

Magyar Mesterséges Táplálási Társaság

MMTT

A MIKROBIOM ÉS NEURODEGENERATÍV KÓRKÉPEK KAPCSOLATA

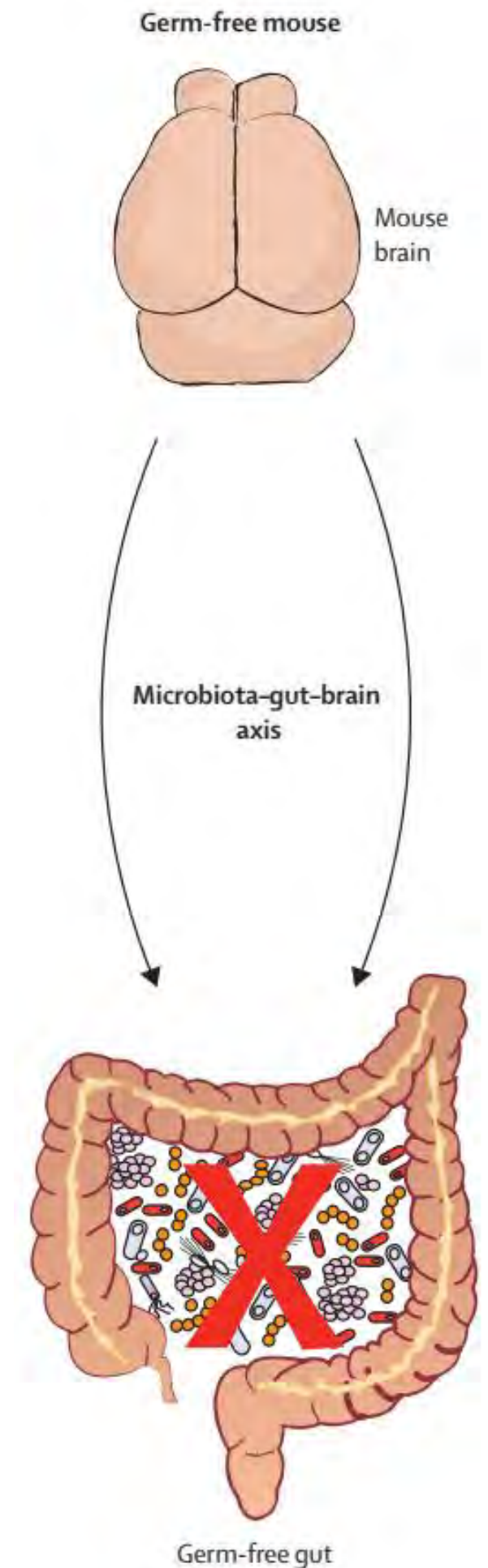
- Tóth Adrián -

Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika

MIND Brain – Gut Center

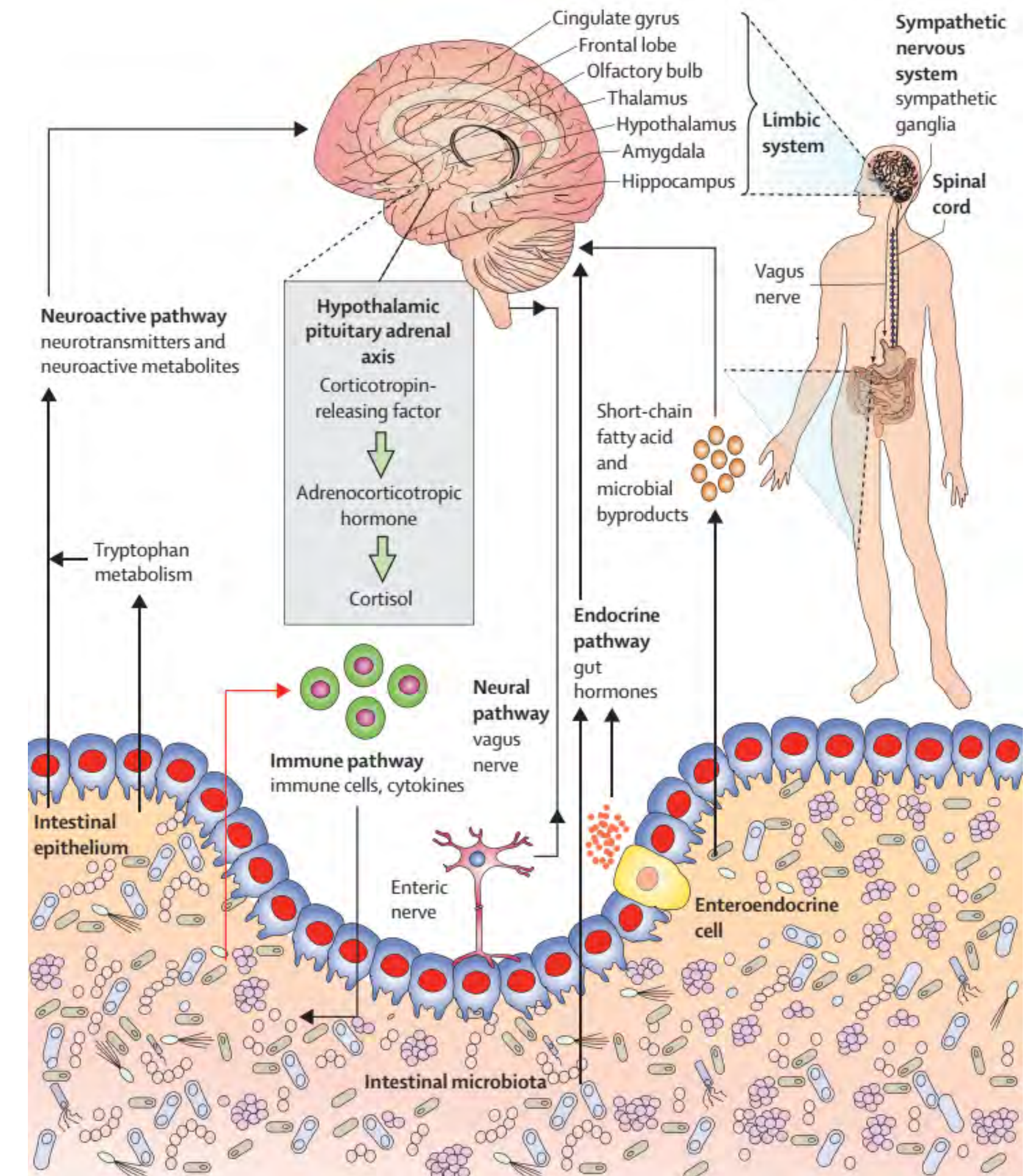
Bél-agy tengely: *bizonyítékok*

- Legmeggyőzőbb bizonyítékokat a csíramentes egérkísérletek igazolták:
 - elmarad a normális idegrendszeri fejlődés:
 - ↓ myelinizáció
 - ↓ hippocampus térfogata
 - megváltozik a dendritek arborizációja
 - számos neurotranszmitter koncentrációja megváltozik
 - ↓ 5-HT_{1A} receptor gén expressziója a hippocampusban
 - ↓ *Bdnf* expressziója
 - strukturális elváltozások az amygdalában: ↑ térfogata, hypertrophiás dendritek
 - ↑ vér-agy gát permeabilitása
 - immunológiai károsodás: ↓ mikroglia aktivitása, ↑ éretlen mikroglia
 - károsodik: stresszre és félelemre adott reakció, visceralis fájdalom, szociabilitás
 - számos neurológiai betegség állatmodellje nem funkcionál:
 - autoimmun encephalomyelitis, β -amyloid (AK) és α -synuclein (PK) képződés

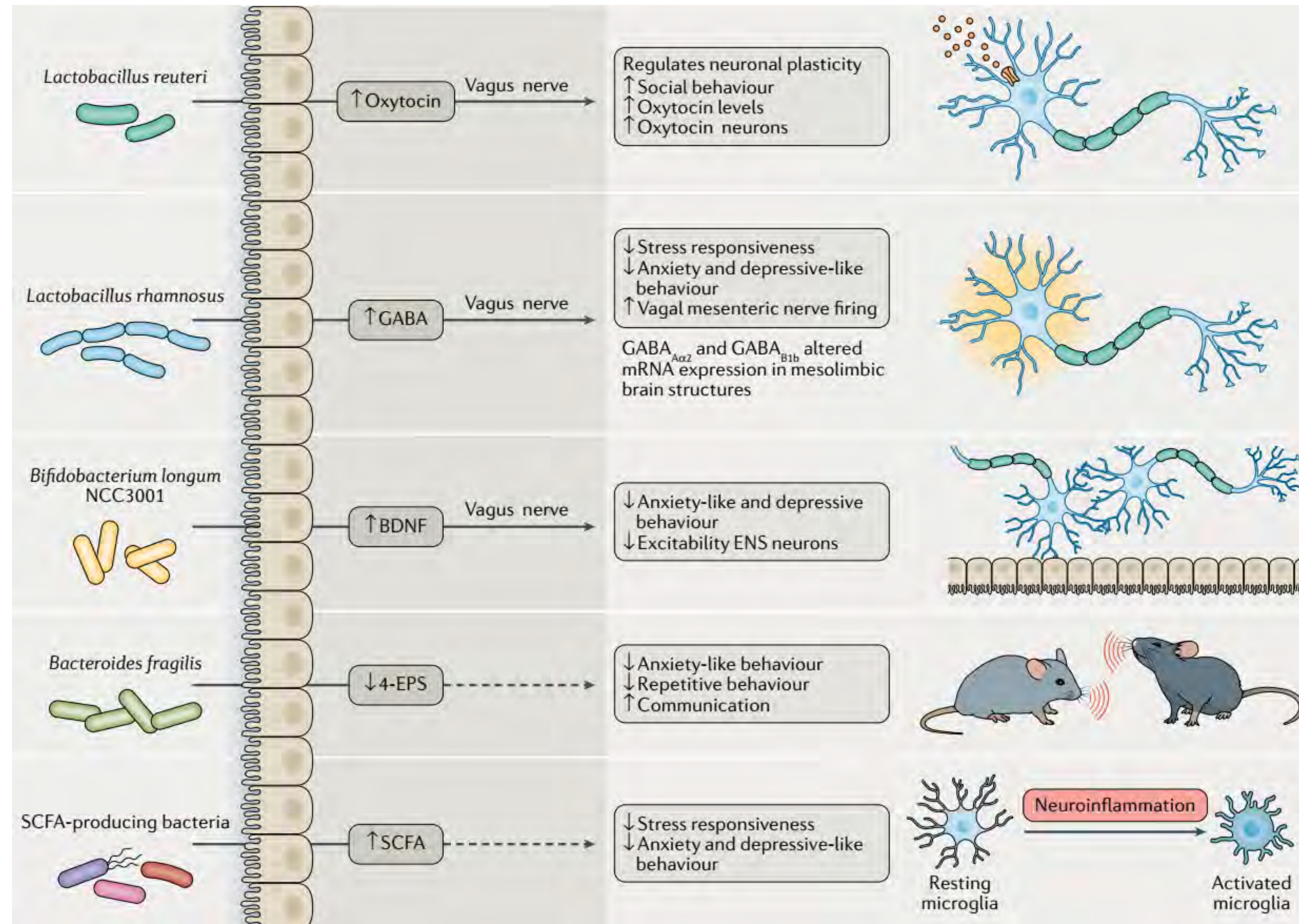


Bél-agy tengely: működés (1)

- „Országokat” átívelő szimbiózis
- Kétirányú kommunikációs csatorna a központi idegrendszer és a bélmikrobióták között:
 - idegi útvonal: n. vagus és autonóm idegrendszer
 - neuroaktív útvonal: mikrobióták által termelt neurotranszmitterek és neuroaktív metabolitok
 - endokrin útvonal: mikrobióták és enteroendokrin sejtek által termelt hormonok
 - immun útvonal: immunsejtek és citokinek
 - hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely

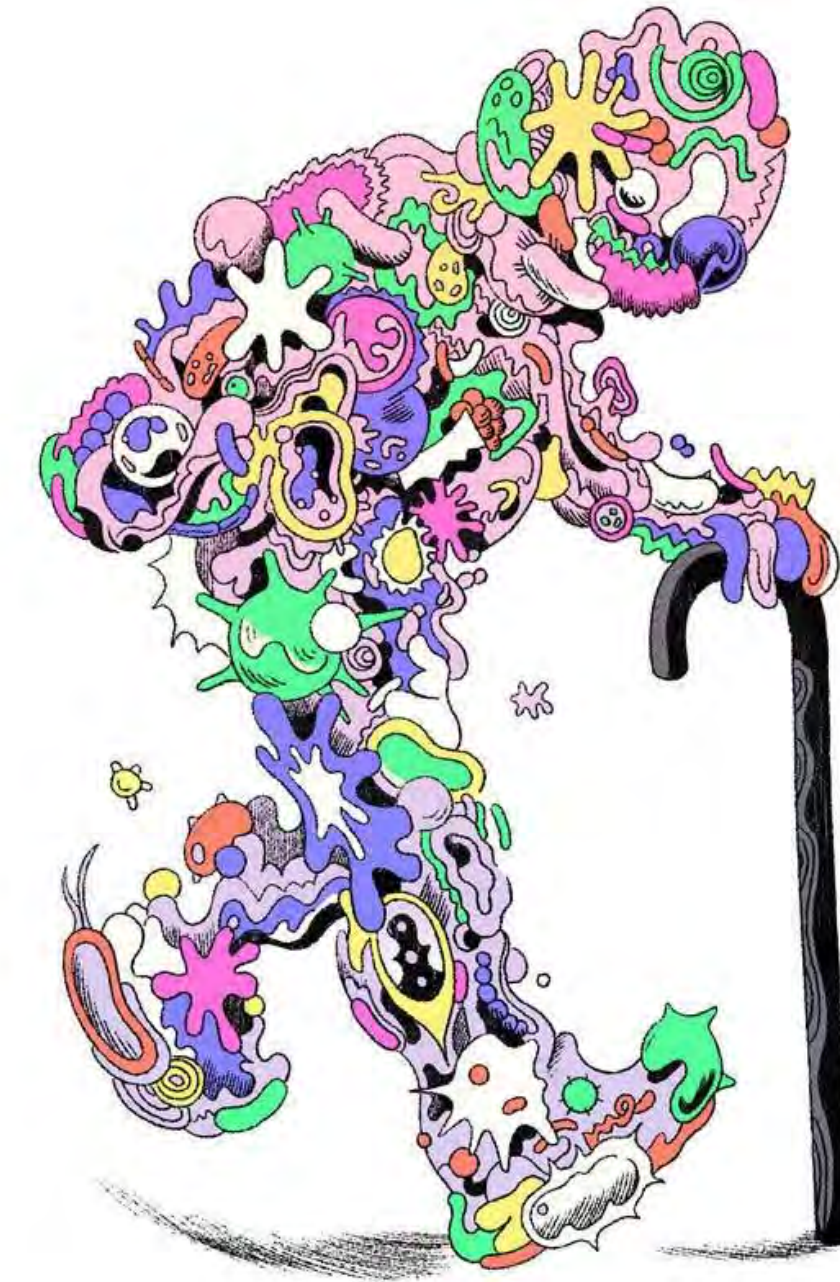


Bél-agy tengely: működés (2)

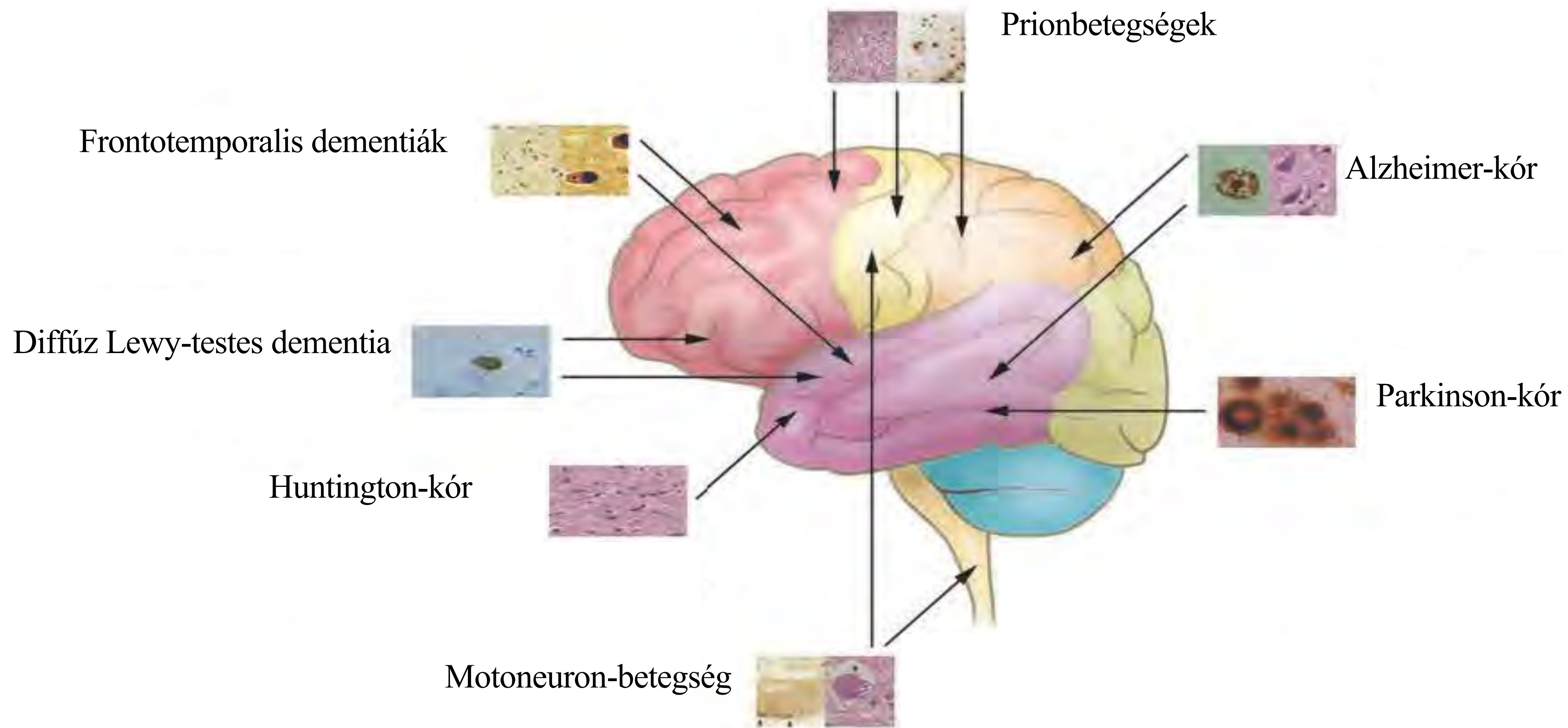


Bél-agy tengely: *neurologiai betegségek*

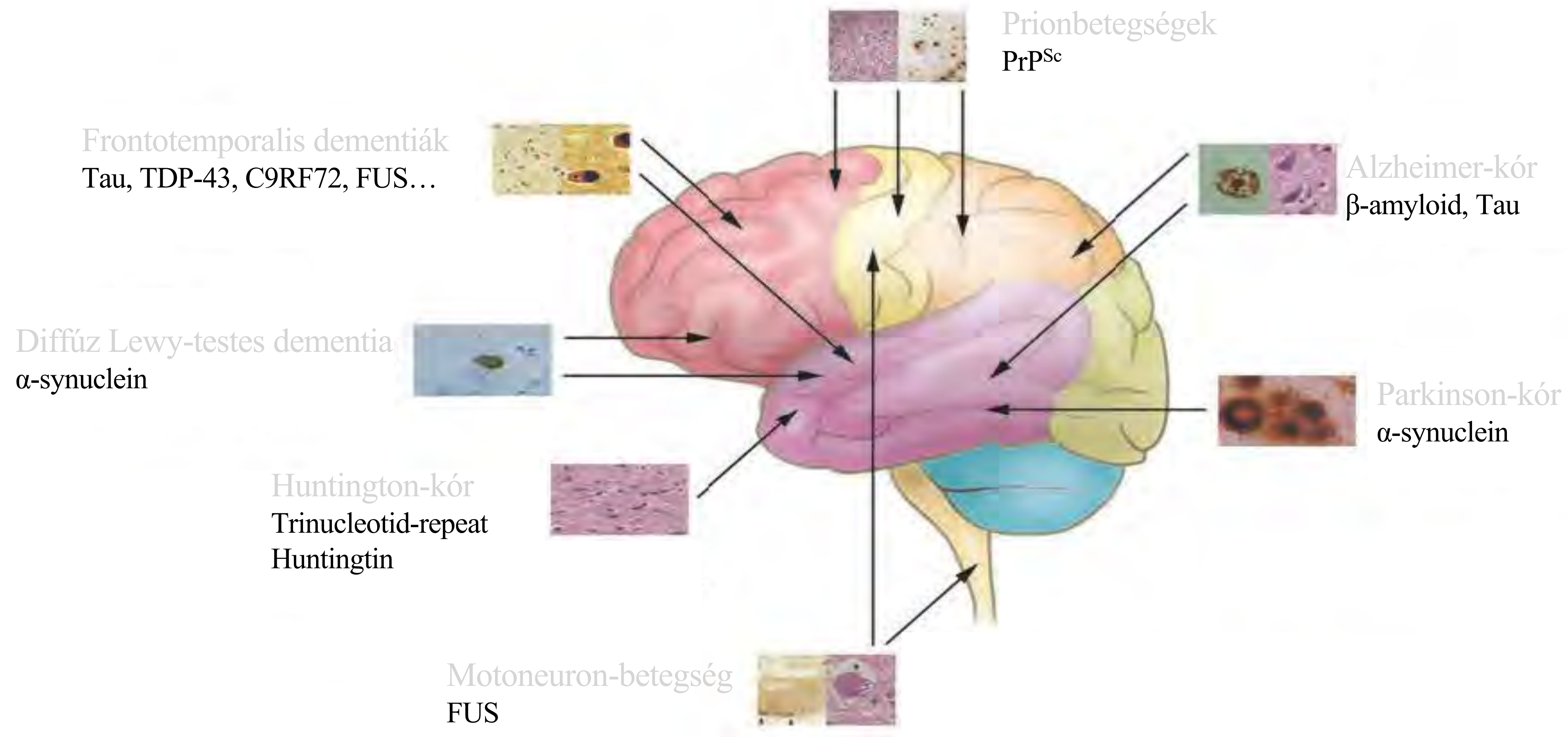
- A mikrobiomot összefüggésbe hozták számos idegrendszeri betegséggel az elmúlt években:
 - Parkinson-kór
 - Alzheimer-kór
 - sclerosis multiplex
 - amyotrophias lateralsclerosis (ALS)
 - migrén
 - cerebrovascularis kórképek



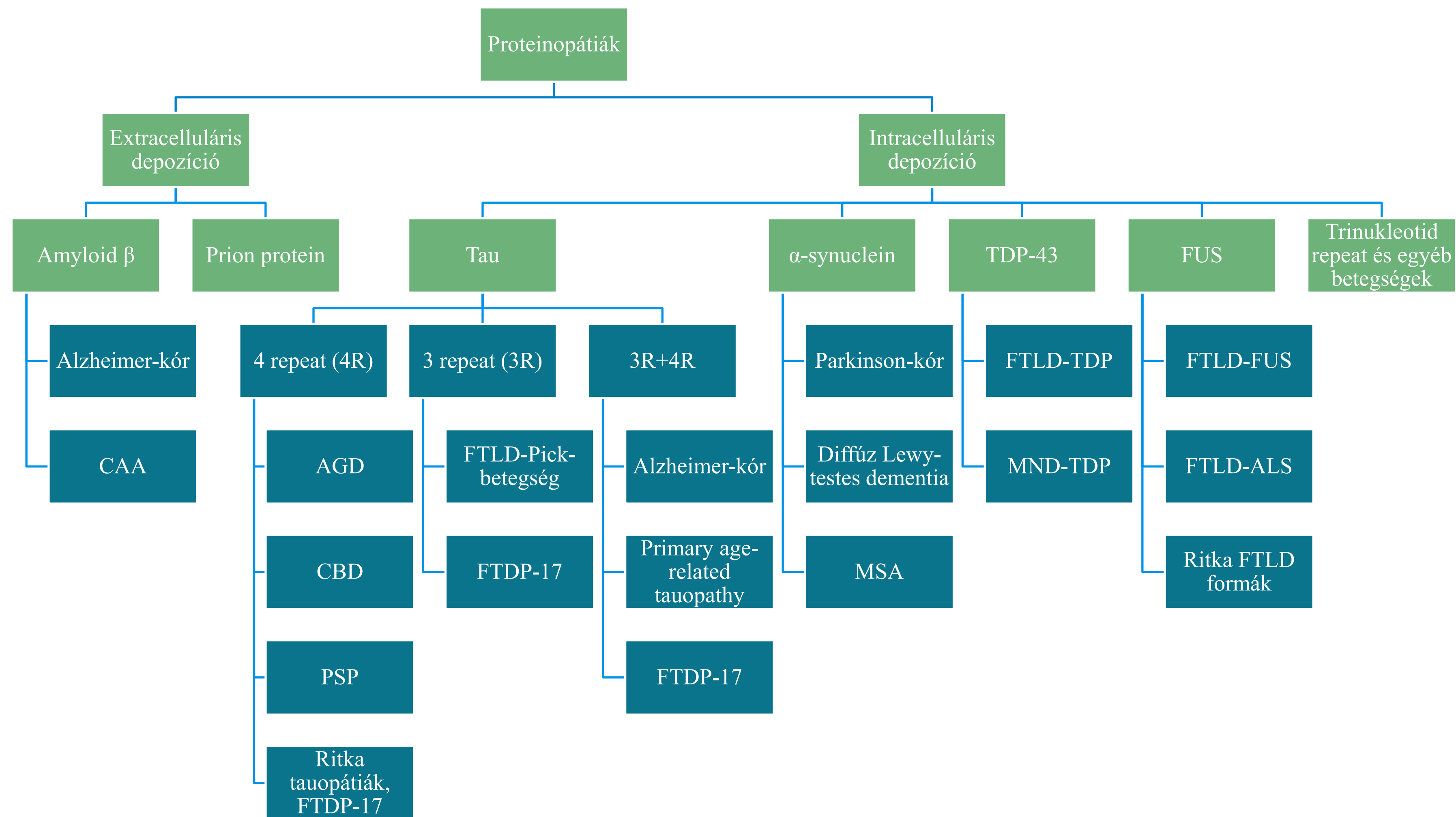
Neurodegeneratív betegségek (1)



Proteinopátiák (1)



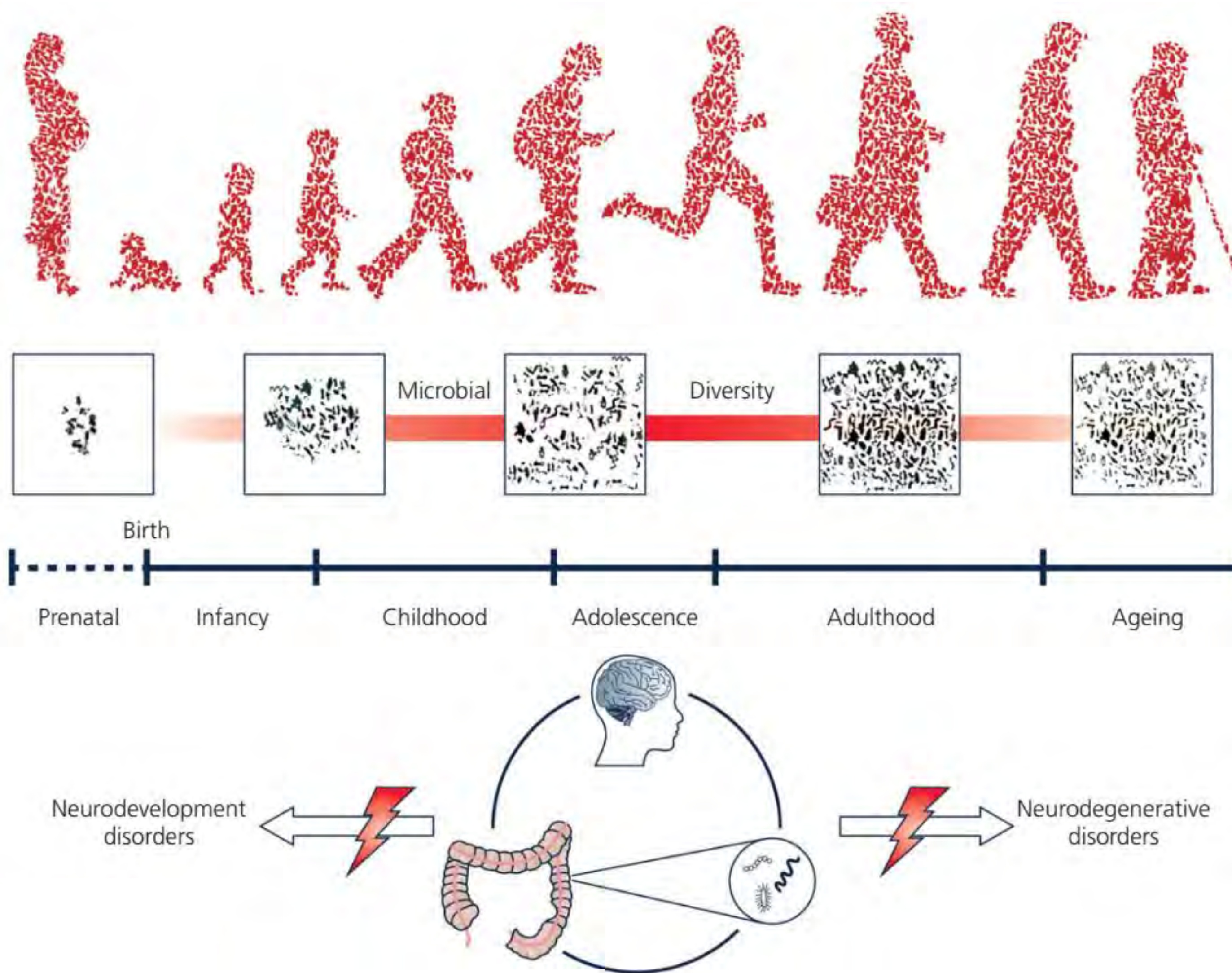
Proteinopátiák (2)



Neurodegeneratív betegségek (2)

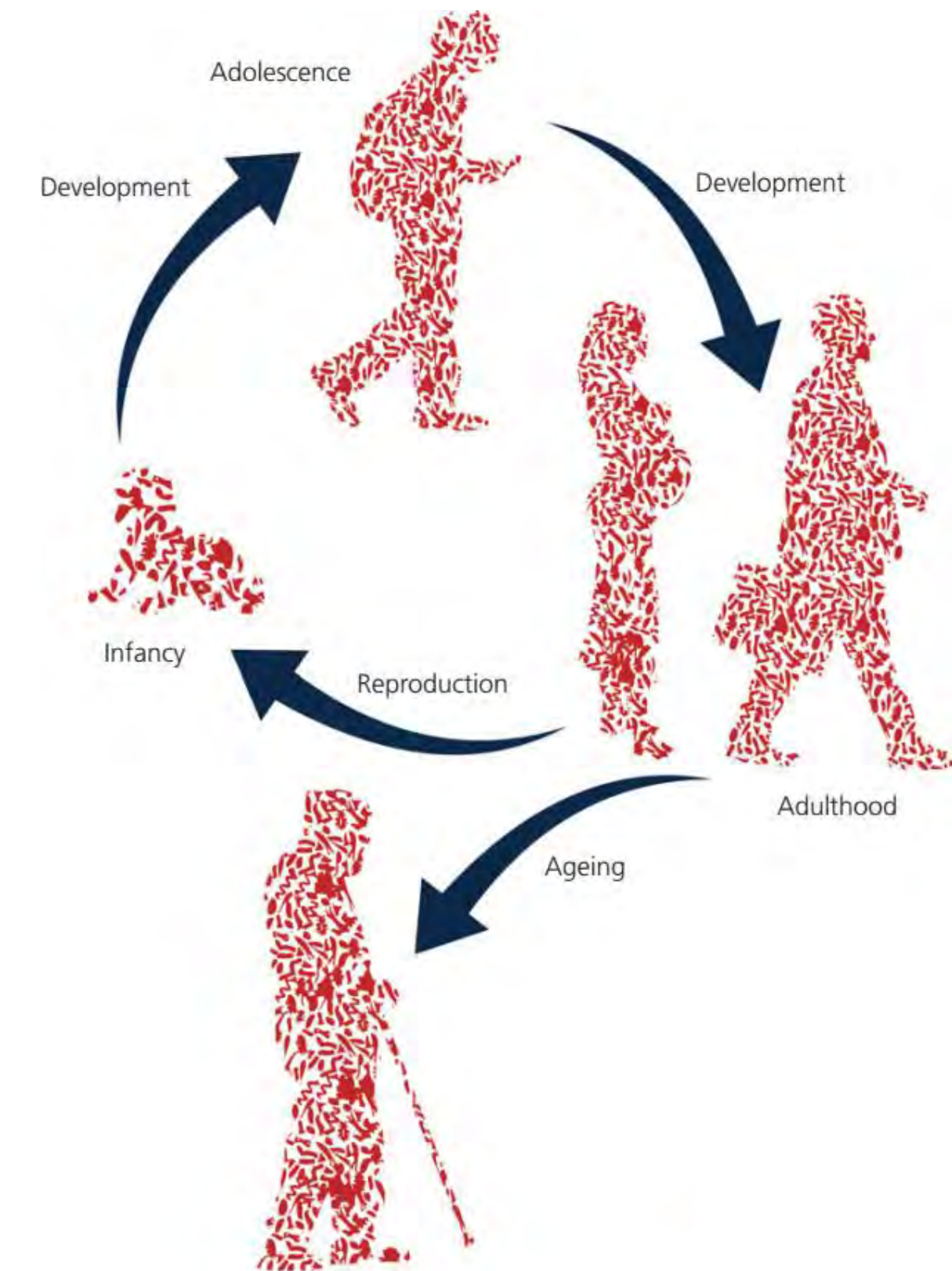
- Az Alzheimer-kór (AK) és a Parkinson-kór (PK) a legelterjedtebb neurodegeneratív kórképek, melyek számos közös vonást mutatnak:
 - legfontosabb rizikótényező: életkor
 - kóros fehérje aggregátumok jelenléte
 - neuroinflammáció
 - gyakoriságuk meredeken emelkedik:
 - 1990-ben 2,5 millió PK-os beteg volt, 2016-ban 6,1 millió, 2040-re a jelenlegi duplájával számolnak
 - 2016-ban 43,8 millió AK-os beteg volt, 2030-ra 74,7 millióval számolnak, mely 2050-re 131,5 milliót is elérheti

Mikrobiom és az évek



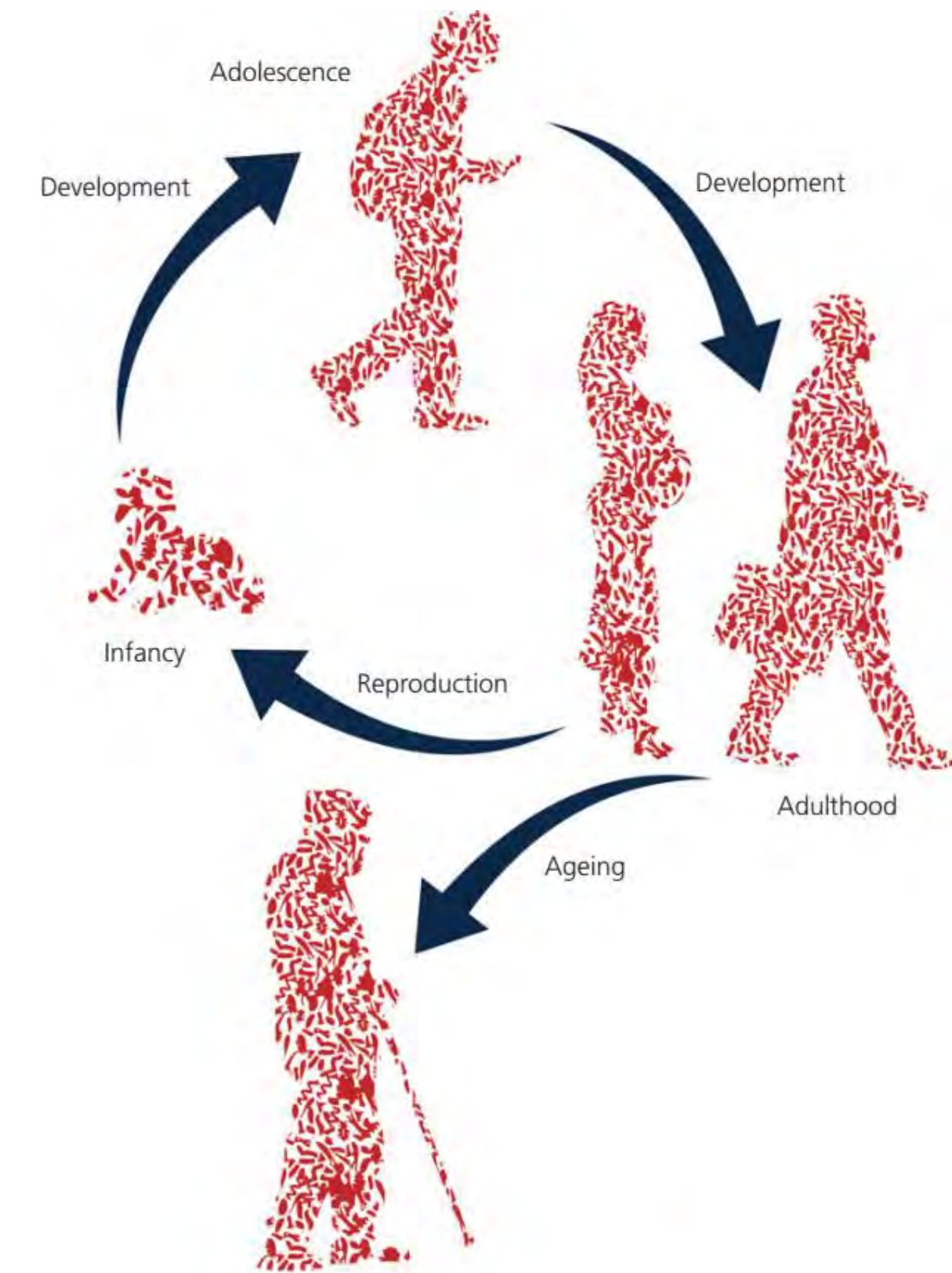
Mikrobiom és az évek: *megszületés*

- A bélnek a meghatározó kolonizációja a születéskor kezdődik, melyet a korai életszakaszban számos tényező befolyásol:
 - szülés módja, anyatejes táplálás, koraszülöttség, környezet, genetikai tényezők, antibiotikum hatás, anyai fertőzés, stressz, elhízás
 - természetes úton: ↑ *Lactobacillus*, ↑ *Prevotella*
 - császármetszés: ↑ *Staphylococcus*, ↑ *Corynebacterium*, ↓ *Bacteroides*
 - koraszülöttek: ↓ *Bifidobacterium*, ↓ *Lactobacillus*
 - anyatejes táplálás: ↑ *Bifidobacterium*
- Csecsemőkkel elvégzett klinikai vizsgálat:
 - két éves csecsemők (n=89) kognitív funkciója szignifikánsan korrelált a mikrobiom összetételével
- Az élet hátralévő részében az étrend a legfontosabb bélflóra diverzitást befolyásoló tényező



Mikrobiom és az évek: *öregedés*

- Az öregedés során a bél mikrobióták diverzitása csökken:
 - idősek életmódja különbözik: megváltozik az étrend, ↓ fizikai aktivitás, ↓ immunrendszer, ↑ komorbiditások, ↑ gyógyszereszedés
 - ↓ SCFA termelő baktériumok
 - ↓ *Firmicutes* – *Bacteroidites* arány
 - ↑ *C. perfringens*, ↑ *C. difficile*, ↑ *Bacteroides*, ↑ *Enterobacteriaceae*
 - károsodik a bélbarrier → ↑ gyulladásos mediátorok → ↑ vér-agy gát permeabilitása
- ELDERMET vizsgálat:
 - 178 személy (>65 év) székletmintáját elemezték
 - minél diverzebb volt a mikrobiom összetétele, annál jobb volt az összegészségi állapot
 - az étrend (feldolgozott élelmiszerek vs. szociális otthonban élők étrendje vs. zöldségben és gyümölcsben gazdag étrend) meghatározó volt a mikrobiom diverzitása szempontjából
- Összeségében, a mikrobiom diverzitása jól tükrözi az egészséges öregedést



Mikrobiom és a nyugati típusú étrend

- Az utóbbi száz évben megjelentek a félig feldolgozott és ultra-feldolgozott élelmiszerek → ↑ krónikus betegségek prevalenciája [obesitas, diabetes, szív- és érrendszeri betegségek, daganatos betegségek, GI betegségek, idegrendszeri betegségek (?)]

- A „modern” nyugati típusú étrendhez a bélflóra nem tudott adaptálódni → patogén szignál:

- ↑ telített zsírsavak

- aktiválják a makrofágokat → ↑ gyulladásos citokinek (TNF α , IL-6, IL-1 β)

- dysbiosis → ↑ Gram-negatív baktériumok → ↑ gyulladás → leaky gut

- átjutnak a vér-agy gáton → mikroglia aktivációja → neuroinflammáció

- felnőtt patkányok → neuroinflammáció a hippocampus és amygdala területén → károsodik a tanulás, memória

- ↑ túlfinomított szénhidrátok és cukrok

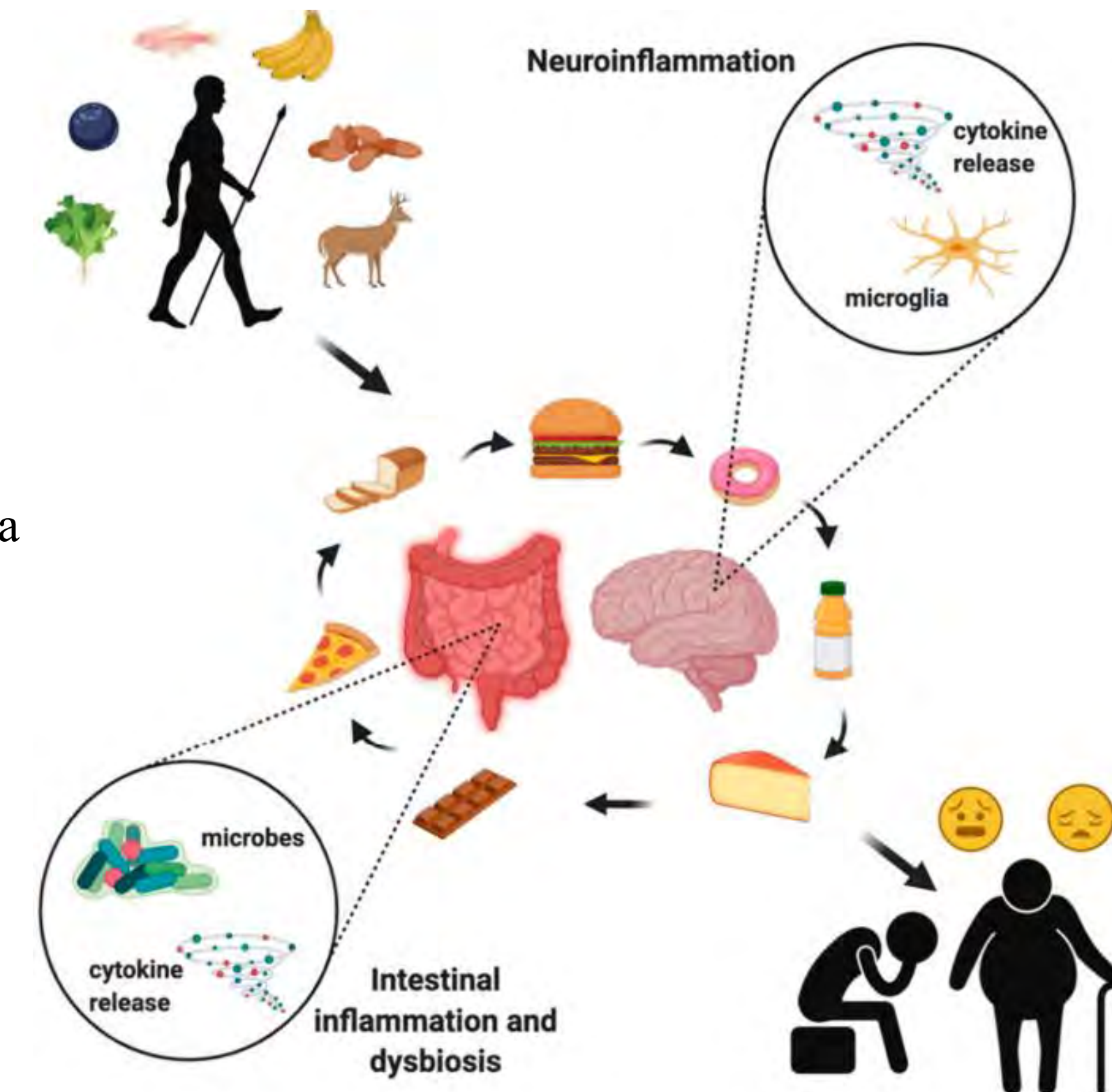
- dysbiosis → ↑ *Enterobacteriaceae* → ↑ gyulladás

- ↓ *Lactobacilli* → ↓ SCFA

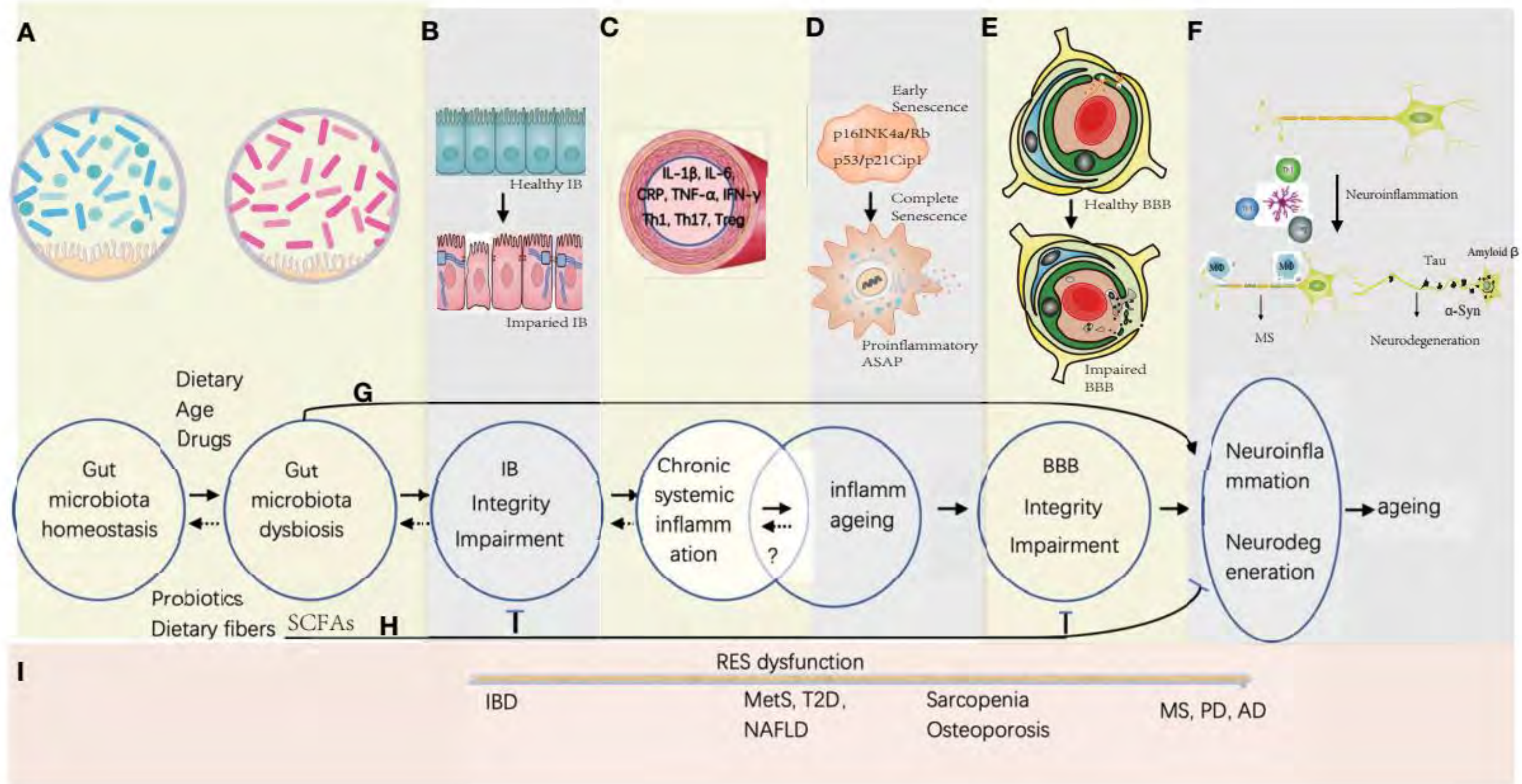
- patkányokban hyperglycaemia indukálta neuroinflammáció → károsodik a tanulás, memória

- ↓ rostok → ↓ SCFA

- ↓ omega-3 zsírsav

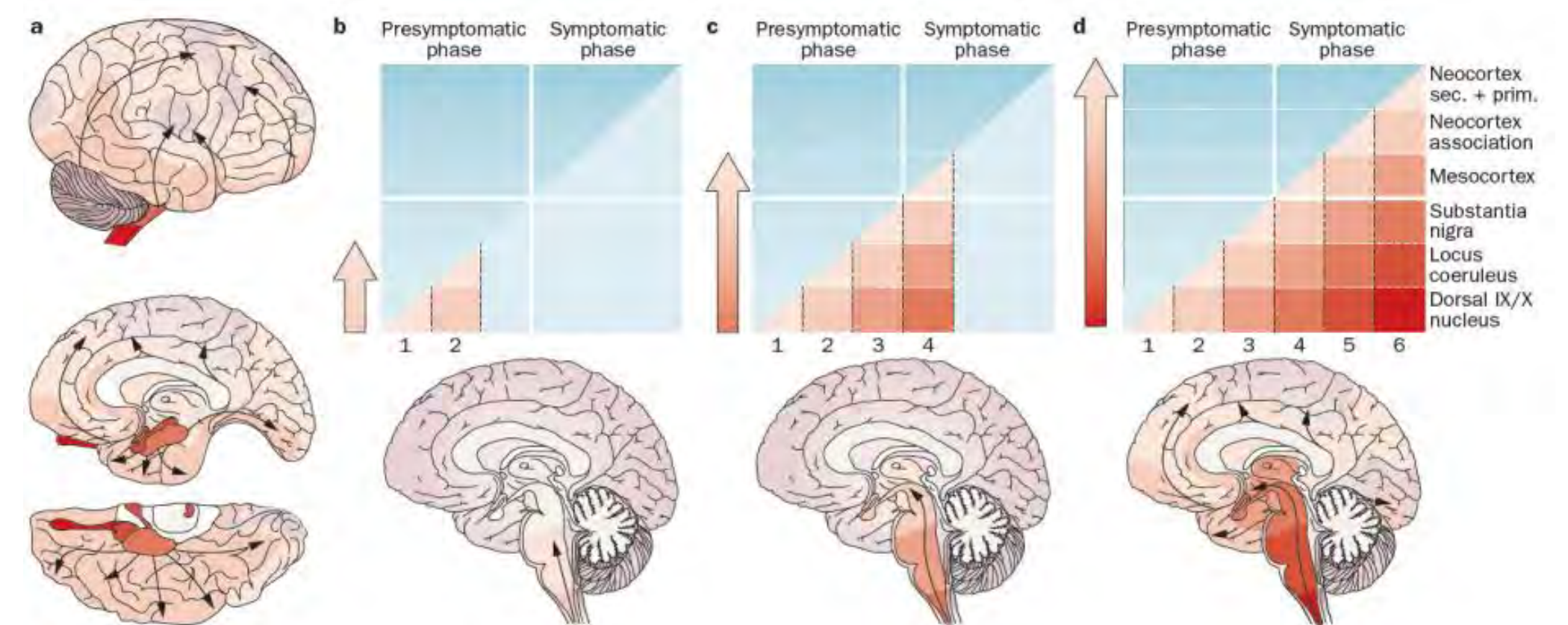
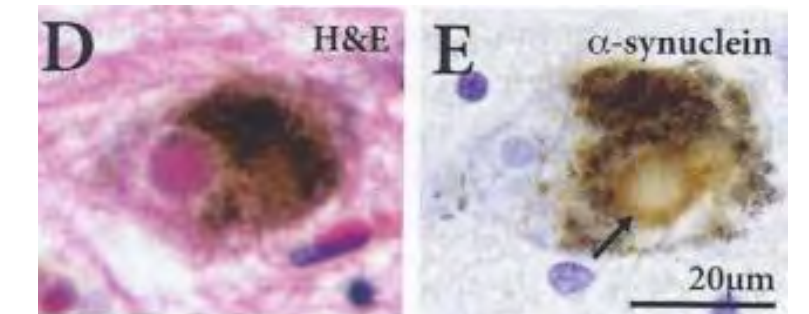


Mikrobiom és a neurodegeneráció



Parkinson-kór (1)

- Második leggyakoribb neurodegeneratív betegség
- Dopaminerg neuronok pusztulása → dopamin ↓ a striatumban → klasszikus motoros tünetek
- Patológia: Lewy-testek (foszforilált α -synuclein aggregátumok) jelenléte
- Braak-féle patológiai stádiumbeosztás
- Nem-motoros tünetek:
 - hyposmia, alvászavar, pszichiátriai tünetek
 - obstipatio:
 - legelső tünet (tíz-tizenöt évvel korábban)
 - betegek 80-90%-a panaszolja



Parkinson-kór (2)

- Bélben kezdődik?
 - kóros α -synuclein a bélben \rightarrow n. vagus (prion terjedés?) \rightarrow agytörzs \rightarrow substantia nigra
 - vagotomia megakadályozta az α -synuclein idegrendszeri terjedést (egerekben)
 - vagotomia csökkentette a betegség rizikóját (emberekben)

 - *E. coli* \rightarrow curly protein (hasonlít az α -synucleinre) \rightarrow mintaként szolgálhat a kóros α -synuclein kialakulásához
 - egerekbe juttatva ezt az *E. coli* törzset \rightarrow kóros α -synuclein jelent meg az agyukban

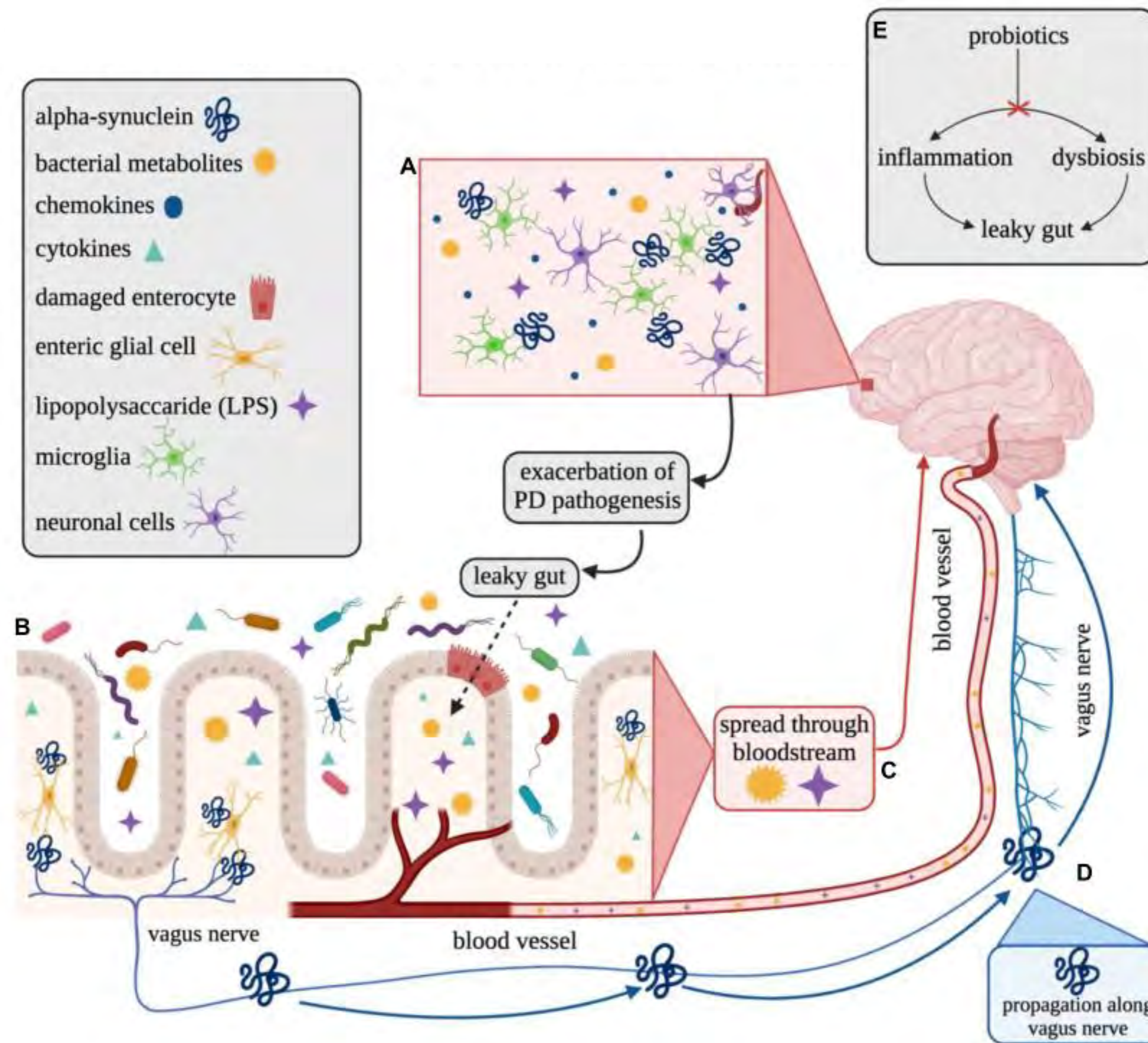
 - appendectomy csökkentette a Parkinson-kór rizikóját epidemiológiai vizsgálatokban

 - csíramentes egerekben nem alakult ki kóros α -synuclein patológia
 - csíramentes egerek \rightarrow Parkinson-kóros betegek széklet transzplantációja \rightarrow motoros tünetek romlottak

 - \uparrow *Enterobacteriaceae* \rightarrow korrelált a motoros tünetek súlyosságával
 - \uparrow *Proteus mirabilis* \rightarrow egerekben rontotta a motoros tüneteket

 - probiotikum (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*) javította a motoros tüneteket és csökkentette a dopaminerg neurodegenerációt egerekben

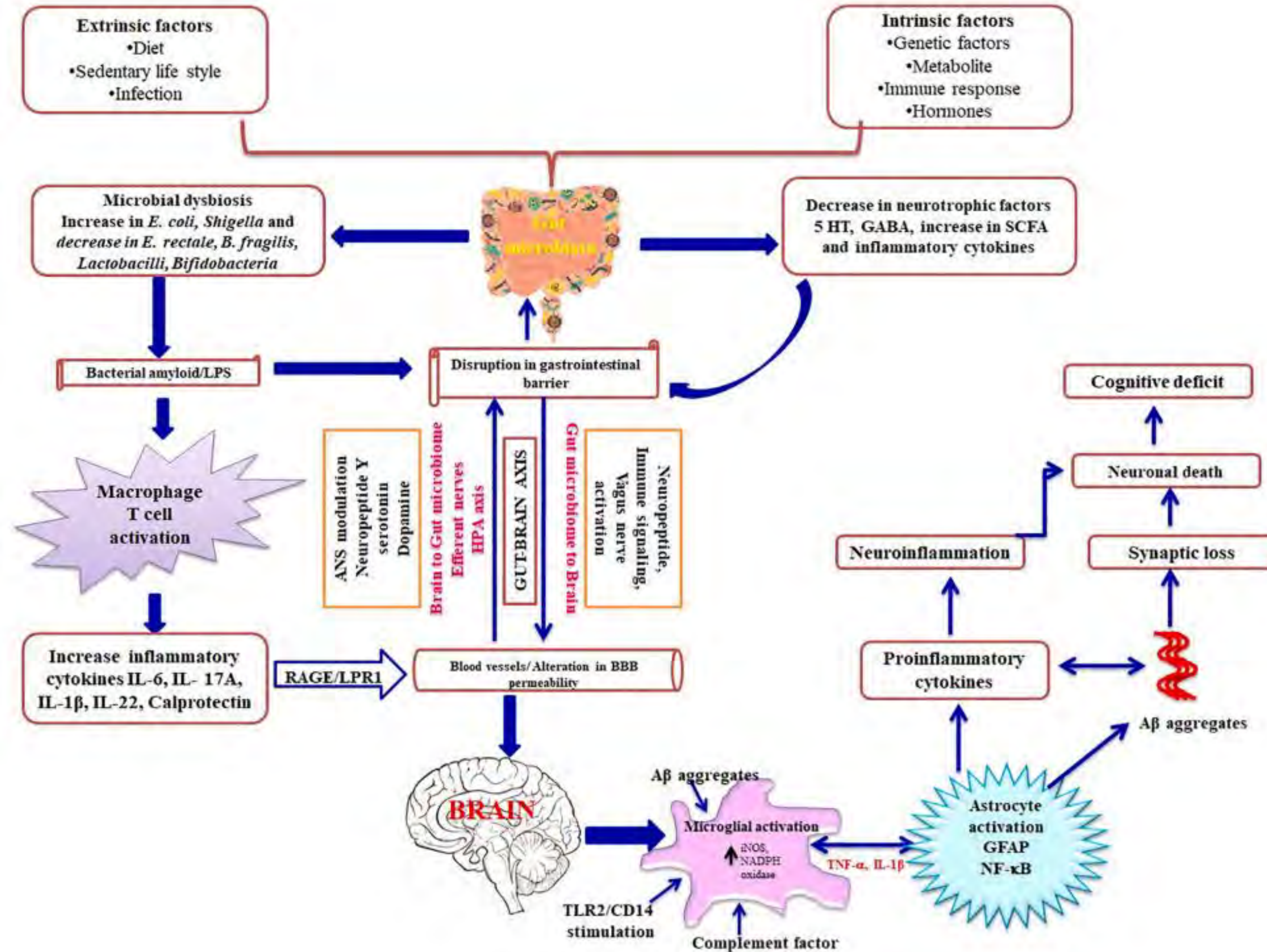
Parkinson-kór (3)



Alzheimer-kór (1)

- Leggyakoribb neurodegeneratív betegség
- Patológia: β -amyloid és tau proteinopathia
- Bélben kezdődik?
 - \downarrow *Firmucutes*, \downarrow *Bifidobacterium*
 - \uparrow *Bacteroidetes*, \uparrow *Escherichia*, \uparrow *Shigella* \rightarrow fokozott gyulladás és β -amyloid képződés
 - csíramentes egerekben hiányoznak az amyloid plakkok
 - *E. coli* \rightarrow amyloid szerű fehérjéket termel
 - Alzheimer-kór transzgénikus állatmodelljében károsodik a mikrobióta összetétele
 - Transzgénikus egerek krónikus kezelése antibiotikummal \rightarrow csökkentette mikroglia és asztrocita aktivitást és a β -amyloid képződést

Alzheimer-kór (2)



Korlátok

- Mi az egészséges mikrobiom definíciója?
- Óvatosan kell kezelni az eredményeket
- Számos vizsgálat nincs jól megtervezve (nem jól beválasztott személyek, eltérő mintagyűjtési technikák és szekvenálási protokollok)
- A legtöbb eredmény állatkísérletekből származik
- Jelenlegi állatmodellekkel nem tudjuk tökéletesen utánozni az emberi betegségeket (pl. egy progresszív betegséget)
- Ami egerekben hatékony volt, nem biztos, hogy emberekben is hatékony lesz

Konklúzió

- A mikrobiom fontos szerepet játszik az idegrendszer megfelelő fejlődésében és működésében
- A bél-agy tengely egyik fő funkciója a homeosztázis fenntartása a központi idegrendszer, a gasztrointesztinális rendszer és a bélmikrobióták között
- Számos neurodegeneratív betegségben (kialakulása és/vagy fenntartása) fontos szerepe lehet a károsodott mikrobiomnak
- Az étrend a legfontosabb tényező a mikrobiom befolyásolására
- Még jobb állatmodellek, jobban megtervezett vizsgálatok és új vizsgálati technikák szükségesek a bél-agy tengely működésének és befolyásolásának pontosabb megértéséhez
- Az eddigi eredmények reményt adhatnak mikrobiom alapú célzott terápiák és biomarkerek kifejlesztésére idegrendszeri betegségekben a jövőben

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

