



Dai probiotici ai bioprototici: utilizzo in pediatria

DOMENICO CAREDDU

fimPreviene

25-26 ottobre 2014 • LIDO DI CAMAIORE (LU) • UNA Hotel Versilia

Probiotici

In accordo con le linee guida del Ministero della Sanità Italiano, il termine “**probiotici**” identifica **microorganismi vivi e vitali capaci di conferire benefici per la salute dell’ospite quando consumati in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore.**

1) Nomenclatura tassonomica Linneiana



Genere e Specie

2) Nomenclatura «Ricercatore»



Ceppo

3) Nomenclatura tassonomica IDA4



Targa

***Streptococcus salivarius* K12 ATCC BAA-1 024**

Nick-name

BLIS k12

B-acteriocins
L-ike
I-nhibitory
S-ubstances

K12

Intrinseco al concetto di **probiotico** vi è poi il termine **“intestinale”** che ne identifica l'area di azione primaria.

A ciò fanno riferimento le stesse linee guida sui probiotici .

Ceppi batterici non patogeni con caratteristiche probiotiche sono presenti anche in altre aree dell'organismo diverse dall'intestino e il loro impiego potrebbe determinare vantaggi probiotici conseguenti a fenomeni di colonizzazione.

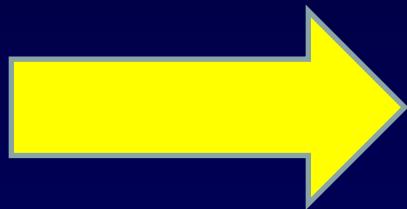
Possibile impiego di microrganismi probiotici, come strumento **specifico** per un determinato disturbo, **valido solo** per quel disturbo, perché **selezionato** per quel disturbo.

BIOPROTICA D

- **BIO:** utilizzo di forme unicellulari vive e vitali.
- **PRO:** per prevenire/contrastare patologie specifiche
- **TICA:** in accordo con le metodologie stabilite ed accettate dalla comunità scientifica

- **COLONIZZAZIONE INTESTINALE:** diretta a riequilibrare la microflora
- **COLONIZZAZIONE EXTRA-INTESTINALE :** diretta ad antagonizzare la crescita di patogeni caratterizzati dalla medesima tessuto-specificità.

PROBIOTICI



BIOPROTICI

STREPTOCOCCI AND STREPTOCOCCAL DISEASES ENTERING THE NEW MILLENNIUM

**Proceedings of the XIV Lancefield International Symposium
on Streptococci and Streptococcal Diseases
October 11-15th 1999, Auckland, New Zealand**

In uno studio prospettico su 2.410 bambini arruolati in 10 differenti scuole elementari, la positività del cavo orale a ceppi di *S. salivarius* producenti batteriocine era in stretta correlazione ad un più basso rischio di incorrere in faringiti/tonsilliti sostenute da *Streptococcus pyogenes*. Più significativa era poi in quei bambini con presenza naturale del ceppo di *S. salivarius* K12

PRODUCTION OF BACTERIOCIN-LIKE INHIBITORY SUBSTANCES (BLIS) BY *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS* STRAINS ISOLATED FROM THE TONGUE AND THROAT OF CHILDREN WITH AND WITHOUT SORE THROAT

Vera Fantinato^{1*}; A. O. C. Jorge²; Mário. T. Shimizu²

¹Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, São José dos Campos, SP, Brasil; Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista - UNESP, São José dos Campos, SP, Brasil

ABSTRACT

Streptococcus salivarius strains, isolated from children with and without sore throat, were tested for bacteriocin production against *Streptococcus pyogenes*. *S. salivarius* strains producing bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) against *S. pyogenes* were more frequently found in children without sore throat. These results suggest that these children may be protected against sore throat by the presence of BLIS-positive *S. salivarius* strains.

Studio su 780 bambini.

Potente risposta anti-faringite legata alla presenza nella saliva di alcune sostanze **batteriocina-simile**, ad azione **inibente la crescita di Streptococcus pyogenes**.

Queste sostanze vengono denominate **Bacteriocin Like Inhibitory Substances**.

Corrispondevano a 2 **Lantibiotici** denominati **Salivaricina A2** e **Salivaricina B**, prodotti con particolare efficienza da un ceppo di **Streptococcus salivarius** commensale per il cavo orale. Tale ceppo risultava presente nel 20% dei bambini della scuola.

Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*

J.R. Tagg

Department of Microbiology, University of Otago, P.O. Box 56, Dunedin, New Zealand

Received August 6, 2003

Background & objectives: *Streptococcus salivarius* is a numerically prominent member of the human oral microbiota that produces a variety of bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) having *in vitro* inhibitory activity against *S. pyogenes*. Our previous studies of *S. salivarius* isolates from children using a deferred antagonism BLIS production (P)-typing scheme showed that the 9 per cent of children having large populations of P-type 677 *S. salivarius* experienced fewer *S. pyogenes* acquisitions than either the 11 per cent of children having predominant P-type 226 populations or the 60 per cent of children with largely non-inhibitory (P-type 000) *S. salivarius*. Amongst the other BLIS P-types detected were a number of strongly-inhibitory (P-type 777) *S. salivarius*. In the present study the inhibitory agents produced by prototype strains of P-types 226, 677 and 777 *S. salivarius* are compared.

Methods: The prototype BLIS-producing *S. salivarius* strains SN, 20P3, and K12 were isolated from tongue swabbings. BLIS P-typing was done using standard procedures. The BLIS molecules were purified and characterized.

Results: *S. salivarius* SN (P-type 226) produces a heat-labile muramidase. *S. salivarius* 20P3 (P-type 677) produces the 2315 Da lantibiotic salivaricin A and *S. salivarius* K12 (P-type 777) produces two lantibiotics; salivaricin A2 (2368 Da) and salivaricin B (2733 Da).

Interpretation & conclusion: The P-type 777 *S. salivarius* strain produced salivaricin A2 and salivaricin B. The combined production of two anti-*S. pyogenes* BLIS activities by this strain indicates that it could be adopted as a colonizing strain in bacterial interference trials.

Analizzando mediante tampone (lingua e gola) la presenza di *S. salivarius* producente batteriocine in bambini che non avevano contratto faringite/tonsillite da **almeno 3 anni** e in bambini con non meno di **3 episodi/anno**, si è scoperto che i primi avevano ceppi di *S. salivarius* producenti batteriocine nel **98%** dei casi, mentre i secondi soltanto nel **53,7%**

Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus* *salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction

H.-P. Horz¹, A. Meinelt¹, B. Houben²,
G. Conrads¹

¹Division of Oral Microbiology and Immunology, Department of Medical Microbiology, and

²Department of Operative and Preventive Dentistry & Periodontology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

Horz H-P, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction.

Oral Microbiol Immunol 2007; 22: 126–130. © 2007 The Authors. Journal compilation © 2007 Blackwell Munksgaard.

The bacteriocin producer *Streptococcus salivarius* K12 is used as a probiotic targeting the oral cavity, so our study aimed to assess whether its dispersal and persistence could be monitored using real-time quantitative polymerase chain reaction. To this end, we designed polymerase chain reaction primers and a hybridization probe specifically targeting *salA*, which encodes for the prepropeptide of salivaricin A. Using a single individual as our subject, we administered four lozenges of K12 Throat Guard per day over 3 days, then measured *salA* gene levels for 16 different oral sites at six different intervals over 35 days. Four samples each from gingival sulci and from teeth all remained negative. In contrast, in saliva and at all mucosal membranes K12 was detected, but with varying amounts and time profiles. Relatively high *salA* gene copy numbers, calibrated on the basis of colony-forming units, were seen on the tongue (maximum 4.6×10^4 /swab at day 4), in stimulated saliva (2.4×10^4 /ml, day 4) and on buccal membranes (1.3×10^4 /swab, day 8). K12 was present on both sides of the pharynx but asymmetrically in both quantity and duration. In conclusion, we have developed a real-time quantitative-polymerase chain reaction for counting *S. salivarius* K12 at various sites in the oral cavity. In the individual studied, K12 could be detected at the mucosal membranes for as long as 3 weeks, but with steadily decreasing numbers after day 8. Thus, K12 may have the potential to control oral bacterial infections only when the uptake is repeated frequently.

Key words: halitosis; pharyngitis; probiotics;
Streptococcus salivarius

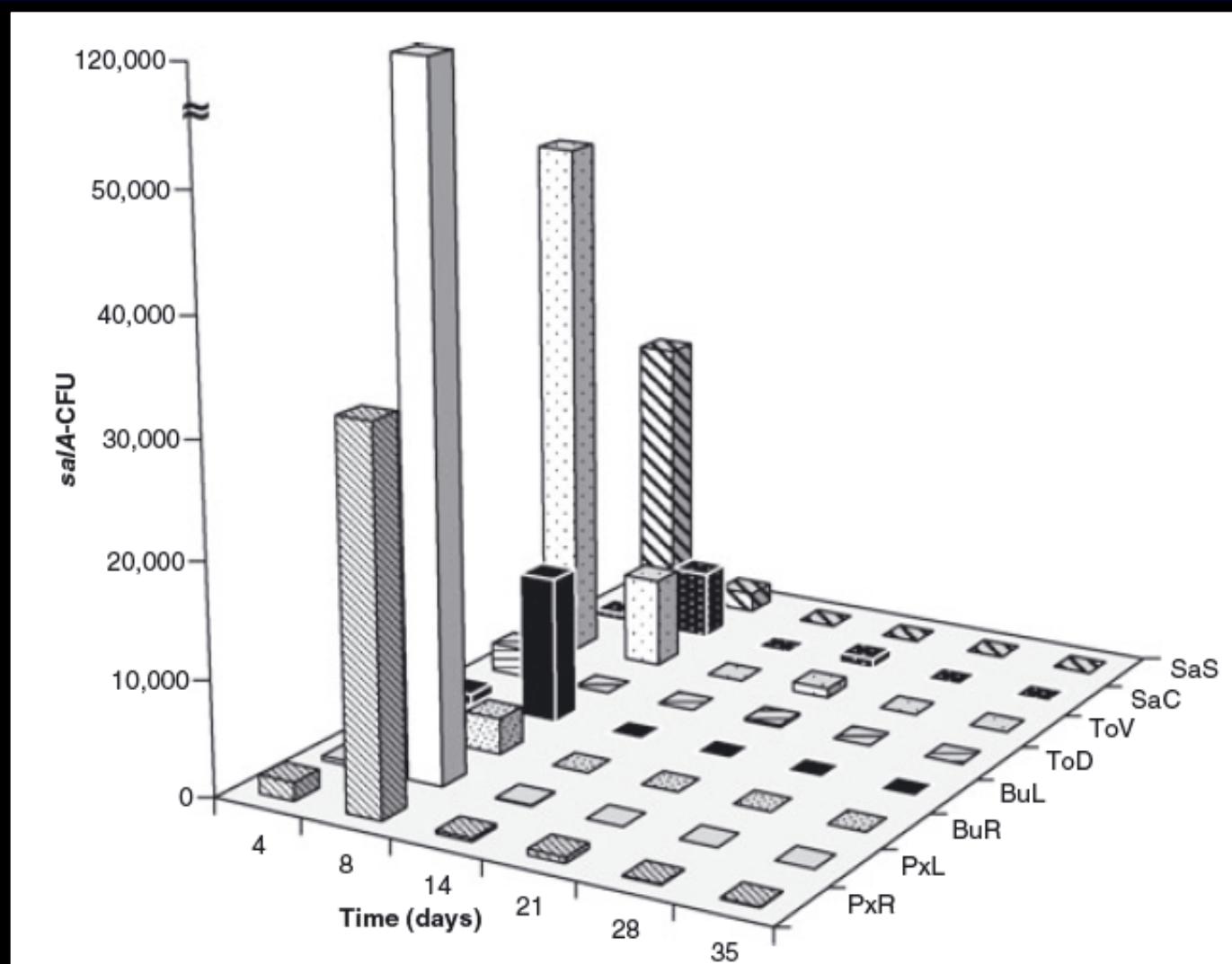
Georg Conrads, Division of Oral Microbiology and Immunology, RWTH University Hospital, Pauwelsstrasse 30, D-52057 Aachen, Germany
Tel.: +49 241 8082448;
fax: +49 241 8082483;
e-mail: gconrads@ukaachen.de
Accepted for publication July 27, 2006

BLIS K12 colonizza efficacemente cavo orale, naso-faringe e adenoidi quando somministrato per via orale alla dose di 1 miliardo UFC/dose.

Il fenomeno compare già dopo 3 giorni di somministrazione e la percentuale di positività alla colonizzazione cresce con la durata del trattamento.

La presenza del ceppo e delle batteriocine rilasciate è evidenziabile, tramite *polymerase chain reaction*, anche 18 giorni dopo l'ultima somministrazione.

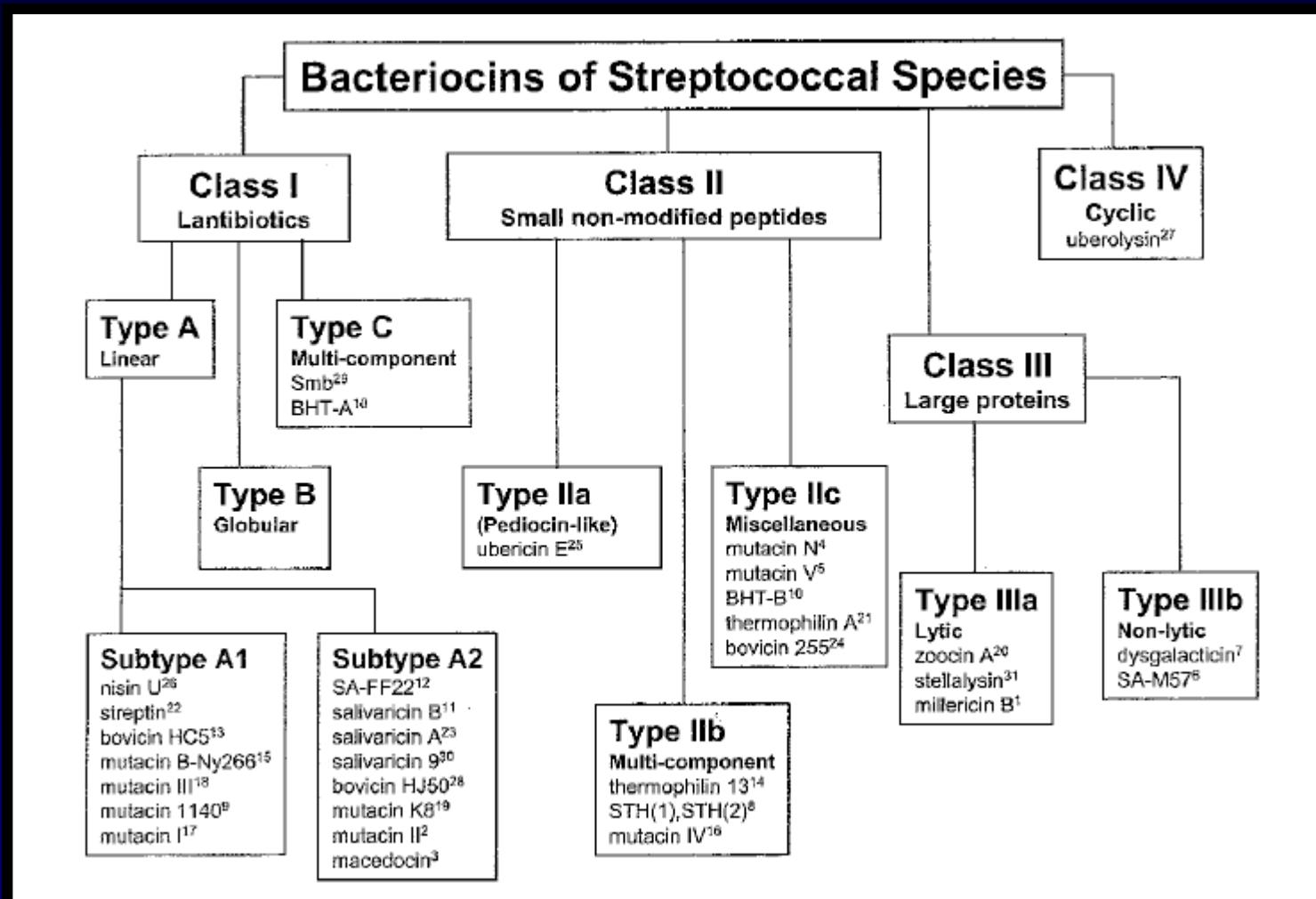
Presenza del BLIS K12, dopo 3 giorni di somministrazione, nei vari tessuti del cavo orale (faringe: Px, mucosa: Bu, lingua: T, saliva: Sa) con letture dalla 4a fino alla 35a giornata.



Batteriocine

- Salivaricina A2 e B, appartenenti al gruppo dei Lantibiotici.
- Sostanze **inibenti la crescita** di batteri dello **stesso genere** ma di specie diversa dal batterio che le ha prodotte
- Sono antibiotici a spettro «ristretto». **Non inducono resistenza**

Classi, Tipi e Sottotipi di batteriocine prodotte da streptococchi





Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention

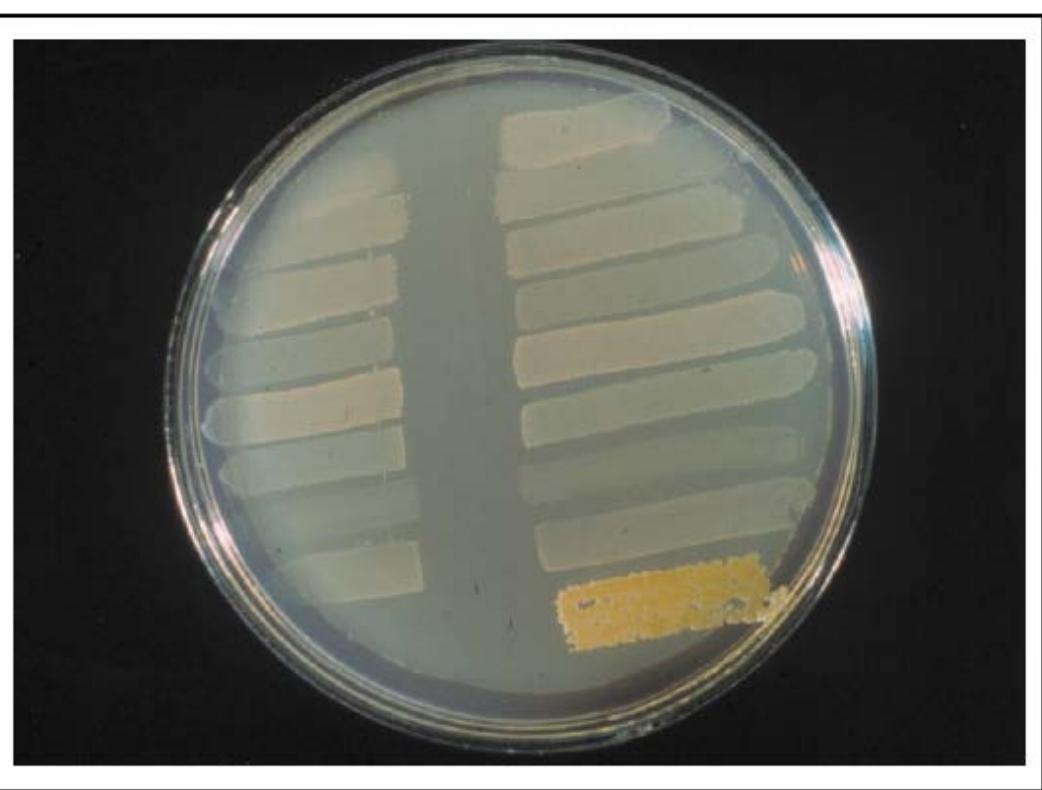
John R. Tagg¹ and Karen P. Dierksen²

¹Department of Microbiology, University of Otago, P.O. Box 56, Dunedin, New Zealand

²Department of Bioengineering, Oregon State University, Gilmore 122, Corvallis, Oregon, 97331, USA

The individual bacterial members of our indigenous microbiota are actively engaged in an on-going battle to prevent colonisation and overgrowth of their terrain by competing microbes, some of which might have pathogenic potential for the host. Humans have long attempted to intervene in these bacterial interactions. Ingestion of probiotic bacteria, particularly lactobacilli, is commonly practiced to promote well-balanced intestinal microflora. As bacterial resistance to antimicrobials has increased, so too has research into colonisation of human tissues with specific effector strains capable of out-competing known bacterial pathogens. Recent progress is particularly evident in the application of avirulent *Streptococcus mutans* to the control of dental caries, alpha hemolytic streptococci to reduction of otitis media recurrences and *Streptococcus salivarius* to streptococcal pharyngitis prevention.

Le batteriocine prodotte dal BLIS K12 (Salivaricina A2 e B) sono efficaci nel limitare la crescita dello *Streptococcus pyogenes*, come evidenziato dall'inibizione dei marcatori batterici su agar



Inibizione di nove indicatori batterici legata alla presenza del BLIS K12 depositato precedentemente sull'agar di coltura.

Le salivaricine A2 e B uccidono solo lo *Streptococcus pyogenes*?

SPETTRO d' AZIONE

Streptococcus pyogenes
Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Moraxella catarralis
Micrococcus luteus
Streptococcus anginosus
Eubacterium saburreum
Micromonas micros

Antonie Van Leeuwenhoek
DOI 10.1007/s10482-006-9081-y

ORIGINAL PAPER

Megaplasmids encode differing combinations of lantibiotics in *Streptococcus salivarius*

Philip A. Wescombe · Jeremy P. Burton · Peter A. Cadieux ·
Nikolai A. Klesse · Otto Hyink · Nicholas C. K. Heng ·
Chris N. Chilcott · Gregor Reid · John R. Tagg

Received: 28 February 2006/Accepted: 27 April 2006
© Springer Science+Business Media B.V. 2006

Salivaricin A2 and the Novel Lantibiotic Salivaricin B Are Encoded at Adjacent Loci on a 190-Kilobase Transmissible Megaplasmid in the Oral Probiotic Strain *Streptococcus salivarius* K12^V

Otto Hyink,¹ Philip A. Wescombe,² Mathew Upton,^{1,3} Nancy Ragland,¹ Jeremy P. Burton,^{1,2} and John R. Tagg^{1*}

Department of Microbiology and Immunology, University of Otago, P.O. Box 56, Dunedin, New Zealand¹; BLIS Technologies Ltd, Centre for Innovation, P.O. Box 56, Dunedin, New Zealand²; and Manchester Medical Microbiology Partnership, University of Manchester School of Medicine, Manchester M13 9WL, United Kingdom³

Received 26 September 2006/Accepted 17 December 2006

The commercial probiotic *Streptococcus salivarius* strain K12 is the prototype of those *S. salivarius* strains that are the most strongly inhibitory in a standardized test of streptococcal bacteriocin production and has been shown to produce the 2,368-Da salivaricin A2 (SalA2) and the 2,740-Da salivaricin B (SboB) lantibiotics. The previously uncharacterized SboB belongs to the type AII class of lantibiotic bacteriocins and is encoded by an eight-gene cluster. The genetic loci encoding SalA2 and SboB in strain K12 have been fully characterized and are localized to nearly adjacent sites on pSSal-K12, a 190-kb megaplasmid. Of 61 strongly inhibitory strains of *S. salivarius*, 19 (31%) were positive for the *sboB* structural gene. All but one (strain NR) of these 19 strains were also positive for *salA2*, and in each of these cases of double positivity, the two loci were separated by fewer than 10 kb. This is the first report of a single streptococcus strain producing two distinct lantibiotics.

Il K12 è il primo ceppo batterico al mondo tipizzato capace di secertere due battericine insieme (Salivaricina A2 e B).

Queste battericine, altamente reperibili nella saliva del soggetto trattato con il K12 sono codificate su loci (posizioni) **adiacenti in un megaplasmide** (filamento circolare di DNA distinguibile dal cromosoma batterico) **di 190 kilobasi** (unità di misura della quantità di informazione genica contenuta nel DNA).

The Commensal *Streptococcus salivarius* K12 Downregulates the Innate Immune Responses of Human Epithelial Cells and Promotes Host-Microbe Homeostasis^{▽†}

Celine Cosseau,¹ Deirdre A. Devine,² Edie Dullaghan,³ Jennifer L. Gardy,¹ Avinash Chikatamarla,¹ Shaan Gellatly,¹ Lorraine L. Yu,¹ Jelena Pistolic,¹ Reza Falsafi,¹ John Tagg,⁴ and Robert E. W. Hancock^{1*}

Centre for Microbial Diseases and Immunity Research, University of British Columbia, Vancouver, Canada¹; Department of Oral Biology, Leeds Dental Institute, University of Leeds, Leeds, United Kingdom²; Inimex Pharmaceuticals, Vancouver, Canada³; and Department of Microbiology and Immunology, University of Otago, Dunedin, New Zealand⁴

Received 11 February 2008/Returned for modification 25 March 2008/Accepted 3 July 2008

Streptococcus salivarius is an early colonizer of human oral and nasopharyngeal epithelia, and strain K12 has reported probiotic effects. An emerging paradigm indicates that commensal bacteria downregulate immune responses through the action on NF-κB signaling pathways, but additional mechanisms underlying probiotic actions are not well understood. Our objective here was to identify host genes specifically targeted by K12 by comparing their responses with responses elicited by pathogens and to determine if *S. salivarius* modulates epithelial cell immune responses. RNA was extracted from human bronchial epithelial cells (16HBE14O- cells) cocultured with K12 or bacterial pathogens. cDNA was hybridized to a human 21K oligonucleotide-based array. Data were analyzed using ArrayPipe, InnateDB, PANTHER, and oPOSSUM. Interleukin 8 (IL-8) and growth-regulated oncogene alpha (Groα) secretion were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. It was demonstrated that *S. salivarius* K12 specifically altered the expression of 565 host genes, particularly those involved in multiple innate defense pathways, general epithelial cell function and homeostasis, cytoskeletal remodeling, cell development and migration, and signaling pathways. It inhibited baseline IL-8 secretion and IL-8 responses to LL-37, *Pseudomonas aeruginosa*, and flagellin in epithelial cells and attenuated Groα secretion in response to flagellin. Immunosuppression was coincident with the inhibition of activation of the NF-κB pathway. Thus, the commensal and probiotic behaviors of *S. salivarius* K12 are proposed to be due to the organism (i) eliciting no proinflammatory response, (ii) stimulating an anti-inflammatory response, and (iii) modulating genes associated with adhesion to the epithelial layer and homeostasis. *S. salivarius* K12 might thereby ensure that it is tolerated by the host and maintained on the epithelial surface while actively protecting the host from inflammation and apoptosis induced by pathogens.

La secrezione delle due batteriocine non è però l'unico meccanismo d'azione al quale correlare la potenziale azione clinica di K12.

E' stato osservato che la somministrazione di K12 down-modula, nell'ospite, l'espressione di alcuni geni coinvolti nella cascata infiammatoria, come anche il rilascio di alcune linfochine pro-infiammatorie (IL-6 e IL-8).

L'azione globale derivante dalla somministrazione orale di *Streptococcus salivarius* K12 è probabilmente frutto di un meccanismo integrato dove ad una azione mirata contro altri streptococchi (*pyogenes in primis*) si associa una capacità antinfiammatoria capace di promuovere l'omeostasi ospite-microbo.

Dosaggio impiegato

1 mld UFC/dose

Profilo di sicurezza del BLIS K12

Safety Assessment of the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12

Jeremy P. Burton,^{1,2*} Philip A. Wescombe,¹ Chris J. Moore,¹ Chris N. Chilcott,¹ and John R. Tagg^{1,2}
BLIS Technologies Ltd.¹ and Department of Microbiology and Immunology, University of Otago,² Dunedin, New Zealand

Received 11 October 2005/Accepted 9 January 2006

Streptococcus salivarius is a prominent member of the oral microbiota and has excellent potential for use as a probiotic targeting the oral cavity. In this report we document safety data relating to *S. salivarius* K12, including assessment of its antibiogram, metabolic profiles, and virulence determinants, and we examine the microbial composition of saliva following the dosing of subjects with K12.

The data presented in this study, demonstrating the absence of adverse reactions in subjects actively ingesting *S. salivarius* K12, combined with the results of analysis of the biochemical, antibiogram, and virulence gene profiles of this bacterium, indicate that it has very low pathogenic potential and is unlikely to cause disease in healthy humans.

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEL PROBIOTICO DELLA CAVITA' ORALE *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS K12*

I dati presentati in questo studio dimostrano l'assenza di reazioni avverse nei soggetti che hanno assunto *S. salivarius* K12.

Associati ai risultati delle analisi biochimiche, all'antibiogramma e al profilo genetico virale del batterio, questi dati indicano che esiste un potenziale patogenetico veramente basso ed che è altamente improbabile che il batterio possa causare disturbi nel volontario sano.

‡

3 **Extended Safety Data for the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus***
4 ***salivarius K12***

5 **J. P. Burton · C. N. Chilcott · P. A. Wescombe ·**
6 **J. R. Tagg**

7
8 © Springer Science + Business Media, LLC 2010

PROOF

**DATI DI SICUREZZA DEL PROBIOTICO DELLA CAVITÀ
ORALE *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS K12***

In questo studio sono stati esaminati ulteriori fattori di sicurezza, inclusa la risposta dei ratti all'assunzione del batterio sia a breve che a lungo termine. Testato anche il potenziale genotossico.

I dati ottenuti mostrano esito **negativo** per quel che riguarda **genotossicità, tossicità acuta e tossicità subacuta** per tutte le strisce di K12.

Possiamo concludere che *S. salivarius* K12 è sicuro per l'utilizzo nell'uomo.

Dati clinici in pediatria

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media

Metodi. Sono stati arruolati 82 bambini, tra cui 65 con e 17 senza una recente diagnosi di patologia orale streptococcica ricorrente. Di quelli con patologia ricorrente, 45 sono stati trattati tutti i giorni, per 90 giorni, con una compressa orale a lento rilascio che contiene cinque miliardi di unità formanti colonna di *S. salivarius* K12 (Bactoblis®) e i restanti 20 sono serviti da gruppo di controllo non trattato. I 17 bambini senza una recente diagnosi di ricorrenza di patologia orale sono stati utilizzati come gruppo di controllo aggiuntivo. Dopo 90 giorni di trattamento è stato incluso un follow-up a 6 mesi senza trattamento per valutare un possibile ruolo protettivo persistente per il prodotto precedentemente somministrato.

Table 1. Demographic parameters of enrolled children

<i>Group</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>Age*</i>
Recurrent-treated	41	19	22	4.5 ± 1.4
Recurrent-not-treated	20	9	11	4.2 ± 1.3
Not-recurrent-not-treated	17	9	8	5.1 ± 1.5

N= number of children M=males F=females *expressed as median \pm standard deviation

Table 2. Episodes of streptococcal oral pathology during the 90 days of treatment with BLIS K12 in children (N=41) with recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis

RECURRENT-TREATED		
	Pharyngitis/Tonsillitis in the previous year	Pharyngitis/Tonsillitis during BLIS K12
Number of episodes	152 (1 year)	3 (90 days)
Incidence/month/child	0.309	0.024*
Delta (%)		-92.2

* p < 0.0001 considering 152 episodes and p < 0.01 considering 38 episodes (152/4)

Table 3. Episodes of streptococcal oral pathology during 90 days in children (N=20) with recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis NOT treated with BLIS K12

RECURRENT NOT TREATED		
	Pharyngitis/Tonsillitis in the previous year	Pharyngitis/Tonsillitis in 90 days
Number of episodes	78	27
Incidence/month/child	0.325	0.45*
Delta (%)		+38.5

* p < 0.001 considering 78 episodes and not significant considering 19.5 episodes (78/4)

Table 4. Episodes of streptococcal oral pathology during 90 days in children (N=17) without recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis and NOT treated with BLIS K12

NOT RECURRENT NOT REATED		
	Pharyngitis/Tonsillitis in previous year	Pharyngitis/Tonsillitis in 90 days
Number of episodes	4	4
Incidence/month/child	0.020	0.078*
Delta (%)		+290

* not significant considering 4 episodes and p< 0.05 considering 1 episode (4/4)

Streptococcal oral pathology

	Previous Incidence/month/child	During Incidence/month/child	DELTA %
Recurrent-treated	0.309	0.024	-92.2
Recurrent-no treated	0.325	0.45	+38.5
Not recurrent-not treated	0.020	0.078	+290

Table 5. Episodes of AOM during the 90 days of treatment with BLIS K12 in children (N=41) with recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis

RECURRENT TREATED		
	AOM in the previous year	AOM during BLIS K12
Number of episodes	27	4 (90 days)
Incidence/month/child	0.055	0.033*
Delta (%)		-40

* p < 0.01 considering 27 episodes and not significant considering 6.75 episodes (27/4)

Table 6. Episodes of AOM during 90 days in children (N=20) with recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis NOT treated with BLIS K12

RECURRENT NOT TREATED		
	AOM in previous year	AOM in 90 days
Number of episodes	13	7
Incidence/month/child	0.054	0.117*
Delta (%)		+116

* p < 0.05 considering 13 episodes and not significant considering 3.25 episodes (13/4)

Table 7. Episodes of AOM during 90 days in children (N=17) without recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis and NOT treated with BLIS K12

NOT RECURRENT NOT TREATED

	AOM in previous year	AOM in 90 days
Number of episodes	4	2
Incidence/month/child	0.020	0.039*
Delta (%)		+95

* p < 0.05 considering 4 episodes and not significant considering 1 episode (4/4)

AOM

	Previous Incidence/month/child	During Incidence/month/child	DELTA %
Recurrent-treated	0.055	0.033	- 40
Recurrent-no treated	0.054	0.117	+116
Not recurrent-not treated	0.020	0.039	+ 95

Table 8. Tolerability, compliance and side effects during the 90 days of treatment with BLIS K12 in children (N=45) with recurrent streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis as reported by parents and established by clinician

	Tolerability	Compliance	Side effects
Very Good	N=42	N=42	None
Good	N=3	N=1	None
Acceptable		N=2	None
Unacceptable			

N= number of children

Table 9 Episodes of oral streptococcal pathology and OMA in a 6-months follow up in children coming from the recurrent-treated and from the recurrent-not-treated groups

FOLLOW UP

Group	Number of Episodes	Incidence/ month/child	% versus control
Control (N=14) (from recurrent-not-treated)	18°	0.214	
Tested (N=16) (from recurrent-treated)	7°°	0.073*	-65.9

* p=0.0278 (Pearson Chi² test for difference in proportion. Chi²=4.84);

N= number of children; °oral streptococcal pathology (8) and AOM (10);

°°oral streptococcal pathology (4), AOM (2), scarlet fever (1)

Risultati. I 41 bambini che hanno completato lo studio di 90 giorni con Bactoblis® hanno mostrato una riduzione dei loro episodi di infezione faringea da streptococco (circa il 90%) e/o da otite media acuta (circa 40%), calcolato confrontando i tassi di infezione nel corso dell'anno precedente. Il trattamento di 90 giorni ha ridotto l'incidenza riportata di infezioni faringee e all'orecchio di circa il 65% nel periodo di 6 mesi di follow-up durante il quale il prodotto non è stato somministrato. I soggetti hanno tollerato bene il prodotto, senza effetti collaterali o interruzioni segnalate.

Conclusione. la somministrazione profilattica di S. K12 salivarius a bambini con una storia di patologia orale streptococcica ricorrente riduce gli episodi di infezioni da streptococco faringeo e/o tonsilliti, nonché gli episodi di otite media acuta.

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children

This article was published in the following Dove Press journal:

Drug, Healthcare and Patient Safety

13 February 2014

[Number of times this article has been viewed](#)

Francesco Di Pierro¹

Maria Colombo²

Alberto Zanvit³

Paolo Risso⁴

Amilcare S Rottoli⁵

Background: *Streptococcus salivarius* K12 is an oral probiotic strain releasing two lantibiotics (salivaricin A2 and salivaricin B) that antagonize the growth of *S. pyogenes*, the most important bacterial cause of pharyngeal infections in humans also affected by episodes of acute otitis media. *S. salivarius* K12 successfully colonizes the oral cavity, and is endowed with an excellent safety profile. We tested its preventive role in reducing the incidence of both streptococcal and viral pharyngitis and/or tonsillitis in children.

Materiali e metodi: Sono stati arruolati 61 bambini con una diagnosi di patologia orale ricorrente da streptococco. Trentuno di loro sono stati arruolati al trattamento quotidiano, per 90 giorni, con una compressa per uso orale, a lento rilascio, contenente non meno di 1 miliardo di unità formanti colonia per compressa di *S. salivarius* K12 (Bactoblis[®]), ed i restanti 30 sono serviti come gruppo di controllo non trattato. Durante il trattamento, tutti i bambini sono stati esaminati per controllare l'infezione da streptococco. Venti bambini (dieci per gruppo) sono stati valutati anche in termini di infezione virale. Gli endpoint secondari in entrambi i gruppi erano il numero di giorni di terapia antibiotica, antipiretica e il numero di giorni persi di scuola (bambini) e di lavoro (genitori).

Risultati: I 30 bambini che hanno completato lo studio di 90 giorni con Bactoblis® hanno mostrato una significativa riduzione degli episodi di infezione faringea da streptococco (>90%), calcolato confrontando il tasso di infezione rispetto a quello dell'anno precedente. Nessuna differenza è stata osservata nel gruppo di controllo. Il gruppo trattato ha mostrato una significativa diminuzione dell'incidenza (80%) di infezioni virali orali. Anche in questo caso, non vi era alcuna differenza nel gruppo di controllo. Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il numero di giorni di trattamento antibiotico del gruppo dei trattati e quello del controllo era rispettivamente 30 e 900, i giorni di trattamento antipiretico 16 e 228, i giorni di assenza da scuola 16 e 228 e le giornate di assenza dal lavoro 16 e 228. Il prodotto è stato ben tollerato, senza effetti collaterali ed un solo individuo ha segnalato scarsa palatabilità ed ha abbandonato la terapia.

Conclusione: La somministrazione profilattica di *S.salivarius* K12 nei bambini con una storia di malattia da streptococco orale ricorrente, ha comportato una notevole riduzione degli episodi di infezioni da streptococco e virali e ha ridotto il numero di giorni di terapia antibiotica e/o terapia antipiretica e i giorni di assenza da scuola e dal lavoro.

Tabella I caratteristiche* dei bambini che hanno completato lo studio

	Trattati	Non trattati	P-value
Numero totale	30	30	
Maschi	19	13	0.20
Età [†] maschi	6.7±2.5	6.1±2.8	0.14
Femmine	11	17	0.20
Età [†] femmine	5.7±1.9	5.2±1.8	0.14
episodi/bambino [‡]	3.1	3.0	0.70

Note: *Differenze non significative tra i due gruppi; [†]anni ± deviazione standard;

[‡]per il trimestre considerato per l'arruolamento (Gennaio 31–Aprile 30, 2012).

Tabella 2 episodi di faringotonsilliti causate da *Streptococcus pyogenes* nei due gruppi di studio (n=30/gruppo)

	Trattati	A/C	Non trattati	A/C
31 gennaio-30 aprile 2012	94	3.1	90	3.0
31 gennaio-30 aprile 2013	3*†	0.1	84‡	2.8
% riduzione degli episodi	96.79		6.79	

Note: *P<0.001 verso gli episodi relativi allo stesso trimestre del 2012 e verso gli gli episodi relativi al gruppo controllo nello stesso trimestre del 2013; †un bambino con scarlattina, due con un episodio di faringotonsillite ciascuno; ‡15 bambini affetti da 4 episodi di faringotonsillite ciascuno, 10 bambini affetti da 1 episodio di faringotonsillite ciascuno e 1 di scarlattina, 2 bambini affetti da 2 episodi di faringotonsillite ciascuno, 3 bambini senza nessun episodio.

Abbreviazioni: A/C, media/bambino.

Tabella 3 episodi di rinofaringotonsilliti ad eziopatogenesi virale nei due sottogruppi di individui (n=10/gruppo)

Trattamento	Trim.	A/C		Trim.	A/C	Delta %
		2012	2013			
Trattati	25	2.5	5*		0.5	80
Controllo	28	2.8	24		2.4	14.3

Note: *P<0.01 verso il trimestre 2012 e verso il rispettivo trimestre del 2013 del gruppo controllo.

Abbreviazioni: A/C. media/bambino.

Tabella 4 Tollerabilità, compliance e effetti collaterali durante i 90 giorni di trattamento in 31 individui arruolati con Bactoblis®

	Tollerabilità	Compliance	Effetti coll.
eccellente	n=30	n=30	//
buono	n=0	n=0	//
accettabile	n=0	n=0	//
Inaccettabile	n=1*	n=1*	//

Note: * Ha rifiutato di continuare il primo giorno di trattamento a causa di un evidente rifiuto del prodotto.

Tabella 5 giorni sotto trattamento di antibiotici e/o antipiretici, o giorni di assenza da scuola/scuola materna o giorni di lavoro persi dai genitori nei gruppi dello studio (n=30/gruppo)

Gruppo	Antibiotici	Antipiretici*	Scuola/scuola mat.	lavoro
Trattati	30	6+10	16	16
Controllo	900	180+48	228	228

Note: * Il primo numero indica l'antipiretico somministrato a causa di una malattia streptococcica, e il secondo l'antipiretico somministrato a causa di una malattia virale.

Tabella 6 spese (€) sostenute per comprare Bactoblis®, antibiotici, e antipiretici (n=30/gruppo)

Gruppo	Bactoblis®	Antibiotici	Antipiretici	Totale
Trattati	2,558.25	44.79	36.80	2,639.84
controllo	0	1,343.70	184.00	1,527.70

Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the In Vitro Growth of *Candida albicans* and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model

Sanae A. Ishijima^a, Kazumi Hayama^a, Jeremy P. Burton^b, Gregor Reid^d, Masashi Okada^a, Yuji Matsushita^c, Shigeru Abe^a

To determine the potentially anti-infective attributes of *S. salivarius* K12 in oral candidiasis, the probiotic was administered to mice with orally induced candidiasis.

Oral treatment with *S. salivarius* K12 significantly protected the mice from severe candidiasis.

These findings suggest that *S. salivarius* K12 may inhibit the process of invasion of *C. albicans* into mucous surfaces or its adhesion to denture acrylic resins by mechanisms not associated with the antimicrobial activity of the bacteriocin.

Future Microbiol. 2012 Dec;7:1355-71.

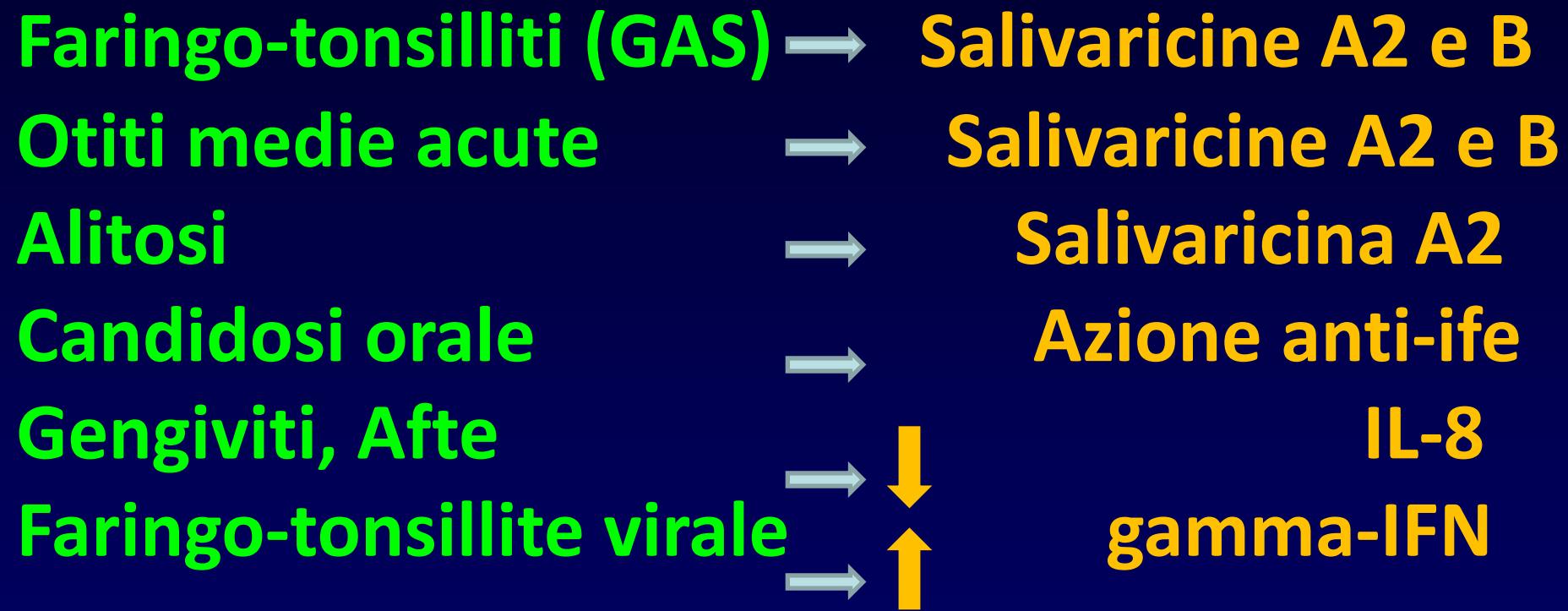
Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*.

Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR.

S. salivarius probiotic, originally introduced to counter *Streptococcus pyogenes* infections, now has an expanded repertoire of health-promoting applications.

K12 and several more recently proposed *S. salivarius* probiotics are now being applied to control diverse bacterial consortia infections including otitis media, halitosis and dental caries.

Other potential applications include upregulation of immunological defenses against respiratory viral infections and treatment of oral gingivitis and candidosis.



Grazie per la cortese
attenzione

dom.careddu@alice.it