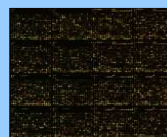




CENTRE OF  
POSTGRADUATE  
MEDICAL EDUCATION

# Rola mikrobiomu jelitowego

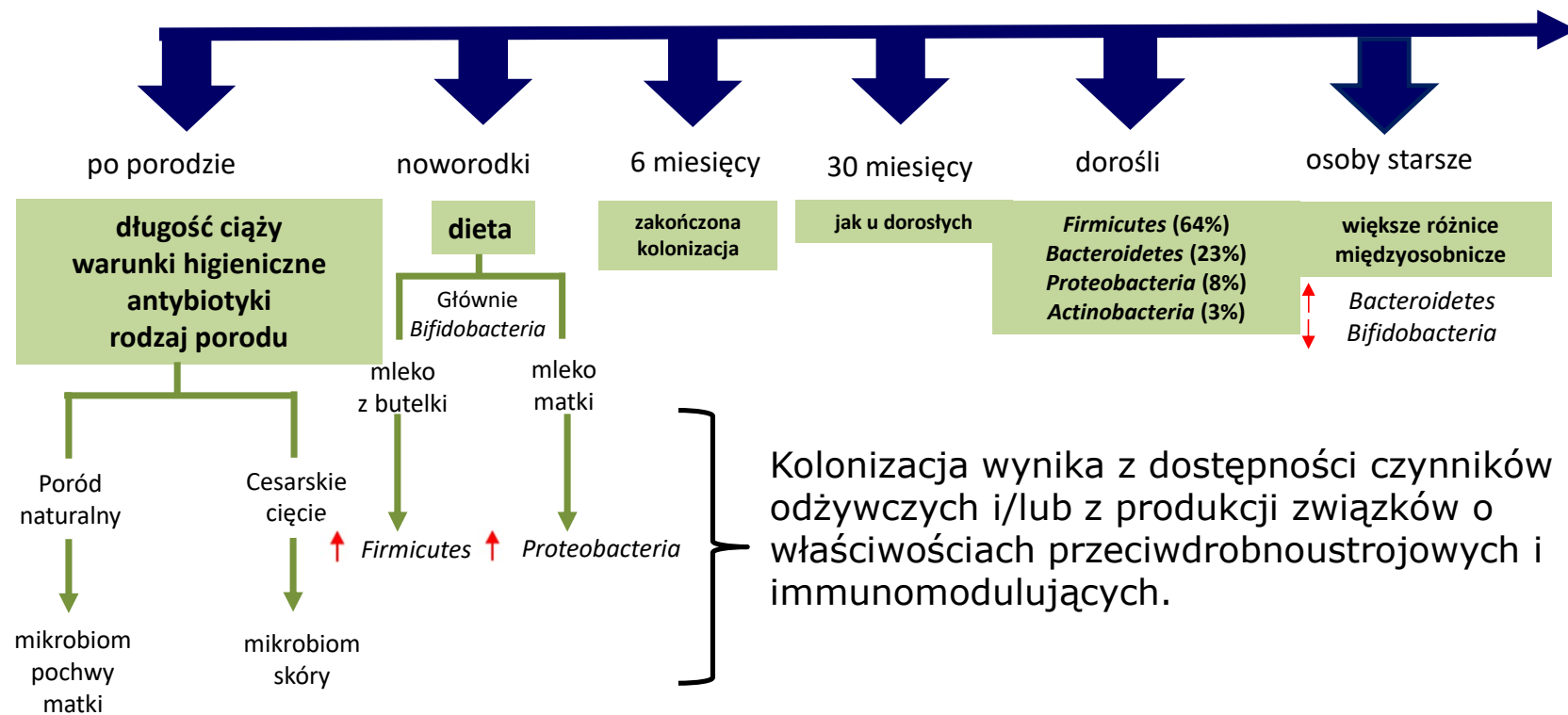


Jerzy Ostrowski, [jostrow@warman.com.pl](mailto:jostrow@warman.com.pl)  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, CMKP  
Zakład Genetyki, NIO-PIB

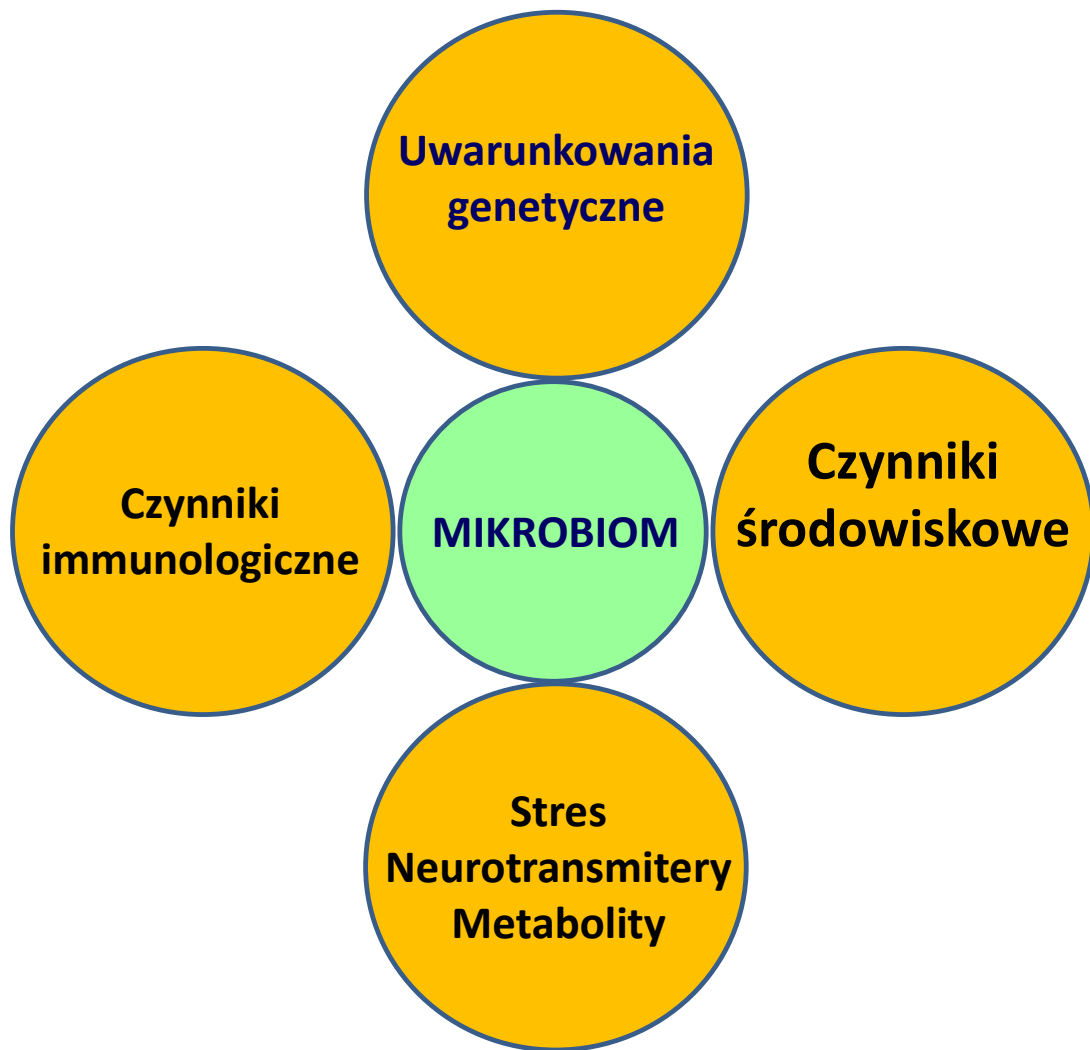
- Pojęcie „**mikrobioty**” („**mikroflory**”) odnosi się do zestawu mikroorganizmów obecnych w badanej niszy;
- Pojęcie „**mikrobiomu**” odnosi się do mikroorganizmów oraz ich genomów i warunków środowiskowych danej niszy.

- Florę bakteryjną ludzkiego organizmu stanowi > 40 bilionów komórek, o masie ~200g, a stosunek komórek bakteryjnych do ludzkich wynosi jak 1,3:1;
- Skład mikroflory jest powiązany z lokalizacją anatomiczną;
- Większość bakterii zasiedlających organizm człowieka znajduje się w jelitach, z których 90-95% jest przedstawicielami gromad *Firmicutes* i *Bacteroidetes*.

# Zmiany mikrobiomu jelitowego na przestrzeni życia człowieka



# Czynniki modulujące skład mikrobiomu jelitowego człowieka



## Egzogenne

- **Dieta**, pre i probiotyki
- IPP, H<sub>2</sub>-blokery
- Antybiotyki
- Prokinetyki
- NLPZ
- Opioidy
- Środki przeczyszczające

## Endogenne

- HCl
- Tlen
- Perystaltyka
- Śluz
- Sekrecja pp

# Funkcje mikrobiomu jelitowego

## metaboliczne

- produkcja SCFA
- synteza witamin (K, B12)
- usprawnienie wchłaniania wapnia, manganu, żelaza
- rozkład polifenoli, choliny, aminokwasów
- metabolizm kwasów żółciowych
- produkcja poliamin
- metabolizm ksenobiotyków (leków)

## obronne

- konkurencja z patogenami
- sekrecja przeciwbakteryjnych czynników (bakteriocyny, mleczan)
- nasilanie produkcji białek przeciwbakteryjnych (lektyny, defensyny)
- sekrecja slgA

## troficzne

- regulacja rozwoju nabłonka jelitowego (unaczynienia, krypt)
- utrzymywanie integralności bariery nabłonkowej
- rozwój i regulacja układu immunologicznego
- stymulacja perystaltyki jelit
- wpływ na narządy odległe (CUN, wątroba)

## Relacje między gospodarzem a bakteryjną florą jelitową

- Komensalizm
- Korzystna symbioza

Bakterie „prozdrowotne”

*Faecalibacterium*  
*Ruminococcus*  
*Lactobacillus*  
*Blautia*  
*Prevotella*  
*Akkermansia*  
*Roseburia*

Udział w trawieniu, produkcja SCFA,  
witamin, metabolitów, aktywność  
przeciwnowotowowa

- Zakażenie  
oportunistyczne

Bakterie potencjalnie  
szkodliwe (patobionty)

*Clostridium difficile*  
*Helicobacter pylori*  
inwazyjne *E. coli*  
*Proteus*  
*Klebsiella*  
*Enterococcus*  
*Staphylococcus*

Produkcja toksyn

# Fermentacja beztlenowa

## SUBSTRATY:

skrobia, pektyny, celuloza, ksylan

## Produkty pośrednie:

bursztynia, mrówczan, mleczan

(*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*  
*Streptococcus*)

## Produkty końcowe

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe  
maślan    octan    propionian

Mechanizmy usuwania wodoru  
octan    metan    H<sub>2</sub>S

↑  
*Firmicutes*

↑  
*Bacteroidetes*  
*Firmicutes*

↑  
*Bacteroidetes*

↑  
*Bacteroidetes*  
*Firmicutes*

↑  
*Methanobrevibacter*  
*smithii*

↑  
*Desulfovibrio*



## Jelita stanowią największy narząd odpornościowy człowieka

### Barierę śluzówkową tworzą:

- **Komórki nabłonkowe** produkują cytokiny i chemokiny; **komórki kubkowe** produkują śluz; **komórki Panetha** produkują lizozym, defensyny i kryptidyny.
- **Śódnabłonkowe komórki dendrytyczne** eliminują egzogenne patogeny i promują różnicowanie T CD4+ blaszki właściwej w kierunku Tregs.

Bariera śluzówkowa podlega zwrotnej regulacji z mikrobiomem jelitowym

### Eubioza

Równowaga mikrobioty jelitowej – reguluje wrodzoną i adaptacyjną, miejscową i ogólnoustrojową, immunologiczną równowagę gospodarza

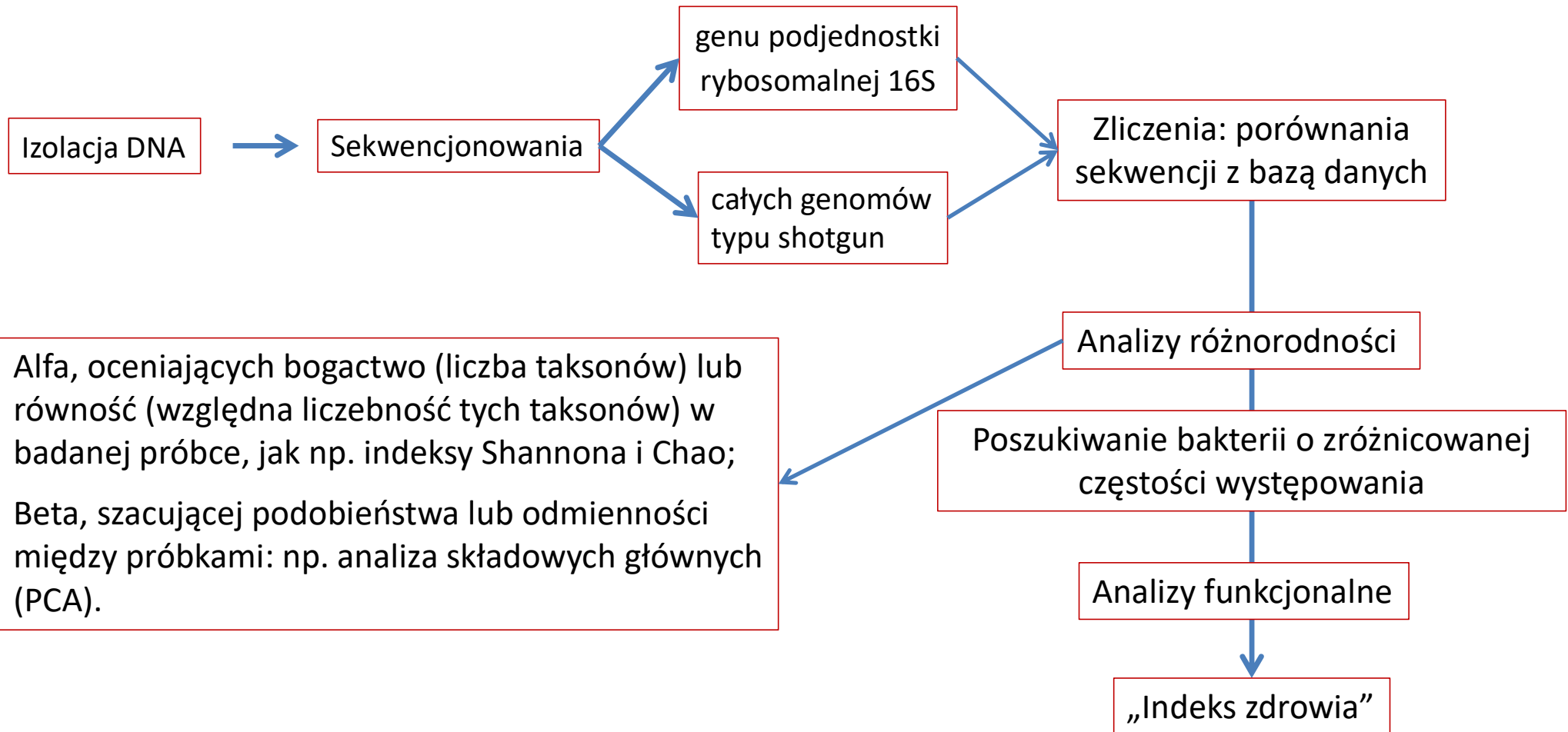
### Dysbioza

↓ bioróżnorodność mikroflory, ↑ namnażania patobiontów – uwalnia do krwioobiegu bakterie jelitowe, metabolity i związki czynne biologicznie → zapalenie i zaburza tolerancję immunologiczną

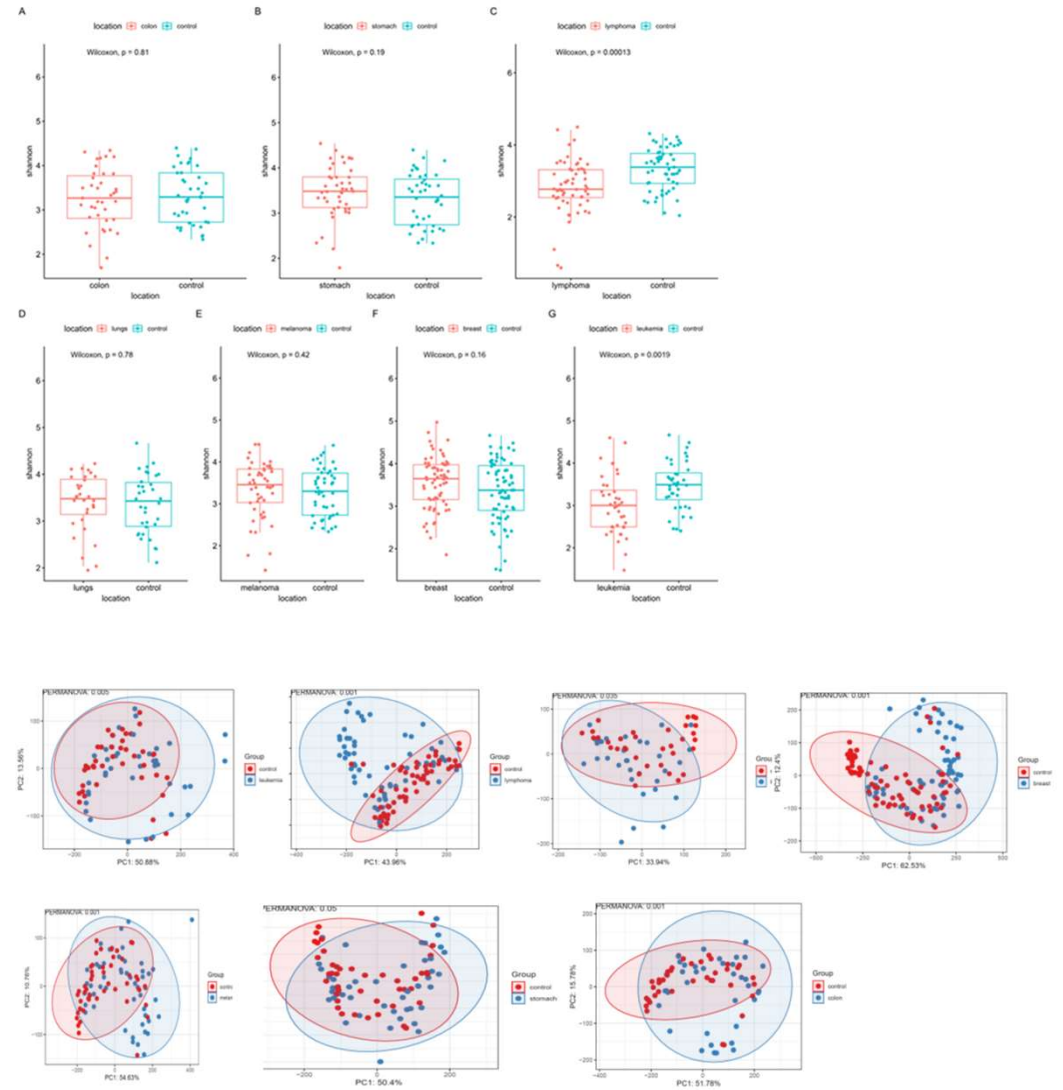
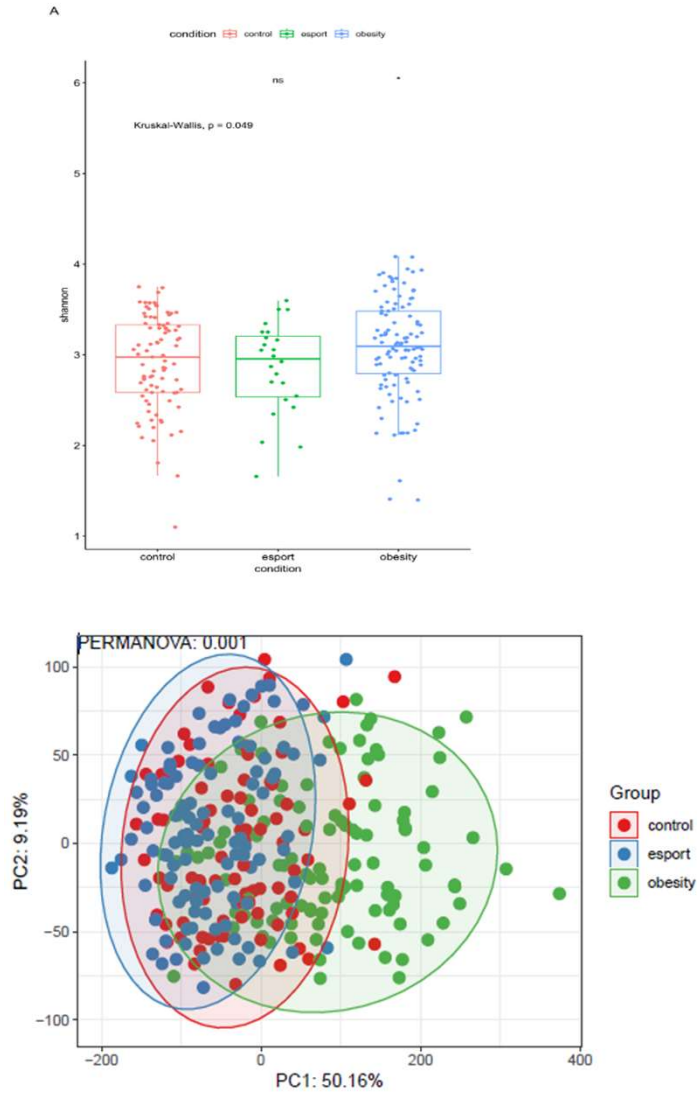
## Dysbioza towarzyszy rozwojowi licznych chorób:

- **Otyłość, zespół metaboliczny;**
- **raka jelita grubego;**
- **nieswoiste choroby zapalne jelit;**
- mukowiscydoza;
- nadciśnienie tętnicze, miażdżyca;
- cukrzyca;
- choroba Parkinsona i Alzheimerera, stwardnienie rozsiane, autyzm.

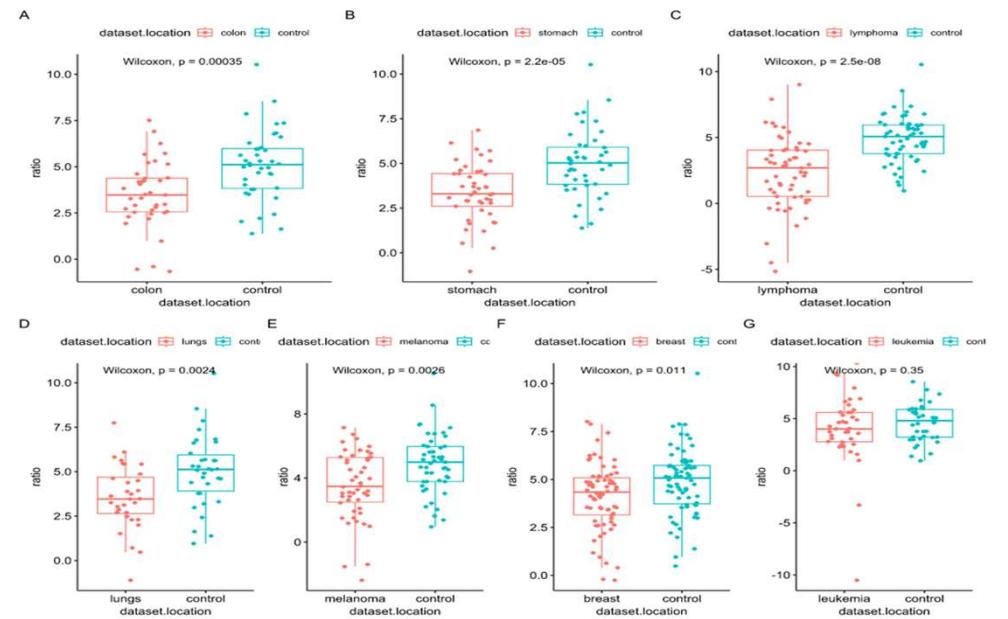
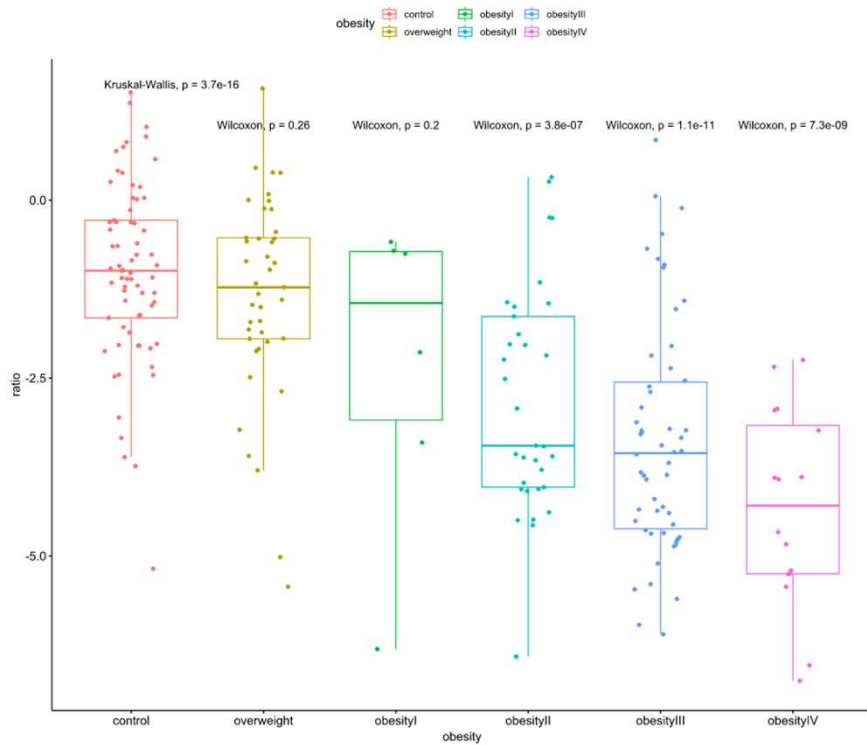
# Metodologia analiz metagenomicznych



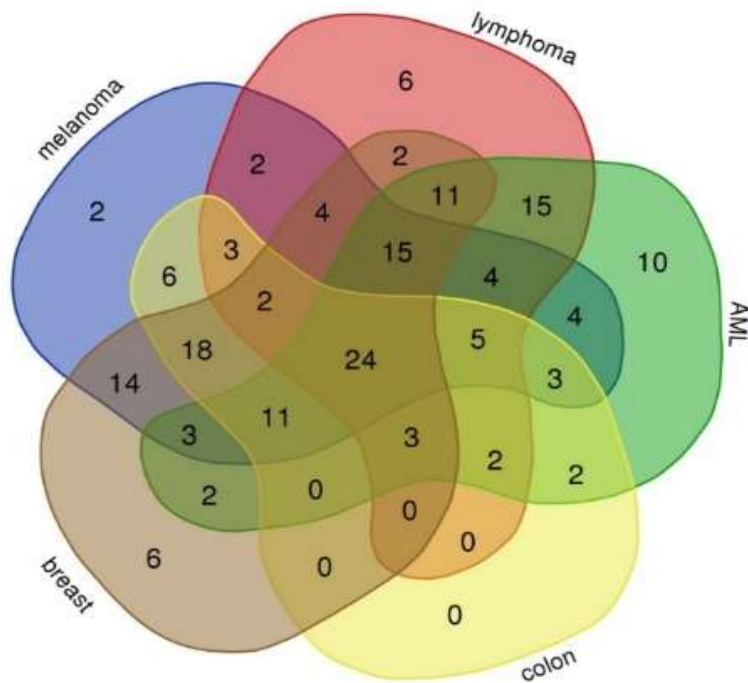
# Alfa i beta różnorodność w otyłości i nowotworach złośliwych



# „Indeks zdrowia” w otyłości i nowotworach złośliwych



Liczby bakterii o różnicującej częstości występowania między grupami kontrolnymi i nowotworowymi



- Rak piersi – 115
- Rak jelita grubego – 79
- Ostra białaczka szpikowa – 114
- Chłoniaki – 98
- Czerniak – 120
- Rak żołądka – 2
- Rak płuca – 2

Obfitość *Faecalibacillus intestinalis* była  
znamiennie niższa w 7, a *Anaerostipes hadrus*  
– w 6 podgrupach nowotworowych w  
podrównaniu do osób z podgrup kontrolnych.

## Czy badania metagenomiczne mają znaczenie kliniczne?

- Interakcje między mikrobiotą jelitową a gospodarzem, jak między składowymi mikrobioty są na tyle zindywidualizowane i złożone, że wnioskowanie z analiz pojedynczych osób jest klinicznie nieprzydatne.

## W praktyce, nie ma gatunków wspólnych dla wszystkich osób w badanej populacji:

- 30-40 gatunków składa się na 99% wszystkich bakterii flory jelitowej pojedynczego człowieka;
- W 3000 próbek stolca Europejczyków zidentyfikowano tylko 17 bakterii obecnych w >95% badanych próbek;
- W stolcu 1135 Holendrów 469 (73%) spośród 639 gatunków wykazano u mniej niż 10 osób



Dziękuję

[jostrow@warman.com.pl](mailto:jostrow@warman.com.pl)