

ilmedicopediatra 2022;31(2):31-36;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-9

Ruolo dei probiotici nella prevenzione delle infezioni respiratorie virali

Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Pediatria, Università di Pisa; UO di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Le premesse: dal microbiota al sistema immunitario

Fin dalla nascita microrganismi materni e ambientali colonizzano le mucose del neonato che comunicano con l'ambiente: l'intestino, la cute, la cavità orale, le alte e le basse vie aeree. La composizione del microbioma si modifica in seguito a fattori fisiologici (genetica, etnia, regime alimentare, ambiente) e patologici (obesità, malattie, stress, dieta alterata). La composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori già a partire dalla nascita (Tab. I). Nei diversi organi così si costituiscono specifici ecosistemi microbici autoctoni, noti con il termine di microbiota che continuano a evolvere nelle fasi successive della vita. Tali ecosistemi, prevalentemente batterici, in condizioni fisiologiche (eubiosi) tendono

Corrispondenza:

Diego Peroni
perodiego@gmail.com

Conflitto di interessi:

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Peroni D. Ruolo dei probiotici nella prevenzione delle infezioni respiratorie virali. *Il Medico Pediatra* 2022;31(2):31-36. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-9>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

TABELLA I.

La composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori già a partire dalla nascita.

Età gestazionale
Antibiotico-terapia in epoca perinatale
Modalità del parto (vaginale o cesareo)
Sede del parto (nosocomiale o domiciliare)
Allattamento: materno esclusivo, artificiale o misto
Alimentazione complementare: composizione e timing
Rischio di atopia
Indice di massa corporea e incremento ponderale materno durante la gravidanza
Patologie della madre

a un equilibrio dinamico nella loro composizione quali-quantitativa. In questa situazione di equilibrio si crea, indotta dai microrganismi, una stabilità ecologica (capacità di resistere a cambiamenti della comunità microbica o di ripristinarne la composizione) che si accompagna alla presenza di specifici pattern batterici o vantaggiosi profili funzionali dell'ospite (metabolici, immunitari). In una situazione invece di mancato o alterato equilibrio, definito come disbiosi, si viene a creare una profonda alterazione della composizione del consorzio microbico, con modificazioni dell'attività metabolica batterica. La disbiosi si realizza per svariati motivi, infezioni, terapia antibiotica, dieta squilibrata, stress e comporta una risposta del microbiota alterata anche agli insulti microbiologici e una modificazione della risposta immunitaria ¹.

Alla luce di quanto detto, negli ultimi anni molta attenzione è stata posta al ruolo del microbioma intestinale nel modellare lo sviluppo del sistema immunitario nel neonato nelle prime fasi di vita e poi nel bambino, con la capacità di differenziare e sviluppare le risposte sia dell'immunità innata che acquisita. Il microbioma intestinale può influenzare a sua volta la composizione microbica nelle diverse nicchie biologiche a livello d'organo (intestino, polmone, cavità orale, vie aeree superiori) (microbioma d'organo).

Le infezioni respiratorie virali in pediatria

Le infezioni respiratorie sono comuni tra i bambini e contribuiscono in modo sostanziale alla morbilità e mortalità pediatrica nel mondo. L'uso improprio di antibiotici per il trattamento di queste infezioni può causare effetti collaterali nei bambini, inclusi rash cutaneo, diarrea e aumento dei livelli di resistenza agli antibiotici. La prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie è una sfida importante: un intervento relativamente poco costoso ed efficace per prevenire le infezioni delle vie respiratorie e i suoi effetti sulla salute e sul sistema sanitario avrebbe una implicazione significativa in termini di salute pubblica.

Perché parlare di probiotici, di microbiota e del sistema immunitario

Il microbioma influenza e viene influenzato in maniera biunivoca dalla risposta immunologica dell'organismo nella sua fase di crescita/ sviluppo e comunque nella successiva risposta a stimoli esterni sia di natura microbiologica che fisico-chimica. In questa serie di relazioni strette e interdipendenti, la somministrazione di probiotici è stata dimostrata di poter influenzare la composizione e la diversità del microbioma durante le fasi di sviluppo e di crescita. L'uso di probiotici, cioè di microrganismi vivi con un dimostrato effetto di salute, come integratori è stato quindi proposto sia per esiti immunologici che clinici. L'effetto dei probiotici è ceppo-specifico e deve avere delle dimostrazioni di efficacia. L'identikit del probiotico, per essere definito tale, deve essere preciso e caratterizzato da stabilità genica, sicurezza clinica ed efficacia d'azione (Tab. II) ². I probiotici sono in grado di agire stimolando in maniera specifica, sia il microbiota che il sistema immunitario, dando quindi un senso compiuto al loro utilizzo nella prevenzione (Tab. III) ³.

Come i probiotici aiutano le difese immunitarie: i meccanismi d'azione

A proposito del ruolo dei probiotici nella prevenzione delle infezioni virali, è stato dimostrato che i probiotici sono in grado di assicurare, in modalità ceppo-specifica, la modulazione immunitaria nei confronti delle infezioni virali. I probiotici possono influenzare la risposta

TABELLA II.

Criteri per qualificare i microrganismi come "probiotici" negli alimenti e negli integratori alimentari (da Binda et al., 2020).

I ceppi dei probiotici devono essere:

Sufficientemente caratterizzati

Sicuri per l'uso previsto

Supportati da almeno uno studio clinico positivo sull'uomo condotto secondo standard scientifici

Vitali nel prodotto in commercio a una dose efficace per tutta la durata di conservazione

TABELLA III**I meccanismi dei probiotici nella modulazione del microbioma e del sistema immunitario (da Peroni, 2021, mod.).**

Effetti sul microbiota
↑ Prodotti antimicrobici
– Acidi grassi a catena corta
– Batteriocine (reuterina, pediocina, enterocina)
↑ Prodotti antivirali
– Enterocina CRL35
– Acido lattico
Effetti sul sistema immunitario
Attivazione di <i>Toll-like receptor</i> , TLR2, TLR5, TLR9
Attivazione di NF-Kb
↑ IL-10
↑ IFN- α , β
↑ IFN- γ , IL-12
↑ Attività delle cellule NK

attraverso modifiche nella composizione del microbiota intestinale; studi hanno confermato cambiamenti nel microbioma fecale dopo assunzione di probiotici: ne risulta l'abbondanza di ceppi particolari e soprattutto una maggiore diversità batterica⁴, nonostante terapia antibiotica. Proprio la presenza di un microbioma caratterizzato da una ricca diversità costituisce una delle basi di maggior evidenza per la presenza di un microbioma "sano" e proattivo nel modulare la risposta immunitaria. Al tempo stesso i probiotici possono espletare un'azione locale a livello delle vie aeree che rinforza la risposta nei confronti delle infezioni respiratorie, stimolando la risposta immunitaria.

A livello intestinale, i probiotici sono in grado di entrare in comunicazione con l'enterocita e il sistema immunitario locale (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, GALT). Componenti microbici (come DNA, acido lipoteicoico, lipopolisaccaridi, *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMPs) e metaboliti batterici (acidi grassi a catena corta) regolano sofisticati meccanismi che inducono la tolleranza attraverso effetti non immunitari come l'integrità della barriera epiteliale, la produzione

di muco, la regolazione della permeabilità intestinale. Sono in grado di attuare anche dei meccanismi immunitari attraverso la produzione di citochine e chemochine antinfiammatorie, l'induzione di cellule dendritiche tolerogeniche CD103+, la differenziazione e proliferazione di linfociti T regolatori, i Treg, l'inibizione di risposte Th2, l'incremento della produzione di IgA secretorie. In altre parole, i probiotici sono in grado di influenzare la funzione della barriera intestinale da parte delle molecole effettrici promuovendo l'espressione delle "tight junctions" sulle pareti laterali delle cellule dell'epitelio intestinale, la produzione di molecole dell'immunità innata, come l'acido linoleico coniugato (CLA), che aumenta l'espressione di molecole come E-caderina 1 e occludina a livello intestinale. I probiotici somministrati per via orale possono avere effetti diretti stimolando recettori immunologici, come i *Toll-like receptor* (TLR), sulle cellule epiteliali e immunitarie. Inoltre, possono secernere metaboliti, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), che hanno effetti immunomodulatori anche a distanza. Inoltre, i probiotici possono entrare in contatto con le cellule M, venire processati e quindi presentati alle cellule dendritiche (DC). In questo modo, i probiotici modulano la polarizzazione e la funzione delle DC, influenzando le successive risposte delle cellule T e B a livello locale ed extra-intestinale. Gli effetti sono già evidenti nell'intestino tenue, dove il numero dei batteri endogeni è più basso, ma sono presenti anche in diversi altri siti dell'organismo.

Anche a livello della mucosa delle vie aeree i probiotici possono svolgere una serie di effetti locali che aumentano la reattività locale e quindi la risposta contro le infezioni virali. I probiotici possono inibire l'attacco del virus al recettore della cellula ospite, indurre la rigenerazione della mucosa, avere attività antimicrobica diretta contro i patogeni, modulare e attivare la risposta immunitaria attraverso i macrofagi e le cellule dendritiche, migliorando la risposta immunitaria innata e adattativa. Inoltre, a livello locale possono modulare la risposta immunitaria attraverso le cellule epiteliali, i

macrofagi e le cellule dendritiche, dopo l'attivazione, i linfociti T CD8+ si differenziano in linfociti T citotossici (CTL), che distruggono le cellule infettate dal virus, i linfociti T CD4+ si differenziano in cellule Th1 e Th2, le cellule T-helper di tipo 1 (Th1) attivano i fagociti, promuovendo l'uccisione del virus e i linfociti Th2 inducono la proliferazione dei linfociti B ⁵.

I probiotici e la prevenzione delle infezioni virali

L'efficacia e quindi l'indicazione all'uso dei probiotici come fattore di prevenzione delle infezioni respiratorie virali è oggetto di grande interesse, ma è ancora argomento molto controverso. Dati della letteratura dimostrano un'efficacia nella prevenzione delle infezioni in età prescolare, con riduzione delle infezioni respiratorie, dei giorni di febbre, delle visite dal curante ^{6,7}. In uno studio in cui il probiotico è stato somministrato in un gruppo di bambini di età prescolare nella prevenzione della diarrea da gastroenterite virale, anche il numero di infezioni respiratorie è diminuito in maniera significativa, sia nel periodo di trattamento che nei tre mesi successivi di follow-up. Ciò ha rappresentato un netto miglioramento anche della gestione familiare e un risparmio sociale ⁸.

Passando alle revisioni sistematiche della letteratura, una metanalisi del 2013 dei lavori randomizzati in doppio cieco che hanno utilizzato il *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ha dato delle indicazioni di efficacia nella prevenzione delle malattie respiratorie ⁹. In particolare, la somministrazione preventiva dell'LGG era associata a una ridotta incidenza di otite media acuta, un rischio ridotto di infezioni delle alte vie respiratorie (URTI) e dell'uso di antibiotici. Se pur non vi fossero differenze significative con il gruppo placebo nell'incidenza di infezioni respiratorie in generale e delle basse vie aeree, gli autori sottolineavano come LGG abbia il potenziale per ridurre l'incidenza di otite media, di URTI e dell'uso di antibiotici. Una revisione Cochrane successiva ¹⁰ ha messo in luce come nella popolazione generale seppur in presenza di dati molto contrastanti, la somministrazione preventiva di

probiotici rispetto al placebo fosse stata in grado di incidere in termini di riduzione del numero di soggetti con almeno un episodio di infezione acuta, di un endpoint che considerava fino a tre episodi acuti e poi della durata dei sintomi. Tutte queste evidenze se pur di bassa qualità portano alla considerazione di un possibile beneficio.

Considerando le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), che sono solo una parte delle infezioni respiratorie, i dati sono ancora molto scarsi e per questo poco indicativi. Una revisione recente della letteratura esistente, che ha portato alla formulazione di una consensus intersocietaria sulle IRR ¹¹, ha evidenziato come i dati che riguardano l'effetto dei probiotici derivino spesso da studi molto eterogenei per ceppo utilizzato, per tipologia di pazienti, per timing e durata della somministrazione. La conclusione della consensus è che al momento non esistono studi clinici in età pediatrica che abbiano testato l'uso di probiotici nelle IRR e includano la riduzione della frequenza o gravità delle IRR come outcome principale. Per l'interpretazione dei risultati il problema è rappresentato dal fatto che le IRR hanno spesso una causa multifattoriale, per definizione si ripresentano e quindi richiedano delle terapie anche in prevenzione molto lunghe e articolate. Per quanto riguarda il ruolo dei probiotici nella prevenzione delle IRR, le evidenze che supportano l'uso di formulazioni a base di bifidobatteri o lattobacilli sono al momento limitate a studi singoli che spesso non dimostrano un'efficacia significativa. Pertanto, le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'uso routinario dei probiotici per la prevenzione delle IRR.

Probiotici e il modello del SARS-CoV-2

Nell'infezione COVID-19, i probiotici potrebbero agire attraverso diversi meccanismi molecolari, influenzando sia la trasmissione e la replicazione del virus della SARS-CoV-2, sia l'equilibrio immunitario dell'ospite, come evidenziato precedentemente. Poiché anche l'agente infettivo viene trasmesso attraverso le feci, in particolare nei bambini, la sommini-

strazione di probiotici può rafforzare la barriera epiteliale intestinale in competizione direttamente con la replicazione dell'agente virale. Inoltre, specifici ceppi di probiotici sono in grado di potenziare la risposta immunitaria locale e sistemica, coinvolgendo, a distanza, anche il sistema respiratorio attraverso una complessa rete di interazioni tra il sistema immunitario e il microbioma respiratorio. Questo asse costituito dal microbioma "intestino-polmone" alla fine favorisce la clearance dell'agente infettivo.

A parte i meccanismi molecolari, che suggeriscono una potenziale utilità della supplementazione con probiotici nel COVID-19, dati interessanti derivano anche da studi su altri virus che danno infezioni respiratorie, come i virus influenzali. In pazienti affetti da influenza, la somministrazione preventiva di probiotici è associata a un miglioramento clinico, con aumento della risposta immunitaria adattativa umorale e cellulare contro il virus ¹².

Usare i probiotici per appiattire la curva della pandemia da SARS-CoV-2?

Un gruppo di ricerca americano ha valutato l'effetto preventivo della somministrazione di LGG in soggetti che erano stati in contatto con casi SARS-CoV-2 positivi ^{13,14}. Le premesse, che conosciamo, sono che la pandemia COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti in termini di salute e che sono necessarie strategie per mitigare la diffusione e la severità della malattia. Tra le strategie possibili in termini di prevenzione, va sottolineato come vi siano evidenze che la somministrazione di probiotici possa influenzare la suscettibilità a infezioni del tratto respiratorio, agendo proprio sulla composizione del microbioma e modificando l'ecologia microbica a livello intestinale. Infatti, nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 il microbioma intestinale è alterato profondamente con aumento dei germi patogeni e riduzione della diversità degli agenti microbiologici. Diverse evidenze hanno proposto l'azione della supplementazione con probiotici come aiuto nel contrastare l'infezione e abbassare la curva di contagiosità del SARS-CoV-2. Lo studio randomizzato, in doppio

cieco, contro placebo, è stato significativamente chiamato *Probiotics To Eliminate COVID-19 Transmission in Exposed Household Contacts* (PROTECT-EHC), cioè Probiotici per Eliminare la Trasmissione di COVID-19 in Soggetti esposti a Contatti positivi al virus. I soggetti arruolati, di cui il 22,5% di età inferiore ai 18 anni, erano stati recentemente esposti al virus e comunque senza sintomi al momento dell'arruolamento. Il trattamento prevedeva la somministrazione giornaliera del prodotto attivo contro placebo per 28 giorni consecutivi. La presenza dei sintomi e della diagnosi di COVID è stata valutata al 28° e al 60° giorno dall'inizio del trattamento. I risultati hanno dimostrato che nei soggetti trattati con LGG rispetto a quelli trattati con il placebo, vi era una probabilità significativamente ridotta di avere qualsiasi sintomo al 28° giorno, un significativo prolungamento del tempo di insorgenza dei sintomi, una durata maggiore del periodo libero da diagnosi di COVID-19. Vi era inoltre, valutando il microbioma intestinale, una maggiore abbondanza nel microbiota intestinale di LGG e una variazione della struttura dei microrganismi costituenti, con maggiore β -diversità ¹⁴. Questo studio suggerisce che i probiotici possono interagire con l'incidenza delle malattie virali e anche del virus SARS-CoV-2, ma certamente altri studi sono necessari. Va ricordato che i probiotici possono agire in più fasi dell'infezione, come nella fase di ingresso e replicazione virale, nel ripristino del microbiota intestinale e dell'asse intestino-polmone, riducendo la traslocazione batterica e l'infezione batterica secondaria, e probabilmente modulando l'iperinfiammazione (tempesta di citochine).

In conclusione

Benché la somministrazione di probiotici nella prevenzione delle infezioni respiratorie virali rappresenti una promettente terapia adiuvante, ulteriori studi sono necessari per definire il tipo di probiotico, il tipo di paziente e i tempi di intervento. Il ceppo di probiotici da utilizzare svolge un ruolo centrale per assicurare l'efficacia d'azione: è importante sottolineare come la maggior parte degli studi sulla prevenzione delle infe-

zioni respiratorie in età pediatrica siano stati eseguiti utilizzando ceppi di lattobacilli e bifidobatteri, per una durata variabile, che normalmente è compresa tra 3 e 12 mesi. Come la pandemia ci ha insegnato, i probiotici e gli integratori alimentari con attività antimicrobiche e immunomodulatorie sono promettenti coadiuvanti terapeutici per la prevenzione delle infezioni virali¹⁵. Le differenze tra gli studi con integrazione di probiotici nei tempi di intervento (quando e per quanto tempo), caratteristiche ed età dei pazienti (donne in gravidanza, neonati, adulti, anziani, soggetti sani o ad alto rischio), il ceppo probiotico utilizzato, influenzano notevolmente le conclusioni. La letteratura scientifica è un importante supporto di orientamento nella selezione ragionata di un ceppo probiotico in funzione del contesto e degli obiettivi specifici. In tal senso, come già sopra illustrato, il rationale di impiego di LGG come adiuvante nella prevenzione delle infezioni respiratorie virali in pediatria prospetta molteplici spunti di interesse e di futuro sviluppo, per i quali riteniamo necessari nuovi studi di approfondimento.

Bibliografia

- 1 Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 2016;22:713-722.
- 2 Binda S, Hill C, Johansen E, et al. Criteria to qualify microorganisms as "probiotic" in foods and dietary supplements. *Front Microbiol* 2020;11:1662.
- 3 Peroni DG, Morelli L. Probiotics as adjuvants in vaccine strategy: is there more room for improvement? *Vaccines (Basel)* 2021;9:811.
- 4 Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: a review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res* 2018;128:63-72.
- 5 Lehtoranta L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1289-302.
- 6 Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5-9.
- 7 Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 2012;129:e1155-e1164.
- 8 Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014;133:e904-e909.
- 9 Liu S, Hu P, Du X, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr* 2013;50:377-381.
- 10 Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD006895.
- 11 Chiappini E, Santamaria S, Marseglia GL, et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr* 2021;47:211.
- 12 Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, et al. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:501-507.
- 13 Tang H, Bohannon L, Lew M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to eliminate COVID-19 transmission in exposed household contacts (PROTECT-EHC): a clinical trial protocol. *BMJ Open* 2021;11:e047069.
- 14 Wischmeyer PE, Tang H, Ren Y, et al. Daily *Lactobacillus* probiotic versus placebo in COVID-19-exposed household contacts (PROTECT-EHC): a randomized clinical trial. *medRxiv* 2022.01.04.21268275.
- 15 Costagliola G, Spada E, Comberiati P, et al. Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19? *Ital J Pediatr* 2021;47:32.