

DISTURBI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE E PROBIOTICI

Prescrivere

FRANCA MARANGONI

Centro Studi dell'Alimentazione,
Nutrition Foundation of Italy

Il tratto gastrointestinale è colonizzato da una flora endogena costituita da più di 500 specie di batteri, la cui composizione determina lo stato di salute, la funzionalità e la prevenzione dall'attacco dei microrganismi patogeni. Quando, nel 19° secolo, i microbiologi osservarono che la flora gastrointestinale delle persone sane era diversa da quella delle persone malate, fu subito chiaro che la sua "correzione" da parte di microrganismi esogeni non patogeni potesse avere un'utilità terapeutica. In tempi recenti, poi, la diffusione degli alimenti funzionali ha portato alla formulazione di prodotti, soprattutto derivati dello yogurt e del latte fermentato, a base di probiotici, cioè di microrganismi benefici per la vita in grado di mantenersi vitali all'interno dell'organismo ospite e di influenzarne la microflora.

I primi microrganismi ad essere studiati come probiotici sono stati i lattobacilli, che sono costituenti naturali della flora batterica di tutto il tratto intestinale e che sono in grado di legarsi ai villi e di impedire l'accesso di batteri patogeni alla parete intestinale, che proteggono anche mantenendo l'equilibrio della flora endogena e modulando il sistema immunitario ad essa associato (GALT: *gut-associated lymphoid tissue*, ovvero tessuto linfoide associato all'intestino).

Diversi sono i fattori già identificati che contribuiscono all'efficacia dei probiotici nella modulazione del sistema immunitario e nell'attività antimicrobica: la produzione di acidi organici a basso pH, di biossido di carbonio, di perossido di idrogeno, di batteriocine e di etanolo, la competizione con i patogeni per i nutrienti e per lo spazio vitale disponibile.

I probiotici, in risposta a stimoli esogeni, possono influenzare il rilascio di immunoglobulina A, IgA, il principale prodotto del sistema immunitario linfoide, che viene rilasciata dalle cellule plasmatiche e che normalmente inibisce la colonizzazione intestinale dei microrganismi e la penetrazione attraverso la mucosa delle sostanze di origine microbica. L'interazione con il tessuto linfoide sembra essere responsabile anche dell'effetto protettivo dei probiotici nei confronti delle reazioni allergiche, ad esempio al latte vaccino.

Ancora, i probiotici potrebbero intervenire sui meccanismi di difesa immunitaria, fagocitosi dei macrofagi peritoneali e produzione di anticorpi. Inoltre, è probabile che

l'effetto antinfiammatorio dei probiotici non sia solo locale, ma anche sistemico, come dimostrano gli studi sulla riduzione del rilascio di TNF (*tumor necrosis factor*) e di altre citochine proinfiammatorie.

Studi sperimentali hanno suggerito che, proprio riducendo il fenomeno infiammatorio, i probiotici siano efficaci nel trattamento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa, patologie croniche infiammatorie che hanno sintomi simili ma che interessano l'apparato digerente con modalità diverse. La colite ulcerosa è uno stato infiammatorio del colon e del retto, mentre il morbo di Crohn può interessare il tratto superiore gastrointestinale, provocando il malassorbimento di macro- e micro-nutrienti. Evidenze scientifiche supportano gli effetti benefici di alcuni ceppi di *Lactobacillus* in entrambe le patologie, associati in parte al rafforzamento della flora batterica non patogena e in parte alla modulazione delle citochine proinfiammatorie, anche se il meccanismo d'azione non è ancora stato chiarito.

Un'altra indicazione terapeutica dei probiotici che è stata oggetto di numerosi studi clinici riguarda il trattamento e la prevenzione dell'infezione da *Clostridium difficile*. Questo microrganismo è il principale responsabile della diarrea che si manifesta nei pazienti, per lo più anziani, sotto terapia antibiotica, ed è la causa primaria delle infezioni intestinali negli ospedali e per di più comporta recidive in un'elevata percentuale dei casi. Tra i ceppi studiati, il *Lactobacillus rhamnosus* GG, il *Lactobacillus plantarum* LP299v e il *Saccharomyces boulardii*, hanno dimostrato efficacia terapeutica nelle infezioni associate al *Clostridium difficile*, e la loro somministrazione in capsule o in alimenti funzionali a base di yogurt è stata proposta in associazione col trattamento antibiotico a scopo preventivo. L'effetto benefico dei probiotici contro la diarrea è probabilmente dovuto ad un insieme di effetti che comprende il ristabilimento della flora endogena, l'aumento della funzione di barriera dell'intestino e l'incremento del rilascio di IgA in risposta ai patogeni.

Con un altro meccanismo d'azione, invece, alcuni ceppi di *Lactobacillus* si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*, un batterio spirilliforme gram negativo che è stato scoperto circa 20 anni fa nella mucosa gastrica o adeso all'epitelio dello stomaco. Esso induce una gastrite cronica, è riconosciuto come

causa dell'ulcera gastrica e come fattore di rischio per lo sviluppo del linfoma o dell'adenocarcinoma gastrico, e viene determinato nel 90% dei pazienti affetti da ulcera duodenale.

Per l'*Helicobacter* il trattamento con probiotici viene proposto in associazione con quello antibiotico, che è di elezione per questo patogeno, ed è efficace nella maggior parte dei casi, ma comporta spesso recidive e non rimuove completamente gli effetti dell'infiammazione a livello tissutale. Fin dai primi esperimenti è stata evidente l'efficacia di alcuni ceppi di lattobacilli, che tra l'altro sono costituenti fisiologici della flora endogena di tutto il tratto intestinale, in grado di legarsi alla mucosa prevenendo l'attacco di microrganismi patogeni e sopravvivono al pH acido dello stomaco e all'attacco degli enzimi digestivi.

In particolare alcuni di essi sono in grado di inibire la secrezione di ureasi, quel meccanismo cioè che permette all'*Helicobacter* di aderire all'epitelio gastrico e di colonizzarlo, e di ridurre i livelli di citochine proinfiammatorie e l'infiltrazione dei neutrofili nella parete dello stomaco. Risultati confortanti vengono dagli studi condotti sul *Lactobacillus johnsonii* La1, che si è dimostrato efficace nella soppressione del patogeno anche in associazione con la terapia antibiotica, della quale riduce gli effetti collaterali. Questo ceppo è stato il primo probiotico ad essere commercializzato in Italia nel 1995 in una gamma di prodotti (LC1) a base di latte fermentato.

Il *Lactobacillus johnsonii* La1 è stato selezionato in seguito allo *screening* di ceppi diversi di *Lactobacillus acidophilus*, innanzitutto per la sua elevata resistenza all'attacco dei succhi gastrici e biliari e in secondo luogo per la sua capacità di aderire alla mucosa epiteliale, inibendo

l'attacco dei patogeni. Studi *in vitro* ne hanno dimostrato l'efficacia nell'inibire l'adesione di diversi tipi di *Escherichia coli* e nel ridurre l'infezione da *Salmonella typhimurium*, secernendo una sostanza antibatterica.

Ricerche controllate sugli effetti dell'assunzione di La1, sotto forma di prodotti LC1, hanno confermato l'effetto del *Lactobacillus johnsonii* sulla funzionalità del sistema immunitario, soprattutto mediante l'aumento dell'attività fagocitaria e della produzione di anticorpi, che è stato rilevato nel sangue dei soggetti allo studio.

I primi studi sull'uso del *Lactobacillus johnsonii* La1 nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* sono stati condotti testando *in vitro* l'efficacia del brodo di cultura di La1 verso il patogeno e *in vivo* valutando l'effetto del probiotico associato alla terapia antibiotica nella riduzione della colonizzazione e dell'infiammazione della mucosa gastrica. Più recentemente, risultati analoghi sono stati ottenuti somministrando un latte fermentato contenente *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1) in assenza di trattamento antibiotico. Studi clinici hanno dimostrato efficacia e sicurezza del *Lactobacillus johnsonii* anche in popolazioni pediatriche affette da *Helicobacter*.

Informazioni ancora più dettagliate sul meccanismo d'azione e indicazioni su possibili ulteriori applicazioni terapeutiche del *Lactobacillus johnsonii* La1 faranno sicuramente seguito al recente completamento della sequenza genomica del DNA.

L'insieme di queste osservazioni fondate su evidenze scientifiche supporta ancora di più l'impiego a scopo terapeutico e preventivo del *Lactobacillus johnsonii* La1, un probiotico efficace e sicuro che integrato negli alimenti (LC1) ne aumenta le proprietà nutrizionali e funzionali.