

IL MICROBIOTA NELLA REGOLAZIONE IMMUNITARIA

Il nostro organismo ha circa 100 trilioni di cellule batteriche, oltre che un numero più piccolo di funghi, archea e virus. Negli individui sani il microbiota intestinale è dominato per circa il 90% da batteri appartenenti ai phyla Firmicutes e Bacteroidetes, mentre in misura minore si ha la presenza di batteri dei phyla Actinobacteria e Proteobacteria (Maschirow et al. 2019; Fornengo et al. 2016). Il microbiota offre molti vantaggi all'ospite, attraverso una serie di funzioni fisiologiche come il rafforzamento dell'integrità intestinale o la modellatura dell'epitelio intestinale, la raccolta di energia, la protezione contro i patogeni, la produzione di vitamine e SCFA, cioè Acidi Grassi a Catena Corta, che forniscono il nutrimento agli enterociti intestinali, e la regolazione dell'immunità dell'ospite (Azad et al. 2017). Sono diversi i fattori che influenzano la prima colonizzazione, in primis la costituzione genica del neonato, il metodo di parto, l'uso di antibiotici, lo stato emotivo e di salute della madre ed il comportamento della madre durante il periodo di gestazione (Plaza-Diaz et al. 2019). Si ritiene generalmente che lo sviluppo del microbiota intestinale cominci dalla nascita, ma un numero crescente di prove scientifiche ha fornito indicazioni sulla presenza di batteri nella placenta, nel cordone ombelicale e nel liquido amniotico in gravidanze sane a pieno termine. Nonostante le scoperte scientifiche, il parto rimane comunque uno dei fattori più importanti per lo sviluppo del microbiota, infatti la flora batterica vaginale, in caso di parto naturale, è determinante nel dare una prima impronta microbica ed è maggiormente rappresentata da parte di microbi associati alla vagina come *Lactobacillus* e *Prevotella*; al contrario, i neonati nati con taglio cesareo non sono direttamente esposti ai microbi materni e quindi hanno maggiori probabilità di essere colonizzati da microrganismi ambientali dalla pelle materna, personale ospedaliero, o l'ambiente ospedaliero (Milani et al. 2017). La colonizzazione intestinale precoce è importante per lo sviluppo ed il mantenimento della tolleranza immunologica, che a sua volta è necessaria per la prevenzione di patologie immuno-mediate, infatti il mancato sviluppo della tolleranza immunologica nei primi mesi di vita e/o la perdita della tolleranza immunologica nelle epoche successive predispongono alla comparsa di malattie allergiche o autoimmuni. Il microbiota, da un lato, ha un ruolo fondamentale nell'induzione, educazione e funzionalità del sistema immunitario, ma, dall'altro, il sistema immunitario permette di modellare e preservare l'ecologia del microbiota, permettendo all'epitelio intestinale di avere un controllo sull'espansione microbica (Belkaid et al. 2017). Inoltre è importante sottolineare come la stabilità del microbiota coincida con la stabilità immunitaria (circa 6 mesi di vita) (Maschirow et al. 2019). Il microbiota può stimolare il sistema immunitario sia direttamente, attraverso ligandi microbici, che indirettamente, attraverso la secrezione dei metaboliti, rilevabili nei tessuti periferici. I ligandi microbici riescono a stimolare i recettori dell'immunità innata, TLR (Toll like receptors) e NOD, che inducono la selezione della chemioquina MCP1, che promuove il traffico di monociti circolanti. I batteri filamentosi segmentati agiscono, grazie alla interazione batteri/cellule immunitarie, stimolando la differenziazione dei linfociti T CD4+ in Th17 e T-reg, promuovendo la sintesi della immunoglobulina IgA e la produzione di peptidi antimicrobici (Belkaid et al. 2017; Maschirow et al. 2019). Il microbiota intestinale regola l'espressione di acido retinoico, che a sua volta modula l'espressione di IL22, che promuove la produzione di peptidi antimicrobici, la rigenerazione epiteliale, l'incremento della produzione di muco e la regolarizzazione della riparazione delle ferite (Belkaid et al. 2017).

Come accennato precedentemente, anche i metaboliti del microbiota hanno un ruolo chiave nella regolazione immunitaria.

Gli SCFA, gli acidi grassi a catena corta prodotti a partire dalla fermentazione dei carboidrati complessi, regolano i macrofagi intestinali, attraverso l'inibizione dell'enzima istone deacetilasi, inibiscono il fattore di trascrizione che attiva l'infiammazione NF- κ B, down-regolano la produzione di citochine infiammatorie e stimolano l'ematopoiesi (Rooks et al. 2016).

Il polisaccaride A (PSA) è un polisaccaride strutturale prodotto da *B. fragilis*, che ha un effetto pleiotropico sull'immunità, in quanto corregge il bilancio dei linfociti Th1/Th2, che ha un ruolo importante nelle malattie allergiche, induce la produzione di IL10, da parte dei linfociti T-reg, per interazione PSA-TLR2 (Belkaid et al. 2017; Rooks et al. 2016).

Le poliammine, come putrescina, spermidina e spermina, sono molecole che si trovano in quasi tutte le cellule viventi ed intervengono nei processi di trascrizione, traduzione, crescita e morte cellulare. Il tratto intestinale contiene alti livelli di poliammine, di derivazione dietetica e di produzione batterica, che permettono di mantenere stabile l'integrità intestinale, in quanto stimolano la produzione di zonulina, E-caderina ed occludina, molecole chiave per la formazione delle giunzioni intestinali (Rooks et al. 2016). Infine la desamintirosina, metabolita batterico derivato dai flavonoidi, è stato identificato come modulatore delle risposte antivirali INF-mediate (Maschirow et al. 2019).

Da ciò si evince come uno stato di disbiosi, e quindi di alterazione dell'ecologia microbica, aumenti notevolmente la suscettibilità alle malattie immunomediate.

Medicina Unica sulla base delle conoscenze scientifiche presenti in letteratura, ha creato **allerg.mu**, un integratore a base di probiotici attivi. **Allerg.mu** contiene i migliori ceppi batterici che, da un lato, favoriscono la produzione della diamminossidasi (DAO) da parte delle cellule enterocromaffini intestinali, con conseguente eliminazione dell'istamina dall'organismo e, dall'altro, hanno una forte capacità immunomodulatoria, con conseguente miglioramento del quadro immunologico-autoimmune.

COMPOSIZIONE:

Lactobacillus salivarius: Batterio appartenente alla famiglia delle Lactobacillaceae, phylum Firmicutes. La letteratura ha messo in evidenza la capacità del *L. Salivarius* di modulare il sistema immunitario innato, in particolare con un aumento della produzione di IL10, una diminuzione del TNF α , IL1 β , NO sintasi ed attraverso la produzione di batteriocine (Jia et al. 2019).

Lactobacillus plantarum: Batterio appartenente alla famiglia delle Lactobacillaceae, phylum Firmicutes. Mostra numerosi effetti sulla modulazione immunitaria, in particolare sulla espressione di immunoglobuline, diminuzione di TNF α , IL6, IL1 β , downregolazione dei recettori Toll di tipo 4 (TLR4), NO sintasi, NFKB, sottolineando marcate proprietà antiinfiammatorie (Liu et al. 2018).

Bifidobacterium infantis: Batterio gram-positivo, anaerobico, appartenente al phylum degli Actinobacteria. Ha una forte proprietà immunomodulante, evidenziabile con diminuzione delle concentrazioni di PCR (Proteina C-Reattiva), TNF α e IL6 (Groeger et al. 2013), inoltre ha mostrato di ridurre le risposte allergiche Th2 - mediate (Wang et al. 2020).

Bifidobacterium breve: Batterio gram-positivo, anaerobico, appartenente al phylum degli Actinobacteria. *B. breve* ha dimostrato agire sull'aumento dei linfociti T-reg a livello della lamina propria intestinale e, quindi, migliorare l'immunità (Izumi et al. 2019). Inoltre induce una diminuzione dei sintomi da allergia IgE - mediata, aumenta l'espressione delle citochine antiinfiammatorie (IL10) e diminuisce le citochine proinfiammatorie (IL1, IL6, TNF α) (Cukrowska et al. 2020).

Bifidobacterium longum: Batterio gram-positivo, anaerobico, appartenente al phylum degli Actinobacteria. È in grado di modulare positivamente la polarizzazione dei linfociti T, in particolare aumentando i T-reg, ed aumentando l'espressione delle cellule dendritiche (Chowdhury et al. 2019).

Bifidobacterium bifidum: Batterio gram-positivo, anaerobico, appartenete al phylum degli Actinobacteria. Attiva la fagocitosi, aumenta l'espressione della IL10 e della IL6; in modelli murini ha mostrato aumentare la produzione di IL12 e diminuire il rapporto INF γ /IL4 (Ku et al. 2016)

Bifidobacterium lactis: Batterio gram-positivo, anaerobico, appartenete al phylum degli Actinobacteria. Strettamente correlato al mantenimento del peso e candidato come probiotico per la lotta contro l'obesità, sembra aumentare la capacità fagocitica dei PMN e delle NK, modulare in senso proinfiammatorio il microbiota intestinale favorendo la crescita di ceppi con proprietà antiinfiammatorie (*A. muciniphila*) (Uusitupa et al. 2020; Miller et al. 2017).

Bibliografia

- Azad et al.
Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity in *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013, 9:15
- Chowdhury et al.
Modulation of T Regulatory and Dendritic Cell Phenotypes Following Ingestion of *Bifidobacterium longum*, AHCC® and Azithromycin in Healthy Individuals in *Nutrients* 2019, 11, 2470; doi:10.3390/nu11102470
- R. Fornengo
Microbiota and metabolic disease. A brief review in *J AMD* 2016 | VOL. 19 | N. 3
- Maschirow et al.
Microbiota-Dependent Regulation of Antimicrobial Immunity in the Lung
AJRCMB Articles in Press. Published on 06-May-2019 as 10.1165/rcmb.2019-0101TR
- J. Plaza-Diaz et al.
Mechanisms of Action of Probiotics in *American Society for Nutrition. Adv Nutr* 2019;10:S49-S66;
- Milani et al.
The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota in *Microbiology and Molecular Biology Reviews* Dec 2017 Vol 81 Iss.4 e00036-17
- Belkaid et al.
Homeostatic immunity and the microbiota *Immunity*. 2017 April 18; 46(4): 562-576. doi:10.1016/j.immuni.2017.04.008
- Rooks et al.
Gut microbiota, metabolites and host immunity in *Nat Rev Immunol*. 2016 May 27;16(6):341-52. doi: 10.1038/nri.2016.42.
- Jia et al.
Adhesion to pharyngeal epithelium and modulation of immune response: *Lactobacillus salivarius* AR809, a potential probiotic strain isolated from the human oral cavity in *J. Dairy Sci.* 102:6738-6749
<https://doi.org/10.3168/jds.2018-16117> © American Dairy Science Association®, 2019.
- Groeger et al.
Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut.
Gut Microbes 4:4, 325-339; July/August 2013; © 2013 Landes Bioscience
- Wang et al.

Bifidobacterium infantis Relieves Allergic Asthma in Mice by Regulating Th1/Th2. © Med Sci Monit, 2020; 26: e920583

- Izumi et al.
The Combination of *Bifidobacterium breve* and Three Prebiotic Oligosaccharides Modifies Gut Immune and Endocrine Functions in Neonatal Mice. in J Nutr 2019;149:344–353
- Cukrowska et al.
The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients* 2020, 12, 946; doi:10.3390/nu12040946
- Ku et al.
Review on *Bifidobacterium bifidum* BGN4: Functionality and Nutraceutical Applications as a Probiotic Microorganism in *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1544; doi:10.3390/ijms17091544
- Uusitupa et al.
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* 420 for Metabolic Health: Review of the Research *Nutrients* 2020, 12, 892; doi:10.3390/nu12040892
- Miller et al.
The Effect of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* HN019 on Cellular Immune Function in Healthy Elderly Subjects: Systematic Review and Meta-Analysis in *Nutrients* 2017, 9, 191; doi:10.3390/nu9030191
- Liu et al.
New perspectives of *Lactobacillus plantarum* as a probiotic: The gut-heart-brain axis. *Journal of Microbiology*, 56(9), 601–613. doi:10.1007/s12275-018-8079-2