

31. ottobre

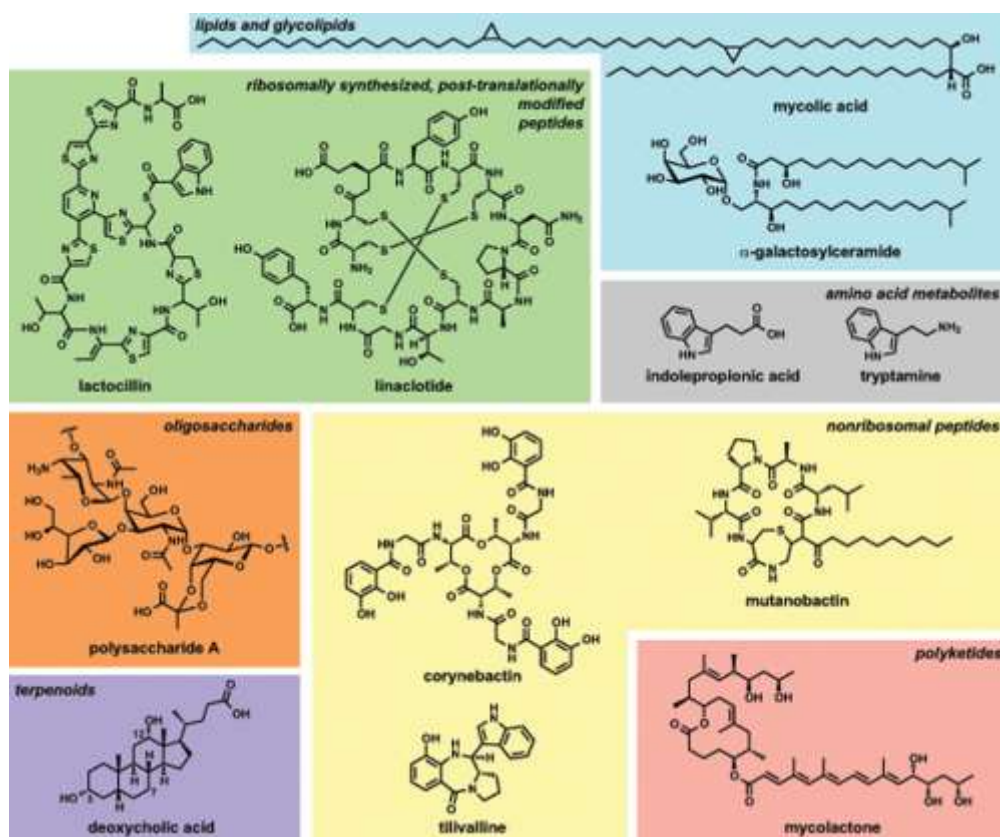
Il batterio intestinale che controlla immunità, appetito e crescita nei bambini denutriti

Siamo ormai sazi di immagini di bambini denutriti!

Hans Horst Skupy

Il microbiota intestinale genera diversi composti bioattivi che possono potenzialmente influenzare la fisiologia dell'ospite. Ad oggi sono state trovate numerose molecole che rappresentano ciascuna delle principali classi di metaboliti che hanno una varietà di attività biologiche, tra cui la modulazione immunitaria e l'antibiosi.

La tabella riassume le principali classi di molecole identificate



La diversità delle classi chimiche prodotte dal microbiota umano rivaleggia con quella dei microrganismi di qualsiasi nicchia ecologica. Sono mostrate molecole rappresentative per ciascuna delle principali classi molecolari discusse: i RiPP lattocillina e linaclootide; i metaboliti degli amminoacidi acido indolpropionico e triptamina; l'oligosaccaride polisaccaride A; i lipidi/glicolipidi acido micolico e α -galattosilceramide; il terpenoide acido desossicolico, in cui sono etichettati i carboni 3, 7 e 12 dell'impalcatura degli acidi biliari; i peptidi non ribosomiali corynebactina, tilivallina e mutanobactina; e il polichetide micolactone.

Donia MS et al HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota. Science. 2015 Jul 24;349(6246):1254766.

Durante episodi di malnutrizione, il microbiota si esaurisce, il che può aggravare il danno all'ospite, specialmente durante l'infanzia.



Il team del *The Center for Gut Microbiome and Nutrition Research, Washington University School of Medicine*, diretto da **Jeffrey I. Gordon**, MD, sta ampliando la nostra comprensione della salute umana in ambiti non umani, studiando i batteri che prendono residenza nell'intestino e aiutano a definire chi diventiamo. Pochi giorni fa ha pubblicato su *SCIENCE* il report

Cheng J et al.

A human gut *Faecalibacterium prausnitzii* fatty acid amide hydrolase.

Science. 2024 Oct 25;386(6720):eado6828.

In cui hanno identificato un organismo che produce una serie di metaboliti che si associano all'aumento di peso dei bambini bengalesi malnutriti in via di recupero con una dieta progettata; **il**

Faecalibacterium prausnitzii



è abbondante nell'intestino dei bambini con questa dieta.

Questo ceppo batterico ha un analogo di **un'idrolasi amidica bidirezionale** degli acidi grassi con ampia specificità del substrato che idrolizza le **N -aciletanolammine** e sintetizza le **N -acilammidi** in prodotti attivi nella mucosa intestinale.

Questa versatilità indica una specifica capacità batterica di regolare la segnalazione nell'intestino umano, influenzando l'immunità, l'appetito e la crescita.

La denutrizione infantile è associata a uno sviluppo interrotto del microbiota intestinale. Studi su *animali gnotobiotici* hanno rivelato che questa interruzione è causalmente correlata al rallentamento della crescita e hanno identificato batteri "**discriminatori della crescita**" la cui rappresentazione nel microbiota di bambini con **malnutrizione acuta moderata (MAM)** e **malnutrizione acuta grave (SAM)** non è appropriata all'età.

In studi clinici randomizzati controllati su bambini del Bangladesh con **MAM**, si è scoperto che un prototipo di alimento complementare diretto al microbiota (**MDCF**) contenente polisaccaridi vegetali che prendono di mira taxa chiave discriminatori della crescita ripara le comunità microbiche intestinali in questi bambini e accelera la loro crescita ponderale e lineare; si è anche scoperto che migliora i livelli di biomarcatori proteici plasmatici e mediatori dello sviluppo muscoloscheletrico, dello sviluppo neurologico e della funzione immunitaria sviluppo muscoloscheletrico, dello sviluppo neurologico e della funzione immunitaria, rispetto a un alimento terapeutico convenzionale meno denso di calorie.

Per comprendere i meccanismi attraverso cui gli **MDCF** contribuiscono a ripristinare una crescita sana, è necessario conoscere i loro effetti sui mediatori chimici di origine batterica e sui percorsi di segnalazione dell'ospite influenzati da questi mediatori.

*I topi gnotobiotici, nutriti con **MDCF**, sono stati colonizzati con un consorzio di 13 o 14 ceppi batterici intestinali sequenziati dal genoma e coltivati da bambini del Bangladesh; i consorzi differivano per la presenza o l'assenza di un bersaglio batterico prominente di **MDCF**, Faecalibacterium prausnitzii (F. prausnitzii).*

La spettrometria di massa del contenuto intestinale ha rivelato livelli significativamente inferiori di N -aciletanolammidi (NAE), come l'oleoiletanolamide (OEA), nei topi che ospitavano la comunità contenente F. prausnitzii .

*L'OEA è un analogo dell'endocannabinoide anandamide, entrambi substrati per l'idrolasi dell'ammide degli **acidi grassi umani (FAAH)**, un bersaglio terapeutico per la modulazione del dolore e dell'infiammazione. Studi in vitro che utilizzavano il ceppo F. prausnitzii dal consorzio di 14 membri hanno rivelato che codifica l'attività FAAH; questa attività era specifica del ceppo F. prausnitzii .*

Il frazionamento e il sequenziamento delle proteine del ceppo bengalese F. prausnitzii e l'analisi comparativa dei genomi di F. prausnitzii hanno rivelato un gene candidato che è stato espresso in Escherichia coli ; il suo prodotto transmembrana purificato da 43.355 Da rivolto all'esterno aveva attività bidirezionale ed è in grado di idrolizzare più N -acilammidi (che vanno dai composti neuroattivi ai lattoni N -acil-omoserina con quorum sensing) e di sintetizzare una varietà di N -acilaminoacidi (NAAA) con acido oleico e arginina come substrati preferiti.

*Gli inibitori umani di **FAAH** sono inattivi contro F. prausnitzii FAAH e le loro strutture note o previste sono notevolmente diverse. I test reporter basati sulle cellule hanno indicato che l'OEA e i principali NAAA prodotti da F. prausnitzii FAAH (oleoil-arginina e oleoil-istidina) sono agonisti per specifici recettori accoppiati a ormoni nucleari e proteine G.*

La somministrazione orale di questi NAAA a topi privi di germi ha ridotto l'espressione di molteplici percorsi correlati alle risposte immunitarie nell'intestino tenue. L'analisi di campioni fecali di bambini del Bangladesh con MAM ha rivelato che i livelli di OEA sono diminuiti dopo il trattamento

con MDCF-2 ed erano inversamente correlati con il livello di espressione genica di F. prausnitzii FAAH.

I risultati rivelano una dimensione microbica nella regolazione delle *N*-acilammidi bioattive nell'intestino. **F. prausnitzii FAAH** ha un'ampia specificità di substrato sia per le sue attività sintetiche che per le sue attività idrolitiche, che comprendono NAE e NAAA nonché molecole di quorum sensing.

Il significato biologico della capacità di questo enzima di generare una gamma così ampia di possibili prodotti nell'ecosistema intestinale umano richiede ulteriori indagini.

Tuttavia, è degno di nota che l'OEA è un fattore di sazietà e l'appetito è soppresso nei bambini denutriti. La scoperta di **F. prausnitzii FAAH** fornisce una giustificazione per lo sviluppo di piccoli regolatori molecolari delle attività idrolitiche e/o sintetiche di questo enzima e per la valutazione delle attività degli omologhi che possono essere presenti in altri taxa batterici intestinali umani. **I risultati potrebbero avere implicazioni terapeutiche in vari disturbi all'interno e all'esterno del tratto gastrointestinale.**