

# Mikrobiota jelitowa a mózg

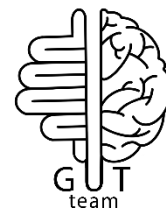
## Update 2019

**Katarzyna Kuć**

SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny

Instytut Psychologii

Centrum Badań Neuropoznawczych, Laboratorium GutTeam



# MIKROBIOTA JELITOWA

METABOLIZM

UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

SYNTEZA WITAMIN  
I HORMONÓW

REGULACJA OSI HPA



SYNTEZA  
NEUROPRZEKAŹNIKÓW

ZWIĄZEK Z CH.  
NEURODEGENERACYJNYMI:  
PARKINSON, ALZHEIMER

ZWIĄZEK Z CH.  
NEURORZWOJOWYMI:  
ASD, ADHD

ZWIĄZEK Z DEPRESJĄ I  
LĘKIEM

# MIKROBIOTA

- Populacja mikroorganizmów (**głównie bakterii**) bytujących w różnych ekosystemach ciała, w szczególności **w jelitach**
- Liczebność\*: najnowsze doniesienia wskazują na stosunek 1.3:1  
(mikrobiota:komórki ludzkiego ciała)

**Liczebność mikrobioty przewyższa liczbę komórek ludzkiego ciała!**

\* Początkowo szacowano, że liczebność mikroorganizmów 10krotnie przewyższa liczbę komórek ludzkiego ciała! Szacunki jednak zmieniły się dzięki udoskonaleniu metod obliczeniowych i badawczych.



# MIKROBIOTA JELITOWA

**Mikrobiota** to mikroorganizmy tj. bakterie, archea, pierwotniaki, grzyby i wirusy.

**Mikrobiom** mikroorganizmy i ich geny.



**150x więcej genów bakterii niż genów ludzkiego genomu.**

# MIKROBIOTA JELITOWA

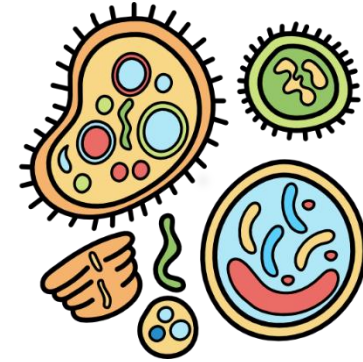
## SKŁAD I PODSTAWOWA ROLA



- **90% stanowią** beztlenowe bakterie
  - producenci kwasu mlekowego (*Bifidobacterium/Lactobacillus*)
  - producenci krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*Bacteroidaceae/Eubacterium*)

# MIKROBIOTA JELITOWA

## SKŁAD I PODSTAWOWA ROLA



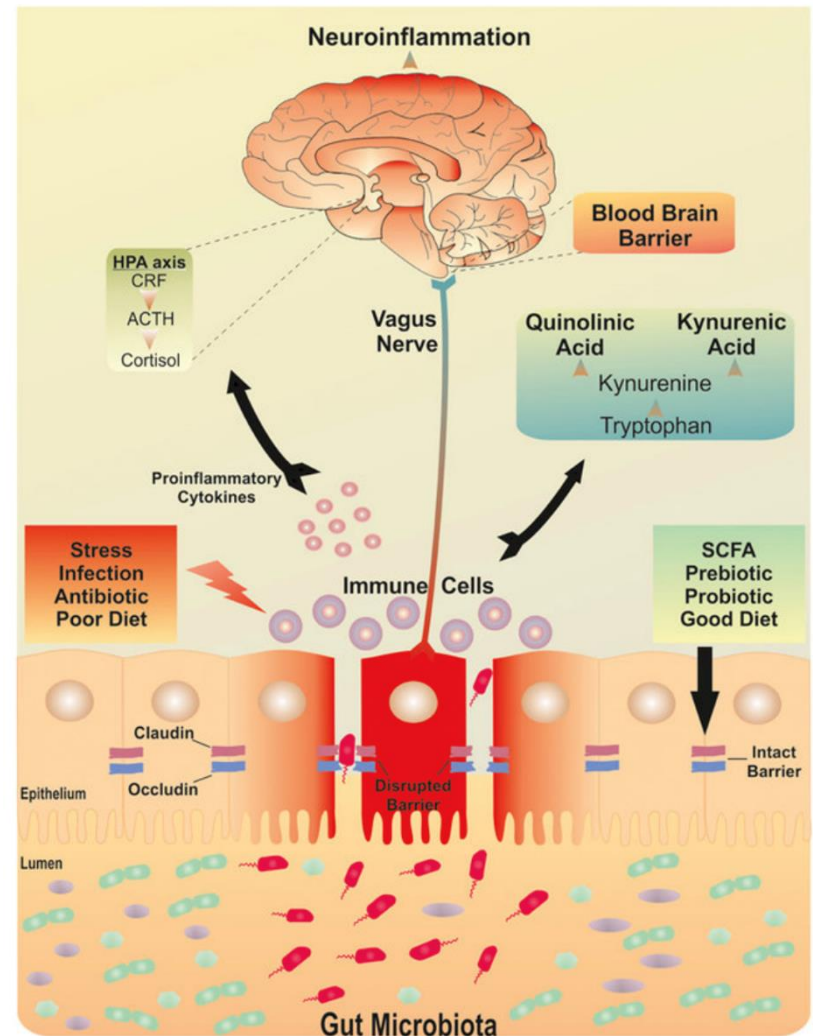
- Fermentowanie niestrawionych długołańcuchowych węglowodanów, kwasów żółciowych i steroli
- produkcja biotyny i witaminy K (regulacja poziomu cukru, krzepliwości krwi, wzmacnianie kości)
- hamowanie rozmnażania patogenów.

**Metabolity mikrobioty są ważnym regulatorem obwodowego układu immunologicznego.**

# KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE

## SHORTCHAIN FATTY ACIDS - SCFA

- cząsteczki sygnałowe SCFA, indukują w komórkach nabłonka jelit syntezę białek kładyny i okcludyny, które **uszczelniają zarówno jelita , jak też barierę krew-mózg** (Hawkins and Davis, 2005) dla różnych niekorzystnych, toksycznych metabolitów
- Deficyt lub brak w mikrobiomie jelitowym bakterii *Bacteroidetes*, a w efekcie deficyt lub brak SCFA prowadzi do osłabienia tych selektywnych barier pomiędzy jelitami, układem krwionośnym i mózgiem oraz wzrostu przepuszczalności dla różnych związków i metabolitów.



# KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE

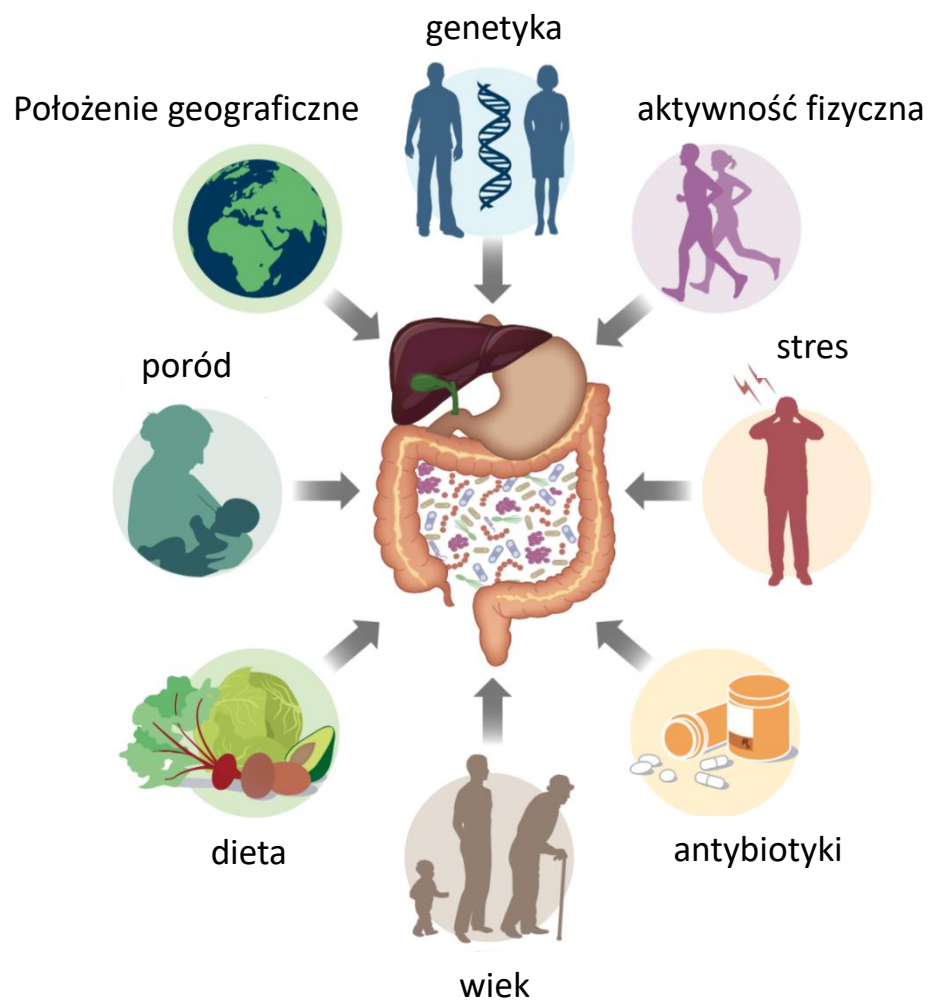
*SHORTCHAIN FATTY ACIDS - SCFA*

SCFA stanowią rodzaj komunikatorów między mikrobiomem i układem odpornościowym i odpowiadają za utrzymanie równowagi w reakcji przeciw- i prozapalnej.

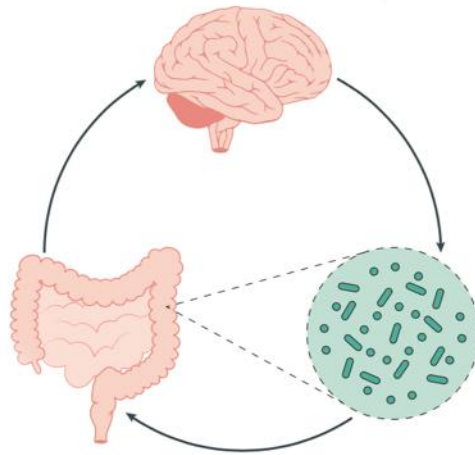


# MIKROBIOTA JELITOWA

## CZYNNIKI KSZTAŁTUJĄCE MIKROBIOTĘ JELITOWĄ



# JAK JELITA / MIKROBIOM KOMUNIKUJĄ SIĘ Z MÓZGIEM?



# OŚ JELITA - MÓZG

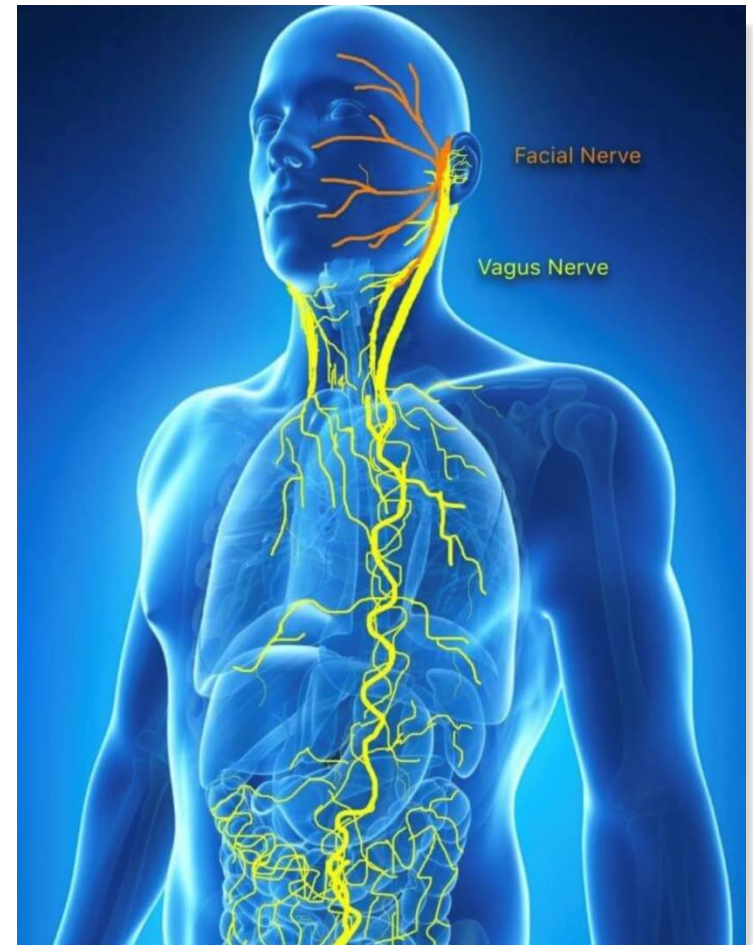
## *GUT – BRAIN AXIS*

- **Dwukierunkowy** system komunikacji jelit z mózgiem
- Kilka dróg komunikacji:
  - Nerw błędny (*Vagus nerve*)
  - Jelitowy układ nerwowy (*Enteric nervous system*)
  - Poprzez wpływ na układ immunologiczny
  - Poprzez wpływ na oś HPA
- **Mikrobiota wytwarza neuroprzekaźniki i neuromodulatory**, takie jak: kwas- $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), serotonina, dopamina, noradrenalina, acetylocholina, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

# NERW BŁĘDNY (*Vagus nerve*)

## X NERW CZASZKOWY UKŁ. AUTONOMICZNEGO

- Stanowi najbardziej bezpośrednią drogę komunikacji między jelitami a mózgiem

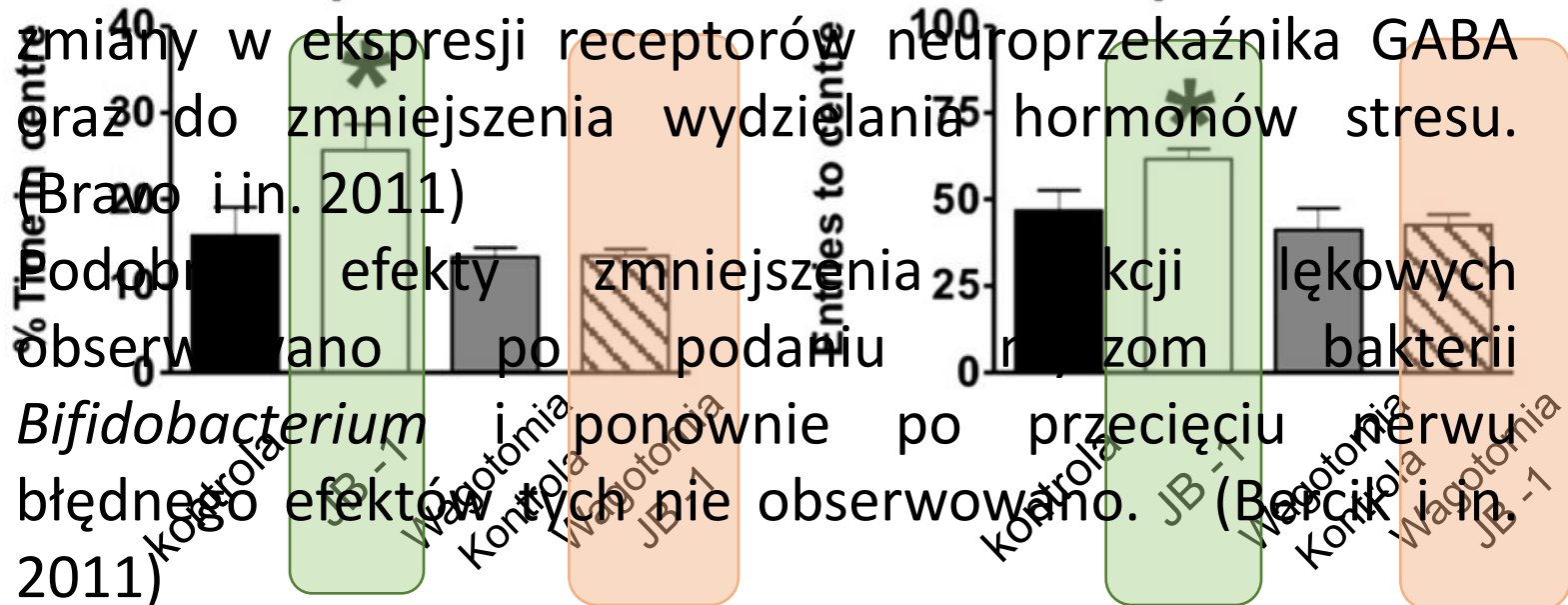


# NERW BŁĘDNY (*Vagus nerve*)

- Badania na gryzoniach lękowych, którym podawano szczep bakterii redukujący objawy lękowe (**Lactobacillus rhamnosus, JB-1**); u gryzoni, poddawanych **wagotomii** podanie bakterii nie skutkowało redukcją lęku.

- U zwierząt poddawanych wagotomii obserwowano zmiany w ekspresji receptorów neuroprzekaźnika GABA oraz do zmniejszenia wydzielania hormonów stresu. (Bravo i in. 2011)

- W odpowiedzi na podanie bakterii obserwowano efekty zmniejszenia produkcji lękowych hormonów. (Bravo i in. 2011)



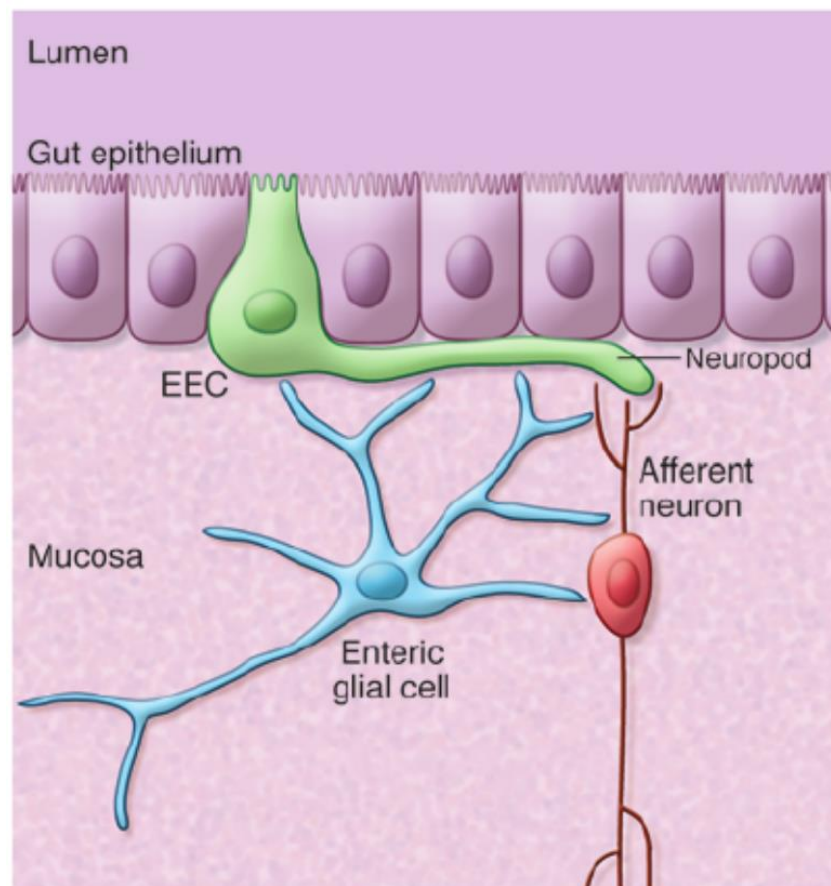
# JELITOWY UKŁAD NERWOWY

*ENTERIC NERVOUS SYSTEM, ENS*

- Podstawowa rola: koordynacja aktywności jelit tj. poruszanie się jelit, przesuwanie treści pokarmowej
- Neurony tego systemu reagują na produkty (metabolity) powstające w wyniku aktywności bakterii jelitowych

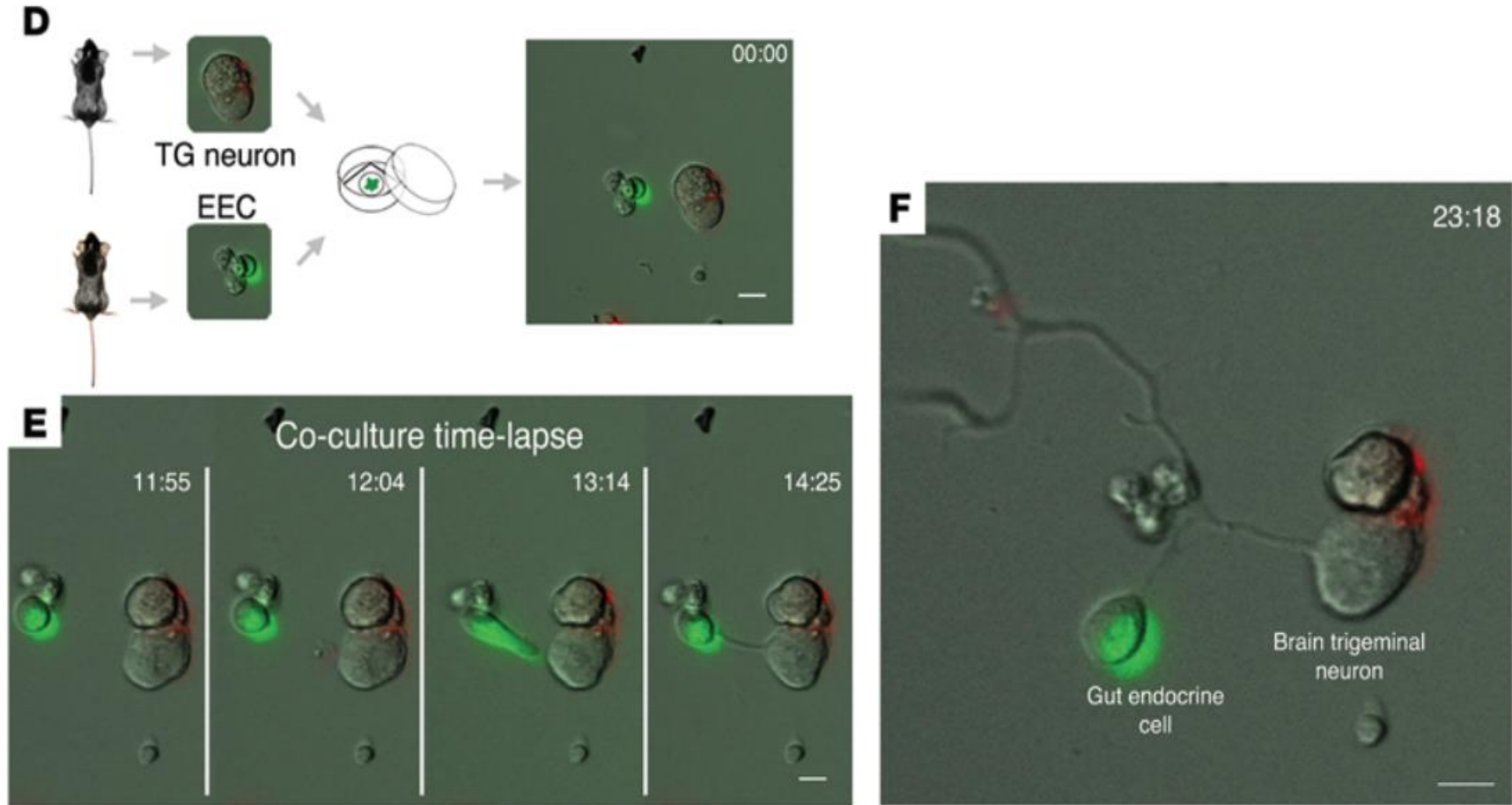
# SENSORY JELITOWE

- Dawniej sądzono, że komórki enteroneurodokryne wydzielają hormony regulujące prace jelit
- W tej warstwie znajdują się rozpraszane udowodniono, że także tworzą synapsy z włóknami nerwu błędnego
- Niedawno udowodniono, że komórki elektroenne enteroendokryne (EEC), wyczuwające zjedzone substancje i metabolity bakteryjne
- Tak jak receptory smaku czy zapachu, te komórki w obecności określonych substancji generują potencjał czynnościowy



# SENSORY JELITOWE

## OBWÓD NEUROENTEROENDOKRYNOWY

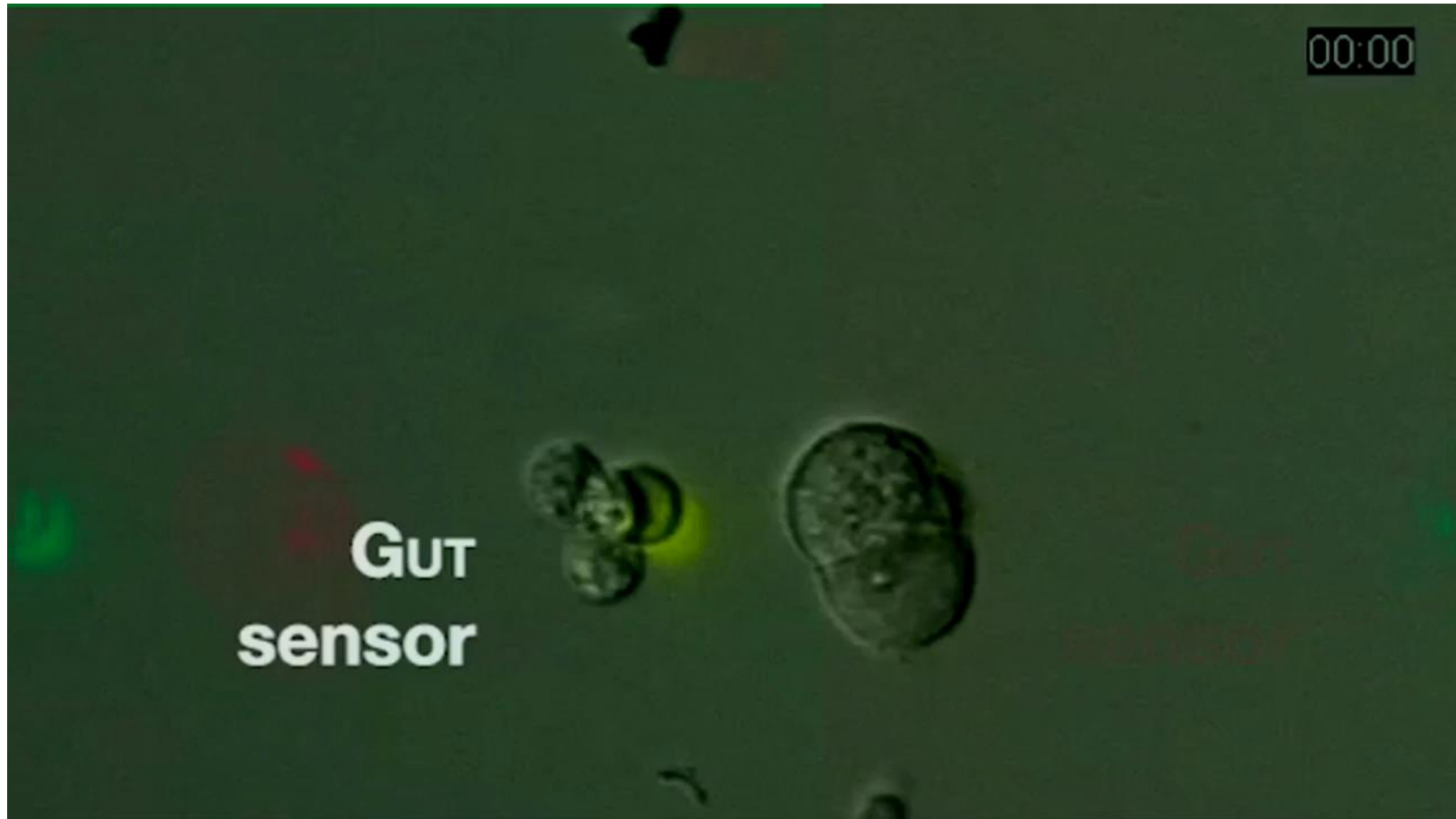


Kaelberer (2018) Science 361, eaat5236  
DOI: 10.1126/science.aat5236arza.



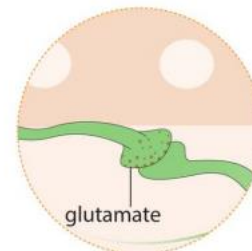
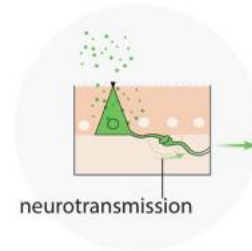
# SENSORY JELITOWE

## OBWÓD NEUROENTEROENDOKRYNOWY



# OBWÓD NEUROENTEROENDOKRYNOWY

Synaptic neurotransmission in enteroendocrine cells



Kaelberer (2018) Science 361

- Przebieżnikami na synapsie pomiędzy NEUROPODEM a zakończeniem nerwu błędnego jest **glutaminian**.
- Obwód umożliwia bardzo szybką transmisję informacji o zawartości jelita do pnia mózgu (poprzez zwój dolny nerwu błędnego do jądra szlaku samotnego)
- Jest bezpośrednią drogą interakcji między pożywieniem, bakteriami jelitowymi a układem nerwowym.
- Może być portem wejściowym dla patogenów atakujących układ nerwowy.

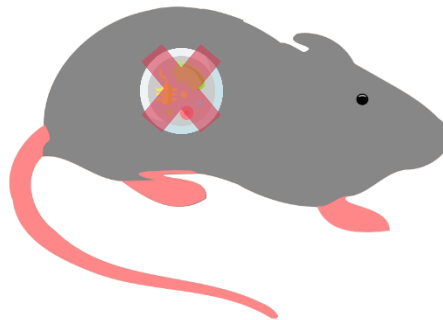
# MIKROBIOM A STRES



# ZWIERZĘTA „STERYLNE”

ANG. *GERM FREE*

- Sztucznie wywołany stan biologiczny, w którym zwierzę (np. mysz, szczur) rodzi się i jest hodowany w ściśle sterylnym środowisku.
- Takie zwierzę nie może być skolonizowane przez żadne drobnoustroje.

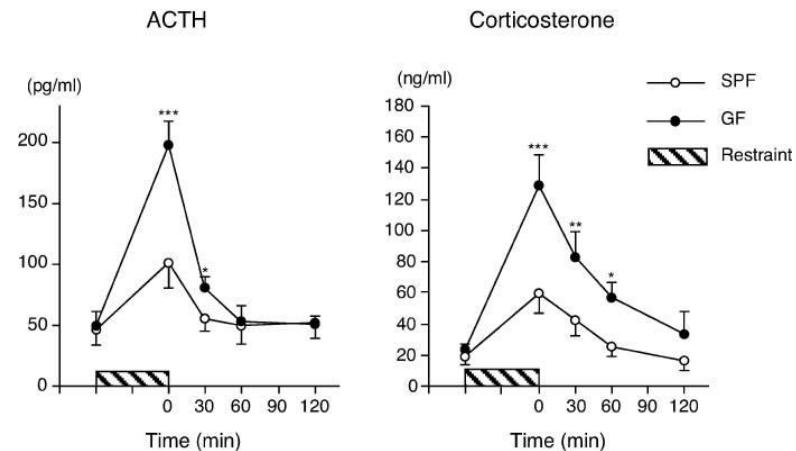


# ROLA MIKROBIOTY W REAKCJI STRESOWEJ

## BADANIA NA ZWIERZĘTACH „STERYLNYCH” (*GERM FREE*)

- Organizm zwierząt sterylnych wykazuje odmienną reakcję na stres
  - Zwiększona aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA)
  - nadmierne wydzielanie kortykosteronu i ACTH (hormonu adrenokortykotropowego)

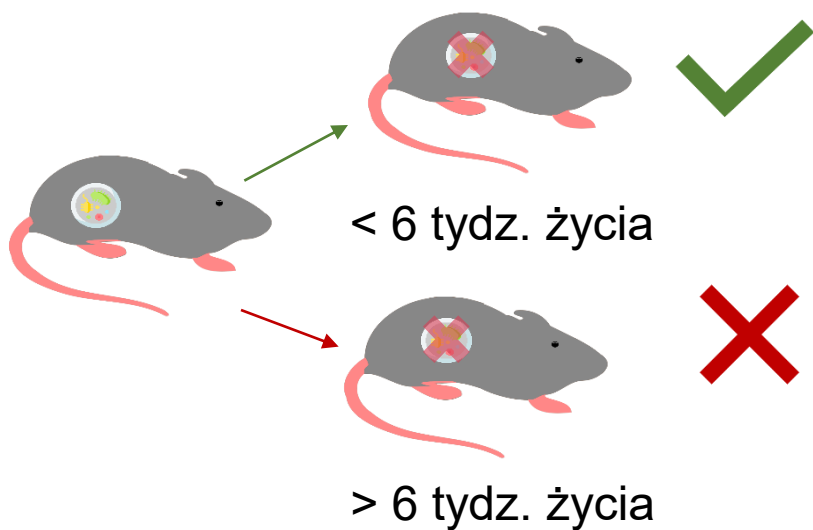
A



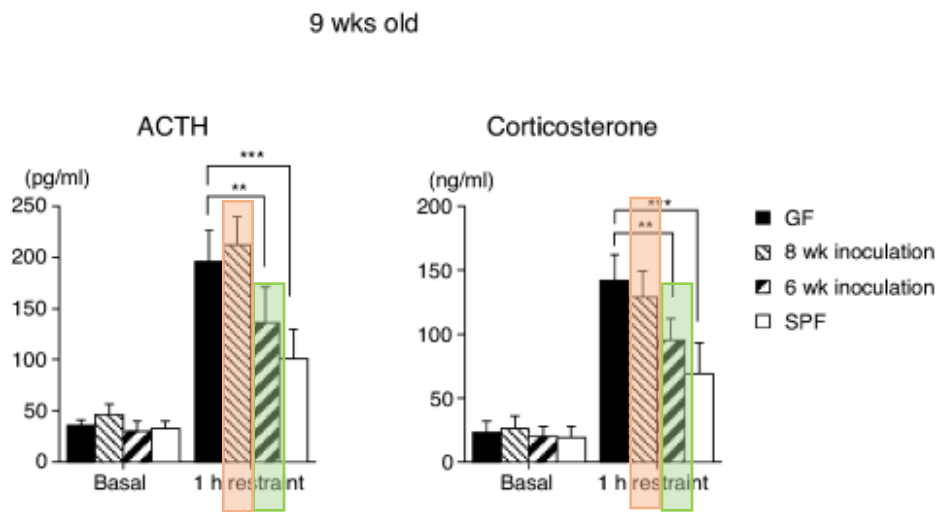
Sudo (2004) [J Physiol](#). Jul 1; 558(Pt 1): 263–275.

# ROLA MIKROBIOTY W REAKCJI STRESOWEJ

## KOLONIZACJA MIKROBIOTĄ JELITOWĄ



A



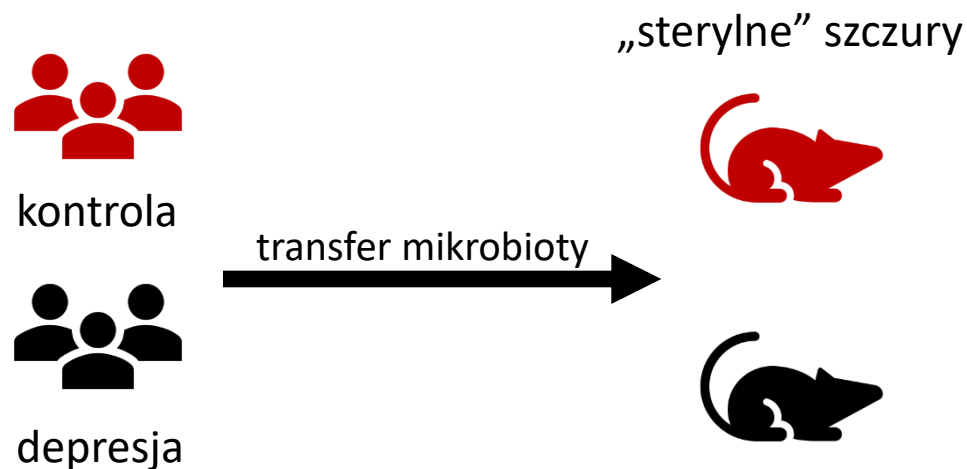
# PRZESZCZEP MIKROBIOTY

## *FECAL MICROBIOTA TRANSFER (FMT)*

- Przeszczep mikrobioty jelitowej zw. także przeszczepem kału, jest metodą, którą po raz pierwszy zastosowano w 1958 r. u osoby zakażonej bakterią *Clostridium difficile*.
- Metoda przeszczepiania „zdrowej” mikrobioty jelitowej pozyskanej z kału dawcy, najczęściej wykonywana w zabiegu kolonoskopii.

# MIKROBIOTA JELITOWA A STRES I EMOCJE

## BADANIA Z WYKORZYSTANIEM PRZESZCZEPÓW KAŁOWYCH

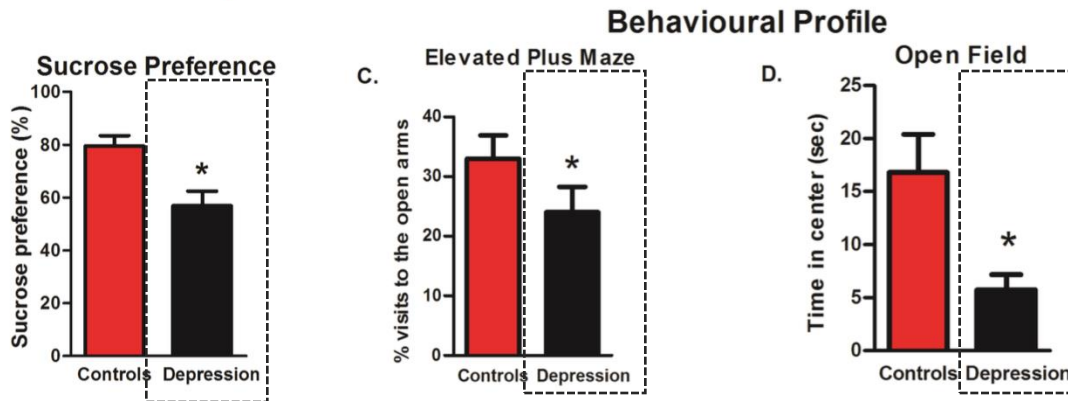


Depresja związana z większą różnorodnością gatunkową mikrobioty jelitowej.



# MIKROBIOTA JELITOWA A DEPRESJA

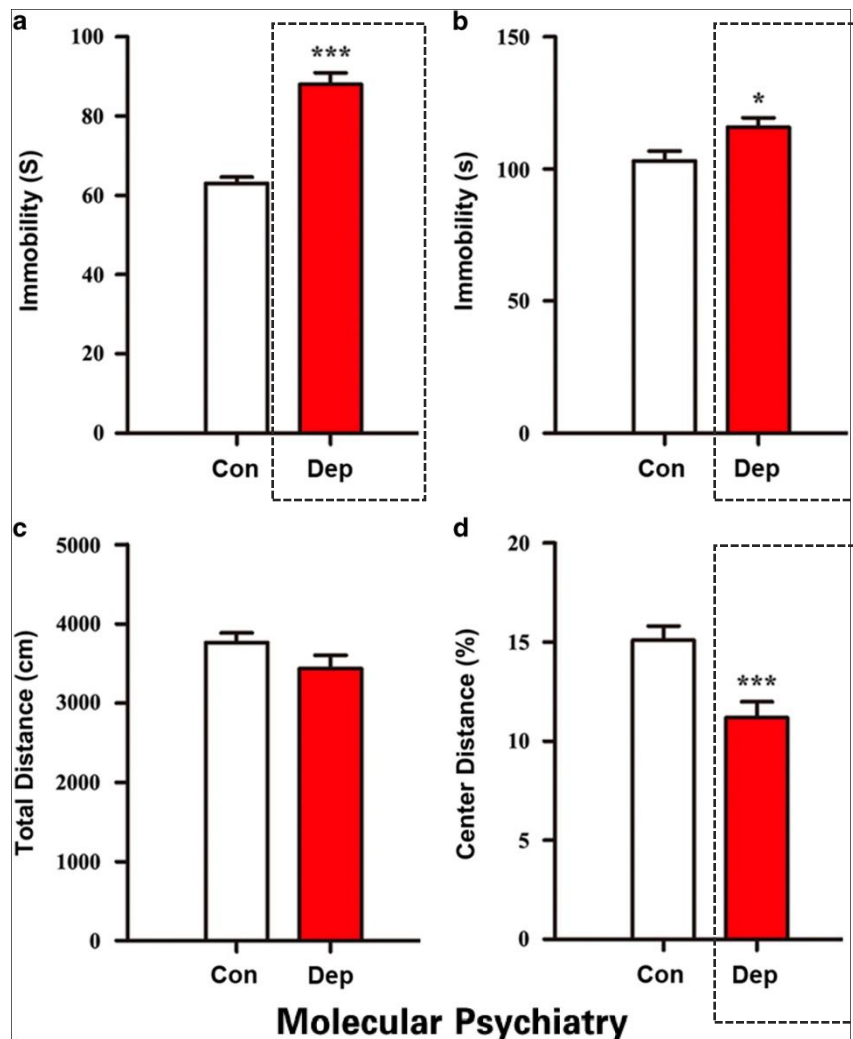
## BADANIA Z WYKORZYSTANIEM PRZESZCZEPÓW KAŁOWYCH



- Zwierzęta wykazywały zachowanie depresyjne – anhedonię i zachowania lękowe.
- U zwierząt zaobserwowano zmiany w metabolizmie tryptofanu (prekursora serotoniny).

# MIKROBIOTA JELITOWA A DEPRESJA

Zabieg FMT od ludzi ze zdiagnozowaną depresją do zwierząt sterylnych powoduje zmiany na poziomie behawioralnym – zwierzęta przyjmujące przeszczep od osób depresyjnych wykazują mniejszą ruchliwość i obniżone zachowania eksploracyjne w porównaniu do zwierząt otrzymujących mikrobiotę od zdrowych ludzi.



# MIKROBIOTA JELITOWA, STRES, LĘK I DEPRESJA

- Bakterie jelitowe pełnią kluczową rolę dla rozwoju i regulacji osi stresu.
- Badania wskazują, na odmienną charakterystykę mikrobioty jelitowej pacjentów ze zdiagnozowaną depresją w porównaniu do osób zdrowych.

# **MIKROBIOTA A CHOROBY NEURODEGENERACYJNE**

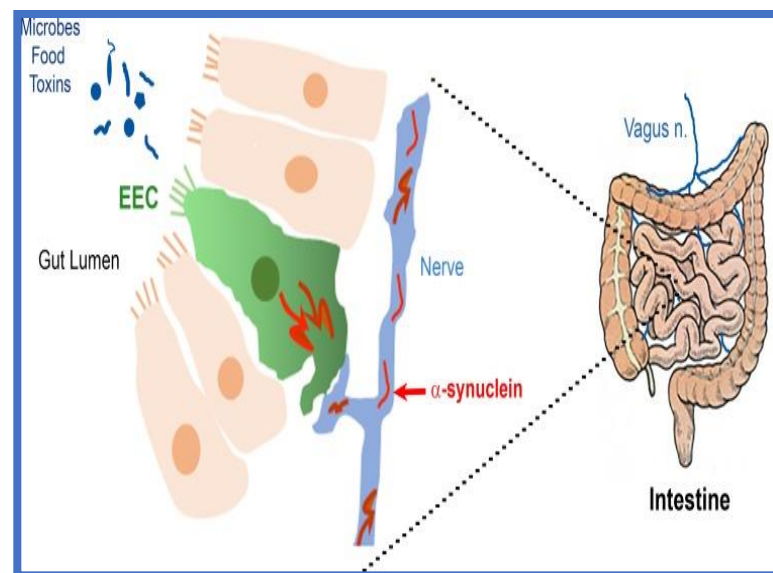


# CHOROBA PARKINSONA

- W mózgu pacjenta obserwuje się **ciała Lewy'ego** – agregaty białkowe, których głównym budulcem jest  $\alpha$ -synukleina ( $\alpha$ -syn).
- Początkowe pojawienie się białka  $\alpha$ -syn w jelitach koresponduje z jednym z najwcześniejszych objawów współwystępujących choroby Parkinsona, którymi są dolegliwości z układu pokarmowego tj. zaparcia.

# CHOROBA PARKINSONA

- Komórki EEC, są zdolne do syntezy  $\alpha$ -synukleiny. Mają bezpośredni kontakt ze światłem jelit, a stąd są narażone na działanie metabolitów mikrobiomu i różnych związków toksycznych.
- Dawson i Hanseok (2019) wykazali, że 'patologiczna'  $\alpha$ -synukleina może być przenoszona do mózgu przez nerw błędny.



*JCI Insight.* 2017;2(12):e92295.

# CHOROBA PARKINSONA

Zwierzęta transgeniczne, u  
których dochodziło do  
nadekspresji alfa-synukleiny.

# **MIKROBIOTA A ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU**





# MIKROBIOTA A ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

## *AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)*

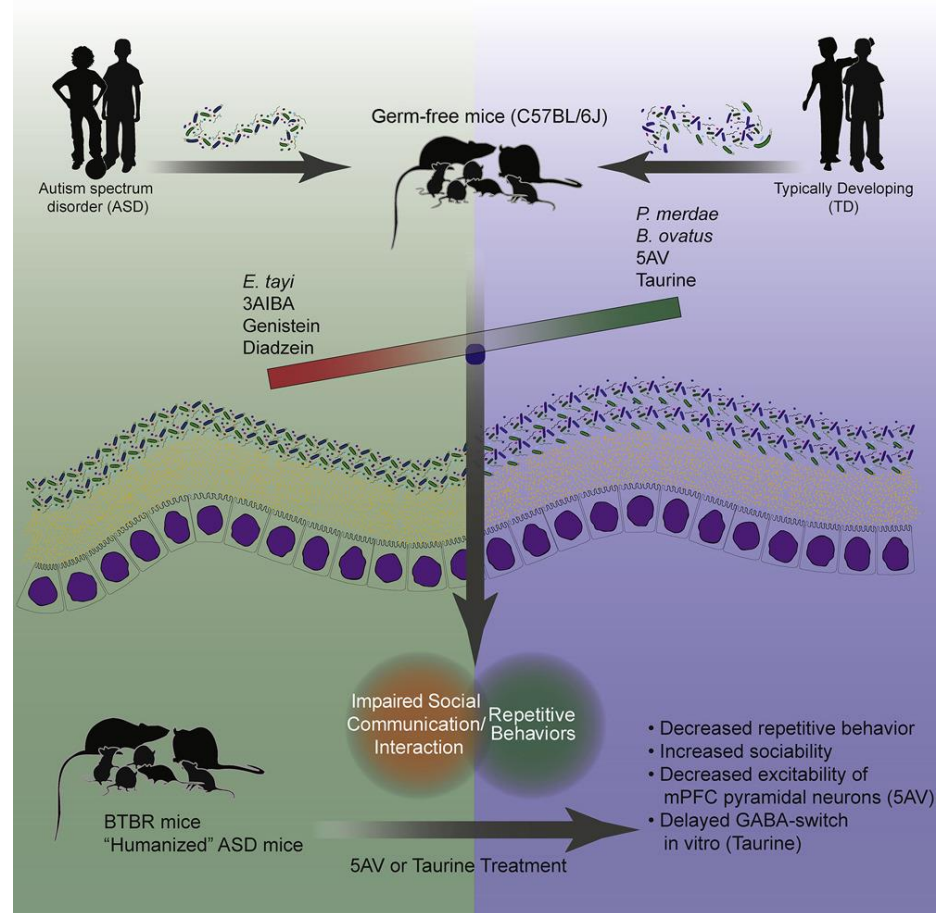
- U 70% dzieci z ASD raportuje się zaburzenia pracy układu pokarmowego takie jak: wzdęcia, zaparcia czy biegunki. (Adams et al., 2011; Chaidez et al., 2014; McElhanon et al., 2014) oraz zaburzenia układu immunologicznego (Onore, 2012).
- Doustna antybiotykoterapia (wankomycyna) wykazała krótki efekt terapeutyczny w małej grupie pacjentów ASD (Sandler i in., 2000). Podobne wyniki badań otrzymał Finegold (2002).

# MIKROBIOTA A ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

- Mikrobiota jelitowa pacjentów z diagnozą ASD różni się dzieci składem i różnorodnością od mikrobioty zdrowo rozwijających się osób (m.in.: Coretti i in., 2018; Kang i in., 2013, 2018; Wang i in., 2019)
  - Dotyczy to również mysiego modelu ASD (np.: Buffington et al., 2016; Coretti et al., 2017; Liu et al., 2018)
- Najbardziej zróżnicowany mikrobiom jelitowy zaobserwowano u pacjentów ze współwystępującymi zaburzeniami ukł. pokarmowego w porównaniu do ASD bez takich zaburzeń współwystępujących i grupą zdrową. (Chaidez et al., 2014; Gorrindo et al., 2012)

# MIKROBIOTA A ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

- U zwierząt, którym przeszczepiono mikrobiotę od pacjentów ASD pojawiły się zachowania repetytywne oraz mniejsze zainteresowanie zachowaniami społecznymi.
- W zależności od przeszczepianego materiału (ASD vs zdrowego) u zwierząt pojawiały się mikrobiom o różnym składzie i zróżnicowaniu.



Sharon (2019) *Cell*, 177(6), 1600-1618.

# MIKROBIOTA A ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

## TERAPEUTYCZNY EFEKT FMT

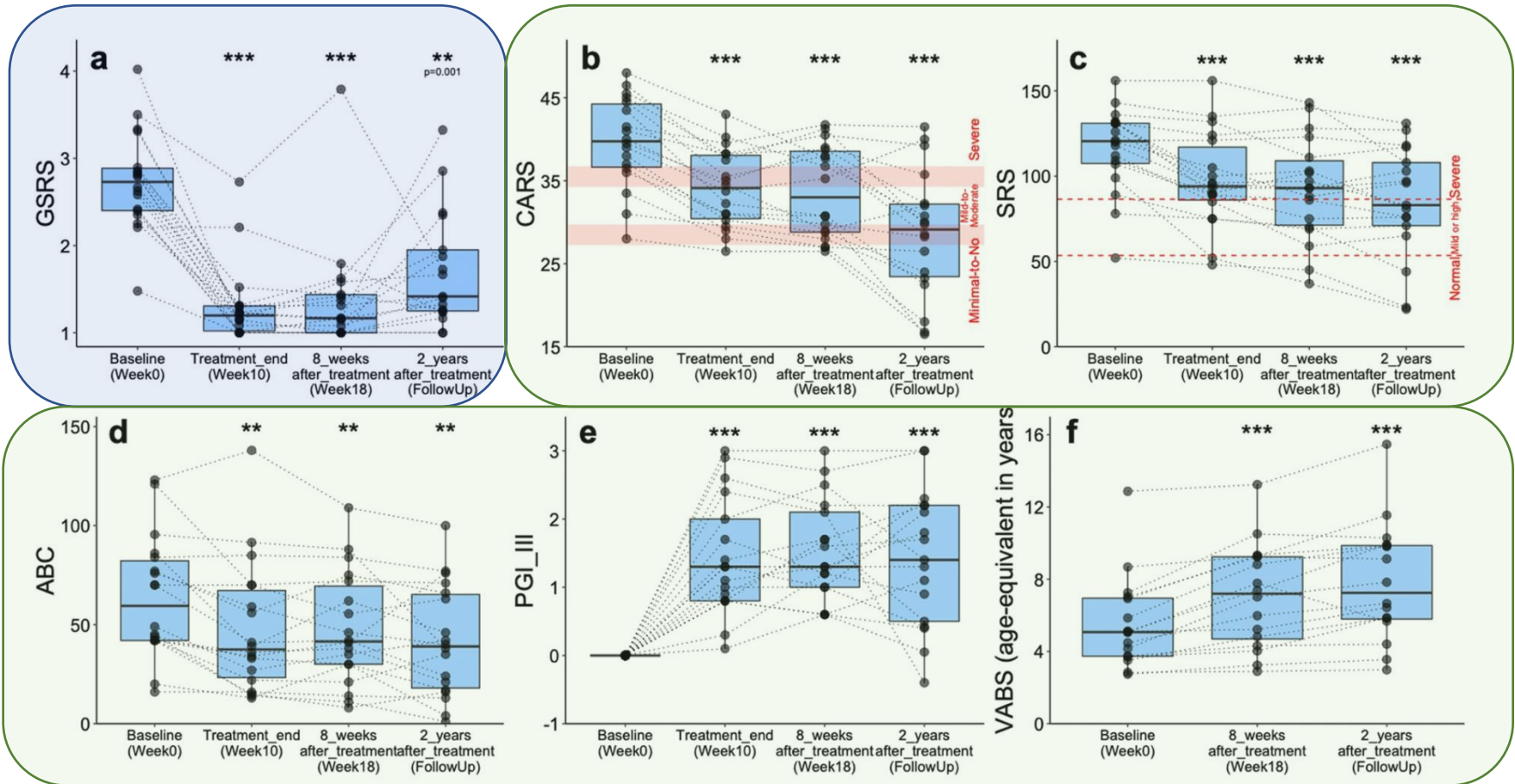
18 pacjentów poddano transferowi mikrobioty od zdrowych ludzi.

Znaczna poprawa objawów jelitowych, objawów autyzmu, i składu mikrobioty jelitowej.

Po 2 latach poprawa się utrzymała, także mikrobiota jelitowa pozostała zmieniona, ze wzrostem proporcji Bifidobacteria i Prevotella.

# MIKROBIOTA A ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

## TERAPEUTYCZNY EFEKT FMT



# PODSUMOWANIE

- Badania wskazują na niebagatelną rolę mikrobioty jelitowej w funkcjonowaniu układu nerwowego – poczynając od wpływ na jego rozwój, syntezę neuroprzekaźników, kończąc na pewnych związkach z chorobami neurologicznymi i zaburzeniami neurorozwojowymi.
- Badania, choć jeszcze bardzo podstawowe, dają nadzieję, na lepsze zrozumienie chorób i opracowania nowych metod terapeutycznych.

# The gut microbiome in neurological disorders

John F Cryan, Kenneth J O'Riordan, Kiran Sandhu, Veronica Peterson, Timothy G Dinan



## Summary

Research into the role of the gut microbiome in modulating brain function has rapidly increased over the past 10 years, albeit chiefly in animal models. Increasing clinical and preclinical evidence implicates the microbiome as a possible key susceptibility factor for neurological disorders, including Alzheimer's disease, autism spectrum disorder, multiple sclerosis, Parkinson's disease, and stroke. Cross-sectional clinical studies are bolstering the concept of altered microbial composition contributing to the pathophysiology of such diseases. However, the field is nascent, and interpretation of such data is often difficult given that the composition of the microbiome is influenced by various factors such as diet and exercise. Longitudinal studies and randomised controlled trials in humans are needed to find out if targeting the microbiome can yield novel therapeutic strategies. Systems biology approaches will also be important in integrating such data with genomic and metabolomic datasets from clinical cohorts with neurological disease to help guide individual treatment selection.

## Introduction

The disciplines of neurology and microbiology have evolved along distinct trajectories with little overlap, except in cases of bacterial or viral infections of the CNS, prion infections, Guillain-Barré syndrome, and septic or hepatic encephalopathies. However, over the past two decades, a revolution has occurred in biomedicine with the realisation that the gut microbiota (ie, the trillions of microorganisms that reside within the gut) and the microbiome (ie, the genetic material of the microbiota) have a role in maintaining homeostasis and in regulating almost every major body system, including the CNS.

Studies in animals have been instrumental in showing the crucial role of the microbiota in key aspects of neurodevelopment, neuroinflammation, and behaviour. A growing body of research has focused on illuminating the bidirectional communication pathways between gut bacteria and the CNS: the microbiota–gut–brain axis.<sup>1,2</sup> Over the past 5 years, dysregulation of this axis has been increasingly implicated in the pathophysiology of neurological disorders such as Alzheimer's disease,<sup>3</sup> autism spectrum disorder,<sup>4,5</sup> brain injury,<sup>6</sup> multiple sclerosis,<sup>7</sup> Parkinson's disease,<sup>8,9</sup> and stroke.<sup>10</sup> In this Review, we

breastfeeding, prematurity, environment, host genetics, antibiotic exposure, and maternal infection, stress, or obesity.<sup>11,15</sup> Throughout life, diet has perhaps the greatest influence on the composition of the microbiota.<sup>16,17</sup> A growing number of cross-sectional studies have investigated the microbiota composition in individuals with a specific neurological disorder versus healthy age-matched individuals. However, these studies provide just a snapshot in time and longitudinal cohort studies are needed. Experimental models have been essential for moving research in the human microbiota–gut–brain axis forward (figure 1).<sup>2</sup> In tandem, a large experimental effort has been directed towards attempting to dissect the various pathways of communication between the gut and the brain at key times throughout the lifespan, especially in ageing and in early life where several major potential pathways have been identified.

## Microbiota and neurodevelopment

Increasing attention is being paid to understanding the role of the microbiota–gut–brain axis in neurodevelopmental processes (figure 2).<sup>18,26</sup> However, there have only been a few studies in infants, most of which have been

*Lancet Neurol* 2019

Published Online  
November 18, 2019  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)

APC Microbiome Ireland

(Prof J F Cryan PhD,  
K J O'Riordan PhD, K Sandhu PhD,  
V Peterson PhD,  
Prof T G Dinan DSc),  
Department of Anatomy and  
Neuroscience (Prof J F Cryan,  
V Peterson), and Department of

Psychiatry and  
Neurobehavioural Science  
(Prof T G Dinan), University  
College Cork, Cork, Ireland

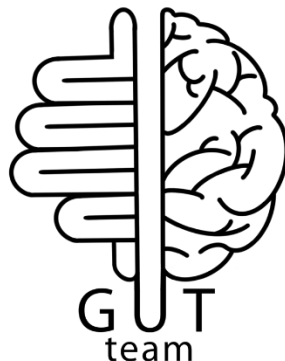
Correspondence to:

Prof John F Cryan, Department of  
Anatomy and Neuroscience,  
University College Cork, Western  
Gateway Building,  
Cork T12 XF62, Ireland  
[j.cryan@ucc.ie](mailto:j.cryan@ucc.ie)

# Gut Team Laboratorium

Przez żołądek (i jelita) do mózgu? Wpływ mikrobioty jelitowej na funkcjonowanie człowieka – badanie korelacyjne i eksperymentalne

1. Wpływ diety na funkcjonowanie emocjonalne i poznawcze
2. Wpływ przeszczepu kałowego na poprawę jakości życia i funkcjonowanie emocjonalne i poznawcze pacjentów (dr Paweł Grzesiowski, Fundacja Instytut Profilaktyki Zakażeń)





DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ!