

CONSIDERAȚII PRIVIND PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL CU PROBIOTICE ÎN BOLILE ALERGICE

ADRIANA POPESCU¹, MIHAI LEONIDA NEAMȚU²

¹Doctorand Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Centrul de cercetări în medicină respiratorie pediatrică Sibiu,

²Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

**Cuvinte
probiotice,
alergice**

cheie: **Rezumat:** Utilitatea probioticelor în prevenirea și tratamentul bolilor alergice este controversată. S-a demonstrat că dezechilibrul florei comensale poate duce la dezvoltarea bolilor alergice și că administrarea de probiotice stimulează răspunsul imun. Sunt studii care recomandă administrarea probioticelor în prevenția și tratamentul bolilor alergice. Majoritatea studiilor publicate au raportat beneficii din punct de vedere clinic, mai ales în rinita alergică și eczemă. Totuși beneficiile terapiei cu probiotice depind de numeroși factori: tipul de bacterie, doza, metoda de administrare și de factorii specifici gazdei. În ciuda studiilor pozitive, rolul probioticelor în bolile alergice rămâne în continuare de investigat.

Keywords: probiotics, allergic diseases

Abstract: The role of probiotics in the prevention and treatment of allergic diseases is controversial. The administration of probiotics has been shown to stimulate the immune response, the lack of which has been involved in the development of atopic disorders. There are reports that recommend the supplementation of probiotics to foods for the prevention and treatment of allergic diseases. Most studies reported clinical benefits in allergic rhinitis and eczema. Although, the clinical benefits of probiotic therapy depend on many factors: type of bacterium, dosing regimen, method of administration and other underlying host factors. Despite the promising evidence, the role of probiotics in allergic diseases should be further investigated as the current knowledge of the characteristics that are necessary for their functionality in the gut is not complete.

În ultimele decenii s-a constatat o creștere marcată a incidenței bolilor atopice, cu o diferențiere clară între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare. În prezent, aproximativ 20% din populația globală suferă de o formă sau alta a unei alergii, cu o prevalență care tinde să crească.(1) Deși etiologia exactă a afecțiunilor alergice rămâne ambiguă, majoritatea cercetătorilor consideră că, epifenomenul expunerii la mediul inconjurător este un factor indispensabil în declanșarea alergiilor. S-a observat o prezență mai mare a bolilor alergice în țările industrializate, ceea ce i-a condus pe oamenii de știință la formularea ipotezei igienei, în încercarea de a explica etiopatogenia acestor afecțiuni. Conform acestei ipoteze, limitarea expunerii în timpul copilăriei, la diverși agenți patogeni bacterieni și virali ar afecta echilibrul între celulele T helper, prin favorizarea răspunsului imun de tip T helper (Th)2. O stimulare insuficientă a celulelor Th1 nu poate compensa expansiunea celulelor Th2, ceea ce duce la predispoziția la alergii.(2) În paralel, s-a constatat o creștere a incidenței bolilor caracterizate printr-un răspuns predominant de tip Th1. Aceasta sugerează că mecanismele imunoreglatorii capabile să controleze răspunsurile celulelor Th1 și Th2, nu se dezvoltă complet în lipsa stimulilor microbieni. În timp ce o mare parte din cercetare se axează pe expunerea timpurie la agenți infecțioși, se acceptă tot mai mult că bacteriile comensale, (principala sursă de agenți microbieni), joacă un rol central nu doar în polarizarea Th1/Th2 dar și în crearea mecanismelor reglatorii potrivite. O colonizare întârziată cu Bifidobacterium și Lactobacillus a tractului gastrointestinal al copiilor, poate fi o cauză a reacțiilor alergice.(3) De asemenea diferențele în structura florei microbiene gastrointestinale pot favoriza apariția

alergiilor. Există probe conform cărora structura florei comensale diferă la copiii care dezvoltă afecțiuni atopice și copiii nonalergici, dar și la cei din țări cu o incidență mai mare sau mai mică a acestor boli.(4) Bolile alergice sunt asociate cu o înclinare a balanței citokinelor Th1/Th2 spre un răspuns de tip Th2. Aceasta duce la activarea citokinelor Th2 și la eliberarea preferențială a interleuchinei (IL)-4, IL-5 și IL-13. Această preponderență citochinică duce la producerea de imunoglobulină (Ig)E. IgE la rândul ei interacționează cu bazofilele care se degranulează și eliberează histamine, prostaglandine, chemokine și citokine ducând la contracția musculaturii netede, creșterea permeabilității vasculare, recrutarea mai multor celule Th2, și a eozinofilelor și la eliberarea de neuropeptide. Probioticele pot duce la activarea celulelor dendritice și a răspunsului Th1, putând antrena diminuarea răspunsurilor de tip Th2. Studiile pediatrice relevă că folosirea probioticelor la copii cu afecțiuni atopice, precum dermatita atopica, duce la accentuarea producerii de interferon (IFN) și la scăderea secreției de IgE, IL-5, IL-10.(5)

Ipoteza conform căreia probioticele pot influența imunitatea prin modificarea unor parametri specifici, având ca și consecință un rol benefic, este una de mare interes. În esență, probioticele:

- modulează și stabilizează compoziția florei microbiene și deci, pot avea efecte imunomodulatorii;
- sunt capabile să inhibe răspunsul inflamator al sistemului imunitar intestinal, prin inhibarea activării factorului nuclear (NF)-kB sau în combinație cu o acțiune anti-apoptică asupra celulelor epiteliale intestinale;
- pot crește activitatea celulelor natural killer (NK), care sunt

¹Autor corespondent: Adriana Popescu, Str. Londra, Nr. 8, Sibiu, România, E-mail: ascpopescu@gmail.com, Tel: +40723 318533

Articol intrat în redacție în 13.10.2014 și acceptat spre publicare în 11.11.2014

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2014;2(4):140-141

- prima linie de apărare, întrucât pot desfășura activități citotoxice independent de o expunere prealabilă la antigeni;
- stimulează secreția de mucus;
- induc o acțiune imunomodulatoare directă: după ce sunt cantonate în placile Peyer, pot provoca secreția de citokine și apariția de molecule co-stimulatorii, prin celule prezentatoare de antigen(APC);
- provoacă maturarea celulelor dendritice în funcție de tulpină;

Printr-o folosire specifică a unor tipuri de probiotice e posibilă provocarea unui anume tip de răspuns imunostimulant din partea limfocitelor B (creșterea imunității umorale) și T (creșterea imunității celulare), cât și o reacție din partea celulelor polimorfonucleare. Tractul gastrointestinal constituie o interfață importantă între gazdă și mediu, având rolul dublu de excludere a patogenilor concomitent cu facilitarea absorbției nutrienților. Bacteriile comensale participă la ambele funcții ale tractului gastrointestinal: unele ajută la absorbția unor nutrienți în mod normal neasimilabili, iar altele contribuie la rezistența în fața colonizării sau suprapopulării cu microorganisme patogene, prin producerea de substanțe antimicrobiene și stimularea sistemului imunitar.

Dermatita atopică. Rolul terapeutic și preventiv al probioticelor în cazul dermatitei atopice a fost studiat pe larg. Prevenirea bolilor atopice se bazează mai ales pe împiedicarea sensibilizării la alergeni. Încercarea prevenirii alergiilor prin administrarea de probiotice s-a dovedit a fi un real succes în cazul eczemei atopice, cea mai frecventă afecțiune atopică, care poate apărea la o vârstă fragedă. Mai mult de jumătate din studiile publicate constată o scădere a frecvenței eczemei până la vârsta de 2 ani.(6) Efectele au fost mai puternice în cazul administrării combinate, prenatal și postnatal și sunt dependente de tulpina folosită, *Lactobacillus rhamnosus* producând efect cel mai adesea. Disparat, studiile exclusiv prenatale sau postnatale au eșuat în cele mai multe cazuri.(7) Datele acumulate demonstrează că atunci când sunt utilizate tulpinile potrivite de probiotice, în cazul simptomelor de origine alimentară și intestinală, există reale posibilități pentru prevenirea primară și secundară a eczemei atopice, dar și pentru cea a sensibilizării.

Alergiile alimentare. Întrucât alergiile alimentare sunt văzute ca un factor central în patogeneza dermatitei atopice, ținând mucoasa intestinală, prin administrarea de probiotice, putem influența mecanisme foarte complexe. În ultimii ani a crescut interesul în modularea florei bacteriene comensale, cu prebiotice și probiotice, pentru a trata și preveni alergiile alimentare, în final fiind vizat sistemul imunitar. Există câteva studii care susțin că administrarea orală a unor tulpini de *Bifidobacterium* sau *Lactobacillus* pot reduce această alergie.(8) Efectele au variat mult, depinzând de tipul tratamentului, doza, perioada administrării și deși literatura ne oferă motive de optimism, tratamentul ideal rămâne încă să fie descoperit.

Rinita alergică. Rapoartele privind eficacitatea probioticelor în traterea acestei alergii sunt contradictorii. Într-un studiu, s-a concluzionat că administrarea de *Lactobacillus Casei* Shirota pacienților cu rinită alergică a dus la o reducere semnificativă a IL-5, IL-6 și IFN γ , asociată cu o creștere specifică a nivelului Ig G și o scădere a celui de IgE. Majoritatea trialurilor efectuate au relevat o reducere a simptomelor și a folosirii medicației. Totuși, unul dintre studii a sugerat că laptele fermentat conținând *Lactobacillus Casei* Shirota nu împiedică apariția simptomelor alergice deși adăugarea acestei tulpini poate întârzia apariția acestora la pacienții cu simptome nazale moderate spre severe.(9)

Astmul. Un număr mic de studii încearcă să surprindă eficacitatea administrării de probiotice în tratamentul și prevenirea astmului, dar majoritatea s-au axat mai mult pe

tratament decât pe prevenire. Cercetatorii nu au găsit o diferență statistică între grupurile de intervenție și cele de control ale copiilor astmatici. Oricum, numărul episoadelor de rinită a fost mai mic în grupul tratat cu probiotice, permițând autorilor să concluzioneze că *Lactobacillus Casei* Shirota e benefic pentru copiii cu rinită alergică dar nu și pentru cei cu astm.(5) Studiile privind efectul probioticelor asupra astmului sunt încă insuficiente și irelevante, așa încât nu se poate trage o concluzie edificatoare, deocamdată.

Concluzii:

Utilitatea probioticelor în prevenirea și tratamentul bolilor alergice rămâne controversată. Cercetările publicate variază considerabil, de la tipurile sau tulpinile de probiotice, la momentul administrării (postnatal/prenatal), la perioadele de administrare a acestora, limitând astfel comparabilitatea rezultatelor. Combinarea probioticelor cu prebioticele sau folosirea combinațiilor de probiotice ar putea de asemenea să joace un rol în obținerea unor rezultate confuze. Adicional, factorii specifici gazdei (incluzând diferențele genetice în răspunsurile la microbi și predispozițiile alergice), cât și factorii de mediu, flora microbiană individuală, dieta (inclusiv consumarea de probiotice), tratamentul cu antibiotice, sunt alți factori majori ce pot afecta rezultatele studiilor. Se impune o înțelegere mai bună a efectelor diverselor tipuri de probiotice și o studiere mai profundă a mecanismelor bolilor atopice, în ideea validării tulpinilor cu potențial antialergic. Astfel, cercetarea se focusează pentru moment pe găsirea unor tipuri de probiotice cu potențial imunomodulator dar și pe felul în care obiceiurile alimentare interacționează cu administrarea de probiotice. Mai mult, selecția celor mai eficiente tulpini de probiotice, dozarea și perioada administrării lor sunt aspecte care în continuare rămân de cercetat.

REFERINȚE

1. Warner JO, et al. Allergy practice worldwide. a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139(2):166-174.
2. Flohr C, Pascoe D, Williams HC: Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis. Too clean to be true? *Br J Dermatol* 2005;152(2):202-16.
3. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 May 31;361(9372):1869.
4. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri E, M. Health Benefits of Probiotics: A Review. Hindawi Publishing Corporation ISRN Nutrition 2013, Article ID 481651, 4.
5. Michail S. The role of Probiotics in allergic diseases *Allergy. Asthma & Clinical Immunology*; 2009.
6. 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.
7. Kuitunen M. Probiotics and Prebiotics in Preventing Food Allergy and Eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(3):280-286.
8. Isolauri E, Rautava S, Kalliomäki M, Kirjavainen P, Salminen S. Role of probiotics in food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:263-71.
9. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N et al. Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1425-35.