

Impactul Probioticelelor asupra Sistemului Imunitar: O Perspectivă Holistică

The Impact of Probiotics on the Immune System: A Holistic Perspective

Folescu Mihai, Dumitrescu Eugenia, Orășan A. Sergiu, Florin Muselin, Alexandru O. Doma,
Cocoș I. Daiana, Cristina T. Romeo
FMV Timișoara

mikefolescu@gmail.com

Cuvinte cheie: probiotice, răspunsul imunitar, igiena, antibioretizenta, axa creier-intestin, imunitatea înnăscută.

Key words: probiotics, immune response, hygiene, antibiotic resistance, gut-brain axis, innate immunity.

Rezumat

Sistemul imunitar uman reprezintă o rețea complexă de celule, țesuturi și organe care colaborează pentru a apăra organismul împotriva invadatorilor nocivi. În ultimii ani, s-a manifestat un interes tot mai mare în ceea ce privește rolul probioticelor în reglarea răspunsurilor imunitare. Probioticele sunt definite ca microorganisme vii care aduc beneficii sănătății gazdei atunci când sunt administrate în cantități adecvate, astfel au atras atenția pentru potențialul lor de a influența pozitiv funcționarea sistemului imunitar. Tractul gastro-intestinal este gazda a trilioane de microorganisme, cunoscute sub numele de microbiomul intestinal, care joacă un rol fundamental în modelarea sistemului imunitar. Probioticele, în principal bacterii precum speciile *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, sunt componente integrale ale acestei comunități microbiene. Interacțiunea dintre probiotice și sistemul imunitar are loc prin intermediul axului gastrointestinal-imunitar, un sistem de comunicare bidirecțional între tractul digestiv și sistemul imunitar.

Abstract

The human immune system is a complex network of cells, tissues and organs that work together to defend the body against harmful invaders. In recent years, there has been increasing interest in the role of probiotics in regulating immune responses. Probiotics are defined as live microorganisms that benefit the health of the host when administered in adequate amounts thus they have attracted attention for their potential to positively influence the functioning of the immune system. The gastrointestinal tract is home to trillions of microorganisms, known as the gut microbiome, which play a fundamental role in shaping the immune system. Probiotics, mainly bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species, are integral components of this microbial community. The interaction between probiotics and the immune system occurs through the gastrointestinal-immune axis, a two-way communication system between the digestive tract and the immune system.

Introducere - Echilibrarea răspunsurilor imune adaptive.

Probioticele au un rol în echilibrarea răspunsurilor imune adaptive, care implică activarea limfocitelor T și B. Studiile au arătat că anumite tulpini de probiotice pot promova dezvoltarea celulelor T reglatoare (Tregs), care ajută la menținerea toleranței imune și previn răspunsurile inflamatorii excesive.

În plus, probioticele influențează producția de imunoglobuline, sporind capacitatea organismului de a iniția un răspuns imunitar eficient împotriva unor patogeni specifici. Inflamația cronică este implicată în diverse condiții de sănătate, inclusiv boli autoimune și afecțiuni metabolice. Probioticele manifestă proprietăți antiinflamatorii prin modularea

producției de citokine și promovarea eliberării de molecule antiinflamatorii. Acest efect antiinflamator contribuie la echilibrul general al sistemului imunitar și poate avea consecințe în prevenirea sau gestionarea afecțiunilor inflamatorii [1,2,5,6].

Aplicațiile terapeutice potențiale ale probioticelor în întărirea răspunsurilor imune se extind la diverse afecțiuni de sănătate, inclusiv boli infecțioase, afecțiuni alergice și boli inflamatorii intestinale. Cu toate acestea, este crucial să recunoaștem natura specifică a efectelor probioticelor la nivel de tulpină, deoarece diferite tulpini pot exercita influențe distincte asupra sistemului imunitar.

Pe măsură ce cercetarea în acest domeniu avansează, abordările personalizate pentru

intervențiile cu probiotice pot deveni mai prevalente, adaptând regimurile de probiotice la profilurile imune individuale.

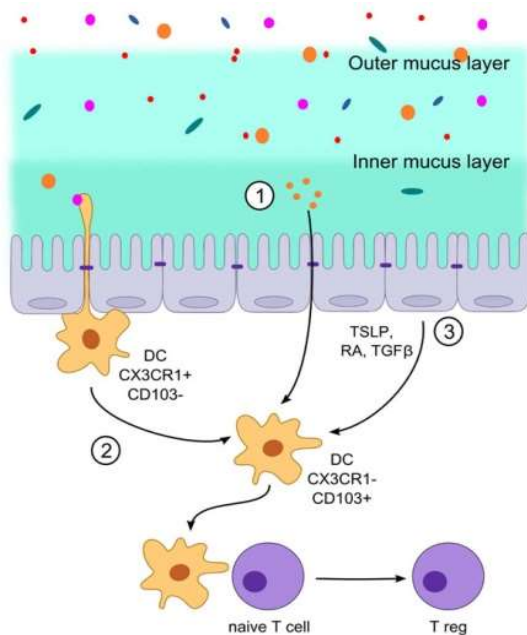


Figura 1. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli

Sursa: https://www.researchgate.net/figure/Potential-immunomodulatory-mechanisms-of-probiotic-lactobacilli-1-It-is-not-yet-clear_fig4_221699437 [40]

1. Rolul vital al probioticelor într-o lume excesiv de igienică

Într-o epocă dominată de o căutare necruțătoare a curățeniei și a igienei, rolul vital al probioticelor a apărut ca o contrabalansare la capcanele unei lumi excesiv de igienizate.

În timp ce curățenia este esențială pentru prevenirea răspândirii agenților patogeni, un mediu excesiv de igienic poate duce la un dezechilibru în microbiom, comunitatea complexă de microorganisme care locuiește în corpul uman [2,3,4,8].

Obsesia contemporană pentru curățenie și igiena a transformat mediile noastre de viață în peisaje sterile, pline de produse antibacteriene, dezinfectanți și o teamă generală de amenințările microbiene.

Cu toate acestea, această căutare necruțătoare a curățeniei a dat naștere din neatenție la o lume prea igienizată, în care echilibrul delicat al microbiomului uman este amenințat constant. În acest context,

încorporarea probioticelor apare ca un far de speranță, oferind un mijloc de a restabili și menține armonia microbiană într-o lume care uneori se îndreaptă spre curățenia excesivă.



Figura 2. Produse de curatat antibacteriene si antimicrobiale

Sursa: <https://www.thewbdelivery.com/discover-the-difference-between-antibacterial-and-antimicrobial/> [41]

2.1. Paradoxul igienei

Obsesia societății moderne pentru curățenie, alimentată de frica de boli infecțioase, a dat naștere unei situații paradoxale. În timp ce practicile stricte de igienă urmăresc să protejeze persoanele de agenții patogeni dăunători, ele îndepărtează din greșeală gama variată de microorganisme benefice care joacă un rol crucial în menținerea sănătății generale. Ipoteza de igienă sugerează că expunerea redusă la microbi la începutul vieții poate contribui la o susceptibilitate crescută la alergii și boli autoimune.

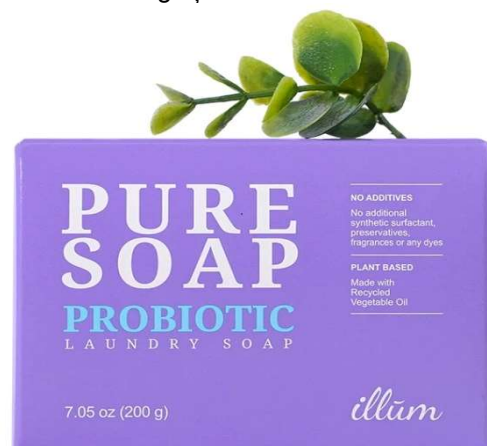


Figura 3. Săpun EM, (Effective Microorganisms), care este o tehnologie unică care combină microorganisme benefice naturale: bacterii lactice și drojdii.

Sursa: <https://getillum.ca/collections/laundry/products/probiotic-soap> [42].

Probioticele, adesea denumite bacterii „bune” sau „prietenoase”, servesc ca aliați microbieni în lupta împotriva consecințelor curățeniei excesive.

Aceste microorganisme vii, precum diferite tulpini de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, pot fi introduse în organism pentru a restabili echilibrul perturbat de practicile riguroase de igienă. Prin colonizarea intestinului și a altor suprafețe mucoase, probioticele contribuie la un microbiom divers și rezistent [9,11,14,15].

2.2. Creșterea rezistenței imune

Unul dintre rolurile fundamentale ale probioticelor este capacitatea lor de a modula sistemul imunitar. Într-o lume prea igienă, în care sistemele imunitare ar putea lipsi de expunere la diverși stimuli microbieni, probioticele acționează ca antrenori ai sistemului imunitar.

Ele ajută la educarea celulelor imunitare, promovând un răspuns echilibrat și robust la potențialele amenințări. Această modulare imunitară poate fi deosebit de benefică în reducerea riscului de alergii, infecții și tulburări inflamatorii [20, 21].

În timp ce căutarea curățeniei este incontestabil importantă în prevenirea răspândirii bolilor infecțioase, consecințele nedorite ale unei lumi excesiv de igienizate devin din ce în ce mai evidente.

Expunerea la o gamă variată de microorganisme este crucială pentru dezvoltarea și menținerea unui sistem imunitar sănătos. Lipsa diversității microbiene poate contribui la o susceptibilitate crescută la alergii, tulburări autoimune și alte probleme de sănătate - un aspect subliniat de ipoteza de igienă [25].

Într-o lume prea igienizată, în care sistemele imunitare ar putea lipsi de expunere la o varietate de provocări, probioticele joacă un rol crucial în modularea răspunsurilor imune.

Aceste bacterii prietenoase stimulează sistemul imunitar, promovând un mecanism de apărare echilibrat și rezistent.

Proprietățile de stimulare a sistemului imunitar ale probioticelor devin deosebit de relevante în mediile în care căutarea constantă

a sterilității poate compromite din neatenție capacitatea organismului de a genera răspunsuri imune eficiente [16,17,18].

2.3. Conexiunea intestin-creier

Cercetări recente au dezvăluit relația complicată dintre intestin și creier, cunoscută sub numele de axa intestin-creier.

Probioticele influențează nu numai sănătatea fizică, ci și bunăstarea psihică. Un mediu prea steril a fost asociat cu un risc crescut de probleme de sănătate mintală.

Probioticele, prin stimularea unui microbiom intestinal sănătos, pot contribui la rezistența emoțională și la claritatea mentală [17, 18, 19, 24, 25].

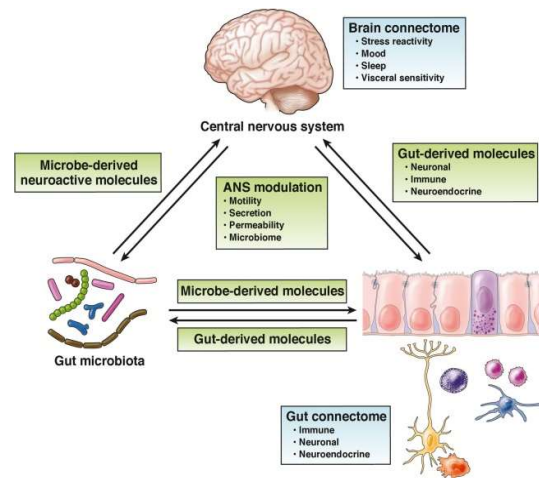


Figura 4. Axa creier-intestin

Sursa: <https://www.vital.ly/blog/Gut-brain-Axis/post=49/> [43]

Intestinul, denumit adesea „al doilea creier”, este un centru central pentru interacțiunea dintre organism și locuitorii săi microbieni.

Probioticele contribuie nu numai la sănătatea digestivă, ci și la bunăstarea generală, inclusiv la sănătatea mintală.

Cercetările emergente sugerează că axa intestin-creier joacă un rol vital în reglarea dispoziției și a funcției cognitive.

Probioticele, prin hrănirea unui microbiom intestinal sănătos, pot exercita efecte pozitive asupra sănătății mintale într-un mediu în care peisajul steril ar putea contribui la stres și anxietate.

2.4. Dincolo de antibiotice

Pe măsură ce navigăm într-un peisaj dominat de săpunuri antibacteriene, medii sterilizate și utilizarea excesivă a antibioticelor, recunoașterea importanței menținerii unui ecosistem microbial echilibrat este esențială.

Folosirea fără discernământ a antibioticelor, un alt semn distinctiv al unei societăți hiper igienică, poate duce la epuizarea atât a bacteriilor dăunătoare, cât și a celor benefice.

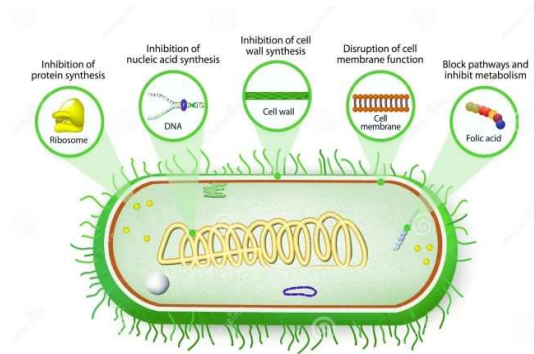


Figura 5. Mecanismul de acțiune al antibioticelor
Sursa: <https://thumbs.dreamstime.com/z/mechanisms-action-antimicrobials-antibiotic> [44]

Probioticele oferă o soluție naturală și țintită pentru a reface microbii benefici perturbați de terapia cu antibiotice. Acest lucru poate ajuta la atenuarea efectelor secundare ale antibioticelor și poate promova o recuperare mai rapidă [22, 23].

Probioticele oferă o soluție naturală pentru a contracara consecințele nedorite ale tratamentelor cu antibiotice prin completarea bacteriilor benefice care pot fi perturbate în timpul unor astfel de terapii. Această abordare dublă de a folosi antibiotice atunci când este necesar și de a încorpora probiotice pentru restaurare subliniază o abordare mai echilibrată și mai atentă a asistenței medicale.

3. Utilizarea probioticelor în igiena globală

În era modernă a cercetării medicale și a conștientizării asupra sănătății, probioticele au câștigat o importanță crescândă, devenind

protagonistele în menținerea și îmbunătățirea igienei globale.

Aceste microorganisme benefice au un impact semnificativ asupra sănătății umane și a mediului înconjurător, jucând un rol vital în promovarea unui echilibru microbiologic esențial pentru bunăstarea societății.

3.1. Probioticele în igiena personală

Un aspect crucial al igienei personale este menținerea unui echilibru sănătos al florei microbiene, în special în zonele sensibile ale corpului.

Probioticele, prin capacitatea lor de a coloniza și de a promova o populație diversificată de bacterii benefice, contribuie la prevenirea și combaterea infecțiilor, inclusiv a celor asociate cu igiena personală.

De exemplu, utilizarea probioticelor în produse de igienă intimă poate ajuta la menținerea unui pH echilibrat și la prevenirea proliferării bacteriilor patogene [31, 32].



Figura 6. Sapun pentru igiena intima cu probiotice (*Bacillus coagulans*)

Sursa:

<https://www.candidafreedom.com/product/candida-freedom-probiotic-soap-4-oz-bar-lemon-original> [45]

3.2. Probioticele în curățenia mediului

Rolul probioticelor în igiena globală se extinde dincolo de corpul uman și ajunge la mediul înconjurător. Produsele de curățenie tradiționale pot să distrugă atât bacteriile nocive, cât și cele benefice, perturbând astfel

echilibrul microbiologic al unui mediu. În schimb, produsele de curățenie bazate pe probiotice aduc un beneficiu dublu: nu doar că elimină murdăria și bacteriile patogene, dar și promovează creșterea bacteriilor benefice care ajută la menținerea unui mediu mai sănătos și mai echilibrat [30].



Figura 7. Veo active-probiotics o formulă care este alimentată de milioane de probiotice ce biodegradează murdăria ascunsă și murdăria din adâncimea suprafețelor din bucătărie
Sursa: <https://www.veocleaner.com> [46]

3.3. Probioticele în lupta împotriva infecțiilor globale

În contextul amenințărilor la nivel global, cum ar fi pandemiile, probioticele joacă un rol crucial în consolidarea sistemului imunitar al individului.

Un sistem imunitar puternic poate face față mai eficient atacurilor de agenți patogeni, contribuind astfel la prevenirea și controlul răspândirii bolilor infecțioase la nivel global.

Suplimentarea dietei cu probiotice sau utilizarea lor în alimentație poate spori rezistența organismului și poate reduce riscul îmbolnăvirilor [28,29].

În fața sterilității, probioticele apar ca gardieni microbieni, oferind un mijloc natural și eficient de a reintroduce bacteriile benefice în ecosistemul uman.

Aceste microorganisme vii, predominant tulpini de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, joacă un rol esențial în susținerea comunității microbiene diverse care constituie microbiomul uman. Probioticele acționează ca întăriri,

ajutând la refacerea și menținerea echilibrului delicat perturbat de atacul agenților antibacterieni [27,29].



Figura 8. Suplimente cu probiotice: *Lactobacillus acidophilus* La-14 (100 milioane UFC)

Sursa: <https://www.desertcart.ae/products/1305349-nature-s-bounty-probiotic-acidophilus-100-tablets-pack-of-2-packaging-may-vary> [47]

3.4. Probioticele și sustenabilitatea

Probioticele au devenit un element esențial în promovarea igienei globale, având un impact semnificativ asupra sănătății individuale și a mediului înconjurător.

De la menținerea echilibrului microbionic al corpului uman la contribuția la curățenia durabilă a mediului, aceste microorganisme benefice aduc un beneficiu holistic.

Într-o lume preocupată de sănătate și sustenabilitate, recunoașterea rolului vital al probioticelor în igiena globală devine tot mai evidentă și esențială pentru un viitor sănătos și echilibrat.

O perspectivă importantă în lumea modernă este legată de sustenabilitate și reducerea impactului asupra mediului. Probioticele, fiind organisme vii și biodegradabile, se încadrează în tendințele de mediu prietenoase.

Acestea pot să înlocuiască substanțele chimice agresive din produsele de igienă și curățenie, contribuind la reducerea poluării și la protejarea ecosistemelor [35].

4. Microbiomul și sistemul imunitar

Funcția principală a tractului gastro-intestinal (GI) constă în procesele de digestie și absorbție a nutrienților prezenți în lumenul intestinal.

Pe lângă acești nutrienți proveniți din alimente, în intestin pot pătrunde și

microorganisme exogene, precum bacterii, fungi, paraziti și viruși. Abundența celulelor imune innăscute și a celulelor imune adaptive care coabitează cu trilioanele de microorganisme comensale benefice în tractul gastrointestinal impune necesitatea unei bariere eficiente. Această barieră are rolul de a regla interacțiunile gazdă-microbiom și de a menține homeostazia tisulară.

4.1. Flora intestinală normală

Mediul din tractul gastro-intestinal uman nu este uniform, ci prezintă diferențe semnificative între stomac și colon.

De aceea, nu este surprinzător că comunitățile microbiene rezidente în diversele secțiuni ale tractului digestiv variază în mai multe aspecte, cum ar fi densitatea celulelor, compoziția și activitatea metabolică.

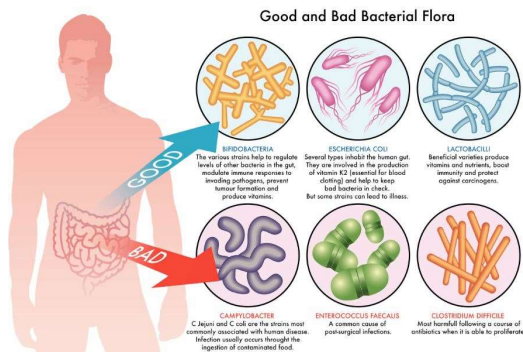


Figura 9. Flora intestinala normala

Sursa: <https://www.wrinklescenter.com/5-interesting-facts-about-the-intestinal-flora/> [48]

La nivelul stomacului se găsesc: *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus parasanguinis*, diverse specii de *Prevotella* și *Porphyromonas*, *Rothia dentocariosa*, *Atopobium parvulum* și *Fusobacterium nucleatum*.

Se poate presupune că habitatul principal al multor dintre aceste specii este cavitatea bucală, de unde ajung în stomac prin înghițire.

Bacteriile identificate în conținutul gastric cuprind *Lactobacillus spp.* și *Streptococcus spp.*, fiind capabile să reziste la pH-ul relativ scăzut. O proporție semnificativă a microorganismelor din intestinul subțire sunt anaerobe facultative, însă această proporție scade de la duoden către ileonul terminal,

deoarece nivelul de oxigen devine tot mai limitat, iar potențialul redox scade.

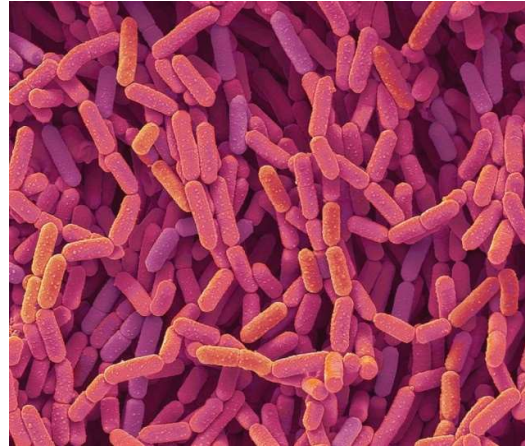


Figura 10. Lactobacillus Rhamnosus - micrografie electronică cu scanare colorată

Sursa: *Lactobacillus Rhamnosus Bacteria* is a photograph by Steve Gschmeissner/science Photo Library uploaded on September 15th, 2018 <https://fineartamerica.com> [49]

Aici întâlnim bacterii precum: grupurile *Lactobacillales*, *Clostridiales* și grupul *Veillonella*, precum și speciile înrudite cu *Streptococcus bovis*, *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus obeum* și *Bacteroides plebeius*.

La nivelul colonului și fecalelor întâlnim diverse genuri precum: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (*Bifidobacterium spp.*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* și *Cyanobacteria*.

4.2. Microbiomul și epiteliul intestinal

Flora microbiană normală joacă un rol esențial în activarea sistemului imunitar robust al mucoasei la indivizii sănătoși.

Intestinul subțire uman este dotat cu 200 până la 300 de plăci Peyer (definite ca agregate de >10 foliculi limfoizi) și zeci de mii de foliculi izolați [33]. În contrast, mucoasa colonului nu include plăci Peyer, ci prezintă numeroși foliculi unici [33, 34].

Plăcile Peyer sunt caracterizate de prezența constantă a centrilor germinativi mari și a zonelor active de celule T între foliculii de celule B [37].

Spațiul dintre foliculi este, de asemenea, bogat în limfocite în epiteliu și lamina propria [36, 38].

În intestinul subțire, aproximativ 1 limfocit se găsește pentru fiecare 10 celule epiteliale.

În colon, raportul este de 2 până la 5 limfocite la 100 de celule epiteliale. Lamina propria, în special în intestinul subțire, este populată de celule CD4+ și celule plasmatiche IgA, precum și de macrofage, celule dendritice, mastocite și, ocazional, eozinofile.

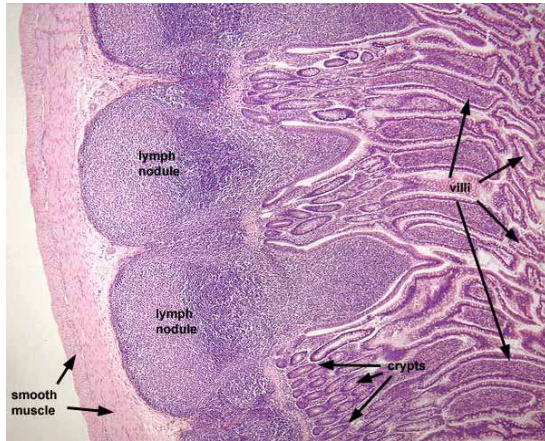


Figura 11. Placile Peyer – Intestinul subțire
Sursa: <https://histology.siu.edu/erg/GI196b.htm> [50]

Epiteliul intestinal nu doar îndeplinește un rol esențial în menținerea unei relații homeostatice între gazdă și microbii prezenți, ci constituie și prima linie de apărare împotriva agenților patogeni și microbilor.

Drept urmare, celulele epiteliale intestinale au dezvoltat diverse mecanisme de răspuns la prezența microbilor, fie ei comensali sau non-comensali.

Aceste celule au capacitatea de a restricționa fizic translocarea micro-organismelor potențial dăunătoare din tractul intestinal în țesutul înconjurător, furnizând astfel o barieră fizică.

De asemenea, ele eliberează peptide antimicrobiene și mucus, care controlează compoziția și localizarea microbiană.

În ciuda funcției sale de barieră, epiteliul intestinal joacă un rol crucial în transmiterea semnalelor de la suprafața barierei către sistemul imunitar al mucoasei subiacente.

Orice deficiențe în aceste funcții pot avea consecințe semnificative asupra homeostaziei intestinale și au fost identificate ca factori cheie în patogeniza inflamației intestinale.

4.3. Structura imunitară a epiteliului intestinal

Pentru a facilita absorbția eficientă a nutrienților, intestinul subțire este pliat într-un număr mare de invaginări tubulare, cunoscute sub denumirea de cripte, și în si in vilozități asemănătoare degetelor (Marshman et al., 2002; Ziv și Bendayan, 2000).

Această configurare permite mărirea semnificativă a suprafeței disponibile. În special în porțiunea inferioară a intestinului subțire (ileon), regiunile criptelor sunt întrerupte de foliculii limfoizi agregați, cunoscuți sub numele de placile lui Peyer (PP) (Mowat, 2003).

Aceste plăci Peyer conțin grupuri de agregate limfoide situate în submucoasa intestinului subțire și găzduiesc numeroase celule imunitare, inclusiv celule B, celule T și celule dendritice (Jung et al., 2010). Deasupra epiteliului, acești foliculi limfoizi sunt compuși din celule epiteliale specializate, denumite celule microfold (M) (Corr et al., 2008; Mabbott et al., 2013; Miller et al., 2007).

Celulele M (microfold) facilitează trecerea conținutului luminal și întâlnirea acestuia cu celulele prezentatoare de antigen (APC) situate mai în profunzime.

Procesele de absorbție a apei și compactare a scaunului pentru o eliminare rapidă au loc predominant în intestinul gros (Kvietys și Granger, 2010).

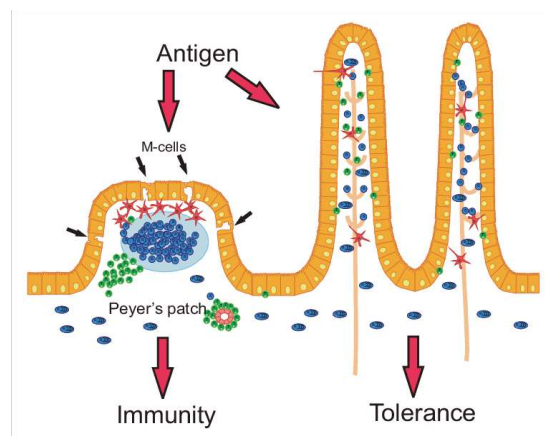


Figura 12. Celulele M microfold –
Sursa: https://www.researchgate.net/figure/Antigen-uptake-in-the-intestine-Antigen-might-enter-through-microfold-M-cells-in_fig1_240052759 [51]

Deoarece vilozitățile ar interfera cu acest proces, epiteliul colonic este organizat în

numeroase cripte extinse, asociate cu o suprafață luminală plană (Barker, 2014).

Colonul include, de asemenea, țesut limfoid asociat intestinului, cum ar fi foliculii limfoizi izolați, care prezintă similarități cu placile Peyer din intestinul subțire (Gibbons și Spencer, 2011).

4.4. Relația dintre epiteliul intestinal și celulele imunitare

Flora microbiană influențează răspunsurile imune, deoarece componentele celulei bacteriene, cum ar fi lipopolizaharidele sau peptidoglicanul, sunt modulatori extrem de puternici ai imunității in vitro și in vivo.

În 1997 s-a descoperit existența receptorilor de recunoaștere a modelelor de mamifere (PRR) și a receptorilor de tip toll (TLR), a căror funcție este de a recunoaște structurile conservate pe bacterii și virusi.

Există acum dovezi abundente că semnalizarea prin TLR afectează funcția celulelor dendritice, ceea ce determină diferențierea celulelor T și răspunsurile anticorpilor la antigenele dependente de celulele T [36,38].

În timpul infecțiilor intestinale, celulele laminei proprii și/sau celulele enterice exprimă o varietate extinsă de citokine inflamatorii, furnizând astfel semnale continue despre starea de activare a ambelor compartimente.

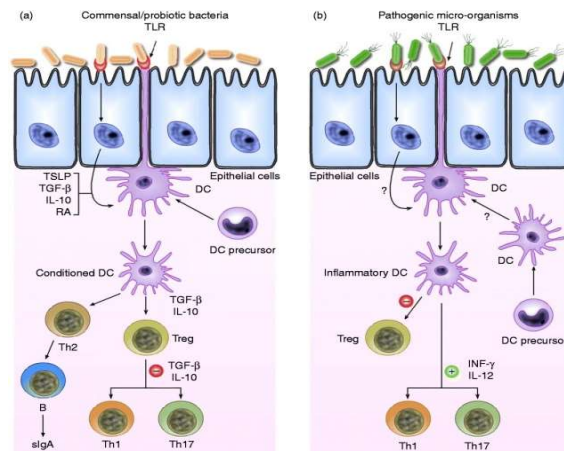


Figura 13. Rolul receptorilor Toll-like în dezvoltarea imunotoleranței mediate de probiotice

Sursa: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/role-of-tolllike-receptors-in-the-development-of-immunotolerance-mediated-by-probiotics> [52]

Această interacțiune are un rol crucial în apărarea împotriva agenților patogeni intestinali. Rezistența la colonizarea de către agenții patogeni poate fi reglată fie prin inhibarea directă de către microbiota gazdă, fie indirect prin răspunsurile imune ale gazdei mediate de microbiom.

Bacteriile comensale și cele patogene angajează receptori de tip Toll-like (TLR), generând răspunsuri imune distincte.

Bacteriile comensale și probioticele interacționează cu bariera celulelor epiteliale intestinale și cu celulele dendritice (DC) rezidente în intestin.

Această interacțiune duce la exprimarea unor citokine precum IL-10, factorul de creștere transformant (TGF)-β și limfopoietina stromală timică (TSLP) în celulele epiteliale intestinale.

Activarea TLR mediată de bacterii stimulează reglarea în sus a TGF-β și IL-10, ceea ce poate limita capacitatea de răspuns a DC intestinale, contribuind la expansiunea și/sau supraviețuirea celulelor T cu rol reglator și restrângând abilitatea de a iniția răspunsuri ale celulelor Th1, Th2 și Th17.

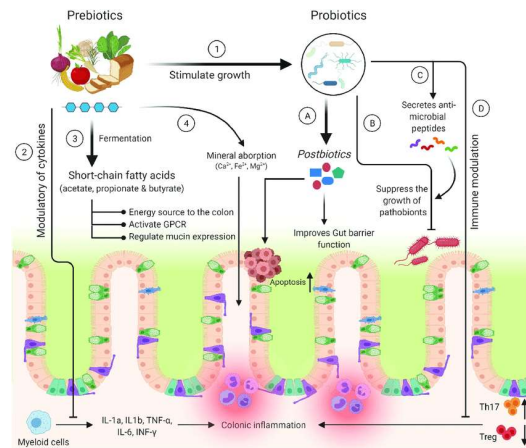


Figura 14. Mecanisme de acțiune a prebiotice și probiotice.

Sursa: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-prebiotics-and-probiotics-The-health-benefits-of-prebiotics-on_fig1_354937700 [53]

Bacteriile patogene posedă factori de virulență care interacționează cu bariera celulelor epiteliale intestinale și cu DC rezidente în intestin. Invazia epiteliului și interacțiunea directă cu DC activează TLR, determinând o creștere a producției de citokine proinflamatorii,

inclusiv interferon (INF)- γ și IL-12, care pot iniția răspunsurile celulelor Th1, Th2 și Th17. RA, acid retinoic; sIgA, Ig A secretată; Th, celula T helper; Treg, celula reglatoare T.

De exemplu, microbii comensali contribuie la rezistența împotriva colonizării de către agenții patogeni invadatori, cum ar fi *Salmonella typhimurium*, prin stimularea sistemului imunitar.

Acest lucru se realizează printr-un microbiom specific care sprijină producția de IFN- γ antibacterian de către celulele imune innăscute și adaptative. IFN- γ poate induce mecanisme de apărare în epiteliul intestinal, inclusiv secreția de peptide antimicrobiene, generarea de vacuole umplute cu mucus de către celulele caliciforme și eliberarea de mucus în lumenul intestinal.

4.4. Mecanismul de acțiune al probioticelor

Principalele mecanisme de acțiune asociate cu activitatea probioticelor în interacțiunea cu mucoasa intestinală sunt:

- **Legare Competitivă și Excludere:** Tulpinile probiotice pot înlocui bacteriile inofensive prin competiția pentru locurile de atașare (1) sau prinuciderea/inhibarea creșterii bacteriilor patogene prin producerea de compuși antibacterieni sau reducerea pH-ului local (2).
- **Imunomodulare:** Probioticele au capacitatea de a modula sistemul imunitar prin stimularea celulelor imune ale gazdei, inclusiv inducerea producției de citokine (3) sau creșterea secreției de imunoglobulina IgA la nivel local (4).
- **Neutralizarea Toxinelor:** Bacteriile probiotice pot neutraliza și elimina toxinele din intestin (5).
- **Influența Asupra Integrității Tissulare:** Probioticele pot afecta integritatea epitelială și tisulară prin sinteza în doze mici de oxid nitric (NO) (6), stimularea producției de mucus (7), promovarea proliferării celulelor epiteliale intestinale (8), inhibarea producției de carcinogeni endogeni (9) și furnizarea de nutrienți prin

producția de acizi grași cu catenă scurtă (SCFA).

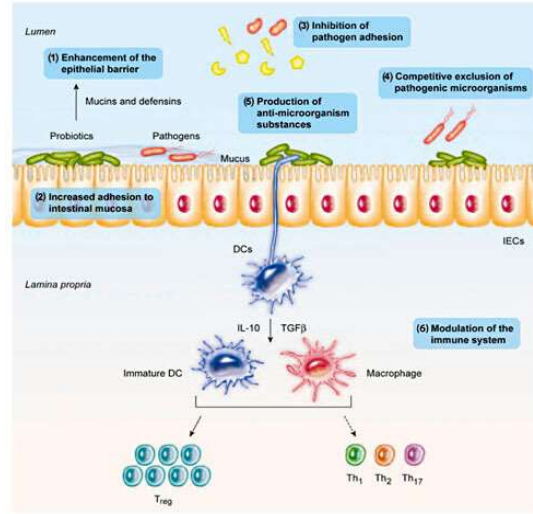


Figura 15. Interacțiunea probioticelor cu sistemul imunitar

Sursa: https://www.researchgate.net/figure/Major-mechanisms-of-action-of-probiotics_fig1_272021145 [54]

Un alt mecanism relevant de acțiune asociat cu probioticele constă în capacitatea lor de a modula sistemul imunitar, implicând activarea celulelor limfoide din țesutul limfoid asociat intestinului prezent în lamina propria și submucoasă.

Explicația rolului de imunomodulare al probioticelor, ilustrat adesea prin utilizarea lui *Lactobacillus rhamnosus* ca model, constă în reducerea producției de citokine inflamatorii proinflamatoare, cum ar fi factorul de necroză tumorală α (TNF- α) și interleukinele 6 și 12 (IL-6 și IL-12), de către celulele dendritice imature, în timp ce stimulează producția de IL-12 și IL-18 de către celulele dendritice mature (Saxelin et al., 2005).

Aceste interacțiuni cu țesutul limfoid pot surveni prin intermediul microorganismului intact sau a fragmentelor acestuia, cum ar fi peretele celular peptidoglican, complexe de acid lipoteicoic (LTA), proteinele din stratul S și motivele nemetilate de citozină-fosfat-guanină (CpG) ale ADN-ului, sau prin metaboliții produși în situ (Ouwehand et al., 1999).

Aderența probioticelor la celulele gazdă poate iniția o cascada de semnalizare care conduce la modularea imunității sau, alternativ,

poate răspunde la eliberarea de factori solubili (Oelschlaeger, 2010), inclusiv recunoașterea receptorilor sau a receptorilor de tip Toll (TLR).

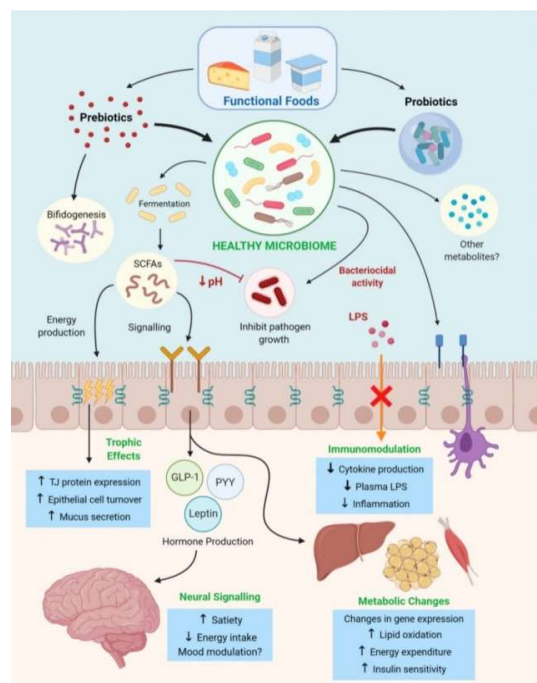


Figura 16. Mecanismele prin care prebioticele și probioticele, inițiază modificări metabolice pentru a contracara dezvoltarea obezității și a sindromului metabolic include: generarea de produși metabolici microbieni, de acizi grași cu catenă scurtă (SCFA), acidificarea pH-ului luminal, reglarea sistemului imunitar prin modularea producției de citokine, facilitarea senzației de sațietate prin semnalizarea pe ruta intestin-creier și îmbunătățirea metabolismului oxidativ

Sursa: <https://www.provivapharma.com/microbial-medicine-prebiotic-and-probiotic-functional-foods-to-target-obesity-and-metabolic-syndrome> [55]

Celulele imune utilizează TLR specializate pentru a detecta diferite componente microbiene separat sau simultan. Activarea diferitelor TLR declanșează răspunsuri variate ale gazdei, permitând modularea sistemului imunitar (Marteau și Shanahan, 2003). Principalele răspunsuri imune asociate cu evenimentele de infecție includ, în general, sistemul imunitar dobândit, care constă în principal din limfocitele B și limfocitele T sensibilizate (Th1, Th2 și Th3), precum și sistemul imunitar înnăscut, care cuprinde în principal macrofagele și celulele naturale ucigăse (NK) (Nomot, 2005).

Celulele dendritice (DC), reprezentând celule prezentatoare de antigen care inițiază răspunsul în mucoasa intestinală și joacă un rol crucial în reglarea imună a echilibrului dintre celulele T helper Th1, Th2 și Th3 (Marteau et al., 2002).

5. Concluzii

Recunoașterea importanței diversității microbiene și înțelegerea echilibrului delicat al microbiomului este crucială pentru menținerea sănătății generale. Probioticele, prin încurajarea armoniei microbiene, nu numai că ajută la rezistența imunitară și sănătatea intestinului, dar reprezintă și o dovadă a necesității unei abordări mai nuanțate a curățeniei - una care să recunoască relația simbiotică dintre oameni și microorganismele care împart spațiile lor de viață. În acest dans delicat între sterilitate și simbioză, probioticele oferă o cale de restabilire a echilibrului și de a promova o conviețuire mai sănătoasă cu lumea microbiană.

În concluzie, relația dintre probiotice și răspunsul imunitar este un domeniu fascinant de cercetare cu perspective promițătoare pentru sănătatea umană.

Axul gastro-intestinal-imunitar servește ca o interfață dinamică în care probioticele interacționează cu sistemul imunitar, influențând atât răspunsurile înnăscute, cât și cele adaptative. Pe măsură ce înțelegerea acestor interacțiuni se aprofundează, exploatarea potențialului probioticelor de a modula funcționarea sistemului imunitar poate deschide noi direcții pentru strategii preventive și terapeutice în domeniul sănătății.

Bibliografie

1. **Cremon C., Barbaro M.R., Ventura M., Barbara G.** Pre- and probiotic overview. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2018**; 43:87–92. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.010.
2. **Cristina RT, Teusdea.** Ghid de farmacie și terapeutică veterinară, 2008, Editura Brumar, Timisoara.
3. **Damián M.R., Cortes-Perez N.G., Quintana E.T., Ortiz-Moreno A., Noguez C.G., Cruceño-Casarrubias C.E., Pardo**

- M.E.S., Bermúdez-Humarán L.G.** Functional Foods, Nutraceuticals and Probiotics: A Focus on Human Health. *Microorganisms*. 2022; 10:1065. doi: 10.3390/microorganisms 10051065.
4. **Ding S., Yan W., Ma Y., Fang J.** The impact of probiotics on gut health via alternation of immune status of monogastric animals. *Anim. Nutr.* 2021; 7:24–30. doi: 10.1016/j.aninu.2020.11.004.
 5. **Donaldson D.S., Else K.J., Mabbott N.A.** The Gut-Associated Lymphoid Tissues in the Small Intestine, Not the Large Intestine, Play a Major Role in Oral Prion Disease Pathogenesis. *J. Virol.* 2015; 89:9532–9547. doi: 10.1128/JVI.01544-15.
 6. **Eslami M., Bahar A., Keikha M., Karbalaee M., Kobylak N.M., Yousefi B.** Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol. Immunopathol.* 2020; 48: 771–788. doi: 10.1016/j.aller.2020.04.005.
 7. **Fanning S., Hall L.J., Cronin M., Zomer A., MacSharry J., Goulding D., Motherway M.O.C., Shanahan F., Nally K., Dougan G., et al.** Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109:2108–2113. doi: 10.1073/pnas.1115621109.
 8. **George Kerry R., Patra J.K., Gouda S., Park Y., Shin H.S., Das G.** Benefaction of probiotics for human health: A review. *J. Food Drug Anal.* 2018; 26:927–939. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.002.
 9. **Hansen I.S., Baeten D.L.P., den Dunnen J.** The inflammatory function of human IgA. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018; 76:1041–1055. doi: 10.1007/s00018-018-2976-8.
 10. **Hevia A., Delgado S., Sánchez B., Margolles A.** Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front. Microbiol.* 2015; 80:1363–1376. doi: 10.3389/fmicb.2015.01285.
 11. **Hollenberg M.D., Epstein M.** The innate immune response, microenvironment proteinases, and the COVID-19 pandemic: Pathophysiologic mechanisms and emerging therapeutic targets. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12:48–62. doi: 10.1016/j.kisu.2021.12.001.
 12. **Kim Y.-K., Shin C.** The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Curr. Neuropsychopharmacol.* 2018;1 6:559–573. doi:10.2174/1570159X15666170915141036.
 13. **Kogut M.H., Lee A., Santin E.** Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult. Sci.* 2020; 99:1906–1913. doi: 10.1016/j.psj.2019.12.011.
 14. **Li A., Wang Y., Li Z., Qamar H., Mehmood K., Zhang L., Liu J., Zhang H., Li J.** Probiotics isolated from yaks improves the growth performance, antioxidant activity, and cytokines related to immunity and inflammation in mice. *Microb. Cell Fact.* 2019; 18:112. doi: 10.1186/s12934-019-1161-6.
 15. **Li H., Liu F., Lu J., Shi J., Guan J., Yan F., Li B., Huo G.** Probiotic Mixture of *Lactobacillus plantarum* Strains Improves Lipid Metabolism and Gut Microbiota Structure in High Fat Diet-Fed Mice. *Front. Microbiol.* 2020; 11:512. doi: 10.3389/fmicb.2020.00512.
 16. **Liu K.** Dendritic Cells. *Encycl. Cell Biol.* 2016; 3:741–749.
 17. **Ly, N.P., Litonjua, A., Gold, D.R. and Celed. J.C. (2011)** Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127, 1087–1094.
 18. **Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K.** The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients.* 2020; 12:1107. doi: 10.3390/nu12041107.
 19. **Marteau, E. (2001)** Prebiotics and probiotics for gastrointestinal health. *Clin. Nutr.*, 20, 41–45.
 20. **Marteau, P. and Shanahan, F. (2003)** Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action

- and side-effects *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 17, 725–740.
21. **Marteau, P., Seksik, P. and Jian, R. (2002)** Probiotics and health: new facts and ideas. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 13, 486–489.
 22. **Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC.** Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. **2023** Jan 2;12(1):184. doi: 10.3390/cells12010184. PMID: 36611977; PMCID: PMC9818925.
 23. **Ménard O., Gafa V., Kapel N., Rodriguez B., Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J.** Characterization of immunostimulatory CpG-rich sequences from different *Bifidobacterium* species. *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**; 76:2846–2855. doi: 10.1128/AEM.01714-09.
 24. **Mörbe U.M., Jørgensen P.B., Fenton T.M., von Burg N., Riis L.B., Spencer J., Agace W.W.** Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol.* **2021**; 14:793–802. doi: 10.1038/s41385-021-00389-4.
 25. **Ola Skold, (2011)**, Antibiotics and antibiotic resistance, Editura John Wiley & Sons, Inc. ePDF ISBN: 978-1-118-07556-2.
 26. **P van Baarlen, Wells JM, Kleerebezem M.** Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol.* **2013** May; 34 (5):208-15. doi: 10.1016/j.it.2013.01.005. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485516.
 27. **Peng X., Ed-Dra A., Song Y., Elbediwi M., Nambiar R.B., Zhou X., Yue M.** *Lacticaseibacillus rhamnosus* alleviates intestinal inflammation and promotes microbiota-mediated protection against *Salmonella* fatal infections. *Front. Immunol.* **2022**; 13:973224. doi: 10.3389/fimmu.2022.973224.
 28. **Plaza-Diaz J, Gomez-Llrente C, Fontana L, Gil A.** Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20(42):15632–49. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15632. PMID: 25400447; PMCID: PMC4229528.
 29. **Ranjha M.M.A.N., Shafique B., Batool M., Kowalczewski P.L., Shehzad Q., Usman M., Manzoor M.F., Zahra S.M., Yaqub S., Aadil R.M.** Nutritional and Health Potential of Probiotics: A Review. *Appl. Sci.* **2021**; 11:11204. doi: 10.3390/app112311204
 30. **Salminen, S., Nybom, S., Meriluoto, J., Collado, M.C., Vesterlund, S. and El-Nezami, H. (2010)** Interaction of probiotics and pathogens—benefits to human health? *Curr. Opin. Biotechnol.*, 21, 157–167.
 31. **Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A.** Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**; 61:1600240. doi: 10.1002/mnfr.201600240
 32. **Snigdha S., Ha K., Tsai P., Dinan T.G., Bartos J.D., Shahid M.** Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan. *Pharmacol. Ther.* **2022**; 231:107978.
 33. **Stein, K., Borowickia, A., Scharlaua, D., Schettlera, A., Scheub, K., Obstb, U. and Gleia, M. (2012)** Effects of synbiotic fermentation products on primary chemoprevention in human colon cells. *J. Nutritional Biochem.*, 23, 777–784.
 34. **Thursby E., Juge N.** Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* **2017**; 474:1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
 35. **Vamanu E., Gatea F.** Correlations between Microbiota Bioactivity and Bioavailability of Functional Compounds: A Mini-Review. *Biomedicines.* **2020**; 8:39. doi: 10.3390/biomedicines8020039.
 36. **Vijay K.** Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int. Immunopharmacol.* **2018**; 59:391–412. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.002.
 37. **Vlasova A.N., Takanashi S., Miyazaki A., Rajashekara G., Saif L.J.** How the gut microbiome regulates host immune responses to viral vaccines. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2014**; 20(42):15632–49. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15632. PMID: 25400447; PMCID: PMC4229528.

- Virol.* **2019**; 37:16–25. doi: 10.1016/j.coviro.2019.05.001.
38. **Yadav M.K., Kumari I., Singh B., Sharma K.K., Tiwari S.K.** Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2022**; 106:505–521. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8.
 39. **Yang F., Chen H., Gao Y., An N., Li X., Pan X., Yang X., Tian L., Sun J., Xiong X., et al.** Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed. Pharmacother.* **2020**; d130:110503. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110503.
 40. https://www.researchgate.net/figure/Potential-immunomodulatory-mechanisms-of-probiotic-lactobacilli-1-It-is-not-yet-clear_fig4_221699437.
 41. <https://www.thewbdelivery.com/discover-the-difference-between-antibacterial-and-antimicrobial/>
 42. Sursa: <https://getillum.ca/collections/laundry/products/probiotic-soap>
 43. <https://www.vital.ly/blog/Gut-brain-Axis/post=49/>
 44. <https://thumbs.dreamstime.com/z/mechanisms-action-antimicrobials-antibiotic>
 45. <https://www.candidafreedom.com/product/candida-freedom-probiotic-soap-4-oz-bar-lemon-original>
 46. <https://www.veocleaner.com>
 47. <https://www.desertcart.ae/products/1305349-nature-s-bounty-probiotic-acidophilus-100-tablets-pack-of-2-packaging-may-vary>
 48. <https://www.wrinklescenter.com/5-interesting-facts-about-the-intestinal-flora/>
 49. <https://fineartamerica.com>
 50. <https://histology.siu.edu/erg/GI196b.htm>
 51. https://www.researchgate.net/figure/Antigen-uptake-in-the-intestine-Antigen-might-enter-through-microfold-M-cells-in_fig1_240052759
 52. <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/role-of-toll-like-receptors-in-the-development-of-immunotolerance-mediated-by-probiotics>
 53. https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-action-of-prebiotics-and-probiotics-The-health-benefits-of-prebiotics-on_fig1_354937700
 54. https://www.researchgate.net/figure/Major-mechanisms-of-action-of-probiotics_fig1_272021145
 55. <https://www.provivapharma.com/microbial-medicine-prebiotic-and-probiotic-functional-foods-to-target-obesity-and-metabolic-syndrome>