

5. Gennaio

Gli acidi biliari nel colon promuovono il morbo di Crohn

Il colon ha delle ragioni che la ragione non conosce.
Al cuor non si comanda, ma anche l'intestino non scherza

Gli acidi biliari (BA) influenzano la crescita di commensali potenzialmente patogeni, compresi quelli della famiglia delle Enterobacteriaceae, che sono spesso sovrarappresentati nella malattia infiammatoria intestinale (IBD). I BA vengono normalmente riassorbiti nell'ileo per il riciclaggio e sono spesso aumentati nei lumi del colon di pazienti con IBD, compresi quelli con morbo di Crohn (CD).

La famiglia Enterobacteriaceae ha subito significativi cambiamenti morfogenetici nei suoi oltre 85 anni di storia, in particolare negli ultimi 2 decenni (dal 2000 al 2020). Lo sviluppo e l'introduzione di nuovi e innovativi metodi molecolari, abbinati a tecniche di laboratorio innovative, hanno portato a molti progressi.

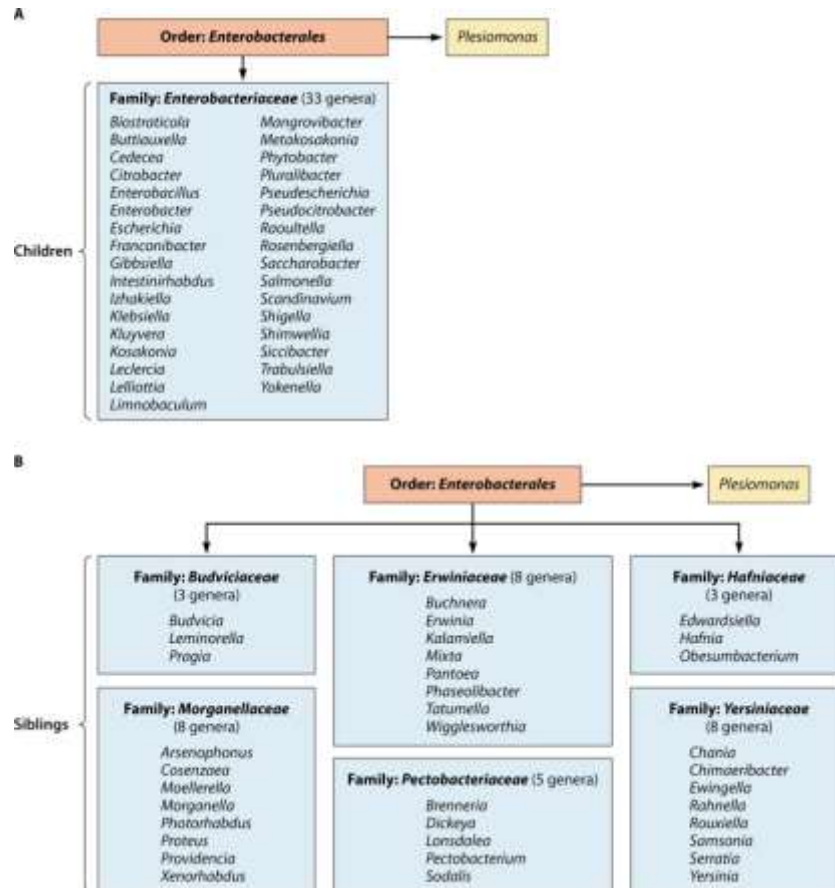


Ora sappiamo che la gamma globale di enterobatteri è molto più ampia di quanto precedentemente riconosciuto, poiché svolgono ruoli importanti nell'ambiente nei processi vegetativi e attraverso un'ampia distribuzione ambientale attraverso insetti vettori.

Negli esseri umani sono state descritte molte nuove specie, alcune associate a specifici processi di malattia. Alcune specie consolidate sono ora osservate in nuovi contesti e sindromi di malattie infettive.

I risultati degli studi di tassonomia molecolare e filogenetica suggeriscono che l'attuale famiglia *Enterobacteriaceae* dovrebbe essere eventualmente divisa in sette o più famiglie separate. L'esplosione logaritmica nel numero di specie di enterobatteri descritte mette in discussione la pertinenza, la necessità e i meccanismi per identificare potenzialmente questi taxa.

Janda JM, Abbott SL. *The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. Clin Microbiol Rev. 2021 Feb 24;34(2):e00174-20.*



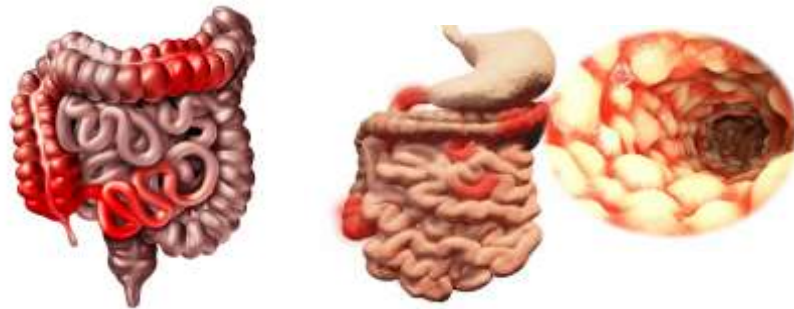
Classificazione proposta dei membri attuali della famiglia *Enterobacteriaceae* secondo Adeolu et al.

I fattori ambientali e intrinseci che alterano la struttura del microbiota possono innescare risposte immunitarie aberranti.

Gli stati di disbiosi risultanti assumono molte forme caratterizzate da una sovrarappresentazione di organismi pro-infiammatori e patobionti e dalla perdita di commensali benefici che aggravano ulteriormente lo stato infiammatorio. Il potenziale patogeno della comunità disbiotica può essere collegato a specifici organismi in alcuni casi, ma prove sempre più numerose suggeriscono che le malattie infiammatorie intestinali sono guidate da funzioni collettive di comunità polimicrobiche altamente variabili.

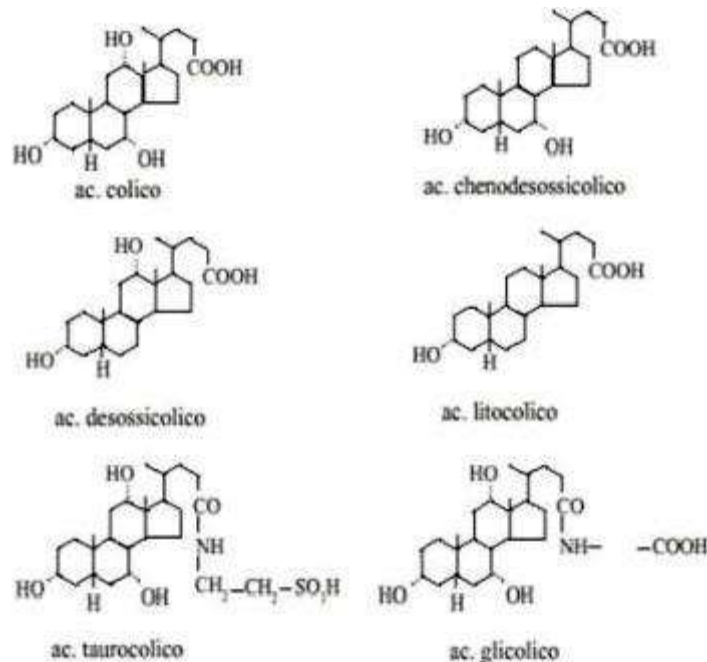
Le sfide principali sono acquisire una conoscenza sufficiente della struttura e della funzione di un dato consorzio patogeno per comprendere come si perpetua l'infiammazione, identificare i meccanismi protettivi persi in assenza di commensali specifici e testare gli interventi per spostare una comunità disbiotica persistente verso uno stato più benigno.

La malattia infiammatoria intestinale (IBD) è un disturbo infiammatorio cronico immunomediato del tratto gastrointestinale che si verifica a causa di interazioni complesse tra fattori di rischio genetici dell'ospite, fattori ambientali e un microbiota intestinale disbiotico.



Sebbene gli approcci metagenomici abbiano tentato di caratterizzare la disbiosi che si verifica nell'IBD, i precisi percorsi meccanicistici che collegano il microbiota intestinale e la mucosa intestinale devono ancora essere svelati. Per deconvoluzionare queste interazioni complesse, è stato suggerito un approccio più riduzionista che coinvolge i metaboliti microbici.

Gli acidi biliari sono emersi come una classe chiave di metaboliti associati al microbiota che sono perturbati nei pazienti con IBD.



Negli ultimi anni, gli studi metabolomici hanno rivelato un difetto costante nel metabolismo degli acidi biliari con un aumento degli acidi biliari primari e una riduzione degli acidi biliari secondari nei pazienti con IBD. Inoltre sono note le prove che collegano gli acidi biliari con percorsi intracellulari che sono noti per essere rilevanti nell'IBD, tra cui autofagia, apoptosi e il percorso dell'inflammasoma. Infine, discutiamo di come nuovi approcci sperimentali e bioinformatici

potrebbero far progredire ulteriormente la nostra comprensione del ruolo degli acidi biliari e informare nuove strategie terapeutiche nell'IBD.

Thomas JP et al. *The Emerging Role of Bile Acids in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Front Immunol.* 2022 Feb 3;13:829525.

Il team del **Department of Microbiology and Immunology**, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.



THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

Microbiology and Immunology
Faculty of Science

nel report

Holani R et al

**Bile acid-induced metabolic changes in the colon
promote Enterobacteriaceae expansion
and associate with dysbiosis in Crohn's disease.**

Sci Signal. 2024 Dec 17;17(867):eadl1786

Ha studiato l'influenza dei **BA** sulla colonizzazione intestinale da parte delle **Enterobacteriaceae**, riscontrando una **maggiore abbondanza di Enterobacteriaceae** nelle mucose del colon di pazienti con **CD** con una concomitante diminuzione dei trasportatori che riassorbono i BA nell'ileo.

L'aumento della colonizzazione da **Enterobacteriaceae** era maggiore nei colon di pazienti sottoposti a resezione dell'ileo terminale rispetto a quelli con ileo intatto

Questo ha portato a ipotizzare che i **BA** promuovano la colonizzazione intestinale da parte delle **Enterobacteriaceae**.

L'esposizione delle **linee cellulari epiteliali del colon umano** alle **BA** ha ridotto la **respirazione mitocondriale**, aumentato la disponibilità di ossigeno e migliorato l'aderenza epiteliale di diversi membri delle **Enterobacteriaceae**.

In un set di dati umani pubblicamente disponibile, le **Enterobacteriaceae** mucose erano negativamente associate all'espressione di geni correlati alla **funzione mitocondriale**.

In un modello murino, una maggiore disponibilità intestinale di **BA** ha migliorato la colonizzazione da parte di *Escherichia coli* in un modo che dipendeva dalla respirazione batterica.

Complessivamente i risultati dimostrano che le **BA** riducono la **respirazione mitocondriale** nel colon, portando a un aumento della disponibilità di ossigeno che facilita la colonizzazione delle **Enterobacteriaceae**.

Questa identificazione delle BA come facilitatori delle interazioni ospite-commensale può essere rilevante per molteplici malattie intestinali.

Per saperne di più:

EK Wright et al

Fattori microbici associati alla recidiva postoperatoria del morbo di Crohn.

J. Crohns Colitis 11 , 191–203 (2017).

S. Fiorucci et al

Acidi biliari e loro recettori nei disordini metabolici.

Progr. Ris. lipidi 82 , 101094 (2021).

U. Hofer,

Microbioma: squilibrio batterico nel morbo di Crohn.

Nat. Rev. Microbiol. 12 , 313 (2014).

J. Jahnel et al.

La malattia infiammatoria intestinale altera l'espressione del trasportatore degli acidi biliari intestinali.

Drug Metab. Dispos. 42 , 1423–1431 (2014).

ML Chen et al

Ruoli emergenti degli acidi biliari nell'immunità e nell'infiammazione delle mucose.

Mucosal Immunol. 12 , 851–861 (2019).

SL Collins et al

Acidi biliari e microbiota intestinale: interazioni metaboliche e impatti sulle malattie.

Nat. Rev. Microbiol. 21 , 236–247 (2023).

P. Pavlidis et al N

Revisione sistematica: Acidi biliari e infiammazione intestinale: aggressori luminali o regolatori della difesa della mucosa?

Aliment. Pharmacol. Ther. 42 , 802–817 (2015).

Z.-H. Yang et al.

Profili alterati degli acidi biliari fecali correlati con il microbiota intestinale e le risposte infiammatorie nei pazienti con colite ulcerosa.

World J. Gastroenterol. 27 , 3609–3629 (2021).

J. Connors et al

La relazione tra acidi biliari fecali e struttura della comunità del microbioma nella malattia di Crohn pediatrica.

ISME J. 14 , 702–713 (2020).

S. Bamba et al.

Relazione tra il microbiota intestinale e la composizione degli acidi biliari nella mucosa ileale del morbo di Crohn.

Intest. Res. 20 , 370–380 (2022).

SR Sinha et al.

La carenza secondaria di acidi biliari indotta da disbiosi promuove l'infiammazione intestinale.

Cell Host Microbe 27 , 659–670.e5 (2020).

CM Palmeira et. Al

Tossicità mediata dai mitocondri degli acidi biliari.

Tossicologia 203 , 1–15 (2004).

J. Abrigo et al.

Gli acidi biliari inducono alterazioni nella funzione mitocondriale nelle fibre muscolari scheletriche. *Antiossidanti* 11 , 1706 (2022).

S. Khaloian et al.

La compromissione mitocondriale guida la transizione delle cellule staminali intestinali in cellule di Paneth disfunzionali, predicendo la recidiva del morbo di Crohn.

Gut 69 , 1939–1951 (2020).

B. Li et al.

Le alterazioni del microbiota e dei loro metaboliti sono associate agli effetti benefici del sequestrante degli acidi biliari sulla colangite biliare primitiva itterica.

Microbi intestinali 13 , 1946366 (2021).

J. Zheng Et al

Il ruolo del microbioma intestinale nella diagnosi e nella prognosi delle malattie infiammatorie intestinali.

United European Gastroenterol. J. 10 , 1091–1102 (2022).

