

# Črevný mikrobióm a transplantácia obličky

Patrícia Kleinová<sup>1,2</sup>, Monika Beliančinová<sup>1,2</sup>, Matej Vnučák<sup>1,2</sup>, Karol Graňák<sup>1,2</sup>, Ivana Dedinská<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Transplantačné centrum Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>I. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Výskum črevného mikrobiómu zaznamenal v poslednej dekáde vzostup záujmu v mnohých odvetviach medicíny. Naším hlavným cieľom je poukázať na schopnosť mikróbov širokospektrálne ovplyvniť funkcie ľudského organizmu, najmä imunitného systému, a naopak, objasniť zmeny zloženia črevného mikrobiómu v potransplantačnom období a ich funkciu na dlhodobé prežívanie štep a pacienta v kontexte výskytu širokého spektra komplikácií.

Transplantácia obličky s následným užívaním imunosupresív a antibiotík (ATB) do značnej miery ovplyvňuje kompozíciu črevného mikrobiómu. Následný vznik dysbiózy signifikantne zvyšuje riziko rozvoja akútnej rejekcie, intersticiálnej fibrózy a tubulárnej atrofie štepu (IF/TA – interstitial fibrosis and tubular atrophy), potransplantačnej hnačky, orgánových infekcií a metabolických komplikácií ako je potransplantačný diabetes mellitus. Dôležitý je tiež vplyv mikroorganizmov črevného mikrobiómu na metabolizmus imunosupresív s produkciou menej efektívnych komponentov, a následnou nutnosťou modifikácie ich hladín s vyšším rizikom poddávkovania a vzniku rejekcie štepu.

Podpora zloženia črevného mikrobiómu v potransplantačnom období v prospech baktérií produkujúcich masťné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA – short chain fatty acids) je možná zmenou zloženia stravy s prevahou vlákniny, aplikáciou probiotík, prebiotík. Podľa dostupných štúdií môže viesť k benefítom v zmysle metabolickej kompenzácie, navodeniu donor-špecifickej tolerancie a množstvo iných, s celkovým zlepšením kvality prežívania pacienta a štepu.

**Kľúčové slová:** črevný mikrobióm, dysbióza, imunosupresíva, SCFA, transplantácia obličky.

## Gut microbiome and renal transplantation

Gut microbiome research has been a surge of interest in many branches of medicine in the last decade. Our main aim is to show ability of microbes to influence the functions of human body, especially in the immune system, and on the other hand to clarify changes in composition of gut microbiome in the post-transplantation period and their function for the long-term survival of the graft and the patient in the context of the occurrence of a wide range of complications.

Kidney transplantation with the subsequent use of immunosuppressants and antibiotics affects the composition of gut microbiome. The subsequent development of dysbiosis significantly increases the risk of acute rejection, interstitial fibrosis and tubular atrophy of the graft, post-transplant diarrhoea, organ's infections and metabolic complications such as post-transplant diabetes mellitus.

Also important is the influence of the microorganisms of the gut microbiome on metabolism of immunosuppressants with the production of less effective components and the subsequent necessity of modifying their levels with a higher risk of underdosing and the occurrence of graft rejection.

Support of the composition of the gut microbiome in the post-transplantation period in favor of bacteria producing short chain fatty acids (SCFA) is possible by changing of diet with predominance of fiber, the application of probiotics, prebiotics. According to available studies, it can lead to benefits in term of metabolic compensation, to the induction of donor-specific tolerance and many others, with an overall improvement in the quality of patient and graft survival.

**Key words:** gut microbiome, dysbiosis, immunosuppressants, SCFA, kidney transplantation.

## Zoznam použitých skratiek

- ATB – antibiotikum
- BPG – butyrate-producing gut bacteria – butyrát-produkujúce črevné baktérie
- DM 2 – *diabetes mellitus* 2. typu
- E. coli – *Escherichia coli*
- ESKD – end-stage kidney disease – terminálne zlyhanie obličiek
- FAO – Food and Agriculture Organization – Organizácia pre výživu a poľnohospodárstvo
- FMT – fekálna mikrobiálna transplantácia
- GLP-1 – glucagon-like peptid 1 – glukagónu podobný peptid
- GPR – receptor asociovaný s G-proteínom
- IEC – intestinal epithelial cells – intersticiálne epitelové bunky
- IF/TA – interstitial fibrosis and tubular atrophy – intersticiálna fibróza a tubulárna atfia
- IFN- $\gamma$  – interferón  $\gamma$
- Ig – imunoglobulín
- IL – interleukín
- ILC – innate lymphoid cells – vrodené lymfoidné bunky
- LP – lamina propria
- LPS – lipopolysacharidy
- MMF – mykofenolát mofetil
- Olfr78 – olfactory receptor 78 – čuchový receptor 78
- PCR – polymerase chain reaction – polymerázová reťazová reakcia
- PPI – inhibitor protónovej pumpy
- SCFA – short chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkym reťazcom
- TAC – tacrolimus – takrolimus
- Tfh – folikulárne T-helpery
- TGF- $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$  – transformujúci rastový factor  $\beta$
- Th – T-helper
- TLR receptor – toll-like receptor
- TMAO – trimetylamín N oxid
- TNF- $\alpha$  – tumor-necrosis factor  $\alpha$  – tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$
- Treg – T-regulačné lymfocyty
- UNM – Univerzitná nemocnica Martin
- WHO – World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia

## Úvod

V odbornej verejnosti sa čoraz častejšie stretávame s pojmami ako sú mikrobiota a mikrobióm. V minulosti boli tieto termíny nezriedka chybné používané v domnení rovnakého významu, pričom ich rozdiel je signifikantný. Dnes v odbornej literatúre dominuje najmä ekologická definícia mikrobioty a mikrobiómu. Mikrobiota predstavuje súbor mikroorganizmov z rôznych ríš zahŕňajúc vírusy, baktérie, archeóny, baktériofágy, prvoky a huby, s ktorými sa stretávame v každej orgánovej sústave ľudského tela, čo predstavuje približne  $3,8 \times 10^{13}$  mikróbov. Mikrobióm je definovaný ako charakteristická mikrobiálna komunita s osídlením presne definovaného biotopu s odlišnými fyzikálno-chemickými vlastnosťami. Mikrobióm nie je limitovaný len na mikroorganizmy, ale zahŕňa aj celé spektrum molekúl produkovaných mikroorganizmami (signálne

molekuly, toxíny, organické a anorganické molekuly), vrátane ich štruktúrnych prvkov (proteíny, lipidy, polysacharidy a nukleové kyseliny). Ide o dynamický a interaktívny mikroekosystém, ktorý varíruje v rozsahu a čase, a jeho integrácia do makroekosystému – ľudský organizmus, je rozhodujúca pre funkciu imunitného systému, a tým aj toleranciu štepu po transplantácii obličky. Stav dysbiózy, keď nachádzame nerovnováhu medzi patogénnymi a protektívnymi mikrobami, tak môže vyvolať, prípadne zhoršiť množstvo ochorení. Zloženie mikrobiómu je dané genetickou výbavou jedinca, avšak z väčšej časti ho môžeme modifikovať vplyvom vonkajších faktorov (lieky – antibiotiká, imunosupresíva, strava, životný štýl, stresové faktory, narušenie spánkového režimu, atď.). Zistenie, akým spôsobom a do akej miery môžeme zlepšiť zloženie mikrobioty, nám môže následne pomôcť ovplyvniť výskyt infekčných komplikácií, rozvoj akútnej rejekcie až straty štepu v potransplantačnom období (1, 2).

## Funkcie mikrobiómu

Medzi hlavné funkcie zabezpečované črevným mikrobiómom patrí štruktúrna, metabolická a imunitná funkcia. Zo štruktúrneho hľadiska je črevný mikrobióm súčasťou vlastnej hlienovej vrstvy v gastrointestinálnom trakte. Zabezpečuje dostatočnú vaskularizáciu villi intestinales a následný fyziologický vývoj krýpt. Vplyvom na tesné spojenia (tight junction) dochádza k zvýšenej permeabilite intestinálnej steny s únikom patogénov, antigénov, toxínov a cytokínov z lúmenu čreva do intersticiálneho priestoru. V stave dysbiózy s prevalenciou patogénov ako sú *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* alebo patogénne kmeňe *Escherichia coli* sa zvyšuje tvorba prozápalových cytokínov ako sú: interleukíny (IL-6, IL-1 $\beta$ ), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$  – tumor-necrosis factor  $\alpha$ ) spolu so spätnou difúziou, čoho následkom môže dôjsť k rozvoju tzv. syndrómu deravého čreva (leaky gut syndrome) s rizikom vzniku rejekcie štepu, autoimunitných ochorení, non-alkoholovej steatohepatitídy, či neurodegeneratívnych ochorení (3).

Z metabolického hľadiska črevné mikróby zabezpečujú syntézu aminokyselín, vitamínov a biotransformáciu žľazových kyselín. Najdôležitejšiu funkciu predstavuje fermentácia odlúčenej črevnej sliznice a nestráviteľnej zložky potravy – vlákniny. Produkty fermentácie predstavujú základný zdroj živín pre špecializované mikróby s ich následnou produkciou SCFA. Menované produkty po naviazaní sa na povrch bunky aktivujú receptor asociovaný s G-proteínom (GPR) zahŕňajúci GPR41, GPR43 a GPR109A, ktoré sa nachádzajú na mnohých bunkách organizmu, čo prispieva k diverzite pôsobenia SCFA (4).

Medzi najvýznamnejšie SCFA zaraďujeme acetát, butyrát a propionát. Z pomedzi vymenovaných je najviac zastúpený acetát, ktorý slúži ako esenciálny metabolit pre rast ďalších baktérií črevného mikrobiómu. V periférnych tkanivách kontroluje lipogézu, metabolizmus cholesterolu a podieľa sa na regulácii apetítu centrálnou cestou. Hlavné funkcie butyrátu zahŕňajú zdroj energie pre kolonocyty, indukciu apoptózy u nádorovo zmenených kolonocytov, aktiváciu intestinálnej glukoneogenézy, zachovanie kyslíkovej rovnováhy v čreve prostredníctvom konzumpcie značného množstva kyslíka v procesoch  $\beta$ -oxidácie, a tým prevenciu rozvinutia črevnej dysbiózy. Propionát je transportovaný do pečene, kde sa podieľa na regulácii pocitu sýtosti a glukoneogenéze (5).

V stave prevalencie patogénnych mikróbov sa zvyšuje riziko rozvinutia obezity, diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a inhibovaná je aj sekrécia glukagónu podobnému peptidu (GLP-1 – glucagon-like peptid 1). Prostredníctvom väzby na čuchový receptor 78 (Olfir78 – olfactory receptor 78) sú SCFA schopné podieľať sa na regulácii arteriálneho tlaku krvi a inhibícii aterosklerotických procesov v organizme (6).

V prípade dysbalancie, mikroorganizmy črevného mikrobiómu produkujú metabolity s negatívnym efektom na vaskulárny systém. Trimetylamín N oxid (TMAO) ako produkt cholínu podporuje rozvoj intersticiálnej renálnej fibrózy. Produktom patogénnych kmeňov *E. coli* (*Escherichia coli*) je indoxylsulfát, ktorý podnecuje proliferáciu a remodeláciu buniek hladkej svaloviny ciev, a tiež indukciu protrombotických udalostí (7). Počas dysbiózy sa kvantitatívne zvyšuje množstvo uremických toxínov s rizikom renálneho poškodenia (8). Produkcia metabolitov a neuropeptidov črevným mikrobiómom je esenciálna pre komunikáciu medzi črevami a nervovým a neuroendokrinným systémom, čím je umožnené ovplyvnenie srdcovej frekvencie, nálady, apetítu, a iných fyziologických funkcií nášho organizmu (9).

## Imunitná funkcia

Jednou z dôležitých funkcií črevného mikrobiómu je stimulácia enterického imunitného systému. Proces stimulácie sa uskutočňuje priamou a nepriamou cestou. V prípade priamej cesty mikróby produkujú substancie ako sú peptidoglykány, polysacharid A, ktoré sa naväzujú na povrchové receptory epitelových buniek čreva. Podľa štúdie Ahmad S. et al. z roku 2016, aktiváciou toll-like receptora (TLR) a nukleotid naväzujúcej oligomerázovej domény (NOD – nucleotide-binding oligomerization domain) je vyvolaná tvorba  $\beta$ -defenzínov-3, ktoré stimulujú transport B-lymfocytov do lamina propria (LP) s následnou expresiou imunoglobulínov A (IgA). Súčasťou LP sú aj vrodené lymfoidné bunky (ILC – innate lymphoid cells), najmä subpopulácia ILC-3, ktoré spolu s mikrobiálnymi produktami a induktormi lymfatického tkaniva predstavujú základ vývoja intestinálnych lymfoidných folikulov. Okrem aktivácie lymfocytov, produkty komenzálnych baktérií zabezpečujú produkciu hlienu, biofilmu a baktericídnych molekúl, ktoré tak udržiavajú homeostázu črevného mikrobiómu. Nepriama stimulácia zahŕňa tvorbu cytokínov IL-33, IL-25, transformujúci rastový faktor  $\beta$  (TGF- $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$ ) produkovaných intestinálnymi epitelovými bunkami (IEC – intestinal epithelial cells), ktoré následne aktivujú makrofágy a dendritové bunky. Súčasťou tohto typu stimulácie je aj diferenciácia naivných CD4+ lymfocytov do 6 podtypov: T-helper (Th) 1, 2, 9, 17, 22, Tfh (folikulárne Th) a T-regulačných lymfocytov (Treg) s následnou sekréciou príslušných cytokínov. Antigény patogénnych baktérií (*Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*) počas dysbiózy stimulujú sekréciu proinflamatórných cytokínov IL-6 a IL-1 s diferenciáciou Th1 a Th17, zatiaľ čo *Bacteroides fragilis* a *Lactobacillus* inhibujú expresiu génov proinflamatórných cytokínov. Základom intestinálnej homeostázy je interakcia medzi bunkami črevného epitelu a slizničného imunitného systému. Menovanú interakciu sprostredkúva IL-22, ktorý je produktom vrodenej aj získanej imunity. IL-22 zohráva kľúčovú úlohu v obrane proti patogénom prostredníctvom stimulácie sekrécie antimikrobiálnych

peptidov (Reg3 $\beta$  a Reg3 $\gamma$ ) a mucínu, čím bráni penetrácii baktérií cez črevný epitel (10, 11, 12).

## Vzťah črevného mikrobiómu a transplantácie obličky

Prvý mesiac po trasplantácii obličky prebiehajú najväčšie zmeny v zložení črevného mikrobiómu. Dysbalancia je spôsobená aplikáciou vysokých dávok imunopresív, inhibítorov protónovej pumpy (PPI), ATB profylaxiou a užívaním mykofenolát mofetilu (MMF) (13). V štúdií Lee et al. bolo zahrnutých 26 príjemcov transplantátu obličky, kde zloženie vzorky stolice bolo detegované pomocou metódy polymerázovej reťazovej reakcie (PCR – polymerase chain reaction) pred a po transplantácii obličky so signifikantným rozdielom. Percentuálne zastúpenie *Actinobacteria* a *Proteobacteria* (*E. coli*) bolo zvýšené na úkor Firmicutes a Bacteroidetes (14). Zvýšené množstvo proteobaktérií sa preto navrhuje použiť ako marker dysbiózy (15). Vzniknutá nerovnováha črevného mikrobiómu vedie k strate integrity črevnej steny s jej následnou zvýšenou permeabilitou, čo umožňuje translokáciu baktérií a ich produktov do interstícia. Takýmto spôsobom dochádza k systémovej zápalovej odpovedi a rozvinutiu inflamácie aj v štepe. Snahou imunitného systému je eliminovať prevalenciu patogénov prostredníctvom proinflamatórných cytokínov IL-1 a IL-6 produkovaných IEC, makrofágov podnecujúcich diferenciáciu Th1 a Th17 a dendritových buniek uvoľňujúcich IL-18 (16). Z hľadiska transplantácie nefrológie je veľmi zaujímavý vzťah medzi črevným mikrobiómom a vznikom potransplantačných komplikácií ako sú: akútna rejekcia, infekcia, potransplantačná hnačka, intersticiálna fibróza, redukovaná produkcia SCFA a zmena hladín imunopresív (17).

## Dysbióza a akútna rejekcia

Jedna z najnovších štúdií vyhodnocovala vzorky sterov zo stolice 60 pacientov pred a po transplantácii obličky. Indukčná terapia s vysokými dávkami imunopresív v prvom mesiaci viedla k zásadným zmenám v zložení črevných mikroorganizmov, ktoré sa dotkli najmä baktérií z kmeňa *Firmicutes*. U piatich pacientov s rozvojom akútnej rejekcie boli zachytené signifikantné zmeny v množstve *Neisseria*, *Actinobacteria* a *Leptotrichia*. Štúdia taktiež poukázala na vzťah medzi pretransplantačným mikrobiómom a nástupom funkcie štepu, ako možným markerom úspešnosti transplantácie (17).

## Dysbióza a IF/TA

Intersticiálna fibróza a tubulárna atrofia štepu (IF/TA – interstitial fibrosis and tubular atrophy) je proces médiovaný s najväčšou pravdepodobnosťou myofibroblastami, ako na úrovni gastrointestinálneho, tak aj močového traktu. Myofibroblasty vznikajú transformáciou a následnou diferenciáciou epitelových a endotelových buniek za prítomnosti patogénnych mikróbov (17). Štúdia Modena et al. porovnávala vzorky moču u 48 pacientov v 1. a 6. mesiaci po transplantácii obličky s histopatologickým výsledkom protokolárnej biopsie štepu, realizovanej v 6. mesiaci. U 25 pacientov s nálezom IF/TA bola prítomná dysbalancia močového mikrobiómu s poklesom *Lactobacillus* a rodu *Streptococcus*. U zvyšných 23 príjemcov nebola detegovaná ani IF/TA, ani močová dysbióza (18).

## Dysbióza a orgánové infekcie

Autori jednej z najnovších štúdií zaznamenali zvýšenú incidenciu infekcií močového traktu v asociácii so zmenou charakteru črevného mikrobiómu, týkajúceho sa najmä poklesu zastúpenia baktérií s rodu *Firmicutes* (19). Medzi rizikové faktory rozvoja dysbiózy patrí životný štýl (sedavý spôsob, alkohol, fajčenie), diétne návyky, dĺžka črevnej pasáže, užívanie imunosupresív a antibiotík. Menované činitele vedú k zvýšenej produkcii bakteriálnych toxínov s následnou endotoxémiou a zvýšenou bakteriálnou translokáciou (20). V štúdiu Lee et al. so 168 pacientami po transplantácii obličky bol prítomný pokles vírusových infekcií v asociácii s dôkazom baktérií vysoko produkujúcich butyrát (21). Ako ukazuje ďalšia štúdia, jedným z možných terapeutických ovplyvnení rekurentných močových infekcií je fekálna mikrobiálna transplantácia (FMT – fecal microbial transplantation) (22).

## Dysbióza a hnačka

Hnačka po transplantácii obličky predstavuje závažnú komplikáciu s postihnutím približne 20 % pacientov, ktorá môže viesť k reekcii štepu až smrti pacienta. Rozvoj menovanej komplikácie bol pripisovaný na vrub užívania imunosupresív – najmä MMF, avšak zastavenie užívania MMF signifikantne zvyšuje riziko akútnej reekcie (23). Už predtým zmieňovaná štúdia Lee et al. poukazuje na fakt, že potransplantačná hnačka je spôsobená črevnou dysbiózou s redukciiu komenzálov, a nie prítomnosťou patogénov ako sú *Clostridium difficile* a norovírusy, ktoré najčastejšie vyvolávajú hnačku (14). V novšej štúdiu Lee et al. autori porovnali vzorky stolice 25 pacientov s hnačkou v prvých troch mesiacoch po transplantácii obličky so vzorkami 46 pacientov bez výskytu hnačky. Nálezom u pacientov s hnačkou bolo zvýšeného množstvo *Enterococcus*, *Escherichia* a *Lachnospiraceae* a pokles komenzálov rodu *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*, ktorých metabolická funkcia je esenciálna pre zdravie čriev (21). Tieto údaje boli potvrdené aj štúdiou Zhang et al. s 97 pacientami po transplantácii obličky s následným rozvojom hnačky, ktorá bola asociovaná so zvýšeným množstvom fekálnej  $\beta$ -glukuronidázy (24). Záver týchto štúdií poukazuje na fakt, že nie ani tak užívanie imunosupresie, ako črevná dysbióza spôsobuje potransplantačnú hnačku. Túto suspekciu potvrdzujú štúdie, kde FMT bola účinná v zvládnutí hnačky po transplantácii (25).

## Interakcia imunosupresív a mikrobiómu

Interakcia medzi imunosupresívami a črevným mikrobiómom je vzájomná (17). Tento fakt potvrdzujú výsledky štúdie Lee et al., v ktorej boli skúmané vzorky stolice 19 pacientov po transplantácii obličky s rovnakou dávkou takrolimu (TAC – tacrolimus) a rovnakou profylaktickou antibiotickou terapiou. Pacienti boli postupne rozdelení na dve skupiny. Prvá skupina s potrebou navýšenia dávky TAC, a druhá so stabilnou dávkou imunosupresíva. Vo vzorke stolice prvej skupiny bolo signifikantne zvýšené množstvo *Faecalibacterium prausnitzii* v porovnaní s druhou skupinou, a navyše baktéria bola označená za hlavný faktor zvyšovania dávky TAC (26). Štúdia Guo et al. pristúpila k inkubácii spomínanej baktérie s TAC in vitro, čoho výsledkom bola detekcia M1 komponentu, ako metabolitu TAC s 15x nižším imunosupresívnym účinkom. Okrem menovanej baktérie zistili, že aj iné komenzály, ako *Clostridia* alebo

*Bacteroidales*, sú schopné takejto metabolickej premeny TAC. Tento fakt ozeľmuje interindividuálne rozdiely v dávkach imunosupresíva (27). Ďalším veľmi často užívaným imunosupresívnym liekom po transplantácii obličky je MMF, ako prekursor jeho aktívnej formy kyseliny mykofenolovej, ktorá podlieha enterohepatálnemu obehu. Výsledkom štúdie Taylor et al. je objavenie pôsobenia bakteriálnej  $\beta$ -glukuronidázy, ktorá konvertuje glukuronidovanú kyselinu mykofenolovú na aktívnu formu (28). V štúdiu aplikáciou vankomycínu došlo k eliminácii baktérií produkujúcich  $\beta$ -glukuronidázu, čím sa znížilo množstvo aktívnej formy kyseliny mykofenolovej, a tým sa eliminovali aj jej nežiaduce účinky ako kolitída a strata hmotnosti (29). Štúdia Dery K. J. et al. z roku 2020 sa zamerala na možnosť imunomodulácie črevného mikrobiómu prostredníctvom aplikácie ATB a FMT po transplantácii solidných orgánov, avšak doposiaľ len s použitím zvieracích modelov (30). Údaje o interakcii črevného mikrobiómu a liekov podávaných v rámci protokolu antirejekčnej terapie po transplantácii (basiliximab, antithymocytárny globulín, rituximab, kortikosteroidy, cyklofosfamid) a antibiotickej profylaxie (Valdamín, Biseptol) nie sú v literatúre k dispozícii.

## SCFA v asociácii s transplantáciou obličky

SCFA ako hlavné produkty fermentácie črevného mikrobiómu majú *antiinflatórnny* a indukčný vplyv na tvorbu T regulačných lymfocytov, čím sa zabezpečuje navodenie donor špecifickej tolerancie (31). V štúdiu Lee et al., ktorá obsahovala 168 recipientov transplantátu obličky, bolo rozdelených do dvoch skupín podľa zvýšenej, respektíve zníženej hladiny butyrát-produkujúcich črevných baktérií (BPG – butyrate-producing gut bacteria). Aplikácia ATB v potransplantačnom období viedla k signifikantnému poklesu množstva BPG a zvýšenej incidencii respiračných infekcií u týchto pacientov (32).

## Aplikácia mikrobiálnej terapie v transplantácii obličky

Liečbu črevnej dysbiózy je možné rozdeliť do niekoľkých krokov: príjem potravy s vysokým obsahom vlákniny, užívanie prebiotík, probiotík, či podstúpenie FMT (20).

Probiotiká sú podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO – World Health Organization) a Organizácie pre výživu a poľnohospodárstvo (FAO – Food and Agriculture Organization) definované ako žijúce organizmy, ktoré v adekvátnom množstve poskytujú hostiteľovi zdravotný benefit (33). Musia byť schopné odolať náročným podmienkam v gastrointestinálnom trakte, s následným pomnožením a kompetitívnou inhibíciou patogénov, v zmysle adhézie na epitel črevnej sliznice a následnej redukcie bakteriálnych toxínov. Z potravín sú na probiotiká bohaté najmä vinný ocot, cottage cheese či biely jogurt (34). Funkcie jednotlivých probiotík sú zhrnuté v štúdiu Wu Y. R. et al. z roku 2016 (tab. 1) (35).

Prebiotiká, ako z názvu vyplýva, sú neživé komponenty, ktoré poskytujú jedincom zdravotné benefity prostredníctvom modulácie mikrobioty (36). Tieto neživé elementy stimulujú rast a diferenciáciu vlastných črevných baktérií musia byť taktiež rezistentné voči žalúdočnej a žlčovej kyseline, pankreatickým enzýmom a enzýmom tenkého čreva. Iba transgalaktooligosacharidy a inulín spĺňajú menované podmienky a môžu tak byť označené

**Tab. 1.** Imunomodulačné účinky probiotík, upravené podľa (35)

Probiotikum	Imunomodulačný účinok
<i>Lactobacillus reuteri</i>	zníženie produkcie TNF- $\alpha$
<i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus thermophiles</i>	zníženie regulácie LPS indukovanej produkcie TNF- $\alpha$
<i>Lactobacillus plantarum</i>	zníženie regulácie LPS indukovanej produkcie TNF- $\alpha$
<i>Lactobacillus helveticus</i>	zníženie exprese proinflammatorych génov
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	zvýšenie produkcie IL-10
<i>Bifidobacterium longum</i>	zníženie regulácie IL-8 a IL-6

LPS – lipopolysacharidy, TNF- $\alpha$  – tumor-necrosis factor  $\alpha$  – tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$ , IL – interleukín

za plnohodnotné prebiotiká. Medzi potraviny s najväčším prebiotickým efektom zaraďujeme najmä zelené druhy zeleniny, banány a celozrnné výrobky. Kombináciou probiotík a prebiotík získavame symbiotiká, kde príkladom je inulín a *Lactobacillus rhamnosus* (37, 38). Pre pacientov po transplantácii obličky s rezistentnou infekciou a/alebo hnačkou spôsobenou *Clostridium difficile* a *E. coli* je najviac efektívnou terapiou práve FMT (22).

## Záver

Keď sa na prelome tisícročí podarilo zmapovať celý genetický kód, vedecká spoločnosť bola v domnienke, že takýmto spôsobom bude možné liečiť každé ochorenie. Po viac ako dvoch dekádach vieme, že to bol omyl a ukazuje sa, že zdroj a hlavne možnosť ovplyvnenia mnohých ochorení ľudského tela pramení z mikroorganizmov žijúcich v našich črevách – črevný mikrobióm.

Črevný mikrobióm má nezastúpiteľnú funkciu vo fermentácii našim telom nestráviteľných súčastí potravy s následnou produkciou SCFA,

ktorých funkcia v našom organizme je širokospektrálna. Mikrobióm a obličky fungujú ako *circulus vitiosus*. Príkladom je terminálne zlyhanie obličiek (ESKD – end-stage kidney disease) s retenciou dusíkatých látok, čím dochádza k rozvoju dysbiózy a následne zhoršeniu renálnych funkcií.

Významné ovplyvnenie mikrobiómu nastáva aj u transplantovaných pacientov s následnou imunosupresívnou a antibiotickou profylaktickou liečbou, čo výrazne ovplyvní zloženie mikrobioty, najmä v prvom mesiaci po transplantácii. Výsledkom môžu byť infekčné komplikácie ako klostrídiová hnačka, renálna fibróza, akútna reekcia, zmeny metabolizmu samotných imunosupresív, ale aj infekcie iných orgánových sústav. Z menovaných dôvodov je nevyhnutné pripraviť a posilniť črevný mikrobióm aplikáciou prebiotík, prípadne probiotík. Toho času však nie je dostupné dostatočné množstvo štúdií, ktoré by nám s určitou spoľahlivosťou mohli pomôcť indikovať správny preparát pre pacienta s dysbiózou. Tento fakt predstavuje novú výzvu pre realizáciu mnohých štúdií u pacientov v ESKD a u pacientov po transplantácii obličky.

## LITERATÚRA

- Salvadori M, Tsalouchos A. The Microbiota and Kidney Transplantation: Influence on the Graft. *EMJ Urol.* 2021;9(1):95-106.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015;13(1):11-8.
- Rowland I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
- Valde AM, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018;361:k2179
- Kiepus A, et al. Anti-atherosclerotic potential of free fatty acid receptor 4 (FFAR4). *Bio-medicines.* 2021;9(5):467.
- Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015; 116: 448-455 [PMID: 25599331 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360]
- Satoh M, Hayashi H, Watanabe M, et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2003; 95: e111-e118 [PMID: 14646363 DOI: 10.1159/000074327].
- Guo TL, Chen Y, Xu HS, et al. Gut microbiome in neuroendocrine and neuroimmune interactions: The case of genistein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020; 402: 115130 [PMID: 32673657 DOI: 10.1016/j.taap.2020.115130].
- Ahmad S, Bromberg J. Current status of the microbiome in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 November; 25(6):570–576. doi:10.1097/MNH.0000000000000262.
- Human CD4+ T helper cells. Miltenyi Biotec. [cit. 2023–01–14]. Available from: <https://www.miltenyibiotec.com/DE-en/resources/mac3-handbook/human-cells-and-organs/human-cell-types/cd4-t-cells-human.html>
- Sabihi M, Böttcher M, Pelczar P, et al. Microbiota-Dependent Effects of IL-22. *Cells.* 2020 Oct; 9(10): 2205. doi: 10.3390/cells9102205
- Wang W, et al. Gut microbiota and allogeneic transplantation. *J Transl Med.* 2015;13:275.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation.* 2014;98:697-705 [PMID: 25289916 DOI: 10.1097/TP.0000000000000370].
- Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* 2015;33:496-503 [PMID: 26210164 DOI: 10.1016/j.tibtech.2015. 06. 011]
- Bromberg JS, et al. Microbiota – implications for immunity and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(6):342-53.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Microbiota, renal disease and renal transplantation. *World J Transplant.* 2021 March 18;11(3):16-36.
- Modena BD, Milam R, Harrison F, et al. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants With Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am J Transplant.* 2017;17:12-723 [PMID: 27597148 DOI: 10.1111/ajt.14038].
- Fricke WF, Maddox C, Song Y, et al. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:416-427 [PMID: 24373208 DOI: 10.1111/ajt.12588].
- Chan S, et al. Transplant associated infections – the role of the gastrointestinal microbiota and potential therapeutic options. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(1):513.
- Lee JR, Magruder M, Zhang L, et al. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2019;19:488-500 [PMID: 29920927 DOI: 10.1111/ajt.14974].
- Biehl LM, Cruz Aguilar R, Farowski F, et al. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection. *Infection.* 2018;46:871-874 [PMID: 30109576 DOI: 10.1007/s15010-018-1190-9].
- Bunnapradist S, Neri L, Wong W, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:478-486 [PMID: 18295064 DOI: 10.1053/j.ajkd.2007. 11. 013].
- Zhang LT, et al. Gut microbiota profiles and fecal beta-glucuronidase activity in kidney transplant recipients with and without post-transplant diarrhea. *Clin Transplant.* 2021:e14260.
- Kelly CR, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):609-16.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PloS One* 2015; 10: e0122399 [PMID: 25815766 DOI: 10.1371/journal.pone.0122399].



27. Guo Y, Crnkovic CM, Won KJ, et al. Commensal Gut Bacteria Convert the Immunosuppressant Tacrolimus to Less Potent Metabolites. *Drug Metab Dispos.* 2019;47:194-202 [PMID: 30598508 DOI: 10.1124/dmd.118.084772].
28. Pellock SJ, Redinbo MR. Glucuronides in the gut: Sugar-driven symbioses between microbe and host. *J Biol Chem.* 292:8569–8576, 2017 <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.767434>.
29. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, et al. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial  $\beta$ -glucuronidase activity. *Sci Adv* 5: eaax2358, 2019 <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax2358>.
30. Dery J K, Kadono K, Hirao H, et al. Microbiota in organ transplantation: An immunological and therapeutic conundrum? *Cellular Immunology*. Volume 351, May 2020, 104080. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104080>
31. Wu H, Singer J, Kwan TK, et al. Gut Microbial Metabolites Induce Donor-Specific Tolerance of Kidney Allografts through Induction of T Regulatory Cells by Short-Chain Fatty Acids. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1445-1461 [PMID: 32482686 DOI: 10.1681/ASN.2019080852].
32. Lee JR, Huang J, Magruder M, et al. Butyrate-producing gut bacteria and viral infections in kidney transplant recipients: A pilot study. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13180 [PMID: 31544324 DOI: 10.1111/tid.13180]
33. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017;179:24-37 [PMID: 27187743 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.04.007]
34. Maudet C, et al. MicroRNAs in the interaction between host and bacterial pathogens. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4140-7.
35. Wu YR, Jeffrey MP, Johnson-Henry K C, et al. Impact of prebiotics, probiotics, and gut derived metabolites on host immunity. *LymphoSign Journal.* 22 December 2016. <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2016-0012>
36. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137:830S-837S [PMID: 17311983 DOI: 10.1093/jn/137.3.830S]
37. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013; 5(4):1417-35.
38. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021.
39. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* Volume 164, Issue 3, 28 January 2016, Pages 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>