

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL MOLISE  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA E SCIENZE DELLA  
SALUTE "VINCENZO TIBERIO"



DOTTORATO DI RICERCA IN  
MEDICINA TRASLAZIONALE E CLINICA

CICLO XXXV

Coordinatore Prof. Giovanni Scapagnini

TESI DI DOTTORATO

**Utilizzo dei probiotici in pazienti affetti da uveite  
cronica – ricorrente**

RELATORE

CANDIDATO

Chiar.mo Prof.  Costagliola

Pasquale Napolitano

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



# INDICE

Introduzione	pag.4
Uveiti: Definizione e Classificazione	pag.5
Classificazione Anatomica	pag.7
Classificazione in base al decorso lateralità ed istopatologia	pag.11
Diagnosi	pag.13
Terapia Convenzionale	pag.18
Microbiota intestinale e probiotici	pag.20
Microbiota intestinale e patologie oculari:Gut eye axis	pag.24
Studio Sperimentale	pag.28
Discussione e conclusioni	pag.36

# INTRODUZIONE

L'uveite è una condizione clinica caratterizzata da dolore, rossore oculare ed acuto calo del visus correlata ad un'inflammatione dell'uvea. Dalla recente letteratura è emerso che la disbiosi intestinale può influenzare la prognosi dell'uveite inducendo una perdita dell'omeostasi immunitaria dell'intestino. Questo può essere responsabile di una più facile attivazione dell'immunità, promuovendo così l'inflammatione e riattivando la malattia. Diverse ipotesi collegano il microbioma intestinale e malattie oculari, inclusa la perdita dell'omeostasi immunitaria, che consente la presentazione di prodotti batterici e l'attivazione delle cellule immunitarie in siti remoti, la perdita di equilibrio immunitario intestinale locale, mimetismo molecolare e relativa perdita di tolleranza verso gli antigeni oculari.

Sono stati proposti modelli murini di uveite, la sovraregolazione della beta 2 micro-globulina che iperesprimevano l'HLA-B27, ed è stato scoperto che l'acido ribonucleico 223 (miRNA-223) promuove la produzione di citochine Th1/Th17, compreso l'interferone (IFN) e l'interleuchina (IL)-17 [1]. Sulla base di queste ipotesi, il nostro gruppo di lavoro ha ipotizzato come il ristabilimento di una corretta composizione del microbiota intestinale grazie all'utilizzo di probiotici specifici, può migliorare il decorso clinico della patologia, ristabilendo l'omeostasi immunitaria e riducendo quindi il numero delle riacutizzazioni. Pertanto i risultati attesi dallo integrazione di probiotici dovrebbe condurre ad una riduzione o all'assenza di recidive in pazienti affetti da uveiti ricorrenti, andando a coadiuvare le terapie standard, principalmente a base di steroidi topici/locali/sistemici dimostratesi a lungo termine dannosi per la vista e per la salute generale dei pazienti.

## Uveiti: Definizione e Classificazione

Le attuali tendenze suggeriscono che la medicina basata sull'evidenza continuerà ad avere un impatto importante sull'assistenza sanitaria nei prossimi anni. Lo sviluppo di strumenti automatizzati per la raccolta di evidenze mediche, in particolare relative alla terminologia, alla classificazione e ad altre informazioni contenute nelle cartelle cliniche, è fondamentale per generare una evidence based medicine su larga scala. Questa necessità di un linguaggio standard è particolarmente vera per disturbi relativamente rari come quelli che rappresentano le uveiti. Le terminologie standard migliorano la comparabilità di questo processo; tuttavia, è necessario un rigore scientifico utilizzato per la scoperta dei contenuti e l'espansione in vocaboli ampi e multiuso. Inoltre, quando si utilizzano terminologie standardizzate, troviamo che malattie non comuni, come le uveiti, spesso non siano descritte adeguatamente perché non sono state ben sviluppate all'interno della comunità scientifica/clinica. A tale scopo queste tematiche sono state ben affrontate dal gruppo di lavoro sulla standardizzazione della nomenclatura dell'uveite (SUN) [2].

L'uveite è un termine generico usato per descrivere l'infiammazione della tonaca intermedia dell'occhio. Quest'ultima può comportare l'infiammazione di un singolo sito nel tratto uveale o di più di una struttura uveale. Può essere causato da agenti infettivi o non infettivi e può essere associato a malattie sistemiche. Lo studio dell'uveite richiede l'identificazione sistematica delle sue caratteristiche ed è meglio realizzato utilizzando gli schemi di classificazione esistenti, basati su criteri uniformi. La classificazione dell'uveite (Tabella 1) è caratterizzata su criteri anatomici relativi alla sede predominante dell'infiammazione, a seconda del decorso clinico (acuto, cronico, ricorrente), dell'eziologia (infettiva, non infettiva), dell'istopatologia (granulomatosa, non granulomatosa) e lateralità (unilaterale, bilaterale).

L'uveite è responsabile di circa 30.000 nuovi casi di cecità legale ogni anno negli Stati Uniti [3, 4] e rappresenta circa il 10-15% di tutti i casi di cecità totale nel paese [5, 6]. Approssimativamente circa il 30% delle uveiti vengono definite idiopatiche e con una eziologia sconosciuta [7-9]. Inoltre, si stima che nel 25-30% dei casi questa patologia sia una manifestazione secondaria di una malattia infiammatoria o autoimmune sottostante, esitando in una più comune uveite non infettiva rispetto alle

forme infettive tipiche dei paesi in via di sviluppo [10-13]. Tra le forme non infettive di uveite, i dati demografici dei pazienti influenzano fortemente la distribuzione e la prevalenza della malattia. Le spondiloartriti HLA-B27-positive, come la spondilite anchilosante (AS), l'artrite reattiva (ReA), l'artropatia enteropatica (EnA) e l'artrite psoriasica (PsA), sono le malattie sistemiche più comuni con disturbi immunitari associati all'uveite anteriore nella popolazione adulta in Nord America e in Europa [14-16]. Altri disturbi noti per essere associati all'uveite sono la malattia di Behçet, la sarcoidosi, il lupus eritematoso sistemico e la sclerosi multipla [17].

TABLE 1. Classification of uveitis following the International Uveitis Study Group classification system (SUN).

Type of uveitis	Primary site of inflammation	Subtypes
Classification by location		
Anterior uveitis	Anterior chamber	Iritis Iridocyclitis Anterior cyclitis
Intermediate uveitis	Vitreous	Pars planitis Posterior cyclitis Hyalitis
Posterior uveitis	Retina or choroid	Focal, multifocal, or diffuse choroiditis Chorioretinitis Retinochoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Anterior chamber, vitreous and retina or choroid	
Classification by onset, duration and clinical course of uveitis		
Onset	Sudden Insidious	
Duration	Limited Persistent	Uveitis lasting <3 months Uveitis lasting >3 months
Course	Acute  Chronic  Recurrent	Episode characterized by sudden onset and limited duration  Repeated episodes separated by periods of inactivity without treatment, lasting >3 months  Persistent uveitis with relapse in <3 months after discontinuing treatment

Tabella 1. Classificazione delle uveiti secondo l'International Uveitis Study Group

## Classificazione Anatomica

- **Uveiti Anteriori**

L'uveite anteriore è la forma più comune di uveite in tutto il mondo. Nei paesi occidentali, la sua prevalenza rappresenta il 90% di tutti i casi di uveite nelle strutture di assistenza primaria [18, 19] e il 50-60% nei centri di riferimento terziari. Nella maggior parte dei casi di uveite anteriore, non viene identificata alcuna causa sottostante (l'uveite idiopatica è stimata tra il 38% e l'88% delle uveiti anteriori). L'uveite anteriore nel mondo sviluppato è spesso associata a spondiloartropatie sieronegative (spondilite anchilosante, artrite reattiva, sindrome di Reiter e artrite psoriasica) [20-26].

La prevalenza generale delle spondiloartropatie è stimata in circa il 5% per qualsiasi tipo di uveite e l'8-12% per l'uveite anteriore acuta. La prevalenza dell'artrite reattiva è del 3% per tutti i casi di uveite e aumenta al 5-10% per i pazienti con uveite anteriore acuta. Viene diagnosticata nel 12-37% delle artriti reattive, 7-16% delle artriti psoriasiche e nel 2-9% delle malattie infiammatorie intestinali [27-29]. Al contrario, nei pazienti con qualsiasi tipo di uveite, la prevalenza della spondilite anchilosante è stata riportata essere del 15%. Nei casi in cui il paziente presenta uveite anteriore acuta, sale al 30-50% e se il paziente presenta uveite anteriore acuta ed è positivo per HLA-B27, all'84-90% [30].

L'uveite anteriore è meno frequente in Sud Africa, Giappone, Corea e India, un fatto associato alla bassa prevalenza dell'aplotipo HLA-B27 in quella popolazione [31, 32]. D'altra parte, in Giappone, Corea e Taiwan, rapporti relativamente alti di uveite anteriore sono stati associati a Behçet (rispettivamente 9%, 3% e 18%) [19]. Altre cause comuni di uveite anteriore includono la sindrome di Fuchs (1-20%), l'uveite erpetica (1 – 22%) e sarcoidosi (1-6%).

L'uveite anteriore produce segni infiammatori prevalentemente nella camera anteriore, come a conseguenza dell'infiammazione dell'iride e del corpo ciliare. L'infiammazione limitata alla parte anteriore la camera può essere chiamata irite; se ci sono cellule nello spazio retrolentale (vitreo anteriore), esso può essere chiamato iridociclite. I processi infiammatori che hanno origine nella cornea con secondario coinvolgimento della camera anteriore sono chiamati cheratouveite. Una reazione

infiammatoria che coinvolge la sclera e il tratto uveale è invece chiamata sclerouveite. Uveite anteriore grave o cronica può produrre complicanze secondarie strutturali come edema maculare uveitico, edema del disco ottico, cataratta, edema corneale, cheratopatia della banda o anomalie dell'iride. Queste complicanze non sono parte del sistema di classificazione formale, ma possono contribuire al riconoscimento della malattia e terapia.

- **Uveiti Intermedie**

L'uveite intermedia è la forma meno comune di uveite, rispetto all'uveite anteriore o posteriore e alle panuveiti (circa il 15% di tutte le uveiti), come precedentemente riportato dalle indagini eseguite in tutto il mondo. La maggior parte dei casi di uveite intermedia sono idiopatici (60-100%) [33, 34]. L'elenco delle eziologie identificabili implicate nell'uveite intermedia comprende la sarcoidosi, la sclerosi multipla, l'HTLV-1 (virus linfotropico delle cellule umane), sifilide, Malattia di Lyme e linfoma intraoculare (come sindrome da maschera) [35, 36].

Nell'uveite intermedia, l'infiammazione è più evidente nella cavità vitrea. L'infiammazione avviene nel corpo ciliare, nella pars plana e/o nella retina periferica. I segni clinici includono opacità vitreali e detriti cellulari spesso associati a vasculite retinica periferica. L'edema maculare è la complicanza strutturale più comune. In caso di malattia grave o cronica si possono associare adistacchi periferici essudativi o trazionali, neovascolarizzazione retinica, cataratta o formazione di membrane retrolentali. Il termine diagnostico, pars planitis, si riferisce al sottogruppo di uveiti intermedie in cui sono presenti raccolte preretiche periferiche di detriti essudativi e infiammatori in assenza di un'infezione associata o sistemica malattia.

- **Uveiti Posteriori**

L'uveite posteriore è la seconda forma più comune di uveite nella maggior parte degli studi (15-30% dei casi di uveite). Per quanto riguarda l'eziologia, la maggior parte dei casi di uveite posteriore è idiopatica, seguita da vicino da corioretinite da Toxoplasmosi. In Australia, i tassi sono segnalati per essere 27% e 22%, rispettivamente, 9



e in Asia 14-78% e 2,5–28%, rispettivamente toxoplasmatico [11, 16, 37-40].

La corioretinite è relativamente comune negli Stati Uniti e in Europa nei paesi sudamericani e africani, è stato riportato come la causa più comune di uveite, che rappresenta il 25-90% dei casi uveitici complessivi [18, 41-43]. Altri fattori eziologici comuni per l'uveite posteriore nei paesi sviluppati includono CMV, sarcoidosi, corioretinopatia Birdshot, toxocariasi e necrosi retinica acuta [44]. L'uveite associata alla sarcoidosi rappresenta l'1-13% dei casi di uveite nel mondo occidentale, rispetto allo 0% in Asia [18]. Infine, la presunta sindrome dell'istoplasma oculare (POHS) è quasi esclusivamente riportato nella valle dell'Ohio, USA (1-9% dell'uveite posteriore), mentre rappresenta lo 0-2% dei casi di uveite posteriore nel resto del mondo [18, 45].

L'uveite posteriore è definita come infiammazione intraoculare che coinvolge principalmente la retina e/o coroide. Le cellule infiammatorie possono essere osservate diffusamente in tutta la cavità vitrea, al di sopra di focolai di infiammazione attiva o sulla faccia posteriore del vitreo. L'esame del fondo oculare rivela aree focali, multifocali o diffuse di retinite e/o coroidite, spesso con vasculite retinica. Le entità possono avere un aspetto clinico simile, sebbene alcuni modelli clinici di malattia sono quasi patognomonici per la diagnosi. Complicanze strutturali come edema maculare, membrana epiretinica e la neovascolarizzazione retinica o coroidale non sono sufficienti per la classificazione anatomica dell'uveite posteriore.

- **Panuveiti**

Nella panuveite, l'infiammazione è presente diffusamente in tutto l'occhio senza essere predominante sito interessato. L'infiammazione può essere associata a una malattia sistemica infettiva o non infettiva. La prevalenza di panuveite è anche in gran parte variabile in base alla posizione geografica. È relativamente più comune in Sud America, Africa e Asia, rispetto all'Europa e agli Stati Uniti. È interessante notare che la panuveite è stata riportata come il primo tipo di uveite più comune in questi paesi [8, 24, 32, 46] in uno studio dal Giappone, questo è attribuito all'alta prevalenza di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), disagio di Behçet e sarcoidosi [46]. La panuveite idiopatica è il tipo più frequente di panuveite in Australia, USA ed Europa, con frequenza

segnalata tra il 22% e il 92% dei casi di panuveite in India rappresenta il 51% dei casi di panuveite. In Argentina, VKH e retinochoroidite tossoplasmatica sono relativamente comuni (rispettivamente 38% e 23%). D'altra parte, la panuveite causata da VKH è rara in Europa (0–3%) e comune in Asia (11–29%). Questa associazione con una pelle più pigmentata potrebbe anche essere spiegata dal fatto che la malattia è considerata una risposta autoimmune contro un antigene associato alla melanina. Inoltre, in numerosi paesi asiatici, l'uveite di Behçet è la prima o la seconda causa di panuveite (25–37%). Behçet Panuveitis è anche comune intorno al Mediterraneo (18% in Italia e 15% in Portogallo [24]. Panuveite correlata alla sarcoidosi è riportata principalmente nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti presenta un tasso variabile, dal 2% al 33% .26 The L'eziologia più comune per la panuveite in Sierra leone è oncocercosi, nota come "cecità fluviale" [47].

## **Classificazione in base al decorso lateralità ed istopatologia**

- **Uveite acuta e cronica**

L'uveite acuta rappresenta un quadro più comune di quella cronica. Tuttavia, i tassi delle forme acute tendono ad essere più elevati negli ospedali di comunità [47]. Le forme croniche sono più comuni nei centri di cura terziari [7, 48]. In uno studio comparativo, ad esempio, l'uveite acuta rappresentava l'83,4% dei casi nelle pratiche di comunità, ma solo il 34,9% in una clinica universitaria [49], il che potrebbe essere spiegato dal bias di riferimento. In un altro studio, la preponderanza di uveite acuta è stata attribuita alla maggiore frequenza di cause infettive di uveite anteriore. Il decorso acuto rispetto a quello cronico, compreso il fatto che l'uveite acuta è solitamente legata a visite più frequenti, quindi ha una maggiore probabilità di essere registrata in una data finestra temporale, può anche spiegare le differenze nella prevalenza di ciascuna forma nel terziario rispetto a quello basato sulla comunità pratiche.

- **Entità unilaterali e bilaterali**

L'uveite unilaterale risulta essere ugualmente frequente o addirittura più comune rispetto a quella bilaterale. Ciò è evidente sia nel mondo sviluppato che in quello in via di sviluppo. Per quanto riguarda l'uveite unilaterale, la più diffusa nel mondo sviluppato è l'uveite associata a spondiloartropatie sieronegative, con la sindrome dell'uveite di Fuchs e con uveite anteriore erpetica. È interessante notare che l'uveite anteriore HLA-B27-positiva si presenta come unilaterale ma spesso cambia la lateralità durante il follow-up. Nel mondo in via di sviluppo, cause comuni di coinvolgimento unilaterale sono condizioni infettive, come l'erpetica, la toxoplasmosi e la leptospirosi. Inoltre, l'uveite traumatica e l'uveite indotta dal cristallino sono altre entità non trascurabili riportate.

L'uveite bilaterale nel mondo sviluppato è più comunemente associata a condizioni sistemiche non infettive, come la sarcoidosi, la malattia di Behçet, la tubercolosi, e la VKH [45]. Le infezioni bilaterali possono essere uniche in alcune aree geografiche nei paesi in via di sviluppo mondo, come l'oncocercosi che si trova prevalentemente in Africa.

- **Associate ad HLA**

I fattori genetici influenzano significativamente la prevalenza dell'uveite. La patogenesi dell'uveite è il risultato della combinazione del background genetico con la regolazione della risposta immunitaria. Le molecole HLA sono implicate nella fase di presentazione dell'antigene della risposta immunitaria. Gli esempi più comuni includono l'associazione di uveite anteriore acuta e corioretinopatia Birdshot, la HLA-B27,[50] e HLA-A29, [51] e malattia di Behçet e HLA-B51. [52]

## Diagnosi

I sintomi prodotti dall'uveite dipendono da quale parte del tratto uveale è infiammata, dalla rapidità di insorgenza (improvvisa o insidiosa), la durata della malattia (limitata o persistente), dal decorso della malattia (acuto, cronico o ricorrente) e talvolta l'eziologia sottostante.

L'uveite anteriore può avere una vasta gamma di presentazioni, da un occhio bianco asintomatico ad un occhio rosso estremamente doloroso a seconda del tipo di uveite e/o gravità di infiammazione. L'esordio improvviso di solito causa dolore acuto, fotofobia, arrossamento, e visione offuscata. Il dolore deriva dallo spasmo ciliare associato all'infiammazione dell'iride e può irradiarsi sull'area più ampia servita dal nervo cranico V (il nervo trigemino). Generalmente può coesistere un aumento della pressione intraoculare (IOP) dovuto alla chiusura dell'angolo o alla trabeculite la quale può essere un'altra causa di dolore.

Al contrario, l'uveite anteriore cronica potrebbe non essere associata ad alcun sintomo. Tuttavia, anche se inizialmente asintomatico, uveite anteriore cronica o grave può causare visione offuscata a causa di complicazioni strutturali come cheratopatia a bandelletta, cataratta o edema maculare.

L'uveite intermedia isolata si presenta con un occhio bianco e non infiammato e produce sintomi di corpi mobili e visione offuscata. I corpi mobili derivano dalle ombre proiettate dalle cellule vitree e detriti sulla retina. La visione offuscata può derivare da edema maculare o opacità vitreali nell'asse visivo. I sintomi di presentazione nei pazienti con uveite posteriore includono visione offuscata indolore, corpi mobili, fotopsie, scotomi, metamorfopsie, nictalopia o una loro combinazione questi sintomi. La visione offuscata può essere causata principalmente da retinite e/o coroidite influenzando direttamente la funzione maculare, o secondariamente da complicanze dell'infiammazione.

Pertanto, una attenta valutazione del segmento anteriore e posteriore dell'occhio risulta di fondamentale importanza al fine di inquadrare i segni dell'infiammazione uveale e determinarne l'intensità. Grazie alle moderne indagini di secondo livello a disposizione dell'oftalmologo risulta possibile evidenziare a tutti i livelli gli effetti prodotti dalla flogosi sia da un punto di vista anatomico che funzionale. Inoltre, indagini come Fluoroangiografia, Tomografia a Coerenza Ottica ed Ecografia, vengono comunemente utilizzate nel follow-up per valutare la risposta alla

terapia.

Alla base dei segni di uveiti dobbiamo sempre considerare che essi sono determinati da i mediatori chimici coinvolti nell'infiammazione i quali determinano la dilatazione vascolare (flush ciliare), aumento della permeabilità vascolare (flare acquoso) e chemiotassi di cellule infiammatorie nell'occhio (reazione cellulare acquosa e vitrea). Di seguito la Tabella 2 riassume i segni di uveite nei diversi segmenti oculari.

**Table 2 Signs of Uveitis**

<b>Eyelid and skin</b> Vitiligo Nodules Ptosis/lid edema	<b>Intraocular pressure</b> Hypotony High pressure Trabeculitis or secondary glaucoma
<b>Conjunctiva/sclera</b> Perilimbal or diffuse injection Nodules Scleral thinning	<b>Vitreous</b> Inflammatory cells (single/clumped) Traction bands
<b>Corneal endothelium</b> Keratic (cellular) precipitates (diffuse or gravitational) Fibrin Pigment (nonspecific)	<b>Pars plana</b> Snowbanking
<b>Anterior/posterior chamber</b> Inflammatory cells Flare (proteinaceous influx) Pigment (nonspecific)	<b>Retina</b> Inflammatory cells/thickening/ whitening Inflammatory cuffing of blood vessels Neovascularization Edema Uveitic macular edema Epiretinal membranes Subretinal fluid Retinal pigment epithelium: hypertrophy/clumping/loss
<b>Iris</b> Nodules Posterior synechiae Atrophy Heterochromia	<b>Choroid</b> Inflammatory infiltrate/thickening Atrophy Neovascularization
<b>Angle</b> Peripheral anterior synechiae Nodules Vascularization	<b>Optic nerve</b> Edema (nonspecific) Neovascularization

Tabella 2. Segni di Uveite Secondo L'american Academy of Ophthalmology (AAO)

Il reperto principale nell'uveite anteriore è la presenza di cellule infiammatorie e flare nella camera anteriore, ma possono esserci molte sequele aggiuntive. Il sistema SUN classifica l'intensità delle cellule della camera anteriore in base al numero di cellule infiammatorie osservate all'esame mediante lampada a fessura in un campo definito come  $1 \times 1$  mm ad alta potenza di intensità ad un angolo di  $45^{\circ}$ – $60^{\circ}$  in

una stanza buia. Il sistema SUN ha adottato il metodo di classificazione del flare descritto precedentemente da Hogan e colleghi (Tabella 3).

**Table 3 Grading Scheme for Anterior Chamber Cells and Flare Based on Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Criteria**

Grade	Number of Cells (High-Intensity 1×1-mm Slit Beam)	Flare
0	<1	None
0.5+	1–5	Not applicable
1+	6–15	Faint
2+	16–25	Moderate (clear iris details)
3+	26–50	Marked (hazy iris details)
4+	>50	Intense (fibrin or plasmoid aqueous)

Tabella 3. Gradind dei segni di flogosi in camera anteriore secondo l'International Uveitis Study Group

I precipitati cheratici (KP) sono raccolte di cellule infiammatorie sull'endotelio corneale. I KP di nuova formazione tendono ad essere bianchi e arrotondati uniformemente, successivamente in transizione a crenato (rimpicciolito), pigmentato o vetroso in natura. Vengono chiamati KP grandi e giallastri KP di grasso di montone e sono solitamente associati a tipi di infiammazione granulomatosa. Può essere presente edema corneale associato. La cheratopatia della bandelletta è osservata nell'uveite cronica (soprattutto associati a Artrite Idiopatica Giovanile). Il coinvolgimento dell'iride può manifestarsi come sinechie anteriori o posteriori, noduli dell'iride (Noduli di Koeppe al bordo pupillare, noduli di Busacca all'interno dello stroma dell'iride e noduli di Berlino nell'angolo, granulomi dell'iride, eterocromia (p. es., sindrome dell'uveite di Fuchs), o atrofia stromale (p. es., uveite erpetica). Con il coinvolgimento uveitico del corpo ciliare e del reticolo trabecolare, la IOP è spesso bassa, secondaria alla diminuzione della produzione acquosa o all'aumento del deflusso uveosclerale, ma la pressione intraoculare (IOP) può aumentare precipitosamente se il trabecolato si ostruisce a causa delle cellule infiammatorie o detriti o se la rete trabecolare stessa è il sito di infiammazione (trabeculite). Anche il blocco pupillare con iride bombato e chiusura dell'angolo secondario può portare a un acuto aumento della IOP.

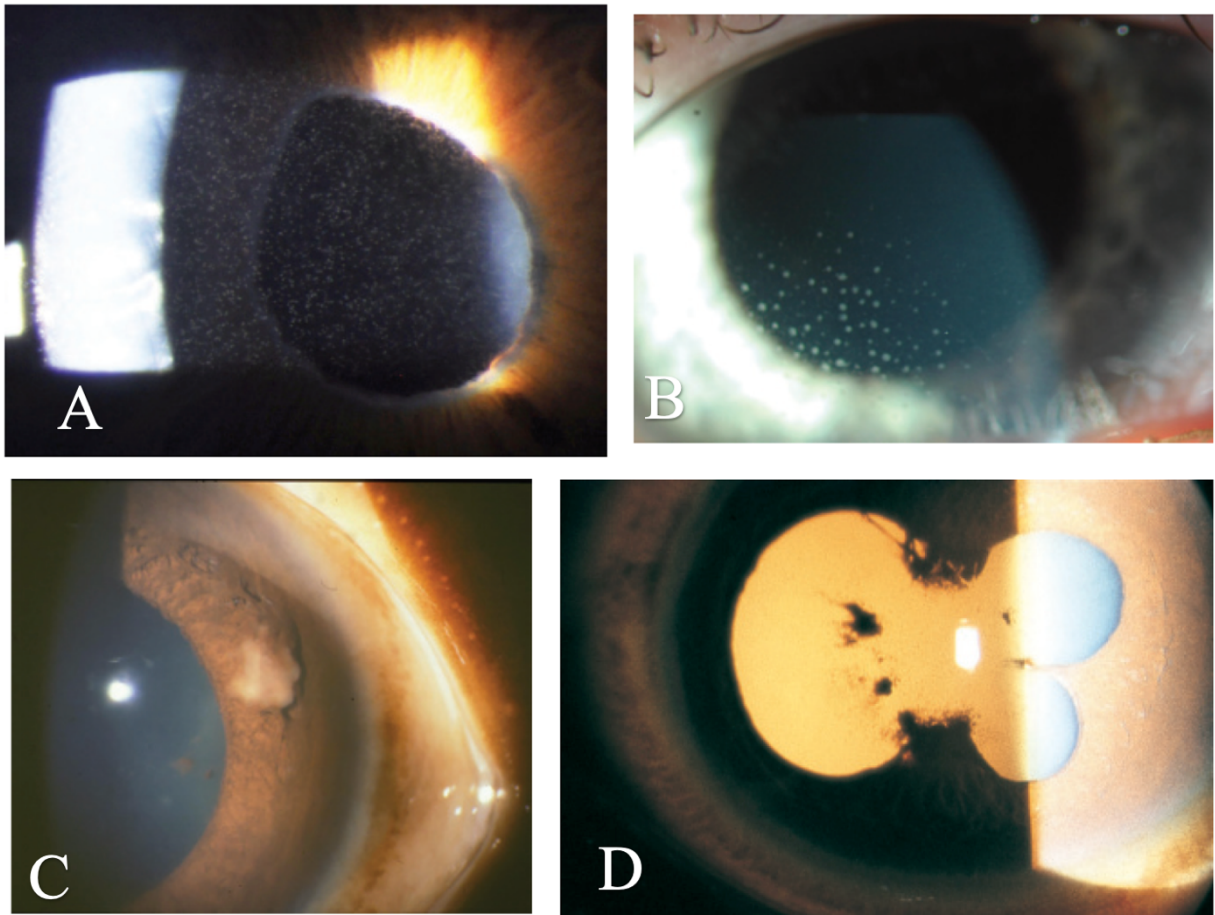


Figura 1. Cellule Infiammatorie in Camera Anteriore (A), Precipitati Cheratici (B), Noduli di Busaca (C), Sinechie pupillari posteriori (D)

Il segno distintivo dell'uveite intermedia sono le cellule vitreali e l'haze. Le cellule possono essere raggruppate o individuale. Il medico in genere classifica le cellule vitreali su una scala numerica da 0 a 4 osservando lo spazio retrolentale in un occhio dilatato utilizzando la lampada a fessura biomicroscopio e un  $1 \times 0,5$  mm trave. Il consenso è che le cellule nei filamenti vitrei sono vecchie e le cellule nelle aree sineretiche sono probabilmente nuove. Il sistema SUN non specifica un sistema di classificazione per le cellule vitreali. La Tabella 4 mostra la scala di classificazione delle cellule vitreali utilizzata nelle uveiti. L'haze vitreale può essere un indicatore migliore dell'attività della malattia rispetto al solo conteggio delle cellule. La classificazione dell'opacità del vitreo si basa sulla nitidezza della vista del segmento posteriore al fondo oculare visita medica. Il sistema di classificazione del National Institutes of Health per le opacità vitreali, adottato dal sistema SUN utilizza un insieme standardizzato di fotografie del fondo oculare che definisce la opacità vitreale (Haze) su una scala da 0 a 4.



**Table 4 Grading Scheme for Vitreous Chamber Cells and Haze**

Grade	Number of Cells in Retrolental Space (High-Intensity 1×0.5-mm Slit Beam)	Vitreous Haze
0	0	Clear view of fundus
0.5+	1–5	Not applicable
1+	6–10	Faint
2+	11–20	Moderate (clear optic nerve details)
3+	21–50	Marked (hazy optic nerve details)
4+	>50	Intense (minimal/no optic nerve detail)

Tabella 4. Gradind dei segni di flogosi in camera vitrea secondo l'International Uveitis Study Group

La opacità vitreale è stata utilizzata nell'inclusione criteri negli studi clinici per l'uveite e un doppio step miglioramento è stato utilizzato come principio valutazione di efficacia della terapia. Ulteriori segni di infiammazione nel vitreo includono opacità a palla di neve (snow banks, grumi di cellule infiammatorie nel vitreo) e banchi di neve (essudati sopra la pars plana, in particolare prominente inferiormente). Le snow banks attive hanno un aspetto soffice o ispido. Come la pars planitis diventa inattiva, la pars plana appare gliotica o fibrotica e liscia; così, questi cambiamenti non sono indicati come banchi di neve. Fili vitreali e palle di neve possono variare aspetto clinico per tipo di malattia. Può essere associata a uveite intermedia cronica formazione della membrana ciclitica, distacco del corpo ciliare secondario ipotonia.

I segni nel segmento posteriore dell'occhio includono: infiltrati infiammatori retinici o coroideali, rivestimento infiammatorio di arterie o vene, distacco retinico essudativo, trazionale o regmatogeno, ipertrofia o atrofia epiteliale del pigmento retinico atrofia o tumefazione della retina, della coroide o della testa del nervo ottico, fibrosi preretinica o subretinica, neovascolarizzazione retinica o coroidale. I segni retinici e coroideali possono essere unifocali, multifocali o diffusi. L'infiammazione del segmento posteriore è il risultato di un'infiltrazione infiammatoria o infettiva e conseguente danno strutturale della retina e della coroide. I segni retinici e coroideali possono essere unifocali, multifocali o diffusi. Generalmente le lesioni vengono descritte per dimensione, colore e aspetto (p. es., ben delimitato, geografico) e relazione anatomica con il polo posteriore punti di riferimento.

## Terapia Convenzionale

L'obiettivo della gestione medica dell'uveite è controllare efficacemente l'attività della malattia al fine di eliminare o ridurre il rischio di perdita della vista causata da complicanze strutturali di incontrollata infiammazione. È fondamentale determinare se l'uveite è correlata a un'infezione sistemica o oculare infezione, poiché la terapia antinfiammatoria può esacerbare gravemente un'infezione non trattata. Una volta che l'infezione è stata affrontata correttamente, qualsiasi infiammazione residua può essere cautamente trattata con terapia antinfiammatoria adiuvante. Alcune malattie, come le multiple evanescent white dot syndrome o le acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, sono autolimitate e risolvibili senza trattamento. Altre malattie, come la sindrome dell'uveite di Fuchs e le pars planitis, sono croniche ma non richiedono trattamento. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con uveite cronica traggono beneficio dalla soppressione prolungata dell'infiammazione.

I corticosteroidi sono i migliori agenti per controllare rapidamente l'infiammazione. Via e dose di somministrazione sono adattati a ciascun paziente, considerando qualsiasi coinvolgimento di malattie sistemiche e altri fattori, come l'età, lo stato immunitario, la tolleranza agli effetti avversi, i fattori locali all'occhio e la risposta al trattamento. La terapia immunomodulante sistemica (IMT) [53, 54] è ampiamente utilizzata nel trattamento dell'uveite non infettiva quando è richiesto un effetto di risparmio di steroidi. Nel corretto scenario clinico, agenti cicloplegici, antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli inibitori dell'anidraasi carbonica possono essere usati come terapia aggiuntiva.

In relazione al prolungato trattamento e agli elevati dosaggi attraverso le differenti vie di somministrazione, l'utilizzo dei corticosteroidi è correlato a differenti effetti avversi locali e sistemici. Per tale motivo, il rapporto rischio-beneficio del loro uso dovrebbe essere considerato attentamente e discusso con il paziente. Corticosteroidi in qualsiasi forma, ma in particolare locale, possono causare gravi effetti avversi nell'occhio, in particolare insorgenza di cataratta sottocapsulare posteriore e ipertensione oculare [55].

D'altro canto gli effetti avversi dell'uso sia a breve che a lungo termine di corticosteroidi sistemici richiedono un attento counseling con i pazienti, la cui salute generale deve essere attentamente monitorata, spesso con

l'assistenza di un internista. I rischi a breve termine includono ipertensione oculare [56, 57], iperglicemia, ipertensione sistemica, reflusso gastro-esofageo, insonnia, labilità emotiva, aumento di peso, ritenzione di liquidi. I rischi a medio termine includono cataratta, osteoporosi, avascolarizzazione necrosi delle articolazioni, diabete mellito e altri [58]. Se possibile, i corticosteroidi dovrebbero essere evitati in pazienti ad alto rischio di esacerbazioni indotte da corticosteroidi di condizioni esistenti [59] (p. es., diabete mellito, ipertensione, ulcera peptica o malattia da reflusso gastroesofageo, condizioni psichiatriche o una storia di compromissione immunitaria). I pazienti che assumono contemporaneamente corticosteroidi sistemici e FANS hanno un rischio maggiore di ulcere gastriche; pertanto, è meglio evitare questa combinazione. Se necessario, questi e altri i pazienti a rischio dovrebbero ricevere un antagonista del recettore H<sub>2</sub> dell'istamina o un inibitore della pompa protonica. I pazienti che ricevono una terapia di mantenimento con corticosteroidi sistemici a lungo termine dovrebbero integrare la loro dieta con calcio e vitamina D per ridurre il rischio di osteoporosi.

L'infiammazione è guidata da una complessa serie di interazioni cellula-cellula e cellula-citochine. Inibitori di varie citochine e meccanismi infiammatori sono stati etichettati come agenti biologici o, occasionalmente, modificatori della risposta biologica. Svolgono un ruolo importante nel trattamento di uveite, poiché questi farmaci determinano un'immunomodulazione mirata, riducendo così teoricamente gli effetti avversi sistemici a breve termine che sono comuni con i non biologici discussi in precedenza farmaci immunomodulatori. Gli agenti biologici sono considerevolmente più costosi e possono comportare maggiori rischi a lungo termine di infezioni gravi o tumori secondari rispetto agli antimetaboliti e inibitori delle cellule T. Pertanto, gli agenti biologici sono riservati a condizioni specifiche, come la malattia di Behçet o situazioni in cui gli agenti IMT non biologici hanno fallito [60-62].

# MICROBIOTA INTESTINALE E PROBIOTICI

Il microbiota intestinale umano comprende più di 100 trilioni di microrganismi associati a molteplici funzioni, dal metabolismo dei nutrienti alla protezione contro agenti patogeni [63]. Il microbiota intestinale ha un metabolismo attività simile a quella esibita da altri organi di corpo umano [64]. Ogni individuo racchiude un proprio profilo unico del microbiota intestinale, acquisito alla nascita e che cambia nel tempo, a seconda di alcune variabili come stile di vita, fisico esercizio, indice di massa corporea (BMI) e culturale e abitudini alimentari [65]. Sebbene in passato fosse considerato proprio come un commensale passivo, il microbiota intestinale è ora considerato come un complesso e dinamico ecosistema che contribuisce al suo corretto funzionamento del sistema immunitario del corpo e il mantenimento dello stato di salute [66]. Dal 2007, un'iniziativa lanciata e finanziata dal National Institutes of Health, chiamato "Il progetto sul microbioma umano" [67] ha individuato genomi di riferimento, che descrivono il microbiota di ospiti umani sani [68, 69]. Progressi nella sequenziamento tecnologia, in particolare il sequenziamento dell'rRNA 16S, hanno svolto un ruolo chiave nel determinare la composizione del microbiota, che è risultato essere prevalentemente dominato da Proteobatteri, seguiti da Actinobatteri, Firmicutes e Bacteroidetes. Diversi studi hanno scoperto che varie patologie sono associate alla disbiosi, ampiamente definita come squilibrio microbico intestinale nella composizione della comunità commensali residente rispetto alla comunità trovata in individui sani. Queste regioni variabili dei geni 16S rRNA altamente conservati rendono possibile distinguere i generi batterici l'uno dall'altro.

I probiotici vengono attualmente definiti come una associazione di batteri con effetti benefici sulla salute dell'uomo ("per la vita") [70]. All'inizio degli anni Novanta, Metchnikoff [71] ha espresso i probiotici in un contesto scientifico come modifica della diversità floreale/microbica nei corpi umani e sostituisce i batteri dannosi con quelli utili. Tuttavia, la svolta è stata raggiunta attraverso i lavori di Henry Tissier, che ha osservato che la concentrazione microbica di un particolare tipo di batteri nei campioni di feci di bambini con diarrea infetta era significativamente inferiore rispetto ai bambini sani [71]. I suoi suggerimenti per la somministrazione orale di organismi vivi

(bifidobatteri) a pazienti con diarrea (diarrea infantile) e per aiutare a ripristinare una flora intestinale sana sono stati i primi nel suo genere. La moderna definizione di probiotico è stata proposta da Havenaar e Huisint Veld [71] come una coltura vitale mono o mista di batteri che, se applicata all'animale o all'uomo, ha un effetto benefico sull'ospite migliorando le proprietà della flora residente.

I probiotici inoltre stimolano, modulano e regolano la risposta immunitaria dell'ospite avviando l'attivazione di specifici geni delle cellule ospiti localizzate. Essi modulano persino il rilascio di ormoni gastrointestinali e regolano il comportamento cerebrale attraverso la segnalazione neuronale bidirezionale, come parte dell'asse del cervello [72]. I probiotici svolgono un ruolo significativo modulare l'angiogenesi intestinale mediante la segnalazione del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) che, a sua volta, regola l'infiammazione acuta e cronica nel tessuto della mucosa intestinale causata dalla progressione della malattia infiammatoria intestinale (IBD) [73, 74]. I probiotici hanno funzioni fisiologiche che contribuiscono alla salute dell'ambiente ospite regolando i microbi e sono anche utili nella lotta al sovrappeso e all'obesità [75].

I primi campi dove si è valutato che la presenza di alterazioni della composizione del microbiota intestinale potesse influenzare la prognosi di patologie sistemiche sono senza ombra di dubbio le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) [76]. Sono state riportate varie alterazioni del microbiota intestinale nei pazienti con IBD. La maggior parte degli studi ha mostrato una ridotta diversità del microbiota intestinale nei pazienti con IBD [77-80]. Le osservazioni più coerenti sulla composizione alterata del microbiota intestinale nei pazienti con IBD sono una riduzione di Firmicutes e un aumento di Proteobacteria [81-83]. La ridotta diversità del microbiota intestinale osservata nei pazienti con IBD è in gran parte dovuta a un declino della diversità di Firmicutes.

Il coinvolgimento del microbioma nello sviluppo di malattie autoimmuni tessuto-specifiche ha suscitato interesse nella comprensione della diafonia tra microbiota e ospite immunità e come questo influenza la salute generale [84-86]. In occasione del rapido aumento della popolarità della ricerca sul microbioma, numerosi studi hanno associato la presenza di specifici microrganismi ad alcune malattie autoimmuni. Questi microrganismi sono stati correlati alle patologie autoimmuni in vari

modi, tra cui la disbiosi intestinale, che perturba l'omeostasi intestinale locale e può facilitare la traslocazione dei batteri nei tessuti, dove alimentano l'infiammazione cronica. Inoltre, possono innescarsi autoimmunità fornendo stimoli antigenici, o può modulare l'influenza di altri fattori scatenanti attraverso i loro metaboliti o stimolando gli elementi immunitari regolatori (riassunti in Figura 1). I seguenti esempi di malattia autoimmune i modelli riassumono le prove per diversi livelli a cui il microbiota può influenzare le manifestazioni della malattia.

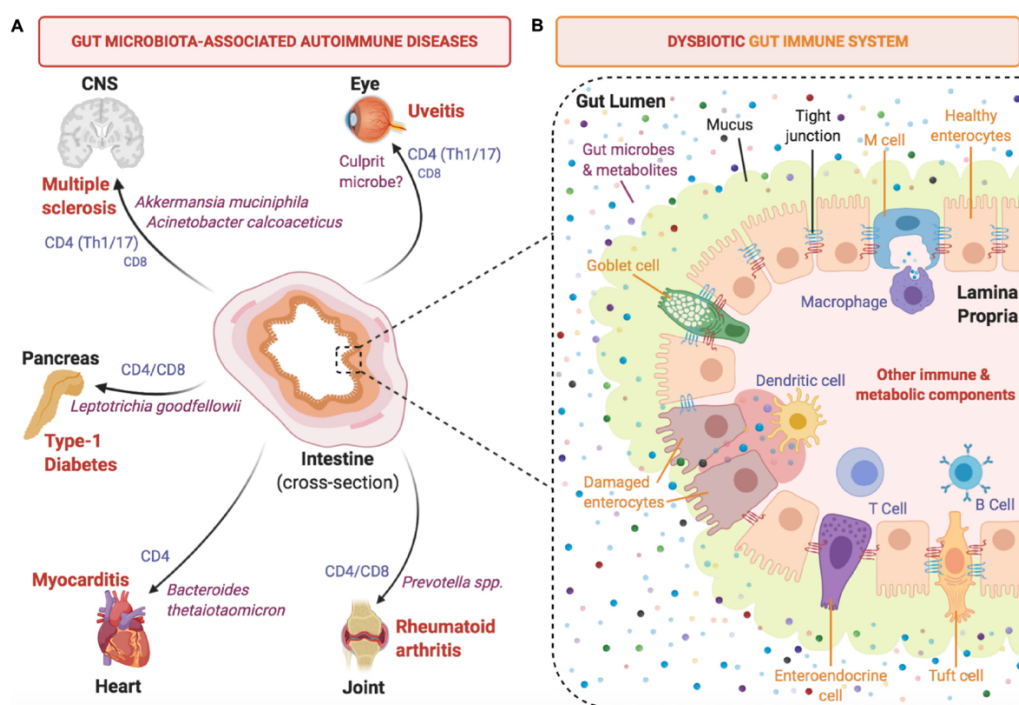


Figura 1. Lo sviluppo di malattie autoimmuni è legato al microbiota intestinale e all'immunità intestinale. (A) Malattie autoimmuni tessuto-specifiche selezionate (extra-intestinali) sono raffigurate con microbi colpevoli segnalati e tipi di cellule T effettrici coinvolti nella patogenesi. (B) Una sezione trasversale intestinale ravvicinata di un segmento del colon dei mammiferi che si concentra sull'interfaccia ospite-microbiota ed evidenzia i principali mediatori delle cellule immunitarie che contribuiscono all'induzione di pro-infiammatori citochine in condizioni di disbiosi.

Sono stati ipotizzati quattro potenziali meccanismi di attivazione delle cellule immunitarie da parte del microbiota intestinale come riassunto nella Figura 2. In primo luogo, si è ipotizzato che la disbiosi intestinale determini una perdita dell'omeostasi immunitaria con relativo aumento della IL-17 e attivazione dei Th-17, responsabili dei processi di immunomodulazione periferica. Una seconda ipotesi formulata ricerca la causa dell'infiammazione in meccanismi di mimetismo molecolare tra proteine batteriche presentate alle cellule dendritiche. Queste molecole

potrebbero essere prodotte durante infiammazioni intestinali di basso grado determinata a loro volta da uno squilibrio nella composizione della flora batterica intestinale commensale. Inoltre è stato ipotizzato che proteine batteriche riescano ad attraversare le tight junction delle cellule intestinali e a migrare fino ai tessuti bersaglio. L'ultima ipotesi supposta riguarda una migrazione di cellule immunitarie parzialmente attivate nel lume intestinale e conseguente attivazione da parte dei batteri della flora disbiotica e migrazione ai tessuti bersagli.

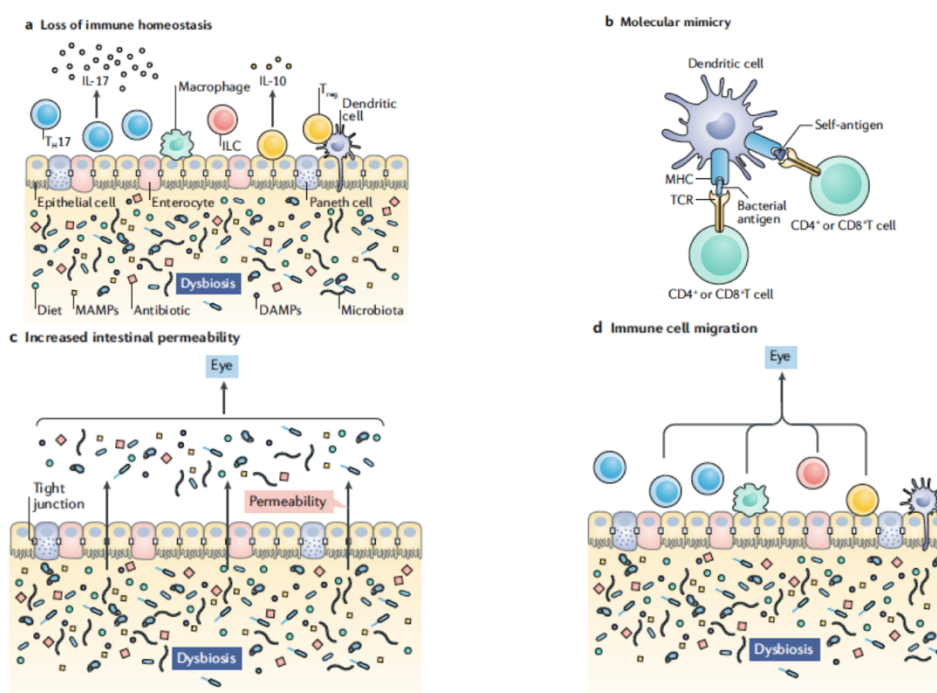


Figura 2. Ipotesi dei meccanismi di attivazione dell'infiammazione da parte del microbiota intestinale

Tuttavia nonostante il proliferare di numerosi studi sull'argomento negli ultimi anni non si è riuscito ancora a stabilire come la disbiosi funga da trigger di attivazione e perpetuazione di stati infiammatori.

# MICROBIOTA E PATOLOGIE OCULARI: GUT EYE AXIS

Un dogma nella ricerca oftalmica è quello dell'esistenza di un ambiente intraoculare sempre sterile in condizioni fisiologiche. Tuttavia, prove emergenti, inclusa la traslocazione di batteri intestinali nel sangue circolante [87], fegato [88], pancreas [89] e molti altri organi, argomenta contro la sterilità intraoculare. Xue et al. [90] per primi hanno identificato la presenza di un microbiota intraoculare tramite PCR quantitativa, microscopia elettronica a trasmissione, coltura diretta e tecnologie di sequenziamento. Successivamente [91] l'analisi di campioni di umore acqueo raccolti da quattro specie, vale a dire, ratto, coniglio, maiale e macaco, e ha confermato l'esistenza di un microbiota intraoculare. Queste osservazioni hanno sollevato una domanda intrigante su come i microbi entrano nell'occhio. Una ipotesi è che i microbi intraoculari provengono dall'intestino, dove entrano in circolo quando una determinata circostanza patologica provoca danni alle barriere mucose e aumentando la permeabilità intestinale. In tal caso, sia il microbiota intestinale e che i loro metaboliti endogeni potrebbero essere colpevoli di malattie oculari, probabilmente esercitando la loro funzione mimetismo molecolare e percorsi immunologici integrati. Ci sono prove che alcuni batteri possono sopravvivere autofagosomi all'interno dei fagociti, e migrano con queste cellule attraverso le barriere dall'intestino ad altri siti corporei [92, 93]. La risposta immunitaria innescata dal mimetismo antigenico è un processo mediante il quale le cellule T autoreattive vengono generate attraverso l'incrocio reattività con peptidi microbici intestinali come auto-antigeni [94]. La rottura della barriera intestinale può provocare perdite di batteri o loro metaboliti nel sangue o nel sistema linfatico, irritanti risposte immunitarie locali o sistemiche. Uno di questi esempi è che gli SCFA hanno dimostrato di aumentare le Treg del colon frequenze nell'intestino nei topi [95].

Il meccanismo attualmente ipotizzato è quello di prodotti batterici e pattern molecolari associati ai patogeni (PAMPS) entrano in circolo e interagiscono con recettori per il riconoscimento di forme (PRR). L'interazione tra il microbiota e i recettori Toll-like (TLR) attivano la risposta immunitaria innata. Prove considerevoli dimostrano i ruoli di



microbi nel morbo di Alzheimer, nel morbo di Parkinson e nell'autismo, corroborando la teoria dell'asse microbiota intestinale-cervello [96]. Allo stesso modo, mantenere l'omeostasi del microbiota intestinale-occhio asse potrebbe essere una strategia fattibile per la terapia di malattie oftalmiche.

Uno dei primi modelli animali utilizzati per valutare l'effettiva connessione tra stato del microbiota intestinale e prognosi di patologie oculari è stato un modello murino di uveite autoimmune sperimentale. Attraverso questo modello, Horai et al. [85], erano in grado di indurre una uveite autoimmune mediante una immunizzazione con interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP) emulsionato in adiuvante completo di Freund (CFA), una miscela di olio minerale con *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ucciso termicamente. I topi spontaneamente uveitici esprimevano un TCR IRBP-specifico ed hanno una popolazione periferica espansa di cellule T CD4 + (20-30%) specifiche per il peptide IRBP, che è il principale epitopo di IRBP per l'aplotipo H-2r espresso dai topi. Con questa elevata frequenza precursore di cellule T autoreattive, i topi sviluppavano spontaneamente uveite autoimmune caratterizzata da infiammazione oculare, con infiltrazione di linfociti e leucociti e distruzione dei fotorecettori, simile al modello EAU indotto dall'immunizzazione. I primi segni di malattia venivano rilevati intorno all'età dello svezzamento e l'incidenza raggiungeva il 100% entro i 2 mesi di età. Fu ipotizzato che le cellule autoreattive possano ricevere un trigger di attivazione durante il passaggio attraverso l'intestino. Per l'occhio in particolare, una fase di attivazione nella periferia sembrerebbe cruciale, perché gli antigeni che sono colpiti nella malattia sono sequestrati nell'occhio (inizialmente sano) e i linfociti specifici della retina devono essere in uno stato attivato per essere in grado di violare la barriera emato-retinica. Numerose osservazioni evidenziarono che l'attivazione specifica dell'antigene delle cellule specifiche della retina si verificava nell'intestino e dipende dal microbioma intestinale. L'attivazione delle cellule T rilevanti per l'uveite era evidente nella lamina propria intestinale (LP) già a 17 giorni di vita, prima dell'insorgenza dell'uveite clinica (Figura 3). L'esaurimento del microbiota commensale nei topi R161H, mediante un cocktail di antibiotici orali ad ampio spettro (ampicillina, metronidazolo, neomicina e vancomicina) somministrati prima della nascita, provocava una significativa attenuazione della malattia spontanea. Lo sviluppo della

malattia era associato a un aumento delle popolazioni di cellule Th17 nella LP intestinale e nei topi trattati con antibiotici, queste cellule Th17 erano significativamente ridotte.

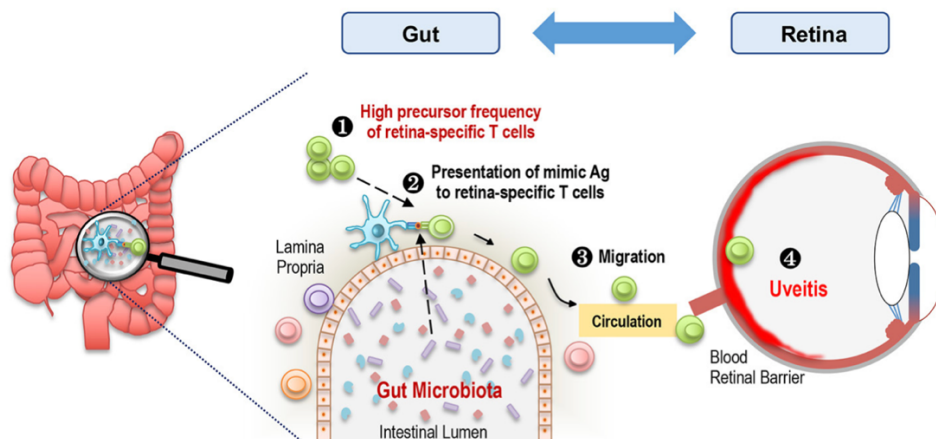


Figura 3. L'attivazione dipendente dal microbiota delle cellule T autoreattive specifiche della retina innesca l'uveite. Un'alta frequenza di cellule T autoreattive specifiche per la retina è presente nella periferia, inclusa la LP intestinale dei topi R161H (1). I prodotti derivati dal microbiota intestinale, che possono mimare Ag a queste cellule T, sono presentati da cellule presentanti l'antigene (2). Le cellule T specifiche della retina si attivano, migrano verso l'occhio (3) e attraversano la barriera emato-retinica per causare infiammazione nella retina (4).

Il concetto di asse gut-brain, ovvero una comunicazione bidirezionale tra il cervello e l'intestino, è emerso dalla ricerca che dimostra che il microbiota intestinale influenza le malattie del sistema nervoso centrale [97-99]. Inoltre, le prove accumulate indicano che il microbioma intestinale può anche influenzare lo sviluppo e la cognizione del cervello [100, 101]. La retina neurale fa parte del sistema nervoso centrale, poiché durante lo sviluppo embrionale la retina e il nervo ottico hanno origine come estromissione del cervello in via di sviluppo. Queste affermazioni sono successivamente state comprovate e rafforzate da uno studio di Rosenbaum e coll. [102], dove la somministrazione di probiotici ad alto contenuto di *Lactobacillus Rhamnosus* era in grado di far regredire in modelli murini, che iperesprimevano HLA-B27 e una frazione della beta 2-microglobulina, la completa sintomatologia della Spondilite Anchilosante sperimentalmente provocata. Il passo successivo, compiuto da Nakamura e coll. [103] è stato quello di modulare l'attività delle cellule Treg, in topi affetti da uveite anteriore sperimentale, attraverso il riequilibrio della flora batterica commensale.

Il quesito, obiettivo di questa ricerca è valutare la effettiva influenza del microbiota intestinale sul decorso delle patologie oculari ed in particolare

se possa migliorare la prognosi delle uveiti croniche ricorrenti la cui unica terapia finora è limitata all'utilizzo prolungato di steroidi topici e sistemici.

# STUDIO SPERIMENTALE

## Background

L'uveite è la più comune manifestazione extra-oculare nell'ambito delle malattie reumatiche (in particolare le artriti sieronegative) ed autoimmuni. Qualora non sia prontamente trattata, la flogosi uveale può determinare complicanze anche molto gravi come la cecità. Sfortunatamente, non sempre si è in grado di determinare l'agente eziologico di questa patologia, motivo per cui, come ampiamente esposto fino a questo punto, le uniche alternative terapeutiche sono trattamenti steroidei ed immunosoppressivi prolungati e/o risomministrati durante le non rare fasi di riacutizzazione della patologia. A tale scopo, il nostro gruppo di ricerca, una volta esaminata e rivista attentamente la letteratura disponibile, ha deciso di valutare l'efficacia di una terapia adiuvante con probiotici nei pazienti affetti da uveite cronica ricorrente, mediante uno studio caso controllo.

L'obiettivo previsto da questo studio è quello di dimostrare che la terapia adiuvante con somministrazione di probiotici, andando a ridurre la low grade flogosi sistemica e andando a modulare la risposta immunitaria possa ridurre il numero di recidive durante un follow up di un anno, riducendo le somministrazioni di steroidi topiche e sistemiche e gli effetti avversi a loro connessi.

## Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute “V. Tiberio” dell'Università del Molise, Campobasso (Italia), da Settembre 2020 a Giugno 2022. Sono stati reclutati pazienti affetti da uveite ricorrente in fase di attività non eziologicamente infettive, resistenti alle convenzionali terapie immunosoppressive, afferenti presso il nostro ambulatorio. È stato condotto uno studio pilota comparativo prospettico in singolo cieco (i ricercatori erano ciechi rispetto al trattamento) su 24 pazienti (9 maschi e 15 femmine; fascia di età da 10 a 45 anni; l'età media era di 29,6 anni) randomizzati (<https://www.random.org/lists/>) divisi in due gruppi. Il gruppo A (4 maschi e 8 femmine) trattato con una terapia combinata di steroidi topici (trattamento standard) e integrazione probiotica. Abbiamo aggiunto un cocktail probiotico (da assumere tutti i giorni per 1 anno) al protocollo di trattamento topico standard (1% desametasone fosfato 4 volte al giorno e atropina 1% 2 volte al giorno). Pertanto complessivamente è stata somministrata, una singola dose di  $>1 \times 10^9$  cellule vive di *Bifidobacterium lactis* BL04 (DSM 23233),  $>1 \times 10^9$  cellule vive di *Bifidobacterium bifidum* BB01 (DSM 22892) e  $>1 \times 10^9$  vivo cellule di *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604), con maltodestrine come agente di carica (Probiotal S.p.A., Novara, Italia). Il cocktail probiotico è stato confezionato in polvere in bustine da 30 g. La miscela probiotica attiva contenuta commercialmente probiotici disponibili utilizzati nelle formulazioni di integratori alimentari. Il preparato doveva essere ingerito con acqua al mattino tutti i giorni prima di colazione. La durata di conservazione del prodotto era garantito di 20 giorni per mantenere la conta cellulare dei probiotici. Abbiamo consigliato di conservare la miscela probiotica in frigorifero da 2°C a 8°C. La miscela probiotica attiva era composta da ceppi probiotici disponibili in commercio che sono attualmente utilizzati nelle formulazioni di integratori alimentari. I materiali dello studio sono stati analizzati da Biolab Research S.r.l., Novara, Italia, tramite citometria a flusso (ISO 19344:2015 IDF 232:2015, risultati  $> 3 \times 10^9$  AFU) e il metodo della conta su piastra (Biolab Research Method 014–06, risultati  $> 3 \times 10^9$  CFU) per confermare il conteggio delle cellule target. La durata di conservazione è stata monitorata per garantire il mantenimento della conta cellulare minima. Inoltre, le bustine non utilizzate restituite dai partecipanti allo

studio sono state testate per la loro vitalità utilizzando metodi AFU/CFU. Con pochissime eccezioni, la vitalità ha superato il dosaggio minimo richiesto in tutto lo studio. Gli effetti avversi valutati sono stati diarrea, costipazione, perdita di appetito, aumento dell'appetito, rash cutaneo e disturbi oculari (è stato eseguito un esame con lampada a fessura per valutare la salute della superficie oculare).

Il gruppo B (5 Maschi e 7 Femmine) trattato con una terapia combinata di steroidi topici (trattamento standard) e integrazione con placebo. In entrambi i gruppi abbiamo deciso di continuare il trattamento con steroidi solo durante le fasi acute dell'uveite.

Prima di essere arruolati nello studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame oftalmologico completo comprensivo di valutazione acuità visiva, esame alla lampada a fessura per studiare annessi oculari e segmento anteriore, esame del fondo oculare, misurazione della pressione intraoculare con tonometro a soffio, SD-OCT della camera vitrea (Spectral Domain-Optical Coherence Tomography) ed SD-OCT macula. Successivamente i pazienti sono stati rivalutati con esame oftalmologico completo ogni mese per l'anno seguente. Qualora le condizioni cliniche lo richiedessero a causa di fenomeni di riacutizzazione dell'uveite, i pazienti venivano rivalutati settimanalmente.

Inoltre abbiamo valutato anche un profilo infiammatorio sistemico attraverso un prelievo venoso, analizzando con citofluorimetro i seguenti biomarkers: TNF $\alpha$  e sottopopolazioni linfocitarie. Il sangue è stato raccolto in provette Vacutainer arricchite con EDTA ed immediatamente trasportate in laboratorio. I campioni di sangue sono stati processati il giorno stesso. Le sottopopolazioni linfocitarie saranno analizzate con il FACScalibur FlowCytometer (BectonDickinson). Inoltre al fine di escludere eventuali uveiti infettive tutti i pazienti sono stati sottoposti a ricerca di anticorpi del complesso TORC.

L'approvazione etica è stata ottenuta dal TSC del Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "V. Tiberio" dell'Università del Molise, Campobasso, Italia, e il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti, in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

Il test di ANOVA multivariata è stato utilizzato per testare la presenza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi utilizzando il software SPSS 25. È stato scelto come valore di significatività  $p \leq 0,05$ .

## Risultati

Il totale dei 24 pazienti inclusi nello studio ha completato il trial. L'età media era nel gruppo A di 27,75 anni, e nel gruppo B di 31,42 anni. Non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa per età tra i due gruppi in esame ( $p = 0,278$ ). I due gruppi in esame erano omogenei per numerosità, sesso ed età. Il gruppo A era composta da 12 pazienti di cui 4 maschi e 8 femmine, il Gruppo B era composta da 12 pazienti di cui 5 maschi e 7 femmine.

In entrambi i gruppi il trattamento steroideo ha ridotto i segni dell'infiammazione durante le fasi di riacutizzazione, senza differenze statisticamente significative di risposta al trattamento in base all'età.

Abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p < 0,05$ ) nella riduzione nel numero di ricorrenze e nell'intensità della sintomatologia infiammatoria ad esse associata. In particolar modo, il numero di segni di attività dell'uveite era statisticamente inferiori nel gruppo trattato con supplementazione di probiotici rispetto al gruppo trattato con supplementazione di placebo.

Nello specifico nel gruppo A la presentazione dei sintomi è stata rispettivamente del Tyndall  $2,75 \pm 2,8$ , per i precipitati cheratici  $1,6 \pm 2,1$ , per l'ipertono  $2,58 \pm 2,2$ , per i flow vitreali  $2,83 \pm 2,82$ , per l'edema maculare  $0,25 \pm 0,62$ , con un utilizzo di steroidi durante il follow up in  $2,67 \pm 2,83$  dei casi.

I sopracitati segni di riattivazione sono risultati sensibilmente inferiori (Figura 4) rispetto a quelli del gruppo B, dove la presentazione dei sintomi è stata rispettivamente del Tyndall  $4,25 \pm 2,7$ , per i precipitati cheratici  $2,7 \pm 2,2$ , per l'ipertono  $3,3 \pm 2$ , per i flow vitreali  $2,08 \pm 1,6$ , per l'edema maculare  $0,92 \pm 1,2$ , con un utilizzo di steroidi durante il follow up in  $4,75 \pm 2,7$  dei casi.

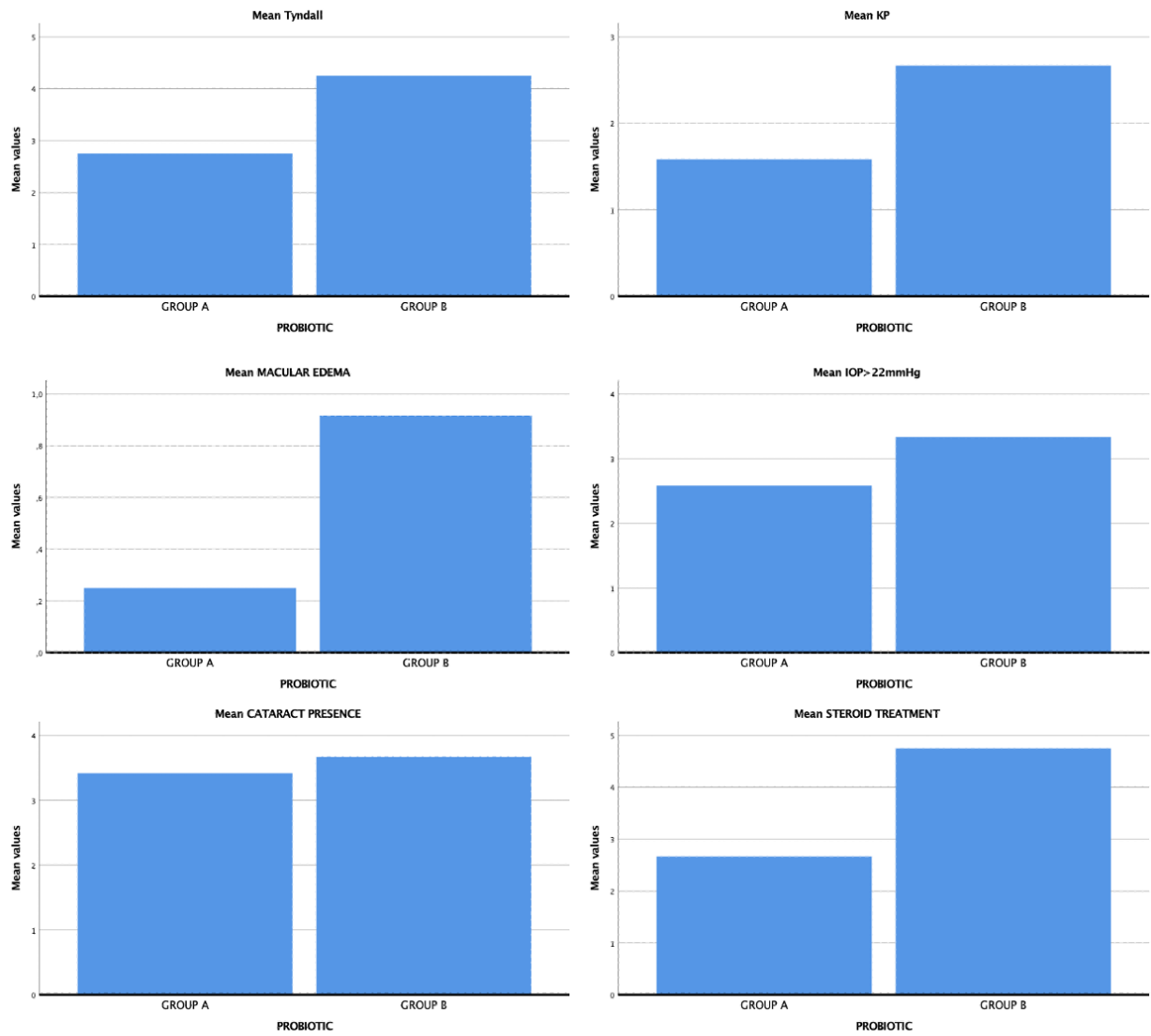


Figura 4. Confronti tra medie tra i gruppi in esame

In entrambi i gruppi si sono evidenziati 4 casi di cataratta correlati all'utilizzo, l'andamento nella sintomatologia nei due gruppi è evidenziato nel grafico 1.



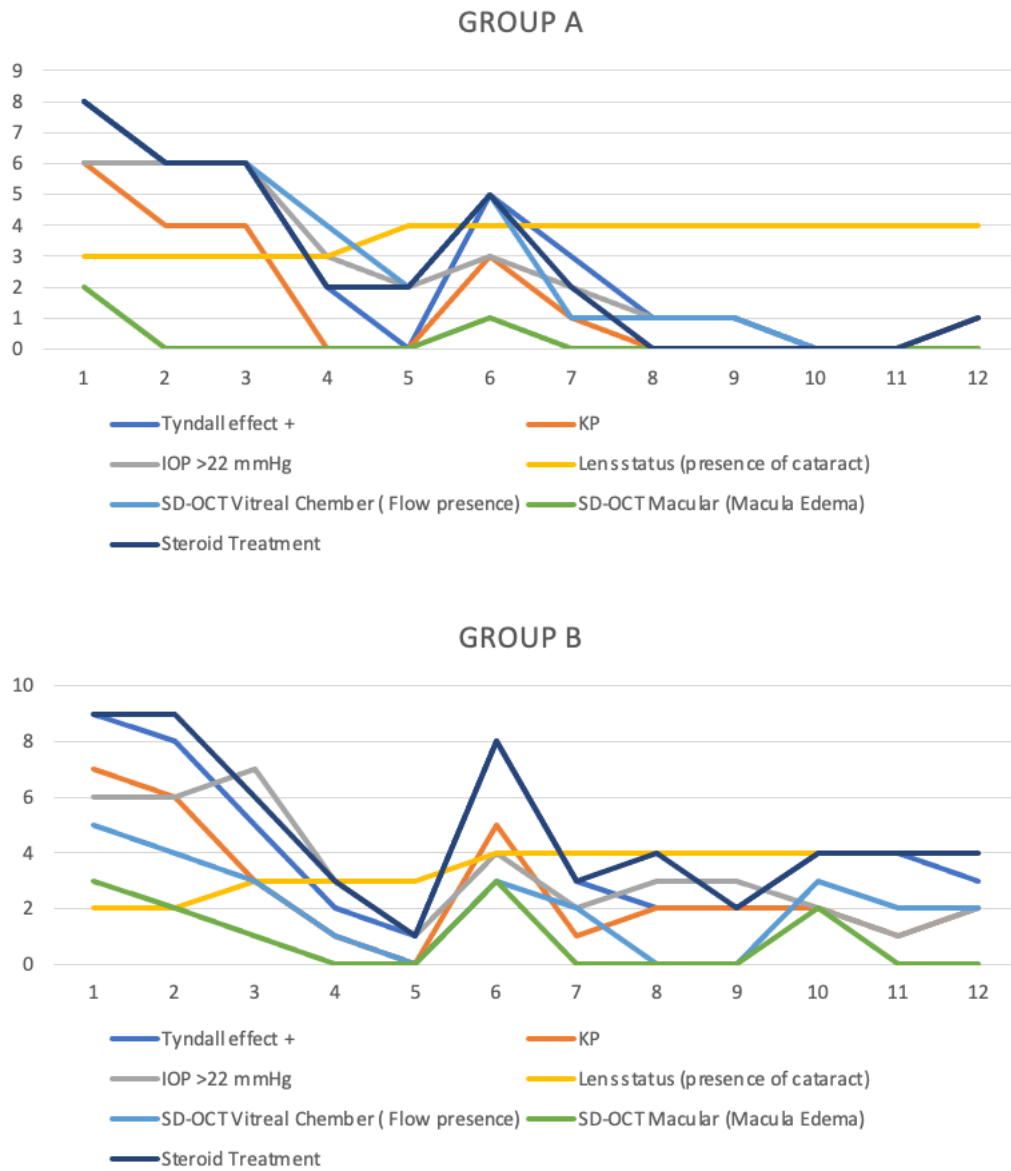


Grafico 1. Riacutizzazioni della sintomatologia nei due gruppi durante il periodo di follow up

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La funzione principale del microbioma intestinale è quella di proteggere il tratto intestinale dalla colonizzazione da parte di patogeni esogeni e microrganismi potenzialmente dannosi. L'esposizione a vari fattori ambientali, tra cui la dieta, tossine, farmaci (soprattutto antibiotici) e agenti patogeni possono influire omeostasi del microbioma, producendo disbiosi. La disbiosi può essere definita come la perdita di microrganismi benefici (es ceppi di *Bacteroides* e batteri produttori di butirrato), con la conseguente espansione di patogeni (come Proteobatteri, compreso *Escherichia coli*) [104]. Alterazioni nell'equilibrio del microbioma intestinale sono state associate a malattie infiammatorie immuno-mediate, sia enterico (ad esempio malattia infiammatoria intestinale) che extra-enterica (es. sclerosi multipla, artrite reumatoide, psoriasi, spondilite anchilosante, lupus eritematoso sistemico) [105].

Inoltre i simbionti commensali producono fattori che supportano la funzione di barriera dell'intestino regolano la generazione di cellule dendritiche, delle cellule T regolatorie e modulano la produzione di cellule natural killer.

Acidi grassi a catena corta, principalmente acido butirrico così come l'acido propionico e l'acetico sono prodotti grazie ad una fermentazione di amidi alimentari da parte dei batteri commensali, dimostrando di avere una grande attività immunomodulatoria [106]. Inoltre, come già descritto da Kugadas A. et al. [107], le specie commensali intestinali possono fungere da trigger per generare un pool di cellule B in siti diversi dall'intestino, come i tessuti linfoidi associati agli occhi.

Un'ulteriore spiegazione può trovarsi nei microRNA (miRNA), che sono piccoli RNA non codificati sono importanti per la regolazione epigenetica implicata nella segnalazione patologica. Questi ultimi giocano un ruolo cruciale in vari biologici eventi mediante una segnalazione post trascrizionale. Recentemente Rizk e Tuzmen [108], hanno ipotizzato un possibile cross talk tra miRNA e microbiota. È interessante notare che le livelli sierologiche alterati di miRNA-223 sono stati collegati alla disbiosi ed è stata rilevata una sovraregolazione del miRNA-223 nel modello di ratto con uveoretinite autoimmune [109]. Pertanto, è possibile ipotizzare un ruolo dei miRNA in diverse patologie

oculari come esplicito da una recente review pubblicata dal nostro gruppo di ricerca [110].

Una giustificazione dell'effettiva efficacia e del razionale su cui si base l'integrazione probiotica effettuata nel nostro lavoro risiede nel fatto che il contenuto della miscela preparata è in grado di influenzare beneficamente l'ospite. Questo stimolerebbe la crescita di alcune specie di batteri intestinali, modulando il microbioma intestinale e lo stato immunitario e conferendo un beneficio per la salute se somministrato alle giuste dosi e per un periodo di tempo adeguato [111].

Inoltre, l'integrazione con probiotici è risultata sicura ed efficace e quindi non correlata all'insorgenza di effetti avversi.

Questi risultati incoraggianti hanno ci ha spinto a eseguire un esperimento in una coorte più ampia e con periodi di follow up più lunghi. Attualmente il caso più duraturo di assenza di ricorrenze in paziente affetta da uveite ed al momento in trattamento con la sola supplementazione probiotica è di 3 anni [112].

I principali limiti di questo studio sono i seguenti: il periodo di follow-up era troppo breve, il numero di soggetti arruolati limitato e la conduzione dello studio presso un solo centro.

Concludendo, questo è un periodo di grande fermento scientifico per la ricerca sul microbiota in oftalmologia. Il ruolo del microbioma intestinale nelle malattie umane sta iniziando a emergere. La letteratura recente [113] supporta il nostro approccio e contribuisce a migliorare il decorso delle malattie infiammatorie, inclusa l'uveite. Questo studio, come altri pubblicati dal nostro gruppo di lavoro ha confermato la presenza di un asse intestino-occhio e un legame tra l'alterazione del microbiota intestinale e la malattia oculare. La comprensione dei profili del microbioma associati agli stati patologici può favorire la nostra comprensione delle variazioni nei fenotipi della malattia e delle risposte al trattamento. Ciò apre la strada a una migliore comprensione dell'asse intestino-occhio e dei modi in cui può contribuire a una buona prognosi dell'uveite. I meccanismi di queste associazioni sono recentemente diventati più chiari. Tuttavia, esistono ancora numerose barriere critiche e sono necessari ulteriori studi per dimostrare il possibile utilizzo dei probiotici come arma contro patologie croniche e con infausta prognosi quoad valitudinem in oftalmologia. Il superamento di tali limiti potrebbe portare a sviluppi di terapie locali o sistemiche alternative o coadiuvanti.

## Bibliografia

1. Qiu, Y., et al., *Dynamic DNA Methylation Changes of Tbx21 and Rorc during Experimental Autoimmune Uveitis in Mice*. *Mediators Inflamm*, 2018. **2018**: p. 9129163.
2. Trusko, B., et al., *The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques*. *Methods Inf Med*, 2013. **52**(3): p. 259-65, s1-6.
3. Acharya, N.R., et al., *Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study*. *JAMA Ophthalmol*, 2013. **131**(11): p. 1405-12.
4. Nussenblatt, R.B., *The natural history of uveitis*. *Int Ophthalmol*, 1990. **14**(5-6): p. 303-8.
5. Suttorp-Schulten, M.S. and A. Rothova, *The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey*. *Br J Ophthalmol*, 1996. **80**(9): p. 844-8.
6. Darrell, R.W., H.P. Wagener, and L.T. Kurland, *Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community*. *Arch Ophthalmol*, 1962. **68**: p. 502-14.
7. Rodriguez, A., et al., *Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center*. *Arch Ophthalmol*, 1996. **114**(5): p. 593-9.
8. Wakabayashi, T., et al., *Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2003. **11**(4): p. 277-86.
9. Rothova, A., et al., *Uveitis and systemic disease*. *Br J Ophthalmol*, 1992. **76**(3): p. 137-41.
10. Smit, R.L., G.S. Baarsma, and J. de Vries, *Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital*. *Int Ophthalmol*, 1993. **17**(2): p. 71-6.
11. Islam, S.M. and K.F. Tabbara, *Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review*. *Ophthalmic Epidemiol*, 2002. **9**(4): p. 239-49.
12. Rathinam, S.R. and P. Namperumalsamy, *Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis*. *Indian J Ophthalmol*, 2007. **55**(3): p. 173-83.
13. Rao, N.A., *Uveitis in developing countries*. *Indian J Ophthalmol*, 2013. **61**(6): p. 253-4.
14. Tran, V.T., et al., *Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland*. *Int Ophthalmol*, 1994. **18**(5): p. 293-8.
15. Dogra, M., et al., *Epidemiology of Uveitis in a Tertiary-care Referral Institute in North India*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017. **25**(sup1): p. S46-s53.
16. Singh, R., V. Gupta, and A. Gupta, *Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India*. *Indian J Ophthalmol*, 2004. **52**(2): p. 121-5.
17. Murray, P.I. and S. Rauz, *The eye and inflammatory rheumatic diseases:*

- The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(5): p. 802-825.
18. Wakefield, D. and J.H. Chang, *Epidemiology of uveitis.* Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 1-13.
  19. Chang, J.H. and D. Wakefield, *Uveitis: a global perspective.* Ocul Immunol Inflamm, 2002. **10**(4): p. 263-79.
  20. Päivönsalo-Hietanen, T., et al., *Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland.* Acta Ophthalmol Scand, 1997. **75**(1): p. 76-81.
  21. Perkins, E.S. and J. Folk, *Uveitis in London and Iowa.* Ophthalmologica, 1984. **189**(1-2): p. 36-40.
  22. Henderly, D.E., et al., *Changing patterns of uveitis.* Am J Ophthalmol, 1987. **103**(2): p. 131-6.
  23. Palmares, J., M.F. Coutinho, and J. Castro-Correia, *Uveitis in northern Portugal.* Curr Eye Res, 1990. **9 Suppl**: p. 31-4.
  24. Merrill, P.T., et al., *Uveitis in the southeastern United States.* Curr Eye Res, 1997. **16**(9): p. 865-74.
  25. Mercanti, A., et al., *Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases.* Acta Ophthalmol Scand, 2001. **79**(1): p. 64-8.
  26. Cimino, L., et al., *The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy.* Int Ophthalmol, 2010. **30**(5): p. 521-9.
  27. Edmunds, L., J. Elswood, and A. Calin, *New light on uveitis in ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 1991. **18**(1): p. 50-2.
  28. Bañares, A., et al., *Eye involvement in the spondyloarthropathies.* Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 771-84, ix.
  29. Bañares, A., et al., *Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses.* Arthritis Rheum, 1997. **40**(2): p. 358-70.
  30. Fernández-Melón, J., et al., *Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies.* J Rheumatol, 2004. **31**(3): p. 524-7.
  31. Ayanru, J.O., *The problem of uveitis in Bendel State of Nigeria: experience in Benin City.* Br J Ophthalmol, 1977. **61**(10): p. 655-9.
  32. Biswas, J., et al., *Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India.* Int Ophthalmol, 1996. **20**(4): p. 223-8.
  33. James, D.G., A.I. Friedmann, and E. Graham, *Uveitis. A series of 368 patients.* Trans Ophthalmol Soc U K (1962), 1976. **96**(1): p. 108-12.
  34. Zheng, Y., et al., *Clinical patterns and characteristics of uveitis in a secondary hospital in southern China.* Int J Ophthalmol, 2015. **8**(2): p. 337-41.
  35. Birnbaum, A.D., et al., *Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality.* Ophthalmology, 2015. **122**(5): p. 934-8.
  36. Merle, H., et al., *Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies).* Am J Ophthalmol, 2002. **134**(2): p. 190-5.

37. Soheilian, M., et al., *Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran*. Ocul Immunol Inflamm, 2004. **12**(4): p. 297-310.
38. Sengün, A., et al., *Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey*. Ocul Immunol Inflamm, 2005. **13**(1): p. 45-50.
39. Yang, P., et al., *Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China*. Curr Eye Res, 2005. **30**(11): p. 943-8.
40. Das, D., et al., *Pattern of uveitis in North East India: a tertiary eye care center study*. Indian J Ophthalmol, 2009. **57**(2): p. 144-6.
41. Ronday, M.J., et al., *Blindness from uveitis in a hospital population in Sierra Leone*. Br J Ophthalmol, 1994. **78**(9): p. 690-3.
42. Ronday, M.J., et al., *Aetiology of uveitis in Sierra Leone, west Africa*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(11): p. 956-61.
43. Glasner, P.D., et al., *An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil*. Am J Ophthalmol, 1992. **114**(2): p. 136-44.
44. de Smet, M.D., et al., *Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes*. Prog Retin Eye Res, 2011. **30**(6): p. 452-70.
45. Ellis, F.D. and T.F. Schlaegel, Jr., *The geographic localization of presumed histoplasmic choroiditis*. Am J Ophthalmol, 1973. **75**(6): p. 953-6.
46. Kotake, S., et al., *Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997. **235**(1): p. 5-9.
47. Cooper, P.J., et al., *Onchocerciasis in Ecuador: ocular findings in Onchocerca volvulus infected individuals*. Br J Ophthalmol, 1995. **79**(2): p. 157-62.
48. Khairallah, M., et al., *Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa*. Eye (Lond), 2007. **21**(1): p. 33-9.
49. McCannel, C.A., et al., *Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group*. Am J Ophthalmol, 1996. **121**(1): p. 35-46.
50. Yeung, I.Y., N.A. Popp, and C.C. Chan, *The role of sex in uveitis and ocular inflammation*. Int Ophthalmol Clin, 2015. **55**(3): p. 111-31.
51. Gasch, A.T., J.A. Smith, and S.M. Whitcup, *Birdshot retinochoroidopathy*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(2): p. 241-9.
52. Gul, A. and S. Ohno, *HLA-B\*51 and Behçet Disease*. Ocul Immunol Inflamm, 2012. **20**(1): p. 37-43.
53. Dick, A.D., et al., *Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative*. Ophthalmology, 2018. **125**(5): p. 757-773.
54. Jabs, D.A., et al., *Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel*. Am J Ophthalmol, 2000. **130**(4): p. 492-513.
55. Slabaugh, M.A., et al., *Efficacy and potential complications of difluprednate use for pediatric uveitis*. Am J Ophthalmol, 2012. **153**(5): p. 932-8.

56. Leder, H.A., et al., *Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis*. Am J Ophthalmol, 2011. **152**(3): p. 441-448.e2.
57. Goldstein, D.A., et al., *Intraocular pressure in patients with uveitis treated with fluocinolone acetonide implants*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(11): p. 1478-85.
58. Tomkins-Netzer, O., et al., *Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis*. Ophthalmology, 2014. **121**(8): p. 1649-54.
59. Nguyen, Q.D., et al., *Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. Proceedings of an expert panel roundtable discussion*. Retina, 2006. **Suppl**: p. 1-16.
60. Ramanan, A.V., et al., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. N Engl J Med, 2017. **376**(17): p. 1637-1646.
61. Sfikakis, P.P., et al., *Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(5): p. 736-41.
62. Tugal-Tutkun, I., et al., *Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(8): p. 2478-84.
63. Thursby, E. and N. Juge, *Introduction to the human gut microbiota*. Biochem J, 2017. **474**(11): p. 1823-1836.
64. O'Hara, A.M. and F. Shanahan, *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Rep, 2006. **7**(7): p. 688-93.
65. Rinninella, E., et al., *What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases*. Microorganisms, 2019. **7**(1).
66. Vrancken, G., et al., *Synthetic ecology of the human gut microbiota*. Nat Rev Microbiol, 2019. **17**(12): p. 754-763.
67. Knight, R., et al., *The Microbiome and Human Biology*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2017. **18**: p. 65-86.
68. Peterson, J., et al., *The NIH Human Microbiome Project*. Genome Res, 2009. **19**(12): p. 2317-23.
69. Turnbaugh, P.J., et al., *The human microbiome project*. Nature, 2007. **449**(7164): p. 804-10.
70. Bagchi, T., *Traditional food & modern lifestyle: impact of probiotics*. Indian J Med Res, 2014. **140**(3): p. 333-5.
71. Kerry, R.G., et al., *Benefaction of probiotics for human health: A review*. J Food Drug Anal, 2018. **26**(3): p. 927-939.
72. Kristensen, N.B., et al., *Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials*. Genome Med, 2016. **8**(1): p. 52.
73. Bakirtzi, K., et al., *Neurotensin Promotes the Development of Colitis and*

- Intestinal Angiogenesis via Hif-1 $\alpha$ -miR-210 Signaling*. J Immunol, 2016. **196**(10): p. 4311-21.
74. Chen, X., et al., *Probiotic yeast inhibits VEGFR signaling and angiogenesis in intestinal inflammation*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e64227.
  75. Kobyliak, N., et al., *Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view*. Nutr Metab (Lond), 2016. **13**: p. 14.
  76. Matsuoka, K. and T. Kanai, *The gut microbiota and inflammatory bowel disease*. Semin Immunopathol, 2015. **37**(1): p. 47-55.
  77. Frank, D.N., et al., *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(34): p. 13780-5.
  78. Manichanh, C., et al., *Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach*. Gut, 2006. **55**(2): p. 205-11.
  79. Willing, B.P., et al., *A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes*. Gastroenterology, 2010. **139**(6): p. 1844-1854.e1.
  80. Tong, M., et al., *A modular organization of the human intestinal mucosal microbiota and its association with inflammatory bowel disease*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80702.
  81. Gophna, U., et al., *Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(11): p. 4136-41.
  82. Scanlan, P.D., et al., *Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(11): p. 3980-8.
  83. Peterson, D.A., et al., *Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases*. Cell Host Microbe, 2008. **3**(6): p. 417-27.
  84. Kamada, N., et al., *Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease*. Nat Rev Immunol, 2013. **13**(5): p. 321-35.
  85. Horai, R. and R.R. Caspi, *Microbiome and Autoimmune Uveitis*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 232.
  86. Sprouse, M.L., et al., *Impact of gut microbiota on gut-distal autoimmunity: a focus on T cells*. Immunology, 2019. **156**(4): p. 305-318.
  87. Kell, D., M. Potgieter, and E. Pretorius, *Individuality, phenotypic differentiation, dormancy and 'persistence' in culturable bacterial systems: commonalities shared by environmental, laboratory, and clinical microbiology*. F1000Res, 2015. **4**: p. 179.
  88. Manfredo Vieira, S., et al., *Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans*. Science, 2018. **359**(6380): p. 1156-1161.
  89. Aykut, B., et al., *The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL*. Nature, 2019. **574**(7777): p. 264-267.
  90. Xue, W., et al., *Microbiota and Ocular Diseases*. Front Cell Infect



- Microbiol, 2021. **11**: p. 759333.
91. Deng, Y., et al., *Identification of an intraocular microbiota*. Cell Discov, 2021. **7**(1): p. 13.
  92. Berthelot, J.M., et al., *Essential role for CD103+ cells in the pathogenesis of spondyloarthritides*. Joint Bone Spine, 2015. **82**(1): p. 8-12.
  93. O'Keeffe, K.M., et al., *Manipulation of Autophagy in Phagocytes Facilitates Staphylococcus aureus Bloodstream Infection*. Infect Immun, 2015. **83**(9): p. 3445-57.
  94. Rojas, M., et al., *Molecular mimicry and autoimmunity*. J Autoimmun, 2018. **95**: p. 100-123.
  95. Smith, P.M., et al., *The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis*. Science, 2013. **341**(6145): p. 569-73.
  96. Caputi, V. and M.C. Giron, *Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(6).
  97. Carabotti, M., et al., *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*. Ann Gastroenterol, 2015. **28**(2): p. 203-209.
  98. Colpitts, S.L., et al., *A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis*. Gut Microbes, 2017. **8**(6): p. 561-573.
  99. Wekerle, H., *The gut-brain connection: triggering of brain autoimmune disease by commensal gut bacteria*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(suppl 2): p. ii68-ii75.
  100. Gareau, M.G., *Cognitive Function and the Microbiome*. Int Rev Neurobiol, 2016. **131**: p. 227-246.
  101. Sampson, T.R. and S.K. Mazmanian, *Control of brain development, function, and behavior by the microbiome*. Cell Host Microbe, 2015. **17**(5): p. 565-76.
  102. Rosenbaum, J.T. and M. Asquith, *The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(12): p. 704-713.
  103. Nakamura, Y.K., et al., *Gut Microbial Alterations Associated With Protection From Autoimmune Uveitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016. **57**(8): p. 3747-58.
  104. Petersen, C. and J.L. Round, *Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease*. Cellular Microbiology, 2014. **16**(7): p. 1024-1033.
  105. Forbes, J.D., et al., *A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases—does a common dysbiosis exist?* Microbiome, 2018. **6**(1).
  106. Trujillo-Vargas, C.M., et al., *The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjögren Syndrome*. Ocul Surf, 2020. **18**(2): p. 335-344.
  107. Kugadas, A., et al., *Role of Microbiota in Strengthening Ocular Mucosal Barrier Function Through Secretory IgA*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017.

- 58**(11): p. 4593-4600.
108. Rizk, M. and S. Tüzmen, *MicroRNAs and microbiota: Is there a cross talk?* *Drugs Today (Barc)*, 2020. **56**(3): p. 211-226.
  109. Verhagen, F.H., et al., *A Disease-Associated MicroRNA Cluster Links Inflammatory Pathways and an Altered Composition of Leukocyte Subsets to Noninfectious Uveitis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018. **59**(2): p. 878-888.
  110. Napolitano, P., et al., *Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview*. *Ann Med*, 2021. **53**(1): p. 750-761.
  111. Rusu, E., et al., *Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis*. *Exp Ther Med*, 2019. **18**(2): p. 926-931.
  112. Napolitano, P., et al., *Probiotic Supplementation Improved Acute Anterior Uveitis of 3-Year Duration: A Case Report*. *Am J Case Rep*, 2021. **22**: p. e931321.
  113. Askari, G. and A.R. Moravejolahkami, *Synbiotic Supplementation May Relieve Anterior Uveitis, an Ocular Manifestation in Behcet's Syndrome*. *Am J Case Rep*, 2019. **20**: p. 548-550.