

BÉKÉS EGYÜTTÉLÉS A MIKROBÁKKAL

A baktériumokat, tágabb értelemben minden mikroorganizmust betegségekkel, kissé „előítéletesen” a fertőző betegségekkel hozzuk kapcsolatba. Az emberi történelem folyamán is végighúzódik ez a szemlélet, miszerint a mikrobák kártékonyak, veszélyesek, „üldözendők”.

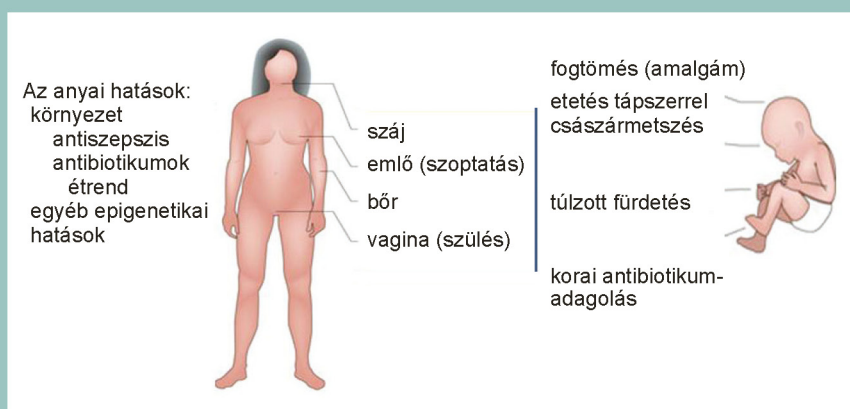
A mikrobák is, mint minden élő szervezet, genetikai állományuk mellett környezetüktől is nagymértékben függenek, és maguk is hatást gyakorolnak környezetükre, az ott előforduló többi élőlényt is beleértve. Ez a hatás számukra néha ártalmas, amit igyekeznek elkerülni. Ez a bonyolult kapcsolatrendszer igen hasonlatos a magasabb rendű ökológiai életközösségek működésére.

Az orvostudomány egyre inkább az *evidence based medicine*, a bizonyítékon alapuló orvoslás irányába fejlődik. Nem lehet kivétel az infektológia, a fertőzésekkel foglalkozó tudomány is, amely az orvosi, immunológiai, járványügyi, genetikai ismereteket egyaránt magába foglalja.

Ökoszisztéma vagyunk

Ha az emberi (és emlős) szervezetben a sok szinten szabályozott egyensúly bármilyen okból megbomlik, a szervezetünk a normálistól eltérő módon reagál a környezet behatásaira. Bizonyos mikroorganizmusok rendelkeznek olyan genetikailag meghatározott tulajdonságokkal, amelyek segítségével a gazdaszervezetbe képesek behatolni, ott tovaterjedni, különböző célszerveiben megtelepedni és ott olyan folyamatokat végezni, olyan vegyületeket magukból kibocsátani, amelyek hatással vannak a gazdaszervezetre és egyéb mikrobákra is. Mint az az utóbbi időben kiderült, a hatásoknak nagyobb hányada hasznos, és csak kisebbik része okoz károsodást, esetleg betegséget.

Azt is csak az elmúlt években realizálták, hogy a magasrendűek, így az emlősök szervezete szoros, egymásra ható kapcsolatban élnek alacsonyabb



Az ábra a bakteriális forrásokat és a természetes, illetve potenciális mesterséges antibakteriális tényezőket foglalja össze.

rendű élőlények sokaságával. A mikrobiális lények (vírusok, baktériumok, egysejtű gombák) milliárdjainak elenyésző kisebbsége okoz betegséget (patogén), többségük szimbiotikus vagy neutrális kapcsolatban áll pl. az ember szervezetével. Emberben a 10^{15} – 10^{16} nagyságrendben, tehát testi sejtjeink számához (kb. 10^{14}) képest jelentős túlsúlyban testünkben élő mikroorganizmusok (*mikrobióta*, *mikrobiom*) az egészséges homeosztatisz egyensúly fontos epigenetikai elemét jelentik. Különböző betegségek esetén a patomechanizmus lényeges része ezen egyensúly megbomlása. Napjainkban egyre több kutatás számol be a mikrobióta jelentőségéről egészségben és betegségben egyaránt, bár legtöbbször nem tisztázott még, hogy okról vagy következményről van-e szó. Új szakaszba léptünk a tudásunkat illetően, a metagenomika korszakába, amikor több genom együttélése nyomán nagyon sok, előzőleg nem is sejtett kölcsönhatás (pl. sokáig cáfolt a hori-

zontális géntranszfer, mobilis genomikai elemek dinamizmusa) alakítja a szervezet homeosztázisát.

A mikrobiom biológiai jelentősége szempontjából elkerülhetetlen az elterjedt antibiotikum-használat alapvető ártértékelése és a rezisztens, valamint multirezisztens fajok viszonyának újragondolása.

Mi tehát a a mikrobiom? Mikrobák összessége, melyek velünk, bennünk, rajtunk élnek, táplálnak, védenek, valamint időnként kihasználják minket.

Ebben az értelemben a magasabb rendű szervezet, pl. az emberé komplex ökoszisztémaként értelmezhető, amelyben megfelelő kölcsönös, többirányú szabályozási rend alapján sok faj életközössége működik. Többek vagyunk tehát, mint az emberi sejtek, szövetek, szervek összessége, nem vagyunk sterilek. Bőrünk, nyálkahártyánk, szemünk, szájunk, gastrointestinális és urogenitális rendszerünk mikrobákkal van benépesítve (kolonizálva). Ezek a mikrobák ebben a dina-

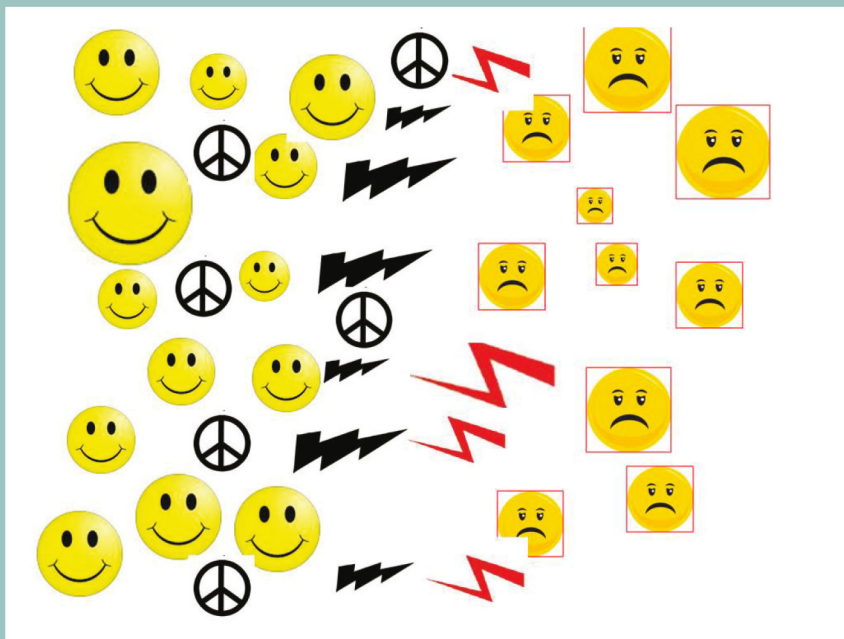
mikus életközösségben a kapcsolat minőségét illetően szimbióták, mutualisták (mindkét fél számára előnyös), opportunisták (csak sérült immunrendszer esetén okoznak súlyos betegséget), paraziták (elősködők), patogének (betegséget okozók) is lehetnek. Beszélhetünk tehát normális mikrobiális flóráról: ez egyensúlyban lévő normális mikrobiótát jelent.

A császármetszés hátránya

Születés előtt az embrió steril, a szülés alatt és után kolonizálódik mikrobákkal, ennek forrása az anyai vaginális flóra, széklet. A kolonizáció sorrendje: először a fakultatív anaerobok, majd más anaerobok kerülnek az újszülött szervezetébe. Ebben a vonatkozásban a császármetszéssel történő születés kismértékű hátrányt jelent. A colostrumban és a szoptatás során az anyatejben bifidobacterialis eredetű növekedési faktorok mutathatók ki. A szoptatott csecsemőknek gyorsan kialakul a bélflórája, ami főleg bifido-baktériumokból áll, míg a táppal etetetteknél a különböző coliformák, enterococcusok és bacteroidesek dominálnak. Érdekes, hogy a baktériumok fajösszetétele egyedi eltéréseket mutat, jellemzően az egyes szülő-gyermek párra. Nagyobb populációkban is jellegzetes enterotípusok, azaz bakteriális mintázatok ismerhetők fel. Az enterotípusok mintázatai még az emberiség migrációs mozgásaiban is követhetőeknek bizonyultak, és embercsoportok eredetere adnak bizonyos információt.

A mikrobiológia tudománya ma a baktériumoknak 70 rendszertani csoportját különbözteti meg. A bőrön, nyálkahártyákon csak 6 csoport reprezentánsai jelennek meg, míg az emésztőrendszerben 8 csoport tagjai fordulnak elő, az Archeák (ősbaktériumok) mai tudásunk alapján alig vannak képviselve.

Nagy lökést adott a mikrobióta bakteriális változatosságának megismerésében a molekuláris genetika. Míg ugyanis korábban csak a hagyományos módon tenyészthető baktériumokat tudták vizsgálni, és a baktériumok több mint 90%-a nem tenyészthető in vitro, ezek „láthatatlanok” voltak a kutatás számára. Ma polimeráz láncre-



Versengés a patogén és a „hasznos” baktériumok között

akcióval, elsősorban a baktériumok 16S riboszomális RNS-ének amplifikálásával a nem tenyészthető baktériumok is detektálhatókká váltak.

Általában elmondható, hogy a mikrobióta flórája jól meghatározott összetételű az egész élővilágban. Ez a prokarióta-eukarióta életközösségi „együttélés” azonban sajátos következményekkel jár. Minthogy a baktériumgenom meglehetősen instabil, gének állandó vesztese és nyerése („mobilis-ugráló genetikai elemek”) következik be, ez az ökoszisztéma – a metagenom – jellegzetes variabilitására utal. Míg pl. az ember, illetve a csimpánz, bonobo között a genomiális eltérés kisebb mint 1%, addig a kolonizált *E. coli* esetében akár 20–30% genomiális eltérés is lehet a különböző törzsek között.

A bakteriális flóra szerv- és szövet-specifikusan is jelentős variációt mutat. Például amíg a hajas fejbőrön, a szőrtüszőknél, az orrban, egyéb bőrfelületeken és a gyomorban az actinobaktériumok dominálnak, addig a szájban, nyelöcsőben, az urogenitális rendszerben és a vastagbélben a Firmicutes baktériumok vannak többségben. A proteobaktériumok a gyomorban találhatók legnagyobb mértékben. Az egyes szövetrendszereken belül is lehetséges a további tagolás,

pl. a bőrön a faggyúmirigyek, a nedves-páradús- valamint a száraz bőrfelületek bakteriális összetétele markáns különbségeket mutat.

A mikrobióta a korrallal is jelentősen változik, pl. egészséges fiatalok (18–40), idősek (40–80) és száz évnél egészséges idősebbek mikrobiomjának összehasonlításakor jellemző eltéréseket találtak. Kimutatták pl. a Firmicutes populáció változását, a fakultatív anaerobok felszaporodását, ezen belül is egyes kórokozókét, így a Clostridium baktériumok arányának jelentős eltolódását igazolták a fenti három egészséges korcsoportban. A mikrobiom ilyen átalakulása szerepet játszik a nagyon időseknek a krónikus gyulladással összefüggő öregedésben. Mindez részben magyarázatot nyújthat az öregedéssel szemben a probiotikumok, prebiotikumok és szinbiotikumok hatására is.

Nem csak baktériumok

Mérések alapján a velünk élő (egysejtű) gombafajok kimutathatósága is folyamatosan növekszik. Egy vizsgálat szerint húsz egyén szájjüregéből 74 tenyészthető és 11 nem tenyészthető egysejtű gombafaj DNS-ét mutatták ki. Átlagosan 15 faj fordult elő egy egyénben. A leggyakoribb izolátumok a következők voltak: Candida (75%), Cladosporium (65%), Aureobasidium

(50 %), Saccharomycetales (50%), Aspergillus (35%), Fusarium (30%), és Cryptococcus (20%).

Kezdeti eredmények szerint az emberi viromja is nagyon egyedi és rendkívül stabil, egyénenként egy év alatt kevesebb, mint 5 % változást, nagyon kevés fluktuációt mutat.

Hála a modern molekuláris biológiai eljárásoknak manapság nagyszámúban mutatnak ki eddig nem ismert vírusfajokat.

A mikrobióta hat a természetes immunitásra, egyes mikrobióták immunrendszerre kifejtett hatása gyulladáskeltő, mások viszont gyulladást gátló tulajdonságúak. Viszonylag régen ismeretes, hogy bizonyos mintázatfelismerő receptorok indukcióját mikrobiális termékek (pl. Gram-negatív baktériumok endotoxinja-LPS) váltják ki.

Allergia, diabétesz, tumor

Nyilvánvalóan nagyon izgalmas kérdés a krónikus bélbetegségek IBD-kórképek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) esetében a lokális bél mikrobiom változásának kihatása a betegségre.

Túlmenően a gastroenterológiai kórképeken allergiásokban is a bél-mikrobiom jellegzetes megváltozását mutatták ki a pollen időszak alatt.

A hatás oki (inkább mint közvetkezményes) jelentőségére utal, hogy probiotikus bakteriális kultúrák előnyösnek bizonyultak e változások kivédésére és a tünetek enyhítésére.

A diabétesz előfordulásának női/nőstény túlsúlyát magyarázhatja az az új eredmény, miszerint nőstény (NOD) egerek diabétes-e a hím egerek bél-mikrobiomjával gyógyítható. A jelenség magyarázatául igazolták, hogy a hímek székletében jelentős mennyiségű tesztoszteron található. Kiderült, hogy a „hím-mikrobióta” specifikusan serkenti a tesztoszterontermelést és ez mintegy védelmet ad a diabétesz ellen nőstényekben is. A feltételezést igazolta, hogy tesztoszteronreceptor-gátlókkal a „hím-mikrobiom” védő hatása felfüggeszthető volt.

Az úgynevezett „gazdag” országok elhízási járványának jellegzetességei között a bél mikrobiom is szerepel. A kapcsolat valószínűleg oki, mert a mikrobiom hatással van a zsírsavcserére. Steril egerek „fertőzése” normál állatokból származó mikrobiommal azt eredményezte, hogy a test zsírtömege 60%-kal megnőtt, csökkent az inzulinérzékenység két héten belül, akkor is, ha az állatok kevesebb táplálékot kaptak. Kimutatták, hogy mikrobióták elősegítik a monoszaharidok felszívó-

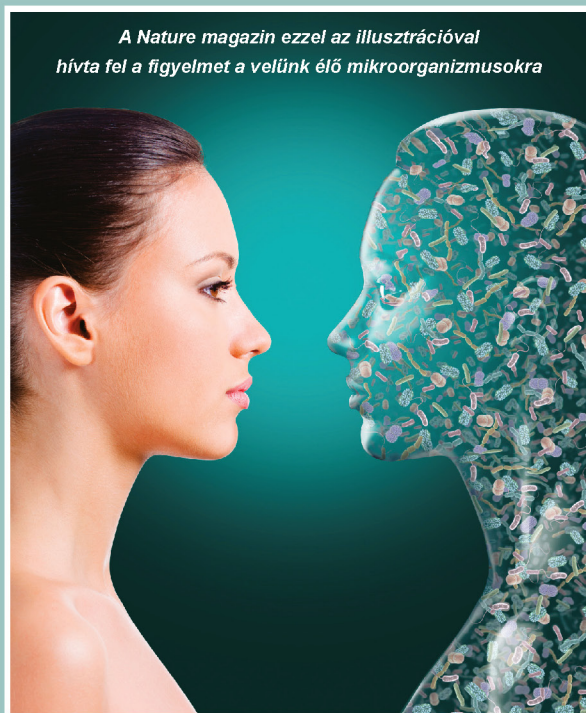
togén *Enterobacterium* fajok kevésbé vannak jelen. Kimutatták, hogy a szájlóra összetétele és az orális és gasztrointesztinális tumorok között összefüggés létezik. Colorectális adenómákat hordozó egének mikrobiomja fajgazdagabb és jellegzetes eltéréseket mutat az egészséges kontrollokhoz képest.

A tumorelles hatás hátterében álló egyik mechanizmus lényege, hogy a mikrobiális polifenoltermelés a bél nyálkahártyasejtjeiben potenciális kemopreventív hatást vált ki. A termelt butirát (és egyéb, rost-eredetű vegyületek) emelik a GST-szintet és gátolják a tumorsejtek szaporodását.

Metabolikus, tápanyagellátási szinten a baktériumok között jelentős kompetíció fordul elő. Erre a „versengésre” többek között a patogén-apatogén mikroorganizmusok számbeli aránya, a bakteriális invazivitás és a biofilmképzési kapacitás mértéke, a különböző toxinok (köztük az antibakteriális peptidok) termelése, a gazdaszervezet érintett szöveti környezete és általános állapota is befolyással bír. Ha megismerjük azokat a kis molekulású anyagokat, amelyek révén az ártalmatlan mikrobiom gátolja a patogén mikrobákat, ez egy új gyógyszerkutatás számára ad lehetőségeket.

Kimutatták, hogy a mikrobiom részt vesz a tápanyagok feltárázásában, felszívásra alkalmassá tételében, rövid szénláncú zsírsavak termelésében, a gasztrointesztinális rendszer epitél sejtjeinek tápanyaggal való ellátásában. Mai tudásunk szerint a mikrobák vitaminokat és kofaktorokat (B12, folsav, K-vitamin stb.) termelnek, növényi mérgező anyagok lebontásában vesznek részt. A mikrobióta részt vesz az immunrendszer érésében, az anyatej oligoszaharidai és gliukokonjugátumai gátolják egyes enteropatogének adhézióját sejtfelszíni receptorokhoz és a felszívódó kis molekulák (folát, butirát stb.) képesek befolyásolni az epigenetikai változásokat, így az egyedfejlődésre és az öröklődésre is van hatásuk.

FALUS ANDRÁS



dását, ami indukálja a máj lipogenezisét és szelektíven gátlódik egy keringő lipoprotein lipáz inhibitor termelése. Ennek gátlása elősegíti a trigliceridek beépülését.

Az elhízás és a mikrobióta közti szoros összefüggésre utal, hogy kutyák alacsony kalóriás diétán átlag 2 évvel éltek tovább, az állatokban a kreatin és az alifás aminok szérum szintje szignifikánsan alacsonyabb volt.

A mikrobiom epigenetikai hatására utal az, hogy egyiptei jú ikerpárok esetén a sovány és kövér egyed flórája jellemző különbségeket mutat. Az okozat kérdés itt is felvetődik.

A tumorokat *Coriobacteria* és más, probiotikusnak tartott baktériumok kolonizálják, míg a potenciálisan pa-