

## Review

# Il microbiota orale e le patologie respiratorie. Ha senso pensare a una prevenzione?

*The oral microbiota and respiratory diseases. Does it make sense to think about prevention?*

Beatrice Polito, Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Pediatria, Università di Pisa

**CORRISPONDENZA**

Beatrice Polito

b.polito@studenti.unipi.it

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Polito B, Peroni D. Il microbiota orale e le patologie respiratorie. Ha senso pensare a una prevenzione? Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(04):13-20. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-18>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**RIASSUNTO**

Negli ultimi anni, il microbiota, ovvero l'insieme dei microrganismi che colonizzano i vari organi e distretti corporei di un organismo ospite, è stato oggetto di numerosi studi, che ne hanno indagato le proprietà e il ruolo nell'insorgenza di molteplici patologie.

Nei primi 1000 giorni dal concepimento, un quadro di eubiosi è di fondamentale importanza per lo sviluppo e la maturazione del sistema immunitario, con effetti anche a lungo termine sulla salute del nascituro. Un'alterazione del microbiota infatti, secondo molteplici indagini, è un fattore predisponente per l'insorgenza di patologie respiratorie, allergiche, immunitarie e metaboliche. La cavità orale rappresenta una materia complessa, poiché costituita da molteplici microambienti, ciascuno caratterizzato da un microbiota differente ed estremamente vario. Un'alterazione dello stesso a questo livello è stata correlata a una maggiore predisposizione per lo sviluppo di patologie, ad esempio faringotonsilliti, otiti medie, infezioni respiratorie ricorrenti.

Le ricerche attuali stanno valutando l'efficacia di strategie sia preventive sia terapeutiche, che ristabiliscano un quadro di eubiosi, senza ricorrere a terapia antibiotica, con risultati promettenti sull'impiego di probiotici e di ceppi "predatori" nei confronti di altri microrganismi, in eccesso in corso di patologia.

**PAROLE CHIAVE:** microbiota, sistema immunitario, disbiosi, patologie respiratorie, probiotici

**ABSTRACT**

*In recent years, many studies have investigated the microbiota, that is the collection of microorganisms that colonize the various organs and body parts of a host organism, with the aim of studying its properties and role in the onset of multiple pathologies.*

*In the first 1000 days from conception, eubiosis is fundamental for the development and maturation of the immune system with even long-term effects on the health of the unborn child. In fact, according to multiple investigations, an alteration of the microbiota, is a predisposing factor for the onset of respiratory, allergic, immune and metabolic diseases.*

*The oral cavity represents a complex matter, since it consists of multiple microenvironments, being characterized by a different and deeply various microbiota. An alteration of the microbiota at this level has been linked to a greater predisposition for the development of some diseases, such as pharyngotonsillitis, recurrent otitis media, respiratory infections.*

Current research is evaluating the effectiveness of both preventive and therapeutic strategies to restore a condition of eubiosis, without resorting to antibiotic therapies. Promising results have been observed with the use of probiotics and bacterial strains which act as “predatory” against other microorganisms, exceeding in pathological conditions.

**KEY WORDS:** microbiota, immunitary system, dysbiosis, respiratory diseases, probiotics

## IL MICROBIOTA. I PRIMI 1000 GIORNI E NON SOLO

In questo periodo della vita si realizzano le tappe fondamentali per sviluppo e crescita, non solo del microbiota intestinale, ma anche del microbiota a livello d’organo. Infatti, in diversi distretti (i.e. cavo orale, cute, apparato respiratorio ecc.), si vengono a sviluppare complesse reti di interazione microbiologica in grado di condizionare lo stato di salute del bambino (Fig. 1).

Sempre in questo periodo si sviluppa anche il sistema immunitario del bambino, ancora funzionalmente immaturo alla nascita, che “cresce” sotto l’influenza di molti fattori intrinseci ed estrinseci <sup>1-3</sup>. Se è vero che l’ambiente condiziona questa crescita, sempre più evidenze sottolineano il ruolo chiave del microbiota stesso nel guidare questo processo di completa maturazione <sup>1,2,4</sup>.

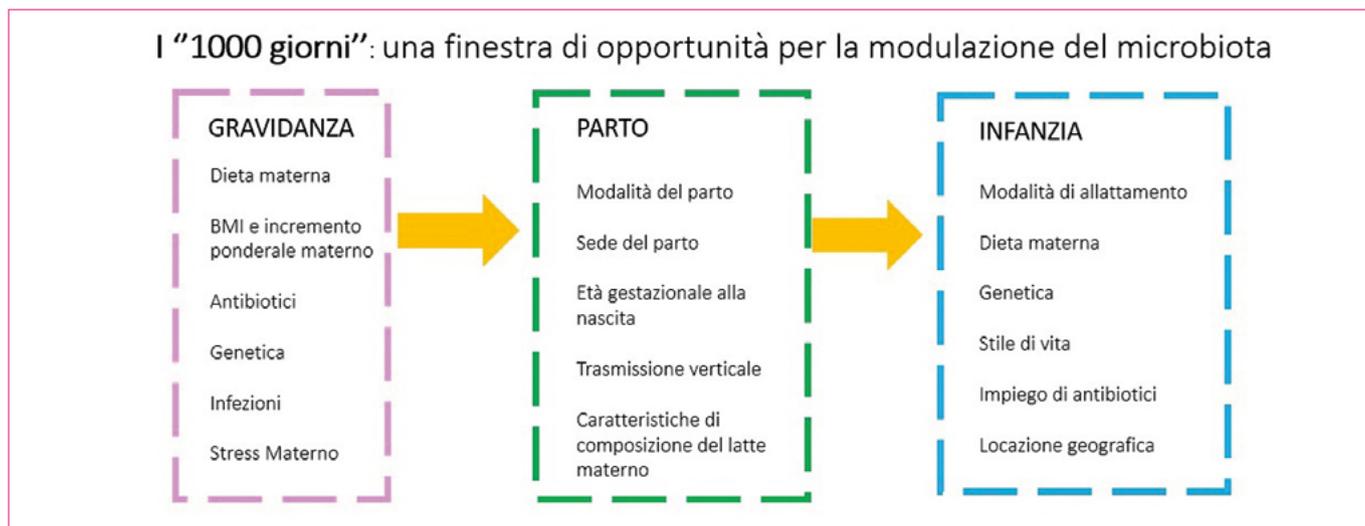
Il microbiota in via di sviluppo svolge, infatti, un ruolo primario nel processo di salute, intervenendo nelle funzioni metaboliche e immunologiche considerate centrali dell’ospite, con effetti anche a lungo termine. A conferma di ciò è stato dimostrato che uno stato di disbiosi a livello di uno o più distretti corporei rappresenta un fattore predisponente per lo sviluppo di numerose patologie (i. e. asma, DA, allergie alimentari, diabete, ecc.) <sup>1-4</sup>.

I fattori che determinano lo sviluppo del microbiota umano sono

molteplici e lo influenzano a partire dalla nascita, nei primi mesi di vita e durante gli anni successivi. Il microbiota neonatale è un ecosistema delicato e altamente dinamico che subisce rapidi cambiamenti di composizione fino ai primi anni di vita con fattori determinanti sia pre- che peri-natali (ad esempio l’età gestazionale, l’esposizione al fumo, l’indice di massa corporea e l’incremento ponderale materno durante la gravidanza, la dieta materna durante la gravidanza e l’allattamento, la presenza di periodontite nella madre, la modalità e la sede del parto, il pattern degli oligosaccaridi e di altri prodotti funzionali del latte materno, l’esposizione a virus o batteri, l’impiego di antibiotici, la *pet keeping*) <sup>1,2,5,6</sup>.

La maturazione del microbiota intestinale verso una struttura simile a quella di un adulto avviene in gran parte all’età di 2-3 anni, anche se in verità questo assioma sembra essere non del tutto vero <sup>5</sup>.

Dopo lo svezzamento, infatti, la microflora intestinale si espande e produce sempre più acidi grassi a catena corta (SCFAs), di cui l’acido acetico (C2), l’acido propionico (C3) e l’acido butirrico (C4) rappresentano circa il 95% <sup>3</sup>, che determinano la stimolazione immunitaria della mucosa e favoriscono la maturazione del sistema immunitario <sup>7-9</sup>. L’aggiunta di cibi solidi inoltre favorisce il processo di colonizzazione batterica e incrementa l’integrità del microbiota intestinale del bambino <sup>10</sup>.



**FIGURA 1.** Rappresentazione schematica dei fattori che intervengono nella modulazione e sviluppo del microbiota nei primi 1000 giorni in seguito al concepimento, distinguendo il periodo della gravidanza, del parto e della prima infanzia. *A schematic representation of the factors involved in the modulation and development of the microbiota in the first 1000 days from conception, distinguishing the period of pregnancy, childbirth and early childhood.*

Comunque, variazioni del microbiota intestinale sono caratteristiche anche fino ai 10 anni di vita e sembrano dipendere molto dalla dieta e dalle abitudini alimentari del soggetto, in particolare dall'assunzione di grassi, proteine, zuccheri e fibre<sup>11</sup>.

Certo è che la prima infanzia rappresenta il periodo di maggiore evoluzione e variabilità della popolazione microbica ma anche quello più critico e sensibile, suscettibile agli insulti esterni, in grado di modulare il microbiota e le risposte immunologiche dell'organismo del bambino.

L'interazione tra microbiota intestinale e le componenti strutturali e funzionali del sistema immunitario è di tipo bidirezionale, dal momento che si creano situazioni di influenza reciproca, con una crescita continua determinata da stimoli e impulsi reciproci<sup>3</sup>.

Nella crescita normale in stato di salute, queste interazioni sono fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi microbica e della integrità della barriera epiteliale. L'interazione riguarda una grande varietà di cellule immunitarie residenti nella mucosa intestinale e di molecole secrete dallo strato epiteliale che regolano i processi immunitari e determinano lo sviluppo del microbiota. Al tempo stesso, le cellule della barriera epiteliale, rappresentate dalle cellule epiteliali e dalle cellule dendritiche (DC), sentono e riconoscono gli stimoli del microbiota attraverso recettori di superficie.

Inoltre, la comunità microbica intestinale risultante, con i suoi metaboliti, contribuisce sia all'omeostasi intestinale e allo sviluppo del sistema immunitario dell'ospite sia, anche a livello d'organo, allo sviluppo del microbiota (come avviene nella cavità orale) e delle risposte immunitarie locali.

Ciò si realizza grazie alla stimolazione di recettori di riconoscimento (*Pattern-Recognition-Receptors*, PRRs), ovvero proteine, espresse principalmente dalle cellule del sistema immunitario innato (cellule dendritiche, macrofagi, monociti, neutrofilo e cellule epiteliali), adibite al riconoscimento di molecole tipiche dei patogeni; questi sensori rivestono un ruolo cruciale nel corretto funzionamento dell'immunità innata, mediando anche l'inizio della risposta immunitaria adattativa antigene-specifica e il rilascio di citochine infiammatorie<sup>12,13</sup>.

L'attivazione dei suddetti PRRs da parte di metaboliti prodotti dal mi-

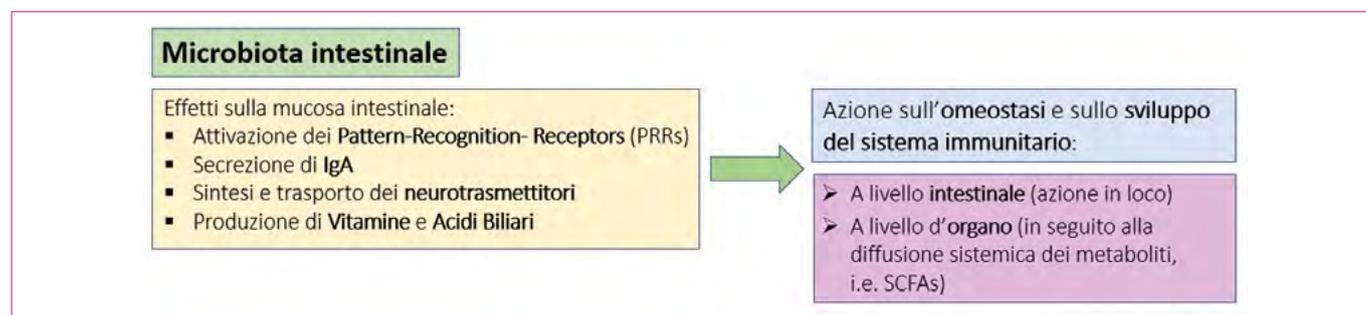
crobiota intestinale simula la stimolazione da parte di antigeni batterici<sup>14</sup>, la secrezione di immunoglobuline di classe A (IgA) nell'intestino<sup>15</sup>, la promozione della sintesi e del trasporto di neurotrasmettitori<sup>16</sup> nonché la produzione di vitamine e acidi biliari<sup>17</sup> (Fig. 2).

Inoltre, gli SCFAs prodotti dal microbiota intestinale si impegnano nel metabolismo cellulare dei carboidrati e degli acidi grassi, regolando lo stato di acetilazione cromosomica attraverso l'inibizione dell'istone deacetilasi<sup>18,19</sup> o attivando le cellule attraverso una via di trasduzione del segnale proteina G-mediata<sup>3</sup>. Tali metaboliti possono sia promuovere la maturazione delle cellule immunitarie che mantenere e regolare l'omeostasi intestinale in situ, ma anche trasferirsi ai principali organi extra-intestinali, passando attraverso i capillari del tratto intestinale<sup>5</sup>.

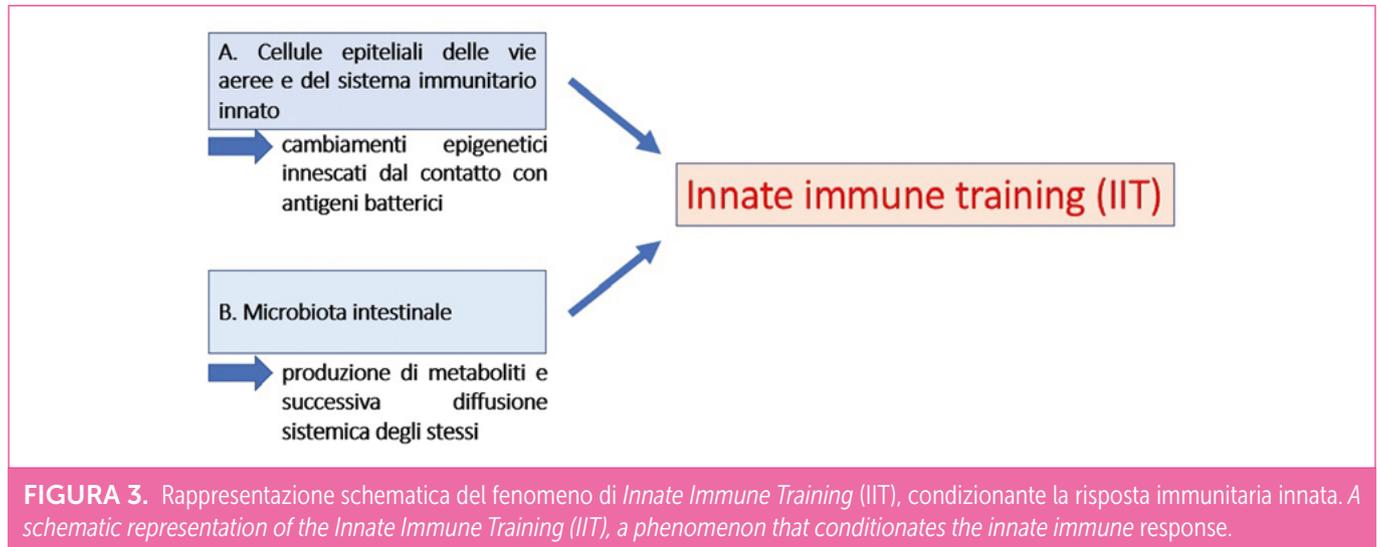
Studi recenti hanno introdotto il concetto di *innate immune training (IIT)*, un processo in cui la risposta immunitaria innata viene influenzata sia da cambiamenti epigenetici, innescati dalla colonizzazione batterica, a livello delle cellule immunitarie ed epiteliali delle vie aeree, sia dai metaboliti derivanti dal microbiota intestinale e diffusi a livello sistemico<sup>4</sup> (Fig. 3).

Tali acquisizioni suggeriscono il fatto che l'esposizione microbica durante i primi anni di vita è essenziale per modulare la risposta immunitaria innata e il rischio di sviluppo di asma e in generale di patologie respiratorie durante l'infanzia<sup>3,20,21</sup>.

Alcune teorie inducono a ritenere che, rispetto agli adulti, il panorama immunitario pediatrico sia sbilanciato verso la tolleranza. Ad esempio, se da un lato gli adulti possono sviluppare gravi sintomi clinici durante l'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19), dall'altro solo pochissimi bambini infetti presentano sintomi rilevanti a carico delle vie aeree superiori<sup>22</sup>. In quest'ultimo caso, infatti, la sintomatologia è spesso lieve o del tutto assente. Più in generale, i bambini piccoli hanno una probabilità molto alta di sviluppare infezioni respiratorie virali ma con sintomi di malattia molto lievi<sup>23</sup>. Ciò può essere dovuto al fatto che i bambini sono costantemente sottoposti a un certo rimodellamento del microbiota intestinale da cui ne deriva una maggiore tolleranza immunitaria, che li aiuta a resistere agli effetti sistemici delle tempeste citochiniche in corso di infezione.



**FIGURA 2.** Gli effetti del microbiota sulla mucosa intestinale; si evince una duplice azione sullo sviluppo del sistema immunitario e sull'omeostasi, sia a livello locale sia sistemico. *The effects of the microbiota on the intestinal mucosa; there is a dual action on the development of the immune system and on homeostasis, both locally and systemically.*



## IL MICROBIOTA ORALE

Il microbiota orale è un costituente importante del microbiota umano, con un ruolo fondamentale nella salute umana. Si tratta di una materia complessa, in primis per la conformazione della cavità orale, che appare formata da un insieme di nicchie ecologiche (dente, palato, tonsilla, saliva...) diverse tra loro, con habitat microbiologici molto differenti che si ampliano e variano molto in corso di patologia.

È altresì da considerare che si tratta di un microbiota periferico, di una zona apparentemente di passaggio; è caratterizzato da una scarsa ricchezza e alfa-diversità (definita come la varietà delle specie presenti in una comunità biotica in un dato habitat), pur comunque contando almeno 700 specie batteriche, oltre a funghi e virus, ed essendo secondo solo al microbiota intestinale in termini di vastità<sup>24</sup>.

Il microbiota orale è costituito da una componente stabile, lo zoccolo duro, con *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* in prima linea<sup>24</sup>, una componente variabile<sup>24</sup> e una ipervariabile.

Tra i *Firmicutes*, lo *Streptococcus* risulta il genere dominante, seguito dalla Veilonella. Nei diversi distretti della cavità orale, anche se il genere *Streptococcus* è quasi sempre dominante, i quadri di dominanza e le proporzioni dei diversi generi variano in maniera estremamente elevata. Possiamo dire, quindi, che nel cavo orale abbiamo un microbiota quasi di frontiera, con degli aspetti costitutivi rappresentativi e caratteristici e una apparente scarsa ricchezza e diversità, pur in contatto continuo con agenti microbiologici esterni. Gli agenti microbici esterni, se patogeni, condizionano lo stato di patologia e gli interventi farmacologici, seppur mirati, possono stravolgere l'equilibrio microbiologico anche della flora saprofitica.

Poiché l'uso frequente di antimicrobici a largo spettro può causare disbiosi e resistenza ai farmaci, nuovi approcci promettenti mirano a ripristinare la microecologia senza necessariamente eliminare tutti i batteri, inclusi i saprofiti. Ad esempio, batteri derivati dai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, se usati come probiotici,

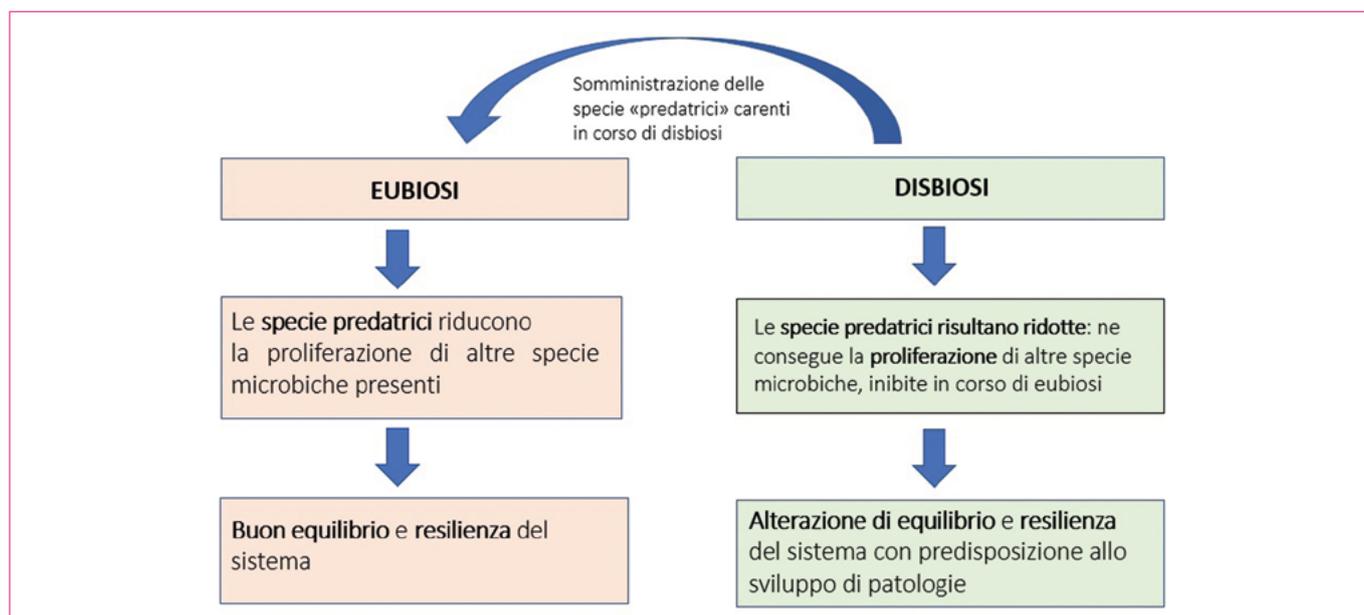
hanno dimostrato efficacia nella prevenzione e nel trattamento delle parodontiti. La competizione per i siti di adesione, l'antagonismo contro la crescita, la formazione di biofilm e l'espressione della virulenza dei patogeni, nonché la regolazione della risposta immunitaria dell'ospite sono tra i meccanismi maggiormente riconosciuti per un loro razionale d'uso.

Secondo recenti osservazioni un quadro di eubiosi potrebbe anche essere ripristinato sopperendo alla carenza di alcune specie batteriche che in condizioni fisiologiche si comporterebbero da "predatori" nei confronti di altri microrganismi, limitandone la proliferazione<sup>2</sup>. Un deficit di queste specie "predatrici" in corso di patologia, favorendo la sovrabbondanza di altre, andrebbe ad alterare l'equilibrio e la "resilienza" (ovvero la capacità di un dato ecosistema di resistere a perturbazioni esterne), innescando e promuovendo processi patologici<sup>2</sup> (Fig. 4).

Sebbene tali meccanismi siano stati indagati soprattutto a livello del microbiota intestinale<sup>2</sup>, è verosimile che, anche a livello di altri organi e microambienti, si possano verificare condizioni analoghe, consentendo l'impiego di queste specie batteriche nella prevenzione e nel trattamento di condizioni patologiche associate a disbiosi.

## MICROBIOTA E INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE

Le infezioni respiratorie rappresentano, come sappiamo, una delle cause principali di morbidità e di mortalità nei bambini, specie i più piccoli. Lo studio dell'asse intestino-polmone ha evidenziato l'impatto delle comunità microbiche nei siti distali, che eserciterebbero quindi una mediazione locale in corso di malattia<sup>3</sup>. In uno studio di coorte è stato dimostrato che fin dalla prima settimana di vita in poi esiste una forte associazione tra la struttura microbica della nicchia biologica, i.e. il cavo orale e le sue nicchie, e le specie batteriche costituenti<sup>26</sup>. Queste specie



**FIGURA 4.** Rappresentazione schematica delle condizioni di eubiosi e disbiosi in termini di interazione tra le specie batteriche. Tali dinamiche permettono di spiegare come la supplementazione delle specie carenti in corso di disbiosi permetterebbe di ripristinare una condizione di equilibrio del microbiota e quindi di prevenire o intervenire in corso di patologia. *A schematic representation of the conditions of eubiosis and dysbiosis in terms of interaction between bacterial species. These dynamics can explain how the supplementation of deficient species in the course of dysbiosis would allow to restore a condition of equilibrium of the microbiota and therefore to prevent or intervene in case of illness.*

creano una rete di interazioni microbiche che costituisce una struttura di difesa, se compatta e ben organizzata, oppure di suscettibilità alle infezioni, se debole o non articolata. Infatti, un prospetto microbico coeso e stabile sia a livello di individuo che di organo, si è visto essere associato a una minore suscettibilità alle infezioni del tratto respiratorio. Queste ultime, invece, erano più frequenti, con una significativa maggiore suscettibilità, nei bambini che nei primi sei mesi di vita avevano network microbici più frammentati e instabili <sup>26</sup>.

Secondo i risultati del sequenziamento dell'rRNA, nell'intestino dei bambini affetti da asma, le specie batteriche di *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* e *Rothia*, risultavano ridotte, con un'alterazione dei livelli fecali di SCFAs e dei metaboliti intestinali ed epatici. Una riduzione di questi batteri rappresenta quindi un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione di asma prima dei 3 anni <sup>27</sup>.

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) causa spesso gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore nei neonati, con una patogenesi ancora oscura. Alcuni studi hanno dimostrato che la nicchia dei microbi intestinali infantili è significativamente correlata alla gravità dell'infezione da RSV. In particolare, i risultati del sequenziamento di frammenti del gene 16S rRNA, ottenuti da campioni di feci di neonati moderatamente e gravemente infettati da RSV, hanno mostrato una maggiore abbondanza di *Clostridiales*, *Odoribacteraceae*, *Lactobacillaceae* e *Actinomyces* rispetto ai neonati sani. Viceversa, la flora delle *Moraxellaceae* diminuisce nei bambini con grave infezione da RSV <sup>25</sup>.

Uno studio sulla bronchite infantile <sup>28</sup> ha rivelato che i quattro gruppi batterici dominanti nel tratto intestinale di neonati sani sono *Escherichia* (30%), *Bifidobacterium* (21%), *Enterobacter/Veillonella* (22%) e *Bacteroides* (28%). Nei bambini affetti da bronchite si è notata una diminuzione degli *Enterobacter/Veillonella* (15%) e un incremento dei *Bacteroides* (44%) portando a ipotizzare che il profilo a dominanza di *Bacteroides* possa esporre i bambini a un rischio maggiore di sviluppare la bronchite asmatica. Tale osservazione, inoltre, poneva le basi teoriche per trattare o prevenire tale patologia attraverso la modifica del microbiota intestinale <sup>3</sup>.

Una ricerca effettuata su pazienti pediatriche con infezioni respiratorie ricorrenti ha evidenziato una ridotta biodiversità del microbiota intestinale <sup>29</sup>. Tale reperto è stato riscontrato anche nei bambini affetti da tubercolosi polmonare, con un incremento dei batteri pro-infiammatori *Prevotella* e del patogeno opportunisto *Enterococcus*, e una diminuzione dei probiotici *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* e *Faecalibacterium prausnitzii* <sup>30</sup>.

Una meta-analisi realizzata da Broderick et al. che includeva i dati di 2624 bambini, ottenuti da 20 studi, ha permesso di affermare che, in condizioni patologiche, le variazioni del microbiota delle vie aeree risultano aspecifiche per un dato stato di malattia: ciò significa che non è stato possibile verificare l'associazione tra una data patologia (es. asma, polmonite, bronchiectasie) e una specifica alterazione in termini di composizione microbica, ma sono state comunque osservate

variazioni tra lo stato di salute e di patologia, analoghe per differenti patologie delle vie aeree inferiori.

In particolare, in condizioni patologiche sia a livello nasale che delle vie aeree inferiori vi è una riduzione della biodiversità batterica, con un incremento della stessa a livello della cavità orale; a livello dei campioni nasali, si è inoltre osservato un aumento dell'abbondanza relativa di alcune specie batteriche, ad esempio *Streptococco*, *Haemophilus*, *Moraxella*.

In sintesi, piuttosto che a un cambiamento globale nella composizione del microbiota, lo stato di malattia si associava a una riduzione dell'uniformità della comunità batterica, con una o più specie che aumentano la loro prevalenza rispetto ad altre <sup>31</sup>.

## PROBIOTICI, MICROBIOTA E INFEZIONI RESPIRATORIE

I probiotici sono microorganismi vivi e vitali, capaci di conferire benefici per la salute dell'ospite quando assunti in quantità adeguate. Oltre all'efficacia, devono presentare dimostrazione di stabilità e di sicurezza ed essere quindi resistenti e in equilibrio con l'ambiente e non trasmettitori di antibiotico-resistenza.

I ceppi disponibili sono molteplici; una prima distinzione può essere fatta sulla base del target d'organo: la maggior parte è rappresentata da ceppi ad azione intestinale, mentre altri sono ceppi ad azione non intestinale, che agiscono a livello d'organo.

Le evidenze d'azione dei ceppi a interessamento sistemico, per quanto riguarda l'influenza sul microbiota orale e sulle infezioni respiratorie, riguardano prevalentemente Lattobacilli e Bifidobatteri, che colonizzano il tratto intestinale durante la somministrazione. Alcune evidenze hanno dimostrato come il trattamento protratto è spesso in grado di modificare, anche se in maniera transitoria, le proporzioni di generi microbiologici a livello del cavo orale, con aumento dei saprofiti antagonisti dei cariogeni e una riduzione della componente pro-infiammatoria, specie fusobatteri e prevotelle. Vi sono poi indicazioni, anche se controverse <sup>6</sup>, che l'utilizzo di ceppi specifici di probiotici è in grado di prevenire infezioni, specie in età prescolare, sia gastrointestinali che respiratorie (Fig. 5).

Dal punto di vista concettuale considerare l'azione di ceppi non ottenuti da derivazione intestinale e non necessariamente colonizzanti l'intestino, può offrire per l'ospite un'azione vantaggiosa di "interferenza batterica" a livello d'organo. La colonizzazione d'organo, come il cavo orale, con agenti commensali e non patogeni, ma in grado di produrre, ad esempio, sostanze particolari come batteriocine ad azione naturale antibiotica, può rappresentare una vera misura di profilassi per evitare che la malattia infettiva si manifesti e soprattutto si ripresenti periodicamente. Il razionale sta nella dimostrazione che, con l'interferenza batterica, si possa creare a livello d'organo un'azione battericida e/o di competizione recettoriale contro microorganismi colonizzanti lo stesso tessuto. A questo proposito, un esempio ben caratterizzato in letteratura è fornito dal genere *Streptococcus salivarius*, i cui ceppi sono saprofiti costituenti il microbiota del cavo

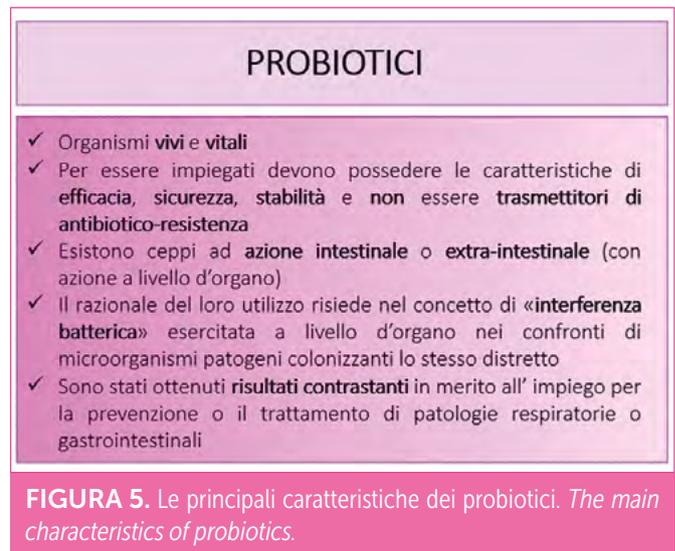


FIGURA 5. Le principali caratteristiche dei probiotici. *The main characteristics of probiotics.*

orale, essendone membri dominanti dalla nascita. Nel soggetto sano sono costitutivi e non causano patologia. Alcuni ceppi sono in grado di produrre batteriocine che rappresentano non solo un meccanismo di difesa, antagonizzando la crescita di agenti patogeni per l'ospite, ma anche di stabilizzazione del "sistema" microbiota orale. Ne consegue che il trattamento con probiotici di questo tipo sarà in grado di portare a una colonizzazione non intestinale, che determinerebbe una competizione locale con i patogeni e che può essere proposta come profilassi per le infezioni respiratorie ricorrenti, con minor utilizzo nel tempo di terapia antibiotica. Il ceppo *Streptococcus salivarius K12* (BLIS K12) è stato selezionato perché produttore di batteriocine (Salivaricina A2 e Salivaricina B) <sup>32</sup> e ha dimostrato una capacità d'azione per infezioni, non solo da streptococchi patogeni (i.e. *S. pyogenes*), ma anche da altri microorganismi e quindi viene considerato utile nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. Da notare che è stata osservata una significativa riduzione della necessità di adeno-tonsilectomia nel gruppo dei pazienti trattati con *Streptococcus salivarius K12*.

In uno studio volto a valutare l'efficacia preventiva della somministrazione dello *Streptococcus salivarius* sono stati arruolati 48 bambini con una storia recente di infezioni streptococciche ricorrenti, a cui è stato somministrato BLIS K12 per 90 giorni, e 76 bambini con una storia recente di tali infezioni molto bassa, che costituiva il gruppo di controllo <sup>33</sup>. È stato quindi registrato, nei due gruppi, il numero di episodi di faringotonsillite streptococcica, tracheite, faringite virale, rinite, influenza, laringite, otite media acuta, enterite e stomatite durante il trattamento probiotico e per un periodo di follow-up di 9 mesi <sup>33</sup>. Nel gruppo trattato con probiotici, rispetto al periodo precedente al trattamento, è stata osservata una riduzione del 90% della faringite streptococcica; inoltre, rispetto ai bambini non trattati, in quelli trattati è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa di tutte le altre condizioni patologiche valutate, a eccezione del-

la stomatite. In conclusione, in questo studio è emerso che l'uso quotidiano di BLIS K12 si associa a una riduzione concomitante e persistente dell'insorgenza di episodi ricorrenti di faringotonsillite streptococcica, con possibili benefici sulla riduzione di patologie non streptococciche<sup>33</sup>.

Oltre a fornire una protezione, in termini di prevenzione, in bambini e adulti noti per aver già presentato infezioni streptococciche ricorrenti, è stato valutato il ruolo dello *Streptococcus salivarius* K12 anche in bambini di 3 anni, senza storia recente di tali infezioni<sup>34</sup>. In uno studio randomizzato sono stati arruolati bambini che frequentavano il primo anno di asilo e a cui è stato somministrato quotidianamente per 6 mesi lo *Streptococcus salivarius* K12; durante tale periodo e nei successivi 3 mesi di follow-up, è stata osservata una significativa riduzione degli episodi di faringite streptococcica e di otite media, ma non di quelli di scarlattina. Non sono stati osservati inoltre effetti collaterali, durante il trattamento o il follow-up<sup>34</sup>.

In un recente studio in vitro è stata esaminata l'efficacia dell'attività inibitoria dello *Streptococcus* K12 sui più comuni patogeni coinvolti nella patogenesi dell'otite media, ottenendo una certa inibizione della crescita di questi ultimi nel 48% dei patogeni isolati<sup>35</sup>. Tutte le specie di *S. pneumoniae* testate sono state fortemente inibite dal BLIS K12; altre specie che hanno mostrato una buona sensibilità sono *T. otitidis*, *Corynebacterium* sp. e *A. otitidis* mentre *M. catarrhalis* ha presentato una certa variabilità. Viceversa, nessuno dei ceppi di *H. influenzae* testati è risultato sensibile<sup>35</sup>. Questo studio sottolinea dunque il potenziale ruolo della somministrazione dello *Streptococcus* K12 nella prevenzione e nel trattamento dell'otite media acuta, che rappresenta una delle più comuni infezioni nella popolazione pediatrica.

Nonostante lo *Streptococcus salivarius* K12 sia stato testato in diversi trials randomizzati e abbia dato risultati promettenti in termini di riduzione di infezioni respiratorie ricorrenti, delle terapie antibiotiche prescritte e della necessità di tonsillectomia, non esistono al momento evidenze che ne raccomandano propriamente l'uso routinario<sup>6</sup>.

## IN CONCLUSIONE

Visto che l'insorgenza, la progressione e la ricorrenza delle infezioni delle vie respiratorie sono accompagnate da alterazioni della composizione, dell'equilibrio e del metabolismo del microbiota orale, sono auspicabili metodi di indagine semplificati della popolazione microbiologica di questo distretto e dei fattori che ne condizionano la composizione nonché la dimostrazione e l'uso di agenti probiotici a effetto locale che, attraverso la preservazione e la restaurazione della composizione della nicchia biologica, migliorino l'outcome clinico di bambini con infezioni ricorrenti senza ricorrere sempre e comunque all'antibioticoterapia.

## Bibliografia

- 1 Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, et al. Microbiome composition and its impact on the development of allergic diseases. *Front Immunol* 2020;11:700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00700>
- 2 Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human

- diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol* 2016;7:455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>
- 3 Wenxia Z, Yilin W, Hui L, et al. Gut-Lung Axis: microbial crosstalk in pediatric respiratory tract infections. *Front Immunol* 2021;12:741233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741233>
- 4 Nino G, Rodriguez-Martinez CE, Gutierrez MJ. Early microbial-immune interactions and innate immune training of the respiratory system during health and disease. *Children* 2021;8:413. <https://doi.org/10.3390/children8050413>
- 5 Vandenas Y, Carnielli V, Ksiazek J, et al. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition* 2020;78:110812. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>
- 6 La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti. *Consensus intersocietaria* 2020.
- 7 Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity* 2019;50:1276-1288,1275. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>
- 8 Adkins B. Development of neonatal Th1/Th2 function. *Int Rev Immunol* 2000;19:157-171. <https://doi.org/10.3109/08830180009088503>
- 9 Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat Rev Immunol* 2004;4:553-564. <https://doi.org/10.1038/nri1394>
- 10 Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008;456:507-510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>
- 11 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107:14691-14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- 12 Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Innate Immunity- Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. NCBI Bookshelf 2002.
- 13 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821-832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>
- 14 Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period. *Immunol Rev* 2014;260:21-34. <https://doi.org/10.1111/imr.12190>
- 15 Neuman H, Debelius JW, Knight R, et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev* 2015;39:509-521. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010>
- 16 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161:264-276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
- 17 Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- 18 Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003;133:2485S-935S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2485S>
- 19 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569-573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>
- 20 Olszak T, An D, Zeissig S, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T Cell function. *Science* 2012;336:489-493. <https://doi.org/10.1126/science.1219328>
- 21 Russell SL, Gold MJ, Willing BP, et al. Perinatal antibiotic treatment affects

- murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut Microbes* 2013;4:158-4164. <https://doi.org/10.4161/gmic.23567>
- 22 Bartley JM, Zhou X, Kuchel GA, et al. Impact of age, caloric restriction, and influenza infection on mouse gut microbiome: an exploratory study of the role of age-related microbiome changes on influenza responses. *Front Immunol* 2017;8:1164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01164>
- 23 Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:18-26. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x>
- 24 Priya ND, Revati D. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23:122-128. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_304\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18)
- 25 Biesbroek G, Tsvitvadze E, Sanders EA, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1283-1292. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1240OC>
- 26 Reyman M, Clerc M, Van Houten MA, et al. Microbial community networks across body sites are associated with susceptibility to respiratory infections in infants. *Commun Biol* 2021;4:1233. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02755-1>
- 27 Simonyte Sjodin K, Vidman L, Ryden P, et al. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:390-395. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000277>
- 28 Hasegawa K, Linnemann RW, Mansbach JM, et al. The fecal microbiota profile and bronchiolitis in infants. *Pediatrics* 2016;138:e20160218. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0218>
- 29 Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microb Pathog* 2019;136:103709. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>
- 30 Li W, Zhu Y, Liao Q, et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatr* 2019;19:445. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1782-2>
- 31 Broderick DTJ, Waite DW, Marsh RL, et al. Bacterial signatures of paediatric respiratory disease: an individual participant data meta-analysis. *Front Microbiol* 2021;12:711134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711134>
- 32 Hyinko O, Wescombe PA, Upton M, et al. Salivaricin A2 and the novel antibiotic salivaricin B are encoded data adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:1107-1113. <https://doi.org/10.1128/AEM.02265-06>
- 33 Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, et al. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf* 2016;8:77-81. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S117214>
- 34 Di Pierro F, Colombo M, Giuliani MG, et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngotonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4601-4606.
- 35 Chen TY, Hale DFJ, Tagg JR, et al. In vitro inhibition of clinical isolates of otitis media pathogens by the probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2021;13:734-738. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09719-7>