

Probiotici: possibilità di regolazione della risposta allergica

Lorenzo Drago^{* **}, Valentina Rodighiero^{**}



Parole chiave: probiotici, allergia, sistema immunitario, microflora intestinale

Abstract

La prevalenza di malattie allergiche è aumentata molto negli ultimi decenni e le allergie sono ora la patologia cronica più comune nei bambini a livello mondiale. È stata dimostrata una correlazione tra la composizione della microflora intestinale e l'insorgenza di allergie, dove alcuni microrganismi sono in grado di modulare la risposta immunitaria in senso antinfiammatorio. Per questi motivi è stato ipotizzato che i probiotici possano essere efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle allergie. Studi in vitro e trials clinici hanno mostrato numerose evidenze a favore dei probiotici. Tuttavia i benefici di questo trattamento dipendono da numerosi fattori quali il ceppo batterico, la durata della somministrazione, il tipo di prodotto, la patologia trattata, l'età e la dieta del paziente. Non essendoci ancora un candidato ideale, rimane ancora da determinare quali siano i microrganismi e le modalità di somministrazione più adatti. Questa revisione si propone di cercare di interpretare il razionale scientifico dei probiotici nelle malattie allergiche e il loro probabile ruolo in tali patologie alla luce della letteratura recente.

Abbreviazioni

Treg: T regolatori; CD: cellule dendritiche; IL: interleuchina; Ig: immunoglobuline; TLR: recettori di tipo Toll; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

Introduzione

Da qualche decennio si assiste ad un preoccupante incremento della prevalenza di malattie allergiche come asma, rinite allergica e dermatite atopica, soprattutto nei Paesi industrializzati. Almeno il 20% della popo-

lazione europea è affetto da una forma allergica, mentre a livello mondiale le allergie sono le patologie croniche più comuni nei bambini, dove la prevalenza di queste malattie è molto inferiore nei paesi in via di sviluppo e nelle zone rurali.

Una parziale spiegazione di questo aumento diseguale è stata data con la formulazione della "ipotesi igienica"¹. Le allergie, infatti, sono malattie infiammatorie dipendenti da risposte anormali di tipo T_H2 che nei soggetti allergici sono scarsamente tamponate dalla rete regolatoria antinfiammatoria. È stato ipotizzato che la drastica riduzione delle infezioni in

* Laboratorio di Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Istituto Galeazzi, Università di Milano;

** Laboratorio di Microbiologia e Microbiologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche Luigi Sacco, Università di Milano

lorenzo.drago@unimi.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

età precoce, dovuta al miglioramento dell'igiene, alle vaccinazioni e all'uso degli antibiotici, causi uno sbilanciamento nello sviluppo del sistema immunitario, bloccando il fenomeno della tolleranza e favorendo l'insorgenza di patologie di tipo autoimmune. In particolare, la limitata esposizione a patogeni batterici e virali si tradurrebbe in una insufficiente stimolazione dei linfociti T_H1 e in una ridotta produzione di linfociti Treg e conseguentemente in una eccessiva proliferazione di cellule T_H2 .

La microflora intestinale ha un ruolo fondamentale nel corretto sviluppo e nel mantenimento del sistema immunitario ². È stato infatti dimostrato che in animali axenici alcuni componenti fondamentali del sistema immunitario funzionano solo limitatamente o non funzionano affatto. Tali animali privi del microbiota intestinale sono incapaci di sviluppare tolleranza agli antigeni. Ulteriori evidenze nell'uomo hanno dimostrato che la flora intestinale degli allergici differisce da quella degli individui sani ³.

Sulla base di queste osservazioni è stato ipotizzato che l'impiego di microrganismi probiotici per il trattamento e la prevenzione delle malattie allergiche possa costituire un approccio efficace nel creare armonia nel complicato sistema immunologico del nostro corpo. Questo lavoro si propone, con le dovute limitazioni del caso, di aiutare ad interpretare il possibile ruolo dei probiotici nelle patologie allergiche attraverso una oggettiva interpretazione delle interazioni microbi – sistema immune – apparato intestinale sulla base delle più recenti acquisizioni.

Microflora intestinale e allergie

Numerosi studi hanno dimostrato che esiste una stretta correlazione tra la comparsa di allergie e la composizione della microflora intestinale. Due tra i più recenti lavori dimostrano ampiamente questa correlazione. Björkstén et al. hanno studiato la flora fecale di 44 bambini seguendone lo sviluppo dalla nascita fino all'età di 2 anni, dimostrando che c'è una minore colonizzazione da parte di enterococchi e bifidobatteri e una maggiore presenza di *Staphylococcus aureus* nei soggetti che sviluppano un'allergia rispetto agli individui sani (Fig. 1A) ⁴. Kalliomäki et al., analizzando il microbiota di 76 bambini a rischio di atopia, all'età di 3 settimane e 3 mesi, hanno osservato che la carica totale di bifidobatteri è inferiore nei soggetti che sviluppano atopia, mentre la quantità di clostridi è maggiore (Fig. 1B) ³.

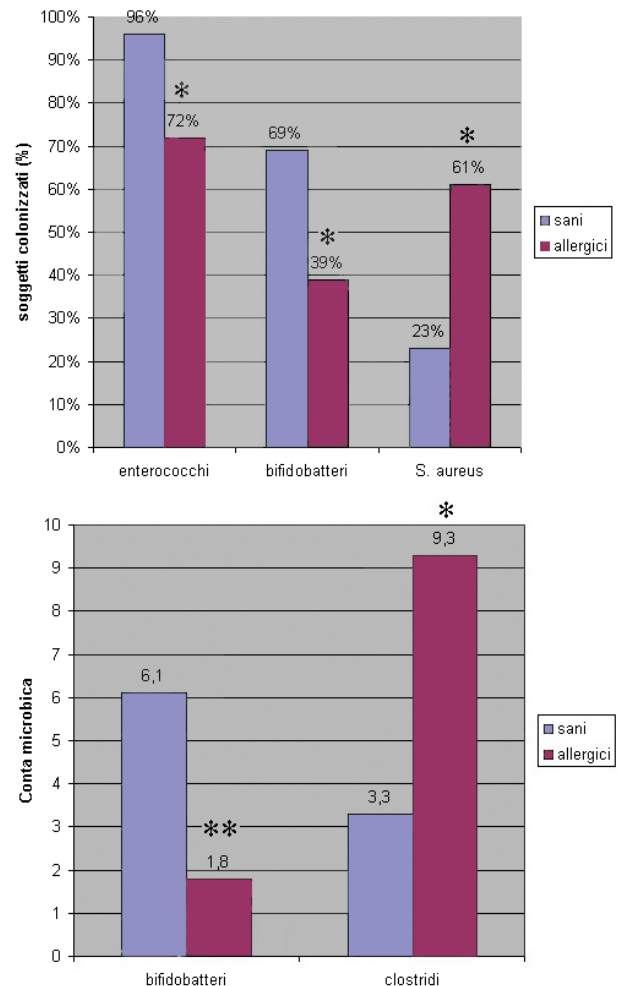


Fig. 1. Differenze nella microflora intestinale tra soggetti allergici ed individui sani. A. Percentuale di soggetti colonizzati da enterococchi, bifidobatteri e *Staphylococcus aureus*. B. Quantità medie di bifidobatteri ($\times 10^9$) e clostridi ($\times 10^7$) in campioni fecali.

* $P < 0,5$

** $P = 0,11$

È interessante notare che in entrambi gli studi le differenze nella composizione della microflora intestinale precedono lo sviluppo di forme allergiche.

Cosa sono i probiotici ⁴

I probiotici sono definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio all'ospite". Sono da considerarsi probiotici gli organismi che soddisfano le seguenti principali caratteristiche: essere microrganismi vivi, preferibilmente di

origine umana; rimanere stabili e vitali dopo la coltura, la manipolazione e lo stoccaggio prima del consumo e durante tutta la data di scadenza; sopravvivere alla digestione gastrica, biliare e pancreatico; essere in grado di indurre una risposta nell'ospite una volta inseriti nell'ecosistema microbico; essere sicuri e non dannosi; apportare un beneficio funzionale o clinico all'ospite quando consumati ⁶. Numerosi microrganismi probiotici, soprattutto lattobacilli e bifidobatteri, possono essere contenuti nei cibi (particolarmente nei prodotti fermentati a base di latte), e molti sono studiati e commercializzati per le loro proprietà medicinali. Ad essi viene ormai ascritta un'attività ceppo-specifica e non specie-specifica. Ad esempio, due *Lactobacillus acidophilus* genotipicamente differenti (ceppi) possono comportarsi in maniera completamente diversa nelle interazioni con l'ospite e con il suo sistema immunitario.

La maggior parte degli effetti benefici dei probiotici è correlata a patologie dell'apparato gastrointestinale, tra cui la diarrea associata all'uso di antibiotici, la diarrea acuta dovuta ad infezioni, la sindrome del colon irritabile, le malattie infiammatorie intestinali, l'infezione da *Helicobacter pylori*. Più recentemente è stata dimostrata una certa efficacia dei probiotici nel trattamento e nella prevenzione di malattie che non coinvolgono direttamente il tratto gastrointestinale (vaginiti, infezioni del tratto respiratorio, allergie).

I probiotici influenzano il sistema immunitario

La capacità di alcuni microrganismi probiotici di influire sulla funzionalità del sistema immunitario e di condizionarne lo sviluppo è stata ampiamente dimostrata sia *in vitro* sia *in vivo* ^{7,8}. I meccanismi d'azione sono vari (Tab. I) e coinvolgono diverse componenti del sistema immunitario, quali enterociti, monociti, cellule dendritiche, linfociti e linfociti Treg, effettori T e B.

Gli effetti dei probiotici si articolano soprattutto a livello locale, ma la loro influenza può essere evidente anche in tessuti distanti (sistema respiratorio) e su cellule che non transitano attraverso il tratto gastrointestinale (monociti circolanti).

Anche in questo caso è necessario ribadire che il potenziale antiallergico descritto non è generalizzabile a tutti i microrganismi classificati come probiotici, ma è strettamente dipendente dal ceppo di appartenenza del batterio ⁹.

Gli effetti dei probiotici sul sistema immunitario si articolano soprattutto a livello locale, ma la loro influenza può essere evidente anche in tessuti distanti (sistema respiratorio) e su cellule che non transitano attraverso il tratto gastrointestinale (monociti circolanti).

Il ruolo dei probiotici nelle patologie allergiche ^{6,9-12}

Considerata l'importanza della microflora intestinale per un corretto sviluppo del sistema immunitario e la capacità di alcuni batteri di modulare la risposta immunitaria in senso antinfiammatorio, sono stati condotti alcuni studi clinici sull'efficacia dei probiotici sia nella prevenzione che nel trattamento delle allergie.

I probiotici nella prevenzione delle allergie

Gli effetti della somministrazione di probiotici, prima e subito dopo la nascita, sono stati studiati per determinare se tale trattamento può essere efficace nella prevenzione delle allergie in soggetti a rischio.

I risultati ottenuti variano in base alla forma allergica valutata come end-point (Fig. 2A) ¹⁰. La maggior parte degli studi condotti sulla dermatite atopica, i cui limiti sono quelli di avere eseguito una valutazione attraverso SCORAD senza caratterizzazione immunologica dei pazienti (citochine Th1-Th2, Treg), riportano una ridotta incidenza dell'allergia nei bambini trattati con probiotici. In alcuni casi l'effetto preventivo permane a lungo termine estendendosi oltre l'infanzia ⁹. Anche se studi sugli animali hanno mostrato evidenze di prevenzione dell'asma allergico quando alcuni probiotici, come *Lactobacillus reuteri*, vengono somministrati in giovane età, tutti i trials clinici finora effettuati sull'uomo con altri probiotici non hanno indicato alcuna efficacia nell'asma in seguito al trattamento ⁶.

Tab. I. Influenza dei probiotici sul sistema immunitario ⁷.

	Pathway coinvolto	Effetti documentati in esseri umani e/o animali	Meccanismo di immunomodulazione proposto
Effetti locali			
	Barriera mucosale	Riparazione e mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Aumentata produzione di muco.	Permeabilità ridotta e ridotta penetrazione sistemica di allergeni e antigeni.
	Enterociti	Riduzione della segnalazione cellulare dipendente dal fattore nucleare kB. Aumentata produzione di TGF-β e prostaglandina E2, che promuovono la funzione tollerogenica delle CD.	Ridotta infiammazione locale e promozione di condizioni tollerogeniche.
	Riconoscimento mucosale innato (TLR)	Effetto antinfiammatorio mediato da TLR9. Possibili cambiamenti di TLR2 <i>in vitro</i> .	Inibizione della risposta allergica T _H 2. Gli agonisti di TLR2/4 riducono l'infiammazione nei polmoni del topo.
	CD	Aumentata attività delle CD nel tratto gastrointestinale umano.	Promozione di CD tollerogeniche (produzione di IL-10).
	Cellule T effettrici	Risposte T _H 1 deviate.	Inibizione della differenziazione dei T _H 2? Effetti del traffico di cellule T?
	Treg	Aumento dei Treg produttori di TGF-β.	Il TGF-β prodotto localmente promuove la funzione tollerogenica delle CD, la produzione locale di immunoglobuline A (IgA) e l'attività dei Treg.
	Cellule B e anticorpi	Aumentato tessuto linfoide. Aumentata produzione locale di IgA.	Promozione di un microambiente tollerogenico. Le IgA possono ridurre la carica sistemica di antigeni.
Effetti sistemici			
	Monociti	Aumentati monociti circolanti.	Meccanismo ignoto.
	Cellule T	Aumentata differenziazione dei T _H 1.	Effetto secondario sul traffico di cellule T attraverso l'intestino?
	Cellule B e IgA	Aumentata produzione di IgA in altri tessuti (tratto respiratorio).	Effetto secondario sul traffico di cellule B attraverso l'intestino?
	Cellule staminali	Aumento delle cellule staminali CD34 ⁺ circolanti derivanti dal midollo osseo.	Meccanismo ignoto.

Purtroppo, sulla base di quello che la letteratura internazionale ci offre, non è facile estrapolare dei dati certi a riguardo, poiché i risultati sono molto variabili e talvolta discrepanti tra di loro. Tale eterogeneità degli studi finora effettuati può essere semplicemente collegata ai diversi ceppi probiotici impiegati e al tipo di trattamento (modalità di somministrazione, durata del trattamento), nonché all'età del paziente e al tipo di allergia. Il *Lactobacillus rhamnosus* GG è il

microrganismo forse più studiato a riguardo; questo ceppo ha qualche evidenza a favore, soprattutto nella prevenzione della dermatite atopica in pediatria (Fig. 2B)¹⁰. L'impiego di altri ceppi di *L. rhamnosus* non si è dimostrato altrettanto efficace¹². Va però evidenziato che la somministrazione di *L. rhamnosus* GG non ha effetto sulla rinite allergica, mentre l'uso di *L. reuteri* ATCC 55730 ha dato buoni risultati nella prevenzione di questa patologia¹⁰. Altre specie batteriche, qua-

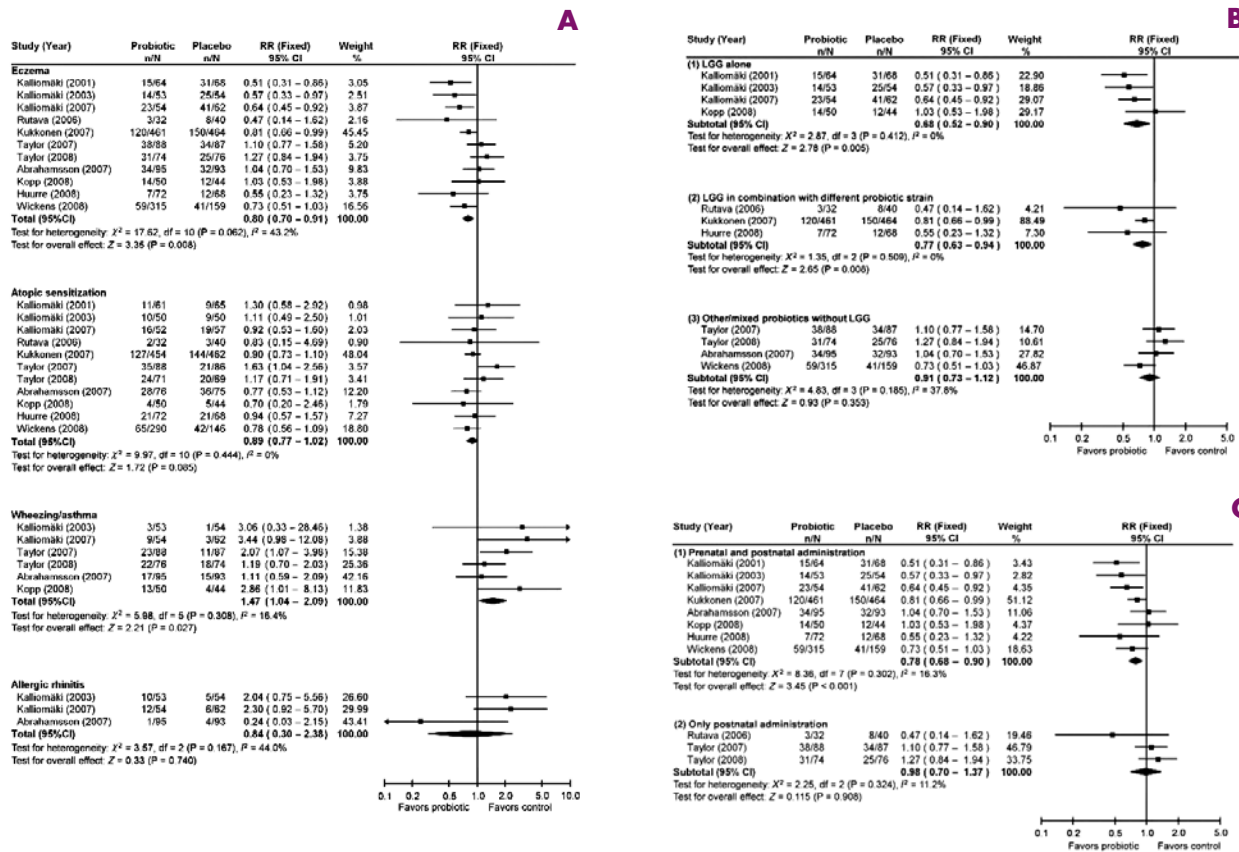


Fig. 2. Metaanalisi degli studi randomizzati e controllati sui probiotici nella prevenzione delle allergie. **A.** Raggruppamento degli studi in base alla forma allergica studiata. **B.** Raggruppamento degli studi in base al ceppo probiotico somministrato. **C.** Raggruppamento degli studi in base al momento della somministrazione (pre- o post-natale). Tratto da Yao et al. 2010¹⁰.
SD: deviazione standard; WMD: differenza ponderata delle medie; CI: intervallo di confidenza

li *L. reuteri* e una miscela composta da *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium breve* sembrano avere un ruolo nella riduzione dell'atopia e dell'eczema¹². Queste ultime evidenze, che lasciano intravedere un ruolo di alcuni ceppi nelle allergie, come accennato prima, sono spesso carenti di evidenze oggettive e di laboratorio, quali lo studio dei parametri immunologici correlati (interleuchine, risposta Treg, stimolazione Th1 o Th2, Th17), basandosi spesso solo su valutazioni prevalentemente cliniche e soggettive. Un requisito molto importante per la buona riuscita del trattamento sembra essere, comunque, la somministrazione del probiotico prima della nascita; infatti questo tipo di trattamento caratterizza quasi tutti gli studi dall'esito positivo, mentre nella maggior parte dei casi i probiotici non hanno effetto se somministrati solo al neonato (Fig. 2C)¹⁰. Uno studio ha analizzato gli effetti della sommi-

nistrazione di probiotici (*Lactobacillus* F19) durante lo svezzamento, rilevando un certo decremento nell'incidenza dell'eczema¹². Anche questi dati, purtroppo, non vengono confortati da evidenze di tipo immunologico.

I probiotici nel trattamento delle allergie

La maggior parte degli studi sull'impiego dei probiotici come strumento per trattare le forme allergiche è stata svolta nei bambini, perché è stato ipotizzato che questo tipo di trattamento possa essere più efficace in soggetti in cui esiste ancora una certa plasticità nella composizione della microflora intestinale. Anche in questo caso gli studi sono molto eterogenei sia dal punto di vista del microrganismo somministrato sia per quanto riguarda il numero e le caratteristiche dei soggetti trattati. Molti studi hanno riportato un miglioramento delle condizioni di vita di pazienti con dermatite atopica

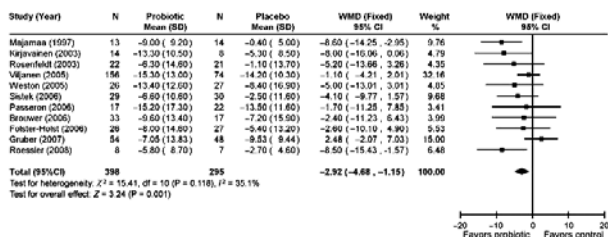


Fig. 3. Metanalisi degli studi randomizzati e controllati sui probiotici nel trattamento della dermatite atopica. Tratto da Yao et al. 2010 ¹⁰. SD: deviazione standard; WMD: differenza ponderata delle medie; CI: intervallo di confidenza

(Fig. 3) ¹⁰; alcuni hanno descritto una riduzione dello SCORAD, in altri è descritto un miglioramento, valutato però con parametri non molto standardizzati. Altri studi, invece, non hanno evidenziato alcun cambiamento a seguito del trattamento. Nel complesso esistono evidenze nei pazienti pediatrici a favore dei probiotici (soprattutto *L. rhamnosus*, alcuni bifidobatteri e *L. reuteri*), mentre negli adulti, anche se il razionale scientifico dell'uso dei probiotici potrebbe essere ampiamente giustificato, i risultati sono ancora poco o per nulla soddisfacenti, almeno per i ceppi e le modalità di trattamento finora studiate ^{10 12}.

Per quanto riguarda il trattamento della rinite allergica, l'uso dei probiotici sembra essere associato a una riduzione della sintomatologia e all'uso dei medicinali correlati alla patologia; tuttavia la grande eterogeneità e la mancanza di standardizzazione nella metodologia rendono necessari ulteriori approfondimenti ¹².

Anche in questo ambito non ci sono attualmente sufficienti evidenze per dichiarare utile l'uso dei probiotici nel trattamento, per esempio, dell'asma ¹⁰; tuttavia, come accennato, alcuni esperimenti eseguiti su animali hanno riportato risultati positivi, suggerendo la necessità di ulteriori approfondimenti ⁶.

L'efficacia dei probiotici dipende dal ceppo, dal prodotto e dall'ospite

Sono stati condotti numerosi studi clinici per determinare l'effetto dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento di diverse patologie allergiche; numerosi autori hanno condotto metanalisi su questi lavori, trandone conclusioni a volte discordanti. La causa di questa conflittualità nei dati riportati è da ricercarsi

Nel trattamento della rinite allergica, l'uso dei probiotici sembra essere associato a una riduzione della sintomatologia, tuttavia la grande eterogeneità e la mancanza di standardizzazione nella metodologia rendono necessari ulteriori approfondimenti.

nella scelta della popolazione target e del probiotico impiegato ⁹.

L'importanza dell'età dei soggetti trattati nella risposta alla stimolazione microbica è stata ampiamente dimostrata sia in modelli animali sia nell'uomo. La mucosa di soggetti molto giovani tende ad essere particolarmente ricettiva, probabilmente perché sia il sistema immunitario sia la composizione del microbiota sono ancora in fase di sviluppo e possono essere più facilmente influenzati.

Un altro fattore importante è che i pazienti trattati con probiotici dovrebbero essere valutati attentamente anche dal punto di vista del tipo di allergia da trattare. Diverse forme allergiche sono, infatti, imputabili a diversi meccanismi d'azione che possono essere più o meno influenzati dagli effetti del microorganismo impiegato, ricordandosi che il probiotico impiegato può avere uno o più effetti specifici nell'ambito della regolazione immunitaria. Per le loro stesse caratteristiche (capacità di interagire con il microbiota intestinale, di adesione, di colonizzazione intestinale, di legame con i TLRs), si suppone che i probiotici possano agire in modo più marcato in patologie allergiche che coinvolgono l'apparato gastrointestinale, anche se recentemente cominciano a comparire deduzioni, per ora in vitro, che alcuni ceppi ben selezionati possano dare benefici anche a livello sistemico ¹³.

L'effetto dei probiotici sul trasporto degli antigeni può essere fortemente influenzato dalla matrice in cui il microorganismo si trova, nonché dalla qualità delle pro-

teine introdotte con la dieta. Anche la composizione e gli eccipienti del prodotto possono, quindi, influire fortemente sull'efficacia del probiotico; infatti in alcune preparazioni vengono impiegati materiali potenzialmente allergizzanti (contenenti proteine della soia o del latte, lattosio, glutine), usati come fonti di carbonio e azoto per i microrganismi o come crioprotettori; di queste sostanze può rimanere traccia nel prodotto finito, con possibili conseguenze dannose per i soggetti già sensibilizzati a quelle sostanze ¹⁴.

A parte queste considerazioni non del tutto ininfluenti, ritornando all'attività ceppo-specifica, la stretta dipendenza degli effetti dal ceppo probiotico impiegato è stata dimostrata in numerosi studi clinici: diversi ceppi appartenenti alla stessa specie possono avere effetti opposti anche se somministrati nel medesimo protocollo di studio e alle stesse condizioni. Molti esperimenti *in vitro* hanno mostrato che ceppi molto vicini tra loro possono avere capacità di adesione, aggregazione, esclusione competitiva e attività antipatogenica significativamente diverse. Anche l'abilità di influenzare la risposta immunitaria modulando il rilascio di citochine pro- e antinfiammatorie può essere significativamente diversa in ceppi appartenenti alla stessa specie ¹³. La scelta del microrganismo è dunque un requisito fondamentale per la buona riuscita del trattamento. Inoltre, l'impiego di miscele di probiotici richiede una conoscenza esatta delle proprietà di ciascun componente al fine di evitare l'associazione di ceppi antagonisti o risposte immunitarie locali aberranti. È ormai ampiamente dimostrato che l'effetto della combinazione tra più microrganismi non è assolutamente la risultante della somma degli effetti di ogni singolo microrganismo.

Conclusioni

È ormai accertato che una mucosa intestinale integra e ben funzionante fornisce all'ospite una sorta di barriera difensiva contro antigeni potenzialmente dannosi, regolando gli effetti della tolleranza verso di essi. Certe condizioni infiammatorie dell'intestino indeboliscono la barriera causando un aumento di permeabilità, con un passaggio maggiore di antigeni e un'alterazione del trasporto attraverso la mucosa. Il risultato è una risposta immunitaria anomala e il rilascio di citochine proinfiammatorie con un'ulteriore compromissione della funzionalità della barriera stessa.

Un'importante funzione dei probiotici dovrebbe essere collegata alle loro proprietà immunomodulatorie a

livello locale e sistemico: numerose evidenze dimostrano che ceppi specifici hanno grandi capacità immunoregatorie e antinfiammatorie.

Nonostante queste premesse, i numerosi studi clinici svolti hanno riportato risultati altamente variabili. Una motivazione di questa discordanza si può trovare nel fatto che i microrganismi e i protocolli di studio impiegati sono molto eterogenei. Analizzando attentamente gli studi a disposizione si può osservare che i benefici dei probiotici sono strettamente ceppo-specifici e correlati al tipo di patologia allergica trattata, nonché alle caratteristiche del paziente (età, predisposizione alle allergie), alla durata del trattamento e al tipo di prodotto impiegato. È chiaro che tutte queste variabili rendono difficile un'interpretazione complessiva dei dati; molte metanalisi traggono la conclusione che non ci sono sufficienti evidenze per consigliare l'uso dei probiotici nella prevenzione o nel trattamento delle allergie, nonostante ceppi specifici si siano rivelati efficaci nell'ambito di alcune patologie attraverso studi parziali nell'uomo e conferme *in vitro* e nell'animale. È necessaria dunque una revisione accurata dei dati a disposizione che analizzi separatamente gli effetti di ciascun ceppo probiotico, in modo che in futuro gli studi possano essere condotti sui microrganismi più promettenti sulla base dei risultati ottenuti *in vitro* e nei trials clinici meglio disegnati.

Che i probiotici possano avere effetti immunomodulatori e/o immunostimolatori è ormai accertato in letteratura. Si tratterà solo di distinguere in futuro i ceppi immunomodulatori dagli immunostimolatori, poiché evidentemente gli effetti nelle varie patologie sarà necessariamente diverso.

L'ultimo punto è che la comunità scientifica dovrà per forza rivolgersi a prodotti che abbiano i requisiti di base per avere un'attività immunomodulatoria, e quin-

I benefici dei probiotici sono strettamente ceppo-specifici e correlati al tipo di patologia allergica trattata, nonché alle caratteristiche del paziente, alla durata del trattamento e al tipo di prodotto impiegato.

di una probabile *chance* di efficacia nelle patologie allergiche. Sta di fatto che a tutt'oggi per i ceppi attualmente testati non esiste una siffatta classificazione e che con ogni probabilità non esiste ancora il probiotico ideale, o meglio il ceppo/i, per prevenire o contrastare le patologie allergiche in generale. Quest'ultima considerazione pone, quindi, i presupposti per stimolare la ricerca di base, e successivamente quella clinica, allo sviluppo di probiotici nuovi dalle caratteristiche immunomodulatorie inconfutabili per un impiego clinico nelle atopie.

Bibliografia

- 1 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. *Allergy, parasites, and the Hygiene Hypothesis*. Science 2002;296:490-4.
- 2 Cebra JJ. *Influences of microbiota on intestinal immune system development*. Am J Clin Nutr 1999;69:1046S-1051S.
- 3 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. *Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:129-34.
- 4 Björkstén B, Sepp E, Julge K, et al. *Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:516-20.
- 5 de Vrese M, Schrezenmeir J. *Probiotics, prebiotics and synbiotics*. Adv Biochem Eng Biotechnol 2008;111:1-66.
- 6 Özdemir Ö. *Various effects of different probiotic strains in allergy disorders: an update from laboratory and clinical data*. Clin Exp Immunol 2010;160:295-304.
- 7 Prescott SL, Björkstén B. *Probiotics for the prevention or treatment of allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:255-62.
- 8 Dalcenserie V, Martel D, Lamoreux M, et al. *Immunomodulatory effect of probiotics in the intestinal tract*. Curr Issues Mol Biol 2008;10:37-54.
- 9 Isolauri E, Salminen S. *Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report*. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl. 2):S91-96.
- 10 Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, et al. *Probiotics for allergy diseases: Realities and myths*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:900-19.
- 11 Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. *Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on gut immune system and allergic reactions*. J Leukoc Biol 2011;89:685-95.
- 12 Johannsen H, Prescott SL. *Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they?* Clin Exp Allergy 2009;39:1801-14.
- 13 Drago L, Nicola L, Iemoli E, et al. *Strain-dependent release of cytokines modulated by Lactobacillus salivarius human isolates in an in vitro model*. BMC Research Notes 2010;3:44.
- 14 Mogna G, Strozzi GP, Mogna L. *Allergen-free probiotics*. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl. 3):S201-S204.

Bibliografia di approfondimento

- Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, et al. *Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1174-80.
- Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, et al. *Probiotics for treating eczema*. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD006135.
- Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. *No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Exp Allergy 2006;36:899-906.
- Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, et al. *Acinetobacter lwoffii and Lactococcus lactis strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1514-21.
- Draing C, Sigel S, Deininger S, et al. *Cytokine induction by Gram-positive bacteria*. Immunobiology 2008;213:285-96.
- Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, et al. *Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2006;155:1256-61.
- Grangette C, Nutten S, Palumbo E, et al. *Enhanced anti-inflammatory capacity of a lactobacillus plantarum mutant synthesizing modified teichoic acids*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10321-6.
- Grüber C, Wendt M, Sulser C, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy*. Allergy 2007;62:1270-6.
- Huurre A, Laitinen K, Rautava S, et al. *Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study*. Clin Exp Allergy 2008;38:1342-8.

- Isolauri E, Salminen S. *Probiotics, gut inflammation and barrier function*. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:437-50.
- Jones SE, Versalovic J. *Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors*. *BMC Microbiology* 2009;9:35.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2001;357:1076-9.
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2003;361:1869-71.
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019-21.
- Kalliomäki M. *Probiotics, prebiotics and synbiotics: a hope or hype in allergy?* *Clin Exper Allergy* 2009;40:694-6.
- Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. *Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:223-7.
- Kopp MV, Hennemuth J, Heinzmann A, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation*. *Pediatrics* 2008;121:e850-6.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. *Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-8.
- Majamaa H, Isolauri E. *Probiotics: a novel approach in the management of food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
- Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, et al. *Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy*. *PLoS ONE* 2009;4:1-16.
- Osborn DA, Sinn JKH. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006475.
- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, et al. *Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years*. *Allergy* 2006;61:431-7.
- Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A, et al. *Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase*. *Allergy* 2008;63:1481-90.
- Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. *Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants*. *Pediatr Res* 2006;60:221-4.
- Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, et al. *The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected by a probiotic intervention*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:93-102.
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. *Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
- Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, et al. *Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:126-41.
- Sistek D, Kelly R, Wickens K, et al. *Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?* *Clinical and Experimental Allergy* 2006;36:629-33.
- Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. *Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1260-7.
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. *Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184-91.
- Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, et al. *Asthma: an epidemic of dysregulated immunity*. *Nat Immunol* 2002;3:715-20.
- Vael C, Desager K. *The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy*. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:794-800.
- van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. *Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial*. *Clin Exp Allergy* 2010;40:795-804.
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. *Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial*. *Allergy* 2005;60:494-500.
- Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. *Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial*. *Arch Dis Child* 2005;90:892-7.
- Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al. *A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788-94.