

Il ruolo del microbiota intestinale nelle allergie alimentari

MASSIMO VINCENZI¹, BARBARA PAOLINI²

¹ Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, S. Pier Damiano Hospital-Gruppo Villa Maria, Faenza (RA);

² UOSA Dietetica e Nutrizione Clinica, AOU Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

Introduzione

L'allergia alimentare colpisce quasi il 5% di tutti gli adulti e fino all'8% di bambini negli Stati Uniti. Dati recenti dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) hanno scoperto che la prevalenza tra i bambini da 0 a 17 anni è aumentata del 50% dal 1999 al 2011. Anche prima di questo aumento di prevalenza, le allergie alimentari erano la causa principale di anafilassi nei pazienti che si presentano al pronto soccorso negli Stati Uniti. Una delle principali teorie per spiegare questa moderna epidemia di allergia è stata introdotta da Strachan nel 1989 come ipotesi igienica. Nella sua ipotesi, Strachan ha proposto che una dimensione familiare più grande fosse protettiva contro le malattie allergiche a causa dell'esposizione nella prima infanzia alle infezioni dei fratelli ¹.

Il microbiota umano

È stato stimato che l'intestino umano sia popolato con un massimo di 100 trilioni di microbi. Stime approssimative indicano che il microbiota contiene nell'ordine di 150 volte più geni di quanti siano codificati nel genoma umano. Sebbene la composizione del microbiota cambi sostanzialmente dall'infanzia all'età adulta, la maggior parte degli organismi proviene dai quattro *phyla* *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*.

L'avvento delle tecnologie di sequenziamento profondo del DNA ad alto rendimento ha rivoluzionato la capacità di caratterizzare la diversità microbica e confrontare questa diversità tra organi e individui. Gran parte del lavoro attuale è finalizzato a estendere que-

ste tecniche per comprendere l'espressione genica a livello di RNA (profilazione trascrizionale) e proteica (proteomica) e per capire come le comunità microbiche influenzano il flusso di metaboliti (metabolomica) nell'ospite.

Il microbiota e sviluppo immunitario

La colonizzazione microbica precoce svolge un ruolo importante nello sviluppo del sistema immunitario innato e adattivo; ci sono diversi meccanismi proposti per spiegare come le alterazioni del microbioma potrebbero portare allo sviluppo di malattie allergiche. Modelli sperimentali in topi privi di germi (gnobiotici) hanno dimostrato che i tessuti linfoidi associati all'intestino (GALT) non si sviluppano quando la colonizzazione microbica viene ritardata, portando a una risposta immunitaria Th2 *distort*. Le IgA secretorie prodotte dalle cellule B residenti nel tessuto GALT possono promuovere la tolleranza orale legando gli allergeni nell'intestino e prevenendone l'assorbimento. La colonizzazione microbica ha dimostrato di essere importante nello sviluppo di Th1, di cellule T regolatorie (Tregs), che sono necessarie per mantenere l'equilibrio immunologico e promuovere la tolleranza ². Il microbiota può anche influenzare le modificazioni epigenetiche dei geni. È noto che varie forme di alterazioni epigenetiche, come la metilazione del DNA e le modifiche dell'istone svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella regolazione del sistema immunitario, e di metaboliti come il butirato e propionato che hanno dimostrato di avere effetti inibitori sulle deacetilasi dell'istone che possono favorire lo sviluppo di Tregs. Infine, il microbiota intestinale svolge un ruolo

PAROLE CHIAVE

microbiota, allergie alimentari, dieta

CORRISPONDENZA

Massimo Vincenzi
massimovincenzi@hotmail.com

Barbara Paolini
barbara-paolini@libero.it



significativo nello sviluppo e nel mantenimento della funzione di barriera e si ritiene che la rottura di questa barriera possa portare a sensibilizzazione allergica³. Vi è un crescente interesse per il ruolo del microbioma nella regolazione immunitaria ed è plausibile che i cambiamenti nel microbiota commensale possano influenzare lo sviluppo di allergie alimentari e altre malattie allergiche. Quando si considerano i vari determinanti che possono influenzare le famiglie batteriche che costituiscono il microbioma, ci sono diversi fattori da considerare, tra cui: ambiente, modalità del parto, ordine di nascita, esposizione agli antibiotici e dieta.

Influenza del microbiota nella malattia allergica

Il potenziale impatto del microbiota sulle malattie allergiche è stato studiato per la prima volta in Europa utilizzando sondaggi trasversali per esaminare la prevalenza delle malattie allergiche nei bambini⁴. Gli autori hanno scoperto che i bambini che vivono in ambienti agricoli avevano una frequenza significativamente ridotta di febbre da fieno, asma ed eczema rispetto ai bambini che vivono nelle aree urbane. Questa relazione è stata ulteriormente esplorata nelle coorti Gabriela e Parsifal, che hanno confermato precedenti osservazioni secondo cui i bambini che vivono nelle fattorie avevano un tasso ridotto di malattie allergiche rispetto ai bambini delle città. Sebbene la maggior parte degli studi si sia concentrata sull'impatto dell'esposizione ambientale postnatale, ci sono prove crescenti che anche l'esposizione prenatale può essere importante. Studi epidemiologici che esaminano l'effetto delle esposizioni prenatali sullo sviluppo di malattie allergiche hanno dimostrato che l'esposizione materna agli ambienti agricoli durante la gravidanza è associata a una riduzione dei tassi di asma, rinite allergica ed eczema nei loro bambini⁵.

Esposizione animale

Studi recenti suggeriscono che l'associazione protettiva tra agricoltura e sviluppo di malattie allergiche potrebbe essere dovuta a differenze nella composizione microbica. I ricercatori che hanno esaminato il microbiota intestinale nei bambini hanno dimostrato che una ridotta diversità microbica nella prima infanzia è associata allo sviluppo di asma, rinite allergica, e dermatite atopica. Allo stesso modo, il possesso di un animale domestico è stata associata a un ridotto rischio di asma e altre malattie atopiche. In particolare, diversi studi hanno dimostrato che i bambini che svi-

luppano malattie allergiche più tardi nella vita tendevano ad avere meno *Bacteroides*, *Bifidobacteria* ed *Enterococchi*, ma più clostridi (Tab. I). Sembra che una diversa esposizione microbica sia in epoca perinatale che all'inizio della vita modifichi sia il sistema immunitario innato sia quello adattivo con conseguente riduzione significativa del rischio di malattia allergica.

Modalità del parto

Un altro fattore che è stato implicato nell'alterazione del microbiota umano è la nascita per taglio cesareo. Invece di attraversare il canale vaginale in cui in genere si verifica la colonizzazione da parte del microbiota materno, il bambino passa attraverso un percorso sterile. Successivamente, è stato dimostrato che il parto con taglio cesareo ritarda lo sviluppo del microbiota intestinale e ne modella la colonizzazione secondo schemi simili alla pelle materna. Studi che hanno esaminato l'impatto di questa differenza nel microbioma e lo sviluppo di malattie allergiche hanno scoperto che i bambini nati con taglio cesareo avevano una ridotta diversità microbica e ridotte risposte Th1 durante i primi due anni di vita. Altri studi hanno dimostrato un'associazione tra parto cesareo e sviluppo di asma, rinite allergica ed eczema. In particolare, il microbioma dei bambini nati con taglio cesareo ha mostrato una ridotta abbondanza di *Bacteroidetes*, *Bifidobatteri* ed *Escherichia coli*, e un aumento della quantità di *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* e *Clostridia* (Tab. I)⁶.

Ordine di nascita e dimensioni della famiglia

Un'osservazione secondo cui i bambini con un numero maggiore di fratelli avevano una ridotta incidenza di malattie allergiche era uno dei principi guida della ipotesi di Strachan. Da allora, diversi studi hanno riprodotto la relazione inversa tra numero di fratelli e asma, rinite allergica ed eczema. Inizialmente si pensava che questa associazione derivasse da una maggiore esposizione alle infezioni durante l'infanzia. Ora ci sono prove che l'ordine di nascita e le dimensioni della famiglia possono anche mediare i loro effetti protettivi attraverso alterazioni del microbiota intestinale. Penders e colleghi hanno mostrato che i bambini con un numero maggiore di fratelli più grandi avevano diminuiti i tassi di colonizzazione dei clostridi e aumentati i tassi di *Lactobacillus* e *Bacteroides*. Inoltre, la colonizzazione con clostridi era associata a un aumentato rischio di sviluppare dermatite atopica.

Tabella I. Associazione fra esposizioni ambientali nella prima infanzia e formazione del microbiota intestinale specifico collegato allo sviluppo di malattie allergiche-

Esposizione	Batteri	Rischio
Meno esposizione degli animali	↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , Enterococchi, <i>Clostridia</i>	↑ Asma, rinite allergica e allergia alimentare Eczema +/-
Nascita per taglio cesareo	↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Escherichia coli</i> ↑ <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i>	↑ Asma, rinite allergica e allergia alimentare Eczema +/-
Diminuzione dell'esposizione alle infezioni familiari	↑ <i>Lactobacillus</i> e <i>Bacteroides</i>	↑ Eczema (<i>Clostridia</i>) ? Asma, rinite allergica e allergia alimentare
Uso antibiotico nel periodo perinatale	↓ Bifidobatteri e <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> e <i>Enterobacteriaceae</i>	↑ Asma ed eczema +/- Allergia alimentare - Rinite allergica
Allattamento artificiale	↓ <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides</i> , Enterococchi e <i>Enterobacteriaceae</i>	↑ Asma ed eczema (punti ad alto rischio) +/- Allergia alimentare e rinite allergica

Esposizione agli antibiotici

È noto che l'esposizione agli antibiotici nella prima infanzia può influenzare il microbiota di un bambino. I dati di uno studio basato sulla popolazione condotto dal 2003 al 2004 hanno dimostrato che il 32% delle donne in travaglio ha ricevuto antibiotici intrapartum per la prevenzione dell'infezione da streptococco di gruppo B, iperpiressia materna, prematurità e altri fattori. Uno dei motivi più frequenti per l'uso precoce di antibiotici è la prematurità, ed è stato dimostrato che la colonizzazione batterica da microbiota può essere ritardata nei bambini che sono sottoposti a terapia intensiva neonatale. Utilizzando il sequenziamento genico per esaminare in modo specifico i cambiamenti del microbiota nei neonati pretermine a seguito di esposizione agli antibiotici in periodo perinatale si è scoperto che i bambini che assumono antibiotici avevano una diversità batterica inferiore e una maggiore abbondanza di *Enterobacteriaceae*. Studi simili su neonati a termine che hanno ricevuto antibiotici perinatali hanno anche mostrato che il trattamento antibiotico è associato a una minore diversità batterica insieme a percentuali più elevate di *Proteobatteri* e *Enterobacteriaceae* e proporzioni più basse di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*⁷.

Se si considera la relazione tra lo sviluppo di malattie allergiche e l'esposizione agli antibiotici nella prima infanzia, sembra esserci un'associazione tra esposizione agli antibiotici sia in fase prenatale che postnatale e l'asma. Potrebbe esserci anche un'associazione tra l'esposizione agli antibiotici assunti nel periodo postnatale ma non prenatale e lo sviluppo della der-

matite atopica. Non è stata stabilita una relazione significativa tra l'uso di antibiotici nella prima infanzia e la rinite allergica.

Dieta

Un'ultima area che ha dimostrato di avere effetti significativi sul microbiota è la dieta. Un aspetto dietetico specifico che è stato ampiamente studiato in relazione ai suoi effetti sulla composizione microbica intestinale e sullo sviluppo di malattie allergiche è il biberon contro l'allattamento al seno. È stato dimostrato che il latte materno può contenere piccoli oligosaccaridi che promuovono la colonizzazione di batteri benefici come i *Bifidobatteri*. La maggior parte degli studi degli ultimi 30 anni, tuttavia, ha mostrato solo lievi differenze nel microbiota intestinale tra neonati nutriti al seno e neonati nutriti con latte artificiale. Una delle differenze più riproducibili tra neonati con allattamento materno e bambini allattati con latte artificiale è che i bambini allattati con latte artificiale hanno quantità più elevate di *Clostridium difficile* che compongono il loro microbiota intestinale.

Alcuni studi suggeriscono anche che *Bacteroides*, *Enterococchi* ed *Enterobacteriaceae* potrebbero essere più comuni nel microbiota dei lattanti allattati con latte artificiale, mentre gli *Stafilococchi* tendono a essere più diffusi nei neonati allattati al seno. Nel valutare l'impatto dell'allattamento al seno sullo sviluppo di malattie allergiche, i bambini allattati al seno sembrano avere un rischio più basso di asma precoce, ma questo effetto sembra diminuire con l'età. Gli studi che esaminano l'associazione tra l'allattamento al seno e lo

sviluppo di rinite allergica ed eczema sono stati inconcludenti. Più in generale, è noto che i paesi occidentali hanno una maggiore prevalenza di malattie allergiche, e le moderne diete occidentali sono state associate a differenze nel microbiota intestinale. Studi hanno anche dimostrato che le differenze nel consumo di grasso animale, carboidrati e fibre possono causare cambiamenti nel microbiota intestinale che possono avere effetti profondi sul sistema immunitario. Uno studio recente ha inoltre evidenziato che il metabolismo microbico delle fibre alimentari e la successiva produzione di acidi grassi a catena corta hanno influenzato la malattia allergica delle vie aeree nei topi. Tuttavia, mancano lavori che affrontano direttamente l'influenza dei fattori dietetici e lo sviluppo di malattie allergiche nell'uomo⁸.

Influenza del microbiota nelle allergie alimentari

A differenza di altre malattie allergiche, esiste una quantità significativamente inferiore di letteratura che valuta specificamente l'impatto del microbioma sullo sviluppo di allergie alimentari e la maggior parte degli studi è stata condotta utilizzando modelli sul topo.

Modelli murini

In un modello di topo gnotobiotico, i topi trattati con antibiotici hanno mostrato di avere una maggiore suscettibilità alla sensibilizzazione alle arachidi caratterizzata da aumento delle IgE specifiche dell'arachide e sintomi anafilattici. Inoltre, colonizzare topi trattati con antibiotici con un microbiota arricchito di *Clostridia*, conferisce un fenotipo protettivo nei confronti dell'allergia alimentare con un meccanismo dipendente da IL-22 influenzando la funzione di barriera intestinale. Un altro studio ha dimostrato che la colonizzazione di topi gnotobiotici con *Bifidobacterium* e *Bacteroides* dal microbiota fecale di neonati sani era protettivo in un modello murino di allergia al latte vaccino.

Studi sull'uomo

Ci sono stati alcuni studi epidemiologici che hanno esaminato la relazione tra fattori ambientali noti per alterare il microbiota intestinale e l'allergia alimentare. La modalità del parto è stata il fattore ambientale più studiato. Complessivamente, ci sono prove che il parto tramite taglio cesareo aumenta il rischio di sviluppare la sensibilizzazione delle IgE agli allergeni alimenta-

ri, ma altri studi hanno mostrato risultati contrastanti. Sebbene diversi studi abbiano affrontato l'effetto dell'ambiente agricolo e dell'esposizione agli animali sullo sviluppo di altre malattie allergiche, molto meno hanno esaminato il rapporto fra questa esposizione ambientale e allergia alimentare. In una coorte infantile australiana di 5.276 neonati, Koplin et al. hanno scoperto che la presenza di un cane in casa era inversamente associata alla diagnosi di allergia alle uova a 1 anno di età, tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche. Gli stessi autori hanno usato questa coorte di neonati per esaminare anche l'influenza dell'ordine di nascita sull'allergia alimentare e hanno scoperto che i bambini con fratelli maggiori avevano un rischio significativamente ridotto di allergia alle uova a 1 anno di età⁹. L'esposizione agli antibiotici ha mostrato risultati contrastanti quando valutata come fattore di rischio per lo sviluppo di allergie alimentari. Sebbene uno studio abbia scoperto che l'esposizione agli antibiotici sia pre che postnatale era associata a un aumentato rischio di allergia alimentare, altri studi non hanno dimostrato un'associazione statisticamente significativa. Un'ultima area che è stata valutata in associazione con lo sviluppo di allergie alimentari è il biberon contro l'allattamento al seno. Al momento non ci sono dati sufficienti per suggerire che l'allattamento al seno sia un fattore protettivo nello sviluppo di allergie alimentari¹⁰. Solo pochi studi hanno valutato il microbiota intestinale associato allo sviluppo di allergia alimentare. Utilizzando tecniche di coltura convenzionali, una coorte spagnola di 46 pazienti con allergia alimentare ha dimostrato una maggiore conta batterica totale e più anaerobi nelle feci dei pazienti allergici rispetto ai controlli corrispondenti, ma nessuna differenza nella percentuale di specie batteriche. In uno studio di follow-up della stessa coorte di pazienti, gli autori hanno caratterizzato meglio il microbiota fecale e hanno scoperto che i pazienti con allergia alimentare avevano significativamente più specie di *Clostridium coccoide* e *Atopobium* rispetto ai controlli non allergici, tuttavia non esisteva nessuna differenza nei generi di *Bifidobatteri*, *Lattobacilli* o *Batterioidi*. Usando il sequenziamento di 16SrRNA, uno studio ha rilevato un aumento dei livelli di *Clostridium* e *Anaerobacter*, ma ridotti livelli di *Bacteroides* e *Clostridium* XVIII nelle feci di 17 neonati cinesi con allergia alimentare. Infine, usando il sequenziamento dell'rRNA 16S per esaminare il microbiota intestinale in una coorte di neonati canadesi, si è evidenziato in 12 bambini con sensibilizzazione alimentare ai test cutanei una maggiore quantità di *Enterobacteriaceae* e meno *Bacteroidaceae* nelle loro feci¹¹.

Conclusioni

La colonizzazione microbica precoce svolge un ruolo importante nello sviluppo del sistema immunitario innato e adattivo e ci sono diversi meccanismi proposti per spiegare come le alterazioni del microbiota potrebbero portare allo sviluppo di malattie allergiche. Sebbene alcuni studi abbiano identificato notevoli relazioni tra il microbiota gastrointestinale e lo sviluppo di asma, rinite allergica ed eczema, mancano studi spe-

cifici che esaminano il microbiota nell'allergia alimentare umana. I modelli animali suggeriscono che il microbiota, in particolare all'inizio della vita, può svolgere un ruolo cruciale nella suscettibilità alla sensibilizzazione nell'ambito dell'allergia alimentare, tuttavia, sono necessari ulteriori lavori per confermare questi risultati.

Conflitto di interessi

Massimo Vincenzi e Barbara Paolini dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

DA RICORDARE

Relazione sicura tra composizione del microbiota e allergie respiratorie, ancora da definire completamente la relazione fra microbiota intestinale e allergie alimentari
L'ambiente rurale e la numerosità delle famiglie servono a favorire un minor rischio di allergie
Il parto naturale e l'allattamento al seno sono fattori favorevoli allo sviluppo di un minor numero di allergie. Mentre l'utilizzo di antibiotici in epoca prenatale e in età neonatale sembra aumentare il rischio di allergie
La colonizzazione microbica precoce svolge un ruolo importante nello sviluppo del sistema immunitario innato e adattivo; modelli animali suggeriscono che il microbiota, in particolare all'inizio della vita, può svolgere un ruolo cruciale nella suscettibilità alla sensibilizzazione nell'ambito dell'allergia alimentare

BIBLIOGRAFIA

- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63:559-66.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-73.
- Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:2546-54.
- Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle - the PARSIFAL study. *Allergy* 2006;61:414-21.
- Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, et al. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:274-9.
- Mai XM, Kull I, Wickman M, et al. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1230-7.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12:5-9.
- Koplin J, Allen K, Gurrin L, et al. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:682-7.
- Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832-8.
- Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJJ, et al. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma* 2015:1-6.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1 Il microbiota nel sistema immunitario può:

- a non ha nessun effetto
- b influenzare le modificazioni epigenetiche dei geni
- c induce un incremento intestinale di IgG
- d aumenta la produzione di interleuchine infiammatorie

2 L'esposizione animale:

- a favorisce lo sviluppo di allergie alimentari
- b microbiota protettivo
- c aumenta l'endotossinemia
- d riduce la produzione di IgA intestinali

3 L'impiego di antibiotici:

- a è un fattore favorente la comparsa di allergie
- b induce una protezione nei confronti delle allergie
- c rafforza le difese immunitarie
- d aumentano nello specifico la produzione di IgE

4 Il parto cesareo:

- a diminuisce i bifidobatteri
- b diminuisce gli enterococchi
- c aumenta gli *Escherichia coli*
- d diminuisce le *Klesbielle*

How to cite this article: Vincenzi M, Paolini B. Il ruolo del microbiota intestinale nelle allergie alimentari. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2020;12:29-34.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>