



a cura dei proff. Salvatore Cucchiara e Maurizio Mennini

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile – Sapienza Università di Roma – Policlinico Universitario Umberto I



2 maggio 2015 – La problematica della reale efficacia dei probiotici in Medicina è assolutamente una tematica attuale. È sufficiente, infatti, effettuare una ricerca del termine “Probiotics” sul motore di ricerca Pubmed per rendersene conto: 12.085 risultati (di cui la maggior parte relativi agli ultimi 5 anni) confermano l’attenzione dei ricercatori a questo settore. Ippocrate, il padre della Medicina Occidentale, sosteneva, seppure senza le conferme moderne della medicina molecolare, il ruolo centrale dell’apparato digerente sul mantenimento della salute dell’individuo. Questa intuizione è stata poi confermata dall’evidenza che ben il 65% del Tessuto Immunitario così come l’80% dei tessuti produttori immunoglobuline si trovano proprio nell’apparato digerente.

In quest’ottica appare evidente che l’apparato digerente si pone come la più importante interfaccia esistente tra organismo ed ambiente esterno. Cercando di comprendere il funzionamento di tale interfaccia, è emerso il ruolo essenziale della flora microbica che la caratterizza: il Microbiota. Quest’ultimo si caratterizza in modo diverso sin dalla nascita: il tipo di parto condotto induce infatti lo sviluppo di popolazioni microbiche differenti nei vari individui avviando sin dalla nascita una vera e propria regolazione del sistema immunitario. Le differenze proseguono poi sulla base del tipo di allattamento condotto. Nasce quindi l’esigenza di modulare il Microbiota. A tale scopo sono stati messi a punto i probiotici: microrganismi vivi che se somministrati alle dosi adeguate possono conferire benessere all’organismo ricevente.

Secondo evidenze recenti, i probiotici sono in grado di influenzare direttamente il sistema immunitario dal punto di vista dell'immunità innata: attraverso l'adesione all'epitelio intestinale attuano uno stimolo diretto nelle Placche del Peyer: le Cellule dendritiche mature stimolate inducono l'attivazione delle cellule NK attraverso la produzione di IL-12 e IL-15 e quindi la produzione di IFN-gamma. Inoltre, attraverso l'adesione ai Toll-like Receptors (CpG DNA (TLR9), peptidoglicano, acido lipoteicoico e LPS (TLR2, TLR1 e TLR4) inducono un importante effetto sulla maturazione cellulare e la produzione di citochine.

È stato dimostrato che i probiotici hanno però anche un effetto sull'immunità cellulare: inducono un decremento dell'attività dei linfociti Th2, un incremento dell'attività dei linfociti Treg e la differenziazione dei linfociti B a plasmacellule produttrici IgA secretorie nel lume intestinale. Il ruolo dei Probiotici può essere quindi suddiviso in tre principali campi di azione:

Azione microbiologica

1. Modulazione della composizione del Microbiota;
2. Adesione competitiva ai recettori con prevenzione di invasione di patogeni;
3. Produzione di Batteriocina con prevenzione di crescita di patogeni.

Azione epiteliale

1. Modulazione delle cellule della barriera epiteliale;
2. Espressione di proteine delle Tight Junction;
3. Produzione di SCFA (Acidi Grassi a catena breve) con miglioramento della barriera epiteliale e azione antiinfiammatoria.

Azione immunologica

1. Modulazione dell'Immunità innata (Maturazione Cellule Dendritiche);
2. Modulazione del bilancio Th1/ Th2;
3. Incremento del numero e dell'attività delle cellule Treg.

Basta però osservare il parere dell'opinione pubblica per capire che il reale ruolo dei probiotici è ancora controverso, non realmente compreso e forse sopravvalutato. A tale scopo appare necessaria una revisione critica sul loro uso, soprattutto in ambito pediatrico.

Partendo dalla prima patologia gastrointestinale dell'individuo: l'enterocolite necrotizzante (NEC). In uno studio comparso nel 2010 su PlosOne dei ricercatori riescono ad individuare una possibile equazione matematica che esprima la relazione esistente tra la flora microbica residente, quella patogena e la permeabilità intestinale. Attraverso delle estrapolazioni riescono quindi a realizzare un vero e proprio modello matematico che afferma il reale possibile ruolo dei probiotici nella cura della NEC. Per un parametro soglia, il trasporto di batteri oltre la barriera epiteliale appare determinato da 2 fattori:

1. Concentrazione delle 2 colonie di batteri nel lume (Probiotici e Microrganismi Patogeni);
2. Permeabilità della barriera epiteliale.

Se la velocità di trasporto dei batteri oltre il lume non supera il coefficiente di competizione, la presenza di batteri probiotici migliora lo steady state. La stabilità della barriera diminuisce la risposta infiammatoria.

Il modello matematico chiarisce perché partire da una più elevata concentrazione di batteri probiotici (bambini nati da parto eutocico) costituisca un fattore sfavorente la comparsa di NEC. Se però andiamo ad analizzare la più recente metanalisi Cochrane sul reale ruolo dei probiotici nella NEC ci rendiamo conto che per quanto la supplementazione enterale di Probiotici possa prevenire lo sviluppo di NEC severa nei neonati pretermine, gli studi analizzati appaiono disomogenei e a volte estremamente discordanti.

Appare, inoltre, scarsamente definito il ceppo più indicato per l'impiego nella NEC. Cercando di comprendere il possibile impiego di Probiotici nel trattamento delle coliche gassose del lattante, emerge, da una metanalisi comparsa su *Jama Pediatrics*, che su 12 studi presi in considerazione, la metà risulta favorevole al loro impiego.

Anche in questo caso però gli studi appaiono difficilmente confrontabili. Tre di questi studi appaiono favorevoli all'impiego di *L. reuteri* nella riduzione del pianto del lattante. L'efficacia di tale *Lactobacillus* veniva quindi confrontata in uno studio comparso su *Pediatrics* nel 2007 a quella del ben noto simeticone con risultati incoraggianti. Purtroppo tale studio appariva inficiato però da alcuni limiti metodologici: Popolazione esigua, Pazienti solo con allattamento materno e disegno dello studio non in cieco.

Procedendo ad una analisi delle altre possibili condizioni di impiego emerge che sembra incerto il miglioramento del potenziale di eradicazione nella terapia per *Helicobacter pylori*. Appare utile raccomandare l'uso di Probiotici ai pazienti che riferiscono storia precedente di diarrea da antibiotici o nei pazienti con fattori di rischio di sviluppo di infezione da *Clostridium difficile*.

Le Linee guida ESPGHAN per il trattamento della gastroenterite acuta raccomandano l'uso di *Lactobacillus GG* o *Saccharomyces boulardii*. Alcuni studi sembrano promettenti nell'impiego dei Probiotici come supporto alla Dieta Priva di Glutine nei pazienti celiaci per la modulazione dell'immunità mucosale e il miglioramento della permeabilità intestinale nel processo progressivo di mucosal healing.

Secondo uno studio di Nobili V, un ciclo breve di VSL#3 migliora significativamente la steatosi epatica e il BMI nei bambini affetti da NAFLD. Sempre in ambito epatologico, nella colangite sclerosante l'uso di probiotici non sembra invece dare miglioramenti clinici e degli indici ematochimici. Analizzando il possibile ruolo dei Probiotici nel trattamento delle IBD: tutti gli studi dedicati all'uso di Probiotici nella Malattia di Crohn mostrano delle significative limitazioni e non appaiono conclusivi. Nella Rettocolite Ulcerosa molte specie sembrano invece mostrare un buon trend nell'induzione della remissione e nel suo mantenimento. Nella pouchite le evidenze sembrano supportare l'impiego di VSL#3 nel mantenimento della remissione.

Infine secondo l'EAACI scarse evidenze supportano l'efficacia dei probiotici nel trattamento delle allergie alimentari a causa della profonda discrepanza esistente tra risultati negli studi *in vitro* e *in vivo*.