

**Recenti studi clinici evidenziano le loro molteplici capacità terapeutiche, con possibili applicazioni nella cura di patologie intestinali e promettenti sviluppi in campi diversi**

DI ANNA ARNOLDI  
PROFESSORE DI CHIMICA  
DEGLI ALIMENTI E PRODOTTI  
DIETETICI, FACOLTÀ DI FARMACIA,  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MILANO; SOCIETÀ ITALIANA  
DI NUTRACEUTICA

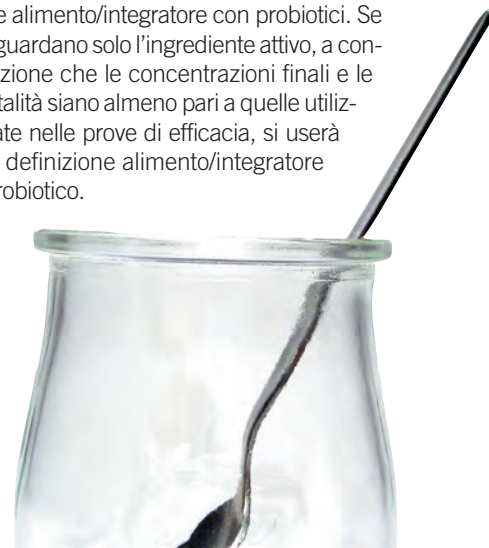
**L**a visione tradizionale dei microbi come fattori potenzialmente patogeni per la salute dell'uomo è in corso di rapida revisione e sostituita dal concetto che una modificazione della microflora ha effetti di vario tipo (positivi o negativi) su funzioni generali e specifiche dell'organismo. Sulla base del moderno concetto di equilibrio dinamico tra microflora, nutrizione e ospite nasce la possibilità di utilizzare i batteri per migliorare la salute dell'uomo. Si tratta di un approccio non nuovo, visto che Metchnikoff lo enunciava nel 1905, partendo dalle proprietà fermentative del *Lactobacillus bulgaricus*, da lui stesso scoperto. Per anni i batteri sono stati usati per la terapia della gastroenterite acuta. Le strategie terapeutiche più utilizzate per il ripristino della flora intestinale dismicrobica si basano sull'utilizzo dei cosiddetti fermenti lattici. Nell'era dell'*evidence based medicine*, la vecchia "batterioterapia orale" è diventata scienza e coinvolge diversi protagonisti della salute umana: i medici e i pazienti, l'industria (sia farmaceutica sia agroalimentare) e l'Organizzazione mondiale della sanità, che prospetta il ricorso all'uso terapeuti-

co di batteri per superare i crescenti problemi legati al diffondersi delle resistenze sviluppate dai batteri patogeni.

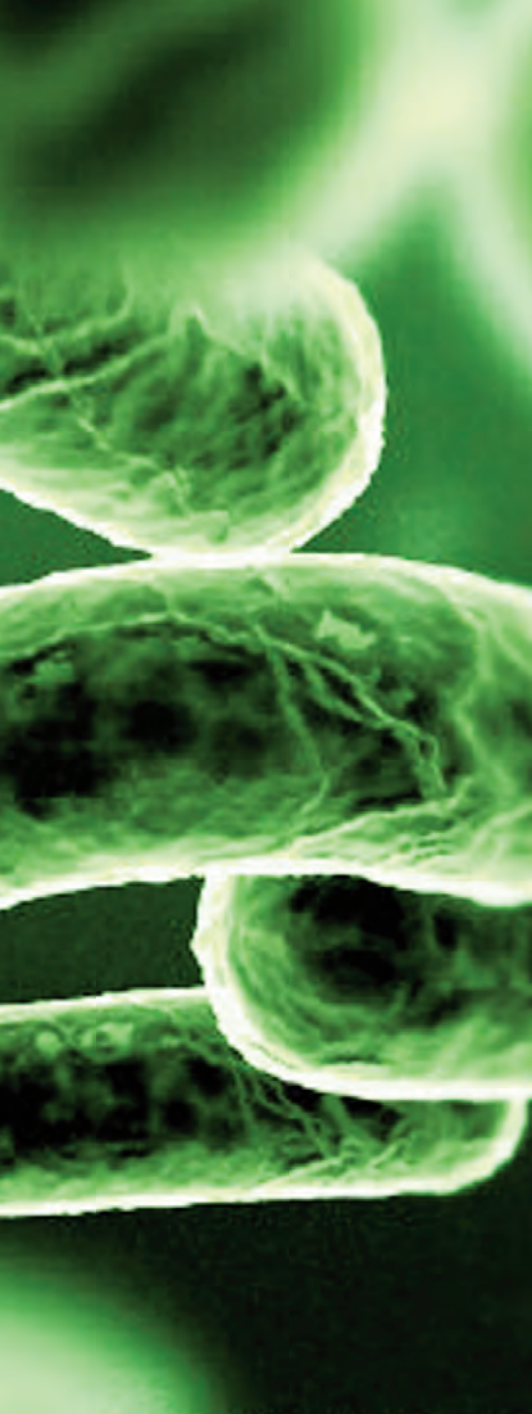
#### LINEE GUIDA ED ETICHETTATURA

L'*Expert consultation* Fao/Who definisce i probiotici come «batteri viventi che, una volta ingeriti, sono in grado di esercitare effetti benefici sulla salute dell'uomo». Numerosi batteri sono stati definiti probiotici, ma solo alcuni presentano in realtà tutte le caratteristiche per essere definiti tali. Le informazioni adeguate da riportare in etichetta relative all'ingrediente probiotico vanno valutate in base alle prove di efficacia, preferibilmente due, di cui una condotta da un gruppo indipen-

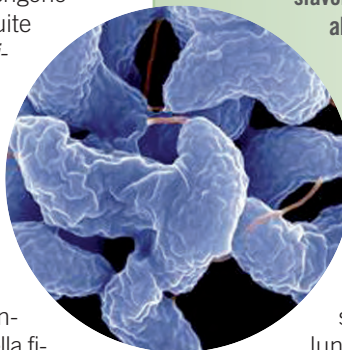
dente randomizzato, in doppio cieco e controllato. Se le prove disponibili riguardano il prodotto finito si userà la definizione alimento/integratore con probiotici. Se riguardano solo l'ingrediente attivo, a condizione che le concentrazioni finali e le vitalità siano almeno pari a quelle utilizzate nelle prove di efficacia, si userà la definizione alimento/integratore probiotico.



# Nuove frontiere per i probiotici



ni interventi alimentari mirati, costituisce uno dei principali fattori di natura esogena capaci di influenzare la composizione quali/quantitativa del microbiota intestinale. L'approccio più comune prevede il consumo di prodotti alimentari tradizionali o arricchiti che contengono probiotici in grado di ripristinare l'equilibrio microbico. Se pur inconsapevolmente, i probiotici rientrano ormai abitualmente nelle scelte alimentari di molti di noi, poiché l'idea salutistica legata al loro consumo fa ormai parte dell'immaginario collettivo. Vengono prevalentemente consumati come latticini, quali yogurt e latte fermentato, o attraverso l'assunzione di preparati liofilizzati impiegati nella preparazione di capsule, tavolette e sciroppi. Le preparazioni presenti sul mercato contengono miscele in gran parte costituite dai generi *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaris*), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*) e *Streptococcus* (*S. thermophilus*), in quanto sono componenti importanti per la microflora intestinale e sono i generi più sicuri. La popolazione batterica intestinale e il suo biochimismo influenzano numerosi aspetti della fisiopatologia dell'ospite, come i processi digestivi, il metabolismo lipidico e la resistenza all'invasione di microrganismi patogeni. I probiotici sono in grado di implementare l'immunocompetenza della mucosa intestinale e di regolare la permeabilità della parete intestinale che, in situazioni patologiche, può aumentare, consentendo l'ingresso di pericolosi patogeni nel circolo sanguigno.



I principali probiotici sono i lattobacilli, i bifidobatteri e alcuni cocchi gram positivi. Anche altri microrganismi sono stati usati come probiotici, pur non potendo essere classificati correttamente come tali, tra cui il lievito *Saccharomyces boulardii*. Il probiotico di gran lunga più utilizzato in lavori sia clinici sia sperimentali è il *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), la cui indicazione tradizionale è nelle infezioni intestinali.

#### OPPORTUNA INTEGRAZIONE

I probiotici costituiscono un'area di crescente interesse scientifico nell'ambito degli alimenti funzionali o dei cosiddetti nutraceutici. La dieta, attraverso opportu-

#### UTILI AL TRATTO GASTROINTESTINALE

Per alcune patologie, come per esempio la gastroenterite acuta infettiva nell'infanzia, l'uso dei probiotici ha raggiunto un elevato livello di evidenza e recenti linee guida di autorevoli società scientifiche ne raccomandano l'uso in terapia. Nonostante il loro impiego sia noto da decenni, solo negli ultimi anni sono stati condotti studi clinici controllati che ne hanno definitivamente provato l'efficacia. Numerose ricerche indicano che la somministrazione di LGG riduce la durata e la gravità della gastroenterite acuta e

## Bersaglio preciso

**Il probiotico ha come bersaglio d'azione diretto l'intestino, ma indirettamente è l'intero organismo a beneficiare dei suoi effetti. La sua funzione è quella di promuovere la proliferazione e l'equilibrio della microflora batterica che costituisce il microbiota intestinale. Quest'ultimo è costituito da centinaia di specie batteriche diverse, le cui molteplici attività metaboliche influenzano lo stato di salute dell'ospite. In particolare, nel corso dell'evoluzione, si è instaurato un delicato equilibrio di mutuo vantaggio tra l'uomo e la microflora, che rischia però, in quanto tale, di essere facilmente compromesso da alcuni fattori sfavorevoli. Infatti, gli stress psico fisici, alimentari, ambientali e l'assunzione di farmaci contribuiscono a destabilizzare la microflora (disbiosi) e a rendere l'organismo suscettibile all'attacco di patogeni.**

ne diminuisce il rischio di decorso prolungato. L'efficacia è particolarmente evidente nelle gastroenteriti acute virali, nelle quali LGG riduce significativamente la durata della diarrea e dell'escrezione del rotavirus, stimolando la risposta immune locale specifica anti rotavirus. Altri probiotici, in particolare *L. reuteri* e *S. boulardii*, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la durata della diarrea anche nell'adulto, oltre che nel bambino.

*Enterococcus faecium* SF68 non è invece risultato efficace nel modificare l'evoluzione della diarrea indotta dal vibrione del colera e dal ceppo enterotossigeno di *Escherichia coli*.

Oltre che in terapia, alcuni probiotici sono efficaci anche nella prevenzione della diarrea acuta, sia nei bambini sia negli adulti. Sono stati effettuati studi di prevenzione in popolazioni a rischio di una più frequente incidenza di diarrea o di una sua maggiore gravità. I fattori di rischio esaminati comprendevano la terapia antibiotica, la malnutrizione, i viaggi in aree ad alta incidenza di infezioni intesi-

nali, il ricovero ospedaliero con il rischio di infezione nosocomiale. Dati recenti riportano che la somministrazione di LGG è in grado di ridurre l'incidenza della diarrea in bambini trattati con antibiotici.

Evidenze di efficacia esistono anche per il *Saccharomyces boulardii* in pazienti adulti. Inoltre, è stato visto che la somministrazione di una miscela contenente *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus*, o di LGG, a lattanti ricoverati in ospedale ha ridotto significativamente l'incidenza di diarrea nosocomiale. La somministrazione di probiotici ha avuto risultati non univoci nella prevenzione della diarrea del viaggiatore, probabilmente in ragione della destinazione geografica e, quindi, della differenza dei patogeni endemici nei differenti Paesi.

I meccanismi alla base dell'efficacia dei probiotici nelle infezioni intestinali, dimostrati in studi sperimentali e in alcuni studi clinici, sono di due tipi: diretto, ossia competizione per alcuni nutrienti, produzione di sostanze ad azione antibatterica e, in particolare, di acidi organici, occupazione di siti recettoriali di germi patogeni, inibizione competitiva dell'adesione di alcuni germi patogeni, idrolisi di tossine e idrolisi di recettori, produzione di ossido nitrico; e indiretto, ossia stimolazione della produzione di mucine intestinali, effetto trofico sull'epitelio intestinale, ripristino dell'integrità mucosale intestinale, stimolazione della risposta immune IgA-mediata contro patogeni virali. È probabile che diversi meccanismi contribuiscano all'efficacia dei probiotici con un ruolo diverso nelle diverse situazioni cliniche.



### SISTEMA IMMUNITARIO E ALLERGIE

Molti degli effetti dei probiotici sono in larga parte secondari a un'azione locale a livello intestinale che non è, tuttavia, limitata alla tradizionale competizione tra microrganismi. È ipotizzabile che gli effetti extraintestinali, ma anche quelli intestinali, siano almeno in parte da ascrivere a un'azione immunomodulante e antinfiammatoria di tipo generale. Parallelamente, alcuni degli effetti dei probiotici su sintomi e patologie extraintestinali sono in parte dovuti alla loro azione nell'intestino. L'intestino è un organo centrale nel processo di detossificazione dell'organismo, che si esplica attraverso la duplice funzione di barriera, meccanica e immunologica. Alla fine del XIX secolo era popolare la teoria dell'autointossicazione, che identificava nei batteri intestinali i responsabili dell'insorgere di malattie, a causa del rilascio di sostanze dannose per l'organismo. I probiotici vengono considerati agenti detossificanti in grado di contrastare la generazione delle tossine suddette attraverso la degradazione di pericolose amine cancerogene e la diminuzione dell'attività di enzimi cancerogeni, quali glucuronidasi, azoreduttasi e nitroreducenti. Appare,

quindi, probabile che diversi batteri siano in grado di influenzare la risposta immunitaria sia intestinale sia extraintestinale, in modo specie-specifico e diversamente in relazione alle varie patologie. La conoscenza e il controllo di tali effetti apre nuove possibilità per il trattamento di tutte quelle patologie in cui un'alterazione dell'equilibrio tra i diversi tipi di risposta immunitaria gioca un ruolo importante.

I probiotici influenzano vari meccanismi della risposta immunitaria, quali l'immunità umorale, cellulo-mediata e non specifica. Il loro utilizzo sembra avere un'efficacia terapeutica in diverse patologie allergiche. Uno studio clinico controllato, condotto recentemente, ha dimostrato una significativa riduzione dell'intensità e dell'estensione della dermatite atopica (nella quale si assiste a un aumento della permeabilità intestinale agli allergeni, provocato dallo stato infiammatorio cronico della mucosa), in lattanti che assumevano una formula contenente proteine idrolizzate addizionate con differenti probiotici (LGG e *Bifidobacterium lactis*), rispetto al gruppo di controllo. È stato visto che i neonati destinati a sviluppare patologie allergiche hanno una microflora intestinale peculiare, caratterizzata da una riduzione di bifidobatteri e da un aumento dei clostridi.

La dimostrazione di un'associazione tra microflora intestinale e allergia suggerisce indirettamente un rapporto causa-effetto tra batteri e allergie: un'eventuale manipolazione della microflora intestinale in soggetti predisposti può, quindi, risultare efficace nel prevenire l'insorgenza di manifestazioni allergiche.

### MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE

È dimostrato che la flora intestinale svolge un ruolo importante nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Queste, infatti, sono il risultato dell'e-

## Immunità cercasi

Per quanto riguarda la risposta di tipo umorale, numerosi studi scientifici evidenziano che un trattamento con probiotici del tipo *L. casei* e *L. acidophilus* determina un innalzamento della produzione di IgA, che migliora la funzione di barriera dell'intestino. Inoltre, influenza la risposta mediata dalle cellule T nell'epitelio intestinale, attraverso la produzione di citochine e stimola l'attività dei macrofagi (evidenziato per i lattobacilli). Presumibilmente, l'effetto è determinato dall'assorbimento attraverso le pareti intestinali di un antigene solubile o dalla traslocazione di lattobacilli nel flusso sanguigno. L'azione immunomodulatoria dei probiotici spiega anche la diminuzione della sintomatologia associata ad allergie alimentari.

quilibrio che si viene a creare tra tre fattori: suscettibilità dell'ospite, microflora intestinale e immunità mucosale. Tale equilibrio appare influenzato da fattori genetici, come è stato confermato per il morbo di Crohn (vedi *box*).

Possibili meccanismi d'azione dei probiotici nelle malattie infiammatorie croniche intestinali sono rappresentati dal rinforzo della funzione di barriera intestinale, da una modificazione della microflora, da una stimolazione della risposta immune locale contro antigeni alimentari. L'efficacia dei probiotici in questi casi evidenzia ulteriormente la stretta interazione tra microflora residente e funzione immunitaria. Infatti, sembra che gli stati autoimmuni, come l'artrite reumatoide, siano scatenati da infezioni intestinali o dall'azione di allergeni alimentari. In queste circostanze, la mucosa intestinale risulta danneggiata, ne consegue un'aumentata permeabilità con il passaggio di anticorpi che aggrediscono le strutture dell'organismo stesso e innescano un processo infiammatorio.

L'integrazione nella dieta di pazienti affetti da artrite reumatoide con probiotici ha mostrato un miglioramento del quadro clinico. L'effetto è imputabile anche a una diminuzione dell'attività enzimatica delle ureasi, responsabili del danneggiamento dell'epitelio intestinale.

### UN FUTURO PROMETTENTE

Un'importante applicazione dei probiotici è nella prevenzione delle infezioni opportunistiche, conseguenti a terapie antibiotiche. Una parte considerevole della microflora intestinale viene distrutta dagli antibiotici, instaurando così condizioni favorevoli allo sviluppo di organismi patogeni quali *Candida albicans* e *Clostridium difficile*, che possono portare a infezioni, sepsi, colite e diarrea.

Numerosi studi confermano che l'assunzione di probiotici in concomitanza a una terapia antibiotica è in grado di ridurre l'incidenza di infezioni opportunistiche e di ripristinare, in tempi rapidi, l'assetto fisiologico della microflora intestinale. Probiotici come i lattobacilli producono sostanze ad attività antibiotico-simile, che *in vitro* hanno mostrato attività verso microrganismi patogeni, per esempio *Candida albicans*.

Un nuovo ambito terapeutico, nel quale i probiotici stanno destando notevole interesse, riguarda il trattamento delle infezioni urogenitali. Uno studio recente riporta la prima evidenza clinica di remissione totale di infezioni del tratto uro-genitale, in seguito all'assunzione orale di probiotici. L'aspetto significativo è che, nonostante l'assunzione avvenga per via orale, dopo una settimana di trattamento è possibile isolare a livello della mucosa vaginale i ceppi di probiotici (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 e *Lactobacillus fermentum* RC-14) impiegati per la terapia. Il meccanismo d'azione potrebbe essere rappresentato da una competizione per i siti recettoriali dei batteri patogeni o da un'inibizione del potere di adesione alla mucosa del tratto urogenitale. È stato recentemente dimostrato che alcuni ceppi di lattobacilli hanno un effetto inibente sia sulla crescita sia sulla capacità di alcuni uropatogeni (in particolare di *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ed *Enterococcus*) di aderire alle cellule dell'epitelio vaginale. La conferma di questi dati preliminari potrebbe aprire la strada all'utilizzo dei probiotici nella profilassi a lungo termine delle infezioni alle vie urinarie in alternativa agli antibiotici, in pazienti con fattori anatomici predisponenti.

È stato visto che alcuni probiotici presentano anche un effetto anti *Helicobacter pylori*, inibendone l'adesione a livello delle cellule gastrointestinali. Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di un latte supplementato con *L. johnsonii* in associazione alla claritromicina in pazienti con gastrite da *H. pylori*, riduce la carica batterica e l'intensità della gastrite. Si tratta, comunque, di evidenze preliminari che devono essere confermate.

Un nuovo e promettente sviluppo è la recente scoperta che il loro impiego sia in grado di influenzare positivamente il decorso di patologie neoplastiche. I dati scientifici disponibili fino a oggi, a questo proposito, riguardano la riduzione del rischio di sviluppo di cancro al colon. Gli esperimenti sono stati condotti su modelli animali, nei quali la somministrazione di lattobacilli e bifidobatteri, dopo il trattamento con cancerogeni chimici, ha evidenziato la diminuzione dei livelli di *marker* tumorali specifici. Una possibile

## Batteri e morbo di Crohn

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per valutare l'effetto della somministrazione di probiotici in pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn. Nella maggior parte degli studi i probiotici sono stati usati in aggiunta alla terapia standard e i parametri di efficacia erano generalmente costituiti dal numero e dalla gravità delle recidive. Evidenze preliminari dimostrano l'efficacia di *Saccharomyces boulardii* nel ridurre le riacutizzazioni. Due studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato un'efficacia analoga a mesalazina di un ceppo non patogeno di *Escherichia coli* (Nissle 1917), nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con rettocolite ulcerosa. In età pediatrica esiste un unico dato preliminare, ma di grande interesse: la somministrazione di LGG in bambini con morbo di Crohn è risultata in grado di restaurare la funzione di barriera intestinale, ripristinando una normale permeabilità intestinale. Parallelamente è stata osservata una riduzione della gravità dei sintomi clinici.

spiegazione degli effetti preventivi sullo sviluppo di tumori è data dalla capacità dei lattobacilli di sopprimere la crescita di quelle specie batteriche che convertono i pro cancerogeni in cancerogeni. Questa proprietà determina la riduzione della concentrazione di sostanze cancerogene nell'intestino. Inoltre, i lattobacilli sequestrano, a livello intestinale, composti potenzialmente mutageni, evitando così che questi vengano assorbiti. Sull'uomo non esistono ancora evidenze sperimentali dirette, ma i presupposti per considerare i probiotici potenzialmente utili nella prevenzione delle patologie neoplastiche incoraggiano il proseguimento delle ricerche.

Esistono, però, ancora molti aspetti non chiari ai quali si potrà dare una risposta solo con studi clinici randomizzati controllati in grado di confermare i risultati finora ottenuti e di valutarne la riproducibilità. Il rigore con cui saranno condotti e la capacità di valutazione comparativa di dati clinici e sperimentali determineranno due diversi possibili scenari. Nel primo, l'uso dei probiotici diverrà una nuova potente ed efficace opzione terapeutica; nel secondo (in assenza di rigorosi dati scientifici) i probiotici torneranno a essere relegati a terapia di supporto.