

Fecal Microbiome Distinguishes Alcohol Consumption From Alcoholic Hepatitis But Does Not Discriminate Disease Severity

Ekaterina Smirnova, Puneet Puri, Mark D. Muthiah, Kalyani Daitya, Robert Brown, Naga Chalasani, Suthat Liangpunsakul, Vijay H. Shah, Kayla Gelow, Mohammed S. Siddiqui, Sherry Boyett, Faridoddin Mirshahi, Masoumeh Sikaroodi, Patrick Gillevet, Arun J. Sanyal

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοποί

Ο ρόλος του μικροβιώματος των κοπράνων στην αλκοολική ηπατίτιδα δεν έχει εδραιωθεί. Οι σκοποί αυτής της μελέτης ήταν (1) να χαρακτηρίσει την εντερική μικροβιακή οικολογία που σχετίζεται με την αλκοολική ηπατίτιδα, (2) να συσχετίσει τις μεταβολές τους μικροβιώματος με αλλαγές στη βαρύτητα της νόσου, και (3) να εξηγήσει τη λειτουργική συνάφεια των μεταβολών στη μικροβιακή οικολογία.

Προσέγγιση & Αποτελέσματα

Έγινε σύγκριση του μικροβιώματος κοπράνων ασθενών με μέτρια αλκοολική ηπατίτιδα (moderate alcoholic hepatitis -MAH) ή σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα hepatitis (severe alcoholic hepatitis- SAH) και εκείνου υγιών ατόμων της ομάδας ελέγχου (healthy controls-HCs) και ατόμων ομάδας ελέγχου που χαρακτηρίζονταν από βαριά κατανάλωση αλκοόλ (heavy drinking controls-HDCs). Οι μικροβιακές ταξινομικές κατηγορίες αναγνωρίστηκαν με 16S pyrosequencing. Η λειτουργική μεταγενομική (functional metagenomics) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση PICRUSt. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου των κοπράνων (SCFAs) μετρήθηκαν με μια πλατφόρμα υγρής χρωματογραφίας και φασματοκοπίας μάζας. Μελετήθηκαν 78 συμμετέχοντες (HC, n = 24; HDC, n = 20; MAH, n = 10; SAH, n = 24). Οι βαρείς πότες (HDCs) είχε μια διακριτή υπογραφή μικροβιώματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με εξάντληση των Bacteroidetes (46% vs. 26%; $P = 0.01$). Η αλκοολική

ηπατίτιδα συσχετίστηκε με μια διακριτή υπογραφή μικροβιώματος σε σύγκριση με τους HDC (area under the curve = 0.826); η διαφορά αφθονίας των οικογενειών *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae*, και *Rikenellaceae* ήταν οι βασικοί συντελεστές αυτών των διαφορών. Η beta ποικιλότητα ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων (παραθετική πολυπαραγοντική ανάλυση διαφοράς- permutational multivariate analysis of variance [PERMANOVA] $P < 0.001$). Η σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα (SAH) συσχετίστηκε με αύξηση των Proteobacteria (SAH 14% έναντι. HDC 7% και SAH έναντι HC 2%, $P = 0.20$ και 0.01 , αντίστοιχα). Η αφθονία των στελεχών ελαττώθηκε από την ομάδα HDC στην MAH και στη SAH (63% έναντι. 53% έναντι. 48%, αντίστοιχα; $P = 0.09$, HDC έναντι. SAH). Οι κατηγορίες των μικροβίων δεν διέφεραν μεταξύ MAH και SAH (PERMANOVA $P = 0.785$). Τα βακτήρια που παράγουν SCFAs (*Lachnospiraceae* and *Ruminococcaceae*) ήταν ελαττωμένα στην αλκοολική ηπατίτιδα, και μια παρόμοια ελάττωση παρατηρήθηκε και στα SCFAs των κοπράνων στους ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα.

Συμπεράσματα

Υπάρχουν διακριτές αλλαγές στο μικροβίωμα των κοπράνων που σχετίζεται με την ανάπτυξη, όχι όμως και με τη βαρύτητα της αλκοολικής ηπατίτιδας.

Σχόλιο άρθρου

Οι Smirnova et al. στην παρούσα μελέτη διερευνούν το αν η αλκοολική ηπατίτιδα και η βαρύτητα αυτής μπορεί να αναγνωρισθεί μέσω διαφορικών αναγνώσεων του εντερικού μικροβιώματος και της μεταβολομικής.

Οι ερευνητές διερεύνησαν και χαρακτήρισαν δείγματα κοπράνων από ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα, μέτρια ή σοβαρή, από υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου, καθώς από άτομα με σοβαρή κατανάλωση αλκοόλ χωρίς αλκοολική ηπατίτιδα. Τα δείγματα υποβλήθηκαν σε ανάλυση με 16S rRNA sequencing (ανάλυση αλληλουχίας), με λειτουργική μεταγενομική και μεταβολομική κοπράνων για λιπαρά οξέα βραχείων αλύσεων με τη χρήση πλατφόρμας υγρής χρωματογραφίας και φασματοσκοπίας μάζας. Με τις δοκιμασίες αυτές, οι ερευνητές ανέδειξαν

διακριτές υπογραφές μικροβιώματος μεταξύ των ανωτέρω ομάδων: σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου, οι βαρείς πότες χαρακτηρίζονταν από εξάντληση της οικογένειας των Bacteroidetes, όσοι κατανάλωναν αλκοόλ (ασθενείς ή υγιείς) εμφάνιζαν εξάλειψη στελεχών Firmicute, ενώ οι ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα χαρακτηρίζονταν από αύξηση της αφθονίας των στελεχών Proteobacteria. Οι πάσχοντες από αλκοολική ηπατίτιδα χαρακτηρίζονταν επίσης από ελάττωση των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) και από αντίστοιχη ελάττωση των SCFAs στη μεταβολομική ανάλυση κοπράνων. Οι ερευνητές δε διέκριναν διαφορές μικροβιώματος και μεταβολομικής μεταξύ των ομάδων διαφορετικής βαρύτητας νόσου.

Οι Smirnova et al. επιβεβαιώνουν ευρήματα προηγούμενων ερευνητών που ανέδειξαν συσχέτιση της αλκοολικής νόσου του των διαταραχών του μικροβιώματος του εντέρου ¹. Τα ευρήματα θα μπορούσαν ωστόσο να είναι αποτέλεσμα μιας σειράς συγχυτικών παραγόντων που επιδρούν στη μικροβιοτική ποικιλότητα: το διαφορετικό περιβάλλον λήψης του δείγματος (κοινότητας ή νοσοκομειακό) μεταξύ υγιών/ ασθενών, η επίδραση του μεταβολικού stress της νόσου, οι διαφορές στη διατροφή, καθώς και η επίδραση τυχόν λήψης αντιβιοτικών ή αντι-εκκριτικής αγωγής των νοσηλευόμενων ασθενών στο μικροβίωμα. Θα πρέπει να επίσης να λαμβάνεται υπόψιν η δυναμική του μικροβιακού οικοσυστήματος και να θεωρούνται οι διαφορετικές αυτές υπογραφές ως 'στιγμιότυπο' μια διαδικασίας δυναμικής ανάπτυξης.

Προκειμένου επομένως να εδραιωθεί μια εξατομικευμένη προσέγγιση που θα λαμβάνει υπόψιν τις μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος και της μεταβολομικής στη αναγνώριση και τη διαχείριση της αλκοολικής ηπατικής νόσου, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να αφενός να έχουν μια διαχρονική μεθοδολογική σχεδίαση και αφετέρου να λαμβάνουν υπόψιν τυχόν συγχυτικούς παράγοντες που επιδρούν στο εντερικό μικροβίωμα και στο εύρος της αλκοολικής ηπατικής νόσου.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31178>

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας