



# PharmExtracta®

Newsletter PEDIATRIA n. 1 - Aprile 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

proseguendo nel nostro lavoro di seria e innovativa informazione scientifica, abbiamo pensato di proporle un interessante video del **Dott. Francesco Di Piero** sulle ultime correlazioni relative alle infezioni delle alte vie respiratorie e all'influenza del microbiota orale su quello polmonare, anche nell'ottica dell'attuale emergenza.

[LINK AL VIDEO infezioni virali e microbiota orale e polmonare](#)

Sperando di aver fatto una cosa gradita ed in attesa che l'informatore scientifico possa tornare ad incontrarla, le auguriamo cordiali saluti.



# Infezioni, Microbiota orale e Microbiota polmonare: quali correlazioni?



F. Di Pierro

Il microbiota orale è costituito prevalentemente dal ceppo *Streptococcus salivarius*, che nel cavo orale coopera a generare condizioni di eubiosi<sup>1</sup>.

Diversi studi hanno dimostrato che una riduzione di questo batterio è associata ad un aumento di problematiche patologiche, lasciando spazio alla colonizzazione nella cavità orale di altri batteri patogeni quali *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*<sup>2</sup>.

Lo *Streptococcus salivarius* risulta essere quindi il più protettivo nei confronti dei principali patogeni delle alte vie respiratorie ed è facilmente isolabile dai consorzi eubiotici<sup>3</sup>.

A livello di ceppo, la letteratura identifica una quindicina di *Streptococcus salivarius*.

Il più investigato e più interessante clinicamente è lo *Streptococcus salivarius* K12, commercializzato come **BACTOBLIS**, per le sue molteplici peculiarità fra cui il suo **antagonismo differito**<sup>4</sup>, deferred antagonism, verso lo *Streptococcus pyogenes* principale causa di faringotonsillite nell'uomo.

*In vitro* il K12 ha infatti dimostrato di uccidere i principali ceppi di *S. pyogenes* e la sua attività è dovuta alla produzione di due **batteriocine**: la Salivaricina A2 e B che impediscono la crescita del patogeno<sup>5</sup> attraverso un meccanismo di penetrazione nella membrana determinandone la morte.

Il K12 è l'unico tra tutti gli *Streptococcus salivarius* ad avere geni che codificano per queste tossine, innocue per l'uomo ma letali per diversi patogeni.

K12 ha capacità di uccidere anche altri patogeni come *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*<sup>6</sup>, che insieme allo *S. pyogenes*, rappresentano la gran parte del microbiota patogeno orale nel bambino e nell'adulto.

Oltre all'attività anti-patogena, il K12 ha dimostrato **grande sicurezza di uso**: infatti il completo sequenziamento del suo genoma non ha rilevato aspetti di virulenza per l'uomo<sup>7</sup> e, in uno studio in doppio cieco verso placebo, ha dato prova di assenza di tossicità<sup>8</sup>.

Il K12 ha dimostrato di colonizzare il cavo orale in soli 3 giorni, per raggiungere l'80-90% di tutto il consorzio orale dell'ospite in 30 giorni di somministrazione<sup>9</sup> ed è possibile rilevarne la sua persistenza anche dopo 1 mese di wash-out<sup>10</sup>.

Il K12 è attualmente commercializzato in Italia con il nome di **BACTOBLIS**.

Il prodotto, ampiamente indagato, conferisce importanti vantaggi clinici all'ospite trattato.

Riesce infatti a ridurre le faringotonsilliti streptococciche anche nei soggetti fortemente ricorrenti.

Inoltre, risulta efficace anche nella prevenzione delle otiti medie acute ed effusive.

Il meccanismo d'azione per queste patologie batteriche è sicuramente riconducibile alla sua capacità di produrre batteriocine ma, un altro aspetto altrettanto interessante è la sua attività di prevenzione anche verso le faringotonsilliti virali.



Il K12 mostra quindi anche **ATTIVITÀ ANTIVIRALE**.

Diversi studi hanno dimostrato come lo *S. salivarius* K12 **riduca il fenomeno infiammatorio andando a decrementare IL-8 (pro-infiammatoria), ma soprattutto, aumentando, e non di poco, l'interferone gamma<sup>11</sup>**.

Questa spiegazione ci motiva la minore frequenza di faringotonsilliti virali nei soggetti trattati.

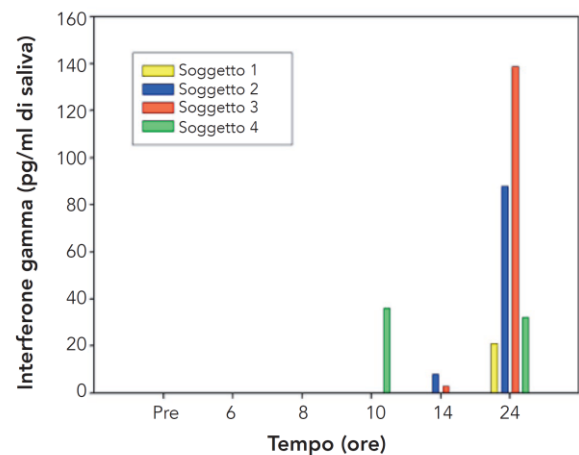
A conferma di questa sua attività, in soggetti trattati per 90 giorni con *S. salivarius* K12, le faringotonsilliti virali si riducono mediamente del 89%<sup>12-14</sup>, laddove gli episodi ad eziopatogenesi virale del gruppo trattato erano addirittura maggiori rispetto al gruppo di controllo.

La capacità di produrre IFN-gamma ha posto i ricercatori nella condizione di verificare la sua attività anche verso altre forme di infezioni virali: il K12 infatti, è stato in grado di ridurre significativamente anche tracheiti virali, riniti virali e influenza, con una protezione che perdurava fino a 9 mesi dall'interruzione<sup>15</sup>.

Con questi studi è stato dunque dimostrato che una corretta eubiosi del cavo orale contrasta la capacità di un viroma aggressivo di penetrare e manifestarsi nell'ospite come patologia.

Il K12 ha mostrato di innalzare l'IFN-gamma (Fig. 18) non solo in soggetti malati, ma anche in persone sane senza patologia ricorrente: infatti i livelli di interferone aumentano in maniera significativa nelle 10/12 ore successive alla prima somministrazione in entrambi i gruppi<sup>16</sup>, non aumentando i livelli di TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-1 (citochine pro-infiammatorie).

Pertanto, risulta protettivo in prevenzione anche nelle persone che non hanno particolari affezioni del tratto respiratorio.



**Figura 18** - Rilievo di IFN- $\gamma$  salivare dopo somministrazione del ceppo K12.  
Da: Chilcott C et al. In: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting. Dunedin, New Zealand, 22-25 November 2005

**Le basse vie respiratorie possono avvantaggiarsi di questa protezione?** Fino a pochi anni fa si credeva che il polmone fosse un ambiente sterile. Nel 2009/2010 questa convinzione è stata smentita da uno studio che dimostrava che il polmone avesse un suo microbiota<sup>17</sup>. A livello polmonare si rilevano taxa batterici, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* e *Fusobacteria*, che ricordano molto quello del cavo orale.

Nella costruzione di un microbiota polmonare sano, in grado di proteggersi dalle infezioni virali e batteriche, la componente microbica gioca un ruolo fondamentale.

Tra tutte le variabili, il microbiota del cavo orale è quello che influenza maggiormente il microbiota polmonare grazie al **fenomeno di "bioaerosol"** che veicola i microrganismi dalla bocca al polmone<sup>18</sup>.

Questo fenomeno consente non solo ai commensali (non patogeni) di raggiungere le basse vie respiratorie ma anche batteri e virus sfruttano questa via per accedervi e dare origine a infezioni polmonari.

La correlazione bocca-polmone è stata dimostrata anche nel 2011 quando fu pubblicato il primo studio che evidenziava forti correlazioni tra i due microbioti<sup>19</sup>.

Il microbiota polmonare di un soggetto è frutto di un evento che si struttura a partire da un consorzio microbico orale<sup>20</sup> e, quindi, è intuibile che un microbiota orale di tipo protettivo, possa proteggere anche le basse vie respiratorie. Questa affermazione trova fondamento anche in uno studio che ha correlato la presenza di *S. salivarius* alla fibrosi cistica, dove la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* (dal cavo orale) costituisce un fattore di grande rischio per il paziente con fibrosi. In questi pazienti è stato dimostrato che quanto più nel polmone era rilevato *S. salivarius* tanto più c'era una stabilizzazione dei pazienti e una minore ricorrenza di infezioni da *Pseudomonas*<sup>21</sup>.

Possiamo quindi concludere che:

- **Il microbiota orale influenza quello polmonare**
- **Un microbiota orale costituito da *Streptococcus salivarius* K12 risulta il più protettivo verso i principali patogeni**
- **Il ceppo K12 aumenta la produzione di IFN-gamma diminuendo le infezioni virali**

La presenza stabile del K12 nel consorzio microbico del cavo orale presuppone una sua presenza anche a livello polmonare e di conseguenza una potenziale eubiosi antivirale.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Jia G. et al. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases BDJ 2017
2. Takeshita T. et al. Discrimination of the oral microbiota associated with high hydrogen sulfide and methyl mercaptan production Env. Microbiology 2011
3. Wen Chun Chou et al. YMC-2011, a Temperate Phage of *Streptococcus salivarius* 57.1 Environ. Microbiol. 2017
4. Tagg J. R. et al. Production of the Lantibiotic Salivaricin A and Its Variants by Oral Streptococci and Use of a Specific Induction Assay To Detect Their Presence in Human Saliva. Env. Microbiology 2005
5. Hyink O. et al. Salivaricin A2 and the Novel Lantibiotic Salivaricin B Are Encoded at Adjacent Loci on a 190-Kilobase Transmissible Megaplasmid in the Oral Probiotic Strain *Streptococcus salivarius* K12 Envir. Microbiol. 2007
6. Wescombe P. et al. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. Future medicine 2012
7. Barretto C. et al. Genome Sequence of the Lantibiotic Bacteriocin Producer *Streptococcus salivarius* Strain K12. JB ASM 2020
8. Burton J.P. et al. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. Food and chemical toxicology 2011
9. Power D. A. et al. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008
10. Horz H.P. et al. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. Oral Microbiology and immunology 2007
11. Cosseau C. et al. The Commensal *Streptococcus salivarius* K12 Downregulates the Innate Immune Responses of Human Epithelial Cells and Promotes Host-Microbe Homeostasis. Infection and immunity 2008
12. Colombo M et al. Drug, Healthcare and Patient Safety 2016;8 77-81
13. Giannattasio A et al. Minerva Pediatr. 2018 Jun;70(3):240-245
14. Di Pierro F et al. Drug, Healthcare and Patient Safety 2014; 6: 15–20
15. Di Pierro F. et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. Drug, healthcare and patient safety 2014
16. Chilcott C. et al. In: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting 2005
17. Beck J. M. et al. The microbiome of the lung. Translational Research 2012
18. Tham T. Nguyen et al. Bioaerosol Sampling in Clinical Settings: A Promising, Noninvasive Approach for Detecting Respiratory Viruses Inf. Disease 2020
19. Wang J. et al. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. Science 2017
20. Bassis C. et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. American Society for Microbiology 2015
21. Filkins L. M. et al. Prevalence of Streptococci and Increased Polymicrobial Diversity Associated with Cystic Fibrosis Patient Stability. JB AMS 2015