

GLI ALIMENTI PROBIOTICI E LE NOSTRE DIFESE IMMUNITARIE

L'importanza dell'equilibrio batterico intestinale

L'intestino di un individuo sano è popolato in larga parte da differenti ceppi batterici definiti commensali (lattobacilli e bifidobatteri ecc). Questi, formano la flora batterica intestinale, che influenza: il metabolismo di certi nutrienti, la produzione di alcuni neurotrasmettitori (serotonina ecc.) e l'attività e l'espressione di agenti coinvolti nella risposta immunitaria (citochine, linfociti, cellule dendritiche, agenti pro/anti-infiammatori ecc.).

L'influenza degli alimenti sulla flora batterica intestinale

I batteri intestinali svolgono quindi, un ruolo indispensabile per un'adeguata funzionalità del sistema intestinale e del sistema immunocompetente. Se però questo equilibrio viene alterato a causa ad esempio di un'alimentazione non equilibrata (ricca di grassi e carboidrati e povera di fibre), si potrebbe generare una "disbiosi intestinale", circostanza per cui i batteri positivi per la nostra salute, normalmente presenti in alto numero a livello intestinale, sono pesantemente ridotti a favore di batteri patogeni rendendoci in questo modo, anche più fragili agli agenti biologici aggressivi provenienti dall'esterno (batteri e virus).

Riequilibrare la flora batterica con l'alimentazione

Per aiutare a riequilibrare la flora batterica con l'alimentazione, è utile inserire degli alimenti "probiotici", che sulla nostra tavola non devono mai mancare. Tali alimenti sono esempio:

- ▲ yogurt
- ▲ formaggi fermentati
- ▲ prodotti da forno derivati dalla pasta acida
- ▲ crauti fermentati
- ▲ tè kombucha
- ▲ miso
- ▲ kefir
- ▲ tempeh
- ▲ aceto

Tutte questi cibi derivano da una fermentazione batterica e pertanto contengono microrganismi (lattobacilli e bifidobatteri ecc) in grado di portare la flora batterica ad uno stato di eubiosi (equilibrio).

Gli alimenti probiotici aiutano quindi a modulare la risposta immunitaria e infiammatoria interagendo a livello dell'intestino, con le cellule epiteliali, le cellule dendritiche e i follicoli linfoidi (placche di Peyer). Gli effetti però non sono solo limitati al lume intestinale ma influenzano anche il sistema immunitario sistemico (di tutto l'organismo).

Come i batteri probiotici stimolano il nostro sistema immunitario

La **particolarità degli alimenti probiotici**, è che contengono ceppi batterici appartenenti al genere *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ed *Enterococcus* in diversi studi, hanno mostrato la capacità di agire sulle cellule epiteliali attraverso la stimolazione dei recettori dell'immunità innata i **PRRs** (Pattern Recognition Receptors) che giocano un ruolo cruciale nelle funzioni chiave del sistema immunitario innato.

I PRRs riconoscono specifiche molecole dei microbi oppure strutture batteriche chiamate Patterns Molecolari associati ai Patogeni (**PAMPs**) che includono:

- ⤴ Carboidrati specifici dei batteri (come il lipopolisaccaride/LPS, mannosio);
- ⤴ Peptidi specifici dei batteri (come la flagellina, fattori di allungamento dei microtubuli);
- ⤴ Macromolecole complesse specifiche dei batteri Gram-positivi (come peptidoglicani);
- ⤴ Acidi nucleici (come DNA o RNA batterico/virale);
- ⤴ Molecole specifiche dei funghi (glucano);
- ⤴ Altro (N-formilmetionina, lipoproteine, chitina);

I **PRRs** possono essere classificati in numerosi modi, ad esempio in base alla specificità del ligando, alla loro funzione, localizzazione e/o rapporti filogenetici. In base alla loro ubicazione distinguiamo tra:

- ⤴ **PRRs** legati alle membrane, che includono i TLRs (Toll-like receptors);
- ⤴ **CLRs** (C-type lectin receptors);

Questi recettori transmembrana, riconoscono determinate strutture tipiche di patogeni e microbi (PAMPs), una volta che il patogeno entra nel nostro corpo (es. cute o mucosa intestinale dell'uomo) esso è riconosciuto grazie ai TLR inducendo il rilascio di citochine da parte di cellule mononucleate di sangue periferico (**PBMC**) attivando così le risposte immunitarie delle cellule sentinella.

Quali citochinine possono essere stimulate?

Le **citochine** sono proteine multifunzionali che rivestono un ruolo importante nella risposta infiammatoria acuta, le più importanti sono rappresentate da alcune interleuchine (IL-4, IL-6, IL-10, IL-12), Interferone- γ (IFN- γ) e Fattore di Necrosi Tumorale-alfa (TNF- α).

L'induzione di alcune citochine, e la loro prevalenza rispetto ad altre, assume notevole importanza per il mantenimento dell'omeostasi immunitaria:

L'interleuchina-6 (IL-6): riveste un ruolo importante nella risposta infiammatoria acuta, nell'emopoiesi e nella risposta immunitaria.

In particolare la IL-6 stimola la proliferazione dei linfociti B e, quindi, la secrezione di immunoglobuline. Il suo ruolo nell'infiammazione, che si esprime attraverso l'effetto inibitorio esercitato su TNF- α , IL-1 e sull'attivazione di IL-10, è importante soprattutto nella cronicizzazione dell'infiammazione, in quanto media il passaggio dallo stadio acuto a quello cronico.

Insieme al TNF- α e alla IL-1 la IL-6 forma la triade infiammatoria.

L'interleuchina-10 (IL-10): nota anche come Fattore Inibitorio della Sintesi di Citochine (CSIF) ed è prodotta prevalentemente dai monociti.

Esprime effetti pleiotropici sull'immunoregolazione, inibisce l'espressione di citochine Th1, antigeni MHC di classe II e di molecole costimolatorie sui macrofagi, aumenta la sopravvivenza e la proliferazione dei linfociti B e, di conseguenza, la produzione di anticorpi.

Ha un effetto inibitorio sulla sintesi di citochine proinfiammatorie quali IL-1, IL-3, IL-6, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF e sulla capacità delle APC di presentare l'antigene. Ciò spiega perché nei monociti dei pazienti con asma grave si riscontra una bassa secrezione di IL-10 e IL-12.

L'interleuchina-12 (IL-12): ha un'azione sia immunosoppressiva che immunostimolante. La sua azione biologica principale consiste nell'incrementare la risposta immunitaria cellulomediata, stimolando la produzione di IFN- γ e TNF- α da parte di linfociti T-citotossici e cellule NK. Induce inoltre la differenziazione dei linfociti T naive in Th1, evento chiave per i processi di adesione dei patogeni alle mucose intestinali.

L'IFN- γ è un potente immunoregolatore della risposta cellulo-mediata. La sua azione si esplica nell'attivazione della presentazione dell'antigene da parte dei macrofagi, nell'aumento dell'attività lisosomiale dei macrofagi stessi, nell'incremento dell'attività delle cellule NK, nell'attivazione delle APC e nel promuovere la differenziazione dei linfociti T naive verso la sottopopolazione Th1. Oltre ad avere una spiccata azione immunoregolatoria, l'IFN- γ possiede attività antivirale aspecifica, inclusa quella verso i virus respiratori e contro vari patogeni intracellulari. I benefici osservati in studi clinici nei quali la somministrazione long-term di probiotici ha ridotto l'impatto della malattia influenzale, in termini di contagio e durata, sono probabilmente da attribuire per la maggior parte all'induzione di questa citochina, le cui concentrazioni erano in questo studio più che triplicate rispetto al basale dopo stimolazione con il preparato in esame.

Il TNF- α è la prima citochina ad essere rilasciata in seguito ad infezioni virali e batteriche, soprattutto da Gram-, ed è coinvolta nei processi di infiammazione locale, nell'attivazione di cellule endoteliali, nel meccanismo di insorgenza della febbre e nell'induzione di proteine della fase acuta (APP). Dagli esperimenti effettuati si osserva un incremento statisticamente significativo nella produzione di TNF- α

Conclusioni

Sempre di più sono le evidenze scientifiche che sostengono l'efficacia dei probiotici nel supportare le nostre difese immunitarie, oltre che il benessere del microambiente intestinale.

In particolare i microrganismi probiotici (che includono ceppi batterici appartenenti ai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ed *Enterococcus*) presenti negli alimenti citati, sono in grado di modulare le risposte immunitarie per mezzo della stimolazione delle cellule del sistema immunitario. Infatti, grazie anche al legame tra le loro proteine di superficie (SLPs) e i recettori glicoproteici o glicolipidici presenti sulla superficie degli enterociti (le cellule dei villi intestinali), i batteri probiotici, possono promuovere la sintesi di diverse citochine e modulare la risposta immunitaria.

Diversi studi hanno mostrato che i microrganismi probiotici hanno diverse proprietà e funzioni, tra cui quelle di:

- ⤴ aderire al tessuto epiteliale dell'ospite;
- ⤴ eliminare i patogeni;
- ⤴ ridurre la capacità di adesione;
- ⤴ produrre acidi, perossido d'idrogeno e batteriocine che impediscono la riproduzione dei patogeni stessi;

Stabilizzare la microflora intestinale con la corretta alimentazione, permetterebbe quindi di indurre una specifica risposta da parte del sistema immune, caratteristica di fondamentale importanza al fine di migliorare la risposta immune, sia innata che acquisita.

Dott. Emanuele Rondina – Biologo Nutrizionista

Gli Alimenti

Il the kombucha

è una bevanda fermentata ottenuta da colture di batteri, funghi e lieviti, aceto di mele e zucchero chiamata SCOBY (Symbiotic Colony of Bacteria and Yeast), dall'aspetto gommoso che, in presenza di ossigeno, attiva il processo di fermentazione. Al termine del processo di fermentazione viene miscelata con due varietà di the (quello nero e quello verde). Questa bevanda è consumata sin dai tempi più antichi in Cina dove le vengono attribuite virtù terapeutiche eccezionali, tali da essere considerata “miracolosa e curativa”.

Il miso

È ottenuto dalla lunga fermentazione dei fagioli di soia gialla in acqua e sale marino a volte vengono aggiunti cereali diversi come riso o orzo.

Il miso contiene molti microrganismi probiotici quali :

Tetragenococcus halophilus e *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus spp.*

Per giovare di questa caratteristica, il miso andrebbe mangiato crudo o a temperature inferiori ai 72°C (per evitare che il calore li distrugga), possibilmente lontano dai pasti (onde evitare che gli acidi gastrici li annientino).

Il kefir

Il Kefir è una bevanda fermentata che contiene numerosi *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* Si ottiene utilizzando il latte fresco e i fermenti o granuli di kefir, formati da un polisaccaride chiamato kefiran che ospita colonie di batteri in prevalenza mesofili e lieviti in associazione simbiotica. In pratica, la bevanda si ottiene proprio dalla fermentazione del latte.

I crauti fermentati

sono il risultato della fermentazione del cavolo cappuccio la quale grazie all'acidificazione data dalla fermentazione lattica (produzione di acido lattico), permette la crescita di Lattobacilli quali *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus brevis*. Contengono anche un buon quantitativo di vitamina C, poche calorie (circa 25 per cento grammi di prodotto) e fibre benefiche per un buon transito intestinale.

Il tempeh

è un lavorato della soia gialla fermentata che contiene *Lactobacillus plantarum* e *Rhizopus oligosporus*. La preparazione del tempè prevede che si ammorbiscano, riducano in poltiglia e cuociano parzialmente i semi di soia. Successivamente viene aggiunto un composto acidificante (di solito aceto) e un fungo fermentante, lo *Rhizopus oligosporus*. Il preparato viene poi disteso e messo a fermentare per circa 24 ore a una temperatura di circa 30 °C. Il gusto molto particolare ricorda quello del sottobosco (funghi e noci). La fermentazione ne garantisce la massima digeribilità. È un alimento necessario nell'alimentazione del vegano perché contiene fonti apprezzabili di omega tre e soprattutto di B12 altrimenti difficile da reperibile.

Aceto balsamico

L'aceto è il prodotto della trasformazione ossidativa (fermentazione acetica) da parte di microrganismi strettamente aerobi il cui sviluppo è condizionato dalla presenza di ossigeno di liquidi debolmente alcolici, provocata da microrganismi aerobici del genere *Acetobacter* e *Gluconobacter*.

La fermentazione ha luogo fra i 20 e i 30 gradi con mosti che abbiano una concentrazione alcolica non superiore al 10-12%, sottoposti ad aereazione stabilendo una situazione in cui i suddetti batteri si sviluppino numerosissimi, formando quella che viene comunemente chiamata la madre dell'aceto.

Bibliografia

- ▲ Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol* 2008; 606:423-454.
- ▲ Marco ML, Pavan S, Kleerebezem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Curr Opin Biotechnol* 2006; 17:204-210.
- ▲ Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, et al. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44:26-46.
- ▲ Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 101:1722-1726.
- ▲ Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun* 1996; 64:5403-5435.
- ▲ Lapensee CR, Hugo ER, Ben-Jonathan N. Insulin Stimulates Interleukin-6 Expression and Release in LS14 Human Adipocytes through Multiple Signaling Pathways. *Endocrinology* 2008; 149:5415-5422.
- ▲ Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005; 175:3463-3468.
- ▲ O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, et al. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev* 2008; 223:114-131.
- ▲ Tomita K, Lim S, Hanazawa T, et al. Attenuated production of intracellular IL-10 and IL-12 in monocytes from patients with severe asthma. *Clin Immunol* 2002; 102:258-266.
- ▲ Xu Q, Katakura Y, Yamashita M, et al. IL-10 augments antibody production in in vitro immunized lymphocytes by inducing a Th2-type response and B cell maturation. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68:2279-2284.
- ▲ He XS, Draghi M, Mahmood K, et al. T cell-dependent production of IFN-gamma by NK cells in response to influenza A virus. *J Clin Invest* 2004; 114:1812-1819.
- ▲ Ouyang Q, Wagner WM, Wikby A, et al. Compromised interferon gamma (IFN-gamma) production in the elderly to both acute and latent viral antigen stimulation: contribution to the immune risk phenotype? *Eur Cytokine Netw* 2002; 13:392-394.
- ▲ Taylor PC, Williams RO, Feldmann M. Tumour necrosis factor alpha as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Biotechnol* 2004; 15:557-563.(EN)
- ▲ Ranjeet Singh Mahla, C. Madhava Reddy e Durbaka Prasad, [Sweeten PAMPs: Role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology](#), in *Frontiers in Immunology*, vol. 4, 2013,
- ▲ Himanshu Kumar, Taro Kawai e Shizuo Akira, [Pathogen recognition by the innate immune system](#), in *International Reviews of Immunology*, vol. 30, n° 1, February 2011, pp. 16–34,
- ▲ Bruce Alberts, Alexander Johnson e Julian Lewis, [Innate Immunity](#), 2002.
- ▲ Kate Schroder e Jurg Tschopp, [The Inflammasomes](#), in *Cell*, vol. 140, n° 6, 19 marzo 2010, pp. 821–832