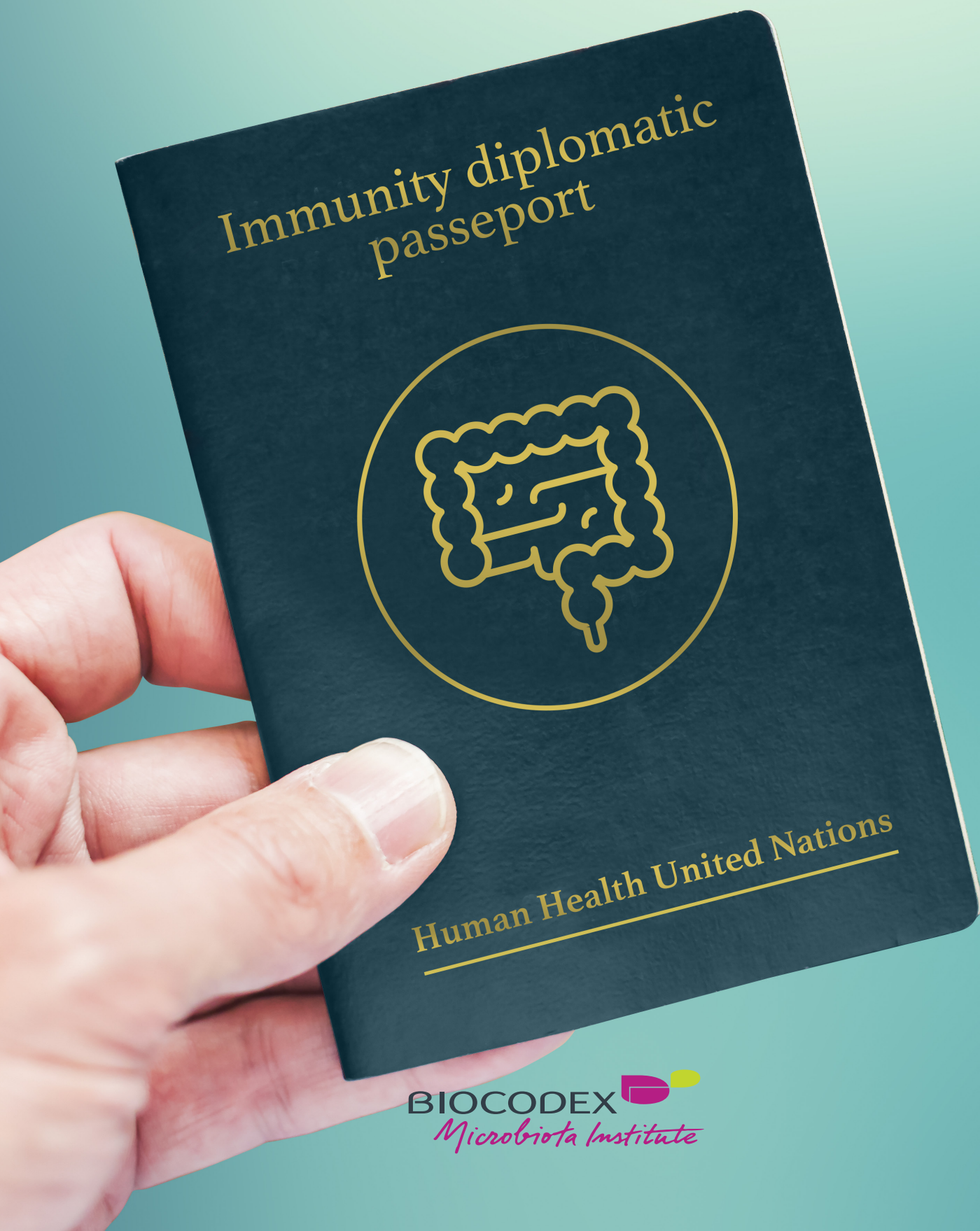


MIKROBIOTA – immunitet dyplomatyczny?



SPIS TREŚCI

- 3** **POZNANIE ZŁOŻONYCH POWIĄZAŃ**
między mikrobiotą a odpornością to dopiero początek
-
- 4** **JELITO NOWORODKA:** fundament odporności
-
- 6** **CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ROZWÓJ MIKROBIOTY**
i dojrzewanie układu odpornościowego na wczesnym etapie życia
-
- 9** **ŁAGODZENIE STANÓW ZAPALNYCH**
żołądka i jelit dietą
-
- 10** Mikrobiota jelit wpływa na **ODPORNOŚĆ UKŁADU ODDECHOWEGO**
-
- 14** **ROLA MIKROBIOTY**
w odporności skóry i atopowym zapaleniu skóry
-
- 16** **CO TRZEBA Z TEGO WYNIĘŚĆ?**
-

REFERATY



dr Bruce Vallance, fundacja CH.I.L.D. Kierownik jednostki gastroenterologii dziecięcej oraz dyrektor programu Gut4Health Microbiome Core w Katedrze Pediatrii Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver (Kanada). Specjalizuje się w mikrobiocie jelit, patogenach bakteryjnych oraz nieswoistych zapaleniach jelit.



dr Travis J. De Wolfe, pracownik naukowy Katedry Pediatrii Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver (Kanada). Jego badania dotyczą roli mikrobioty jelita w podatności na zapalenia żołądka i jelit, w tym nieswoiste zapalenia jelit oraz infekcje *Clostridioides difficile*.



dr Larissa Celiberto, pracownik naukowy Katedry Pediatrii Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver (Kanada). Specjalizuje się w modelach zwierzęcych chorób zapalnych jelit oraz wpływie błony śluzowej jelit, diety i bakterii probiotycznych na mikrobiotę jelit.



dr Genelle Healey, pracownik naukowy Katedry Pediatrii Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver (Kanada). Specjalizuje się we wpływie diety – zwłaszcza błonnika – na modulację mikrobioty jelit w chorobach o podłożu immunologicznym.



dr Pascal Lavoie, profesor uczelni, Katedra Pediatrii Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver (Kanada). Specjalizuje się w rozwoju, układzie odpornościowym i zaburzeniach u noworodków i niemowląt.



dr Deanna Gibson, profesor uczelni, Katedra Biologii, Wydział Nauk Ścisłych im. I. K. Barbera, Uniwersytet Kolumbii Brytyjskiej, Kampus w Okanagan. Prowadzi badania doświadczalne w zakresie rozwoju mikrobioty jelit w odpowiedzi na bodźce środowiskowe takie jak dieta oraz jego wpływu na odporność. Angażuje się w badania nad lekiem na nieswoiste zapalenia jelit.



Prof. Brigitte Dréno jest profesorem nadzwyczajnym dermatologii, kierownikiem Katedry Dermatoonkologii, przewodniczącą Federacji Onkologii i dyrektorem Jednostki Terapii Komórkowych i Genowych Szpitala Klinicznego w Nantes (Francja). Jest też wicedziekanem Wydziału Medycyny w Nantes i prezesem Krajowej Uniwersyteckiej Rady Dermatologii. Jej zainteresowania naukowe to nowotwory złośliwe skóry, badania translacyjne, opracowywanie leków i immunoterapii, skórne zdarzenia niepożądane, leki przeciwnowotworowe oraz mikrobiota skórna i przewlekłe choroby zapalne.

POZNANIE ZŁOŻONYCH POWIĄZAŃ

między mikrobiotą a odpornością to dopiero początek

(dr Bruce Vallance)



Organizm człowieka jest domem dla bilionów bakterii, które wraz z wirusami, grzybami i innymi organizmami tworzą mikrobiotę ludzką. Mikroorganizmy te grają ważną rolę w ochronie naszego zdrowia oraz sterowaniu naszą podatnością na choroby poprzez wpływ na różne aspekty naszego życia codziennego. Na przykład metaboliczna aktywność mikrobioty naszych jelit decyduje o tym, czy niektóre leki, takie jak acetaminofen, są toksyczne dla naszej wątroby.¹ Określone składniki mikrobioty mogą również ulegać zmianom i ewoluować w odpowiedzi na nowe żywnościowe źródła węglowodanów, umożliwiając nam trawienie produktów takich jak sushi² lub wytwarzanie ważnych, działających ochronnie związków chemicznych, takich jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA).³ Inne mikroorganizmy selektywnie kształtują układ odpornościowy tak, aby reagował na organizmy inwazyjne lub tolerował je, sterując w ten sposób naszą podatnością na poważne infekcje żołądka i jelit.⁴ **Przez 1000 pierwszych dni życia, które są krytycznym okresem wzrostu i rozwoju we wczesnym dzieciństwie (okres od poczęcia do ukończenia 2 lat), każde zakłócenie procesu tworzenia się mikrobioty w jelicie noworodka może mieć niekorzystne dla zdrowia skutki.**⁵ Naukowcy ustalili już, że mikrobiota jest ważna dla zdrowia człowieka, ale dopiero zaczynamy poznawać złożone powiązania między mikrobiotą a odpornością.

1. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 25;106(34):14728-33. 2. Hehemann JH, Kelly AG, Pudlo NA, et al. Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 27;109(48):19786-91. 3. Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020 Sep 8;11(1):4457. 4. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337-41. 5. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021 May 19;12:681427.

JELITO NOWORODKA: fundament odporności

dr Travis J. De Wolfe

ROZWÓJ WRODZONYCH BARIER IMMUNOLOGICZNYCH

Rozwój jelitowego układu odpornościowego zaczyna się przed urodzeniem i trwa do czasu zaprzestania karmienia piersią. W okresie płodowym powstają niedojrzałe struktury układu limfatycznego, między innymi kępki Peyera i krezkowe węzły chłonne (rys. 1A). Struktury te dopiero na późniejszym etapie rozwoju stają się w pełni zdolne do funkcjonowania, dlatego w celu kompensacji braku ich działania nabłonek jelita wytwarza peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMP) działające jak bariera obronna reagująca na pierwsze

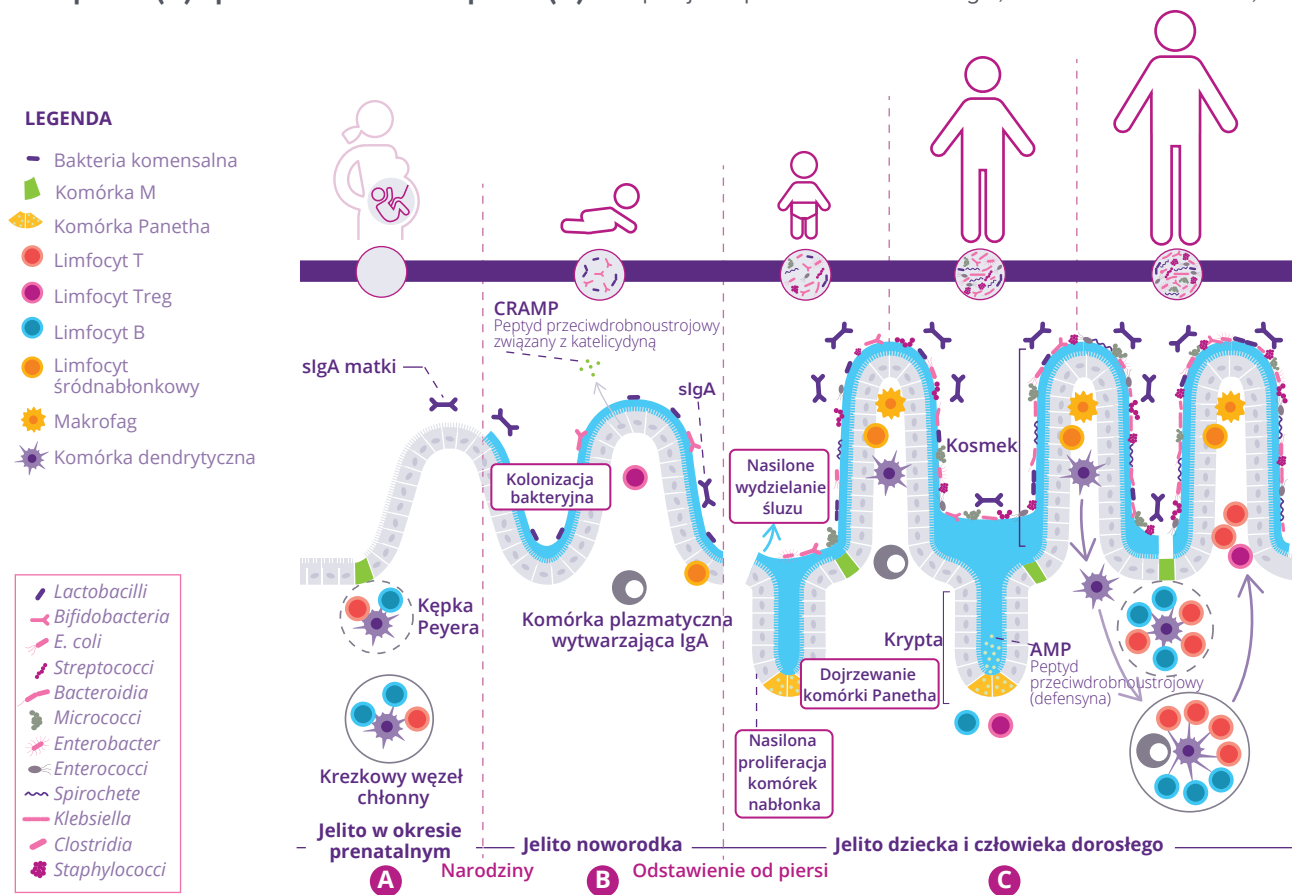
kolonizujące bakterie (rys. 1B).¹ Śluz jest kolejną ważną strukturą barierową wytwarzaną przez komórki kubkowe i wydzielaną na powierzchni apikalnej przewodu pokarmowego. Łącznie te **wrodzone bariery immunologiczne grają kluczową rolę w ograniczeniu kontaktu mikrobioty jelit z komórkami nabłonka gospodarza**, zwłaszcza gdy mikrobiota osadza się w jelicie niemowlęcia.

ADAPTACYJNY UKŁAD ODPORNOŚCIOWY NOWORODKA RÓWNIEŻ MA W OKRESIE ROZWOJU KRYTYCZNE ZNACZENIE

„Co najmniej 80% komórek wytwarzających Ig znajduje się w jelicie.³”

Wytwarzana jest immunoglobulina A (IgA) o różnym powinowactwie do składników mikrobioty oraz specyficznych antygenów żywnościowych spożywanych przez noworodka. Wydzielana IgA działa tak, aby wiązać te cele w świetle jelita i ograniczyć ich zdolność do przylegania do nabłonka jelita i/lub wnikania do niego (rys. 1B).² W związku z tym **w okresie odstawienia od piersi mikrobiota jelit noworodka staje się coraz bardziej zróżnicowana**

RYSUNEK 1: Rozwój mikrobioty jelit i jelitowego układu immunologicznego przed urodzeniem (A) oraz przed (B) i po odstawieniu od piersi (C). Adaptacja na podstawie Brandtzaeg P, 2017³ i Ximenez C et al, 2017⁶



1. Kai-Larsen Y, Bergsson G, Gudmundsson GH, et al. Antimicrobial components of the neonatal gut affected upon colonization. *Pediatr Res.* 2007 May;61(5 Pt 1):530-6. 2. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol.* 2013 Jul 12;4:185. 3. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Springer, Cham. 4. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Dec;62(6):1523-9. 5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014 Mar 27;157(1):121. 6. Ximenez C, Torres J. Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. *Arch Med Res.* 2017 Nov;48(8):666-680. 7. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019 Feb;7(1):3-12.

i skoncentrowana w odpowiedzi na zmianę diety i rozwój architektury kosmków i krypt. Wymaga to dalszej ochrony bariery nabłonkowej poprzez dojrzewanie miejscowych struktur układu limfatycznego. Pobudzone komórki Panetha zaczynają wytwarzać białka obronne gospodarza (defensyny) u podstawy małych krypt jelitowych, umożliwiając innym komórkom nabłonka zaprzestanie wytwarzania AMP. Na końcu proliferacja komórek nabłonka wzrasta razem z nasilonym wydzielaniem śluzu (rys. 1C).

ZNACZENIE HOMEOSTAZY JELIT

Co najmniej 80% komórek organizmu wytwarzających Ig znajduje się w jelicie.³ Jest to największy efektor odporności humoralnej. Wspecjalizowane komórki nabłonka pobierające antygeny (komórki M) pełnią funkcje selekcyjne: ułatwiają transport antygenów pochodzących z bakterii komensalnych, diety lub patogenów ze światła jelita do położonych głębiej komórek układu limfatycznego. Następnie antygeny te są trawione przez komórki dendrytyczne (DC) i prezentowane adaptacyjnemu układowi immunologicznemu. Poszczególne elementy odporności jelitowej razem wspierają homeostazę za pośrednictwem dwóch strategii przeciwzapalnych (rys. 1C):

NIE TYLKO KOMÓRKI ODPORNOŚCIOWE: znaczenie jelitowej bariery śluzowej (dr Larissa Celiberto)

Jelito jest wyścielone pojedynczą warstwą komórek zwanych nabłonkiem jelitowym i pokrytych warstwą gęstego śluzu (rys. 1). Razem bariery te zatrzymują mikroorganizmy w świetle jelita, a także chronią układ odpornościowy przed niepotrzebnym pobudzaniem przez mikrobiotę.³ Śluz jelitowy wytwarza i uwalnia mucynę 2 (MUC2) – pokryta cukrem glikoproteinę nadającą śluzowi strukturę. Niedawne badania wykazały, że na dojrzewanie i funkcjonowanie powłoki śluzowej duży wpływ ma mikrobiota jelit, natomiast cukry znajdujące się na powierzchni MUC2 mogą również wpływać na to, które bakterie są zdolne do przywierania do niej lub wykorzystywania jej i jej łańcuchów cukrowych jako źródła pożywienia.⁷ Zwłaszcza przerwanie lub zaburzenie działania bariery śluzowej może prowadzić do zwiększonej penetracji lub przenikania potencjalnie szkodliwych bakterii ze światła (np. w przypadku zespołu nieszczelnego jelita), co powoduje ogólnoustrojową infekcję i stan zapalny.⁸ Co więcej, w przypadku kilku chorób zaobserwowano uszkodzenie powłoki śluzowej oraz związaną z nią dysbiozę jelitową⁹ (choroby te to np. nieswoiste zapalenia jelit (IBD),^{10,11} cukrzyca i p.¹²), co podkreśla znaczenie tej ochronnej bariery dla zdrowia człowieka..

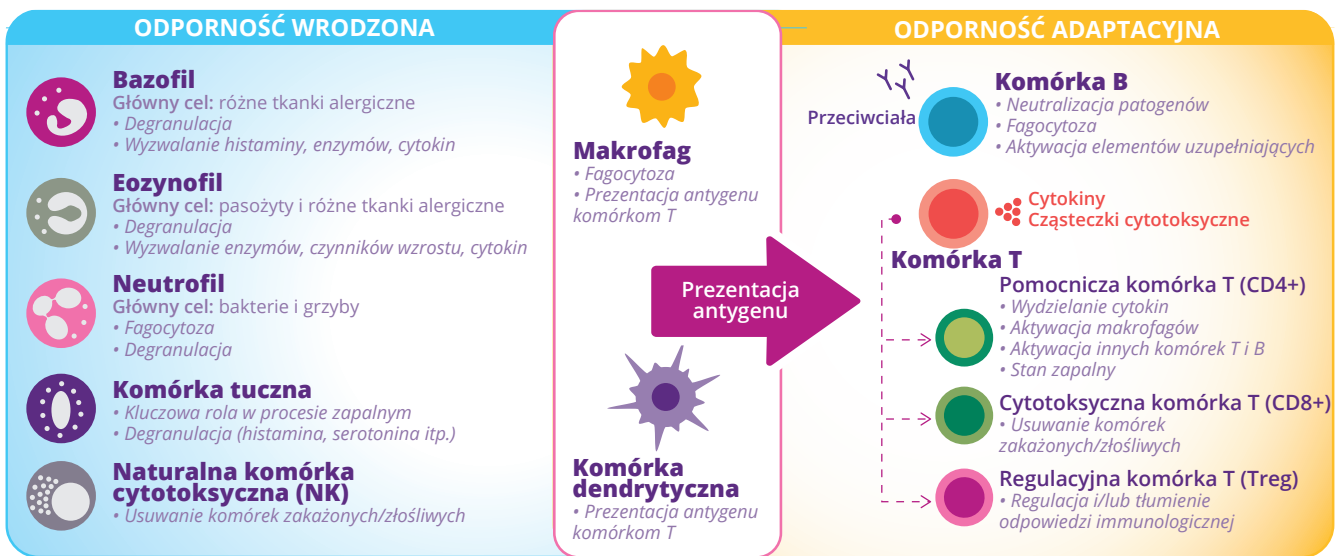
1) wykluczenia immunologicznego obcych antygenów ogranicza/zapobiega kolonizacji błony śluzowej jelit przez mikrobiotę jelit; Tę funkcję pełni slgA;³

2) tolerancja pokarmowa ogranicza miejscowe i obwodowe reakcje immunologiczne na nieszkodliwe antygeny wchodzące w kontakt z barierą nabłonkową.⁴ Zależą to od komórek Treg pełniących funkcje

regulacyjne (rys. 2).³

Jeżeli strategie te funkcjonują prawidłowo, regulacja układu immunologicznego wraz z działaniem mikrobioty komensalnej wpływającej na rozwój i trening tego systemu prowadzi do stworzenia **trwałej, homeostatycznej relacji gospodarza z organizmami komensalnymi**, która ma długofalowe implikacje dla zdrowia człowieka.⁵

RYSUNEK 2: Komórki wrodzonych i adaptacyjnych systemów odpornościowych oraz ich odpowiednie funkcje.



8. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016 Jun;29(1):40-59. 9. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007 Mar 56:34350. 11. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):28191. 12. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, et al. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 13;4(2):205-221.

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ROZWÓJ MIKROBIOTY

i dojrzewanie układu odpornościowego na wczesnym etapie życia

Narodziny to największa zmiana w środowisku w ciągu życia ludzkiego, ponieważ noworodek po raz pierwszy styka się z niezliczonymi rodzajami mikroorganizmów kolonizujących wszystkie powierzchnie jego ciała, prowadząc do stworzenia mikrobioty komensalnej równoległe z powstaniem układu odpornościowego. Na skład mikrobioty jelit oraz dojrzewanie układu odpornościowego noworodka wpływa wiele czynników (rys. 3). Zakłócenia komunikacji między mikrobiotą a odpornością na poszczególnych etapach rozwoju mogą mieć długofalowy wpływ na podatność na choroby.¹³

Narodziny mają wpływ na skład mikrobioty jelit...

dr Travis J. De Wolfe

Metoda porodu decyduje o tym, jaki typ bakterii z organizmu matki zostanie przekazany do jelita noworodka.¹⁴ Dzieci urodzone drogami rodnymi często przejmują liczne bakterie jelitowe syntetyzujące lipopolisacharyd (LPS) – ważny składnik błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych, które trenują układ odpornościowy człowieka w odpowiednim reagowaniu na zagrożenia ze strony mikroorganizmów.¹⁵ Natomiast

dzieci urodzone przez cesarskie cięcie są predysponowane do kolonizacji przez krążące w szpitalach oportunistyczne patogeny.¹⁴

...ORAZ NA DOJRZEWANIE STRUKTURY UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Te różnice początkowej kolonizacji przez mikroorganizmy mogą wpłynąć na późniejsze dojrzewanie miejscowych wrodzonych struktur układu

limfatycznego i na populację ochronno-regulacyjnych komórek typu T (Treg), powodując długofalowe konsekwencje dla fizjologii jelit. Dojrzewanie komórek T i pobudzenie czynników immunologicznych może chronić przed chorobami autoimmunologicznymi (takimi jak cukrzyca czy stwardnienie rozsiane) pojawiającymi się na późniejszych etapach życia, a niekiedy przyczyniać się do ich powstania.^{15,16}



Wpływ antybiotyków na odpowiedzi immunologiczne

ZDANIEM EKSPERTA (dr Pascal Lavoie)

Antybiotyki są bardzo istotne w leczeniu ciężkich infekcji bakteryjnych, ale niepotrzebna ekspozycja na antybiotyki może mieć poważne negatywne konsekwencje dla zdrowia, zatem należy jej unikać (np. w przypadku infekcji wirusowych). U starszych dorosłych długotrwałe stosowanie antybiotyków może prowadzić do nadmiernego wzrostu jelitowych bakterii chorobotwórczych zwanych Clostridioides difficile, który może zagrozić życiu, zwłaszcza osób starszych.¹⁷ Nadużywanie antybiotyków może również sprzyjać rozwojowi oporności na nie, co może spowodować ograniczenie możliwości leczenia późniejszych infekcji.¹⁸ W modelach zwierzęcych zaburzenie mikrobioty jelit spowodowane przez antybiotyki zaburza funkcjonowanie układu odpornościowego i progi odpowiedzi immunologicznej.¹⁹ Dane zebrane od ludzi sugerują, że stosowanie antybiotyków bez potrzeby może zwiększyć ryzyko rozwoju chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca typu 1, astma, alergie, a nawet otyłość.²⁰ Długotrwałe (powyżej 1 tygodnia) stosowanie antybiotyków zmniejsza zróżnicowanie mikrobioty jelit. Najbardziej narażone na zaburzenia mikrobioty jelit są urodzone przedwcześnie niemowlęta. Długotrwałe stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania u matki lub przedwcześnie urodzonego niemowlęcia zmniejsza zróżnicowanie bakterii jelitowych, zwiększając ryzyko sepsy i martwiczego zapalenia jelit.²¹ Ogólnie, dane zebrane od ludzi potwierdzają przypuszczenie, że mikrobiota jelit gra istotną rolę w rozwoju niemowląt prowadzącym do tego, aby stały się zdrowymi dorosłymi. Zagrożenia wynikające z nadmiernej ekspozycji dorosłych na antybiotyki są mniejsze, ale również mogą wpływać na rozwój odpowiedzi immunologicznych, dlatego stosowanie antybiotyków w każdym wieku należy ograniczyć do niezbędnych przypadków.

13. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, et al. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* 2021 May 13;12:683022. 14. Shao Y, Forster SC, Tsalki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019 Oct;574(7776):117-121. 15. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun.* 2018 Nov 30;9(1):5091. 16. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. 2016 May 5;165(4):84253. 17. Guh AY, Kuttu PK. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):ITC49-ITC64. 18. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 May 18;340:c2096.

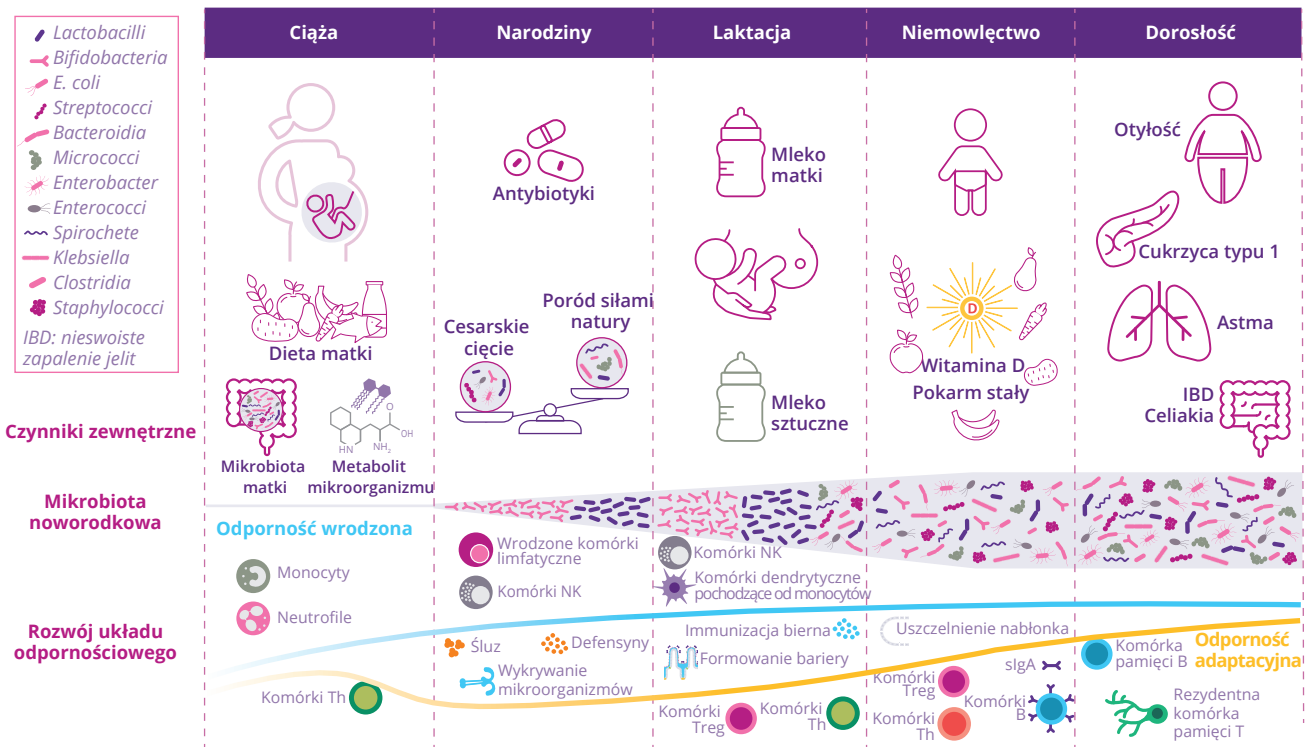
Dysbioza nie jest uniwersalna. Jej definicja jest inna u każdego człowieka i zależy od stanu jego zdrowia. Stosowana powszechnie definicja określa ją jako zaburzenie składu i funkcjonowania mikrobioty spowodowane przez zespół środowiskowych i związanych z gospodarzem czynników zakłócających ekosystem mikroorganizmów.

WERYFIKACJA KONCEPCJI: kolonizacja przez mikrobiotę jelitową ma zasadnicze znaczenie dla rozwoju układu odpornościowego

(dr Travis J. De Wolfe)

Badania na wolnych od drobnoustrojów myszach wykazały ważną rolę mikrobioty w zapobieganiu wadliwemu funkcjonowaniu układu odpornościowego.²² Wolne od drobnoustrojów (Germ-free) myszy mają upośledzoną zdolność do wytwarzania CD4+ pomocniczych komórek T układu odpornościowego. Selektywna kolonizacja tych myszy bakteriami Clostridia – grupą bakterii komensalnych – może pobudzić wytwarzanie tych komórek, które następnie wspomagają obronę przeciw drobnoustrojom w jelicie i chronią przed infekcjami patogenowymi.²³ Przeciwciała IgA to inny krytyczny składnik układu odpornościowego, którego brakuje myszom wolnym od drobnoustrojów. Przeciwciała te przywierają do bakterii komensalnych i uniemożliwiają im opuszczenie przewodu pokarmowego. Selektywna kolonizacja wolnych od drobnoustrojów myszy szczepem Escherichia coli lub odrębnymi szczepami Bacteroides powoduje szybkie odtworzenie/normalizację IgA.^{24,25}

RYSUNEK 3: Czynniki środowiskowe wpływające na rozwój mikrobioty i śluzowego układu odpornościowego u noworodków. Adaptacja na podstawie Kalbermatter C et al, 2021¹³



Metabolity mikroorganizmów wytwarzane przez mikrobiotę oraz dietę matki przez cały okres ciąży wpływają na rozwój układu odpornościowego płodu. W chwili urodzenia równoległe z rozwojem układu odpornościowego rozpoczyna się kolonizacja organizmu przez mikrobiotę. Na tym etapie noworodek jest wciąż zależny od ochrony zapewnianej przez matkę poprzez karmienie piersią. Mleko matki zawiera jej antygeny bakteryjne stymulujące dojrzewanie wrodzonego śluzowego układu odpornościowego. Jeżeli chodzi o kolonizację jelit, w pierwszych tygodniach życia dominują *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* i *Streptococcaceae*. Wprowadzenie do diety niemowlęcia pożywienia stałego prowadzi do wzrostu zróżnicowania mikrobioty jelit, która staje się podobniejsza do mikrobioty dorosłego: obfitość *Bifidobacteriaceae* zmniejsza się, natomiast *Bacteroides*, *Ruminococcus* i *Clostridium* stają się liczniejsze. Rodzaj porodu, karmienie piersią, pokarm stały oraz przyjmowanie antybiotyków to czynniki kształtujące mikrobiotę oraz układ odpornościowy noworodka w wczesnym etapie życia.

19. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, et al. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020 Nov 16;8(11):502. 20. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 25;10(3):459. 21. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):387-395. 22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227-38. 23. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. 24. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. 25. Yang C, Mogno I, Contijoch EJ, et al. Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in *Bacteroides ovatus* and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):467-475.e6.

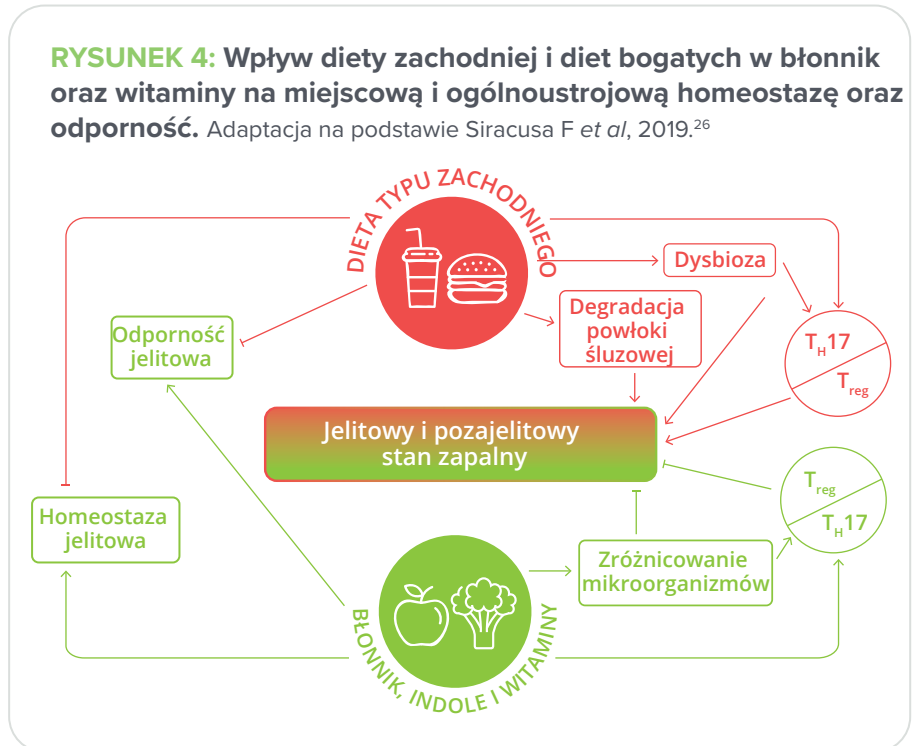
Wpływ diety zachodniej na powłokę śluzową

dr Larissa Celiberto

Spożywanie błonnika pomaga zapewnić regularne wypróżnienia. Ponadto – z uwagi na to, że błonnik nie jest trawiony przez ludzkie enzymy – może on służyć za kluczowy składnik odżywczy dla mikrobioty jelit, ponieważ mikroorganizmy te wytwarzają oddzielne enzymy zdolne do przeprowadzenia fermentacji i rozkładu błonnika na ważne metabolity, takie jak SCFA.²⁸

Dysbioza jelitowa, rozkład powłoki śluzowej i zachwianie równowagi pro- i przeciwzapalnych komórek T w jelicie są obserwowane u osób stosujących diety typu zachodniego, co prowadzi do stanów zapalnych w jelicie i poza nim.²⁶

Powłoka śluzowa jelit może również służyć za alternatywne źródło energii niektórym mikroorganizmom jelitowym (80% jej masy składa się z cukrów), jeżeli w diecie brakuje błonnika.²⁹ Intensyfikacja eksploatacji powłoki śluzowej przez bakterie jelitowe może się okazać szkodliwe – jak wykazały badania na zwierzętach, myszy żywione dietą pozbawioną błonnika są bardziej narażone na infekcje



i choroby zapalne jelit. Podatność ta wynikała z tego, że **żyjąca w organizmie mikrobiota spożywała powłokę śluzową, w związku z czym nie była ona dłużej w stanie chronić nabłonek przed inwazjami patogenów.**²⁹ Zachodnie diety powodują zmianę składu mikrobioty i zastąpienie bakterii rozkładających błonnik gatunkami bakterii żywiącymi się śluzem (rys. 4).³⁰ Oznacza to, że nasze zachodnie diety mogą prowadzić

do utraty ochronnych mikroorganizmów i **ekspansji mikroorganizmów osłabiających kluczowe mechanizmy obronne i barierowe w jelicie, co ułatwia powstanie przewlekłego stanu zapalnego jelita.**



CO TO JEST DIETA ZACHODNIA?

Diety zachodnie zazwyczaj zawierają duże ilości specyficznych tłuszczów pokarmowych, cukrów i żywności przetworzonej oraz pestycydów pochodzących ze środowiska, natomiast są ubogie w błonnik. Zachodni styl odżywiania został powiązany z otyłością oraz chorobami zapalnymi i metabolicznymi, takimi jak cukrzyca typu 2, insulinooporność oraz IBD.²⁶ Nie tylko opiera się na wysokokalorycznych produktach niskiej jakości, ale jest w znacznym stopniu pozbawiona błonnika z powodu braku owoców, warzyw, roślin strączkowych i pełnoziarnistych zbóż, przez co bardzo trudno zapewnić zalecaną dla dorosłych dzienną dawkę błonnika wynoszącą 28–35g²⁷.

26. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, *et al*. Dietary Habits and Intestinal Immunity: From Food Intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol*. 2019 Jan 15;9:3177. 27. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J*. 2014 Apr 12;13:34. 28. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al*. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. 29. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, *et al*. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. 30. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jun;17(6):383-390. 31. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol*. 2013 Dec 12;4:445. 32. Grimble, RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN*. 2009; 4(1):e10-e13. 33. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, *et al*. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2014 Nov;239(11):1524-30.

ŁAGODZENIE STANÓW ZAPALNYCH żołądka i jelit dietą

dr Genelle Healey

Jest wiele sposobów wpływania na skład mikrobioty jelit i modulowania odpowiedzi immunologicznej (prebiotyki, probiotyki itp).³¹ Jedną z możliwości są **interwencje dietetyczne zdolne do wpływania na funkcjonowanie miejscowego układu odpornościowego** i łagodzenia w ten sposób zapaleń obserwowanych w chorobach tego typu. Są one zwane immunożywieniem.³² Najlepiej zbadane substancje immunod aktywne to wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (n-3 PUFA), witamina D, arginina, nukleotydy i glutamina.³²



ZDANIEM EKSPERTA (dr Deanna Gibson)

Mit	Prawda
Dieta uboga w tłuszcze jest zdrowa dla mikrobioty jelit	Różne tłuszcze różnie działają na mikrobiotę. Nie wszystkich tłuszczów należy unikać.
Należy unikać tłuszczów nasyconych	Włączenie do diety pewnej ilości tłuszczu nasyconego może poprawić gojenie po stanie zapalnym i ma związek z korzystnymi zmianami w mikrobiocie jelit.
Spożywanie n-3 PUFA i wspieranie „przeciwzapalnych” mikroorganizmów zawsze dobrze robi	Stan zapalny jest niezbędny, żeby przeżyć i bronić się przed infekcjami, zwłaszcza w niemowlęctwie. Zrównoważona, zróżnicowana dieta to większa szansa spożywania wszystkich składników niezbędnych dla dobrego stanu zdrowia.
Zachodnia dieta jest bogata w tłuszcze nasycone	Zachodnia dieta jest bogata w cukry, żywność przetworzoną i n-6 PUFA, a pozbawiona błonnika. Ten model odżywiania sprzyja nierównowadze mikrobioty jelit.

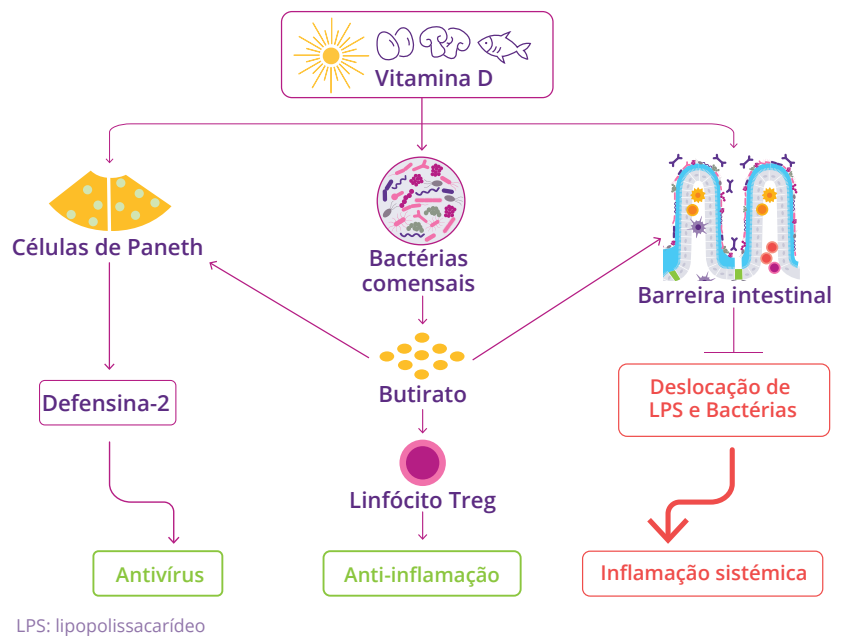
WITAMINA D I JEJ WPŁYW NA JELITOWE ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNE

Najlepiej opisaną funkcją witaminy D jest jej rola w regulacji poziomu wapnia i utrzymywania przez to dobrego stanu kości, ale jest ona znana również z silnego wpływu na odpowiedzi immunologiczne przewodu pokarmowego. Witamina D reguluje kilka genów regulujących funkcję bariery jelitowej oraz genów kodujących peptydy przeciwdrobnoustrojowe, przez co pomaga w **utrzymaniu równowagi jelit (Fig 5)**.³³ Wykazuje ona **działanie immunomodulacyjne** obejmujące różnicowanie i migrację komórek układu odpornościowego oraz ich działanie przeciwzapalne.³⁴ Może oddziaływać bezpośrednio na komórki Panetha i wspomagać wydzielanie defensyny-2.³⁵ Ponadto witamina D **sprzyja różnorodności**

składu mikrobioty jelit, powodując wydzielanie większej ilości kwasu masłowego. Kwas masłowy może wykazywać działanie przeciwzapalne, wzmacniać barierę jelitową i pomagać

komórkom Panetha w wydzielaniu defensyny (rys. 5). Co ciekawe, wykazano, że niektóre bakterie probiotyczne (np. niektóre szczepy *Lactobacillus*) podwyższają poziom witaminy D we krwi.³⁶

RYSUNEK 5: Wpływ witaminy D na komórki jelit, mikrobiotę jelit i barierę jelitową. Adaptacja na podstawie Chen J et al, 2021.³⁷



ŹRÓDŁA WITAMINY D:³⁸

- tłuste ryby, tran
- jaja, grzyby
- produkty wzbogacone: nabiał, produkty zbożowe oraz zamienniki mleka (np. mleko sojowe)
- wytwarzanie w skórze w reakcji na ekspozycję na słońce³⁹

34. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*. 2018 Sep;155(1):36-52. 35. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. 36. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2944-51. 37. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2903. 38. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, et al. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. Pages 41-78 in Feldman D, Pike JW, et al, eds. *Vitamin D, Vol 2: Health, Disease and Therapeutics*, 4th Ed. Elsevier, 2018. 39. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Mikrobiota jelit wpływa na ODPORNOŚĆ UKŁADU ODDECHOWEGO

Mikrobiota gra kluczową rolę w rozwoju, kształtowaniu i funkcjonowaniu układu odpornościowego zarówno na poziomie miejscowym, jak i ogólnoustrojowym. Mikrobiota dróg oddechowych reguluje funkcjonowanie układu odpornościowego na poziomie miejscowym, ale mikrobiota jelit również może wpływać na odporność układu oddechowego za pośrednictwem osi jelito-płuca.¹ W przebiegu wielu chorób układu oddechowego zaobserwowano zaburzenie mikrobioty płucnej i jelitowej, ale trzeba jeszcze ustalić, czy dysbioza w tych narządach jest przyczyną, czy konsekwencją choroby.² Zaburzenie składu mikrobioty jelit przez dietę, stosowanie antybiotyków, starzenie się lub chorobę ma związek z zaburzeniem odpowiedzi immunologicznych i homeostazy dróg oddechowych,³ co wskazuje, że mikrobiota jelit może wpływać na rozwój chorób w całym organizmie, w tym również infekcji dróg oddechowych (rys. 6).⁴

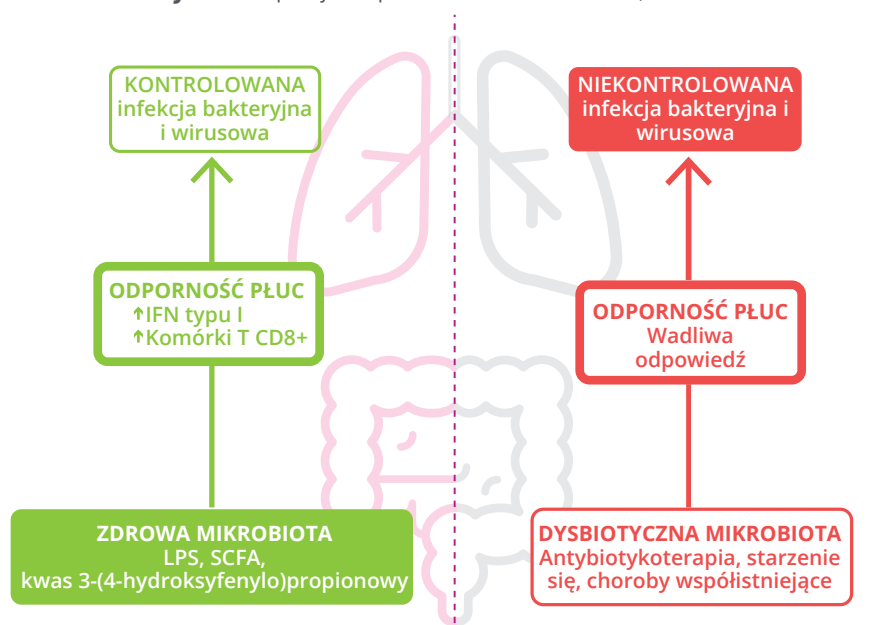
Mikrobiota jelit ma udział w obronie płuc przed wirusowymi infekcjami dróg oddechowych

W porównaniu z mikrobiotą jelit badania mikrobioty płuc wciąż są w powijakach.⁵ Początkowo uważano, że płuca są sterylne, ale niedawno odkryto, że mają one własną mikrobiotę o składzie innym niż mikrobiota jelit.⁶ Badania

wykazały, że **mikrobiota jelit może uczestniczyć w ochronie przed wirusowymi infekcjami dróg oddechowych** (takimi jak grypa i zespólniowy wirus oddechowy)² za pośrednictwem licznych mechanizmów. Na przykład metabolity mikroorganizmów jelitowych, takie

jak SCFA (otrzymywane z fermentacji błonnika pokarmowego dokonywanej przez bakterie komensalne) i kwas 3-(4-hydroksyfenylo)propionowy (produkt rozkładu flawonoidów roślinnych wytwarzany przez ludzkie bakterie jelitowe⁷) wpływają na wytwarzanie przez płuca interferonu typu I (IFN) pobudzającego ochronę przeciwwirusową.^{8,9} Wraz z metabolitami drobnoustrojów składniki wytwarzane przez mikroorganizmy (takie jak LPS) pomagają w obronie płuc przeciw infekcjom wirusowym (rys. 6). Mikrobiota jelit ma również znaczenie dla klirensu wirusowego (grypa), ponieważ pobudza działanie efektorowe komórek T CD8+.¹⁰ **Wszystkie czynniki powodujące dysbiozę jelitową (starzenie się, antybiotyki, choroby takie jak otyłość czy cukrzyca) mogą również zaburzyć komunikację jelito-płuca, zwiększając podatność na infekcje dróg oddechowych.**¹⁰

RYSUNEK 6: Rola mikrobioty jelit w wirusowych infekcjach dróg oddechowych. Adaptacja na podstawie Sencio V et al, 2020¹⁰



LPS: lipopolisacharyd SCFA: krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Wszystkie czynniki powodujące dysbiozę mikrobioty jelit mogą zaburzyć komunikację jelito-płuca, zwiększając podatność na infekcje dróg oddechowych.¹⁰

1. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol.* 2016 May;18(5):652-62. 2. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul;12(4):843-850. 4. Thibeault C, Suttorp N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 13;13(576):eaba0501. 5. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):299-306. 6. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-270. 7. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, et al. Anaerobic degradation of flavonoids by *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Oct;69(10):5849-54.

Oś jelito-płuca w wirusowych infekcjach dróg oddechowych

dr Genelle Healey

Warto zauważyć, że – jak się wydaje – mikrobiota w obu tych organach ulega zaburzeniom podczas infekcji dróg oddechowych, co przemawia na korzyść teorii, że **wszystkie narządy pokryte śluzem są ze sobą połączone i że oś jelito-płuca jest dwukierunkowa.**¹ Bakterie jelitowe, ich fragmenty, a także SCFA mogą przenikać przez barierę jelitową, przemieszczać się w kręgowym układzie limfatycznym, wnikać do układu krążenia ogólnoustrojowego i modulować komórki układu odpornościowego w płucach.¹¹ Podczas infekcji typu grypowego mikrobiota płuc i funkcjonowanie układu odpornościowego zostają zaburzone. Obserwuje się również dysbiozę mikrobioty

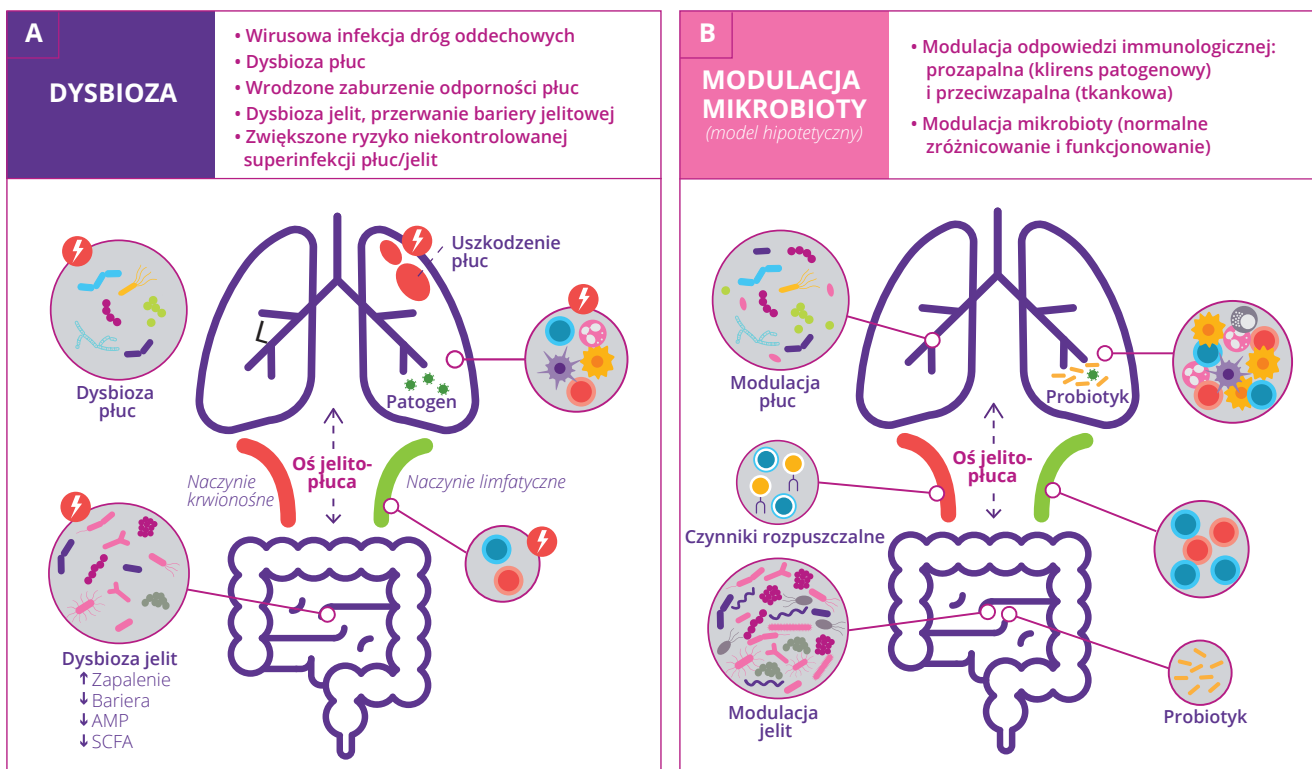
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE O OSI JELITO-PŁUCA

- Odwrotnie niż dotychczas przypuszczano, płuca nie są sterylne.
- Podczas wirusowych infekcji dróg oddechowych obserwuje się dysbiozę płuca i jelit.
- Mikrobiota jelit wpływa na odpowiedzi immunologiczne płuc.
- Zmiana składu mikrobioty jelit (z powodu diety, chorób, antybiotyków itp.) ma związek z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznych i homeostazy dróg oddechowych.
- Celowane terapie mikrobioty jelit, takie jak probiotyki, mogą pomóc w zmniejszeniu podatności na infekcje dróg oddechowych za pośrednictwem osi jelito-płuca.

jelit, co może tłumaczyć współistniejące często objawy przypominające wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego (rys. 7A).¹⁰ Dysbioza jelit może mieć kilka przyczyn, między innymi utratę apetytu

(prowadzącą do przyjmowania mniejszej ilości pożywienia i kalorii) oraz wydzielanie cytokin zapalnych. Może to mieć miejscowe konsekwencje, takie jak stan zapalny jelit, przerwanie bariery jelitowej,

RYSUNEK 7: Oś jelito-płuca podczas wirusowej infekcji dróg oddechowych (A) i model modulacji mikrobioty przy użyciu probiotyków (B). Adaptacja na podstawie Dumas A *et al*, 2018²



☀ Makrofag ⚡ Komórka dendrytyczna ● Limfocyt T ● Limfocyt B
⊕ Neutrofil ⊖ Komórka naturalnie cytotoksyczna (NK) SCFA: krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe AMP: peptydy przeciwdrobnoustrojowe

Probiotyki mogą pomóc w powrocie do zdrowia (homeostazy mikrobioty, kontroli infekcji, modulacji odpowiedzi immunologicznych) dzięki metabolitom mikrobioty jelit (SCFA i inne) lub produktom pochodzącym od gospodarza.

8. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, *et al*. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun*. 2019 Jul 22;10(1):3273. 9. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, *et al*. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type 1 interferon. *Science*. 2017 Aug 4;357(6350):498-502. 10. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2021 Mar;14(2):296-304. 11. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, *et al*. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol*. 2017;2017:5035371. 12. Park MK, Ngo V, Kwon YM, *et al*. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10):e75368. 13. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, *et al*. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One*. 2017 Sep 20;12(9):e0184976.

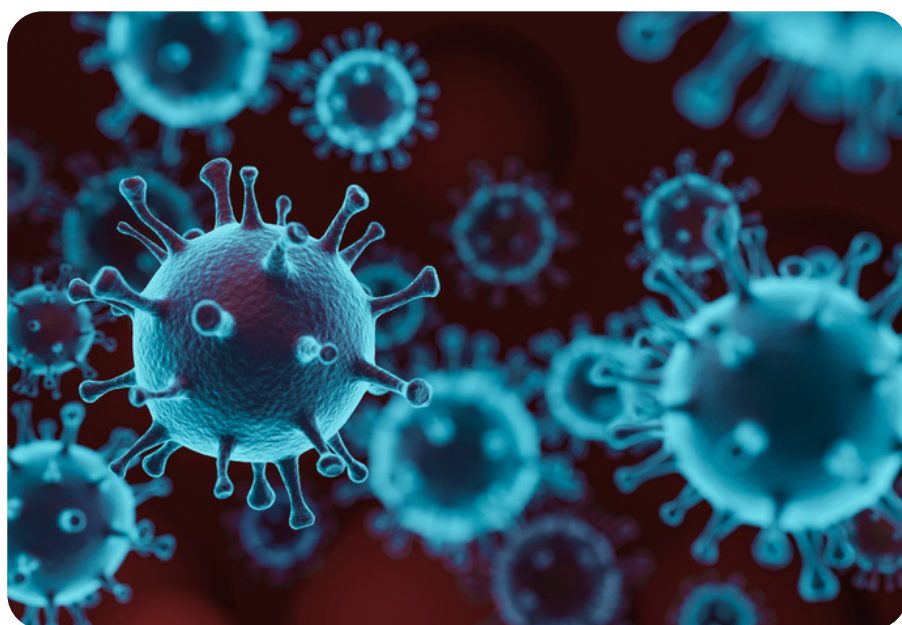
mniejsza ilość wytwarzanych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP), spadek ilości SCFA, potencjalnie prowadzące do wtórnych infekcji jelit.¹⁰ Zaburzenie bariery jelitowej sprzyja przenikaniu bakterii oraz wyzwolaniu endotoksyn do krwi, co prowadzi do ogólnoustrojowego stanu zapalnego, nasilenia uszkodzeń płuc i podwyższonego ryzyka wtórnych infekcji bakteryjnych.¹⁰ Ograniczenie wytwarzania

SCFA przez mikrobiotę jelit również przyczynia się do obserwowanego w płucach zmniejszenia odporności na bakterie.¹⁰ Wskazuje to na istotną rolę mikrobioty jelit w obronie płuc przed infekcjami dróg oddechowych. Modulacja mikrobioty jelit przy użyciu strategii takich jak probiotyki może pomóc w zmniejszeniu podatności na infekcje dróg oddechowych za pośrednictwem osi jelito-płuca albo w zwalczeniu

infekcji i powrocie do zdrowia (rys. 7B). Kilka badań na myszach wykazało, że konkretne probiotyki podawane przed zakażeniem grypą powodowały mniejsze nagromadzenie komórek układu odpornościowego w zakażonych płucach. Probiotyki te poprawiały też klirens wirusowy i ogólny stan zdrowia, a także zmniejszały zaburzenia mikrobioty jelit.^{12,13}

Hipoteza higieniczna a pandemia COVID-19

dr Genelle Healey



CCOVID-19, w wysokim stopniu zakaźna choroba dróg oddechowych spowodowana przez nowy wirus SARS-CoV-2 (koronawirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej 2), atakuje przede wszystkim drogi oddechowe, ale u niektórych pacjentów występują także objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zaparcie, mdłości).¹⁴ W wyniku wstępnych badań ustalono, że u pacjentów z COVID-19 mikrobiota jelit jest zaburzona i że jej skład jest skorelowany z intensywnością infekcji, co sugeruje komunikację między mikrobiotą jelit a płucami w odpowiedzi na infekcję SARS-CoV-2.¹⁵ Należy zauważyć, że **zmiany stylu życia wdrożone w celu opanowania pandemii COVID-19 również mogą**

mieć niekorzystny wpływ na mikrobiotę jelit osób niezakażonych.¹⁶ W ciągu kilku ostatnich dekad nastąpiło znaczne zmniejszenie zróżnicowania mikroorganizmów, a dawne drobnoustroje wyginęły z powodu podniesienia poziomu higieny (np. mycia rąk i stosowania płynów odkażających), stosowania nowoczesnych leków (np. antybiotyków) i miejskiego stylu życia.¹⁷ Te zmiany w zakresie higieny i związane z nim wzrost częstotliwości występowania kilku chorób autoimmunologicznych i alergicznych^{18,19} dały początek hipotezie, że istnieje między nimi związek przyczynowo-skutkowy (hipoteza higieniczna). Zwłaszcza zasady wdrożone w celu zapobiegania rozprzestrzenianiu się COVID-19, takie jak dystans

„Odpowiedzi immunologiczne wywołane przez szczepionki bardzo się różnią u różnych osób. Wskazano wiele czynników, które mogą wpływać na wywołanie reakcji immunologicznej i skuteczność szczepionek. Jednym z czynników, od których zależy skuteczność szczepionek, może być mikrobiota jelit.”²⁰

fizyczny, częste mycie i odkażanie rąk, ograniczenie przemieszczania się i noszenie masek prawdopodobnie doprowadzą do dalszej utraty kluczowych mikroorganizmów jelitowych.¹⁶ Łącznie **zasady prewencji wdrożone z powodu COVID-19 mogą mieć szkodliwe skutki uboczne dla mikrobioty jelit, a także długotrwałe konsekwencje zdrowotne, zwłaszcza dla dzieci urodzonych tuż przed pandemią lub w jej trakcie.**¹⁶ Stosowanie metod znanych ze zwiększania różnorodności drobnoustrojów i sprzyjania zdrowej równowadze mikrobioty może zapobiec ujemnym skutkom zdrowotnym ściślejszych zasad higieny wprowadzonych w celu zapobiegania rozprzestrzenianiu się COVID-19.

14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. 15. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):944-955.e8. 16. Finlay BB, Amato KR, Azad M, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Feb 9;118(6):e2010217118. 17. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009 Dec;7(12):887-94. 18. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017 Sep 19;18(10):1076-1083. 19. Murdaca G, Greco M, Borro M, et al. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2021 Jul;20(7):102845. 20. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 21. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe.* 2020 Aug 12;28(2):169-179.

Czy należy celować w mikrobiotę jelit żeby zoptymalizować skuteczność szczepionek?

dr Genelle Healey

Od początku pandemii COVID-19 zapotrzebowanie na solidną, długotrwałą odporność wywołaną przez szczepionki jest wyraźniej widoczne niż kiedykolwiek wcześniej.²⁰ Jednak odpowiedzi immunologiczne wywołane przez szczepionki bardzo się różnią u różnych osób. Wskazano wiele czynników, które mogą wpływać na wywołanie reakcji immunologicznej i skuteczność szczepionek.²¹ (rys. 8). Lepsze poznanie czynników sterujących wahaniami skuteczności szczepionek ma zatem krytyczne znaczenie. **Jednym z czynników, od których zależy sku-**

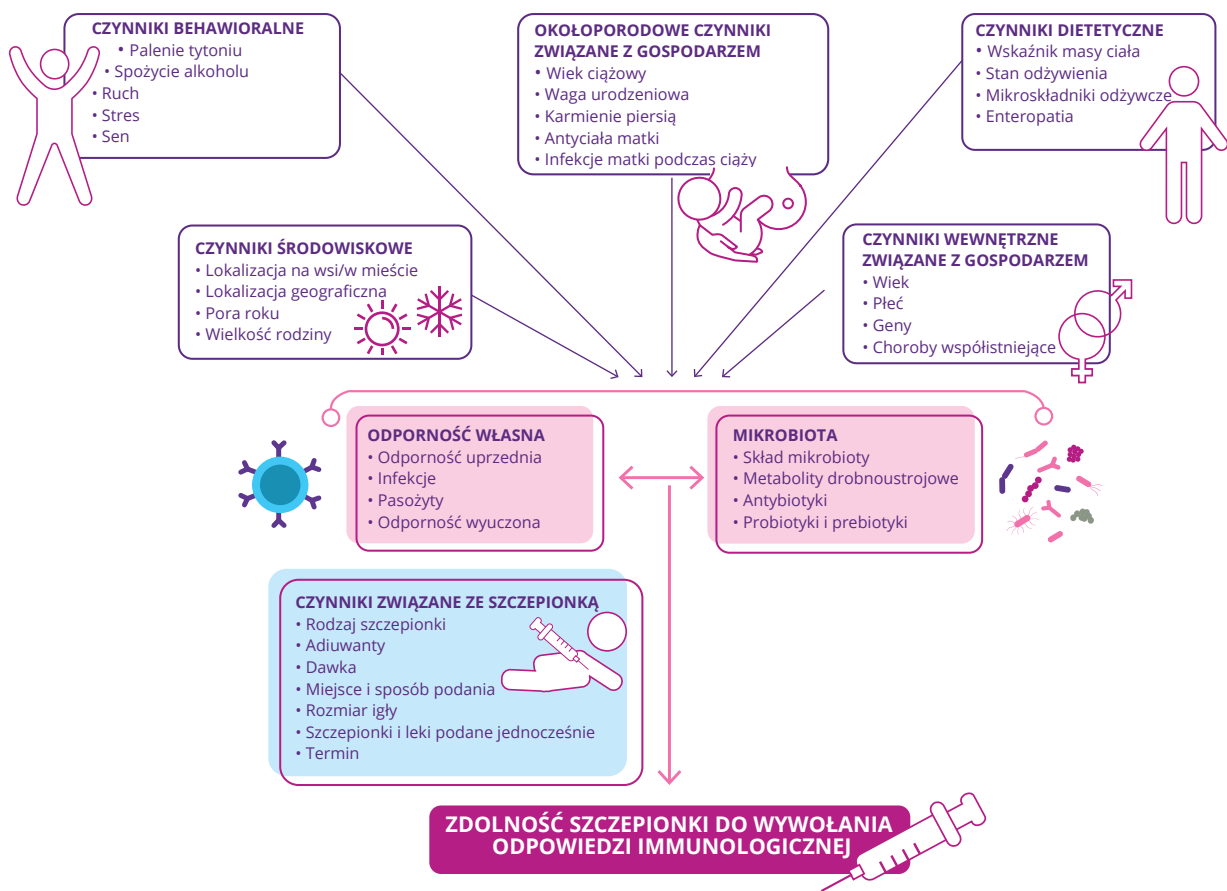
teczność szczepionek, jest mikrobiota jelit.²¹ Co ciekawe, niektóre profile mikrobioty jelit (wykazujące większą obfitość Actinobacteria, *Clostridium cluster XI* i Proteobacteria) mają związek z silniejszą reakcją na szczepionki przeciw innym infekcjom wirusowym, takim jak HIV i rotawirus.²²⁻²⁶

Co więcej, przeprowadzone niedawno badanie wykazało, że wywołana przez antybiotyk dysbioza jelitowa prowadzi do słabszej reakcji na szczepionkę przeciw grypie, na przykład do słabszej neutralizacji wirusa przez przeciwciała, a także mniejszego stężenia przeciwciał wytwar-

zanych w odpowiedzi na szczepienie.²⁷ To i inne podobne badania dostarczają dowodów **ważnej roli mikrobioty w skuteczności szczepionek.**^{23,28}

Dotychczas żadne badanie nie analizowało wpływu mikrobioty jelit na skuteczność szczepionki przeciw SARS-CoV-2, ale wydaje się prawdopodobne, że osoby z dysbiozą jelitową mogą być bardziej zagrożone stosunkowo słabą odpowiedzią na szczepienie. Przyszłe badania analizujące, czy określone rodzaje mikrobioty jelit wpływają na skuteczność szczepionki przeciw SARS-CoV-2, będą zatem krytycznie ważne.

RYSUNEK 8: Czynniki przypuszczalnie wpływające na wytwarzanie odporności i/lub skuteczność szczepionek, między innymi wewnętrzne czynniki związane z gospodarzem oraz czynniki behawioralne, środowiskowe, dietetyczne i okołoporodowe. Wykazano wpływ większości tych czynników na skład mikrobioty jelit i odporność wrodzoną. Zdolność szczepionki do wytwarzania odporności zależy również od czynników związanych ze szczepionką. Adaptacja na podstawie Lynn DJ *et al*, 2021²⁰



22. Harris VC, Armah G, Fuentes S, *et al*. Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):34-41. 23. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, *et al*. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;210(2):17182. 24. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, *et al*. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e362-72. 25. Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, *et al*. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One*. 2019 Dec 23;14(12):e0225622. 26. Harris V, Ali A, Fuentes S, *et al*. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. *Gut Microbes*. 2018 Mar 4;9(2):101. 27. Hagan T, Cortese M, Roupael N *et al*. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell*. 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. 28. Harris VC, Haak BW, Handley SA, *et al*. Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial. *Cell Host Microbe*. 2018 Aug 8;24(2):197-207.e4.

ROLA MIKROBIOTY w odporności skóry i atopowym zapaleniu skóry

prof. Brigitte Dréno



COTO JEST ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY?

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła zapalna choroba skóry charakteryzująca się okresowymi nawrotami. Podobnie jak astma, katar sienny lub alergiczne zapalenie spojówek jest uznawane za chorobę alergiczną. Powoduje sączące się czerwone ubytki o nieregularnym kształcie występujące w określonych miejscach na skórze, na przykład w zgięciach łokci albo za kolanami, ale także na twarzy i reszcie ciała. AZS zwykle pojawia się w wczesnym dzieciństwie. Może przetrwać aż do dorosłości. Przyczyny są wieloczynnikowe

i złożone. Obejmują predyspozycje genetyczne (mutacja filagryny – białka skóry), naruszenie bariery skórnej, dysbiozę mikrobioty skóry i jelit oraz rozregulowanie układu odpornościowego. W krajach „rozwinętych” AZS dotyka 15–20% dzieci i 10% dorosłych. W ostatnich dziesięcioleciach liczba przypadków znacznie wzrosła z powodu zanieczyszczenia i kontaktu z alergenami!

JAKIE CZYNNIKI POWODUJĄ NAWROTY CHOROBY?

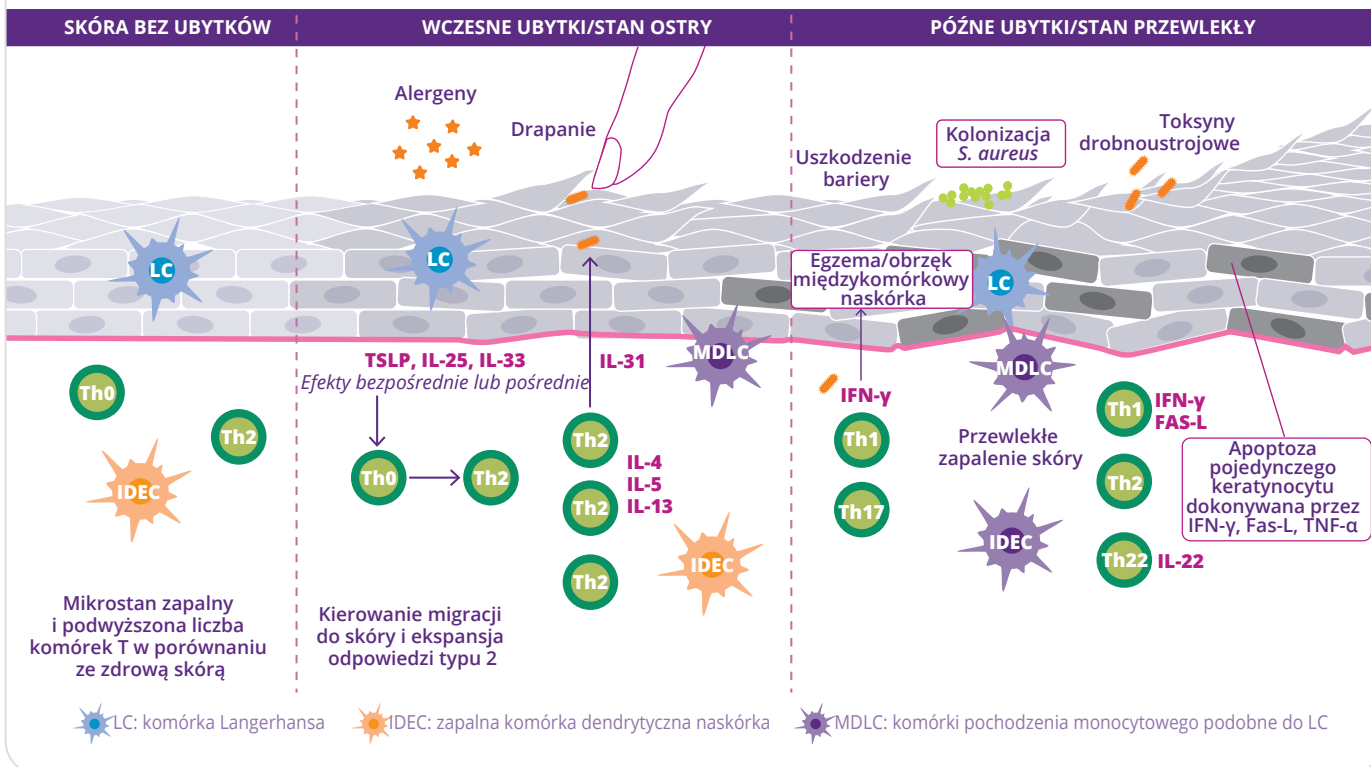
Powstawanie ognisk zapalnych może wynikać z różnych czynników, takich jak stres, zanieczyszczenie, zimno, wilgoć,

Przyczyny atopowego zapalenia skóry są wieloczynnikowe i złożone. Obejmują predyspozycje genetyczne, naruszenie bariery skórnej, dysbiozę mikrobioty skóry i jelit oraz rozregulowanie układu odpornościowego.

niektóre alergeny (pyłki roślin), niektóre leki, wełniana odzież oraz niektóre kosmetyki zawierające rośliny lub olejki eteryczne.

RYSUNEK 9: Patogeneza, główne mechanizmy i patofizjologia atopowego zapalenia skóry.

Adaptacja na podstawie Sugita K et al, 2020⁴



1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. 2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360. 3. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019 Apr 2;8(4):444. 4. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):204-214.



CO WIEMY O ZWIĄZKACH MIĘDZY ATOPOWYM ZAPALENIEM SKÓRY, MIKROBIOTĄ A ODPORNOŚCIĄ?

Pod względem patofizjologicznym AZS charakteryzuje się naruszeniem bariery skórnej, dysbiozą skóry i jelit oraz rozregulowaniem układu odpornościowego z pobudzeniem limfocytów Th2. To rozregulowanie układu odpornościowego prowadzi do pojawienia się dużej ilości cytokin, co z kolei powoduje reakcje zapalne.² Naruszenie bariery skórnej jest początkiem dysbiozy mikrobioty skóry charakteryzującej się zmniejszeniem różnorodności bakterii i proliferacją *Staphylococcus aureus*. Penetracja alergenu prowadzi do pobudzenia

„Rozregulowanie układu odpornościowego w przebiegu atopowego zapalenia skóry prowadzi do pojawienia się dużej ilości cytokin, co z kolei powoduje reakcje zapalne.”²

keratynocytów i wytwarzania interleukin (IL-33, IL-25, TSLP), co powoduje różnicowanie limfocytów Th2. One z kolei wydzielają cytokiny prozapalne (IL-4, IL-5 i IL-13) charakterystyczne dla stanu zapalnego typu 2 (rys. 9). Cytokiny te bezpośrednio pobudzają nerwy czuciowe, co wywołuje swędzenie. Przewlekłe ubytki powodują, że bariera

skórna odtwarza się w małym stopniu i staje się grubsza, ponieważ jest dotknięta przewlekłym stanem zapalnym. Występuje również stopniowy wzrost ilości cytokin i komórek Th (Th1, Th2, Th22) wydzielających cytokiny, które przyczyniają się do niszczenia keratynocytów. Dysbioza jelit również może grać rolę w patofizjologicznym mechanizmie choroby.³

CZEGO SIĘ PANI NAUCZYŁA Z OSTATNICH ODKRYĆ DOTYCZĄCYCH MIKROBIOTY? CZY WPŁYŃĘŁY ONE NA PANI PRAKTYKĘ?

Dzięki najnowszym odkryciom w zakresie mikrobioty lepiej rozumiem znaczenie utrzymywania i odtwarzania bariery skórnej w celu kontroli stanu zapalnego. Jako leczenie ogólnoustrojowe zalecam moim pacjentom stosowanie żelu do mycia chroniącego pH skóry (pH ~5, unikanie produktów o zasadowym pH), produktu nawilżającego oraz specjalnie dla nich przeznaczonych kosmetyków. Ustalenia te pomagają nam również lepiej poznać układ odpornościowy skóry i dowiedzieć się, jak chronić jej mikrobiotę.

CO PANI MYŚLI O STOSOWANIU PROBIOTYKÓW W LECZENIU AZS LUB ZAPOBIEGANIU NAWROTOM?

W przypadku AZS jest wiele sposobów równoważenia mikrobioty skóry (probiotyki, prebiotyki, symbiotyki itp.)⁵, ale najciekawsze wydają mi się postbiotyki. Postbiotyki to preparaty z organizmów nieożywionych i/lub ich składników korzystnie działające na gospodarza.⁶ Mogą one odtworzyć barierę skórą poprzez działanie przeciwzapalne umożliwiające bakteriom rekolonizację, mają zatem długofalowy wpływ na mikrobiotę. Probiotyki lub prebiotyki doustne to kolejna interesująca metoda regulacji układu jelitowego, który pełni ogólną funkcję immunomodulacyjną w układzie odpornościowym.⁷

5. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):44-50. 6. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 4. 7. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes [Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Aug-Sep;35(8-9):699-702. French.

CO TRZEBA Z TEGO WYNIIEŚĆ?



ODPORNOŚĆ JELIT

- Mikrobiota gra krytyczną rolę w rozwoju i dojrzewaniu składników układu odpornościowego wrodzonego i adaptacyjnego gospodarza, natomiast układ odpornościowy koordynuje utrzymywanie kluczowych funkcji symbiozy gospodarza i jego mikroorganizmów. **Utrzymywanie homeostazy między mikrobiotą jelit a układem odpornościowym ma zasadnicze znaczenie.** Czynniki zakłócające tworzenie mikrobioty jelitowej noworodka (takie jak antybiotyki) mogą mieć niekorzystne dla zdrowia skutki.¹
- Co najmniej **80%** komórek organizmu wytwarzających Ig mieści się w jelicie.²
- **Śluz:** warstwa śluzu w jelitach jest podstawowym łącznikiem między gospodarzem a mikrobiotą jelit. Jej naruszenie prowadzi do nasilenia penetracji lub przenikania potencjalnie szkodliwych bakterii, które mogą powodować stan zapalny i infekcję.³



ODPORNOŚĆ DRÓG ODDECHOWYCH



- Dwukierunkowa oś komunikacji między jelitami a płucami zwana „**osią jelito-płuca**” wpływa na stan odporności obu tych narządów. Mikrobioty płuc i jelit wpływają na siebie wzajemnie. Mogą też mieć wpływ na choroby układu oddechowego.⁴
- **Jednym** z czynników warunkujących skuteczność szczepionek może być mikrobiota jelit.⁵
- **Dysbioza:** W przebiegu wirusowych infekcji dróg oddechowych obserwuje się dysbiozę płuc i jelit.⁶ Najczęściej stosowana definicja dysbiozy określa ją jako zaburzenie składu i funkcjonowania mikrobioty spowodowane przez zespół środowiskowych i związanych z gospodarzem czynników zakłócających ekosystem mikroorganizmów.⁷



ODPORNOŚĆ SKÓRY



- **Dysbioza skóry i jelit, a także rozregulowanie układu odpornościowego,** zostały zaobserwowane w przebiegu atopowego zapalenia skóry – złożonej choroby o wielu przyczynach.⁸
- Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się pobudzeniem limfocytów typu **2** powodującym nadaktywną i nadmierną odpowiedź immunologiczną.⁹
- **Stan zapalny:** atopowe zapalenie skóry to przewlekła zapalna choroba skóry charakteryzująca się okresowymi nawrotami.⁹ Występujący w jego przebiegu stan zapalny to efekt rozregulowania układu odpornościowego.⁹

1. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. 2. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer, Cham. 3. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 4. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021 Mar;14(2):296-304. 5. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 6. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 8. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):204-214. 9. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360.

Odwiedź naszą stronę



BIOCODEX
Microbiota Institute

Subskrybuj nasz newsletter

