

A MIKROBIOTA MINT ÖNÁLLÓ SZERVÜNK MILYEN BEFOLYÁSA VAN AZ EGÉSZSÉGÜNKRE ÉS AZ ELHÍZÁSRA?



**MOLEKULÁRIS
MEDICINA
KUTATÓKÖZPONT**

DR. RAJNAVÖLGYI ÉVA
DEBRECENI EGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Immunológiai Intézet

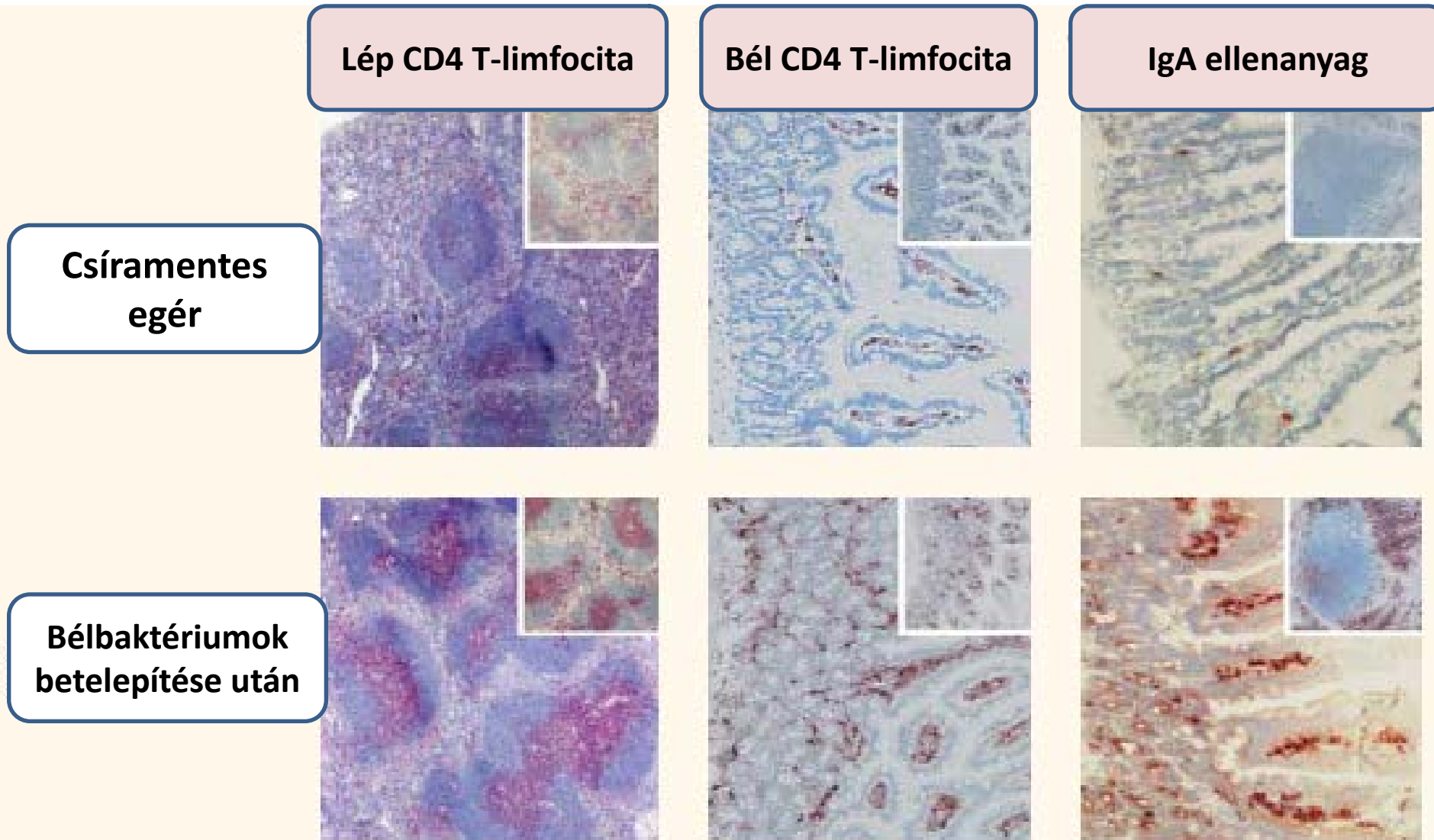
AZ IMMUNRENDSZER KETTŐS VÉDELMI VONALA

TAPASZTALATI / SZERZETT VÉDELEM



VELÜNK SZÜLETETT / ÖRÖKLÖTT VÉDELEM

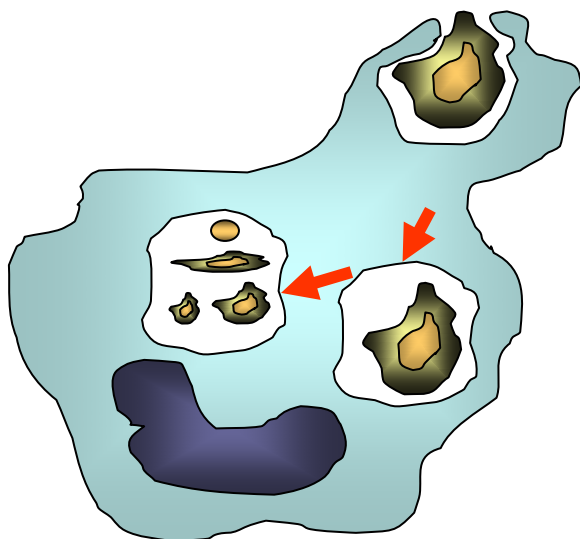
3 A HUMÁN IMMUNRENDSZER FEJLŐDÉSÉT A SZÜLETÉST KÖVETŐEN A BÉLBAKTÉRIUMOK BETELEPEDÉSE INDÍTJA EL



A mikrobiota összetétele és termékei hatnak az immunrendszerre és a gyulladásos folyamatokra

A TÁPLÁLÉK FELVÉTEL/FELDOLGOZÁS ÉS A VÉDELMI RENDSZEREK KIALAKULÁSA SZOROS KÖLCSÖNHATÁSBAN FEJLŐDÖTT

- Táplálék érzékelése
- Energia hatékony felhasználása
- Energia tárolása
- Energia felesleg felhalmozása
- **Kóros kövérség**
- Kórokozó érzékelése
- Éhezés során csökken a kórokozók elleni védelem
- Jelentős energia felhasználással jár
- Legyengült immunrendszer
- **Krónikus gyulladásos betegségek**



MIT EGYÜNK?

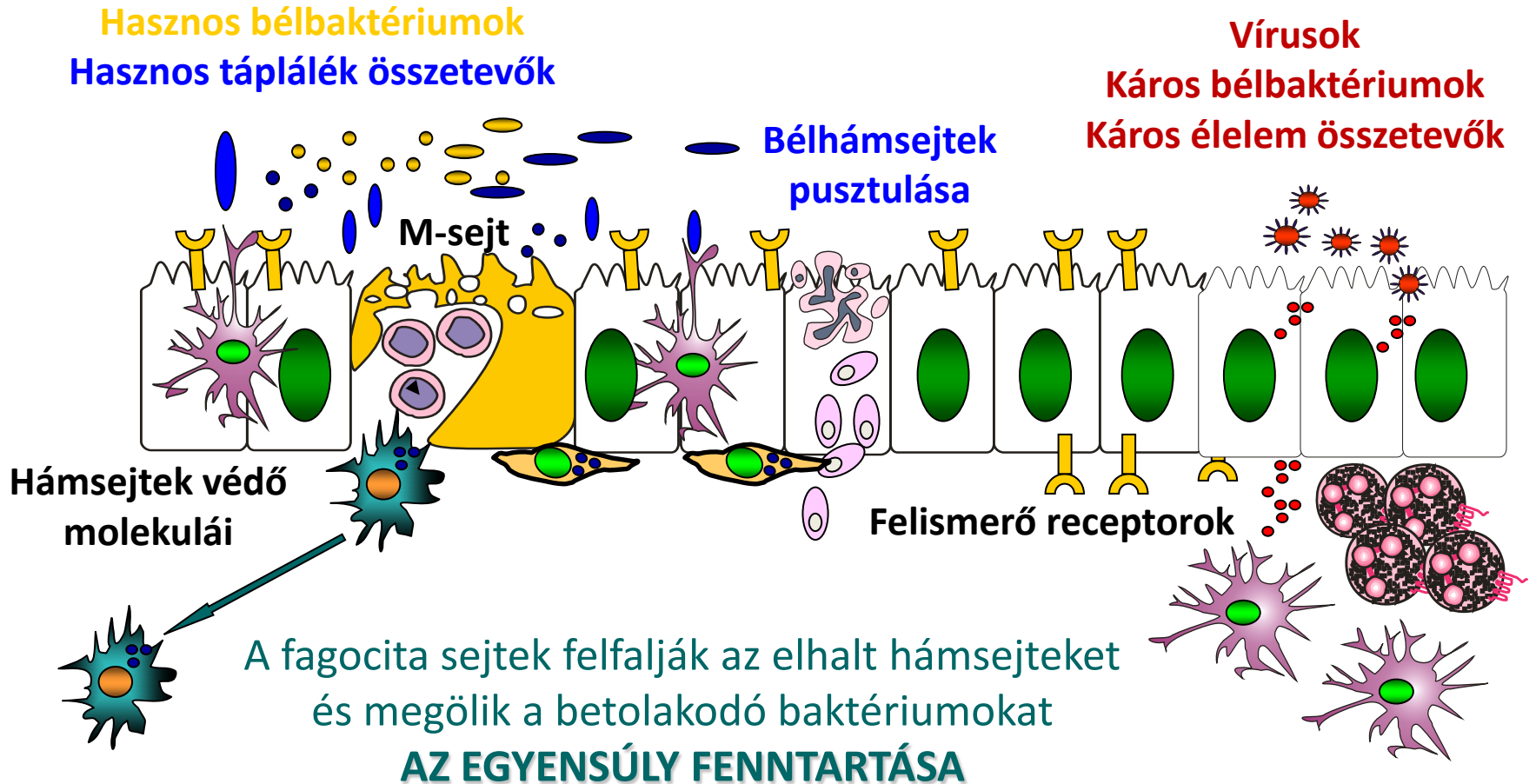
A FAGOCITÁK (dendritikus sejt, makrofág)
KÖRNYEZETÜKBŐL FOLYAMATOSAN VESZNEK FEL
RÉSZECSKÉKET ÉS OLDOTT ANYAGOKAT

ANYAGCSERE EGYENSÚLY



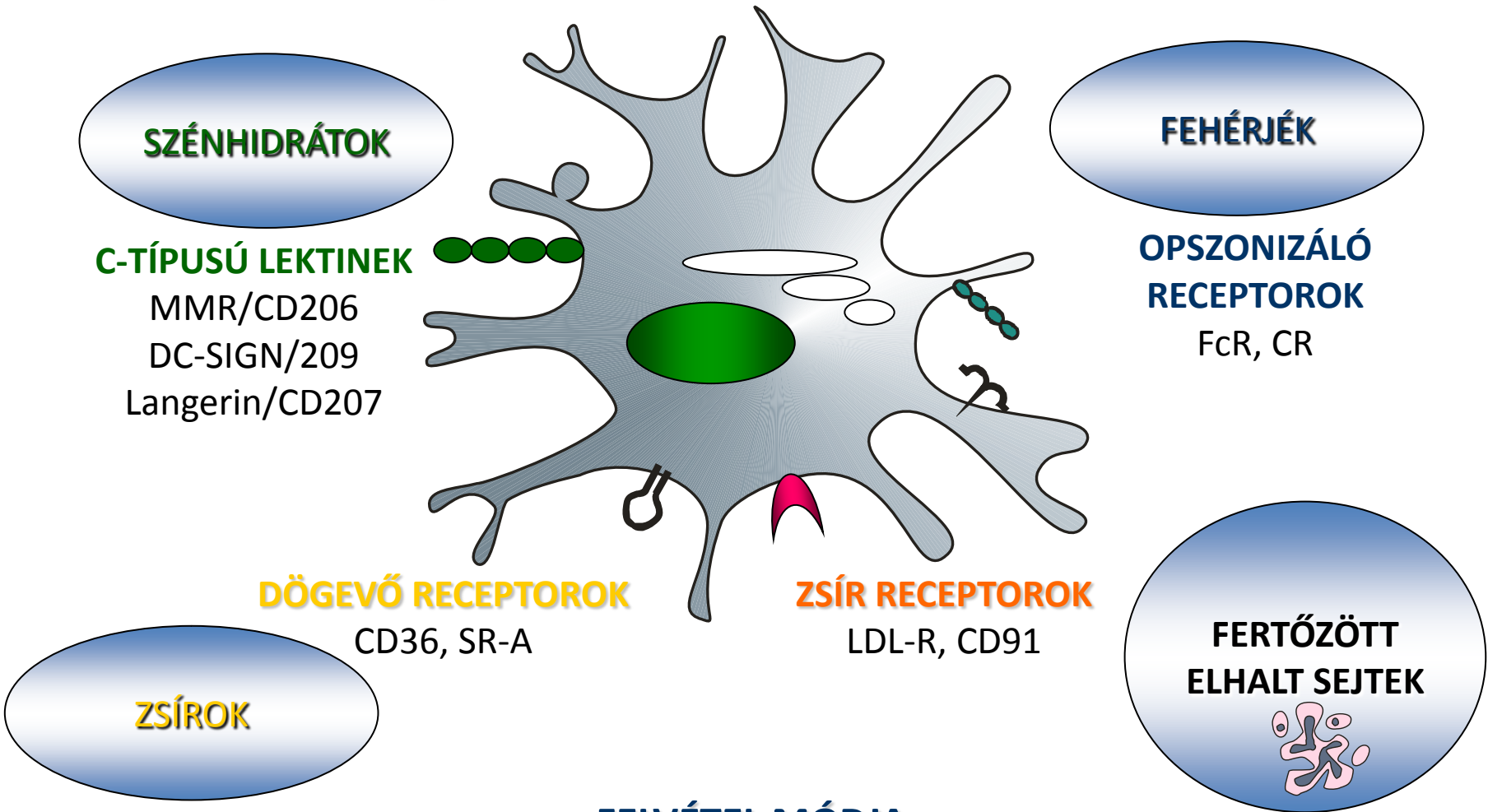
ERŐS IMMUNRENDSZER

5 A BÉL SPECIÁLIS SZÖVETI KÖRNYEZETÉBEN A DENDRITIKUS SEJTEK ÉS T-LIMFOCITÁK EGYÜTTMŰKÖDNEK



Gyulladásos fagocita sejtek toborzása
Gyulladást keltő hívívő molekulák termelése

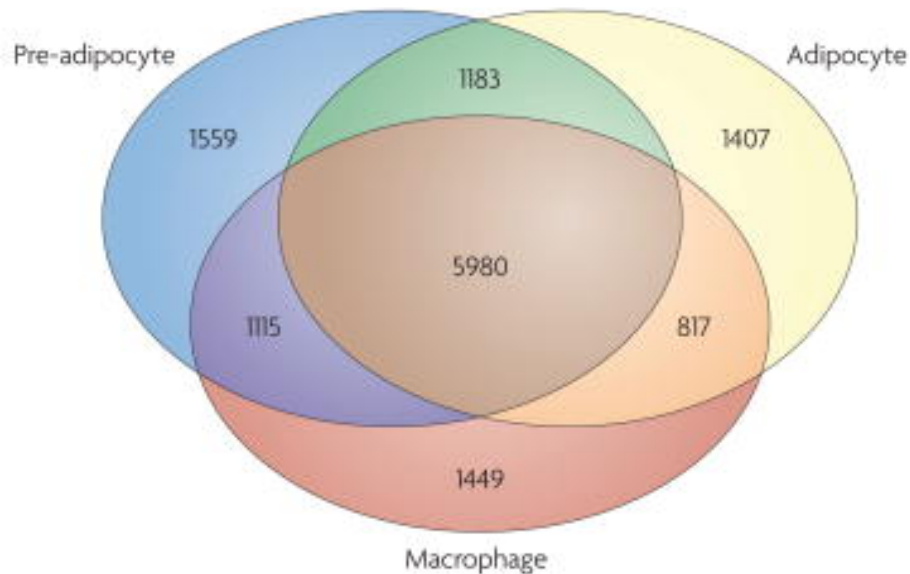
A DENDRITIKUS SEJTEK FOLYAMATOSAN „ISSZÁK” ÉS „ESZIK” KÖRNYEZETÜKET



FELVÉTEL MÓDJA

Folyadék és oldott anyagok felvétele
Részecskék bekebelezése, koncentrációja a sejten belül
SPECIÁLIS ÉRZÉKELŐK / RECEPTOROK KÖZVETÍTÉSÉVEL

7A ZSÍRSEJTEK, MAKROFÁGOK, DENDRITIKUS SEJTEK ÁLTAL KIFEJEZETT GÉNEK JELENTŐS ÁTFEDÉST MUTATNAK



Genes that are expressed by both adipocytes and macrophages

Heat shock protein 40	Toll-like receptor 2
CC-chemokine ligand 2	Toll-like receptor 4
Interleukin-1 β	Complement factor B
Interleukin-6	Complement factor C
Interleukin-8	Complement factor D
Tumour-necrosis factor- α	Inducible nitric-oxide synthase
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase	Plasminogen activator inhibitor 1
	Transforming growth factor

Genes that are expressed by both adipocytes and foam cells

Metabolic genes

Carnitine acetyltransferase	Scavenger receptor, class B, member 1
Enoyl coenzyme A hydratase	11 β hydroxysteroid dehydrogenase
Succinate dehydrogenase complex	Branched chain α -ketoacid dehydrogenase
Hexokinase II	Ganglioside GM2 activator protein
Pyruvate carboxylase	Fatty-acid-binding protein 4
Transaldolase	Fatty-acid-binding protein 5
Stearoyl-coenzyme A desaturase 1	
Sterol carrier protein 2	

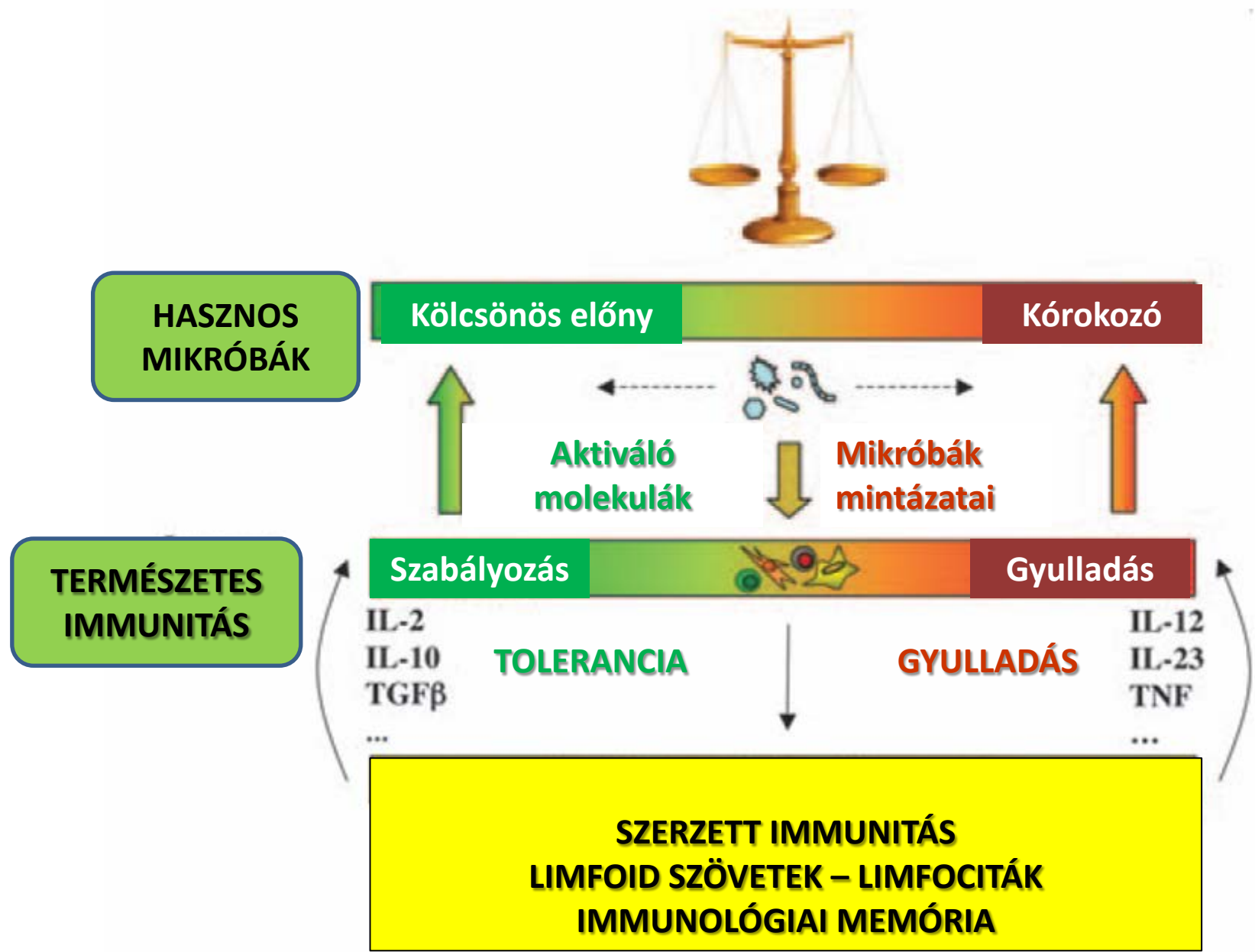
Other genes

CCAAT/enhancer binding protein- α	Sterol carrier protein 2
Peroxisome proliferator-activated receptor- γ	Vascular endothelial growth factor
Liver X receptor- α	Clusterin
ATP binding cassette transporter ABC subfamily, member 1	Adenylate kinase 2
Apolipoprotein C1	Bladder-cancer-associated protein
	Calcium-binding protein P22

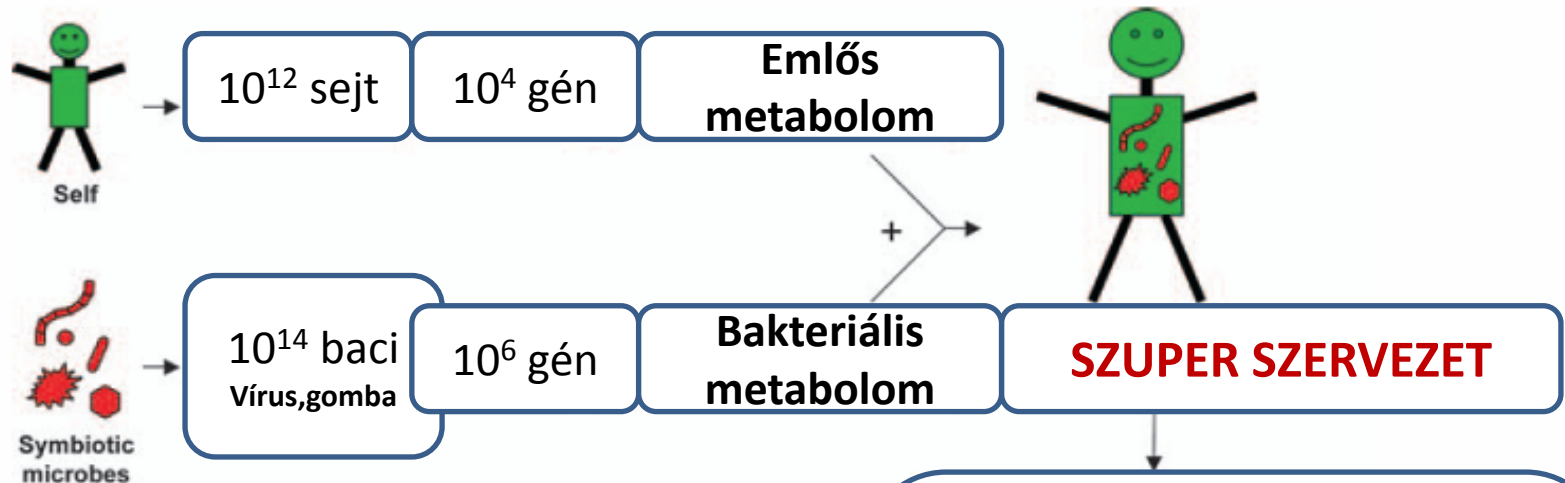
Pre-adipocita – Makrofág – Adipocita – Dendritikus sejt

A FIZIOLÓGIÁS ÉS METABOLIKUS BETEGSÉGEKBEN KIFEJEZŐDŐ GÉNEK IS ÁTFEDŐ MINTÁZATOT MUTATNAK

8 AZ IMMUNRENDSZER ÉS A BÉLBAKTÉRIUMOK EGYÜTTMŰKÖDÉSE



A SAJÁT GÉNEK, FEHÉRJÉK ÉS SEJTEK MELLETT A SZERVEZET TESTIDEGEN ÉLŐ SZERVEZETEKET IS TARTALMAZ



A METABOLOM SZEREPE

Táplálék feldolgozás

Káros és mérgező anyagok lebontása

Új mikróbák betelepítése – kiszorítása

A hámsejtek egyensúlyi szabályozása – széklet

OPTIMÁLIS ALKALMAZKODÓ KÉPESSÉG

Mikrobiális + Szervezeti
anyagcsere

METABOLOM

TÁPLÁLKOZÁSI SZOKÁSOK VÁLTOZÁSA 1970 – 2000 (USA)

- Napi kalória bevitel növekedése
 - **6,9 %** (férfiak) és **21.7 %** (nők)
- Napi szénhidrát bevitel növekedése
 - **62.4 g** (férfiak) és **67.7 g** (nők)

***Megváltoztatja-e az energia bevitel változása a bélben élő
mikróbák számát és összetételét?***

- **A kövérség a bélbaktériumok számának csökkenésével jár**
 - Módosult mikrobiota konfiguráció
 - Csökkent közösségi funkció
 - Csökken a helyreállítási képesség
 - Befolyásolja a szervezet védelmi rendszereinek működését

Burkina Faso és EU országok 0 – 2 éves gyermekeinek vizsgálata

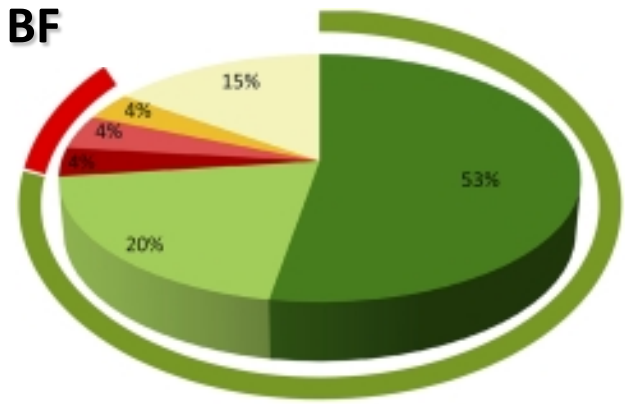


A mezőgazdaság kialakulása előtti korszakra jellemző magas rost tartalmú étrend

BURKINA FASO

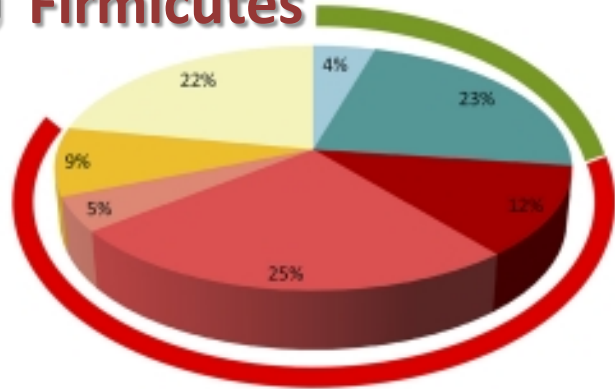
Prevotella, Xylanibacter
Cellulóz és xylán
lebontására képes enzimek

EU gyermekekben nincsenek jelen



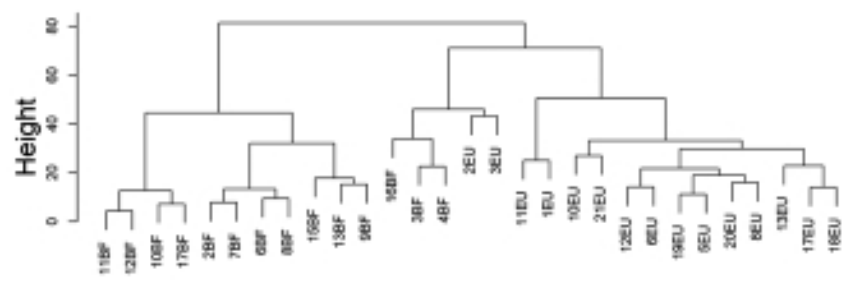
- BF**
- *Prevotella* } Bacteroidetes
 - *Xylanibacter* }
 - *Acetitomaculum* } Firmicutes
 - *Faecalibacterium* }
 - *Subdoligranulum* }
 - Others

EU Firmicutes

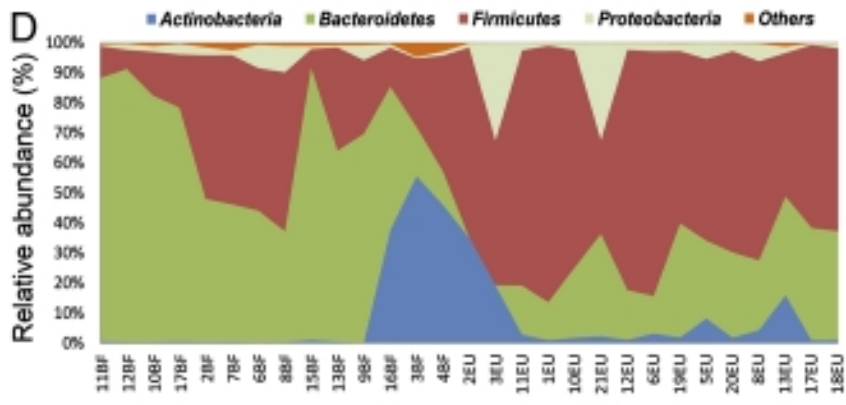


- EU**
- *Alistipes* } Bacteroidetes
 - *Bacteroides* }
 - *Acetitomaculum* } Firmicutes
 - *Faecalibacterium* }
 - *Roseburia* }
 - *Subdoligranulum* }
 - Others

C

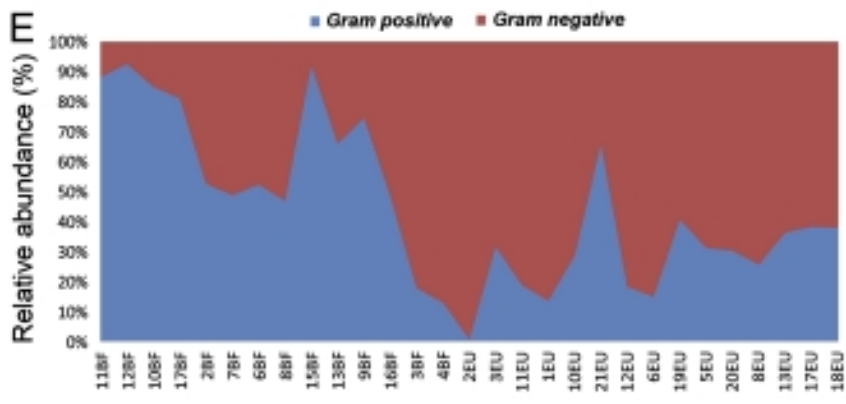


D



Actinobacteria
Bacteroidetes
Firmicutes
Proteobacteria
Egyéb

E

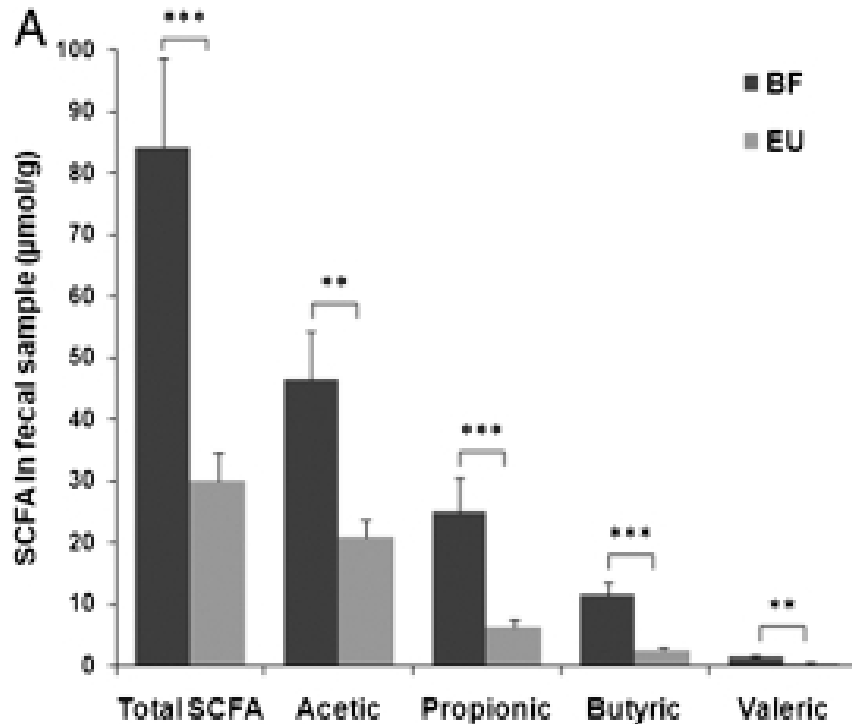


Gram(-)

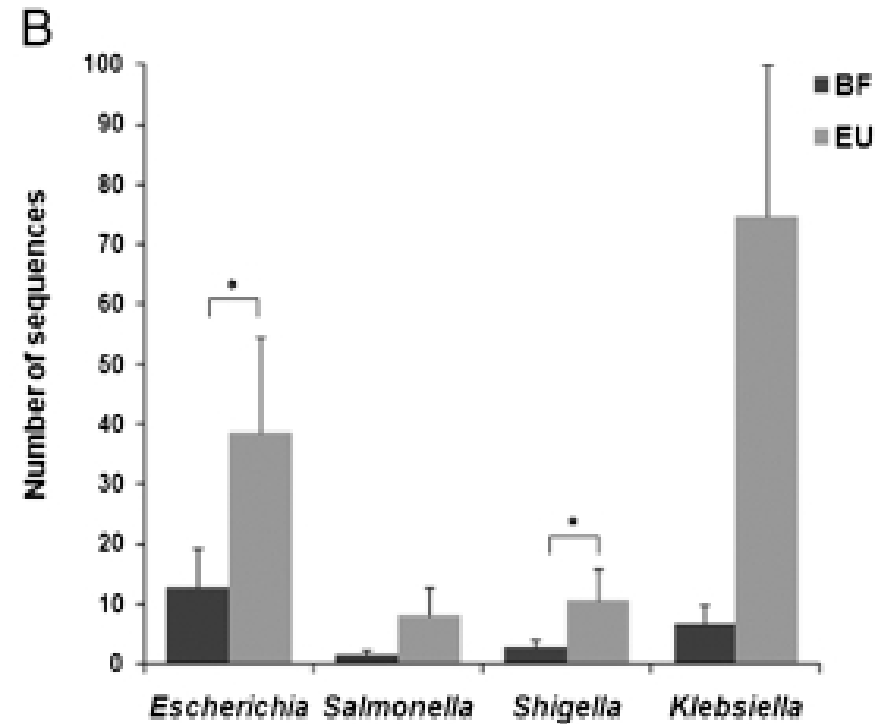
Gram(+)

13 A MIKROBIOTA ELTÉRÉSEI AFRIKAI ÉS EU GYERMEKEKBEN

BÉLBAKTÉRIUMOK KÖZREMŰKÖDÉSÉVAL KÉPZŐDŐ RÖVID ZSÍRSAVAK



KÁROS BÉLBAKTÉRIUMOK ARÁNYA



A Burkina Faso gyermekekben szignifikánsan magasabb koncentrációban vannak jelen rövid-láncú zsírsavak mint az EU gyermekekben ($P < 0.001$)

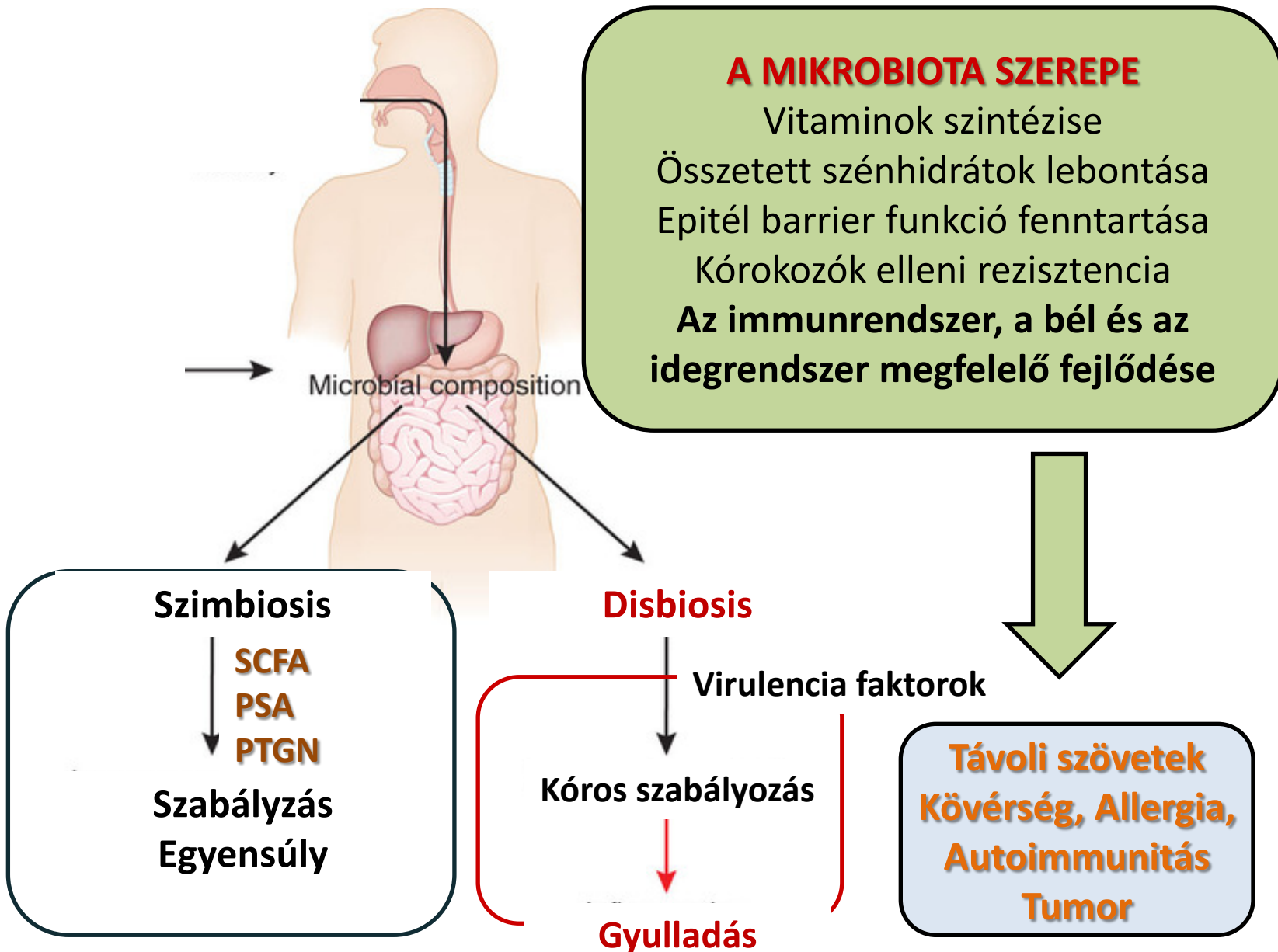
A Burkina Faso gyermekekben az *Enterobacteriaceae* (*Shigella* and *Escherichia*) szignifikánsan kisebb arányban van jelen mint az EU gyermekekben ($P < 0.05$)

Humán és egér vizsgálatok alapján a mikrobióta eredetű butirát szint csökkenése szerepet játszik az inzulin rezisztencia kialakulásában

A RÖVID ZSÍRSAVAK

- Előnyösen befolyásolják az immunrendszer működését
- Nem emészthető növényi glikánok mikróbák általi lebontása során létrejövő végtermékek
- Fontos energia forrást jelentenek
- A rövid zsírsavak mennyiségét a rosttartalom befolyásolja

MIKROBÁK – TÁPLÁLÉK FOGYASZTÓK – TÁPANYAG TERMELŐK – IMMUNMODULÁLÓK



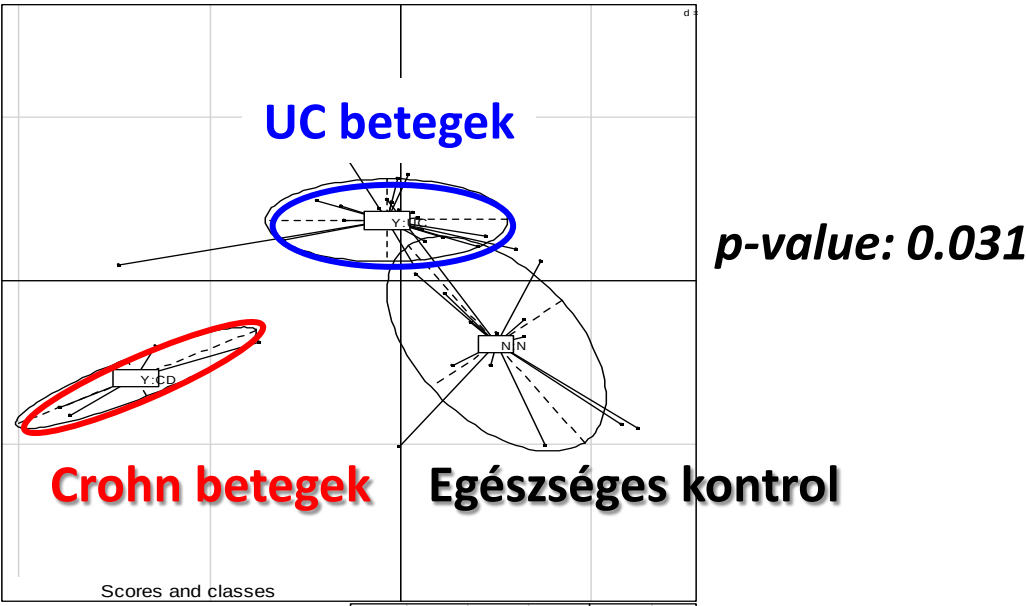


HUMÁN BÉLRENDSZER MIKROBIOÁLIS ÖSSZETÉTELE

Egészséges európai populáció egyedeinek (francia, dán) térképezése metagenomikai és genomikai szekvenálás segítségével

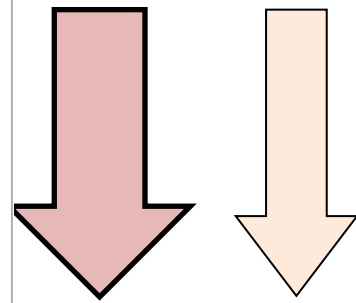
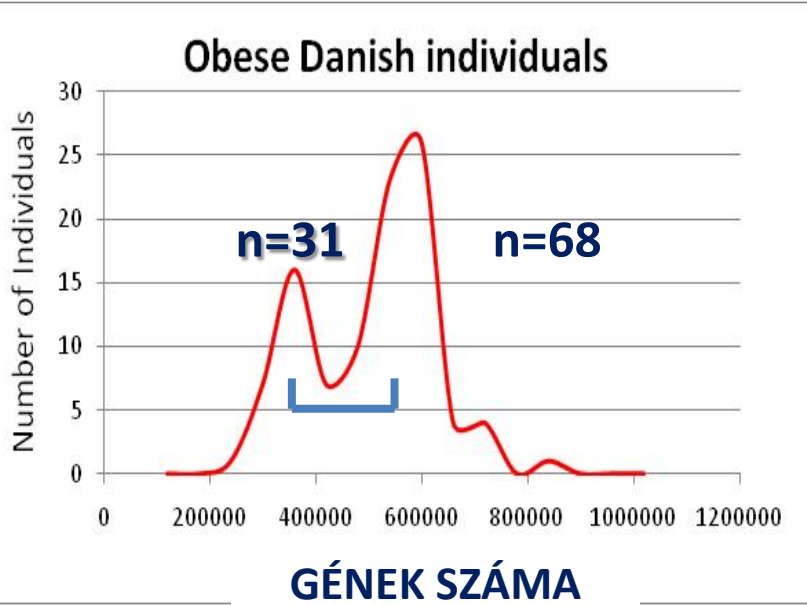
Quantitative metagenomikai módszer fejlesztése a mikrobióta profilok összehasonlító térképezésére

A kifejlesztett módszer alkalmazása krónikus betegségek, mint a **kövérség és a gyulladós bélbetegségek** jellemző mikrobióta összetételének meghatározására

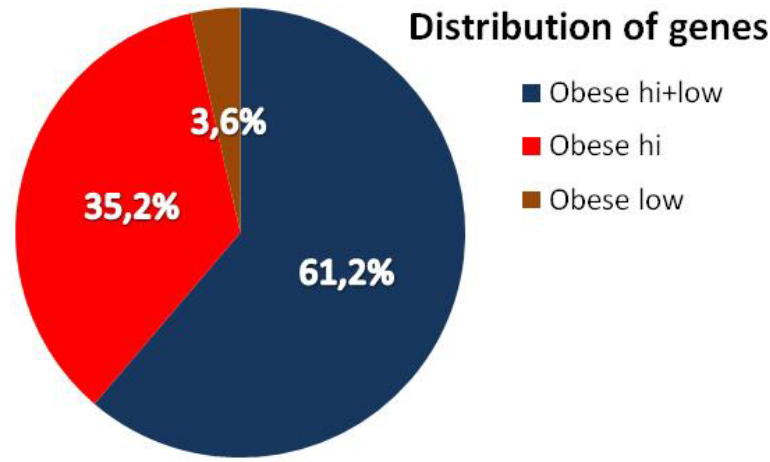


KÖVÉRSÉG JÁRVÁNY

A mikrobiális gének száma alapján
GAZDAG és SZEGÉNY



Kövértség
Inzulin rezisztencia
Dyslipidémia
Gyulladásos fenotípus



Alacsony baktérium sokféleség fokozott elhízással,
inzulin rezisztenciával, diszlipidémiával és
gyulladásos fenotípussal társul .

Csak néhány baktérium faj képes különbséget tenni
az alacsony és magas baktérium összetételű és a
sovány és kövér egyedek között.

Le Chatelier et al, Nature August 2013
Cottillard et al, Nature August 2013

A HUMAN MIKROBIÓTA ÉS KÖVÉRSÉG KAPCSOLATA

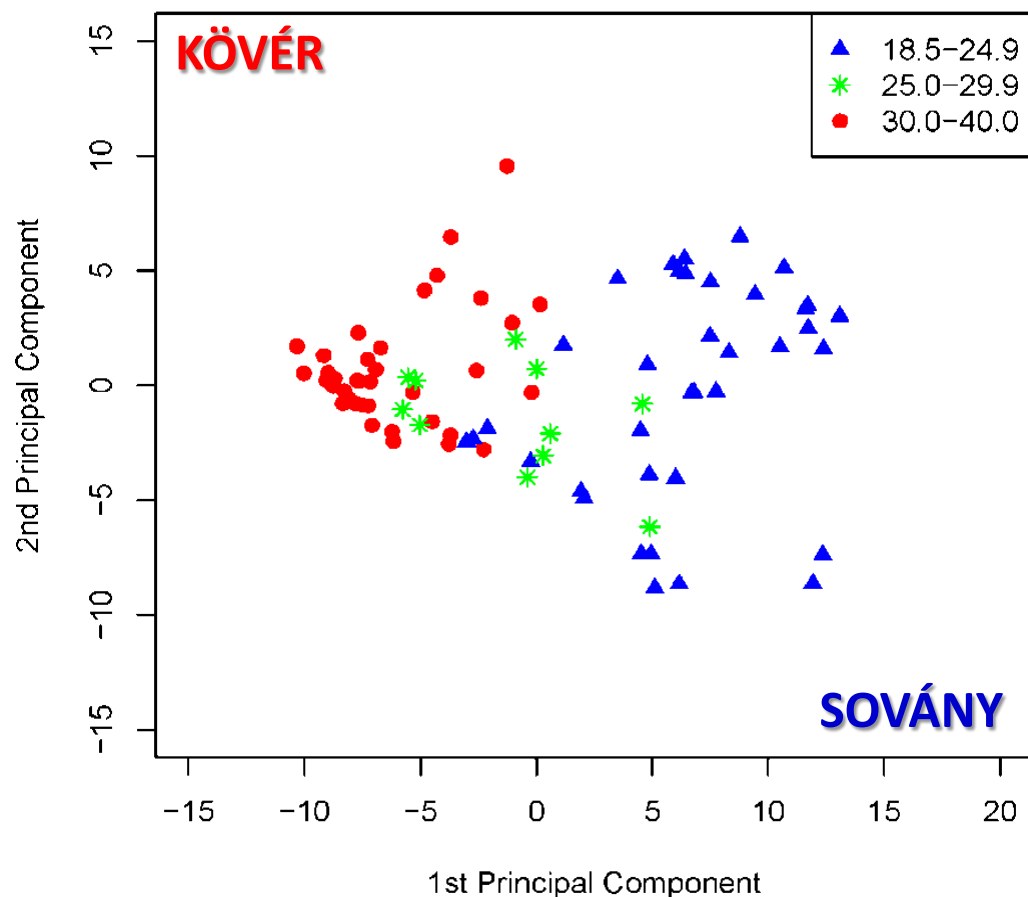


500 millió embert érint

Kövérékre és soványakra jellemző bakteriális gén/genom azonosítása

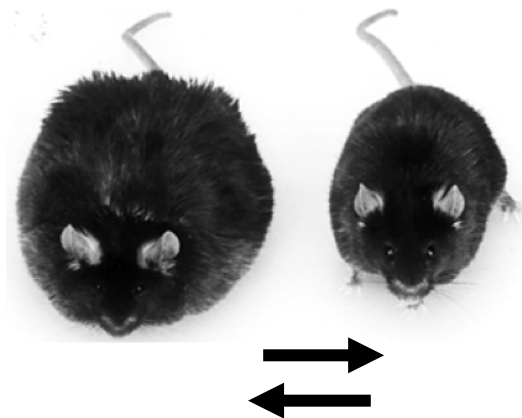
123 nem elhízott és 169 kövér dán egyedek

ARÁNYOS A GÉN SOKFÉLESGGEL



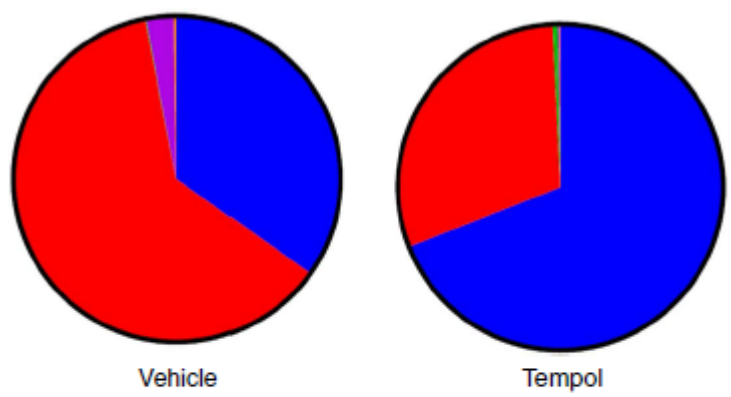
A mikrobiális gének alacsony száma csökkenti a diéta hatékonyságát is

Microbióta transzplantáció

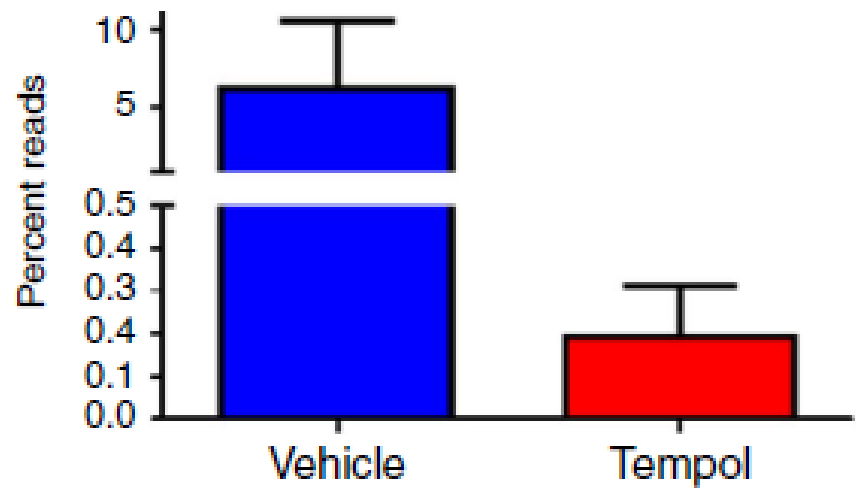
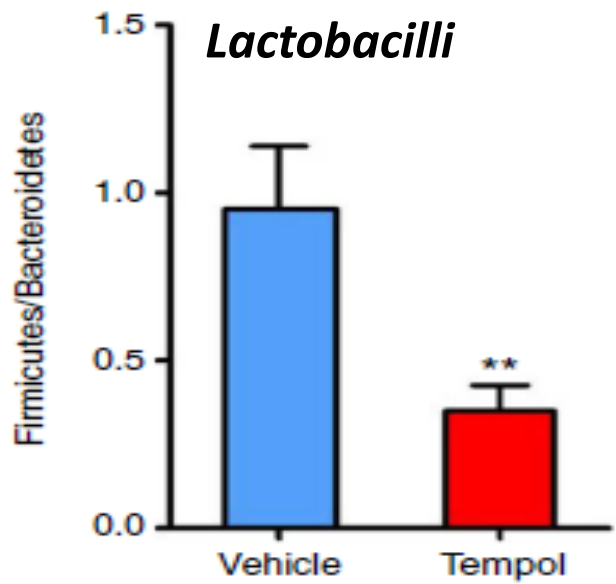


AZ ANTIOXIDÁNS HATÁSÚ TEMPOL JELENTŐSEN MÓDOSÍTJA A BÉLBAKTÉRIUMOK ÖSSZETÉTELÉT

Tejsavbaktériumok között változik a Firmicutes/Bacteroidetes arány

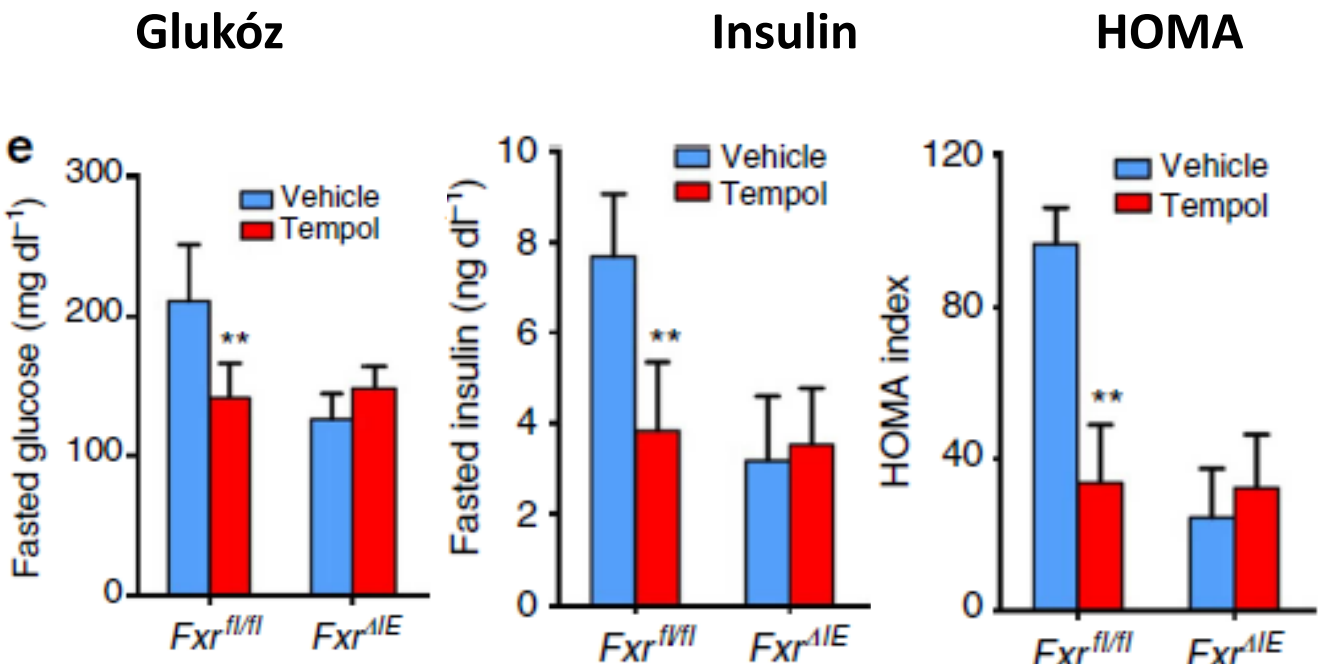
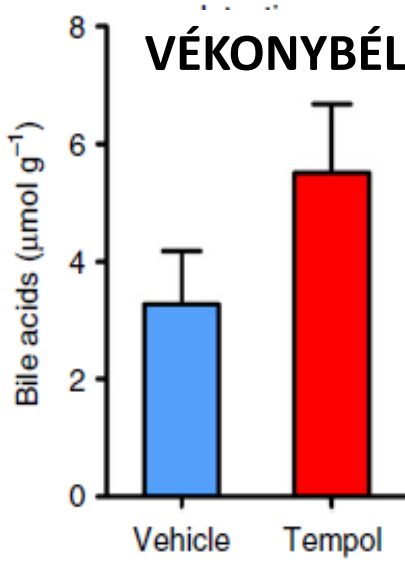
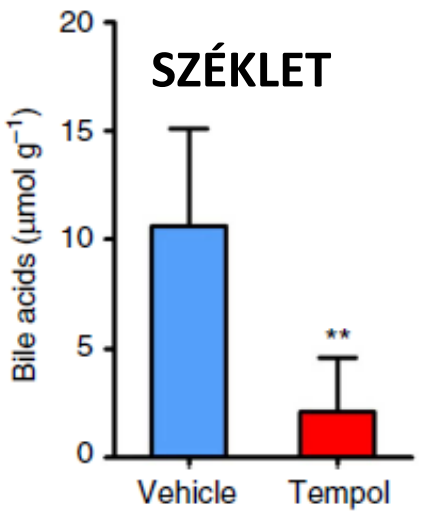


- Bacteroidetes
- Firmicutes
- Proteobacteria
- Actinobacteria
- Other



A TEMPOL MÓDOSÍTJA AZ EPESAV TERMELÉST

A TEMPOL HATÁSA AZ ANYAGCSERÉRE



Magas zsírdiétán tartott egerekben a TEMPOL a FXR receptor közvetítésével gátolja az éhomi glukóz és inzulin szintet és előnyösen befolyásolja az anyagcsere egyensúlyt

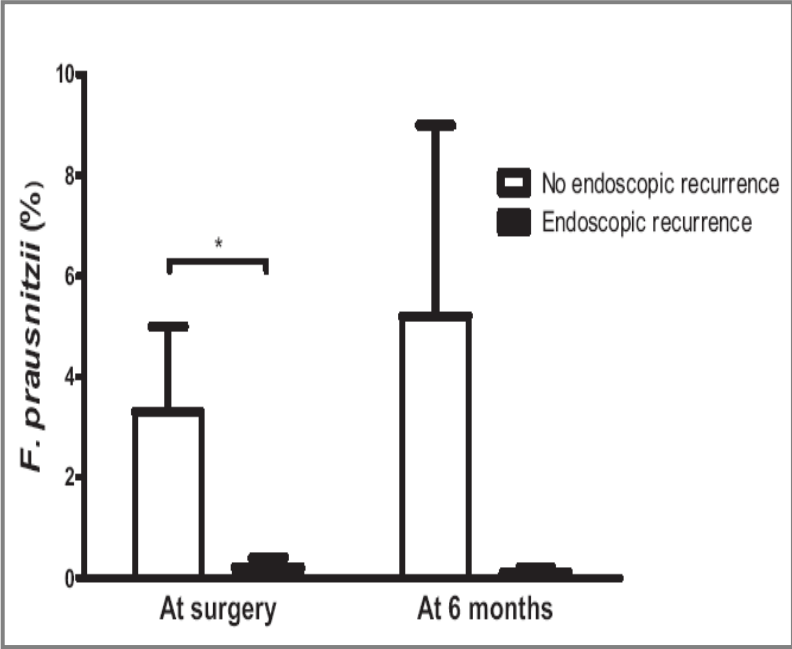
Humán és egér vizsgálatokban igazolták a mikrobióta eredetű csökkent butirát szerepét az inzulin rezisztencia kialakulásában

Nieuwdorp M et al. Gastroenterology 2014

Fusobacterium prausnitzii CROHN BETEGEKBŐL HIÁNYZIK

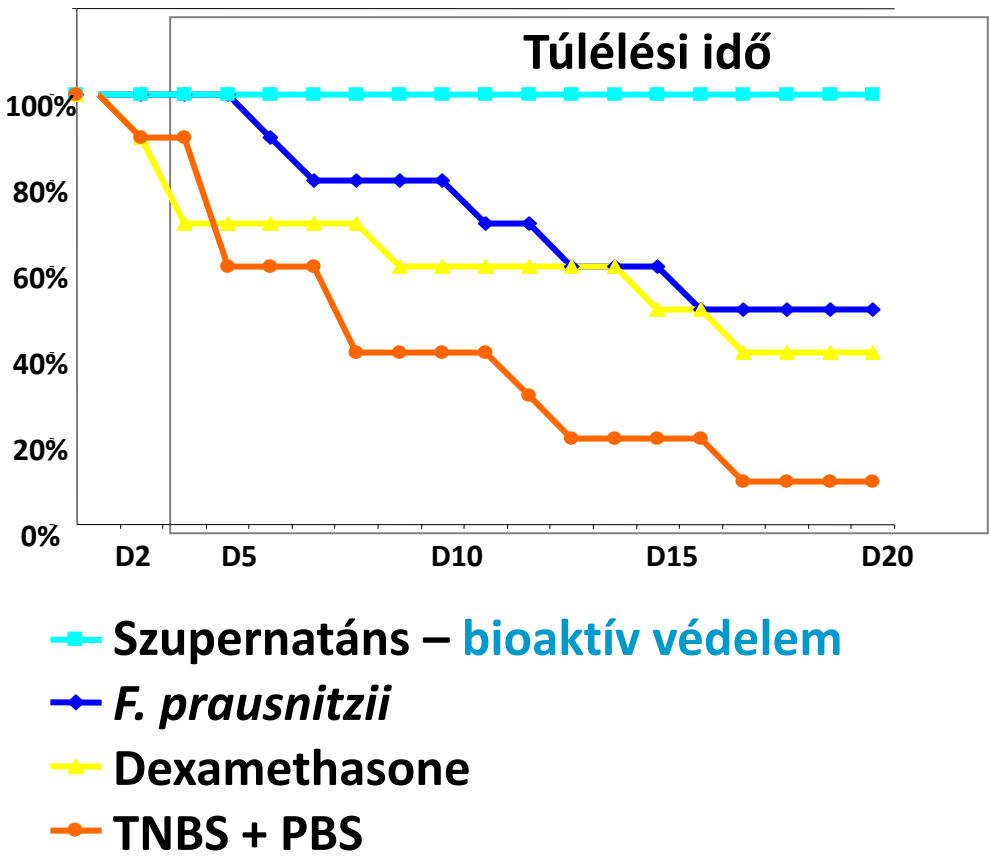
Crohn betegek

F. Prausnitzii kezelés M0 ($p=0.027$)
3.3% → Remisszió M6
0.3% → Relapse M6

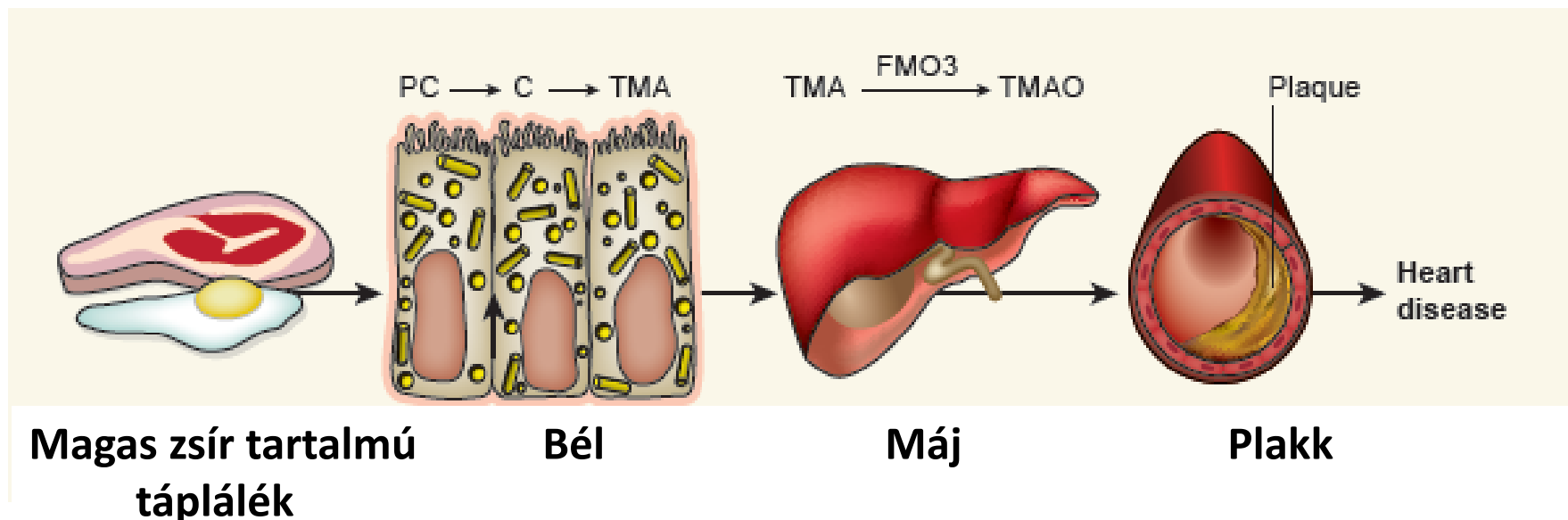


6 hónappal a műtétet követően
védelmet biztosít

Egér TNBS colitis model



LEHET-E KÁROS HATÁSA A BÉL BAKTÉRIUMOKNAK?

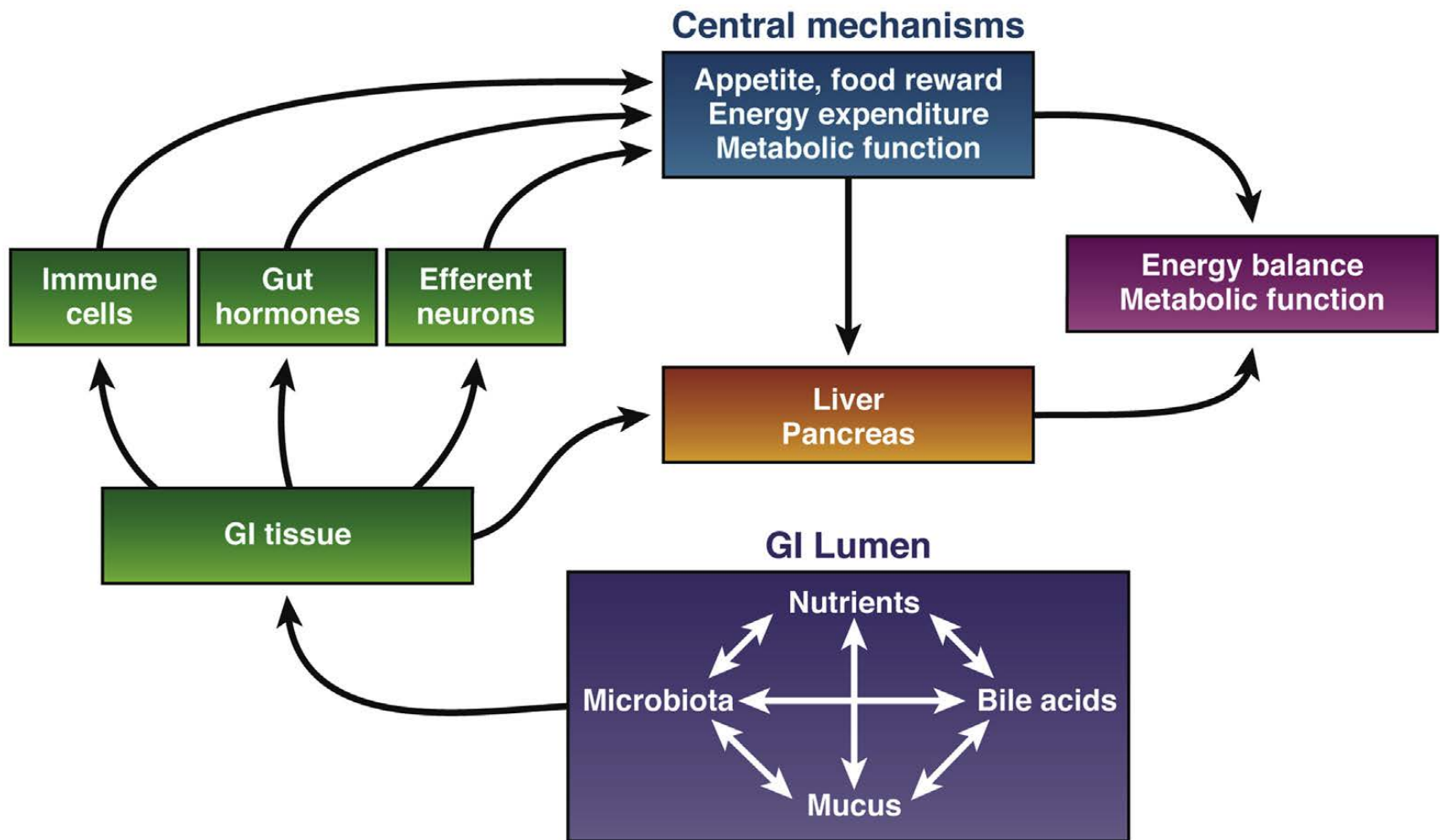


A foszfatidilkolin a foszfolipáz enzimek általi lebontás és a mikrobiota közreműködése révén tri-metilaminná (TMA) alakul, ami a máj flavin monooxygenáz enzimek (FMO3) hatására trimetilamin N-oxidá (TMAO) alakul

A fokozott kolin képződés egerekben növeli az atherosclerosis plakkok képződését, ami antibiotikum kezeléssel gátolható igazolva a mikrobióta aktív szerepét

Az alacsony zsír/kolin tartalmú diéta kardiovaszkuláris betegségekben védő hatású
A kolin és lecitin étrend kiegészítők óvatos alkalmazására hívja fel a figyelmet

A MIKROBIÓTA KÖZVETÍTETT TERÁPIA POTENCIÁLIS CÉLPONTJAI



A emberi szervezet anyagcsere és energia egyensúlyát tápanyagok, epesavak, epitélsejt nyálk réteg és a luminális tartalom együttesen szabályozza