
NIESWOISTE

ZAPALENIA JELIT

Częstość występowania nieswoistych zapaleń jelit (NZJ)

jest szczególnie wysoka w krajach zachodnich: występują

one u około trzech na 1000 osób mieszkających w Ameryce

Północnej, Oceanii i wielu krajach europejskich¹. W krajach

wschodzących liczba zachorowań rośnie wraz z postępowaniem

urbanizacji. Chociaż u pacjentów z NZJ opisywano dysbiozy

o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym,

nie wiadomo jeszcze, czy stanowią one przyczynę choroby,

czy jej skutek.

Czy odgrywają one rolę w zakresie wywoływania stanu

zapalnego, jego utrzymywania się albo jego stopnia nasilenia,

tworząc tym samym błędne koło?

Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16

¹Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16

SPIS TREŚCI



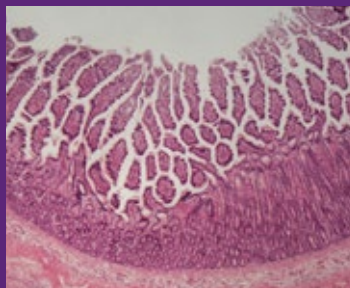
1

DYSBIOZA W NZJ

Charakterystyka dysbiozy
bakteryjnej w NZJ
Str. 5

Każdy przypadek NZJ
ma własny wirus
Str. 6

Związek pomiędzy
dysbiozą grzybiczą
i środowiskiem
Str. 7



2

PATOFIZJOLOGIA DYSBIOZY

Rola nabłonka jelitowego
i wrodzonej odpowiedzi
immunologicznej
Str. 8

Nacisk na rolę peptydów
przeciwdrobnoustrojowych
Str. 10



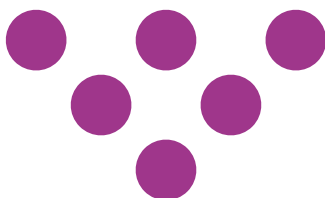
3

JAKĄ ROLĘ MOŻE ODGRYWAĆ MODULACJA MIKROBIOTY?

Przeszczep mikrobioty
jelitowej: mieszane
rezultaty
Str. 11

Stosowanie probiotyków:
wyróżniający się szczep
VSL#3
Str. 12

WYWIAD Z EKSPERTEM
Prof. Philippe Seksik Str. 14

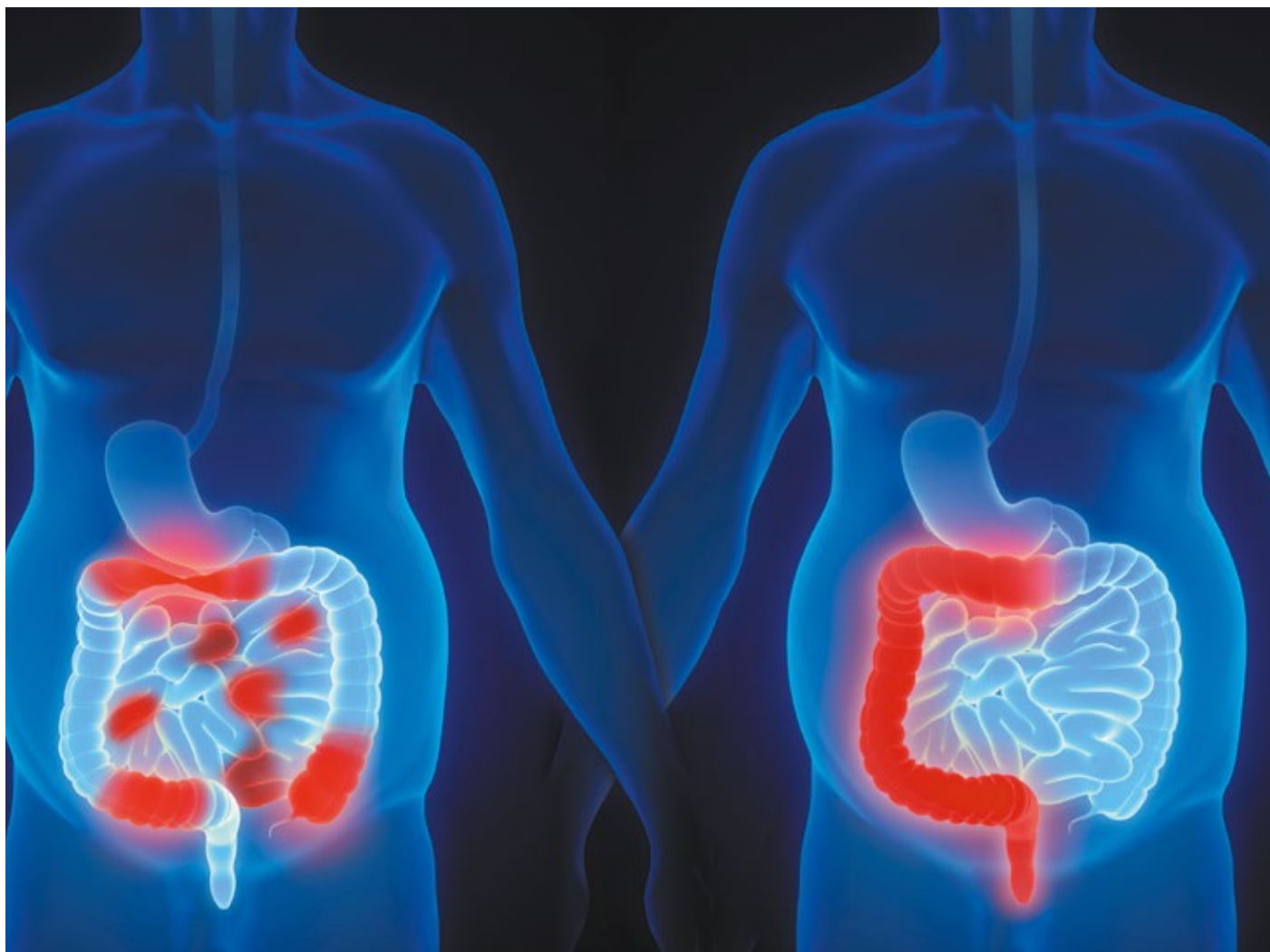


1



DYSBIOZA W NZJ

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) charakteryzuje stan zapalny ścian układu pokarmowego, który może obejmować cały przewód pokarmowy (choroba Leśniowskiego-Crohna) albo być ograniczony do odbytnicy i okrężnicy (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG). Są one związane ze zmniejszeniem bioróżnorodności i składu mikrobioty bakteryjnej, grzybiczeji wirusowej, co do których uważa się, że odgrywają rolę w patogenezie lub progresji choroby.



Charakterystyka dysbiozy bakteryjnej w NZJ

Z NZJ związana jest podwójna dysbioza bakterii jelitowych, charakteryzująca się zmniejszeniem liczebności szczepów wywołujących korzystne działanie i zwiększeniem liczebności szczepów patogennych.

Te zaburzenia składu mikrobioty mogą stanowić zarówno przyczynę, jak i skutek tych zaburzeń, tworząc tym samym błędny krąg.



Escherichia coli

U pacjentów z NZJ zaobserwowano zmiany strukturalne i funkcjonalne mikrobioty jelitowej. Skład jest również różny w przypadku pacjentów przechodzących ostry epizod w porównaniu z pacjentami przechodzącymi remisję².

ZMNIJSZENIE LICZBY KORZYSTNYCH BAKTERII I WZROST LICZBY PATOGENÓW

Pierwsza cecha: zmniejszenie stosunku liczby bakterii typu Firmicutes/Bacteroidetes. Obserwuje się zmniejszenie liczby niektórych korzystnych bakterii typu

Firmicutes, na przykład zmniejszenie liczby *Faecalibacterium prausnitzii*, bakterii komensalnych wykazujących właściwości przeciwzapalne, w przypadku których zmniejszenie liczby wydaje się być markerem choroby Leśniowskiego-Crohna³; zmniejszenie liczby bakterii Firmicutes powszechnie obserwowane u pacjentów z NZJ⁴; znaczące zmniejszenie liczby *Bacteroides fragilis* (Bacteroidetes), bakterii, w przypadku których udowodniono działanie ochronne w modelach mysich wywołanego zapalenia jelita⁵.

U pacjentów przechodzących ostrą fazę NZJ występuje również mniejsza liczba bakterii *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* i *Bifidobacterium*².

Druga cecha: nadmiar potencjalnie szkodliwych drobnoustrojów, w szczególności klasy Gammaproteobacteria i typu Actinobacteria.

U jednego na trzech pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna błona śluzowa jest atakowana przez szczep *Escherichia coli* nazywany adherentno-inwazyjnym szczepem *Escherichia coli* (*Adherent-invasive Escherichia coli*, AIEC)⁶. W przeciwieństwie do innych czynników zakaźnych, szczepy te są w stanie przekroczyć śluzową barierę jelitową, przyłączyć do niej, a następnie zaatakować komórki nabłonka jelita oraz przetrwać i namnażać się w makrofagach. Prowadzi to do wydzielania dużych ilości TNF α , co z kolei powoduje stan zapalny.

DYSBIOZA: PRZYCZYNA CZY SKUTEK NZJ?

Podjeżdza się, że ta dysbioza bakterii jelitowych, która wydaje się być markerem NZJ, odgrywa rolę w patogenezie choroby.

Badanie przeprowadzone na myszach z predyspozycjami genetycznymi w kierunku WZJG wykazało dwustronną relację pomiędzy tą chorobą i dysbiozą jelitową⁶. Dysbioza bakteryjna może zatem nie tylko przyczynić się do pojawienia się NZJ, ale również może być wtórnym następstwem zapalenia jelit.

Formułowane różne hipotezy, mające wyjaśnić to podwójne zjawisko: niektóre gatunki z typu Firmicutes mają właściwości przeciwzapalne i są głównymi producentami krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (short-chain fatty acids, SCFA) – w szczególności maślanu – które stanowią główny substrat do produkcji energii dla kolonocytów. Co więcej, zmniejszenie liczby bakterii typu Firmicutes może wywoływać albo nasilać miejscowe stany zapalne poprzez spadek stężenia cytokin przeciwzapalnych (kluczowych regulatorów odporności błony śluzowej) lub zmianę działania bariery okrężnicy w wyniku niedoboru krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych⁴.

² Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. *Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention*. *Nutrients*. 2017 Aug 30;9(9), pii: E962. doi: 10.3390/nu9090962

³ Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. *Crohn's disease*. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755

⁴ Kho ZY, Lal SK. *The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease*. *Front Microbiol*. 2018 Aug 14;9:1835

⁵ Coretti L, Natale A, Cuomo M et al. *The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease*. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:8392523

⁶ Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd et al. *Functional characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice*. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar 3;2(4):468-481. eCollection 2016 Jul.

Każdy przypadek NZJ ma własny wirom

Oprócz bakterii mikrobiota jelitowa składa się również z wirusów. Choć badania ukierunkowane na wirusy wciąż są rzadkością, występowanie albo brak niektórych rodzin wydaje się być swoistym markerem choroby Leśniowskiego-Crohna i WZJG.

Drugim składnikiem mikrobioty, który może mieć związek z NZJ jest wirom (wirusowa składowa mikrobioty), składający się zarówno z wirusów zakażających eukarionty i bakteriofagów zakażających komórki bakteryjne, które najczęściej są przedmiotem badań.

U pacjentów z NZJ obserwowano dysbiozę tego wiromu: utratę różnorodności w połączeniu z większą zmiennością wirusów jelitowych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii w 2015 r. stwierdzono również zwiększenie liczby i różnorodności wiromu jelitowego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna albo WZJG⁷.

WPŁYW BAKTERIOFAGÓW NA MIKROBIOTĘ BAKTERYJNĄ

Bakteriofagi są dziesięciokrotnie liczniejsze niż bakterie i są zaangażowane w działanie mikrobioty poprzez kontrolowanie liczby i różnorodności bakterii, co prowadzi do działania ochronnego albo szkodliwego: u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozwój bakteriofagów Caudovirales powiązany jest ze zmniejszeniem różnorodności bakterii i może wpływać na dysbiozę bakteryjną i zapalenie jelit⁸.

SYGNATURA WIROMU

Podczas gdy badania wiromu stanowią rzadkość, badania ukierunkowane na wirusy eukariotyczne są jeszcze radsze. W ramach jednego z nich porównano błonę śluzową jelita zdrowych osób z grupy kontrolnej z błoną śluzową jelita nieleczonych młodych pacjentów, u których wcześniej rozpoznano NZJ⁸, i zasugerowano, że niektóre wirusy zakażające eukarionty mogą wpływać na początek zapalenia jelit i patogenezę

NZJ, przy czym konkretna sygnatura zależy od choroby: u pacjentów z WZJG występowało więcej wirusów z rodziny Hepadnaviridae niż u osób z grupy kontrolnej i pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a mniej wirusów z rodziny Polydnaviridae i Tymoviridae,

u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna występowała większa liczba

Hepeviridae (rodzina wirusów obejmująca na przykład HEV) i mniejsza liczba wirusów Virgaviridae w porównaniu do osobników z grupy kontrolnej. Nabycie wiromu o takich sygnaturach jest możliwe na wczesnym etapie życia (na przykład poprzez dietę), a w późniejszym czasie może zwiększyć podatność gospodarza na NZJ⁸.



⁷ Zuo T, Kamm MA, Colombel JF et al. *Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;15(7):440-452

⁸ Ungaro F, Massimino L, Furfaro F et al. *Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease*. Gut Microbes. 2019;10(2):149-158

Związek pomiędzy dysbiozą grzybiczą i środowiskiem

Przeprowadzono znacznie mniej badań grzybiczej części mikrobioty jelitowej (czyli mykobioty) niż części bakteryjnej, jednak ona również może mieć wpływ na chorobę, ponieważ u pacjentów z NZJ obserwowano również dysbiozę grzybiczą. Wspominano o możliwych współzależnościach pomiędzy bakteriami i grzybami.

Wygłąda na to, że u pacjentów z NZJ zmiany zachodzą nie tylko w bakteryjnych i wirusowych składnikach mikrobioty. Wydaje się, że dochodzi również do zaburzeń mykobioty, tj. wszystkich grzybów występujących w ekosystemie jelitowym.

ZABURZENIA MIKROBIOTY

W wyniku badania przeprowadzonego z udziałem 235 pacjentów z NZJ i 38 zdrowych osób z grupy kontrolnej zwrócono uwagę na występowanie dysbiozy grzybiczej u chorych pacjentów – zwiększenie stosunku liczebności Basidiomycetes do Ascomycetes, zmniejszenie odsetka *Saccharomyces cerevisiae* i wzrost odsetka *Candida albicans*⁹. Uważa się, że u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozwój grzybów zachodzi kosztem bakterii, wywołując zmniejszenie ich różnorodności.

Ponadto wydaje się, że również oddziaływanie pomiędzy tymi dwoma królestwami (bakterii i grzybów) ulegają ograniczeniu w porównaniu z oddziaływaniami obserwowanymi u zdrowych uczestników, uwydatniając tym samym zmiany zachodzące pomiędzy królestwami charakterystyczne dla NZJ. Chociaż dane dotyczące części mikrobioty złożonej z grzybów są wciąż bardzo niekompletne, te wstępne wyniki sugerują, że mykobiota odgrywa rolę w patogenezie NZJ. Dysbioza ta, charakteryzująca się zmianami w zakresie bioróżnorodności i składu, kumuluje się z dysbiozą bakteryjną.



CZY PRZYCYNĄ TEJ DYSBIOZY MOŻE BYĆ URBANIZACJA?

W międzyczasie niektóre zespoły badawcze skoncentrowały się na powiązaniu obserwowanym pomiędzy gwałtownym postępowaniem urbanizacji i wzrostem częstości występowania chorób autoimmunologicznych, w tym NZJ⁷. Wysunięto kilka hipotez, w tym jedną dotyczącą mykobioty: zachodnia dieta, bogata w węglowodany, sprzyja rozwojowi grzybów rodzaju *Candida* w jelitach; wpływ zanieczyszczeń atmosferycznych na obszarach miejskich może powodować zmniejszenie bioróżnorodności grzybów; jakość powietrza w miastach, które zawiera mniej niektórych przetrwalników (*Actinomyces*, *Botrytis*...) niż powietrze na obszarach wiejskich. Wydaje się, że urbanizacja nie tylko wpływa na mykobiotę, ale może również być powiązana z dysbiozą innych społeczności drobnoustrojów (bakterii, wirusów, pasożytów...).

ROLA HELMINTÓW JELITOWYCH^{7, 10}

Helminy to robaki pasożytnicze. Zalicza się do nich nicienie (obleńce) i płazińce (robaki płaskie).

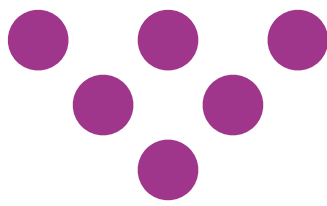
●
Brak helmintów został powiązany z rozwojem NZJ, podczas gdy wydaje się, że ich obecność zapobiega rozwojowi NZJ.

●
Prawdopodobnie pełnią one rolę immunoregulacyjną w mikrobiocie jelitowej (wykształcenie mechanizmów przeciwzapalnych, większe wydzielanie śluzu i płynu w świetle jelita...).

●
Spożycie jaj robaków z gatunku *Trichuris suis* może powodować działanie ochronne przeciwko NZJ.

⁹ Sokol H, Leducq V, Aschard H et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. 2017 Jun

¹⁰ Helmbj H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand? BMC Immunol. 2015 Mar 26;16:12. doi: 10.1186/s12865-015-0074-3



2

PATOFIZJOLOGIA DYSBIOZY

Dysbioza obserwowana w przypadku NZJ może być powiązana ze zmianami nabłonka jelitowego, który nie jest już w stanie odgrywać roli bariery, a także z rozregulowaniem miejscowej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, co sprzyja występowaniu stanu zapalnego. Wyjaśnienia skupiają na peptydach przeciwdrobnoustrojowych.

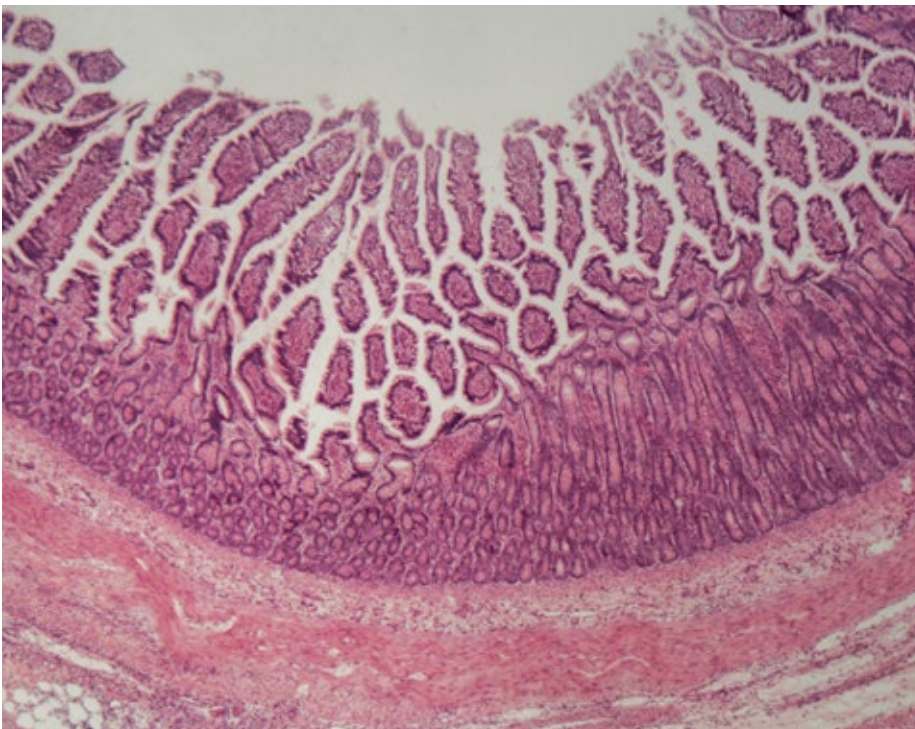
Rola nabłonka jelitowego i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej

Zmiany w barierze jelitowej obserwowane u pacjentów z NZJ mogą stanowić wyjaśnienie patofizjologii dysbiozy: zmianom ulega nie tylko ta bariera mechaniczna, ale również jej pierwsza linia obrony immunologicznej.

Poza wchłanianiem jonów, wody i innych składników odżywczych, bariera jelitowa służy również jako osłona, która zapobiega przedostawaniu się bakterii do światła jelita. Jednak jej przenikalność wzrasta w ostrych fazach choroby Leśniowskiego-Crohna, co sprzyja przemieszczaniu się bakterii przez wydzielinę oraz rozwojowi miejscowych stanów zapalnych⁵.

ROLA BARIERY JELITOWEJ

Ewentualne przyczyny: zmiana połączeń ścisłych kadheryn nabłonka jelitowego (glikoprotein odgrywających rolę w przyleganiu do siebie komórek); zaangażowanie niektórych czynników transkrypcyjnych¹¹ związanych z regeneracją nabłonka. Inne omawiane mechanizmy obejmują warstwę wydzieliny jelitowej, której grubość powstrzymuje bakterie patogenne, jednak ulega ona znaczącemu zmniejszeniu u pacjentów z NZJ. Zjawisko to można wyjaśnić zmianami w zakresie komórek kubkowych wytwarzających wydzielinę, których zaburzenia prowadzą do wystąpienia zapalenia jelita grubego w modelach mysich. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna można je wyjaśnić również upośledzeniem czynności komórek Panetha, znajdujących się na dnie krypt jelita cienkiego, które jak wiadomo biorą udział w homeostazie, oraz ochronną rolą wydzieliny jelitowej związanej z wydzielaniem substancji przeciwdrobnoustrojowych^{5,11}.



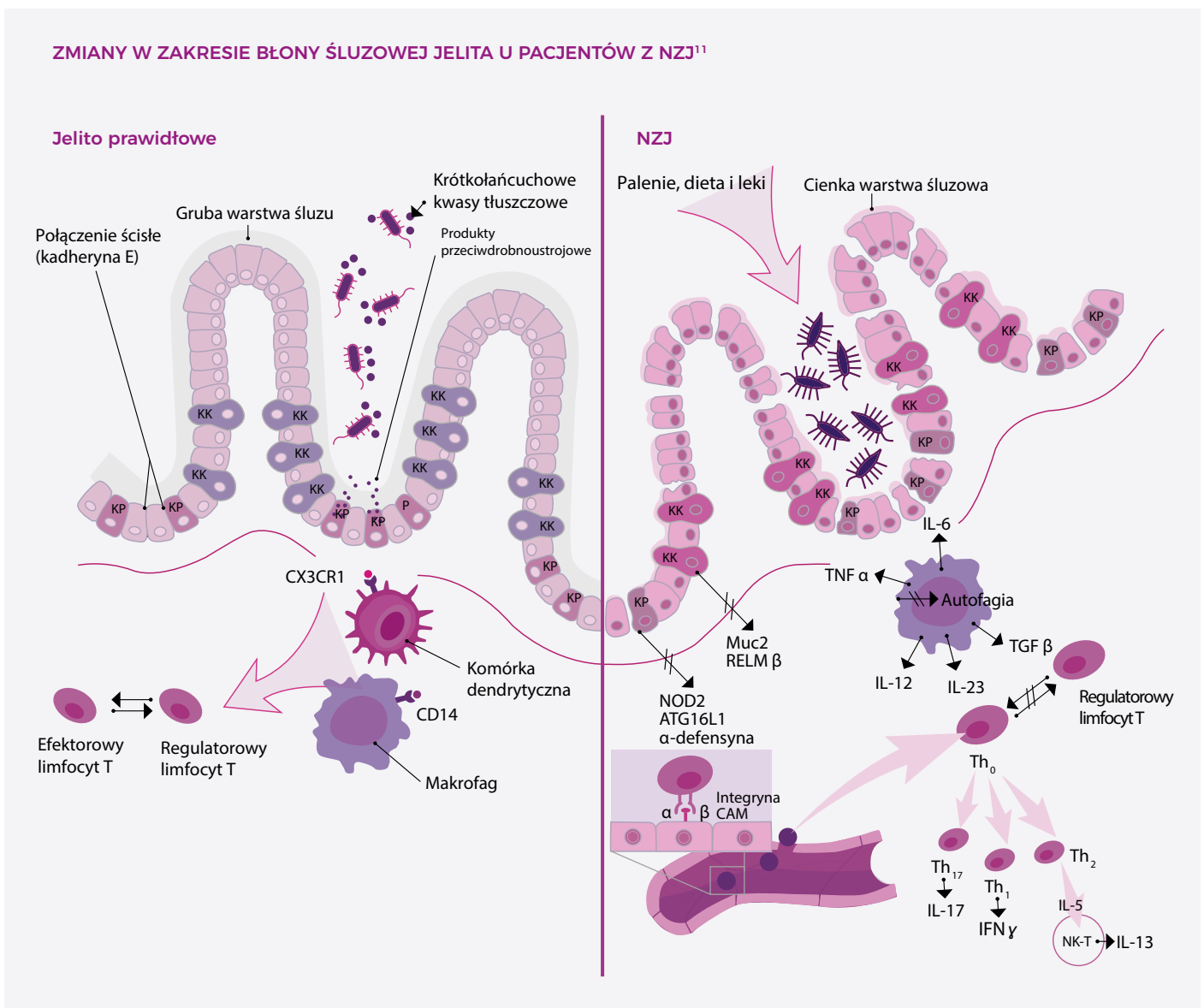
**PIERWSZA LINIA OBRONY
UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO**

W piśmiennictwie naukowym wspomina się również o kilku mechanizmach obejmujących wrodzoną odporność, mianowicie o komórkach dendrytycznych, makrofażach, wrodzonych komórkach limfoidalnych i neutrofilach. Komórki te, uzupełniające wcześniej opisany układ, działają jako pierwsza linia obrony układu

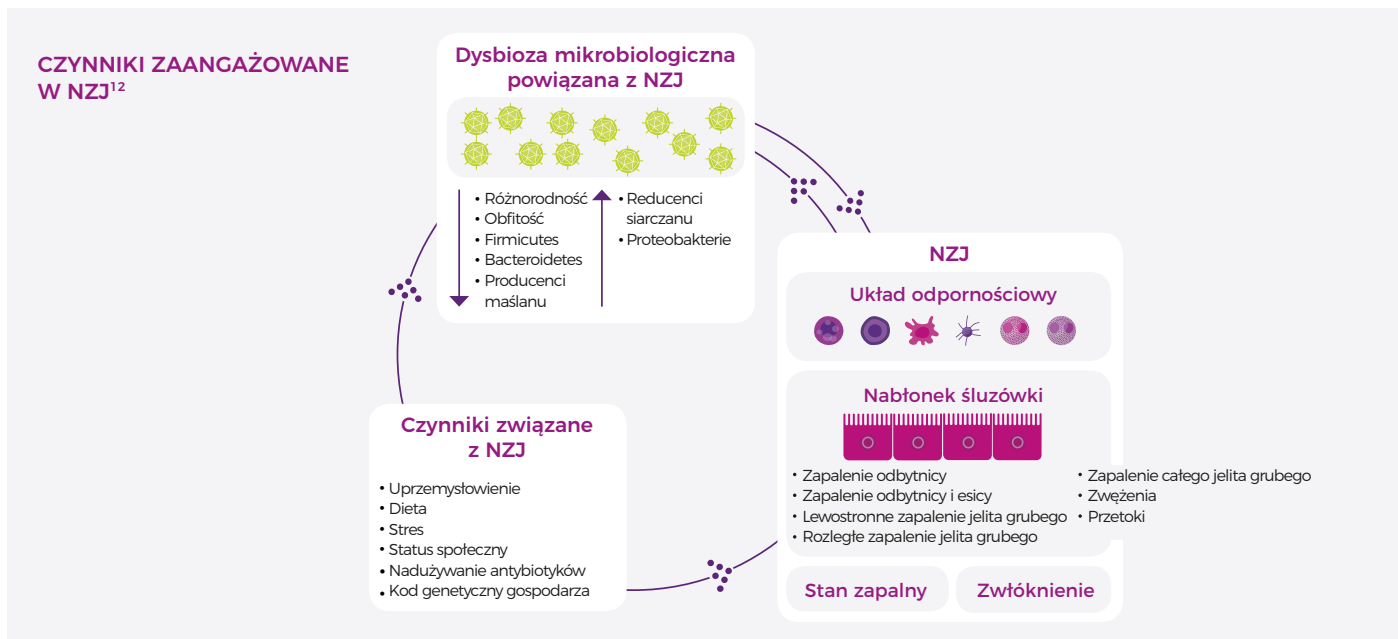
odpornościowego. W jelitach zdrowych uczestników makrofaży są hiporeaktywne (wykazują zmniejszoną proliferację i aktywność) i mogą wytwarzać cytokiny przeciwzapalne¹¹. U pacjentów z NZJ jest wręcz przeciwnie, zaburzenie równowagi populacji wrodzonych komórek odpornościowych może być powiązane z kilkoma zjawiskami¹¹: przenikaniem bakterii przez warstwę śluzu, która stała

się przepuszczalna z powodu spadku aktywności makrofażów i nieprawidłowej rekrutacji neutrofilów; stanem zapalnym wywołanym wytwarzaniem dużych ilości cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-6) przez określone makrofaże oraz rekrutacją zapalnych limfocytów T poprzez nagromadzenie komórek dendrytycznych, które wywołują adaptacyjną odpowiedź immunologiczną.

ZMIANY W ZAKRESIE BŁONY ŚLIZOWEJ JELITA U PACJENTÓW Z NZJ¹¹



¹¹Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):155-165



Nacisk na rolę peptydów przeciwdrobnoustrojowych

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial peptides, AMP) to małe, wielofunkcyjne peptydy występujące w królestwach roślin i zwierząt, chroniące gospodarza przed atakami ze strony drobnoustrojów chorobotwórczych. Wśród nich znajdują się defensyny – nazwane tak ze względu na ich działanie obronne względem gospodarza.



Defensyny odgrywają główną rolę w odporności wrodzonej. U ludzi zidentyfikowano dziesięć defensyn: sześć α -defensyn, wydzielanych głównie przez komórki Panetha, neutrofile i niektóre populacje makrofagów występujących w jelicie cienkim; i cztery β -defensyny wydzielane przez komórki nabłonka⁵.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania peptydów przeciwdrobnoustrojowych jest zróżnicowany⁸: niektóre penetrują błonę komórkową bakterii, powodując wypływ jonów i składników odżywczych, utratę struktury a nawet lizę (rozpad) bakterii; inne „wiążą się” z bakteriami, ograniczając ich przenikanie przez nabłonek jelita, bez zabijania

ich; innymi słowy, ograniczają kolonizację drobnoustrojów chorobotwórczych oraz zmieniają skład i zagęszczenie społeczności bakterii w świetle jelita.

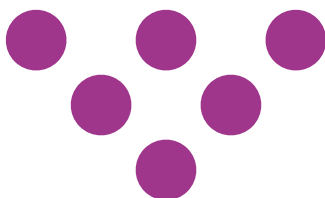
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA A SPADEK LICZBY DEFENSYN

Gdy ChLC atakuje jelito kręte zwiększa się wytwarzanie określonych α -defensyn, które obniżają aktywność przeciwbakteryjną i sprzyjają penetracji przez bakterie chorobotwórcze⁵.

Wśród możliwych wyjaśnień wskazuje się mutację genu NOD2 biorącego udział w rozpoznawaniu powierzchni bakterii i zapoczątkowywaniu wytwarzania defensyn oraz zaburzenie szlaków sygnałowych, których rozregulowanie wpływa na rozwój wielu nowotworów występujących u ludzi. Niektórzy badacze są przekonani, że spadek stężenia α -defensyn nie jest przyczyną lecz konsekwencją stanu zapalnego⁴.

W przypadku ChLC z zajęciem jelita krętego, zaburzone są tylko stężenia β -defensyn⁵: zwiększa się wydzielanie β -defensyny typu 2, a zmniejsza typu 1. Niektórzy naukowcy uważają, że winna jest mniejsza u chorych pacjentów liczba kopii genu zlokalizowanego na chromosomie 8 (trzy zamiast czterech).

¹² Somineni HK, Kugathasan S. *The microbiome in Inflammatory Bowel Disease: from prevailing clinical evidence to future p*



3

JAKĄ ROLE MOŻE ODGRYWAĆ MODULACJA MIKROBIOTY?

Skoro mikrobiota jelit wydaje się być powiązana z NZJ, modulacja mikrobioty może stanowić nową ścieżkę opieki terapeutycznej. Są dwie możliwości: przeszczep mikrobioty jelitowej albo stosowanie probiotyków.

Przeszczep mikrobioty jelitowej: różne rezultaty

Przeszczep mikrobioty jelitowej pozwala pacjentom otrzymać w przybliżeniu 10^{11} bakterii na gram stolca, ale wraz z nimi także grzyby, wirusy i archeobakterie. Jego celem jest skorygowanie dysbiozy jelit. Zarówno liczba koniecznych do podjęcia prób, jak i rezultaty różnią się w zależności od przypadku i zmian patologicznych, a sam protokół wymaga płynnego postępowania¹³.



Modulacja mikrobioty jelitowej stanowi potencjalną metodę leczenia NZJ. W praktyce tę strategię można zastosować poprzez przeszczep mikrobioty jelitowej (fecal microbiota transplant, FMT). Kał pochodzi od jednego albo kilku zdrowych dawców i jest przeszczepiany do końcowego odcinka przewodu pokarmowego pacjenta poprzez sondę nosowo-żołądkową podczas kolonoskopowego wlewu doodbytniczego, lub poprzez stosowane od niedawna podanie kapsułek doustnych. Protokół ten stosuje się już z powodzeniem w przypadku nawracających zakażeń bakteriami z gatunku *Clostridium difficile*. Ale co z NZJ?

WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Choć parametry bezpieczeństwa w ramach pierwszych prób były zadowalające, a leczenie spowodowało częściową albo całkowitą remisję u niektórych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), kolejne próby były bardziej kontrowersyjne¹⁴. Jakość składu kału dawcy, liczba przeszczepów i wczesna opieka terapeutyczna mogą wpływać na szanse powodzenia i stanowią wyjaśnienie post-hoc dla heterogeniczności uzyskiwanych rezultatów.

CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (ChLC)

W badaniach prowadzonych nad chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), choć nielicznych, uzyskano pozytywne (remisja kliniczna i endoskopowa) bądź neutralne wyniki.

¹³ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>

3 JAKĄ ROLĘ MOŻE ODGRYWAĆ MODULACJA MIKROBIOTY?

W jedynym badaniu, które nie wykazało istotnego złagodzenia objawów choroby, pacjenci zgłaszali jednak poprawę w zakresie jakości życia¹⁴. Wciąż konieczne są dodatkowe badania, aby potwierdzić skuteczność kliniczną przeszczepu mikrobioty jelitowej w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

WIELE NIEROZWIĄZANYCH PROBLEMÓW

Niezależnie od choroby, bez odpowiedzi pozostaje kilka pytań dotyczących:

wszczepienia FMT, które może wymagać kilku przeszczepów mikrobioty jelitowej; jakości przeszczepianej mikrobioty, która zwykle pozyskiwana jest od dawców żyjących w krajach o wysokiej częstotliwości występowania NZJ; odtworzenia zmienionych czynności mikrobioty po przeszczepie (na przykład, wytwarzania ochronnych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak maślan); i oczywiście roli stanu zapalnego, czy to jako przyczyny, czy jako konsekwencji dysbiozy¹⁴.



Stosowanie probiotyków: wyróżniający się szczep VSL#3

Leczenie z zastosowaniem szczepów żywych bakterii o korzystnym działaniu przez długi czas uważane było za najbezpieczniejszy i najbardziej trwały sposób leczenia NZJ. Choć niektóre z nich wydają się być skuteczne w leczeniu WZJG, badania dotyczące ich zastosowania w leczeniu ChLC nie przynoszą jednoznacznej odpowiedzi.



Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które – spożyte w odpowiedniej ilości – przynoszą korzyści zdrowotne. U podstaw korzystnego działania probiotyków w przypadku NZJ może leżeć kilka mechanizmów działania: wywoływanie zmian w składzie mikrobioty jelitowej a przez to zmniejszenie dysbiozy jelit; regulowanie aktywności metabolicznej mikrobioty jelitowej; eliminowanie procesów prozapalnych; oraz immunomodulacja¹².

PRZECIWPSTAWNE WYNIKI W ZALEŻNOŚCI OD CHOROBY

W przypadku WZJG skuteczność wywoływania remisji choroby przez probiotyki zawierające tylko i wyłącznie jeden szczep (szczep Nissle 1917 bakterii *E. coli*), a także sfermentowane mleko zawierające bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, porównano ze skutecznością standardowych metod leczenia przeciwzapalnego (mesalazyna)¹².

Badano także różne kombinacje szczepów bakterii, jednakże bez wpływu na remisję choroby, choć z jednym wyjątkiem: mieszanina ośmiu różnych szczepów¹⁵, pod nazwą „VSL#3”, wywołała znaczne zmniejszenie nasilenia objawów WZJG^{13,16} (krwawienie z odbytu i częstotliwość oddawania stolców), a badanie wykazało jej skuteczność w utrzymaniu remisji.

¹⁴ Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252



Ta sama mieszanka zdaje się być skuteczna w przypadku pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego: zapobiega zaostrzeniom stanu zapalnego w następstwie zabiegu proktokolektomii i utrzymuje remisję^{17,18}. Jak dotąd nie wykazano jednak użyteczności probiotyków w przypadku ChLC. Wyniki uzyskane z rzadko przeprowadzanych badań są nieprzekonujące i niejednoznaczne; obejmuje to badania dotyczące szczepów, których skuteczność w leczeniu WZJG i zapalenia zbiornika jelitowego została udowodniona^{12,15}.

FURTHER INVESTIGATIONS

Heterogeniczność wyników badań nieklinicznych i klinicznych można przypisać – co najmniej częściowo – czynnikom związanym z gospodarzem (wiek, płeć, dieta, umiejscowienie choroby, nasilenie, występowanie NZJ w rodzinie) i zastosowanym preparatom probiotycznym (szczep, stężenie, sposób podawania, potencjał kolonizacyjny i wskaźnik przeżycia szczepu). Uważa się również, że inne czynniki, takie jak dawka i czas podawania probiotyków, odgrywają główną rolę w powodzeniu tej metody leczenia, charakteryzującej się minimalnym występowaniem zdarzeń niepożądanych, a nawet ich brakiem¹².

SANITARY AND DIETARY RULES²

Nadmierne spożycie kalorii lub makroelementów (tłuszcze nasycone? cukier rafinowany?) wydaje się zwiększać nasilenie stanu zapalnego w jelitach, natomiast kilka mikroelementów może je modulować: witaminy A, C, E i D, kwas foliowy, beta-karoten, pierwiastki śladowe (cynk, selen, mangan i żelazo).

Ponieważ nie istnieją zalecenia dietetyczne specyficzne dla NZJ, pacjentom radzi się unikać pokarmów, które mogą spowodować pogorszenie objawów (produkty o wysokiej zawartości błonnika w czasie zaostrzenia, kofeina, alkohol, tłuste jedzenie w nadmiarze itp.).

Specyficzna dieta węglowodanowa (specific carbohydrate diet, SCD), która ogranicza węglowodany złożone i eliminuje cukry proste, dieta uboga w FODMAP (ulegające fermentacji oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy i poliole [Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides Monosaccharides and Polyols]) oraz dieta śródziemnomorska wykazywały właściwości przeciwzapalne i w określonych okolicznościach mogą spowodować poprawę. Diety eliminacyjne są jednak kontrowersyjne ze względu na ryzyko spowodowania nierównowagi żywieniowej.

Niepalenie papierosów.

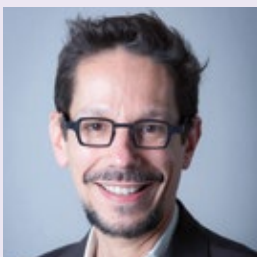
¹⁵ *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*

¹⁶ Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:389–400

¹⁷ Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials (ERRATUM). *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:21-35

¹⁸ Dong J, Teng G, Wei T et al. Methodological Quality Assessment of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease and Pouchitis. *PLoS One.* 2016 Dec 22;11(12):e0168785

PROF. PHILIPPE SEKSIK



Profesor Philippe SEKSIK jest lekarzem i badaczem pracującym na oddziale gastroenterologii i żywienia Szpitala Saint-Antoine (AP-HP, Paryż) oraz współdyrektorem jednostki badawczej „Mikrobiota, jelita i stan zapalny” w centrum badawczym Saint Antoine (UMRS_U938).

NA DRODZE DO INNOWACYJNEGO LECZENIA NZJ

W

jaki sposób rozpoznaje się NZJ?

Ze względu na fakt, iż nie istnieje specyficzne badanie w kierunku NZJ, rozpoznanie oparte jest na szeregu badań, których wyniki lekarz musi ze sobą połączyć, aby

potwierdzić występowanie stanu zapalnego i jego przewlekły charakter. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) stan zapalny może obejmując cały przewód pokarmowy, natomiast wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) ogranicza się do odbytnicy i okrężnicy.

Zwykle rozpoznanie stawia specjalista.

Rozpoznanie jest stosunkowo proste, poparte badaniem endoskopowym i biopsją, a czasem również badaniem jelit metodą rezonansu magnetycznego. Warto przypomnieć, że NZJ rozwinięte się w dowolnym momencie życia u jednego na 100 Europejczyków, przy czym mieszkańcy Północy są jeszcze bardziej narażeni. NZJ zazwyczaj rozpoznaje się u młodych pacjentów: średnio w wieku 28 lat w przypadku ChLC i około 35 dla WZJG, w przypadku którego drugi szczyt obserwuje się w okolicach 55 lat, kilka miesięcy po rzuceniu palenia.

(Choć palenie papierosów zaostrza objawy ChLC, paradoksalnie ogranicza występowanie objawów WZJG).

„Mikrobiota jelitowa
niewątpliwie stanowi
obietujący
kierunek badań”

Jakiego rodzaju rozwiązania można zaproponować pacjentom?

Trudność w leczeniu ChLC i WZJG polega na dostosowaniu leczenia podstawowego, które zapobiega uszkodzeniom anatomicznym spowodowanym przez kolejne zaostrzenia, i konieczności odłożenia zabiegu chirurgicznego jak najdalej w przyszłość. Jeśli chodzi o leczenie zaostrzeń, ważne jest unikanie stosowania kortykosteroidów, które są odpowiedzialne za zbyt dużą liczbę

działań niepożądanych, wysoką zachorowalność i śmiertelność. W obliczu braku wiarygodnego markera nasilenia klinicznego, osiągnięcie równowagi stanowi nie lada wyzwanie. Ponadto pacjentów cierpiących na NZJ z zajęciem jelita krętego należy ściśle monitorować w celu potwierdzenia braku dysplazji (a tym samym braku rozwijającego się nowotworu) i uniknięcia jakichkolwiek zakażeń (gruźlica, opryszczka) w przypadku przepisywania jednego albo kilku leków immunosupresyjnych (na przykład poprzez harmonogram podawania szczepionek i kontrolę serologiczną). Ponadto pacjentom trzeba towarzyszyć w ich codziennym życiu:

studiach, podróżach, aktywności seksualnej, małżeństwie, dzieciach i dziecie, gdyż u niektórych pacjentów (30 do 50%) NZJ może w znacznym stopniu ograniczać funkcjonowanie.

Mikrobiota – główna ścieżka leczenia dziś i w przyszłości?

Prowadzi się bardzo wzmożone badania dotyczące NZJ, które obejmują poszukiwanie nowych cząsteczek, leczenie zaostrzeń i wdrażanie strategii leczenia. Mikrobiota jelitowa stanowi wśród nich niewątpliwie obiecującą ścieżkę dla badań – zaczynamy rozumieć, że mikrobiota jelitowa jest odpowiedzialna za wywoływanie i utrzymywanie stanu zapalnego w układzie pokarmowym. Mikrobiota i jej gospodarz komunikują się ze sobą na drodze wielu symbiotycznych działań związanych z koewolucją gatunków. Jednak z nieznaną przyczyną te symbiotyczne związki czasem działają nieprawidłowo; dlatego też niezwykle potrzebne są badania ukierunkowane na poznanie mechanizmu działania aby możliwe było modulowanie mikrobioty i przywrócenie potencjalnie zaburzonych czynności poprzez podanie probiotyków, metabiotyków (metabolitów mikrobioty) czy zastosowanie przeszczepu mikrobioty (pragmatyczny sposób na zastąpienie niezrównoważonej mikrobioty inną, uznaną za zdrową). ●



Można nas
również znaleźć
na naszej stronie
internetowej
bmi-pro.com





Przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit

Wyróżnia się dwa główne rodzaje nieswoistego zapalenia jelit (NZJ): chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Oba schorzenia charakteryzują się stanem zapalnym fragmentu albo całości przewodu pokarmowego, a częstość ich występowania stale wzrasta, zwłaszcza w krajach zachodnich.

NZJ jest związane z brakiem równowagi populacji mikroorganizmów bytujących w jelitach.

Dysbiozy te mogą mieć pochodzenie bakteryjne (mikrobiota), ale także wirusowe (wirom) i grzybicze (mykobiota). Podejrzewa się, że są one zarówno przyczyną, jak i konsekwencją choroby i czasem mogą stanowić jej swoistą sygnaturę.

Zmiana bariery jelitowej u pacjentów stanowi główny czynnik sprzyjający translokacji bakteryjnej, jak również miejscowemu stanowi zapalnemu i zakłóceniu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (zmniejszenie stężenia defensyn w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna), a przez to wystawieniu organizmu na działanie drobnoustrojów chorobotwórczych.

Oprócz zasad sanitarnych i żywieniowych, które mają na celu ograniczenie stanu zapalnego jelit, modulacja mikrobioty może stanowić kluczową ścieżkę dla przyszłych metod leczenia.

Przeszczepy flory jelitowej albo probiotyki mogą przywrócić symbiotyczne relacje między gospodarzem a mikrobiotą, które są zaburzone w przypadku pacjentów z NZJ.

BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro