

■ EPATOLOGIA

Barriere intestinali e sviluppo della steatoepatite non alcolica

Un'alterazione della barriera epiteliale e vascolare dell'intestino, causata da una dieta ricca di grassi, sarebbe alla base dello sviluppo della steatoepatite non alcolica (NASH) e della steatosi epatica non alcolica (NAFLD): lo suggerisce un recente studio, sostenuto dalla Comunità europea, diretto e coordinato dai ricercatori di Humanitas di Milano.

L'impatto clinico di questa scoperta tutta italiana è significativo per le malattie con danno epatico, tanto che i risultati della ricerca sono stati pubblicati e diffusi anche dalla rivista *Journal of Hepatology*.

L'incidenza di malattie del fegato grasso sta diventando un'epidemia nei Paesi occidentali e i dati italiani si stanno equiparando velocemente a quelli degli Stati Uniti. In Italia, infatti, ne è affetto circa il 30% della popolazione, con frequenza più elevata nel Meridione; in Lombardia la stima approssimativa è del 25-30%.

► **Lo studio**

Lo studio si è proposto di svelare il ruolo dell'integrità delle barriere intestinali e del microbiota nello sviluppo della malattia del fegato grasso (NAFLD e NASH). L'intestino umano è protetto da due importanti barriere, una epiteliale esterna e

una vascolare (*Gut Vascular Barrier, GVB*) in grado di impedire ai batteri di passare nel circolo sanguigno.

Nello studio sono stati utilizzati sia tessuti di pazienti affetti da steatosi epatica prelevati dall'intestino, in cui è stato dimostrato che la barriera risulta alterata, sia modelli preclinici in cui è stato possibile stabilire quando aprire o chiudere la barriera. Dalle analisi si è osservato che quando la barriera è chiusa si riesce ad inibire lo sviluppo della malattia. Inoltre, è stato osservato che il più delle volte lo sviluppo della malattia si verifica in pazienti con sindrome metabolica (che poi dà origine a diabete di tipo 2 e obesità) e può essere legato ad una dieta con alto contenuto di zuccheri e grassi.

► **Commento**

"Esiste un legame noto tra aumento della permeabilità intestinale e sviluppo di malattia, tuttavia non esiste una descrizione chiara dell'inizio della NASH, ovvero se si tratta di una causa o una conseguenza della NASH. Nella nostra ricerca dimostriamo per la prima volta che una dieta ricca di grassi induce cambiamenti nel microbiota, che a sua volta interromperà la barriera intestinale. In effetti, esistono due strati di barriera che si interrompono sequenzialmente quando il microbiota

cambia a seguito di un consumo elevato di grassi. Questa interruzione consente ai batteri dall'intestino di raggiungere il flusso sanguigno e diffondersi al fegato favorendo lo sviluppo di un fegato grasso. Quando si utilizza un modello di topo geneticamente modificato o un farmaco (acido obeticolico - OCA) che protegge dalla distruzione della barriera, non vi è sviluppo di malattia. Ciò dimostra chiaramente che l'interruzione della barriera è un prerequisito per il suo sviluppo. Infine, abbiamo anche trovato l'indicazione della rottura della barriera nei campioni umani di pazienti con NASH, supportando l'idea di un meccanismo generale". È quanto si legge nella sintesi dello studio, coordinato dalla professoressa **Maria Rescigno**, Principal Investigator del Laboratorio di Immunologia delle mucose e Microbiota di Humanitas e docente di Humanitas University.

► **Nuove frontiere per la ricerca di cure**

"La ricerca apre nuove frontiere e prospettive di cura. Proseguendo nelle nostre ricerche abbiamo osservato che inibendo l'apertura della barriera vascolare o attraverso un metodo genetico o utilizzando l'acido obeticolico (OCA), siamo in grado di chiudere la barriera e non permettere a componenti batteriche di entrare in circolo e quindi di sviluppare la malattia" - conclude la professoressa Rescigno.

• Mouries J et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol* 2019 Aug 13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.005>