

# Microbiota, artrosi e artrite: il ruolo dei postbiotici

## *Microbiota, osteoarthritis and arthritis: the role of postbiotics*

Giovanni Adami

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona, Verona

### Riassunto

Negli ultimi anni i ricercatori hanno messo in evidenza l'esistenza di una stretta correlazione tra l'alterazione del microbiota (o disbiosi) e stati infiammatori generalizzati che innescano o peggiorano numerose patologie, tra cui l'artrite reumatoide e l'osteoartrosi. Integratori in grado di intervenire sul microbiota, come i probiotici e i postbiotici, si sono quindi rivelate una risorsa interessante da studiare nella prospettiva di un loro effetto antinfiammatorio a livello sistemico. I postbiotici in particolare sono preparazioni contenenti microrganismi inattivi e molecole da essi prodotte con attività benefica sul nostro organismo, come ad esempio, nell'ambito delle malattie croniche infiammatorie intestinali o nella patologia da sovracrescita batterica intestinale (SIBO). Tra questi, un postbiotico a base di *Bifidobacterium longum* Cbi0703 è risultato particolarmente efficace nel ridurre la progressione delle lesioni cartilaginee in cavie affette da osteoartrosi spontanea. È quindi indispensabile chiarire a fondo i meccanismi alla base dell'asse microbiota-stato infiammatorio per poter intervenire su un vasto range di patologie correlate a disbiosi.

**Parole chiave:** disbiosi, osteoartrosi, postbiotico, infiammazione, microbiota

### Summary

*In recent years, researchers have highlighted the existence of a close correlation between the alteration of the microbiota (or dysbiosis) and generalized inflammatory states that trigger or worsen numerous diseases, including rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Supplements capable of intervening on the microbiota, such as probiotics and postbiotics, have therefore proved to be an interesting resource to be studied in the perspective of their anti-inflammatory effect at a systemic level. In particular, postbiotics are preparations containing inactive microorganisms and molecules produced by them with beneficial activity on our organism, as Example on inflammatory bowel diseases (IBD) and on small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome. Among these, a postbiotic based on *Bifidobacterium longum* CBI0703 was found to be particularly effective in reducing the progression of cartilage lesions in guinea pigs affected by spontaneous osteoarthritis. It is therefore essential to thoroughly clarify the mechanisms underlying the microbiota-bacterial metabolite axis, in order to be able to intervene on a wide range of diseases related to dysbiosis.*

**Key words:** dysbiosis, osteoarthrosis, postbiotic, inflammation, microbiota

Ricevuto: 7 febbraio 2022

Accettato: 22 marzo 2022

### Corrispondenza

Giovanni Adami

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona, pz. Scuro 10, 37134 Verona  
E-mail: giovanni.adami@univr.it

### Come citare questo articolo:

Adami G. Microbiota, artrosi e artrite: il ruolo dei postbiotici. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:45-49; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-381>

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Introduzione ai postbiotici

Lo studio degli effetti della nutrizione e della flora intestinale sulla salute umana è un argomento in continuo divenire, con svariate sfaccettature. Uno degli aspetti più complicati è il rapporto tra nutriente (prebiotico) e prodotto processato (postbiotico) biologicamente attivo. Il prebiotico, dopo una lunga serie di trasformazioni messe

in atto dai batteri commensali dell'intestino (probiotico) diventa infatti postbiotico. I prebiotici, probiotici e postbiotici hanno attirato un notevole interesse negli ultimi decenni, in particolare relativamente al loro effetto sul sistema immunitario e sullo stato infiammatorio sistemico e articolare.

I postbiotici vengono definiti come preparazioni di microrganismi inattivi e di loro componenti, in grado di apportare effetti salutistici all'ospite<sup>1</sup>. I postbiotici, quindi agiscono per definizione in modo positivo e possono includere lisati batterici con proteine di superficie cellulare, enzimi e peptidi batterici, metaboliti prodotti da batteri come neuropeptidi derivati dal peptidoglicano, polisaccaridi e acidi organici, come ad esempio l'acido lattico<sup>1</sup>. Nel cibo, così come negli integratori e dispositivi medici, la fermentazione è la fonte più comune di postbiotici. I processi di fermentazione sono perlopiù mediati da lactobacilli. Questi batteri producono una serie di metaboliti, tra cui vari componenti della superficie cellulare, acido lattico, acidi grassi a catena corta (SCFA) e peptidi bioattivi, che sono stati associati ad effetti benefici sulla salute<sup>2</sup>. Un esempio paradigmatico di trasformazione postbiotica è l'aumento del contenuto di vitamine del gruppo B nei cereali in seguito a fermentazione<sup>3</sup>. Molti cereali, infatti, contengono livelli considerevoli di vitamine del gruppo B. La fermentazione, inoltre, fa aumentare i livelli di lisina, degrada le proteine difficilmente digeribili in frazioni proteiche e aumenta la biodisponibilità di calcio, ferro, zinco e altri oligoelementi.

## Intestino e sistema immunitario

La parete intestinale è ampiamente popolata da linfociti, plasmacellule e macrofagi, e si può affermare che la presenza di cellule pro-infiammatorie può rappresentare un fenomeno fisiologico nell'intestino umano. Questa infiltrazione, chiamata "infiammazione fisiologica" della normale mucosa intestinale, si verifica e si sviluppa dopo la massiccia stimolazione del sistema immunitario della mucosa da parte di antigeni batterici luminali<sup>4</sup>. Infatti, la mucosa intestinale è costantemente esposta ad un enorme carico antigenico presente nel lume, al quale la flora batterica residente contribuisce in maniera predominante. Una serie di strutture e cellule è responsabile del controllo e del mantenimento di un'adeguata e normale risposta immunitaria nella mucosa intestinale. Questo "apparato" immunitario, in gran parte presente nello strato superficiale e nello strato di mucina della parete e composto da cellule T, B, cellule dendritiche e cellule epiteliali differenziate (es. cellule del Paneth), limita la risposta infiammatoria, evitando una iperinfiammazione dannosa. Queste cellule sviluppano, già in periodo perinatale, una tolleranza immunologica spontanea verso antigeni batterici. La tolleranza dell'organismo alla flora batterica residente è quindi un ele-

mento chiave della funzione delle cellule immunitarie. Ad esempio, è stato dimostrato che le alterazioni nello strato di muco contribuiscono alla patogenesi della malattia infiammatoria intestinale<sup>5</sup>. I pazienti con malattie intestinali croniche infiammatorie (es. Morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa) presentano, infatti, una maggiore quantità di batteri a contatto con le cellule epiteliali rispetto ai controlli sani. Il meccanismo alla base di questa aumentata permeabilità batterica non è completamente noto ma ci sono diversi studi che hanno associato l'alterazione della flora batterica con l'aumento dell'infiammazione sia periferica che locale<sup>4,6</sup>. Ganesh et al., ad esempio, hanno dimostrato che alcuni specifici batteri commensali (come ad esempio *Akkermansia spp.*) sono in grado di degradare la mucina ed esacerbare l'infiammazione e la gravità dei sintomi dovuti all'infezioni gastrointestinali, questo accade secondariamente all'aumentata permeabilità intestinale e alla traslocazione di componenti batteriche in circolo<sup>7</sup>. In maniera opposta, alcuni postbiotici si sono dimostrati in grado di migliorare la funzione di barriera<sup>8</sup>, riducendo il grado di infiammazione locale. L'alterata permeabilità intestinale è quindi un trigger importante dell'infiammazione intestinale e sistemica. Uno dei meccanismi patogenetici più studiati riguarda, infatti, l'ingresso di molecole batteriche nel circolo ematico. Il lipopolisaccaride (LPS) è un componente fondamentale della barriera della maggioranza dei batteri GRAM-. Il LPS viene riconosciuto dalle *antigen presenting cells* (APC) dello strato sottomucoso intestinale e, tramite l'attivazione dell'inflammosoma, scatena una risposta infiammatoria con rilascio in circolo di citokine pro-flogistiche<sup>9</sup>.

## Postbiotici e sistema immunitario

Un'interessante e dimostrata funzione dei postbiotici è quella di stimolare il sistema immunitario, probabilmente stimolando l'intestino a sviluppare attività antinfiammatoria. Gli effetti immunomodulatori del microbiota intestinale sono stati a lungo discussi. Ad esempio, il butirrato, un derivato postbiotico, induce la differenziazione di cellule T regolatorie (Treg) nell'intestino<sup>10</sup>. In particolare, Furusawa et al. hanno dimostrato che il butirrato è in grado di aumentare l'acetilazione dell'istone H3, il responsabile del silenziamento della sequenza genica di Foxp3, un gene con funzioni infiammatorie e che regola la differenziazione cellulare. In aggiunta, il propionato aumenta la formazione di Treg periferici<sup>11</sup>. È stato dimostrato infatti che il propionato può diminuire l'attività dell'istone deacetilasi, con conseguente silenziamento di geni target pro-infiammatori<sup>11</sup>. Varie frazioni di postbiotici isolati dalla coltura di *Bacillus coagulans* inducono la produzione di citochine antinfiammatorie e promuovono risposte immunitarie T helper Th2-

dipendenti<sup>12</sup>. Ménard et al. hanno infatti dimostrato che l'inoculazione di colture di questi bacilli in modelli animali portano ad una diminuzione della permeabilità di barriera intestinale, che si traduce in una aumentata produzione di interferon gamma a livello dei linfonodi mesenterici<sup>13</sup>. Numerosi esperimenti in vitro hanno dimostrato che il sur-natante di coltura di *Bifidobacterium* può indurre la maturazione e la sopravvivenza delle cellule dendritiche e, di conseguenza, aumenta la secrezione di IL-10 (una citochina antinfiammatoria) e inibisce la secrezione di TNF- $\alpha$  (una citochina pro-infiammatoria). Queste proprietà possono essere responsabili del miglioramento della risposta mediata da Th1 e dell'attenuamento della risposta Th2<sup>13</sup>.

## Postbiotici e artrite, un esempio di effetto antinfiammatorio

L'artrite reumatoide rappresenta un esempio paradigmatico dell'infiammazione sinoviale associata ad un'alterazione immunitaria. L'eziologia dell'artrite reumatoide è multifattoriale e coinvolge fattori genetici e ambientali. Tra i più studiati vi sono gli effetti dell'inquinamento ambientale, del fumo e l'effetto di alcuni batteri commensali sia orali che intestinali<sup>14-16</sup>. Ad esempio, il *Porphyromonas gingivalis*, responsabile di parodontite, induce la citrullinizzazione delle proteine (un tipo di modificazione proteica post-traduzionale) stimolando la produzione di anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (antiCCP)<sup>17</sup>. I postbiotici hanno acquisito, per questo motivo, un crescente interesse nella comunità scientifica. È ipotizzabile, infatti che una alterazione della flora batterica possa peggiorare o scatenare i processi elencati sopra, peggiorando l'attività dell'artrite. Già nel 2003 Hatakka et al. pubblicarono i risultati di uno studio clinico randomizzato con *Lactobacillus rhamnosus*, dimostrando che i pazienti trattati con 2 capsule di concentrato di lactobacillus al giorno per 12 mesi avevano riportato un beneficio soggettivo (in termini di *patient global assessment* [PGA]) maggiore rispetto al placebo<sup>18</sup>. Più recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato con *Lactobacillus casei*. Il grado di attività della malattia (misurato tramite score clinimetrico DAS28) è stato significativamente ridotto dal *Lactobacillus* con differenza significativa tra i due gruppi alla fine dello studio ( $p < 0,01$ ). Inoltre, i livelli sierici di interleuchina-10 erano significativamente aumentati in seguito alla supplementazione con *Lactobacillus* ( $p < 0,05$ ). Ancor più di recente, uno studio su campioni fecali di 93 pazienti con artrite e 16<sup>19</sup> soggetti sani ha dimostrato che il profilo del microbiota ha un ruolo cruciale nello sviluppo di autoanticorpi correlati all'artrite (fattore reumatoide)<sup>20</sup>. In questo studio sono stati valutati gli effetti dei ceppi di *Bifidobacterium* sulle cellule mononucleate del sangue periferico umano e su topi con

artrite indotta da collagene. I pazienti con fattore reumatoide elevato presentavano una bassa popolazione intestinale di *Bifidobacterium*. Al contrario i controlli sani e i pazienti con bassi livelli di fattore reumatoide avevano una alta prevalenza di *Bifidobacterium*. Tra le specie di *Bifidobacterium*, il *Bifidobacterium longum* ha mostrato la più forte capacità di inibire la secrezione di IL-17 e la somministrazione orale di *B. longum* in topi con artrite sperimentalmente indotta ha ridotto significativamente l'incidenza di artrite, la severità della flogosi articolare, il danno osseo e cartilagineo.

## Postbiotici e artrosi

L'associazione tra microbiota e la patogenesi dell'artrosi è un argomento dibattuto; tuttavia, esistono pochi studi sulla correlazione tra microbiota e artrosi e dati clinici quantitativamente insufficienti per supportare una relazione causale tra i due. Nonostante ciò, una recente revisione sistematica<sup>21</sup> ha messo in evidenza che esiste una correlazione molto forte tra microbiota e artrosi. I risultati di questa revisione sistematica indicano che l'artrosi può effettivamente essere associata a livelli più elevati di *Clostridium spp.* (in particolare, *C. leptum*), *Streptococcus spp.*, *Bacteroides* e *Firmicutes* a livello del commensale intestinale (analisi su campioni fecali). In aggiunta a ciò, il *B. longum* si è dimostrato efficace nell'alleviare i sintomi dell'artrosi (dolore) e, in parte, nel prevenirne l'insorgenza. Sebbene non ci siano specifiche specie batteriche comuni evidenziate in tutti gli studi pubblicati, c'è largo consenso sul fatto che un cambiamento nella composizione del microbiota sia presente negli individui con artrosi. Questa disbiosi è stata associata a livelli circolanti più elevati di LPS e, di conseguenza, a livelli elevati di citochine proinfiammatorie circolanti come il TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e proteina C-reattiva<sup>21</sup>. Complessivamente questi risultati suggeriscono che le misure in grado di correggere la permeabilità intestinale, e quindi lo stato infiammatorio locale intestinale, potrebbero essere target efficaci per, almeno in parte, trattare o prevenire l'artrosi. È emersa, inoltre, l'ipotesi per cui l'insorgenza dell'artrosi sia caratterizzata da un meccanismo "double-hit", in cui le cellule dell'ambiente sinoviale (macrofagi, fibroblasti, condrociti) sono attivate dalla presenza di LPS (derivato dall'alterata permeabilità intestinale)<sup>9,21</sup>. A questo meccanismo si aggiunge una attivazione mediata dai *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) derivati dalla degradazione cartilaginea secondaria a traumatismo cronico. La sinergia di LPS e DAMPs determina quindi uno stato iperinfiammatorio, con il rilascio di citochine proinfiammatorie sia nello spazio articolare che in circolazione (Fig. 1)<sup>22</sup>.

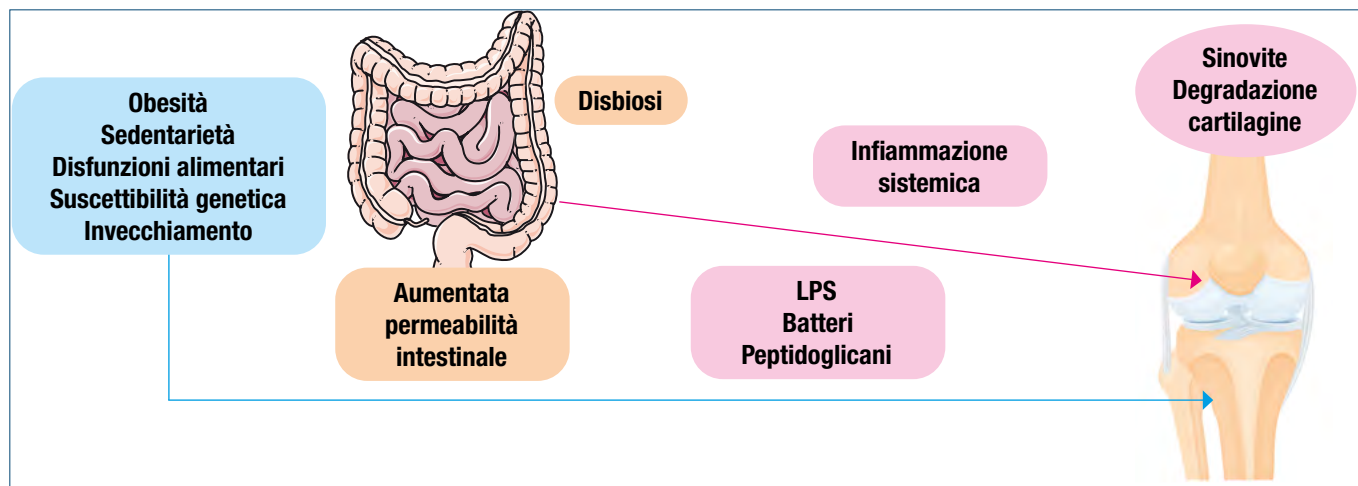


Figura 1. Interazione tra microbiota intestinale e artrosi (da Henrotin, 2020 *Rhumatos*, mod.)<sup>23</sup>.

## Bifidobacterium longum e artrosi

*B. longum* CBI0703 è stato recentemente caratterizzato e descritto dimostrando di promuovere la crescita bifidobatterica commensale ma, soprattutto, di essere in grado di produrre una lipoproteina ad attività antinfiammatoria. Questa molecola forma un aggregato stabile con dei carboidrati che vengono riconosciuti dal recettore GAL-1, in grado di mediare le reazioni immunitarie, i processi infiammatori e l'omeostasi dei linfociti T. Promuovendo indirettamente l'attività dei linfociti T regolatori, dunque, la lipoproteina prodotta dal *B. longum* CBI0703 si rivela capace di controllare i processi infiammatori<sup>24</sup>. Il ceppo CBI0703, quindi, è stato selezionato per la sua azione sulla risposta immunitaria e le possibili applicazioni nei disturbi infiammatori sistemici. Il *B. longum* può colonizzare le parti più terminali dell'intestino tenue e crasso, dove si è dimostrato efficace nel diminuire la traslocazione batterica (alla base dell'alterata infiammazione intestinale)<sup>25</sup>. Un recente studio di Henro-

tin e collaboratori ha dimostrato che la somministrazione orale di un lisato di coltura inattivata di *B. longum* riduce la degradazione del collagene di tipo II e la progressione delle lesioni cartilaginee valutate secondo lo standard OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*). In questo studio, il *B. longum* CBI0703 è stato somministrato, per via orale giornalmente, a *Cavia porcellus* di 16 settimane (un modello animale selezionato appositamente per sviluppare artrosi precoce) per un periodo di 12 settimane complessivo. Il trattamento con *Bifidobacterium* è stato confrontato con placebo. Al termine del periodo di studio sono state condotte analisi istologiche sullo spesso della cartilagine e sul grado di degradazione cartilaginea.

## Conclusioni

Il microbiota intestinale è profondamente associato alla patogenesi di varie malattie, come la malattia infiammatoria

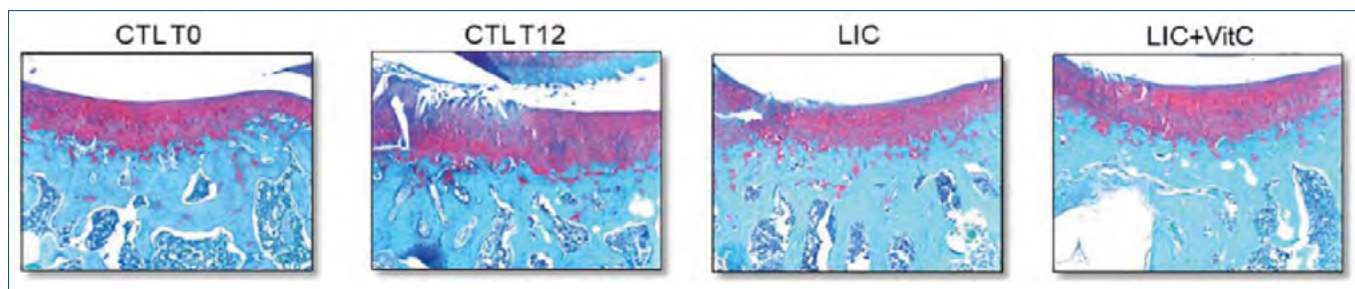


Figura 2. Effetto sulla cartilagine articolare della somministrazione di liofilizzato di *B. longum* (CTL T0, baseline; CTL T12, acqua sterile dopo 12 settimane; *Lyophilized inactivated culture* (LIC) da *B. longum* CBI0703 dopo 12 settimane; LIC+vit C, LIC da *B. longum* CBI0703 e vitamina C dopo 12 settimane) (da Henrotin et al., 2021 *with permission*)<sup>22</sup>.



intestinale, l'obesità e le artriti autoimmuni<sup>8,9,16</sup>. Sempre più evidenze supportano un ruolo cruciale del microbiota intestinale e dei postbiotici nello sviluppo dell'artrosi. La comprensione più profonda dell'associazione tra microbiota intestinale e artrosi potrebbe facilitare lo sviluppo di nuovi approcci alla diagnosi e al trattamento della malattia. In particolare, la manipolazione dell'asse microbiota-metabolita batterico ha grandi potenzialità per prevenire e curare l'artrosi. In particolare, la lipoproteina prodotta dal *B. longum* ha delle dimostrate proprietà antinfiammatorie ed è un promettente candidato per la terapia dell'artrosi (Fig. 2).

## Bibliografia

- 1 Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:649-667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
- 2 Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol* 2017;44:94-102. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.010>
- 3 Jastrzab R, Graczyk D, Siedlecki P. Molecular and Cellular Mechanisms Influenced by Postbiotics. *Int J Mol Sci* 2021;22:13475. <https://doi.org/10.3390/ijms222413475>
- 4 Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, et al. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev* 2022;101596. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101596>
- 5 Baghaei A, Esmaily H, Abdolghaffari AH, et al. Efficacy of Setarud (IMod), a novel drug with potent anti-toxic stress potential in rat inflammatory bowel disease and comparison with dexamethasone and infliximab. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47:219-226.
- 6 Martel J, Chang S-H, Ko Y-F, et al. Gut barrier disruption and chronic disease. *Trends Endocrinol Metab* 2022;S1043-2760(22)00002-9. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.01.002>
- 7 Ganesh BP, Klopffleisch R, Loh G, Blaut M. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in *Salmonella* Typhimurium-infected gnotobiotic mice. *PLoS One* 2013;8:e74963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074963>
- 8 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:426-430
- 9 Page MJ, Kell DB, Pretorius E. The role of lipopolysaccharide-induced cell signalling in chronic inflammation. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2022;6:24705470221076390. <https://doi.org/10.1177/24705470221076390>
- 10 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504:446-450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- 11 Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504:451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
- 12 Jensen GS, Benson KF, Carter SG, Endres JR. GanedenBC30™ cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. *BMC Immunol* 2010;11:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-15>
- 13 Ménard S, Laharie D, Asensio C, et al. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus Secretion Products Enhance T Helper 1 Immune Response and Intestinal Barrier in Mice. *Exp Biol Med* 2005;230:749-756. <https://doi.org/10.1177/153537020523001008>
- 14 Adami G, Viapiana O, Rossini M, et al. Association between environmental air pollution and rheumatoid arthritis flares. *Rheumatol Oxf Engl* 2021;60:4591-4597. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab049>
- 15 Adami G, Rossini M, Viapiana O, et al. Environmental air pollution is a predictor of poor response to biological drugs in chronic inflammatory arthritides. *ACR Open Rheumatol* 2021;3:451-456. <https://doi.org/10.1002/acr2.11270>
- 16 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
- 17 Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, et al. Oral and intestinal bacterial substances associated with disease activities in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional clinical study. *J Immunol Res* 2022;6839356. <https://doi.org/10.1155/2022/6839356>
- 18 Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis - a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003;32:211-215. <https://doi.org/10.1080/03009740310003695>
- 19 Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2014;30:430-435. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.007>
- 20 Jeong Y, Jhun J, Lee S-Y, et al. Therapeutic potential of a novel bifidobacterium identified through microbiome profiling of RA patients with different RF Levels. *Front Immunol* 2021;12:736196. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.736196>
- 21 Bonato A, Zenobi-Wong M, Barreto G, Huang Z. A systematic review of microbiome composition in osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis Cartilage* 2021;S1063-4584(21)01007-4. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.006>
- 22 Henrotin Y, Patrier S, Pralus A, et al. Protective actions of oral administration of bifidobacterium longum cbi0703 in spontaneous osteoarthritis in dunkin hartley guinea pig model. *Cartilage* 2021;13:1204S-1213S. <https://doi.org/10.1177/1947603519841674>
- 23 Henrotin Y. Le microbiote: une nouvelle cible pour traiter l'arthrose. In: Breban M, Henrotin Y. L'arthrose: la piste du microbiote vers un nouveau paradigme? *Rhumatos* 2020;(17)157:5-8.
- 24 Scuotto A, Romond P-C, Djour S, et al. In silico mining and characterization of bifidobacterial lipoprotein with CHAP domain secreted in an aggregated form. *Int J Biol Macromol* 2016;82:653-662. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.10.023>
- 25 Romond M-B, Colavizza M, Mullié C, et al. Does the intestinal bifidobacterial colonisation affect bacterial translocation? *Anaerobe* 2008;14:43-48. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2007.09.003>