BRAIN AND MALNUTRITION
Chronic Diseases Association ONLUS

B&M informa

Satilia™
Hafnia alvei HA4597®
cromo e zinco

SAZIETÀ
ClpB
Peptide YY
PRECISION PROBIOTIC

Hafnia alvei **HA4597 è il primo batterio con un meccanismo d'azione molecolare sull'asse intestino-cervello**: **è capace di aumentare il senso di sazietà grazie alla produzione di grandi quantità di ClpB**, peptide che mima l'attività dell'ormone anoressigeno alfa-MSH. *Hafnia alvei* HA4597 è un enterobatterio che cresce nel piccolo intestino resistente alle condizioni acide dello stomaco. È protetto da 6 brevetti (4 granted, 2 pending), è Food grade strain in EU e lista NHPID in Canada.

Background scientifico di *Hafnia alvei* HA4597

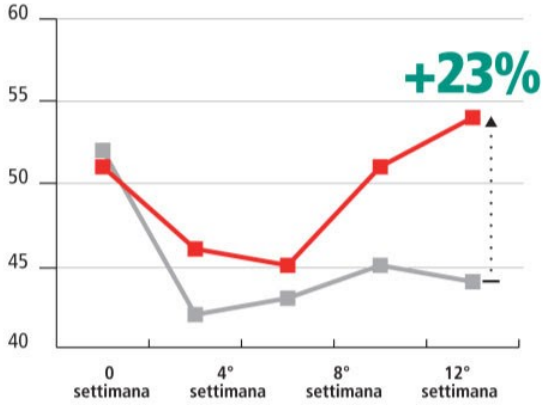
Hafnia alvei HA4597 è stato studiato a livello accademico per 15 anni. Ha mostrato dapprima la sua efficacia in modelli pre-clinici di obesità indotta da dieta o genetica e successivamente ha riconfermato i suoi effetti positivi in uno studio multicentrico, in doppio-cieco contro placebo, su 236 soggetti, uscito su *Nutrients* nel 2021.
Nel 2020 sono stati pubblicati due articoli, su *International Journal of Obesity* e su *Microorganisms* dimostrando l'**attività sazietogenica**

di *Hafnia alvei* HA4597 in modelli pre-clinici murini. Gli studi mostrano come i soggetti obesi abbiano minori quantità di ClpB nel loro microbiota e come i batteri crescano inizialmente con un andamento esponenziale, raggiungendo poi lo stato stazionario. Nel modello murino si è visto che **il ClpB è prodotto in modo massiccio nella fase stazionaria e che nell'intestino stimola il rilascio di PYY, agendo sulla riduzione dell'appetito, con una relazione dose-risposta**.
Lo studio su *I.J. of Obesity* ha valutato l'utilizzo di *Hafnia alvei* HA4597 sia in topi geneticamente obesi (Ob/Ob) che in topi obesi per high-fat diet (HFD). In entrambi i modelli, *Hafnia alvei* ha portato alla riduzione dell'introduzione di cibo e del guadagno di peso.
Lo studio pubblicato su *Microorganisms* ha comparato *Hafnia alvei* HA4597 ad Orlistat, su modelli murini Ob/Ob sottoposti a HFD, dimostrando che il probiotico normalizza l'appetito e la glicemia, mentre Orlistat porta ad un loro aumento.

Nutrients 2021 - Clinical trial franco/tedesco su *Hafnia alvei* HA4597

Studio randomizzato, doppio cieco contro placebo, multicentrico condotto per 12 settimane su 236 soggetti, età media 46,4 anni, 44.8% maschi, 55.2% femmine, BMI medio 27.8 Kg/m2, sottoposti a dieta ipocalorica (-20%) e divisi in 2 gruppi, uno trattato con 2 capsule al giorno di **Satilia**™ e l'altro con placebo.
L'endpoint primario è la percentuale di soggetti che hanno ottenuto 3% o più di perdita di peso mentre gli endpoint secondari riguardano peso corporeo, circonferenza fianchi, senso di sazietà, colesterolo, glicemia, effetti benefici in generale, sicurezza e tollerabilità.
212 soggetti hanno portato a termine lo studio secondo protocollo (PP).

Per quanto riguarda l'endpoint primario, dopo 12 settimane il 41.7% del gruppo placebo + dieta ipocalorica **ha raggiunto il 3% di perdita di peso, mentre ha raggiunto tale perdita il 57% del gruppo trattato con Satilia™ + dieta ipocalorica, cioè il 33% in più dei pazienti**. Dato con significatività statistica p= 0.028.
Inoltre, ha ottenuto una riduzione del peso >4% il 29.3% del gruppo placebo contro il 46.2% dei trattati con Hafnia alvei HA4597, con p=0.024.



La riduzione della circonferenza fianchi in 3 mesi è stata di 2.8 cm per il gruppo Satilia™ e di 1,7 cm per il gruppo placebo, con p<0.001.
Relativamente alla sensazione di pienezza, nel gruppo placebo non c'è stata nessuna differenza, mentre per il gruppo **Satilia™** c'è stato un aumento significativo del senso di pienezza arrivando ad un valore VAS pari a 54.4 mm (in entrambi i gruppi, all'inizio, il valore medio di VAS era 46 mm). Rispetto al gruppo placebo, il gruppo **Satilia** vede quindi **i livelli del senso di pienezza aumentati del 23%**.
Dopo 12 settimane, si è registrata una concentrazione di glucosio ematico di 5,519 mmol/L nel gruppo placebo e 5.376 mmol/L nel gruppo *Hafnia alvei* HA4597, con p=0.027, mentre il colesterolo totale, nel gruppo placebo è passato da 5.40 a 5.29 mmol/L e nel gruppo **Satilia™** da 5.40 a 5.19 mmol/L, con l'LDL da 3.53 a 3.44 nei pazienti placebo e da 3.53 a 3.40 nei pazienti trattati con *Hafnia alvei* HA4597.
Riguardo la soddisfazione post-trattamento, si è visto come la dieta ipocalorica + la maggior sensazione di pienezza abbiano aumentato notevolmente la soddisfazione, cosa che invece non è avvenuta con la sola dieta + placebo: **è risultato quindi più facile aderire alla dieta ipocalorica abbinandola ad un prodotto in grado di aumentare il senso di pienezza**.
Inoltre, non si è registrato alcun effetto avverso.
In Francia, poi è stato eseguito uno studio sugli utilizzatori finali, attraverso l'utilizzo di un questionario, dopo 1 mese e dopo 3 mesi di utilizzo di *Hafnia alvei* HA4597. Sono stati coinvolti 279 soggetti dei quali 268 hanno risposto ad 1 mese e 121 a 3 mesi.
L'84% erano donne, età media 54 anni, sovrappeso o obese (BMI medio= 29.25

Kg/m2); dichiaravano di avere fame soprattutto la sera e di avere alcune cattive abitudini alimentari. Avevano tentato diete restrittive in passato e il loro primo obiettivo era la perdita di peso.
Il 71% dei pazienti ha dichiarato almeno un effetto sulle loro abitudini alimentari, che diventano 81% se includiamo l'effetto sulle abitudini alimentari e sulla perdita di peso. I primi benefici sono apparsi dopo soli 10 giorni.
Il 38% ha riportato di aver ottenuto riduzione dell'appetito. Dopo 1 mese, la riduzione del peso è stata del 2.5% (2.7 Kg) e dopo 3 mesi del 4.8% (4 Kg).
Inoltre, **il 47% delle donne ha dichiarato una riduzione della circonferenza vita**, il 64% ha detto di trovarsi meglio nel proprio corpo, il 60% ha migliorato la relazione con il cibo ed il 43% ha migliorato il comfort a livello digestivo. **Dopo 3 mesi, l'82% delle donne consiglierebbe il prodotto**.

Meccanismi d'azione di *Hafnia alvei* HA4597

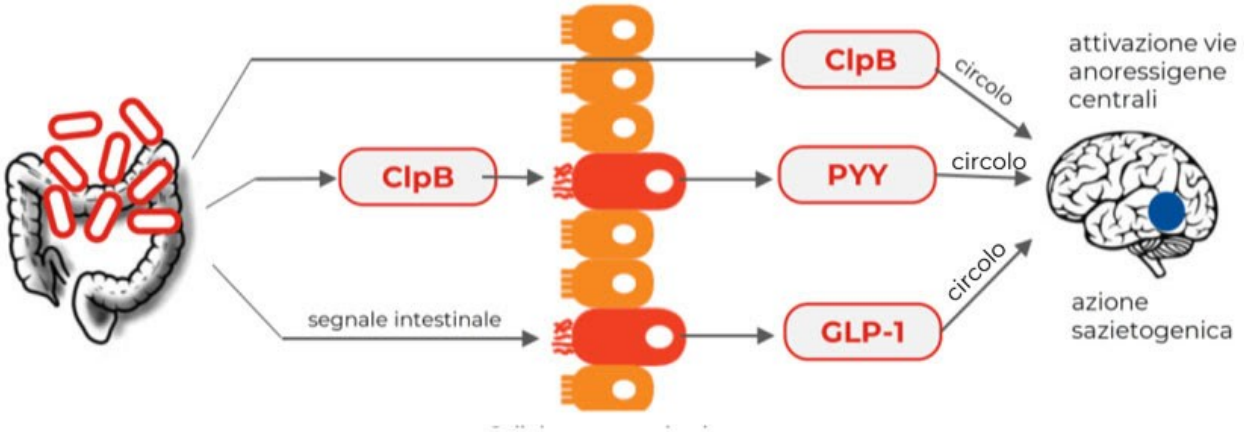
Il colon è estremamente ricco di batteri che, quando ricevono nutrimento, si accrescono arrivando ad uno stadio detto "fase esponenziale"; tale fase è seguita dalla cosiddetta "fase stazionaria", momento in cui il batterio va in sofferenza, mandando così segnali alla ricerca di nuovi siti per la colonia, seguito poi da una fase di decadimento. Ogni 5-6 ore avviene quest'alternanza.

1. **Il segnale proteico prodotto da *Hafnia alvei* HA4597 è il ClpB e stimola la cellula enteroendocrina a produrre il peptide YY (PYY)** che esprime la sua massima presenza nel sangue soprattutto quando i batteri hanno raggiunto lo fase stazionaria.
Il PYY viaggia nel sangue e, raggiunto il nucleo arcuato, blocca il neuropeptide Y (NPY) e AgRP che, in sede ipotalamica, a loro volta bloccano la procedura anoressizzante producendo, quindi, "voglia di mangiare".
Il PYY perciò apre la via anoressizzante.
Questo meccanismo avviene continuamente, nella fase diurna ogni 5 ore, toccando la cellula enteroendocrina sul lato interno all'intestino.
2. Il ClpB interagisce anche con i recettori MC4R sul pavimento enterocitario e, attraversato lo strato enterocitario, entra nel circolo sanguigno.

ClpB, mimando l'ormone melanoforo alfa-MSH, fa partire il peptide YY (PYY) che blocca NPY liberando la via anoressizzante.

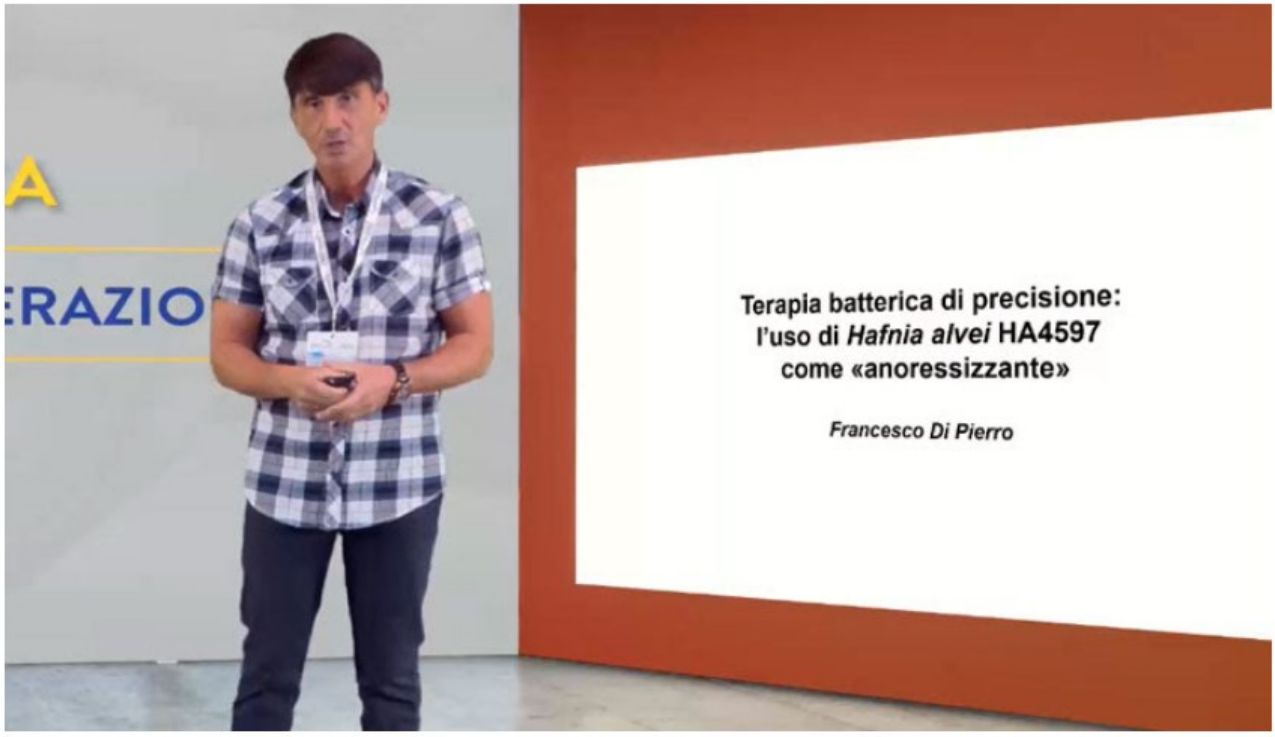
3. Oltre a simulare l'attività di alfa-MSH, **ClpB arriva direttamente nel nucleo arcuato stimolando i neuroni che producono pro-opiomelanocortina (POMC), un induttore dell'attività dei neuroni che producono molecole anoressizzanti**.

Il ClpB, prodotto durante la fase stazionaria post-prandiale, da un lato stimola il rilascio di PYY, che va a bloccare NPY che normalmente bloccherebbe la via anoressizzante, e dall'altro lato tocca direttamente il neurone che produce POMC che va a liberare i nuclei dedicati al senso di sazietà.



***Hafnia alvei* 4597 produce grandi quantità di ClpB**. ClpB è prodotta anche da altri batteri ma la sequenza del farmacoforo della ClpB prodotta da *H. alvei* HA4597 è la stessa di quella dell'alfa-MSH fisiologico, mentre le altre ClpB non hanno questa sequenza uguale. *H. alvei* è stato isolato da un formaggio ma il ceppo presente in **Satilia**™, HA4597, è stato isolato, analizzato e trattato al fine di poter rilasciare almeno 5 volte tanto ClpB rispetto al ceppo originario.

Ecco il video dell'intervento del Dr. **Di Pierro** in occasione del X Congresso B&M 2021.



GUARDA IL VIDEO

Visita lo stand virtuale Pharmextracta sul sito B&M 2021.

PharmExtracta S.p.A.