

Allergie ed intolleranze alimentari

Probiotici e allergie

Patrizia Malfa

Responsabile Ricerca e Sviluppo
PROGE FARM Srl

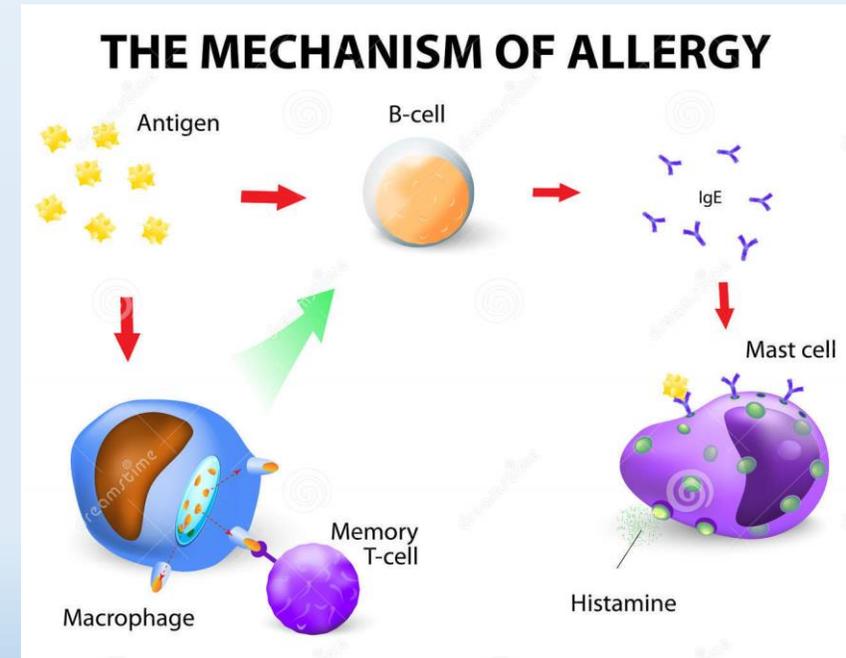
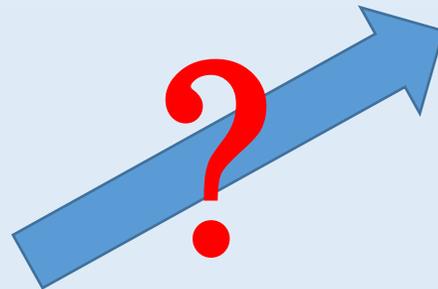
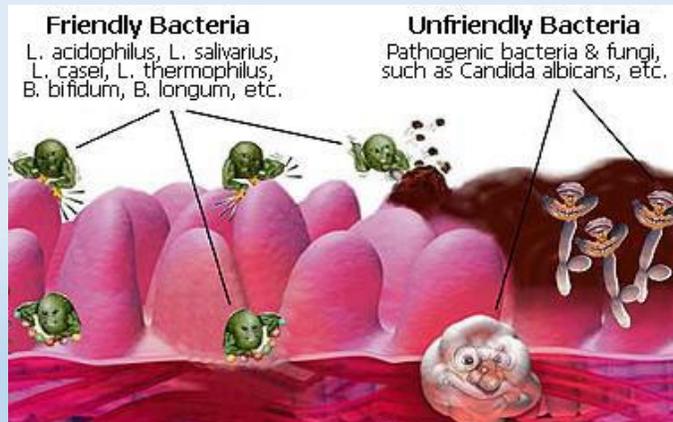


10 luglio 2015

Esiste una correlazione?

Probiotici

Allergia

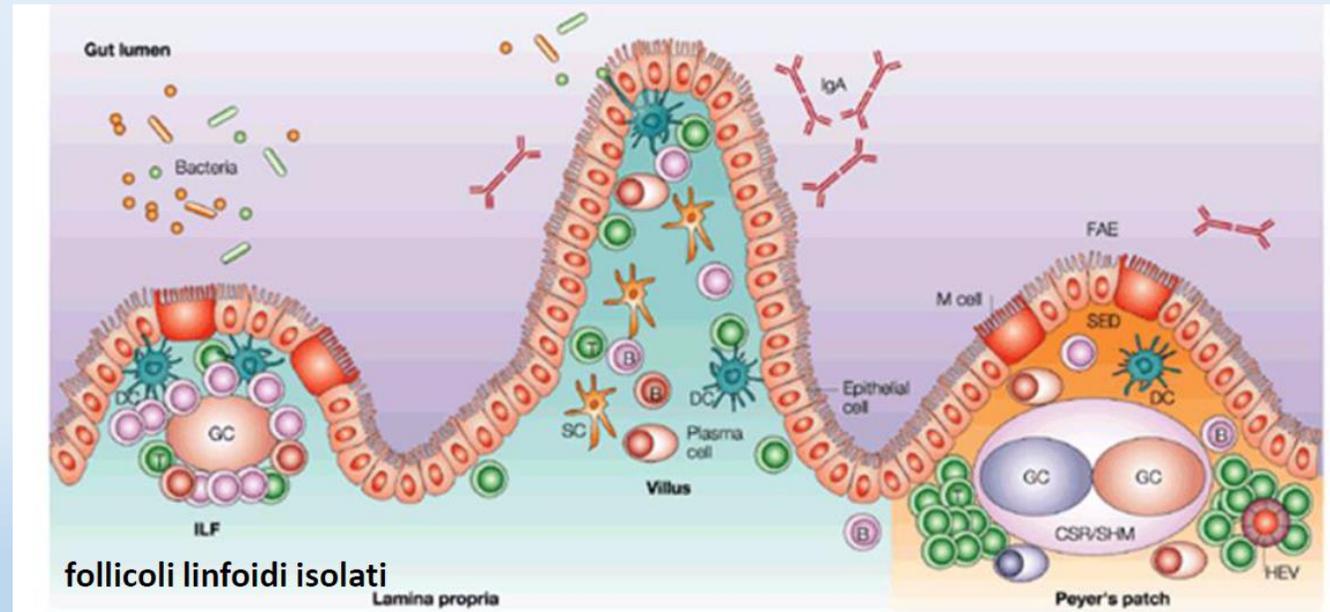


Intestino

L'intestino è l'area più estesa dell'organismo (circa 300 m²).

Sottoposto a continuo **stimolo antigenico**, è il fronte immunitario più importante del nostro corpo con circa **il 70%** delle cellule immunitarie.

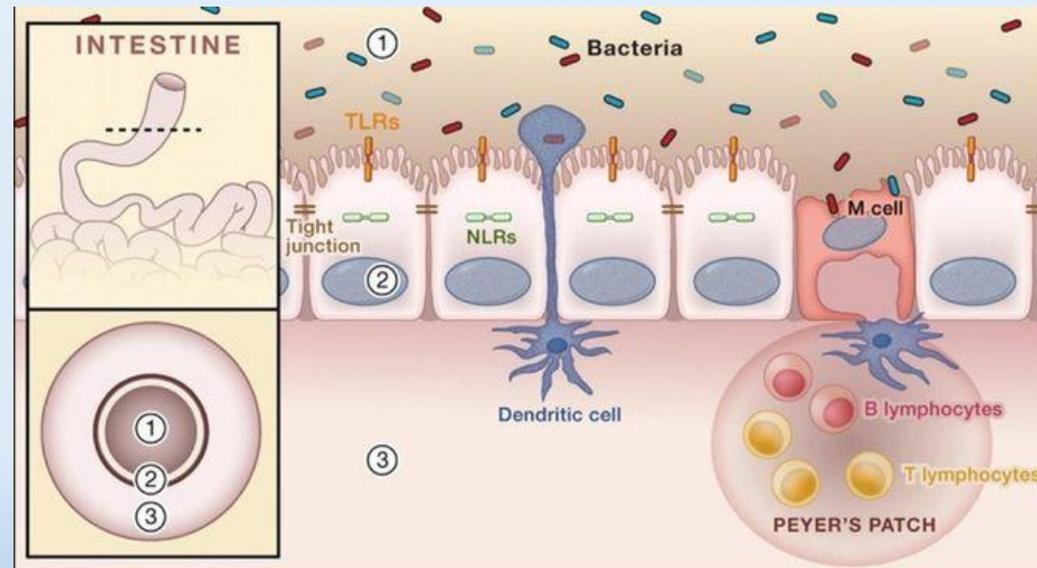
L'intestino è rivestito da una mucosa in costante rapporto con l'ambiente esterno e con gli alimenti ingeriti.



Intestino e sistema immunitario

L'intestino interagisce con il sistema immunitario mediante:

1. il **microbiota** che protegge dalle aggressioni dei patogeni
2. la **mucosa intestinale** che assorbe i nutrienti e forma una barriera protettiva (muco) che impedisce l'ingresso di sostanze dannose
3. le cellule immunitarie specializzate del **GALT** (Gut Associated Lymphoid Tissue)



Il microbiota intestinale

Raggruppa l'insieme dei microrganismi presenti sulle pareti dell'intestino che vengono suddivisi in:

UTILI

DANNOSI

SAPROFITI

Il **microbiota** è considerato un vero e proprio organo, costituito da oltre **10^{14} batteri**.

La composizione determina **lo stato di salute**, **la funzionalità** del tratto gastrointestinale, la **prevenzione delle infezioni** da microrganismi patogeni e la **stimolazione immunitaria** .



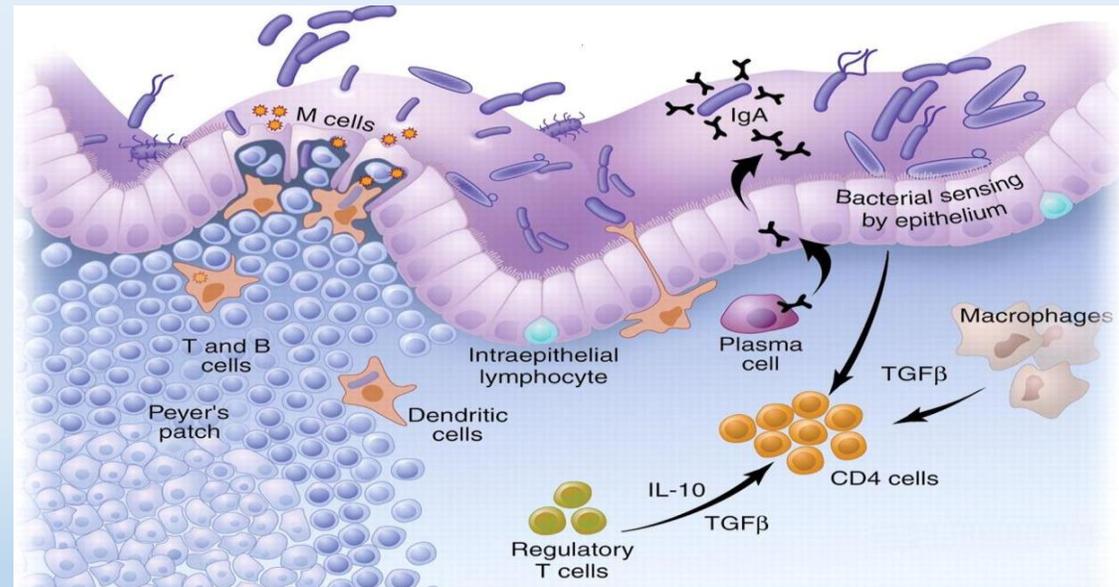
villi intestinali

microbiota

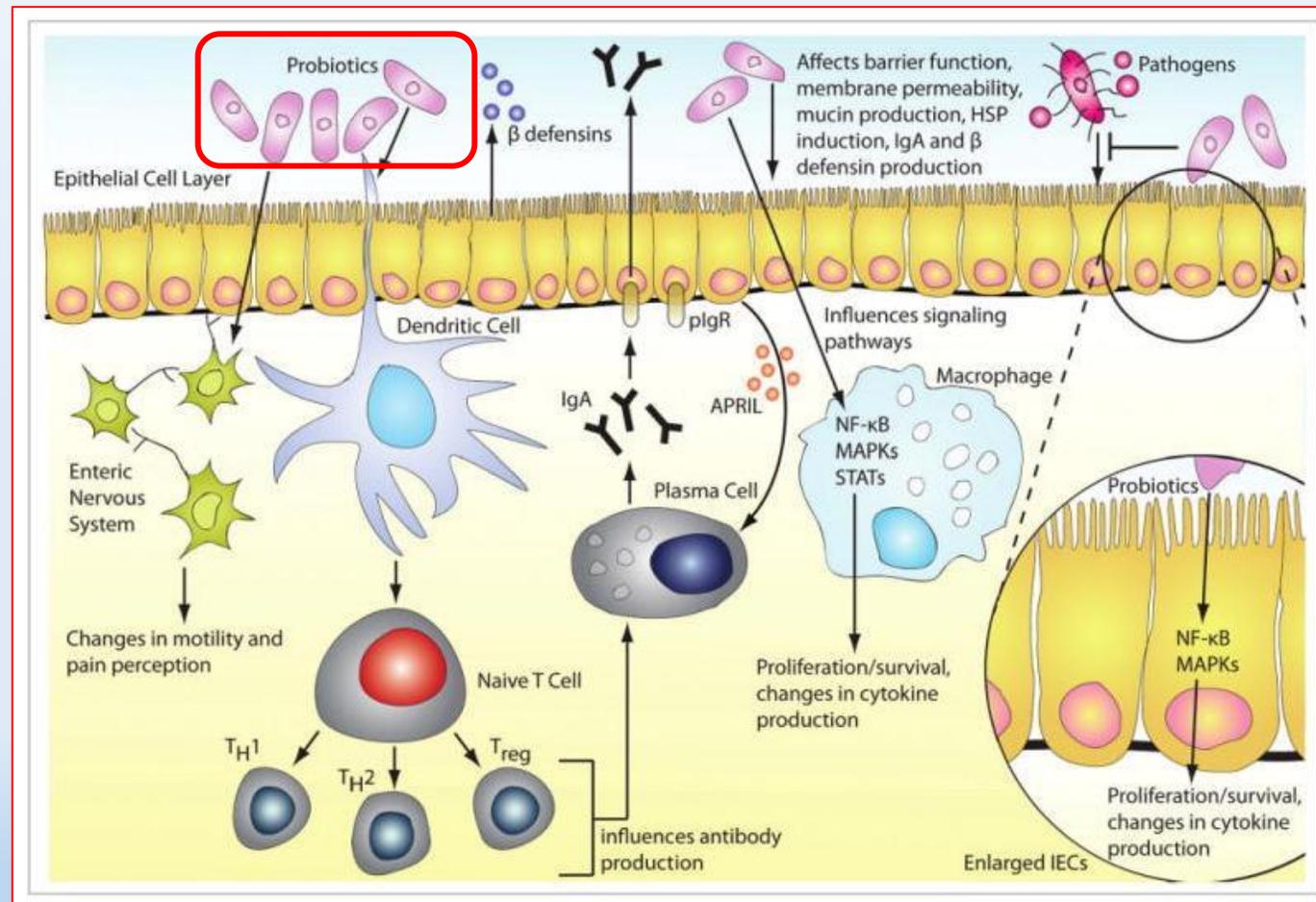
GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)

Caratterizzato da:

- **Placche del Peyer:** presenti nella mucosa e sottomucosa sono ricche di **linfociti B** che secernono principalmente IgA;
- **Epitelio follicolo-associato:** formato da **cellule M** in grado di catturare e trasportare macromolecole e microrganismi dal lume verso il tessuto linfatico sottostante;
- **Lamina propria:** rappresentata da linfociti, macrofagi, eosinofili e basofili.
- **Linfociti intraepiteliali:** rappresentati da CD8, CD4 e NK



La particolare struttura del GALT permette l'incontro tra **antigeni** (in particolare **probiotici** e specifici recettori (**TLR**) presenti su **macrofagi**, **cellule dendritiche** e **linfociti B** (APC).



I probiotici



Il termine “probiotico” deriva dall'unione della preposizione latina **pro** (“a favore di”) e dell'aggettivo greco βιωτικός (biotico), derivante a sua volta dal sostantivo βίος (bios, “vita”) e fu coniato nel 1965.

medium so that ~~the~~ unknown products, which we designate “probiotics,” could be readily separated from the known components of the culture medium (6). The results obtained in

DANIEL M. LILLY
ROSALIE H. STILLWELL
*Department of Biology, St. John's
University, Jamaica, New York*

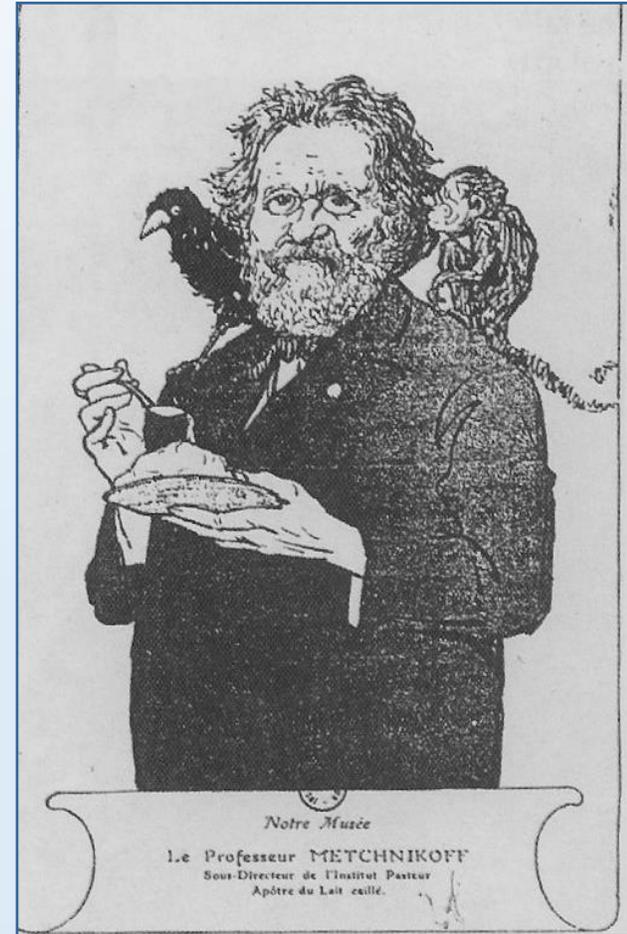
La definizione ufficiale di FAO e OMS del 2001 descrive i **probiotici** come:

..microrganismi vivi e vitali che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite.

L'idea di Metchnikoff

La dipendenza esistente fra cibo e batteri dell'intestino rende possibile l'adozione di misure atte a modificare la flora intestinale e rimpiazzare germi nocivi con germi utili.

V
LACTIC ACID AS INHIBITING INTESTINAL PUTREFACTION
The development of the intestinal flora in man.—Harmlessness of sterilised food.—Means of preventing the putrefaction of food.—Lactic fermentation and its anti-putrescent action.—Experiments on man and mice.—Longevity in races which used soured milk.—Comparative study of different soured milks.—Properties of the Bulgarian Bacillus.—Means of preventing intestinal putrefaction with the help of microbes 161



Elie Metchnikoff
The prolongation of life: optimistic studies



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, SICUREZZA ALIMENTARE E ORGANI
COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE
DIREZIONE GENERALE IGIENE E SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE
UFFICIO IV EX DGSAN

LINEE GUIDA SU PROBIOTICI E PREBIOTICI

Revisione maggio 2013

Questo documento definisce le **indicazioni d'uso** ed i **particolari requisiti** che i microrganismi probiotici, tradizionalmente usati per l'equilibrio della flora intestinale, devono mantenere nel prodotto.



Un ceppo probiotico deve:

- essere **sicuro** per l'impiego nell'uomo; i microrganismi probiotici **non** devono essere portatori di **antibiotico-resistenze** acquisite e/o trasmissibili;
- essere in grado di **resistere al pH acido** ed ai **sali di biliari** in modo da arrivare, a livello intestinale, **vivi e vitali** e in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici osservati in studi di efficacia;
- **aderire** alle cellule epiteliali e colonizzare la mucosa intestinale, moltiplicandosi;
- conferire un **beneficio fisiologico**, dimostrato secondo specifici criteri.

Quantità consigliata

La quantità minima giornaliera per ottenere la temporanea colonizzazione dell'intestino deve essere

10⁹ (un miliardo) di cellule vive per almeno un ceppo

La quantità di cellule vive presenti nel prodotto:

- deve essere riportata in etichetta **per ogni ceppo**
- deve **essere garantita**, alle modalità di conservazione suggerite, **fino al termine della shelf-life**.

L'uso di quantità diverse può essere consentito solo se il rationale per tale scelta è supportato da adeguati **studi scientifici eseguiti sul ceppo o sulla miscela**.

La **sola indicazione d'uso** consentita:

«Favorisce l'equilibrio della flora intestinale»

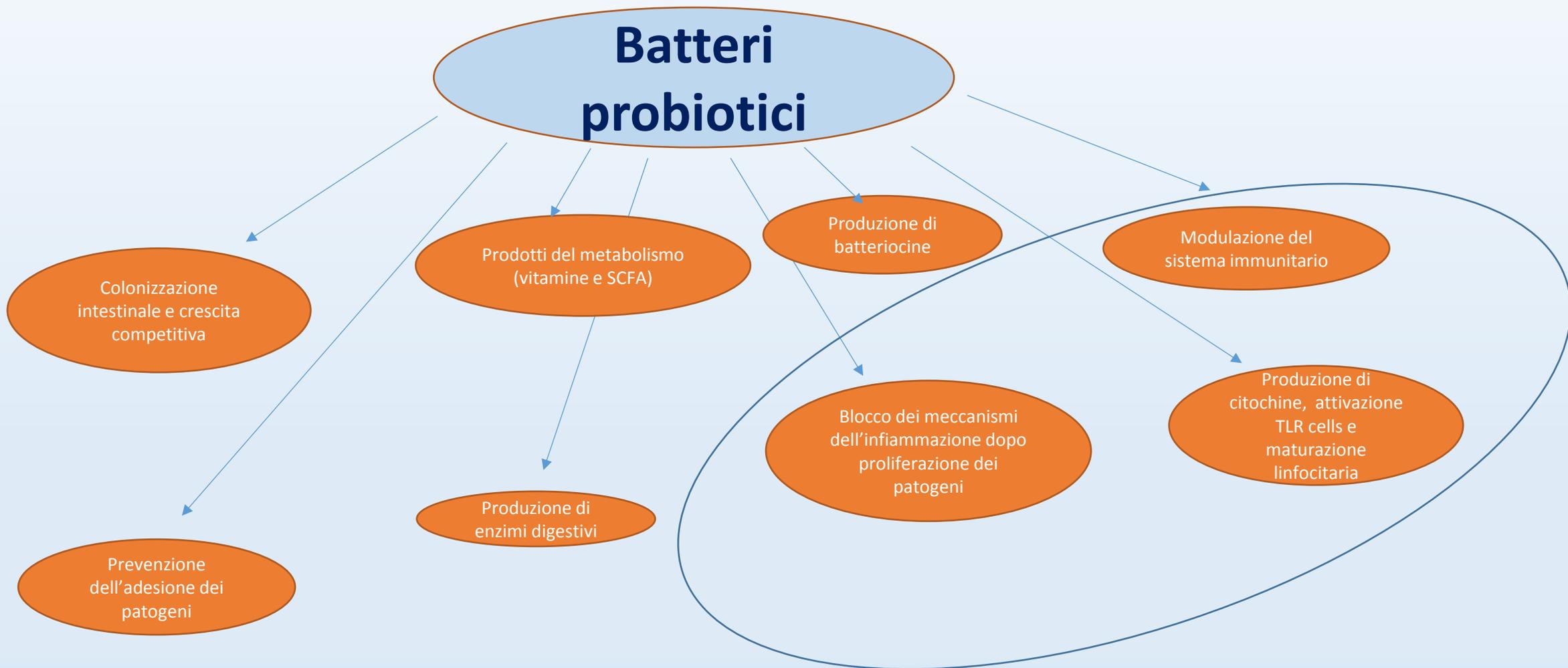
Classificazione tassonomica

Si raccomanda un'identificazione, fino a livello di ceppo, impiegando le più innovative **tecniche molecolari** come il **16S rRNA** e la **PFGE** (Pulse Field Gel Electrophoresis).

Genere	Specie	Identificazione del ceppo
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG (ATCC®53103™)
<i>Lactobacillus</i>	<i>salivarius</i>	I 1794
<i>Lactobacillus</i>	<i>reuteri</i>	ATCC®55730™

La caratterizzazione del ceppo è fondamentale e tutti gli studi devono riportare il riferimento del ceppo in quanto le

caratteristiche probiotiche sono ceppo-specifiche!!



I **probiotici** svolgono un gran numero di azioni benefiche per l'organismo ospite ma queste attività devono essere **dimostrate sullo specifico ceppo o miscela**

Alla nascita

In origine il nostro corpo è **sterile**.

L'insediamento inizia attraverso il passaggio nel canale vaginale prima e l'allattamento al seno poi, dando origine al **microbiota intestinale**.

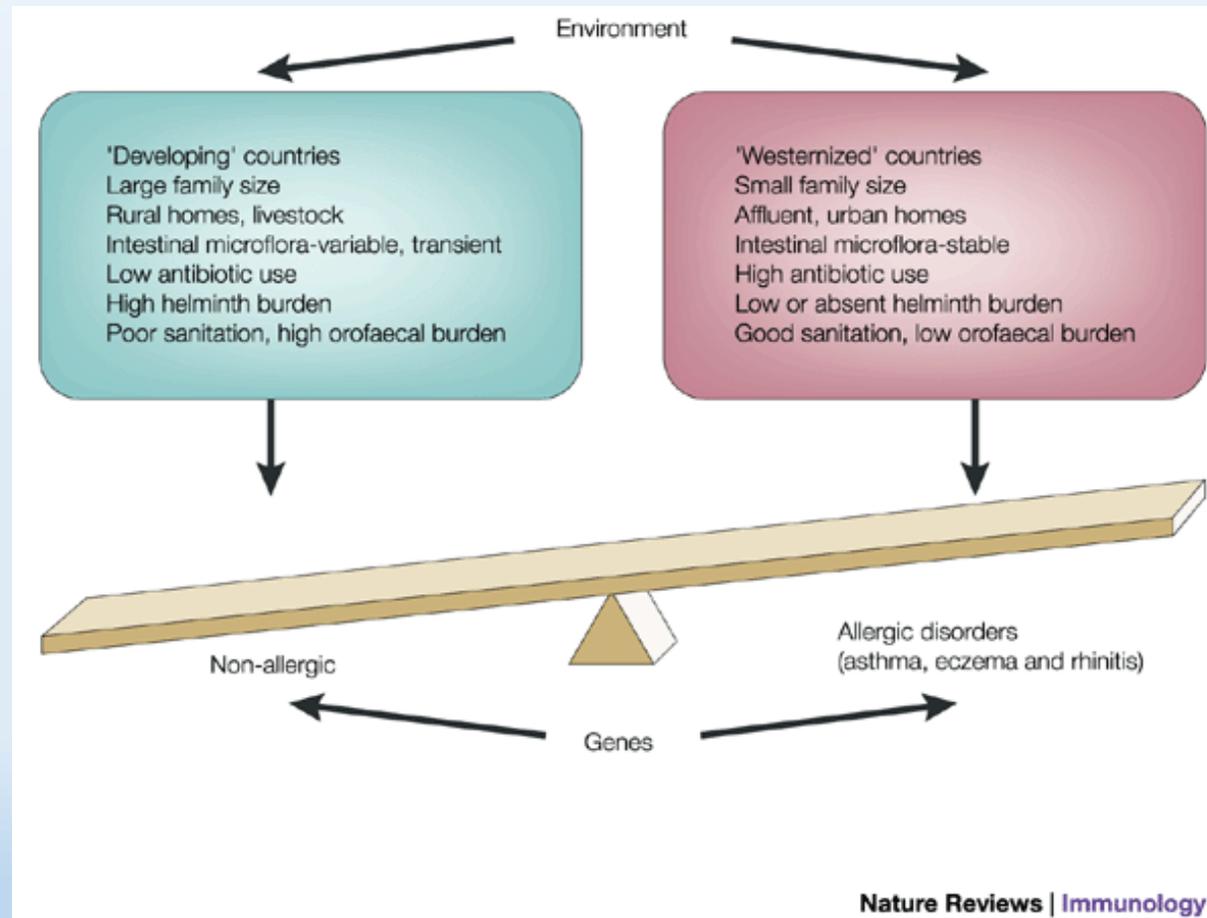
Dopo 12-24 mesi l'insieme dei microrganismi intestinali raggiunge una composizione più o meno stabile e simile a quella dell'adulto.



La colonizzazione microbica dell'intestino **“istruisce”** il **sistema immunitario naïve** del bambino sviluppando tolleranza nei confronti di antigeni microbici e iniziando un processo di maturazione del sistema immune.

Ipotesi igienica

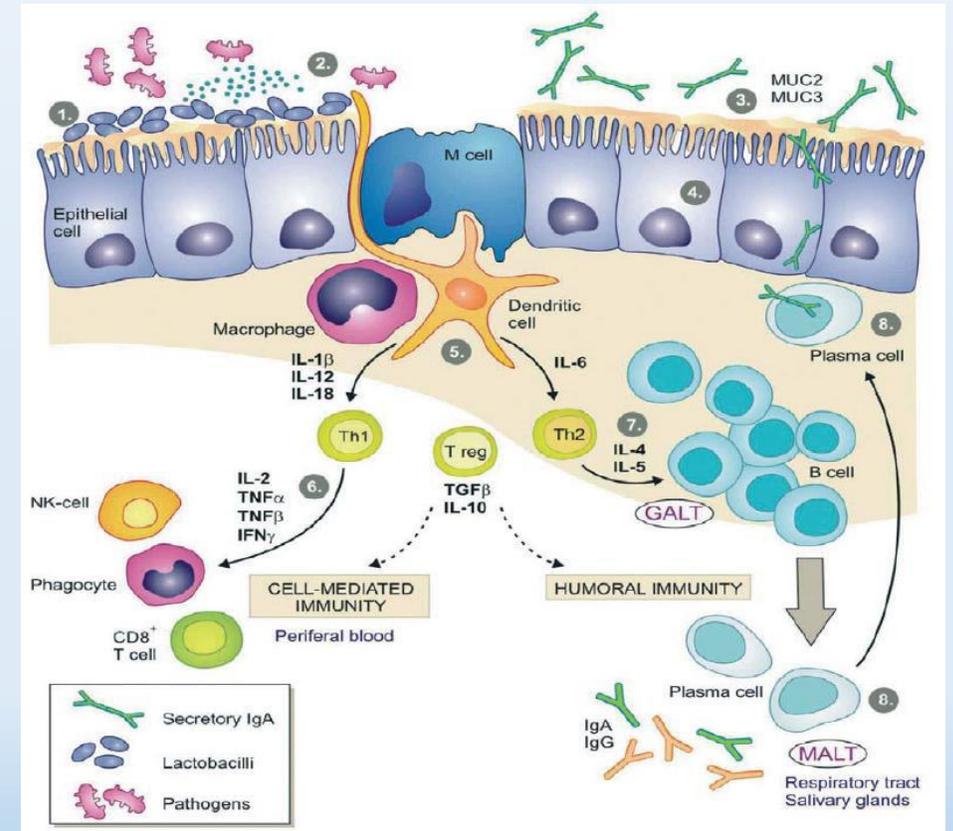
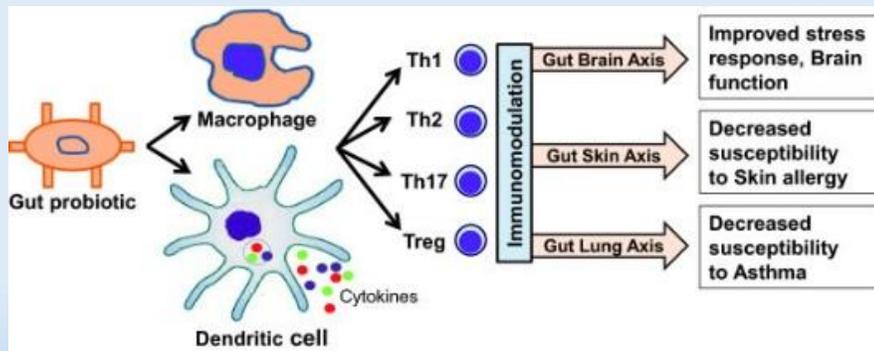
Nel 1989 Strachan elaborò l'idea che **l'aumentata insorgenza di allergie** è dovuta alla **mancanza di un'adeguata stimolazione del sistema immunitario durante l'infanzia.**



Ruolo dei probiotici nelle allergie

I probiotici, attivando **macrofagi e cellule dendritiche**, agiscono sui linfociti T che producono specifiche citochine in grado di modulare una risposta immunitaria capace di ridurre l'ipersensibilità alle allergie e l'infiammazione.

L'effetto è evidente non solo a livello locale (intestino) ma anche in distretti diversi da quello gastrointestinale.



Probiotici: dalla mamma al bambino

Oral Probiotics for Maternal and Newborn Health

Gregor Reid, PhD, MBA,*†‡ Kingsley Anukam, BSc, PhD,*§
Vanessa I. James, BSc,† Henny C. van der Mei, PhD,|| Christine Heineman, BSc, MSc,*
Henk J. Busscher, PhD,|| and Andrew W. Bruce, MbChb*

Transfer of Probiotic Bacteria From Mother To Child: A Matter of Strain Specificity?.

West, Christina E.; Jenmalm, Maria C.

Microbiology and Immunology

Microbiol Immunol 2013; 57: 778–784
doi: 10.1111/1348-0421.12092

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of innate immune activation after prolonged feeding of milk fermented with three species of Lactobacilli

Rajeev Kapila¹, Renjith Sebastian¹, Vivek Phani Varma D.¹, Rohit Sharma¹, Meena Kapasiya¹, Vamshi Salingati¹, Suman Kapila¹ and Ajay K. Dang²

¹Animal Biochemistry Division and ²Dairy Cattle Physiology, National Dairy Research Institute, Karnal 132001, India

frontiers in
IMMUNOLOGY

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

published: 26 November 2013
doi: 10.3389/fimmu.2013.00381

Maternal supplementation with LGG reduces vaccine-specific immune responses in infants at high-risk of developing allergic disease

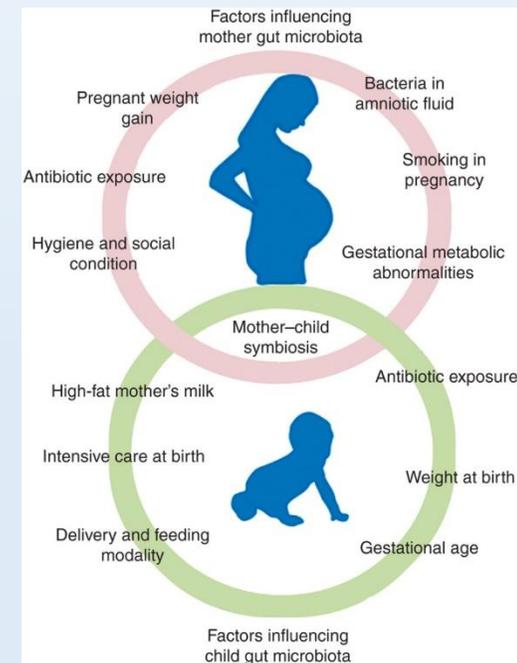
Paul V. Licciardi^{1,2}, Intan H. Ismail¹, Anne Balloch¹, Milton Mui¹, Edwin Hoe¹, Karen Lamb³ and Mimi L. K. Tang^{1,2,4}*

¹ Allergy and Immune Disorders, Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, VIC, Australia

² Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

³ Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, VIC, Australia

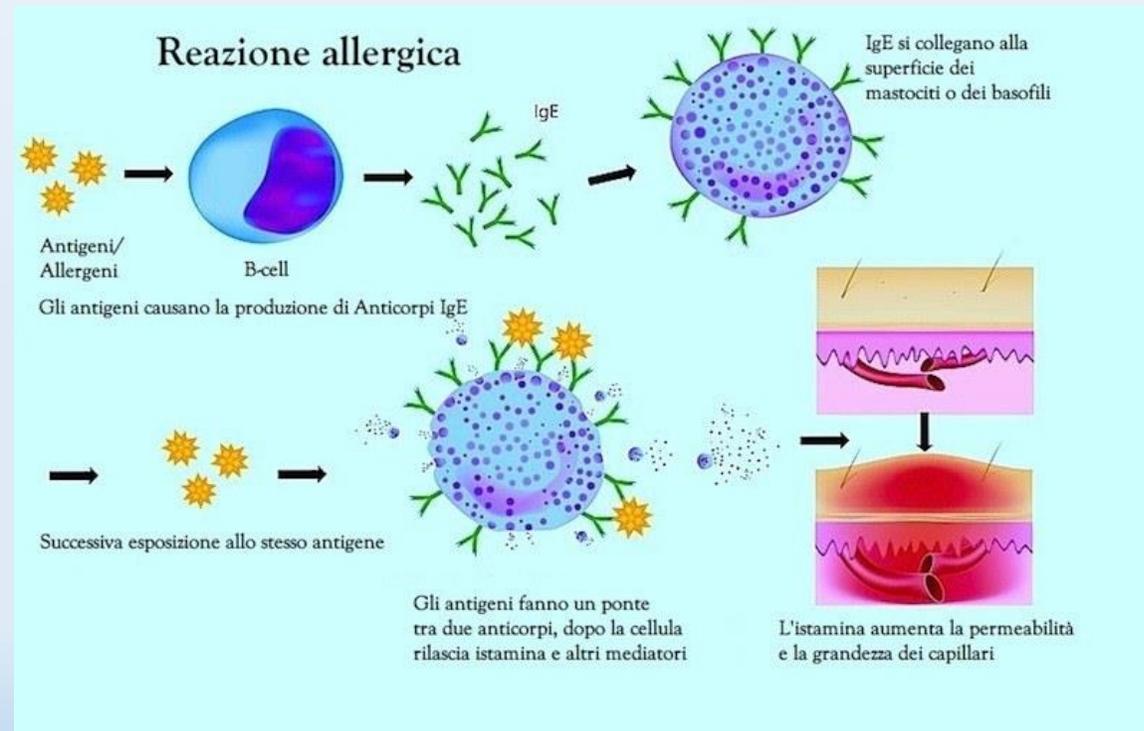
⁴ Allergy and Immunology, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia



I probiotici nelle patologie allergiche

In allergologia l'efficacia dei probiotici è stata valutata nella prevenzione e nel trattamento di

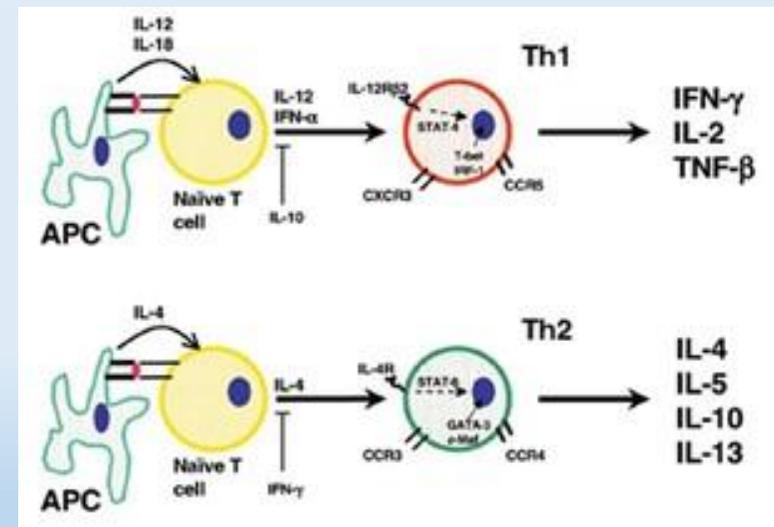
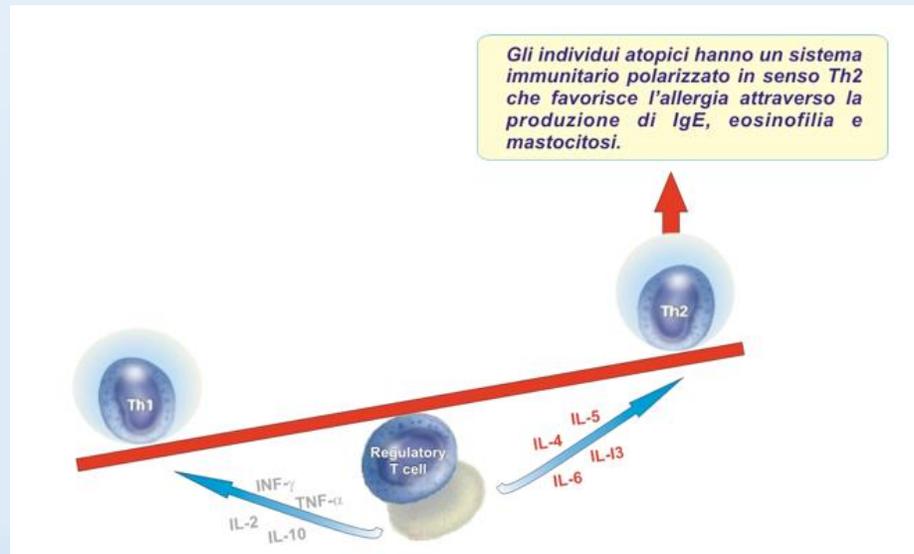
- dermatite atopica
- rinite allergica
- asma
- allergia alimentare



I probiotici nel processo di maturazione

I linfociti **Th2** si differenziano in **Th1** ad opera di citochine, prodotte in seguito al legame dei TLRs con batteri probiotici.

E' stato inoltre dimostrato che **alcuni ceppi probiotici** intervengono nella genesi di linfociti regolatori **T_{reg}** creando un bilanciamento della risposta immunologica.



Studi in vitro

Sono molti i lavori pubblicati a supporto di un'interazione ceppo probiotico-sistema immunitario ma le evidenze devono essere confermate con studi clinici *in vivo*.

Clinical Nutrition 30 (2011) 845–851

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Gut derived lactic acid bacteria induce strain specific CD4⁺ T cell responses in human PBMC

Sytze de Rooij^{a,d}, Merel van Elk^{a,b,f}, Maarten O. Hoekstra^{a,c}, Beren Ism  M. de Kleer^{a,e,g}

^aCenter for Cellular and Molecular Intervention, Wilhelmina's Children Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

^bWinclove Biobacterien BV, Amsterdam, The Netherlands

^cDepartment of Pediatrics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

^dDepartment of Medical Microbiology and Immunology, St Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

^eLaboratory of Immunoregulation and Mucosal Immunology, Christ University, Block B Heymans Institute Ground Floor, Groningen, The Netherlands

Immunological Investigations, 26: 413–421, 2007
Copyright   Informa Healthcare
ISSN: 0882-0139 print / 1532-4311 online
DOI: 10.1080/08820130701361160

In vitro Activation of Mononuclear Cells by Two Probiotics: Lactobacillus paracasei I 1688, Lactobacillus salivarius I 1794, and their Mixture (PSMIX)

ELSEVIER

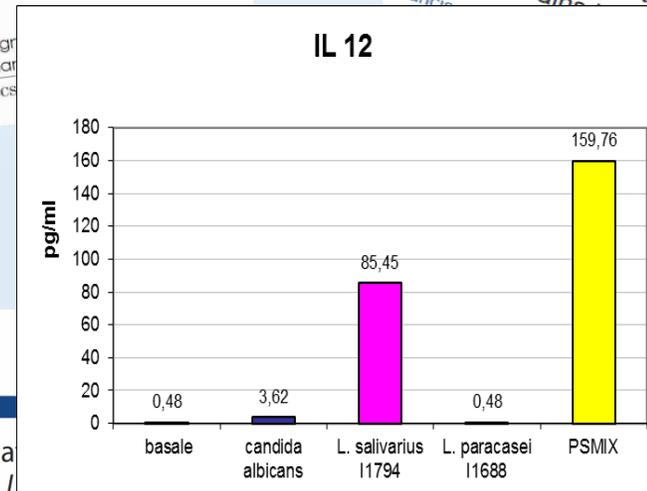
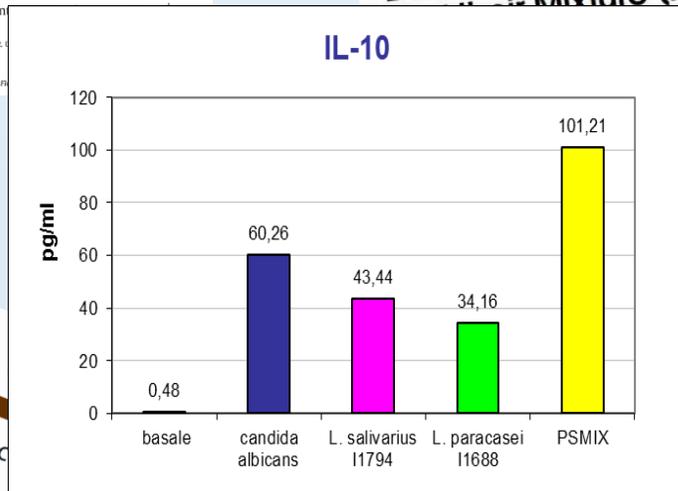
Volume 215, Issue 12, December 2010, Pages 996–1004

In vitro immunomodulatory activity of Lactobacillus fermentum CECT5716 and Lactobacillus salivarius CECT5713: two probiotic strains

Honglin Dong^a, Ian Rowland and Parveen Yaqoob^b

^aDepartment of Food and Nutritional Sciences, The University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP, UK
(Submitted 19 January 2011 – Final revision received 14 September 2011 – Accepted 20 September 2011 – First published online 7 November 2011)

^bDepartment of Food and Nutritional Sciences, The University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP, UK
(Submitted 19 January 2011 – Final revision received 14 September 2011 – Accepted 20 September 2011 – First published online 7 November 2011)



Diomira Luongo¹, Junki Miyamoto², Paolo Bergamo¹, Filomena Nazzaro¹, Federico Baruzzi³, Toshihiro Sashihara⁴, Soichi Tanabe⁵ and Mauro Rossi^{1*}

Abstract

Background: Probiotics species appear to differentially regulate the intestinal immune response. Moreover, we have shown that different immune-modulatory abilities can be found among probiotic strains belonging to the same species. In this study, we further addressed this issue while studying *L. gasseri*, a species that induces relevant

Comparative effects of six probiotic strains on immune function in vitro

Honglin Dong, Ian Rowland and Parveen Yaqoob^b

Department of Food and Nutritional Sciences, The University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP, UK
(Submitted 19 January 2011 – Final revision received 14 September 2011 – Accepted 20 September 2011 – First published online 7 November 2011)

Abstract

There is considerable interest in the strain specificity of immune modulation by probiotics. The present study compared the immunomodulatory properties of six probiotic strains of different species and two genera in a human peripheral blood mononuclear cell (PBMC) model *in vitro*. Live cells of lactobacilli (*Lactobacillus casei* Shirota, *L. rhamnosus* GG, *L. plantarum* NCIMB 8826 and *L. reuteri* NCIMB 11951) and bifidobacteria (*Bifidobacterium longum* SP 07/5 and *B. bifidum* MF 20/5) were individually incubated with PBMC from

Wells Microbiol Cell Factories 2011, 10(Suppl 1):S17
<http://www.microbiolcellfactories.com/content/10/S1/S17>

PROCEEDINGS

Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli

Jerry M. Wells

From 10th Symposium on Lactic Acid Bacterium
Egmond aan Zee, the Netherlands, 28 August – 1 September 2011

Abstract

Over the past decade it has become clear that lactobacilli and other probiotic and commensal organisms can interact with mucosal immune cells or epithelial cells lining the mucosa to modulate specific functions of the

Studi in vivo

Quanto evidenziato *in vitro* talvolta non viene confermato dai risultati ottenuti *in vivo*.

La diversa risposta può dipendere da:

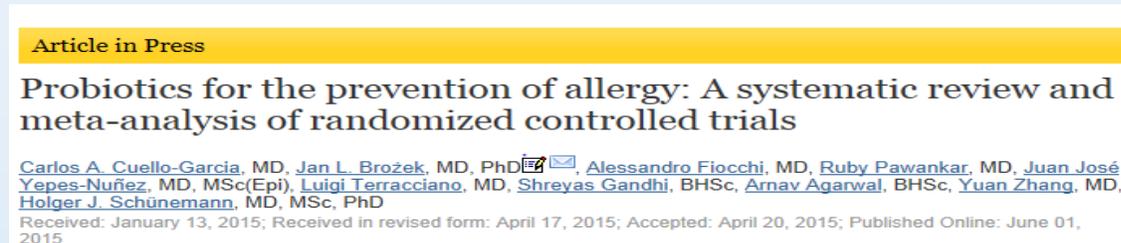
- Utilizzo di **ceppi selezionati**
- **Qualità** dei prodotti con probiotici
- **Dosi**
- **Durata e tempi** del trattamento
- **Modalità** di somministrazione



Trials clinici

Il **disegno**, i **ceppi**, la durata del **trattamento**, l'**età** e lo stato di salute dei soggetti possono condizionare i risultati dello studio oltre allo stile di vita, il tipo di dieta, l'eventuale uso di antimicrobici.

Secondo una recente meta-analisi, solo **29** lavori su 2043 studi hanno i requisiti idonei!



I risultati evidenziano una riduzione del rischio di eczema solo quando il **trattamento** con probiotici è **precoce**:

- nel terzo trimestre di **gravidanza** (RR, 0.71; 95% CI, 0.60-0.84)
- durante l'**allattamento** al seno (RR, 0.57; 95% CI, 0.47-0.69)
- nei **primi mesi** del bambino (RR, 0.80; 95% CI, 0.68-0.94).

Molte altre meta-analisi sono state effettuate per atopia, asma, dermatite atopica

Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials

PEDIATRICS Volume 132, Number 3, September 2013

WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: The intestinal microbiome may play a role in immune system maturation, and it has been postulated that early-life probiotic administration may reduce the

AUTHORS: Nancy Elazab, MD,^a Angelico Mendy, MD, MPH,^b Janvier Gasana, MD, PhD,^c Edgar R. Vieira, PhD,^d Annabelle Quizon, MD,^a and Erick Forno, MD, MPH^e

Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials

[Soo-Ok Kim](#), MS, [Young-Mi Ah](#), PhD Candidate, [Yun Mi Yu](#), PhD Candidate, [Kyung Hee Choi](#), MS, [Wan-Gyoon Shin](#), PharmD, PhD, [Ju-Yeun Lee](#), PhD

Received: March 19, 2014; Received in revised form: May 22, 2014; Accepted: May 27, 2014; Published Online: June 19, 2014

I risultati concordano sul fatto che **particolari ceppi probiotici**, soprattutto se utilizzati precocemente, possono essere una **valida alternativa** alle terapie convenzionali.

Il parere degli esperti

World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics

Alessandro Fiocchi^{1†}, Ruby Pawankar^{2†}, Carlos Cuello-Garcia^{3,4}, Kangmo Ahn⁵, Suleiman Al-Hammadi⁶, Arnav Agarwal^{3,7}, Kirsten Beyer⁸, Wesley Burks⁹, Giorgio W Canonica¹⁰, Motohiro Ebisawa¹¹, Shreyas Gandhi^{3,7}, Rose Kamenwa¹², Bee Wah Lee¹³, Haiqi Li¹⁴, Susan Prescott¹⁵, John J Riva¹⁶, Lanny Rosenwasser¹⁷, Hugh Sampson¹⁸, Michael Spigler¹⁹, Luigi Terracciano²⁰, Andrea Vereda-Ortiz²², Susan Wasserman²¹, Juan José Yepes-Nuñez³, Jan L Brożek^{3,21*} and Holger J Schünemann^{3,21}

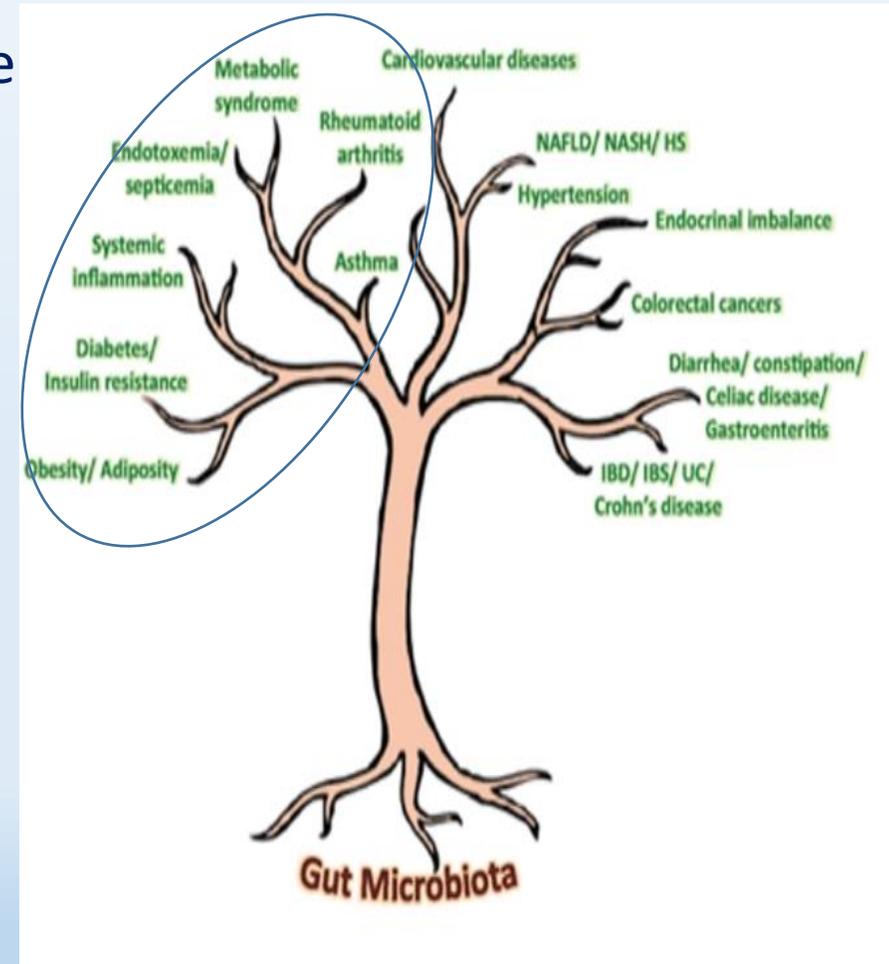
Anche se le attuali evidenze scientifiche non indicano che una supplementazione con probiotici riduce il rischio di sviluppare allergie nei bambini.....

... le Linee Guida WAO suggeriscono **l'uso di probiotici**, in particolare per:

- a) **donne in gravidanza** con storia allergica;
- b) **donne che allattano** figli ad alto rischio di sviluppare allergie;
- c) **bambini** ad alto rischio allergico.

Conclusioni

- Il **microbiota** è ormai considerato una «**centrale del benessere**»
- Il suo **ripristino** ha un effetto **sistemico** con conseguenze benefiche in diverse patologie
- Le **caratteristiche probiotiche** sono **ceppo-dipendenti**
- La **qualità** dei prodotti probiotici è **fondamentale**
- La correlazione **microbiota–sistema immunitario** è **documentata** anche se ulteriori studi devono essere effettuati
- I nuovi protocolli dovranno tenere conto delle criticità emerse dalle **meta-analisi** (differenze di metodologie, patologie, ceppi, dosi, trattamenti, ecc.)



Grazie per l'attenzione!



10 luglio 2015