Ekaia, 2023, 43, 149-170
https://doi.org/10.1387/ekaia.23519

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Hesteetako hanturazko gaixotasuna: patogenia, tratamenduak eta mikrobiotan oinarritutako biomarkatzaileak

(Inflammatory Bowel Disease: pathogenesis, treatments and microbiota-based biomarkers)

Ainize Peña-Cearra[1,2]*, Asier Fullaondo*[2]*, Leticia Abecia*[1]

[1] Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU-Leioa, Bizkaia)

[2] Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU-Leioa, Bizkaia)

LABURPENA: Hesteetako hanturazko gaixotasunak (HHG, ingelesez IBD) bi gaixotasun idiopatiko ezberdin biltzen ditu, ultzeradun kolitisa (UK) eta Crohn-en gaixotasuna (CG). Biak batez ere hesteari eragiten dioten gaixotasun kronikoak, heterogeneoak eta larriak dira. HHGa handitzen ari den gaixotasun globala da, eta haren intzidentzia eta prebalentzia areagotuz doa mundu osoan. UKaren kausa zehatza ezezaguna bada ere, uste da mikrobiotaren, sistema immunearen, ostalariaren genetikaren eta ingurumen-faktoreen arteko elkarrekintza konplexuaren ondorioz sortzen dela. Genomikako teknologia berriek HHG-pazienteetan mikrobiotaren osaeran eta funtzioan aldaketak identifikatzea ahalbidetu dute. Aldaketa horiek disbiosia bezala ezagutzen dira. Lortutako datu kliniko eta esperimentalak, disbiosia, HHGen funtsezko eragile gisa finkatzen dute, nahiz eta oraindik argi egon ez kausa edo ondorioa den. Gaur egun **HHGaren aurkako tratamendu ugari dauden arren, ez dago sendabiderik**. Paziente larrietan sintomatologia arintzeko, TNF inhibitzaileak dira gehien erabiltzen den tratamendua. Hala ere, pazienteen heren batek ez dio tratamenduari erantzuten eta beste heren batek denborarekin erantzuna galtzen du. Gainera, tratamenduei lotutako kostu ekonomikoa etengabe handitzen ari da, batez ere tratamendu biologikoen kostuengatik. HHGa duten gaixoen hesteetako mikrobiota baliagarri bilakatzen ari da gaixotasuna diagnostikatzeko, gaixotasunaren larritasuna zehazteko eta tratamenduarekiko erantzuna iragartzeko, hau da, mikrobiotaren osaera biomarkatzaile gisa erabil daiteke. Izan ere, giza gorotzetako mikrobiota biomarkatzaile esperantzagarri eta ez-inbaditzaile bihurtu da. Mikrobiotaren azterketak HHGa duten gaixoak sailkatzeko aukerak gehitzen ditu, eta tratamendu pertsonalizatuen aukera zabaldu.

HITZ GAKOAK: hesteetako hanturazko gaixotasuna, Crohn-en gaixotasuna, ultzeradun kolitisa, patogenia, tratamenduak, hesteetako mikrobiota.

ABSTRACT: *Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses two types of idiopathic intestinal diseases, ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Both are chronic, heterogeneous, and severe inflammatory disorders that primarily affect the intestine. IBD has emerged as a global disease with a sharp increase in worldwide incidence and prevalence. Although the specific underlying cause of UC is unknown, it is considered the result of a complex interaction between the microbiota, immune system, host genetics and environmental factors. The advent of new technologies has enabled the identification of disturbed microbiota composition and function and reduced microbial diversity in IBD patients, termed dysbiosis. Obtained clinical and experimental data points dysbiosis as a key player in IBD pathogenesis, but it is still unclear whether it is the cause of consequence. Although a wide range of therapies are approved for use as treatment for IBD, there is no cure. TNF inhibitors are frequently used to induce clinical remission in severe patients, however a roughly one third of the patients may not respond, and another third may lose response over time. In addition, the cost associated with IBD treatments is increasing over time, mainly due the costs associated with the biologic treatment. Emerging evidence has pointed towards gut microbiota to find a set of biomarkers for diagnosis, and for prediction of disease severity and infliximab treatment response in IBD patients. The human fecal microbiota harbors promising and non-invasive biomarkers, which emphasizes its potential ability to stratify IBD patients and apply personalized therapy for optimal outcomes.*

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pathogenesis, treatments, gut microbiota.

**** Harremanetan jartzeko / Corresponding author:*** Ainize Peña-Cearra. Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia. – ainize.pena@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0003-3855-6664

Nola aipatu / How to cite: Peña-Cearra, Ainize; Fullaondo, Asier; Abecia, Leticia (2023). «Hesteetako hanturazko gaixotasuna: patogenia, tratamenduak eta mikrobiotan oinarritutako biomarkatzaileak». *Ekaia*, 43, 2023, 149-170. (https://doi.org/10.1387/ekaia.23519).

Jasotze-data: 2022, martxoak 15; Onartze-data: 2022, abenduak 3.

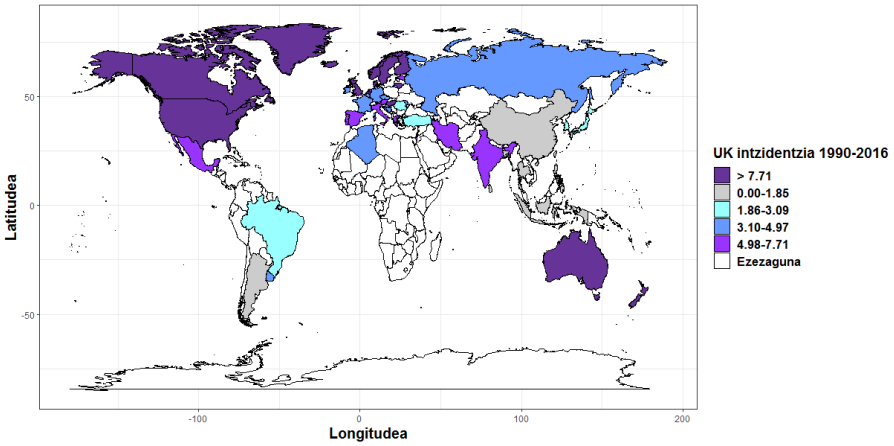
ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

HHGa traktu gastrointestinalaren hanturazko eritasun idiopatiko, kronikoa eta errepikakorra da. HHGaren etiologia ezezaguna bada ere, hesteetako mikrobioen aurkako erantzun immune aberrantea da hipotesirik onartuena, beti ere genetikoki sentikorra den ostalari batean eta ingurumen-faktoreek baldintzatuta [1]. HHGaren bi forma nagusiak Crohn-en gaixotasuna (CG) eta ultzeradun kolitisa (UK) dira. CGa digestio-hodiaren geruza guztiei, mukosatik serosara, eragiten dien hesteetako hantura etena da, eta traktu gastrointestinalaren edozein segmentutan koka daiteke, hau da, ileon distalean, itsuan nahiz kolonean. CGa ez bezala, UKa kolonera eta ondestera mugatzen da, eta etengabeko eta azaleko hantura eragiten du [2].

HHGak gaur egungo mundu mailako gaixotasunak dira eta azken hamarkadetan, haien intzidentzia eta prebalentzia etengabe handitu dira industrializazioari esker. Gizakien osasunean eragin handia izan du industrializazioak, garraioa, nekazaritza, ekoizpena, urbanizazioa eta dieta izugarri aldatuz [3]. UKaren intzidentzia (>7,71 kasu berri/100.000 biztanle) eta prebalentzia (>198 kasu/100.000 biztanle) herrialde garatuetan nagusi dira, batez ere Ipar Europan, Ipar Amerikan eta Australian (1. irudia) [4-6]. Hala ere, Espainiak intzidentzia (4,98-7,71 kasu berri/100.000 biztanle) eta prebalentzia (101-198 kasu/100.000 biztanle) handia du [6, 7]. Gaur egun, HHGaren prebalentziak, Ipar Amerikan eta Ipar Europan, biztanleria osoaren % 0,3 gainditzen du [6]. Europan, UKarekin erlazionatutako urteko zuzeneko eta zeharkako kostuak 12.500-29.100 milioi eurokoak direla kalkulatzen da [8].



1. irudia. UKaren mundu mailako intzidentzia (1990-2016). Datuak 100.000 biztanleko UK-kasu berri gisa erakusten dira eta Kaplan *et al*. (2019)-tik moldatu dira [5].

2. **ARRISKU-FAKTOREAK**

HHGaren etiologia neurri handi batean ezezaguna izaten jarraitzen badu ere, uste da sentikortasun genetikoaren, kanpoko ingurumen-faktoreen, erantzun immune alteratuen eta heste-mikrobiotaren desorekaren konbinaziotik sortzen dela [9].

2.1. **Genetika**

Teknologia genomikoen aurrerapenek —esate baterako, genoma osoko asoziazio azterketak— HHGari lotutako gene-locus asko identifikatzea ahalbidetu dute. Hori dela eta, HHG-pazienteetan 240 arrisku locus baino gehiago identifikatu dira, CGaren eta UKaren artean soilik 30 partekatzen direlarik [2]. 2001ean, lehen aldiz, zelula barneko NOD2 errezeptorean mutazio bat CGarekin lotu zen, helduen % 7an eta umeen % 10ean agertzen dena [10,11]. NOD2 genea mutatua duten gaixoek normalean gaixotasun larriagoa izan ohi dute. Beste aldaketa genetiko batzuek hesteetako mikrobiotan eragina dute, hala nola ATG16L1, NOD2 eta LRRK2 geneetako polimorfismoek. Gene horiek Paneth zelulen mikrobioen aurkako peptidoen jariakinaren murrizketarekin lotuta daude [12]. Hainbat ikerketak, epitelio-funtzioekin erlazionatutako gene-aldaera espezifikoak (HNF4A, CDH1 eta LAMB1) identifikatu dituzte UK-pazienteetan. UKan eta CGan, funtzio immunearekin eta zitokinen ekoizpenarekin lotutako geneetan polimorfismoak ere deskribatu dira, hala nola IL23R, IL12B, JAK2, STAT3, IL10 eta SMAD3. Azkenik, TNF seinaleztapen-bidean parte hartzen duen TNFSF15 genearen polimorfismoak ere asoziatu dira HHGaren bi formetan [13].

HHGaren sorreran genetika funtsezko eragilea da: % 30 inguruko heredagarritasuna du, eta herentzia mendeldarrari jarraitzen dioten gene eragileak aurkitu dira [14,15]. Populazioen analisietan oinarritutako ikerketek nabarmendu dute ezen, behin familian kasu bat izanda, familiako beste kideetan HHGa izateko arriskua 8 eta 10 aldiz bitartean handitzen dela [16].

2.2. **Ingurumen-faktoreak**

Ingurumen-faktoreek HHGaren garapenean ere paper garrantzitsua dute. Piovani *et al*.k HHGa garatzeko arrisku handiagorekin lotutako 9 ingurumen-faktore identifikatu zituzten: erretzea (CGa), hiriko bizimodua (HHGa), apendizektomia (CGa), amigdalektomia (CGa), antibiotikoen kontsumoa (HHGa), ahozko antisorgailuen erabilera (HHGa), freskagarrien kontsumoa (UKa), D bitaminaren gabezia (HHGa) eta *Helicobacter* espezieen presentzia (HHGa) [17]. Beste faktore batzuek ere, hala nola geografiak, estresak eta elementu psikologikoak, badute eragina [9]. Harrigarria bada ere, ikusi zen erretzeak babes-efektua zuela UKaren progresioan,

nahiz eta CGa izateko arriskua areagotu [18]. Aspirinak, antiinflamatorio ez-esteroideak eta antibiotikoek ere HHGa izateko arriskua handitzen dute. Izan ere, Danimarkako umeekin egindako kohorte-azterketa handi batek frogatu zuen antibiotikoen erabiltzaileek CGa izateko 3,41 aldiz probabilitate handiagoa dutela eta ratio hori handituz doala antibiotiko-hartualdiak gehitu ahala [19].

Azken hamarkadetan, zenbait elikagairen kontsumoa erlazionatu da UKaren intzidentziaren areagotzearekin. Sakarosa eta gantz-kontsumoa HHGrako arrisku-faktore nagusitzat hartu dira, eta UKaren arriskua murriztearekin, berriz, zuntz, fruitu, magnesio eta C bitamina hartzeak erlazionatu dira [20].

2.3. **Erantzun immunea**

HHGaren sorreran erantzun immune innatoa eta espezifikoa funtsezko faktoreak dira. Hesteetako mukosa elikagaien eta bakterio komentsalen antigenoen etengabeko eragina pairatzen ari da. Homeostasian, sistema immunologikoa gai da mikroorganismo komentsalak eta patogenoak bereizteko. Immunitate sistemaren disfuntzioak, ordea, HHG-pazienteetan ezagutzen den hesteetako hantura-erantzun aberrantea sortzen lagundu dezake.

Immunitate innatoak patogenoen aurkako lehenengo defentsa-lerroa finkatzen du, erantzun ez-espezifikoa eta azkarra [21]. Erantzuna, neutrofiloek, zelula dendritikoek, monozitoek, makrofagoek eta zelula hiltzaile naturalek (NK zelulak) eragiten dute. Zelula immune innatoek patogenoei (PAMP: Pathogen-associated molecular pattern) eta kalteei (DAMP: damage associated molecular pattern) asoziaturiko molekulen patroiak ezagutzeko errezeptoreak (PRR: Pattern recognition receptors) dituzte. Errezeptoreak aktibatzean, hanturazko erantzunak abiarazten dira, patogenoak edo ehunen kalteak deuseztatzeko [22]. HHGa duten pertsonek errezeptore horien funtzio alteratua dutela deskribatu da [23].

Immunitate innatoan ez bezala, immunitate espezifikoaren erantzunak infekzioaren osteko lehen asteetan sortzen dira [21]. Disfuntzioak, hesteetako mikrobiotaren eta immunitate-sistemaren arteko interakzioan, mikrobiotaren aurkako T linfozito efektoreen erantzuna emenda dezake [24].

2.4. **Hesteetako mikrobiota**

Etekin handiko hurrengo belaunaldiko sekuentziazio teknologien agerpenak HHG-pazienteen mikrobiotaren osaera eta funtzio aldatua eta mikrobio-aniztasunaren murrizketa identifikatzea ahalbidetu du. Horri disbiosia deritzo [25]. Lortutako datu kliniko eta esperimentalek HHGaren patoge-

niaren funtsezko eragile gisa finkatzen dute disbiosia, nahiz eta oraindik argi egon ez gaixotasunaren kausa edo ondorioa den.

Mikrobiota terminoak nitxo ekologiko jakin batean bizi diren mikrobio-komunitate bizidunei egiten die erreferentzia [26]. Hesteetako mikrobiota ekosistema askotarikoa eta konplexua da, mikroorganismoz osatua, batez ere bakterioz. Mikroorganismo gehienak hesteetan bizi dira, gutxigorabehera 10^{14} mikroorganismo ale eta 500-1000 bakterio-espezie ezberdin daude [27]. Bakterioek ostalariarekin interakzio sinbiotikoak dituzte. Ostalariak ingurune egonkorra eskaintzen du; hesteetako mikrobioek, berriz, bitaminak sintetizatzen eta zuntza digeritzen dute, ostalariarentzako funtsezkoak diren mantenugaiak sortuz. Immunitatearen garapenean ere parte hartzen dute eta patogenoen kolonizazioaren aurkako babesa eskaintzen dute [28]. Mikrobiota, batez ere Firmicutes eta Bacteroidetes filoez osatuta dago, hauek, komunitate osoaren % 90a baino gehiago izanik [29]. Beste filum subdominanteak Proteobacteria, Actinobacteria eta Verrucomicrobia dira.

Haurrek, lehen bizitza-urtearen ondoren, hesteetako mikrobiota egonkor mantentzea lortzen dute. Zenbait faktorek aldaketak eragin ditzakete mikrobiotaren osaeran; esate baterako, zesarea, biberoiaren elikadura, genetika, ingurumena, drogak eta dietak. Faktore horiek estres oxidatiboa eta Gammaproteobacteria klasea gehitzea eta Firmicutes eta Bacteroidetes filumen maila murriztea dakarte, eta horrek hesteetako hantura garatzen lagundu dezake [30]. Dietak hesteetako mikrobiotaren osaera moldatzen duela frogatu da; besteak beste, Mendebaldeko dietak mikrobioen ugaritasuna murrizten du eta, zesarea bidez jaiotako umeen kasuan, amaren hestearekin edo baginako mikrobiotarekin kontaktua ez izateagatik, *Clostridium* den bezalako anaerobio fakultatiboen balio baxuak dituzte [30].

HHGan, hesteetako hantura mikrobioen aniztasunaren murrizketarekin lotuta dago. Murrizketa horrek ostalaria patogenoekiko sentikorragoa izatea eragiten du [30]. HHG-pazienteetan, hesteetako mikrobiotaren osaeraren ohiko aldaketak Proteobacteria filumaren anaerobio fakultatiboak gehitzea eragiten du [31] eta kate motzeko gantz-azidoak (KMGA) ekoizten dituzten Firmicutes filumaren derrigorrezko anaerobioak murriztea [32]. HHGa duten pazienteetan, bakterioen disbiosiaz gain, onddoen disbiosia ere deskribatu da. Hesteetako hanturak onddoen ugalketa sustatzen du, *Candida albicans* onddo oportunistarena barne [33]. *Candida* ahoko eta hesteetako mikrobiotan dago, baina zenbait egoeratan infekzioak eragin ditzake [34]. Mikroorganismo-dibertsitate baxua duten HHG-pazienteek probabiltiate handiagoa dute *C. albicans* espeziearen ugaritasun handiagoa izateko, eta ugaritze hori gaixotasun aktiboarekin eta sendatzeko atzerapenekin erlazionatuta dago [35, 36].

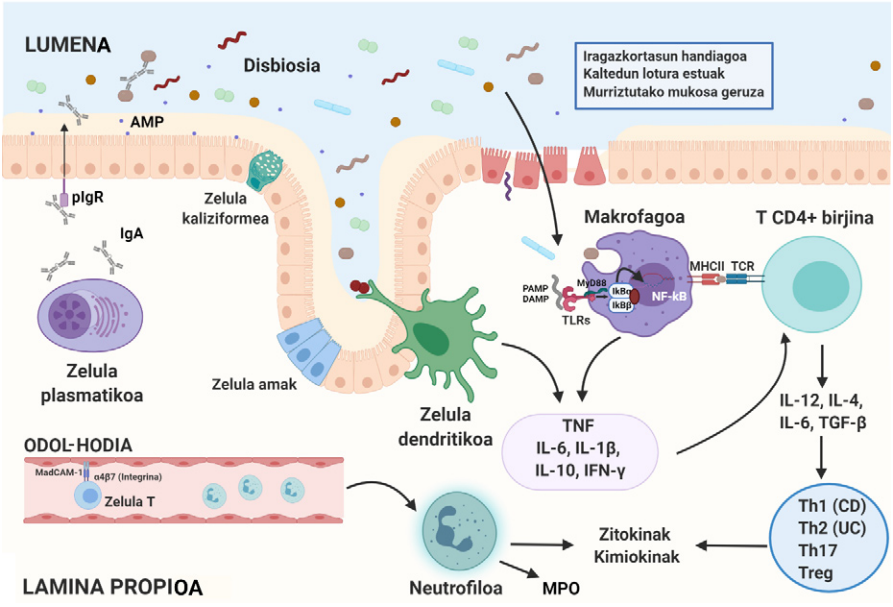
3. **HHG-aren PATOGENIA**

Heste-epitelioa zelula mota ezberdinen geruza bakar batez osatuta dago, (enterozitoak eta zelula espezializatuak, hala nola zelula kaliziformeak eta Paneth zelulak) eta funtsezkoa da hesteetako homeostasia zaintzeko. Geruza horrek lumeneko ostalariaren zelula immuneen eta mikroorganismoetatik eta elikagai-produktuetatik eratorritako antigenoen arteko bereizketa fisikoa eskaintzen du [37]. Mukosaren geruza patogeno inbaditzaileen aurkako lehen defentsa-lerroa eta hesi fisikoa da, eta patogenoentzako tranpa gisa jarduten du [38]. Zelula kaliziformeek muzinak kantitate handitan jariatu eta zelula epitelialen gainazal apikala estaltzen dute. Bi muki-geruza daude: kanpoaldeko geruza, bakterioen hazkuntzarako egokia dena, eta barruko geruza, trinkoa eta bakterioen sarrera saihesten duena [39]. Mukiak, batez ere barruko geruzak, mikroorganismoen sarbidea mugatzeko, A immunoglobulinak (IgA) eta mikrobioen aurkako peptidoak (AMP: Antimicrobial peptides) ditu [40]. Hesteetako Paneth zelulek eta immunitate-zelulek AMPak estimulurik gabe sortzen dituzte. Hala ere, kanpoko estimuluen presentziak AMP kantitate handiagoak askatzea eragiten du, defentsinak eta REG3 familiako C motako lektinak barne [41].

Bestalde, IgA jariatuak (SIgA: secretory IgA) hesteetako mikrobiotaren mantentze homeostasikoan funtsezko zeregina du. SIgA-ak mikroorganismo espezifikoak estaltzen ditu, patogenoak nahiz komentsalak, eta haien lamina propiorako translokazioa eragozten du. Agente neutralizatzaile gisa jarduten du. Mukosetan, antigorputz klase nagusia IgA (% 80-90) da. Lamina propioko plasma-zelulek ekoizten dituzten IgA-ak dimerikoak dira, eta serumean dagoen IgA, ordea, monomerikoa da [42].

Ebidentzia sendoa dago HHG pazienteetan barrera epitelialaren integritatea eta AMParen jariaketa kaltetuta daudela, eta muki-ekoizpenaren murrizpenak ere ikusi dira. Ildo beretik, gaixotasun aktiboan lotura estuko klaudina-2 (CLDN2) proteinaren produkzioa areagotu egiten da, eta CLDN-4, -5, -8 eta okludinaren (OCLN) adierazpena murriztu ohi da [43]. Epitelioaren kalteak barreraren iragazkortasuna eta antigeno luminalen lamina propiorako translokazioa areagotzen ditu (2. irudia). Hala ere, ez dago argi kaltetutako barrera epiteliala HHGa garatu aurretik dagoen edo hantura kronikoaren ondorio den [44]. Makrofagoek eta zelula dendritikoek (immunitate innatoa), lamina propioan sartzen diren antigenoak ezagutzen dituzte, bakterioen PAMPak identifikatzen dituzten errezeptoreen (PRR) bidez. Antigenoek zelula horien egoera funtzionala aldatzen dute: tolerogenotik fenotipo aktibatu batera. PRRen estimulazioak NF-kB transkripzio-faktorea aktibatzen du. NF-kB kanpoko estimuluen aurkako hantura-erantzunaren erregulatzaile nagusia da, eta funtsezkoa da zelula immune espezifikoak aktibatzeko eta garatzeko [45]. NF-kB-aren aktibazioak hanturazko gene nagusien transkripzioa bultzatzen du, TNF, IL-1β, IL-6, IL-12

eta IL-23, besteak beste. Ondoren, zelula innatoek antigenoak prozesatu eta, MHCII molekularen bidez, CD4+ T zelulei aurkezten dizkiete. T zelulek TCRaren (T zelulen errezeptorea) bidez jasotzen dute seinalea, eta Th1 (CG), Th2 (UK) eta Th17 linfozito efektoreetara desberdintzatzen dira. Azken ikerketek NK zelulen maila handiak ikusi dituzte HHG-gaixoen hesteetako mukosan, eta horrek nabarmendu egiten du gaixotasunaren patogenian izan dezaketen eragina. NK zelulak zelula barneko patogenoei erantzuteko immunitate innatoan oinarrizkoak dira. Gainera, hanturazko zitokina batzuen presentziarekin (adibidez, IL-2 eta IL-23) lotuta daude [46].



2. irudia. HHGaren patogenia. HHGan epitelioaren integritatea galtzen da, eta horrek bakterioak lamina propioan sartzea ahalbidetzen du eta mukosaren erantzun immuneak sustatzen ditu. Lehenik eta behin, immunitate innatoa aktibatzen da bakterioen aurkako mekanismo gisa, zitokinen ekoizpena bultzatuz. Antigenoak aurkezten dituzten zelulek, MCHII-TCR konplexuaren bidez, T zelulak aktibatzen dituzte, linfozitoak zelula efektoreetan desberdinduz. Kimokinak neutrofiloak erakartzen ditu; hala, hesteetako hantura areagotu egiten da. AMPak: mikrobioen aurkako peptidoak; IgA: A immunoglobulina; IL: interleukina; MAdCAM-1: odol-hodietako zelulen errezeptorea; MHCII: II. klaseko histokonpatibilitate-konplexu nagusia; NF-κB: κB faktore nuklearra; pIgR: Ig errezeptore polimerikoa; TCR: T zelulen errezeptorea; Th: T laguntzaileak; Treg: T erregulatzaileak. Ordás *et al*.-tik egokitua (2012) [44].

Hanturaren beste urrats bat odoletik lamina propiora garraiatzen duten T zelulen adierazpenarekin lotuta dago. Zelula immunologikoek duten α4β7 integrinaren bidez, odol-hodietako zelula endotelialek duten

MAdCAM-1 molekulari lotzen dira eta endotelio baskularra zeharkatzen dute (diapedesia). Horrek handitu egiten du lamina propioan T zelulen maila, eta hantura areagotzen du [47]. Hantura aktiboan, CXCL1, CXCL3 eta CXCL10 kimokinen mailak handitzen dira, eta neutrofiloak, lamina propioan, mikroorganismo patogenoen aurka erantzuteko biltzen dira [48, 49]. Neutrofiloak aktibatzean, mieloperoxidasa (MPO) zelula kanpoko ingurunera askatzen dute [50]. MPOa fagozitoen jarduera mikrobizidaren parte da, eta beraz, garrantzitsua mikroorganismo inbaditzaileen aurka [51].

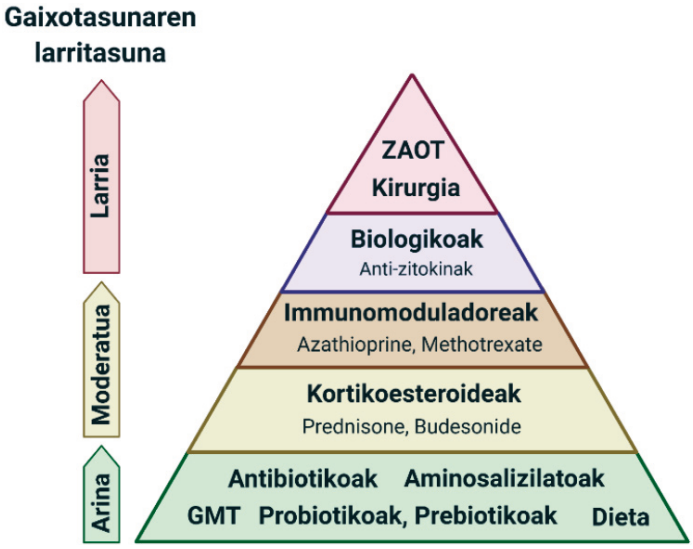
3.1. **Disfuntzio mitokondriala**

HHG-gaixoetan, mitokondriaren disfuntzioak deskribatu dira, nahiz eta HHGan duen eragina oraindik erabat ez ulertu. 1980an, Roedigerrek lehen aldiz UKa energia-gabeziarekin lotuta zegoela iradoki zuen [52]. Mitokondrioak, zelula eukariotoen energia-ekoizle nagusiak izateaz gain, oxigeno (OEE) eta nitrogeno espezie erreaktiboen iturri nagusiak dira [53]. OEEen ekoizpenak mitokondrioetan kaltea eragiten duela jakina da. Izan ere, OEEen gehiegizko ekoizpenak apoptosia aktibatu eta kalte oxidatiboa eragin dezake mitokondriaren proteinetan, mintzean eta DNA mitokondrialean [54,55]. HHGaren inguruko azken ikerketek mitokondrien osotasunaren garrantzia finkatu dute eta kaltetutako mitokondriak epitelio-barrereraren disfuntzioekin eta hanturarekin erlazionatu dira. UK-gaixoek arnas katearen II, III eta IV. konplexuen jarduera murriztua dute [56]. Haberman *et al*.-k, UK pazienteen kohorte handi bat aztertuz (408 paziente), gaixotasunaren larritasuna eta kaltetutako mitokondriak erlazionatu zituzten [57]. Izan ere, ATP ekoizpenaren eta I. konplexuaren jarduera murriztuarekin lotutako 13 gene detektatu zituzten. Mitokondrian eragindako disfuntzioek OEE-produkzio handiak eragiten ditu, eta epitelioaren iragazkortasuna handitzen du, bakterioen translokazioa bultzatuz. Emaitza horiek, HHGan, kaltedun mitokondrien garrantzia nabarmentzen dute.

4. **TRATAMENDUAK**

HHGa bizitza osorako gaixotasuna da, eta erabilgarri dauden tratamenduen helburu nagusia gaixoetan sintomak arintzea da, beti ere hantura murriztuz. Zehazki, helburua pazienteen bizi-kalitatea hobetzea da. HHGaren adierazpen kliniko nagusiak gorozki odoltsuak, beherakoa, sabeleko mina, sukarra, nekea eta pisu-galera dira [58]. Sintomez gain, HHGan histopatologia diagnostiko-tresna potentziala da. Hanturak epitelioaren arkitektura kaltetzen du, besteak beste, kripten forma distortsionatzen eta muki-gainazal murrizten du [59]. Tratamendu ugari daude hantura-eremuaren eta larritasunaren arabera (3. irudia). HHGan, TNFaren aurkako agenteak dira

gehien erabiltzen diren tratamendua, eta eraginkorrena. Hala ere, TNF inhibitzaileei gaixoen heren batek ez die egoki erantzuten eta askok denborarekin erantzuna galtzen dute [60].



3. irudia. HHG-gaixoentzako erabilgarri dauden tratamenduen larritasun-mailaren araberako piramide terapeutikoa. Gaixotasun arina duten pazienteak tratatzeko, antibiotikoak, aminosalizilatoak, gorotz-mikrobiotaren transplantea (GMT), probiotikoak eta prebiotikoak erabiltzea eta dietak gomendatzen dira (berdea). Immunomoduladoreak eta kortikoesteroideak gaixotasun moderatua duten pazienteetan erabiltzen dira (horia eta laranja). Paziente kritikoentzat, biologikoak, kirurgia eta zelula ametan oinarritutako terapiak (ZAOT) erabiltzen dira (morea eta gorria).

4.1. **HHG arina: Aminosalizilatoak (ASAk) eta hesteetako mikrobiota modulatzeko estrategiak**

HHG arina duten pazienteak tratatzeko, ASAk, antibiotikoak, gorotz-mikrobiotaren transplantea (GMT), probiotikoak, prebiotikoak eta dieta erabiltzen dira. ASAk gaixotasunaren arintzea eragiteko eta mantentzeko urrezko tratamendu estandarra dira, kostua, eraginkortasuna eta segurtasun-profila kontuan izanik [61]. Hantura murrizten dute eta epitelioaren iragazkortasuna berreskuratu. Antibiotikoak bakterio patogenoak murrizteko gomendatzen dira. Hala ere, epe luzerako ahozko antibiotikoen erabilerak erresistentziak eragin ditzake bakterio komentsalak kaltetzeaz gain.

Gaixoetan hesteetako mikrobiota berreskuratzeko, tratamendu egokiena zein den eztabaidan dago. Hiru aukera nagusi daude: emaile osasuntsu baten bidezko gorotz-mikrobiotaren transmisioa (GMT), probiotikoen edo prebiotikoen erabilera. GMTa *Clostridium difficile* infekzioa tratatzeko oso eraginkorra dela frogatu bada ere, erabilerari buruzko emaitzak ez dira oraindik erabakigarriak [62]. GMTekin egindako ikerketek iradoki zuten CG-pazienteek tratamenduari egoki erantzuteko aukera gehiago zutela UK-pazienteek baino [63,64]. Hala ere, UK-pazienteetan, GMTarekin tratatutako 140 gizabanakorekin egindako metaanalisiak iradoki zuen GMTa erremisio klinikoarekin lotuta zegoela [64,65]. Nahiz eta ikerketa horiek GMTak HHGan izan dezakeen paper garrantzitsua nabarmendu, ikerketek muga asko zituzten. Hori dela eta, ikerlan gehiago behar dira tratamendu egokia zehazteko [66].

Azken urteotan, hainbat saio kliniko egin dira probiotikoek HHG-gaixoen sintomen arintzean duten ahalmena ebaluatzeko. Probiotikoak kantitate egokietan administratzen direnean ostalariaren osasunean onurak eragiten dituzten mikroorganismo biziak dira [67]. Onura horien artean, elikagaien digestioa, erantzun immunologikoaren garapena eta patogenoen aurkako defentsa eskaintzen dituzte. Hesteetako mikrobiotak, karbohidrato eta digeriezin diren zuntz dietetikoen hartziduraren bidez, hesteetako epitelio-zelulen funtzioan eragin positiboak dituzten KMGAk sortzen ditu. Horiek pH luminala azidotzen dute, bakterio patogenoak kontrolatuz [68]. *Escherichia coli Nissle* 1917, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* eta VSL#3 (zortzi bakterio probiotiko liofilizatuen nahasketa komertziala) dira orain arte gehien aztertu diren probiotikoak [69, 70]. Probiotikoen eraginkortasunari dagokionez, ez dago emaitza sendorik. *E. coli* Nissle 1917 andui ez-patogenoarekin egindako saio kliniko handi batek frogatu zuen bakterio horrek, UK-pazienteetan gaixotasuna arintzean, ASAena bezalako eraginkortasuna eta segurtasuna lortu zituela [71]. Gaur egun, HHG-gaixoetan tratamendu efektiboena VSL#3 da. Nahiz eta VSL#3 probiotikoak efektu onuragarriak dituela frogatu UK-paziente aktiboetan arintzea eragiteko [72], beste probiotiko ezberdin batzuekin egindako saiakerek ez zuten eraginkortasunik erakutsi [69].

Prebiotikoak digeritzen ez diren oligosakaridoak dira, eta, hesteetako bakterioek hartzitzen dituztenean, mikrobiota gastrointestinalaren konposizioa edo jarduera aldatzen dute eta onuragarriak dira gizabanakoaren osasunerako [73]. Kaltzioaren eta beste mineral batzuen xurgapena estimulatzen dute, eta, hala, hezurren mineralizazioa areagotu eta hesteetako funtzioa hobetu [74]. Patogenoen aurkako defentsan ere parte hartzen dute azido organikoen sintesiaren bidez hesteetako pH-a jaitsiz [75]. Gaur egun, inulina, oligofruktosa, fruktooligosakaridoa (FOS) eta galaktooligosakaridoa (GOS) gehien ikertu diren prebiotikoak dira. Kolitis-eredu esperimentalekin efektiboak diren arren, gizakian azterketak egiten ari dira oraindik

eraginkortasuna finkatzeko. Zenbait ikerketak erakutsi zuten inulina eta FOS prebiotikoek HHG-gaixoen hantura murrizten zutela [76, 77], baina beste ikerketa batzuek, ordea, ez zuten hobekuntzarik ikusi [78].

4.2. **HHG moderatua: kortikosteroideak eta immunomoduladoreak**

Tratamendu arinak nahikoak ez direnean, gaixotasun moderatua duten pazienteetan kortikoideak/glukokortikoideak eta immunosupresoreak erabiltzen dira. Kortikosteroideak hanturaren aurkako propietateak dituzten sendagaiak dira, eta sintomen arintzea eragiteko oso eraginkorrak direla frogatu da. Hala ere, ez dira epe luzerako edo mantentze-tratamendutzat hartzen, albo-ondorioak direla eta [79]. T linfozitoek eragindako erantzun immunea inhibitzeko, immunomodulatzaileak ere erabiltzen dira. Normalean, kortikoideen erabilera ordezkatzeko mantentze-terapia gisa erabiltzen dira, baina indukzio-terapia gisa ez dira erabiltzen [61].

4.3. **HHG larria: biologikoak, kirurgia eta zelula ametan oinarrituriko terapia (ZAOT)**

Azkenik, HHG larria duten pazienteak tratatzeko, agente biologikoak, kirurgia eta ZAOTa erabiltzen dira.

Tratamendu biologiko berrien garapenean, hurbilketa bat baino gehiago dago. Immunitate-zelulen migrazioa blokeatzeko, tratamenduak leukozitoen eta hesteetako odol-hodien arteko elkarrekintzak inhibitzen ditu (Vedolizumab). UK-pazienteetan eraginkorrak diren MAdCAM-1-aren aurkako antigorputzek zelulen migrazioari eragiten diote, endotelio baskularretako ligandoak oztopatzen dituztelako.

TNF inhibitzaileak une honetan gehien erabiltzen den tratamendua da (Infliximab (IFX), Adalimumab eta Golimumab). Hala ere, pazienteen heren batek erantzun klinikoa galtzen du tratamendua aurrera joan ahala [80]. Tratamendua garestia da, zain barneko administrazioa behar du eta pertsona batzuentzat toxikoa izan daiteke, hantura-erreakzioak eta konplikazio infekziosoak eragin ditzakeelako [60]. Gehien erabiltzen den zitokinen aurkako terapia izan arren, beste antizitokina batzuk probatzen ari dira, IL-23 besteak beste (Ustekinumab). Bestalde, Tofacitinib, UKa tratatzeko lehenengo Janus kinasa (JAK) molekularen aurkako inhibitzailea, duela gutxi onartu da [81]. Gaur egun ikertzen ari diren farmako berriek esfingosina-1-fosfato errezeptorea (S1PR) inhibitzen dute, linfozitoak organo linfatikoetatik ez irteteko helburuarekin [82].

Azkenik, kirurgia gomendatzen da terapia askori erantzuten ez dieten paziente kritikoentzat eta ZAOTa ikertzen ari da ebakuntza egin ezin duten pazienteak tratatzeko. Azken tratamendu horren helburua sistema immunologikoa berrezartzea da, tolerantzia immunologikoa berreskuratuz [83].

5. **MIKROBIOTAN OINARRITUTAKO BIOMARKATZAILEAK**

Azken ebidentziek iradoki dute mikrobiotaren osaera gaixotasunaren larritasunarekin eta erantzun terapeutikoarekin lotuta dagoela [57]. Ikerketa-ahaleginak, UKan hesteetako mikrobiotak duen papera ulertzeaz gain, gaixotasunak bultzatzen dituzten bakterio espezifikoak eta HHGaren diagnostikoarekin, garapenarekin eta IFX tratamenduaren erantzunarekin lotuta dauden mikrobio-sinadura espezifikoak identifikatzen ari dira. Giza mikrobiota fekalak biomarkatzaile esperantzagarriak eta ez-inbaditzaileak izan ditzaketela dokumentatu da [84].

5.1. **Diagnostikorako**

CG- eta UK-mikrobioen sinadurak identifikatzeko, pertsona osasuntsuen eta CGa, UKa, heste narritagarriaren sindromea (HNS) eta anorexia duten pazienteen mikrobiota aztertu zen [85]. Desberdintasun esanguratsuenak CG- eta UK-gaixoen artean, eta CGdunen eta kontrol osasuntsuen artean aurkitu zituzten. CGa beste gaixotasunetatik bereizteko gai izan ziren, zortzi mikroorganismo talde kontuan izanik. CG-gaixoek *Faecalibacterium*, *Peptostreptococcaceae*, *Anaerostipes*, *Methanobrevibacter, Christensenellaceae, Collinsella, Fusobacterium* eta *Escherichia* taldeen maila handituak zituzten.

HHG eta HNS gaixotasunak ezaugarri kliniko eta patologiko antzekoak partekatzen dituztenez, hainbatetan arazoak daude diagnostiko argi bat izateko. Azterketa horrek erakusten du mikrobiota-sinadurak ahalmena duela HHG azpimotak eta HHGa koloneko beste gaixotasunetatik bereizteko.

5.2. **Gaixotasunaren larritasuna aurreikusteko**

Giza hesteetako mikrobiotaren zenbait espezie HHGaren garapenean eta progresioan egon daitezkeen hanturazko erantzun kronikoekin lotu dira. Nahiz eta bakterio kolitogeniko gehienek hesteetako hantura berek bakarrik ezin duten eragin, hantura-erantzun handiago batekin lotzen dira [86]. *Prevotellaceae* espezieek hesteetako hantura bultzatzen eta DSSak eragindako kolitisa areagotzen dutela frogatu da [87, 88]. Bestalde, HHG-gaixo larrietan *R. gnavus*-en ugaritasuna handia dela onartu da [32, 89]. Bakterio horrek polisakarido inflamatorio bat sintetizatzen du, zelula dendritikoen TNF-ekoizpena eraginez eta hesteetako hantura areagotuz [90].

5.3. **Anti-TNF erantzuna iragartzeko**

TNFaren aurkako sendagaiek hesteetako mikrobiotaren konposizioa modulatzen dutela frogatu da. Izan ere, adalimumab tratamendua mikrobiotaren osaera osasuntsua berreskuratzeko proposatu da [91]. CG-gaixoen

mikrobiotan, tratamenduak *E. coli*ren maila murrizten eta *F. prausnitzii*ren maila handitzen zuela frogatu zuten, hau da, mikrobiota osasuntsu batera aldatzen zuela. Hori dela eta, *F. prausnitzii* eta *E. coli* espezieek mukosa sendatzeko adierazle azkar eta fidagarri gisa balio dezakete CG-gaixoetan [91]. Beste ikerketa batek agerian utzi zuen IFX tratamenduak CGari lotutako hesteetako mikrobiotaren disbiosia eta bakterio oportunisten presentzia gutxitu zuela eta KMGAk ekoizten dituzten bakterioak sustatu zituela [92].

IFX tratamenduarekiko lehen erantzunaren tasa altua izan arren, HHG-gaixoen herenak denborarekin erantzuna galtzen du. Hortaz, helburua TNFaren aurkako erantzunak aurreikustea da. Horretarako, Wang *et al*.-k tratamenduari erantzun zioten CG-gaixoen eta erantzun ez zioten pazienteen tratamenduaren aurreko mikrobiotaren konposizioak alderatu zituen [92]. Erantzun zuten gaixoen mikrobiota KMGAk ekoizten dituzten bakterioen aberastasunarekin lotuta zeudela ikusi zuten, batez ere *Blautia*, *Faecalibacterium* eta *Roseburia* generoekin [89]. UKan ere, joera berdina ikusi zen, TNF inhibitzaileen aurka erantzun zutenak *F. prausnitzii*ren ugaritasun handiagoa zuten tratamendua hasi aurretik [93]. Beraz, ikerketek iradokitzen dute *F. prausnitzii*ren defizita gaixotasunaren errepikapenarekin erlazionatuta dagoela eta errepikapenaren iragarle gisa erabil daitekeela [94]. Aitzitik, bakterio hori HHG-gaixoen erantzun terapeutikoaren eta mukosaren hobekuntzarekin lotu da. Beste ikerketa batek erantzun ez zuten pazienteetan *R. gnavus*-en aberastasuna detektatu zuen, eta erantzun zuten pazienteetan *Roseburia* maila altuagoak [95]. Hori dela eta, *R. gnavus*ek TNFaren aurkako tratamenduari ez erantzuteko biomarkatzaile gisa balio dezake.

6. **ONDORIOAK**

HHGaren tratamenduekin lotutako kostua handitzen ari da, batez ere tratamendu biologikoen prezioagatik. Sendagai biologikoei erantzun klinikoa aurreikusteko gaitasuna duten biomarkatzaileak identifikatzea interes handiko ikerketa-eremua da, tratamendu indibidualizatua garatzea ahalbidetu dezakeelako. Modu horretan, paziente bakoitzari terapia egokiena emango litzaioke, eta baliabideen erabilera arrazionalagoa bultzatuko litzateke.

Diagnostiko- eta tratamendu- biomarkatzaileen arloan, etorkizun handiko emaitzak lortu dira. Egindako ikerketen arabera, mikrobiotaren osaera eta funtzioa oso garrantzitsua da HHG gaixotasunaren agerpenean eta garapenean. Ondorioz, mikroorganismoen sinadurak garatzen ari dira HHGaren diagnostikoan laguntzeko, eta gaixotasunaren larritasuna eta TNF aurkako biologikoen erantzuna iragartzeko. Beraz, HHG pazienteentzat, hesteetako

mikrobiotaren osaera modulatzen dituzten tratamenduak garatzea estrategia terapeutiko itxaropentsu eta bideragarria izan daiteke.

ESKER ONAK

Artikulu hau UPV/EHUk eta Eusko Jaurlaritzak finantzatu dute. Ainizek Eusko Jaurlaritzaren doktoretza-ondoko programaren finantzaketa jaso du.

BIBLIOGRAFIA

[1] Matsuoka, K., Kanai, T. 2015. «The gut microbiota and inflammatory bowel disease». *Seminars in Immunopathology*, **37**, 47-55.

[2] Guan, Q. 2019. «A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease». *Journal of immunology research*, **2019**, 7247238.

[3] Windsor, J. W., Kaplan, G. G. 2019. «Evolving Epidemiology of IBD». *Current gastroenterology reports*, **21**, 40.

[4] Kobayashi, T., Siegmund, B., le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Hibi, T. 2020. «Ulcerative colitis». *Nature reviews. Disease primers*, **6**, 74.

[5] Kaplan, G. G., Bernstein, C. N., Coward, S., Bitton, A., Murthy, S. K., Nguyen, G. C., Lee, K., Cooke-Lauder, J., Benchimol, E. I. 2019. «The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology». *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, **2**, S6-S16.

[6] Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G. 2017. «Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies». *Lancet (London, England)*, **390**, 2769-2778.

[7] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. 2020. «The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, **5**, 17-30.

[8] Cohen, R. D., Yu, A. P., Wu, E. Q., Xie, J., Mulani, P. M., Chao, J. 2010. «Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries». *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, **31**, 693-707.

[9] Zhang, Y. Z., Li, Y. Y. 2014. «Inflammatory bowel disease: pathogenesis». *World journal of gastroenterology*, **20**, 91-99.

[10] Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P. J. P., Mirza, M. M., Mascheretti, S., Fisher, S., Frenzel, H., King, K., Hasselmeyer, A., MacPherson,

A. J. S., Bridger, S., van Deventer, S., Forbes, A., Nikolaus, S., Lennard-Jones, J. E., Foelsch, U. R., Krawczak, M., Lewis, C., Schreiber, S., Mathew, C. G. 2001. «Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations». *The Lancet*, **357**, 1925-1928.

[11] Horowitz, J. E., Warner, N., Staples, J., Crowley, E., Gosalia, N., Murchie, R., van Hout, C., Fiedler, K., Welch, G., King, A. K., Reid, J. G., Overton, J. D., Baras, A., Shuldiner, A. R., Griffiths, A., Gottesman, O., Muise, A. M., Gonzaga-Jauregui, C. 2021. «Mutation spectrum of NOD2 reveals recessive inheritance as a main driver of Early Onset Crohn's Disease». *Scientific reports*, **11**, 5595.

[12] Cohen, L. J., Cho, J. H., Gevers, D., Chu, H. 2019. «Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases». *Gastroenterology*, **156**, 2174-2189.

[13] Ek, W. E., D'Amato, M., Halfvarson, J. 2014. «The history of genetics in inflammatory bowel disease». *Annals of gastroenterology*, **27**, 294-303.

[14] Liu, T.-C., Stappenbeck, T. S. 2016. «Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease». *Annual review of pathology*, **11**, 127-48.

[15] Yang, J., Visscher, P. M., Wray, N. R. 2010. «Sporadic cases are the norm for complex disease». *European journal of human genetics: EJHG*, **18**, 1039-43.

[16] Loddo, I., Romano, C. 2015. «Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis». *Frontiers in Immunology*, **6**, 551.

[17] Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., Bonovas, S. 2019. «Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses». *Gastroenterology*, **157**, 647-659.e4.

[18] Cosnes, J. 2008. «What is the link between the use of tobacco and IBD?». *Inflammatory bowel diseases*, **14 Suppl 2**, S14-5.

[19] Hviid, A., Svanström, H., Frisch, M. 2011. «Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood». *Gut*, **60**, 49-54.

[20] Geerling, B. J., Dagnelie, P. C., Badart-Smook, A., Russel, M. G., Stockbrügger, R. W., Brummer, R. J. 2000. «Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis». *The American journal of gastroenterology*, **95**, 1008-13.

[21] Biron Christine A. 2016. *Chapter 4 - Innate Immunity: Recognizing and Responding to Foreign Invaders - No Training Needed. In: Viral Pathogenesis*. Elsevier, San Diego.

[22] Amarante-Mendes, G. P., Adjemian, S., Branco, L. M., Zanetti, L. C., Weinlich, R., Bortoluci, K. R. 2018. «Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery». *Frontiers in Immunology*, **9**, 2379.

[23] Feerick, C. L., McKernan, D. P. 2017. «Understanding the regulation of pattern recognition receptors in inflammatory diseases – a «Nod» in the right direction». *Immunology*, **150**, 237-247.

[24] Silva, F. A. R., Rodrigues, B. L., Ayrizono, M. de L. S., Leal, R. F. 2016. «The Immunological Basis of Inflammatory Bowel Disease». *Gastroenterology research and practice*, **2016**, 2097274.

[25] Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, · Osamu, Shigeki Bamba, ·, Naito, Y., Andoh, A. 2018. «Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease». *Clinical Journal of Gastroenterology*, **11**, 1-10.

[26] Icaza-Chávez, M. E. 2013. «Microbiota intestinal en salud y enfermedad». *Revista de Gastroenterología de México*, **78**, 240-248.

[27] Kim, S., Covington, A., Pamer, E. G. 2017. «The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens». *Immunological Reviews*, **279**, 90-105.

[28] Gouba, N., Hien, Y. E., Guissou, M. L., Fonkou, M. D. M., Traoré, Y., Tarnagda, Z. 2019. «Digestive tract mycobiota and microbiota and the effects on the immune system». *Human Microbiome Journal*, **12**, 100056.

[29] Gorkiewicz, G., Moschen, A. 2018. «Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease». *Virchows Archiv*, **472**, 159.

[30] Ananthakrishnan, A. N., Bernstein, C. N., Iliopoulos, D., Macpherson, A., Neurath, M. F., Ali, R. A. R., Vavricka, S. R., Fiocchi, C. 2017. «Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 39-49.

[31] Knights, D., Silverberg, M. S., Weersma, R. K., Gevers, D., Dijkstra, G., Huang, H., Tyler, A. D., van Sommeren, S., Imhann, F., Stempak, J. M., Huang, H., Vangay, P., Al-Ghalith, G. A., Russell, C., Sauk, J., Knight, J., Daly, M. J., Huttenhower, C., Xavier, R. J. 2014. «Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease». *Genome Medicine*, **6**, 1-11.

[32] Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A. N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T. W., Andrews, E., Ajami, N. J., Bonham, K. S., Brislawn, C. J., Casero, D., Courtney, H., Gonzalez, A., Graeber, T. G., Hall, A. B., Lake, K., Landers, C. J., Mallick, H., Plichta, D. R., Prasad, M., Rahnavard, G., Sauk, J., Shungin, D., Vázquez-Baeza, Y., White, R. A., Bishai, J., Bullock, K., Deik, A., Dennis, C., Kaplan, J. L., Khalili, H., McIver, L. J., Moran, C. J., Nguyen, L., Pierce, K. A., Schwager, R., Sirota-Madi, A., Stevens, B. W., Tan, W., ten Hoeve, J. J., Weingart, G., Wilson, R. G., Yajnik, V., Braun, J., Denson, L. A., Jansson, J. K., Knight, R., Kugathasan, S., McGovern, D. P. B., Petrosino, J. F., Stappenbeck, T. S., Winter, H. S., Clish, C. B., Franzosa, E. A., Vlamakis, H., Xavier, R. J., Huttenhower, C. 2019. «Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases». *Nature*, **569**, 655-662.

[33] Li, X. v., Leonardi, I., Iliev, I. D. 2019. «Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease». *Immunity*, **50**, 1365.

[34] Mayer, F. L., Wilson, D., Hube, B. 2013. «Candida albicans pathogenicity mechanisms». *Virulence*, **4**, 119.

[35] Zwolinska-Wcislo, M., Brzozowski, T., Budak, A., Kwiecien, S., Sliwowski, Z., Drozdowicz, D., Trojanowska, D., Rudnicka-Sosin, L., Mach, T., Konturek, S. J., Pawlik, W. W. 2009. «Effect of Candida colonization on human ulcerative colitis and the healing of inflammatory changes of the colon in the experimental model of colitis ulcerosa». *Journal of physiology and pharmacology*, **60**, 107-18.

[36] Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., Pham, H. P., Jegou, S., Landman, C., Cohen, D., Liguori, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Langella, P., Skurnik, D., Richard, M. L., Beaugerie, L. 2017. «Fungal microbiota dysbiosis in IBD». *Gut*, **66**, 1039-1048.

[37] Allaire, J. M., Crowley, S. M., Law, H. T., Chang, S. Y., Ko, H. J., Vallance, B. A. 2018. «The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity». *Trends in Immunology*, **39**, 677-696.

[38] Linden, S. K., Sutton, P., Karlsson, N. G., Korolik, V., McGuckin, M. A. 2008. «Mucins in the mucosal barrier to infection». *Mucosal Immunology*, **1**, 183-197.

[39] Johansson, M. E. V., Holmén Larsson, J. M., Hansson, G. C. 2011. «The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host–microbial interactions». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 4659-4665.

[40] Muniz, L. R., Knosp, C., Yeretssian, G. 2012. «Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease». *Frontiers in Immunology*, **3**, 310.

[41] Mukherjee, S., Hooper, L. v. 2015. «Antimicrobial Defense of the Intestine». *Immunity*, **42**, 28-39.

[42] Pietrzak, B., Tomela, K., Olejnik-Schmidt, A., Mackiewicz, A., Schmidt, M. 2020. «Secretory IgA in Intestinal Mucosal Secretions as an Adaptive Barrier against Microbial Cells». *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1-15.

[43] Landy, J., Ronde, E., English, N., Clark, S. K., Hart, A. L., Knight, S. C., Ciclitira, P. J., Al-Hassi, H. O. 2016. «Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer». *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 3117-3126.

[44] Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., Sandborn, W. J. 2012. «Ulcerative colitis». *The Lancet*, **380**, 1606-1619.

[45] Dorrington, M. G., Fraser, I. D. C. 2019. «NF-κB signaling in macrophages: Dynamics, crosstalk, and signal integration». *Frontiers in Immunology*, **10**, 705.

[46] Yadav, P. K., Chen, C., Liu, Z. 2011. «Potential role of NK cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease». *Journal of biomedicine & biotechnology*, **2011**, 348530.

[47] Woodland, D. L., Kohlmeier, J. E. 2009. «Migration, maintenance and recall of memory T cells in peripheral tissues». *Nature Reviews Immunology*, **9**, 153-161.

[48] Wang, D., Dubois, R. N., Richmond, A. 2009. «The role of chemokines in intestinal inflammation and cancer». *Current opinion in pharmacology*, **9**, 688-96.

[49] Sawant, K. v, Poluri, K. M., Dutta, A. K., Sepuru, K. M., Troshkina, A., Garofalo, R. P., Rajarathnam, K. 2016. «Chemokine CXCL1 mediated neutrophil recruitment: Role of glycosaminoglycan interactions». *Scientific reports*, **6**, 33123.

[50] Aratani, Y. 2018. «Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function». *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **640**, 47-52.

[51] Klebanoff, S. J., Kettle, A. J., Rosen, H., Winterbourn, C. C., Nauseef, W. M. 2013. «Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms». *Journal of Leukocyte Biology*, **93**, 185-198.

[52] Roediger, W. E. W. 1980. «The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease?». *The Lancet*, **316**, 712-715.

[53] Bolisetty, S., Jaimes, E. A. 2013. «Mitochondria and Reactive Oxygen Species: Physiology and Pathophysiology». *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 6306.

[54] Redza-Dutordoir, M., Averill-Bates, D. A. 2016. «Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, **1863**, 2977-2992.

[55] Murphy, M. P. 2009. «How mitochondria produce reactive oxygen species». *Biochemical Journal*, **417**, 1-13.

[56] Sifroni, K. G., Damiani, C. R., Stoffel, C., Cardoso, M. R., Ferreira, G. K., Jeremias, I. C., Rezin, G. T., Scaini, G., Schuck, P. F., Dal-Pizzol, F., Streck, E. L. 2010. «Mitochondrial respiratory chain in the colonic mucosal of patients with ulcerative colitis». *Molecular and Cellular Biochemistry*, **342**, 111-115.

[57] Haberman, Y., Karns, R., Dexheimer, P. J., Schirmer, M., Somekh, J., Jurickova, I., Braun, T., Novak, E., Bauman, L., Collins, M. H., Mo, A., Rosen, M. J., Bonkowski, E., Gotman, N., Marquis, A., Nistel, M., Rufo, P. A., Baker, S. S., Sauer, C. G., Markowitz, J., Pfefferkorn, M. D., Rosh, J. R., Boyle, B. M., Mack, D. R., Baldassano, R. N., Shah, S., Leleiko, N. S., Heyman, M. B., Grifiths, A. M., Patel, A. S., Noe, J. D., Aronow, B. J., Kugathasan, S., Walters, T. D., Gibson, G., Thomas, S. D., Mollen, K., Shen-Orr, S., Huttenhower, C., Xavier, R. J., Hyams, J. S., Denson, L. A. 2019. «Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response». *Nature Communications*, **10**, 1-13.

[58] Low, D., Nguyen, D. D., Mizoguchi, E. 2013. «Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research». *Drug Design, Development and Therapy*, **7**, 1341-1357.

[59] Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A. P., Ng, N., Umapathy, C., Ziade, N., Hashash, J. G. 2019. «A comprehensive review and update on ulcerative colitis». *Disease-a-Month*, **65**, 100851.

[60] Parsi, M. A., Achkar, J. P., Richardson, S., Katz, J., Hammel, J. P., Lashner, B. A., Brzezinski, A. 2002. «Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease». *Gastroenterology*, **123**, 707-713.

[61] Chhibba, T., Ma, C. 2020. «Is there room for immunomodulators in ulcerative colitis?». *Expert opinion on biological therapy*, **20**, 379-390.

[62] Nicholson, M. R., Mitchell, P. D., Alexander, E., Ballal, S., Bartlett, M., Becker, P., Davidovics, Z., Docktor, M., Dole, M., Felix, G., Gisser, J., Hourigan, S. K., Jensen, M. K., Kaplan, J. L., Kelsen, J., Kennedy, M., Khanna, S., Knackstedt, E., Leier, M., Lewis, J., Lodarek, A., Michail, S., Oliva-Hemker, M., Patton, T., Queliza, K., Russell, G. H., Singh, N., Solomon, A., Suskind, D. L., Werlin, S., Kellermayer, R., Kahn, S. A. 2020. «Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection in Children». *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 612-619.e1.

[63] Lopez, J., Grinspan, A., Mount, A. G., Hospital, S. 2016. «Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease». *Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 374.

[64] Paramsothy, S., Paramsothy, R., Rubin, D. T., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Mitchell, H. M., Castaño-Rodríguez, N. 2017. «Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis». *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 1180-1199.

[65] Paramsothy, S., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Walsh, A. J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., Leong, R. W. L., Connor, S., Ng, W., Paramsothy, R., Xuan, W., Lin, E., Mitchell, H. M., Borody, T. J. 2017. «Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial». *The Lancet*, **389**, 1218-1228.

[66] Sokol, H., Landman, C., Seksik, P., Berard, L., Montil, M., Nion-Larmurier, I., Bourrier, A., le Gall, G., Lalande, V., de Rougemont, A., Kirchgesner, J., Daguenel, A., Cachanado, M., Rousseau, A., Drouet, É., Rosenzwajg, M., Hagege, H., Dray, X., Klatzman, D., Marteau, P., Arrivé, L., Beaugerie, L., Bourrier, A., Camus, M., Chafai, N., Chambenois, É., Chaput, U., Martineau, C., Monnier-Cholley, L., Debove, C., Dray, X., Fléjou, J. F., Hoyeau, N., Kirchgesner, J., Landman, C., Lefèvre, J. H., Marteau, P., Nion-Larmurier, I., Ozenne, V., Parc, Y., Seksik, P., Sokol, H., Svrcek, M., Beaugerie, L., Simon, T. 2020. «Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: A pilot randomized controlled study». *Microbiome*, **8**, 1-14.

[67] Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., Sanders, M. E. 2014. «Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic». *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, **11**, 506-14.

[68] Hardy, H., Harris, J., Lyon, E., Beal, J., Foey, A. D. 2013. «Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology». *Nutrients*, **5**, 1869-912.

[69] Derwa, Y., Gracie, D. J., Hamlin, P. J., Ford, A. C. 2017. «Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **46**, 389-400.

[70] Cheng, F. S., Pan, D., Chang, B., Jiang, M., Sang, L. X. 2020. «Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases». *World Journal of Clinical Cases*, **8**, 1361.

[71] Kruis, W., Frič, P., Pokrotnieks, J., Lukáš, M., Fixa, B., Kaščák, M., Kamm, M. A., Weismueller, J., Beglinger, C., Stolte, M., Wolff, C., Schulze, J. 2004. «Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine». *Gut*, **53**, 1617-1623.

[72] Tursi, A., Brandimarte, G., Papa, A., Giglio, A., Elisei, W., Giorgetti, G. M., Forti, G., Morini, S., Hassan, C., Pistoia, M. A., Modeo, M. E., Rodino', S., D'Amico, T., Sebkova, L., Sacca', N., di Giulio, E., Luzza, F., Imeneo, M., Larussa, T., di Rosa, S., Annese, V., Danese, S., Gasbarrini, A. 2010. «Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: A double-blind, randomized, placebo-controlled study». *American Journal of Gastroenterology*, **105**, 2218-2227.

[73] Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., Ghasemi, Y. 2019. «Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications». *Foods*, **8**, 92.

[74] Whisner, C. M., Castillo, L. F. 2017. «Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism». *Calcified Tissue International*, **102**, 443-479.

[75] Ashaolu, T. J. 2020. «Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics». *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, 110625.

[76] Welters, C. F. M., Heineman, E., Thunnissen, F. B. J. M., van den Bogaard, A. E. J. M., Soeters, P. B., Baeten, C. G. M. I. 2002. «Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis». *Diseases of the colon and rectum*, **45**, 621-7.

[77] Lindsay, J. O., Whelan, K., Stagg, A. J., Gobin, P., Al-Hassi, H. O., Rayment, N., Kamm, M. A., Knight, S. C., Forbes, A. 2006. «Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease». *Gut*, **55**, 348-355.

[78] Looijer-van Langen, M. A. C., Dieleman, L. A. 2009. «Prebiotics in Chronic Intestinal Inflammation». *Inflammatory bowel diseases*, **15**, 454.

[79] Salice, M., Rizzello, F., Calabrese, C., Calandrini, L., Gionchetti, P. 2019. «A current overview of corticosteroid use in active ulcerative colitis». *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 557-561.

[80] Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., van Assche, G., Axler, J., Kim, H.-J., Danese, S., Fox, I., Milch, C., Sankoh, S., Wyant, T., Xu, J., Parikh, A. 2013. «Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis». *New England Journal of Medicine*, **369**, 699-710.

[81] Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S., Danese, S., Feagan, B. G., Reinisch, W., Niezychowski, W., Friedman, G., Lawendy, N., Yu, D., Woodworth, D., Mukherjee, A., Zhang, H., Healey, P., Panés, J., OCTAVE Induction 1, O. I. 2, and O. S. I. 2017. «Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.». *The New England journal of medicine*, **376**, 1723-1736.

[82] Misselwitz, B., Juillerat, P., Sulz, M. C., Siegmund, B., Brand, S., Swiss IBDnet, an official working group of the S. S. of G. 2020. «Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More». *Digestion*, **101 Suppl 1**, 69-82.

[83] Shimizu, H., Suzuki, K., Watanabe, M., Okamoto, R. 2019. «Stem cell-based therapy for inflammatory bowel disease». *Intestinal Research*, **17**, 311-316.

[84] Zhou, Y., Xu, Z. Z., He, Y., Yang, Y., Liu, L., Lin, Q., Nie, Y., Li, M., Zhi, F., Liu, S., Amir, A., González, A., Tripathi, A., Chen, M., Wu, G. D., Knight, R., Zhou, H., Chen, Y. 2018. «Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction». *mSystems*, **3**, e00188.

[85] Pascal, V., Pozuelo, M., Borruel, N., Casellas, F., Campos, D., Santiago, A., Martinez, X., Varela, E., Sarrabayrouse, G., Machiels, K., Vermeire, S., Sokol, H., Guarner, F., Manichanh, C. 2017. «A microbial signature for Crohn's disease». *Gut*, **66**, 813-822.

[86] Palm, N. W., de Zoete, M. R., Cullen, T. W., Barry, N. A., Stefanowski, J., Hao, L., Degnan, P. H., Hu, J., Peter, I., Zhang, W., Ruggiero, E., Cho, J. H., Goodman, A. L., Flavell, R. A. 2014. «Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease». *Cell*, **158**, 1000-1010.

[87] Brinkman, B. M., Becker, A., Ayiseh, R. B., Hildebrand, F., Raes, J., Huys, G., Vandenabeele, P. 2013. «Gut microbiota affects sensitivity to acute DSS-induced colitis independently of host genotype». *Inflammatory bowel diseases*, **19**, 2560-2567.

[88] Iljazovic, A., Roy, U., Gálvez, E. J. C., Lesker, T. R., Zhao, B., Gronow, A., Amend, L., Will, S. E., Hofmann, J. D., Pils, M. C., Schmidt-Hohagen, K., Neumann-Schaal, M., Strowig, T. 2020. «Perturbation of the gut microbiome by Prevotella spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation». *Mucosal Immunology*, **14**, 113-124.

[89] Hall, A. B., Yassour, M., Sauk, J., Garner, A., Jiang, X., Arthur, T., Lagoudas, G. K., Vatanen, T., Fornelos, N., Wilson, R., Bertha, M., Cohen, M., Garber, J., Khalili, H., Gevers, D., Ananthakrishnan, A. N.,

Kugathasan, S., Lander, E. S., Blainey, P., Vlamakis, H., Xavier, R. J., Huttenhower, C. 2017. «A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients». *Genome medicine*, **9**, 103.

[90] Henke, M. T., Kenny, D. J., Cassilly, C. D., Vlamakis, H., Xavier, R. J., Clardy, J. 2019. «Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 12672-12677.

[91] Busquets, D., Mas-de-Xaxars, T., López-Siles, M., Martínez-Medina, M., Bahí, A., Sàbat, M., Louvriex, R., Miquel-Cusachs, J. O. riol, Garcia-Gil, J. L., Aldeguer, X. 2015. «Anti-tumour Necrosis Factor Treatment with Adalimumab Induces Changes in the Microbiota of Crohn's Disease». *Journal of Crohn's and Colitis*, **9**, 899-906.

[92] Wang, Y., Gao, X., Ghozlane, A., Hu, H., Li, X., Xiao, Y., Li, D., Yu, G., Zhang, T. 2018. «Characteristics of Faecal Microbiota in Paediatric Crohn's Disease and Their Dynamic Changes During Infliximab Therapy». *Journal of Crohn's and Colitis*, **12**, 337-346.

[93] Magnusson, M. K., Strid, H., Sapnara, M., Lasson, A., Bajor, A., Ung, K. A., Öhman, L. 2016. «Anti-TNF Therapy Response in Patients with Ulcerative Colitis Is Associated with Colonic Antimicrobial Peptide Expression and Microbiota Composition». *Journal of Crohn's & colitis*, **10**, 943-952.

[94] Rajca, S., Grondin, V., Louis, E., Vernier-Massouille, G., Grimaud, J. C., Bouhnik, Y., Laharie, D., Dupas, J. L., Pillant, H., Picon, L., Veyrac, M., Flamant, M., Savoye, G., Jian, R., Devos, M., Paintaud, G., Piver, E., Allez, M., Mary, J. Y., Sokol, H., Colombel, J. F., Seksik, P. 2014. «Alterations in the Intestinal Microbiome (Dysbiosis) as a Predictor of Relapse After Infliximab Withdrawal in Crohn's Disease». *Inflammatory Bowel Diseases*, **20**, 978-986.

[95] Dovrolis, N., Michalopoulos, G., Theodoropoulos, G. E., Arvanitidis, K., Kolios, G., Sechi, L. A., Eliopoulos, A. G., Gazouli, M. 2020. «The Interplay between Mucosal Microbiota Composition and Host Gene-Expression is Linked with Infliximab Response in Inflammatory Bowel Diseases». *Microorganisms*, **8**, 438.