



# La combinazione di probiotici, estratti vegetali e micronutrienti mostra effetti positivi sull'integrità della barriera intestinale

Dr. Stephan Barth, Giorgia Bulferi, Roberta Lanza, Heide De Togni e Floriana Raso

I disturbi funzionali del tratto gastrointestinale causano sintomi che possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita delle persone affette. Mantenere una barriera intestinale integra è essenziale per la prevenzione e il trattamento di questi disturbi. I primi studi mostrano risultati promettenti sull'effetto sinergico di una combinazione di batteri probiotici ed estratti vegetali.

## La disbiosi causa dei disturbi funzionali gastrointestinali

La prevalenza dei disturbi funzionali gastrointestinali (FGID) è del 40% in tutto il mondo [1]. La Fondazione Roma li definisce come disturbi classificati in base ai sintomi gastrointestinali associati a una combinazione variabile individuale dei seguenti fattori rilevanti a livello fisiopatologico: disturbo della motilità, ipersensibilità viscerale, alterazione della funzione immunitaria e mucosale, alterazione del microbiota intestinale e alterata elaborazione dei segnali da parte del sistema nervoso centrale (SNC). Roma-IV elenca 30 di tali disturbi per gli adulti e 20 per i bambini [2].

Molti studi hanno mostrato che la disbiosi del microbioma intestinale è correlata a vari disturbi o potrebbe addirittura esserne la causa. Gli esempi includono [1]:

- Influenza sulla motilità intestinale,
- Aumento della produzione di gas,
- Alterazione del sistema immunitario intestinale,
- Irritazione/infiammazione della parete intestinale,
- Compromissione della funzione di barriera intestinale.

I disturbi delle connessioni cellulari possono rendere permeabile l'intestino (sindrome da permeabilità intestinale [leaky gut]). L'effetto protettivo della mucosa viene quindi ridotto, e questo può innescare un circolo vizioso con aumento della risposta immunitaria e ulteriore infiammazione, con ulteriore danno della parete intestinale [1].

## La combinazione di probiotici con estratti vegetali e micronutrienti mostra una bioattività versatile sui meccanismi patologici associati ai FGID

È stata indagata la bioattività di una combinazione di microrganismi vivi (microbiota) ed estratti vegetali. Sono stati utilizzati i seguenti preparati in studio:

A) Pegaso® Enterodophilus® Baby (Colikind® gocce), Schwabe Pharma, Italia [3, 4]:

Quantità per dose giornaliera	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 25175	1 × 10 <sup>9</sup> UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24936	1 × 10 <sup>9</sup> UFC
<i>Chamomilla recutita</i> L. <i>oleolita</i> (rapporto farmacol estratto 1:2)	5 mg
Olio extra vergine di oliva biologico	

B) Pegaso® Enterodophilus® Junior, Schwabe Pharma, Italia [5]:

Mengen pro Tagesdosis	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 25175	3 × 10 <sup>9</sup> UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24936	3 × 10 <sup>9</sup> UFC
<i>Chamomilla recutita</i> L. <i>oleolita</i> estratto secco	460 mg
di cui apigenina	5,2 mg
FOS (fruttoligosaccaridi)	37 mg
Vitamina A	320 µg
Vitamina D	5 µg

Evid Self Med 2023;3:230013 | <https://doi.org/10.52778/efsm.23.0013>

Affiliazione/corrispondenza: Dr. Stephan Barth, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Global Medical Affairs, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Germania (Stephan.Barth@schwabe.de); Giorgia Bulferi, Roberta Lanza, Heide De Togni, Floriana Raso, SCHWABE PHARMA ITALIA SRL, Affari normativi e scientifici, VIA SILVIO MENESTRINA 1, 39044 EGNA (BZ), Italia

Tab. 1. Effetto del pretrattamento con il complesso oggetto di studio sulla resistenza elettrica transepiteliale (TEER) in seguito a stimolazione infiammatoria.

Modello di test	Risultato	Letteratura
Monostrato di CaCo-2, pretrattato con il Complesso A, in seguito a 24 ore di stimolazione infiammatoria con terreno THP-1 condizionato con LPS	Dopo 3 e 6 ore, il pretrattamento ha causato un leggero aumento relativo della TEER rispetto allo stimolo infiammatorio del controllo, $p < 0,05$	[3]
Monostrato di CaCo-2, pretrattato con Complesso A, in seguito a 24 ore di stimolazione infiammatoria con LPS	A 21 e 24 ore, il pretrattamento ha aumentato la TEER rispettivamente dell'11,43% e del 7,78%, rispetto allo stimolo infiammatorio del controllo, $p < 0,001$	[4]
Monostrato di CaCo-2, pretrattamento con Complesso A, in seguito a 24 ore di stimolazione infiammatoria con INF- $\gamma$ + TNF- $\alpha$	A 24 ore, il pretrattamento ha aumentato significativamente la TEER del 9,46% rispetto allo stimolo infiammatorio del controllo, $p < 0,05$	[4]
Monostrato di CaCo-2, pretrattamento con Complesso B, in seguito a 24 ore di stimolazione infiammatoria con LPS	A 24 ore, il pretrattamento ha aumentato la TEER del 10,99% rispetto allo stimolo infiammatorio del controllo (informazioni personali), $p < 0,05$	[5]

CaCo: carcinoma del colon; LPS: lipopolisaccaride; THP-1: linea cellulare monocitica umana; INF: interferone; TNF: fattore di necrosi tumorale

Come modello cellulare è stata utilizzata una coltura cellulare di CaCo-2 a strato singolo (monostrato di cellule epiteliali del colon a crescita polarizzata), che è stata pretrattata con interferone gamma (INF- $\gamma$ ) + fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) o lipopolisaccaridi (LPS) per indurre processi infiammatori. In vivo, queste sostanze di segnalazione pro-infiammatorie contribuiscono allo sviluppo e/o alla diffusione del danno della barriera intestinale, che si riflette anche in un aumento della permeabilità (scient.: sindrome da permeabilità intestinale; inglese: leaky gut). Il monostrato di CaCo-2 è un modello di coltura cellulare, affermatosi per studiare la modulazione farmacologica della barriera epiteliale e l'integrità delle giunzioni cellulari (tight junction).

In base a questo, la resistenza elettrica transepiteliale (TEER) e la permeabilità paracellulare sono considerate biomarcatori specifici e sensibili dell'integrità e della funzione della barriera intestinale. Le lesioni della coltura cellulare riducono l'impedenza al test della TEER. Il trattamento con stimolatori dell'infiammazione ha ridotto la TEER rispetto al controllo non trattato, mentre il pretrattamento con il preparato in studio ha ridotto la percentuale di resistenza in misura minore. Dopo il pretrattamento con i complessi del principio attivo, questo ha causato un aumento relativo

della TEER rispetto alla maggiore riduzione della TEER dei gruppi di controllo (vedere Tab. 1). Questi risultati sono stati confermati determinando il flusso di isocianato di fluoresceina attraverso lo strato cellulare dopo il test della TEER (vedere Fig. 1) [3-5].

In un altro modello in vitro, delle cellule THP-1 sono state stimolate con LPS ed è stato rilevato il rilascio di citochine pro-infiammatorie. Il pretrattamento con il preparato in studio due ore prima della stimolazione ha ridotto il rilascio di TNF- $\alpha$  e IL-8 dai monociti THP-1. Non sono stati osservati effetti sul rilascio di IL-10 [3].

Questa osservazione è stata supportata dalla rilevazione delle citochine pro-infiammatorie nei compartimenti su entrambi i lati dello strato cellulare nel modello di TEER [3].

### Approccio multimodale al trattamento dei disturbi funzionali gastrointestinali

Il buon funzionamento della barriera intestinale svolge un

<sup>1</sup> Informazioni personali della Dr. Veronica Cocetta | Post Doc Researcher | Università di Padova, Padova | UNIPD | Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences DSF | Profilo di ricerca (researchgate.net)

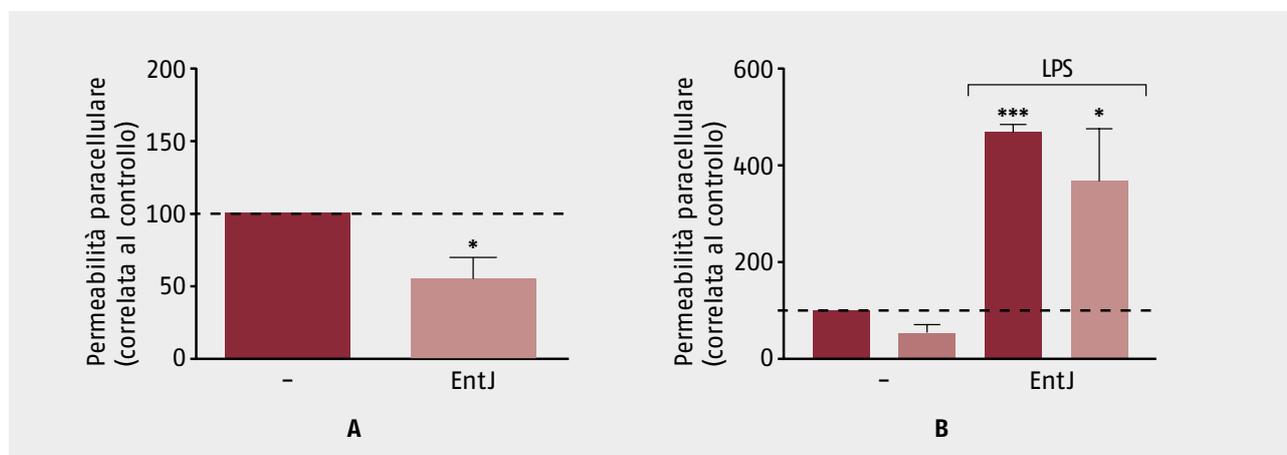


Fig. 1. Effetto del pretrattamento con Pegaso® Enterodophilus® Junior (Ent.J) sul flusso paracellulare di isocianato di fluoresceina. A: senza induzione di processi infiammatori. B: con processi infiammatori LPS-indotti. La linea tratteggiata orizzontale contrassegna i valori del controllo come 100%. I dati sono presentati come percentuale media ( $\pm$  SEM) dell'intensità di fluorescenza basale da  $n = 3$  prove. \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  trattamento verso controllo [5]

ruolo fondamentale nell'omeostasi intestinale, nella resistenza alla colonizzazione microbica nociva e nella resistenza ai patogeni. Considerata l'elevata prevalenza dei FGID, c'è grande interesse nella ricerca di terapie efficaci e tollerabili che possano ripristinare o preservare la funzione della barriera intestinale.

La modalità d'azione multimodale delle combinazioni di probiotici, estratti vegetali e micronutrienti può rappresentare un'opzione di trattamento ad azione rapida per i FGID, nonché una valida alternativa a un probiotico puro [3–5]. Su questa base, gli studi futuri chiariranno se queste combinazioni possano essere superiori a un singolo ceppo di probiotici nel trattamento dei FGID. Oltre alle proprietà antinfiammatorie, l'estratto di *Chamomilla recutita* ha un potenziale spasmolitico e antidiarroico in vitro e potrebbe quindi contribuire all'effetto positivo sui sintomi tipici dei FGID [6]. I polifenoli dell'olio d'oliva hanno proprietà antinfiammatorie e antiossidanti che possono avere effetti benefici, sia sui mediatori dell'infiammazione che sulla protezione della permeabilità di membrana [7]. I micronutrienti vitamine A e D proteggono in generale le mucose e l'integrità della barriera intestinale [5].

Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare meglio il ruolo di ogni componente nel trattamento efficace dei FGID nei neonati e nei bambini.

#### Letteratura

1. Wei L et al. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*. 2021 Mar 23;5(9):976–987. doi: 10.1002/jgh3.12528. PMID: 34584964; PMCID: PMC8454481.
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Section I: FGIDs: Background Information Functional GI Overview 2016;150(6):P1262–1279.e2, May 2016. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
3. Borgonetti V et al. Anti-inflammatory activity of a fixed combination of probiotics and herbal extract in an in-vitro model of intestinal inflammation by stimulating Caco-2 cells with LPS-conditioned THP-1 cells medium. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022;74(5):511–518. doi: 10.23736/S2724-5276.20.05765-5. Epub 2020 May 15. PMID: 32418407.
4. Cocetta V et al. A Fixed Combination of Probiotics and Herbal Extracts Attenuates Intestinal Barrier Dysfunction from Inflammatory Stress in an In vitro Model Using Caco-2 Cells. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2019;10(1):62–69. doi: 10.2174/2212798410666180808121328. PMID: 30088455.
5. Cocetta V, Giacomini I, Tinazzi M, Berretta M, Quagliariello V, Maurea N, Ragazzi E, Carnevali I, Montopoli M. Maintenance of intestinal epithelial barrier integrity by a combination of probiotics, herbal extract, and vitamins. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023 May 11. doi: 10.23736/S2724-5276.23.07128-8. Epub ahead of print. PMID: 37166776.
6. Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K(+) channels activation. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:75. doi: 10.1186/s12906-015-0595-6. PMID: 25886126; PMCID: PMC4410481.
7. Deshpande GC, Cai W. Use of Lipids in Neonates Requiring Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(Suppl 1):S45–S54. doi: 10.1002/jpen.1759. PMID: 32049399.

Conflitto di interessi: S. Barth è dipendente di Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG. G. Bulferi, R. Lanza, H. De Togni, F. Raso sono dipendenti di SCHWABE PHARMA ITALIA SRL.

Divulgazione: la stesura e la pubblicazione dell'articolo è finanziata da Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Germania.

#### Informazioni sul manoscritto

Presentato il: 22.05.2023  
Accettato il: 06.07.2023  
Pubblicato il: 24.07.2023