

# UN PASSO AVANTI NELLA DIFESA DA INFEZIONI: DAL MICROBIOMA INTESTINALE AI POST-BIOTICI

## **Autori**

Parisi A.<sup>1,3</sup> – Tranchita E.<sup>1,3</sup> – Grazioli E.<sup>1</sup> – Gianfelici A.<sup>3</sup> – Beltrami G.<sup>2,3</sup>

1 Università degli studi di Roma "Foro Italico", Roma, Italy

2 Università degli studi di Parma, Parma, Italy

3 Federazione Italiana Medicina dello Sport - FMSI, Roma

# Abstract

Il benessere e la salute dell'individuo passano inevitabilmente dall'efficiente funzionamento del nostro sistema di difesa contro l'aggressione dall'esterno da parte di microrganismi patogeni (virus, batteri, protozoi, funghi) o di altre sostanze estranee. Questo sistema di difesa è noto come Sistema immunitario, un apparato straordinariamente complesso ed efficace, in grado di distinguere i microrganismi patogeni da quelli che risiedono normalmente nel nostro intestino, meglio noti come microbiota intestinale.

Il sistema immunitario dell'uomo dipende strettamente dalle istruzioni che riceve continuamente dal proprio microbiota, il quale svolge un ruolo chiave nello sviluppo, addestramento e funzionamento delle nostre difese.

Un sistema immunitario sano dipende vari fattori, tra i quali un'alimentazione sana, attività fisica, sonno regolare, mancanza di stress e anche sbalzi di temperatura.

Per quanto riguarda l'alimentazione è importante evitare il consumo di alimenti ad alto contenuto di grassi saturi, sale e zuccheri. Bisogna introdurre verdura e frutta, e alimenti che contengono micronutrienti importanti come la vitamina D, vitamina C e minerali come lo zinco e il selenio. Frutta e verdura vanno anche a nutrire la nostra microflora intestinale.

Una microflora intestinale può essere migliorata anche integrando con il consumo di probiotici, prebiotici e postbiotici. Per quanto riguarda l'ultima categoria, un postbiotico scientificamente testato è l'EPICOR, un lievito di birra anche noto come *Saccharomyces cerevisiae*, o saccaromiceti, prodotto in un modo particolare da contenere sostanze di fermentazione note anche come metaboliti, oltre alle cellule del lievito di birra disattivate e le sostanze nutritive in cui il lievito si è nutrito.

L'Epigor è stato clinicamente testato per osservare la riduzione dei sintomi della rinite allergica durante il periodo delle allergie con provato abbassamento della congestione nasale e un miglioramento della loro qualità della vita (in particolare il sonno). In studi clinici successivi si è studiato il miglioramento dei sintomi del raffreddore e simil-influenzali con il consumo dell'Epigor.

Per tornare alla connessione sistema immunitario-microbiota intestinale e per spiegare quale potrebbe essere il motivo per questa simbiosi i ricercatori hanno anche dimostrato che l'Epigor favorisce la crescita di una microflora benefica, e modifica anche la peristalsi intestinale con conseguente miglioramento della qualità della vita.

## Introduzione

Il benessere e la salute dell'individuo passano inevitabilmente dall'efficiente funzionamento del nostro sistema di difesa contro l'aggressione dall'esterno da parte di microrganismi patogeni (virus, batteri, protozoi, funghi) o di altre sostanze estranee. Questo sistema di difesa è organizzato essenzialmente su tre livelli:

1. mediante una barriera fisica esterna (cute e mucose), che impedisce l'ingresso ai microrganismi;
2. mediante difese interne non specifiche che si esplicano attraverso la capacità di riconoscere immediatamente certi microrganismi come estranei e di distruggerli;
3. mediante un dispositivo di difesa interna specifico, cioè diretto contro un determinato microrganismo.

Tutte queste azioni sono concentrate in quello che chiamiamo **Sistema immunitario**, un apparato straordinariamente complesso ed efficace, in grado di distinguere i microrganismi patogeni da quelli che risiedono normalmente nel nostro intestino, meglio noti come microbiota intestinale.

Il fatto che i circa 100 trilioni di microrganismi appartenenti al microbiota non vengano attaccati dal nostro sistema immunitario, al contrario di quanto avviene per i microbi patogeni, si deve alla complessa e dinamica interazione tra questi speciali microrganismi e l'essere umano. Questa interazione ha portato il sistema immunitario e il microbiota intestinale ad un adattamento reciproco molto vantaggioso per la nostra salute.

Oggi vi sono pochi dubbi sul fatto che il sistema immunitario dell'uomo dipenda strettamente dalle istruzioni che riceve continuamente dal proprio microbiota, il quale svolge un ruolo chiave nello sviluppo, addestramento e funzionamento delle nostre difese.



# Il sistema immunitario

Il sistema immunitario è costituito da diverse tipologie di *cellule*, ognuna delle quali svolge funzioni specifiche. Fanno parte del sistema immunitario, inoltre, anche una serie di *molecole circolanti* che contribuiscono a riconoscere ed eliminare agenti patogeni quali ad esempio batteri, parassiti, funghi e virus.

Lo scopo dell'intero sistema immunitario è infatti quello di individuare ed eliminare eventuali agenti che possano arrecare danno all'organismo, mantenendolo dunque in salute.

Le linee di difesa che attiva il sistema immunitario contro i patogeni esterni possono essere di due tipologie:

- **Immunità Innata/aspecifica:** agisce contro qualsiasi agente esterno, non richiede un precedente contatto con il patogeno ma la sua risposta sarà immediata.
- **Immunità Acquisita/specifica:** l'immunità contro l'agente esterno si sviluppa lentamente e si instaura a seguito di un primo contatto (sia naturale che artificiale grazie alle vaccinazioni). Gli **anticorpi** che ne derivano conserveranno memoria per tutta la vita per agire in occasione di eventuali ulteriori esposizioni.

L'immunità innata o aspecifica, è chiamata anche immunità naturale, poiché è presente fin dalla nascita prima ancora che l'organismo umano abbia avuto contatto con agenti patogeni.

È rappresentata in parte da quelle che sono le *barriere fisiche* dell'organismo come la cute, le mucose presenti nelle parti del corpo a diretto contatto con l'esterno (bocca, naso e orecchio), in parte dalle *secrezioni* come la saliva o il sudore ed infine da cellule e molecole circolanti che attivano la risposta immunitaria.

L'immunità specifica o adattativa, chiamata anche immunità acquisita, si sviluppa invece

dopo la nascita, durante i primi anni di vita, in seguito alle infezioni e agli agenti estranei che l'organismo incontra.

I vari tipi di cellule del sistema immunitario vengono prodotti nel midollo osseo. Tra queste cellule riconosciamo i fagociti, ossia speciali globuli bianchi che agiscono "fagocitando gli invasori" per la naturale difesa aspecifica e i linfociti, cioè quei globuli bianchi che producono gli anticorpi contro specifici patogeni.

L'attività di difesa dell'immunità acquisita si sviluppa in particolare in seguito al contatto con determinati antigeni, ovvero sostanze che il nostro organismo riconosce come estranee e si sviluppa grazie ad alcune cellule specifiche denominate linfociti T e B che intervengono in sedi e momenti diversi per proteggere il nostro organismo da eventuali infezioni.

I Linfociti B si sviluppano nel midollo osseo e sono deputati alla produzione degli anticorpi, particolari molecole proteiche capaci di riconoscere uno specifico antigene e legarsi ad esso per neutralizzarlo successivamente.

I Linfociti T maturano invece nel timo, un organo situato nel torace dietro lo sterno, e sono in grado di regolare e coordinare l'intero sistema immunitario attaccando e distruggendo le cellule alterate riconosciute come estranee.

Gli altri componenti del sistema immunitario sono: i **linfonodi** e i vasi linfatici che fanno parte di un particolare sistema circolatorio che trasporta la linfa, un fluido trasparente che contiene principalmente globuli bianchi. La linfa viene drenata nel torrente circolatorio dove va a confluire nel sangue. I linfonodi costituiscono delle stazioni all'interno della circolazione linfatica, dove le cellule del sistema immunitario possono riprodursi per contrastare uno specifico agente

estraneo. Quando si sviluppa un'infezione, i linfonodi si ingrossano.

La **milza** invece, è l'organo linfatico più grande ed è localizzata nella parte superiore sinistra dell'addome. Essa costituisce un altro punto di raccolta, dove le cellule linfatiche trasportano gli organismi estranei per poi combatterli.

È necessario che il nostro sistema immunitario sia sempre efficiente per poter garantire un'adeguata protezione dell'organismo dalle aggressioni esterne. Esistono tuttavia delle condizioni che alterano l'integrità delle difese immunitarie, esponendo il nostro corpo a possibili danni da agenti patogeni. In alcuni casi si tratta di vere e proprie patologie a carico del sistema immunitario, che possono essere classificate in tre macroaree:

- le *immunodeficienze* (ridotto funzionamento del sistema immunitario);
- le *malattie autoimmuni* (in cui il sistema immunitario si attiva in maniera anomala contro le cellule dello stesso organismo);
- le *malattie infiammatorie croniche* (ad esempio il Morbo di Crohn).

In altri casi invece, si tratta di condizioni non patologiche e che hanno origine nello stile di vita che conduciamo, come ad esempio cattiva alimentazione, vita sedentaria, eccessivo carico lavorativo, uso di antibiotici, freddo e cambio di stagione. È stato dimostrato che essere esposti ad un periodo prolungato di stress psicofisico può determinare alterazioni nel numero e nella tipologia di globuli bianchi circolanti nel sangue e nei tessuti e modificare, inoltre, la qualità e la quantità delle molecole circolanti che vengono prodotte causando una compromissione generale

della capacità di difesa dell'organismo nei confronti di agenti patogeni.

Infine, vi è evidenza scientifica che l'esposizione a un periodo di stress, sia acuto che prolungato nel tempo, possa alterare anche la composizione delle popolazioni microbiche naturalmente presenti nell'organismo con conseguenze negative per la flora batterica endogena protettiva (microbiota).

# Come rafforzare le difese immunitarie

La raccomandazione generale è di avere una maggiore disponibilità di elementi di protezione per bilanciare i fattori scatenanti esterni a cui siamo esposti quotidianamente. Fumo, alcolici, inattività fisica, sonno di qualità insufficiente e alimentazione squilibrata sono solo alcuni dei fattori che possono contribuire a rendere una persona più suscettibile allo sviluppo di molte patologie.

Tra i nutrienti necessari per mantenere il normale funzionamento del sistema immunitario, ci sono vitamine e minerali che potenzialmente hanno un ruolo nella risposta immunitaria. Si ritiene che le vitamine C e D ed anche alcuni minerali come selenio e zinco siano quelli essenziali per questo scopo. La vitamina C si trova nella frutta e nella verdura fresca, in particolare in agrumi, fragole, broccoli e cavoletti di Bruxelles; mentre la vitamina D si trova negli alimenti di origine animale, come ad esempio nel pesce azzurro, nella carne, nel fegato e nelle uova. Il selenio è un minerale che si trova in un'ampia selezione di alimenti: sarde, tonno, pollo, manzo e noci del Brasile. Lo zinco invece, è contenuto negli spinaci, nei semi e nella carne di manzo.

Un'attività fisica regolare combinata con una dieta equilibrata ricca di frutta e verdura, latticini, frutta secca e pesce in grado, quindi, di fornire i nutrienti necessari, sono in grado di mantenere il nostro sistema immunitario sempre efficiente.

Anche lo stile di vita ha la sua influenza sul sistema immunitario. Vi sono infatti alcune categorie di soggetti più vulnerabili di altri.

Coloro che si sottopongono a stress fisici o mentali particolarmente intensi o persone che seguono uno stile di vita molto frenetico, non dormono abbastanza o seguono una dieta squilibrata hanno maggiori probabilità di avere un impatto negativo sul loro sistema immunitario. Inoltre, il processo di invecchiamento è in qualche modo collegato a una riduzione della capacità di avere una risposta

immunitaria adeguata quando necessario. Fornire al corpo un'alimentazione equilibrata adattata alle esigenze individuali in combinazione con il mantenimento di uno stile di vita sano e attivo aiuterà la maggior parte delle persone, non solo quelle a rischio più elevato, a mantenere un sistema immunitario efficiente.

Quindi, le nostre difese immunitarie sono naturalmente vigili e pronte ad intervenire in caso di emergenza per difendere l'organismo ma sarà estremamente importante potenziarle seguendo semplici regole:

- seguire un'alimentazione equilibrata e soprattutto ricca di vitamine e sali minerali;
- svolgere una moderata attività fisica;
- ridurre lo stress fisico e mentale;
- mantenere una buona qualità del sonno.



# Il Microbiota

Il **microbiota** è rappresentato dall'insieme dei microrganismi che colonizzano il nostro organismo, unitamente con il loro genoma ed i metaboliti prodotti. Questi microrganismi sono presenti in diversi distretti del nostro corpo, ma sono perlopiù presenti a livello del tratto gastro-intestinale. Per **microbioma** si intende invece l'insieme del patrimonio genetico della totalità dei microrganismi che colonizzano il nostro tratto digerente e che costituiscono nel complesso il microbiota. Ogni persona possiede il proprio insieme di batteri, diverso dagli altri; l'analisi del DNA dei microrganismi che vivono nel tratto intestinale umano ha identificato oltre 3 milioni di geni, 150 volte quelli della specie umana.

L'attività più importante della comunità microbica è la cosiddetta "esclusione competitiva". Significa che in un microbioma sano i microrganismi che lo costituiscono hanno il sopravvento sugli eventuali microrganismi patogeni, impedendo loro di invadere o crescere in questi siti.

I benefici che il microbiota apporta al nostro organismo sono legati alla corretta digestione e all'assorbimento dei nutrienti attraverso il tratto gastrointestinale, alla ridotta crescita di flora batterica patogena, al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e alla corretta stimolazione e modulazione del sistema immunitario.

Molti studi hanno dimostrato che un'alterazione dell'equilibrio del microbiota intestinale (detta disbiosi) può determinare importanti alterazioni del sistema immunitario, favorendo dunque l'insorgenza di patologie autoimmuni, allergie e riduzione delle difese contro gli agenti patogeni. La disbiosi intestinale è in grado, infatti, di indurre una risposta immunitaria innata generando un'inflammatione cronica di basso grado e contribuendo, quindi, allo

sviluppo di molte delle patologie degenerative legate all'età e all'invecchiamento. Il microbiota intestinale comunica con l'ospite attraverso diversi meccanismi biomolecolari ed epigenetici. La disbiosi può influenzare negativamente tali meccanismi con conseguenti effetti sulla qualità e sulla durata della vita dell'ospite. Questo potrebbe spiegare l'impatto del microbioma intestinale sulla salute e sull'invecchiamento (Kim S, Jazwinski SM, 2018). Per questo è importante mantenere un microbiota sano attraverso tre possibili strategie: utilizzo di prebiotici, probiotici e postbiotici.

- I **prebiotici** sono quelle sostanze che alimentano la flora batterica intestinale, contribuendo indirettamente al benessere dell'organismo.
- I **probiotici** sono invece microrganismi vivi che contribuiscono all'equilibrio del microbiota, compensando eventuali carenze.
- I **postbiotici** infine, rappresentano l'ultima frontiera delle conoscenze sul benessere del microbiota e sono rappresentati da tutte quelle sostanze, prodotte e rilasciate attraverso l'attività metabolica dei microrganismi presenti nella flora batterica intestinale, che contribuiscono in maniera diretta o indiretta alla salute dell'organismo.



# I Post-biotici

I post-biotici sono composti da sostanze che vanno ad agire in maniera indiretta sui tessuti dell'organismo ospite e/o su altri ceppi batterici contribuendo in questo modo a veicolare gli effetti positivi dei probiotici stessi. È importante sottolineare che i postbiotici non contengono microrganismi vivi e hanno dunque effetti benefici sovrapponibili a quelli dei probiotici senza tuttavia avere il rischio di reazioni avverse come può accadere in caso di assunzione di microrganismi vivi. La storia dei post-biotici inizia verso la fine del 1800 quando C.W. Bloomhall, un ragazzo che viveva in una fattoria, notò che gli animali nutriti con avanzi di cibo fermentati con latte acido apparivano più sani di quelli nutriti con cereali semplici. Nel 1943 Bloomhall fondò la Diamond V per sviluppare uno speciale processo di fermentazione per la creazione di una coltura di lieviti in grado di migliorare lo stato di salute e la produttività del bestiame. Nel 1998, venne notato inoltre che i lavoratori della Diamond V che stavano quotidianamente a contatto con la coltura di lieviti, non chiedevano mai molti permessi per malattia. Da questa intuizione, l'azienda decise di creare un prodotto fermentato nuovo, naturale e superconcentrato per un miglior supporto del sistema immunitario dell'uomo.

## Esistono attualmente diverse tipologie di postbiotici:

- Supernatante ottenuto dalla centrifugazione del liquido di coltura di batteri e lieviti che producono metaboliti attivi;
- Esopolisaccaridi, cioè ramificazioni di unità ripetute di zuccheri o loro derivati, escreti al di fuori della parete cellulare dei microrganismi;
- Enzimi prodotti dai microrganismi con potenti effetti antiossidanti;
- Frammenti di membrana cellulare, che hanno un ruolo nello stimolare la risposta antinfiammatoria dell'ambiente circostante;
- Acidi grassi a catena corta, prodotti dalla fermentazione dei microrganismi intestinali, hanno un ruolo nel mantenere l'integrità dell'epitelio intestinale;
- Lisato batterico, ottenuto dalla degradazione di batteri intestinali sembra avere un ruolo nell'immunomodulazione del sistema immunitario innato;
- Metaboliti quali ad esempio vitamine, derivati fenolici e aminoacidi aromatici, prodotti dai microrganismi intestinali e che hanno un ruolo sia antiossidante che di comunicazione fra le diverse componenti del sistema immunitario.

# Effetti dei post-biotici nell'organismo umano

Tra i postbiotici, quindi, possiamo trovare sostanze differenti, di diversa natura che hanno molteplici effetti sull'organismo umano. La letteratura più recente, infatti, ha mostrato come la supplementazione di queste sostanze possa essere in grado di indurre molti effetti positivi sul nostro organismo:

- *Immunomodulatore*, in quanto inducono la differenziazione dei linfociti T, nonché la produzione di IL-10 e del TNF- $\alpha$ , molecole fondamentali nei processi infiammatori;
- *Antitumorale*, poiché modulano l'attività di oncogeni e oncosoppressori;
- *Preventivo delle infezioni*, poiché hanno la capacità di rafforzare l'integrità dell'epitelio intestinale e delle altre barriere dell'organismo, competono per i recettori a cui si legano alcuni patogeni per colonizzare le cellule, modificano l'espressione genica dell'ospite e modulano le reazioni infiammatorie locali;
- *Antiaterosclerosi*, poiché hanno un ruolo anche nel metabolismo lipidico inibendo la produzione di colesterolo, il suo accumulo nei macrofagi e la produzione di trigliceridi circolanti;
- *Facilitatore della guarigione delle ferite*, attraverso il rilascio di ossitocina.

## Il *Saccharomyces cerevisiae*

Tra le sostanze maggiormente utilizzate e studiate in letteratura troviamo un lievito naturale, il ***Saccharomyces cerevisiae***, che passa attraverso un processo di fermentazione ed essiccazione. I lieviti erano tradizionalmente usati nei processi di panificazione e fermentazione alimentare risalenti a migliaia di anni fa. Molto prima dell'avvento del lievito "baker's" o "brewer's", il composto utilizzato derivava da molti ceppi diversi. Recentemente, singole specie di lievito del genere *Saccharomyces* tra cui *Saccharomyces cerevisiae* e il probiotico *Saccharomyces boulardii* hanno dimostrato di avere effetti benefici sul sistema immunitario se consumate direttamente. Tra i composti immunomodulatori noti del *Saccharomyces cerevisiae*, sono stati studiati vari composti della parete cellulare.

Lo strato interno della parete cellulare è costituito da beta-1-3-glucano, intervallato da beta-1-6-glucano, mentre la parte esterna della parete è composta principalmente da mannani. È importante ricordare che i glucani sono presenti in molte piante e in tutti i funghi, e che i beta-glucani sono noti immunomodulatori. È stato rilevato che i glucani mediano una serie di meccanismi correlati con l'attivazione immunitaria, come l'attivazione delle cellule natural killer e dei macrofagi, per questo motivo i beta-glucani sono generalmente considerati di natura pro-infiammatoria. In contrasto con i beta-glucani puri e le preparazioni della parete cellulare del lievito, i prodotti derivati da funghi complessi presentano un profilo altamente complesso di composti bioattivi per il sistema immunitario. Il fermentato essiccato testato nello studio condotto da Pinheiro et Al. (EpiCor) non è costituito esclusivamente da cellule di lievito o biomassa di lievito. Questo prodotto, nello specifico, si basa su un processo di fermentazione anaerobica utilizzando

il lievito di birra (*Saccharomyces cerevisiae*). Dopo che le cellule sono state stressate dalla fermentazione, l'intero fermentato liquido viene essiccato, ottenendo un prodotto ad alto contenuto di metaboliti del lievito, tra cui vitamine, polifenoli, steroli e fosfolipidi. I componenti bioattivi includono il profilo nutriente / vitaminico, componenti della parete cellulare e metaboliti di difesa indotti dallo stress.

In diversi studi in vitro è stato dimostrato che questo fermentato essiccato attiva le cellule natural killer e fornisce supporto immunitario contro raffreddore, influenza e allergie. Ciò può essere in parte spiegato dai rapidi effetti documentati sullo stato immunitario, che generalmente avvengono entro 1-2 ore dopo il consumo. Oltre alle evidenze sull'efficacia e l'assenza di effetti collaterali, si stanno accumulando prove per documentare altri effetti delle bioattività del fermentato essiccato, indicando possibili meccanismi d'azione immunoregolatori più complessi, inclusi quelli antinfiammatori. Altri aspetti associati al consumo di fermentato essiccato includono effetti benefici sulla salute dell'intestino.

Come accennato sopra, ad oggi, sono stati condotti numerosi studi in Letteratura che dimostrano la validità di questo probiotico nel rinforzare le difese immunitarie dell'organismo (Tabella 1). Schauss e Vojdani nel loro studio del 2006, hanno analizzato quali potessero essere le cause del miglioramento dell'immunità dei lavoratori esposti ai prodotti della fermentazione in una fabbrica di Cesar Rapids (Iowa). Gli Autori osservarono che l'ambiente di lavoro della fabbrica diventava carico di una serie di composti, che i lavoratori inavvertitamente inalavano, in grado di avere effetti immunomodulatori. Sono stati analizzati dunque

campioni ematici di questi lavoratori e sono stati messi a confronto con campioni provenienti da lavoratori "non esposti" alla stessa tipologia di sostanze. Ebbene è stato osservato come, nel sangue dei lavoratori esposti non vi fosse un aumento dei linfociti T helper (CD4), ma una riduzione significativa dei linfociti T suppressor (CD8). È stata osservata inoltre un aumento dell'attività delle cellule natural killer, del Glutathione,


delle IgA secretorie presenti nella saliva e una riduzione degli immunocomplessi (CIC). Tutte queste condizioni permettevono che l'organismo dei soggetti esposti fosse più capace di individuare e sopprimere cellule infettate da virus. È stato osservato inoltre un effetto soppressore sulle infezioni da *Escherichia Coli* e da *Candida*.

**Tabella 1. Studi sul *Saccharomyces Cerevisiae* in human**

Autore	Popolazione di Studio	Tipo di intervento	Risultati
Moyad et al. 2009	96 soggetti (età tra 18 e 70 anni) con un recente storia clinica di allergie stagionali e RA	RTC: 12 settimane GI: 500 mg di prodotto fermentato a base di <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Epicor) una volta al giorno GC: placebo	GI riduzione significativa della gravità di specifici sintomi RA (congestione nasale, rinorrea)
Moyad et al. 2010	116 soggetti sani (età tra i 18 e i 94 anni) no storia recente di influenza	RTC: 12 settimane GI: 500 mg di prodotto fermentato a base di <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Epicor modificato) una volta al giorno GC: placebo	GI riduzione statisticamente significativa dell'incidenza del raffreddore, riduzione non significativa della durata e nessun impatto sulla gravità.
Jensen et al. 2013	12 soggetti sani	Arto trattato: 0,5 g di polvere Epicor in 5 ml di soluzione salina fisiologica Arto non trattato: placebo	L'infiammazione cutanea indotta dall'istamina ha avuto una risposta infiammatoria microvascolare ridotta nell'arto trattato
Pinheiro et al. 2017	80 soggetti (età tra 18 e 70 anni) con movimenti intestinali ridotti e altri sintomi di DGI	RTC: 6 settimane GI: 500 mg di prodotto fermentato a base di <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Epicor) una volta al giorno GC: placebo	GI: modulazione della composizione del microbioma intestinale, miglioramento dei sintomi associati alla stitichezza.

**RA=** Rinite Allergica; **RCT=** Randomized control trial; **GI=** Gruppo di Intervento; **GC=** Gruppo di Controllo; **DGI=** Disturbi Gastrointestinali





Questo, secondo gli Autori, spiegava come nei lavoratori della fabbrica esposti all'inalazione di queste sostanze immunomodulatrici non si fossero registrati casi di influenza negli ultimi trenta anni, nonostante le cicliche ondate di queste infezioni che avvengono annualmente in tutte le nazioni. Alcuni studi condotti su animali hanno voluto indagare l'effetto protettivo di questo fermentato essiccato a base di *Saccharomyces cerevisiae* nella prevenzione delle patologie causate dallo stress da calore (Giblot Ducrai et al. 2016).

Sappiamo che lo stress da calore può causare una serie di effetti biologici e fisiologici che, se non gestiti in maniera appropriata, possono avere effetti negativi e anche letali. Lo stress da alte temperature, infatti, può avere effetti avversi sulla salute degli animali e dell'uomo.

Sono stati proposti approcci differenti per mitigare gli effetti avversi dello stress da calore, tra questi vi è l'uso di pro e post-biotici. In particolar modo sembra che l'assunzione del fermentato essiccato di *Saccharomyces cerevisiae* (Epicor) possa prevenire gli effetti negativi dello stress da calore sull'intestino e sull'integrità dei villi intestinali.

In questo modo si previene anche l'aumento del rilascio in circolo di lipopolisaccaridi e l'aumento dei globuli bianchi circolanti che sono una tipica conseguenza dello stress da calore.

Gli Autori dimostrarono che la somministrazione di Epicor fosse in grado di prevenire gli effetti negativi dello stress da alte temperature.

Un altro studio recente, condotto su polli, è andato a valutare gli effetti immunomodulatori e positivi di *Lactobacillus* e *Saccharomyces cerevisiae* sull'infezione da *Eimeria*. Nei polli, i probiotici svolgono la loro attività attivando meccanismi di tipo antagonista-strategico volti a mantenere

la normale microflora intestinale. Sembra inoltre che i probiotici migliorino l'assunzione del mangime, la digestione e infine l'assorbimento, neutralizzando le enterotossine e migliorando in generale il sistema immunitario. Studi precedenti avevano anche suggerito come l'utilizzo dei probiotici portasse ad una migliore risposta ai vaccini. In questa specie animale, inoltre, l'integrazione di *Saccharomyces cerevisiae* nella dieta migliorava il rapporto di conversione del mangime, e quindi l'efficienza alimentare, la qualità delle uova, l'utilizzo di calcio e fosforo.

Studi precedenti avevano anche dimostrato che la somministrazione di *Saccharomyces cerevisiae* era in grado di supportare l'integrità della barriera intestinale riducendo il numero di patogeni enterici nel pollame.

Lo studio di Awais (2019) ha evidenziato che probiotici contenenti *Saccharomyces cerevisiae* e *Lactobacillus* avevano mostrato un effetto positivo simile nel modulare le risposte immunitarie e conferire protezione contro l'infezione da *Eimeria* nei polli di tipo commerciale. Un'analisi critica sull'uso di lieviti e probiotici batterici ha rivelato che l'uso di *Saccharomyces cerevisiae* è vantaggioso grazie alla sua capacità di rimanere integro ed efficace a temperature e pH relativamente più elevati rispetto ad altri probiotici che raggiungono un'attività ottimale a una temperatura compresa tra 34 e 37° C.

Ulteriori studi condotti sul *Saccharomyces Cerevisiae* hanno dimostrato come l'assunzione di questo postbiotico potesse influire positivamente nella riduzione di malattie metaboliche, infiammazioni croniche e disturbi del fegato (Cani et al. 2007; Minemura e Shimizu 2015). Sappiamo che il diabete e l'obesità sono due patologie metaboliche caratterizzate dall'insulino-

resistenza e da uno stato infiammatorio di basso grado. Un fattore scatenante questa condizione, potrebbe essere rappresentato dal lipopolisaccaride batterico (LPS) i cui livelli in queste malattie sono molto elevati. Dal momento che il *Saccharomyces cerevisiae* possiede un effetto sul rilascio degli LPS in circolo, potrebbe modulare gli effetti di queste molecole in circolo e quindi ridurre le complicanze metaboliche di queste patologie.

Uno studio di Gabrielli et Al., ha valutato quale ruolo potesse avere il *Saccharomyces Cerevisiae* sulle infezioni vaginali, in particolar modo sulle infezioni da *Candida Albicans*. Gli studiosi hanno visto come i determinanti dell'infiammazione e del processo immunopatogenico nel caso di questa tipologia di infezione sono le aspartil proteasi SAP2 e SAP6. Sembra che la somministrazione sia in vivo che in vitro su modelli animali di *Saccharomyces cerevisiae* sia in grado di sopprimere l'espressione di queste due proteasi, spegnendo così il processo infiammatorio legato all'infezione da *Candida Albicans*. In particolare sembra che il postbiotico possa influire anche sui fattori di crescita ifali HWP1 (hyphal wall protein 1, una proteina situata sulla superficie della *Candida albicans*) che vengono completamente inibiti, bloccando quindi la proliferazione del fungo. Inoltre sembra che la somministrazione di *Saccharomyces Cerevisiae* sia in grado di ridurre il numero di leucociti polimorfonucleati (PMN) nel sito di infiammazione, senza ridurre la loro capacità antimicrobica rivolta contro il patogeno.

Infine è stato osservato come il *Saccharomyces Cerevisiae* contribuisca a mantenere l'integrità del tessuto epiteliale vaginale durante le infezioni.

Tutte queste componenti insieme, evidenziano quanto importante possa essere il ruolo di questo post-biotico nelle infezioni vaginali, dal momento

che riduce la cascata infiammatoria, riduce la replicazione del patogeno e contribuisce a mantenere l'integrità dell'epitelio vaginale. Uno studio simile, svolto su topi, ha dimostrato che la somministrazione vaginale di lievito vivo probiotico *Saccharomyces cerevisiae* (GI) e di lievito intero inattivato *Saccharomyces cerevisiae* (IY), dopo la terapia, è stata in grado di influenzare positivamente il decorso della candidosi vaginale accelerando l'eliminazione di tale patogeno. Tale effetto positivo sembra essere dovuto a molteplici interazioni tra il probiotico *Saccharomyces cerevisiae* con il fungo *Candida albicans*. Sia i lieviti vivi che quelli inattivati hanno indotto la coaggregazione della *Candida* e di conseguenza hanno inibito la sua aderenza alle cellule epiteliali. Tuttavia, solo il lievito probiotico è stato in grado di sopprimere alcuni importanti fattori di virulenza della *Candida albicans* come la capacità di passare dalla forma di lievito a quella miceliale e la capacità di esprimere diverse aspartil-proteasi. In questo caso l'efficacia del lievito vivo sembra essere superiore a quella del lievito intero inattivato, suggerendo che la sinergia tra effetti meccanici ed effetti biologici supera quelli puramente meccanici. Sembra infine che questo tipo di somministrazione induca una protezione a livello delle cellule epiteliali che vengono danneggiate da questa patologia.

Cayzele-Decherf et Al., hanno invece valutato quale potesse essere il ruolo del *Saccharomyces Cerevisiae* in soggetti affetti da patologie infiammatorie croniche dell'intestino, in particolar modo nella Sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Questa patologia è molto diffusa e affligge fino al 20% della popolazione generale in alcune zone del mondo. È caratterizzata da dolori addominali, alterazioni dell'alvo e spesso gonfiore intestinale. In questa patologia, il microbiota riveste un ruolo molto importante, dal momento che la

sua funzionalità in questa tipologia di malattia è spesso alterata. Sappiamo da studi eseguiti negli ultimi anni, che la sindrome dell'intestino irritabile spesso non risponde a terapie farmacologiche convenzionali. Intervenire invece sul microbiota e sulla sua funzionalità, sembra poter portare a un miglioramento della sintomatologia. Studi condotti su modelli animali sembrano evidenziare un particolare ruolo svolto dal *Saccharomyces Cerevisiae* che potrebbe contribuire a ridurre sintomi come il dolore addominale, agendo dunque come analgesico. Tuttavia gli studi finora condotti, non portano a concludere in maniera univoca che il *Saccharomyces Cerevisiae* possa rappresentare una vera cura per la sindrome dell'intestino irritabile. Sono necessari ulteriori studi per dimostrare se e in quale dose, la somministrazione di questo post-biotico possa contribuire ad una riduzione della sintomatologia in questa patologia.

Dati questi risultati, negli ultimi dieci anni gli studiosi hanno incentrato la ricerca sul possibile effetto di questo post-biotico su soggetti sani e patologici.

Uno studio condotto nel 2009 ha avuto come obiettivo quello di analizzare gli effetti di questo prodotto sui disturbi correlati alla congestione nasale e altri sintomi della rinite allergica (RA). È noto che la congestione nasale aumenta il rischio di disturbi del sonno, diminuisce la qualità della vita, aumenta l'assenteismo lavorativo e riduce la produttività sul posto di lavoro e a scuola. Tale sintomo, peraltro, trova difficilmente una cura con i farmaci attualmente disponibili. Lo studio di Moyad et al. (2009), condotto su una popolazione eterogenea di 96 soggetti con una storia pregressa di allergie stagionali e/o rinite allergica, ha valutato gli effetti di un protocollo di supplementazione giornaliera con *Saccharomyces cerevisiae* (dosaggio 500mg/die) della durata di 12 settimane sui sintomi e gli eventi avversi della

rinocongiuntivite, e su reazioni allergiche a livello sierico e cutaneo di diverse sostanze. Tali dati sono stati valutati anche in un gruppo di controllo al quale è stato somministrato un placebo. I risultati hanno evidenziato che, durante il periodo dei pollini, la supplementazione con *Saccharomyces cerevisiae* ha ridotto significativamente la gravità media di sintomi specifici della RA, inclusa una significativa riduzione della congestione nasale, della rinorrea e una riduzione non significativa dei sintomi che coinvolgono l'occhio. Rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo, il gruppo di intervento ha avuto una riduzione dei giorni con congestione nasale (12,5 giorni in meno) ed un sensibile miglioramento della qualità di vita. Non sono stati osservati, inoltre, effetti collaterali indotti dalla somministrazione del *Saccharomyces cerevisiae*.

Visti i risultati, lo stesso autore in seguito ha valutato il potenziale effetto preventivo e/o terapeutico di questo integratore durante la stagione influenzale (Moyad 2010). Più nello specifico sono stati presi in esame 116 soggetti, sia uomini che donne, con un'età compresa tra i 18 ed i 94 anni, i quali non avevano avuto nessun sintomo influenzale recente. I volontari sono stati suddivisi in due gruppi e a un gruppo è stato somministrato un prodotto modificato composto da 500mg di *Saccharomyces cerevisiae* e da 200 mcg di selenio, all'altro gruppo è stato dato un placebo. La somministrazione ha avuto la durata di 12 settimane. I ricercatori hanno valutato a tempo zero, dopo 6 e 12 settimane, in entrambi i gruppi, sintomi del raffreddore e simil-influenzali ed hanno osservato come nel gruppo trattato l'incidenza del raffreddore fosse diminuita (10%-20%) così come la severità di 11 dei 12 sintomi influenzali oggetto di osservazione. Inoltre anche la durata della sintomatologia risultava essere ridotta nei soggetti trattati con il *Saccharomyces cerevisiae*. Questi dati hanno portato l'Autore a concludere che

le proprietà immunoprotettive del prodotto modificato sembrano essere consistenti e degne di nota.

Tali dati sono supportati anche da diversi studi su animali (ratti) che hanno evidenziato gli effetti positivi e significativi contro i sintomi del raffreddore/influenza e le allergie stagionali di una supplementazione derivata da *Saccharomyces cerevisiae* (Malkanthei 2012). Sembra infatti che questo prodotto abbia un ruolo chiave nel modulare molteplici meccanismi di controllo immunologico e infiammatorio acuti e potenzialmente cronici.

Un altro studio condotto da Jensen nel 2015, ha voluto valutare le proprietà antinfiammatorie del *Saccharomyces cerevisiae* sia in vitro, utilizzando saggi biologici su cellule, sia in vivo utilizzando un modello di irritazione cutanea in soggetti sani (Jensen 2015). Più nello specifico, su cellule polimorfonucleate primarie umane (PMN), è stato valutato il livello di stress ossidativo (ROS) e la migrazione di sostanze infiammatorie attraverso il mediatore infiammatorio Leucotriene B4 (LTB4). I risultati hanno evidenziato una riduzione dei ROS nelle cellule PMN quando erano pretrattate con il fermentato essiccato. Questa riduzione nella formazione di ROS è stata statisticamente significativa in un ampio intervallo di dosi. Il pretrattamento delle cellule PMN sembra inoltre in grado di inibire la chemochina infiammatoria LTB4, avvalorando la tesi del suo ruolo antiinfiammatorio. La seconda parte dello studio ha avuto come scopo quello di ricercare tali risultati anche in vivo. Sono stati coinvolti 12 soggetti sani, in ognuno di loro è stato identificato un sito cutaneo dove non erano visibili i vasi sanguigni sottocutanei e che è stato circoscritto con nastro biadesivo. L'infiammazione è stata indotta su ciascun sito applicando 0,01 mL di una soluzione diluita di istamina (0,4 mg / mL). La procedura è stata

eseguita simultaneamente sull'avambraccio sinistro e destro, la soluzione di fermentato essiccato è stata testata su un braccio e la soluzione salina applicata come controllo placebo sull'altro braccio dello stesso soggetto.

Poiché il fermentato essiccato è stato aggiunto un minuto dopo che si era verificata l'induzione dell'infiammazione con istamina, questo modello sperimentale non aveva lo scopo di esplorare se il fermentato essiccato impedisse gli eventi iniziali della risposta infiammatoria; piuttosto il modello mirava a documentare gli effetti del trattamento durante la fase di risoluzione.

I cambiamenti indotti dall'istamina nella perfusione sanguigna hanno mostrato un ritorno più rapido alla perfusione sanguigna di base quando è stato aggiunto il fermentato essiccato, rispetto al sito sull'avambraccio opposto trattato con soluzione salina.

Questo studio così complesso ha suggerito come gli effetti antinfiammatori del fermentato essiccato possano essere in grado di indurre meccanismi specifici per promuovere la risoluzione dell'infiammazione.

Lo studio di Pinheiro et al. (2017), suggerisce che la supplementazione giornaliera di 500 mg di *Saccharomyces cerevisiae* possa avere un effetto positivo sui sintomi gastrointestinali e sulle caratteristiche delle feci in soggetti con disturbi gastrointestinali e ridotta peristalsi. Il miglioramento di questi sintomi sembra essere correlato con una migliore qualità della vita e ridotti livelli di stress. Inoltre, sembra che l'assunzione di 500 mg al giorno di *Saccharomyces cerevisiae* possa ridurre i livelli di infiammazione a livello respiratorio, riducendo i sintomi influenzali e allergici, migliorando inoltre le difese immunitarie tramite un'azione diretta sul microbiota intestinale.



## Conclusioni

Sappiamo che il corpo umano possiede numerosi meccanismi protettivi dagli agenti patogeni e possiamo fare molto per mantenerli efficienti semplicemente modificando il nostro stile di vita. Il mantenimento di una dieta sana ed equilibrata, ricca di frutta e verdura fresche fornisce livelli adeguati di micronutrienti con proprietà antiossidanti che contribuiscono alla protezione dallo stress ossidativo. Un ruolo determinante è anche quello che gioca la pratica regolare di un'adeguata quantità di attività fisica, sia perché l'esercizio fisico porta ad aumentare l'efficacia dei meccanismi antiossidanti all'interno del corpo ma anche per l'effetto positivo che svolge su molte delle malattie croniche non trasmissibili, come diabete, ipertensione, ecc. Come già detto, un corretto stile di vita, che comprenda alimentazione sana e variata, esercizio fisico e adeguato riposo, ha un effetto positivo sul microbioma. Uno stato di corretto equilibrio tra batteri potenzialmente utili e batteri potenzialmente dannosi è fondamentale per garantire un buon funzionamento di tutto l'organismo (eubiosi) al contrario la rottura di questo equilibrio (disbiosi) è all'origine di molti stati patologici non solo a carico dell'apparato digerente ma anche di malattie legate alla sfera immunologica come allergie, patologie autoimmuni, sovra infezioni batteriche che possono essere fonti di infezioni recidivanti dell'apparato urinario (cistiti, vaginiti, prostatiti) patologie metaboliche (insulino resistenza, ipercolesterolemia, obesità, insufficienza renale cronica) e persino disturbi comportamentali e dell'umore.

Alcuni Autori (Ranil Jayawardena, 2020) hanno evidenziato la potenziale applicazione preventiva e terapeutica di vitamine, oligoelementi, nutraceutici e probiotici. Nell'attuale contesto globale in cui la possibilità di muoversi è limitata, è difficile mantenere una dieta equilibrata e varia e uno stile di vita attivo. Pertanto, riuscire ad assumere le

quantità raccomandate di calorie e micronutrienti sarà una sfida e gli integratori contenenti micronutrienti potranno essere utili soprattutto per le popolazioni vulnerabili come gli anziani.

Il ***Saccharomyces cerevisiae***, è un lievito naturale che viene classificato come post-biotico e che contribuisce in maniera diretta o indiretta alla salute del microbiota intestinale e quindi dell'organismo umano. È stato dimostrato che abbia notevoli proprietà anti- infiammatorie che migliorano la risposta delle difese immunitarie sia nei confronti di patologie allergiche che in patologie batteriche e virali (stati influenzali).

Il ***Saccharomyces cerevisiae***, sembra possedere infatti proprietà immunomodulanti, agendo sulla differenziazione dei linfociti T, nonché sulla produzione di IL-10 e del TNF- $\alpha$ , molecole fondamentali nei processi infiammatori. I risultati degli studi pubblicati in letteratura suggeriscono che l'assunzione ripetuta di *Saccharomyces cerevisiae* possa influenzare positivamente l'ambiente intestinale negli esseri umani, migliorando così il comfort digestivo e contribuendo a migliorare le difese immunitarie. Queste caratteristiche lo rendono un elemento chiave nella protezione dalle infezioni sia batteriche che virali e potrebbe rappresentare un nuovo principio importante per la nostra salute. Sappiamo inoltre che appartenendo alla categoria dei post-biotici è una sostanza che non determina reazioni avverse. La sua assunzione dunque oltre che semplice è priva virtualmente di effetti collaterali, per questo viene consigliata sia nei soggetti con alterazioni delle difese immunitarie, che in soggetti sani, dal momento che contribuisce a rinforzare l'intero sistema immunitario e a mantenere un perfetto stato di salute.

## Bibliografia

Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmee, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferreres, J., Tanti, J.F., Gibson, G.R., Casteilla, L., Delzenne, N.M., Alessi, M.C., Burcelin, R., Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56, 1761–1772.

Cayzele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017 January 14; 23(2): 336-344

Gabrielli E, Pericolini E, Ballet N et al. *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic as novel anti- fungal and anti-inflammatory agent for therapy of vaginal candidiasis. *Beneficial Microbes* 2018; 27;9(2):219-230

Pericolini E, Gabrielli E, Ballet N, Sabbatini S, Roselletti E, Cayzele Decherf A, Pélerin F, Luciano E, Perito S, Jüsten P, Vecchiarelli A. Therapeutic activity of a *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis. *Virulence*. 2017 Jan 2;8(1):74-90. doi: 10.1080/21505594.2016.1213937.

Giblot Ducray HA, Globa L, Pustovyy O, Reeves S, Robinson L, Vodyanov V, Sorokulova I. Mitigation of heat stress-related complications by a yeast fermentate product. *J Therm Biol*. 2016; 60:26-32. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.06.002. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27503713.

Awais MM, Jamal MA, Akhtar M, Hameed MR, Anwar MI, Ullah MI. Immunomodulatory and ameliorative effects of *Lactobacillus* and *Saccharomyces* based probiotics on pathological effects of eimeriasis in broilers. *Microb Pathog*. 2019 Jan;126:101-108. doi: 10.1016/j.micpath.2018.10.038.

Huang, C. J., Zourdos, M. C., Jo, E., & Ormsbee, M. J. Influence of physical activity and nutrition on obesity-related immune function. *Scientific World Journal*, 2013; 752071.

Jaremka, L. M., Fagundes, C. P., Peng, J., Bennett, J. M., Glaser, R., Malarkey, W. B., & Kiecolt-Glaser, J. K. Loneliness promotes inflammation during acute stress. *Psychol Sci* 2013; 24(7), 1089- 1097.

Jensen GS, Carter SG, Reeves SG, Robinson LE, Benson KF. Anti-inflammatory properties of a dried fermentate in vitro and in vivo. *J Med Food*. 2015;18(3):378-384.

Jensen, G.S., Patterson, K.M., Barnes, J., Schauss, A.G., Beaman, R., Reeves, S.G., Robinson, L.E. A double-blind placebo-controlled, randomized pilot study: consumption of a high-metabolite immunogen from yeast culture has beneficial effects on erythrocyte health and mucosal immune protection in healthy subjects. *Open Nutr. J*. 2008; 2, 68–75.

Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(6):513-520

Malkanthei Evans, Stuart Reeves, Larry E. Robinson, "A Dried Yeast Fermentate Prevents and Reduces Inflammation in Two Separate Experimental Immune Models" Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2012, Article ID 973041

Mangge, H., Becker, K., Fuchs, D., & Gostner, J. M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol* 2014; 6(6), 462-477.

Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1691-1702

Moyad MA, Robinson LE, Kittelsrud JM, Reeves SG, Weaver SE, Guzman AI, Bubak ME. Immunogenic yeast-based fermentation product reduces allergic rhinitis-induced nasal congestion: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2009 Aug;26(8):795-804.

Moyad MA, Robinson LE, Zawada ET, Kittelsrud J, Chen DG, Reeves SG, Weaver S. Immunogenic yeast-based fermentate for cold/flu-like symptoms in nonvaccinated individuals. *J Altern Complement Med*. 2010;16(2):213-8.

Pinheiro I, Robinson L, Verhelst A, Marzorati M, Winkens B, den Abbeele PV, Possemiers S. A yeast fermentate improves gastrointestinal discomfort and constipation by modulation of the gut microbiome: results from a randomized double-blind placebo-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Sep 4;17(1):441.

Prelog, M. (2006). Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity? *Autoimmune Rev* 2006; 5(2), 136-139

Ranil Jayawardena, Piumika Sooriyaarachchi, Michail Chourdakis, Chandima Jeewandara and Priyanga Ranasinghef. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review *Diabetes Metab Syndr*. 2020 July-August; 14(4): 367–382.

Ross, A. C., Caballero, B., Cousins, R. J., Tucker, K. L., & Ziegler, T. R. *Modern Nutrition in Health and Disease* (11th ed.). 2014 Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3): 944-955

