

19. settembre

## La terapia antibiotica orale distrugge la barriera mucosa del colon

*Una barriera è fatta di idee, non di cose.  
Mark Cane*

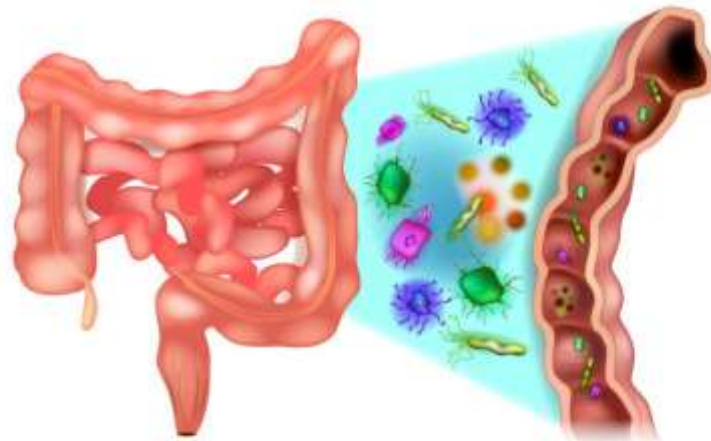
Gli antibiotici sono un'ampia famiglia di farmaci che interrompono molteplici processi cruciali nei microbi. Dalla loro scoperta, gli antibiotici sono diventati terapie salvavita utilizzate per trattare le infezioni microbiche. L'uso prolifico di antibiotici sia in medicina che in agricoltura ha portato all'aumento di microbi resistenti agli antibiotici, che rappresentano una sfida importante per l'assistenza sanitaria moderna.

Questo uso estensivo di antibiotici si basa sul presupposto che, a parte i problemi di tossicità quando usati in grandi dosi, gli antibiotici interrompono i processi biologici nei microbi e non nell'ospite. Tuttavia, recenti ricerche su animali privi di germi (GF) stanno iniziando a scoprire gli effetti trascurati che gli antibiotici hanno sull'ospite

La crescente esposizione agli antibiotici nei secoli passati è stata collegata a molteplici malattie che sono ora comuni nei paesi industrializzati. Ad esempio, un'interazione tra dieta e alterazione del microbiota intestinale indotta dagli antibiotici è associata a obesità e diabete

Un altro gruppo di malattie con prevalenza crescente nel mondo industrializzato sono le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Mentre l'eziologia esatta delle IBD non è chiara recenti studi epidemiologici hanno mostrato un forte legame dose-dipendente tra queste malattie e l'uso di antibiotici. Studi sui topi hanno dimostrato che i cambiamenti nutrizionali insieme all'uso di antibiotici possono guidare l'infiammazione intestinale Tuttavia, il meccanismo esatto non è completamente compreso.

Lo strato di muco del colon separa l'ospite dai trilioni di microbi che abitano il lume intestinale Se questa barriera di muco viene violata, i batteri possono invadere l'epitelio intestinale dell'ospite e innescare una risposta proinfiammatoria La rottura di questa barriera è un segno distintivo delle IBD e forse un fattore trainante nello sviluppo di queste malattie



Il trattamento antibiotico nei topi porta alla traslocazione e all'assorbimento di batteri nei linfonodi che drenano l'intestino, predisponendo allo sviluppo di infiammazione intestinale. Tuttavia, non è chiaro se gli antibiotici danneggino direttamente la barriera di muco.

I ricercatori del Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed (Israel) e del Department of Molecular Biology, Umeå University (Sweden)



hanno pochi giorni fa pubblicato il report .

*Sawaed J et al*  
**Antibiotics damage the colonic mucus barrier  
in a microbiota-independent manner.**  
*Sci Adv. 2024 Sep 13;10(37):eadp4119.*

Hanno ipotizzato che gli antibiotici influenzino l'integrità della barriera di muco, che consente la penetrabilità batterica e predispone all'infiammazione intestinale.

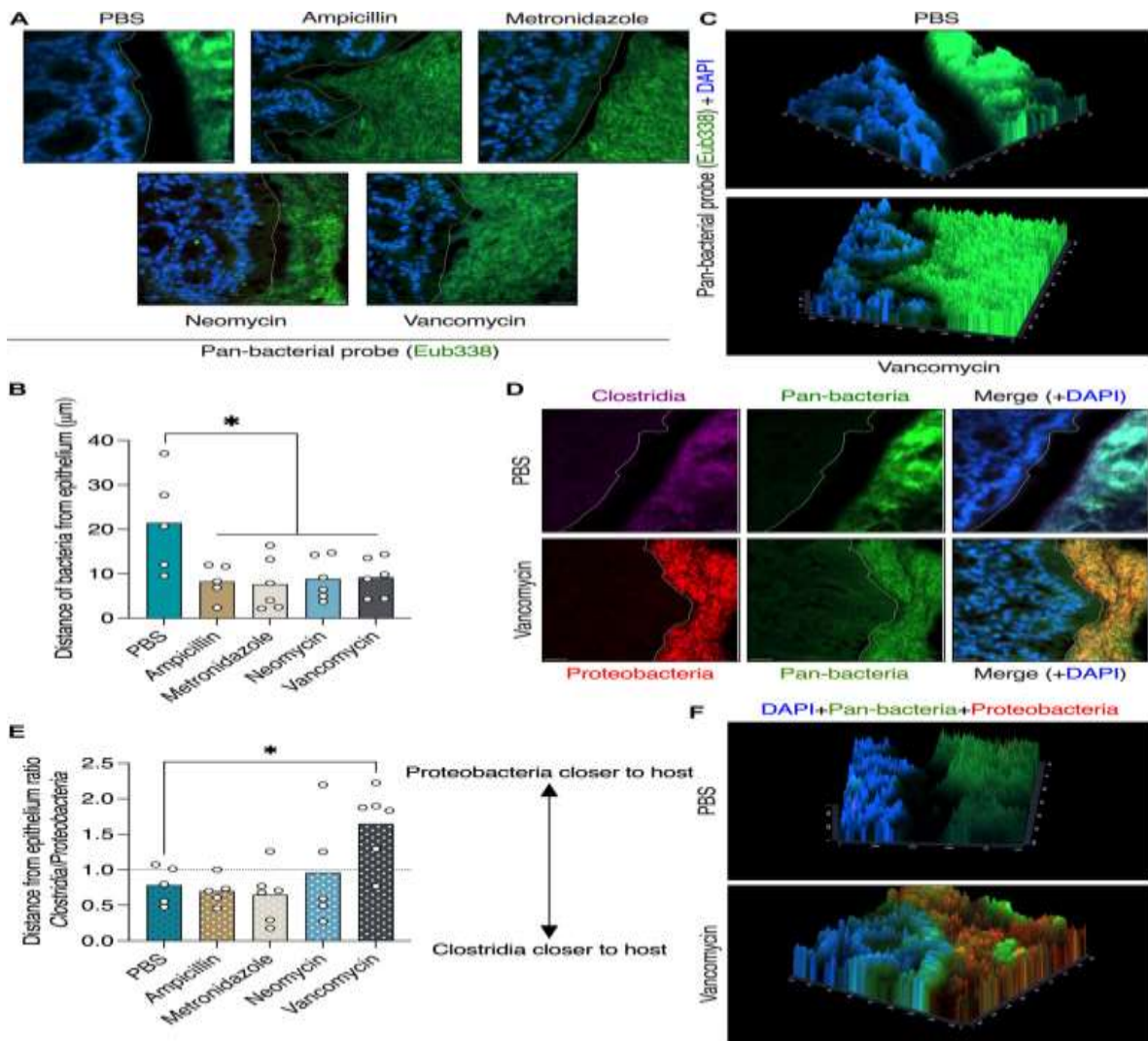
Hanno così scoperto che il trattamento antibiotico ha portato alla rottura della barriera di muco del colon e alla penetrazione di batteri nello strato di muco.

Utilizzando il trapianto di microbiota fecale, il sequenziamento dell'RNA seguito da apprendimento automatico, misurazioni della secrezione di muco ex vivo e trattamento antibiotico di topi privi di germi, hanno determinato che gli antibiotici inducono stress del reticolo endoplasmatico nel colon che inibisce la secrezione di muco del colon in modo indipendente dal microbiota.

Questo difetto di secrezione di muco indotto dagli antibiotici ha portato alla penetrazione di batteri nello strato di muco del colon, alla traslocazione di antigeni microbici nella circolazione e all'esacerbazione delle ulcerazioni in un modello murino di IBD.

**Pertanto, l'uso di antibiotici potrebbe predisporre all'infiammazione intestinale impedendo la produzione di muco.**

## La terapia antibiotica orale distrugge la barriera mucosa del colon.



A) Immagini FISH di tessuti del colon da topi trattati per via orale con antibiotici come indicato. I batteri sono colorati in verde e i nuclei dell'ospite in blu. Le linee bianche tratteggiate segnano il bordo dell'epitelio dell'ospite. Barre di scala, 20  $\mu\text{m}$ .

B) Quantificazione della distanza tra batteri luminali ed epitelio dell'ospite come in (A).

C) Immagini di intensità fluorescente di sezioni del colon da topi trattati come indicato. I batteri sono rappresentati dal segnale verde e l'epitelio dell'ospite dal segnale blu. DAPI, 4',6-diamidino-2-fenilindolo.

D) Immagini FISH di tessuti del colon da topi trattati con antibiotici come indicato e colorati con le sonde indicate. Le linee bianche tratteggiate segnano il bordo dell'epitelio dell'ospite. Barre di scala, 20  $\mu\text{m}$ .

E) Quantificazione del rapporto delle distanze tra *Clostridia* o *Gammaproteobacteria* e l'epitelio dell'ospite come in (D).

F) Immagini di intensità fluorescente di sezioni del colon da topi trattati come indicato. I panbatteri sono rappresentati dal segnale verde, i *gammaproteobatteri* dal segnale rosso e l'epitelio ospite dal segnale blu. (B ed E) Ogni punto rappresenta un topo. Sono state prese almeno 25 misurazioni per topo. Analisi della varianza unidirezionale (ANOVA). \*  $P < 0,05$ .