



FarmaNews n.4

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

LUGLIO-AGOSTO 2023

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Associazione fissa (FDC) salbutamolo e ipratropio bromuro: modifica di indicazioni e popolazione autorizzata**
- **Dichiarazione dell'EMA sulla revisione in corso degli agonisti del recettore del GLP-1**
- **EMA valuta i dati sul rischio di disturbi del neurosviluppo a seguito di esposizione paterna al valproato nei mesi precedenti al concepimento**

05.07.2023_Associazione fissa (FDC) salbutamolo e ipratropio bromuro: modifica di indicazioni e popolazione autorizzata

Le indicazioni sono state ristrette al trattamento del broncospasmo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo. Pertanto, l'uso dei prodotti medicinali a base di tale associazione è stato ristretto alla sola popolazione adulta (>18 anni di età). Non è quindi più indicato l'uso nei bambini e negli adolescenti.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/modifica-di-indicazioni-e-popolazione-autorizzata-dei-medicinali-a-base-dell-associazione-fissa-fdc>

12.07.2023_Dichiarazione dell'EMA sulla revisione in corso degli agonisti del recettore del GLP-1

EMA ha avviato la revisione di sicurezza degli agonisti del recettore del GLP-1, tra cui Ozempic (semaglutide), Saxenda (liraglutide) e Wegovy (semaglutide), a seguito di segnalazioni di pensieri suicidari e autolesionismo in soggetti che utilizzavano medicinali a base di liraglutide e semaglutide. Le autorità hanno acquisito finora circa 150 segnalazioni di possibili casi di autolesionismo e pensieri suicidari, e ne stanno conducendo l'analisi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/dichiarazione-dell-ema-sulla-revisione-in-corso-degli-agonisti-del-recettore-del-glp-1>

07.08.2023_17.08.2023 **EMA valuta i dati sul rischio di disturbi del neurosviluppo a seguito di esposizione paterna al valproato nei mesi precedenti al concepimento**

Sono in fase di valutazione i risultati di uno studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS), relativo al rischio di disordini del neurosviluppo e di malformazioni congenite nei bambini i cui padri assumevano valproato nei tre mesi precedenti al concepimento.

Questo studio è stato richiesto a seguito della rivalutazione della sicurezza dell'uso di valproato nelle donne in età fertile e in gravidanza effettuata nel 2018 ed è stato condotto da un consorzio di aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti valproato, utilizzando dati provenienti da diversi database di registri in Norvegia, Svezia e Danimarca (Studio registrato nel database ENCEPP con il numero EUPAS34201).

L'analisi retrospettiva di questi registri ha confrontato bambini i cui padri erano stati trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento con bambini i cui padri erano stati trattati con lamotrigina o levetiracetam (altri medicinali per il trattamento dell'epilessia e/o disturbo bipolare).

Lo studio presenta alcune limitazioni che rendono difficoltosa l'interpretazione univoca dei risultati. Sono pertanto necessari ulteriori approfondimenti per valutare la robustezza di queste evidenze.

I pazienti di sesso maschile in trattamento con valproato non devono interrompere l'assunzione del medicinale senza parlarne con il medico, poiché l'epilessia o il disturbo bipolare potrebbero peggiorare. L'interruzione improvvisa del trattamento per l'epilessia potrebbe esporre i pazienti epilettici alla ricorrenza delle convulsioni. I pazienti che hanno domande sul loro trattamento devono parlarne con il proprio medico. Rimangono in vigore le precedenti raccomandazioni volte ad evitare l'esposizione ai medicinali a base di valproato nelle donne durante la gravidanza a causa del rischio di malformazioni congenite (difetti alla nascita) e disturbi dello sviluppo neurologico.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/ema-valuta-effetti-esposizione-paterna-al-valproato>

<https://www.aifa.gov.it/-/revisione-ema-dei-dati-sull-esposizione-paterna-al-valproato>

NEWS

Verso un sistema di sorveglianza degli integratori alimentari condiviso a livello europeo

farmacovigilanza.eu

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/verso-un-sistema-di-sorveglianza-degli-integratori-alimentari-condiviso-livello-europeo>



Dal workshop “Food supplements vigilance systems in a public health perspective: the European context”, tenutosi presso l’International School of Pharmacology “Giampaolo Velo” di Erice lo scorso ottobre 2022, è scaturita la stesura di un manifesto, pubblicato sulla rivista Drug Safety, la cui traduzione in italiano è stata pubblicata sulla rivista farmacovigilanza.eu

L’obiettivo del Manifesto è di:

- aumentare la consapevolezza sull'uso sicuro degli integratori alimentari;
- promuovere lo sviluppo di un sistema comune di monitoraggio europeo;
- informare i cittadini e gli operatori sanitari sui potenziali rischi associati al consumo di questi prodotti;
- stimolare la segnalazione di possibili eventi avversi.

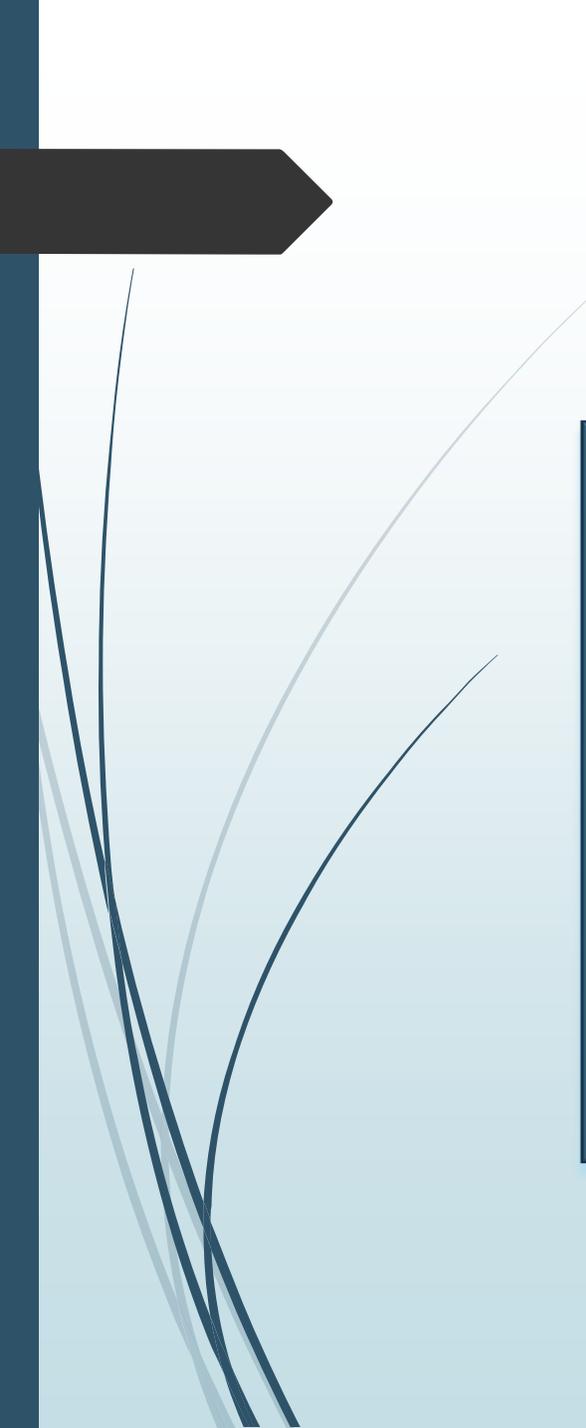
- Gli integratori alimentari sono ampiamente utilizzati in Europa con l’obiettivo di mantenere o di migliorare il benessere. Le loro vendite sono in rapido aumento in tutti i paesi europei
- In Europa, gli integratori alimentari sono soggetti al Regolamento Generale sulla Legislazione Alimentare (General Food Regulation, regolamento CE n. 178/2002).
- Non sono medicinali e il loro uso non è destinato al trattamento o alla prevenzione di malattie grazie a un effetto farmacologico, ma a sostenere specifiche funzioni, per una supposta azione fisiologica favorevole.

- 
- Non esistono standard europei comuni che definiscano gli obblighi delle autorità regolatorie e dei produttori in materia di sicurezza, prima e dopo la commercializzazione di questi prodotti.
 - Nonostante la mancanza di armonizzazione, tutti gli integratori alimentari sono attualmente disponibili in Europa per effetto della libera circolazione e promozione su Internet.
 - Gli integratori alimentari spesso contengono molti ingredienti e a volte anche sostanze con una potenziale attività farmacologica; per esempio, piante (botanicals), che possono causare effetti imprevedibili e indesiderati.
 - Alcune popolazioni particolari come i bambini, gli anziani, le persone con malattie croniche, le donne in gravidanza o in allattamento sono più esposte alle reazioni avverse.
 - Alcuni rischi possono essere collegati a contaminazione accidentale, a scambio accidentale di piante, adulterazione intenzionale con farmaci, uso improprio o a interazione con farmaci o altri integratori alimentari
 - I sistemi per la segnalazione spontanea di reazioni avverse sono gli unici strumenti disponibili per richiamare l'attenzione sui rischi associati a questi prodotti.



- Vi è un urgente bisogno di sviluppare sistemi di vigilanza dedicati, coordinati e centralizzati in tutta l'Europa con l'obiettivo di allargare la rete per la condivisione delle informazioni e per la rapida identificazione dei problemi di sicurezza. Un sistema comune sovranazionale di "Nutriviigilanza", gestito dalle istituzioni pubbliche europee, armonizzerebbe la raccolta dei dati, promuoverebbe una migliore sinergia con le autorità regolatorie e avrebbe conseguenze positive sulla pratica clinica e sulla sicurezza del paziente.

- Per garantire la sicurezza delle formulazioni, le normative europee sugli integratori alimentari vigenti dovrebbero essere modificate sulla base di una valutazione dei rischi condotta in modo appropriato.
- In una prospettiva di salute pubblica, è necessario aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei consumatori sui rischi potenziali associati agli integratori alimentari.



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

The immunomodulatory roles of the gut microbiome in autoimmune diseases of the central nervous system: Multiple sclerosis as a model

*K. Hoffman , J. Ochoa-Rep'araz et al.
Journal of Autoimmunity 137 (2023) 102957
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102957>*

A cura di Ilenia De Carlo



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



The immunomodulatory roles of the gut microbiome in autoimmune diseases of the central nervous system: Multiple sclerosis as a model

Kristina Hoffman^a, Zackariah Brownell^b, William J. Doyle^a, Javier Ochoa-Repáraz^{a,*}

In sintesi

Sempre più studi hanno evidenziato l'importanza del microbiota intestinale nella regolazione del sistema immunitario. Il microbiota svolge un ruolo chiave nella risposta immunomodulatoria nelle malattie da autoimmunità del SNC e diversi studi hanno dimostrato che la disbiosi intestinale gioca un ruolo nella SM. Prove recenti suggeriscono che il microbioma intestinale e i prodotti microbici potrebbero essere la fonte di terapie nuove e sicure contro le malattie autoimmuni del SNC.

Negli ultimi dieci anni, un numero crescente di studi ha evidenziato l'importanza del microbiota intestinale nella regolazione della funzione del sistema immunitario.

Gli autori di questa revisione hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo del microbiota nella risposta immunomodulatoria che può influenzare l'evoluzione della malattia nelle condizioni di autoimmunità del sistema nervoso centrale.

Nelle malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale, la reazione immunomediata prende di mira la guaina mielinica negli assoni neuronali. La mielina prodotta da oligodendrociti è un biopolimero complesso a base di glicoproteine con un contenuto di acqua del 40%. Il peso secco della mielina è composto principalmente di lipidi (circa il 75%). Colesterolo, glicolipidi (come la galattosilceramide) e fosfolipidi sono le tre forme lipidiche primarie nella mielina. La restante parte è composta principalmente da tre proteine: proteina proteolipide (PLP), proteina basica della mielina (MBP) e glicoproteina mielinica oligodendrocitaria (MOG).

La revisione ha considerato l'autoimmunità basata sulla definizione tradizionale di risposte mediate dai linfociti T e B a un autoantigene, esplorando il concetto di immunomodulazione come risposta immunoregolatoria delle cellule T e B innescata in risposta a microbi e prodotti intestinali.



Relativamente alla Sclerosi Multipla (SM), anche se i meccanismi esatti restano da discernere, è stato proposto che i linfociti T autoreattivi e i mediatori infiammatori attaccano i prodotti della guaina mielinica assonale come processo di rottura della tolleranza immunologica.

L'encefalomielite (EAE) autoimmune sperimentale, uno dei modelli più utilizzati della malattia, è indotta dall'immunizzazione attiva con epitopi specifici di proteine della mielina PLP, MOG o MBP. L'attacco innesca un ambiente infiammatorio che provoca demielinizzazione, formazione di placche sclerosanti e l'infiltrazione di linfociti mielinici specifici nel parenchima del sistema nervoso centrale che attraversano la barriera emato-encefalica. La demielinizzazione è seguita dal danno assonale e, infine, dalla morte assonale e neuronale.

Tra i fattori che contribuiscono all'eziologia della SM sono stati proposti sia fattori genetici che ambientali. Sono stati identificati diversi polimorfismi nei loci del gene dell'antigene leucocitario umano (HLA). La maggior parte dei geni HLA codificano per proteine che formano le principali molecole complesse di istocompatibilità (MHC) di classe I e II, necessarie per la presentazione antigenica degli eptidi ai linfociti T CD8 e ai linfociti T CD4, rispettivamente. Gli alleli HLA specifici sembrano essere l'elemento genetico determinante per la predisposizione e la resistenza dei pazienti con SM. Ad esempio, gli individui che portano un allele HLA-DRB1*15:01 sono a rischio tre volte più elevato di sviluppare la SM rispetto alle persone che non lo presentano.

Polimorfismi in altri geni esterni ai loci HLA, compreso il gene del recettore dell'interleuchina (IL) 7 (IL7R) e altri, hanno dimostrato di svolgere un ruolo nell'aumento del rischio di malattia. Il gene IL7R svolge un ruolo cruciale nello sviluppo dei linfociti e nell'omeostasi, in particolare per le cellule T.

Vari studi hanno trovato nel gene IL7R il polimorfismo di un singolo nucleotide (SNP), rs6897932, come biomarker di rischio per la SM in molte diverse popolazioni etniche. I geni delle citochine sono altamente sensibili a SNP, soprattutto nelle regioni regolatrici e promotrici. La citochina interleuchina 2 (IL-2) regola le funzioni immunitarie ed è prodotta principalmente dalle cellule T CD4+ e CD8+ attivate ed è necessaria per la proliferazione e differenziazione delle cellule T. Alcuni polimorfismi della regione del promotore del gene IL-2 possono contribuire alla SM. L'interleuchina 21 (IL-21), un'altra citochina di classe I, è considerata proinfiammatoria nella SM e il rapporto IL-2/IL-21 è stato associato ad altre malattie autoimmuni.



Tra i possibili fattori ambientali, un recente studio ha ripreso in considerazione l'ipotesi che una precedente infezione virale, in particolare l'infezione da virus Epstein Barr (EBV), inneschi la malattia. Altri virus erano stati precedentemente associati ad aumento del rischio di SM.

Carenza di vitamina D, fumo, contaminanti e altri fattori sono stati collegati alla SM.

-Il ruolo del microbiota intestinale-

L'incapacità delle cellule immunitarie di preservare la tolleranza nella SM si traduce in un aumento delle vie infiammatorie. I linfociti T CD4 (cellule T) sono completamente funzionali dopo l'uscita dal timo. E' stato descritto, nella SM e nell'EAE, un ruolo patogenico delle cellule T differenziate nei sottoinsiemi T helper 1 (Th1) e Th17 sulla stimolazione antigenica. Le cellule Th1 sono caratterizzate dalla secrezione di interferone gamma (IFN- γ), IL-2, IL-15, granulociti, macrofagi, fattore stimolante le colonie (GM-CSF) e fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , tra le altre citochine. Le cellule Th17 producono IL-17A, IL-17F e IL-22. I linfociti Th1 furono inizialmente identificati come cellule patogene nel modello EAE, ma successivamente anche le cellule Th17 sono state riconosciute come critiche promuovendo la neuroinfiammazione nell'EAE e nella SM.

Il liquido cerebrospinale e le placche demielinizzate del parenchima del sistema nervoso centrale dei pazienti con SM contengono un accumulo di cellule Th17.

Le cellule Th17 e i linfociti Th1 presenti nel parenchima del sistema nervoso centrale risultano dall'attraversamento della BEE.

È interessante notare che l'assenza di microbi intestinali nei topi privi di germi (GF), nati e cresciuti sterili, influisce sull'integrità della BEE promuovendo l'ingresso cellulare nel sistema nervoso centrale.

La discriminazione disfunzionale self/non-self è il meccanismo proposto per l'innescò dell'autoimmunità. La tolleranza centrale e periferica svolgono un ruolo critico nell'evitare l'autoreazione contro tessuti e organi propri. Intestino e microbi sono emersi come attori significativi nelle risposte di tolleranza periferica, sviluppando ed educando il nostro sistema immunitario attraverso l'innescò di processi di differenziazione del lignaggio che determinano l'immunomodulazione.



Mentre il microbiota contiene tutti i microbi, la somma dei geni definisce il microbioma. Nell'intestino, batteri, archeobatteri e microbi eucariotici coesistono con microbi acellulari, per lo più batteriofagi. I fattori ambientali che regolano la crescita microbica, come i livelli di ossigeno, il pH, la disponibilità di nutrienti, il contenuto di acqua e altri, regolano la composizione del microbioma, creando una composizione longitudinale e trasversale e un gradiente di carica microbica. Inoltre, la genetica dell'ospite, il sesso, l'età, lo stato di salute e la malattia, influiscono sulla composizione del microbioma e generano significativa variabilità inter- e intra-individuale.

La disbiosi è un sistema microbico alterato caratterizzato da una composizione sbilanciata che può portare a infiammazione e malattia. Nel contesto della neuroinfiammazione, la disbiosi è associata a un numero crescente di condizioni, incluse malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale come SM e neuromielite ottica (NMO). Diversi studi suggeriscono che gli interventi terapeutici precoci sul microbioma intestinale potrebbero avere un impatto sulla progressione della malattia, ma anche che la somministrazione di antibiotici non può regolare la malattia avanzata. Ad esempio, la somministrazione di ampicillina, neomicina solfato, metronidazolo e vancomicina per via orale da bere con acqua o mediante sonda orale ha prodotto protezione in alcuni modelli di EAE.

Diversi studi hanno dimostrato che la disbiosi intestinale gioca un ruolo nella SM. Tuttavia, i meccanismi patogenetici rimangono in gran parte non ben definiti. Fattori confondenti come la genetica e le condizioni ambientali hanno un impatto unico sui microbiomi intestinali, rendendo più difficile determinare ruoli e meccanismi. Il microbioma intestinale dei pazienti con SMRR è stato al centro dell'attenzione di molti studi, pochissimi hanno indagato sulla SM progressiva (PMS).

Nei soggetti con SMRR e PMS è stato osservato un aumento di *Clostridium bulleae*, *Ruthenibacterium lactatiformans* e *Akkermansia muciniphila* e un decremento di *Blautia wexlerae*, *Dorea formicigenerans* ed *Erysipelotrichaceae* CCM.

La gravità della malattia si associa con molte specie di *Clostridium*.

I casi di SM pediatrica hanno mostrato un aumento relativamente abbondante di *Desulfovibrionaceae* e riduzioni di *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*.



Se l'intestino disbiotico precede la neuroinfiammazione o la neuroinfiammazione innesca o esacerba la disbiosi intestinale è una domanda a cui bisogna ancora rispondere.

Modelli sperimentali hanno dimostrato che l'induzione della malattia influisce sia sulla composizione del microbioma intestinale sia sull'integrità della barriera epiteliale. I fattori specifici che promuovono l'aumento della permeabilità della barriera intestinale sono per lo più sconosciuti.

Tuttavia, nel modello EAE, l'induzione attiva e passiva della malattia provoca cambiamenti significativi nei livelli di espressione dei geni che codificano per le proteine delle giunzioni strette e dei loro prodotti entro le prime due settimane dalla malattia.

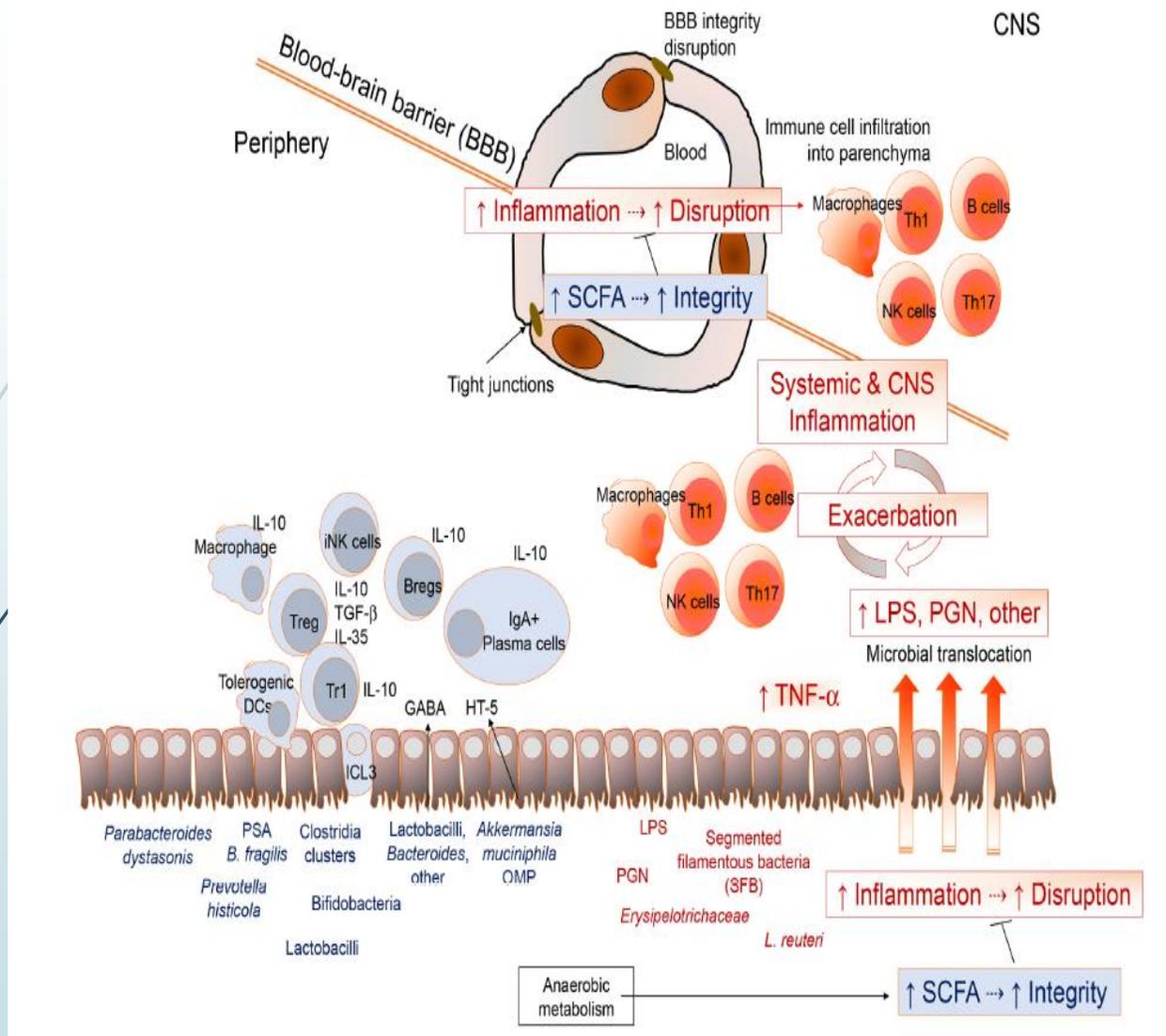
La rottura della barriera intestinale è associata ad un afflusso di sottogruppi di cellule T proinfiammatorie al GALT (tessuto linfoide associato all'intestino), possibilmente in risposta a traslocazione batterica e aumento della presentazione dell'antigene, della produzione di IL-23 da parte delle cellule dendritiche e della differenziazione delle cellule T in cellule Th17.

La maggiore esposizione antigenica nel GALT potrebbe successivamente essere seguita da infiammazione sistemica in risposta alle endotossine e ad altri agenti mediatori dell'infiammazione, esacerbando la neuroinfiammazione.

In che modo la neuroinfiammazione potrebbe favorire la permeabilità dell'intestino? Un possibile meccanismo si basa su mediatori dell'infiammazione rilasciati durante la neuroinfiammazione.

Nei pazienti con SM si osserva un aumento dei livelli di TNF α che in vivo attiva la via ERK1/2 e i domini di trascrizione di Elk-1.

E' stato ipotizzato che l'interazione tra malattia e microbioma intestinale sia bidirezionale.



Le malattie demielinizzanti infiammatorie del sistema nervoso centrale e la disbiosi intestinale potrebbero esacerbarsi reciprocamente.

Gli studi dell'EAE mostrano che l'induzione della malattia modifica la composizione del microbioma dell'intestino e aumenta la rottura della barriera intestinale.

I microRNA associati alla SM possono anche facilitare la crescita di taxa specifici.

La malattia e la disbiosi mediata dalla malattia potrebbero promuovere la rottura della permeabilità della barriera intestinale attraverso TNF- α , IL-1 β o altri mediatori infiammatori.

Anche la disbiosi indotta da fattori ambientali può favorire l'abbondanza di microbi che innescano l'infiammazione.

Al contrario, le risposte immunomodulatorie mediate da macrofagi antinfiammatori, cellule Breg, Treg, cellule Tr1 o cellule NKT invariati regolano l'infiammazione.

Prodotti microbici come SCFA (acidi grassi a catena corta) e neurotrasmettitori come il GABA potrebbero facilitare la risposta immunomodulatoria e l'integrità dell'epitelio intestinale e della BEE distrutti nei pazienti con SM.



Sebbene sia noto che il riconoscimento dei PAMP/MAMP (modelli molecolari associati ai patogeni/modelli molecolari associati a microbi, ovvero l'insieme delle strutture microbiche quali lipopolisaccaride, peptidoglicano, flagelli, ligandi PRR, etc.) da parte di recettori specifici determina la presentazione dell'antigene e la differenziazione dei linfociti attraverso la segnalazione delle citochine, non è chiaro se meccanismi molecolari specifici, come il mimetismo molecolare o la diffusione degli epitopi, promuovono i meccanismi immunoregolatori che potrebbe portare alla protezione contro l'autoimmunità.

Nel lupus eritematoso sistemico (LES) il mimetismo molecolare è stato ipotizzato come meccanismo di immunomodulazione innescato dal retrovirus-1 endogeno.

Più di 20 specie batteriche nel microbioma intestinale hanno un'espressione proteica omologa alle proteine della mielina che possono innescare l'autoimmunità attraverso biomimetismo.

Ad esempio, il *Fusobacterium nucleatum* ha quattro proteine, e *Clostridium* ne ha tre, identificate come omologhe alle proteine della mielina. Le IgG della SM prendono di mira questi batteri più delle IgA e sono stati osservati pazienti SMRR con livelli sierici di IgG anti-*Akkermansia muciniphila* più elevati rispetto ai pazienti sani.

Un meccanismo alternativo è quello della *bystander activation* che consiste nell'attivazione non specifica di linfociti Th1 autoreattivi.

Un terzo possibile meccanismo è la diffusione degli epitopi, che risulta in una maggiore diversità di risposte a epitopi diversi dall'originale che ha innescato la risposta iniziale.

Un'alternativa all'interazione PAMP/PRR per l'innescamento della modulazione è la secrezione di metaboliti e prodotti di dimensioni maggiori riconosciuti da recettori specifici espressi nelle cellule immunitarie.

I metaboliti microbici più studiati con effetti immunomodulatori sono gli SCFA derivati dalla fermentazione anaerobica di carboidrati alimentari complessi. Gli SCFA sono costituiti da un massimo di sei atomi di carbonio e i più abbondanti sono acetato (2 carboni), propionato (3 carboni) e butirato (4 carboni).



I trasportatori dei monocarbossilati espressi dai colonociti assorbono gli SCFA e sono utilizzati per la biosintesi dell'ATP. Una parte degli SCFA viaggia verso il fegato per un'ulteriore produzione di ATP da parte degli epatociti. Oltre alla loro importanza come fonti di energia e altri effetti metabolici gli SCFA svolgono un ruolo significativo nella regolazione della funzione immunitaria.

Gli effetti degli SCFA nelle cellule immunitarie sono stati associati a interazioni con recettori accoppiati a proteine G (GPCR) e altri recettori. Gli SCFA hanno funzioni inibitorie istone-deacetilasi (HDAC) che regolano la trascrizione dei geni.

L'interazione SCFA con GPR41 innesca l'inibizione della via di segnalazione di NFκB con conseguente riduzione delle vie infiammatorie; questi effetti antinfiammatori hanno ridotto la gravità nel modello murino di malattia di Alzheimer. Nei pazienti con SM è stata osservata una riduzione delle concentrazioni di SCFA circolanti.

Ulteriori metaboliti microbici, come indolo-3-aldeide, acido indolo-3 acetico, la triptamina e altri potrebbero anche promuovere l'immunomodulazione fungendo da ligandi del recettore degli idrocarburi arilici (AHR). Anche per i ligandi AHR è stato proposto un ruolo importante nella neuroinfiammazione.

È stato dimostrato che i ligandi AHR promuovono risposte antinfiammatorie che portano alla protezione dell'EAE.

Inoltre, è noto che alcuni microbi intestinali producono neurotrasmettitori che impattano sulle condizioni neurocomportamentali e a cui rispondono le cellule del sistema immunitario.

I recettori ionotropici GABA A (GABAAR) sono espressi nelle cellule immunitarie, compresi i linfociti T CD4+ e CD8+ e le cellule mieloidi. La stimolazione delle cellule T con GABA determina una riduzione della proliferazione cellulare. Nel modello EAE, i composti GABAergici riducono la gravità della malattia. Nei pazienti con SM, i livelli di GABA nel cervello e nella circolazione sono ridotti rispetto agli individui sani e recentemente è stata descritta una riduzione delle concentrazioni anche nei pazienti con neurite ottica.

La serotonina (5-HT), anch'essa prodotta in parte nell'intestino, influisce sulla funzione delle cellule T. In diverse pubblicazioni è stato ipotizzato che la serotonina sia fondamentale nella regolazione dell'asse intestino-microbiota-cervello e che sia un modulatore chiave di disturbi neurologici e neurocomportamentali, come i disturbi dello spettro autistico.

Il metabolita batterico 4-etil fenil solfato (4EPS) prodotto dai microbi intestinali è stato recentemente associato ad aumento della gravità dei disturbi di tipo ansioso nei topi e riduzione della mielinizzazione



Nonostante i diversi meccanismi cellulari e molecolari coinvolti, prove recenti suggeriscono che il microbioma intestinale e i prodotti microbici potrebbero essere la fonte di terapie nuove e sicure contro le malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale.

Il trattamento prebiotico attraverso una dieta modificata ha promosso la protezione nel modello EAE dei primati riducendo le risposte proinfiammatorie mediate dalle cellule T e l'apoptosi cellulare del sistema nervoso centrale e la demielinizzazione.

La dieta, basata su maggiori concentrazioni di succhi della frutta, succo di carota, yogurt, fiocchi di lievito, vitamina D, tra gli altri, ha selezionato un microbioma arricchito di bifidobatteri. Nei modelli EAE del topo, il trattamento con estratto di buccia di melograno ha dato risultati significativi di modifiche nel microbioma intestinale e protezione contro la malattia.

Oltre agli interventi dietetici basati sulla modifica del microbiota sono stati testati prebiotici, probiotici mono e multi-specie nei modelli sperimentali di autoimmunità e alcuni sono stati utilizzati nell'ambito di studi clinici.

A esempio, una miscela probiotica contenente *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* è stata utilizzata in uno studio clinico con 30 soggetti con SMRR e confrontata con placebo (30 individui). Il trattamento con il probiotico ha migliorato il punteggio nella scala EDSS e ridotto i marcatori infiammatori nei pazienti con SMRR.

VSL3 è stato utilizzato in nove pazienti con SMRR in combinazione con glatiramer acetato. Gli effetti sono stati confrontati con 13 soggetti sani come controlli. Nonostante la piccola dimensione dei gruppi utilizzati, i risultati suggeriscono effetti antinfiammatori periferici innescati dalla combinazione di glatiramer acetato con la miscela probiotica.



In conclusione, anche se i meccanismi cellulari restano da chiarire, le prove sperimentali suggeriscono che i microbi intestinali promuovono in modo significativo l'immunomodulazione nella neuroinfiammazione del sistema nervoso centrale.

Studi in EAE e altri modelli di neuroinfiammazione evidenziano l'impatto delle alterazioni del microbiota intestinale sulla suscettibilità o progressione della malattia del sistema nervoso centrale.

Inoltre, i dati clinici suggeriscono la presenza di un microbioma intestinale disbiotico in individui affetti da malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale.

Tuttavia, resta da capire se i cambiamenti sono la causa o la conseguenza della malattia.

Inoltre, sebbene gli studi dell'EAE suggeriscano che l'utilizzo del microbioma intestinale come intervento terapeutico potrebbe essere una nuova alternativa alle terapie modificanti la malattia attualmente approvate, sono necessari più studi con campioni di dimensioni maggiori.

Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a crfv@aslteramo.it

N.d.R.: la tematica microbioma e sclerosi multipla è già stata oggetto di un approfondimento disponibile sul FN 4 2022 a cura della dott.ssa Capodifoglio, «Le nuove evidenze sull'interazione tra la Sclerosi Multipla e il microbioma intestinale».



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it