



Salivarius K12 e microbiota polmonare

Dott. F. Di Pierro

Ci sono evidenze dell'utilità di Bactoblis nel paziente con BPCO e frequenti riacutizzazioni infettive? Può avere un senso associare in questi pazienti Bactoblis con N-Acetilcisteina?

Non ci sono evidenze. La BPCO sarebbe, subito dopo la fibrosi cistica, il dato clinico da andare a guardare ma ad oggi non è stato fatto. Abbiamo tantissime correlazioni in queste patologie, come con il fumo di sigaretta, ma manca ancora la correzione con certi tipi di disbiosi. Comunque è pubblicato che il paziente con BPCO presenti una disbiosi polmonare molto accentuata. Manca però di definire la tipologia di disbiosi e quanto questa sia poi causa di aggravamento del paziente o non sia solo una conseguenza. Finché il dato non c'è non possiamo saperlo, cosa che invece c'è nelle infezioni puramente virali. Non abbiamo alcun dato per dire che Bactoblis possa intervenire in tal senso, oltre il buonsenso. Io lo utilizzerei, e come me tanti altri ricercatori e studiosi che hanno la convinzione della sua validità in questo ambito.

Quanto e dopo quanto tempo una terapia con Bactoblis può modificare in maniera stabile il microbiota del cavo orale?

Da studi pubblicati da diversi autori sappiamo che il K12 si rileva in maniera significativa già dopo 3 giorni di terapia. Quindi io direi che 1 mese di terapia è il minimo indispensabile per avere una ragionevole sicurezza di aver colonizzato i pazienti. Le terapie che io suggerisco, alle quali la clinica ad oggi ha dato ragione, sono quelle che vedono l'uso di **BACTOBLIS** per 90 giorni consecutivi. Tale schema terapeutico è il miglior compromesso con i costi. Per la safety invece non si fanno compromessi, come è stato pubblicato e si può ricavare da un numero mostruoso di dosi utilizzate ad oggi nel mondo, soprattutto sui bambini. Quello che mi sento di suggerire è l'utilizzo di Bactoblis per 3 mesi, seguito da 1 mese di wash out se viene effettuato in periodi un po' a rischio come quelli invernali o autunnali, mentre se questo wash out viene effettuato nei mesi estivi, quindi meno a rischio, può essere anche di 3 mesi. Quando c'è la frequentazione scolastica, anche estiva, bisogna prestare più attenzione.

Nelle persone particolarmente a rischio, quindi anche negli anziani, si può aumentare il tempo di terapia per avere un migliore giovamento?

Sì. Ricordiamoci che abbiamo alcuni schemi legati all'età. Per esempio, probabilmente l'immunocompromissione che caratterizza l'anziano depone a favore di un overgrowth di proteobatteri, che a sua volta depone in favore di caratteristiche negative per la sopravvivenza. Quindi, siccome noi tendenzialmente negli anziani vediamo il phylum *Proteobacteria* che prende sempre di più il sopravvento, determinando effetti proporzionali alla senescenza, direi che le disbiosi legate alla Gram negatività, soprattutto ai proteobatteri, sono le più pericolose, e quindi siccome lo *S. salivarius*, per quanto riguarda il distretto orale e polmonare, sembra essere un anti-Gram negativo, direi che nell'anziano dovrebbe esserci un uso più accentuato di **BACTOBLIS**. Noi utilizziamo il ceppo K12 soprattutto nel bambino per proteggere lo stesso da problematiche infettive tipiche, però dobbiamo ricordarci che il tenore in proteobatteri correla con l'età e con l'avvicinarsi dell'esito infausto. Gli ultracentenari, quindi lungo-sopravvivenenti, dal punto di vista del microbiota sono strani, in quanto non mostrano questi rialzi in proteobatteri.

Può avere senso somministrare Bactoblis in pazienti con fibrosi cistica?

Secondo me sì. Ci sono studi con dati evidenti effettuati in centri di grandissima eccellenza in cui gli autori suggeriscono l'uso di **BACTOBLIS**. Loro hanno certificato che lo *S. salivarius* presente in questi pazienti con fibrosi cistica stabile era di derivazione orale, facendo il matching con il ceppo rilevato nella bocca.

Riesce in breve a schematizzare la genesi del microbiota polmonare?

Alla nascita il microbiota polmonare è vicino alla sterilità e, in quanto microbiota derivato, dipende da come il contatto con la mamma e l'ambiente esterno costruisce il microbiota orale. Da lì, con i processi di respirazione, s'inizia a costruire il microbiota polmonare. Ovviamente, l'eubiosi o la disbiosi del microbiota polmonare riecheggerà sempre lo stato di salute di bocca e naso, ma soprattutto della bocca, perchè il naso, per questioni anatomiche, non apporta un grosso contributo. Lo pneumologo, ma anche il ginecologo, dovrebbero quindi accentuare la loro attenzione sull'eubiosi orale. A tutti i convegni ribadisco che molte delle contaminazioni intrauterine che portano a fenomeni come la poli-abortività o la mancata fertilità, sono dovute a traslocazioni batteriche attraverso la via ematogena di batteri buccali: è il distretto che dà il maggiore apporto negativo. Immaginatoci come delle metastasi che si trasferiscono in sede uterina generando problematiche gravissime.

I lavaggi nasali possono essere utili per la prevenzione del Covid?

Il lavaggio nasale andrebbe sempre fatto in profilassi perchè la disbiosi più grave, distrettualmente parlando, è quella del naso, in quanto è praticamente colmo di soli patogeni: l'apporto di batteri dal naso al polmone è sempre negativo. L'ideale sarebbe un lavaggio che apporti batteri colonizzanti che lavorino poi anche sulla naso-faringe in chiave eubiotica.

Vista la correlazione tra microbiota polmonare ed orale, Bactoblis nei lattanti può prevenire da infezioni come la bronchiolite?

È ragionevole dire di sì, mancano però i dati perché lo *S. pyogenes* non è un gran problema nei bambini appena nati. Poiché ogni neonato dopo due giorni ha un microbiota polmonare formato, nella misura in cui credo che esista un meccanismo infiammatorio che aggrava una bronchiolite e che il K12 presenti un comportamento antinfiammatorio, sicuramente Bactoblis è utile. Dato che NF-kB a livello polmonare è sempre e solo deleterio, tutte le volte che riesco ad abbassarlo faccio del bene al paziente.

Può chiarire la relazione tra Bactoblis ed IL-6?

Diversi ceppi di *S. salivarius* producono risposte gamma-interferoniche ma in contemporanea rilasciano anche TNF-alfa e IL-6. Solo il ceppo K12, e quindi **BACTOBLIS**, è l'unico che non porta alla produzione di queste citochine pro-infiammatorie.

Molti pazienti Covid fanno fibrosi. È utile seguire il microbiota polmonare nel follow-up?

Potrebbe essere utile, ma non so quanto sia modificabile. La letteratura sostiene come il microbiota polmonare sia un fattore predisponente, positivo o negativo, alla gravità di una infezione virale e quindi anche nei casi di Covid-19. Il microbiota polmonare è un elemento basale che ricorda la struttura buccale. Non so quanto il paziente con un decorso già avanti nel tempo e con fibrosi possa ancora essere manipolabile. Forse ha clinicamente più senso

ragionare in termini di profilassi, cioè costruire nei pazienti, soprattutto quelli a rischio, importanti quantità di K12 che con i processi di ventilazione colonizzano il polmone.

Da diversi studi si è visto che la disbiosi orale può dare rischio di parto pretermine e rottura prematura delle membrane. Bactoblis può essere un ausilio in queste donne?

Certo, i ginecologici dovrebbero utilizzare i ceppi che producono eubiosi buccale, come il K12 e l'M18, **BACTOBLIS** e **CARIOBLIS**, per diminuire il rischio di contaminazioni intrauterine. La letteratura non ha dubbi che nelle gravidanze patologiche, o in casi di scarsa fertilità o poli-abortività, esista un contributo da microbiota intrauterino gravissimo, quasi esclusivamente legato alla via ematogena che apporta batteri dalla bocca. Quindi se è vero che troviamo nell'utero ceppi presenti nella bocca, che hanno viaggiato come metastasi all'interno del sangue, e siccome sappiamo che più riesco a colonizzare con uno *S. salivarius* in sede buccale e più tolgo spazio abitativo alle altre forme batteriche, devo dedurre che questi patogeni meno importanti numericamente abbiano uno svantaggio a trasferirsi. Non ha senso intervenire tre giorni prima dell'evento, devo sempre costruire microbioti sani e questo impiega tempo.

Il comportamento di Bactoblis è da attribuire a tutta la specie *salivarius* o è proprio il K12 ad avere delle condizioni uniche?

Alcune cose sono dovute a comportamento di ceppo mentre altre alla specie e per apportare la specie io devo apportare il ceppo. Solo il ceppo K12S ha un'attività antibiotica diretta, lesiva e citopatica verso *S. pyogenes* o *Haemophilus influenzae* in quanto è una caratteristica di ceppo. Altra peculiarità del ceppo K12 è la rilevanza dell'INF-gamma in assenza di risposta di IL-6 e TNF-alfa. Comportamento di specie è la commensalità che tende a scompensare la presenza di altri batteri patogeni che possono alimentare problematiche, come l'alitosi buccale e le parodontopatie. Anche in questo caso dobbiamo utilizzare un ceppo della specie per fare terapia, e quello più studiato al mondo è il K12, quindi **BACTOBLIS**. Anche la funzionalità anti-Candida, quindi anti-fungo, sembra essere ceppo specifica e cioè legata al K12.

Visto che c'è tanta correlazione tra alcune patologie metaboliche, come diabete e sindrome metabolica, e una maggiore incidenza di mortalità da Covid-19, questo può essere legato anche al microbiota intestinale?

Potrebbe perché molti batteri che noi osserviamo nel materiale fecale colonico li ritroviamo anche a livello del polmone. Questi sono esempi chiari di un viaggio "metastatico" intestino-polmone. Ad oggi questa dimostrazione di ritrovamenti dello stesso ceppo nei due distretti non c'è, cosa invece presente per altri percorsi come bocca-utero, intestino-vescica, intestino-prostata, ma il fatto che siano state ritrovate le stesse specie è fortemente induttivo.

In caso d'infezione virale in atto, polmonare o non, ha senso somministrare Bactoblis?

Dati aneddotici, mostrati ai convegni soprattutto da studiosi australiani, evidenziano come l'uso di **BACTOBLIS**, anche in corso d'infezione da Streptococco, funzioni bene. Il dosaggio però cambia arrivando fino a 6 compresse al giorno al primo segnale di sofferenza orofaringea. Loro dicono che un'aggressione di questo tipo azzeri la sintomatologia, anche virale.

Potrebbe essere utilizzato Bactoblis tramite aerosol?

Si può tentare anche se non ci sono tutti i dati. Ricordiamoci che i processi di aerosolizzazione di un soluto utilizzano vibrazioni, temperatura ed acqua spesso calda che sfavoriscono la vitalità

dei batteri. In maniera direttamente proporzionale alla dose impiegata, Bactoblis può essere usato in quanto, se suppongo che l'aerosolizzazione mi porti ad una riduzione del 50% della vitalità totale della dose, dando dosi più importanti è probabile che io vada a sopperire alla mortalità. Dal punto di vista della safety non mi preoccuperei visto che la letteratura dice che gli *S. salivarius* buccali costituiscono eubiosi polmonare.

Quando utilizzare Bactoblis e quando Carioblis?

I ricercatori privilegiano **BACTOBLIS** nella prevenzione e trattamento delle patologie sostenute da *S. pyogenes*, *Moraxella*, *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* e da tutto il coacervo dei virus sinciziali, *Coronavirus* e virus a bassa letalità. Il ceppo M18, **CARIOBLIS**, producendo e rilasciando batteriocine diverse da quelle del K12, si comporta da antibiotico verso altri batteri, come *S. sobrinus* e *S. mutans*, facendo sì che venga usato nelle problematiche odontoiatriche, quali la prevenzione della carie e in bambini che hanno un'igiene orale difficile da essere perseguita. L'attività antibatterica verso *Actinomyces* ne ha calcato la mano verso altre problematiche di tipo estetico, come quelle dei batteri ferrosi che si attaccano ai denti. Ad oggi direi che il K12 può essere utilizzato in tutte le problematiche infettive di una certa importanza, mentre M18 in tutte le problematiche odontoiatriche. Nel caso delle gravidanze, farei un distinguo, nel senso che la costruzione del microbiota orale in un neonato è frutto della contaminazione del microbiota orale nella mamma. Quindi una disbiosi orale nella madre, durante la gravidanza, produce un quadro negativo nella portata a termine di questa. Una volta che il bambino è nato, c'è la problematica di trasferimento di batteri ad alta cariorecettività. Gli autori scandinavi hanno dimostrato che il bambino inizia a immagazzinare i batteri, che produrranno carie, subito appena nato e li eredita dalla mamma. Quindi sarebbe opportuno, terminata la gravidanza, in cui si utilizza soprattutto Bactoblis, utilizzare **CARIOBLIS**. Il ceppo M18 ha comportamenti di commensalismo antagonista dei patogeni buccali anche nella gravida e quindi nell'ultimo trimestre di gravidanza e nel primo post-parto di utilizzare Carioblis.

Bactoblis può essere efficace nella PFAPA?

Non sappiamo ancora bene cosa sia la PFAPA e cosa la scateni veramente. Conosciamo però uno degli elementi che partecipano a questi meccanismi infiammatori, l'IL-8, costitutivamente prodotta a livello di microbiota orale in modo elevato nei pazienti con PFAPA. La letteratura dimostra come il ceppo K12 azzeri l'IL-8. Questo ha spinto alcuni pediatri a testare **BACTOBLIS** su alcuni bambini con diagnosi di PFAPA, dimostrando che il ceppo K12 nel 75% dei casi riduceva o azzerava gli episodi periodici di febbre e linfadenopatia.

Ha senso assumere contemporaneamente sia Bactoblis che Carioblis?

La co-somministrazione di questi due probiotici non va bene perché quando vengono rilasciate le batteriocine dei due ceppi uccidono tutti i batteri tranne sé stessi che sono muniti di resistenza verso la stessa batteriocina. Quindi il K12 è resistente alle batteriocine prodotte dai batteri dello stesso ceppo, ma è invece vulnerabile a quelle prodotte da M18, e viceversa.