



Probiotici come “prodotti bioterapeutici vivi” nei disturbi dell’asse intestino-cervello

Luglio 24

Le evoluzioni delle tecniche di sequenziamento del gene dell'RNA ribosomiale 16S (rRNA 16S) e lo shotgun metagenomico hanno permesso di identificare migliaia di batteri costituenti il microbioma umano altrimenti impossibili da identificare chiaramente tramite coltura.

Inoltre, i recenti sviluppi nella comprensione della relazione tra il microbioma e il suo ospite umano hanno dimostrato il promettente potenziale di alcuni ceppi probiotici nel migliorare alcuni problemi di salute, in una maniera così efficace e misurabile da poterli definire LPB, veri e propri prodotti bioterapeutici vivi.

Lo studio del 2022 [“Recent developments in the probiotics as live biotherapeutic products \(LBPs\) as modulators of gut brain axis related neurological conditions”](#) tratta dei nuovi ruoli degli LBP in alcune condizioni patologiche correlate all'asse intestino-cervello alla luce dei più recenti studi *in vivo* e *in vitro*.

Definizione di prodotto bioterapeutico vivo (LPB)

La FDA americana ha appellato il ceppo o la miscela di ceppi probiotici dotati di particolari proprietà preventivo/curative come prodotto vivente ad azione bio-terapeutica (LBP-live biotherapeutic product), ovvero un prodotto biologico che presenta le seguenti caratteristiche:

- contiene organismi vivi, come i batteri;
- è applicabile alla prevenzione, trattamento o cura di una malattia o di una condizione umana;
- non è un vaccino.

Di rimando, la Farmacopea Europea ha definito gli LBP come “prodotti medicinali contenenti microrganismi vivi come batteri o lieviti per uso umano”.

Definizione di microbiota e sue caratteristiche

Il microbiota intestinale consiste nell'insieme di microrganismi appartenenti a diversi phyla, classi, ordini, famiglie, generi e specie mentre “il suo teatro di attività” comprende strutture microbiche, loro metaboliti, elementi genetici e relitti di DNA incorporati nelle condizioni ambientali dell'habitat intestinale.

Da tempo si pensa al microbiota intestinale come ad un organo virtuale del corpo e dunque risulta fondamentale determinarne la struttura e la capacità funzionale in condizioni di salute e malattia, nonché le variabili che lo influenzano.

Il microbiota è un ecosistema molto dinamico e può essere influenzato da molti fattori, alcuni modificabili, come la condotta alimentare, la dieta e i trattamenti farmacologici, altri immutabili, come i fattori genetici, l'età e la provenienza geografica.

Ambiti di utilizzo dei probiotici e degli LBP

Esiste una imponente letteratura relativa ai probiotici tradizionali, in particolare sui batteri lattici (LAB), studi che spesso si concentrano sulle attività dei probiotici sull'obesità, sul diabete, sulle malattie dell'apparato respiratorio e genito-urinario, ma anche sulle IBS e le IBD.

Tuttavia, il microbiota svolge un ruolo significativo anche nell'eziologia e nello sviluppo delle malattie associate allo stress della vita moderna e all'invecchiamento cerebrale, in quanto esiste una connessione tra il sistema gastro-intestinale e il sistema nervoso centrale (SNC), che può essere alterata o favorita proprio dalla condizione del microbiota intestinale.

Questa connessione, che svolge un ruolo importante nella patogenesi delle malattie correlate, è mediata da citochine infiammatorie, nervo vago, neurotrasmettitori e asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Vi sono prove crescenti che i probiotici influenzino i disturbi legati all'asse intestino-cervello; un probiotico in grado di svolgere tale ruolo merita inevitabilmente un up-grade a LBP.

Disturbi dell’asse intestino-cervello, microbiota e LBP

Le condizioni correlate all'asse intestino-cervello si riferiscono ai disturbi psicologici come depressione, ansia, stress, sindrome bipolare e schizofrenia fino a problemi neurologici come l'autismo, l'Alzheimer e il

Parkinson. La letteratura attuale continua a presentare studi sulla relazione tra condizioni psicologiche e LBP; è ormai accettato che il microbiota intestinale abbia un ruolo nella regolazione sia della salute psichica che di quella fisica attraverso l'asse intestino-cervello, in quanto i cambiamenti in negativo nell'equilibrio del microbiota intestinale possono causare disturbi psicologici. L'alterazione dell'asse intestino-cervello è considerata una potenziale causa di alcune malattie neurologiche.

Autismo, Alzheimer, Parkinson e possibile ruolo degli LBP

Nell'**autismo** sono state osservate una disfunzione dell'asse HPA, in particolare una disregolazione del sistema nervoso autonomo (SNA), compresa la disregolazione del cortisolo e il ridotto tono vagale; queste sono tutte condizioni collegate ai deficit osservati nell'autismo, ossia le anomalie nella comunicazione e nell'interazione sociale e le attività comportamentali ripetitive e limitate.

Secondo recenti ricerche, intervenire sul microbioma intestinale potrebbe essere un trattamento efficace per i bambini con autismo; infatti, l'uso di particolari LBP produttori di GABA e di butirrato, l'integrazione con specifici prebiotici, il trapianto di microbiota fecale (FMT) e alcune metodiche di trattamento dietetico stanno acquisendo sempre maggiore importanza a livello terapeutico.

Nelle persone affette da malattia di **Alzheimer**, si è scoperto che la diversità microbica diminuisce e cambiava la sua composizione; è stato accertato che nel loro microbiota intestinale i livelli di *Bifidobacterium* e *Firmicutes* diminuiscono e i *Bacteroidetes* aumentano.

Inoltre, l'aumento dei livelli di LPS e di citochine proinfiammatorie associati alla disbiosi sono associati alla deposizione di amiloide, la principale causa della malattia. È stato dimostrato che nell'Alzheimer gli SCFA fecali diminuiscono, la funzione della barriera ematoencefalica è compromessa e le citochine proinfiammatorie come IL-1 β , IL-6 e TNF- α aumentano il deterioramento cognitivo.

Nei modelli animali di malattia di Alzheimer, i livelli di butirrato fecale hanno mostrato una correlazione positiva con la memoria di lavoro e il riconoscimento degli oggetti.

È stato sottolineato che l'integrazione di probiotici/prebiotici, a seconda dei cambiamenti nel microbiota, può avere un effetto positivo riducendo l'infiammazione attraverso la riorganizzazione del microbiota, migliorando la funzione cognitiva e riducendo le proteine A β e tau.

Negli studi sull'uomo e sugli animali sull'integrazione probiotica nella malattia di Alzheimer sono stati generalmente utilizzati i generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, specialmente della specie *Bifidobacterium longum*.

Riguardo i pazienti affetti dalla malattia di **Parkinsons**, è stato dimostrato che esiste un cambiamento del loro microbiota; in uno studio di metanalisi, è stato osservato che i livelli di *Akkermansiaceae* e *Catabacter* aumentavano, mentre i livelli di *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Lachnospiraceae* diminuivano. In questi individui è stata osservata anche una riduzione della capacità di sintesi degli SCFA butirrato e propionato e una fermentazione proteolitica con sviluppo di metaboliti aminoacidici pericolosi come p-cresolo e fenilacetilglutammina.

Gli SCFA sono efficaci nel prevenire la perdita neuronale dopaminergica, ridurre la neuroinfiammazione, regolare la funzione della microglia, preservare la funzione della barriera ematoencefalica, regolare la crescita, la differenziazione e la sopravvivenza delle sinapsi, regolare la secrezione del fattore neurotrofico, mantenere l'integrità della barriera intestinale riducendo l'espressione dei TLR, diminuendo le citochine proinfiammatorie, aumentando la produzione di citochine antiinfiammatorie e diminuendo lo stress ossidativo.

Per tutti questi motivi è stato sottolineato che l'integrazione probiotica con ceppi LBP produttori di SCFA possa avere effetti positivi nei pazienti affetti da Parkinson.