

► Kommentár

► A mikrobiom szerepe gyulladásos reumatológiai kórképekben

DR. SZŰCS GABRIELLA

A gyulladásos reumatológiai betegségek, valamint a mikrobiom, ezen belül elsősorban a bél mikrobiomjának kapcsolata az utóbbi évek kutatásainak egyik leginkább fejlődő területe. A mikrobiom és a betegségek közötti kapcsolat kétirányú, ugyanakkor nem tisztázódott még, hogy a mikrobiom megváltozása tényleges patogenetikai tényező-e, vagy a már kialakult gyulladásos aktivitás függvénye.

A szisztémás autoimmun és gyulladásos reumatológiai betegségek kialakulásában minden betegség esetében felvethető környezeti tényezők szerepe. A mukozális felszín naponta ki van téve számtalan környezeti faktornak, ezért effektív védekező funkció szükséges az ártalmas ágensek eliminálásához. A védelem jelentős része a mucosa-asszociált limfoid rendszer (MALT), amelynek egyik jellemzője a tolerancia kialakítása az ún. nem veszélyes antigénekkal szemben a bélben. A kompetens mukozális immunitás kialakulásához szükség van a normál flórát jelentő bélbaktériumok jelenlétére. A baktériumok által termelt metabolitok befolyásolják az intesztinális makrofágok működését, indukálják a regulatorikus T-sejtek differenciálódását, gátolva az interferon- γ által mediált gyulladást, ezzel fenntartva az egészséges állapotot. Az epitélium integritásának és a mucosa immunitásának sérülése a patogén baktériumok átjutásához, ezáltal proinflammatorikus válasz kialakulásához vezet. Ez a folyamat szerepet játszhat az autoimmun/immunmediált betegségek megjelenésében. A kutatások egyre több ilyen betegség esetében igazoltak különböző mikrobiális szignálokat.

AUTOIMMUN ARTRITISZ ÁLLATMODELLBEN

Az artritisz kialakulásában szerepet játszanak a Gram-pozitív spóráképző szegmentált filamentózus baktériumok (SFB), amelyek ki-

fejezetten serkentik az ízületi gyulladásban részt vevő Th-17 sejtek aktivitását. A Th-17 sejtek fokozott interleukin-17 (IL-17) -termelésük révén vezető gyulladásos sejtek reumatoid artritiszben (RA). A bélmikrobiom és a humán RA kapcsolatát alátámasztják egyéb korábbi vizsgálatok. Bél eredetű mikrobális DNS kimutatható RA-s szinovialis folyadékából és pl. a periodontitiszben részt vevő *Porphyromonas gingivalis*nak szerepe van az RA-ban jellemző citrullináció folyamatában, ami RA-specifikus autoantitestek termelődéséhez vezet. Ugyancsak igazolták RA-ban a Bacteroidetes/Firmicutes arány szignifikáns csökkenését, ami rendes körülmények között idősebb korban nő, de RA-s betegek esetében elmarad a növekedés. Csíramentes, artritiszre fogékony egérmódelben nem fejlődik ki artritisz, míg az állat monoklonalizációja egy baktériummal kiváltja az artritisz kialakulását. Ezek az adatok alátámasztják azt a feltételezést, hogy a béldiszbiózis genetikailag fogékony egyedben szisztémás autoimmun választ indukálhat és Th-17-dependens artritisz kialakulásához vezethet. RA-s betegek székletvizsgálata során a *Prevotella copri* és *Prevotella*-szerű taxonok RNS-e következetesen a betegség markerének bizonyult.

SPONDILOARTRITISZEK

A spondyloartritiszek (SpA) az immunmediált gyulladásos betegségek csoportja, ide tartoznak a spondylitis ankylopoetica (AS), az arthritis psoriatica (PsA), a gyulladásos bélbetegségekhez (IBD) társuló artritisz és a reaktív artritiszek is. Az SpA csoport tagjai, elsősorban az AS, egyébként is szoros korrelációt mutatnak a bélgyulladással, definitív IBD nélkül is. AS-ben szenvedő betegekben az egészségesektől eltérő mikrobiális kolonizációt találtak. Emelkedett volt a Lachnospiraceae, a Ruminococcaceae és a Prevotellaceae ará-

nya, csökkent a *Streptococcus*- és *Actinomyces*-arány, de nem észleltek különbséget azoknak a baktériumoknak az előfordulásában, amelyek összefüggést mutatnak a reaktív artritiszek és az AS kialakulásával (pl. *Klebsiella*-fajok). Más vizsgálatok korábban illesztett kontrollokhoz képest magasabbnak találták a Bacteroidetes előfordulását AS-ban. Kísérleti vizsgálatban az AS-betegek perifériás limfocitái csökkent IL-10-termelést mutattak autológ Bacteroidetes stimulációt követően. A Bacteroidetes szerepét támasztja alá a HLA-B27 transzgenikus patkányokon végzett vizsgálat is, ahol csíramentes állatok Bacteroidetes-rekolonizációja bélgyulladás kialakulásához vezetett. A HLA-B27 transzgenikus, SpA-s patkányok kezelése prebiotikummal a kólitisztes tünetek kismértékű javulását eredményezte. Juvenilis SpA-ban kicsit eltér a mikrobiom összetétele a felnőttkoritól. Gyermekkori formákban kevesebb *Clostridium leptum* és *Fecalibacterium prausnitzii* mutatható ki az egészségesekhez képest. Pszoriázisban ugyancsak előfordul szubklinikus bélgyulladás, s inverz korrelációt találtak a *Coprococcus* baktérium és a pszoriázis előfordulása között, függetlenül attól, hogy volt-e társuló artritisz vagy sem. Ezzel párhuzamosan csökkent a *Ruminococcus*- és *Akkermansia*-arány, PsA-specifikus módon.

ÖSSZEGZÉS

A gyulladásos reumatológiai kórképek mellett még igen kevés adat áll rendelkezésünkre a bélmikrobiom és egyéb szisztémás autoimmun kórképek (pl. szisztémás lupus erythematosus) kapcsolatáról. Összegezve az eddigi eredményeket, a különböző betegségekben észlelt eltéréseket, mindenképpen érdemes tovább elemezni a mikrobiom szerepét, és ez a munka új terápiási lehetőségeket, esetleg megelőzési lépéseket is hozhat ezekben a kórképekben.

A szerző és munkahelye:

DR. SZÚCS GABRIELLA

Az MTA doktora. Egyetemi docens, Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék

**Levelezési cím:**

szucsgpafi@gmail.com

**Irodalom:**

1. Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol* 2015. május 6., DOI: 10.1016/j.clim.2015.04.016 [előzetes elektronikus közlés]
2. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504:446–450
3. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2014;111:2247–2252
4. Scher JU, Abramson SB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease? *Arthritis Res Ther* 2013;15:122
5. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colber RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Op Rheumatol* 2015;27: 319–325