

PROBIOTICI E PREBIOTICI

Raccomandazione importante: Il materiale delle lezioni è riservato agli studenti UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.

PROBIOTICI

I probiotici sono definiti come *batteri vivi che, qualora ingeriti in quantità sufficiente, sono in grado di esercitare effetti benefici sulla salute dell'uomo.*

PREBIOTICI

una sostanza può essere definita **prebiotica** quando non digeribile dall'organismo umano e' in grado di arrecare effetti favorevoli alla salute, grazie alla capacità di stimolare *selettivamente* la crescita di uno o più microrganismi benefici.

SIMBIOTICO= PROBIOTICO+ PREBIOTICO

MICROBIOTA: insieme dei batteri non patogeni, con particolari proprietà fisiche e metaboliche, che compongono una specifica comunità microbica

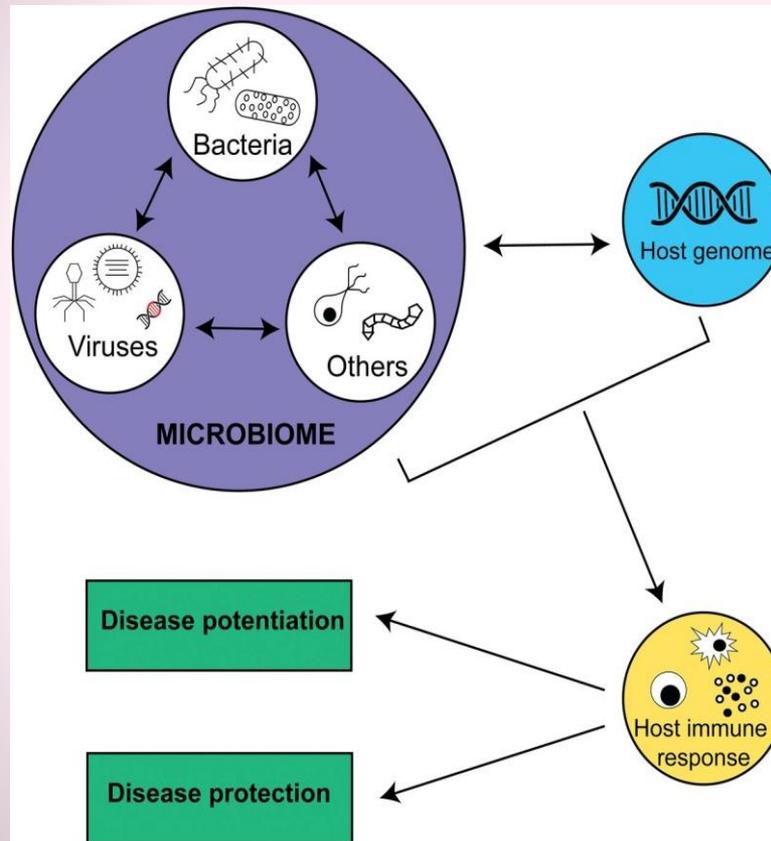
Comunità microbiche dell'organismo:

- pelle,
- bocca,
- vagina,
- vie respiratorie,
- tratto gastrointestinale

MICROBIOMA indica la totalità del **patrimonio genetico** posseduto dal microbiota, cioè i geni che quest'ultimo è in grado di esprimere.

Il microbiota umano

E' un complesso sistema di microrganismi presenti nel nostro organismo.

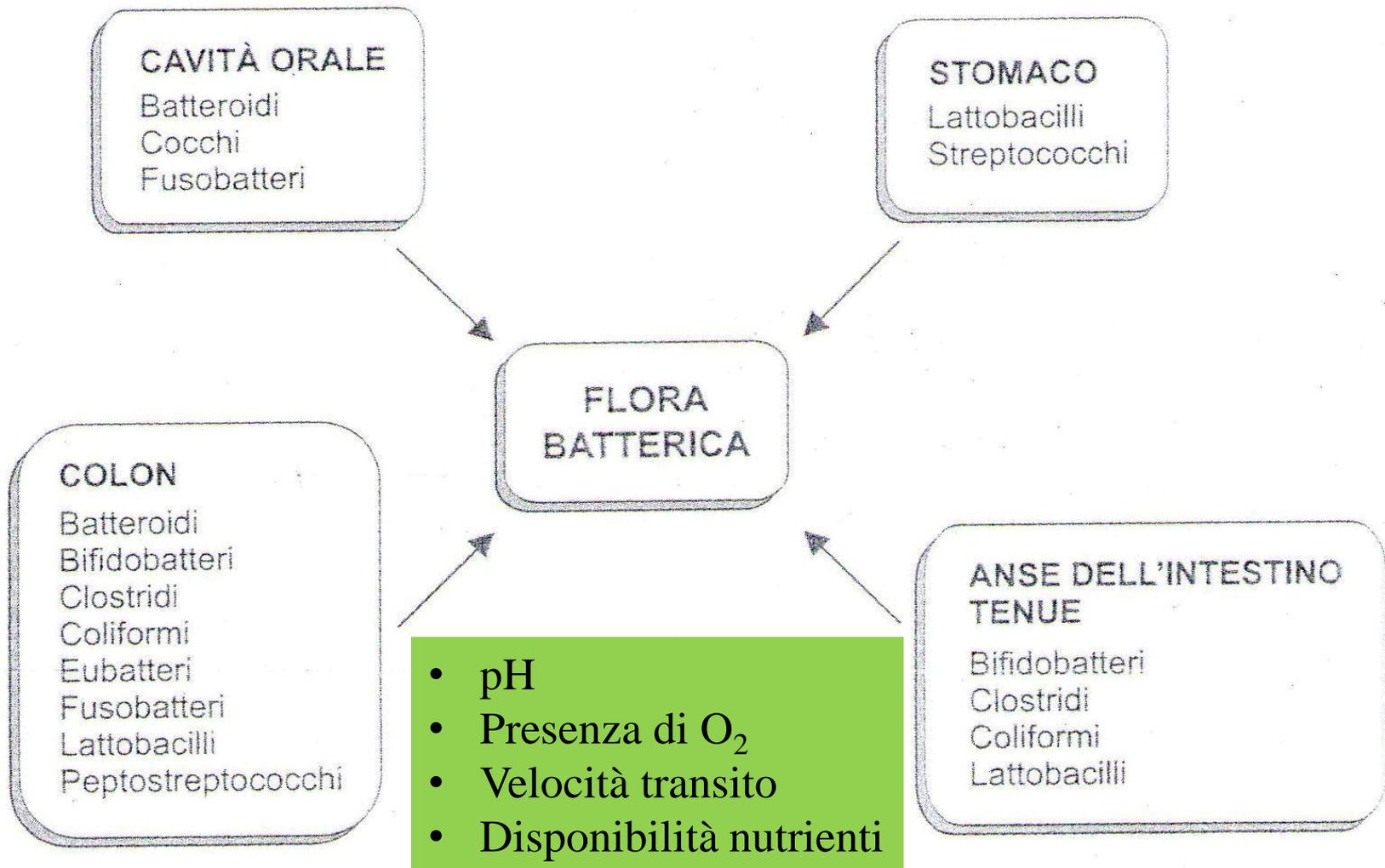


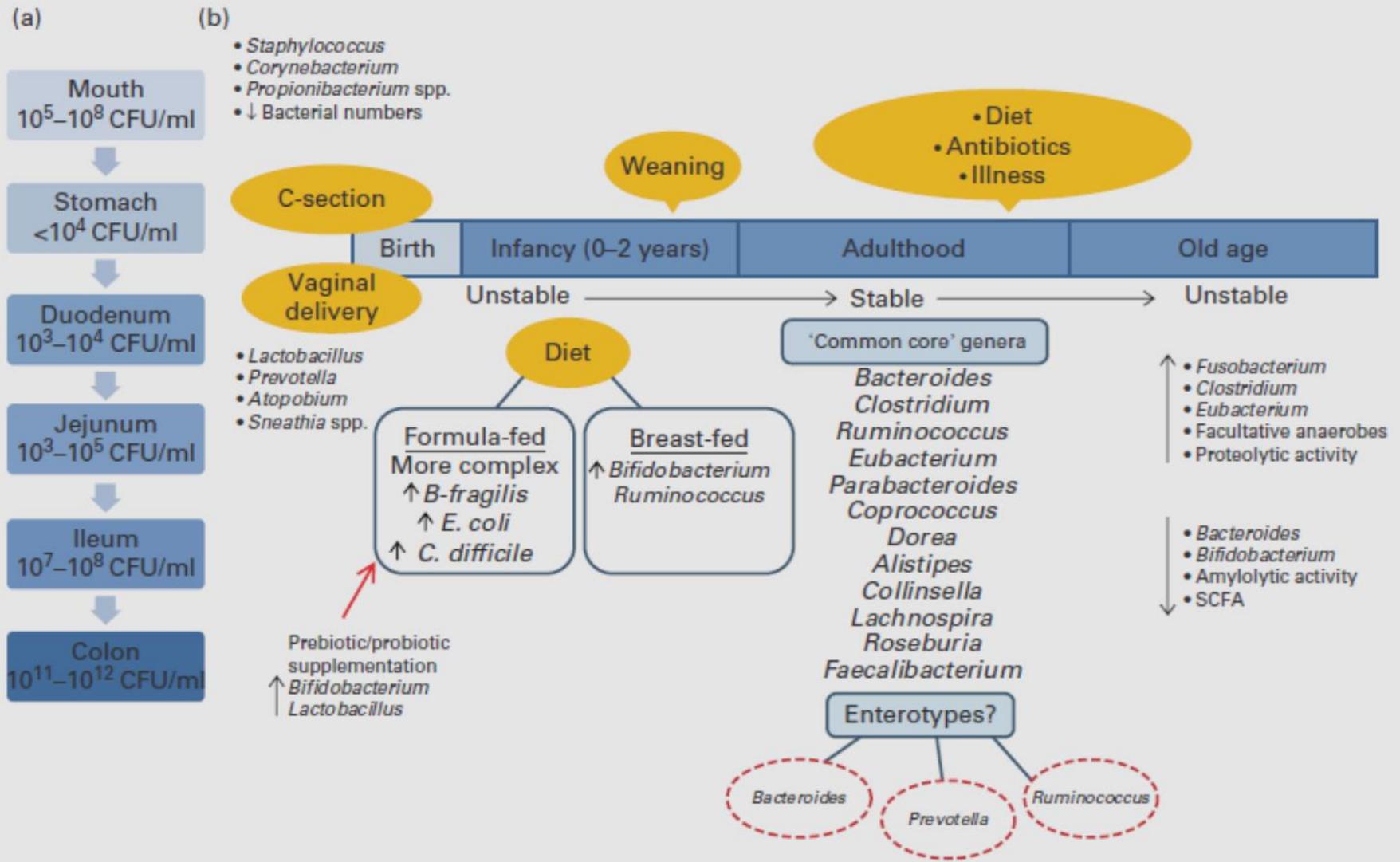
BIOMASSA
>1Kg

100,000 miliardi
(10^{14}) di cellule
per unità di
contenuto
luminale (ufc/g)

1800 generi
15.000-36.000
specie

MICROBIOTA INTESTINALE





FUNZIONI DELLA FLORA BATTERICA

- **SINTESI E ASSIMILAZIONE DI MICRONUTRIENTI:**
Produzione di vitamina K e alcune vitamine del gruppo B (B1, B2, B12, B8, B3, B5, B9), aumento assorbimento calcio, magnesio, ferro
- **FERMENTAZIONE:** Produzione di SCFA (butirrato, succinato, propionato lattato)
- **METABOLISMO XENOBIOTICI**
- **MODULAZIONE DELL'ELIMINAZIONE DI COMPOSTI ECRETI CON LA BILE:** acidi biliari, farmaci
- **OMEOSTASI INTESTINALE:** influenza il metabolismo, la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza delle cellule epiteliali e la loro funzione barriera attraverso la produzione di SCFA e legame con recettori PRR

- **IMMUNOMODULAZIONE:** influenza l'immunità umorale e cellulomediata
- **RESISTENZA ALLA COLINIZZAZIONE DA PATOGENI:** competizione per spazi e nutrienti, abbassamento del pH, stimolazione di IgAs
- **MOTILITÀ INTESTINALE: INCREMENTO DELLA MASSA FECALE**

DISBIOSI

FLORA SACCAROLITICA
Lattobacilli, bifidobatteri

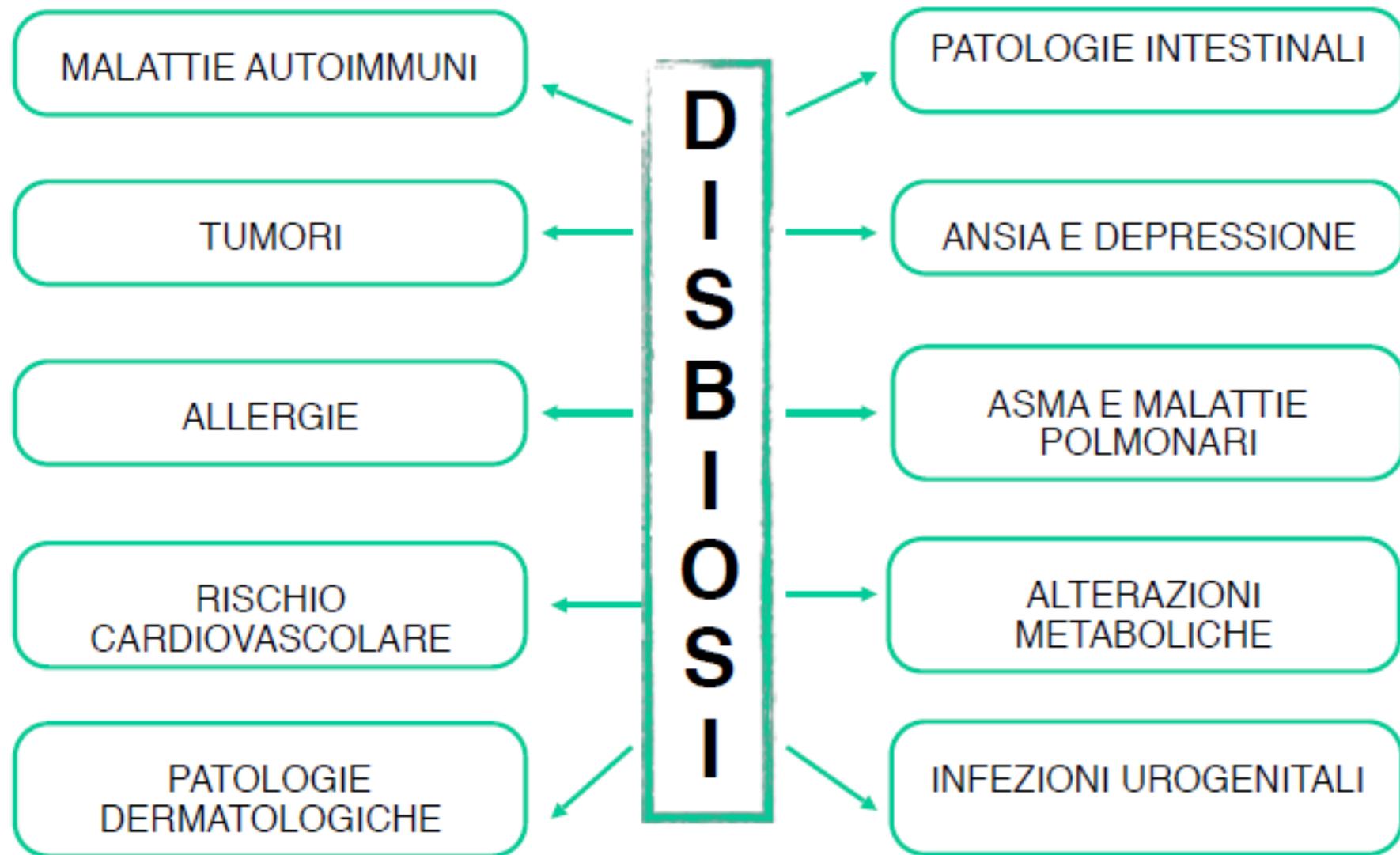


FLORA PROTEOLITICA
Klebsiella, Proteus

- Assunzione di antibiotici
- Interventi chirurgici
- Stress
- Infezione da parte di patogeni
- Alimentazione non corretta: -eccessiva
 - Insufficiente
 - Poco equilibrata
 - Abuso di alcol

La disbiosi induce attivazione del sistema immunitario che per difendere l'epitelio dell'intestino ne causa infiammazione

CONSEGUENZE DI DISBIOSI





CARATTERISTICHE RICHIESTE AI MICRORGANISMI PROBIOTICI

REQUISITI GENERALI

1. Provenienza intestinale, normali componenti della microflora dell'intestino;
2. Assolutamente sicuri sull'uomo; nessun rischio per i soggetti immunodepressi. Devono essere non invasivi, non cancerogeni, non patogeni;
3. Riconoscimento tassonomico e iscrizione a ceppoteche riconosciute a livello internazionale.
4. Resistenza all'ambiente acido/neutro e alle azioni proteolitiche degli enzimi del tratto gastrointestinale.
5. attivi e vitali nell'intestino umano, conferire un beneficio fisiologico dimostrato.

REQUISITI FUNZIONALI

- Capacità di aderire all'epitelio intestinale con funzione di barriera
- Colonizzazione intestinale (devono persistere e riprodursi)
- Azione di inibizione sui batteri patogeni (produzione di acido lattico, perossido d'idrogeno, batteriocine)
- Inibizione dell'attività enzimatica pro-cancerogena a livello intestinale
- Stimolazione del sistema immunitario (incremento delle IgA, attività macrofagica, numero di cellule T, sintesi di interferone).
- Effetti benefici clinicamente validati e documentati.

REQUISITI TECNOLOGICI

- Capacità di sopravvivere nel periodo della shelf-life
- Non essere responsabili della produzione di composti acidi o di sapore amaro (proteolisi)
- Non perdere le proprie caratteristiche durante la conservazione

MECCANISMI D'AZIONE DEI MICROORGANISMI PROBIOTICI

- **Capacità di aderire all'epitelio intestinale** tramite il legame a specifici recettori, in modo da formare una barriera di protezione contro l'attacco di microrganismi patogeni.

Lactobacillus rhamnosus (ceppo GG) e *Lactobacillus plantarum* per esempio inibiscono in modo competitivo l'adesione di *Escherichia coli* alle cellule enteriche, mentre *Saccharomyces boulardii* inibisce "in vitro" l'attacco di *Entamoeba histolytica* agli enterociti.

- **Competizione** tra microrganismi probiotici e patogeni per l'utilizzazione dei nutrienti: il consumo di zuccheri da parte di un probiotico può inibire la crescita di *Clostridium difficile* che necessita di tali zuccheri per vivere.

- **Produzione di acido lattico, perossido di idrogeno**
- **Modificazione dei recettori per le tossine:** Il *Saccharomyces boulardii* per modificazione enzimatica è in grado di modificare il recettore della “tossina A” prodotta dal *Clostridium difficile* ostacolandone così l’attacco.
- **Stimolazione del sistema immunitario intestinale (GALT):** il *Lactobacillus rhamnosus* (ceppo GG) induce la produzione di un anticorpo specifico nei confronti del Rotavirus. Il *Saccharomyces boulardii* è in grado di attivare il sistema complemento.
- **Stabilizzazione dell’integrità e della permeabilità intestinale**
- **Produzione di batteriocine,** molecole di natura proteica prodotte dai probiotici e in grado di inibire i microorganismi patogeni.

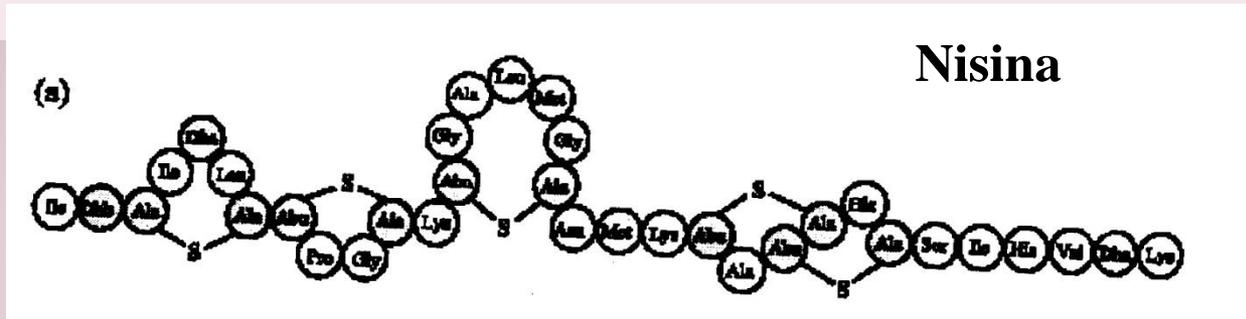
LANTIBIOTICI

I batteri lattici sono in grado di produrre un ampio spettro di proteine e peptidi che possiedono attività antimicrobica.

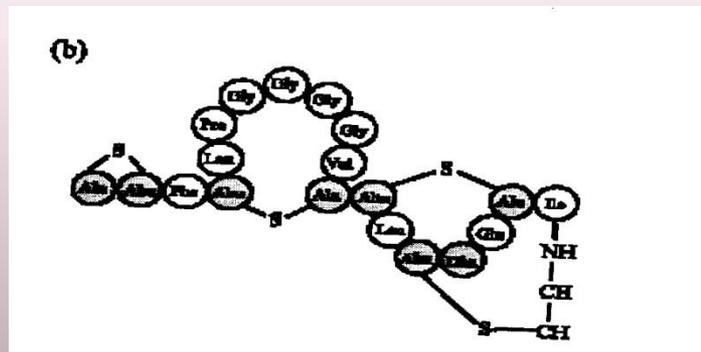
- I lantibiotici o batteriocine di classe I sono molecole a basso peso molecolare, termostabili e modificate post-traduzione;
- La struttura di tali peptidi varia da quella essenzialmente lineare a quella complessa di peptidi a struttura globulare.
- Tali sostanze prendono il nome di LANTIBIOTICI e si presentano come un'interessante aggiunta agli antimicrobici “convenzionali” in un periodo in cui la resistenza agli antibiotici ne compromette l'utilizzo.
- Molti di questi peptidi hanno un ampio spettro di attività e sono relativamente termostabili e resistenti alle proteolisi, possono essere addizionati agli alimenti a scopo conservativo

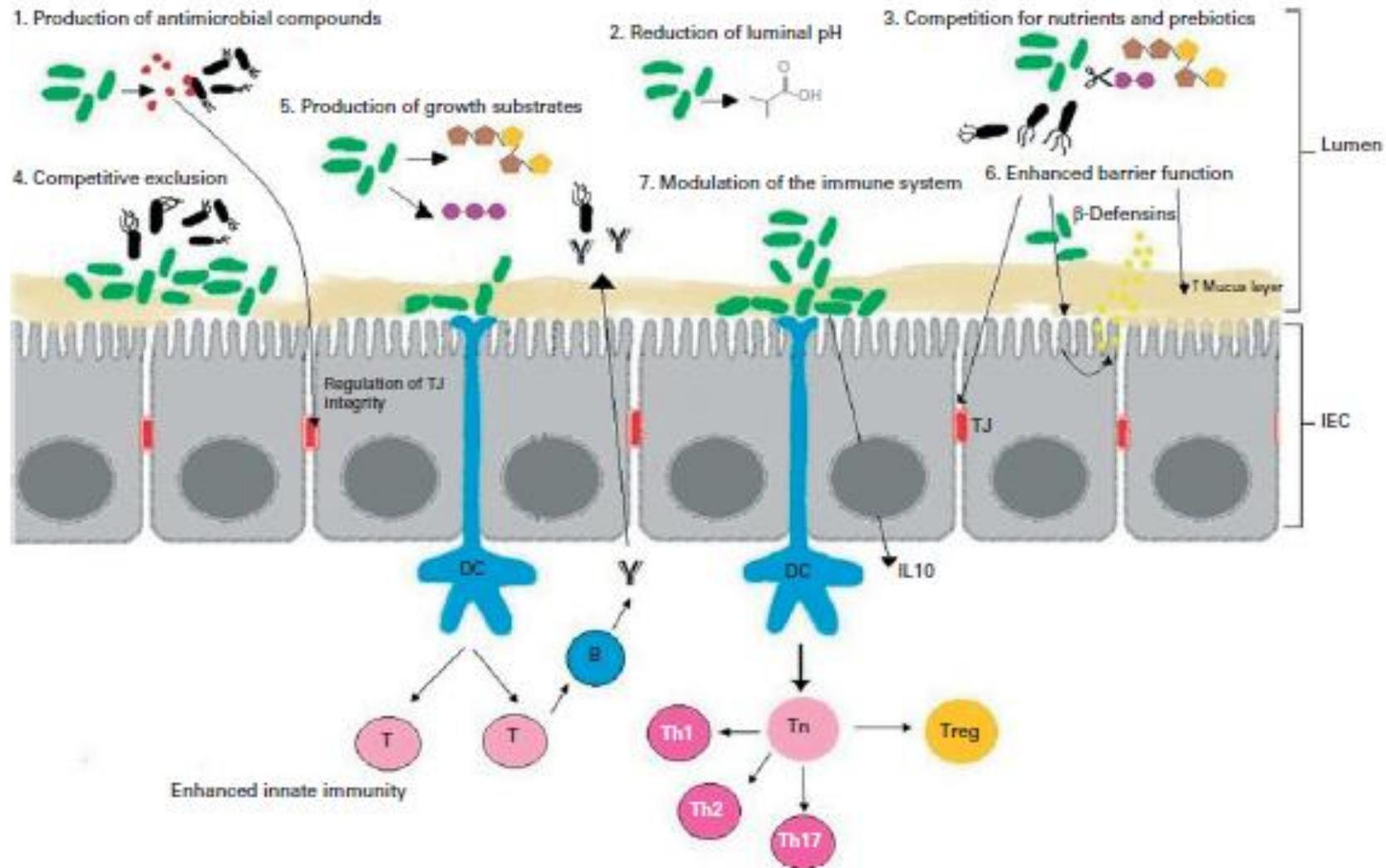
Nel 1991 il gruppo dei lantibiotici è stato suddiviso in due sottogruppi:

Tipo A: molecole allungate e flessibili, cariche positivamente. Si ritiene agiscano depolarizzando la membrana citoplasmatica, e favorendo quindi la formazione di pori con perdita di costituenti essenziali della cellula batterica.



Tipo B: sono rappresentati da molecole con una struttura globulare, cariche negativamente o elettricamente neutre. Esse interferiscono con le reazioni enzimatiche essenziali per la crescita e la sopravvivenza del batterio-bersaglio. Tra i lantibiotici di tipo B sono comprese la mersacidina e l'actagardina.





Power et al, Intestinal microbiota, diet and health, British Journal of Nutrition (2014), 111, 387–402

UTILIZZI TERAPEUTICI

EVIDENZE CERTE

- **Diarrea associata a terapia antibiotica**

Gli antibiotici possono alterare il numero ed il tipo di batteri intestinali favorendo la crescita dei microrganismi pericolosi come il *Clostridium difficile* che produce una tossina irritante per la mucosa intestinale e riducendo i microrganismi produttori di acidi grassi a catena corta normalmente assorbiti dall'intestino.

Hanno mostrato possibili capacità terapeutiche nel trattamento e nella prevenzione di tale patologia il *Saccharomyces boulardii* ed alcune specie di Lattobacilli e Bifidobatteri.

Non hanno dato esiti positivi *Lactobacillus acidophilus* e di *Lactobacillus bulgaricus*.

- **Diarrea acuta da *Rotavirus* e prevenzione e trattamento delle gastroenteriti.**

Il 70% circa delle diarree acute è di origine infettiva o tossinfettiva. Tra gli agenti virali maggiormente responsabili di questo spiacevole fenomeno spiccano: il *Rotavirus*, il *Norwalk virus* ed il *Citomegalovirus*. Sul fronte batterico invece spiccano *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* e *Clostridium difficile*.

In pazienti affetti da tale patologia vengono impiegati *Saccharomyces boulardi*, ma anche *Lactobacillus rhamnosus* (GG), *Bifidobatteri* e *Streptococcus termophilus* (che diminuiscono l'incidenza della diarrea infettiva in bambini).

Il *Lactobacillus rhamnosus* GG ad esempio è efficace contro la diarrea da *Rotavirus* (stimolando la risposta immunitaria mediata dalle IgA) ma risulta del tutto inefficace per la diarrea causata dai batteri.

EVIDENZA SOSTANZIALE CHE RICHIEDE PROVE ULTERIORI

- **Prevenzione della diarrea del viaggiatore**

La somministrazione di *Lactobacillus rhamnosus GG* riduce in modo significativo la probabilità di contrarre malattie gastro-intestinali. Anche con la somministrazione di *Saccharomyces boulardi* si è ottenuta una modesta ma significativa riduzione dell'incidenza di diarrea.

- **Allergia alimentare ed eczema atopico**
- **Trattamento e prevenzione dell'infezione da *Clostridium difficile***
- **Prevenzione delle infezioni respiratorie acute nei bambini**
- **Trattamento e prevenzione delle vaginiti e della cistite**

RICERCHE IN CORSO IN AREE PROMETTENTI

- **Morbo di Chron e colite ulcerosa**
- **Prevenzione di situazioni allergiche (es. asma)**
- **Fibrosi cistica**
- **Prevenzione carie dentali miglioramento della stitichezza**
- **Trattamento sindrome del colon irritabile:** La somministrazione in particolare di *Lactobacillus plantarum* 299v mostra una significativa attenuazione dei sintomi di dolore addominale e costipazione.
- **Prevenzione della potenziale colonizzazione di patogeni in terapia intensiva**
- **Immunoadiuvante per potenziare vaccini orali**
- **Infezione da *Helicobacter pylori***

FUTURE AREE DI RICERCA

- **Prevenzione del cancro al Colon**
- **Trattamento del cancro alla vescica**

I microrganismi probiotici assumono un importante ruolo nel ridurre il rischio di sviluppo del tumore, soprattutto al colon. L'attività antitumorale è legata alla capacità di inibire alcuni enzimi batterici, come la glucuronidasi, l'azoreduttasi e la nitroreduttasi, che sono coinvolti nella sintesi di composti citotossici.

Si è supposto che l'attività di questi enzimi venga bloccata per riduzione del pH nel lume intestinale.

- **Artrite reumatoide**
- **Malattie trasmesse per via sessuale e HIV**

ALIMENTI FUNZIONALI CONTENENTI PROBIOTICI



Esempi di prodotti in commercio contenenti batteri probiotici

Prodotto	Specie probiotiche più rappresentate
Latte in polvere di proseguimento dopo il 6° e fino al 12° mese	- <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i>
Latte in polvere di proseguimento dopo l'8° mese e fino ai 3 anni	- <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i>
Yogurt (bianco naturale o aromatizzato alla frutta)	- <i>Bifidobacterium lactis</i> DN-173 010 - <i>Bifidobacterium animalis</i> Bb12 - <i>Lactobacillus paracasei</i>
Latte scremato con microrganismi	- <i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS)
Latte parzialmente scremato con microrganismi (bianco naturale o aromatizzato alla frutta)	- <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 - <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 - <i>Bifidobacterium animalis</i> Bb12 - <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i>
Formaggio a pasta molle	- <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i>
Biscotti	- <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium longum</i>



INTEGRATORI DI PROBIOTICI

In commercio sono presenti anche formulazioni come liofilizzati, capsule, tavolette, creme sciroppi.



Lactobacillus casei DG,
non meno di 8 miliardi di
cellule vive/100mL
Contiene Inulina
Indicato in caso di stipsi



Medicinale OTC spore di
Bacillus clausii 1 miliardo
di spore/5mL
Indicato per la diarrea da
antibiotico



Bifidobacterium lactis, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*,
Lactobacillus plantarum,
Lactobacillus rhamnosus,
Lactobacillus salivarius



10 miliardi di cellule vive per ogni flaconcino (10
ceppi Lattobacilli, Bifidobatteri, Streptococchi,
diarrea, colite, stipsi, gonfiore addominale



PREBIOTICI

REQUISITI

- non essere né idrolizzato né assorbito nella parte superiore del tratto gastrointestinale,
- essere in grado di alterare la flora microbica del colon a favore di una composizione più salutare,
- indurre effetti a livello del lume intestinale o sistemici che siano di beneficio per la salute dell'ospite.

I prebiotici sono stabili al calore e all'esposizione all'aria, possono essere aggiunti ad una vasta gamma di prodotti alimentari:

bevande, lattici fermentati, prodotti da forno, formule per lattanti e per lo svezzamento, cereali, biscotti, dessert

È possibile assumerli prebiotici con la dieta di tutti i giorni attraverso: frutta, verdura e cereali (cipolle, banane, asparagi, porri, carciofi, grano, segale e aglio).

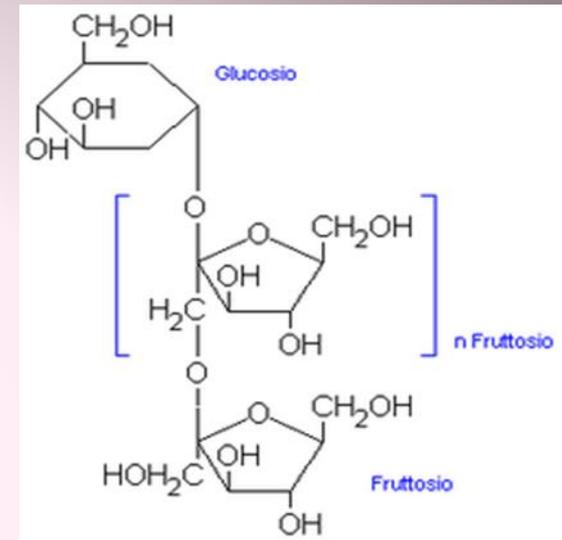
CARBOIDRATI NON DIGERIBILI AD AZIONE PREBIOTICA

Sostanza	Fonte
Inulina	Radici di cicoria
Xiloligosaccaridi (XOS)	Idrolisi da xilani di cereali
Oligosaccaridi della soia (SOS)	Estrazione da soia
Galattoligosaccaridi (GOS)	Galattosilazione del lattosio
Condensati di palatinosio (PC)	Riarrangiamento enzimatico di molecole di saccarosio
Isomaltoligosaccaridi (IMO)	Transglucosilazione del maltosio
Fruttoligosaccaridi (FOS)	Cereali, vegetali, idrolisi di inulina, transfruttosilazione del saccarosio
Pirodestrine	Pirolisi dell'amido di mais o patata
Lattitolo	Sintesi chimica
D-galattopiranosil-D-fruttosio (lattulosio)	Sintesi chimica

FRUTTOLIGOSACCARIDI (FOS) e INULINA

Le unità di fruttosio sono legate da legami β 1-2 mentre il glucosio terminale è legato con un legame α 1-1.

Si trovano in frutta, verdura e cereali e vengono anche prodotti commercialmente da zucchero di canna, sfruttando l'attività di un enzima di origine fungina, la FRUTTOSILTRANSFERASI.



n = 2-9 FOS

10-57 inulina

Resistono all'attività degli enzimi digestivi nel tratto superiore dell'apparato digerente, raggiungono intatti il colon dove vengono totalmente fermentati dalla microflora intestinale stimolando la crescita soprattutto dei Bifidobatteri.

Oltre al fruttosio, i principali prodotti che si formano dal processo di fermentazione dei FOS ad opera della microflora sono acidi grassi a catena corta come acido acetico, propionico e butirrico.

GALATTOLIGOSACCARIDI (GOS)

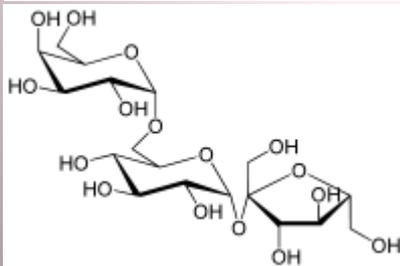
I galattoligosaccaridi sono oligomeri di unità di galattosio legati a un glucosio terminale. Le unità di galattosio sono legate da legami β 1-4.

OLIGOSACCARIDI DELLA SOIA (SOS)

Raffinosio e stachiosio sono gli oligosaccaridi principali di questa categoria di prebiotici. Sono presenti in alte concentrazioni in molti legumi, in particolare nella soia e nei suoi derivati.

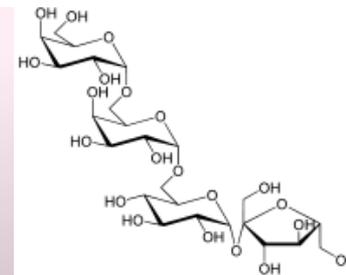
Raffinosio e stachiosio contengono entrambi un'unità di saccarosio legata, mediante legame α -(1 \rightarrow 6), rispettivamente ad una o due unità di galattosio. Gli oligosaccaridi della soia hanno una documentata azione prebiotica e bifidogenica e sono utilizzati in molti alimenti funzionali o supplementi alimentari.

RAFFINOSIO



D-galattopiranosil-(1 α \rightarrow 6)-*D*-glucopiranosil-(1 α \rightarrow 2 β)-*D*-fruttofuranoside

STACHIOSIO



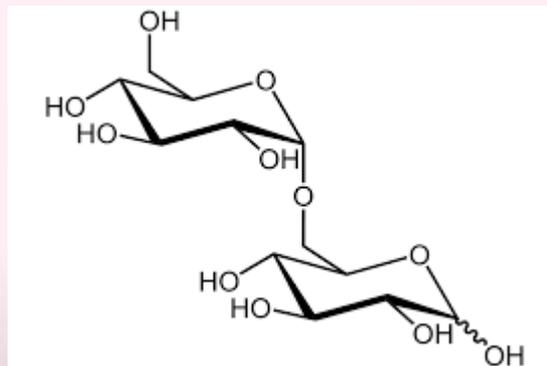
D-galattopiranosil-(1 α \rightarrow 6)-*D*-galattopiranosil-(1 α \rightarrow 6)-*D*-glucopiranosil-(1 α \rightarrow 2 β)-*D*-fruttofuranoside

ISOMALTO-OLIGOSACCARIDI (IMOS)

Gli isomalto-oligosaccaridi (IMOS) sono miscele di oligomeri del glucosio di diverso grado di polimerizzazione e variamente ramificati, i cui membri più semplici sono isomaltosio e panosio.

Sono caratterizzati da legami α -(1 \rightarrow 4) e α -(1 \rightarrow 6) glicosidici e sono prodotti attraverso l'idrolisi enzimatica dell'amido o la sintesi mediante destransucrasi a partire dal saccarosio.

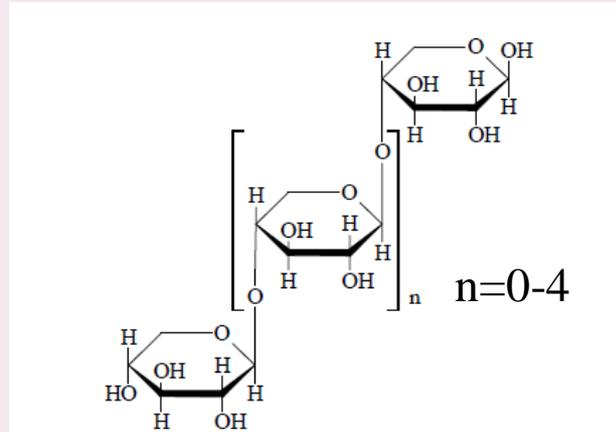
Poiché stimolano la proliferazione di bifidobatteri e lattobacilli nel colon stanno trovando crescente applicazione come prebiotici.



ISOMALTOSIO

XILO-OLIGOSACCARIDI E XILANO (XOS)

Gli xilo-oligosaccaridi (XOS) sono formati da 2-6 unità monomeriche di xilosio legate da legami β -(1 \rightarrow 4).



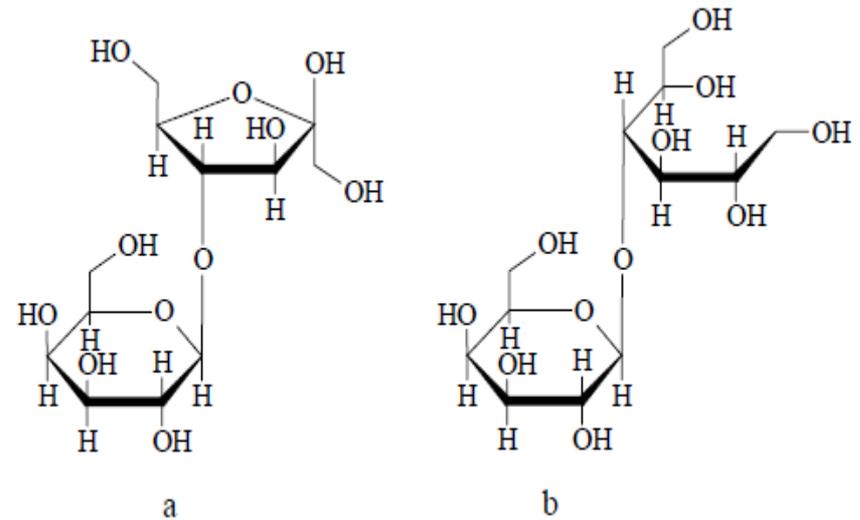
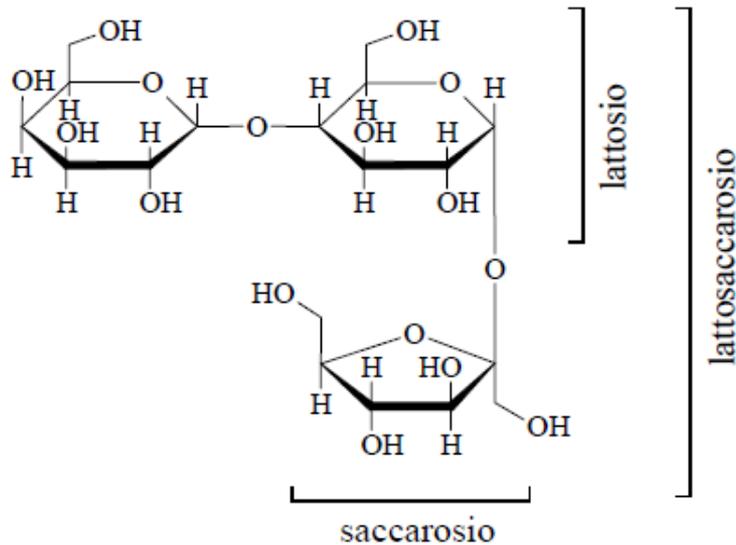
Gli XOS sono prodotti per idrolisi dello xilano, polimero che appartiene al gruppo delle emicellulose, costituito da unità di xilosio legate da legami β -(1 \rightarrow 4) con un grado di polimerizzazione compreso tra 70 e 200. Gli enzimi responsabili dell'idrolisi dello xilano sono le endo-xilanasi, che idrolizzano appunto lo xilano a catene più corte di XOS.

Ci sono pochissime evidenze scientifiche sull'utilizzo dello xilano come prebiotico, probabilmente per l'incapacità di esprimere enzimi in grado di idrolizzare tali catene

Lattosaccarosio, lattulosio, lattitolo

Lattosaccarosio, lattulosio e lattitolo sono oligosaccaridi semisintetici prodotti per via enzimatica. Sono resistenti alla digestione nel tratto gastrointestinale superiore, ma sono facilmente idrolizzati da un numero limitato di batteri intestinali.

Gli effetti sono un aumento nel numero di *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus* e una diminuzione della popolazione di *Bacteroides*, *Clostridium*, *coliformi* e *Eubacterium*

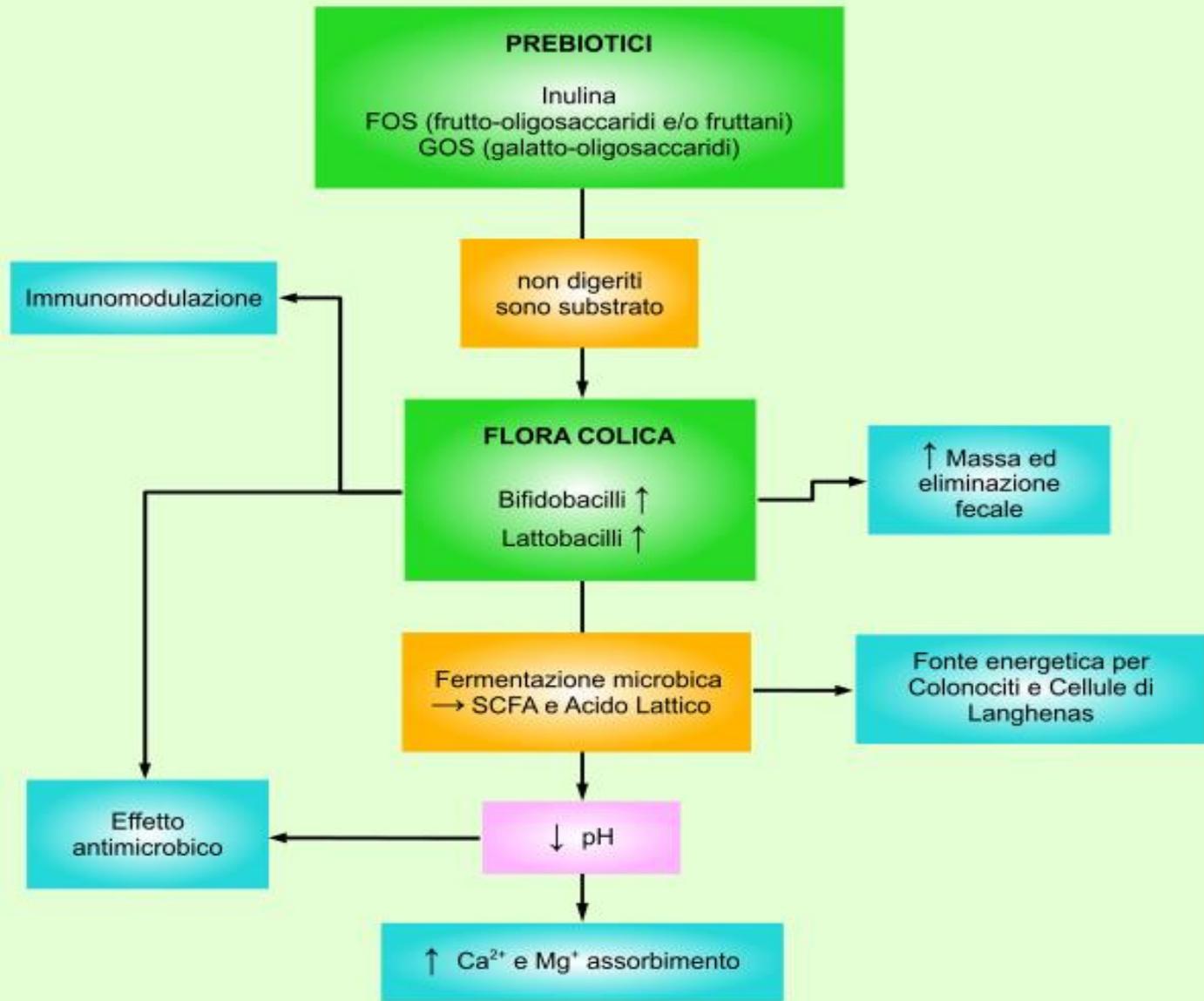


a) lattulosio

b) lattitolo

Amido resistente

Alcuni amidi sono relativamente resistenti all'idrolisi enzimatica e passano al colon senza essere digeriti costituendo la maggior fonte di carboidrati disponibili per la fermentazione dei batteri. L'entità dell'idrolisi nell'intestino tenue e la sua relativa disponibilità per la fermentazione batterica nel colon dipendono dalla sua origine e struttura. In passato gli amidi resistenti non sono stati considerati come prebiotici in quanto molte specie batteriche, oltre ai bifidobatteri, sono in grado di fermentarli. Tuttavia nonostante la specificità non sia elevata, alcuni studi condotti hanno dimostrato che la somministrazione continua di amidi resistenti, in particolare quelli ricchi di amilosio, favorisce l'aumento della proliferazione di bifidobatteri e lattobacilli.



PREBIOTICI

Inulina
FOS (frutto-oligosaccaridi e/o fruttani)
GOS (galatto-oligosaccaridi)

non digeriti
sono substrato

FLORA COLICA

Bifidobacilli ↑
Lattobacilli ↑

↑ Massa ed
eliminazione
fecale

Immunomodulazione

Fermentazione microbica
→ SCFA e Acido Lattico

Fonte energetica per
Colonociti e Cellule di
Langhenas

Effetto
antimicrobico

↓ pH

↑ Ca²⁺ e Mg⁺ assorbimento

SIMBIOTICI

Alimenti funzionali e integratori in cui siano simultaneamente presenti sia i microrganismi probiotici sia i substrati prebiotici assumono un particolare valore salutistico e vengono comunemente indicati come **SIMBIOTICI**.



Ingredienti:

Inulina e FOS (Beneo synergy 1) , Amido resistente di Tapioca, Bifidobacterium Infantis, Bifidobacterium Longum, St. Thermophilus, Lb. Acidophilus, Lb. casei sub. Rhamnosus, Lb. Plantarum, Lb. Salivarius, Lb. Gasei, Lb. Sporogenes, Vitamina C, Vitamina E. Correttori di acidità: Magnesio Idrossido, Sodio Bicarbonato.



Nome della specialità: Simbiox

Ditta produttrice: Marco Antonetto S.p.A. Torino

Forma farmaceutica: 20 bustine da 3.2 g, 20 compresse da 800 mg.

Composizione:

per ogni bustina: **inulina, lattitolo**, calcio carbonato, *S.thermophilus*, *L.acidophilus*, *B.longum*, *B. breve*, *B. infantis*, vitamine B1, B2, B6, PP, acido folico, acido pantotenico, aroma, magnesio stearato, carminio (colorante naturale), acesulfame K;

per ogni compressa: **inulina, sorbitolo**, *S.thermophilus*, *L.acidophilus*, *B.longum*, *B. breve*, *B. infantis*, vitamine B1, B2, B6, PP, acido folico, acido pantotenico, aroma, magnesio stearato, carminio (colorante naturale), acesulfame K.

Specie batteriche presenti: non meno di 10 miliardi di ufc di fermenti lattici (non viene specificata la quantità di ogni singola specie).



NUOVI CAMPI DI INTERESSE

POSTBIOTICI: metaboliti prodotti dalla fermentazione operata dai probiotici, che possono essere utilizzati per manipolare in modo diretto e specifico la funzione del microbiota.

Ad esempio, i derivati degli aminoacidi prodotti dal microbiota intestinale (come l'indolo derivato dal triptofano) compongono una classe di sostanze che sono potenziali postbiotici. Anche gli acidi grassi saturi a corta catena sono composti biologicamente attivi prodotti dal microbiota,.

“TRAPIANTO” DEL MICROBIOTA INTESTINALE, che consiste nell'infusione di una sospensione fecale da un individuo sano nell'intestino di un altro.

È stato ipotizzato che il trapianto di microbiota fecale sia più efficace dei probiotici nel recupero del microbiota intestinale alterato, dal momento che con l'infusione fecale si ottiene un'alterazione durevole del microbiota intestinale dell'ospite, mentre i probiotici possono colonizzare il lume intestinale solo per un periodo temporaneo.