

Kobieta

MIKROBIOTA



BIOCODEX 
Microbiota Institute

Spis treści

1 • MIKROBIOTA, ZAKAŻENIA SROMU I POCHWY ORAZ ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO

- s. 3 Czy waginoza bakteryjna to choroba?
- s. 4 Wpływ *E. Coli* na zakażenia dróg moczowych
- s. 5 Czy niektóre kobiety mają skłonność do zakażeń przenoszonych drogą płciową?

2 • ZDROWIE UKŁADU ROZRODCZEGO, CIĄŻA I OKRES POPORODOWY

- s. 6 Wpływ mikrobioty pochwy na zdrowie układu rozrodczego
- s. 7 Mikrobiom szyjki macicy po porodzie u kobiet z dodatnim poporodowym wynikiem badania pod kątem zakażenia HIV

3 • PO MENOPAUZIE

- s. 8 Naturalne sposoby leczenia osteoporozy?
- s. 10 Mikrobiota w jamie ustnej i mikrobiota jelitowa: w kierunku alternatywnej metody kontrolowania objawów menopauzy

4 • MIKROBIOTA A NOWOTWORY

- s. 11 Mikrobiota a rak piersi
- s. 12 Wywiad z ekspertem: Prof. Laurence Zitvogel

1. MIKROBIOTA POCHWY MA NIEPODWAŻALNE ZNACZENIE DLA ZDROWIA KOBIET.



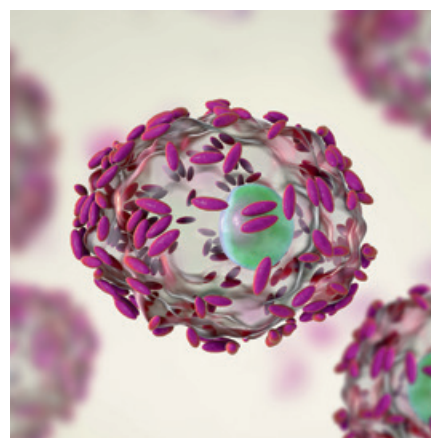
Składa się ona głównie z pałeczek kwasu mlekowego i chroni kobiety przez całe życie, nie tylko przed różnymi drobnoustrojami chorobotwórczymi (bakteriami, grzybami, wirusami pochodzącymi z mikrobioty jelitowej albo z zewnątrz), ale również przed zaburzeniami równowagi mikrobioty pochwy (dysbioza), które powodują szereg dolegliwości układu moczowo-płciowego oraz zakażeń. Najczęściej występującymi chorobami jest zapalenie pęcherza moczowego, waginoza oraz zakażenia przenoszone drogą płciową.

Czy waginoza bakteryjna to choroba?

Choć każdego roku dotyka prawie 20% kobiet we Francji¹ oraz miliony kobiet na całym świecie, waginoza bakteryjna nadal sprawia trudności diagnostyczne i jest nieprawidłowo leczona ze względu na swoją niejasną definicję.

Waginoza bakteryjna była opisywana jako zakażenie, choroba zapalna, dysbioza (brak równowagi mikrobiologicznej), zespół chorobowy, a nawet norma. Nie opracowano jeszcze prawidłowej definicji tego zjawiska i wciąż budzi ono kontrowersje w środowisku naukowym. Kanadyjski mikrobiolog, Gregor Reid², przypomniał, że chociaż choroba ta została odkryta w 1954 r. i zdefiniowana jako zakażenie wywołane przez bakterie *Gardnerella vaginalis*, pojęcie „waginozy bakteryj-

nej” pojawiło się dopiero w 1983 r. Ale fakt, że odpowiedzialna za nią bakteria występuje również u zdrowych kobiet, nie wywołując u nich waginozy, podważa tę teorię. Sześć lat później waginoza została opisana jako *złożona zmiana składu mikroorganizmów pochwy, związana z występowaniem wydzieliny o nieprzyjemnym zapachu oraz brakiem widocznego stanu zapalnego*. Po jakimś czasie naukowcy zaobserwowali zwiększenie się stężenia markerów stanu zapalnego i zaklasyfikowali ją jako chorobę zapalną. Jednakże w 2010 r. ta definicja została podważona ze względu na brak dowodów. Ostatnio do listy dodano pojęcie „dysbioza”. Podsumowując, po prawie 65 latach badań nie udało się osiągnąć konsensusu.



Gardnerella vaginalis.

¹ Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

² Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Applied Microbiology and Biotechnology (2018) 102:553–558 <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8659-9>

Niewłaściwa definicja i niewłaściwe leczenie

Jak wskazuje piśmiennictwo, waginoza nie jest chorobą w powszechnym rozumieniu tego słowa, tzn. pogorszeniem stanu zdrowia, charakteryzującym się określonymi objawami. Przejawia się ona szeregiem objawów (stan zapalny, nieprzyjemny zapach z pochwy, większa różnorodność bakterii itp.), które znacznie się różnią u poszczególnych kobiet. Z kolei, w niektórych przypadkach nie wywołuje żadnych objawów.

Pomimo to jej rozpoznanie, zapobieganie i leczenie zależą od jej definicji. Do dziś organy służby zdrowia finansują wyłącznie leczenie farmakologiczne, tym samym wykluczając alternatywne metody mające na celu odbudowanie i utrzymywanie flory bakteryjnej, takie jak stosowanie probiotyków i prebiotyków. Gregor Reid uważa, że jest to aberracja i wzywa do zaprzestania używania pojęcia „waginoza” i zastąpienie go pojęciem, które lepiej opisowałoby różne zaburzenia, które się składają na to zjawisko. Według niego używanie pojęć „dysbioza pochwy” oraz „zapalenie pochwy” pomogłoby zapewnić bardziej odpowiednie leczenie.

BŁĘDY W HIGIENIE INTYMNEJ³

- ❖ Irygacja pochwy
- ❖ Zbyt częste mycie
- ❖ Stosowanie chemicznych środków dezynfekujących
- ❖ Mycie się samą wodą
- ❖ Stosowanie mydła do higieny intymnej i dezodorantu
- ❖ Stosowanie wkładek higienicznych albo tamponów poza okresem miesiączki

Escherichia coli albo wpływ mikrobioty jelitowej na zakażenia dróg moczowych

Ze względów anatomicznych kobiety są o wiele bardziej podatne na zakażenia dróg moczowych niż mężczyźni. Najczęściej występuje ono u kobiet w postaci zapalenia pęcherza moczowego, czyli zakażenia pęcherza wywołanego przez bakterię *Escherichia coli*.

Escherichia coli występuje naturalnie w mikrobiocie jelitowej, ale jej właściwości zakaźne, takie jak zdolność przylegania do ścianek pęcherza, mogą wywoływać działanie chorobotwórcze. Określa się ją wtedy uropatogennym szczepem *Escherichia coli* (uropathogenic *Escherichia coli*, UPEC). Zakażenia dróg moczowych występują w przypadku rozprzestrzenienia się flory kałowej w okolice narządów moczowo-płciowych. Bakterie potrafią

skolonizować samą cewkę moczową (wywołując zapalenie cewki moczowej), rozprzestrzenić się do pęcherza i wywołać ostre zapalenie pęcherza moczowego albo dotrzeć do nerek (wywołując odmiedniczkowe zapalenie nerek).

Ta migracja bakterii z obszaru odbytu do układu moczowo-płciowego pociąga za sobą dwa pytania: czy odpowiedzialne za nią szczepy różnią się z genetycznego punktu widzenia, czy raczej muszą się one przystosować podczas migracji z jelit do pęcherza moczowego?

Czy przewidywanie ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych przy pomocy badań bakterii *Escherichia coli* w próbkach kału w celach profilaktycznych jest możliwe?

Przystosowanie się nie jest konieczne

Szereg badań^{4,5} przeprowadzonych przez zespół duńskich naukowców pozwolił udzielić odpowiedzi na niektóre pytania. Zaobserwowali oni, że szczepy *Escherichia coli* występujące w kale pacjentek z zakażeniem dróg moczowych były takie same, co szczepy występujące w ich własnych próbkach moczu oraz w próbkach pobranych od zdrowych kobiet. Jedyną różnicą było kilka nieznacznych zmian genetycznych. Innymi słowy *Escherichia coli* potrafi migrować z jelit do pęcherza moczowego bez konieczności jakiegokolwiek przystosowania się. Stwierdzono zatem, że przewidywanie ryzyka wystąpienia zakażenia układu moczowego na podstawie badań składu mikrobioty jelitowej nie jest możliwe. Jakie są więc przyczyny zakażeń dróg moczowych? Zakażenia układu moczowego uropatogennymi szczepami *Escherichia coli* mogą być powodowane przez szereg czynników związanych z bateriami (zdolność przylegania do komórek jelita, zjadliwość...) oraz stanem odporności gospodarza, co tworzy środowisko podatne na zakażenie.

3 Microbiote vaginal, la révolution rose, Jean-Marc Bohbot & Rica Etienne

4 Nielsen KL, Stegger M, Kiil K, Godfrey PA, Feldgarden M, Lilje B, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Whole-genome comparison of urinary pathogenic *Escherichia coli* and faecal isolates of UTI patients and healthy controls. *Int J Med Microbiol.* 2017 Dec;307(8):497-507. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007. Epub 2017 Sep 14. PMID: 29031453

5 Nielsen KL, Stegger M, Godfrey PA, Feldgarden M, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Adaptation of *Escherichia coli* traversing from the faecal environment to the urinary tract. *Int J Med Microbiol.* 2016 Dec;306(8):595-603. doi: 10.1016/j.ijmm.2016.10.005. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27825516



Czy niektóre kobiety mają skłonność do zakażeń przenoszonych drogą płciową?

W szeregu badań epidemiologicznych wykazano korelację pomiędzy waginozą bakteryjną, kandydozą sromu i pochwy, kolonizacją mikrobioty pochwy przez bakterie patogene oraz zakażeniami przenoszonymi drogą płciową. Na podstawie tych wyników holenderski naukowiec⁶ sprawdził, czy skład mikrobioty pochwy wpływa na podatność niektórych kobiet na zakażenia przenoszone drogą płciową.

Zdrowa mikrobiota pochwy składa się z różnych drobnoustrojów, wśród których dominują pałeczki kwasu mlekowego. Jednakże postępy w dziedzinie biologii molekularnej pozwoliły stwierdzić, że nie wszystkie pałeczki kwasu mlekowego zapewniają ten sam stopień ochrony: uważa się na przykład, że bakterie *Lactobacillus crispatus* mają profil przeciwzapalny i wydaje się, że zapewniają ochronę przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Natomiast bakterie *Lactobacillus iners*, podobnie jak bakterie chorobotwórcze, zdają się przyczyniać do braku równowagi w mikrobiocie pochwy (dysbioza), co sprzyja występowaniu waginozy bakteryjnej.

Mikrobiota, waginoza i zakażenia przenoszone drogą płciową: niebezpieczne połączenie

Waginoza, kandydoza pochwy, kolonizacja mikrobioty pochwy przez drobnoustroje chorobotwórcze oraz zakażenia przenoszone drogą płciową cechują się wieloma podobnymi czynnikami biologicznymi i behawioralnymi, co wyjaśniałoby zależności między nimi. Choć wagi-



Trichomonas vaginalis.



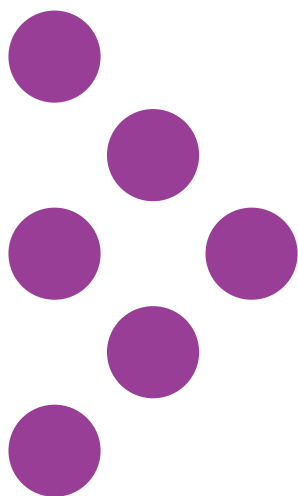
noza i kandydoza pochwy nie są same w sobie zakażeniami przenoszonymi drogą płciową (ponieważ ich występowanie nie jest uzależnione od stosunku seksualnego), badanie przeprowadzone przez Janneke'a Van de Wijgerta wykazało, że przenoszenie odpowiedzialnych za nie drobnoustrojów drogą płciową z pewnością odgrywa pewną rolę w ich rozwoju. Ponadto dysbioza i waginoza osłabiają barierę śluzówkową pochwy i prowadzą do stanu zapalnego szyjki macicy i pochwy, co zwiększa ryzyko zakażenia wirusem HIV.

Zatem ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi drogą płciową zależy, przynajmniej po części, od zdrowia mikrobioty pochwy. Ochroniając swoją biotę, kobiety

mogą zmniejszyć ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi drogą płciową. Prowadzone w przyszłości badania powinny skupić się na określeniu, w jaki sposób mikrobiota pochwy może narazić kobiety na większe ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi drogą płciową, aby zwiększyć ich wykrywalność i opracować skuteczniejsze metody leczenia, szczególnie za pomocą probiotyków stosowanych miejscowo.

⁶ Van de Wijgert JHHM. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. PLoS Med. 2017 Dec 27;14(12):e1002478. doi: 10.1371/journal.pmed.1002478. eCollection 2017 Dec. PMID: 29281632

2. ZDROWIE REPRODUKCYJNE, CIAŻA I OKRES POPORODOWY



Wpływ mikrobioty pochwy na zdrowie układu rozrodczego ⁷

Przez kilka ostatnich lat naukowcy badali głównie mikrobiotę jelitową, ale teraz rozszerzają zakres prowadzonych badań o mikrobiotę bakteryjną pochwy, która może mieć kluczowe znaczenie dla zdrowia kobiet i ich dzieci. Niektórzy naukowcy⁸ uważają, że mikroorganizmy są największym darem, które matki przekazują swoim dzieciom.

Skład mikrobioty pochwy ulega zmianom w trakcie życia kobiety: przed okresem dojrzewania ilość bakterii *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* oraz pałeczek kwasu mlekowego jest niska, po okresie dojrzewania mikrobiota pochwy składa się prawie wyłącznie z pałeczek kwasu mlekowego. Pałeczki kwasu mlekowego chronią zdrowie kobiet, przeciwdziałając bakteriom chorobotwórczym. Spadek ich liczebności jest powiązany z różnymi nieprawidłowościami ginekologicznymi, takimi jak przedwczesny poród, bezpłodność, zakażenia przenoszone drogą płciową czy nawet choroby zapalne miednicy. Tuż przed menopauzą zmiany hormonalne powodują znaczące zmiany w składzie mikrobioty pochwy, która osiąga inną równowagę po menopauzie.

Mikroorganizmy a rozrodczość

Mikrobiota pochwy wydaje się również odgrywać rolę w zapłodnieniu, zarówno naturalnym, jak i *in vitro*. Obecność bakterii *Gardnerella vaginalis* oraz *Atopobium vaginae* w mikrobiocie pochwy było uważane za powiązane z mniejszymi szansami na powodzenie zapłodnienia, a leczenie waginozy bakteryjnej, która często występuje u bezpłodnych kobiet, podnosi wskaźnik ciąży. Sukces zależy również od udziału pałeczek kwasu mlekowego w płynie nasiennym oraz występowania niektórych gatunków w jajowodach i błonie śluzowej (endometrium) macicy, których mikrobiota może zwiększyć albo zmniejszyć szanse na zagnieżdżenie się zarodka.



Życie płodowe ma wpływ na dalsze zdrowie dziecka

Układ odpornościowy i metabolizm dziecka wykształcają się w życiu płodowym dzięki kontaktowi z mikroorganizmami od matki, które występują w łożysku oraz płynie owodniowym oraz mogą występować w kale noworodka oddanym tuż po porodzie (smółka). Obecnie nie wiadomo, czy w łożysku występuje unikalna mikrobiota. Wiadomo jednak, że jest ona podobna do bioty jamy ustnej matki, co wyjaśniałoby dlaczego kobiety w ciąży z chorobami przyzębia są nara-

żone na większe ryzyko powikłań ciąży. Ponadto zmiany jej składu są związane z przedwczesnymi porodami.

⁷ Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship. Trends Microbiol. 2018 Jan;26(1):16-32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844447

⁸ "Women and their Microbes", conferences organized in Amsterdam in 2015 and 2016.



Zagrożenia i korzyści

Choć dziecko otrzymuje mikroorganizmy od swojej matki, inne czynniki również mają wpływ na kształtowanie się mikrobioty dziecka. Stosowanie antybiotyków przez matkę (szczególnie w drugim i trzecim trymestrze ciąży) oraz cesarskie cięcie (ponieważ noworodek nie wchodzi w kontakt z mikrobiotą pochwy matki) są związane ze zwiększonym ryzykiem otyłości u dzieci. Natomiast probiotyki, według badaczki Jessiki Younes, zdają się mieć dobry wpływ na matkę i jej nienarodzone dziecko. Mogą one obniżyć ryzyko przedwczesnego porodu,

cukrzycy ciężarnych, depresji poporodowej albo zakażeń dróg moczowych i pochwy u kobiet w ciąży, a u noworodka mogą zmniejszyć występowanie kolki, podatność na alergię (atopia), oporność na antybiotyki oraz mogą również zmniejszyć – a nawet wyeliminować – ryzyko występowania zmartwiającego zapalenia jelita cienkiego, które jest chorobą śmiertelną. Wreszcie karmienie piersią albo sztucznym mlekiem może mieć znaczący wpływ na skład mikrobioty dziecka, chociaż wpływ tego czynnika na zdrowie w wieku dziecięcym jest niezny.

Mikrobiom szyjki macicy po porodzie u kobiet z dodatnim poporodowym wynikiem badania pod kątem zakażenia HIV

Do tej pory badania mikrobioty szyjki macicy po porodzie nie uwzględniały kobiet z dodatnim wynikiem badania pod kątem wirusa HIV, a wiadomo, że są one bardziej narażone na zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), który stanowi ważny czynnik ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych.

Po raz pierwszy⁹ uzyskano dane naukowe dotyczące mikrobioty szyjki macicy i pochwy po porodzie u kobiet z dodatnim wynikiem badania pod kątem wirusa HIV. Analiza tych danych wykazała, że po porodzie kobiety z dodatnim wynikiem badania pod kątem wirusa HIV mają bardzo zróżnicowaną mikrobiotę, podobnie jak kobiety z ujemnym wynikiem tego badania. Wykazała ona również, że niedobory odporności spowodowane przez wirus HIV oraz dysbiozę szyjki macicy i pochwy mogą przyczyniać się do wystąpienia zmian przednowotworowych.

Wirus HIV a podwyższone ryzyko wystąpienia zmian chorobowych

Dominacja bakterii *Lactobacillus crispatus* w mikrobiocie pochwy jest związana ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia wirusem HIV oraz, w przypadku kobiet z dodatnim wynikiem badania pod kątem wirusa HIV, zmniejszonym ryzykiem zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego.

Dysbioza pochwy, charakteryzująca się większą różnorodnością bakterii i obniżoną liczbą pałeczek kwasu mlekowego, zwiększa ryzyko zakażenia wirusem HIV i HPV, wystąpienia zmian przednowotworowych w szyjce macicy i rozwoju raka szyjki macicy. Wiadomo również, że zmiana składu mikrobioty pochwy – większa różnorodność bakterii i mniejsza liczebność bakterii *Lactobacillus crispatus* – dokonuje się w okresie poporodowym. Dlatego też u kobiet z dodatnim wynikiem badania pod kątem wirusa HIV po porodzie występuje mikrobiota, której skład może narażać je na większe ryzyko zakażenia wirusem HPV, a tym samym większe ryzyko wystąpienia zmian przednowotworowych w szyjce macicy i rozwoju raka szyjki macicy.

Jaka jest rola mikrobioty?

Aby zbadać tę hipotezę, badacze z Brazylii poddali analizie mikrobiotę pochwy 80 młodych kobiet z dodatnim wynikiem

badania pod kątem wirusa HIV, poddawanych leczeniu antyretrowirusowemu 6 i 12 miesięcy po porodzie: zidentyfikowano cztery rodzaje mikrobioty, w tym trzy o wysokim zróżnicowaniu mikrobiologicznym, przy czym w żadnym z nich nie stwierdzono dominacji *Lactobacillus crispatus*. W przypadku przednowotworowych zmian w szyjce macicy badacze zaobserwowali nadmiar określonych bakterii, szczególnie *Moryella* i *Schlegella*. Zauważyli również zwiększoną liczbę *Gardnerella vaginalis* u kobiet, u których w okresie monitorowania doszło do regresji zmian, ale nie u kobiet, u których występowały zaawansowane zmiany.

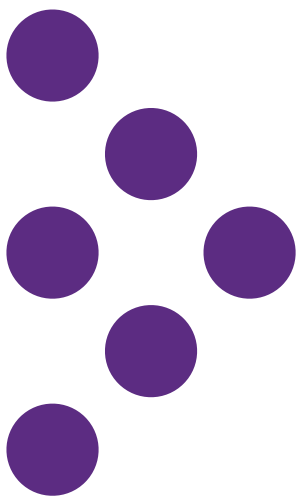
W ramach tych obserwacji nie wykazano jednoznacznie, czy zidentyfikowane bakterie są przyczyną czy skutkiem przednowotworowych zmian w szyjce macicy, lecz w ramach badania podkreślono podatność na zachorowanie kobiet z dodatnim wynikiem badania pod kątem wirusa HIV i opisano rodzaj mikroorganizmów biorących udział w tym procesie. Należy ustalić ich dokładną rolę w rozwoju zmian z uwagi na to, że rak szyjki macicy to czwarty najczęstszy rodzaj nowotworu występujący u kobiet, powodujący co roku ponad 200 000 zgonów na świecie.



Lactobacillus crispatus.

9 Curty G, Costa RL, Siqueira JD, Meyrelles AI, Machado ES, Soares EA, Soares MA. Analysis of the cervical microbiome and potential biomarkers from postpartum HIV-positive women displaying cervical intraepithelial lesions. Sci Rep. 2017 Dec 12;7(1):17364. doi: 10.1038/s41598-017-17351-9. PMID: 29234019

3. PO MENOPAUZIE



Menopauzie towarzyszy obniżone stężenie estrogenów, co zmniejsza gęstość mineralną kości i zmienia strukturę kostną, a tym samym naraża kobiety na zwiększone ryzyko osteoporozy i złamań. Okres zmian hormonalnych wiąże się również z różnymi chorobami autoimmunologicznymi i zapalnymi. Zrozumienie udziału mikrobioty i zależności między nią a stężeniem estrogenów oraz układem odpornościowym może umożliwić opracowanie metod leczenia profilaktycznego lub radykalnego kobiet w okresie menopauzy jako alternatywy dla standardowej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Naturalne sposoby leczenia osteoporozy?

Aby zapobiegać ryzyku wystąpienia osteoporozy i złamań, kobiety w okresie menopauzy mogą zdecydować się na HTZ albo leczenie skojarzone wapniem i witaminą D. Jednak w Stanach Zjednoczonych, gdzie rodzaje hormonów i ich dawki różnią się od tych stosowanych we Francji, HTZ pozostaje kontrowersyjną kwestią, ponieważ podejrzewa się, że zwiększa ona ryzyko wystąpienia u kobiet pewnych rodzajów nowotworów zależnych od hormonów, w tym raka piersi. Jakże są alternatywne metody?

Według przeprowadzonego w Chinach badania¹⁰ probiotyki w skojarzeniu z izoflawonami (związkami naturalnie występującymi w roślinach) mogą być skuteczną i obciążoną niskim ryzykiem metodą leczenia osteoporozy.

Skuteczność probiotyków wykazano w ramach badań na myszach.

W badaniach nieklinicznych wykazano, że mikrobiota jelitowa odgrywa rolę w regulacji metabolizmu kości. Pierwszy możliwy mechanizm działania: w wyniku interakcji z układem odpornościowym lub wewnątrzwydzielniczym (tj. hormonami), które wpływają na metabolizm kości. Drugi możliwy mechanizm działania: w wyniku wspomagania wchłaniania wapnia, składnika mineralnego niezbędnego do tworzenia i wzmacniania tkanki kostnej. Mikrobiota może więc wspomagać tworzenie tkanki kostnej i w mniej-



szym stopniu ograniczać powstawanie ubytków tkanki kostnej.

Wszystkie te wyniki doprowadziły badaczy do oceny korzyści stosowania probiotyków w zapobieganiu osteoporozie i ich skuteczności na modelu zwierzęcym. Probiotyki odgrywają rolę na dwóch poziomach: z jednej strony zwiększają różnorodność mikrobioty poprzez przywracanie bariery jelitowej i modulowanie odpowiedzi immunologicznej, a z drugiej stymulują wchłanianie wapnia i wytwarzanie związków podobnych do estrogenów. Te obiecujące wyniki należy jednak jeszcze potwierdzić u kobiet.

10 Xu X, Jia X, Mo L, Liu C, Zheng L, Yuan Q, Zhou X. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone Res. 2017 Oct 4;5:17046. doi: 10.1038/boneres.2017.46. eCollection 2017.

KLUCZOWE DANE

OSTEOPOROZA

U **50%** Francuzek z osteoporozą dochodzi do złamania kości po 75. roku życia.
(Źródło: Société française de Rhumatologie)

Co roku we Francji złamania szyjki kości udowej występują **3 razy częściej** u kobiet niż u mężczyzn w wieku 65 lat i starszych.
(Źródło: Santé Publique France)

Izoflawony w ramach leczenia skojarzonego

Izoflawony to związki występujące naturalnie w niektórych roślinach, szczególnie w soi i koniczynie łkowej. Wykazują działanie przeciw osteoporozie, wzmacnione w przypadku jednoczesnego stosowania probiotyków. Naśladują określone mechanizmy działania estrogenów, jednocześnie przeciwdziałając innym, tj. ograniczają występowanie zaburzeń związanych z menopauzą i chronią przed rakiem piersi.

Przeprowadzone w Danii badanie¹¹ wykazało, że izoflawony podawane w skojarzeniu z probiotykami wraz z suplementacją wapnia i witaminy D były skuteczniejsze w zmniejszaniu osteopenii (utruty gęstości tkanki kostnej) niż sama suplementacja wapnia i witaminy D. Probiotyki podawane w monoterapii albo w skojarzeniu z lekami przeciwdziałającymi osteoporozie mogą stanowić alternatywną metodę leczenia dla kobiet, które chętniej sięgają po naturalne rozwiązania pomagające spowolnić progresję osteoporozy.



11 Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, Jeppesen PB. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106:909–20. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153353>.

Mikrobiota w jamie ustnej i mikrobiota jelitowa: w kierunku alternatywnej metody kontrolowania objawów menopauzy



Niedobór estrogenu spowodowany menopauzą zwiększa również ryzyko wystąpienia pewnych chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Coraz więcej badań naukowych podkreśliło rolę mikrobioty w jamie ustnej i mikrobioty jelitowej w ich rozwoju. Czy prebiotyki i probiotyki można wykorzystywać jako uzupełnienie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)?

Wiele kobiet podczas menopauzy uskarża się na suchość w jamie ustnej. Według międzynarodowego zespołu naukowców¹² brak śliny związany z obniżonym stężeniem estrogenów może być szkodliwy, na przykład prowadzić do

zmian składu mikrobioty w jamie ustnej, dysbiozy (zaburzeń mikrobioty mikrobiologicznej) i zaburzeń zapalnych (np. zapalenia dziąseł albo chorób przyzębia), które powodują ubytki w strukturach podtrzymujących zęby, co potencjalnie może doprowadzić do utraty zębów.

Obniżenie stężenia estrogenów i choroby

Ze względu na to, że kobiece hormony płciowe wpływają na skład różnych rodzajów mikrobioty w organizmie, w szczególności na mikrobiotę jelitową, obniżenie stężenia estrogenów zaburza równowagę mikrobiologiczną i przyczynia się do rozwoju chorób autoimmuno-

logicznych. Wyjaśniałoby to, dlaczego pewne choroby autoimmunologiczne występują częściej u kobiet niż u mężczyzn (toczeń, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów) albo dlaczego występują w określonych momentach życia, w których zachodzą zmiany hormonalne, tj. po zakończeniu miesiączki albo podczas okresu rozrodczego (astma). Co więcej, zmiany w mikrobiocie spowodowane obniżeniem stężenia estrogenów prowadzą do zmian metabolicznych. Kobiety najbardziej obawiają się otyłości brzusznej, która jest udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Mikrobiota jelitowa może również wpływać na ryzyko rozwoju raka piersi poprzez swoje działanie na estrogeny wytwarzane przez tkankę tłuszczową u kobiet w okresie menopauzy.

Skład mikrobioty w jamie ustnej lub mikrobioty jelitowej oraz obniżone stężenie estrogenów skutecznie powiązowano z wszystkimi tymi zaburzeniami, które z dużym prawdopodobieństwem występują w okresie menopauzy. Dlatego też badacze zachęca się do kontynuacji badań wpływu prebiotyków i probiotyków i ich potencjalnego stosowania w monoterapii albo w skojarzeniu z HTZ.

12 Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1884. Published online 2017 Sep 28. doi: 10.3389/fmicb.2017.01884. PMID: PMC5625026

4. MIKROBIOTA A NOWOTWORY

Mikrobiota a rak piersi

Rak piersi jest najczęstszym rodzajem raka występującego u kobiet na świecie. Oprócz czynników genetycznych i już zidentyfikowanych czynników ryzyka takich jak palenie tytoniu i spożywanie alkoholu, z pewnością wpływają na to również inne, mniej znane czynniki. W ostatnim czasie w ramach kilku badań podkreślono bezpośrednią i pośrednią rolę mikrobioty w rozwoju raka piersi. Oto wyjaśnienie¹³.

Przed menopauzą synteza estrogenów zachodzi w jajnikach; później funkcję tę przejmują inne tkanki (tkanka tłuszczowa, mózg, podwzgórze). Część wytwarzanych estrogenów podlega reakcjom chemicznym w ramach detoksykacji w wątrobie (proces, w ramach którego cząsteczki stają się nieszkodliwe dla organizmu), a następnie zostaje wydzielona z żółcią. Później estrogeny przedostają się do jelit, gdzie podlegają dekonjugacji przez mikrobiotę przed ponownym wchłonięciem ich przez tkanki albo uwolnieniem do krwiobiegu. W zależności od składu mikrobioty ponowne wchłonięcie oznacza, że metabolity hormonów ze zróżnicowaną aktywnością estrogenów zostają uwolnione ponownie do krwiobiegu. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia raka piersi zależy, przynajmniej częściowo, od rodzaju i stosunku metabolitów i estrogenów.

Ta dekonjugacja przeprowadzana jest przez geny bakteryjne, głównie enzym biorący udział w rozkładaniu cukrów złożonych, którego aktywność można modulować poprzez dietę i mikrobiotę jelitową. Blokowanie działania tego enzymu może więc obniżyć stężenie aktywnych estrogenów uwalnianych ponownie do krwiobiegu i obniżać ryzyko wystąpienia raka piersi. Tę hipotezę bada obecnie zespół amerykańskich naukowców u myszy.

Mikrobiota piersi

Badacze odkryli również mikrobiotę w tkance gruczołu sutkowego. Jej skład, a w szczególności mnogość albo brak określonych rodzin bakterii, wydaje się być różny w zależności od tego czy gospodarz choruje na raka piersi czy też nie. Inni badacze doko-

nali podobnego odkrycia dotyczącego mikrobioty jelitowej, której skład wydaje się być różny w zależności od stadium raka. Wielu badaczy poważnie rozważa hipotezę, w myśl której zmiana mikrobioty jelitowej (dysbioza) to punkt startowy rozwoju raka piersi.

Czy istnieje jakiś związek pomiędzy różnymi rodzajami mikrobioty?

W tym momencie wszystkie te założenia wart są przeprowadzenia dalszych badań, które powinny skupić się na określeniu, czy istnieje jakiś związek pomiędzy różnymi rodzajami mikrobioty oraz czy te związki powodują, że różne rodzaje mikrobioty wspólnie tworzą środowisko sprzyjające rozwojowi raka piersi.

¹³ Mani S. Microbiota and Breast Cancer. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:217-229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.004. Epub 2017 Aug 31. PubMed PMID: 29096895

KLUCZOWE DANE

RAK PIERSI

54 000

nowe przypadki każdego roku we Francji
(Źródło: INCa, Santé Publique France)

**1 na każde
4 przypadki
nowotworów
u kobiet** na świecie
(Źródło: IARC | OMS)

571 000

zgonów na świecie każdego roku
(Źródło: IARC | OMS)



Profesor Laurence Zitvogel jest dyrektorem Laboratorium Immunologii i Immunoterapii Nowotworów, wspólnego ośrodka badawczego (Inserm, Gustave Roussy, University Paris-South). Wraz ze swoim zespołem odkryła, że mikrobiota wpływa na skuteczność metod leczenia nowotworów.

Za pośrednictwem jakich mechanizmów mikrobiota wpływa na skuteczność chemioterapii albo immunoterapii?

Wykazaliśmy, że chemioterapia prowadzi do przenikalności ścian jelit, która zwiększa przedostawanie się bakterii do układu odpornościowego. Mimo że wiąże się to z wieloma zdarzeniami niepożądanymi (mdłościami, biegunką, wymiotami), paradoksalnie jest to użyteczne zjawisko, ponieważ stymuluje układ odpornościowy i wzmacnia działanie leku przeciwnowotworowego.

Jeśli chodzi o immunoterapię, jej celem jest zmobilizowanie układu odpornościowego do zwalczania nowotworu, a jej skuteczność wydaje się zależeć od mikrobioty jelitowej, której działanie opiera się na trzech głównych mechanizmach:

❖ Jak niedawno opisano w kilku artykułach, jej skład wpływa na dystrybucję limfocytów (krwinek białych) w jelicie, a zatem na obronny układ endogeny.

❖ Niektóre z jego metabolitów mogą aktywować odpowiedź układu odpornościowego, chociaż należy jeszcze to wykazać.

❖ Aktywuje mechanizmy naprawy bariery jelitowej, która wpływa na skuteczność leczenia.

W jaki sposób te obserwacje zmieniają leczenie nowotworów w ramach chemioterapii albo immunoterapii?

Probiotyki wykorzystywane jako uzupełnienie obecnych metod leczenia (leczenia chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii, leczenia hormonalnego, immunoterapii) mogą stać się szóstą metodą leczenia nowotworów. W przypadku braku zakażenia będziemy unikać przepisywania antybiotyków w ramach profilaktyki (leczenia zapobiegawczego), a w przypadku zakażenia opóźnimy zastosowanie immunoterapii. Naszym



celem jest zidentyfikowanie pacjentów z dysbiozą mikrobioty jelitowej i przywrócenie jej do normy przed rozpoczęciem immunoterapii albo chemioterapii.

immunoterapii same w sobie. Ich celem jest przygotowanie organizmu pacjenta z dysbiozą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na stosowanie leków immunomodulujących. Coraz więcej spółek

“PROBIOTYKI WYKORZYSTYWANE JAKO SUPLEMENTACJA MOGĄ STAĆ SIĘ SZÓSTĄ METODĄ LECZENIA NOWOTWORÓW.”

Jakie metody rozważane są obecnie w ramach badań naukowych w odniesieniu do modulowania składu mikrobioty jelitowej?

Podawanie probiotyków i przeszczepy flory jelitowej (przeszczep mikrobioty od zdrowej osoby do przewodu pokarmowego pacjenta) są głównymi badanymi metodami mającymi na celu przywrócenie równowagi mikrobioty, której zaburzenia prawdopodobnie utrudniają leczenie. Bakterie te zwane „onkomi-krobiotykami” nie mają na celu zwiększenia skuteczności chemioterapii czy

biotechnologicznych poświęca część prowadzonych badań opracowaniu probiotyków „przeciwnowotworowych”. Jednakże wyłącznie w ramach interdyscyplinarnych badań naukowych popartych badaniami klinicznymi prowadzonymi na dużą skalę można będzie zidentyfikować, które bakterie działają na korzyść organizmu oraz ocenić ich skuteczność w kontekście chemioterapii i immunoterapii. Możemy oczekiwać postępów w niedalekiej przyszłości.



STRONA INTERNETOWA

biocodexmicrobiotainstitute.com

BIOCODEX 
Microbiota Institute