

23. Ottobre

## Analisi del microbioma polmonare

*Le famiglie felici sono tutte uguali;  
ogni famiglia infelice è infelice a modo suo.*

Tolstoj

Da Anna Karenina

A chi legge

Il report di oggi è una rielaborazione del lavoro del team di **Jake Natalizi** "**The dynamic lung microbiome in health and disease**". Nat Rev Microbiol. 2023 Apr;21(4):222-235. della Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, New York University Grossman School of Medicine, New York, NY



Gli esseri umani e i microbi si sono evoluti in simbiosi nel corso di centinaia di migliaia di anni, dando vita a un *microbioma umano* che ospita un'ampia gamma di microrganismi, tra cui batteri, lieviti, archaea, funghi, protozoi e virus.

Questi microbi, così come il loro ambiente locale, hanno un ruolo cruciale nella regolazione e *maturazione del sistema immunitario, nella digestione, nella produzione di alcune vitamine e nella prevenzione delle malattie*

I microbi occupano praticamente tutte le superfici del corpo umano e il tratto respiratorio non fa eccezione. Le vie respiratorie superiori e inferiori differiscono nella composizione microbica e nella biomassa come riassunto nella figura allegata

**Il tratto respiratorio superiore**, che comprende la cavità nasale, i seni paranasali, la faringe e la porzione sopraglottica della laringe, è in gran parte colonizzato da batteri. Inoltre, all'interno del tratto respiratorio superiore, esistono differenze topografiche nella composizione microbica. Ad esempio, i *taxa dominanti* nella cavità nasale e nel rinofaringe includono:

***Moraxella***

***Staphylococcus***

***Corynebacterium*** ,

***Haemophilus e Streptococcus spp***

**L'orofaringe mostra un'elevata abbondanza di**

***Prevotella***

***Veillonella***

***Streptococcus***

***Leptotrichia***

***Rothia***

***Neisseria e***

***Haemophilus spp*** .

## Il tratto respiratorio inferiore,

compreso trachea e polmoni, presenta una *biomassa relativamente bassa*, con un ruolo importante nell'immunologia della mucosa delle vie aeree inferiori. Una biomassa così bassa è mantenuta dalla rapida eliminazione microbica attraverso una serie di meccanismi fisiologici consentendo alle vie respiratorie inferiori di svolgere la sua funzione più importante: lo scambio di ossigeno e anidride carbonica.

**La disbiosi**, definita come deviazione dalla normale composizione microbica, è associata a una serie di fenomeni biologici avversi, talvolta con conseguenze cliniche. Nel polmone, la *disbiosi* può avere un impatto significativo sullo sviluppo e sulla progressione delle malattie respiratorie, sottolineando la necessità clinica di comprendere la biologia del microbioma polmonare.

Negli ultimi dieci anni si è verificata una rapida espansione degli studi che applicano metodi genomici indipendenti dalla coltura per profilare l'ambiente microbico polmonare. Diversi studi hanno ora dimostrato che alcuni segnali microbici sono associati a **endotipi infiammatori** e processi patologici distinti delle vie aeree inferiori.

## **Il microbioma polmonare in salute e in malattia**

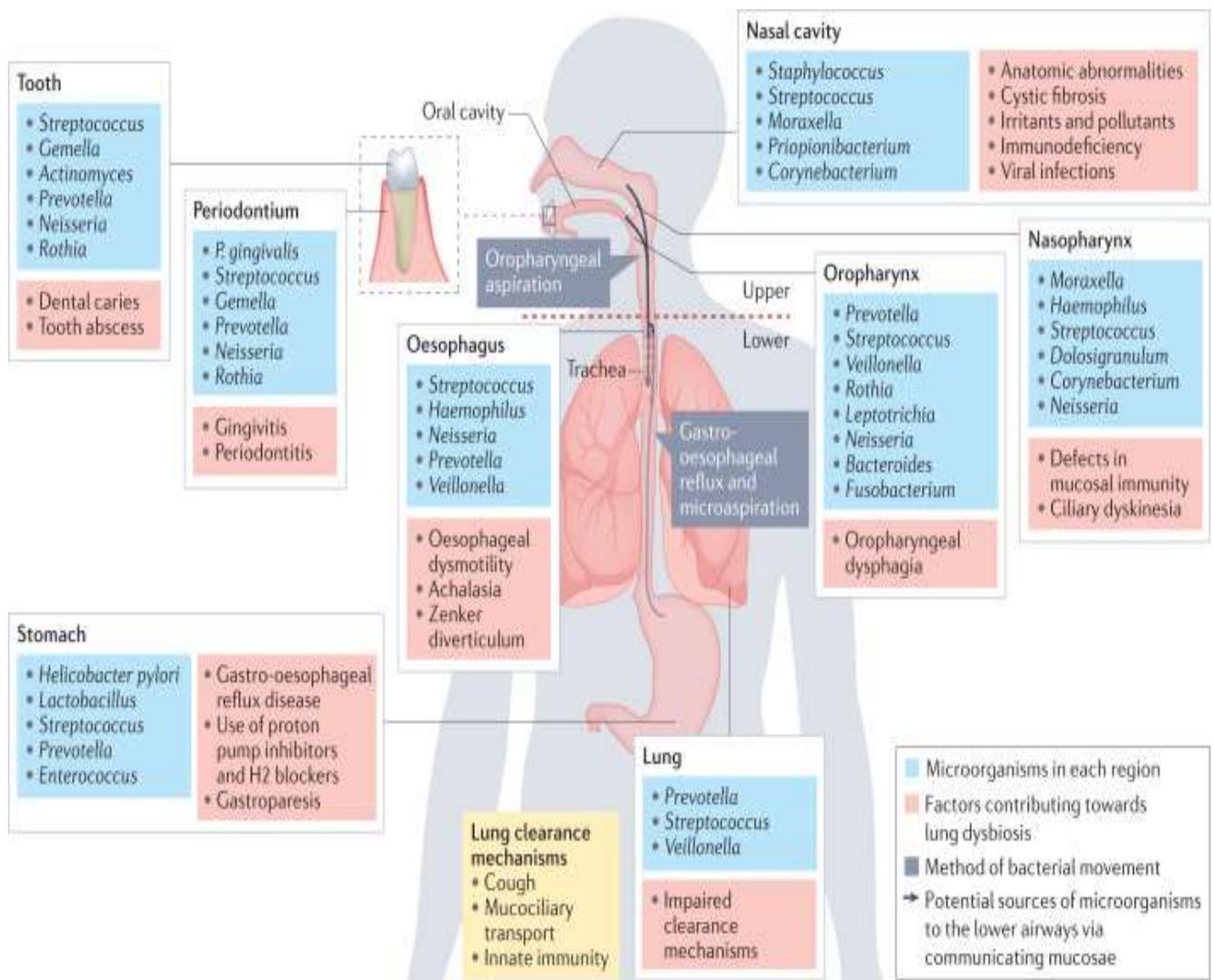
è spesso descritto *come un pendolo* che oscilla tra due stati statici: da una scarsità di microbi nelle vie aeree polmonari a modelli di colonizzazione microbica resiliente.

Tuttavia, è possibile che questi estremi non si escludano a vicenda, ma siano piuttosto istantanee di un *sistema microbico dinamico* che sfida la concettualizzazione secondo cui l'ambiente microbico polmonare è un'entità statica e di enfatizzare così **l'equilibrio dinamico** tra immigrazione microbica e clearance.

La **natura dinamica del microbioma** polmonare è stata ampiamente dimostrata da modelli murini sperimentali di microaspirazione che costituiscono un'importante caratteristica distintiva dal comportamento microbico osservato in altre mucose con elevata biomassa, come la cavità orale e l'intestino, dove le comunità microbiche sono altamente resilienti.

*Comprendere la natura dinamica del microbioma polmonare è indispensabile e fondamentale per comprendere i meccanismi delle malattie polmonari e per lo sviluppo di nuovi bersagli terapeutici che coinvolgono l'interfaccia microbiota-ospite.*

## Microbiota normale del tratto respiratorio e gastrointestinale prossimale.



Il tratto respiratorio superiore, costituito dalla cavità nasale, dai seni paranasali, dal rinofaringe, dall'orofaringe e dalla porzione sopraglottica della laringe, mostra una biomassa relativamente elevata con microbiota topograficamente distinto all'interno di ciascuna sezione.

Al contrario, il tratto respiratorio inferiore, costituito dalla porzione infraglottica della laringe, della trachea e dei polmoni, presenta una biomassa relativamente bassa costituita principalmente da commensali orali.

Diversi fattori possono contribuire ai cambiamenti disbiotici lungo il tratto respiratorio, come mostrato nei riquadri rossi. L'aspirazione del contenuto orofaringeo o gastroesofageo è il mezzo predominante attraverso il quale i batteri raggiungono le vie aeree inferiori (frecche). I tre principali meccanismi di pulizia polmonare sono la tosse, il trasporto mucociliare e il sistema immunitario innato.

## Le origini del microbioma polmonare

Un tempo si pensava che il polmone fosse un ambiente relativamente sterile, ora è noto che i polmoni sono spesso esposti a una varietà complessa di microrganismi.

I dati sull'uomo supportano il fatto che le esposizioni microbiche iniziano presto nella vita, entro pochi giorni o settimane dopo la nascita, e hanno importanti implicazioni per la maturazione del sistema immunitario. In uno studio su campioni delle vie aeree inferiori prelevati da neonati, le differenze nella composizione della comunità microbica erano descrivibili a cambiamenti distinti nel *tono immunitario* dell'ospite

Nelle prime settimane di vita, il dominio della comunità microbica delle vie aeree inferiori da parte delle specie **Staphylococcus o Ureaplasma** rappresenta due distinti segni del microbioma polmonare in associazione con la modalità di parto del neonato. L'arricchimento delle vie aeree inferiori con **Ureaplasma**, un commensale comune del tratto genitale, è associato al parto vaginale, mentre l'arricchimento con **Staphylococcus**, un comune commensale cutaneo, è associato al parto cesareo, fornendo un primo esempio del ruolo dell'ambiente sul microbioma polmonare .



Il team di **Cèline Pattaroni** del *Department of Immunology and Pathology, Central Clinical School, Monash University, Melbourne* ha dimostrato che man mano che i neonati maturano, il loro microbioma polmonare si sposta verso l'arricchimento con una miscela più diversificata di commensali orali come **Streptococcus , Prevotella , Porphyromonas e Veillonella** .

Questi cambiamenti longitudinali nel microbioma polmonare influenzano la regolazione delle immunoglobuline e delle risposte immunitarie innate e si ritiene quindi che siano uno dei meccanismi attraverso i quali avviene la maturazione immunitaria delle vie aeree inferiori .

**Pattaroni C et al. Early-Life Formation of the Microbial and Immunological Environment of the Human Airways. Cell Host Microbe. 2018 Dec 12;24(6):857-865.e4.**

*Anche i cambiamenti microbici in altre parti del tratto respiratorio possono influenzare il tono immunitario nei primi anni di vita. Ad esempio, la diversità microbica e l'arricchimento dell'ipofaringe neonatale con microbi come le specie Prevotella e Veillonella sono stati collegati al successivo sviluppo di malattie reattive delle vie aeree come l'asma, suggerendo che i cambiamenti precoci nell'ambiente microbico, anche se si verificano tra taxa commensali piuttosto rispetto agli agenti patogeni respiratori evidenti, può predisporre i neonati a determinate condizioni respiratorie più avanti nella vita.*

## Un'interfaccia microbica-ospite dinamica

Come per qualsiasi superficie mucosa del corpo umano, le esposizioni microbiche non sono invisibili al sistema immunitario ospite. Infatti, i prodotti microbici presenti nelle vie aeree inferiori derivano da un atto di *equilibrio tra immigrazione microbica e clearance microbica* .

A differenza delle altre mucose, però, i polmoni devono mantenere una carica batterica inferiore per facilitare gli scambi gassosi, loro principale scopo fisiologico.

Funzionalmente, le condizioni delle vie aeree inferiori sono distinte da quelle delle altre mucose per quanto riguarda la tensione di ossigeno, il contenuto proteico, la presenza di tensioattivi e altri fattori ambientali. Inoltre, per mantenere una bassa carica batterica, si fa significativo affidamento su *meccanismi che facilitano l'eliminazione dei microbi* che raggiungono le vie aeree inferiori, compresi meccanismi meccanici, come l'eliminazione mucociliare e la tosse, nonché risposte immunitarie innate e adattative dell'ospite.

A differenza della cavità orale e del lume intestinale, che hanno entrambi una carica batterica molto elevata contenente milioni di microbi vitali e replicanti, le vie aeree inferiori devono mantenere un sottile rivestimento di fluido epiteliale bronchiale per facilitare un efficace scambio ematosico.

Tali condizioni uniche favoriscono uno stato omeostatico più dinamico del microbioma polmonare. Nello specifico, i microbiomi della cavità orale e del tratto gastrointestinale tendono ad essere molto più statici, dominati dalla riproduzione di comunità microbiche sito-specifiche, i cui cambiamenti *sono interpretati come una firma disbiotica*.

Tuttavia, il microbioma delle vie aeree inferiori cambia frequentemente, con un'esposizione episodica ai microbi e la loro rapida eliminazione, determinando un *processo fisiologico dinamico che definisce l'eubiosi* supportata da numerose indagini trasversali sull'uomo che dimostrano che tracce di DNA microbico da commensali orali, nonostante il mancato isolamento di questi batteri mediante coltura, sono comuni nel polmone sano

**Dickson RP et al. *Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract*. *mBio*. 2017 Feb 14;8(1):e02287-16.**



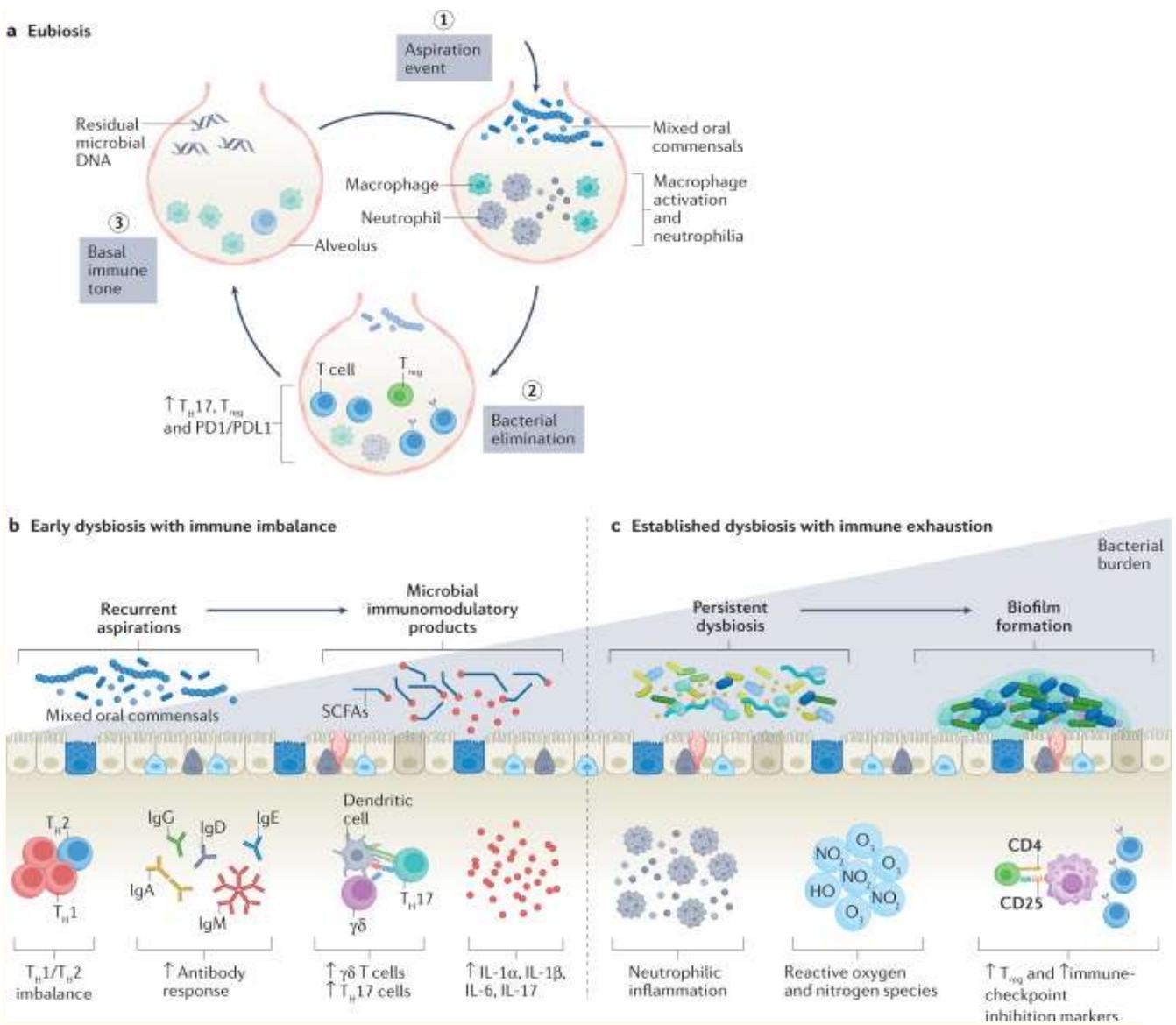
Il team della *Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, della University School of Medicine, New York*, ha eseguito la valutazione genetica del microbiota delle vie aeree inferiori (mediante sequenziamento del gene 16S rRNA, sequenziamento metagenomico shotgun e sequenziamento del metatrascrittoma) mostrando che una piccola percentuale di individui con DNA microbico commensale orale rilevabile ha anche RNA microbico commensale orale rilevabile .

Poiché l'RNA viene rapidamente degradato dopo la lisi cellulare, ciò suggerisce la presenza transitoria di microbi vitali dopo un evento di aspirazione .

*La microaspirazione sperimentale con commensali orali vitali in modelli murini preclinici supporta questi cambiamenti dinamici osservati con metodi coltura-indipendenti*

**Sulaiman I et al. *Functional lower airways genomic profiling of the microbiome to capture active microbial metabolism*. *Eur Respir J*. 2021 Jul 29;58(1):2003434.**

## Dinamica microbica polmonare nell'eubiosi e nella disbiosi.



Una serie di eventi dinamici promuovono l'eubiosi nelle vie aeree inferiori. L'aspirazione di un microrganismo innesca l'attivazione dei leucociti che orchestrano l'eliminazione batterica mediante l'attività dei macrofagi e dei neutrofili. Dopo una sovraregolazione transitoria dell'immunità adattativa, il tono immunitario ritorna al livello basale con un basso livello di DNA microbico residuo rilevabile. **b**, Passaggi comunemente riscontrati nei primi eventi disbiotici. Le aspirazioni ricorrenti portano a cambiamenti nell'ambiente microbico delle vie aeree inferiori che possono lentamente diventare irreversibili. **c**, L'aumento della produzione di muco facilita la colonizzazione persistente e l'aumento della carica batterica ed è associato a malattia acuta e cronica delle vie aeree inferiori. I prodotti immunomodulatori microbici, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), e le risposte immunitarie dell'ospite, come uno squilibrio T helper 1 (TH1)/TH2, una risposta TH17 aggravata e citochine proinfiammatorie, possono perpetuare l'infiammazione neutrofila, aumentano la risposta delle cellule T regolatorie ( $T_{reg}$ ) e compromettono la sorveglianza immunitaria. Questi cambiamenti possono infine promuovere un aumento della carica batterica.

## Dall' asse intestino-polmone all'asse polmone-polmone

Numerose indagini hanno dimostrato l'importanza delle comunità microbiche intestinali nella definizione del tono immunitario dell'ospite, che influenza le risposte immunitarie polmonari come parte **dell'asse intestino-polmone**.

Molto meno studiate, le comunità microbiche polmonari influenzano anche le risposte immunitarie polmonari. In effetti, i dati trasversali esistenti sull'uomo, combinati con i dati provenienti da modelli murini, suggeriscono che vi è un'esposizione polmonare frequente ed episodica a commensali orali che vengono successivamente rapidamente eliminati

I modelli di microaspirazione supportano il fatto che la *clearance microbica* avviene a velocità variabile e dipende dalla specie dei microbi aspirati. È importante sottolineare che, anche con una *rapida clearance* delle vie aeree inferiori dei commensali orali aspirati, tali eventi portano a un cambiamento duraturo e dinamico nel tono immunitario delle vie aeree inferiori

**Wu BG et al. Episodic Aspiration with Oral Commensals Induces a MyD88-dependent, Pulmonary T-Helper Cell Type 17 Response that Mitigates Susceptibility to Streptococcus pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med. 2021 May 1;203(9):1099-1111.**

I dati preclinici sperimentali sono in linea con molteplici osservazioni provenienti da studi trasversali, illustrando ancora una volta che firme microbiche polmonari distinte sono associate a un *tono immunitario inferiore* delle vie aeree

Negli esseri umani, l'arricchimento delle vie aeree inferiori con taxa a *predominanza sovraglottica*, tra cui **Prevotella, Rothia e Veillonella**, era correlato positivamente con i livelli di molteplici **citochine TH 17, come IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, fractalkine e IL-17**, così come con il reclutamento sia delle cellule TH 17 che dei neutrofili nel polmone.

In un altro studio su pazienti con asma grave, le specie di *proteobatteri* sono state associate all'attivazione delle vie associate al TH 17

**Huang YJ et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. J Allergy Clin Immunol. 2015 Oct;136(4):874-84.**

Collettivamente, questi dati suggeriscono che il microbioma polmonare, nonostante sia costantemente in flusso con una rapida eliminazione dei microbi acquisiti tramite microaspirazione o esposizioni ambientali, **lascia importanti firme e impronte sul tono immunitario delle vie aeree inferiori**.

*Gli studi sopra descritti forniscono alcune informazioni su come il polmone umano potrebbe rispondere all'esposizione sporadica a determinati microbi. **Rimangono tuttavia numerose domande senza risposta**. Non è chiaro cosa succede quando aumenta la frequenza delle esposizioni microbiche. Ad esempio, non è noto se l'equilibrio tra effetti proinfiammatori e meccanismi controregolatori venga alterato man mano che gli eventi di aspirazione diventano più frequenti. Non è chiaro nemmeno se l'esposizione ricorrente porti a un'infiammazione cronica. Nonostante la scarsità di risposte, i dati suggeriscono che l'esposizione persistente a determinati microbi può innescare meccanismi che portano non solo ad un aumento dell'infiammazione ma anche all'esaurimento immunitario*

Negli individui in cui il microbioma delle vie aeree inferiori è dominato da commensali orali, si verifica un attenuamento della risposta del recettore **Toll-like 4 (TLR4)** dei macrofagi alveolari.

In un altro studio sull'uomo, i prodotti microbici, come gli **acidi grassi a catena corta (SCFA)**, presentavano proprietà immunomodulatorie significative e attenuavano le risposte dell'IFN $\gamma$  e dell'IL-17 ai modelli molecolari associati ai patogeni

Segal LN et al. *Anaerobic Bacterial Fermentation Products Increase Tuberculosis Risk in Antiretroviral-Drug-Treated HIV Patients*. *Cell Host Microbe*. 2017 Apr 12;21(4):530-537.e4.

Complessivamente l'insieme di queste osservazioni suggeriscono che la natura dinamica delle interazioni microbiota-ospite nel polmone probabilmente cambia man mano che la frequenza di esposizione ai microbi, la velocità di eliminazione e il tipo di risposta immunitaria cambiano nel tempo.

### Disbiosi nelle malattie infiammatorie respiratorie

La **disbiosi microbica** è presente in varie malattie polmonari, come la **fibrosi cistica**, la **broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** e la **fibrosi polmonare idiopatica (IPF)**, in cui una riduzione della diversità della composizione batterica è stata collegata alla progressione della malattia

García-Nuñez M et al. *Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease*. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12):4217-23.

Tuttavia, non è chiaro se la disbiosi microbica stessa sia la causa della malattia o il risultato del processo patologico.

Ad esempio, nelle malattie polmonari, i cambiamenti fisiopatologici nell'architettura polmonare e i meccanismi di eliminazione compromessa del muco potrebbero provocare disbiosi microbica piuttosto che esserne causati.

In alternativa, la **disbiosi** può svolgere un ruolo causale nella **malattia attraverso la sovraregolazione dei segnali** infiammatori (come NF-κB, Ras, IL-17 e PI3K) o l'attenuazione della produzione di **TNF e IFNγ** in risposta ai patogeni nelle vie aeree inferiori

Gustafson AM et al. *Airway PI3K pathway activation is an early and reversible event in lung cancer development*. *Sci Transl Med*. 2010 Apr 7;2(26):26ra25.

### Conclusioni e direzioni future: il principio di Anna Karenina

Lo studio del microbioma polmonare in vari stati patologici ha identificato firme microbiche associate alla diagnosi, alla gravità della malattia e alla prognosi. Tuttavia, la mancanza di risultati coerenti tra gli studi rende difficile definire chiaramente la disbiosi polmonare. È del tutto possibile che anche all'interno di un singolo processo patologico ci siano molte forme di disbiosi, un concetto che in precedenza è stato chiamato "principio di Anna Karenina" in riferimento agli scritti di Tolstoj secondo cui **"le famiglie felici sono tutte uguali; ogni famiglia infelice è infelice a modo suo"**.

Ancora meno consolidato è il modo in cui definiamo l'eubiosi microbica polmonare. Parte della difficoltà potrebbe risiedere nella natura del microbioma polmonare, con la sua bassa biomassa che determina un notevole rumore di fondo nei dati di sequenziamento, e nell'impatto significativo che il pendolo dinamico tra immigrazione ed eliminazione dei microbi nell'ambiente polmonare ha sull'ambiente polmonare. le nostre valutazioni.

Erb-Downward JR et al. *Critical Relevance of Stochastic Effects on Low-Bacterial-Biomass 16S rRNA Gene Analysis*. *mBio*. 2020 Jun 9;11(3):e00258-20.

Pertanto, in contrasto con il principio di Anna Karenina, tutte le famiglie felici (eubiosi) potrebbero non assomigliarsi, almeno sulla base di istantanee statiche del microbioma polmonare. Per aggiungere ulteriore complessità, anche all'interno dello stesso individuo, esistono differenze topografiche nel microbioma polmonare

Erb-Downward JR et al. *Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD*. *PLoS One*. 2011 Feb 22;6(2):e16384.

**Definire la *resilienza microbica* in un ambiente così dinamico è quindi intrinsecamente difficile.**

Poiché l'uso di metodi indipendenti dalla cultura e multi-omici diventa sempre più diffuso, la comprensione di questi principi è essenziale per il successo dello sviluppo di nuove modalità diagnostiche e terapeutiche mirate alle interazioni microbio-ospite.

Il delicato equilibrio tra *immigrazione microbica* (guidata da inalazione, microaspirazione e dispersione mucosale) ed *eliminazione microbica* (guidata da tosse, trasporto mucociliare e meccanismi immunitari) stabilisce una complessa interfaccia microbico-ospite.

Questa interfaccia è probabilmente influenzata da molti fattori, inclusi quelli relativi sia all'host che all'ambiente. Gli effetti esatti che ciascuno di questi fattori ha sul microbioma sono relativamente sconosciuti, anche se possiamo ipotizzare l'esistenza di alcuni fattori benefici e altri dannosi che potrebbero cambiare nel corso della nostra vita

E' ipotizzabile che fattori come il parto vaginale, l'esercizio fisico e una dieta sana contribuiscano all'eubiosi delle vie aeree inferiori, direttamente o attraverso l'asse intestino-polmone.

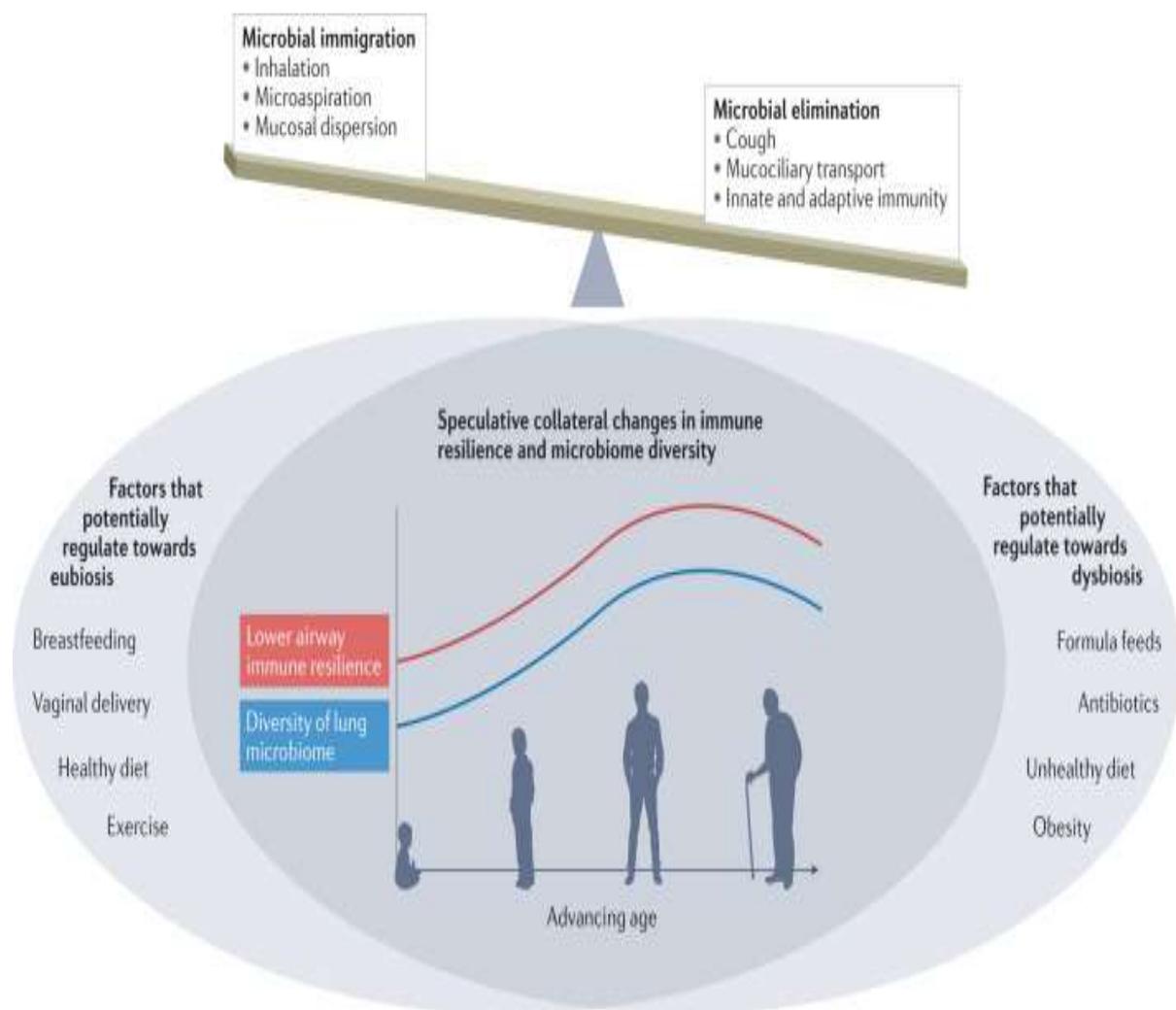
Al contrario, l'obesità, una dieta non sana e l'uso frequente di antibiotici potrebbero alterare il microbioma delle vie aeree inferiori in modo sfavorevole.

Anche l'effetto dell'allattamento al seno rispetto al latte artificiale è sconosciuto, con un solo studio randomizzato e controllato che non ha mostrato differenze nell'incidenza di infezioni gastrointestinali e respiratorie nei neonati allattati al seno rispetto a quelli nutriti con latte artificiale, sebbene questo studio non abbia studiato specificamente il microbioma

*Kramer MS et al. PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. JAMA. 2001 Jan 24-31;285(4):413-20.*

In particolare la minore resilienza immunitaria delle vie aeree e la diversità del microbioma polmonare probabilmente cambiano con l'avanzare dell'età, e che l'effetto di fattori esterni sul microbioma polmonare possa quindi cambiare nel corso della vita.

Sono necessari studi controllati ben progettati per valutare i potenziali effetti di questi fattori ambientali sul microbioma polmonare e sulla risposta immunitaria dell'ospite. Un'attenta considerazione dell'età, del sesso e di altre importanti condizioni cliniche è fondamentale per una migliore comprensione di come il microbiota delle vie aeree inferiori influenza il tono immunitario delle vie aeree inferiori.



La natura dinamica del microbioma delle vie aeree inferiori è in continua evoluzione. I fattori generali che controllano l'equilibrio del microbiota sono l'immigrazione microbica tramite inalazione e microaspirazione e l'eliminazione microbica tramite tosse, trasporto mucociliare e risposte immunitarie. Ipotizziamo che fattori come il parto vaginale, l'esercizio fisico e una dieta sana possano contribuire all'eubiosi delle vie aeree inferiori, mentre l'obesità, una dieta non sana e l'uso frequente di antibiotici potrebbero alterare il microbioma delle vie aeree inferiori in modo sfavorevole. Infine, ipotizziamo che la minore resilienza immunitaria delle vie aeree e la diversità del microbioma polmonare (un simbolo di salute a sé stante) seguano un percorso quasi sinusoidale, con un picco nell'età adulta.

Successivamente, dobbiamo considerare il potenziale impatto terapeutico che la modulazione del microbioma polmonare potrebbe avere sulle malattie respiratorie. Attualmente, molti interventi esistenti e ampiamente utilizzati oltre agli antibiotici, come i corticosteroidi inalatori e i modulatori dei regolatori della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica, alterano già il microbiota respiratorio

**Hisert KB et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jun 15;195(12):1617-1628.**

Sono stati proposti da diversi gruppi di ricerca diversi potenziali meccanismi per spiegare come la terapia con corticosteroidi potrebbe influenzare la funzione della barriera epiteliale e di conseguenza alterare l'ecologia delle vie aeree, inclusa l'aumentata espressione di geni epiteliali coinvolti nella promozione delle giunzioni strette e la sovraregolazione di IL-17 e TNF. vie infiammatorie

**Ramsheh MY et al. Lung microbiome composition and bronchial epithelial gene expression in patients with COPD versus healthy individuals: a bacterial 16S rRNA gene sequencing and host transcriptomic analysis. Lancet Microbe. 2021 Jul;2(7):e300-e310.**

Oltre ai corticosteroidi e ai modulatori del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica, sono stati sperimentati numerosi altri interventi per modulare il microbiota polmonare con vari successi. Ad esempio, i probiotici orali sono stati studiati nel contesto sia della fibrosi cistica che della polmonite associata al ventilatore, sebbene questi probabili spostamenti del bersaglio nel microbioma intestinale e i loro effetti sul microbioma respiratorio rimangono sconosciuti

A differenza del microbioma intestinale, in cui i probiotici possono essere utilizzati per ripristinare la normale flora gastrointestinale, attualmente non esiste alcun probiotico respiratorio di questo tipo.



Tuttavia, in un modello preclinico, coordinato da **Benjamin WU** della Division of Pulmonary and Critical Care, New York Harbor Veterans Affairs, New York l'instillazione episodica di commensali orali nel tratto respiratorio inferiore ha modificato la suscettibilità dell'ospite ai patogeni respiratori

**Wu BG et al. Episodic Aspiration with Oral Commensals Induces a MyD88-dependent, Pulmonary T-Helper Cell Type 17 Response that Mitigates Susceptibility to Streptococcus pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med. 2021 May 1;203(9):1099-1111.**

Sebbene questi tipi di indagini possano fornire la *plausibilità biologica* che le modifiche del microbioma nel polmone potrebbero fornire benefici per la salute, sono necessari studi meccanicistici che includano sia il lavoro preclinico che gli individui con malattie respiratorie. Questo tipo di indagini a loro volta potrebbero consentirci di identificare le firme microbiche associate a una minore infiammazione o a una ridotta suscettibilità agli agenti patogeni. Fino a quando non capiremo come potrebbe essere un obiettivo ecologico benefico – un cosiddetto microbioma respiratorio “ideale” la nostra capacità di implementare studi clinici sicuri e significativi è limitata.

**In conclusione**, è necessario abbracciare la natura dinamica dei microbi che visitano le vie aeree inferiori, in particolare per quanto riguarda il tono immunitario dell'ospite e la patogenesi di molteplici processi patologici diversi. Le nuove applicazioni cliniche devono tenere conto della natura evolutiva del microbioma polmonare in cui eubiosi e disbiosi esistono realmente su uno spettro.