

# A mikrobiom az emésztőrendszer betegségekben

DR. JULIAN SIEGEL, DR. VIOLA ANDRESEN, DR. PETER LAYER



► KOMMENTÁR: DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ

**Az utóbbi években a mikrobiom kutatása virágzó kutatási területté fejlődött. A legkülönbözőbb, eddig kevésbé tisztázott mikrobiom-gazdaszerkezet kölcsönhatások, úgy tűnik, nagyon fontos szerepet játszanak sokféle betegség kialakulásában. Ez a cikk azt foglalja össze, hogy mit tudunk és mit gyanítunk minderről, és kitér arra is, hogy mikor és hogyan fejti ki hatását a fekális mikrobiomtranszfer.**

**A** bélmikrobiom egyensúlyzavara – más szóval dysbiosisa – a különféle mikroorganizmusok arányainak megváltozását jelenti. Ez egyes baktériumtörzsek megritkulásával, mások túlzaporodásával jellemezhető. A bélmikrobiom különféle baktériumtörzseinek sokfélesége előnyösnek tűnik orvosi szempontból, a gyéresebb mikrobiom pedig betegségek kialakulását segítheti elő. Az emésztőtraktusban élő vírusokat (a viromot) és gombákat (a mykobiomot) érintő változásokat csak az utóbbi időben kezdik részletekbe mérni kutatni.

A bél mikrobiomja szimbiózisban él a gazdaszerkezetével – az emberrel –, és számos feladatot lát el: hasznosítja a megemésztetlen tápanyagokat; vitaminokat és olyan anyagokat termel, amelyek energiát szolgáltathatnak az epithelialis sejteknek, illetve a glükoneogenezis szubsztájai lehetnek a májban vagy részt vesznek a jel-továbbításban, az immunvédekezésben.

A mikrobiom befedi a testfelületeket: a bőrt éppúgy, mint a bélcsatorna, a szájüreg vagy a hüvely nyálkahártyáját, vagyis minden olyan felszínt, amely érintkezik a külvilággal. Úgy tűnik, a veszélyes immunrendszer az evolúció során a mikrobiom kontrollálására fejlődött ki. Az immunrendszer akadályozza meg a mikrobiomnak a testfelületekről való továbbterjedését, s már közvetlenül a születés után kölcsönhatásba lép a fejlődő, illetve a szülőcsatornából származó mikrobiommal. Ez a kölcsönhatás a továbbiakban elősegíti az immunrendszer érését.<sup>1</sup>

Egyes gasztrointesztinális daganatok hátterében genetikai tényezők bújnak meg, ilyen daganatos betegség pl. az adenomatosus vastagbél-polyposis, a hereditér nem polyposus vastagbélrák, a familiáris diffúz gyomor-carcinoma vagy a multiplex endokrin neoplázia (MEN) I-es és III-as típusa. Ugyanakkor bizonyos baktériumok

– pl. a *Helicobacter pylori* – vagy vírusok – pl. hepatitis-vírusok – is szerepet játszhatnak a malignus daganatok létrejöttében.

## A GYOMORRÁK ÉS A HELICOBACTER PYLORI

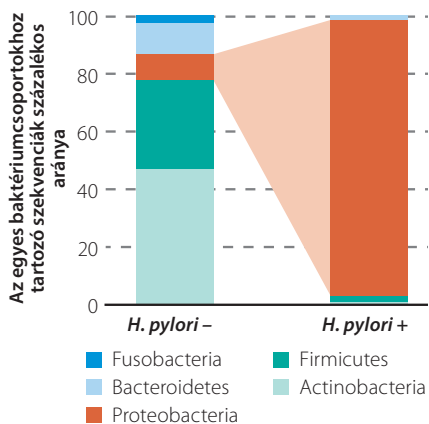
A *Helicobacter pylori* fertőzés kétszeres-háromszorosára növeli a gyomorrák kialakulásának kockázatát, ezzel ez a ma ismert legjelentősebb kockáztnövelő tényező. Feltételezik, hogy a *H. pylori* fertőzéssel járó tényleges kockáztnövekedés még ennél is nagyobb, mert a karcinogenezis során megszűnhet a *Helicobacter*-kolonizáció. Az elfogadott kóroki tényezők a következők:

- A *H. pylori* vakuolizáló citotoxint (VacA) termelhet. Ez kisebb vakuólumok képződését indukálja, és a lizozómákhoz hasonlóan elpusztíthatja a sejteket.

- A *H. pylori* által termelt peptidoglikán a gazdasejtekben gyulladási reakciót indít el. A baktérium kromoszómájának megfelelő területét a „cytotoxin-associated

01.  
ÁBRA

Az emberi gyomor mikrobiomjának változása *Helicobacter pylori* jelenlétében



Abreu NT, et al, 2014<sup>4</sup> nyomán

gene-pathogenicity-island" (cag PAI) nével jelölik.

- A gyomor mikrobiomjának fő meghatározója a *H. pylori* jelenléte vagy hiánya. Egy gyomorbiosziás mintákat elemző vizsgálatban az összes azonosított DNS-szekvencia 93–97%-a a *H. pylori*-hoz tartozott, vagyis a gyomor baktériumflórájának túlnyomó részét ez a baktérium alkotta. A gyomormikrobiom lényegesen kevesebb baktériumtörzsből tevődik össze akkor, ha a *H. pylori* jelen van<sup>2</sup> (1. ábra).

Többszörösen bebizonyosodott, hogy a *H. pylori* eradikációjával a gyomorrák kockázat jelentősen csökkenthető. Ugyanakkor egy követéses vizsgálatban azt találták, hogy 15 évvel az eradikáció után a betegek akár 47%-a továbbra is *H. pylori*-val fertőzött.<sup>3</sup> Ez a körülmény arra utal, hogy talán az antibiotikumkezelést követően a mikrobiomban bekövetkező egyéb változásoknak is szerepet tulajdoníthatunk.

## NYELŐCSŐRÁK

A nyelvcsőrák incidenciája az elmúlt tíz évben nőtt. Az egyik kockázati tényező a gastrooesophagealis reflux betegség (GORB), amely az epitheliumban előidézett változásokon keresztül Barrett-oesophagus, majd adenocarcinoma kialakulásához vezethet. A kiváltó tényező ebben az esetben a nyelvcsőbe visszaáramló gyomorsav.

A nyelvcsőtumorok kialakulásának okai részben összefügghetnek az oesophagealis mikrobiommal is. Az egészséges disztális oesophagust elsősorban Gram-pozitív kórokozók, pl. *Streptococcus*ok kolonizálják (Firmicutes- és *Bacteroides*-fajok mellett). Ha azonban gyulladás vagy Barrett-oesophagus alakul ki, akkor a Gram-negatív baktériumok kerülnek túlsúlyba.<sup>5</sup>

A megváltozott oesophagealis flóra különféle utakon, különféle mértékben befolyásolhatja a karcinogenezist. Fontos szerepet játszhatnak ebben a Gram-negatív baktériumok által termelt lipopoliszacharidok (LPS), amelyek (1) serkentik a veszélytett immunrendszer működését és ezzel gyulladást váltanak ki; (2) más jelátviteli útvonalakon aktiválhatnak bizonyos nitrogén-monoxid-szintáz enzimeket (iNOS), ezek csökkentik az alsó oesophagus-záróizom tónusát, így fokozódhat a reflux; (3) emellett az LPS-ek a Toll-like receptorokhoz (TLR4) kötődve az NF-κB felszabadulását váltják ki.

Barrett-oesophagusban, reflux-oesophagitisben és nyelvcső-carcinomában szenvedő betegek nyelvcsővének nyálkahártyájában magas NF-κB-szintet mutattak ki. Az NF-κB magas szintje további immunválaszt indukál más citokinek felszabadulásával, ezek megint csak fokozzák a gyulladást, ami ismét kedvez a karcinogenezisnek.<sup>6</sup>

## VASTAGBÉL- ÉS VÉGBÉLRÁK

A colon mikrobiomja alkotja a teljes emberi szervezet mikrobiótájának nagy részét; az itt élő baktériumok, vírusok és gombák száma meghaladja az emberi képzőle-

rőt. A vizsgálatok alapján az itt élő mintegy 50–100 billióra tehető mikroorganizmus és vírus sokféle feladatot lát el. A colorectalis carcinoma legtöbbször sporadikus, ám bár az érintettek egynegyedénél családi hajlam is kimutatható. Csak a carcinomák kisebb részét lehet genetikai hajlamosító tényezőkkel kapcsolatba hozni. Valószínűnek látszik a mikrobiom, a táplálkozás és a környezeti tényezők megváltozásának patogenetikai szerepe.

## PATOGENEZIS

Különféle mechanizmusok kerültek szóba:

- a proinflammatorikus bioaktív metabolitok hatására fokozódó gyulladásos folyamatok és rendellenes barrierműködés;
- oxidatív stressz és az antioxidáns védő faktorok modulációja;
- és a mikrobiom metabolitjai talán energiaforrásként is szolgálhatnak a daganatsejtek számára.

Ez utóbbi elképzelés egy egérkutatóson alapszik, amelyben antibiotikumok adásával gátolni tudták az adenomák kialakulását (de hasonló hatást értek el szénhidrátban szegény táplálék etetésével is). A mikrobiom megváltozása nyomán lényegesen kevesebb butirát termelődött. Elképzelhető tehát, hogy a butirát fontos energiaforrás lehet a daganatsejtek számára.<sup>7</sup> Más vizsgálatokban viszont azt találták, hogy a butirátot termelő baktériumok jelenléte védő hatást fejt ki (véltetően azáltal, hogy elősegíti a nyálképződést és javítja a barrier funkciót).

Különféle baktériumtörzsekről megállapították, hogy a colon polypjaihoz vagy carcinomájához kapcsolódóan nagyobb mennyiségben vannak jelen. Ilyenek pl. a *Fusobacterium*- és a *Porphyromonas*-fajok, az *Enterococcus faecalis*, a *Streptococcus bovis* és az *Escherichia coli*. Azt azonban nem tudjuk még, hogy ezek a mennyiségi változások oki tényezőnek vagy kísérőjelenségnek tekinthetők-e. Korrelációt mutattak ki a *Fusobacterium*ok nagyobb sejt-

száma és a regionális nyirokcsomóáttétek fellépése, illetve a daganat lokalizációja (rectum vs. coecum) között.

**Gyulladás.** Egéren kimutatták, hogy gyulladás indukciója után megváltozik a baktériumpopuláció összetétele. A gyulladásos folyamatok a daganatok fejlődésében is meghatározó szerepet játszanak.<sup>8</sup> A normális flóra mellett, de patogének jelenlétében is elindulhatnak ilyen gyulladásos folyamatok. Több olyan mechanizmus is szóba került, amelyen keresztül a mikrobiom befolyásolhatja a colorectalis carcinoma kialakulásának lépéseit.<sup>9</sup>

**A „normális” flóra.** A feltételezett kezdeti lépés az epithelialis barrier elvesztése a transzformált vagy praecancerosus sejtek területén. Ennek következtében a jelen lévő „normális” flóra behatol a bélfalba, és ott gyulladást indíthat el, gyulladásos citokinek – köztük IL23, IL17A, IL6 és IL22 – termelődésével. A citokinek az immunválasz fontos szabályozói. A daganatképződésben és a defektus gyógyulásában részben ugyanazok a citokinek vesznek részt (IL6, IL23, IL17). A barrier károsodása esetén gyulladás jöhet létre a már korábban megváltozott sejtekben, ami tovább gerjesztheti a daganatképződést. A citokinekkel összefüggő ellentétes regulációs mechanizmusokat különböző egérmockokban figyelték meg.

**Patogén baktériumok.** Patogén vagy potenciálisan patogén baktériumok is elindíthatják a karcinogenezist.

- A legjobb példa erre a gyomor *H. pylori* általi kolonizációja. Emellett egyes jelek szerint a *Helicobacter hepaticus* kolonizáció egérben a colitis és a colorectalis carcinoma gyakoribb előfordulásával járhat együtt.

- Az enterotoxikus *Bacteroides fragilis* (ETBF) az anaerob kórokozók fontos képviselője. Toxinja növeli az epithelium permeabilitását, ezáltal gyulladást és hasmenést okoz.

- Gyulladást válthatnak ki továbbá olyan kórokozók, mint a *Fusobacterium nucleatum*

és a *Peptostreptococcus anaerobius*, valamint a krónikus *Salmonella*-fertőzés.

**A virom.** A mikrobiom kutatása során a baktériumok mellett a virom is az érdeklődés előterébe került. Feltételezik, hogy a recidiváló *Clostridioides difficile* fertőzés kezelésében a virom is döntő szerepet játszik (lásd később). A virom kutatása komoly kihívást jelent a vírusok nagy genetikai variabilitása miatt. A metagenomelemzések azt mutatják, hogy az emberi virom mintegy 1200-féle vírustípusból tevődik össze. A virom túlnyomó része baktériumsejtekben található bakteriofág (1. szövegdoz).



## 1. SZÖVEGDOBOZ

### A BAKTERIOFÁGOK

A bakteriofágok olyan vírusok, amelyek csak baktériumokat fertőznek meg, befolyásolják bizonyos baktériumpopulációk összetételét és fennmaradását. Feloszthatók litikus és lizogén ciklus útján szaporodó fágokra. Elpusztítják az általuk megtámadott baktériumokat, vagy reprodukálják bennük saját genetikai anyagukat. A baktériumokra gyakorolt hatásukkal az adenoma-, illetve carcinoma-képződésre is hatással lehetnek.

**A mykobiom.** A gombák is serkenthetik különféle citokinek termelését.<sup>10</sup> A *Trichomonas musculus* jelenlétében pl. élénkebb lehet az IL18 termelődése a bél epithelialis sejteiben. Ilyenkor aktiválódnak a T<sub>H1</sub>- és a T<sub>H17</sub>-sejtek, amelyek a bél mucosájának a baktériumok elleni védelmében vesznek részt. Emellett a gombák növekedése, úgy tűnik, szorosan összefügg a baktériumok növekedésével. Egyfelől a baktériumok és a gombák bizonyos fokig versengenek egymással a tápanyagforrásokért, másfelől a gombák tápanyagokat termelhetnek a baktériumok számára.

## HASNYÁLMIRIGYRÁK

A pancreas carcinomája a harmadik leggyakoribb emésztőszervi rák (a colorectalis és a gyomor-carcinoma után). A betegség patogenezisét illetően már évekkel ezelőtt felfigyelhetünk a szájüreg mikrobiomjával való kapcsolat jeleire: parodontitis jelenlétében nagyobb a hasnyálmirigyrák kialakulásának kockázata. A száj- és garatüreg egyensúlyban levő mikrobiomja a parodontitisszel, illetve a gingivitisszel szemben is védelmet nyújt. Számos munkacsoport mutatott ki összefüggést a szájüregi daganatok kialakulása és pl. a *Streptococcus* és a *Prevotella*-fajok, a *Capnocytophaga gingivalis* és a *Porphyromonas gingivalis* jelenléte között. Néhány kórokozót magukban a daganatokban és a nyirokcsomóáttétekben is kimutattak.

Hasnyálmirigyrákban szenvedő betegeknél több munkacsoport is leírta az orális mikrobiom különféle változásait. Úgy tűnik, ebben a betegcsoportban a *Bacteroides* és a *Granulicatella adiacens* gyakrabban, a *Neisseria elongata* és a *Corynebacterium* kisebb koncentrációban fordul elő. A *Fusobacterium* jelenléte a rosszabb prognózissal mutat összefüggést, a *Leptotrichia* védő hatásának tűnik. A patomechanizmus itt is háromfelé ágazik.

- A baktériumok krónikus gyulladást hoznak létre. A felszabaduló gyulladásos mediátorok sejtproliferációt indukálnak, onkogéneket aktiválnak, és serkentik az angiogenezist.

- A baktériumok hatást gyakorolhatnak a mediátorok által kiváltott, a sejtproliferációt, a citoskeleton-képződést és az NF-κB aktiválódását érintő folyamatokra.

- A baktériumok által termelt citotoxikus anyagok szintén stimulálhatják a karcinogenezist.<sup>11</sup>

Mindezek miatt a fogászati rendelkezésen mindent el kell követni a parodontitis megszüntetése érdekében, mert ezzel a pancreas carcinomájának kockázata is hatékonyan csökkenthető.<sup>12</sup>

## KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK

Krónikus gyulladásos bélbetegségekben (IBD) is kutatták és leírták a béllumen és a bél-mucosa mikrobiomjának változásait. A jelek szerint a bélmikrobiom egyensúlyának megbomlása (pl. a Firmicutes visszaszorulása vagy a Proteobacteria gyakoribb megjelenése) a gyulladásos bélbetegségnek oka is és következménye is lehet. A bakteriális dysbiosis megváltoztatja a mucosa immunválaszát, és – gyaníthatóan genetikai hajlam talaján – gyulladást válthat ki.<sup>13</sup> Csökkent diverzitás mellett túlsúlyba kerülhetnek az agresszív *Fusobacterium*-fajok vagy *E. coli* törzsek, illetve visszaszorulhatnak a védő hatásúak, mint a Lachnospiraceae vagy a *Bifidobacterium*-fajok. A védelmet nyújtó törzsek a mucosa megerősítésével és a regulációs T-sejtek indukálásával fejthetik ki hatásukat.

Állatmodellben a fekális mikrobiom átvitelével sikerült kimutatni a dysbiosis ok-okozati összefüggését a betegség kialakulásával.<sup>14</sup>

A gyulladás tovább fokozza a bél mikrobiomjának dysbiosisát. A változás mértéke korrelál a gyulladás mértékével. A mechanizmus lehet (1) a barrierműködés zavara, (2) a nyálkahártya megváltozott immunvédekezése és (3) a fokozott vérátáramlás és az abból következő magasabb oxigénkoncentráció a gyulladásos területen, ezáltal az oxigéntűrőbb törzsek elszaporodása.<sup>15</sup>

A viromnak és a mykobiomnak is van szerepe az IBD kialakulásában. A bélmikrobiom három alkotórészének bonyolult összjátékából következően IBD esetén mindháromban változások figyelhetők meg. A viromban a Caudovirales bakteriofágok gyakoriságának jelentős növekedését figyelték meg. A mykobiom és az IBD összefüggéseit eddig kevésbé vizsgálták.

### COLITIS ULCEROSA

A mikrobiom terápiás úton, pl. FODMAP-ban szegény diétával (2. szövegdoboz) vagy bizonyos prebiotikumokkal elérhető változásai



## 2. SZÖVEGDOBOZ

### A FODMAP TÁpanyagcsoport

Fermentálható oligo-, di-, monoszacharidok és polioloik tartoznak ide. A vékonybélből rosszul szívódnak fel, ezért nagy mennyiségben jutnak el a vastagbélbe, ahol bakteriális fermentáció alapanyagául szolgálnak. Ez egyrészt gázképződéshez – felfúvódáshoz, flatulenciához – vezet, másrészt ozmotikus hatása miatt nő a bél lumenében a víztartalom, ami súlyosbítja az irritábilis bél szindróma tüneteit. FODMAP-ban szegény étrend mellett a mikrobiom megváltozik, változásai még 4 héttel a diéta után is kimutathatók.

IBD-ben inkább csak tüneti javulást hoznak, ámbar colitis ulcerosában meghatározott probiotikum-kombinációk a remisszió indukcióját és fenntartását is elősegítették.<sup>16</sup> Más a helyzet a colitis ulcerosa miatt végzett fekális mikrobiomtranszferrel (FMT): ma már jó bizonyítékok vannak arra, hogy ezzel a gyulladás is mérsékelhető. Egy szisztematikus áttekintés 14 kohorszvizsgálat és négy véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat (RCT) metaanalízise segítségével kimutatta, hogy klinikai válasz 28%-ban mutatható ki (a placebocsoportban 9%-ban).<sup>17</sup> Egy másik placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban egy költséges protokollal szintén 27%-ban sikerült remissziót elérni.<sup>18</sup>

### CROHN-BETEGSÉG

Sajnos az FMT-t Crohn-betegségben eddig nem tanulmányozták megfelelően, valószínűleg azért, mert kis esetsorozatokban lényegesen kevésbé találták hatásosnak. Ma még nem áll rendelkezésünkre olyan marker, amelynek segítségével az FMT-re adott választ előre jelezhetnénk. A kezelésnek a mikrobiom előre meghatározott változásaira kellene irányulnia: csupán a ténylegesen hatásos „kulcs-mikrobiótát” kellene

átvinni, és nem a teljes mikrobiomot minden egyes klinikai helyzetben.

Már csak a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa eltérő patomechanizmusa miatt is eltérően kellene kezelnünk ezeket a betegségeket, és nem ugyanazokkal a módszerekkel, ahogy az jelenleg a klasszikus gyógyszeres protokollok szerint történik.

### IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA

Az irritábilis bél szindróma a bélcsatorna leggyakoribb funkcionális betegsége. Kialakulásában számos zavar játszik szerepet, köztük nagy valószínűséggel a mikrobiom változásai is. A kórokozó azonosítása egyelőre nem lehetséges.

Feltűnést keltettek azok a kutatások, amelyekben az irritábilis bél szindrómát FMT útján sikerült csíramentes egerekre átvinni. Mi több, azt is kimutatták, hogy az IBS-sel együtt az azzal járó pszichés változások – mint a szorongás – is átadódtak az FMT következtében.<sup>19</sup>

Jóllehet egy sor vizsgálatban igazolták egyes baktériumok jelenlétét vagy hiányát, átfogó adatok nem állnak rendelkezésünkre, és irritábilis bél szindróma fennállásakor a panaszok széles határok között változhatnak.

- A mikrobiom csökkent diverzitását és a Methanobacteriae, valamint a *Prevotella* hiányát súlyosabb panaszokkal hozták összefüggésbe.<sup>20</sup>

- A gázt képző baktériumok súlyosbíthatják a panaszokat.

- A bél permeabilitása csökkenhet, így fokozódhat a gyulladás a hasmenéses formában szenvedő betegeknél. A gyulladás hatására a keringésben magasabb lehet a TNF $\alpha$  szintje (ami fokozott szorongással járhat, lásd fent).

- Feltételezik, hogy a mikrobiom változást idéző elő a bél idegrendszerében is.

Az irritábilis bél szindrómának a mikrobiommal való összefüggését a célzott antibiotikumkezelés hatása is alátámasztja.

**Táplálkozás, étrend.** Az elfogyasztott élelmiszerek befolyásolják a gasztrointeszt-



tinális endokrin sejteket, amelyek a lamina propriában hormonokat szabadítanak fel, ezáltal szabályozzák a bél motilitását, az emésztőnedvek elválasztását, a viscerális érzékenységet, a tápanyagok felszívódását, az immunvédekezést és a sejtproliferációt.<sup>21</sup>

A betegek nagy része elhagy az étrendjéből egyes, érzése szerint számára nem jól tolerálható táplálékokat. Abban, hogy mely ételek okoznak rendszeresen panaszokat, részben jelentős különbségek vannak a betegek között. Az ún. eliminációs diéták költségesek lehetnek, de csak ritkán hoznak igazoltan pozitív eredményt.

**Prebiotikumok.** IBS-ben gyakran alkalmaznak prebiotikumokat. Ezek a táplálék nem emészthető alkotórészei, amelyeket bizonyos bélbaktériumok fermentálnak. A prebiotikumok elősegítik a baktériumok növekedését és megváltoztatják az összetételüket. A vizsgálatok eredményei azonban ellentmondásosak, mivel sok prebiotikum a FODMAP csoportba tartozik (2. szövegdoxoz), így fokozhatja az irritábilis bél szindróma tüneteit. Általános ajánlás a prebiotikumok irritábilis bél szindrómában való alkalmazására nincs.

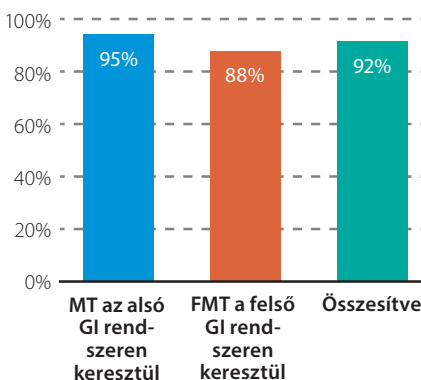
**Probiotikumok.** A probiotikumokkal kissé más a helyzet. A sokféle készítmény más és más baktériumtörzseket tartalmaz különféle mennyiségben. Bár számos ilyen irányú vizsgálat történt, nehéz eldönteni, mely baktériumtörzsek lehetnek hatásosak. Nagy metaanalízisek alapján globális tüneti javulás ugyan elérhető probiotikumokkal, de az egyes tünetekre kifejtett hatásban nem találtak következetes, szignifikáns különbségeket. A személyre szóló kezelés fáradságos, és tisztázatlan, hogy az egyes betegeknek melyik készítmény lehetne a legelőnyösebb.

### A C. DIFFICILE ÉS A FEKÁLIS MIKROBIOMTRANSZFER

Antibiotikumok alkalmazásakor a megcélzott kórokozón kívül a bél mikrobiomja is károsodik. Többnyire csak banális, pár nap alatt elmúló hasmenés lép fel emiatt. Általában ozmotikus hasmenésről van szó, ami a megfogyatkozott mikrobiom csökkent metabolikus aktivitásának következménye.

## 02. ÁBRA

A fekális mikrobiom átvitelével (FMT) elért gyógyulás aránya recidiváló *Clostridioides difficile* fertőzésben, 37 vizsgálat metaanalízise alapján



Quraishi MN, et al, 2017<sup>23</sup> nyomán

Antibiotikum hatására fellépő hasmenés eseteinek mintegy 15–20%-ában szaporodik el a *Clostridioides difficile* (korábbi nevén *Clostridium difficile*), ilyenkor *C. difficile* asszociált hasmenésről (CDAD) beszélünk. A baktérium jelentős toxintermelése miatt ez az állapot életet veszélyeztető betegséggé súlyosbodhat.

A CDAD kezelésében jelenleg a metronidazol az elsőként választandó gyógyszer. Visszatérő fertőzésben ezt követően orális vancomycin, majd szükség esetén fidaxomycin alkalmazását ajánlják. A *C. difficile* fertőzés kezelésére vonatkozóan az amerikai irányelv 2018-ban megváltozott; az FMT itt jobb értékelést kapott, beépült az ajánlásokba.<sup>22</sup> A vancomycint vagy a fidaxomycint most első vonalban ajánlják. Az első kiújulásakor meghosszabbított kezelés végzendő vancomycinnel vagy – az első kezeléstől függően – más készítménnyel.

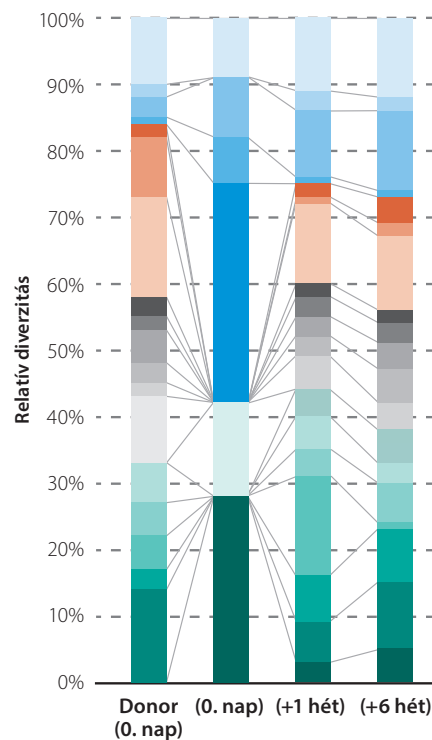
Az antibiotikum hatására fellépő hasmenés eseteinek mintegy 15–20%-ában szaporodik el a *Clostridioides difficile* (korábbi nevén *Clostridium difficile*), ilyenkor *C. difficile* asszociált hasmenésről (CDAD) beszélünk. A baktérium jelentős toxintermelése miatt ez az állapot életet veszélyeztető betegséggé súlyosbodhat.

A második recidívától kezdve alkalmazható a fekális mikrobiom átvitele (2. ábra). Nagy metaanalízisek többszörösem megerősítették, hogy az FMT a *C. difficile* fertőzés hatásos gyógymódja. A gyógyulási arány 90% fölött van.

Az FMT kiváló hatásának mechanizmusa ma még tisztázatlan. Sokáig abból indultunk ki, hogy a hatás az átvitt baktériumoknak köszönhető. Ezzel szemben egy vizsgálatban azt mutatták ki, hogy a baktériumok ebben legfeljebb csak alárendelt szerepet játszanak. Ebben a vizsgálatban kiújuló *C. difficile* fertőzésben szenvedő betegek ki csoportjába széklet steril szűrletét juttatták be.

## 03. ÁBRA

A mikrobiom diverzitásának normalizálódása széklet steril filtrátumának hatására 1, illetve 6 hét után



Ott SJ, et al, 2017<sup>24</sup> nyomán

A szűrletben csak baktériumoknál kisebb részecskék lehettek jelen. Az eredmény: ezzel a módszerrel is meg lehetett gyógyítani a betegeket, és egyidejűleg a mikrobiom is normalizálódott (3. ábra). Elképzelhető, hogy az átvitt bakteriofágokban (1. szövegdoz), különösen a Caudovirales taxon bakteriofágjaiban kereshetjük ennek a megdöbbentő eredménynek a magyarázatát.<sup>24</sup>

Az FMT igen hatékony módszer az egyre gyakoribb recidiváló *C. difficile* fertőzésekkel szemben. Az eddigi tapasztalatok szerint rövid és középtávon semmiféle számottevő mellékhatással nem kell számolni. A hosszú távú kockázatokról egyelőre keveset tudunk, bár ismétlődően megfigyelhetők olyan hatások, amelyek a recipienseknél bekövetkező mélyreható változásokra utalnak, így pl. a recipiens hízása, ha a donor túlsúlyos volt, vagy akár pszichés változások megjelenése.

**Nyilatkozat.** J. S. nem jelzett érdekütközést. V. A. előadásokért és tanácsadásért honoráriumot kapott az Allergan, Bayer, Falk, Ferring, Hexal, KyowaKirin, 4M-Medical, Sanofi, Schwabe és Shionogi cégektől. P. L. pénzügyi kapcsolatban állt az Abbott, Allergan, Falk és Nordmark cégekkel.

## MIKROBIOM UND GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN • VOL 144 / NO 14 / 2019 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT



**Levelezési cím:**  
j.siegel@ik-h.de

### A szerzők munkahelye:

Dr. Julian Siegel,<sup>1</sup> Dr. Viola Andresen,<sup>2</sup> Dr. Peter Layer<sup>3</sup>  
<sup>1,2</sup>Főorvos, <sup>3</sup>orvosigazgató, egyetemi tanár, Izraelita Kórház, Hamburg (Németország, EU)



### Irodalom:

1. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, et al. Role of the microbiome in human development. Gut 2019. doi:10.1136/gutjnl-2018-317503
2. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:732–737
3. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-Year Effects of Helicobacter pylori, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. J Natl Cancer Inst 2012;104:488–492
4. Abreu NT, Peek RM Jr. Gastrointestinal Malignancy and the Microbiome. Gastroenterol 2014;146:1534–1546.e3
5. Pei Z, Bini EJ, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:4250–4255
6. Ajayi TA, Cantrell S, Spann A, et al. Barrett's esophagus and esophageal cancer: Links to microbes and the mi-

crobiome. PLoS Pathog 2018; 14: e1007384. doi:10.1371/journal.ppat.1007384

7. Belcheva A, Irrazabal T, Robertson SJ, et al. Gut microbial metabolism drives transformation of MSH2-deficient colon epithelial cells. Cell 2014;158:288–299
8. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010;140:883–899
9. Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. Semin Immunol 2017;32:43–53
10. Chudnovskiy A, Mortha A, Kana V, et al. Host-Protozoan Interactions Protect from Mucosal Infections through Activation of the Inflammasome. Cell 2016;167:444–456.e14
11. Karpiński TM. Role of Oral Microbiota in Cancer Development. Microorganisms 2019; 7: doi:10.3390/microorganisms 7010020
12. Ertz-Archambault N, Keim P, von Hoff D. Microbiome and pancreatic cancer: A comprehensive topic review of literature. World J Gastroenterol 2017;23:1899–1908
13. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009;361:2066–2078
14. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. Cell 2011;145:745–757
15. Albenberg L, Esipova TV, Judge CP, et al. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. Gastroenterology 2014;147:1055–1063.e8
16. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:389–400
17. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:213–224
18. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl 2017;389:1218–1228
19. De Palma G, Lynch MDJ, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. Sci Transl Med 2017; 9: doi:10.1126/scitranslmed.aaf6397
20. Tap J, Derrien M, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology 2017;152:111–123.e8
21. El-Salhy M, Mazzawi T, Hausken T, et al. Interaction between diet and gastrointestinal endocrine cells. Biomed Rep 2016;4:651–656
22. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66:e1–e48. doi:10.1093/cid/cix1085
23. Quraishi MN, Widlak M, Bhalu N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:479–493. doi:10.1111/apt.14201
24. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With Clostridium difficile Infection. Gastroenterology 2017;152:799–811.e7

## FŐBB GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK

- ▶ A bél mikrobiomjáról a rendkívül bonyolult összefüggések és a sok különböző mikroorganizmus jelenléte miatt még sokáig nem lesz teljes képünk.
- ▶ A bél mikrobiomja döntő szerepet játszik sokféle betegség, különösen a gyulladós bélbetegségek kialakulásában.
- ▶ A *Helicobacter pylori* jelentős kockázati tényező a gyomorrák kialakulása szempontjából.
- ▶ A nyelvőcső mikrobiomjának változásai gyulladást okozhatnak és gyengíthetik az oesophagus alsó záróizmának tónusát.
- ▶ A gyulladást, amely meghatározó lépés a karcinogenezisben, a „normál” flóra is előidézheti, de patogén mikroorganizmusok is állhatnak a háttérben.
- ▶ Nagy jelentőséget tulajdonítunk a colon mikrobiomját alkotó baktériumok, vírusok és gombák kölcsönhatásainak.
- ▶ A gondos száj- és fogápolás védelmet jelenthet a pancreas carcinomájával szemben.
- ▶ A fekális mikrobiomtranszfer a legutóbbi amerikai irányelvekben felértékelődött.
- ▶ A bélmikrobiomban zajló folyamatok megértése olyan új terápiás lehetőségek felé nyithat utat, amelyek ma még meghaladják a képzelőerőnket.

## 📎 ▶ **Kommentár**

### ▶ **A mikrobiom az emésztőrendszer betegségeiben**

**S**iegel és mtsai összefoglaló közleménye a mikrobiom lehetséges szerepét taglalja az emésztőrendszer betegségeiben.

A mikrobiom kutatása az elmúlt években az orvostudomány legkülönbözőbb területeinek egyik legforrongóbb kérdése. A mikrobióta iránti tudományos érdeklődést jól példázza az, hogy a „bélmikrobióta” kulcsszó angol megfelelőjére a PubMed tudományos keresőrendszer 27 851 találatot ad. A mikrobiom és a gazdaszervezet rendkívül összetett kölcsönhatására utal az a tény, hogy a bélmikrobiom egyensúlyzavarát a legkülönbözőbb szervek, szervrendszerek zavarával és számtalan betegséggel hozzák összefüggésbe. Ennek megfelelően azt feltételezik, hogy a bélmikrobiom változása (bizonyos baktériumtörzsek felszaporodása, más törzsek visszaszorulása) szerepet játszhat többek között az elhízás, a diabetes, különböző szív-, érrendszeri és tüdőbetegségek, májbetegségek, neuropszichiátriai kórképek (Alzheimer-kór, depresszió, autizmus, szkizofrénia), valamint egyes daganatos megbetegedések kialakulásában, súlyosbodásában. A kérdés komplexitását mutatja, hogy a bélmikrobiom rendszer egyensúlyzavara (dysbiosisa) mellett újabban a tápcsatornában jelenlévő vírusrendszerek (virom) és gombák (mykobiom) változásának a gazdaszervezetre kifejtett lehetséges hatásai is felmerülnek.<sup>1-4</sup>

A mikrobiomnak a gazdaszervezetre kifejtett hatása rendkívül összetett, a hatásmechanizmus és az egyes betegségeiben

betöltött etiopatogenetikai szerep nem teljesen tisztázott.

Siegel és mtsai közleménye több emésztőszervi kórkép kapcsán taglalja a mikrobiom lehetséges szerepét. Az elmúlt évek kutatásai során ismertté vált, hogy a szájüreg mikrobiomja befolyásolja, sok szempontból meghatározza a gyomor mikrobiótájának összetételét. Az is egyértelművé vált, hogy a *Helicobacter pylori* fertőzés alapvetően befolyásolja a gyomor és akár a nyombél mikrobiom rendszerét. A *H. pylori* jelenléte csökkenti a gyomorban lévő baktériumtörzsek számát és gazdagságát. A *H. pylori* fertőzés sikeres eradikációját követően a baktériumtörzsek diverzitása és gazdagsága visszaállhat. Azt is igazolták, hogy a gyomorrák többlépcsős karcinogenezisének folyamatában az ún. Correa-féle modell értelmében (krónikus aktív gastritis → atrophias gastritis → intesztinális metaplasia → dysplasia → gyomorrák szekvencia során) a *H. pylori* fertőzés jelenlétében előbb a Proteobacteria törzs, majd a későbbi stádiumokban a Firmicutes és a Bacteroidetes törzs képviselői szaporodnak el.<sup>5-7</sup>

#### **EMÉSZTŐRENDSZERI DAGANATOS BETEGSÉGEK**

A nyelőcsődaganatok kialakulásával összefüggésben is észlelték a mikrobiom változását. A nyelőcső refluxbetegségében (GERD) a tartós gyulladás (oesophagitis), a Barrett-nyelőcső és a Barrett-adenocarcinoma kialakulása során a Gram-negatív anaerob/mikroaerofil baktériumok (*Veillonella*, *Prevotella*,



**DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ**

Az MTA doktora, osztályvezető főorvos,  
Magyar Honvédség Egészségügyi  
Központ, Gasztroenterológiai Osztály,  
Budapest

*Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella*, *Fusobacterium*) túlsúlyát igazolták.<sup>8</sup>

A mikrobiom és a vastagbélrák (colorectalis carcinoma, CRC) közötti kapcsolatnak is igen jelentős az irodalma. Jól ismert tény, hogy a humán mikrobióta jelentős része a vastagbélben található. Egyes baktériumfajok és -genusok jelenléte védő hatású lehet, míg mások (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, *E. coli*, *Fusobacterium* és *Porphyromonas*-fajok) colorectalis polypok vagy CRC jelenlétében nagyobb mennyiségben vannak jelen. A mikrobiom szerepe a CRC-genezis során igen összetett lehet: a baktériumok fokozhatják a gyulladós folyamatokat, gyulladós citokinek aktivációjához vezethetnek, károsíthatják a hámbarriert, de a mikrobiom egyes metabolitjai akár energiaforrást is jelenthetnek a daganatsejtek számára.<sup>9-11</sup>

Az említett emésztőszervi daganatok (gyomorrák, nyelőcső-adenocarcinoma, CRC) esetében is alapvető kérdés az okozati összefüggés tisztázása: jelenleg nem eldönthető, hogy a mikrobiom mennyiségi és minőségi megváltozása csupán

kísérőjelenség, vagy valóban fontos etio-patogenetikai tényezőnek tekinthető-e.

Hasonlóképpen izgalmas kérdés a pancreas-rák és a szájüregi mikrobiom változása közötti lehetséges összefüggés. Természetesen a pancreas-rák esetében is tisztázandó, hogy van-e ok-okozati kapcsolat. A legújabb irodalmi adatok előrevetítik, hogy a szájüregi gyulladás, a parodontitis sikeres megszüntetése és a mikrobiom pozitív befolyásolása csökkentheti a hasnyálmirigy-rák kockázatát, de akár az immunterápiát is elősegítheti a közeljövőben.<sup>12–14</sup>

## GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG, IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA

A gyulladásos bélbetegségekben (IBD) észlelt mikrobiomváltozásnak is igen jelentős az irodalma. A *Gastroenterology* című rangos amerikai folyóiratban megjelent friss összefoglaló szerint az eddigi mérvadó vizsgálatok bizonyos eltéréseket írtak le az IBD-s betegek és az egészséges kontrollszemélyek béltraktusbeli baktériumflórája között, azonban az eredmények és a vizsgálati technikák gyakran ellentmondásosak. Jelenleg a mikrobióta terápias befolyásolása nem része az IBD mindennapi kezelésének.<sup>15,16</sup>

Az irritábilis bél szindróma (IBS) és a bél-mikrobióta kapcsolatát illetően a *Gastroenterology* nemrég megjelent mérvadó közleménye úgy foglal állást, hogy az IBS-ben észlelhető mikrobiótaváltozás esetében is tisztázandó az alapvető és visszatérő kérdés: a mikrobiom változása az IBS oka-e, vagy annak csupán következménye.<sup>17</sup>

## SZÉKLETMIKROBIOM-TRANSZPLANTÁCIÓ

Siegel és mtsai részletesen kitérnek a széklettranszplantáció (újabb nevén: széklet-mikrobiom-transzplantáció, FMT) szere-

pére. Számos vizsgálat igazolta az FMT látványos hatását a recidiváló *Clostridium difficile* fertőzések kezelésében. A meta-analízisek szerint az FMT során a gyógyulási arány meghaladja a 90%-ot. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy az FMT hatásmechanizmusa jelenleg még nem egyértelműen tisztázott, fontos gyakorlati kérdés a megfelelő javallat, valamint a recipiens és a donor körültekintő kiválasztása. Jelen ismereteink szerint az FMT rövid távú mellékhatásainak aránya elfogadható: 50 jó minőségű közlemény értékelése során a súlyos mellékhatások aránya 9,0%-nak bizonyult, az FMT-vel összefüggésbe hozható mortalitás pedig 3,5%-os volt. Nyitott kérdés azonban az FMT-nek a recipienseket érintő esetleges hosszú távú hatása.<sup>18–20</sup>



**Levelezési cím:**

herszenyi.laszlo@gmail.com



**Irodalom:**

1. Neil JA, Cadwell K. The intestinal virome and immunity. *J Immunol* 2018;201(6):1615–1624
2. Carding SR, Davis N, Hoyles L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(9):800–815
3. Nash AK, Auchtung TA, Wong MC. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome* 2017;5:153
4. Auchtung TA, Fofanova TY, Stewart CJ, et al. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *mSphere* 2018;3(2):e00092–18
5. Schulz C, Schütte K, Koch N, et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut* 2018;67(2):216–225
6. Li TH, Qin Y, Sham PC, et al. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:44935
7. Noto JM, Peek RM, Jr. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS Pathog* 2017;13(10):e1006573

8. Lv J, Guo L, Liu JJ, et al. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25(18):2149–2161
9. Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, et al. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology* 2014;146(2):357–373
10. Gao R, Kong C, Huang L, et al. Mucosa-associated microbiota signature in colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(11):2073–2083
11. Jawara A, Sears CL. Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development. *Genome Med* 2019;11:11
12. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 2014;20(3):195–202
13. Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019. december 6. DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7 [előzetes elektronikus közlés].
14. Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, et al. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. *Gastroenterology* 2019;156(7):2097–2115
15. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(10):573–584
16. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gastroenterology* 2019. december 5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.294 [előzetes elektronikus közlés]
17. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology* 2019;157(1):97–108
18. Li YT, Cai HF, Wang ZH, et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(4):445–457
19. Ooijevaar RE, van Beurden YH, Terveer EM. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(5):452–462
20. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS One* 2016;11(8):e0161174