

Lactobacillus plantarum LP_{LDL}[®]

Per la prevenzione ed il trattamento delle malattie cardiovascolari

Oggigiorno le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte in tutto il mondo. Tra i principali fattori di rischio per il loro sviluppo si annoverano, come più comuni, ipercolesterolemia ed ipertensione.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che, abbassando la pressione arteriosa, si ha una riduzione del 20-25% di infarto miocardico, del 35-40% di ictus e del 50% di scompenso cardiaco.

Condizioni di dislipidemia, quali ipertrigliceridemia ed elevato colesterolo totale, in particolare alti livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) o bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL), contribuiscono ad incrementare il rischio di malattie cardiache ed ictus. Da uno studio presentato al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) si evince che l'esposizione a lungo termine di livelli modestamente inferiori, sia di colesterolo LDL che di pressione arteriosa sistolica, è associata ad un rischio quasi del 90% inferiore di eventi cardiovascolari.

Nella patogenesi di queste malattie possono essere implicati sia fattori genetici che ambientali, tra i quali, una dieta malsana, stress, malattie correlate ed uso di farmaci. È noto che questi ultimi fattori possano incidere sulla composizione quali-quantitativa della flora intestinale ed è recente la scoperta che un alterato microbioma intestinale sia correlato a malattie cardiovascolari (1) ed ipertensione (2).

Lactobacillus plantarum LP_{LDL}[®] sviluppato da OptiBiotix, prodotto in Europa dall'azienda Sacco, può aiutare nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

Caratterizzazione del ceppo

Lactobacillus plantarum LP_{LDL}[®] è stato selezionato usando OptiScreen[®] di OptiBiotix, una piattaforma tecnologica di screening ad elevata capacità, progettata per identificare ceppi microbici con vie metaboliche che possono interagire con processi fisiologici umani e mediare effetti benefici, come la riduzione del colesterolo.

Da una raccolta di oltre 4000 candidati, LP_{LDL}[®] è stato scelto per la sua eccezionale capacità di idrolizzare i sali biliari ed abbassare il livello di colesterolo *in vitro*. L'idrolisi dei sali biliari è cruciale per la sopravvivenza batterica nelle difficili condizioni dell'intestino ed è uno dei meccanismi responsabili dell'attività ipocolesterolemizzante (3).

È stata testata la robustezza di LP_{LDL}[®] simulando condizioni di alte concentrazioni di sali biliari nell'intestino: sospensioni cellulari sono state incubate a 37°C per 3 ore in tampone PBS contenente rispettivamente 0,3, 0,5, 1 e 2% (peso/volume) di sali biliari (Oxgall). La vitalità cellulare alle tre ore ha dimostrato l'eccellente sopravvivenza di LP_{LDL}[®] in alte concentrazioni di sali biliari (**Fig.1**).

L'effetto delle concentrazioni di sali biliari sul tasso di crescita di LP_{LDL}[®] è stato valutato in terreno liquido mediante misurazione della densità ottica (OD₅₉₅) per un periodo di 19 ore (**Fig.2**).

Fino alla concentrazione dello 0,5% non ci sono effetti significativi dei sali biliari sulla crescita di LP_{LDL}[®].

Composizione e Specifiche tecniche

- LP_{LDL}[®] ha un genoma completamente sequenziato. Il suo profilo di sicurezza è stato testato *in silico* (valutazione genomica della sensibilità antibiotica, dell'assenza di virulenza e di fattori di patogenicità), *in vitro* (sensibilità antibiotica fenotipica secondo le linee guida EFSA, ammine biogene e produzione di D-lattato), ed *in vivo* (studi condotti in soggetti umani)
- LP_{LDL}[®] non contiene alcun gene collegato a patogenicità, virulenza o resistenza ad antibiotici
- LP_{LDL}[®] ha dimostrato un'eccezionale capacità di sopravvivenza e crescita anche in alte concentrazioni di sali biliari
- LP_{LDL}[®] ha un'ottima sopravvivenza al processo di liofilizzazione ed è molto stabile sia a 25 che a 5°C per 24 mesi
- il ceppo è prodotto in un impianto farmaceutico GMP

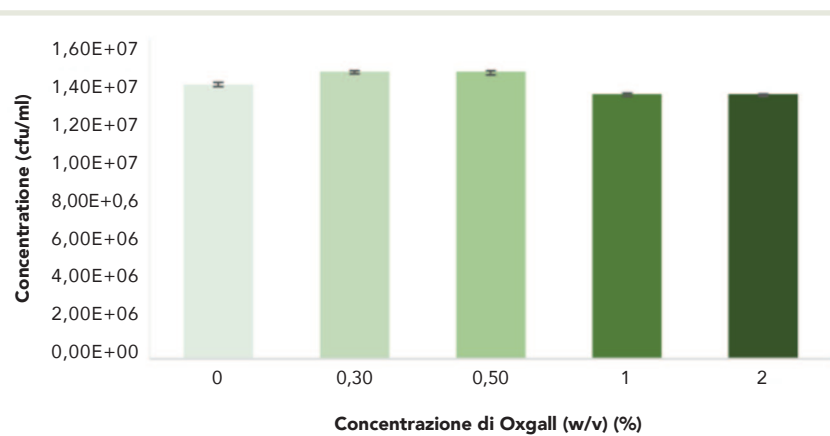


Figura 1 - Sopravvivenza di LP_{LDL}® dopo tre ore di incubazione a 37°C in PBS ed assenza/presenza di concentrazioni crescenti di sali biliari

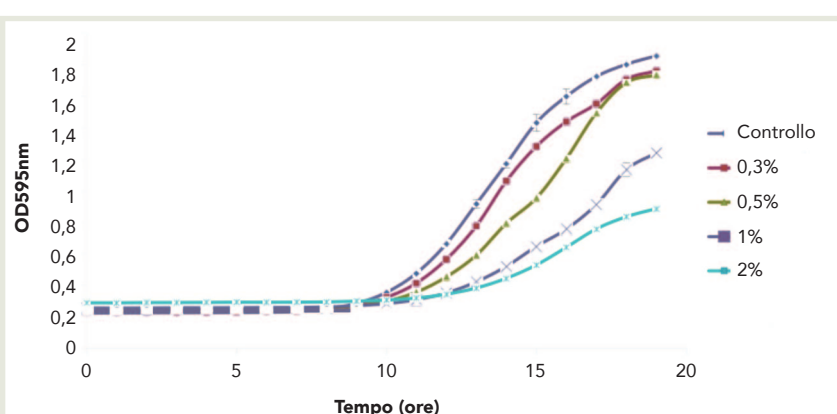


Figura 2 - Crescita di LP_{LDL}® in presenza di definite concentrazioni di sali biliari (Oxgall). La crescita è avvenuta in terreno liquido e monitorata mediante densità ottica (OD595) per un periodo di incubazione di 19 ore

è stato registrato all'European Culture General Collection con numero di accesso ECGC 13110402

- LP_{LDL}® non contiene alcun allergene in conformità con il regolamento (EU) No 1169/2011 ed è privo di BSE/TSE, OGM e coloranti.

Meccanismo d'azione

Il fegato ed il microbiota intestinale comunicano attraverso un'intenso e bidirezionale trasferimento di segnali (*cross talk*) conosciuto come asse fegato-intestino (4,5). Il fegato produce sali biliari dal colesterolo ed amminoacidi e li rilascia a livello dell'intestino per favorire la digestione dei nutrienti. Una volta esercitata la loro funzione, i sali biliari vengono riassorbiti e ricondotti al fegato per essere riciclati.

Questo è un processo molto efficiente ottimizzato nel corso dell'evoluzione. LP_{LDL}® può metabolizzare i sali biliari, facendoli precipitare e permettendo loro di essere espulsi senza ulteriori modificazioni chimiche (6). In questo modo una minore quota di sali biliari riciclabili stimola a livello epatico la sintesi *ex novo* che comporta la

necessità di assorbire colesterolo dal circolo sanguigno causandone la sua diminuzione a livello ematico.

Efficacia

All'università di Reading (UK), *L.plantarum* LP_{LDL}® è stato oggetto di uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo. Quarantasei partecipanti adulti (colesterolo 200-300mg/dl; età 30-65 anni) hanno ricevuto una dose giornaliera pari a 4*10⁹ cfu di LP_{LDL}® o di placebo per un periodo di dodici settimane, seguito da quattro settimane di *washout* (7). Gli effetti del trattamento valutati mediante diversi parametri (pressione arteriosa, colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi) sono stati considerati sia per l'intero gruppo che per sottogruppi ripartiti in relazione ai livelli basali di colesterolo totale (normale N-TC <5mM; lievemente elevato M-TC 5-5,9mM; elevato H-TC ≥6,0mM) o età (<50;50-59;≥60 anni) (Tab.1).

La Tabella 2 riassume alcuni dei principali risultati ottenuti dallo studio concernenti il gruppo in trattamento

attivo rispetto al placebo.

È da notare che alcuni di questi esiti indicano una forte rilevanza statistica ma, basandosi su sottoinsiemi con numeri piccoli, potrebbero richiedere ulteriori studi in coorti più ampie.

	<i>Livelli basali di colesterolo</i>	<i>Età</i>
	<5mM (N-TC)	<50anni
Attivo	12	9
Placebo	11	7
	5-5,9mM (M-TC)	50-59anni
Attivo	8	6
Placebo	9	12
	≥6,0mM (H-TC)	≥60anni
Attivo	3	8
Placebo	3	4

Tabella 1 - Stratificazione dei volontari partecipanti (in trattamento attivo LP_{LDL}®, che placebo) in sottogruppi ripartiti in relazione ai livelli basali di colesterolo totale o età

Parametri	Effetti (% vs placebo)	P value	Periodo di trattamento (settimane)	Tipologia di gruppo trattato
Colesterolo totale	-36,7%	0,045	0-6	H-TC \geq 6mM
Colesterolo LDL	-13,9%	0,030	0-12	N-TC<5mM
Colesterolo HDL	+14,7%	0,007	6-12	60+ anni
Trigliceridi	-53,9%	0,002	0-12	60+ anni
Pressione sistolica	-5,1%	0,003	6-12	tutti i volontari

Tabella 2 - Effetti di LP_{LDL}[®] (4*10⁹ cfu per 12 settimane) sui livelli di lipidi ematici e pressione sistolica

Quando comparati al placebo, i livelli di colesterolo totale (TC) hanno mostrato, in tutti i gruppi trattati, una riduzione nelle 12 settimane, evidenziando tuttavia significatività solo per i soggetti con elevati livelli di colesterolo totale (H-TC) nel periodo delle prime sei settimane (36,7% P=0,045).

Nel corso delle 12 settimane, la concentrazione di colesterolo HDL era 0,06mmol/l (4,5%) più alta nel gruppo in trattamento attivo rispetto al controllo. È interessante notare che la maggior parte degli effetti si è ottenuta nella seconda metà del periodo (6-12 settimane).

Stratificando ulteriormente i gruppi in relazione all'età, nei soggetti aventi più di 60 anni si è registrato un aumento significativo di colesterolo HDL (14,7%; P=0,007) rispetto al placebo.

Il colesterolo LDL dopo dodici settimane era ridotto in tutti i gruppi trattati, non mostrando effetti per i gruppi di controllo. I livelli di colesterolo LDL negli individui N-TC trattati si sono ridotti significativamente rispetto al placebo (13,9%, P=0,03).

La somministrazione di LP_{LDL}[®] denota una significativa riduzione del livello di trigliceridi in soggetti con età maggiore di 60 anni (12 persone), dove è stata osservata una differenza di 0,48 mmol/l (53,9%; P=0,002) tra i soggetti trattati e non, durante le dodici settimane di trattamento.

Una riduzione significativa di 6mmHg della pressione sanguigna sistolica è stata osservata nel gruppo trattato durante il periodo di trattamento dalle sei alle dodici settimane (5,1%; P=0,003).

Durante il periodo di trattamento (dodici settimane), non sono stati segnalati effetti gastrointestinali indesiderati o reazioni avverse, evidenziando che *L.plantarum* LP_{LDL}[®] è sicuro e ben tollerato.

Bibliografia

- Griffin JL, WangX, Stanley E (2015) Does Our Gut Microbiome Predict Cardiovascular Risk? A Review of the Evidence from Metabolomics. *Circ Cardiovasc Genetics* 8(1):187-191
- Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al (2017) Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 5:14
- Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Bras-sarte D et al (1998) Demonstration of Safety of Pro-biotics, a Review. *Int J Food Microbiol* 44(1): 93-106
- Montagner A, Korecka A, Polizzi A, Lippi Y, Blum Y et al (2016) Hepatic circadian clock oscillators and nuclear receptors integrate microbiome-derived signals. *Scientific Reports* 6, 20127
- Scott A (2017) Gut-liver axis: Menace in the microbiota. *Nature* 551, S95
- Begley M, Hill C, Gahan CGM (2006) Bile Salt Hydrolase Activity in Probiotics. *Appl Environ Microbiol* 72:3 1729-1738
- Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, Quercia S, Baldini J et al (2017) An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS ONE* 12(12): e0187964

Per informazioni
info@saccosystem.com
www.saccosystem.com

Sacco in a nutshell

Sacco è una *family company* che offre una vasta gamma di prodotti innovativi. Il *core business* include *culture 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 Caglifacio Clerici, CSL 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 9001 e un impianto certificato GMP.