

Črevná mikróflóra – čo znamená pre nás a čo pre ňu môžeme znamenať my?

Ján Radvánszky

Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

NewsLab, 2019; roč. 10 (1): 61 – 62

Na úvod sa rovno priznám, že tentoraz môj príspevok nie je úplne originálnym dielom vytvoreným len pre aktuálne vydanie časopisu NewsLab. Jeho podkladom je moja rovnomená prednáška, ktorá odznela v roku 2017 v rámci podujatia Noci výskumníkov v Bratislave. Dôvodom môjho návratu k zdanlivo „staršej“ téme v tejto pravidelnej rubrike venovanej „novinkám“ však nie je len všeobecný fakt, že o črevnom mikrobióme sa hovorí čoraz viac, ale konkrétne dve štúdie uverejnené v jednom a tom istom vydaní časopisu *Nature* v októbri 2018, ktoré zaujali moju pozornosť. Obidve práce reportovali výsledky štúdie TEDDY (*The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*), ktorá bola venovaná otázkam, ako skoré fázy života a vonkajšie vplyvy v tomto období formujú detský črevný mikrobióm⁽¹⁾, a zároveň ako sú zmeny v zložení mikróflóry a vo funkciách ňou poskytovaných asociované s rizikom ochorení, v tomto prípade diabetu⁽²⁾. Čo považujem za veľmi zaujímavý výsledok, je, že v „ochrane“ pred ochorením pravdepodobne dôležitejšiu úlohu než taxonomické umiestnenie mikroorganizmu zohráva samotný gén (resp. jeho produkt), ktorý ho poskytuje nášmu organizmu. To je totiž v krásnom súlade s dávnejším názorom, že dôležité je, aby napriek dynamike v druhovom zložení zostala zachovaná rovnováha v „ekologickej“ úlohe črevnej mikróflóry, napr. v konkrétnej metabolickej aktivite, ktorú treba zabezpečiť. To znamená, že keď treba zaistiť určitú funkciu, je viac-menej jedno, ktorý organizmus to zabezpečí. Dôležité je, aby bol nejaký organizmus schopný to zabezpečiť. Cieľom tohto príspevku však nemal byť opis týchto dvoch publikácií, ale skôr snaha o vzbudenie záujmu ohľadne významu nášho črevného mikrobiómu. Podľa môjho pôvodného prísľubu sa aj teraz budem snažiť odvolávať na čitateľné príspevky pre tých, ktorých téma zaujme, avšak nechce sa im čítať tvrdú vedeckú literatúru.

Ale poďme pekne poporiadku. Určite nie je žiadna novinka pre nikoho z čitateľov, že v našich črevách existuje veľmi komplexná mikróflóra, tvoriaca náš črevný mikrobióm. Podľa klasickej predstavy sa tráviaca sústava začína kolonizovať postupne po pôrode a jej plne funkčné zloženie sa vytvorí okolo druhého až tretieho roku života. Pred pôrodom by mal byť plod chránený pred infekciami placentou, čo znamená, že kým sa niečo nepokazí, plod by mal byť sterilný. Ako mnoho iných ortodoxných predstáv aj táto čelí v poslednom období určitým výzvam, keďže moderné metódy umožnili identifikáciu bakteriálnej DNA aj v placente. Tento nález korešpondoval napr. s nálezom odlišností medzi mikrobiómovou kolonizáciou novorodencov v prvom týždni ich života a mikróflórou vagíny ich matiek pri pôrode⁽³⁾. Pre úplnosť však treba spomenúť, že aj tieto nové výsledky čelia kritike, ako to býva zvykom pri všetkých nových výsledkoch búrajúcich existujúce

dogmy. V súčasnosti sme vo fáze, keď čakáme, ktorú z nich potvrdia výsledky pribúdajúcich štúdií.

V každom prípade, keď je už jeho zloženie ustálené, je komplexita ľudského črevného mikrobiómu naozaj obrovská. Nechýbajú tu ani vírusy, ani zástupcovia archeí, baktérií a eukaryot. Naozaj pestré ekologické spoločenstvo, ktoré je navyše extrémne dynamické, pričom sa tu dajú nájsť asi všetky typy spolunažívania organizmov známych z bežných ekologických vied, či už z hľadiska vzťahu medzi zložkami mikrobiómu a hostiteľského organizmu, alebo z hľadiska vzájomných vzťahov medzi jednotlivými zložkami nášho črevného mikrobiómu. A z tohto bodu je naozaj doslova na dosah výrok, podľa ktorého je vplyv črevného mikrobiómu na náš zdravotný stav obrovský. S mikrobiómom je to však ako so všetkým iným, treba sa snažiť brať súvislosti s rozumom⁽⁴⁾.

Vieme, že fyziologický črevný mikrobióm pre nás znamená ochranu proti patogénom, a to napr. priamou kompetíciou alebo vylučovaním antimikrobiálnych látok. Novinkou nie je ani to, že pomáha aj v spracovaní potravy, poskytuje rôzne nutrienty, vitamíny a metabolity. Ale čo považujem za špeciálne dôležité, je, že črevný mikrobióm sa intenzívne zapája do správneho vývinu a správneho fungovania imunitného systému, a zároveň ovplyvňuje aj náš nervový systém. Práve to sú témy, na ktoré by som chcel upozorniť vo zvyšnej časti tohto textu. Pri tom je však dôležité zrekapitulovať aj to, čo znamenáme my pre náš črevný mikrobióm. Sme totiž preň prostredím, kde môže žiť a prosperovať. Poskytujeme vhodné a najmä konštantné fyzikálne prostredie, a to vo forme slizkej mukózy a celkovej architektúry čreva, vhodnej teploty, vlhkosti a pH. Zabezpečujeme preň neustály prísun živín a v neposlednom rade antimikrobiálne látky pôsobiace na prípadné kompetitívne druhy mikroorganizmov, čím dokážeme zvýhodňovať určité konkrétne druhy a potláčať iné. Ovplyvňujeme teda diverzitu mikrobiómu, čiže druhové zloženie, aj celkovú abundanciu jednotlivých organizmov. A práve pre tieto zložité interakcie je mnohokrát dysbióza, čiže narušenie rovnováhy črevnej mikróflóry, nielen sprievodným, ale aj vyvolávacím faktorom mnohých ochorení, fyziologických aj emocionálnych stavov. Mnoho vedeckých výsledkov poukazuje dokonca na to, že existujú jedinci, ktorí sú závislí od prítomnosti črevných parazitov, aby ich imunitný systém fungoval správne. Hlíst a iných črevných parazitov sme sa totiž zbavili až v poslednom storočí nástupom vylepšených hygienických možností. Problém spočíva v tom, že počas miliónov rokov evolúcie sme spolu nažívali aj s týmito črevnými parazitmi, čomu sa prispôbil i náš organizmus, konkrétne náš imunitný systém. Vyzerá to tak, že správne fungovanie imunitného systému viacerých z nás sa stalo doslova závislým od niektorých látok vylučovaných týmito organizmami

a ich absencia vedie k chybám imunitného systému. Takéto chyby môžu spočívať napríklad v regulácii ostatnej časti črevného mikrobiómu, a tak viesť k ochoreniam, ako sú zápalové črevné ochorenia. V tomto kontexte sa čoraz viac skloňuje výraz helmintoterapia, čiže liečba pomocou hlíst. Zistilo sa totiž, že keď niektorým pacientom vrátime tieto parazity, symptómy ich ochorenia sa stratia alebo sa aspoň zmiernia. Podobne ako každá iná terapia, aj táto však funguje iba na určitej podskupine pacientov s vybranými ochoreniami⁽⁶⁾.

Ale v čom spočíva táto úzka vzájomná prepojenosť? Podľa aktuálnych vedomostí je odpoveďou na túto otázku *nervus vagus*, čiže blúdivý nerv. Nerv majúci aj aferentné, aj eferentné vlákna, čiže zbierajúci informácie aj odovzdávajúci rozkazy. Tento nerv prakticky zabezpečuje nielen všetky mimovôľové pochody tráviacej sústavy spojené s trávením, ale aj obojsmernú signalizáciu stresovej odpovede organizmu. K jeho funkciám môžeme pridať navyše vzájomnú priamu komunikáciu mikroorganizmov s mozgom hostiteľa. Tým sa nám dostáva na dosah ďalší výrok, podľa ktorého mentálne zdravie môže byť ovplyvnené zložením črevnej mikroflóry a zároveň črevná mikroflóra môže byť formovaná mentálnym zdravím. Toto sa dá zistiť aj z bežného života: keď má človek tráviace problémy, nemáva veľmi dobrú náladu a určite každý pozná takých ľudí, ktorí od stresu dostanú hnačku. Notoricky známy je príklad sérotonínu, populárneho hormónu šťastia, ktorý je produkovaný hlavne v gastrointestinálnom trakte. Dokázalo sa, že existujú bakteriálne kmene priamo podporujúce tvorbu sérotonínu. Cieľá spomínaná komunikácia môže viesť ku konkrétnym fyzickým prejavom, ako sú napríklad gastrointestinálne problémy, bolesti a depresia, ktoré sú typickými prejavmi syndrómu dráždivého čreva, ktorého symptómy u niektorých pacientov ustúpia pri užívaní probiotík. A keď k dráham zabezpečeným blúdivým nervom priberieme aj reguláciu zápalu, čomu hovoríme zápalový reflex zabezpečený črevno-mozgovou osou, tak sa veľmi rýchlo dostaneme od syndrómu dráždivého čreva k autoimunitným ochoreniam, ako sú spomínané zápalové črevné ochorenia. Tie sa úzko spájajú s črevnou dysbiózou. Vytvára sa nám teda obraz celkom intenzívnej a komplikovanej vzájomnej komunikácie a prepojenosti mikroflóry, mentálneho stavu a fyzických ochorení. Výsledkom je, že našu dobre známu črevno-mozgovú os, sprostredkovanú blúdivým nervom, môžeme s najväčšou pravdepodobnosťou začať považovať za mikrobiómovo-črevno-mozgovú os⁽⁶⁾.

REFERENCIE

1. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562(7728): 583-588.
2. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562(7728): 589-594.
3. Willyard C. Could baby's first bacteria take root before birth? *Nature* 2018; 553(7688): 264-266.
4. Radvánszky J. Črevný mikrobióm je stále veľkou záhadou. *Vyšetrenie sk. Rozhovory – Z pohľadu vedy. Uverejnené on-line 27. 11. 2017.*

Ako však z toho všetkého môžeme profitovať v našom každodennom živote? Ideálnym stavom je, keď sa vedecké poznatky dokážu prekloniť do bežného života každého z nás alebo aspoň do klinickej starostlivosti o niektorých z nás. V tomto smere o probiotikách a prebiotikách počul naozaj už asi každý. Všetky majú potenciál vylepšiť črevný mikrobióm a zasiahnúť tak do klinickej starostlivosti. Existujú však aj exotickéjšie, ba na prvý pohľad až bizarné možnosti na dosiahnutie tohto cieľa. Napr. spomínaná helmintoterapia, kde sa podávajú črevné parazity pacientom, najčastejšie vo forme purifikovaných vajčiek⁽⁵⁾. Nemôžeme nespomenúť ani tzv. fekálnu transplantáciu, pri ktorej sa mikrobióm z čreva zdravého človeka preniesie priamo do čreva človeka s črevnou dysbiózou, a to konkrétne výplachom črevného obsahu a jeho prenesením do čreva iného pacienta⁽⁷⁾. Tieto postupy však prirodzene nemusíme nutne považovať za nápady na definitívnu terapiu. Skôr ako odrazové mostíky na identifikáciu pacientov, u ktorých fungujú, s následným hľadaním konkrétnych faktorov a zložiek spúšťajúcich žiaduce reakcie organizmu. Potom sa tieto zložky môžu teoreticky využiť v terapii už v purifikovanom alebo syntetizovanom stave. Takéto látky označujeme za postbiotiká, čiže látky obsiahnuté v organizmoch tvoriacich mikrobióm, prípadne látky vylučované týmito organizmami. Ale keď blúdivý nerv v tejto problematike zohráva takú významnú úlohu, tak popri exotických máme aj futuristickejšie možnosti využitia vedomostí, a to napr. vo forme pravidelnej umelej stimulácie blúdivého nervu elektrickým šokom, konkrétne pomocou implantovaných zariadení vydávajúcich krátke elektrické impulzy do daného nervu po externej aktivácii priloženým magnetom⁽⁸⁾. Len pre zaujímavosť, tieto „lieky“ sa nenazývajú farmaceutiká, ale elektroceutiká.

Téma by sa dala prirodzene rozpracovať na mnoho a mnoho strán, sľuboval som však do tejto rubriky krátke texty, ktoré si človek môže prečítať hoci aj pri káve. Na záver mi teda dovoľte už len jedinú myšlienku. Aby sme vedeli, akým smerom treba modifikovať zloženie črevného mikrobiómu, musíme ho najskôr vedieť charakterizovať, a to u každého jedinca v reálnom čase. Aký je jeho aktuálny stav, či sa nachádza v rovnováhe, prípadne či bola táto rovnováha narušená. Metodických možností máme čoraz viac a sú čoraz dostupnejšie, majú však aj svoje limity. Prísľuby budúcnosti, možno ani nie takej ďalekej, sú pritom veľmi lákavé. To je však už téma na ďalší príbeh.

5. Savage N. Q & A: Joel Weinstock. Worm charmer. *Nature* 2016; 540(7634): S103.
6. Eisenstein M. Microbiome: Bacterial broadband. *Nature* 2016; 533(7603): S104-6.
7. Drew L. Microbiota: Reseeding the gut. *Nature* 2016; 540(7634): S109-S112.
8. Fox D. The electric cure: The shock tactics set to shake up immunology. *Nature* 2017; 545(7652): 20-22.



RNDr. Ján Radvánszky, PhD.

Ústav klinického a translačného výskumu
Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
e-mail: jan.radvanszky@savba.sk