

ROLUL MICROBIOMULUI ÎN BOLI AUTIMUNE SI ALERGICE

Sabina Zotea ¹, Svetlana Protopop ^{1,2}

¹*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

²*Catedra de biochimie și biochimie clinică*

Summary

THE ROLE OF THE MICROBIOME IN AUTOIMMUNE AND ALLERGIC DISEASES

Methods and materials: Analysis of numerous articles from PubMed, NCBI, HINARI, Google Scholar databases over the last ten years.

Background: The number of people affected by allergic and autoimmune diseases has increased exponentially, prompting scientists to investigate the potential causes of this serious health issue. Initially, it was believed that genetics played a primary role in the pathogenesis of these conditions, however, genetics alone cannot explain the rapid increase observed in the last century. Therefore, advancements in medical research have allowed a deeper study of the gut microbiome (GM) and its profound impact on the immune response. Dysbiosis, which develops as early as the first years of life, can later lead to the disruption of internal homeostasis.

Conclusion: Gut microbiome profoundly impact the immune system, with dysbiosis playing a significant role in the development of chronic conditions like autoimmune diseases and allergies.

Keywords: microbiome, dysbiosis, short-chain fatty acids (SCFA), immune response.

Rezumat

Metode și materiale: Analiza unui număr mare de articole din bazele de date PubMed, NCBI, HINARI, Google Scholar din ultimii zece ani.

Rezultate: Numărul persoanelor afectate de boli alergice și autoimune a crescut exponențial, ceea ce a determinat știința să investigheze cauzele potențiale ale acestei probleme grave de sănătate. Inițial, s-a crezut că genetica joacă un rol principal în patogeneza acestor afecțiuni, totuși, genetica singură nu poate explica creșterea rapidă observată în ultimul secol. Prin urmare, progresele în cercetarea medicală au permis un studiu mai aprofundat al microbiomului intestinal (GM) și al impactului său profund asupra răspunsului

imun. Disbioza care se instalează încă din primii ani de viață poate duce ulterior la perturbarea homeostaziei interne.

Concluzie: Microbiomul intestinal influențează profund sistemul imunitar, disbioza având un rol semnificativ în dezvoltarea afecțiunilor cronice, precum bolile autoimune și alergiile.

Cuvinte-cheie: microbiom, disbioză, acizi grași cunlanț scurt (SCFA), răspuns imun.

Introducere. Microbiomul este un ecosistem complex care include bacterii, fungi, archaea și viruși. Aceste microorganisme interacționează atât între ele, cât și cu gazda, fiind considerate un organ aparte al corpului uman, cu o importanță crucială în procesele fiziologice normale, cum ar fi creșterea, dezvoltarea, nutriția și imunitatea noastră [7]. Celulele microbiene care colonizează, în diferite medii, sunt la fel de numeroase ca celulele noastre somatice și conțin mult mai multe gene decât genomul uman. Fiecare tulpină bacteriană are un genom cu mii de gene, acest lucru oferă o diversitate și flexibilitate, ai cărei influență încă trebuie studiată. Totuși din ultimele cercetări putem concluda că modificările microbiomului și metaboliților acestora duc la schimbări în diferite sisteme, corelate cu multe afecțiuni [12]. Colonizarea cu microbi din primii ani de viață este critic pentru dezvoltarea sistemului imun a nou născutului. Mai înainte se credea că intestinul copilului până la naștere este steril, însă la studierea meconiului s-a demonstrat prezența bacteriilor, în special *Lactobacillus*, *Staphylococcus* și *Enterobacteriaceae*, ceea ce indică faptul că procesul de colonizare posibil are loc prenatal [1].

În unele lucrări se menționează că primul microbiom este primit de la mamă prin lichidul amniotic, sânge din cordonul ombilical și membranele fetale. Pe de altă parte, alte studii neagă această afirmație, astfel ipoteza colonizării in-utero rămâne un subiect de dezbateri și nu poate fi totalmente acceptat din cauza limitării metodologice [2].

Momentul când fătul se expune primar cu un număr semnificativ de microbi este în timpul nașterii, acest lucru are un rol crucial în dezvoltarea microbiomului neonatal, iar modul în care are loc nașterea poate influența direct acest proces [9]. Studiile arată că 74.39% din microbiota timpurie a sugarilor născuți pe cale vaginală provine de la mama, în comparație cu nașterea prin cezariană cu doar 12,56%. Pe lângă diferența cantitativă, este și o diferență în componența microbiotei: la cei născuți pe cale naturală, predomină *Prevotella*, *Sneathia* și *Lactobacillus*, similară cu microbiota vaginală maternă. În timp ce microbiota sugarilor născuți prin cezariană este similară cu cea a

suprafeței pielii mamelor, dominată de *Propionibacterium*, *Corynebacterium* și *Staphylococcus*. Diferențele în microbiotă pot modula activitatea sistemului imunitar necorespunzător, ceea ce predispune ulterior la dezvoltarea unor afecțiuni. Celulele epiteliale intestinale (IECs) reprezintă prima linie de apărare a barierei mucoasei și influențează în mare măsură mediul intestinal și răspunsul imun. Se consideră că nașterea vaginală induce activare spontană a IECs și toleranța la Lipopolizaharide (LPS) în decurs de două ore după naștere. LPS, un produs al microorganismelor, poate stimula răspunsul imun înăscut al enterocitelor fetale imature și crește producția de IL-8 prin activarea factorului de transcripție NF- κ B. Aceasta ajută la colonizarea intestinului și menținerea homeostaziei între gazdă și microbiota intestinală. Totuși, acest fenomen nu se observă la nou-născuții prin cezariană. Pierderea răspunsului la LPS duce la colonizare întârziată și instalarea disbiozei. De asemenea la cei născuți prin cezariană se observă titru crescut de limfocite T și T helper, și un nivel scăzut de limfocite T reglatoare Foxp3+, celule ce mediază toleranța imunitară la antigenii de mediu, în comparație cu cei născuți pe cale naturală unde se observă opusul. Aceste diferențe pot contribui la o maturizare imunologică întârziată cu probabilitatea de a dezvolta boli imune mai târziu [11].

Însă disbioză cauzată de modul de naștere poate fi corectată prin alimentația naturală la sân, deja la vârstă de o lună microbiota se stabilizează fiind la fel ca la cei născuți pe cale vaginală [10]. Oligozaharidele specifice laptelui matern, deși sunt nedigerabile și nu au scop energetic, ele acționează ca probiotice, servind drept substrat pentru procesele de fermentație ale microbilor intestinali, stimulând astfel creșterea sau activitatea bacteriilor benefice. Aceste oligozaharide sunt extrem de abundente în laptele matern, dar practic lipsesc din formulele de lapte praf, ceea ce contribuie semnificativ la diferențele dintre microbiota intestinală a sugarilor alăptați și cea a sugarilor hrăniți cu formulă [3]. De asemenea, colostrul și laptele matern matur conțin cantități ridicate de anticorpi de tip IgA și niveluri relativ scăzute de IgG. Inițial IgA are rol de imunitate primară față de infecțiile enterice și respiratorii, prin neutralizarea directă a toxinelor și inhibarea colonizării și invaziei bacteriene. Însă IgA are efect pe termen lung asupra microbiotei sugarului și asupra reglării imune, prin legarea de microorganisme comensale. Acest proces are efect prebiotice, susține formarea de biofilme și promovează toleranța imună, prin inhibarea răspunsului imun exagerat [4].

În cazul instalării disbiozei (modificări în diversitatea microbiomului) toleranța imunologică este alterată. În prezența bacteriilor ca *Bacteroidales*,

Erysipelotrichales, Clostridiales, și Bacillales se formează acizi grași cu lanț scurt (SCFA), cei mai importanți sunt butiratul, propionatul și acetatul. Acestea inhibă deacetilazele de histonă (HDACs) astfel inhibă mediatorii pro-inflamatori induși de NF- κ B și crește expresia mediatorilor anti-inflamatori, cum ar fi IL-10 [26]. Alt mecanism de acțiune este prin activarea receptorului cuplat cu proteina G de pe celulele dendritice și macrofagi cu creșterea expresiei IL-10 și scăderea de IL-6, rezultând în maturizarea celulelor Treg, în timp ce inhibă Th17 proinflamator. Pe lângă modularea răspunsului imun, SCFA reglează proliferarea celulelor epiteliale intestinale (IECs) și menține bariera intestinală [13]. Acest lucru nu se observă în dezechilibru microbian, nivelurile de SCFA sunt scăzute și respectiv se observă o expresie crescută a mediatorilor proinflamatori, de exemplu TNF- α , IL-6, IL-12 și iNOS și în rezultat contribuie la scăderea integrității barierei epiteliale, proliferării celulare și inflamației.

Celule Treg (ROR γ t+) activa de SCFA, în homeostazia, promovează producția de IgA de către celulele B, susținând imunitatea mucozală și ajutând la prevenirea reacțiilor imune exagerate. Disbioza perturbă acest proces, favorizând expresia celulelor Treg (GATA3) și producția de IL-4, ceea ce duce la expansiunea celulelor Treg disfuncționale de tip Th2. Aceste celule nu reușesc să suprimă activarea mastocitelor și expansiunea Th2, ceea ce conduce la hipersensibilitate imună [5]. (figura 1)

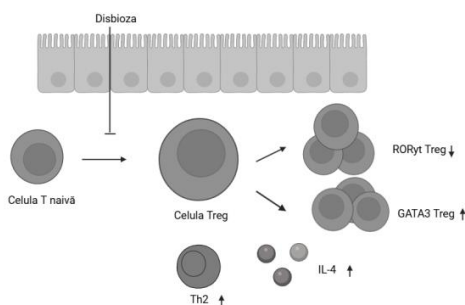


Figura.1. Rolul celulelor Treg în alergii

Astfel, microbiomul poate fi considerat o țintă terapeutică pentru tratarea bolilor alergice și autoimune. Pacienții cu astm bronșic, rinită alergică, eczemă,

alergie alimentară prezintă creșterea unor bacterii patogene “rele” și scăderea bacteriilor comensale “bune”. Experimentul pe șoricea a demonstrat că există etape postnatale cheie prin care colonizarea microbiană influențiază susceptibilitatea sistemului imun la boli, cunoscut ca “fereastra de oportunitate” [6]. Cu toate acestea ar fi necesar mai multe studii, utilizând metodologii de tip studiu clinic unde este posibil, pentru a confirma aceste descoperiri și pentru a determina probioticele optime de utilizat. Conform OMS probioticele sunt definite ca fiind „microorganisme vii care, atunci când sunt administrate în cantități adecvate, conferă un beneficiu pentru sănătatea gazdei”. Acestea acționează prin promovarea unui echilibru adecvat al microbiotei intestinale [8]. Având în vedere eficacitatea profilactică și terapeutică a probioticelor, posibil utilizarea probioticilor de generație următoare ar putea fi o alternativă promițătoare. Altă metodă pentru restabilirea microbiomului în disbioză mediate imunologic este transplantul de microbiom fecal, utilizat în prezent în special la infecțiile cu *Clostridium difficile* [15]. Pe lângă modalitățile orientate spre înlocuirea întregului microbiom, acum sunt intens studiate noile tehnici mai precise, ca eliminarea selectivă și precisă anumitor microbi patogeni prin terapia cu bacteriofagi [16]. De asemenea, multipli metaboliți produși de microbiom, care se regăsesc atât în intestin cât și în circulația sistemică, reprezintă ținta pentru modularea acestor molecule potențial bioactive. Amplificarea sau blocarea semnalizării lor în contextul imunologic ar putea deschide noi direcții pentru tratamentul orientat spre microbiom [14].

Concluzii. Sunt necesare mai multe studii pentru a înțelege impactul microbiomului asupra răspunsului imun, în vederea dezvoltării unor noi ținte terapeutice. Însă un lucru este cert, sănătatea intestinală și răspunsul imun au legătură directă, cu un impact important în homeostazia organismului uman. Disbioza având un rol semnificativ în dezvoltarea afecțiunilor cronice, precum bolile autoimune și alergiile.

Bibliografie

1. Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes.* 2017 Aug;12 Suppl 1(Suppl 1):3-17. doi: 10.1111/ijpo.12217. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28447406;
2. Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yagüe-Guirao G, Martínez-Graciá C. Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. *Front Microbiol.* 2023 Aug 22;14:1236254. doi: 10.3389/fmicb.2023.1236254. PMID: 37675422; PMCID: PMC10478010.

3. van den Elsen LWJ, Garssen J, Burcelin R, Verhasselt V. Shaping the Gut Microbiota by Breastfeeding: The Gateway to Allergy Prevention? *Front Pediatr.* 2019 Feb 27;7:47. doi: 10.3389/fped.2019.00047. PMID: 30873394;
4. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ, Seppo AE, Järvinen KM. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Sep;150(3):523-534. doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.014. PMID: 36075638; PMCID: PMC9463492.
5. Ning, X., Lei, Z., Rui, B., Li, Y., & Li, M. (2022). Gut Microbiota Promotes Immune Tolerance by Regulating ROR γ ⁺ Treg Cells in Food Allergy. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2022, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/8529578>
6. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the EAACI
7. Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
8. Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escribese, M. M., Lopez Longo, M. N., Luengo, O., Manso, L., Matheu, V., Seoane, E., Zamorano, M., Labrador, M., & Mayorga, C. (2018). Microbiome and allergic diseases. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 9, Issue JUL). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01584>
9. Huang, H., Jiang, J., Wang, X., Jiang, K., & Cao, H. (2024). Exposure to prescribed medication in early life and impacts on gut microbiota and disease development. In *eClinicalMedicine* (Vol. 68). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102428>
10. de Luca, F., & Shoenfeld, Y. (2019). The microbiome in autoimmune diseases. In *Clinical and Experimental Immunology* (Vol. 195, Issue 1, pp. 74–85). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>
11. Zhang, C., Li, L., Jin, B., Xu, X., Zuo, X., Li, Y., & Li, Z. (2021). The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>
12. Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. v., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
13. Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. In *Microorganisms* (Vol. 8, Issue 10, pp. 1–22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>
14. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* 2016 Jul 15;30(14):1589-97. doi: 10.1101/gad.284091.116. PMID: 27474437; PMCID: PMC4973288.
15. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020 Jun;30(6):492-506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7. Epub 2020 May 20. PMID: 32433595; PMCID: PMC7264227.
16. Van Belleghem JD, Dąbrowska K, Vanechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses.* 2018 Dec 25;11(1):10. doi: 10.3390/v11010010. PMID