

Generalități

La nivel intestinal se regăsește o mare varietate de bacterii, fungi și alte microorganisme (până la 1000 de specii). Un adult sănătos are o microbiotă unică, relativ stabilă în timp. În ciuda diferențelor interindividuale mari, există unele date care caracterizează o microbiotă echilibrată. O caracteristică importantă este predominanța bacteriilor obligatoriu anaerobe, care aparțin subdiviziunii filogenetice Bacteroidetes (de exemplu, Bacteroidaceae și Prevotellaceae) și Firmicutes (de exemplu, Clostridia, Ruminococcaceae și Eubacteriaceae). Actinobacteriile și proteobacteriile (Enterobacteriaceae și Fusobacteria spp.) pot fi, de asemenea, identificate în cazul unei microbiote echilibrate, dar prezintă o importanță scăzută.

Diversitate

Diversitatea microbiomului este indicată de varietatea microorganismelor pe care le cuprinde. În general, o diversitate mare a microbiotei este indicatorul unei flore intestinale sănătoase. Scăderea diversității fiziologice poate fi manifestarea unei disbioze, fiind frecvent asociată cu o creștere a speciilor bacteriene potențial patogene (care nu aparțin claselor Bacteroidia sau Clostridia). Obiceiurile alimentare influențează flora intestinală, cu favorizarea dezvoltării anumitor specii bacteriene. Microbiomul intestinal uman este împărțit în trei enterotipuri care corespund bacteriilor dominante. Indiferent de naționalitate, sex, vârstă și greutate corporală, există o corelație între germeii care domină din punct de vedere cantitativ și restul conținutului microbiomului.

Enterotip I: microorganismul predominant este *Bacteroides* spp., frecvent asociat cu *Parabacteroides*, energia fiind generată în principal din carbohidrați și proteine, prin procesul de fermentație.

Enterotip II: specia bacteriană predominantă este *Prevotella* spp., frecvent asociată cu *Desulfovibrio* spp. (aceste bacterii au capacitatea de a degrada mucina de la nivelul mucoasei intestinale).

Enterotip III: microorganismul dominant este *Ruminococcus* spp., cu prezența frecventă a *Akkermansia*. Glucidele produse în urma degradării mucinei sunt absorbite, cu traversarea membranei celulare prin mecanisme speciale de transport. Deși biosinteza vitaminelor este prezentă la toate cele trei enterotipuri, enterotipul I produce biotina, enterotipul II produce tiamina, iar enterotipul III este implicat în biosinteza hemului. Unii autori indică faptul că obiceiurile alimentare de lungă durată pot modifica enterotipul. În unele studii, enterotipul dominat de *Bacteroides* spp. este asociat cu enterotipul dominat de *Ruminococcus*.

Arumugan M et al.: Enterotypes of the Human Gut Microbiome. *Nature*, 473, 2011; Knights D et al.: Rethinking "Enterotypes". *Cell Host & Microbe*, 16, 2014
Wu GD et al.: Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 334, 2011

Tulburări intestinale

Boli inflamatorii intestinale

Etiologia bolilor inflamatorii intestinale este rezultatul unei interacțiuni complexe a factorilor genetici, imunologici, de mediu și a microbiomului intestinal. De obicei, în cadrul puseului acut din colita ulcerativă sau boala Crohn, poate fi observată scăderea diversității microbiomului intestinal. Conform unor autori, examinarea în paralel a biopsiilor de țesut și a materiilor fecale nu a evidențiat diferențe în compoziția microbiomului în cazul celor două boli inflamatorii. Comparativ cu indivizii sănătoși, pacienții cu boli inflamatorii intestinale prezintă o proporție semnificativ crescută de *Bacteroides* spp., *Fusobacteria* și *Proteobacteria* (în special *E.coli* și *Enterobacteria* spp.). *Bacteroides* spp. sunt detectate în biofilmul mucoasei intestinale într-un număr crescut, acest aspect nefiind valabil în cazul colitei cu evoluție autolimitată sau a sindromului colonului iritabil. *Ruminococcus* spp., *Akkermansia muciniphila* și *Faecalibacterium prausnitzii* se regăsesc într-un procent redus la debutul bolii și în fazele acute. Datorită abilității sale de a distruge mucina, *Akkermansia muciniphila* contribuie la retenția *Faecalibacterium prausnitzii*, prin produșii de degradare ai mucinei. Acestei bacterii îi este atribuit un efect antiinflamator,

cu consecințe favorabile asupra incidenței bolii. Prezența bacteriilor Lachnospiraceae, Subdoligranulum și Butyricicoccus (bacterii formatoare de butirat) este asociată cu remisia. Raportul Firmicutes/Bacteroides este foarte scăzut în faza acută a bolii. Există unele studii cu rezultate controversate referitoare la rolul Bifidobacterium și Lactobacillus. Câteva studii indică o creștere a acestor bacterii în faza acută a bolilor inflamatorii intestinale, de aceea se recomandă prudență în utilizarea acestora ca probiotice în cazurile acute.

Gevers D et al.: *The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease*, *Cell Host & Microbe* 15, 2014 ; Kaakoush NO et al.: *Microbial Dysbiosis in Pediatric Patients with Crohn's Disease*, *Journal of Clinical Microbiology*, 50, 2012 ; Papa E et al.: *Non-Invasive Mapping of the Gastrointestinal Microbiota Identifies Children with Inflammatory Bowel Disease*, *PLoS ONE*, 7, 2012 ; Rajilic-Stojanovi M et al.: *Phylogenetic Analysis of Dysbiosis in Ulcerative Colitis During Remission*, *Inflammatory Bowel Disease*, 9, 2013 ; Swidsinski A et al.: *Spatial Organization and Composition of the Mucosal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease*, *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 2005 ; Wang W et al.: *Increased Proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus Group and Loss of Butyrate-Producing Bacteria in Inflammatory Bowel Disease*, *Journal of Clinical Microbiology*, 52, 2014

Cancer colorectal

Diferite publicații descriu apariția disproporționată a anumitor bacterii în materiile fecale în cazul pacienților cu neoplasm colorectal. Unii autori discută despre posibilitatea utilizării microbiomului ca și metodă de screening al cancerului colorectal. Comparativ cu persoanele sănătoase, cantitatea de Fusobacterium (în special *F. nucleatum*) sunt crescute. Acest aspect se observă și în cazul *Porphyromonas asaccharolytica* și *Peptostreptococcus stomatis*. Firmicutes, în special genul *Clostridia*, sunt raportate în număr scăzut, asemănător cu Actinobacteria. În anumite studii, rapoartele privind prezența Bacteroidetes variază. *Bifidobacterium* spp. pare a fi un reglator pozitiv al imunității anti-tumorale.

Kostic A et al.: *Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma*, *Genome Research*, 22, 2012 ; Siva A et al.: *Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy*, [Scienceexpress/sciencemag.org/content/early/recent/1116](http://scienceexpress/sciencemag.org/content/early/recent/1116), 2015 ; Zeller G et al.: *Potential of fecal microbiota for earlystage detection of colorectal cancer*, *Molecular Systems Biology* 10, 2014

Sindromul colonului iritabil

Pacienții cu sindromul colonului iritabil prezintă, de obicei, un raport Firmicutes/Bacteroides crescut. Acest aspect este, de asemenea, demonstrat în depresie, astfel încât se poate discuta despre o dereglare a axului “creier-intestin”. În urma unor studii, a reieșit faptul că Bifidobacteriile sunt frecvent reduse din punct de vedere cantitativ, în timp ce modificarea numărului de Bacteroides, Lactobacilli și *E. coli* nu este foarte clară. O creștere procentuală poate fi observată în cazul unor tulpini de *Ruminococcus* spp. și *Alistipes* spp.

Kelly J et al.: *Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders*, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 2015 ; Saulnier DM et al.: *Gastrointestinal Microbiome Signatures of Pediatric Patients with Irritable Bowel Syndrome*, *Gastroenterology*, 141, 2011 ; Swidsinski A et al.: *Spatial Organization and Composition of the Mucosal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease*, *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 2005 ; Zhuang X et al.: *Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 10, 2016

Enterocolita necrozantă

Enterocolita necrozantă este o boală severă la nou-născuți, cu o rată crescută de morbiditate și mortalitate, fiind frecventă în special la prematuri (născuți înainte de săptămâna 32 de sarcină) și la nou-născuții cu greutate mică la naștere. Enterocolita necrozantă implică o boală inflamatorie a mucoasei intestinale (intestinul subțire și gros) determinată de bacterii. Numeroase studii au arătat faptul că pot să survină modificări tipice la nivelul florei intestinale cu până la 3 săptămâni înainte ca boala să devină manifestă din punct de vedere clinic. De exemplu, o creștere semnificativă a numărului de Enterobacteriaceae, în special *Klebsiella* spp., poate fi considerată o avertizare în ceea ce privește dezvoltarea bolii. O creștere a numărului de *Clostridium perfringens* sugerează un risc pentru dezvoltarea bolii, cu manifestări mult mai severe. Bifidobacteriile și lactobacilii se regăsesc în cantități scăzute în scaunul nou-născuților afectați.

Claud EC et al.: *Bacterial Community Structure and Functional Contributions to Emergence of Health or Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants*, *Microbiome*, 20, 2013 ; Heida FH et al.: *A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study*, *Clinical Infectious Diseases*, 62, 2016 ; Kroll S.: *Dysbiosis Anticipating Necrotizing Enterocolitis in Very Premature Infants*, *European Microbiome Congress*, 2016 ; Patel RM et al.: *Intestinal Microbiota and its Relationship with Necrotizing Enterocolitis*, *Pediatric Research*, 78, 2015 ; Sim K et al.: *Dysbiosis Anticipating Necrotizing Enterocolitis in Very Premature Infants*, *Clinical Infectious Diseases*, 60, 2015

Obezitate

O varietate de publicații atestă legătura dintre obezitate și modificarea compoziției microbiomului intestinal. Prin descompunerea eficientă a nutrienților nedigerati, bacteriile intestinale pot furniza organismului energie suplimentară. Mai ales bacteriile care aparțin încrengăturii Firmicutes pot metaboliza fibrele din dietă în acizi grași cu lanț scurt. Un număr crescut de Firmicutes poate determina o absorbție mai mare de calorii, determinând astfel creșterea în greutate. În cazul persoanelor supraponderale se observă un raport Firmicutes/Bacteroidetes crescut și o alfa diversitate scăzută a microbiomului intestinal comparativ cu persoanele normoponderale. În ultimii ani, au fost identificate o serie de specii bacteriene reduse cantitativ în cazul persoanelor supraponderale (de exemplu, Akkermansia muciniphila, Lactobacillus gasseri, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus, Butyrivibrio, Alistipes, Akkermansia, Coprococcus, Methanobrevibacter).

Flint HJ et al.: The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9, 2012; Le Chatelier et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature 500 2013

Diabetul zaharat de tip 2

Diabetul zaharat de tip 2 este o tulburare a metabolismului glucidelor, în care insulina este prezentă, dar are efect scăzut la nivel celular. Această rezistență la insulină determină o creștere a glucozei sanguine. Obezitatea reprezintă un factor de risc principal pentru această afecțiune. Patogeneza exactă a bolii nu este cunoscută în întregime. La pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2 au fost observate modificări tipice ale microbiomului intestinal. Publicații recente sugerează faptul că aceste schimbări ale florei intestinale sunt direct implicate în patogeneza diabetului zaharat de tip 2. Datorită unei perturbări a permeabilității intestinale, componentele bacteriene mențin un nivel scăzut de inflamație, observat în obezitate și diabetul zaharat de tip 2. Mecanismele exacte prin care este afectată permeabilitatea intestinală în cazul persoanelor cu diabet și obezitate nu sunt deplin cunoscute.

Diamant M et al.: Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? Obesity Reviews 12, 2011; Everard A et al.: Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 27, 2013

Afecțiuni cardiovasculare

Studii recente au descoperit o legătură între microbiomul intestinal și ateroscleroză. Metaboliții (colina, fosfatidilcolina și Lcarnitina) din alimente sunt metabolizați de către microbiomul intestinal în trimetilamină, care va fi oxidată la nivel hepatic în N-oxid trimetilamină (TMAO). În studiul Framingham Heart, acest metabolit s-a dovedit a fi unul dintre puținii parametri din ser cu valoare prognostică pentru dezvoltarea ulterioară a unei boli cardiovasculare la pacienții încă sănătoși. Bacteriile responsabile pentru formarea trimetilaminei nu au fost identificate în totalitate, dar Desulfococcus desulfuricans și Tenericutes par a fi implicate în acest proces. În plus, creșterea permeabilității mucoasei intestinale pentru produsele metabolice bacteriene poate determina inflamația cronică a peretelui arterial. La pacienții bolnavi, a fost identificat un procent crescut de bacterii din genul Collinsella, în timp ce Eubacterium, Roseburia și Bacteroides spp. sunt prezente mai ales la persoanele sănătoase.

Ferguson JF et al.: Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association, Circular Cardiovascular Genetics, J9, 2016; Karlsson FH et al.: Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nature Communications, 3, 2012; Senthong V et al.: Plasma Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbe-Generated Phosphatidylcholine Metabolite, Is Associated With Atherosclerotic Burden. Journal of the American College of Cardiology, 67, 2016; Wilson Tang WH et al.: The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. The Journal of Clinical Investigation, 124, 2014

Poliartrita reumatoidă

O serie de studii au demonstrat faptul că persoanele cu poliartrită reumatoidă prezintă o frecvență scăzută a grupurilor Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella și Eubacterium rectale – Clostridium coccoides. Lactobacillus și Prevotella spp., în special P. copri, pot fi prezente în stadiile precoce. În fazele acute ale bolii poate fi observată o proporție crescută de Lactobacillus salivarius, Gordonibacter pamelaee și Clostridium asparagiforme, respectiv o prezență redusă a Haemophilus spp.

Campbell AW et al.: Autoimmunity and the Gut, Autoimmune Diseases, 2014; Scher JU et al.: Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis.; eLife, 2, 2013; Wu X et al.: Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis, International Journal of Molecular Science, 17, 2016 Gevers D et al.: The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease, Cell Host & Microbe 15, 2014 ; Kaakoush NO et al.: Microbial Dysbiosis in Pediatric Patients with Crohn's Disease. Journal of Clinical Microbiology, 50, 2012 ; Papa E et al.: Non-Invasive Mapping of the Gastrointestinal Microbiota Identifies Children with Inflammatory Bowel Disease. PLoS ONE, 7, 2012 ; Rajilic-Stojanovi M et al.: Phylogenetic Analysis of Dysbiosis in Ulcerative Colitis During Remission. Inflammatory Bowel Disease, 9, 2013 ; Swidsinski A et al.: Spatial Organization and Composition of the Mucosal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Clinical Microbiology, 43, 2005 ; Wang W et al.: Increased Proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus Group and Loss of Butyrate-Producing Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Clinical Microbiology, 52, 2014