

Mikrobiota przewodu pokarmowego człowieka a metabolizm środowiskowych ksenobiotyków



Prof. dr hab. n. med.
Cezary Palczyński

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kuna

Klinika Chorób
Wewnętrznych, Astmy
i Alergii, UM w Łodzi

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kuna

Microbiota of human gastrointestinal tract and metabolism of environmental xenobiotics.

S U M M A R Y

Results of recent research studies suggests that numerous beneficial interactions occur between a human and their microbiota, including those that are essential for good health. Exposure to environmental pollutants and other chemical compounds as some food additives have been linked to various health disorders and diseases including cancer, metabolic diseases, dysregulation of immune and reproductive systems. The toxicological relevance of the bacteria-xenobiotic interplay for the host and some pieces of evidence of modulation of the toxicity by microbiom have been shown in this article.

Wyniki wielu badań naukowych przeprowadzonych w ostatnich latach sugerują istnienie dobroczynnych interakcji zachodzących pomiędzy ludzkim organizmem a jego florą bakteryjną włączając w to te, których znaczenie jest podstawowe dla utrzymania dobrego stanu zdrowia. Narażenia na zanieczyszczenia środowiska i inne związki chemiczne jak np. niektóre dodatki do żywności związane są z występowaniem raka, chorób metabolicznych i zaburzeniami układu odpornościowego i reprodukcji. W artykule omówiono znaczenie interakcji zachodzących pomiędzy mikrobiomem a organizmem gospodarza, ilustrując to przykładami modulacji toksyczności związków chemicznych przez mikrobiom organizmu ludzkiego.

Palczyński C.: Mikrobiota przewodu pokarmowego człowieka a metabolizm środowiskowych ksenobiotyków. *Alergia*, 2017, 4; 36-38

Badania ostatnich lat zaowocowały szeregiem odkryć wskazujących na konieczność pojmowania istoty ludzkiej jako części ekosystemu w skład którego wchodzi środowisko zewnętrzne i również niezmiernie zróżnicowane środowisko wewnętrzne organizmu człowieka. Odpowiednie funkcjonowanie obu tych środowisk warunkuje zdrowie.

W jelitach ssaków bytuje ponad 1000 gatunków bakterii (liczba szczepów jest tu oczywiście nieporównywalnie większa), archeony (drobne, pozbawione jądra, organizmy jednokomórkowe), grzyby, wirusy (w tym bakteriofagi), a także (opcjonalnie) robaki i pierwotniaki.

Populacja mikroorganizmów (mikrobiota, mikrobiom) i jej potencjał genetyczny decyduje nie tylko o utrzymaniu homeostazy jelit ale także o metabolizmie organizmu, rozwoju i prawidłowej czynności układu immunologicznego, funkcjonowaniu układu nerwowego i zachowaniu człowieka. Pojęcie mikrobiota ekosystemu organizmu ludzkiego nie ogranicza się wyłącznie do układu pokarmowego - obejmuje także układ oddechowy i skórę a przypuszczalnie także środowisko stricte wewnętrzne tj. położone wewnętrznie w stosunku do tkanek barierowych.

Mikrobiota układu pokarmowego biorą udział w rozkładzie składników pokarmowych nie podlegających trawieniu a także uczestniczą w metabolizmie ksenobiotyków i neutralizacji patogenów biologicznych. Zaburzenia składu mikrobiota (dysbiosis) prowadzą m.in. do chorób układu pokarmowego i krążenia, schorzeń metabolicznych i autoimmunologicznych. A zatem powinniśmy traktować mikrobiota jako integralną część organizmu (narząd lub nawet układ), którego prawidłowe funkcjonowanie warunkuje zdrowie.

Bakterie dominujące w składzie mikrobiota układu pokarmowego należą do siedmiu typów - *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*. Gatunki tworzące mikrobiota można podzielić na „stałych członków” (ang. permanent residents) przenoszonych przez bliski kontakt pomiędzy osobnikami oraz przejściowych „autostopowiczów” (ang. hitchhikers) transmitowanych z pożywieniem, płynami czy też inną drogą ze środowiska zewnętrznego. Mechanizm transmisji drobnoustrojów determinuje bioróżnorodność i stałość mikrobiota jelit, obok takich czynników jak genotyp gospodarza, skład diety, styl życia, antybiotykoterapia (szczególnie w początkowym okresie

Słowa kluczowe:
mikrobiom jelit,
zanieczyszczenia
środowiska,
toksyczność,
kancerogeny,
metabolizm
ksenobiotyków

Key words:
gut microbiome,
environmental
pollutants, toxicity,
carcinogens,
xenobiotic
metabolism



życia), interakcje społeczne, ekspozycja środowiskowa na ksenobiotyki. Drobnoustroje kolonizujące jelita są źródłem sygnałów – wzorców molekularnych związanych z mikroorganizmami (ang. *microbe-associated molecular patterns*, MAMPs) wpływających na dojrzewanie układu immunologicznego i tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi układu pokarmowego (ang. *gut associated lymphoid tissue*, GALT), której rozwój warunkowany jest bakteryjną aktywacją receptorów Toll-podobnych, pełniących zasadniczą rolę w kształtowaniu i regulacji odporności wrodzonej i nabytej. W świetle pozyskanej informacji naukowej kluczowa rola mikrobiota w immunologii człowieka nie pozostawia obecnie żadnych wątpliwości. Mikrobiota umożliwia fermentację włókien odpornych na procesy trawienne, metabolizując anaerobowo peptydy i białka, wpływają na zegar biologiczny gospodarza (1,2). Wydaje się, że w stosunku do istotności problemu, dotychczas zbyt mało uwagi poświęcono roli mikrobiota w metabolizmie ksenobiotyków. Jest to niezwykle ważne zagadnienie ponieważ obejmuje takie aspekty jak np. rozkład czy też synteza kancerogenów, mutagenów, substancji wpływających na czynność układu dokrewnego czy też wpływ na skuteczność farmakoterapii (2).

Ksenobiotyki

Ksenobiotyk (z gr. *ksenos* - obcy i *bioticos*) - związek chemiczny występujący w organizmie, który ani go nie produkuje ani też w normalnych warunkach nie przyjmuje z pożywieniem. Inaczej mówiąc, jest to substancja chemiczna niebędąca naturalnym składnikiem żywego organizmu. Inne nazwy to: substancja obca bądź egzogenna, materiał antropogenny (o ile powstaje w wyniku działalności człowieka).

Definicja ta obejmuje substancje obce dla organizmu docelowego. Określa się nią większość trucizn i leków. Ważną grupę ksenobiotyków stanowią związki chemiczne otrzymane przez człowieka, o strukturze chemicznej niewystępującej w przyrodzie, do których organizmy nie przystosowały się na drodze wcześniejszej ewolucji.

Zródło: Wikipedia

Mikrobiota wpływają na absorpcję, metabolizm, wydzielanie i eliminację ksenobiotyków z ustroju. Mikrobiota metabolizują ksenobiotyki bezpośrednio po spożyciu w przewodzie pokarmowym a także po ich koniugacji w wątrobie. Odwrotnie – ksenobiotyki wpływają na skład mikrobiota i jego aktywność metaboliczną.

Potencjał metaboliczny mikrobiota jest porównywalny z tego typu potencjałem wątroby. Biotransformacja leków przez mikrobiota (dotychczas udowodniono to w stosunku do ponad 40 leków) obejmuje redukcję, hydrolizę, acetylację i deacetylację, proteolizę, denitryfikację, dekoniugację, rozszczepianie pierścienia tiazolowego i wiązania azot-tlen, deglikozylację i demetylację. Katalog reakcji katalizowanych przez drobnou-

stroje obejmuje blisko 1500 reakcji przeprowadzanych przez 529 różnych mikroorganizmów i dotyczących 1396 związków chemicznych obecnych w środowisku. Ksenobiotyki mogą być metabolizowane przez mikrobiota bezpośrednio po spożyciu. Dotyczy to związków chemicznych podlegających wchłanianiu z przewodu pokarmowego w niewielkim stopniu, co jest w tym przypadku koniecznym warunkiem osiągnięcia dolnych odcinków przewodu pokarmowego najbogatszego w drobnoustroje.

Związki chemiczne nie polarne, wchłonięte z przewodu pokarmowego (a także inną drogą) poddane reakcjom utleniania i koniugacji z kwasem glukuronowym, siarkowym lub glutationem w wątrobie wydane są z moczem a także wydzielane wraz z żółcią do światła jelita cienkiego. Mogą one tam ulec ponownej absorpcji lub też zostają przetransportowane do dalszych odcinków przewodu pokarmowego i poddane metabolizacji przez mikrobiota (reakcje dekoniugacji i redukcji). Powstające na tej drodze związki nie polarne o mniejszej masie cząsteczkowej są ponownie wchłaniane i metabolizowane w wątrobie (krążenie wątrobowo-jelitowe). Poniżej zamieszczono przykłady udziału mikrobiota przewodu pokarmowego w metabolizmie powszechnie znanych, szkodliwych dla zdrowia substancji chemicznych będących zanieczyszczeniami środowiska a także niektórych dodatków do żywności. Dotychczas zidentyfikowane enzymy mikrobiota katalizujące przemiany ksenobiotyków należą do rodzin azoreduktaz, nitroreduktaz, β -glukuronidaz, sulfataz i β -liaz (2).

Wielopierscieniowe węglowodory aromatyczne

Wielopierscieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) należą do najszerzej znanych i najbardziej rozpowszechnionych zanieczyszczeń środowiska. Powstają głównie w wyniku niecałkowitego spalania paliw zawierających węgiel. Właściwości toksyczne WWA zależą od ich struktury i obejmują głównie działanie kancerogenne (rak płuca, rak pęcherza) i zakłócające działanie układu dokrewnego (ang. *endocrine disruptors*, DI). Badania wpływu typowych mikrobiota na przemiany WWA *in vitro* ujawniły, że w ich wyniku ze związków macierzystych takich jak naftalen, fenantren, piren i benzo(a)piren (nie będących DI) powstają pochodne o silnych właściwościach ksenoestrogennych. Co więcej stwierdzono, że mikrobiota przewodu pokarmowego dekoniuguje benzo(a)piren zinaktywowany w procesie detoksyfikacji wątrobowej przywracając w ten sposób jego właściwości toksyczne.

Związki nitrowe i azotany WWA, stanowiące typowe zanieczyszczenia powietrza terenów miejskich, charakteryzują się działaniem mutagennym, genotoksycznym i kancerogennym.

Ich metabolizm w organizmie ludzkim przebiega ze znaczącym udziałem mikrobiota przewodu pokarmowego. Np. 2-nitrofluoren, typowy i szeroko rozpowszech-

niony w środowisku związek należący do tej grupy, poddany działaniu microbiota in vitro traci bezpośrednio własności mutagenne.

Takie zjawisko zaobserwowano także in vivo u szczurów eksponowanych drogą pokarmową na ten związek. 2-nitrofluoren jest redukowany przez bakterie przewodu pokarmowego do 2-aminofluorenu, który następnie podlega acetylacji i hydroksylacji w wątrobie do nieaktywnego metabolitu. Brak ognia microbiota w łańcuchu metabolicznym powoduje powstanie silnie mutagennego związku jakim jest hydroksylowany 2-nitrofluoren.

W ten sposób microbiota chroniłyby gospodarza przed szkodliwym działaniem 2-nitrofluorenu. Jednakże wyniki badań dotyczących tworzenia adduktów DNA u myszy z microbiota przewodu pokarmowego i pozbawionych microbiota, eksponowanych na 2-nitrofluoren ujawniły obecność tych adduktów w wątrobie, nerkach i nabłonku jelita grubego tylko w grupie z obecnością microbiota. Zjawisko to można wytłumaczyć zależną od microbiota redukcją 2-nitrofluorenu do 2-acetylaminofluorenu będącego znanym kancerogenem.

A zatem nie można jednoznacznie pozytywnie ocenić roli microbiota w ochronie gospodarza przed szkodliwym wpływem nitrozwiązków aromatycznych.

Dichlorodifenyltrichloroetan

Dichlorodifenyltrichloroetan (DDT), znany insektycyd chloroorganiczny, m. in o pewnym działaniu kancerogennym (rak piersi, wątroby i jąder), estrogennym i antyandrogennym u człowieka jest metabolizowany do dichlorodifenylidichloroetanu (DDD) przez ludzkie i szczurze microbiota in vitro. Zjawisko to zachodzi prawdopodobnie także in vivo. Jednak trudno jednoznacznie ocenić to zjawisko biotransformacji jako reakcję detoksyfikacyjną ponieważ DDD charakteryzuje podobny profil toksyczności jak DDT.

Polichlorowane bifenylole

Polichlorowane bifenylole (PCB) są grupą 209 trwałych związków chemicznych obecnych w środowisku. Ekspozycja środowiskowa na PCB związana jest ze zwiększeniem ryzyka raka piersi, zaburzeniami reprodukcji, opóźnieniem rozwoju układu nerwowego, zaburzeniami układu immunologicznego i występowaniem schorzeń metabolicznych. PCB przedostają się do organizmu drogą pokarmową, inhalacyjną i przezskórną.

Jakkolwiek obecnie PCB nie są produkowane i dystrybuowane w większości krajów, to jednakże narażenie nadal istnieje – są to stabilne związki chemiczne a dotychczas wyprodukowano 1 mln ton PCB. Udowodniono, że wytwarzanie i akumulacja toksycz-

nych metylosulfonowych metabolitów PCB w wątrobie, płucach i tkance tłuszczowej zależy w dużej mierze od reakcji katalizowanych przez microbiota przewodu pokarmowego.

Rtęć i metylortęć

Istotnymi truciznami środowiskowymi są metale takie jak rtęć, kadm, ołów i arsen oraz ich sole. Głównym źródłem narażenia środowiskowego na rtęć są ryby morskie, szczególnie ryby drapieżne i owoce morza. Toksycznymi związkami rtęci są jej pochodne organiczne a szczególnie rtęć metylowana. Udowodniono zarówno in vivo jak i in vitro istotną rolę microbiota przewodu pokarmowego w detoksykacji ustroju poprzez demetylację rtęci, co skutkuje zwiększeniem eliminacji i redukcją depozycji tkankowej tego metalu.

Barwniki azowe, melamina i cyklaminiany.

Przykładem negatywnego efektu działania microbiota na organizm ludzki jest metabolizowanie barwników azowych, powszechnie używanych w różnych procesach produkcyjnych, także w technologii produkcji żywności. Wynikiem metabolizmu bakterii jest powstawanie kancerogenów takich jak anilina czy orto-toluidyna z barwników azowych pierwotnie pozbawionych tych właściwości. Innymi przykładami szkodliwej dla organizmu ludzkiego aktywności microbiota są np. przemiana melaminy do nefrotoksycznego kwasu cyjanurowego czy też ich udział w powstawaniu kancerogenu – cykloheksaminy ze sztucznego słodzika cyklaminianu (3).

Uwagi końcowe

Microbiota przewodu pokarmowego człowieka odgrywają prawdopodobnie bardzo znaczącą rolę w metabolizmie chemicznych zanieczyszczeń środowiska. Szacowanie ryzyka zdrowotnego będącego wynikiem ekspozycji na te związki chemiczne powinno być zatem przeprowadzane nie tylko z uwzględnieniem poziomu narażenia na dany czynnik chemiczny ale także zostać połączone z określeniem inetrakcji metabolicznych z microbiota i mikrobiologicznym środowiskiem zewnętrznym organizmu gospodarza (2,3). Dotychczas brak jest badań na tym polu, w tym szczególnie przydatnych długookresowych badań kohort urodzeniowych. W obliczu wręcz lawinowo narastającej masy informacji naukowej dotyczącej roli microbiota w organizmie ludzkim i patogenezie różnych chorób należy przyznać, że już istnieje konieczność przewartościowania dotychczasowej wiedzy medycznej w tym także wyników badań z zakresu toksykologii i farmakologii, do chwili obecnej uznawanych za pełnowartościowe pod względem metodologicznym. ■

Piśmiennictwo: 1. Hirata S, Kunisawa J: Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol Int* 2017, 66, 523-528. 2. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S: The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants. *Biofilms Microbiomes* 2017, 1, 170001, doi:10.1038/npjbiofilms. 3. Tasnim N, Abulizi N, Pither J et al. Linking the gut microbial ecosystem with the environment: does gut health depend on where we live? *Front Microbiom* 2017, 8, 1935, doi: 10.3389/fmicb.2017.01935.

Prace nadesłano
07.08.2017
Zaakceptowano do
druku 08.08.2017

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.