

STROKOVNI ČLANKI

POSKRBIMO ZA NAŠE MIKROBE-POSKRBIMO ZA NAŠE ZDRAVJE

Ana Lapanje¹, Aleš Lapanje²

1. Inštitut za metagenomiko in mikrobne tehnologije

2. Inštitut Jožef Stefan

Mikroorganizmi ali mikrobi imajo pomembno vlogo, saj omogočajo življenje vsem živim bitjem, torej tudi nam. Najbolj pogosto laiki, tisti ki se ne ukvarjajo z mikroorganizmi, mislijo, da so mikrobi nekaj slabega in jih moramo uničiti.

Mikroorganizmi so enocelični, prostemu očesu nevidni organizmi, katere lahko opazujemo samo z mikroskopom. Njihove lastnosti lahko preučujemo le s pomočjo molekularnih metod. Te posamezne celice lahko tvorijo večcelične skupke enakih vrst, kolonij, ali pa se povezujejo z različnimi vrstami in tvorijo združbe. Ti večcelični skupki pogosto tvorijo makroskopske prevleke in jih lahko vidimo s prostim očesom kot npr. obraščanje vodovodnih cevi, obrast na kopalniških ploščicah in lijakah. Še lažje pa njihovo aktivnost zavohamo v umazanih krpah in pokvarjeni hrani.

Mikroorganizmi živijo povsod okoli nas: v vodi, ledu, zemlji, na in v rastlinah, živalih ter človeku. Po najnovejših raziskavah se pri zdravem človeku mikrobi pojavljajo že v maternici, predvsem pa med in po rojstvu ter se naseljujejo na koži in v prebavnem traktu, urogenitalnem traktu ter v ustni votlini. To združbo mikrobov imenujemo mikrobiom.

Mikroorganizme se pogosto povezuje le z boleznimi, vnetji, ranami in njihovimi izločki, torej kot slabe mikrobe. Dejstvo pa je, da tako deluje le manj kot 1% mikrobov.

V prispevku so nazorno predstavljena druga dejstva, pomembna za spoznavanje delovanja t.i. dobrega mikrobioma. Nekatera med njimi so že znana in so povezana z delovanjem mikrobioma v prebavnem traktu, predvsem na prehodu tankega v debelo črevo in v naslednjih segmentih debelega črevesja. Gre za pomembne metabolne, medsebojno povezane, encimske reakcije mikrobioma in vsebine črevesja ter produkte, ki posredujejo energijo črevesnim celicam, tvorbo vitaminov kot je B kompleks i.t.n.

Neravnovesje, ki pod določenimi pogoji nastane v mikrobiomu, posredno vpliva na razvoj metabolnega sindroma s povečano telesno težo in obsegom trebuha, povišanimi vrednostmi krvnega sladkorja in/ali maščob v krvi. Stanje lahko pripomore k prezgodnjemu pojavu in/ali poteku razvoja kroničnih bolezni kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, dislipoproteinemije. Sopojev (koomorbidnost) srčno in možgansko žilnih bolezni ter njih potek je ob tem resnejši.

Po drugi strani se sluznica črevesne stene in mikrobioma povezujeta v pozitivno podporo delovanju imunskih procesov gostitelja-človeka. Mikrobiom lahko sodeluje v procesih sinteze nekaterih hormonov in živčnih prenašalcev, t.i. nevrotansmitterjih, se povezuje v delovanju z osrednjim živčevjem in ne samo prek avtonomnega živčevja (vagusa).

In ko razmišljamo o povezavah z nervnim sistemom ne mislimo izključno na poti t.i. »dobrih mikroorganizmov« temveč tudi na novejšo poti biosinteze kot je pri D-Glutamatu.

Ostaja dejstvo, da je koristno natančno poznavanje mikrobioma, ki naseljuje naše telo, saj je mogoče s svojim vedenjem vplivati na dobre učinke sobivanja. Sicer nove raziskave in raziskovalne metode obetajo še boljša spoznavanja in možnosti implementacije znanja o mikrobih ter o samem mikrobiomu.

SPLOŠNO O ČLOVEŠKEM MIKROBIOMU

Pogosto se mikrobove povezuje z okužbami ran, infekcijami dihal in črevesja ter nastankom pljučnic, skratka z nečim slabim, zato vlada prepričanje, da jih je potrebno uničiti. Ne zavedamo pa se, da je takšnih mikrobov, ki so tako nevarni, da povzročajo infekcijske bolezni, manj kot 1 odstotek. Večina **mikrobov**, ki prebiva v našem telesu in za katere se kaj veliko ne zmenimo, so se z nami razvijali že iz pradavnine. Zato se je pomembno vprašati zakaj naše telo dovoli, da z njimi sobivamo. Glede na najnovejša spoznanja lahko govorimo o pravem medsebojnem komenzalnem in v številnih primerih mutualnem/simbiotskem odnosu, saj se je dokazalo, da nam ti mikrobi ohranjajo zdravje že od samega začetka nastanka človeške vrste in jih upravičeno lahko označimo za naše »**najstarejše prijatelje**«.

Na podlagi najnovejših molekularnih analiz mikrobne združbe v in na človeku je bilo ocenjeno, da je mikrobov v našem telesu malo več kot imamo celic, to je, da je za vsako človeško celico vsaj ena, če ne dve bakterijski celici, ki predstavljajo "naš drugi jaz". Z mikrobi najbolj naseljen del našega telesa je črevesje, ki vsebuje kar 95 % vseh mikrobov v našem telesu med katerimi so najbolj zastopane bakterije. **Vse mikrobove**, ki naseljujejo naše telo **imenujemo človeški mikrobiom**. Mnogo izmed teh mikrobov trenutno še ne znamo gojiti (ocenjeno je manj kot 1%), zato jih lahko proučujemo le na podlagi lastnosti njihovega dednega materiala. Tako ločimo metagenetske analize, ki so analize sestave združbe na podlagi enega karakterističnega gena in metagenomske analize, ki so analize metabolnega potenciala združbe na podlagi analize številnih genomov - metagenomov, te združbe.

V preteklosti smo dobro vedeli, da mikrobi razgradijo večino živil, ki jih zaužijemo in proizvajajo vitamine, "odklenejo" druga hranila (iz hrane sprostijo učinkovine), vplivajo na absorpcijo hranil, nas varujejo pred patogenimi mikrobi, skrbijo za našo imunost in vplivajo na delovanje številnih organov.

Danes pa vemo veliko več in sicer, da v človeškem črevesju, ki je dolgo okoli 8 metrov, biva v povprečju približno 1,4 kg mikrobov. Metabolna pestrost teh mikrobov je bistveno večja kot je pri naših celicah. Sposobni so bivati v striktnem anaerobnem okolju, kjer lahko fermentirajo in dihalo s sprejemniki elektronov, ki so drugačni kot kisik, razgrajujejo naravne snovi, ki jih mi ne moremo (npr. celulozo, inulin, lignin itd.) ali pa tudi ksenobiotike (npr. pesticide) ter zdravila. Razgradnja zdravil je lahko problematična, saj lahko mikrobi znižujejo ali povečajo njihovo delovanje (**Tabela 1.**) in v nekaterih primerih lahko privede tudi do hepatotoksičnega učinka. Izredno velikega pomena je njihova sposobnost fermentacije pri kateri tvorijo različne kratkoveržne maščobne kisline kot npr. format, propionat, laktat in butirat. Slednji je izredno pomemben energetski vir za normalno delovanje epitelnih celic debelega črevesa in s tem ohranjanjem epitelne bariere. Ta bariera je izrednega pomena, saj ob morebitnem slabšem delovanju lahko manj kontrolirano prepušča določene metabolne presnovke in dele mikrobnih celic, ki močno vplivajo na lokalne in tudi sistemske imunске odzive. Poleg tega lahko številni mikrobi tudi zelo dobro razgrajujejo določene snovi, ki so za nas lahko nevarne kot npr. oksalat. Le tega je ob normalni uravnoteženi hrani v človeškem prebavilu veliko, saj je prisoten v številni priporočljivi hrani kot npr. vsa zelena listnata zelenjava. Znano pa je, da lahko ravno ta oksalat, če ga je veliko, privede do nastajanja ledvičnih kamnov. V našem črevesju obstaja posebna vrsta bakterij *Oxalibacter formigenes*, ki pa količino prosto dostopnega oksalata znižuje, saj je za to bakterijo oksalat edini vir ogljika in energije.

Za mnoge mikrobove, ki živijo v našem črevesju velja, da je njihovo razmerje z gostiteljem odvisno tudi od tega, kako gostitelj z njimi postopa. Iz številnih novejših objav je znano, da mikrobi, ki običajno zelo dobro delujejo na človeka, lahko v primerih daljše hospitalizacije in manjše fizične aktivnosti, pričnejo aktivirati gene, ki so udeleženi pri patogenezi in povzročijo

lahko manjše lokalne vnetne spremembe. Takšne spremembe v mikrobni združbi kot tudi spremembe v razmerju med mikrobi pravimo disbioza. To pomeni, da so se mikrobi, ki so običajno koristni za nas, tako spremenili, da začnejo povzročati težave, kar vodi do bolezni. Telo postane bolj dovzetno do bolezni in kot prvo se lahko pojavijo naslednja stanja kot so **debelost, pomanjkanje energije, slabša pozornost in depresija**. Kasneje pa se lahko razvijejo v resna obolenja npr. diabetes, karcinom in tudi vplivajo na nastanek aterosklerotičnih plakov.

Na katere organe in organske sisteme delujejo mikrobi v našem črevesju je bilo ugotovljeno na dva načina, in sicer ali na podlagi povezave med pojavnostjo bolezni in določenih skupin mikrobov, vendar brez znanega mehanizma, ali pa na podlagi poglobljenih analiz z dokazanim mehanizmom delovanja. Ker se raziskave na tem področju izredno intenzivno dogajajo se z vsakim mesecem odkrije mehanizme novih povezav med "komuniciranjem" mikrobov z organi in organskimi sistemi, kar imenujemo osi kot npr. črevesno-možganska os, črevesno-srčna os itd.

Tabela 1. Nekatera zdravila, ki so pomembna pri zdravljenju srčno-žilnih obolenj za katere je bilo ugotovljeno, da vplivajo mikrobi na njihovo aktivnost

Zdravilo	Bolezen	Kaj naredijo mikrobi	Kateri mikrobi	Delovanje
Digoxin	Srčna obolenja	Redukcija	<i>Eggerthella lenta</i>	Zmanjšano
Simvastatin	Hiperlipidemija	Hidroliza, demetilacija, beta-oksidacija	<i>Nedoločena črevesna združba</i>	Zmanjšano
Lovastatin	Hiperlipidemija	Hidroliza	<i>Nedoločena črevesna združba</i>	Povečano
Gliceril trinitrat	Angina pectoris	Denitracija	<i>Nedoločena črevesna združba</i>	Zmanjšano
Quercetin-3-glikozid	Preventivno proti kardiovaskularnim in tumorskim obolenji	Deglikozilacija	<i>Eubacterium ramulus</i> in <i>Enterococcus casseliflavus</i>	Zmanjšano

ČLOVEŠKI MIKROBIOM, MOŽGANI IN DEPRESIJA OZ. ČREVESNO-MOŽGANSKA OS

Eden prvih poskusov na miših, ki so pokazali, da je vsekakor povezava med mikrobi v črevesju in delovanjem možganov, je bil poskus kjer so akseničnim mišim (miši brez črevesne združbe) transplantirali črevesno mikrobno združbo iz avtističnih miši. Po presaditvi so se mišim, ki so prejele mikrobe, začeli pojavljati avtistični znaki.

Depresija je bolezen, pri kateri pride do porušenega ravnovesja v delovanju nekaterih kemičnih prenašalcev v predelu možganov, ki uravnava razpoloženje. Najbolj pogosto se povezuje interakcije med GABA, kreatininom in izovaleriatom. Pri čemer izovaleriat inhibira Na/K ATPazo, ključni encim pri ohranjanju normalnega prenosa električnih signalov po živčnih celicah. Ta motnja v delovanju možganov se kaže na različne načine, vselej pa vpliva na človeka v celoti: na njegovo razpoloženje, počutje, mišljenje in vedenje.

Zaradi kompleksnosti same depresije in njenih povezav s srčno-žilnimi ali možgansko-žilnimi boleznimi bi jo kazalo predstaviti interdisciplinarno v posebnem prispevku.

POVEZAVA MED MIKROBIOM IN SLADKORNO BOLEZNIJO TIP 2

Sladkorna bolezen, imenovana tudi diabetes, je skupina presnovnih bolezni, pri katerih v daljšem časovnem obdobju prihaja do visoke ravni sladkorja v krvi (glukoze). Previsok krvni sladkor je posledica sočasno prisotne okvare trebušne slinavke, ki izloča premalo inzulina, ter oslabiljenega učinka inzulina na telesna tkiva, predvsem mišičje in jetra.

Znanstvene študije so pokazale, da je sladkorna bolezen povezana s spremenjeno mikrobno združbo, kot je nizka raznolikost bakterij in s tem zmožnost njihovega prilagajanja na raznoliko hrano. Pojav sladkorne bolezni v povezavi z mikrobno združbo v črevesju je lahko zaradi posrednih efektov disbiotičnega črevesnega mikrobioma, ki vodi v debelost ali pa neposredno prek vnetnih efektov. Posreden vpliv prek povečevanja človeške teže je pripisan mikrobnim združbam, ki imajo sposobnost kopičenja zalog hranil ter zmanjšanja energetskega pretoka skozi fermentacijo in celičnim dihanjem. Direktni učinek pa nastane v prvi fazi zaradi vnetnih mediatorjev. Ob pojavljanju disbioze, se zelo pogosto spremeni prepustnost črevesnega epitelija. Pogosto je to posledica kadar manjkajo varovalne bakterije, ki so sposobne producirati kratkoverižne maščobne kisline npr. butirat. Posledično vstopijo v krvotok celične komponente bakterij (npr. lipopolisaharidi in peptidoglikan) v večji količini. To močno aktivira imunske celice in povzroča vnetni odziv celic. Prek receptorjev TLR-4 (skupaj s TLR-2 in TLR-9) vplivajo na fosforilacijo inzulinskega receptorja, tako da zmanjšajo njegovo odzivnost kar privede do inzulinske tolerance. Poleg tega je bilo dokazano pri miših, da povečana produkcija acetata, s strani določenih skupin bakterij v črevesju, privede do povečane aktivacije parasimpatičnega živčevja, ki inducira povečano izločanje inzulina, ghrelina in pojava hiperfagije.

VLOGA MIKROBIOMA PRI SRČNO-ŽILNIH BOLEZNIH

Med najpogostejšimi srčno-žilnimi boleznimi so povišan krvni tlak, koronarna bolezen, vključno s srčnim infarkt, predvsem pridobljene vnetne bolezni srčnih zaklopk. Srčno-žilna obolenja so glavni vzrok bolezni in prezgodnje smrti v Evropski uniji ter so nasploh razširjene po vsem razvitem svetu.

Najnovejše študije na živalih in ljudeh so pokazale, da so **spremenbe v mikrobnih združbah** in njenih presnovkih (mikrobiomu) povezane z **visokim krvnim tlakom** in **aterosklerozo** (poapnenje žil). Mikrobiom je pri osebah s povišanim krvnim tlakom znatno manj bogat in raznolik kot pri ostalih. Prisotnost vrst je v metabolnem neravnovesju, to pomeni, da imajo take osebe povečano število slabih bakterij in zmanjšano število varovalnih bakterij za katere je dokazano, da dobro delujejo na naše organe.

Pri srčnih obolenjih je bila ugotovljena povezava med zmanjšano cirkulacijo in s tem posledično oksigenacijo črevesnega epitelija in pojavom kaheksije. Poleg tega je dobro znano, da se pri teh obolenjih močno povečajo vnetni mediatorji kar vpliva na povečan prenos bakterij čez črevesno epitelno bariero in poveča količino endotoksinov v krvi, ki vplivajo na še bolj povečan vnetni odziv in se s tem ustvari začaran krog. Ena od opisanih posledic zmanjšane krvne mikrocirkulacije in perifernega edema v črevesju je povečana razrast bakterij na samem epiteliju in s tem še povečana verjetnost vdora v telo.

Ugotovljeno je bilo tudi, da lahko mikrobi v črevesju metabolizirajo fosfatidilholin, holin in karnitin do TMA (trimetilamina), ki pa se v jetrih s flavin monooksigenazo spremeni v TMAO (trimetilamin N-oksid). Povečana količina slednjega poveča pojav smrtnosti pri bolnikih z boleznijo srca do 3,4-krat. TMAO namreč zmanjšuje kardiovaskularno funkcijo, zvišuje krvni tlak in lahko povzroči arterosklerotični nastanek plaka.

KAKO DO BOLJŠE IMUNOSTI?

Imunost pomeni stanje relativne nedovzetnosti za okužbe ali bolezni. Imunost predstavljajo skupki različnih mehanizmov, ki ščitijo organizem pred okužbami s patogenimi mikrobi, kot so npr. bakterije, virusi, glivice in praživali, ki lahko prodrejo v telo skozi vse telesne odprtine in v primeru namnožitve v njem povzročijo številne bolezni. Omenjeni mehanizmi varujejo organizem tudi pred škodljivimi učinki njihovih toksinov.

Pri tem je črevesni mikrobiom bistvenega pomena za našo zaščito. Dobri mikrobi varujejo naše telo pred patogenimi mikrobi. Mikrobi predvsem predstavljajo filter naše največje izpostavljenosti okolju, to je hrane, ki jo pojemo. Črevesni mikrobiom znanstveno dokazano razvija imunost, jo krepi in nas tako ohranja zdrave. Zanimivo je, da mikrobiom vpliva tako na prirojeno imunost kot na tisto, ki smo jo pridobili tekom življenja.

Zavedati se je potrebno, da je slabo zdravje črevesja povezano s skoraj vsako boleznijo, saj je tam na nek način naš imunski sistem.

Poleg številnih vplivov probiotikov na kontrolo našega imunskega odziva je tudi znan vpliv presnovnih produktov flavonoidov s strani bakterij iz rodu *Clostridium*, ki vplivajo na vezavo virusa gripe na receptor in s tem omili simptome gripe. Pri tem pa je ta učinek dosežen samo takrat kadar je teh presnovnih produktov veliko preden pride oseba v stik z virusom.

KAJ OBLIKUJE NAŠ MIKROBIOM?

Po najnovejših odkritjih je zdravje naših možganov, srca, ožilja, jeter in drugih organov močno povezano s tem, kaj pride v naše revesje. Kar se danes dogaja v našem črevesju določa naše tveganje za poljubno število kroničnih obolenj v prihodnje.

Na sestavo in delovanje naše črevesne mikrobne združbe v črevesju vplivajo številni faktorji:

- (I) pretekla izpostavljenost mikrobom npr. ob rojstvu (npr. naravni porod ali carski rez),
- (II) trenutna izpostavljenost mikrobom, ki vpliva na nastanek alergijskih odzivov,
- (III) naša fiziologija (npr. način in količina izločanje žolča, količina želodčne kisline itd.),
- (IV) imunski sistem,
- (V) starost (vsebnost skupin in razmerja določenih tipov mikrobov se spreminja s starostjo),
- (VI) prehrana.

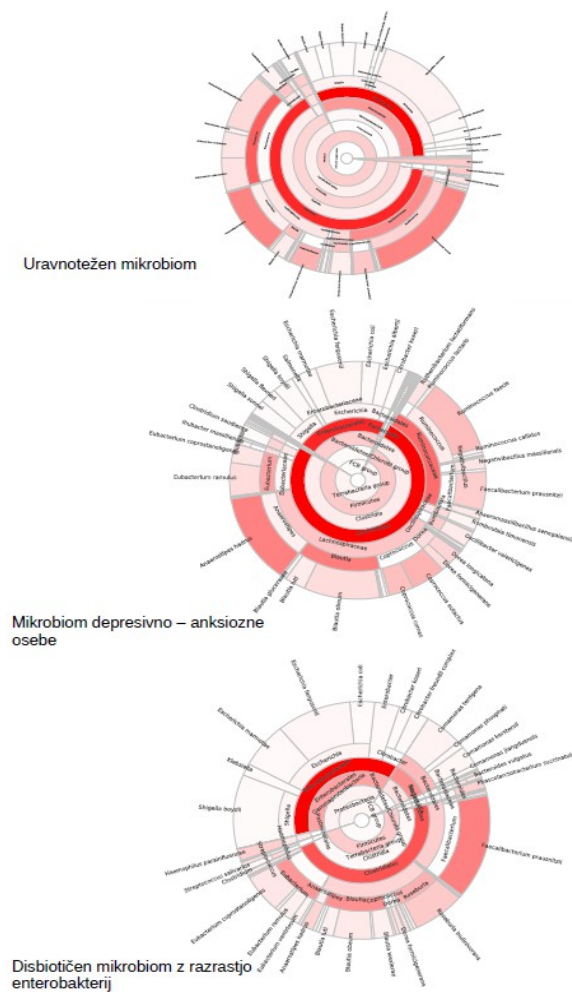
Zaradi naštetih vplivov ima vsak izmed nas drugačen mikrobiom. Pri tem je znano, da niti enojajčna dvojčka nimata enakega mikrobioma. Sestava mikrobioma ljudi z določeno kronično boleznijo predstavlja še dodatno razliko od ostalih (Slika 1). Če želimo vplivati na mikrobe in z njimi tako upravljati, da bomo imeli čim več dobrih in čim manj slabih mikrobov je edina prava rešitev celosten in personaliziran pristop kar se tiče diete in sloga življenja. Univerzalen pristop, ki se ga ljudje naučijo ne deluje, saj naš mikrobiom ni univerzalen. Zaradi različnih črevesnih mikrobnih skupnostih vsakdo drugače doživlja prehrano.

V Sloveniji je mogoče že opraviti preiskave in pridobiti nasvete za uravnavanje črevesnega mikrobioma. Za več informacij pogledjte na www.ibiom.eu.

Čeprav grški filozofi niso vedeli o vzročno posledičnih dogajanjih v našem črevesju, so že takrat iz opazovanja ugotavljali, da se vse bolezni začnejo v črevesju. Tako tudi zdravje in vitalnost prihajata iz črevesja.

Slika 1. Primeri rezultatov analize človeškega črevesnega mikrobioma pri normalnem, človeku z

depresivno-anksiozno motnjo ter pri disbiotičnem človeku, pri katerem lahko vodi sestava združbe v jetrno stenozo.



Zahvala

Za finančno podporo se zahvaljujemo Agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, ki je podprla raziskave s projekti: Nanozdravila z antibiotiki in probiotiki za lokalno zdravljenje parodontalne bolezni (J1-9194), Nevropsihološke disfunkcije, ki jih povzročata nizka stopnja izpostavljenosti izbranim onesnaževalom iz okolja pri občutljivi populaciji - NEURODYS (J7-9400) in Elektrostatska imobilizacija bakterij in vpliv na njihovo fiziologijo (J4-7640) in podjetju Inštitutu za metagenomiko in mikrobne tehnologije, d.o.o. z internim projektom razvoja izdelkov iBIOM. Zahvaljujem se tudi Antonini Šel, dr. med. spec. FRM iz Združenja bolnikov s cerebrovaskularno boleznijo.

Viri:

- Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12(1):31-40.
- Links between gut microbes and depression strengthened. 2019, *Nature*.2019;(7):566.
- Caricilli A.M. Saad M.J.A. The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829–851.
- Clin J. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The journal of clinical investigation*.