



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento Agronomia Animali Alimenti Risorse Naturali
e ambiente
Dipartimento Medicina Animale, Produzioni e salute

Corso di laurea in
SCIENZE E TECNOLOGIE ALIMENTARI

**CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE
DEI PROBIOTICI
E
RUOLO SULLA SALUTE UMANA**

Relatore
Prof. Paolo Catellani

Laureanda
Rachele Bovo
Matricola n. 1202225

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE:

	pagina
Riassunto	5
Abstract	7
Scopo della tesi	9
1. Introduzione ai probiotici	
1.1 Definizione e caratteristiche generali	11
1.2 Storia del termine probiotico	15
1.3 Probiotici e prebiotici a confronto	17
2. Funzioni dei probiotici sull'uomo	
2.1 Effetti positivi	21
2.2 Effetti avversi	32
3. Probiotici e rapporto con il Covid-19	37
Considerazioni finali	47
Bibliografia	49
Sitografia	51

RIASSUNTO

In questo elaborato viene argomentato il tema dei probiotici, microrganismi vivi non patogeni appartenenti specialmente ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Vengono somministrati per migliorare l'equilibrio microbico intestinale tramite integratori alimentari, farmaci e alcuni prodotti, specialmente lattiero caseari, come lo yogurt.

I probiotici vengono molto spesso associati ai prebiotici, che ne rappresentano il loro nutrimento, completandosi pertanto in simbiotici: in tal modo esprimono una maggiore efficacia. In generale, sono in grado apportare benefici alla salute umana, come nel caso del trattamento della diarrea o nella cura dell'eczema atopico. In altri casi possono avere effetti collaterali, di lieve espressione, come flatulenza, gonfiore addominale e costipazione, attribuiti in particolar modo alle persone appartenenti a categorie a rischio. Sono stati riportati rari eventi di traslocazione batterica e successiva infezione multiorgano.

Alcuni studi recenti stanno rilevando la fondamentale funzione dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento della malattia da Coronavirus 19 (*Covid-19*). Dato che la malattia può essere aggravata da una situazione di disbiosi microbica intestinale è possibile, grazie all'assunzione dei probiotici, limitare la gravità, la durata dei sintomi e inibire la replicazione virale, mantenendo in equilibrio il microbiota.

ABSTRACT

This essay discusses about probiotics.

It consists in, non-pathogen, living microorganism belonging specifically to genres Lactobacillus and Bifidobacterium.

They are administered to improve the intestinal microbiotic balance by food supplements, drugs and other dairy products like yogurt.

Probiotics are very often associated to prebiotics, that represent their nourishment, turning into symbiotics: so they increase their efficiency.

Generally, they can improve health and induce positive impact such as in the treatment of diarrhea or atopic eczema. Sometimes they have few side effects, overall mild symptoms like flatulence, abdominal bloating and constipation referring specifically to risk category people. Rare cases of bacterial translocation turning into multi-organs infection have been noticed.

Fundamental probiotics' functions is preventing and treating Coronavirus 19 disease have been disclosed by recent studies. As the disease acquires danger by an intestinal microbiotics dysbiosis thanks to the assumption of them is possible to reduce either severity or symptoms' duration and inhibit viral replication keeping the microbiota balanced.

*Ai miei genitori, che mi hanno accompagnato e sostenuto ogni giorno,
che i miei traguardi possano ricambiare tutti i sacrifici fatti per me.*

*A me stessa, per averci creduto sempre e non aver mai mollato di fronte
alle difficoltà, goditi questo momento, te lo meriti tutto.*

SCOPO DELLA TESI

Partendo da una dettagliata descrizione dei microrganismi probiotici, vengono illustrate le loro caratteristiche generali e i requisiti tecnologici, funzionali, fisiologici e di sicurezza, fondamentali per poterli definire tali.

Viene poi illustrata la storia del termine probiotico, utilizzato per la prima volta da *E. Metchnikoff*, il quale scoprì i loro effetti sulla salute umana, che ha poi subito lievi variazioni nel corso degli anni, fino al termine definitivo emanato nel 2001 da *FAO* e *OMS*, utilizzato ancora oggi. Più recentemente l'attenzione si è concentrata anche sui nuovi concetti di *paraprobiotici* o di *postbiotici*, ossia microrganismi inattivati o non vitali e i sottoprodotti del loro metabolismo, che potrebbero essere benefici per l'ospite.

Le azioni benefiche dei probiotici possono essere accentuate associandoli ai prebiotici, che ne stimolano la proliferazione, ottenendo quindi i simbiotici che sono prodotti funzionali con produttività e utilità superiori.

Successivamente vengono descritti i principali effetti positivi dei probiotici nel trattamento di numerosi disturbi, tra cui la diarrea acuta o legata all'utilizzo di antibiotici, sono in grado di alleviare i sintomi legati all'intolleranza al lattosio, dermatiti, asma e persino condizioni psicologiche, sono stati inoltre individuati vantaggi di questi microrganismi nel controllo di importanti fattori di rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda le problematiche correlate all'assunzione di probiotici, invece, i soggetti maggiormente coinvolti appartengono a categorie a rischio, come gli ospiti immunocompromessi, e sono tendenzialmente trascurabili, ad eccezione di alcuni rari casi di traslocazione batterica, ovvero spostamento dei batteri dal lume intestinale a causa di una barriera intestinale ridotta o lesionata, verso vari distretti del corpo causando setticemia e infezioni.

Per concludere, l'elaborato affronta il tema del Covid19, con una prima descrizione generale della malattia e in seguito lo studio del possibile utilizzo dei probiotici come elementi per limitare l'infezione ed eventualmente trattarla, ponendo come obiettivo una buona ed equilibrata composizione microbica intestinale. Aspetto rafforzato dall'esistenza sempre più evidente di un'"asse", ossia un collegamento tra intestino e polmone, i cui equilibri si influenzano a vicenda. Nonostante il loro utilizzo non sia ancora stato totalmente approvato, stanno aumentando rapidamente le evidenze di un loro potenziale utilizzo come cura contro il virus.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE AI PROBIOTICI

1.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE GENERALI

Il termine probiotico è stato coniato per la prima volta negli anni '60, deriva dal latino *pro* e dal greco *bios*, ossia “a favore della vita”, poiché si tratta di microrganismi non patogeni che, se ingeriti in quantità adeguate, conferiscono beneficio alla salute dell'ospite¹. Come definiscono FAO e OMS, infatti, i probiotici devono essere vivi e vitali al momento del consumo e la loro efficacia è legata alle quantità ingerite.

Un recente panel di esperti ha indicato come ottimale un numero di cellule vive pari a 10⁹ CFU/ml o CFU/g, indipendentemente dal microrganismo in questione. Pertanto, ogni giorno, dovrebbero essere consumati 100 g di probiotici per fornire la dose richiesta al corpo umano².

“Probiotico” è l'opposto di “antibiotico”: dal profilo etimologico antibiotico significa letteralmente “contro la vita”, ovvero un farmaco, naturale o di sintesi, che va a rallentare o bloccare la proliferazione di alcuni batteri, responsabili di eventuali infezioni³ e, a differenza del probiotico, riduce la concentrazione microbica, quando invece il supporto alla salute è dato dall'aumento del numero di microrganismi. Questo implemento microbico viene concretizzato dai probiotici che dopo essere stati ingeriti, raggiungono e colonizzano l'intestino, per eseguire la propria funzione.

A tale scopo, è fondamentale che essi siano acido-tolleranti, ossia in grado di sopravvivere alle condizioni alle quali sono sottoposti durante il transito gastrico, date dalla sintesi di acido cloridrico da parte delle cellule parietali dello stomaco e capaci di superare l'effetto emulsionante della bile sintetizzata nel duodeno⁴.

Un batterio, inoltre, per essere denominato probiotico, deve presentare altre peculiarità e requisiti (Tabella 1.1) come, ad esempio, il mantenimento della vitalità durante la lavorazione e la conservazione, non essere portatore di antibiotico-resistenze, la capacità di aderire alla mucosa intestinale, essere di origine umana, la facilità di applicazione nei prodotti e la resistenza al trattamento fisico-chimico degli alimenti.

¹ Hamilton-Miller et al., 2003.

² Chugh e Kamal-Eldin., 2020.

³ <https://www.medicitalia.it/dizionario-medico/antibiotico/>

⁴ Morelli, 2019.

Tabella 1.1 Requisiti fondamentali dei batteri probiotici.

<u>Requisiti</u>	<u>Proprietà</u>
Requisiti di sicurezza	Origine e lunga storia di utilizzo sicuro. Assenza di caratteri patogeni e virulenti. Incapacità di produrre tossine. Non veicolo e trasferimento di geni di antibiotico-resistenza. Dimostrazione della mancata infezione in soggetti immunodepressi. Valutazione delle attività metaboliche. Sorveglianza post-marketing ¹ .
Requisiti tecnologici	Stabilità genetica. Vitalità durante le fasi di processazione e immagazzinamento. Resistenza ai fagi ² .
Requisiti funzionali	Tolleranza ad acido cloridrico, succhi intestinali e bile. Adesione alla superficie della mucosa intestinale. Effetti documentati sulla salute.
Requisiti fisiologici desiderabili	Attività antagonista verso patogeni come <i>Helicobacter pylori</i> . Attività antimutagene e anticancerogene.

¹ Metodo di valutazione delle prestazioni e di eventuali reazioni avverse legate all'uso dei probiotici riportati in tabella 1.2.

² Sono virus che agiscono esclusivamente nei confronti dei batteri.

Fonte: Carpuso, (2016).

Essi, infatti, vengono integrati in diversi tipi di prodotti quali alimenti, nominati in questo modo “fortificati”, farmaci e supplementi dietetici sotto forma di compresse, pillole o bustine contenenti batteri in forma liofilizzata, che ne garantisce il mantenimento della vitalità fino al momento del consumo. La liofilizzazione è un processo di essiccazione in cui i batteri prima vengono congelati, per bloccare l'attività metabolica, e poi liofilizzati tramite sublimazione, una pratica che prevede il passaggio diretto da stato solido a gassoso⁵.

I probiotici vengono spesso consigliati da nutrizionisti e medici per favorire la longevità: tra i diversi effetti benefici, essi possono limitare fenomeni di diarrea e disturbi gastrointestinali legati all'utilizzo di antibiotici, controllare le infezioni vaginali, stimolare l'attività del sistema immunitario e molti altri.

⁵ <https://www.kairosafe.it/img/cms/Guide/Conservazione%20ceppi.pdf>

Le specie batteriche maggiormente utilizzate come probiotici appartengono ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ma possono essere usati come tali anche il lievito *Saccharomyces cerevisiae* e altre specie di *Bacillus* e batteri propionici.

Nella tabella 1.2 sono menzionate le più importanti specie batteriche usate come probiotici.

Tabella 1.2 Collezione internazionale delle principali specie usate come probiotici.

Lactobacilli	Bifidobacteria	Altri batteri	Lieviti
<i>Lactobacillus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei/paracasei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactococcus lactis</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> <i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i>	<i>Bacillus</i> <i>Bc. cereus</i> <i>Bc. coagulans</i> <i>Bc. clausii</i> <i>Bc. cubtilis</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Saccharomyces</i> <i>S. cerevisiae</i>
<i>Leuconostoc</i> <i>Le. citreum</i> <i>Le. mesenteroides</i> <i>Oenococcus oeni</i>		<i>Propionibacterium</i> <i>P. acidipropionici</i> <i>P. freudenreichii</i> <i>P. jensenii</i> <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i>	
<i>Pediococcus</i> <i>Pd. acidilactici</i> <i>Pd. pentosaceus</i> <i>Sporolactobacillus</i> <i>inulinus</i>			

Fonte: Carpuso, (2016).

I batteri lattici, comprese le specie di *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* e *Streptococcus*, sono considerati fondamentali perché hanno una duplice funzionalità: sono, in primo luogo, ritenuti vantaggiosi per la salute dell'uomo e in egual modo vengono tradizionalmente usati per la conservazione dei prodotti alimentari.

I LAB, acronimo inglese di batteri dell'acido lattico, possiedono un metabolismo fermentativo, che prevede, in assenza di ossigeno, la trasformazione di una molecola di glucosio in due molecole di piruvato, ridotte poi ad acido lattico, determinando un abbassamento del pH dell'alimento, che limita dunque un'ipotetica contaminazione patogena, e conferendo al prodotto un gusto caratteristico. In specifiche condizioni

possono produrre perossido di idrogeno e batteriocine, come nisina e pediocina, ossia molecole tossiche che provocano un effetto dannoso esclusivamente nei confronti dei batteri patogeni.

Ipotizzando ciò, Metchnikoff⁶ scriveva: «*Poiché la fermentazione lattica è così utile nell'arrestare i fenomeni putrefattivi in generale, perché non utilizzarla allo stesso scopo nel tubo digerente?*⁷». Egli riteneva che la presenza di batteri nell'intestino potesse influenzare positivamente la salute: aspetto che fu, in seguito, dimostrato tramite diverse analisi d'identificazione del ceppo, eseguite sia per motivi di sicurezza sia per verificare la modalità d'azione dei batteri.

La fermentazione, a livello globale, viene usata in una vasta gamma di alimenti quali cereali, orto-frutta, latte, birra, carne e pesce, tuttavia le forme più comuni di probiotici si trovano nei prodotti caseari⁸. Nella tabella 1.3 troviamo alcuni esempi:

Tabella 1.3 Esempi di prodotti caseari fortificati con probiotici

Prodotto	Azienda produttrice	Probiotico	Descrizione
Activia	Dananone	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Latte fermentato ¹ . <i>B. animalis</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> .
Actimel	Dananone	<i>Lactobacillus casei</i>	Latte fermentato. <i>L. casei</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> .
Yakult	Yakult	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Bevanda di latte fermentato scremato. Contiene <u>solo</u> <i>L. casei</i> Shirota. Dal nome del medico giapponese che lo scoprì.

¹ Lo yogurt è il risultato della fermentazione di due fermenti probiotici specifici, ossia *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, il latte fermentato invece può contenere specie batteriche diverse.
Fonte: elaborato personale.

⁶ Importante biologo russo, che vinse il Premio Nobel per la Medicina per la scoperta del meccanismo di fagocitosi (1908) e lanciò per la prima volta sul mercato europeo lo yogurt, poiché riteneva benefiche le sue proprietà probiotiche.

⁷ Carpuso, 2016.

⁸ AA vari, 2010.

1.2 STORIA DEL TERMINE PROBIOTICO

La storia moderna dei probiotici inizia nel 1900 con gli studi innovativi di Elie Metchnikoff. Mentre Pasteur identificava i microrganismi come responsabili del processo di fermentazione, Metchnikoff cercava di scoprire il loro effetto sulla salute umana. Ha associato la maggiore longevità della popolazione bulgara al consumo regolare di latticini fermentati, come lo yogurt, e ha suggerito che i Lattobacilli potrebbero contrastare gli effetti putrefattivi del metabolismo gastrointestinale, che contribuiscono alle malattie e all'invecchiamento. A riguardo, Ippocrate, 2000 anni prima, dichiarò che «la morte è nelle viscere» e che «*la cattiva digestione è la radice di ogni male*».

Metchnikoff affermò che la dipendenza dei microbi intestinali al cibo, consente di adottare misure per modificare il microbiota e sostituire i microrganismi dannosi con quelli utili. Sosteneva che i probiotici avessero un'influenza positiva sulla salute e fossero in grado di prevenire l'invecchiamento: ipotesi che ha favorito la nascita dell'industria casearia in Francia (la prima in Europa), grazie all'uso di un latte fermentato ottenuto dal *Bacillus bulgaricus*.

La parola "probiotico" è stata introdotta nel 1953 dallo scienziato tedesco Werner Kollath, che la definì «*sostanza attiva essenziale per uno sano sviluppo della vita*». In seguito, nel 1965, questo termine fu utilizzato da Lilly e Stillwell in un contesto diverso: per descrivere «*sostanze secrete da un microrganismo, che stimolano la fase logaritmica di crescita di altre specie microbiche*».

Nel 1974 Parker li ha spiegati come «*organismi e sostanze che contribuiscono all'equilibrio microbico intestinale*», definizione che mette in relazione il consumo di probiotici e la microflora intestinale, ma la parola sostanze conferiva una connotazione che includerebbe anche gli antibiotici.

Più precisamente, Fuller nel 1989 ha definito i probiotici come «*integratori alimentari microbici vivi che agiscono beneficamente sull'animale ospite migliorando il suo ecosistema intestinale*».

Nel 2001 Schrezenmeir e De Vrese consideravano, generalmente, i probiotici come organismi vivi con un effetto vantaggioso sulla salute, indipendentemente dal loro sito di azione sull'uomo. Nello stesso anno FAO e OMS hanno diffuso come definizione:

«*microrganismi vivi che, se somministrati in adeguate quantità, conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite*».

Nel 2013, poi, l'ISAPP, *International Scientific Association for Probiotic and Prebiotic*, ha aggiustato leggermente la definizione mantenendola, comunque, quasi identica a quella precedente.

Da questo momento in poi la definizione è stata ampiamente utilizzata dalla comunità scientifica ed è un criterio per considerare farmaci, alimenti e integratori come prodotti probiotici nella maggior parte dei governi istituzionali.

Il concetto di vitalità è un fattore cruciale per considerare un microrganismo come probiotico, anche se, i risultati degli ultimi anni hanno rilevato che le cellule inattivate e i metaboliti cellulari potrebbero avere effetti benefici significativi per la salute dell'uomo.

A partire dal 2004, infatti, molti ricercatori hanno iniziato a definire funzionali le proprietà dei probiotici morti: Zhang *et al* hanno dimostrato che le cellule di *Lactobacillus rhamnosus* uccise dal calore sono più efficaci rispetto a quelle vive sulla regolazione della risposta infiammatoria e sono in grado di inibire l'adesione di batteri patogeni a livello intestinale⁹.

Nel 2011 Taverniti e Guglielmetti proposero il termine "paraprobiotico" per indicare cellule non vitali, intatte o rotte, che conferiscono beneficio alla salute dell'ospite se somministrate in quantità adeguate. L'inattivazione non garantisce necessariamente la loro morte: le cellule potrebbero essere vive, ma non attive. In altre parole, la cellula potrebbe trovarsi in VBNC, ossia stato metabolicamente attivo ma incapace di riprodursi, in cui si trova in risposta a situazioni di stress determinate da condizioni ambientali, come la mancanza di nutrienti o l'aumento della temperatura, alle quali reagisce con una serie di cambiamenti morfologici e fisiologici finalizzati a sopravvivere a tali condizioni avverse.

"Postbiotico", invece, è stato definito come fattore solubile secreto da batteri vivi o rilasciato dopo la lisi batterica, che include enzimi, polisaccaridi, proteine, vitamine, acidi grassi e peptidi che influiscono beneficamente sull'ospite.

⁹ Zendeboodi et al., 2020.

Nonostante la parola probiotico risalga al 1953, la storia dei probiotici è antica quanto quella umana, poiché si ipotizza che quando l'agricoltura iniziò a sostituire la caccia, circa 10.000 anni fa, l'uomo iniziò a produrre cibi e bevande fermentati.

La prima documentazione scritta, riguardo il loro effetto salutare, è riportata sulla Bibbia Persiana, in cui la Genesi afferma che Abramo doveva la sua longevità al consumo quotidiano di prodotti a base di latte fermentato.

Gli antichi popoli nomadi, inoltre, conservavano il latte di vacca, pecora, capra e cammello in bottiglie ricavate dalla pelle o dallo stomaco dell'animale stesso: in questo modo il latte entrava a contatto diretto con i batteri, che, probabilmente, erano gli antenati degli *acidophilus* e *bulgaricus*, oggi molto conosciuti.

La leggenda narra che uno di questi pastori in viaggio nel deserto, dimenticò il latte in un sacchetto di pelle di capra, ritrovandolo, poi, trasformato in una sostanza densa e cremosa. Questo prodotto è stato chiamato "yogurt" e, da quel momento in poi, fu considerato l'elisir di lunga vita.

1.3 PROBIOTICI E PREBIOTICI A CONFRONTO

Si tratta di due elementi con una sostanziale differenza, quello che però certamente li accomuna è la capacità di apportare benefici al nostro stato generale di salute. Mentre i probiotici sono microrganismi buoni e vivi, che favoriscono l'equilibrio della flora intestinale, i prebiotici sono ingredienti alimentari non vitali e non digeribili che, essendo il nutrimento dei probiotici, stimolano selettivamente la loro proliferazione, esercitando un effetto positivo sulla salute. Per meglio dire, essi subiscono la fermentazione della microflora intestinale, poiché sono fonti di energia per la stessa.

La scoperta dei prebiotici è più recente rispetto quella dei probiotici: la loro prima identificazione risale al 1993 ad opera di M. Roberfroid¹⁰. Si tratta di fibre alimentari come l'inulina e oligosaccaridi derivati da fruttosio e amido resistente, sebbene, recentemente, Klahorst ha aggiunto a questo gruppo i polialcoli come lattitolo, mannitolo, sorbitolo e xilitolo.

¹⁰ Tomasik, 2003.

Sia i probiotici che i prebiotici sono disponibili in commercio: possono essere aggiunti per produrre i cosiddetti “alimenti funzionali”, i quali oltre alle loro proprietà nutrizionali possiedono la capacità di influire positivamente su una o più funzioni fisiologiche, e possono essere utilizzati separatamente o congiuntamente, prendendo, dunque, il nome di “simbiotici”. Diversi esperimenti con i ratti hanno dimostrato che i simbiotici proteggono l’organismo da agenti cancerogeni significativamente meglio di quanto lo facciano probiotici e prebiotici usati singolarmente.

Alcune fonti di prebiotici sono ceci, fagioli, piselli, avena, banane, asparagi, aglio e cipolla, invece, i principali alimenti che contengono probiotici sono crauti, formaggi, kefir, alcuni tipi di sott’aceti o verdure sottolio non pastorizzati, poiché la pastorizzazione uccide tutti i batteri, compresi quelli benefici.

Affinché un substrato possa essere classificato come prebiotico, sono necessari almeno tre criteri:

- non deve essere idrolizzato o assorbito nello stomaco e nell’intestino;
- deve essere selettivo per i batteri benefici, come i bifidobatteri;
- la sua fermentazione dovrebbe indurre effetti benefici all’interno dell’ospite¹¹.

Il frutto-oligosaccaride (FOS) è uno dei principali prebiotici e si trova naturalmente in molti alimenti come grano, cipolla, banane, miele e aglio. È probabile, però, che, in questi prodotti, i livelli siano troppo bassi per esercitare un effetto significativo, dato che alcuni studi indicano che sarebbero necessari 8 g/giorno di FOS per elevare significativamente i bifidobatteri nell’intestino. Tuttavia, la fermentazione del FOS nel colon determina un gran numero di effetti fisiologici, tra cui l’aumento del numero di bifidobatteri, l’aumento dell’assorbimento del calcio, la riduzione del tempo di transito intestinale e possibilmente l’abbassamento dei livelli di lipidi nel sangue.

L’aumento dei bifidobatteri, in particolare, ma anche dei lattobacilli, porta ad una composizione microbica intestinale “ottimale”, che favorisce la produzione di composti per inibire potenziali agenti patogeni, la riduzione del livello di ammoniaca nel sangue, la stimolazione della risposta immunitaria e la produzione di vitamine ed enzimi digestivi.

¹¹ Manning e Gibson, 2004.

Questi effetti sono stati confermati negli adulti, ma è stato dimostrato che, anche nell'alimentazione infantile, l'effetto prebiotico include un cambiamento significativo della popolazione microbica intestinale, in particolare un aumento di bifidobatteri, che comporta una riduzione del rischio di gastroenteriti, infezioni e sintomi allergici¹².

Ad ogni modo, probiotici e prebiotici stanno acquisendo notevole importanza poiché sta emergendo sempre di più l'influenza del microbiota intestinale sulla salute umana: la dieta, essendo la principale fonte di controllo della microflora stessa, consente di modularne la composizione attraverso gli alimenti.

¹² Chow, 2002.

CAPITOLO 2: FUNZIONI DEI PROBIOTICI SULL'UOMO

2.1 EFFETTI POSITIVI

I probiotici mostrano una vasta gamma di proprietà benefiche e hanno acquisito una crescente importanza medica nell'ultimo decennio.

La lunga storia sulla sicurezza alimentare ha contribuito alla divulgazione dei probiotici come coadiuvanti alimentari attendibili e sicuri. Dunque, molti di essi e le rispettive applicazioni hanno ottenuto dalla *Food and Drug Administration* lo status di *GRAS*, "*generally regarded as safe*", ossia generalmente considerato sicuro.

L'associazione FDA, precedentemente citata, sostiene che anche gli integratori probiotici siano GRAS, poiché gli organismi che compongono tali preparati sono identici a quelli della flora gastrointestinale e vaginale umana.

Numerosi studi hanno esaminato l'influenza degli organismi probiotici, da soli o in combinazione, sui parametri immunitari, sugli esiti infettivi e sulle condizioni infiammatorie nell'uomo: alcuni effetti sono stati convalidati, mentre altri usi sono ancora supportati da prove limitate. È interessante notare che gli effetti dei probiotici tendono ad essere specifici di un particolare ceppo, il quale potrebbe apportare maggiori benefici rispetto ad un altro, pertanto non dovrebbero essere fatte generalizzazioni sui potenziali risultati sulla salute. L'identità del ceppo è fondamentale per collegarlo ad uno specifico effetto sulla salute, nonché per consentire una sorveglianza accurata e studi epidemiologici specifici.

Non tutti i batteri vitali ingeriti nell'approvvigionamento alimentare sono probiotici. Molti non hanno alcun beneficio percepibile sull'uomo, se non che essere utilizzati come strumento per fermentare i prodotti alimentari.

Non tutti i batteri che hanno dimostrato un beneficio piuttosto che un altro sono simili nei loro effetti o meccanismi sull'ospite.

Le differenze emerse, riguardo gli esiti osservati, includono la dose di probiotico utilizzata, la durata dell'integrazione, le caratteristiche dei soggetti studiati e le differenze tecniche nel modo in cui sono state effettuate le misurazioni¹³.

È importante sottolineare che i prodotti probiotici, attualmente sul mercato, si rivolgono prevalentemente alla popolazione sana con la pretesa di ridurre profilatticamente il

¹³ Lomax e Calder, 2009.

rischio di malattia, piuttosto che curarla o fornire un beneficio terapeutico; di conseguenza, i benefici dovrebbero essere misurati in individui sani.

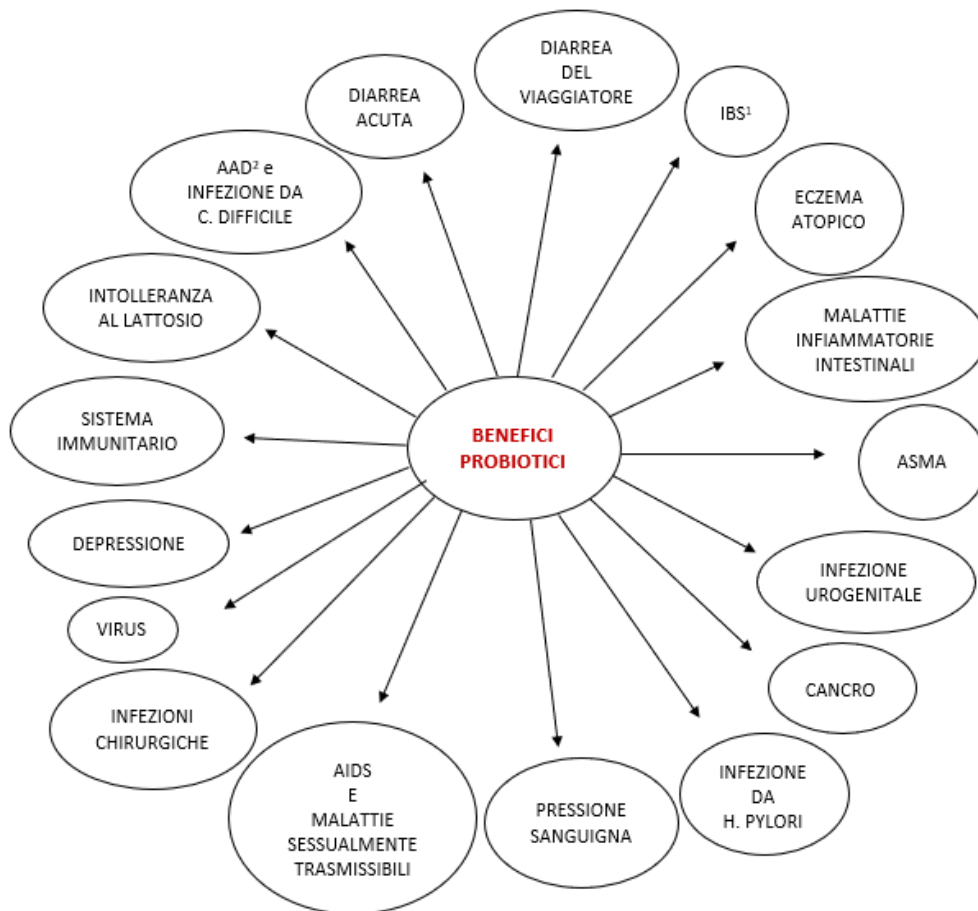
Un gruppo internazionale di esperti dell'ILSI¹⁴ ha valutato la funzionalità di diversi probiotici in quattro aree di applicazione umana: metabolismo, disturbi infiammatori e funzionali intestinali, infezioni e allergie. Sulla base delle prove esistenti, esistono concrete dimostrazioni di risultati benefici e sono state definite linee guida e raccomandazioni che dovrebbero aiutare a progettare la prossima generazione di studi sui probiotici.

La maggior parte dei benefici associati ai probiotici ha come bersaglio diretto l'intestino, ma indirettamente è l'intero organismo il beneficiario della loro azione. Il fine primario è quello di ripristinare l'equilibrio dell'ecosistema intestinale, il quale può essere compromesso dall'uso di antibiotici, farmaci, condizioni di stress, interventi chirurgici e irradiazioni che possono causare un aumento dei batteri patogeni, interrompendo l'omeostasi intestinale. L'evoluzione delle conoscenze ha dimostrato che questa situazione di squilibrio potrebbe, di conseguenza, causare malattie diarroiche, in particolare la diarrea da *rotavirus* nei bambini, nei confronti della quale i probiotici hanno le migliori capacità risolutive. La terapia può essere utile anche nel trattamento del *morbo di Crohn*, della *Sindrome dell'Intestino Irritabile* e dell'*Infezione da Helicobacter pylori*. Questi, appena citati, sono solo alcuni esempi delle funzioni possedute dai probiotici¹⁵, riportate nella mappa concettuale in seguito, i quali, oltre alle loro caratteristiche nutrizionali, presentano un importante potenziale terapeutico e profilattico in diversi ambiti applicativi.

¹⁴ International Life Sciences Institute.

¹⁵ Williams, 2010.

Figura 2.1 Mappa concettuale: effetti benefici dei probiotici sull'uomo.



¹ IBS: Irritable Bowel Syndrome.

² AAD: Antibiotic Associated Diarrhea.

Fonte: riproduzione personale.

Diarrea Acuta

Ci sono numerose e convincenti prove sull'efficacia dei probiotici nel trattamento della diarrea acuta, specialmente nei bambini con infezione da *rotavirus*.

Tutti i probiotici non sono ugualmente efficaci nel trattamento di questa situazione fisiologica: quelli più studiati sono *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium lactis*.

La Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica ha condotto uno studio, che ha coinvolto 287 bambini di età compresa tra 1 anno e 36 mesi, provenienti da 10 paesi, ricoverati in ospedale con diarrea in stato moderato o grave, principalmente dovuta a *rotavirus*. I pazienti hanno ricevuto in modo randomizzato una

soluzione di placebo¹⁶ e una preparazione orale di *L. rhamnosus*: coloro a cui è stato somministrato *L. rhamnosus* avevano una durata media di diarrea e una degenza ospedaliera più ridotte.

Gli autori hanno, inoltre, concluso che i probiotici sembrano essere un utile complemento alla terapia di reidratazione nel trattamento della diarrea infettiva acuta sia negli adulti che nei bambini. Come raccomandato dall'OMS, infatti, la gestione clinica della diarrea acuta, deve includere la sostituzione della perdita di liquidi, che, i rimedi probiotici, sono in grado di risolvere, poiché si presentano, spesso, come bevande a base di batteri lattici, oltre che fornire benefici antinfettivi.

AAD e infezione da *C. difficile*

AAD, innanzitutto, è l'acronimo per indicare la diarrea associata all'utilizzo di antibiotici, necessari per trattare le infezioni batteriche. Questa condizione di malessere è giustificata dal fatto che gli antibiotici disturbano l'equilibrio a livello intestinale tra batteri "buoni" e "cattivi", a favore dei secondi che si moltiplicano abbondantemente.

Diverse prove dimostrano la capacità dei probiotici di controllare l'eccessiva crescita dei batteri patogeni e, dunque, di prevenire e trattare l'AAD: essi ne riducono il rischio del 52% e il beneficio è risultato maggiore quando sono stati somministrati entro 72 ore dall'inizio del trattamento antibiotico.

Un'analisi¹⁷ riguardante la prevenzione dell'AAD nei bambini ha riscontrato una riduzione del rischio dal 28,5% al 11% in quelli che usano i probiotici, con una maggiore efficacia in coloro che usavano dosaggi superiori a 5 miliardi di CFU al giorno, rispetto a quelli che usavano dosaggi inferiori, indipendentemente dal tipo di probiotico.

Nella stessa analisi è stata esaminata la capacità dei probiotici di trattare l'infezione da *Clostridium difficile*, che rappresenta la principale causa di infezione intestinale negli Stati Uniti. Anche dopo aver ricevuto un trattamento antibiotico, il 20% dei pazienti presenterà, comunque, diarrea ricorrente da *C. difficile*. Un approccio innovativo consiste nell'introduzione di organismi concorrenti, non patogeni, necessari per ripristinare l'equilibrio microbico intestinale. I microrganismi probiotici più

¹⁶ È una sostanza inerte, priva di qualsiasi proprietà terapeutica, che viene somministrata come se avesse proprietà curative, dato che, dopo l'assunzione, lo stato di salute del paziente può migliorare.

¹⁷ Pochapin, 2000.

comunemente considerati per queste malattie includono Lattobacilli, in particolare *L. rhamnosus* e *L. acidophilus*, e *Staphylococcus boulardii*.

Ulteriori prove suggeriscono che i probiotici somministrati tramite latte fermentato, contenente *L. casei*, e le colture starter di *L. bulgaricus* e *S. thermophilus* dello yogurt possono essere utili componenti dietetici in grado di ridurre il rischio di diarrea associata agli antibiotici e formazione di tossina da *C. difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Diarrea del viaggiatore

È una patologia che colpisce persone, le quali, in viaggio attraverso Paesi in cui le condizioni sanitarie sono precarie, entrano in contatto con virus, batteri o protozoi tramite acqua contaminata e cibi crudi o poco cotti.

È un evento molto comune, che coinvolge circa il 20-50% dei viaggiatori verso Paesi tropicali¹⁸.

Studiosi americani¹⁹ hanno tenuto sotto controllo 245 turisti americani in viaggio in vari paesi in via di sviluppo, somministrando ad alcuni *L. rhamnosus* e ad altri una soluzione di placebo: coloro che avevano ingerito il batterio lattico avevano un rischio medio giornaliero di sviluppare la diarrea del 3,9%, rispetto al 7,4% relativo agli altri viaggiatori. Similmente a AAD e CDI²⁰, i probiotici più utilizzati sono i Lattobacilli e *S. boulardii*.

IBS

Sindrome dell'intestino irritabile: è una condizione caratterizzata da dolore addominale, gonfiore, flatulenza ed equilibrio intestinale alterato: sintomi dovuti alla proliferazione batterica nell'intestino, che causa un aumento dell'attività fermentativa e della produzione di gas.

Benjamin Kligler e Andreas Cohrssen²¹ suggeriscono che i probiotici possono essere utili nel ridurre il gonfiore e il dolore addominale associati all'IBS. I ceppi maggiormente utilizzati sono i Lattobacilli e i Bifidobatteri, tuttavia è stato scoperto un nuovo prodotto combinato contenente otto batteri: *B. longum*, *B. infantis* e *B. breve*, *L. acidophilus*, *L.*

¹⁸ <https://www.humanitas.it/malattie/diarrea-del-viaggiatore/#>

¹⁹ Hilton et al., 1997.

²⁰ Infezione da *Clostridium difficile*.

²¹ Kligler e Cohrssen, 2008.

casei, *L. bulgaricus* e *L. plantarum* e *S. thermophilus*, che esercita un effetto molto più rapido e mirato.

Un report, pubblicato dagli stessi autori, ha evidenziato come i probiotici hanno migliorato i sintomi globali associati all'IBS, tuttavia sono necessari dati più approfonditi prima che i probiotici possano essere raccomandati come cura tipica dell'IBS.

I sintomi di questa malattia possono essere gestiti anche aggiungendo componenti alimentari alle diete dei pazienti. Lo yogurt *Activia*, che contiene *Bifidobacterium animalis*, ha migliorato i punteggi della qualità di vita relativi alla salute e ridotto i sintomi di gonfiore nei pazienti con IBS.

Malattie infiammatorie intestinali

Le malattie infiammatorie intestinali includono, classicamente, la Colite Ulcerosa e il Morbo di Crohn, situazioni di squilibrio della microflora intestinale con relativa predominanza di batteri aggressivi e livelli ridotti di batteri protettivi, in particolare di Bifidobatteri. Un promettente sviluppo nell'ambito dei probiotici è la scoperta che il loro impiego possa influenzare positivamente la remissione di questa malattia. Guslandi *et al*²² hanno notato che i pazienti con morbo di Crohn inattivo, avevano un tasso di recidiva significativamente più basso quando ricevevano un regime di sei mesi di *S. boulardii*, rispetto che al trattamento con solo mesalazina²³.

Eczema atopico

È una dermatite, ossia un'inflammazione della pelle, nei confronti della quale i probiotici hanno un effetto profilattico.

Kalliomaki *et al*²⁴ hanno condotto uno studio a 159 donne in gravidanza, con una storia familiare di malattia atopica, somministrando loro *L. rhamnosus* o placebo ogni giorno per due o quattro settimane prima del parto, seguiti da somministrazione di probiotico o placebo al neonato per sei mesi. C'è stata una riduzione del 50% della frequenza di eczema atopico durante i primi due anni di vita dei bambini trattati con probiotici rispetto a quelli trattati con placebo. Venne fatta, dopo quattro anni, una riesaminazione

²² Guslandi et al., 2000.

²³ Farmaco antinfiammatorio con azione limitata al tratto gastrointestinale.

²⁴ Kalliomäki et al., 2003.

a questi bambini e coloro che avevano assunto precedentemente *L. rhamnosus* hanno manifestato che l'effetto di questo probiotico persiste oltre l'infanzia.

Asma

A partire dal 2014, sono state proposte strategie preventive innovative per l'asma. Molti studi²⁵ hanno suggerito che probiotici e prebiotici potrebbero essere una soluzione. È stato dimostrato che il trattamento con *L. rhamnosus* riduce l'espressione di un gruppo di enzimi, chiamati MMP9, nel tessuto polmonare e inibisce l'infiltrazione delle cellule infiammatorie.

Sebbene esistano prove scientifiche valide in vitro, non ci sono informazioni sufficienti per suggerire l'uso di probiotici specifici nella prevenzione di allergie e asma, quindi bisogna conferire loro molta importanza per consentire la futura implementazione.

Infezione urogenitale

Il microbiota vaginale anormale può portare a infezioni sintomatiche, inclusa la candidosi. *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus iners*, sono i microrganismi vaginali predominanti nelle donne sane in premenopausa. Quando la normale microflora viene interrotta, a causa, ad esempio, dell'uso di antibiotici, può verificarsi una crescita eccessiva di *Candida albicans*, responsabile dell'insorgenza della candidosi.

Il ripristino della flora con i Lattobacilli può aiutare a trattare questa infezione genitale. I sottoprodotti del metabolismo dei Lattobacilli hanno un effetto antagonista contro agenti patogeni urinari e vaginali: acidi, batteriocine e perossido d'idrogeno fungono da biotensioattivi che ne inibiscono la crescita e l'adesione.

Hilton et al hanno condotto uno studio, che ha coinvolto 28 donne con una storia di candidosi ricorrente. Dopo la somministrazione di supposte vaginali contenenti *L. rhamnosus* due volte al giorno per sette giorni, tutte le donne hanno avuto un miglioramento dei sintomi. Essi hanno, inoltre, scoperto che il consumo di yogurt contenente *L. acidophilus* per sei mesi, ha ridotto la colonizzazione vaginale e l'infezione da Candida, in uno studio che ha coinvolto 33 donne.

²⁵ Mennini et al., 2017.

Infezione da *Helicobacter pylori*

H. pylori è una delle principali cause di gastrite cronica. Il trattamento di eradicazione del batterio a base di antibiotici è del 90% efficace, tuttavia è costoso, provoca effetti collaterali e resistenza agli antibiotici.

Cancro

Nei tumori intestinali è fondamentale la prevenzione o il ritardo nello sviluppo, dati dall'uso dei Lattobacilli che si legano al mutageno e sono in grado di sopprimere la crescita dei batteri che convertono pro-cancerogeni in cancerogeni.

Gli studi riportati nell'*Oncology reviews*²⁶ indicano che le recidive di tumori della vescica urinaria sembrano diminuire grazie all'uso di probiotici come *L. casei* Shirota, i quali hanno anche il potenziale di agire contro il cancro al seno, come evidenziato da esperimenti effettuati su modelli animali. Sono obbligatorie, tuttavia, delle ricerche intensive per confermare ed applicare i risultati ottenuti.

Per quanto riguarda il cancro al colon, sono stati trovati probiotici in grado di ridurre l'assorbimento di mutageni dannosi che possono contribuire alla cancerogenesi o sopprimere la crescita di quelle specie batteriche che convertono i pre-cancerogeni in cancerogeni attivi. Sono stati proposti diversi meccanismi su come essi possano inibire il cancro al colon: potenziamento della risposta immunitaria dell'ospite, degradazione di agenti cancerogeni, produzione di agenti antimutageni e di acidi grassi a catena corta. Sull'uomo non esistono ancora evidenze scientifiche, tuttavia questo aspetto è stato testato in modelli di tumori animali, confermando la loro capacità di prevenire il cancro al colon, incoraggiando, dunque, il proseguimento delle ricerche.

²⁶ Mendoza, 2019.

Infezioni chirurgiche

Nonostante l'uso diffuso della profilassi antibiotica preoperatoria, le complicanze infettive postchirurgiche rimangono comunque un problema serio. La resistenza agli antibiotici, inoltre, è un fattore preoccupante, che minaccia la sicurezza in molti reparti chirurgici in tutto il mondo. Pertanto, è necessaria una strategia sicura ed efficace per prevenire l'infezione nei pazienti, che sono stati sottoposti ad operazioni. Data la crescente evidenza dell'importanza del microbiota intestinale del paziente nell'infezione chirurgica, il trattamento profilattico con probiotici, potrebbe costituire un mezzo opportuno per prevenirla. Molte ricerche²⁷ hanno suggerito che i probiotici prevengono la traslocazione batterica e le successive complicanze infettive. Illustrano, inoltre, l'efficienza di *L. fermentum* nell'inibire significativamente l'infezione da *Staphylococcus aureus*.

È interessante sapere che anche prima dell'avvento di antisettici e antibiotici, il latte fermentato veniva usato per la guarigione delle ferite e per combattere le infezioni.

AIDS e malattie sessualmente trasmissibili

L'uso sperimentale di probiotici nei soggetti con HIV, si è dimostrato²⁸, ad oggi, sicuro e in grado di apportare benefici alla salute dei pazienti, in particolare i Lattobacilli, come precedentemente citato, svolgono un ruolo critico nella regolazione dell'ambiente vaginale.

Tali batteri somministrati per via orale, possono conferire giovamento attraverso l'immunomodulazione della mucosa scendendo naturalmente nella vagina, a livello della quale, la produzione di H₂O₂ è essenziale nella regolazione della microflora: molecola tossica che rappresenta il più potente microbicide prodotto nella vagina umana.

Aumentano sempre di più le prove, a dimostrazione del fatto che la somministrazione di Lattobacilli ad alte concentrazioni è viricida²⁹ per l'HIV. I meccanismi d'azione sembrano includere l'acidificazione dell'ambiente, l'inibizione dei patogeni, la riduzione dell'infiammazione e l'uccisione del virus.

²⁷ Van Santvoort et al., 2008.

²⁸ Reid et al., 2005.

²⁹ Sostanza che ha la capacità di distruggere un virus.

In sintesi, i probiotici rappresentano un'aggiunta potenzialmente significativa tra gli interventi necessari per prevenire l'HIV nelle donne e per migliorare la qualità della vita nei malati di AIDS.

Pressione sanguigna

I probiotici sono stati analizzati scientificamente per il loro potenziale nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e hanno dimostrato di essere efficaci nel migliorare le condizioni di salute nei soggetti testati con malattie cardio-associate.

Tramite una meta-analisi³⁰ di studi randomizzati e controllati è possibile chiarire gli effetti dei probiotici sulla pressione arteriosa: hanno un effetto migliorativo potenzialmente maggiore quando la pressione arteriosa è elevata. Ceppi come Lattobacilli e Bifidobatteri producono acidi grassi a catena corta, acidi linoleici coniugati e peptidi ACE inibitori³¹, che hanno mostrato potenziali effetti ipotensivi.

Alcuni studi³² hanno riportato che il consumo di yogurt probiotico per otto settimane, può migliorare significativamente la pressione arteriosa, altri studi, al contrario, non hanno mostrato alcun beneficio. A causa di rapporti contraddittori sull'effetto dei probiotici e della mancanza di informazioni di intervento efficaci è necessario avere delle prove più approfondite.

Depressione

È stato riportato che i probiotici svolgono un ruolo importante nella comunicazione bidirezionale tra l'intestino e il cervello. Gli scienziati sono sempre più convinti che il microbiota intestinale possa avere un impatto significativo sul nostro stato d'animo, attirando una forte attenzione negli ultimi anni.

Uno studio³³ effettuato dai tre scienziati R. Huang, K. Wang e J. Hu mirava a vedere l'effetto dei probiotici sulla depressione: sono state eseguite delle analisi randomizzate e controllate sull'effetto dei probiotici sulla depressione ed è stato dimostrato che

³⁰ Upadrasta e Madempudi, 2016.

³¹ L'acronimo ACE sta per "Angiotensin Converting Enzyme", ovvero "enzima di conversione dell'angiotensina". L'angiotensina è un ormone che stimola la vasocostrizione e che, quindi, determina un aumento della pressione sanguigna.

³² Khalesi et al., 2014.

³³ Huang et al., 2016.

hanno ridotto significativamente il punteggio della scala della depressione nei soggetti coinvolti. Hanno trovato potenziali correlazioni tra microbiota fecale umano e depressione e analizzando campioni fecali di 46 pazienti con depressione e di 30 pazienti sani, hanno riscontrato un numero maggiore di batteri fecali nel gruppo depresso rispetto a quello sano.

Eseguendo, poi, un esperimento sugli animali, la somministrazione di *Bifidobacterium infantis* ha migliorato i sintomi depressivi: i valori di depressione nei ratti che assumevano *L. rhamnosus* per 28 giorni, sono diminuiti.

I probiotici hanno avuto un effetto sui livelli di stress psicologico sia sulla popolazione sana sia sui pazienti con disturbo maggiore. L'effetto è stato più marcato nei confronti della popolazione di età inferiore ai 60 anni, mentre non hanno avuto alcun effetto sulle persone di età superiore ai 65 anni.

Poiché la dieta povera ha dimostrato essere un fattore di rischio per la depressione, ci si aspetta che una dieta sana abbia, invece, per quanto ne sappiamo, un effetto preventivo. Tuttavia, è stata sottolineata però la necessità di ulteriori ricerche su questa potenziale strategia preventiva.

Sistema immunitario

Il tratto gastrointestinale ospita un numero enorme di microrganismi, la cui composizione influisce sulle funzioni della barriera epiteliale e del sistema immunitario intestinale. Tra gli altri effetti, i probiotici hanno proprietà immunomodulatorie, che di solito agiscono direttamente aumentando l'attività dei macrofagi, modulando la secrezione di immunoglobuline e citochine, o indirettamente potenziando la barriera epiteliale intestinale e l'esclusione competitiva di altri batteri patogeni.

Numerosi studi scientifici³⁴ evidenziano che un trattamento con probiotici del tipo *L. casei* e *L. acidophilus* determinano un innalzamento della produzione di IgA, che migliora la funzione di barriera dell'intestino.

Lo sviluppo di una risposta immunitaria, verso antigeni estranei di origine batterica e virale, fornisce un modo essenzialmente sistematico attraverso il quale vengono riconosciuti e controllati organismi potenzialmente patogeni. Inoltre, la colonizzazione

³⁴ La Fata et al., 2018.

del tratto gastrointestinale con microbi benefici può impedire la crescita di quelli patogeni.

L'omeostasi intestinale viene, quindi, raggiunta quando il sistema immunitario stabilisce un equilibrio appropriato tra batteri commensali, ossia benefici, e opportunistici, ovvero patogeni. Il fattore chiave in questo dialogo incrociato è una barriera intestinale sana.

Intolleranza al lattosio

Oltre il 60% della popolazione umana ha una ridotta capacità di digerire il lattosio, a causa di bassi livelli di attività dell'enzima beta-galattosidasi, che rende il lattosio non digeribile. Essi presentano un'elevata attività beta-galattosidasi, responsabile della conversione del lattosio, presente nello yogurt e nel latte, in glucosio e galattosio. I soggetti intolleranti, dunque, dopo avere assunto yogurt contenenti un'elevata quantità di probiotici, hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi causati dall'intolleranza stessa³⁵.

Prove recenti hanno dimostrato che i batteri probiotici possono essere usati per alleviare i sintomi clinici dell'intolleranza al lattosio. Ne è stata valutata l'efficacia tramite uno studio, in cui sono stati studiati otto ceppi probiotici con diversi benefici e i risultati hanno mostrato una relazione efficacemente positiva tra probiotici e intolleranza al lattosio³⁶.

Virus

I probiotici hanno effetti contro le infezioni virali più comuni, dimostrati tramite studi in vitro su linee cellulari e in vivo sia su animali che sull'uomo. Si tratta principalmente del tratto respiratorio, ma anche infezioni virali digestive e altre infezioni causate per esempio dal *Papilloma virus* o il *virus dell'Herpes*.

Le diverse specie di probiotici utilizzate sono *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, in molti casi sono state utilizzate miscele di tali ceppi.

³⁵ Vertuani et al., 2001.

³⁶ Oak e Jha, 2019.

Nella maggior parte dei casi³⁷ il supplemento probiotico ha migliorato sia la barriera che le risposte immunitarie, ha potenziato gli effetti dei vaccini concomitanti e ha ridotto la durata e la gravità dei sintomi correlati alla malattia.

Essi esercitano la loro attività antivirale mediante interazione diretta con il virus, producendo metaboliti con attività antivirale e stimolando il sistema immunitario dell'ospite, possono avere effetto protettivo contro le particelle virali in competizione per l'adesione alla superficie cellulare.

2.2 EFFETTI AVVERSI

Sebbene la terapia probiotica sia generalmente considerata sicura, il concetto di assumere volontariamente batteri vivi rimane alquanto controintuitivo.

Se ingeriti per via orale, i probiotici sono considerati, per lo più, sicuri e ben tollerati, tuttavia le segnalazioni di svariate infezioni, negli ultimi anni, hanno sollevato un acceso dibattito sulla loro sicurezza.

Proprio per questo ci sono diversi fattori che devono essere affrontati nella valutazione della sicurezza dei probiotici, vale a dire la patogenicità, infettività, tossicità, attività metabolica e proprietà intrinseche dei batteri.

Donohue e Salminen³⁸ hanno fornito alcuni metodi per valutare la sicurezza dei batteri dell'acido lattico attraverso l'uso di studi in vitro, su animali e uomo, indicando che la maggior parte dei ceppi probiotici attuali risulta conforme agli standard di sicurezza richiesti.

Gli effetti avversi più comuni sono gonfiore e flatulenza, tuttavia questi sono tipicamente lievi e regrediscono con l'uso continuato. Anche costipazione e aumento della sete sono stati occasionalmente associati a *S. boulardii*.

Una preoccupazione teorica associata ai batteri probiotici include che questi organismi vitali si muovano dall'apparato gastrointestinale e causino infezioni sistemiche. Tali eventi si verificano in situazioni di traslocazione batterica (Fig. 2.2), fenomeno causato da una barriera intestinale ridotta, lesionata o da una composizione microbica intestinale anomala, con conseguente passaggio di batteri attraverso la membrana

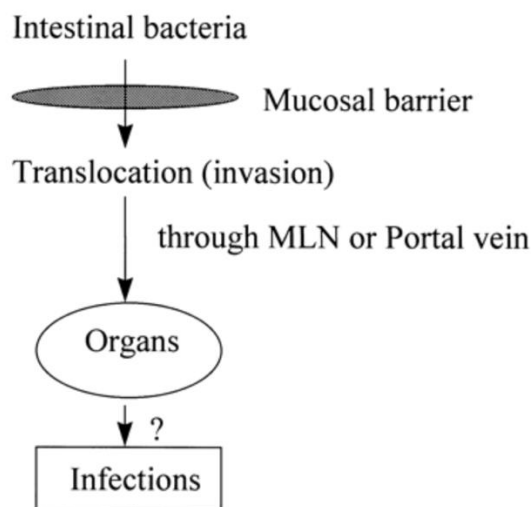
³⁷ Reyes-Castillo et al., 2021.

³⁸ Donohue e Salminen, 1996.

mucosa e l'epitelio. I batteri vengono, quindi, trasportati ad altri organi, provocando batteriemia, che può poi evolvere in insufficienza multiorgano causando setticemia³⁹. Il rischio di setticemia, nelle persone sane, è, però, inferiore a uno su un milione di consumatori.

Le analisi vengono eseguite su animali sani, sui quali però è molto difficile indurre la traslocazione intestinale, pertanto, vengono utilizzate tecniche di induzione artificiale, come il trattamento antibiotico o la somministrazione di un agente immunosoppressore. In alternativa si possono utilizzare animali privi di germi, poiché è noto che la traslocazione batterica si verifica tipicamente nei topi vivi privi di germi. Fenomeno dato da una barriera intestinale immatura e da un'immunità sottosviluppata. Somministrando, pertanto, a topi privi di germi una miscela di batteri tra cui *E. coli*, *S. faecalis* e specie appartenenti al genere *Bacteroides* si osserva la traslocazione in vari organi.

Figura 2.2 Schema di invasione dei batteri intestinali tramite traslocazione batterica.



Fonte: Ishibashi e Yamazaki, (2001).

È stata sollevata anche la questione riguardante il rischio di possibile trasferimento della resistenza agli antibiotici dai ceppi probiotici ai batteri patogeni. Risulta segnalata, dagli studiosi Ishibashi e Yamazaki, una resistenza naturale agli antibiotici da parte di bifidobatteri e lattobacilli: per prevenirne il trasferimento indesiderato, i probiotici non

³⁹ Presenza e sviluppo di microrganismi nel sangue.

dovrebbero riportare una resistenza diversa da quella richiesta. Si tratta di una resistenza richiesta poiché i probiotici molto spesso sono consigliati in combinazione agli antibiotici e sono stati, dunque, sviluppati attraverso l'introduzione di una resistenza multipla ai batteri, la quale non dovrebbe essere maggiore di quella richiesta per uno scopo specifico, anche se, questo aspetto non è stato ancora totalmente osservato.

Sebbene negli studi clinici non siano stati descritti eventi avversi gravi, in segnalazioni isolate, sono state rilevate infezioni sistemiche associate a specifici probiotici. Queste includono sepsi, endocardite, immunosoppressione.

Si ritiene che l'aggregazione delle piastrine da parte dei batteri contribuisca alla progressione dell'endocardite, ovvero l'infezione del rivestimento del cuore, l'endocardio. L'attività di aggregazione piastrinica differisce a seconda dei ceppi e otto su sedici ceppi di laboratorio di *L. rhamnosus* hanno mostrato attività di aggregazione.

Maggiormente a rischio sono i pazienti gravemente malati, immuno-compromessi o i bambini con sindrome dell'intestino corto⁴⁰. È prudente, dunque, evitare la somministrazione di probiotici a queste categorie, con la consapevolezza del rischio di sepsi⁴¹, anche se una recente revisione sistematica ha esaminato la sicurezza di *L. rhamnosus* e delle specie di *Bifidobacterium* e ha concluso che il rischio di sepsi è molto basso, senza casi riportati in uno studio clinico prospettico. Inoltre, non ci sono casi di sepsi o di altre colonizzazioni patologiche in pazienti sani.

La maggior parte dei casi di batteriemia e fungemia ha risposto bene ad un'appropriata terapia antibiotica o antimicotica e non sono note interazioni con altri farmaci o integratori.

Adams e Marteau⁴² hanno riportato in un seminario dell'Unione Europea la discussione sulla sicurezza dei batteri dell'acido lattico esaminando i rapporti pubblicati. Il seminario ha concluso che, ad eccezione degli Enterococchi, il rischio complessivo di infezione da batteri lattici è molto basso. Tuttavia, è stato deciso che *L. rhamnosus* meritava ancora la sorveglianza.

È molto importante considerare anche il fatto che i batteri probiotici possono produrre sostanze nocive, tramite la loro attività metabolica. Esiste un test che consente di

⁴⁰ È un disturbo dovuto ad una non completa funzionalità dell'intestino tenue

⁴¹ È un'infezione generalizzata che danneggia tessuti e organi, compromettendone il funzionamento.

⁴² Adams e Marteau, 1995.

verificare se essi convertono alcune componenti alimentari o secrezioni biologiche in sostanze secondarie dannose per l'ospite. Sebbene *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* non siano state segnalate per la produzione di composti particolarmente dannosi, i dati sulla produzione e il consumo di ammoniaca sono risultati interessanti. Alcuni studiosi hanno misurato le attività enzimatiche legate alla produzione e al consumo di ammoniaca nelle specie di *Bifidobacterium* e, rispetto agli altri batteri della flora intestinale, hanno una minore attività deaminasica ma una maggiore attività di assimilazione dell'ammoniaca. Anche gli acidi biliari secondari sono sostanze nocive prodotte dalle azioni batteriche intestinali e possono esibire cancerogenicità agendo sulle cellule che secernono il muco oppure agire come promotori di cancerogenesi. Molti batteri intestinali, comprese le specie di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* possono de-coniugare gli acidi biliari coniugati. Tuttavia, essi sono privi dell'attività di produzione di acidi biliari secondari.

La conclusione sulla base di diversi studi è che il rischio di infezione con probiotici è simile all'infezione da ceppi commensali e il consumo di tali prodotti presenta un rischio trascurabile per i consumatori, compresi gli ospiti immuno-compromessi. Tuttavia, al fine di stabilire linee guida di sicurezza per gli organismi probiotici, FAO e OMS raccomandano che i ceppi probiotici rispettino una serie di prove secondo le quali sono ritenuti prodotti di qualità e affidabilità⁴³.

⁴³ Gupta e Garg, 2009.

CAPITOLO 3: PROBIOTICI E RAPPORTO CON IL COVID-19

Il *Covid-19* è una malattia altamente infettiva causata da un nuovo coronavirus zoonotico⁴⁴ noto come *Sars-Cov-2*, *Sindrome Respiratoria acuta grave – Coronavirus – 2*.

Si tratta di una pandemia, scoppiata in Cina a dicembre del 2019, per poi estendersi rapidamente a livello globale, con un significativo rapporto di letalità che variava dal 2% in Cina al 12% in alcune regioni d'Italia. *Sars-Cov-2* è diverso dai soliti coronavirus, responsabili di malattie lievi come il comune raffreddore tra gli esseri umani, difatti l'OMS ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria, particolarmente indirizzata a coloro che appartengono alle categorie a rischio⁴⁵.

L'aspetto che inizialmente destò le maggiori preoccupazioni fu la mancanza di una soluzione curativa immediata.

Nella corsa alle possibili opzioni terapeutiche, è stata proposta la somministrazione di probiotici, presi in considerazione proprio per la loro efficacia nella gestione delle infezioni virali delle vie respiratorie.

Queste osservazioni potrebbero essere rafforzate dall'esistenza sempre più evidente di un'asse polmone-intestino, suggerendo la modulazione del microbiota intestinale tra gli approcci per la prevenzione e il trattamento del Covid-19, in quanto i casi gravi e critici sono caratterizzati da disbiosi del microbioma intestinale, oltre a disregolazione immunitaria e ipercitocinemia. Essi sono, inoltre, di facile disponibilità, somministrazione ed economicità.

Pertanto, gli esperti hanno preso in considerazione l'esistenza di prove concrete riguardo gli effetti dei probiotici sulla manipolazione della disbiosi intestinale, sulla soppressione dei patogeni opportunisti e l'attivazione della risposta immunitaria. La combinazione di più ceppi può esercitare una o alcune di queste azioni quindi agire in sinergia. I probiotici multiceppo, dunque, potrebbero essere più efficaci dei probiotici monoceppo.

Recentemente autori italiani⁴⁶, avendo a disposizione più informazioni e risultati riguardanti studi riferiti alla malattia, hanno condotto un'analisi post-mortem sui tessuti

⁴⁴ Trasmissibile direttamente o indirettamente tra gli animali e l'uomo.

⁴⁵ Categorie di persone svantaggiate nella lotta contro i patogeni.

⁴⁶ Bottari et al., 2021.

polmonare ed epatico di pazienti deceduti in seguito a Covid-19, mostrando gravi danni ai polmoni con casi di edema, desquamazione ed evidenti sintomi di affaticamento dati da complicanze respiratorie.

I pazienti colpiti da Sars-Cov-2 presentano decorsi clinici eterogenei: la maggior parte dei casi è asintomatica o presenta sintomi lievi, mentre le situazioni più complicate hanno mostrato disbiosi microbica intestinale caratterizzata da una netta diminuzione dei probiotici appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* suggerendo, dunque, la necessità di valutare le funzioni nutrizionali e gastrointestinali dei probiotici per tutti i soggetti coinvolti.

Zuo et al⁴⁷ hanno eseguito un'analisi di sequenziamento metagenomico sui campioni fecali di pazienti Covid-19 e li hanno confrontati con controlli su pazienti sani: essi presentavano una significativa deplezione di commensali benefici e un arricchimento di patogeni opportunisti. Allo stesso tempo hanno identificato che il microbioma intestinale aveva una ridotta diversità batterica con un minor numero di commensali a favore degli opportunisti.

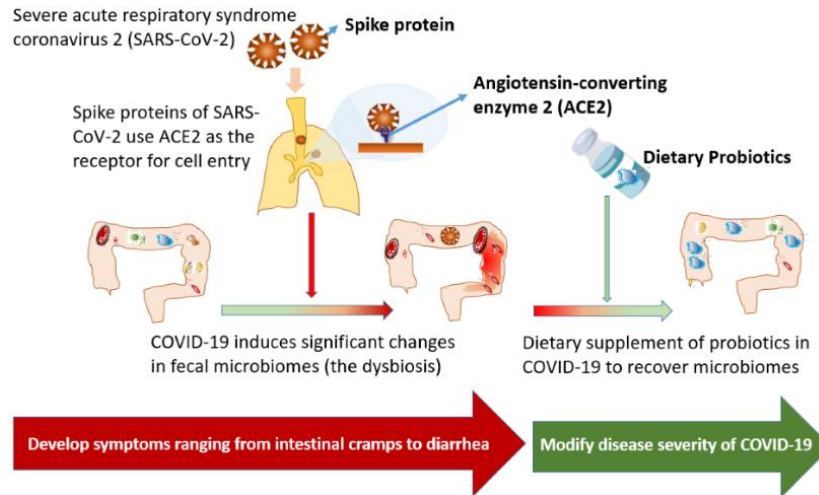
Già in precedenza, nel 2020, studiosi cinesi⁴⁸, studiarono la correlazione tra le condizioni d'infezione del tratto respiratorio e la situazione di disbiosi intestinale: notarono che l'ingestione di probiotici o simbiotici era fondamentale per regolare l'equilibrio del microbiota intestinale e ridurre il rischio di infezione secondaria da traslocazione batterica nei pazienti infetti da Covid-19.

Certo è che ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina 2, ossia il recettore della proteina spike attraverso cui Sars-Cov-2 penetra nelle cellule, è ampiamente presente, oltre che nei polmoni, anche nelle cellule intestinali, dove non è solo un regolatore chiave dell'omeostasi degli amminoacidi alimentari, dell'immunità innata e dell'ecologia microbica, ma è anche legato all'attivazione dell'infiammazione intestinale. Tanto che, molto spesso, i primi segnali di avvenuta infezione sono proprio sintomi gastrointestinali quali crampi addominali, perdita di appetito, nausea e diarrea. Pertanto, l'intestino può fungere da serbatoio per il virus (Fig. 3.1).

⁴⁷ <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/probiotics-and-covid19-think-about-the-link/AA1BA92236F8A63EF39FFC166562E435>

⁴⁸ Chan et al., 2020.

Figura 3.1 Disturbi gastrointestinali durante Covid-19 e recupero mediante integratori probiotici.



Fonte: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1605>

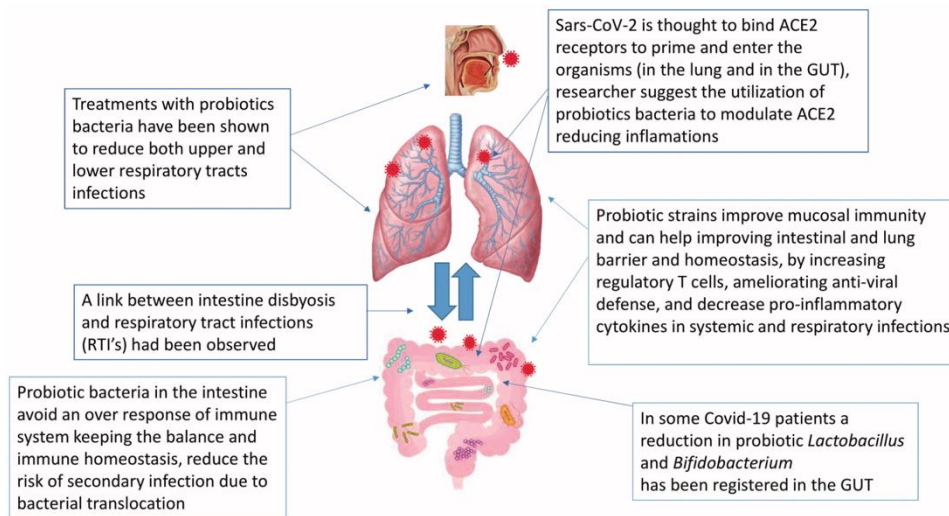
Ecco, quindi, una delle ipotesi per cui i probiotici potrebbero aiutare a riequilibrare il microambiente intestinale legato al danno diretto indotto dal virus⁴⁹, associato a una maggiore gravità della malattia.

Dunque, esiste una stretta correlazione tra Covid-19 e microbiota intestinale: l'asse polmone-intestino è un'interazione bidirezionale in cui l'intestino svolge un ruolo fondamentale nell'influenzare la malattia polmonare (Fig. 3.2). Sono state evidenziate, inoltre, condizioni di disfunzioni intestinali secondarie in pazienti con infezioni del tratto respiratorio, probabilmente dovute anche all'uso di antibiotici non esclusivamente selettivi nei confronti dei batteri nocivi.

Nelle persone malate, il microbioma intestinale alterato, porta alla traslocazione di endotossine, metaboliti microbici e organismi patogeni dall'intestino, che possono quindi raggiungere il polmone attraverso il flusso sanguigno. Allo stesso modo, quando si verifica un'inflammatione nei polmoni, si presentano perturbazioni nel microbioma intestinale. Questo è un aspetto pericoloso che potrebbe portare a un aumento della gravità della malattia.

⁴⁹ <https://www.nutrientiesupplementi.it/la-serie-sul-microbiota/item/1619-disbiosi-fattore-prognostico-negativo-in-caso-di-covid-19>

Figura 3.2 Effetti dei probiotici sull'asse polmone-intestino.



Fonte: Bottari et al., (2021).

Pertanto, in certa misura, i sintomi del Covid-19 possono essere modulati dai probiotici, che agendo a livello intestinale, proteggono favorevolmente anche il sistema respiratorio.

È importante, però, sottolineare che ad oggi non è ancora stato trovato, ufficialmente, un trattamento stabilito o uno specifico protocollo di prevenzione dall'infezione da Covid-19, a causa della mancanza di sufficienti prove scientifiche, tuttavia è stato contemplato un possibile ruolo dei probiotici.

I trattamenti, momentaneamente, si basano su farmaci sperimentali e sull'attenuazione dei sintomi. Piccole molecole, come l'*idrossiclorochina*⁵⁰, hanno dimostrato di poter prevenire l'ingresso o la replicazione virale e sono oggetto di numerosi studi clinici in diverse parti del mondo. Vengono, inoltre, testati farmaci in grado di sopprimere la *tempesta di citochine*, ovvero una risposta infiammatoria incontrollata e controproducente del sistema immunitario, che produce un eccesso di citochine. È una condizione pericolosa non ancora del tutto chiara, che si ritiene possa essere dovuta ad un agente riconosciuto come altamente patogeno. A tale proposito, i pazienti Covid-19 che avevano concentrazioni più elevate di citochine avevano maggiori probabilità di essere ricoverati in terapia intensiva. I probiotici agiscono sulla produzione di citochine

⁵⁰ È un farmaco antimalarico, noto in campo reumatologico, per il quale si è ipotizzato l'utilizzo nel trattamento dell'infezione da Sars-Cov-2.

sia localmente, cioè a livello della mucosa intestinale, che sugli organi extra-intestinali. Essi hanno effetti antinfiammatori e antivirali, che potrebbero potenzialmente contribuire, in parte o in combinazione ad altri farmaci, alla prevenzione e attenuazione di sintomi da Covid-19.

Estremamente importante è il potenziamento delle risposte immunitarie durante l'incubazione e le fasi non gravi dell'infezione, nei confronti delle quali i probiotici, agendo sul tratto gastrointestinale e di conseguenza nei confronti del sistema immunitario, sono fondamentali. Gli effetti dei probiotici potrebbero essere rilevanti anche per prevenire il danno polmonare, la sindrome da stress respiratorio acuto e la disfunzione multiorgano, che sono complicazioni significative del Covid-19.

Negli ultimi anni, anche prima dell'avvento del Coronavirus, i ceppi probiotici sono stati considerati sempre di più un alleato nella lotta e nella prevenzione delle infezioni respiratorie, come l'ebola, riducendo sia la gravità che la durata delle malattie. Sono stati descritti per la loro capacità di inibire i virus interagendo direttamente con un meccanismo simile alla fagocitosi.

Inoltre, la somministrazione di bevande fermentate probiotiche e di probiotici come *L. casei* Shirota ha dimostrato di aumentare le risposte anticorpali alla vaccinazione contro il virus dell'influenza negli anziani e di accelerare la risposta immunitaria innata delle vie respiratorie e di proteggere da varie infezioni respiratorie nei neonati, lattanti e bambini, gruppi di rischi di infezioni respiratorie.

In definitiva fino a quando non ci saranno più prove sulla patogenesi del Coronavirus e i suoi effetti sull'uomo, l'uso di probiotici convenzionali non può essere liberamente raccomandato.

È stato accertato che il mondo non sarebbe tornato alla sua normalità pre-pandemica fino a quando non sarebbero stati disponibili vaccini sicuri ed efficaci e un programma di vaccinazione globale implementato con successo.

In effetti, dall'inizio dell'epidemia, i ricercatori di tutto il mondo hanno gareggiato per sviluppare vaccini contro il Covid-19.

A maggio 2020, l'Assemblea Mondiale della Sanità ha emesso una risoluzione che riconosce il ruolo dell'immunizzazione estensiva come obiettivo di salute pubblica globale per prevenire, contenere e fermare la trasmissione da Sars-Cov-2, per ottenere un'immunità di gregge controllando in definitiva la pandemia.

La speranza che i vaccini potessero controllare il Covid-19 era giustificata dall'impatto che hanno avuto in passato sulla prevenzione della morte per altre malattie infettive.

Si stima che i vaccini abbiano salvato almeno 23 milioni di vite tra il 2011 e il 2020.

Una parte essenziale dello sviluppo di qualsiasi vaccino è garantire che i rischi per la sicurezza sia noti che teorici siano identificati, quantificati e valutati rispetto ai potenziali benefici. Sono state sollevate molte preoccupazioni sulla sicurezza di tali vaccini una delle quali fu il rapido ritmo di sviluppo dello stesso.

Uno dei potenziali dubbi sollevati è il fatto che le risposte immunitarie potenziate dal vaccino potrebbero migliorare l'acquisizione di Sars-Cov-2 o se, al contrario, potrebbero peggiorare la malattia quando si verifica l'infezione dopo la vaccinazione.⁵¹

Sebbene i probiotici come integratori alimentari siano praticati da tempo, le prove scientifiche emergenti supportano gli effetti antivirali e di rafforzamento immunitario generale e forniscono una base scientifica come approccio preventivo alle infezioni virali respiratorie (Fig. 3.3).

⁵¹ Haynes et al., 2020.

Figura 3.3 Effetti dei probiotici contro i virus respiratori.

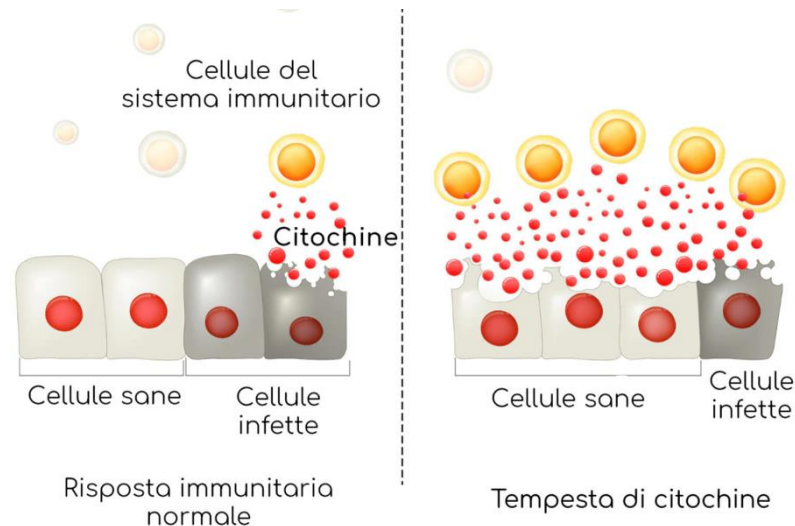
PROBIOTICI	VIRUS	PRINCIPALI RISULTATI
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	Virus dell'influenza A	Il suo consumo in yogurt fermentato ha influenzato i livelli di IgA legata al virus nella saliva.
<i>L. plantarum</i>	Virus dell'influenza H1N1 e H2N2	Protegge dall'infezione da virus influenzali migliorando l'immunità innata delle cellule dendritiche, macrofagiche e delle citochine antivirali.
<i>Bacillus subtilis</i> ed <i>Enterococcus fecium</i>	Virus dell'influenza H7N9	La somministrazione di questi due batteri ha ridotto le possibilità di infezione secondaria.
<i>L. rhamnosus</i>	Virus dell'influenza A/NWS/33	Aumenta la produzione di IgA e diminuisce il reclutamento di cellule infiammatorie nei polmoni, esibendo così attività antinfluenzale.
<i>L. plantarum</i> e <i>L. paracasei</i>	Comune virus del raffreddore	L'assunzione orale di questi due ceppi riduce i sintomi faringei delle comuni infezioni da raffreddore.
<i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>B. animalis</i>	Virus che causano infezioni delle vie respiratorie superiori	Protezione dal rischio di infezione acuta nelle persone di mezza età e negli anziani e riduzione del tasso di incidenza dei sintomi d'infezione del tratto respiratorio.
<i>L. paracasei</i> , <i>L. casei</i> e <i>L. fermentum</i>	Virus che causano infezioni delle vie respiratorie e virus dell'influenza	La somministrazione di questi probiotici ha aumentato i livelli di IgA nell'intestino e ridotto i sintomi simil-influenzali.
<i>L. paracasei</i>	Virus dell'influenza A/Scotland/20/74	Consente un'attivazione precoce delle citochine proinfiammatorie e un massiccio reclutamento di cellule immunitarie nei polmoni.

Fonte: Lopez-Santamarina et al., (2021).

I ceppi che possono fungere da profilattici e immunostimolanti nella gestione del Covid-19 sono principalmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* che possono intrappolare il virus e interferiscono nel legame del virus con la cellula ospite. I probiotici, inoltre, modulano l'equilibrio delle citochine infiammatorie, effetto che riduce al minimo il danno tessutale nei polmoni e in altri organi. Sars-Cov-2 colpisce le cellule epiteliali del tratto respiratorio umano, provocando una tempesta di citochine. Si tratta di segnali chimici utili per regolare le funzioni immunitarie. Quando il nostro organismo si trova a dover affrontare un pericolo, costituito da microrganismi o da virus, le citochine indirizzano il sistema immunitario a lavorare dov'è più necessario. In alcuni casi la situazione scappa di mano

al sistema immunitario, che va incontro alla cosiddetta *tempesta di citochine* (Fig. 3.4), ossia una risposta immunitaria incontrollata, addirittura controproducente, con un grave danno a tessuti e organi che può diventare fatale. Questa, può causare all'interno del polmone un progressivo accumulo di fluidi, responsabili dell'ostruzione delle vie respiratorie⁵².

Figura 3.4 Tempesta di citochine causata da infezione da Covid-19.



Fonte: <https://healthy.thewom.it/anatomia-e-fisiologia/citochine-infiammatorie/>.

Zhang e il suo gruppo⁵³ hanno condotto uno studio in doppio cieco controllato somministrando placebo e una miscela di *L. paracasei*, *L. casei* e *L. fermentum* su pazienti affetti da comune raffreddore e infezioni respiratorie simil-influenzali. Su 136 soggetti coinvolti, a 68 è stato somministrato placebo mentre all'altra metà sono stati somministrati probiotici. Il risultato è stato che la combinazione probiotica ha ridotto la prevalenza del comune raffreddore e dei sintomi influenzali del 50/60% rispetto al placebo. Questi soggetti avevano anche più alti i valori di interferone gamma (IFN-gamma) nel siero, ossia una citochina prodotta dai linfociti B e T attivati e di IgA nell'intestino, rispetto al gruppo trattato con probiotici.

Nel complesso in questo studio non è stato segnalato nessun effetto collaterale, ma al contrario, suggerisce che i probiotici sono sicuri ed efficaci per trattare le infezioni delle vie respiratorie. Mancano le raccomandazioni riguardanti il ceppo, la dose e la durata

⁵² <https://healthy.thewom.it/anatomia-e-fisiologia/citochine-infiammatorie/>

⁵³ Zhang et al., 2018.

del probiotico, tuttavia, data la vasta esperienza e l'evidenza di effetti benefici nei vari contesti clinici, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* possono essere utilizzati in sicurezza.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il legame tra microbiota intestinale e salute umana è stato ampiamente riconosciuto e descritto: l'intestino rappresenta l'ambiente naturale e fornisce il nutrimento per un ecosistema microbico diversificato e dinamico, il quale svolge importanti funzioni quali la prevenzione della colonizzazione dei patogeni, plasmare il nostro sistema immunitario ed è inoltre coinvolto nella fermentazione dei carboidrati non digeribili a livello del colon, portando alla produzione degli acidi grassi a catena corta, benefici per la salute. Tutto ciò ha contribuito a spiegare la dipendenza reciproca tra gli esseri umani e i loro batteri intestinali.

Il microbiota intestinale può essere manipolato attraverso diete, stile di vita e ambiente oppure attivamente tramite antibiotici, pre e probiotici.

La terapia antibiotica porta a disbiosi, causando bassa uniformità e ricchezza tassonomica: tali esiti dannosi possono determinare una diminuzione degli acidi grassi a catena corta, della produzione di vitamine, dell'omeostasi del sistema immunitario e di una ridotta protezione contro i patogeni. Di conseguenza, possono verificarsi diarrea associata agli antibiotici (AAD) e malattie infettive come l'infezione da *Clostridium difficile*.

Accanto agli aspetti classici, un approccio innovativo⁵⁴ sfrutta le batteriocine, che fanno parte della categoria dei postbiotici, ovvero composti antimicrobici, principalmente peptidi o proteine, prodotte da batteri che inibiscono selettivamente la crescita di alcuni ceppi.

La maggior parte dei probiotici attualmente utilizzati sono ceppi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* discussi in precedenza, tuttavia si stanno sviluppando nuovi colonizzatori intestinali con diversità filogenetica identificata, che possono essere un'alternativa promettente. I ceppi di nuova generazione, non convenzionali includono *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis* e alcuni membri del genere *Clostridia*. Gli effetti di tali ceppi non sono ancora stati stabiliti, ma testati in studi clinici⁵⁵, con risultati promettenti nei confronti di malattie infiammatorie e obesità. Ultimamente sono inoltre emersi effetti nel trattamento dell'autismo: i

⁵⁴ Patel et al., 2015.

⁵⁵ El Hage et al., 2017.

probiotici sono stati testati come veicolo di rilascio di composti neuroattivi a causa della loro produzione di sostanze neurochimiche, come l'acido gamma-aminobutirrico e altre sostanze. L'interruzione dell'equilibrio microbico intestinale potrebbe promuovere la sovrapposizione di batteri produttori di neurotossine, come *Clostridium tetani*, che possono contribuire ai sintomi autistici.

L'unico aspetto dei probiotici è che, a differenza degli altri prodotti alimentari o farmaceutici, sono vivi e possiedono il potenziale per l'infettività o la produzione di tossine in situ. Tra gli aspetti di sicurezza deve essere anche considerata la presenza di geni trasferibili di resistenza agli antibiotici, che comporta un rischio di trasferimento a un membro meno innocuo della comunità microbica intestinale.

L'idoneità e la sicurezza dei nuovi probiotici devono essere accuratamente selezionati per garantire che si possano ottenere effetti favorevoli alla salute.

I probiotici, infine, sono stati suggeriti come un potenziale intervento per migliorare i risultati nei pazienti infetti dalla malattia da Coronavirus-19. Il *crosstalk* intestino-polmone è stato proposto nella patogenesi di alcune condizioni respiratorie, in quanto la disbiosi del microbioma intestinale è collegata alle infezioni del tratto respiratorio. Sebbene la maggior parte delle revisioni abbia concluso che i probiotici possono migliorare la durata e la gravità dei sintomi questi risultati, visto il rapido sviluppo della malattia, ci sono poche prove dirette disponibili nei pazienti infetti, quindi non sono ancora stati prescritti come cura definitiva.

BIBLIOGRAFIA

AA vari (2010). Probiotici e Prebiotici. Linee Guida Pratiche della World Gastroenterology Organisation. Nutritional Therapy & Metabolism, SINPE News, 1-22.

Adams, M. R., & Marteau, P. (1995). On the safety of lactic acid bacteria from food. *International journal of food microbiology*, 27(2-3), 263-264.

Bottari, B., Castellone, V., & Neviani, E. (2021). Probiotics and COVID-19. *International journal of food sciences and nutrition*, 72(3), 293-299.

Carpuso L. (2016). I Probiotici. *Recenti Progressi in Medicina*, 107(6), pp. 267-269

Chan, C. K., Tao, J., Chan, O. S., Li, H. B., & Pang, H. (2020). Preventing respiratory tract infections by synbiotic interventions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, 11(4), 979-988.

Chow, J. (2002). Probiotics and prebiotics: a brief overview. *Journal of renal nutrition*, 12(2), 76-86.

Chugh, B., & Kamal-Eldin, A. (2020). Bioactive compounds produced by probiotics in food products. *Current Opinion in Food Science*, 32, 76-82.

Donohue, D. C., & Salminen, S. (1996). Safety of probiotic bacteria. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 5, 25-28.

El Hage, R., Hernandez-Sanabria, E., & Van de Wiele, T. (2017). Emerging trends in “smart probiotics”: functional consideration for the development of novel health and industrial applications. *Frontiers in microbiology*, 8, 1889.

Gupta, V., & Garg, R. (2009). Probiotics. *Indian journal of medical microbiology*, 27(3), 202-209.

Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., & Testoni, P. A. (2000). *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn’s disease. *Digestive diseases and sciences*, 45(7), 1462-1464.

Hamilton-Miller, J. M. T., Gibson, G. R., & Bruck, W. (2003). Some insights into the derivation and early uses of the word ‘probiotic’. *British Journal of Nutrition*, 90(4), 845-845.

Haynes, B. F., Corey, L., Fernandes, P., Gilbert, P. B., Hotez, P. J., Rao, S., ... & Arvin, A. (2020). Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Science translational medicine*, 12(568), eabe0948.

Hilton, E., Kolakowski, P., Singer, C., & Smith, M. (1997). Efficacy of *Lactobacillus GG* as a diarrheal preventive in travelers. *Journal of Travel Medicine*, 4(1), 41-43.

- Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016). Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, *8*(8), 483.
- Ishibashi, N., & Yamazaki, S. (2001). Probiotics and safety. *The American journal of clinical nutrition*, *73*(2), 465s-470s.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., & Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, *361*(9372), 1869-1871.
- Khalesi, S., Sun, J., Buys, N., & Jayasinghe, R. (2014). Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, *64*(4), 897-903.
- Kligler, B., & Cohrsen, A. (2008). Probiotics. *American family physician*, *78*(9), 1073-1078.
- La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics and antimicrobial proteins*, *10*(1), 11-21.
- Lomax, A. R., & Calder, P. C. (2009). Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Current pharmaceutical design*, *15*(13), 1428-1518.
- Lopez-Santamarina, A., Lamas, A., del Carmen Mondragón, A., Cardelle-Cobas, A., Regal, P., Rodriguez-Avila, J. A., ... & Cepeda, A. (2021). Probiotic effects against virus infections: New weapons for an old war. *Foods*, *10*(1), 130.
- Manning, T. S., & Gibson, G. R. (2004). Prebiotics. *Best practice & research clinical gastroenterology*, *18*(2), 287-298.
- Mendoza, L. (2019). Potential effect of probiotics in the treatment of breast cancer. *Oncology reviews*, *13*(2).
- Mennini, M., Dahdah, L., Artesani, M. C., Fiocchi, A., & Martelli, A. (2017). Probiotics in asthma and allergy prevention. *Frontiers in Pediatrics*, *5*, 165.
- Morelli L. 2019. Il parere dello specialista. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, *26*(3), p.43.
- Oak, S. J., & Jha, R. (2019). The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*, *59*(11), 1675-1683.
- Patel, R., & DuPont, H. L. (2015). New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clinical Infectious Diseases*, *60*(suppl_2), S108-S121.

Pochapin, M. (2000). The effect of probiotics on Clostridium difficile diarrhea. *The American journal of gastroenterology*, 95(1), S11-S13.

Reid, G., Anand, S., Bingham, M. O., Mbugua, G., Wadstrom, T., Fuller, R., ... & Katsivo, M. (2005). Probiotics for the developing world. *Journal of clinical gastroenterology*, 39(6), 485-488.

Reyes-Castillo, P. A., González-Vázquez, R., Torres-Maravilla, E., Tello, M., Bermúdez-Humarán, L. G., & Mayorga-Reyes, L. (2021). Probiotics against Viral Infections: Current Clinical Trials and Future Perspectives. *Immuno*, 1(4), 468-498.

Tomasik, P. J., & Tomasik, P. (2003). Probiotics and prebiotics. *Cereal Chemistry*, 80(2), 113-117.

Upadrasta, A., & Madempudi, R. S. (2016). Probiotics and blood pressure: current insights. *Integrated blood pressure control*, 9, 33.

van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., Timmerman, H. M., van Minnen, L. P., Akkermans, L. M., & Gooszen, H. G. (2008). Probiotics in surgery. *Surgery*, 143(1), 1-7.

Vertuani, S., Manfredini, S., & Braccioli, G. (2001). Probiotici e prebiotici: Impieghi attuali e prospettive future. *Integratore Nutrizionale*, 4, 293-296.

Williams, N. T. (2010). Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(6), 449-458.

Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M., & da Cruz, A. G. (2020). Probiotic: conceptualization from a new approach. *Current Opinion in Food Science*, 32, 103-123.

Zhang, H., Yeh, C., Jin, Z., Ding, L., Liu, B. Y., Zhang, L., & Dannelly, H. K. (2018). Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and systems biotechnology*, 3(2), 113-120.

SITOGRAFIA

[https://ec.europa.eu/info/food-farming-fisheries/farming/international-cooperation/international-organisations/fao_it#:~:text=Cerca-Organizzazione%20delle%20Nazioni%20Unite%20per%20l,e%20l'agricoltura%20\(FAO\)](https://ec.europa.eu/info/food-farming-fisheries/farming/international-cooperation/international-organisations/fao_it#:~:text=Cerca-Organizzazione%20delle%20Nazioni%20Unite%20per%20l,e%20l'agricoltura%20(FAO))

<https://www.salute.gov.it/portale/rapportiInternazionali/dettaglioContenutiRapportiInternazionali.jsp?lingua=italiano&id=1784&area=rapporti&menu=mondiale>

[https://www.direnzo.biz/it/responsabilita-operatore-settore-alimentare/\(sorveglianza post marketing\)](https://www.direnzo.biz/it/responsabilita-operatore-settore-alimentare/(sorveglianza%20post%20marketing))

<https://www.treccani.it/vocabolario/placebo/>

[https://ec.europa.eu/research-and-innovation/it/projects/success-stories/all/un-modo-rivoluzionario-di-trattare-la-sindrome-dell'intestino-corto#:~:text=La%20sindrome%20dell'intestino%20corto%20\(SBS\)%20%C3%A8%20un%20disturbo,000%20persone%20nell'Unione%20europea.](https://ec.europa.eu/research-and-innovation/it/projects/success-stories/all/un-modo-rivoluzionario-di-trattare-la-sindrome-dell'intestino-corto#:~:text=La%20sindrome%20dell'intestino%20corto%20(SBS)%20%C3%A8%20un%20disturbo,000%20persone%20nell'Unione%20europea.)

<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/s/sepsi#:~:text=La%20sepsi%20%C3%A8%20una%20rara,e%20organi%20compromettendone%20il%20funzionamento.>

<https://www.nurse24.it/infermiere/farmaci/ace-inibitori-antipertensivi.html>

<https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1605>

<https://www.nurse24.it/dossier/covid19/perche-l-idrossiclorochina-non-funziona.html>