

W PŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA WYBRANE FUNKCJE MÓZGU

The effect of gut microbiota
on the selected brain functions



Doskonała
Nauka

Krystyna Koziec (Kraków)

Streszczenie

Mikrobiota jelit pełni istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej aktywności osi mózgowo-jelitowej, moduluje procesy zapalne i trawienne, dostarcza składników bioaktywnych: witamin, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, prekursorów amin biogennych. Zaburzenie liczby i składu bakterii jelitowych towarzyszy wielu chorobom, także związanym z funkcjami mózgu. Dostępne wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych nie są jednoznaczne i wymagają uwiarygodnienia. Celem tego krótkiego przeglądu literatury było przedstawienie najnowszych wyników badań dotyczących: kształtowania mikrobioty w czasie życia osobniczego, dróg komunikacji mikrobioty jelitowej z mózgiem (dwukierunkowa oś mózg-jelita-mikrobiota) oraz potencjalnego wpływu mikrobioty na aktywność mózgu podczas zaburzonej homeostazy.

Abstract

Gut microbiota is essential for correct activity of brain-intestine axis, modulates digestion functions and inflammation, provides with bioactive components: vitamins, short-chain fatty acids, biogenic amines precursors. Disorders of gut bacteria number and composition are associated with many diseases. Available results of research conducted on animals model are not consistent and need justification. The aim of this short review was to present latest research on: microbiota development during life, microbiota-brain communication routes (bidirectional axis brain-intestine-microbiota) and potential effect of microbiota on brain activity during homeostasis disorders.

Wstęp

Komunikacja pomiędzy mózgiem a układem pokarmowym odbywa się za pomocą nerwów układu vegetatywnego, hormonów oraz układu immunologicznego. Takie współdziałanie określono jako dwukierunkową oś mózgowo-żołądkowo-jelitową. Istotną rolę w aktywności tej osi odgrywa mikrobiota jelitowa, a przede wszystkim jej skład, który jest charakterystyczny dla każdego człowieka. Joshua Lederberg (laureat nagrody Nobla z 1958 r.) wprowadził do literatury naukowej termin „mikrobiom” w celu określenia informacji genetycznej zawartej w populacji mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka. Mikrobiotą w Europie określa się wszystkie drobnoustroje, które zasiedlają organizm

człowieka. Należą do nich nie tylko bakterie, ale również wirusy i inne mikroorganizmy [18].

Z genetycznego punktu widzenia na supermetagenom człowieka (pula DNA człowieka i mikrobioty) składają się ludzkie geny (1%) i geny populacji mikroorganizmów (99%). Szacunkowe dane podają, że w skład mikrobioty wchodzi ponad 1000 gatunków bakterii, z czego około 200 dominuje liczebnie u każdego osobnika [16]. Mikrobiota dostarcza ponad 3 milionów genów, co prawie 150-krotnie przekracza liczbę genów człowieka. Przez wiele lat uważano, że stosunek liczby komórek człowieka do liczby komórek mikrobioty wynosi 1:10, ale ostatnie badania, także molekularne, wykazały, że może to być tylko stosunek 1:1,3 [3, 9, 15]. Mikrobiota jelitowa stanowi największą populację drobnoustrojów

zasiedlającą organizm człowieka, z przewagą bakterii [17], stąd też jest w centrum zainteresowania wielu naukowców.

Mikrobiota jelitowa zaczyna się kształtować u niemowląt, a ważnym okresem jest zmiana odżywiania związana z przyjmowaniem różnych stałych i płynnych pokarmów [13].

W życiu osobniczym zdrowego człowieka skład mikrobioty jelitowej nie podlega już istotnym zmianom, aczkolwiek antybiotykoterapia, ciężkie stany patologiczne, zmiany diety i podeszły wiek mają wpływ na jego gatunkową kompozycję [3].

W literaturze naukowej osobniczy, podstawowy i w miarę stabilny skład gatunkowy mikrobioty jelitowej każdego człowieka określa się jako Individual Core Microbiota (ICM), a ich genomy jako Individual Core Microbiom [17, 22].

Nowe technologie i metody pozwalają na poznanie składu oraz roli drobnoustrojów w życiu zdrowych lub chorych ludzi, czy też zwierząt. Bakterie synbiotyczne regulują tolerancję immunologiczną, homeostazę przewodu pokarmowego, syntezę witamin i aminokwasów. Określone populacje mikrobioty przewodu pokarmowego wzmagają absorpcję glukozy z przewodu pokarmowego, a produkty fermentacji polisacharydów są substratami dla lipogenezy. Szacuje się, że około 15 % całkowitego zapotrzebowania człowieka na energię biologicznie użyteczną dostarczają populacje bakterii przewodu pokarmowego.

W ostatnich dwóch latach (2021–2022) opublikowano kilka tysięcy prac naukowych, których wyniki są interesujące dla naukowców, lekarzy, a także firm farmaceutycznych, planujących wykorzystanie mikrobioty jelitowej jako potencjalnego narzędzia terapeutycznego dla ludzi i zwierząt. Jednak należy podkreślić, że uzyskane wyniki z badań prowadzonych na zwierzętach, jak i nieliczne z badań klinicznych, nie są jednoznaczne, czasem sprzeczne, a większość wymaga powtórzenia z użyciem najnowszych metod badawczych.

Pomimo wielu publikacji dotyczących funkcji osi mózg-jelita-mikrobiota, dokładne jej badanie napotyka na wiele przeszkód ze względu na ogromną liczebność i różnorodność drobnoustrojów podlegającą wpływom wielu czynników: genetyki, środowiska, stresu czy wieku [4, 6].

Dlatego też celem tego krótkiego przeglądu literatury jest przedstawienie wybranych poglądów na temat roli mikrobioty jelitowej w regulacji aktywności osi mózg-jelita-mikrobiota.

Metodyka wyboru piśmiennictwa

Ogromna liczba publikacji przedstawiających wyniki zróżnicowanych badań eksperymentalnych, klinicznych, meta-analiz prowadzonych na modelach doświadczalnych, pacjentach pochodzących z różnych stron świata utrudnia wybór odpowiednich danych. Dlatego też korzystanie z informacji zawartych w publikacjach naukowych przeprowadzono według zagadnień:

- kształtowanie mikrobioty w czasie życia osobniczego;
- drogi komunikacji mikrobioty jelitowej z mózgiem – dwukierunkowa oś mózg-jelita-mikrobiota;
- potencjalny wpływ mikrobioty na aktywność układu nerwowego podczas zaburzonej homeostazy.

Kształtowanie mikrobioty i przyczyny jej zmian w czasie życia osobniczego

Ekosystem jelita grubego jest najczęściej badanym biotopem człowieka. Z ponad 25 tysięcy prac przedstawiających zagadnienia związane z mikrobiotą (ostatnie 5 lat) aż 62% dotyczyło bakterii jelitowych [7, 10]. Dzięki zastosowaniu kombinacji dwóch technik badawczych – sekwencjonowania genu 16S rRNA oraz hodowli beztlencowców zidentyfikowano ponad 1000 gatunków bakterii. Metody te pozwoliły na ponowną klasyfikację wielu tych gatunków. Przykładem może być wyłonienie z najbardziej liczebnego rodzaju *Bacteroides* pięciu nowych rodzajów: *Alistipes*, *Prevotella*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides*, *Odoribacter* [9].


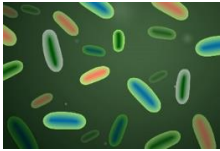
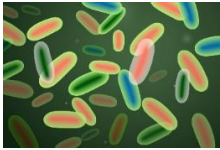
Mikrobiota jelitowa u zdrowego dorosłego człowieka zdominowana jest przez bakterie należące do dwóch rodzajów: *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, których liczebności są uzależnione od cech osobniczych, a przede wszystkim od warunków środowiskowych [19]. Nowoczesne techniki molekularne pozwoliły na identyfikację w mikrobiocie jelitowej kilku dodatkowych rodzin, między innymi: *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Prevotellaceae*, *Eubacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Saccharomycetaceae*, *Methanobacteriaceae* [8, 9].

Stwierdzono, że już w momencie narodzin mikrobiota jelitowa zaczyna zasiedlać przewód pokarmowy (dominują bakterie *Enterococcus* i *Staphylococcus*), a w pierwszym miesiącu życia zaczynają dominować bakterie *Bifidobacteriaceae*. W kolejnych pięciu miesiącach życia noworodka mikrobiota

charakteryzuje się obecnością bakterii z rodzin *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae*. Wraz z ze zmianą pożywienia, zarówno konsystencji, jak i jego różnorodności, w jelitach przeważają bakterie *Bacterioides*, *Clostridium* i *Ruminococcus*. Natomiast pomiędzy drugim a trzecim rokiem życia stabilizuje się indywidualny skład mikrobioty (Individual Core Microbiota) i pozostaje przez cały okres życia (dominują *Firmicutes*, *Bacteroidetes*) [8].

W dwóch niezależnych badaniach kierowanych przez Gouleta [4] oraz zespół Gur i wsp. [5] wykazano, że w mikrobiocie dzieci, które przyszły na świat przy pomocy cięcia cesarskiego, jest znacznie mniej bakterii *Bifidobacterium* w porównaniu do mikrobioty dzieci urodzonych siłami natury. Goulet [4] oraz Patel i wsp. [14] stwierdzili także, że karmienie mlekiem matki sprzyja wzrostowi liczby *Bifidobacterium* oraz zwiększeniu stężenia immunoglobuliny

Tabela 1. Rozwój układu nerwowego i mikrobioty w ciągu życia. A – intensywny rozwój, B – stabilizacja, C – utrata bakterii komensalnych i synbiotycznych.

WIEK	UKŁAD NERWOWY	MIKROBIOTA
0-24 mies.	prolifercja neuronów drzewo dendryczne migracja neuronów	 A
dzieciństwo/dojrzałość	synaptogeneza synapsy pobudzające i hamujące wzrost aksonalny i mielinizacja	 B
starzenie się	utrata neuronów utrata synaps apoptoza	 C

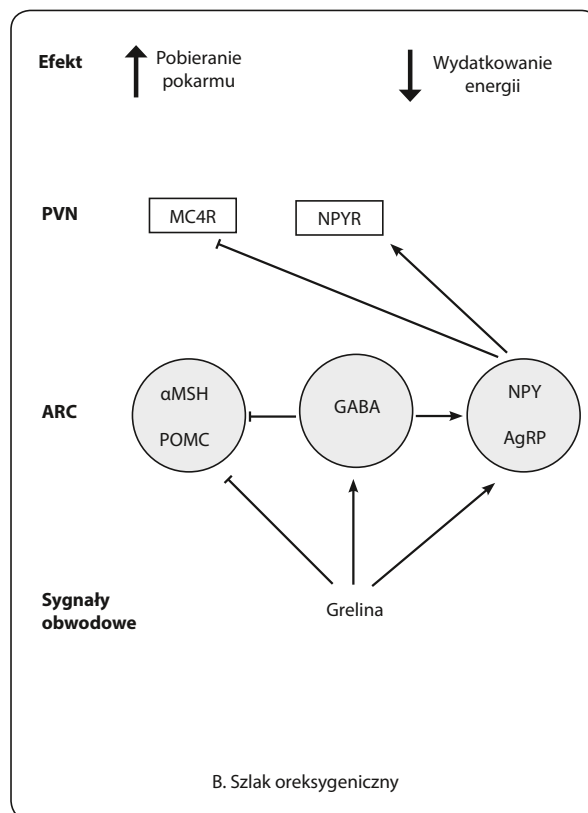
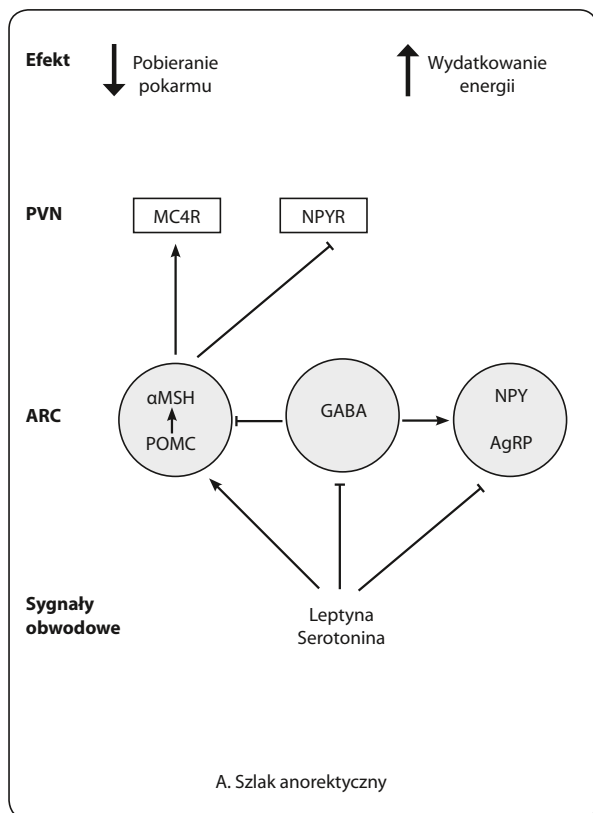
W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na wyniki badań, które wskazują, że stabilizacja mikrobioty jelitowej przebiega równolegle do okresów rozwoju mózgu [Tabela 1]. Stwierdzono, że w okresie dwóch pierwszych lat życia zachodzi intensywna proliferacja neuronów, tworzy się drzewo dendryczne (wypustki neuronów odbierające sygnały), a także zachodzi migracja neuronów. W tym samym czasie zachodzą dynamiczne zmiany w składzie i liczebności mikrobioty, co może sugerować, że prawidłowe działanie mikroflory u dzieci pozytywnie wpływa na rozwój ich mózgowia. Nieliczne badania z udziałem dzieci intensywnie leczonych antybiotykami we wczesnym okresie rozwoju wykazały, że dopiero po zastosowaniu odpowiednich probiotyków (wybrane szczepy bakterii synbiotycznych), ich zachowanie i emocje były podobne jak u dzieci z „naturalną” mikrobiotą [8]. Nasuwa się jednak pytanie, czy to poantybiotykowe zmiany mikrobioty były przyczyną odmiennego zachowania dzieci, czy być może były to skutki samej choroby, a nie leczenia.

A (IgA), co w efekcie prowadzi do obniżenia stężenia prozapalnej interleukiny 6 (IL-6). Taka kontrola układu immunologicznego sprzyja zmniejszeniu zapalenia jelit (gastroenteritis), które bardzo często rozwija się po zbyt wczesnym zakończeniu karmienia mlekiem matki. W hodowli zwierząt zaobserwowano, że u cieląt i prosiąt odłączonych od matek, po przejściu do innego środowiska oraz odmiennego pożywienia, a tym samym zetknięciu się z nowymi populacjami bakterii, zaczynają dominować szczepy bakterii chorobotwórczych i rozwijają się przewlekłe biegunki. Podczas stanu zapalnego dochodzi do zaburzenia bariery ochronnej pomiędzy ścianą jelita a mikrobiotą. Staje się ona nieszczelna, co umożliwia bakteriom chorobotwórczym i ich toksynom przejście do krwi obwodowej. Ponadto bakteriocyyny (toksyny białkowe wytwarzane przez bakterie) stymulują nerw błędny, przekazujący informacje do mózgu. Następuje też zmiana sekrecji hormonów jelitowych, które aktywują oś mózg-jelita.

Leczenie tych schorzeń jest długotrwałe, kosztowne i opóźniające prawidłowy wzrost oraz rozwój zwierząt. Zakaz stosowania antybiotyków zmusza do

poszukiwania innych dróg wspomagania odporności zwierząt, wśród których najczęściej wybiera się podawanie probiotyków, prebiotyków (nieprzyswajalne składniki pożywienia stanowiące pokarm dla bakterii jelitowych) oraz synbiotyków (połączenie pre- i probiotyków). Wyniki doświadczeń przeprowadzonych w macierzystej katedrze autorki na modelu jagniąt, którym podawano prebiotyk przez 30 dni, potwierdziły jego skuteczność w regulacji aktywności osi mózgowo-jelitowej. Stwierdzono wzrost stężenia neurotransmitterów układu opioidowego: Met-enkefalin i beta-endorfiny, których działanie hamowało reakcję stresową, stymulowało pobieranie pokarmu i łagodziło nadmierne pobudzenie układu limbicznego. Ponadto niektóre badania sugerują, że wzrost liczby *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* przyczynia się do wzrostu syntezy kwasu gamma-aminomasłowego, który jest inhibitorem różnych szlaków nerwowych, a tym samym zapobiega nadmiernej aktywności struktur mózgowia [1].

Schemat 1. Kontrola pobierania pokarmu. PVN – jądro przykomorowe, ARC – jądro łukowate, NPY – neuropeptyd Y, AgRP – aguti-podobne białko, POMC – proopiomelanokortyna, GABA – kwas gamma aminomasłowy, α -melanokortyna, NPYR – receptor neuropeptydu Y, MC4R – receptor melanokortyny.



Badania wykonane na młodych myszach pozbawionych mikroflory (germ-free) wykazały, że miały one odmienne zachowanie niż myszy kontrolne (z mikrobiotą) w testach behawioralnych. Po suplementacji probiotykiem (*Lactobacillus rhamnosus*) zachowanie testowanych gryzoni nie różniło się od

aktywności myszy z naturalną mikrobiotą, nie miały już objawów depresyjnych i niepokoju [10].

Podsumowując, można stwierdzić, że najważniejszym etapem kształtowania mikrobioty jest wczesny okres życia, w którym następuje nie tylko ustabilizowanie indywidualnego zbioru jelitowych drobnoustrojów, ale przede wszystkim tworzą się połączenia pomiędzy układem nerwowym (nerw błędny), endokrynnym (hormony peptydowe przewodu pokarmowego) oraz mikrobiotą jelitową warunkującą szczelność bariery jelitowej.

Charakterystyka osi mózg-jelita-mikrobiota

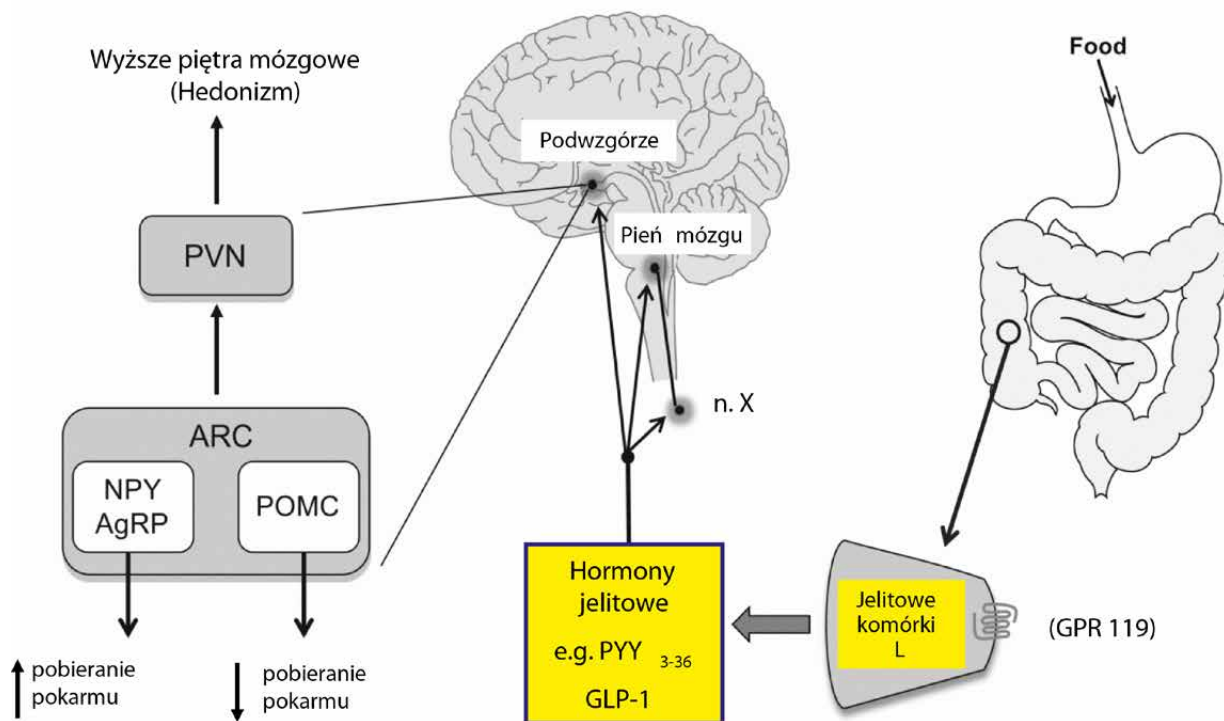
Zależność pomiędzy dietą a składem mikrobioty, nawet po ustabilizowaniu ICM, występuje podczas całego życia, a efekt każdej zmiany diety widoczny jest już po 24 godzinach. Taka szybka reakcja jest możliwa dzięki dwukierunkowemu przepływowi informacji przez oś mózg-jelita-mikrobiota. Kła-

syczny schemat regulacji ośrodka głodu i sytości w podwzgórz łączy zarówno układ nerwowy, jak i endokrynną poprzez nerw błędny oraz hormony jelitowe, między innymi grelinę i leptynę (Schemat 1). Należy także podkreślić rolę jelitowego układu nerwowego (enteric nervous system) oraz układu im-

munologicznego, którego liczne komórki usytuowane są na całej długości przewodu pokarmowego.

Nerw błędny zawiera włókna dośrodkowe i odśrodkowe, przekazujące sygnały z narządów obwodowych (trzewnych) do mózgowia, a także zwrotne informacje do komórek wykonawczych osi mózg-jelita-mikrobiota. Nerw błędny dzięki receptorom cholinergicznym przekazuje informacje z jelit do jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym, które kierowane są do podwzgórza. Badania na zwierzętach modelowych wykazały, że przerwanie ciągłości nerwu błędnego na skutek wagoatomii (przecięcie gałązek nerwu błędnego) zmienia aktywność neurotransmiterów w układzie limbicznym: podwzgórzu, hipokampie i prążkowie. Stwierdzono, że wagoatomia u szczurów istotnie obniżyła stężenie Met-enkefalin, endogennego peptydu opioidowego powodującego analgezję, zachowanie oreksygenne na pograniczu hedonizmu i modulującego reakcje stresowe. Zauważono także u tych szczurów obniżone

zarówno w przysadce, jak i w nadnerczach, powodując jeszcze większy spadek ACTH i kortykosteronu (badania własne). Nasuwa się pytanie, jakie dodatkowe czynniki u wagoatomizowanych szczurów wpłynęły na odmienną odpowiedź neurotransmitera – Met-enkefalin w strukturach mózgowia. Wyniki tych doświadczeń potwierdzają rolę nerwu błędnego w osi mózgowo-jelitowej i sugerują istotny wpływ mikrobioty (synbiotyku) na aktywność osi mózg-jelita-mikrobiota także podczas reakcji stresowej. Reakcja stresowa wywołana różnymi czynnikami środowiskowymi opiera się na interakcji osi nerwo-hormonalnej podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, a jej zaburzenia wywołane zmianami mikrobioty mogą opóźnić lub nawet uniemożliwić adaptację do czynników stresotwórczych i powrót do homeostazy. Badania prowadzone przez Cryan i wsp. [2] na wagoatomizowanych szczurach wykazały u tych zwierząt wzrost zachowań lękowych i zahamowanie neurogenezy w hipokampie.



Ryc. 1. Nerwowa regulacja apetytu. PVN – jądro przykomorowe, ARC – jądro łukowate, NPY – neuropeptyd Y, AgRP – aguti-podobne białko, POMC – proopiomelanokortyna, PYY – peptyd YY, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, GPR 119 – receptor komórek L.

stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w przysadce oraz spadek stężenia kortykosteronu w nadnerczach, sugerujące zaburzoną aktywność osi stresowej. Suplementacja synbiotykiem przez 30 dni spowodowała prawie całkowite odwrócenie hamującego wpływu wagoatomii na stężenie Met-enkefalin w podwzgórzu, hipokampie i prążkowie (badania własne). Niespodziewanie jednak podanie synbiotyku wywołało pogłębienie efektu wagoatomii,

Bakterie mikrobioty jelitowej wpływają na receptory GPR (receptory sprzężone z białkami G) usytuowane na wyspecjalizowanych komórkach L jelit, które wydzielają hormony, między innymi peptyd YY (PYY), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), bezpośrednio działające na nerw błędny, przekazujący informacje do mózgowia (Ryc. 1). Peptydy te stymulują wydzielanie greliny z żołądka, leptyny z tkanki tłuszczowej oraz jelit, hormonów regulują-

cych pobieranie pokarmu na poziomie podwzgórza (Ryc. 1, Schemat 1).

Można podsumować drogi przekazywania sygnałów od jelit/mikrobioty do mózgowia w trzech punktach:

- od określonych populacji mikrobioty przewodu pokarmowego syntetyzujących cząsteczki sygnałowe;
- poprzez receptory komórek L wydzielających hormony peptydowe;
- do sensorów w mózgu (rdzeń przedłużony, podwzgórze) regulujących szlaki katabolizmu i anabolizmu gospodarza.

Potencjalny wpływ mikrobioty na aktywność układu nerwowego podczas zaburzonej homeostazy

Mikrobiota jelitowa, pomimo wykształconego osobniczego profilu, podlega wpływom różnych czynników, które zmieniają liczbę bakterii oraz

wpływają na ich skład gatunkowy. Wśród przyczyn zmian można wymienić czynniki środowiskowe, dietę, czynniki osobnicze (status genetyczny, sposób narodzin), wiek, płeć, stres oraz różne choroby. Utrwalone zostało pojęcie „mikrobiota naturalna” (healthy) [8], której skład oraz metabolizm jest wynikiem zależności ekologicznych (antagonizmu i synergizmu) (Tabela 2). Zmiany składu i metabolizmu mikrobioty były obserwowane podczas wielu chorób autoimmunologicznych, metabolicznych, sercowo-naczyniowych, nowotworowych oraz neurologicznych i psychiatrycznych (Tabela 3) [6, 7].

Zaburzenia mikrobioty i jej korelacja z depresją

Zaburzenia lub brak mikrobioty wpływają na zachowanie zwierząt oraz powodują zmiany w syntezie i sekrecji neurotransmiterów oraz hormonów w strukturach mózgowia i w narządach obwodowych. Zaobserwowano, że modulowanie składem

Tabela 2. Mikrobiota jelitowa – przyczyny zmian.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE	geograficzne (region zamieszkania, klimat) demograficzne nawyki kulturowe socjo-ekonomiczne rozwój technologiczny gwałtowne zmiany trybu życia
	dieta obce drobnoustroje hormony antybiotyki detergenty środki konserwujące
CZYNNIKI OSOBNICZE	status genetyczny ciąża sposób narodzin układ immunologiczny nabłonek jelitowy soki trawienne enzymy kwasy żółciowe perystaltyka jelit pH jelit potencjał oksydo-redukcyjny
	Mikrobiota naturalna skład i metabolizm mikrobioty zależności ekologiczne (antagonizm, synergizm)
INNE CZYNNIKI	wiek płeć stres choroby

i liczebnością bakterii jelitowych wpłynęło na stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) w podwzgórzu i hipokampie myszy. BDNF jest uważany za czynnik modulujący stany depresyjne i emocje [11]. Zaobserwowano także zmiany w ekspresji receptorów neurotransmiterów, głównie

że u osób z objawami depresji była obniżona liczebność bakterii *Dialister* i *Coprococcus spp.* w porównaniu do ludzi z tzw. lepszymi wskaźnikami jakości życia, u których są liczebniejsze bakterie *Faecalibacterium* i *Coprococcus*, które wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe [22].

Tabela 3. Choroby wywołane zmianą mikrobioty.

CHOROBY	PRZYKŁADY
autoimmunologiczne	alergia
metaboliczne	cukrzyca typu II otyłość
sercowo-naczyniowe	miażdżyca
neurologiczne	udar mózgu stwardnienie rozsiane choroba Alzheimerera choroba Parkinsona
nowotworowe	przełyku żołądka jelita grubego woreczka żółciowego
psychiatryczne	stany lękowe depresja

opiodów i serotoniny, które regulują aktywność osi mózg-jelita-mikrobiota. Doświadczenia wykonane na modelach zwierzęcych z indukowanym udarem i stwardnieniem rozsianym sugerują, że zmiany mikrobioty jelitowej wywołują zwiększoną aktywność układu immunologicznego, pośrednio wpływając na funkcje mózgu [2, 6].

Sugeruje się, że czynniki zapalne mogą sprzyjać powstaniu depresji, prawdopodobnie przez zmianę szlaku przemiany tryptofanu, który zamiast do serotoniny jest przekształcany do kinureniny, mającej toksyczny wpływ na układ nerwowy. Niedobór serotoniny może mieć kluczową rolę w rozwoju depresji [22]. Przewlekły stan zapalny w depresji może powodować nieszczelność bariery jelitowej (zespół przeziąkliwego jelita), umożliwiając przedostanie się bakterii i ich metabolitów do krążenia obwodowego, a tym samym potęgując aktywność układu immunologicznego. Interleukiny prozapalne aktywują reakcję stresową poprzez stymulację wydzielania kortykoliberyny z podwzgórza i aktywację osi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej ze wzrostem sekrecji ACTH z przysadki i glikokortykoidów z nadnerczy. Zastosowanie metod biologii molekularnej umożliwiły identyfikację bakterii występujących w jelitach osób z depresją. Stwierdzono,

Potencjalna korelacja zmian mikrobioty ze spektrum autyzmu i w chorobie Parkinsona

Badania dzieci ze spektrum autyzmu wykazały, że u ponad połowy pacjentów występują częste zaburzenia żołądkowo-jelitowe sugerujące wpływ mikrobioty na rozwój tego schorzenia. Stwierdzono, że u dzieci ze spektrum autyzmu występuje nieprawidłowy stosunek bakterii *Firmicutes* (wzrost) do bakterii *Bacteroides* (spadek), który może wpływać na rozwój tego schorzenia [12, 20]. Zaobserwowano także u tych dzieci odmienne preferencje smakowe, sugerujące zróżnicowany skład mikrobioty syntetyzującej metabolity neurotransmiterów – dopaminy, serotoniny, glutaminianu [21]. Zaburzenia mikrobioty prowadzące do zmian w prawidłowym działaniu neurotransmiterów mogą być jednym z ważnych czynników wpływających na funkcje poznawcze w depresji i spektrum autyzmu.

Najnowsze badania prowadzone na modelu myszy pozwoliły na identyfikację sposobu komunikacji pomiędzy mikrobiotą i mózgiem w przypadku schorzeń takich jak choroba Parkinsona i spektrum autyzmu. Badania prowadzone na modelu gryzoni wskazują, że stan zapalny u ciężarnych myszy stymuluje bakterie jelitowe do aktywacji limfocytów T pomocni-

czych 17 (Th17), wydzielających interleukinę 17 (Il-17), która po przekroczeniu bariery łożyskowej trafia do mózgu płodu i prowokuje zachowania autystyczne.

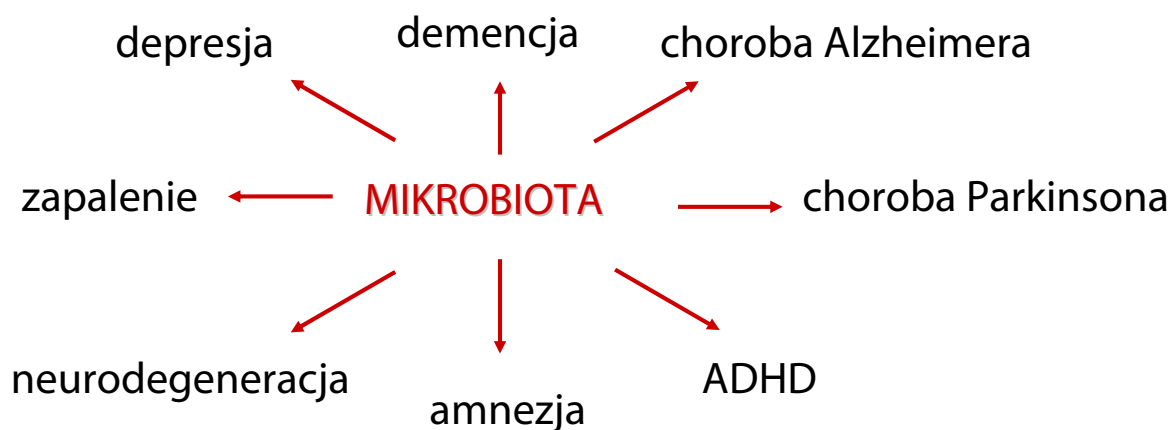
Specyficzne szczepy *Escherichia coli* oraz *Salmonella spp.* syntetyzują amyloidowe białko nazywane „curli” (skręcone, kędzierzawe), które zaburza prawidłową strukturę innych białek, także alfa-synukleiny, transportowanej przez nerw błędny do mózgowia. Białka amyloidowe prawdopodobnie mają udział w patogenezie chorób: Alzheimerera, Parkinsona i Huntingtona, a białko „curli” zaliczane jest do grupy charakterystycznych i powtarzalnych wzorców molekularnych związanych z elementami budowy i metabolizmu licznych patogenów, na

Wyniki tych badań dają nadzieję na możliwość zastosowania bakterii jelitowych do poprawy jakości życia pacjentów. Przykładem mogą być bakterie *Akkermania muciniphila* syntetyzujące nikotynamid – witaminę B₃, która prawdopodobnie przechodzi do mózgu i łagodzi objawy zaburzeń neuromotorycznych u myszy [20].

Podsumowanie

Intensywne badania mikrobioty w ostatnich kilkunastu latach przyniosły wiele obiecujących wyników wskazujących na istotną rolę mikroflory jelitowej w regulacji osi mózgowo-jelitowej u ludzi i zwierząt. Stwierdzono także, że zaburzenie osobniczego skła-

Schemat 2. Zaburzenia osi mózg-jelita-mikrobiota.



które jest narażony organizm (pathogen-associated molecular pattern). Są to struktury drobnoustrojów chorobotwórczych (składniki ściany komórkowej bakterii gram-dodatnich, błony komórkowej bakterii gram-ujemnych), rozpoznawanych przez układ odpornościowy, szczególnie receptory TLR2 (*Toll-like Receptor 2*) aktywujących proces zapalny. Nieprawidłowo wykształcona alfa-synukleina towarzyszy chorobie Parkinsona, która jest zaburzeniem układu motorycznego rozwijającym się na skutek zwyrodnienia komórek nerwowych istoty czarnej prądkowia syntetyzujących dopaminę.

du i liczebności mikrobioty wiąże się z obecnością różnych chorób ogólnoustrojowych (Schemat 2). Szczególnie dużo badań poświęcono poznaniu roli mikroflory w etiologii chorób neurodegeneracyjnych i neurologicznych, ale uzyskane wyniki powinny być zweryfikowane na liczniejszych grupach pacjentów. Interesujące wyniki z badań na modelach zwierzęcych mogą być inspiracją do dalszych badań.

Bibliografia:

1. Clapp M., Aurora N., Herrera L., Bhatia M., Wilen E., Wakefield S. (2017) Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and Practise*, 7:987-993. doi: 10.4081/cp.2017.987.
2. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. (2020) The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurology*, 19:174-194.
3. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. (2013) The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 341:6141-6155.

4. Goulet O. (2015) Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutrition Reviews* 73:32-40.
5. Gur T.L., Shay L., Palkar A.V. et al. (2017) Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offsprings. *Brain Behavior and Immunity*, 64:50-58.
6. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S. et al. (2013) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155:1451–1463.
7. Krga I. (2022) Therapeutics and microbiota. *Microbiota in Health and Disease*, 4:762-774.
8. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. (2016) The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8:51-61. doi 10.1186/s13073-016-0307-y
9. Moloney G.M., Clarke G., Cryan J.F. (2022) Gut-microbiota axis and the microbiome. *Microbiota in Health and Disease*, 4:769-775.
10. Needham B.D., Funabashi M., Adame M.D. (2022) A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behavior in mice. *Nature*, 602: 647-653.
11. Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. (2011) Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology&Motility*, 3:255-261, doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x
12. Ozcan E., Hsiao E.Y. (2022) Are changes in the gut microbiome a contributor or consequence of autism-why not both? *Cell Report Medicine*, 3:1-3.
13. Pan R., Wang L., Xu X. et al. (2022) Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. *Nutrients*, 14: 3704-3732, doi 10.3390/nu14183704.
14. Patel K., Konduru K., Patra A.K. et al. (2015) Trends and determinants of gastric bacterial colonization of preterm neonates in a NICU setting. *Plos One*, 10:114664-114685. DOI:10.1371/journal.pone.0114664.
15. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464:59–65.
16. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. (2014) The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiological Review*, 38:996-1047.
17. Shafquat A., Joice R., Simmons S.L., Huttenhower C. (2014) Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends in Microbiology*, 22:261–266.
18. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. (2012) *Nature*, 486:207–214.
19. Thursby E., Juge N. (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474:1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510.
20. Wong C.G., Montgomery J.M., Taylor M.W. (2021) The gut-microbiota-brain axis in autism spectrum disorders. In: Ed. Grabucker A.M. Exon Publications Copyright, Brisbane (AU).
21. Yap C.X., Henders A.K., Alvares G.A. et al. (2021) Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell*, 184:5916-5931.
22. Żakowicz J., Bramorska A., Zarzycka W., Kovbasiuk A., Kuć K., Brzezicka A. (2020) Wpływ mikrobioty jelitowej na mózg, funkcje poznawcze i emocje. *Kosmos*, 326:45-58