

Acqua termale di Comano, effetti sul microbiota psoriasi associato

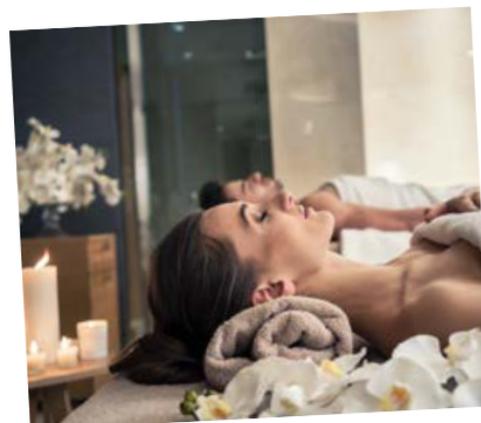
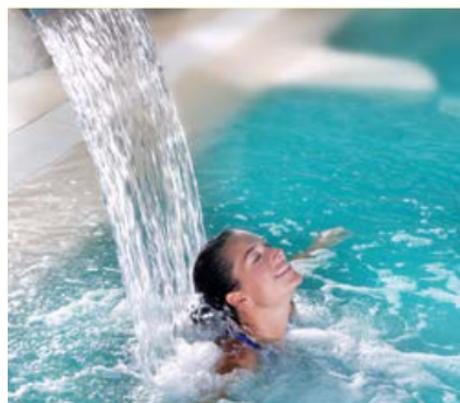
Evidenze suggeriscono la potenzialità delle acque delle terme di Comano, bicarbonato-calcio-magnesiache, nel migliorare gli indici PASI e BSA associati a psoriasi

di Francesca Morelli, giornalista

Una pelle libera da lesioni il più a lungo possibile: è l'obiettivo terapeutico al quale tendono le opzioni di cura nel trattamento della psoriasi (PSO), patologia infiammatoria cronica che interessa circa il 2-3% della popolazione mondiale. Per quanto efficace e migliorativo del quadro clinico, e dunque delle implicazioni psico-emotive associate e della qualità di vita del paziente, nessun trattamento è ad oggi risolutivo. Si indagano, pertanto, opportunità, anche di medicina complementare che possano favorire l'obiettivo. Tra queste ci sono la balneoterapia e la terapia idropinica con acqua di sorgente termale: evidenze confermerebbero la potenzialità nel contribuire alla mitigazione e al miglioramento delle lesioni psoriasiche, fino a inibire i sottostanti meccanismi di insorgenza con un'azione ancora da chiarire. Se ne è parlato al congresso scientifico internazionale della World Federation of Hydrotherapy and Climotherapy (FEMTEC) dal titolo *Balneology in Changing Societies, Multilateral Approach to Health Care and Well-being* che si è tenuto a Castel San Pietro (Bologna) dal 3 al 6 novembre 2022.

IL MICROBIOTA CUTANEO

Il ruolo del microbiota umano nella genesi della PSO è sottostimato, comunque scarsamente considerato nell'approccio diagnostico-terapeutico, nonostante sia nota anche la sua funzione nell'educare il sistema immunitario. Essendo la PSO una malattia infiammatoria, l'implicazione è evidente. «Il microbiota cutaneo – spiega la dottoressa Serena Manara, del Dipartimento di biologia cellulare computazionale e integrata dell'Istituto CIBIO di Trento



L'IMPATTO DEI LISATI BATTERICI SUI FIBROBLASTI CUTANEI

L'attestazione, intorno agli anni 2000, del potere rigenerativo sulla cute delle acque sorgive di Comano, contenenti una microflora residente non patogena, hanno stimolato lo sviluppo di studi sull'azione e l'impatto di

specifici microrganismi, tra cui i lisati batterici isolati dall'acqua di sorgente su fibroblasti cutanei umani coltivati. Studi *in vitro* condotti su quattro specifici ceppi, due batteri Gram-positivi e due Gram-negativi secondo l'espressione presente nel dermobiota – nello specifico L1 che ha affinità con *Rudaea cellulolytica*, L2 assimilabile a *Mesorhizobium erdmanii*, L3 a tratti simili a *Herbiconiux ginsengi* e L4 che può essere accostato a *Fictibacillus phosphorivorans* - e su fibroblasti umani coltivati tramite reagente medio Eagle's minimal essential medium (EMEM) modificato da Dulbecco (DMEM) con l'aggiunta di lisati batterici o DMEM per il gruppo di controllo, attesterebbero una robusta relazione tra i due fattori. La valutazione della proliferazione

cellulare, end point primario dello studio, effettuata tramite analisi di assorbanza spettrofotometrica dopo l'XTT-Microculture Tetrazolio Assay, fa osservare a 24 ore un'assorbanza maggiore delle colture con L2, L3 e L4 rispetto ai controlli, a fronte di una assorbanza leggermente inferiore a 48 ore delle colture con L1, L2 e L3 rispetto ai controlli e di un trend opposto con assorbanza più elevata rispetto alle colture gemelle, per L4. Infine, le colture con L1, L2 e L3 mostrerebbero a 72 ore, una assorbanza inferiore rispetto ai controlli ma, come in precedenza, un'elevata assorbanza per L4. Tali risultati sperimentali farebbero dedurre un'azione positiva esercitata dal microbiota delle acque sorgive di Comano sulla proliferazione dei fibroblasti cutanei umani, le cui evidenze



– è il primo interlocutore che media con la malattia psoriasica, contribuendo a prevenire la colonizzazione patogena, trigger nell'esacerbazione della patologia. Dunque rappresenta anche un “mezzo” su cui agire per favorire la parziale risoluzione dei sintomi della PSO».

Allora, viene da chiedersi, il microbiota cutaneo potrebbe influenzare anche la risposta terapeutica, potenziando l'efficacia del trattamento, specie in relazione a terapie complementari come la balneoterapia? Esperimenti *in vivo* condotti presso le terme di Comano confermano l'efficacia specificamente delle acque bicarbonato-calcio-magnesiache che caratterizzano lo stabilimento sulla PSO facendo ipotizzare che la qualità delle acque, ovvero la composizione del loro microbiota, sia strettamente dipendente con gli effetti generati sulla patologia.

LO STUDIO

«Per testare questa ipotesi – spiega la dottoressa Manara – abbiamo arruolato 57 pazienti affetti da patologia dai

quali abbiamo prelevato campioni di cute retroauricolare e dai gomiti, eseguendo la raccolta prima e dopo dodici bagni alle terme di Comano. Per ogni campione è stato estratto il DNA e fatto il sequenziamento del gene 16S rRNA al fine di eseguire analisi bioinformatiche e statistiche. L'indagine, alla fine, si è limitata a 39 pazienti per un totale di 312 campioni, raccolti prima e dopo terapia, alcuni sani e altri affetti da PSO».

Le lesioni psoriasiche e la cute sana ospitano un simile microbiota e per identificarne le possibili differenze è possibile ricorrere a due strategie: guardare al generale o al particolare. «Siamo partiti da una valutazione d'insieme – chiarisce Manara – andando a osservare la diversità alfa, ovvero l'indice di misurazione della complessità delle comunità microbiche, dove un'elevata alfa diversità depone a favore, a fronte di una alfa diversità bassa che, di norma, correla invece a malattie croniche e infiammatorie. Dalle analisi condotte è stato possibile osservare in campioni prelevati dai gomiti una dimi-

di efficacia sono oggi note [1]. Riassumendo: le quattro specie batteriche hanno fatto osservare un'interessante stimolazione della proliferazione cellulare solo dopo l'aggiunta di lisati batterici derivati da *Firmicutes* al terreno di coltura. L1 ha fatto rilevare un debole potere inibitorio sulla crescita dei fibroblasti per tutto il periodo di monitoraggio; L2 e L3 un aumento della proliferazione cellulare, seguito da una diminuzione del tasso di proliferazione entro 72 ore, con un tasso di proliferazione cellulare finale inferiore a quello dei controlli. Mentre L4 è meritevole di qualche considerazione:

poiché questo ceppo ha mostrato un'azione antinfiammatoria inferiore rispetto agli altri lisati, si suppone che la stimolazione della proliferazione cellulare sia indipendente da un effetto antinfiammatorio. La tesi ad oggi resta ancora un'ipotesi che dovrà essere chiarita da ulteriori studi che indagano il meccanismo che innesca l'azione di questo batterio nel processo di rigenerazione della pelle. Attualmente si suppone, fino a prova contraria, una possibile compartecipazione tra l'azione del microbiota nativo nell'acqua sorgiva di Comano e le sinergiche proprietà biologiche delle diverse specie batteriche in essa presenti.

NOT

[1] Nicoletti G, Saler M, Tresoldi MM et al. Regenerative effects of spring water-derived bacterial lysates on human skin fibroblast in in vitro culture: preliminary results. *J Int Med Res*, 2019, 47(11):5777-5786. doi: 10.1177/0300060519880371

nuzione della diversità alfa prima della terapia, in linea con quanto dimostrato da precedenti studi, ma rilevando un dato significativo dopo dodici bagni alle terme di Comano: la cute sana non presentava alcun cambiamento dell'alfa diversità, a fronte di una alfa diversità aumentata nelle aree affette da patologia. Ciò fa ipotizzare che sia possibile normalizzare la complessità della comunità microbica nelle aree psoriasiche». L'evidenza positiva ha spinto i ricercatori a indagare oltre, con l'obiettivo di identificare all'interno dell'aumentata alfa diversità le specie batteriche soggette a maggiore crescita sulla lesione psoriasica dopo la balneoterapia. Al basale, prima del trattamento, erano in crescita le specie *Micrococcus* e *Cutibacterium spp* in sede retroauricolare e in diminuzione *Corynebacterium*, *Pseudomonas* e *Staphylococcus spp* con localizzazione ai gomiti. Confrontando tali evidenze nel post-terapia si è potuto rilevare un andamento in controtendenza, ovvero un aumento dello *Staphylococcus spp* e una diminuzione del-



IL MICROBIOMA DELLE ACQUE SOTTERRANEE A USO UMANO

Il microbiota delle acque sorgive è stato oggetto di un recente studio [5] volto a indagare l'eventuale presenza di batteri nelle fonti idriche utilizzate per il consumo umano, essendo i controlli di qualità microbiologici standard focalizzati solo sulle specie patogene e sulla carica microbica totale. «Utilizzando il sequenziamento ad alto rendimento dell'rRNA 16S - spiega il professor Olivier Jousson, del Dipartimento di biologia cellulare computazionale e integrata dell'Istituto CIBIO di Trento - abbiamo caratterizzato il microbioma di 38 sorgenti in Trentino, monitorandole per due anni consecutivi, arrivando a scoprire che l'alfa diversità mostra modelli coerenti di variazione nel tempo e una forte correlazione positiva con la concentrazione di nitrato d'acqua e negativa con residuo fisso, conducibilità elettrica e concentrazione di calcio. Di contro, non è stata osservata una associazione significativa tra alfa diversità, pH e/o temperatura». Tale analisi ha permesso di raggruppare le sorgenti in tre gruppi principali: numero basso, medio e alto di taxa condivisi, dove specie phyla Planctomycetes e Verrucomicrobia erano prevalenti e relativamente abbondanti in sorgenti con un basso numero di specie condivise, mentre phylum Lentisphaerae e Candidate phylate erano maggiormente e presenti in sorgenti minerali e potabili.

le *Finigoldia spp* nell'area retroauricolare, la crescita di *Corynebacterium* e *Staphylococcus spp* sui gomiti, e la diminuzione di *Micrococcus*, *Kocuria Enhydobacter* e di altre specie meno numerose. «Il dato più rilevante – commenta Manara – riguarda *Micrococcus*, la specie batterica più abbondante e in crescita nella PSO, in sensibile decrescita dopo la balneoterapia, unitamente ai ceppi di *Corynebacterium* e *Staphylococcus spp* che, in diminuzione al baseline, hanno fatto osservare una crescita a seguito del trattamento. Tale andamento fa desumere che la balneoterapia sia in grado di contribuire al ripristino di un microbiota similmente sano della lesione psoriasica. Infine, non abbiamo riscontrato sensibili variazioni nella popolazione dello *Staphylococcus aureo*, un agente patogeno opportunista coinvolto nell'eziologia e nell'esacerbazione della malattia psoriasica e del quale ci attendevamo la crescita a favore, invece, di un aumento di *Staphylococcus epidermidis*, un commensale comune poco presente nelle

lesioni psoriasiche prima del trattamento ma in sensibile aumento nel post-terapia. Non sono state, invece, osservate differenze significative nei campioni di cute sana. In buona sostanza, questo andamento porta a pensare che la balneoterapia non favorisca lo sviluppo di *Staphylococcus epidermidis* nell'intero organismo, ma che possa contribuire a instaurare nelle lesioni psoriasiche un'abbondanza/diversità simile a quella presente nel microbiota sano, senza tuttavia influenzare l'equilibrio di quest'ultimo».

Le evidenze preliminari dello studio mostrerebbero un miglioramento degli indici PASI (Psoriasis Area Severity Index) e BSA (Body Surface Area) o di entrambi nel 70% dei pazienti, aumento funzionale all'assenza o alla presenza di uno specifico batterio: il miglioramento correlava, infatti, allo stafilococco, mentre la mancata risposta a un aumento ad esempio di *Micrococcus*.

Infine, come ulteriore prova i ricercatori hanno provveduto alla raccolta di campioni fecali prima e dopo la balneoterapia, registrando dopo il trattamento una decrescita di alcune specie batteriche, quali *Staphylococcus thermophilus*, *Staphylococcus mitis*, *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium clostridioforme* e svariate altre, comunque tutte espressione di scarsa salute metabolica, e, all'opposto, la crescita di due batteri (*Roseburia hominis* e *Collinsella aerofaciens*) indicatori, invece, di buona salute metabolica. «La terapia termale – conclude Manara – può, dunque, contribuire a migliorare anche la sindrome metabolica, spesso associata a psoriasi. Saranno necessari ulteriori studi per validare questi risultati preliminari che, se confermati, darebbero importanti indicazioni nell'approccio terapeutico alla PSO».

LE CAUSE



La psoriasi è una malattia infiammatoria su base genetica causata dall'alterata attività dei linfociti T, preposti alla difesa dell'organismo. Tale alterata attività provoca una reazione difensiva dei linfociti contro le cellule della pelle, con conseguente sviluppo di infiammazione e riproduzione accelerata delle cellule dell'epidermide. L'ipotesi della causa genetica è supportata dal fatto che circa metà delle persone con PSO ha familiarità per la psoriasi: ad esempio gemelli monozigoti, che condividono identico patrimonio genetico e caratteristiche fisiche uguali, sono entrambi interessati

da PSO nel 65-70% dei casi. Oltre alla predisposizione genetica, concorrono all'insorgenza della malattia alcuni fattori ambientali quali stress; traumi di tipo fisico (grattamento, ustioni, cicatrici chirurgiche, colpi accidentali); farmaci a base di litio, beta-bloccanti, antimalarici; etilismo e fumo; alterazione del metabolismo, compresa un'alimentazione povera di calcio.

LE ACQUE DI COMANO

Le prime conferme dell'efficacia delle acque di Comano si sono avute nei primi anni 2000: uno studio caso-controllo [1] randomizzato e in doppio cieco mostrava in pazienti affetti da psoriasi trattati con dodici bagni con acqua termale di Comano un miglioramento delle lesioni in oltre il 64% dei casi vs l'11% di pazienti trattati con acqua di acquedotto, anch'esse bicarbonato-calcio-magnesiaca, e una variazione dell'indice di PASI \geq 50% nel 68% dei casi sottoposti a crenoterapia. Inoltre, all'esame istologico si osservava una diminuzione dell'ipercheratosi, acantosi e papillomatosi dopo la cura termale. Da qui l'ipotesi che il miglioramento della PSO non dipendesse dalla composizione fisico-chimica delle acque, ma da altri meccanismi di azione sottesi.

«Recenti ricerche con tecniche metagenomiche [2] – spiega il dottor Mario Cristofolini, presidente dell'Istituto Mattei per la Ricerca in idrologia e medicina termale di Trento – hanno smentito la tesi secondo cui le acque termali sorgive siano batteriologicamente sterili, evidenziando una quantità di microrganismi, batteri buoni, alcuni dei quali difficili da coltivare o mai coltivati in precedenza [3], che svolgono attività immunomodulante e antinfiammatoria, tanto che oggi si può parlare di “microbioma delle acque termali”».

Nelle acque di Comano sono state rilevate oltre 100 specie microbiche, alcune con proprietà anche rigenerative, e fra queste acque contenenti il batterio *Mesorhizobium comanense*, in grado di effettuare un ripristino fisiologico del microbiota intestinale. «L'alterazione del microbiota è stata correlata a diverse patologie – prosegue il dottor Cristofolini – tra cui obesità, diabete, disturbi mentali, depressione, fibrosi cistica, alcune neoplasie e anche patologie cutanee. In relazione a queste ultime, vi è evidenza che la terapia termale sia in grado di “restituire” biodi-

versità al microbiota cutaneo [4], con un meccanismo di azione ancora da chiarire ma che si stima associato alle proprietà antinfiammatorie e immunoregolatrici delle acque bicarbonato-magnesio-calciche e al correlato microbiota (termale)». ●

BIBLIOGRAFIA

- [1] Zumiani G, Zanoni M, Agostini G. Valutazione dell'efficacia dell'acqua della fonte termale di Comano versus acqua di acquedotto nella cura della psoriasi. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2000,135(2):259-63;
- [2] Pedron R, Esposito A, Bianconi I et al. Genomic and metagenomic insights into the microbial community of a thermal spring. *Microbiome*, 2019;
- [3] Pedron R, Esposito A, Paolozzi M et al. A longitudinal characterization of microbiome of alpine water spring used for human consumption. *Frontiers in microbiology*, 2022;
- [4] Martin R, Henley JB, Sarrazin P et al. Skin Microbiome in patients with psoriasis before and after balneotherapy at the Thermal Care Center of La Roche-Posay. *J Drugs Dermatol*, 2015 Dec;14(12):1400-5;
- [5] Pedron R, Esposito A, Cozza W et al. Microbiome characterization of alpine water springs for human consumption reveal site- and usage specific microbial signature. *Frontiers in microbiology*, 2022 Oct 5;13:946460. doi: 10.3389/fmicb.2022.946460. eCollection 2022.

 ALLIANCE

 BIODERMATIN



DISPONIBILE REGOLARMENTE IN DUE FORMATI

20 mg Granulato e 5 mg Compresse