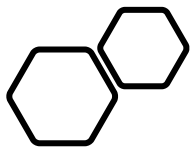


Jeśli probiotyk to tylko z udowodnionym działaniem w badaniach klinicznych...

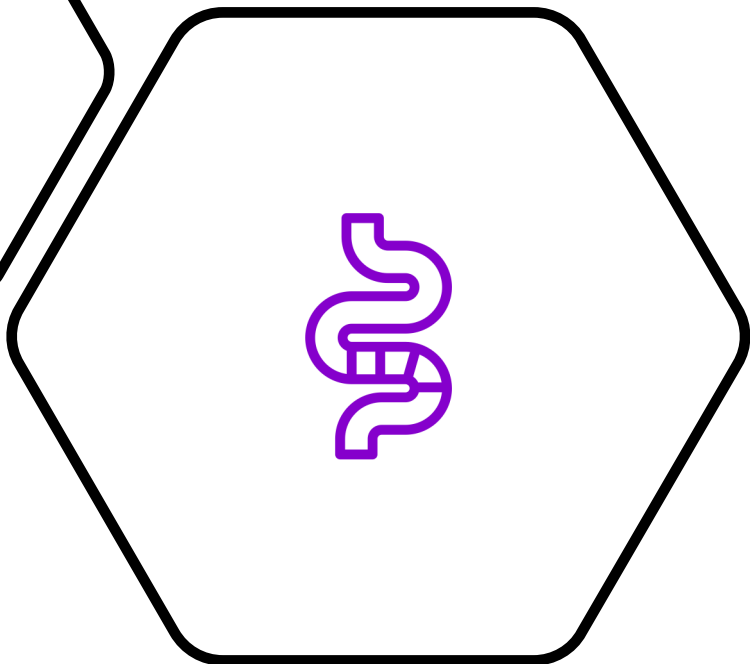
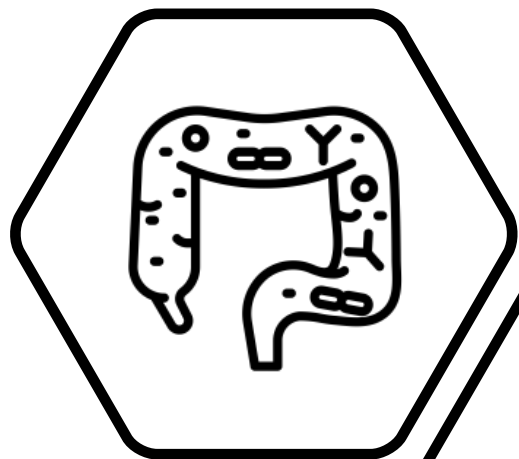
Grażyna Rydzewska

*Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii PIM
MSWiA, Warszawa*



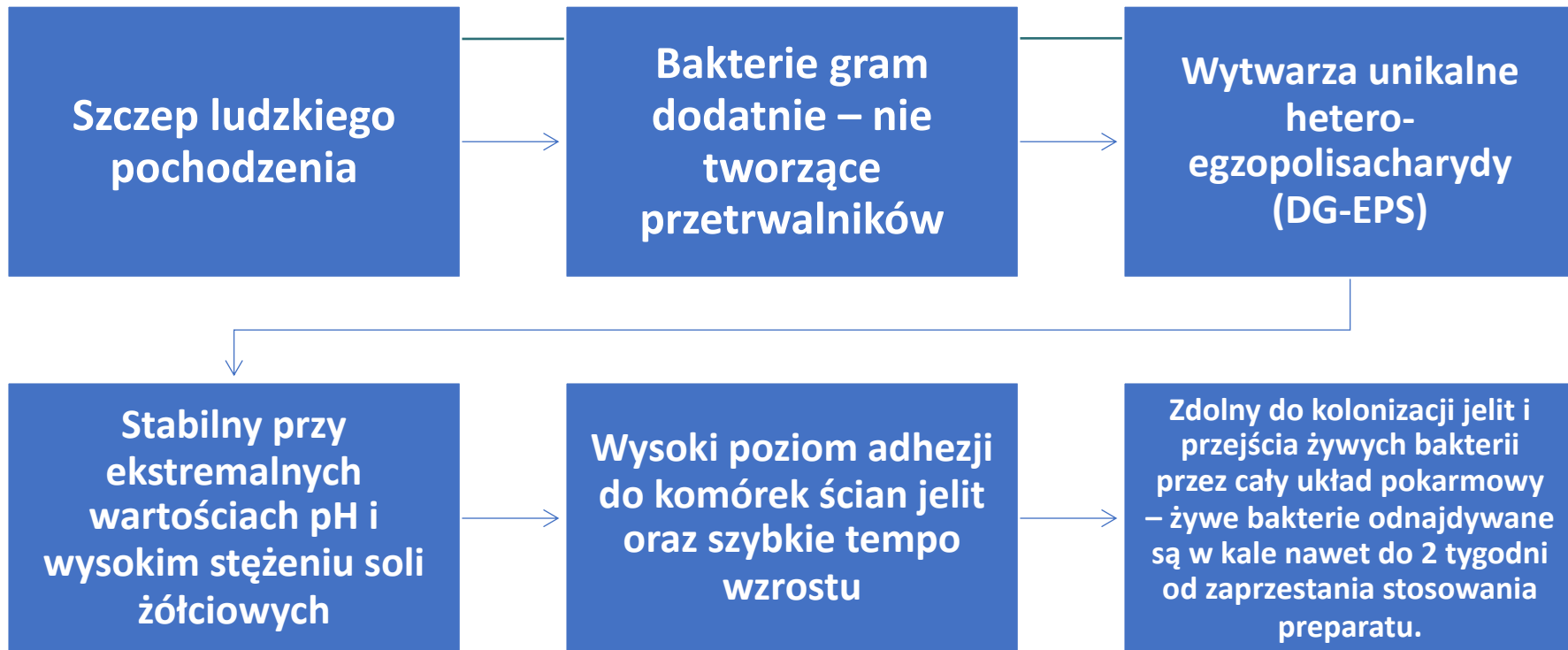


**Działanie
probiotyków**



Szczepozależne!!!

L. casei DG (Lactobacillus paracasei CNCM I-1572)



Egzopolisacharydy wpływają na cechy i unikalne właściwości szczepu

- Obecność i struktura EPS warunkuje **lepkość szczepu** (adhezja do ścian komórek jelita i zdolność do kolonizacji).
- **EPS o wysokiej masie** cząsteczkowej charakteryzują się **większą lepkością (nie jego ilość!)**.
- **Im większa odporność szczepu na czynniki stresogenne i lepsza adhezja do ścian komórek jelit** tym większa szansa na przeżycie bakterii w układzie pokarmowym a w konsekwencji na skuteczną kolonizację jelit i modulację mikrobioty

W wyniku badań odkryta została nowa cząsteczka bogatego w ramnozę hetero-egzopolisacharydu występująca tylko w szczepie *L. casei* DG

Próbka wyizolowanego czystego EPS ze szczepu *L. casei* DG (czyli DG-EPS) okazała się nowym rozgałęzionym hetero-egzopolisacharydem o powtarzalnej jednostce złożone z L-ramnozy, D-galaktozy i N-acetylo-D-galaktozaminy w stosunku 4: 1: 1 (jest to unikalna w całej grupie bakterii kwasu mlekowego bardzo wysoka zawartość ramnozy – 2/3 masy cząsteczek cukrowych w molekule).

Unikalna w całej grupie LAB (bakterii kwasu mlekowego) struktura DG-EPS

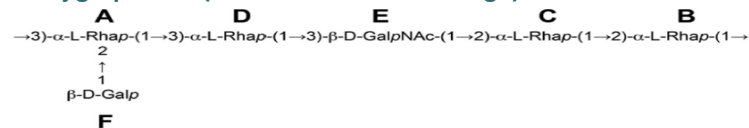


FIG 3 Repeating unit structure of DG-EPS, the heteropolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG.

Następnie przeprowadzono eksperymenty na modelach komórek:

Komponent EPS
wyizolowano ze
szczepu *L. casei*
DG (DG-EPS)
oraz
oczyszczono.



Próbka została przebadana na:

modelu ludzkiego makrofagu THP-1

oraz

komórkach *Caco-2* naśladowujących cechy
morfologiczne, np. funkcjonalność enterocytów jelita
cienkiego

Nowy, bogaty w ramnozę hetero-egzopolisacharyd wyizolowany z *Lactobacillus paracasei* DG aktywuje ludzkie komórki monocytowe THP-1.

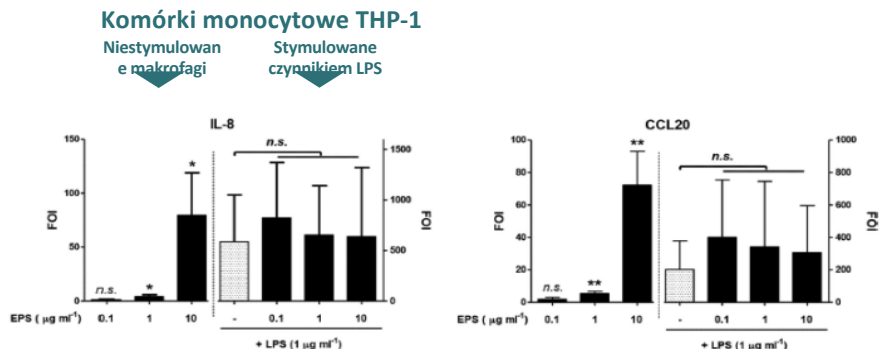
Wnioski:

DG-EPS właściwości immunostymulujące wykazuje poprzez zwiększenie ekspresji genów prozapalnych cytokin $\text{TNF-}\alpha$ i interleukiny 6 (IL-6), a zwłaszcza chemokin IL-8 i CCL20, w ludzkiej linii komórek monocytarnych THP-1.

Wykazano, że cząsteczka ta, której budowa chemiczna nigdy wcześniej nie została zidentyfikowana, ma właściwości immunostymulujące, a zatem może przyczyniać się do zdolności szczepu probiotycznego *L. casei* DG do interakcji z układem odpornościowym.

Wykazano również duży wpływ na indukcję chemokin IL-8 i CCL20 oraz brak wpływu na poziom ekspresji enzymów COX-2.

Chemokiny IL-8 i CCL20 były indukowane około 70-krotnie.



COX-2

W przeciwieństwie do indukcji cytokin DG-EPS nie wpłynął na poziom ekspresji enzymów COX-2.

W trakcie badań odkryto, że to właśnie DG-EPS odpowiada za ekspresję genów ponieważ po ich usunięciu (oddzieleniu EPS od komórek bakterii) same „nagie komórki bakteryjne” tracą zdolność do stymulowania ekspresji TNF-alfa.

L. casei DG i wpływ na mikrobiotę jelit – podsumowanie:

L. casei DG (Lactobacillus paracasei CNCM I-1572) **znacząco modyfikuje mikrobiom jelitowy** (w szczególności Clostridiales) **po 4-tygodniowym stosowaniu.**

- **Zwiększa wzrost bakterii Coprococcus wytwarzających kwas mlekowy w jelitach**
- **Zmniejsza ilość bakterii wytwarzających octan i bursztynian – czynniki obciążające w CU**

Moduluje w sposób „homeostatyczny” **poziomy SCFA w kale, w szczególności maślanu** – czyli **zwiększa jego poziom gdy poziom jest za niski lub zmniejsza gdy jest za wysoki.**

Pomimo dużej międzyosobniczej zmienności w składzie mikrobioty, wyniki badań wykazały, że 4-tygodniowe spożycie Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 modyfikuje lokalne mikrobiologię środowiska jelit (szczególnie populację Clostridiales) i prawdopodobnie przez to zmienia stężenia SFCA, zwłaszcza maślanu.

Interwencja probiotyczna wykazała **równoważący wpływ na stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych**, który był silnie zależny od początkowej charakterystyki ekosystemu drobnoustrojów jelitowych.

L. casei DG – sekwencyjne podawanie przez 6 miesięcy antybiotyku i probiotyku lub prebiotyku

Grupa 1. Rifaksymina + probiotyk zawierający szczep L. casei DG
(*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572)

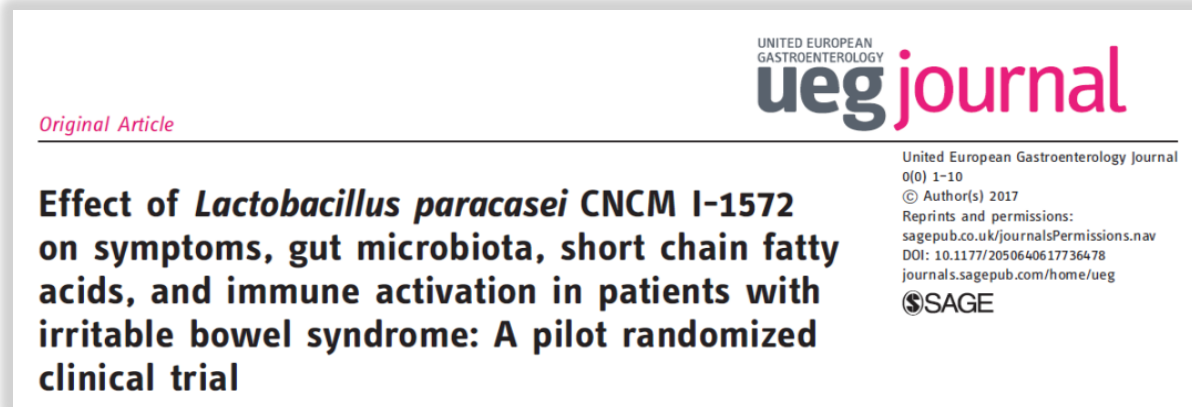
Grupa 2. Rifaksymina + prebiotyku (fruktooligosacharydy, saszetki 2,5g).

PARAMETRY	Wynik początkowy	Wynik 6-ty miesiąc	P
Rozproszony ból brzucha	2,5±0,75	0,75±0,886	P<0.001
Ból w lewym podbrzuszu	2,25±1,03	0,75±0,886	P<0.002
Wzdęcia brzucha	4±1,19	1±1,069	P<0.002
Wzdęcia	4,37±0,74	1±1,195	P<0.001
Nudności	1,5±0,75	0,125±0,353	P<0.01
Codziennie wypróżnienia	1,812±1,55	2,15±1,24	P=0.085

PARAMETRY	Wynik początkowy	Wynik 6-ty miesiąc	P
Rozproszony ból brzucha	2±0	0,75±1,38	P<0.02
Ból w lewym podbrzuszu	3,25±1,035	0,75±1,38	P<0.005
Wzdęcia brzucha	4,75±0,46	2,37±1,18	P<0.001
Wzdęcia	4,75±0,46	2,5±1,19	P<0.001
Nudności	2,5±1,6	2±1,51	P=0,13
Codziennie wypróżnienia	1,875±1,642	1,75±0,70	P=0,41

- Sekwencyjne podawanie rifaksyminy oraz *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 u pacjentów z SIBO przynosi **pozytywny efekt terapeutyczny** ze statystycznie istotną poprawą prawie wszystkich ocenianych objawów takich jak rozlany ból brzucha, ból w lewym podbrzuszu, wzdęcia brzucha, nudności.
- Suplementacja probiotykiem *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 oraz w mniejszym stopniu prebiotykiem antybiotykoterapii w SIBO może poprawić wynik kliniczny.

Wpływ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 na mikrobiom jelitowy, SCFA i aktywację immunologiczną u pacjentów z IBS.



Autorzy:

Giovanni Barbara
Cesare Cremon
Uniwersytet Bolonia
Poliklinika Orsola-Malpighi

United European Gastroenterol J
. 2018 May;6(4):604-613

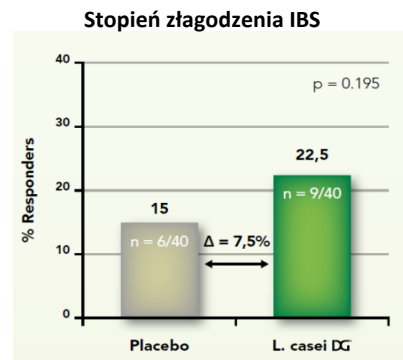
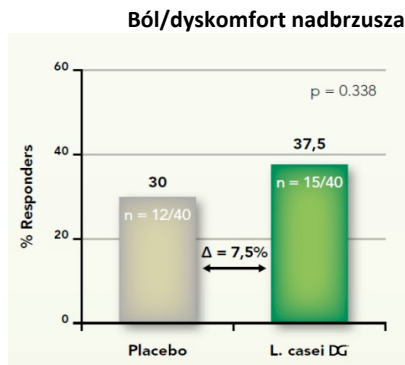
Wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie zaślepioną próbą, z zamianą grup, 18-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające wpływ *L. casei* DG (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572) na objawy IBS, mikrobiotę kału, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, IgA i cytokiny u pacjentów z IBS (Kryteria Rzymskie III)

Wielkość próby: 40 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem IBS zgodnie z Kryteriami Rzymskimi III, z 5 włoskich ośrodków.

Interwencja: preparat zawierający 24 miliardy żywych komórek *L. casei* DG (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572) lub placebo, 1 kapsułka 2 razy dziennie przyjmowane przez 4 tygodnie

Wyniki – zmniejszenie bólu i dyskomfortu oraz poprawa normalizacji czynności jelit

Odsetek respondentów był wyższy u pacjentów, którzy przyjmowali L. casei DG vs placebo, chociaż te różnice nie były statystycznie istotne.



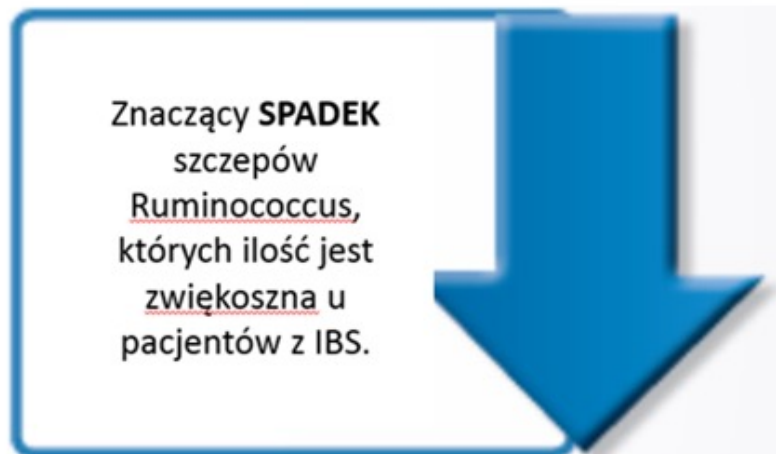
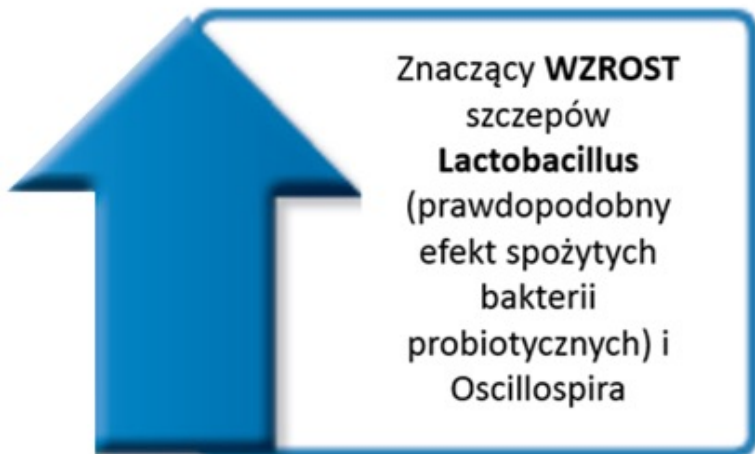
Częstotliwość oddawania i konsystencja kału

United European Gastroenterol J
. 2018 May;6(4):604-613

- U pacjentów z IBS z biegunką (IBS-D) i IBS mieszanym (IBS-M) leczonych L. casei DG uzyskano lepsze wyniki w zakresie normalizacji czynności jelit, chociaż różnica nie była statystycznie istotna.

Wyniki – wpływ na skład mikrobioty kału – wzrost rodzaju *Lactobacillus* i *Oscillopora* oraz mniejszenie *Ruminococcus*.

Po spożyciu *L. casei* DG zaobserwowano znaczny **wzrost** w rodzaju *Lactobacillus* (prawdopodobny efekt spożycia bakterii probiotycznych) i *Oscillopora* oraz **zmniejszenie** rodzaju *Ruminococcus*, który jest zwiększony u pacjentów z IBS.



L. Casei DG w IBS - wyniki – podsumowanie

- Znaczną redukcję szczepu rodzaju Ruminococcus.
- Znaczne **zwiększenie ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych** - octanu i maślanu w kale.
- Znaczne **zmniejszenie działania prozapalnego** cytokin interleukin L-15 u pacjentów z IBS – **zmniejszenie reakcji immunologicznej** u pacjentów z IBS.
- Zmniejszenie bólu brzucha/dyskomfortu i łagodzenie objawów IBS, chociaż różnice vs. placebo nie były znaczące.

Szczep L. casei DG (Lactobacillus paracasei CNCM I-1572) jest zdolny przywracać równowagę struktury/funkcji mikrobioty jelit, zmniejszając w ten sposób niektóre czynniki, które mogą promować aktywację immunologiczną w IBS.

Randomizowane badanie kliniczne: mesalazyna i / lub probiotyki w utrzymaniu remisji objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej (SUDD) - badanie z podwójnie ślełą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo.

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study

A. Tursi*, G. Brandimarte†, W. Elisei‡, M. Picchio§, G. Forti¶, G. Pianese¶, S. Rodino**, T. D'Amico**, N. Sacca**, P. Portincasa††, E. Capezuto††, R. Lattanzio§§, A. Spadaccini¶¶, S. Fiorella¶¶, F. Polimeni***, N. Polimeni***, V. Stoppino†††, G. Stoppino†††, G. M. Giorgetti†††, F. Aiello§§§ & S. Danese***

Wieloośrdkowe, randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo badanie kliniczne.

210 pacjentów losowo włączonych w badanie w sposób podwójnie ślepy, podzielonych zostało na 4 grupy, którym administrowane były terapie kombinowane przez 12 miesięcy.

Autorzy:

Antonio Tursi

Giovanni Brandimarte

Aliment Pharmacol Ther
. 2013 Oct;38(7):741-51.

Badanie wykazało, że ostre zapalenie uchyłków występowało znacznie częściej w grupie placebo niż w grupach aktywnego leczenia mesalazyną i Lactobacillus paracasei CNCM I-1572.

L. casei DG (Lactobacillus paracasei CNCM I-1572)

wykazuje działanie:

przeciwzapalne, immunostymulujące oraz modulujące skład mikrobioty jelit

Właściwości prozdrowotne szczepu:

- **Zespół jelita nadwrażliwego**
- **Zespół rozrostu mikrobioty jelita cienkiego (SIBO)**
- **Choroba uchyłkowa jelita grubego**
- **Poprawa tolerancji podczas leczenia eradykacji Helicobacter pylori**
- **Zmniejszenie stanu zapalnego w błonie śluzowej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego**