

ROLUL SISTEMULUI GENETIC ÎN FORMAREA MICROBIOTEI INTESTINALE ȘI ÎN REGLAREA HOMEOSTAZIEI TRACTULUI GASTROINTESTINAL

*Ana LEORDA,
Svetlana GARAEVA,
Galina POSTOLATI,*

Universitatea de Stat din Moldova

Asupra sănătății tractului gastrointestinal (TGI) influențează un șir de factori intrinseci (genetica, vârsta) și extrinseci (alimentația, mediul, stilul de viață), printre care impactul sistemului genetic este multilateral deoarece determină structura, reglementează fiziologia digestiei, absorbției, influențează formarea microbiotei și imunitatea. Menținerea și fortificarea sănătății TGI poate fi realizată prin identificarea sistemelor funcționale și mecanismelor de reglare a homeostaziei acestuia, precum și prin elaborarea procedurilor și măsurilor de menținere a echilibrului microbiotei intestinale în diferite perioade de vârstă. Factorul genetic afectează o porțiune a microbiomului gazdei și este dificil de separat influența genetică de efectele de mediu, iar înțelegerea proceselor și momentelor vulnerabile în formarea microbiotei intestinale va permite dezvoltarea de metode eficiente de prevenire și corectare a tulburărilor microecologice pentru menținerea dirijată a homeostaziei TGI.

Cuvinte-cheie: *sistem genetic, microbiotă intestinală, celule epiteliale, barieră epitelială, imunitate, homeostazie, tract gastrointestinal.*

THE ROLE OF THE GENETIC SYSTEM IN THE INTESTINAL MICROBIOTA FORMATION AND IN THE GASTROINTESTINAL TRACTS HOMEOSTASIS REGULATION

The health of the gastrointestinal (GI) tract is influenced by a number of intrinsic (genetics, age) and extrinsic (diet, environment, lifestyle) factors, among which the impact of the genetic system is multifaceted because it determines the structure, regulates the physiology of digestion and absorption, influences the formation of the microbiota and immunity. Maintaining and strengthening the health of the GI tract can be achieved by identifying the functional systems and regulatory mechanisms of its homeostasis, as well as by developing procedures and measures to maintain the balance of the intestinal microbiota in different age periods. The genetic factor affects a portion of the host microbiome and it is difficult to separate the genetic influence from environmental effects, and understanding the processes and vulnerable moments in MI formation will allow the development of effective methods to prevent and correct microecological disorders, for the directed maintenance of GI tract homeostasis.

Keywords: *genetic system, intestinal microbiota, epithelial cells, epithelial barrier, immunity, homeostasis, gastrointestinal tract.*

Introducere

Rolul important pe care îl joacă intestinul în dirijarea și modularea bunăstării întregului organism nu poate fi subestimat. Tractul gastrointestinal (TGI), care este expus constant la o multitudine de stimuli, este considerat responsabil pentru menținerea homeostaziei gazdei. Conform unor autori genetica gazdei joacă un rol semnificativ în modelarea microbiotei intestinale (MI), sugerând că 5-45% din variațiile interindividuale sunt ereditare. Sistemul genetic reglează homeostazia intestinală prin răspunsuri imune, precum și prin funcționarea normală a barierei epiteliale, căile metabolice care favorizează selectiv anumite bacterii comensale, modulând structura comunității [5]. Termenul generic „microbiota intestinală umană” descrie ecosistemul complex, care adăpostește intestinul omului. Acesta include bacterii, virusuri, protozoare, archaea, ciuperci și drojdii. Această clasificare taxonomică nu descrie funcțiile sale, care cuprind digestia și absorbția nutrienților, reglarea sistemului imunitar și metabolismul gazdei. „Microbiomul intestinal”

indică, în schimb genomul, aparținând acestor microorganisme implicate activ în aceste funcții. Cu toate acestea, mecanismele interacțiunii dintre genomul gazdă și cel microbial, care determină buna funcționare a organismului mai rămân insuficient relevante [1, 3, 40].

Scopul lucrării constă în evidențierea rolului sistemului genetic în stabilirea MI și în reglarea homeostaziei TGI.

Material și metode

Cercetarea reprezintă o sinteză narativă a referințelor bibliografice specializate din surse preponderent internaționale. Sinteza s-a bazat pe evaluarea teoretică a datelor obținute de către cercetători, privind implicarea factorului genetic în formarea MI și sănătatea TGI. Sursele au fost selectate prin intermediul motorului de căutare Google Scholar, PubMed și NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) cu ajutorul cuvintelor cheie „sistem genetic”, „microbiotă intestinală”, „tract gastrointestinal”, „factori intrinseci”. Criteriile principale pentru selectarea surselor bibliografice au fost: corespunderea temei de cercetare, anul publicării, accesibilitatea vizualizării textului integral al lucrării. Prima etapă a inclus selectarea articolelor, care conțin componentele de interes pentru cercetare (au fost identificate 111 de surse bibliografice), în a doua – au fost selectate 84, iar criteriul principal pentru eliminare a fost duplicarea informației, iar după o analiză detaliată a lucrărilor (a treia etapă) au fost selectate 43 surse.

Rezultate și discuții

Diverse populații de celule epiteliale oferă prima linie de apărare chimică și fizică împotriva factorilor externi care acționează ca interfață între microorganismele luminale și celulele imunocompetente din *lamina propria*. Prezintă interes în acest aspect mecanismele esențiale, înnăscute, care protejează integritatea mucoasei, fiind astfel responsabile de menținerea homeostaziei intestinale. Unii autori menționează importanța interacțiunii dintre MI și celulele epiteliale ca factor vital pentru menținerea homeostaziei TGI, iar dezechilibrul acestor procese de reglare duce la compromiterea integrității barierei și la disbioză, care contribuie la tulburări inflamatorii și boli metabolice [13]. În continuare, în baza datelor literaturii de specialitate au fost evidențiate caracteristicile populațiilor celulare decisive, implicate în menținerea integrității barierei, bazate pe secreția de mucus, formarea joncțiunilor intercelulare, precum și producerea de peptide antimicrobiene, responsabile de modelarea MI. Enterocitele constituie majoritatea epiteliului intestinal și mediază absorbția ionilor, apei, nutrienților, vitaminelor și sărurilor acizilor biliari neconjugați [22]. Celulele caliciforme, intercalate printre enterocite, sunt glande unicelulare, care secretă mucus alcalin pentru a proteja mucoasa gastrointestinală de stresul mecanic și secrețiile acide [16]. Biologia celulelor caliciforme, integritatea stratului de mucus și producția de mucină sunt toate influențate de interacțiunile cu sistemul imunitar, precum și cu MI [42]. Celulele enteroendocrine, distribuite în stomac, pancreas și intestinul subțire, secretă amine și polipeptide biogene, inclusiv grelina, colecistokinina, peptida 1 asemănătoare glucagonului, peptida YY, peptida 5 asemănătoare insulinei și oxintomodulina. Aceste celule contribuie la digestie, reglează absorbția nutrienților și participă la supravegherea imună prin exprimarea receptorilor de tip Toll (TLR) și a senzorilor moleculari specifici pentru metaboliții bacterieni comensali [38]. TLR sunt exprimați în principal pe celulele sistemului imunitar înnăscut, precum macrofagele, celulele dendritice, neutrofilele și celulele B, dar și pe celule epiteliale și endoteliale. Celulele enteroendocrine (CEE) sunt celule epiteliale intestinale secretoare de hormoni, influențate de dietă și microbiom. CEE reglează funcțiile gastrointestinale locale și semnalizarea sistemică, inclusiv comunicarea cu creierul, fiind în același timp asociate cu diverse boli, însă integrarea lor sistemică rămâne insuficient explorată [15]. Celulele G, situate în antrul gastric și duoden, secretă gastrină, care stimulează celulele enterocromafinice să elibereze histamină și celulele parietale să secrete acid clorhidric. Gastrina promovează, de asemenea, creșterea și motilitatea mucoasei gastrice. Celulele G sunt inervate de nervul vag și activate de peptida eliberatoare de gastrină și bombesină [35]. Fiziologia secreției de acid gastric este unul dintre cele mai vechi subiecte din literatura medicală și a fost studiată continuu, începând cu anul 1833. Înțelegerea aprofundată a mecanismului secreției de acid prin direcționarea genelor la șoareci a permis evidențierea rolului unic al fiecărui regulator pentru a valorifica și justifica dezvoltarea de noi terapii țintite pentru tulburările legate de acid.

Însă sunt necesare cercetări suplimentare privind semnificațiile fiziologice ale acidității gastrice în formarea microbiomului intestinal [10]. Glia enterică este partenerul neuronilor din sistemul nervos enteric în întregul TGI. Rolurile îndeplinite de glia enterică sunt diverse și contribuie la menținerea homeostaziei intestinale prin interacțiuni cu neuronii, celulele imune și epitelii intestinal. Influențele gliale optimizează procesele fiziologice intestinale, cum ar fi motilitatea intestinală și integritatea barierei epiteliale, prin acțiuni, care reglează micromediul sistemului nervos enteric, activitatea neuronilor enterici, funcțiile epiteliale intestinale și răspunsul imun. Modificările fenotipului glial în boli modifică funcțiile gliale și contribuie la inflamația intestinală, dismotilitate, durere, neuroplasticitate și tumorogeneză [14]. Celulele oxintice (parietale), situate în mucoasa gastrică, secretă acid clorhidric, care facilitează descompunerea alimentelor, activează enzimele digestive și menține pH-ul intragastric scăzut necesar pentru apărarea antimicrobiană. Aceste celule produc, de asemenea, factor intrinsec, esențial pentru absorbția vitaminei B₁₂ în ileonul terminal [12]. Secretia și homeostazia celulelor parietale sunt reglate de căi de semnalizare care controlează modificările citoscheletale necesare pentru remodelarea membranei apicale și activitățile organitelor și pompelor de protoni. Colonizarea mucoasei gastrice umane de către *Helicobacter pylori* afectează plasticitatea și homeostazia celulelor epiteliale gastrice, promovând progresia epitelială spre neoplazie. Prin intervenția în expresia pompei de protoni, *H. pylori* modifică abundența și diversitatea microbiotei, care populează lumenul intestinal. Studiile asupra toxinelor bacteriene și a proteinelor efectoare ale acestora au oferit perspective asupra fiziologiei celulelor parietale și a mecanismelor prin care agenții patogeni preiau controlul asupra activităților celulare, sporind înțelegerea fiziologiei TGI, a bolilor infecțioase microbiene și cele imunologice [41]. Celulele zimogene (principale) secretă pepsinogen, chimozină și lipază gastrică. Pepsinogenul este transformat în pepsină de către acidul clorhidric. Atât pepsina, cât și chimozina catalizează descompunerea proteinelor în aminoacizi [17]. Granula de zimogen 16 (ZG16) este o glicoproteină secretorie situată în granulele de zymogen. Deleția ZG16 la șoareci poate induce leziuni ale barierei mucoasei intestinale și ale MI și poate declanșa simptome puternice de colită ulceroasă și cancerul colorectal (CCR) induse. Mai important, ZG16 poate afecta și funcția mucoasei pulmonare prin afectarea diversității MI și a metaboliților. Unele rezultate au demonstrat, că ZG16 joacă un rol esențial în inhibarea inflamației intestinale și pulmonare la șoareci și un rol pozitiv în reglarea sistemului lor imunitar [7]. Celulele Paneth, situate în criptele Lieberkühn ale intestinului subțire și gros, secretă peptide și proteine antimicrobiene, care reglează MI și modulează răspunsurile inflamatorii [2]. În condiții normale, aceste celule funcționează ca pietre de temelie ale sănătății intestinale prin păstrarea homeostaziei. Ele îndeplinesc această funcție prin furnizarea de factori de nișă celulelor stem intestinale, reglând compoziția microbiomului prin producerea și secreția de peptide antimicrobiene, efectuând fagocitoza și eferocitoza (procesul prin care fagocitele profesionale, precum macrofagele, înglobează și elimină celulele apoptotice), absorbind metalele grele și păstrând integritatea barierei intestinale. Tulburările uneia sau mai multor dintre aceste funcții pot duce la boli inflamatorii și infecțioase intestinale, precum și sistemice [36]. Celulele micropliante (M) – celule specializate din epitelii plăcilor Peyer ale intestinului subțire prelevează antigene luminale și le livrează celulelor prezentatoare de antigen, inițiind răspunsuri imune [23, 40]. Celulele Tuft, o altă populație specializată de celule epiteliale ale intestinului subțire, contribuie la apărarea imună împotriva infecțiilor parazitare și protozoare prin semnalizare chemosenzorială și eliberare de citokine [18]. Celulele Tuft sunt celule chemosenzoriale epiteliale rare, situate în diverse organe, inclusiv în intestin, și sunt caracterizate prin proeminențe apicale mari. Cunoscută sub numele de „santinele” intestinale, celulele Tuft eliberează molecule efectoare imunologice răspândite ca răspuns la agenții patogeni luminali intestinali. O altă proprietate a acestor celule este menținerea homeostaziei intestinale și modularea microbiomului intestinal, ceea ce reduce inflamația. Actualmente, este discutat răspunsul sistemului imunitar mediat de celulele Tuft și activarea acestuia prin intermediul agenților patogeni luminali, precum și rolul pe care îl joacă axa succinat-celulă Tuft în modularea MI. Axa funcționează în câteva etape: la dezechilibrul MI crește nivelul succinatului, care ulterior se atașează de receptorul SUCNR1 de pe celulele Tuft, acestea secretă IL-25, care contribuie la activarea imunității de tip 2 pentru apărarea împotriva infecțiilor, influențând concomitent microbiota și metabolismul [31]. Astfel, studiul comunicării bidirecționale dintre celulele epiteliale intestinale și microbiom a evidențiat roluri diferite tipuri de celule epiteliale intestinale: celulele Paneth, celu-

lele caliciforme și celulele enteroendocrine sunt implicate preponderent în menținerea homeostaziei intestinale și a funcției de barieră. Metaboliții derivați din MI, în special acizii grași cu lanț scurt și acizii biliari, influențează funcția celulelor epiteliale și integritatea barierei intestinale. În plus, au fost aduse dovezi concludente ale cooperării sofisticate dintre diferite tipuri de celule epiteliale, cu accent special pe interacțiunea dintre celulele Tuft și Paneth în menținerea echilibrului microbian. Înțelegerea acestor interacțiuni complexe are implicații importante pentru dezvoltarea de strategii terapeutice țintite pentru diverse tulburări ale TGI, inclusiv boli inflamatorii intestinale, tulburări metabolice și CCR [40]. Sistemul genetic care reglează homeostazia gastrointestinală este o rețea complexă, multistratificată, care implică expresia genelor gazdă, autoreînnoirea celulelor stem intestinale (CSI) și interacțiunea cu microbiota. Mecanismele-cheie includ: semnalizarea Wnt cu rolul de proliferare și diferențiere celulară cu implicare în organogeneză, remodelare tisulară și modularea homeostaziei, calea Hedgehog (Hh) pentru integritatea structurală și reglarea microARN (miARN) a răspunsurilor imune.

Epiteliu intestinal și celule stem. Autoreînnoirea este guvernată de semnalizarea Wnt/ β -catenină și Notch cu rol în reglarea destinului celular (diferențiere, proliferare și apoptoză), care echilibrează CSI-urile cu celulele diferențiate. Mecanismul homeostaziei prevede un echilibru precis între Wnt (proliferare) și Notch (decizia privind soarta celulei), care previne epuizarea celulelor stem și asigură o regenerare continuă a barierei epiteliale. CSI joacă un rol important în menținerea homeostaziei intestinale prin promovarea unei bariere intestinale sănătoase. În nișa celulelor stem (un micromediu specializat în care celulele stem rezidente se divid și se diferențiază) MI, care realizează interacțiunea dintre influența dietei și răspunsul gazdei, a fost identificată ca un regulator important al CSI. Dovezi recente arată, că interacțiunea dintre CSI și MI reglează autoreînnoirea epitelială [29]. Relația complexă dintre căile metabolice și homeostazia intestinală subliniază interacțiunea lor crucială. S-a demonstrat, că aceste căi metabolice reglează direct autoreînnoirea CSI și influențează deciziile privind soarta CSI în condiții homeostatice, dar mecanismele celulare și moleculare ale acestor procese rămân incomplet înțelese. Înțelegerea implicării complexe a diferitelor căi în menținerea homeostaziei intestinale este promițătoare pentru elaborarea de strategii inovatoare pentru abordarea bolilor intestinale. Este necesar de a precăuta reglarea homeostaziei intestinale din perspective multiple, inclusiv reglarea celulelor epiteliale intestinale, reglarea micromediului tisular și rolul-cheie al metabolismului nutrienților [43]. Calea Wnt, constituită din oncogene și supresoare de tumori, realizează o modulare a funcțiilor celulare prin rețele de semnalizare autocrină și paracrină prin intermediul a două căi majore: cea canonică a cărei mediator central este β -catenina, și cea non-canonică sau β -catenin independentă. De asemenea, calea Wnt determină modificarea metabolismului celular cu stabilirea efectului Warburg (metabolism alterat al celulelor canceroase, care preferă glicoliza anaerobă în locul fosforilării oxidative, chiar și în prezența oxigenului) și dereglarea homeostaziei glutaminei și α -ketoglutaratului (precursor pentru glutamat și glutamină, susținând funcția imunitară). Prin efecte asupra limfocitelor T și celulelor dendritice este compromis răspunsul imun antitumoral. Astfel, există o corelație sesizabilă între activarea necontrolată a căii de semnalizare Wnt și tumorigeneza cu creșterea rezistenței la imunoterapie, iar evidențierea inhibitorilor componentelor cascadei de semnalizare ar fi utilă în restabilirea imunității antitumorale [20]. Prezintă un deosebit interes factorii moleculari intrinseci ai funcționării celulelor epiteliale ale intestinului, care, la rândul lor, controlează răspunsurile diferitelor țesuturi. Unii autori oferă o imagine de ansamblu asupra rolului guanilat ciclazei, care este o enzimă transmembranară sau solubilă, un mesager secundar esențial pentru vasodilatație și homeostazia intestinală, cu impact asupra proliferării celulare și a microbiomului intestinal [4].

Căi de semnalizare. Calea de semnalizare Hh reprezintă un mecanism molecular esențial, care controlează dezvoltarea embrionară, creșterea celulară și diferențierea țesuturilor. Această cale reglează dezvoltarea stomacului și homeostazia glandelor gastrice și este esențială pentru dezvoltarea normală a TGI la mamifere. Prin interacțiuni epitelio-mezenchimale, semnalizarea Hh asigură o configurație axială adecvată a intestinului embrionar. Anomaliile congenitale, inclusiv mal rotațiile, malformațiile anorectale și fistula traheoesofagiană, sunt asociate cu mutații/ștergerea liniei germinale a genelor, care codifică componentele de semnalizare Hh la om și sunt prezente la animalele experimentale modificate genetic. La adulți, există dovezi, că această cale joacă un rol bine determinat în menținerea populațiilor de celule stem în stomac

și în direcționarea diferențierii celulelor epiteliale în intestin. Date recente implică semnalizarea Hh în formarea și menținerea unui șir de tumori maligne, inclusiv cele ale TGI superior și ale pancreasului. Unii autori au adus dovezi, că această cale de dezvoltare are roluri continue în homeostazia TGI la adulți și este dereglată în malignitatea și inflamația acestuia [24]. *Reglarea miARN*. MiARN controlează expresia genelor legate de proliferare, inflamație și compoziția MI. Metaboliții microbiotei modulează expresia genelor gazdă pentru a menține integritatea barierei și echilibrul imunitar (axa imuno-genetică). Homeostazia imună este indispensabilă pentru păstrarea integrității organismului, fiind orchestrată prin rețele moleculare complexe, care cuprind dinamica celulelor imune, indicii microbieni și reglarea epigenetică. Printre acestea, axa MI-ARN necodificator (ncARN) a atras recent o atenție substanțială ca modulator multilateral al imunității gazdei. Dovezi convingătoare indică faptul, că metaboliții derivați din microorganisme pot reprograma expresia ncARN, modulând astfel diferențierea, activarea și răspunsurile efectoare ale celulelor imune. În special, perturbarea acestei axe a fost implicată în etiologia diverselor patologii legate de imunitate, inclusiv CCR, sepsisul, ateroscleroza și afecțiunile neuroimune. Deosebit de interesant este potențialul său translațional: atât semăturile microbiene, cât și profilurile ncARN sunt utilizate ca biomarkeri diagnostici și ținte pentru modularea imună. Numeroși autori subliniază importanța axei imuno-genetice în imunologia de precizie și corelarea cu microbiota gazdei [8]. De asemenea, este evidențiat rolul circuitelor neuroimune: neuronii enterici prin intermediul peptidului intestinal vasoactiv (VIP) influențează celulele imune (celule T) pentru a modula diferențierea și funcția celulelor epiteliale [37]. Datele disponibile din literatura științifică denotă, că genele umane candidate care codifică enzime, citokine inflamatorii și proteine prezintă similaritate cu cele incluse în microbiomul intestinal. Din punct de vedere evolutiv, aceste dovezi explică interacțiunea strictă și sofisticată care stă la baza metabolismului uman și a reglării imunității la oameni. Ele dezvăluie tot mai multe căi fiziopatologice incluse în sănătatea și bolile umane, ceea ce susține rolul bidirecțional al microbiomului intestinal și al genomului uman în metabolismul gazdei și reglarea sistemului imunitar [3].

Microbiota joacă un rol-cheie în fiziologia și menținerea homeostaziei organismului copilului. Este important de a cunoaște procesele de formare a MI și modificarea acesteia în diferite perioade de viață a copilului [21]. Rezultatele studiilor genetice moleculare arată, că formarea MI începe în uter, iar copilul primește flora microbiană a mamei pe tot parcursul sarcinii, nașterii și alăptării. Colonizarea microbiană a unui copil de către microorganismele mamei și ale mediului este cea mai intensă în timpul nașterii și în perioada postnatală. Atât perioada intrauterină, cât și cea neonatală sunt etape critice în formarea microbiomului copilului, care determină semnificativ starea de sănătate a acestuia pe tot parcursul vieții ulterioare. Astfel, compoziția microbiotei care se formează depinde de: vârsta gestațională a copilului, modul de naștere, tipul de hrănire, terapia antibacteriană, factorii genetici, condițiile sanitare și igienice, mediu, condițiile geografice etc. O înțelegere mai profundă a proceselor de formare a MI va permite dezvoltarea de metode eficiente pentru prevenirea și corectarea tulburărilor microecologice la copil [33]. Conform mai multor autori, MI a copiilor devine similară ca și compoziție cu cea a unui adult până la sfârșitul primului an de viață al copilului, cu o predominanță a bacteriilor din genurile *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* și *Actinobacteria* [34]. MI joacă un rol crucial în dezvoltarea în primele etape ale vieții, influențând diverse aspecte nu numai ale sănătății, ci și a bolilor. Disbioza, un dezechilibru al MI, este asociată cu multiple afecțiuni, inclusiv alergii, astm și obezitate. În primele etape ale vieții, MI joacă un rol-cheie în dezvoltarea și maturarea sistemului imunitar [11, 32]. A fost realizat studiul caracteristicilor MI parietale a femeilor însărcinate cu risc de infecție intrauterină, efectul acestora asupra sistemului mamă-placentă-făt și asupra formării sănătății sugarului. La toate femeile cu vârsta cuprinsă între 34 și 37 de săptămâni de gestație și sugarii lor cu vârsta cuprinsă între 15 și 30 de zile de viață a fost evaluată compoziția MI parietale, utilizându-se concentrația markerilor microbieni (acizi grași din peretele celular al microorganismelor) prin picături de sânge, concentrație identică cu cea a MI parietale. La toate femeile s-a detectat un număr excesiv de markeri microbieni, predominant de tip *Firmicutes*, de rând cu deficitul genurilor prioritare (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium*), ceea ce a dus la o scădere a nivelului plasmalogenului la 12-39 $\mu\text{mol/L}$ (norma 50) și excesul de endotoxină la 1,5 nanomol/ml (norma 0,5). Astfel, s-au constatat încălcări ale MI parietale a femeilor însărcinate și impactul lor

negativ asupra sistemului „mamă-placentă-făt” și asupra formării sănătății sugarului [27]. Date interesante au fost obținute, privind dezvoltarea modificărilor abundenței și compoziției MI, precum și nivelurile metabolice ale acizilor biliari și ale acizilor grași cu lanț scurt din microbiota copiilor sănătoși cu vârste cuprinse între 6 luni și 6 ani, în timpul creșterii lor. S-a constatat, faptul că această compoziție și funcție MI nu au fost stabile în perioada neonatală, dar s-au îmbunătățit semnificativ la 6 luni după naștere și s-a stabilit treptat, tinzând spre formarea asemănătoare cu cea a adultului după vârsta de 2-3 ani. Nivelurile de acizi grași cu lanț scurt și acizi biliari secundari au fost în concordanță cu dezvoltarea MI. Acești autori consideră, că vârsta de 6 luni poate fi o perioadă critică pentru stabilirea MI la copiii sănătoși [39]. Conform lui Carson, M. D., și colab., compoziția MI la adolescenți este diferită de cea a copiilor și adulților, ceea ce susține premisa că MI continuă să se dezvolte în timpul adolescenței către un profil asemănător celui adult. Astfel, adolescența, perioada de dezvoltare dintre copilărie și vârsta adultă, este o fereastră critică pentru o creștere și o maturizare sănătoasă [6]. Rezultatele studiilor genetice moleculare indică faptul, că cel mai intens proces de colonizare microbială a unui copil este asociat cu obiceiurile alimentare. Principalul factor în menținerea stabilității și rezistenței normobiotei îl reprezintă autometabolizii microbieni. Cele mai promițătoare domenii în acest aspect sunt cele ale biotehnologiei probioticelor și dezvoltarea probioticelor metabolice (metabiotice), probioticele în combinație cu prebiotice (simbiotice). Înțelegerea proceselor de formare a MI va permite dezvoltarea de metode eficiente pentru prevenirea și corectarea tulburărilor microecologice și motorii ale TGI în corespundere cu vârsta [21]. Este cunoscut faptul, că probioticele, microorganisme vii care conferă beneficii pentru sănătate atunci când sunt administrate în cantități adecvate, au apărut ca o potențială abordare terapeutică pentru disbioza în primele etape ale vieții. Disbioza poate altera rezistența la agenți patogeni, promovând boli atopice, sensibilizare alimentară etc. S-a demonstrat, că probioticele modulează compoziția și funcția MI în perioadele perinatală și infantilă. Acestea pot crește abundența bacteriilor benefice, cum ar fi bifido- și lactobacteriile și pot reduce nivelurile de bacterii potențial dăunătoare. Efectele probioticelor pot varia în funcție de tulpina specifică utilizată. Probioticele au fost, de asemenea, investigate pentru potențialele lor beneficii la sănătatea sugarilor, cum ar fi reducerea riscului de infecții respiratorii și îmbunătățirea creșterii și dezvoltării. Deși unele studii au arătat rezultate promițătoare, sunt necesare mai multe cercetări pentru a înțelege pe deplin beneficiile și riscurile probioticelor la începutul vieții. Însă este cert, că utilizarea probioticelor pentru prevenirea afecțiunilor legate de disbioză poate fi considerată o metodă de „programare” a individului pentru menținerea optimă a sănătății [32]. Unele studii oferă perspective, privind schimbările taxonomice și funcționale majore din MI în curs de dezvoltare a sugarilor cu risc de boală celiacă asociază factorii de risc genetici și de mediu de efectele imunomodulatoare și inflamatorii negative. Privind predispoziția genetică, principalul factor de risc este cel familial, cu o probabilitate de 8-10% pentru copiii părinților afectați. Cercetările arată, că predispoziția genetică și expunerea la gluten sunt necesare, dar nu suficiente, pentru a declanșa boala celiacă [25]. Pe măsură ce este aprofundată înțelegerea interrelației microbiotă-imunitate, devine din ce în ce mai clar că dieta nu este doar o sursă de nutrienți, ci un factor determinant al rezistenței imunitare și al susceptibilității la boli. Integrarea științei microbiomului în recomandările nutriționale este foarte promițătoare în restabilirea echilibrului MI și modularea răspunsurilor imune, inclusiv în cazurile de disfuncție imună legată de bolile autoimune [19]. Progresul în studiul microbiomului uman (la adulți și copiii de diferite vârste), în ceea ce privește impactul său asupra menținerii sănătății, este considerat una dintre cele mai semnificative realizări ale biologiei și medicinei moderne. Studiarea bacteriilor care locuiesc în organism, înțelegerea modelelor de interacțiune a omului cu lumea microorganismelor, va ajuta la o mai bună determinare a rolului lor în metabolismul general, influența asupra funcționării diferitelor sisteme ale organismului, va forma o înțelegere mai precisă a patogenizei bolilor, va deveni baza pentru prevenirea bolilor infecțioase și implementarea terapiei microbiene pentru infecții, obezitate, diabet atât la maturi, cât și la copii [11]. Astfel, o evaluare actuală a rolului geneticii gazdei umane în modelarea compoziției microbiomului intestinal denotă, că factorul genetic afectează o porțiune a microbiomului. Cu toate acestea, acest efect este considerat mai mic comparativ cu estimările anterioare și este dificil de separat influența genetică de efectele de mediu [5]. Mecanismele genetice și imunologice, care guvernează compoziția microbiotei, sunt concentrate pe receptorii cheie de recunoaștere a tiparelor – TLR, receptorii de lectină de tip C (CLR) și proteinele de semnalizare precum CARD9 și

NOD2. TLR sunt esențiali pentru reglarea MI prin recunoașterea tiparelor microbiene și modularea răspunsurilor imune, însă impactul precis al polimorfismelor TLR asupra compoziției microbiene și a susceptibilității la boli rămâne puțin înțeles [30]. Recent s-a constatat, că mai multe CLR-uri au fost implicate în patogenizarea inflamației intestinale, ceea ce reprezintă un factor de risc major pentru CCR. CLR-urile funcționează ca o interfață între microbiotă, bariera epitelială intestinală și sistemul imunitar [26]. Activarea exacerbată a sistemului imunitar gastrointestinal față de MI are loc la gazdele genetic susceptibile și sub influența mediului. De exemplu, majoritatea locilor de susceptibilitate la boala inflamatorie intestinală (BII) se află în genele implicate în răspunsurile imune, cum ar fi membrul 9 al familiei caspazelor (*Card9*). Această genă contribuie direct la recuperarea după colita indusă de sulfat de dextran sodic (DSS) prin inducerea expresiei colonice a citokinei IL-22 și a peptidelor antimicrobiene Reg3 β și Reg3 γ independent de microbiotă. Pe de altă parte, *Card9* este necesară pentru reglarea capacității microbiotei de a produce liganzi AhR, ceea ce duce la producerea de IL-22 în colon, promovând recuperarea după colită [9]. Domeniul cercetării NOD2 a deschis multe întrebări esențiale pentru înțelegerea complexității interacțiunilor microbiotă-gază. Pe lângă detectarea componentelor sale bacteriene specifice ca receptor de recunoaștere a modelului citosolic, NOD2 pare să modeleze și colonizarea MI [28].

Concluzii

1. Rezultatele studiilor genetice moleculare arată faptul că atât perioada intrauterină, cât și cea neonatală sunt etape critice în formarea microbiomului copilului, care determină semnificativ starea de sănătate a acestuia pe tot parcursul vieții ulterioare, iar compoziția microbiotei care se formează depinde de: vârsta gestațională a copilului, modul de naștere, tipul de hrănire, terapia antibacteriană, factorii genetici, condițiile sanitare și igienice, mediu, condițiile geografice etc.

2. Studiul rolului sistemului genetic în formarea microbiomului intestinal denotă implicarea mecanismelor genetic și imunologic, care sunt concentrate, în special, pe receptorii cheie de recunoaștere a tiparelor – TLR, CLR și proteinele de semnalizare precum *CARD9* și *NOD2*.

3. Factorul genetic afectează o porțiune a microbiomului gazdei și este dificil de separat influența genetică de efectele de mediu, iar înțelegerea proceselor și momentelor vulnerabile în formarea MI va permite dezvoltarea de metode eficiente pentru prevenirea și corectarea tulburărilor microecologice, privind menținerea dirijată a homeostaziei TGI.

Bibliografie:

1. BASILE, E. J., SHUKLA, K., LAUNICO, M. V., et al. Physiology, Nutrient Absorption. In: *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing.
2. BEVINS CL, SALZMAN NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. In: *Nat Rev Microbiol*. 2011 May;9(5): 356-368.
3. BOCCUTO L, TACK J, IANIRO G, et al. Human Genes Involved in the Interaction between Host and Gut Microbiome: Regulation and Pathogenic Mechanisms. În: *Genes*. 2023; 14(4): 857.
4. BOSE A, VISWESWARIAH SS. Gut reactions and gut instincts: regulation of intestinal homeostasis by receptor guanylyl cyclase C (GC-C). In: *Biochem J*. 2025 Aug 13;48(16): 1079-103.
5. CAHANAI I, IRAQI FA. Impact of host genetics on gut microbiome: Take-home lessons from human and mouse studies. In: *Animal Model Exp Med*. 2020 Sep 17;3(3):229-236.
6. CARSON, M. D., WESTWATER, C., NOVINCE, C. M. Adolescence and the Microbiome: Implications for Healthy Growth and Maturation. In: *The American journal of pathology*. 2023, 193(12): 1900-1909.
7. CHEN, X., CHEN, Y., ZHANG, Y., et al. ZG16 impacts gut microbiota-associated intestinal inflammation and pulmonary mucosal function through bacterial metabolites. In: *International immunopharmacology*. 2024, 141, 112995.
8. CHEN, G. CHEN, X. LENG et al. Gut Microbiota-Non-Coding RNA Axis in Immune Modulation and Disease: From Mechanisms to Clinical Translation. In: *Advanced Sciences*. 2026, Volume13, Issue16. e19949.
9. DANNE C, LAMAS B, LAVELLE A, et al. Dissecting the respective roles of microbiota and host genetics in the susceptibility of *Card9*^{-/-} mice to colitis. In: *Microbiome*. 2024 Apr 23;12(1):76.

10. DUAN CHEN, SUSAN J. HAGEN, MALCOLM BOYCE, et al. Neuroendocrine mechanism of gastric acid secretion: Historical perspectives and recent developments in physiology and pharmacology. In: *Journal of Neuroendocrinology*, Volume 35, Issue 11, March 2026.
11. DZHAPARIDZE L.A., SOLDATOVA O.A. Formation of the children microbiota: its role in overall metabolism. In: *Jurnal infektologii*, 2022; 14(1): 20-30.
12. ENGEVIK, A. C., KAJI, I., GOLDENRING, J. R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. In: *Physiological reviews*, 2020, 100(2): 573-602.
13. GIERYŃSKA M, SZULC-DĄBROWSKA L, STRUZIK J, et al. Integrity of the Intestinal Barrier: The Involvement of Epithelial Cells and Microbiota - A Mutual Relationship. In: *Animals*. 2022; 12(2): 145.
14. GONZALES, J., GULBRANSEN, B. D. The Physiology of Enteric Glia. In: *Annual review of physiology* 2025, 87(1): 353-380.
15. GRUNDEKEN, E., EL AIDY, S. Enteroendocrine cells: the gatekeepers of microbiome-gut-brain communication. In: *npj Biofilms Microbiomes*. 2025, 11, 179.
16. GUSTAFSSON JK, JOHANSSON MEV. The role of goblet cells and mucus in intestinal homeostasis. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;19(12): 785-803.
17. HEDA, R., TORO, F., TOMBAZZI, C. R. Physiology, Pepsin. In: *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing.
18. HENDEL SK, KELLERMANN L, HAUSMANN A, et al. Tuft Cells and Their Role in Intestinal Diseases. In: *Front Immunol*. 2022;13: 822867.
19. HUYNH CH. Gut microbiota-immunity interaction and personalized immune response. *Cell Signal*. 2025;3(1): 106-110.
20. IURCU V. Calea de semnalizare moleculară Wnt și rolul ei în tumorigenă În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022; 3(29) Anexa 1. <http://hdl.handle.net/20.500.12710/24498>.
21. KHARITONOVA L.A., GRIGORIEV K.I., PAPYSHEVA O.V., et al. Microbiota and child health: objectives of medical practice. In: *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2022; 67(1): 5-13.
22. KO CW, QU J, BLACK DD, et al. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;17(3): 169-183.
23. KOBAYASHI N, TAKAHASHI D, TAKANO S, et al. The Roles of Peyer's Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. In: *Front Immunol*. 2019;10: 2345.
24. LEES C, HOWIE S, SARTOR R, et al. The Hedgehog Signalling Pathway in the Gastrointestinal Tract: Implications for Development, Homeostasis, and Disease. In: *Gastroenterology*, 2005; 129, p. 1696-1710.
25. LEONARD, M. M., KARATHIA, H., PUJOLASSOS, M., et al. Multi-omics analysis reveals the influence of genetic and environmental risk factors on developing gut microbiota in infants at risk of celiac disease. In: *Microbiome*. 2020, 8(1), 130.
26. LI, M., ZHANG, R., LI, J., et al. The Role of C-Type Lectin Receptor Signaling in the Intestinal Microbiota-Inflammation-Cancer Axis. In: *Frontiers in immunology*. 2022,13, 894445.
27. LITYAEVA L.A., KOVALEVA O.V., ZHILENKOVA O.G. Features of the formation of intestinal microbiota at the stage of intrauterine development of the fetus. In: *Children's Infections*. 2018; 17 (3): 21-27.
28. LIU, Z., ZHANG, Y., JIN, T., et al. The role of NOD2 in intestinal immune response and microbiota modulation: A therapeutic target in inflammatory bowel disease. In: *International immunopharmacology*. 2022,113(Pt B), 109466.
29. LUO H, LI M, WANG F, et al. The role of intestinal stem cell within gut homeostasis: Focusing on its interplay with gut microbiota and the regulating pathways. In: *Int J Biol Sci*. 2022 Aug 8;18(13): 5185-5206.
30. MARYLYN AYOUB, YARA ABI CHMOUNI, NORMAN DAMAA, et al. Genetic and immunological regulation of gut Microbiota: The Roles of TLRs, CLRs, and key proteins in microbial homeostasis and disease. In: *Gene*. Volume 955, 5 July 2025, 149469.
31. MASIR, M.N. Multiple Roles and Therapeutic Targets of Tuft Cells in Inflammatory Bowel Disease. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2026: 1-10.
32. MOGOȘ GFR, MANCIULEA M, ENACHE RM, et al. Intestinal Microbiota in Early Life: Latest Findings Regarding the Role of Probiotics as a Treatment Approach for Dysbiosis. In: *Nutrienti*. 2025; 17(13): 2071.
33. NIKOLAEVA I.V., TSAREGORODTSEV A.D., SHAIKHIEVA G.S. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. In: *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*, 2018; 63(3): 13-18.

34. PALMER C., BIK E.M., DIGIULIO D.B., et al. Development of the human infant intestinal microbiota. In: *PLoS Biol.* 2007; 5 (7): 177.
35. PROSAPIO JG, SANKAR P, JIALAL I. Physiology, Gastrin. 2023 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. PMID: 30521243.
36. WALLAEYS C, GARCIA-GONZALEZ N, LIBERT C. Paneth cells as the cornerstones of intestinal and organismal health: a primer. In: *EMBO Mol Med.* 2023 Feb 8;15(2): e16427.
37. WANG H, FOONG J, HARRIS N., et al. Enteric neuroimmune interactions coordinate intestinal responses in health and disease. In: *Mucosal Immunology*, 15, Volume 15, Issue 1, January 2022, p. 27-39.
38. WANG JK, YAO SK. Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. In: *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021: 5560310.
39. XIONG, J., HU, H., XU, C. et al. Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children. In: *BMC Pediatr*, 2022; 22 (1): 25.
40. YANG S, LIU H, LIU Y. Advances in intestinal epithelium and gut microbiota interaction. In: *Front. Microbiol.* 2025;16: 1499202.
41. YAO X, SMOLKA A. Gastric Parietal Cell Physiology and *Helicobacter pylori*-Induced Disease. In: *Gastroenterology*, 2019; 156: 2158-2173.
42. ZHANG, MINGMING; WU, CHENCHEN. The relationship between intestinal goblet cells and the immune response. In: *Bioscience reports*, 2020, 40.10: BSR20201471.
43. ZHANG R, PEREKATT A, CHEN L. Metabolic regulation of intestinal homeostasis: molecular and cellular mechanisms and diseases. In: *Med Comm.* 2024 Oct 25;5(11): e776.

N. B.: Articolul a fost elaborat în cadrul subprogramului: 011001 – „Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedurilor și măsurilor de menținere a ei”.

Date despre autori:

Ana LEORDA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0000-0002-2923-8843.

Email: leorda-ana64@mail.ru

Svetlana GARAEVA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific stagiar, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0000-0002-9257-5818.

Email: garaeva.47@mail.ru

Galina POSTOLATI, cercetător științific, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0000-0001-8634-4856.

Email: galinapostolati@mail.ru

Prezentat: 01.03.2026

Recenzat: 30.03.2026

Acceptat spre publicare: 20.05.2026