. Nella review di Wang, nove degli studi analizzati prendevano invece in considerazione il tempo di durata degli episodi di ITR. La durata era stata calcolata come la somma dei giorni di malattia, divisa per il numero totale degli episodi infettivi sviluppati dai soggetti. In questo caso, non era stato possibile registrare un'evidenza statisticamente significativa nella riduzione della durata del periodo di ITR nel gruppo trattato con placebo rispetto a

quello trattato con probiotici. Un dato interessante però ottenuto tramite la metanalisi, riguardava la durata in giorni degli episodi di ITR di soggetti sottoposti in via preventiva all'assunzione di probiotici o placebo all'insorgenza dell'infezione. In questi trials era possibile osservare una riduzione statisticamente significativa del totale dei giorni di malattia nei soggetti trattati in via preventiva con probiotici. Il numero di giorni di assenza da scuola nei bambini trattati con probiotici è risultato, quindi, inferiore rispetto al gruppo trattato con il placebo. Durante lo svolgimento dei trials è stato possibile rilevare casi senza alcun effetto avverso correlato alla somministrazione dei probiotici, altri invece hanno mostrato effetti collaterali di intensità da moderata a rilevante.

Le infezioni del tratto respiratorio sono spesso suddivise in due categorie a seconda che coinvolgano le vie aeree superiori o inferiori. Tra quelle caratterizzanti le vie superiori è possibile riscontrare tonsilliti, faringiti, laringiti, sinusiti, otite media e raffreddore (Eceles *et al.*, 2007). I sintomi correlati a questo tipo di patologia includono mal di gola, mal di testa, tosse, occlusione nasale e pressione facciale. Le infezioni delle vie respiratorie profonde includono bronchiti e polmoniti. È stato riportato come manchino prove sufficienti a supporto dell'impiego dell'antibiotico come trattamento di elezione delle infezioni delle vie respiratorie (Alves Galvao *et al.*, 2016). Per tale ragione, l'obiettivo a cui ambire dovrebbe essere la riduzione sia della frequenza, sia della durata degli episodi di ITR. I meccanismi d'azione sottostanti alla correlazione tra il miglioramento degli episodi di ITR e l'uso di probiotici non sono ancora stati chiaramente definiti. Vari autori, analizzan-

do tramite una meta analisi, i dati disponibili a riguardo delle ITR associate all'uso di probiotici hanno concluso che l'impiego di questi ultimi nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni possa diminuirne intensità e durata.

Probiotici e fenomeni allergici

Un altro argomento degno di nota è quello riguardante le riniti, nella fattispecie le riniti di tipo allergico che caratterizzano il tratto nasale. Dai dati di popolazione è possibile osservare come circa il 30% delle persone nei Paesi sviluppati soffra di riniti allergiche, episodi di asma o di dermatite atopica. Sebbene non ci sia una terapia generalmente impiegata e riconosciuta come efficace nel trattamento delle riniti allergiche e che l'unico reale rimedio sia evitare l'esposizione all'allergene, è stato dimostrato che i probiotici esercitano un effetto benefico nel trattamento delle allergie (Bousquet *et al.*, 1998). Inoltre, è stato anche evidenziato come i probiotici possano essere impiegati con successo nel trattamento delle riniti allergiche (Yan *et al.*, 2011). Inizialmente sono stati valutati gli effetti dell'utilizzo di un solo ceppo batterico appartenente al genere *Lactobacillus* nel trattamento delle riniti allergiche. Più recentemente, è stato studiato l'effetto combinato di più specie batteriche appartenenti a diversi generi (Di Fortuna *et al.*, 2008). In questo ambito di applicazione è difficile stabilire quale sia il meccanismo che permette ai probiotici di esercitare un effetto positivo nel miglioramento delle riniti allergiche. Alcuni studi hanno dimostrato che i lattobacilli sono in grado di abbassare l'espressione delle interleuchine IL-5, IL-8 e IL-10 (Wasseberg *et al.*, 2011). *Bifidobacterium longum* sembra possedere un'azione

regolatrice delle cellule T-helper 2 (Walker *et al.*, 2008). In un altro studio è stata anche dimostrata l'efficacia di *Lactobacillus casei* Shirota nel trattamento delle riniti allergiche e dell'azione modulante sulle citochine e cellule T-helper. Da ricordare anche l'efficacia dei probiotici contro le riniti causate dagli acari della polvere (Ishida *et al.*, 2005) e quella di *Lactobacillus rhamnosus* GG nel trattamento dei disturbi associati al polline (Helin *et al.*, 2002).

Queste ricerche dimostrano come i probiotici potrebbero trovare una vasta applicazione nel trattamento delle riniti allergiche al fine di alleviare i sintomi che le caratterizzano, per quanto i dati reperibili in letteratura siano ancora contrastanti e necessitino di ulteriori approfondimenti.

Gli autori sono concordi sul possibile impiego di microrganismi probiotici per il trattamento delle riniti, ma ciò che deve essere ancora meglio definito è la specie-specificità di azione, le modalità e i tempi di somministrazione.

Alcuni studi hanno ipotizzato che il consumo di antibiotici e le cattive abitudini alimentari dei Paesi industrializzati possano aver indotto dei cambiamenti nei meccanismi di immunotolleranza promossi dal microbiota, incrementando così il rischio di sviluppare allergie, tra cui l'asma (Noverr *et al.*, 2005). L'ipotesi sopradescritta è stata verificata sperimentalmente attraverso il modello murino; lo studio ha permesso di osservare come la somministrazione di antibiotici causasse uno squilibrio delle popolazioni microbiche intestinali con conseguente diminuzione delle cellule T-helper 1 e della risposta immunitaria, favorendo quindi lo sviluppo di reazioni allergiche delle vie respiratorie (Oyama *et al.*, 2001). Dati epidemiologici hanno confermato una possibile correlazione tra la riduzione di lattobacilli

e bifidobatteri e lo sviluppo di allergie e asma (Björkstén *et al.*, 2004). Inoltre, altri trials clinici hanno dimostrato che la somministrazione alle gestanti di *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Lactobacillus fermentum* nelle prime fasi postnatali riduce lo sviluppo di fenomeni allergici nei bambini (Weston *et al.*, 2005). Tuttavia, sono presenti anche lavori nei quali non è stato riscontrato nessun miglioramento dei fenomeni allergici nonostante l'assunzione di probiotici (Vliagoftis *et al.*, 2008). Il modello animale ampiamente studiato ha permesso di definire con maggiore precisione la correlazione tra l'assunzione di batteri lattici e la modulazione degli eventi allergici associati alle vie respiratorie. Anche in questo caso, le capacità dei microrganismi probiotici risultano essere ceppo-specifiche e influenzate dal tipo di protocollo sperimentale applicato.

Probiotici e asma

L'asma è un'infiammazione cronica delle vie aeree caratterizzata da episodi di dispnea, difficoltà a respirare, oppressione toracica e tosse. Sebbene le cause dello sviluppo di questo disordine non siano ancora state identificate, il fattore di predisposizione più accreditato è rappresentato dall'atopia, una tendenza genetica a sviluppare fenomeni allergici. L'asma è un disturbo che affligge il 7-10% della popolazione e i costi sociali e personali di gestione annuale della patologia sono onerosi. Lo stato infiammatorio correlato all'asma genera un aumento di eosinofili, neutrofilo e cellule T-helper e un aumento del deposito di muco nelle vie aeree a causa dell'iperattività delle cellule di Goblet. I trattamenti farmacologici per gli attacchi di asma sono scelti in maniera soggetto-specifica a seconda della gravità dei sintomi. A oggi, i dati disponibili in letteratura sono limitati per quanto concerne l'uso dei probiotici per gli

attacchi di asma. Una recente review di Sulat *et al.* (2015) ha preso in considerazione 3 lavori in cui è stato associato l'uso di probiotici al fenomeno dell'asma. Due lavori, dei tre analizzati, hanno evidenziato un miglioramento dei sintomi asma-associati nei soggetti trattati con i probiotici quando paragonati al gruppo controllo. Il terzo studio non ha evidenziato miglioramenti dei sintomi al confronto con il placebo. Saranno quindi necessari ulteriori approfondimenti per definire l'eventuale associazione tra uso di probiotici e miglioramento dei sintomi nei soggetti asmatici.

La sicurezza d'uso dei probiotici

Un documento congiunto della FAO e dell'OMS sulla valutazione dell'impiego di probiotici afferma che le correlazioni documentate tra le infezioni sistemiche e l'uso di probiotici sono poche e generalmente limitate a pazienti caratterizzati da un particolare quadro clinico. La sicurezza di *B. lactis* è stata documentata sia per l'uso pediatrico sia per gruppi di soggetti particolarmente vulnerabili come i neonati pretermine, i bambini malnutriti e i soggetti nati da mamme affette da HIV. In generale, resta evidente che il beneficio che può essere apportato da un probiotico dipende da molti fattori tra cui i più importanti sono rappresentati dal ceppo batterico, dalla dose di somministrazione, dall'età dei soggetti a cui è destinato. L'uso di probiotici, sebbene in genere molto sicuro, potrebbe ipoteticamente causare fenomeni di sepsi in soggetti immunocompromessi, per cui i trattamenti con microrganismi vivi dovrebbero essere impiegati con cautela nelle popolazioni a rischio, sulla base del giudizio del medico.

La sfida delle terapie a base di probiotici

Prendendo in considerazione i la-

vori sopradescritti ed eventuali limitazioni di impiego, è possibile affermare come l'efficacia antinfiammatoria di un probiotico derivi dalla capacità del microrganismo di interagire con i recettori presenti sulle cellule della mucosa dell'ospite e di attivare una serie di specifici segnali. Purtroppo la conoscenza dei meccanismi di interazione batterio-ligando cellulare dell'ospite è ancora molto superficiale, per cui non è ancora chiaro come si potrebbe sfruttare questa preziosissima interazione per ottenere una risposta immunitaria più efficace. Tuttavia alcuni fattori coinvolti nell'interazione sono noti e comprendono la localizzazione di alcuni particolari batteri nel tratto intestinale, alcune loro componenti della parete e/o la produzione di particolari metaboliti. Gli studi in modello animale hanno permesso di verificare come i batteri lattici abbiano proprietà immunostimolanti e come possano migliorare la risposta immunitaria, non solo a livello intestinale. Sfortunatamente, questo effetto non è così chiaramente riscontrabile e misurabile nei soggetti umani, probabilmente a causa delle caratteristiche di inter-individualità del soggetto trattato, legato alla forte variabilità tra soggetto e soggetto dei fattori che condizionano la risposta al trattamento probiotico (patrimonio genetico, alimentazione, stile di vita, ecc). Inoltre, è stato riscontrato come le potenzialità immunostimolanti del probiotico possono essere influenzate dalla presenza di altri ceppi. Ai fini pratici potrebbe essere quindi utile ipotizzare un trattamento impiegando un singolo ceppo o più microrganismi probiotici insieme purché si realizzi una valutazione a priori delle loro capacità di interazione e dell'eventuale effetto sinergico. Lo stesso principio di riduzione dell'efficacia di un microrganismo introdotto per via

orale potrebbe infatti anche essere indotto dai componenti del microbiota intestinale stesso. Un'altra considerazione necessaria riguarda l'impossibilità di stabilire quali possano essere gli effetti immunomodulatori a lungo termine esercitati da un microrganismo probiotico. Allo stato dell'arte, è possibile affermare che l'efficacia terapeutica dei probiotici è stata dimostrata, ma ulteriori studi saranno necessari per definirne al meglio i meccanismi d'azione. Non è inoltre, da sottovalutare la possibilità di sviluppare un approccio alternativo all'uso dei microrganismi vivi e vitali. L'impiego di componenti della parete, per esempio i polisaccaridi o gli acidi lipoteicoici, o di prodotti di secrezione, potrebbero essere valutati per le loro capacità stimolanti del sistema immunitario. Questi composti presi singolarmente potrebbero stimolare il sistema immunitario riducendo tutte le problematiche legate alla ceppo-specificità o peculiarità del soggetto che potrebbero ostacolare l'azione del batterio vivo. Resta piuttosto evidente che studi approfonditi dovranno essere condotti al fine di comprendere tutti i meccanismi alla base dei processi di modulazione immunitaria con l'obiettivo di non sottostimare le potenzialità dell'impiego dei probiotici nelle malattie del tratto respiratorio.

*** UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE**

Bibliografia

Abt, M.C., Artis, D., 2009. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 25, 496-502. doi:10.1097/MOG.0b013e328331b6b4

Alfaleh, K., Anabrees, J., 2014. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 671, 584-671. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub3

Alvarez, S., Herrero, C., Bru, E., Perdigon, G., 2001. Effect of *Lactobacillus casei*

and yogurt administration on prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in young mice. *J Food Prot* 64, 1768-1774.

Alves Galvão, M.G., Rocha Crispino Santos, M.A., Alves da Cunha, A.J.L., 2016. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* doi:10.1002/14651858.CD007880.pub3

Andrews, T., Thompson, M., Buckley, D.I., Heneghan, C., Deyo, R., Redmond, N., Lucas, P.J., Blair, P.S., Hay, A.D., 2012. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: A systematic review and Meta-Analysis. *PLoS One* 7. doi:10.1371/journal.pone.0030334

Björkstén, B., 2004. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin. Immunopathol.* doi:10.1007/s00281-003-0142-2

Bollrath, J., Powrie, F.M., 2013. Controlling the frontier: Regulatory T-cells and intestinal homeostasis. *Semin. Immunol.* doi:10.1016/j.smim.2013.09.002

Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W., Knight, R., 2012. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell.* doi:10.1016/j.cell.2012.01.035

De Araujo, G.V., De Oliveira Junior, M.H., Peixoto, D.M., Sarinho, E.S.C., 2015. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: Systematic review based on randomized clinical trials. *J. Pediatr. (Rio. J.)* doi:10.1016/j.jped.2015.03.002

Di Felice, G., Barletta, B., Butteroni, C., Corinti, S., Tinghino, R., Colombo, P., Boirivant, M., 2008. Use of probiotic bacteria for prevention and therapy of allergic diseases: studies in mouse model of allergic sensitization. *J. Clin. Gastroenterol.* 42 Suppl 3, S130-S132. doi:10.1097/MCG.0b013e318169c463

Di Pierro, F., Colombo, M., Zanvit, A., Rotoli, A.S., 2016. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: A pilot investigation. *Drug. Health. Patient Saf.* 8, 77-81. doi:10.2147/DHPS.S117214

Didari, T., Mozaffari, S., Nikfar, S., Abdolla-



QUIMETAO ACCADEMIA OMOIOS

2° CORSO DI FORMAZIONE PROFESSIONALE DI QIGONG ANNO 2017-2019

Finalità: Formare insegnanti di Qigong che abbiano acquisito e padroneggino le basi teorico-pratiche e le conoscenze essenziali del Qigong oltre all'attitudine nella pratica e nell'insegnamento.

Le principali tecniche insegnate sono: Mille Mani Sacre, Otto Pezzi di Broccato, 5 Animal, Prevenzione contro il Cancro, Sviluppo delle Funzioni Celebrali, 6 Suoni Terapeutici, Tecnica dell'Albero, ecc.

Durata: Due livelli, ciascuno di due anni con diploma, dopo superamento esame

Orario: Venerdì 18:00 - 21:30
Sabato 09:00 - 12:30 / 13:00 - 15:30

Costo: 1.150,00€ + Soggiorno Residenziale
Iscrizione 150 € entro il 31 ottobre 2017
Inizio Corso il 17 - 18 Novembre 2017
Minimo 7 - Massimo 15 partecipanti

8° CORSO SETTIMANALE DI QIGONG
Lunedì ore 18:15 - 19:45

4° CORSO SETTIMANALE DI TAIJI QUAN STILE CHEN
Lunedì ore 20:00 - 21:30 Corso AVANZATI
Martedì ore 18:30 - 20:00 Corso PRINCIPIANTI

LEZIONI DI PROVA GRATUITE

Sede: Via B. Musolino, 23 - ROMA
Informazioni: 06 5816501 - 329 0924738

- hi, M., 2015. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072
- Diez-Domingo, J., Pérez-Yarza, E.G., Meleiro, J.A., Sánchez-Luna, M., Aguilar, M.D., Blasco, A.J., Alfaro, N., Lázaro, P., 2014. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect. Dis.* 14, 544. doi:10.1186/s12879-014-0544-x
- Eceles, M.P., Grimshaw, J.M., Johnston, M., Steen, N., Pitts, N.B., Thomas, R., Glidewell, E., MacLennan, G., Bonetti, D., Walker, A., 2007. Applying psychological theories to evidence-based clinical practice: Identifying factors predictive of managing upper respiratory tract infections without antibiotics. *Implement. Sci.* 2, 26. doi:10.1186/1748-5908-2-26
- FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO), World Health Organization (WHO); 2002
- Fooks, L.J., Gibson, G.R., 2002. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br. J. Nutr.* 88 Suppl 1, S39–S49. doi:10.1079/BJN2002628
- Forsythe, P., 2011. Probiotics and lung diseases. *Chest* 139, 901–908. doi:10.1378/chest.10-1861
- Forsythe, P., 2014. Probiotics and lung immune responses, in: *Annals of the American Thoracic Society*. doi:10.1513/AnnalsATS.201306-156MG
- Fox-Orenstein, A.E., Chey, W.D., 2012. Manipulation of the Gut Microbiota as a Novel Treatment Strategy for Gastrointestinal Disorders. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* 1, 41–46. doi:10.1038/ajgsup.2012.8
- Guillemard, E., Tondou, F., Lacoïn, F., Schrezenmeir, J., 2010. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 103, 58–68. doi:10.1017/S0007114509991395
- Helin, T., Haahtela, S., Haahtela, T., 2002. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 57, 243–246. doi:10.1039/011111j.1440-1754.2012.02508.x
- Hickey, L., Jacobs, S.E., Garland, S.M., 2012. Probiotics in neonatology. *J. Paediatr. Child Health.* doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02508.x
- Hidalgo-Cantabrana, C., Sánchez, B., Milani, C., Ventura, M., Margolles, A., Ruas-Madiedo, P., 2014. Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *Bifidobacterium* spp. *Appl. Environ. Microbiol.* 80, 9–18. doi:10.1128/AEM.02977-13
- Hooper, L. V., Littman, D.R., Macpherson, A.J., 2012. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science* (80-). 336, 1268–1273. doi:10.1126/science.1223490
- Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Hirata, H., Nishimura, A., Kajimoto, O., Fujiwara, S., 2005. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Dairy Sci.* 88, 527–533. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72714-4
- Leech, M.D., Benson, R. a, De Vries, A., Fitch, P.M., Howie, S.E.M., 2007. Resolution of Der p1-induced allergic airway inflammation is dependent on CD4+CD25+Foxp3+ regulatory cells. *J. Immunol.* 179, 7050–7058. doi:10.4049/jimmunol.179.10.7050
- Luoto, R., Ruuskanen, O., Waris, M., Kalliomäki, M., Salminen, S., Isolauri, E., 2014. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 405–413. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.020
- Lyons, A., O'Mahony, D., O'Brien, F., MacSharry, J., Sheil, B., Ceddia, M., Russell, W.M., Forsythe, P., Bienenstock, J., Kiely, B., Shanahan, F., O'Mahony, L., 2010. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clin. Exp. Allergy* 40, 811–819. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03437.x
- Macpherson, A.J., McCoy, K.D., 2013. Stratification and compartmentalisation of immunoglobulin responses to commensal intestinal microbes. *Semin. Immunol.* doi:10.1016/j.smim.2013.09.004
- McLoughlin, R.M., Mills, K.H.G., 2011. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 1097–1107. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.012
- Neish, A.S., 2009. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology.* doi:10.1053/j.gastro.2008.10.080
- Noverr, M.C., Huffnagle, G.B., 2005. REVIEW The “microflora hypothesis” of allergic diseases. *Crit. Care Med.* 35, 1511–2010. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02379.x
- Noverr, M.C., Huffnagle, G.B., 2004. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.* doi:10.1016/j.tim.2004.10.008
- Oliva, S., Di Nardo, G., Ferrari, F., Mallardo, S., Rossi, P., Patrizi, G., Cucchiara, S., Stronati, L., 2012. Randomised clinical trial: The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35, 327–334. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x
- Salva, S., Villena, J., Alvarez, S., 2010. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: Impact on intestinal and respiratory infections. *Int. J. Food Microbiol.* 141, 82–89. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.013
- Smith, K., McCoy, K.D., Macpherson, A.J., 2007. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin. Immunol.* doi:10.1016/j.smim.2006.10.002
- Sulat, R., 2015. Are Probiotics Effective at Reducing the Symptoms of Asthma in Children From Birth to Twelve-Years Old? http://digitalcommons.pcom.edu/pa_systematic_reviews/251
- Szajewska, H., Konarska, Z., Kołodziej, M., 2016. Probiotic Bacterial and Fungal Strains: Claims with Evidence. *Dig. Dis.* doi:10.1159/000443359
- Turner, R.B., Woodfolk, J.A., Borish, L., Steinke, J.W., Patrie, J.T., Muehling, L.M., Lahtinen, S., Lehtinen, M.J., 2017. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection - A randomised controlled trial. *Benef. Microbes* 8, 207–215. doi:10.3920/BM2016.0160
- Vesa, S., Kleemola, M., Blomqvist, S., Takala, A., Kilpi, T., Hovi, T., 2001. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20, 574–581. doi:10.1097/00006454-200106000-00006
- Vliagoftis, H., Kouranos, V.D., Betsi, G.I., Falagas, M.E., 2008. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 101, 570–9. doi:10.1016/S1081-1206(10)60219-0
- Wang, Y., Kasper, L.H., 2014. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain. Behav. Immun.* doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015
- Wang, Y., Li, X., Ge, T., Xiao, Y., Liao, Y., Cui, Y., Zhang, Y., Ho, W., Yu, G., Zhang, T., 2016. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 95, e4509. doi:10.1097/MD.00000000000004509
- Wassenberg, J., Nutton, S., Audran, R., Barbier, N., Aubert, V., Moulin, J., Mercenier, A., Spertini, F., 2011. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 41, 565–573. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03695.x
- West, C.E., 2014. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 17, 261–266. doi:10.1097/MCO.0000000000000044
- Weston, S., Halbert, A., Richmond, P., Prescott, S.L., 2005. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch. Child.* 90, 892–897. doi:10.1136/adc.2004.060673
- Yan, F., Polk, D.B., 2011. Probiotics and immune health. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 27, 496–501. doi:10.1097/MOG.0b013e-32834baa4d
- Yang, G., Liu, Z.-Q., Yang, P.-C., 2013. Treatment of allergic rhinitis with probiotics: an alternative approach. *N. Am. J. Med. Sci.* 5, 465–8. doi:10.4103/1947-2714.117299