



Il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale per salute dell'individuo poiché implicato nello sviluppo e funzionalità del sistema immunitario, nella regolazione delle funzioni digestive e metaboliche e nello svolgimento delle funzioni neurologiche.

Studi di associazione genomica (GWAS) hanno identificato diversi geni correlati ad una maggiore suscettibilità a patologie infiammatorie intestinali, alterata funzionalità dell'omeostasi intestinale e alterazione del microbiota intestinale. Tra queste varianti polimorfiche a livello del gene PTPN2.

Il gene PTPN2 codifica per una proteina membro della famiglia della proteina tirosina fosfatasi (PTP). PTPN2 è coinvolta nella risposta dei recettori dei linfociti B e T e gioca un ruolo importante nella funzione cellulare immunitaria e nella omeostasi intestinale.

La perdita di funzionalità del gene PTPN2 ha conseguenze su diversi aspetti dell'immunità innata e adattativa inclusa la funzione della barriera epiteliale intestinale, autofagia e lo sviluppo/attivazione delle cellule T, alterazione nella funzionalità dei linfociti T helper, che svolgono un ruolo fondamentale nel sistema immunitario, producendo una risposta specifica per ogni tipo di sostanza ritenuta estranea. L'alterazione nella produzione di linfociti T helper porta ad una maggiore suscettibilità ad infiammazione intestinale e alterazione del microbiota intestinale.

Varianti polimorfiche a livello del gene PTPN2 causano una diminuzione della funzionalità della proteina-tirosin-fosfatasi non recettoriale di tipo 2, influenzando l'omeostasi intestinale e contribuendo alla patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali (IBD).

Yilmaz et al., 2018 ha evidenziato come i soggetti con colite ulcerosa e la presenza di una variante genetica del PTPN2 presentassero una composizione batterica intestinale alterata, con aumento delle famiglie Clostridialeceae e Lachnospiraceae e una riduzione dei batteri del genere Roseburia, rispetto ai controlli (individui sani). Nei pazienti con Morbo di Crohn (CD), invece, è stato identificato una riduzione di Faecalibacterium spp. (Clostridiaceae), Bilophila spp. (Desulfovibrionaceae), Coprococcus spp. (Lachnospiraceae) e di specie appartenenti alle famiglie Erysipelotrichaceae, Clostridiaceae e Ruminococcaceae, mentre specie batteriche appartenenti alla famiglia delle Bacteroidaceae sono risultati aumentati rispetto ai controlli (individui sani).

Sharp et al., 2018 analizza un'ulteriore variante polimorfica del gene PTPN2 evidenziando la sua correlazione con suscettibilità al Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) con aumento delle citochine proinfiammatorie e conseguente incremento dell'apoptosi e infiammazione nei tessuti intestinali in soggetti affetti da artrite reumatoide e Morbo di Crohn.



Il sistema immunitario è finemente regolato da una serie di reazioni enzimatiche e la efficacia si traduce in una rapida attivazione, ma anche in una fine regolazione dei meccanismi di spegnimento, al fine di non recare danno all'organismo stesso.

Le cellule principalmente coinvolte nella risposta immunitaria sono i linfociti, in particolare i linfociti T regolatori, una cui disfunzione potrebbe essere una delle concause dell'insorgenza dell'autoimmunità e quindi potenzialmente anche del diabete mellito di tipo 1. In pratica, la non efficacia di questo sistema di controllo potrebbe favorire la nascita di risposte immunitarie contro proteine (dette antigeni) che sono espresse dalle cellule producenti l'insulina e quindi scatenare alla fine la loro distruzione.

Recenti studi indicano che una variante del gene PTPN22 che codifica per la proteina tirosina fosfatasi non recettoriale di tipo 22 (PTPN22) influenzi l'infiammazione intestinale modulando la risposta dell'ospite al microbiota intestinale. Questa variante è stata associata ad aumento del rischio di sviluppare un ampio numero di disturbi autoimmuni, tra cui artrite reumatoide, colite, malattia celiaca, diabete di tipo 1, infiammazione intestinale cronica, lupus eritematoso, morbo di Crohn, tiroide di Hashimoto.

La PTPN22 è espressa esclusivamente nelle cellule immunitarie e funge da importante regolatore negativo dell'attivazione delle cellule T e B, regola la segnalazione di interferone di tipo 1 e di tipo 2 ed è coinvolta nell'attivazione dell'inflammasoma. Inoltre la PTPN22 influenza le vie di segnalazione indotte dal muramil-dipeptide (MDP) del prodotto della parete cellulare batterica. Utilizzando sia cellule murine isolate da topi privi del gene PTPN22 (PTPN22 -/-) che cellule umane private dell'espressione del gene PTPN22, è stato possibile dimostrare che il gene PTPN22 controlla la generazione e la funzione di un gruppo di cellule regolatorie denominate Treg FoxP3+, fattori di trascrizione della famiglia forkhead espresso dai linfociti T regolatori.

Una perdita di funzione della PTPN22 promuove l'autofagia, una via cellulare principalmente coinvolta nella rimozione dal citosol di proteine e organelli danneggiati. I difetti nell'autofagia causano una compromissione della funzione cellulare e un aumentato rischio di sviluppare IBD. Oltre ai cambiamenti nella composizione del microbiota differenze nell'espressione degli AMP: è possibile che PTPN22 influenzi il rilascio di AMP attraverso la regolazione dell'autofagia.

In un recente studio (Spalinger et al., 2019) l'allevamento di topi WT con topi PTPN22 - / - ha mostrato che il fenotipo dei topi PTPN22 - / - è trasmissibile, possibilmente mediato dal microbiota. In linea con questo, gli studiosi hanno trovato profonde differenze all'interno del microbiota intestinale, sia allo stato basale che anche dopo l'induzione della colite cronica (mediante DSS, Dextrano Sodio Solfato): la presenza di PTPN22 ha comportato un aumento dei livelli di batteri potenzialmente benefici, come *Lactobacillus*, e una riduzione di potenziali agenti patogeni, come il *Turicibacter sanguinis*. Al contrario, i topi PTPN22 - / - hanno mostrato un aumento caratteristico di *Akkermansia* e *Ruminococcus* nei pazienti con colite acuta.



MICROBIOTA ITESTINALE: POLIMORFISMI CHE NE INFLUENZANO L'EQUILIBRIO APOA5 – APOLIPOPROTEINA A5

Predisposizione alla sindrome metabolica

La Sindrome Metabolica (SM) rappresenta una combinazione di fattori di rischio cardio-metabolico tra cui obesità addominale, insulino-resistenza, ipertensione e dislipidemia. Quest'insieme di fattori aumenta la predisposizione allo sviluppo di diabete di tipo 1 e patologie cardiovascolari.

Il gene APOA5, che codifica per l'apolipoproteina A-V (ApoA-V), è stato associato alla predisposizione a sviluppare la SM, in relazione all'alimentazione e allo stile di vita. Questo gene si trova sul cromosoma 11 in posizione 11q23, è formato da 4 esoni e 3 introni. Nell'uomo è espresso quasi esclusivamente nel tessuto epatico e, in misura minore, nel piccolo intestino.

ApoA-V, l'apolipoproteina codificata da APOA5, è un regolatore chiave dei livelli plasmatici di trigliceridi (TG) il cui aumento rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di aterosclerosi e patologie cardiovascolari.

Sono stati studiati diversi polimorfismi del gene APOA5 che codifica per tale proteina, di solito trovati associati ad ipertrigliceridemia, ma il meccanismo d'azione, soprattutto nell'uomo, è ancora poco chiaro. I meccanismi suggeriti in letteratura sono diversi: il primo meccanismo suppone che APOA5 funzioni come attivatore della lipoprotein-lipasi aumentando il metabolismo delle particelle ricche di TG; un altro meccanismo prevede un possibile effetto di APOA5 sulla secrezione delle particelle VLDL; infine, la terza possibilità riguarda l'accelerazione della captazione da parte del fegato dei resti delle lipoproteine.

Uno studio condotto da Zhu et al. (2014) sui bambini obesi o in sovrappeso ha identificato un aumento delle frequenze degli SNPs rs662799 e rs651821 nel gene APOA5 rispetto ai controlli. Tale risultato suggerisce che le varianti genetiche nel gene APOA5, possono influenzare la suscettibilità dell'individuo all'obesità, correlando con l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) e con il rischio di innalzare i livelli di trigliceridi totali e colesterolo LDL.

La sindrome metabolica origina da una serie completa di interazioni tra genoma, dieta, stile di vita e ambiente. Il microbiota intestinale gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo dell'ospite ed un'alterata flora microbica intestinale può predisporre a sviluppare SM. Lim et al. (2017) hanno valutato l'associazione tra SM e microbiota intestinale, in particolare investigando la presenza di polimorfismi nel gene APOA5 (associato ad un aumento del rischio di SM). I risultati dello studio hanno messo in risalto come i soggetti con il polimorfismo positivo presentano una riduzione delle famiglie Actinobacteriaceae e Bifidobacteriaceae, condizione predisponente alla SM.



L'intestino non solo gioca un ruolo fondamentale nella digestione e assorbimento dei nutrienti ma anche nell'eliminazione di batteri e virus patogeni ingeriti. La composizione e i metaboliti del microbiota intestinale influiscono sull'immunità dell'ospite, pertanto un microbiota intestinale in equilibrio risulta fondamentale per l'omeostasi intestinale.

L'alterazione quantitativa e qualitativa della comunità microbica intestinale viene definita come condizione di disbiosi che caratterizza sia le infiammazioni acute del tratto gastrointestinale sia altre condizioni associate all'infiammazione, inclusa l'infiammazione associata all'invecchiamento (inflammaging).

Le cellule di Paneth risiedono alla base delle piccole cripte intestinali, secernono α -defensine e contribuiscono all'immunità enterica innata attraverso potenti attività microbicide oltre che essere implicate nella regolazione del microbiota intestinale. Le defensine costituiscono una famiglia di peptidi antimicrobici e citotossici coinvolti nella difesa dell'ospite.

Il microbiota intestinale cambia in risposta a differenti livelli di α -defensina.

È stato evidenziato che alterazioni nella secrezione di α -defensina da parte delle cellule di Paneth sono coinvolte nell'insorgenza e nella patologia di alcune malattie, come le malattie infiammatorie intestinali, l'obesità o la malattia acuta del trapianto contro l'ospite (aGVHD). Una diminuzione del numero e anomalie morfologiche delle cellule di Paneth portano alla condizione di disbiosi intestinale attraverso una riduzione o disfunzione della secrezione di α -defensina, con conseguente insorgenza di alcune condizioni patologiche.

Il gene DEFA5 (Defensin Alpha 5) codifica per la proteina α -Defensina 5.

La presenza del polimorfismo indagato a livello del gene DEFA5 è protettivo verso lo sviluppo di aGVHD e colite.

Rashidi et al.,2019 evidenzia nei soggetti con la variante polimorfica una maggiore abbondanza di *Odoribacter splanchnicus*. *Odoribacter splanchnicus* è un batterio commensale anaerobico facente parte del phylum dei Bacteroidetes con effetti benefici sull'individuo data la sua attività di produttore di acido butirrico.

Il butirrato è un acido grasso a catena corta con proprietà antinfiammatorie, implicato nell'immunità mucosale, nella protezione della barriera intestinale e nella riduzione di aGVHD. Inoltre la presenza di *Odoribacter splanchnicus* è correlata con la minore capacità dell'individuo di produrre citochine infiammatorie.