

# **Lactobacillus rhamnosus CRL1505**

## *Un probiotico per la salute intestinale e respiratoria*

Le infezioni del tratto respiratorio e gastrointestinale rientrano ancora tra i più importanti fattori di rischio per la salute mondiale.

Infezioni respiratorie acute come polmoniti, bronchiti, bronchioliti, influenza e pertosse sono le principali cause di morte durante l'infanzia (1). Nonostante il tasso di mortalità di queste malattie abbia un'incidenza inferiore nei paesi sviluppati, le infezioni respiratorie acute nei bambini richiedono ancora ricoveri ospedalieri in circa il 50% dei casi. Si è stimato che, ogni anno, il 20% della popolazione mondiale viene colpita dal virus dell'influenza e che più del 90% dei decessi negli anziani sia correlato con questo genere di infezioni.

Insieme alle infezioni respiratorie, anche la diarrea costituisce un grosso fattore di rischio per la salute umana. A livello mondiale essa provoca ancora la morte di un bambino su nove di età inferiore ai 5 anni, diventando la seconda causa di morte per questa fascia di età (2). Le infezioni di origine batterica spesso richiedono un trattamento antibiotico. L'uso ripetuto o prolungato di antibiotici può avere un impatto negativo sul microbiota gastrointestinale, con ripercussioni sulla salute dell'ospite, oltre a contribuire alla generazione di antibiotico resistenze che è uno dei maggiori problemi emergenti nella salute pubblica. L'utilizzo di terapie alternative, inclusa quella probiotica, per ridurre il manifestarsi di malattie infettive è quindi di enorme interesse.

**Lactobacillus rhamnosus CRL1505** è un probiotico, originariamente isolato da latte di capra, prodotto da Sacco in Italia, che ha mostrato ottime capacità nel migliorare la resistenza alle infezioni intestinali e, soprattutto, alle vie respiratorie in diversi modelli animali e umani. In questo articolo vengono riassunti i principali risultati ottenuti negli studi preclinici su animali, che sono serviti a dimostrare i meccanismi coinvolti nel miglioramento della malattia. Si vuole evidenziare come *L. rhamnosus* CRL1505 abbia mostrato la sua efficacia nel ridurre significativamente le infezioni nei bambini, in età prescolare, coinvolti nello studio clinico.

### **Caratteristiche tecniche**

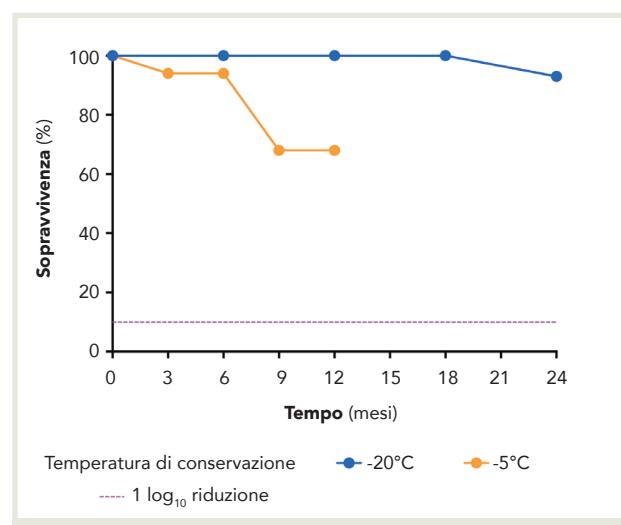
- *L. rhamnosus* CRL1505 ha un genoma sequenziato e pubblicato (3).

- *L. rhamnosus* CRL1505 è un ceppo depositato nella collezione di microorganismi tedesca (numero di deposito DSM 29673).
- *L. rhamnosus* CRL1505 ha mostrato ottima stabilità quando conservato a -20°C per 24 mesi e 5°C per 12 mesi (**Fig. 1**).
- *L. rhamnosus* CRL1505 prodotto da Sacco non contiene alcun allergene in accordo con la regolazione europea (EU) No. 1169/2001, non è geneticamente modificato ed è privo di coloranti.

### **Meccanismo d'azione**

*L. rhamnosus* CRL1505 ha dimostrato di modulare una serie di citochine in diversi modelli (4-7). In seguito a somministrazione orale di *L. rhamnosus* CRL1505 (10<sup>8</sup> CFU/g al giorno) si è osservato, a livello dei fluidi intestinali, del siero e del lavaggio bronco alveolare, l'aumento dei livelli basali di interferone gamma (IFN-γ), un attivatore chiave della risposta immunitaria innata ed adattativa, e della citochina infiammatoria interleuchina 10 (IL-10) (4).

Si è notato che la somministrazione di *L. rhamnosus* CRL1505 permette di velocizzare la risposta immunitaria in seguito alla comparsa di un agente infettivo, facilitandone la sua eliminazione (5-6).



**Figura 1** - Stabilità di *L. rhamnosus* CRL1505 conservato congelato (-20°C) o refrigerato (5°C). La stabilità è espressa come percentuale di sopravvivenza (numero di cellule coltivabili rispetto a quelle iniziali).

Uno studio su modello murino ha mostrato che, bloccando i recettori IL-10, viene ridotta significativamente la capacità di *L. rhamnosus* CRL1505 nel prevenire i danni a livello del tessuto polmonare, a causa della limitata attivazione della coagulazione in seguito ad infezione con IFV e RSV. In questo modo si è dimostrando che gli effetti benefici di *L. rhamnosus* CRL1505 sulla salute sono in parte dovuti all'immunostimulazione di questa citochina (7).

## Efficacia

### Studi preclinici

Esiste un numero consistente di dati, ottenuti dagli studi preclinici, che supportano gli effetti benefici sulla salute intestinale e respiratoria di *L. rhamnosus* CRL1505. Gli studi su animali pubblicati comprendono sia esperimenti di efficacia a seguito di infezione batterica e virale, sia anche studi su modelli di normo e malnutrizione. Gli effetti sulla salute osservati in questi studi possono essere riassunti come segue:

- Stimolazione del sistema immunitario, intra ed extra-intestinale (4).
- La somministrazione orale di *L. rhamnosus* CRL1505 aumenta la resistenza alle infezioni dovute a *Salmonella enterica* sierotipo Typhimurium, responsabile della maggiore parte delle salmonellosi nel mondo, sia in topi normo che malnutriti (4,5).
- La somministrazione orale di *L. rhamnosus* CRL1505 incrementa la resistenza alle infezioni del patogeno *Streptococcus pneumoniae* sierotipo 14, sia in topi normo che malnutriti (4,5), incrementando le immunoglobuline anti-pneumococco A (IgA) nello strato tissutale delle vie aeree (4).
- La somministrazione orale di *L. rhamnosus* CRL1505 riduce l'incidenza di batteriemia in topi sia normo che malnutriti (4,5).
- La somministrazione orale di *L. rhamnosus* CRL1505 in topi ha permesso una precoce risposta immunitaria in seguito a stimolazione nasale con il Virus Respiratorio Sinciziale A2 (RSV) e il Virus Influenzale A/PR/8/24 (H1N1)(IFV) riducendo il danno polmonare (6,7).
- *L. rhamnosus* CRL1505 inattivato termicamente ha dimostrato la capacità di riproporre parzialmente i benefici della

controparte vitale quando somministrato per via intra-nasale, sia in modelli di infezione virale respiratoria (poly(I:C) che di reale infezione (RSV) (8).

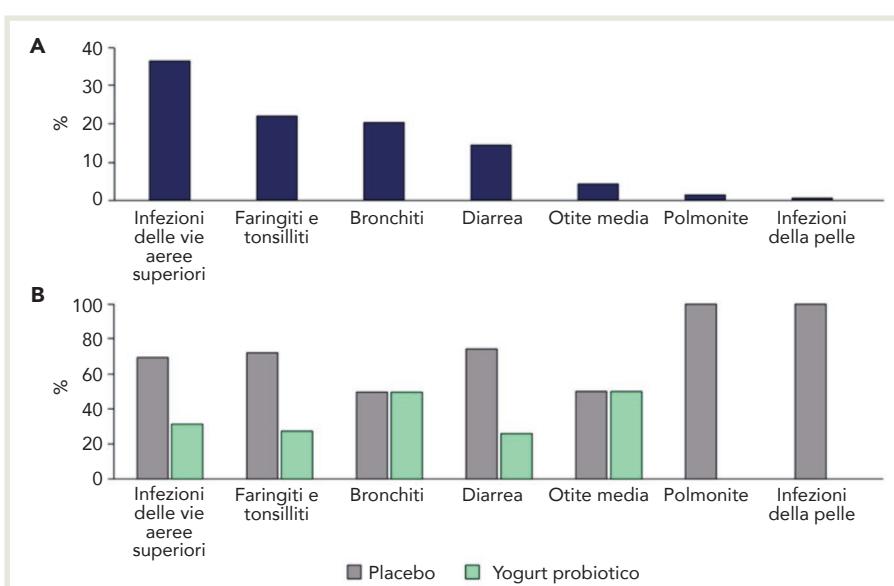
- La somministrazione orale di *L. rhamnosus* CRL1505 compensa le alterazioni nello sviluppo dei linfociti B osservabili in soggetti malnutriti (9).

### Studio Clinico

Uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo condotto da Villena e colleghi (2012) (10) ha coinvolto 298 bambini in età prescolare (2-5 anni) che hanno assunto sia yogurt contenente *L. rhamnosus* CRL1505 (>108 CFU/g) che yogurt senza l'aggiunta del probiotico.

L'assunzione per 5 giorni a settimana per 6 mesi ha mostrato:

- Una significativa riduzione del numero di infezioni in bambini che hanno consumato il probiotico contenuto nello yogurt. Su un totale di 132 bambini in cui sono state riscontrate le infezioni durante il periodo di studio, solo 1/3 apparteneva al gruppo probiotico che ha assunto *L. rhamnosus* CRL1505.
- La resistenza alle infezioni, nei bambini nel gruppo probiotico, si manifestava in maniera significativa quando riguardava il tratto respiratorio superiore (69% dei casi sono stati osservati nel gruppo placebo), faringiti e tonsilliti (il 72% dei casi stato segnalato nel gruppo placebo) e diarrea acuta (il 74% dei casi presente nel gruppo placebo) (Fig.1).
- Un ridotto utilizzo di antibiotici durante il periodo di studio nei bambini del gruppo trattato con *L. rhamnosus* CRL1505; al contrario nel gruppo placebo l'utilizzo di antibiotici è stato del 60% (Fig.2).

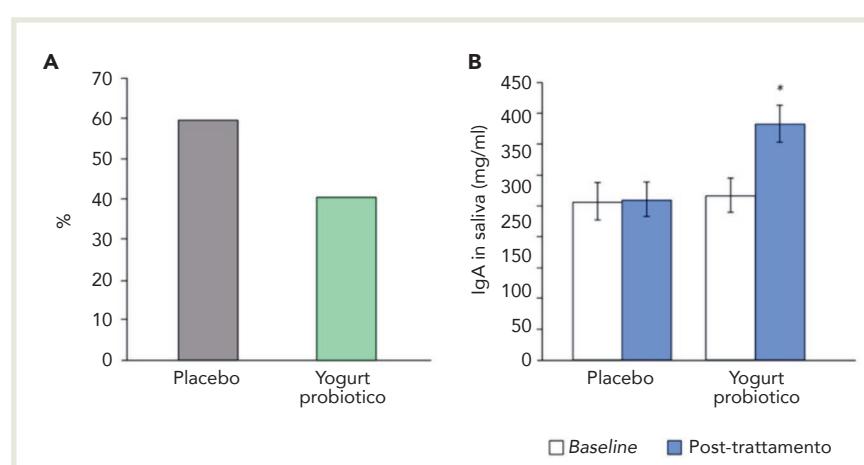


**Figura 2** - Distribuzione delle infezioni nello studio di coorte in accordo al tipo di infezione (A), e comparazione della proporzione di bambini che consumano il placebo o lo yogurt probiotico (B) (10).

- La concentrazione di IgA riscontrata nella saliva prelevata dal gruppo probiotico è stata significativamente più alta rispetto al gruppo placebo dopo 6 mesi di intervento (**Fig.3**), suggerendo un meccanismo d'azione simile a quello osservato negli studi pre-clinici.

## Bibliografia

- European Lung Foundation. Lung health in Europe facts & figures. Wakefield (United Kingdom): Charlesworth Press, 2013.  
[http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung\\_health\\_in\\_europe\\_facts\\_and\\_figures\\_web.pdf](http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf)
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S et al (2012) Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379(9832):2151-2161
- Taranto MP, Villena J, Salva S, Alvarez S, Savoy de Giori G et al (2013) Draft genome sequence of *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, an immunobiotic strain used in social food programs in Argentina. *Genome Announc* 1(4):e00627-13
- Salva S, Villena J, Alvarez S (2010) Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: Impact on intestinal and respiratory infections. *Int J Food Microbiol* 141(1-2):82-89
- Salva S, Núñez M, Villena J, Ramón A, Fonta G et al (2011) Development of a fermented goats' milk containing *Lactobacillus rhamnosus*: *in vivo* study of health benefits. *J Sci Food Agric* 91:2355-2362
- Chiba E, Tomosada Y, Vizoso-Pinto MG, Salva S, Takahashi T et al (2013) Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* improves resistance of infant mice against respiratory syncytial virus infection. *Int Immunopharmacol* 17:373-382
- Zelaya H, Tsukida K, Chiba E, Marranzino G, Alvarez S et al (2014) Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *Int Immunopharmacol* 19:161-173
- Tomosada Y, Chiba E, Zelaya H, Takahashi T, Tsukida K et al (2013) Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains



**Figura 3** - Uso dell'antibiotico durante il periodo di studio (A) e concentrazione di IgA nella saliva di bambini (B) (10).

differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection.

*BMC Immunol* 14:40

- Salva S, Merino MC, Agüero G, Gruppi A, Alvarez S (2012) Dietary supplementation with probiotics improves hematopoiesis in malnourished mice. *PLoS ONE* 7(2):e31171.
- Villena J, Salva S, Núñez M, Corzo J, Tolaba R et al (2012) Probiotics for everyone! The novel immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the beginning of social probiotic programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Industr* 1:189-198

### Per informazioni

[info@saccosystem.com](mailto:info@saccosystem.com)

[www.saccosystem.com](http://www.saccosystem.com)

### Sacco in a nutshell

Sacco è una family company che offre una vasta gamma di prodotti innovativi. Il core business include colture starter per la fermentazione alimentare (in particolare per prodotti lattiero-caseari) e integratori alimentari (fermenti lattici). Sacco fa parte di Sacco System, la rete aziendale biotech applicata alle industrie alimentari, nutraceutiche e farmaceutiche, insieme a Cagliificio Clerici, Centro Sperimentale del Latte e Kemikalia.

L'alta qualità dei prodotti, la continua innovazione, la capacità di lavorare a stretto contatto con i clienti e l'attenzione posta sulla formazione interna, sono i pilastri di Sacco. Negli ultimi anni l'azienda ha investito molto in R & S. Sacco distribuisce i propri prodotti in più di 110 Paesi nel mondo, ha certificazione ISO 22000 e un impianto certificato GMP.