

Revisión de la literatura

Relación entre la presencia de *Escherichia coli* en la mucosa intestinal y la enfermedad de Crohn. Revisión de la literatura.

Relationship between the presence of *Escherichia coli* in the intestinal mucosa and Crohn's disease. Literature review.

Andrea Álvarez-Lombana^{1,a}, Freddy Moreno-Gómez^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor (c) en Humanidades, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Freddy Moreno Gómez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0394-9417>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: fmorenog@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de enero de 2021.
ACEPTADO: 20 de mayo de 2021.

RESUMEN

La enfermedad de Crohn hace referencia a una inflamación crónica de la mucosa intestinal. Existe una relación genética e inmunológica en cuanto a la fisiopatología de la aparición de esta enfermedad, de tal forma que su naturaleza abarca múltiples factores que las personas pueden presentar para ser susceptibles a desarrollar una respuesta inmunitaria exagerada, causante de la inflamación crónica que se genera. Se ha demostrado que entre los factores para el desarrollo de la respuesta inmune exagerada se encuentra la presencia de *Escherichia coli*, sin embargo no está muy claro el mecanismo por el cual se llega a ese proceso inflamatorio, y los factores determinados que influyen en su desarrollo. Múltiples factores como la disbiosis de la mucosa intestinal, la destrucción tisular mediada por citoquinas inflamatorias, la disfunción de las células de Paneth y la expresión de CEACAM6 en la mucosa contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo identificar cuál es la relación entre *E. coli* y la enfermedad de Crohn y así mismo, determinar qué elementos de la mucosa intestinal contribuyen al desarrollo de la fisiopatología de esta enfermedad.

Palabras clave: Mucosa intestinal, *Escherichia coli*, células de Paneth, enfermedad de Crohn, inflamación, respuesta inmunológica.

ABSTRACT

Crohn's disease refers to a chronic inflammation of the intestinal mucosa. There is a genetic and immunological relationship in terms of the pathophysiology of the appearance of this disease, in such a way that its nature encompasses multiple factors that people can present to be susceptible to developing an exaggerated immune response, causing the chronic inflammation that is generated. It has been shown that among the factors for the development of an exaggerated immune response is the presence of *Escherichia coli*, however, the mechanism by which this inflammatory process occurs, and the specific factors that influence its development, is not very clear. Multiple factors such as intestinal mucosal dysbiosis, inflammatory cytokine-mediated tissue destruction, paneth cell dysfunction, and mucosal CEACAM6 expression contribute to the development of the disease. Therefore, this review aims to identify the relationship between *E. coli* and Crohn's disease and also to determine which elements of the intestinal mucosa contribute to the development of the pathophysiology of this disease.

Key words: Intestinal mucosa, *Escherichia coli*, Paneth cells, Crohn's disease, inflammation, immune response.

Álvarez-Lombana A, Moreno-Gómez F. Relación entre la presencia de *Escherichia coli* en la mucosa intestinal y la enfermedad de Crohn. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):37-47.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología de la mucosa intestinal que, sobre todo en personas jóvenes, produce una inflamación crónica del intestino delgado y grueso, mucho más frecuente en el íleon y el colon. En esta enfermedad se evidencia inflamación y ulceración transmural persistente, y en algunos pacientes se desarrollan también síntomas extraintestinales.¹ La sintomatología se explica gracias a que su mecanismo fisiopatológico consiste en el reconocimiento y respuesta inmunológica frente a la propia flora intestinal, lo que conduce a la activación no controlada de los linfocitos TCD4+, principalmente del perfil Th1.^{2,3} Esta activación genera secreción de citoquinas como TNF- α , las cuales desencadenan la respuesta inflamatoria con procesos de destrucción tisular. La respuesta inflamatoria inicial progresa hasta generar abscesos de las criptas intestinales que, posteriormente pueden progresar a úlceras, para finalmente causar hipertrofia de la capa muscular de la mucosa, además de fibrosis y formación de estenosis, que pueden terminar en una obstrucción intestinal.^{3,4}

La etiología de la EC todavía no se comprende por completo, ya que su patogenia está mediada por múltiples factores, entre los cuales se encuentran el medio ambiente, la susceptibilidad genética y la microbiota propia del huésped. Se cree que una respuesta inmune anormal a los microorganismos intestinales comensales es la fuerza impulsora de la inflamación asociada a la EC; sin embargo, los desencadenantes de esta respuesta aberrante siguen sin estar completamente dilucidados.^{3,4} Se ha demostrado que una disbiosis caracterizada por aumento del número de bacterias colitogénicas, asociadas a la mucosa, contribuye de manera importante a la patogénesis de esta enfermedad, desarrollando la respuesta inmunológica exagerada que la caracteriza.⁴

La mucosa intestinal constituye una barrera de defensa en la que microorganismos y antígenos ambientales entran en contacto con el sistema inmunológico, cumpliendo así con un rol fundamental en la regulación de la homeostasis de la respuesta inmunológica.⁵ Histológicamente, la túnica íntima o mucosa intestinal se encuentra constituida por un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades apoyado en una lámina propia de tejido conectivo laxo (que contiene a su vez la capa de músculo liso muscular de la mucosa y el plexo mientérico de Meissner) y revestido por una capa de moco (glicocalix) que, constituido por una serie de glicoproteínas con diversas funciones inmunológicas, contiene a la microbiota intestinal comensal.

Respecto al epitelio, resulta fundamental describir la expresión, por parte de los enterocitos, de microvellosidades en el dominio apical, y la presencia de diferentes fenotipos de células intercaladas entre los enterocitos, como células caliciformes, enteroendocrinas, M, madre multipotenciales, linfocitos intraepiteliales y de Paneth, todas ellas distribuidas en la superficie de las criptas

intestinales. Las otras túnicas que constituyen la pared intestinal son la media o submucosa, que sirve de apoyo a la túnica mucosa, la túnica muscular externa constituida por una capa de músculo liso longitudinal, una capa de músculo liso circular y el plexo mientérico de Auerbach. Finalmente, dependiendo de la ubicación del segmento intestinal en la cavidad peritoneal, se podrá observar una capa adventicia de tejido conectivo denso irregular o una capa serosa de epitelio plano simple (mesotelio) y tejido conectivo laxo subyacente que corresponde al peritoneo seroso visceral (Figuras 1-4).⁵⁻⁷

Uno de los componentes más importantes de la mucosa intestinal son las células de Paneth. Identificadas por primera vez por Gustav Albert Schwalbe en 1872 en la zona más basal de las criptas intestinales, se diferencian de las células madre intestinales mesenquimáticas.^{5,8}

En preparaciones histológicas en hematoxilina-eosina se evidencian abundantes gránulos citoplasmáticos, intensamente eosinófilos, que contienen múltiples moléculas (péptidos, lisozimas, defensinas, fosfolipasa A2 y citoquinas inflamatorias, entre otras) con las que las células de Paneth cumplen con dos funciones fundamentales. Primero, se encuentran la promoción de la renovación celular y la morfogénesis de la mucosa a partir de la conformación del nicho de células madre intestinales. Es por ello que fallas en algunos de los mecanismos moleculares que controlan la diferenciación, ubicación, maduración y función secretora de las células de Paneth se encuentran fuertemente implicadas en la fisiopatología de las enfermedades intestinales, como la EC en el íleon.

Debido a que el epitelio de la mucosa intestinal presenta una alta tasa de renovación (de tres a siete días), la proliferación de células madre, intercaladas con las células de Paneth en el fondo de la cripta intestinal, crean un nicho celular producido por un gradiente de expresión de Wnt y de β -catenina, el cual es fundamental para la expresión graduada de EphB2 y EphB3, proteínas que actúan como receptores de clasificación de los diferentes fenotipos de células a lo largo de la cripta intestinal. De esta forma, la vía de señalización Wnt resulta esencial para la diferenciación, posicionamiento y maduración de las células de Paneth. Un ejemplo de ello es la metaplasia de estas células, la cual ha sido asociada a una hiperactividad en la expresión de Wnt –tras la disminución de secreción de lisozimas– la cual compromete al linaje de las células madre mesenquimáticas y a las células de Paneth, llevándolas a posicionarse histomorfológicamente en lugares diferentes al fondo de la cripta intestinal, e inclusive extragastrointestinales, como la vía aérea inferior, la vía pancreatobiliar y la vía urinaria.

En este sentido, la EC se caracteriza por la pérdida de células de Paneth y su transdiferenciación a partir del reemplazo por células mucosas productoras de lisozima, lo cual disminuye

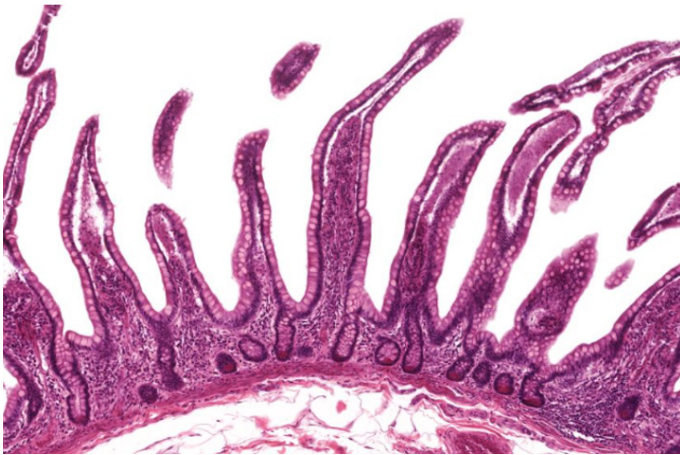


Figura 1. Preparación histológica de íleon en hematoxilina-eosina a 4X. Túnica mucosa intestinal constituida por un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades, una lámina propia de tejido conectivo laxo y una capa muscular de la mucosa de músculo liso. Tomado y adaptado de: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-119-ileum/02-slide-1.html?x=31207&y=11015&z=9.0&page=1>

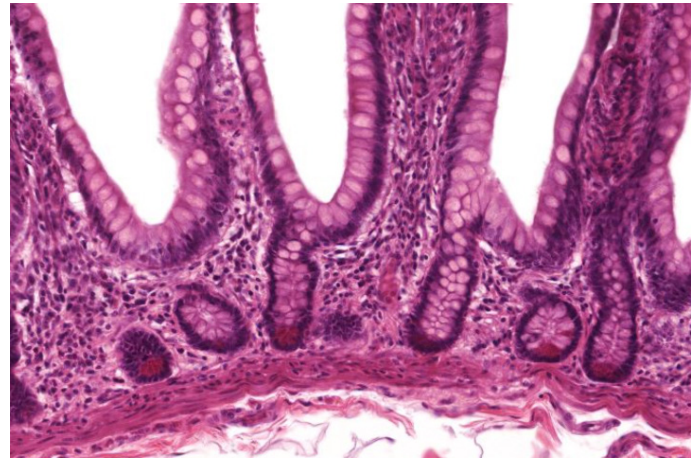


Figura 2. Preparación histológica de íleon en hematoxilina-eosina a 10X. Espacios intervellosos y vellosidades intestinales revestidas por un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades en el que se pueden identificar enterocitos, células caliciformes y células de Paneth. Tomado y adaptado de: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-119-ileum/02-slide-1.html?x=31207&y=11015&z=9.0&page=1>

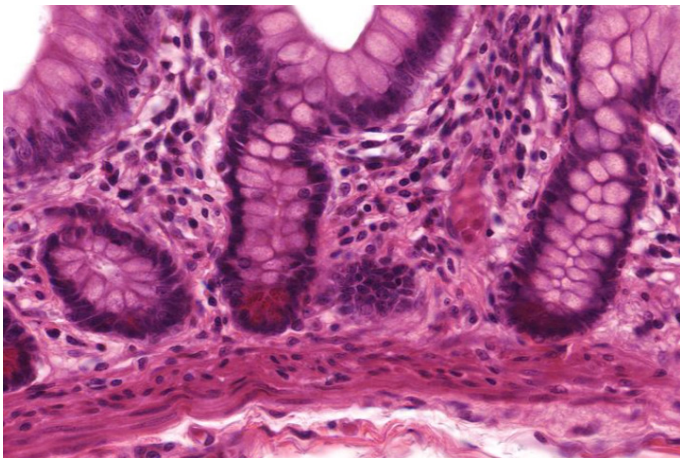


Figura 3. Preparación histológica de íleon en hematoxilina-eosina a 20X. Cripta intestinal revestida por un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades en el que se pueden identificar células caliciformes (citoplasma eosinófilo pálido) y células de Paneth (gránulos citoplasmáticos intensamente eosinófilos). Tomado y adaptado de: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-119-ileum/02-slide-1.html?x=31207&y=11015&z=9.0&page=1>

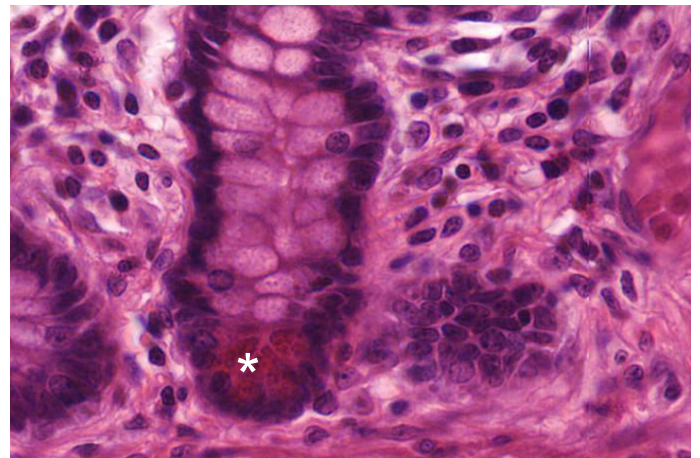


Figura 4. Preparación histológica de íleon en hematoxilina-eosina a 40X. Fondo de la cripta intestinal en la que se puede identificar células de Paneth (*) (gránulos citoplasmáticos intensamente eosinófilos) en el fondo de la cripta. Tomado y adaptado de: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-119-ileum/02-slide-1.html?x=31207&y=11015&z=9.0&page=1>

la síntesis de defensinas.⁹ Segundo, se encuentra la regulación de la composición microbiana, las respuestas inmunes innata y adaptativa y la reacción inflamatoria a partir del establecimiento y configuración de la primera barrera de defensa intestinal.⁶ En

el intestino se encuentra una gran cantidad de microorganismos intestinales comensales, conformada por colonizadores autóctonos a largo plazo y microorganismos transitorios alóctonos cuya función se encuentra íntimamente relacionada con la defensa

—mediante la promoción del sistema inmunológico de la mucosa y la inhibición de microbios patológicos— y con la nutrición del huésped —debido a la capacidad que tiene las bacterias de fermentar diversos componentes de la dieta—. En este caso, las células de Paneth contribuyen con el mantenimiento de la homeostasia entre el microbioma y el huésped a través del establecimiento del glicocalix en la superficie epitelial de la mucosa intestinal. Para ello, las células de Paneth secretan diferentes tipos de péptidos antimicrobianos producidos en el Aparato de Golgi y un retículo endoplasmático muy desarrollados y almacenados en gránulos citoplasmáticos apicales, los cuales son exocitados hacia la luz de la cripta intestinal tras la apertura de canales de potasio activados por calcio mediante el estímulo de receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll a través de ligandos de origen bacteriano como lipolisacáridos y diferentes moléculas que contienen un dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.

Dentro de estos péptidos antimicrobianos se destacan las dos subfamilias de defensinas, las α -defensinas sintetizadas por las células de Paneth y los neutrófilos, y las β -defensinas con HBD-1 constitutivo y HBD-2 inducible sintetizadas por diferentes tipos de células. Las α -defensinas, denominadas criptidinas, cuentan con seis isoformas, dentro de las cuales los tipos 5(HD5) y 6 (HD6) son esenciales para la protección del huésped frente a patógenos intestinales —manteniendo el microbioma intestinal regulado— y cuya biosíntesis depende del procesamiento proteolítico que la tripsina le hace a los precursores metabólicos.⁹

Una segunda forma de exocitosis de los gránulos involucran enzimas metabolizadoras de lípidos (lipoproteína lipasa, apolipoproteína A-IV, esteroil-CoA desaturasa-1, diponectina y leptina) de la vía de las estatinas, la señalización de adipocitocinas y la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados, todas ellas utilizadas como un mecanismo quimiosensitivo de las células enteroendocrinas para establecer sinergias entre el microbioma intestinal y el metabolismo del huésped. No obstante, todas estas vías secretoras dependen de la continua adaptación del retículo endoplasmático, el cual es controlado mediante el mecanismo de autofagia; es por ello que la interrupción de la autofagia genera estrés reticular, lo que conlleva a acumulación de residuos en el citoplasma de la célula de Paneth y su posterior deterioro, lo que se encuentra asociado, como causa, a la inflamación de la mucosa intestinal que ocurre en algunas variantes de EC en el íleon.⁹

Para el caso de las β -defensinas, la tipo 2 cuenta con una amplia actividad antimicrobiana directa sobre *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Escherichia coli*, y quimiotáctica para atraer y activar a las células del sistema inmunológico al lugar infectado. La secreción de β -defensinas puede ser inducida por lipolisacárido de origen bacteriano, en este caso, la alta expresión de esta endotoxina —componente mayoritario de la membrana externa de las

bacterias Gram negativas como *E. coli*— disminuye la diferenciación de las células madre intestinales hacia enterocitos y células de Paneth tras la inactivación de la vía de señalización Notch, fundamental para mantener el equilibrio de el número células absortivas y secretoras. Ante ello, la metaplasia celular conlleva a cambios morfológicos del epitelio intestinal como la altura de las células epiteliales, la expresión de las microvellosidades apicales, el aumento de profundidad de las criptas intestinales, lo que ocasiona reducción en la actividad de absorción y secreción, para finalmente producir inflamación, desnutrición y diarrea.⁹

E. coli corresponde a una bacteria Gram negativa con forma de bastoncillo que, perteneciente a la familia Enterobacteriaceae dentro de la clase Gammaproteobacteria, forma parte de los microorganismos intestinales comensales de los seres humanos. Al ser altamente adherente e invasiva de la mucosa, potencialmente puede inducir inflamación intestinal cuando se altera la homeostasia entre el microbioma y el huésped, tal y como ocurre en la EC, en donde *E. coli* desarrolla la capacidad de invadir la lámina propia.⁽¹⁰⁾

En esta revisión se indentificará la relación entre la presencia de *E. coli* en la mucosa intestinal con la fisiopatología de la EC. Para esto, se debe comprender que la microbiota intestinal humana está compuesta de microorganismos comensales que influyen en la fisiología, en el metabolismo del cuerpo y en los mecanismos patológicos. Una microbiota intestinal alterada desempeña un importante papel en la patogenia de la EC, ya que, al generar una composición alterada de las poblaciones de bacterias comensales, puede elevar los niveles de oxígeno en el tracto gastrointestinal inflamado, lo que conlleva a un crecimiento excesivo de bacterias aerobias con propiedades proinflamatorias y a una disminución de especies comensales que son beneficiosas.¹¹ Adicionalmente, los factores de susceptibilidad del hospedador pueden promover la microbiota alterada, como mecanismo asociada a las disfunciones de la barrera intestinal, a los defectos en la inmunidad innata y a la autofagia.¹² En cuanto a la respuesta inmune, las cepas altamente invasivas y adhesivas que logran penetrar la barrera epitelial inducen una alta expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-8,^{12,13} razón por la cual *E. coli* adherente-invasiva podría ser un factor desencadenante para inflamación intestinal y predisponente para EC. No obstante, además de la respuesta inmune del huésped, la genética de los pacientes y los factores ambientales se encuentran asociadas al inicio de la enfermedad.¹³ Cabe resaltar que la expresión de ciertas moléculas en la mucosa intestinal mediadas por la presencia de *E. coli* en los pacientes con EC podrían contribuir al desarrollo de futuras terapias para el tratamiento de esta enfermedad. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión de literatura, consistió en determinar la relación que existe entre la respuesta inmune ante *E. coli* y el desarrollo de EC y de igual manera determinar qué elementos de la mucosa intestinal contribuyen al desarrollo de la fisiopatología de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistematizada de artículos científicos en la base bibliográfica Medline —a través de los parámetros de la Declaración PRISMA¹⁴— para dar respuesta a la pregunta orientadora ¿Cuál es la relación entre la presencia de *Escherichia coli* en la mucosa intestinal y la fisiopatología de la enfermedad de Crohn? La búsqueda de artículos fue realizada a través de PubMed utilizando los términos MeSH “*Escherichia coli*” y “Crohn disease”. La búsqueda incluyó artículos en seres humanos en un rango de tiempo de 10 años (entre 2010 y 2020). En total se identificaron 34 artículos, de los cuales fueron excluidos 23 artículos, luego de la lectura de títulos y resúmenes, que no respondían a la pregunta orientadora. Finalmente, los 11 artículos seleccionados fueron elegidos para guiar la síntesis cualitativa e incluidos para realizar la discusión.

RESULTADOS

De acuerdo a la literatura revisada, de los 11 artículos se extrajo la información a partir de categorías (año, país, tipo de estudio, población de estudio, sexo y número de individuos, objetivo del estudio, métodos diagnósticos de la EC, resultados y conclusiones) que permitieran identificar si existe relación entre la presencia de *E. coli* y la EC (Tabla 1).

Según la tabla 1, todos los artículos logran responder a la pregunta de investigación como se demuestra en la columna SI/NO de la tabla. En cuanto a la columna de resultados, se logra evidenciar que cada artículo demuestra de manera específica diferentes mecanismos por los cuales se concluye que la presencia de *E. coli* en la mucosa intestinal tiene relación con el desarrollo de la EC.

Los resultados de la tabla 1 exponen cómo la expresión anormal de CEACAM6 en pacientes con EC promueve la colonización e inflamación del intestino por *E. coli* adherente-invasiva, transgénicos y su posible participación en el desarrollo de terapias para los pacientes con esta enfermedad. Se identificó que la disfunción de la autofagia de las células de paneth es considerada como un rol vital en la patogenia de la EC, también se demostró mediante AIEC aisladas en biopsias, que su capacidad para provocar inflamación sugiere un papel fundamental en la EC. Además, varios de los artículos son estudios de tipo casos y controles, en donde se caracterizan las cepas de *E. coli* en pacientes sanos comparados con pacientes con EC para demostrar sus rasgos de patogenicidad identificados como invasión de células epiteliales, regulación de la función de la barrera y producción de citoquinas inflamatorias.

DISCUSIÓN

La EC parece ser el resultado de una interacción alterada de los microorganismos intestinales comensales que, en condiciones

normales, se encuentran en un estado simbiótico de mutualismo con el huésped humano. La alteración de la homeostasia se ve facilitada por diferentes procesos inusuales, siendo los más comunes la disminución de la expresión del gen de mucina MUC1 que afecta la barrera intestinal (glicocalix o biopelícula de moco secretada por células caliciformes) en el íleon terminal inflamado de pacientes con EC;^{5,16,17} y el aumento de permeabilidad del espacio intercelular de las células del epitelio intestinal por alteración de las uniones estrechas ante el cambio en la expresión de claudinas (tipo de proteína de unión estrecha), lo que finalmente da vía de acceso a diversos antígenos lumenales que activan al sistema inmune.^{3,5,18}

Por otro lado, como parte de la barrera intestinal también se encuentran las células de Paneth, cuya función, en este caso, implica la regulación de la composición de la microbiota comensal y de la barrera mucosa mediante la secreción de péptidos antimicrobianos como las α -defensinas HD5 y HD6, las cuales tienen como acción antimicrobiana retener a los microorganismos e impedir la invasión a la célula huésped.¹⁹ En la EC las células de Paneth tienen menor cantidad de gránulos citoplasmáticos, además de ser dismórficos y funcionalmente deteriorados, por lo que su mecanismo de secreción presenta falas asociadas a la variante 300T-A del gen de autofagia ATG16L. De igual forma, se ha evidenciado que los pacientes con esta enfermedad no solo tienen una expresión reducida de la secreción de HD5 y HD6, sino que también el número de células de Paneth se encuentra reducido.^{5,8}

En la EC hay una evidente reducción de la diversidad y cantidad de los microorganismos intestinales comensales y un aumento de proteobacterias y bacteroidetes invasivos que obtienen su entrada gracias a la alteración de la barrera intestinal. Esta capacidad para inducir inflamación dependerá de sus propiedades invasivas; por ejemplo, en la EC las bacterias que con capaces de migrar hasta las placas de Peyer del íleon como resultado de la necrosis de las células M, favorecen el desarrollo de lesiones primarias ulcerosas.^{3,5,8} Se ha comprobado la relación que existe entre las mutaciones en la codificación del gen NOD2/CARD15, que muestra un vínculo con la respuesta inmune innata a bacterias invasoras, con el desarrollo de la EC; de hecho, NOD2 es un receptor citosólico que responde a la presencia de componentes bacterianos como el peptidoglicano.^{19,20}

El primer paso en la patogenicidad de la mayoría de bacterias involucradas en enfermedades infecciosas intestinales es la adhesión, la cual le permite a las bacterias colonizar la mucosa intestinal. En este proceso, los patógenos se dirigen hacia componentes de la membrana celular de las células epiteliales como las glicoproteínas y glicolípidos, las cuales funcionan como receptores para la unión bacteriana. Entre las bacterias involucradas en la EC, se encontró que las cepas de *E. coli* adherente-invasiva están altamente asociadas con la mucosa intestinal de estos pacientes.⁴

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión

Autores	Año	País	Tipo estudio	Población	Sexo	Objetivo del estudio	Diagnóstico EC	Resultados	Conclusiones	Si / No
Darfeuille-Michaud <i>et al</i> ¹⁹	2004	Francia	Casos y controles	63 pacientes con EC, 16 controles sin enfermedad inflamatoria intestinal, 27 muestras de colon de pacientes con EC y 102 controles	216 pacientes de ambos sexos	Evaluar la prevalencia de <i>E. coli</i> adherente-invasiva asociada con la mucosa intestinal de pacientes con EC y colitis ulcerosa	Se identificaron cepas de <i>E. coli</i> al interior de macrófagos (ensayo de gentamicina) en muestras de ileon e identificación de genes de <i>E. coli</i> por PCR	En las muestras de ileon las cepas de <i>E. coli</i> adherente-invasiva fueron encontradas en el 21,7% de EC frente al 6,2% de los controles. En las muestras de colon la presencia de estas cepas fue del 3,7% en EC, del 0% en colitis ulcerosa y del 1,9% en controles	Las cepas de <i>E. coli</i> adherente-invasiva se asocian específicamente con la mucosa ileal en la EC	Si
Sasaki <i>et al</i> ¹²	2007	Estados Unidos	Casos y controles	Pacientes con EC	39 pacientes de ambos sexos	Caracterizar las cepas invasoras de <i>E. coli</i> en pacientes con EC y colitis ulcerosa	Cultivo de microorganismos obtenidos a partir de biopsias en agar MacConkey	Se detectó crecimiento bacteriano en placas de agar MacConkey en forma de colonias individuales fermentadoras y no fermentadoras de lactosa. El cultivo de muestras de tejido dio como resultado el crecimiento de bacterias independientemente de si las biopsias se tomaron de tejido macroscópicamente inflamado o de apariencia normal	En conclusión, nuestros hallazgos actuales asocian invasivos <i>E. coli</i> con IBD, en particular CD, y describen nuevos características de patogenicidad de estas bacterias, incluida la regulación de la expresión de citocinas y la función de barrera. Perturbación de equilibrio inmune y función de barrera por bacterias invasoras podría explicar algunos de los cambios fisiopatológicos y inflamación intestinal observada en la EII. Los estudios futuros incluir análisis serológicos y genéticos de nuestra <i>E. coli</i> invasiva y disecación de vías reguladoras de TNF- α a través de TLR.	Si
Barnich y Darfeuille-Michaud ¹⁶	2010	Francia	Cohorte transversal	Pacientes con EC		Analizar cómo la expresión anormal de CEACAM6 en pacientes con EC favorece la colonización e inflamación del intestino por <i>E. coli</i> adherente-invasiva	Estudios in vitro mostraron una mayor expresión de CEACAM6 en células epiteliales intestinales cultivadas después de estimulación con IFN γ o TNF γ después de infección con bacterias AIEC, lo que indica que AIEC puede promover su propia colonización en pacientes con EC.	<i>E. coli</i> adherente-invasiva persiste en el intestino y produce inflamación intestinal tras aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias	La expresión de CEACAM6 ileal en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria podría conducir al desarrollo de terapias que apunten a la adhesión bacteriana a la mucosa intestinal en pacientes con EC	Si

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	País	Tipo estudio	Población	Sexo	Objetivo del estudio	Diagnóstico EC	Resultados	Conclusiones	Si / No
Agus et al ¹⁸	2014	Francia	Ensayo clínico	Muestras de múltiples localizaciones gastro-intestinales en una cohorte de niños con EC		Identificar el papel de <i>E. coli</i> adherente-invasiva como desencadenante de inflamación intestinal en pacientes con EC	Las bacterias AIEC interactúan con los parches de Peyer y se trasladan a través de células M a través de la expresión de fimbrias polares largas (LPF) para acceder a las células linfoides. La replicación intramacrofágica AIEC se favorece en el compartimento submucoso de las células huésped. La supervivencia intramacrofágica de AIEC podría deberse a defectos de autofagia del huésped que conducen a un aumento de replicación y también mejora de las respuestas inflamatorias. AIEC también puede inducir respuestas citotóxicas Th17 y CD8 +.	Los pacientes con EC necesitan estrategias terapéuticas personalizadas. De manera más general, existe una necesidad urgente de identificar biomarcadores que puedan predecir de manera confiable la capacidad de respuesta y la eficacia de los tratamientos	Los tratamientos actuales para EC tienen limitaciones importantes en cuanto a seguridad, eficacia y aplicabilidad y, a menudo, provocan efectos secundarios graves. Los anti-TNF alfa han estado. Existe una acumulación de evidencia de que la EC probablemente ocurre como resultado de una activación inapropiada del sistema inmunológico de la mucosa en un huésped con susceptibilidad genética y/o epigenética bajo ciertas condiciones de dieta y ambiente	Si
Vazille et al ²⁰	2015	Francia	Casos y controles	24 pacientes con EC, 5 pacientes con colitis ulcerosa y 12 controles sanos	41 pacientes de ambos sexos	Analizar la capacidad de los macrófagos derivados de monocitos en pacientes con EC respecto a la presencia de <i>E. coli</i> adherente-invasiva	Ensayo de gentamicina de sangre para cuantificar las bacterias intracelulares y ensayo de ELISA para cuantificar la expresión de citoquinas proinflamatorias	Se identificaron niveles más altos de bacterias intracelulares en EC. Pacientes con EC no pudieron restringir la replicación intracelular <i>E. coli</i> adherente-invasiva. Hubo un aumento significativo de secreción de IL-6 y TNF-α en cepas altamente patogénicas en EC	En pacientes con EC, las cepas de <i>E. coli</i> adherente-invasivas que rompen la barrera de la mucosa podrían aprovechar la escasa actividad bactericida de los macrófagos para crear un nicho de replicación intracelular. La persistencia intracelular de <i>E. coli</i> y la reactividad inmunológica de los macrófagos en pacientes con EC está caracterizada por una alta secreción de IL-6 y TNF-α	Si
Rakitina et al ²	2017	Rusia	Casos y controles	Pacientes con EC	10 pacientes (3 mujeres y 7 hombres)	Secuencia el genoma completo de 28 cepas de <i>E. coli</i> de ileon en pacientes con EC	Recolección de tres tipos de muestras para fecales antes y durante la endoscopia de ileon y obtención de biopsias de tejido inflamado de ileon, ciego y sigmoides	Se comparó el genoma de 28 aislamientos de <i>E. coli</i> de diez pacientes con EC y con genomas ya publicados. Se demostró la presencia de grupos filogenéticos A, B1, B2 y D. Se demostró que el plásmido y varios operones de la cepa LF82 de <i>E. coli</i> asociada a EC estaban presentes con mayor frecuencia	Se demostró que algunas cepas de <i>E. coli</i> están principalmente relacionadas con la colonización intestinal y la utilización de propanodiol y otros alcoholes desde azúcar	Si

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	País	Tipo estudio	Población	Sexo	Objetivo del estudio	Diagnóstico EC	Resultados	Conclusiones	Si / No
Van-camelbeke y Vermeire ⁵	2017	Bélgica	Revisión sistemática	Mucosa intestinal		Identificar la manera como la barrera intestinal contribuye a la salud y como desencadenante de enfermedades	Detección de permeabilidad intestinal a través de recuperación en orina y sangre de moléculas marcadoras	No es posible comparar los resultados de permeabilidad in vivo a través de estudios científicos, ya que para las mismas moléculas marcadoras se han utilizado diferentes tiempos de recolección, técnicas de muestreo y protocolos experimentales, además de ser medidas indirectas que carecen de posibilidades de detección fiables y rápidas	Los trastornos extraintestinales se asocian con defectos de la barrera intestinal	Si
Asiabar et al ¹⁷	2018	Irán	Cohorte transversal	Pacientes con EC		Demostrar la presencia de <i>E. coli</i> adherente-invasiva en pacientes con EC	Identificación de la presencia de ADN de <i>E. coli</i> adherente-invasiva en muestras de tejido mediante PCR y cultivo convencional en Agar Hi Chrome	Se detectaron el antígeno H del plásmido invasivo (46,7% de EC y 13,3% en personas sanas) y los genes del locus de asociación de invasión (36,7% de EC y 10% de los individuos sin enfermedad inflamatoria intestinal) de <i>E. coli</i> adherente-invasiva	<i>E. coli</i> adherente-invasiva aumentó en pacientes con EC. Se demostró que <i>E. coli</i> adherente-invasiva puede actuar como un factor predisponente para el desarrollo de inflamación intestinal	Si
Elhenawy et al ⁸	2018	Canadá	Cohorte transversal	<i>E. coli</i>		Identificar los factores de riesgo asociados a EC y la manera como podría influir la dinámica de colonización de <i>E. coli</i> adherente-invasiva	Las cepas de <i>E. coli</i> se adhieren firmemente a las células epiteliales y factores del huésped, como el sistema inmunitario de las mucosas, la peristalsis y el producción.	La EC implica un cambio de composición del micro-bioma intestinal con una marcada expansión de Enterobacteriaceae, particularmente <i>E. coli</i>	Las cepas de <i>E. coli</i> adherente-invasiva se aislaron con frecuencia de las biopsias de pacientes con EC, donde su capacidad para provocar inflamación sugiere un posible papel en la etiopatogenia	Si
Wang et al ⁸	2018	China	Revisión sistemática	Células de paneth		Comprender la autofagia de las células de Paneth durante la enfermedad intestinal inflamatoria		La disfunción de la autofagia se considera un factor vital en la patogenia de la enfermedad intestinal inflamatoria que puede estar relacionada con la destrucción bacteriana y la secreción de materiales antimicrobianos entre otros	La autofagia de células de Paneth ese encuentra relacionada con la patogénesis y progresión de la enfermedad intestinal inflamatoria	Si
Lee et al ²¹	2019	Japón	Casos y controles	18 pacientes con EC, 24 pacientes con colitis ulcerosa y 9 controles sanos	51 pacientes (26 mujeres y 25 hombres)	Determinar el impacto en los resultados clínicos de <i>E. coli</i> adherente-invasiva en enfermedad inflamatoria intestinal	Endoscopia y colonoscopia para biopsia de tejidos en áreas inflamadas de la válvula ileocecal y/o del recto	Se aislaron cepas de <i>E. coli</i> en 6 de 9 pacientes control, 16 de 18 con EC y 19 de 24 con colitis ulcerosa. El 83,3% de los pacientes con EC tenían enfermedad ileocolónica y el 61,1% tenían enfermedad no estenosis y no penetrante, mientras que el 54,2%	Los aislados de <i>E. coli</i> de pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria mostraron niveles más altos de adhesión, invasión y supervivencia. Las cepas de <i>E. coli</i> adhesivas-invasivas se identificaron en pacientes con EC y colitis ulcerosa a una tasa similar. <i>E. coli</i> adherente-invasiva se asocia con inflamación de la mucosa intestinal	Si

La presencia de *E. coli* adherente-invasiva en las células epiteliales ileales de pacientes con EC fue confirmada por medio de experimentos ex-vitro, en los que se utilizaron enterocitos ileales aislados de pacientes con EC y de controles sin la EC, donde se observó que la *E. coli* adherente-invasiva se adhiere solo al borde en cepillo (microvellosidades) de los enterocitos en la EC y que la prevalencia de las cepas *E. coli* adherente-invasiva aumenta en las lesiones ileales de los pacientes con EC (del 36% al 52%) en comparación con los sujetos control (del 6% al 17%). Adicionalmente, existe evidencia de que el receptor implicado en la adhesión de *E. coli* adherente-invasiva en estos pacientes es CEACAM6 (molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 6).^{20,21}

El acceso de *E. coli* adherente-invasiva al epitelio intestinal es facilitado por Vat-AIEC (Vat *E. coli* adherente-invasiva), la cual es una toxina vacuolizante con actividad proteolítica hacia la mucina. Así mismo, varias cepas codifican también una invasina llamada IbeA que participa en la invasión a las células M. Los genomas de las cepas de *E. coli* adherente-invasiva también codifican componentes del sistema de secreción de tipo VI (T6SS), esta es una estructura de superficie relacionada con las colas de bacteriófagos contráctiles que es usada por las bacterias Gram negativas para traslocar proteínas efectoras. Adicionalmente, el T6SS también cumple funciones en la reducción de la inmunidad del huésped, interactuando con la red de microtúbulos para promover la internalización de la bacteria en las células huésped y promover el crecimiento intracelular en los macrófagos.^{4,19}

La invasión de *E. coli* adherente-invasiva se da por las fimbrias polares largas que median su unión a las placas de Peyer mediante un mecanismo que implica la polimerización de los microtúbulos, lo que le permite a la bacteria localizarse en el íleon terminal. Los pilis tipo 1 de la *E. coli* adherente-invasiva se unen a CEACAM6 a través de FimH, que sirve como apéndice de las bacterias para facilitar su adhesión.^{3,18} Además las *E. coli* adherente-invasiva tienen como característica fundamental que pueden invadir, persistir y replicarse no solo dentro de las células epiteliales intestinales, ya que varias de estas cepas codifican una invasina llamada IbeA, la cual es fundamental para la invasión de las células M. La cepa de *E. coli* adherente-invasiva tiene múltiples factores de virulencia, entre los que se encuentra GipA, el cual es un factor de transcripción relacionado con la transcitosis en las placas de Peyer.¹⁸ De igual forma, *E. coli* adherente-invasiva invaden, persisten y se replican al interior de los macrófagos, en donde pueden inducir la secreción de IL-1 β y TNF- α para promover una respuesta granulomatosa. La interacción entre *E. coli* adherente-invasiva y el epitelio intestinal conduce a la sobreexpresión de MHC I, lo cual ha sido demostrado en biopsias de pacientes con EC, lo que respalda el papel de *E. coli* como el principal patógeno en la EC.^{3,4} Los macrófagos desempeñan un papel clave en la respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped, ya que

estas células actúan como efectores inmunes contra bacterias patógenas, participando en la regulación inmune, la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas. Se ha demostrado que los macrófagos en la EC incluyen polimorfismos genéticos relacionados con funciones de respuesta inmune innata, lo que afecta el reconocimiento de patógenos (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene dos dominios de reclutamiento de caspasa 15 NOD2/CARD15) y la autofagia (GTPasa M relacionada con la inmunidad IRGM), dos de los procesos más importantes para atacar patógenos al interior de estas células.^{13,20} Además, las cepas *E. coli* adherente-invasiva fagocitadas por los macrófagos y dentro del fagolisosoma, durante su última fase de infección, son capaces de inducir la activación crónica de NF- κ B de los macrófagos, la cual se relaciona con una mayor secreción de TNF- α , promoviendo un incremento de la inflamación.¹³

La replicación de las cepas *E. coli* adherente-invasiva dentro de las células huésped está controlada por la autofagia, la cual es responsable de la eliminación de componentes citoplasmáticos dañados o patógenos intracelulares a través de la vía lisosomal. Se ha confirmado que la vía de señalización EIF2AK4-EIF2A-ATF4 se induce en las células epiteliales intestinales después de la infección con *E. coli* adherente-invasiva, lo que activa la autofagia para controlar la replicación intracelular e inhibir la inflamación inducida por esta bacteria.⁴ En esta vía se encuentran el factor 2 de iniciación de la traducción eucariota alfa quinasa 4 (EIF2AK4), el cual pertenece a una familia de proteínas quinasas que fosforilan la subunidad alfa del factor 2 de iniciación de traducción eucariota (EIF2) en respuesta a estímulos de estrés. Dicha activación de EIF2- α aumenta la traducción de ARNm específicos, como el factor de transcripción activador 4 (ATF4), para remediar el estrés. La evidencia ha confirmado que hay un aumento en la expresión de EIF2AK4 en pacientes con EC en comparación con pacientes sanos, lo que sugiere que un defecto en la activación de esta vía podría ser uno de los mecanismos que contribuyen a la enfermedad.^{4,19}

Uno de los mecanismos de defensa que usa el huésped cuando los patógenos alteran la integridad de la barrera de defensa es la secreción de péptidos antimicrobianos, sin embargo, muchos patógenos entéricos pueden evadir la muerte por estos péptidos al utilizar sistemas de modificación enzimática que alteran la química de la superficie de los lipopolisacáridos. En este caso, se ha demostrado que la cepa *E. coli* adherente-invasiva tiene elevados niveles de resistencia a varios péptidos antimicrobianos comunes en el intestino, mediada por un plásmido llamado isla genómica (PI-6), el cual codifica una proteasa de membrana externa (ArlC) que le permite generar una resistencia a la defensa innata del huésped.¹⁸

Por otra parte, se ha observado una expresión anormal de CEACAM6 en la superficie apical del epitelio ileal en pacientes con

EC, ya que *E. coli* adherente-invasiva induce la expresión de CEACAM6 directamente adhiriéndose a las células huésped e indirectamente a través del aumento de la secreción de TNF- α de macrófagos infectados con *E. coli* adherente-invasiva.¹⁶ De esta manera, el aumento de la expresión de CEACAM6 en los enterocitos puede aumentar la invasión de *E. coli*, mientras que la infección intracelular de este patógeno puede aumentar la expresión de CEACAM6. Por lo tanto, se hace evidente que la interacción entre los enterocitos y la microbiota juega un papel importante en la inducción de la inflamación intestinal.^{3,16}

Toda la evidencia encontrada sobre el proceso patogénico de *E. coli* adherente-invasiva en EC se ha logrado a partir de investigaciones con métodos basados en cultivos, los cuales han podido demostrar que dicha cepa se encuentran con mayor prevalencia en la mucosa intestinal de pacientes con EC que en pacientes sanos.¹⁷ En algunos estudios de casos y controles, se han podido obtener muestras de tejido por colonoscopia y biopsia para posteriormente realizar ensayos de PCR y demostrar que en esta cepa se presentan genes ipaH y genes ial, los cuales tienen un alto nivel de virulencia, además de asociarse con una mayor expresión de TNF- α e IL-17 en pacientes con EC respecto a pacientes sanos.^{12,17,22} Adicionalmente, se han aislado cepas de *E. coli* adherente-invasiva de tejidos de la mucosa intestinal de pacientes con EC y pacientes sanos, para realizar ensayos de adhesión, invasión y supervivencia con el propósito de evaluar sus características fenotípicas.^{4,22} También se han realizado experimentos *in vitro* con células epiteliales intestinales, en los que se ha indicado que la adhesión de *E. coli* adherente-invasiva depende de la expresión de la variante de pili tipo 1 en la superficie bacteriana.¹² En este sentido, se ha detectado el crecimiento bacteriano de *E. coli* adherente-invasiva en forma de colonias individuales fermentadoras de lactosa en muestras de pacientes con EC sometidos a colonoscopia, a través de la cual se han obtenido muestras de tejido afectado para cultivo de *E. coli* y para ensayos de invasión *in vitro* con células epiteliales Caco-2 diferenciadas, observándose una invasión significativa en pacientes con EC.¹²

Finalmente, se han realizado experimentos con ratones transgénicos en donde se evidencia la participación de CEACAM6 en la colonización del intestino por *E. coli* adherente-invasiva y la inflamación crónica subsiguiente. En los modelos de ratón las cepas de *E. coli* adherente-invasiva lograron persistir en el intestino e inducir una colitis grave asociada a sangrado rectal, pérdida de peso, lesiones erosivas y ulceradas, inflamación de las mucosas, aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias y una tasa muy baja de supervivencia de ratones.^{12,17,21}

CONCLUSIONES

De acuerdo a los 11 estudios incluidos en esta revisión de la literatura se obtuvo información que sugiere que la presencia de

E. coli en la mucosa intestinal se encuentra estrechamente relacionada con la fisiopatología de la EC. La evidencia demuestra que *E. coli* contribuye de múltiples maneras al desarrollo de la enfermedad, puesto que diferentes experimentos han demostrado que su presencia en la mucosa intestinal afecta tanto la expresión de citoquinas inflamatorias, como la función de células de Paneth, la sobreexpresión de MHC I y el reclutamiento de caspasas para la autofagia de las células de la mucosa intestinal.

Además, la expresión de CEACAM6 en el íleon de pacientes con EC podría ser de gran utilidad para conducir el desarrollo de terapias específicas para el tratamiento de estos casos, aunque no se ha logrado obtener mucha información acerca de éste receptor como una posible opción terapéutica, se sugiere que se apunte al proceso de adhesión bacteriana de *E. coli* adherente-invasiva a la mucosa intestinal, sin embargo la evidencia es escasa hasta que se pueda demostrar que las acciones terapéuticas dirigidas al receptor mejoran la enfermedad.

Las células de Paneth, desde el fondo de las criptas intestinales, cumplen con importantes funciones secretoras que, como el caso de péptidos antimicrobianos, se relacionan con la EC al contribuir con la homeostasia entre el microbioma intestinal y el huésped, y con la formación y regulación del nicho en donde las células madre intestinales regulan la morfogénesis de las células que constituyen el epitelio de la mucosa intestinal. La evidencia ha demostrado que la invasión de *E. coli* adherente-invasiva afecta las funciones de las células de Paneth, lo que se ha relacionado con el desarrollo de EC y enterocolitis necrotizante.

REFERENCIAS

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet. 2012; 380(9853):1590-605. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9
2. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and management. Am Fam Physician. 2018; 98(11):661-669.
3. Elhenawy W, Oberc A, Coombes BK. A polymicrobial view of disease potential in Crohn's-associated adherent-invasive *E. coli*. Gut Microbes. 2018; 9(2):166-174. DOI: 10.1080/19490976.2017.1378291
4. Small CH, Reid-Yu SA, McPhee JB, Coombes BK. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. Nat Commun. 2013; 4:1957. DOI: 10.1038/ncomms2957
5. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: A fundamental role in health and disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 11(9):821-834. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143
6. Ross M, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. Sixth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
7. Gartner LP, Hiatt JL. Atlas en color y texto de histología. Sexta edición. Editorial Médica Panamericana; 2015.

8. Wang SL, Shao BZ, Zhao SB, Fang J, GuL, Miao CY *et al.* Impact of Paneth cell autophagy on inflammatory Bowel disease. *Front Immunol.* 2018; 9:693. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00693
9. Gassle N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8(4):150-160. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i4.150.
10. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S. Environmental *Escherichia coli*: Ecology and public health implications-a review. *J Appl Microbiol.* 2017; 123(3):570-581. DOI: 10.1111/jam.13468.
11. Bretin A, Lucas C, Larabi A, Dalmasso G, Billard E, Barnich E *et al.* AIEC infection triggers modification of gut microbiota composition in genetically predisposed mice, contributing to intestinal inflammation. *Scientific Reports.* 2018; 8(2018). DOI: 10.1038/s41598-018-30055-y
12. Sasaki M, Sitaraman SV, Babbitt BA, Gerner-Smidt P, Ribot EM, Garrett N *et al.* Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Lab Invest.* 2007; 87(10):1042-54. DOI: 10.1038/labinvest.3700661
13. Tawfik A, Knight P, Duckworth CA, Pritchard DM, Rhode JM *et al.* Replication of Crohn's disease mucosal *E. coli* isolates inside macrophages correlates with resistance to superoxide and is dependent on macrophage NF-kappa B activation. *Pathogens.* 2019; 8(2):74. DOI: 10.3390/pathogens8020074
14. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010; 135(11):507-11.
15. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2017; 16(6):341-352. DOI: 10.1038/nri.2016.42
16. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Abnormal CEACAM6 expression in Crohn disease patients favors gut colonization and inflammation by Adherent-Invasive *E. coli*. *Virulence.* 2010; 1(4):281-282. DOI: 10.4161/viru.1.4.11510
17. Asiabar S, Asadzadeh H, Sabokbar A, Zali MR, Feizabadi MM. Investigation of adherent-invasive *E. coli* in patients with Crohn's disease. *Med J Islam Repub Iran.* 2018. 32:11. DOI: 10.14196/mjiri.32.11
18. Agus A, Massier S, Darfeuille-Michaud A, Billard E, Barnich N. Understanding host-adherent-invasive *Escherichia coli* interaction in Crohn's disease: Opening up new therapeutic strategies. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:567929. DOI: 10.1155/2014/567929
19. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N *et al.* High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 127(2):412-21. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.061
20. Vazeille E, Buisson A, Bringer MA, Goutte M, Ouchchane L *et al.* Monocyte-derived macrophages from Crohn's disease patients are impaired in the ability to control intracellular adherent-invasive *Escherichia coli* and exhibit disordered cytokine secretion profile. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(5):410-20. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv053
21. Lee JG, Han DS, Jo SV, Lee AR, Park CH, Eun CS *et al.* Characteristics and pathogenic role of adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease: Potential impact on clinical outcomes. *PLoS One.* 2019; 14(4):e0216165. DOI: 10.1371/journal.pone.0216165
22. Rakitina DV, Manolov AI, Kanygina AV, Garushyants SK, Baikova JP, Alexeev DG *et al.* Genome analysis of *E. coli* isolated from Crohn's disease patients. *BMC Genomics.* 2017; 18(1):544. DOI: 10.1186/s12864-017-3917-x