



L'immunità mucosale intestinale nel bambino come marker per la prevenzione delle patologie gastroenteriche. Casi clinici.

D.ssa M. Colombo

Un probiotico intestinale deve essere prescritto in maniera ragionata e non casuale, visto che i vari ceppi disponibili sul mercato non agiscono tutti allo stesso modo. La scelta di un probiotico deve fondarsi sulla conoscenza dell'immunologia intestinale, per scegliere quello che agisca al livello adeguato e con l'attività desiderata, tanto in prevenzione quanto in acuto. Il GALT, ovvero il tessuto linfoide associato all'intestino, è il complesso delle strutture immunitarie (linfociti T e B, plasmacellule, placche del Peyer) con cui il microbiota e dunque anche i probiotici si trovano ad interagire ai fini dello sviluppo, stimolazione e modulazione del sistema immunitario (SI) mucosale intestinale che nel bambino, almeno fino ai 14 anni, non è ancora perfettamente maturo e quindi lo rende più vulnerabile a infezioni gastrointestinali e respiratorie, in acuto o recidivanti.

I linfociti T nelle placche del Peyer secernono prevalentemente IgA in risposta agli antigeni. Il microbiota intestinale è una biomassa batterica metabolicamente ed immunologicamente attiva, che ha varie funzioni: fare da barriera alla colonizzazione dei patogeni, produrre vitamine (gruppo B e K), recuperare materiale indigerito per trarne SCFA utili a nutrire gli enterociti, digerire xenobiotici, interagire col GALT per favorire i processi di tolleranza immunologica e regolare lo sviluppo del sistema immunitario, specie nelle prime fasi della vita umana. I pilastri della immunità mucosale sono le IgA, i linfociti Treg e le cellule dendritiche.

Nel neonato si può evidenziare un deficit selettivo di IgA (D-IgA), di origine anche ereditaria, che costituisce la forma più frequente di immunodeficienza infantile. Il D-IgA può essere asintomatico ma può altrimenti essere associato ad una maggiore suscettibilità ad infezioni ricorrenti sia respiratorie che gastrointestinali, a malattie allergiche, autoimmuni e finanche neoplastiche.

La ridotta protezione immunitaria intestinale può provocare un abnorme sviluppo di batteri, specie di anaerobi Gram - come i *Bacteroides*, che inducendo deconiugazione dei sali biliari, sono la causa diretta di diarrea e dell'alterazione della funzione di assorbimento della mucosa (da cui il deficit di crescita).

Analisi del caso clinico di una bambina di 10 anni, nata da parto eutocico e allattata al seno, con storia familiare di atopia e celiachia, a cui si diagnostica un D-IgA, che si manifesta con anemia, episodi bronchitici asmatiformi su base allergica, celiachia e tiroidite autoimmune. In questo caso non erano presenti gastroenteriti acute (AGE) che però sono una delle più comuni conseguenze del D-IgA, spesso con gravi conseguenze sulla vita dei bambini. La terapia consiste nella reidratazione e nella somministrazione di probiotici per ripristinare l'equilibrio microbico alterato e potenziare la futura risposta immunitaria dell'ospite attraverso la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie e la up-regolazione di quelle antinfiammatorie.

A questo proposito, lo studio su iNatal PED (*Enterococcus faecium* L3 + *Bifidobacterium animalis* spp *lactis* BB12) è servito a valutare come fosse possibile realizzare un'efficace profilassi per la riduzione dell'insorgenza di AGE e URTI in bambini sani scolarizzati. Tra i 94 soggetti trattati per tre mesi con iNatal PED, rispetto ai 117 non trattati, per le AGE si è avuto un abbassamento dell'incidenza dell'82% e una riduzione dell'85% nel numero e del 45% nella durata degli episodi. Le IgA salivari, misurate in un sottogruppo (34) di trattati, sono aumentate del 197%, ovvero triplicate rispetto ai controlli non trattati. Anche le URTI hanno dimostrato un netto calo nell'incidenza, nella durata e nel n°

di episodi. I linfociti Treg o soppressori costituiscono l'altro pilastro dell'immunità mucosale; regolano l'entità della risposta immunitaria contribuendo alla tolleranza periferica attraverso la secrezione di IL-10 e TGF-beta. Il loro ruolo soppressivo si evidenzia nelle MICI (IBD), allergie, asma, DMT1, sclerosi multipla, tumori e infezioni. Nelle MICI (Morbo di Chron, colite ulcerative e colite microscopica), la disbiosi intestinale è stata messa in relazione ad una alterazione

dell'azione soppressiva degli Treg o ad un loro deficit, che viene invertita con la somministrazione di bifidobatteri eubiotici, sia su modello murino che nell'uomo. La patogenesi vede sempre la lesione dell'integrità dell'epitelio intestinale. La celiachia, legata alla risposta autoimmune anomala al glutine, conduce ad atrofia delle strutture mucose e anche qui si osserva una riduzione dei Treg. Sia nelle MICI che nella celiachia potremo avvalerci dell'azione riequilibrante del *Bifidobacterium longum* ES1 contenuto in Gliadines.

Il terzo pilastro del SI sono le cellule dendritiche, addette alla presentazione degli antigeni ai linfociti T e B per innescare la produzione degli anticorpi. Esse regolano anche l'espressione dei Treg attraverso l'IL-10, favorendo la tolleranza immunologica e riducendo quindi allergie e malattie autoimmunitarie. Alcuni batteri commensali sono in grado di promuovere la risposta regolatoria delle cellule dendritiche e il livello di IL-10 nei soggetti sani. In presenza di MICI questa attività regolatoria batterio-mediata si riduce, ma alcuni batteri probiotici possono avere attività simile. In conclusione, i probiotici possono essere sfruttati per modulare la risposta immunitaria e infiammatoria interagendo con le cellule epiteliali, le cellule dendritiche e linfatiche a livello della mucosa intestinale. Gli effetti potranno essere sia locali che sistemici. Tra i batteri più studiati come probiotici troviamo il *B.animalis* spp *lactis* BB12, presente in iNatal PED, che interviene in senso pro-immunitario e antinfiammatorio: in generale il genere *Bifidobacterium* esprime attività utili nella riduzione dell'espressione delle malattie autoimmuni.