

Received: 17.11.2018
Accepted: 21.03.2019
Published: 31.12.2019

Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie chorób neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych

The role of gut microbiota in the pathogenesis of neuropsychiatric and neurodegenerative diseases

Aleksandra Szewczyk, Apolonia Witecka, Anna Kiersztan

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa

Streszczenie

Według obecnych ustaleń liczba mikroorganizmów bytujących w/na naszym ciele nieco przekracza liczbę naszych własnych komórek, a ich głównym miejscem występowania jest jelito grube. Nowe metody badania mikroorganizmów jelitowych (mikrobioty jelitowej) umożliwiają coraz lepsze poznanie ich funkcji metabolicznych, ochronnych oraz strukturalnych jak również złożonych interakcji z organizmem gospodarza. Rozwój mikrobioty jelitowej jest dynamiczny, a jej skład może ulegać zmianom w czasie naszego życia. Na skład mikrobioty może wpływać wiele czynników, m.in.: dieta, stres, wiek, czynniki genetyczne czy antybiotykoterapia. Komunikacja na szlaku mikrobiota-jelita-mózg jest dwukierunkowa i może zachodzić za pośrednictwem dróg: neuronalnych, immunologicznych oraz humoralnych. W artykule skupiono się na elementach osi jelito-mózg umożliwiających kontakt mikrobioty z ośrodkowym układem nerwowym, takich jak: nerw błędny, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), cytokiny, neuroprzekazniki, hormony oraz peptydy jelitowe. Przedstawiono mechanizmy za pośrednictwem których mikrobiota wpływa na funkcjonowanie mózgu i które mają wpływ na nasze zachowanie, nastrój oraz procesy poznawcze. Omówiono ponadto rolę zaburzeń w składzie mikrobioty w patogenezie i nasilaniu objawów chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak: depresja, spektrum zaburzeń autystycznych, schizofrenia, stwardnienie rozsiane, choroby Parkinsona i Alzheimerera. Przedstawiono także wyniki badań z zastosowaniem probiotyków, jako potencjalnych środków terapeutycznych w schorzeniach przewodu pokarmowego, a także znajdujących zastosowanie w łagodzeniu objawów wymienionych chorób ośrodkowego układu nerwowego.

Słowa kluczowe:

mikrobiota jelitowa • centralny układ nerwowy • nerw błędny • krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe • mikrogglej • probiotyki • autyzm • schizofrenia • stwardnienie rozsiane • depresja • zaburzenia lękowe • choroba Alzheimerera • choroba Parkinsona

Summary

According to current knowledge, the number of microorganisms living in our body slightly exceeds the number of our own cells, and most of them occupy the large intestine. New methods for analyzing microorganisms residing in our intestine (intestinal microbiota) enable a better understanding of their metabolic, protective and structural functions as well as complex interactions with the host. The development of microbiota is dynamic, and its composition may change during our lifetime. Many factors can affect the composition of microbiota, such as diet, stress, age, genetic factors and antibiotic therapy. Microbiota-gut-brain communication is bi-directional and is mediated via neuronal, immunological and humoral pathways. This article focuses on gut-brain axis elements, such as the vagus nerve,

Keywords:	hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), cytokines, neurotransmitters, hormones and intestinal peptides, allowing microbiota to contact with the central nervous system. Moreover, this article shows the mechanisms by which microbiota affects the brain functions related to our behavior, mood and cognitive processes. In addition, the role of microbiota composition disorders in the pathogenesis of central nervous system diseases (such as depression, autism spectrum disorder, schizophrenia, multiple sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease) is discussed. This article also focuses on the results from studies in which probiotics have been used as potential therapeutic agents in the treatment of gastrointestinal disorders and also alleviating the symptoms of the central nervous system diseases.
Keywords:	intestinal microbiota • central nervous system • vagus nerve • short-chain fatty acids • microglia • probiotics • autism • schizophrenia • multiple sclerosis • depression • anxiety disorders • Alzheimer's disease • Parkinson's disease
GICID	01.3001.0013.7326
DOI:	10.5604/01.3001.0013.7326
Word count:	12874
Tables:	2
Figures:	6
References:	85

Adres autorki: dr Anna Kiersztan, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: akiersztan@biol.uw.edu.pl

Wykaz skrótów: **5-HT** – 5-hydroktryptamina (serotonina) (5-hydroktryptamine); **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy (adrenokorticotropic hormone); **AD** – choroba Alzheimera (Alzheimer's disease); **ADHD** – zaburzenia hiperkinetyczne (attention deficit hyperactivity disorder); **ASD** – spektrum zaburzeń autystycznych (autism spectrum disorder); **BBB** – bariera krew-mózg (blood-brain barrier); **BDNF** – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor); **CAN** – centralne ośrodki autonomiczne (central autonomic network); **CCK** – cholecystokina (cholecystokinin), **CRH** – kortykoliberyna (corticotropin-releasing hormone); **EAE** – eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu ukierunkowane na osłonki mielinowe neuronów (experimental autoimmune encephalomyelitis); **EEC** – komórki enteroendokryjne (enteroendocrine cells); **ENS** – jelitowy układ nerwowy (enteric nervous system); **GABA** – kwas gamma-aminomasłowy (gamma-aminobutyric acid); **GBA** – oś jelito-mózg (gut-brain axis); **zwierzęta GF** – zwierzęta gnotobiotyczne (germ-free animals); **GLP-1/2** – glukagonopodobny peptyd 1/2 (glucagon-like peptide 1/2); **oś HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamus-pituitary-adrenal axis); **IL** – interleukina; **MS** – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); **NMDAR** – receptor N-metylo-D-asparaginowy (N-methyl-D-aspartate receptor); **NPY** – neuropeptyd Y; **NTS** – jądro pasma samotnego (nucleus of solitary tract); **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PD** – choroba Parkinsona (Parkinson's disease); **PP** – peptyd trzustkowy (pancreatic peptide); **PYY** – peptyd YY; **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acid); **TJ** – ścisłe połączenia komórkowe (tight junctions); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha); **VN** – nerw błędny (vagal nerve).

WSTĘP

Przez wieki skupiano się wyłącznie na badaniu właściwości chorobotwórczych mikroorganizmów. Jednak, jak się okazuje, obecność drobnoustrojów na powierzchni oraz wewnątrz naszego ciała nie musi oznaczać stanu odbiegającego od fizjologii. Zarówno skóra, jak i śluzówki narządów, takich jak: nos, jama ustna, narządy płciowe oraz układ pokarmowy są naturalnie skolonizowane przez różne mikroorganizmy. Stosunek liczby komórek bakterii do komórek ciała człowieka wynosi aż 1,3:1 [68]. Oznacza

to, iż liczba komórek bakteryjnych zasiedlających nasze ciało przewyższa liczbę komórek człowieka. Najwięcej mikroorganizmów, bo aż 99% występuje w jelicie grubym.

Symbioza między mikroorganizmami bytującymi w dolnym odcinku układu pokarmowego a człowiekiem jest na tyle znacząca, że w wielu środowiskach naukowych uznaje się mikrobiotę jelita za „superorganizm” funkcjonujący na podobieństwo odrębnego narządu. Obecność drobnoustrojów znacząco wpływa na fizjologię gospodarza, a złożoność tej interakcji odzwiercie-

Tabela 1. Liczba bakterii zasiedlających poszczególne części ciała człowieka według [68]

Część ciała	Liczba bakterii
Jelito grube	10 ¹⁴
Płytka nazębna	10 ¹²
Ślina	10 ¹¹
Skóra	10 ¹¹
Jelito cienkie	10 ¹¹
Żołądek	10 ⁷

dla szeroki zakres funkcji mikrobioty jelitowej, które pełni ona w ludzkim ciele. Funkcje mikrobioty jelitowej można podzielić na metaboliczne, strukturalne oraz ochronne. Funkcje metaboliczne obejmują m.in. syntezę witamin B i K oraz wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, short-chain fatty acids). Działanie strukturalne mikrobioty jelitowej polega na regulacji wzrostu i różnicowaniu komórek nabłonka jelit. Wpływa ona również na budowę końcowego odcinka przewodu pokarmowego i właściwości warstwy śluzowej, a także reguluje przepuszczalność jelit wzmacniając barierę jelito-krew.

Jedną z najbardziej znanych funkcji metabolicznych mikroorganizmów bytujących w jelitach jest wytwarzanie witaminy K. Jest ona niezbędna do syntezy czynników krzepnięcia, a więc do utrzymania prawidłowej krzepliwości krwi. Witamina K występuje w dwóch postaciach: filochinonu (witamina K1) pochodzenia roślinnego oraz menachinonów (witamina K2), głównie pochodzenia bakteryjnego, a w mniejszych ilościach zwierzęcego (mięso, produkty mleczne) [77]. Mimo iż głównym źródłem witaminy K w diecie człowieka jest filochinon pochodzący z zielonych roślin liściastych, rola menachinonów jest znacząca, gdyż to właśnie one umożliwiają utrzymanie prawidłowego poziomu witaminy K w okresach zachwianej diety [16]. Ocenia się, iż bioaktywność, a także biodostępność niektórych menachinonów jest znacznie większa niż filochinonu. Oznacza to, iż nawet niewielkie ilości witaminy K syntetyzowanej przez mikrobiotę jelitową mogą mieć istotny wpływ na zdrowie człowieka [38].

Mikrobiota jelitowa bierze również udział w wytwarzaniu witamin z grupy B, w tym: tiaminy, ryboflawiny, niacyny, kwasu pantotenowego, pirydoksyny, biotyny, kwasu foliowego oraz kobalaminy [48]. Są one kofaktorami niezbędnymi w metabolizmie tłuszczów i węglowodanów, a także w syntezie DNA. Komórki ludzkie nie są zdolne do wytwarzania wystarczającej ilości witaminy B, muszą więc polegać na jej podaży z diety i bakteryjnej syntezie. Kobalamina jest witaminą wytwarzaną wyłącznie przez mikroorganizmy [46], ale można ją też pozyskiwać, spożywając mięso, które dzięki działaniu mikrobioty jest bogate w tę witaminę. Jedną z niezwykle ważnych witamin B jest kwas foliowy, który bierze udział

w replikacji, naprawie i metylacji DNA oraz syntezie nukleotydów, witamin i niektórych aminokwasów [31]. Niedobory kwasu foliowego i kobalaminy obserwuje się przeważnie u osób starszych, u których mikrobiota jelitowa zaczęła tracić aktywność metaboliczną. Tak jak w przypadku witaminy K, prawidłowa mikrobiota dolnego odcinka przewodu pokarmowego zapobiega niedoborom witaminy B w okresie zachwianej diety. Rola mikrobioty jelitowej polega więc na uzupełnianiu dziennego zapotrzebowania na witaminę B, lecz głównym źródłem witaminy B pozostaje zbilansowana dieta [48].

Jedną z najważniejszych funkcji mikrobioty jelitowej jest synteza krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych – SCFA. Związki te powstają w jelicie grubym w wyniku fermentacji nietrawionych przez jelito cienkie węglowodanów i są wykorzystywane w metabolizmie człowieka, m.in. jako źródło energii [63]. Po przedostaniu się do krwi mogą się włączać do szlaków metabolicznych syntezy lipidów i węglowodanów, co pozwala na wykorzystanie energii „utraconej” w jelicie cienkim. Fermentacja węglowodanów w jelicie grubym umożliwia odzyskanie około 2 kcal energii na gram skrobi, czyli połowę jej wartości energetycznej. SCFA biorą również udział w obniżeniu pH światła jelita, przyczyniając się do hamowania rozwoju patogenów i zwiększonego wchłaniania niektórych składników odżywczych. Wzmacniają także barierę jelita, działając jako cząsteczki sygnałowe przyłączające się do receptorów związanych z białkiem G. Wykazano, iż SCFA aktywują receptory Gpr41 i Gpr43 występujące licznie na powierzchni komórek nabłonka jelitowego oraz komórek odpornościowych. Aktywacja tych receptorów wywołuje odpowiedź immunologiczną przeciwdziałającą stanowi zapalnemu spowodowanemu rozszczelnieniem jelita. To kolejny powód, dla którego utrzymanie prawidłowej ilości SCFA w jelicie jest niezwykle istotne. SCFA mogą również bezpośrednio aktywować współczulny układ nerwowy, a także przenikać przez barierę krew-mózg (BBB, blood-brain barrier), wpływając tym samym na zachowanie, przekazywanie nerwowe oraz syntezę neuroprzekazników [82]. SCFA indukują wydzielanie hormonów i neuropeptydów, takich jak glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1) oraz peptyd YY (PYY) z komórek enteroendokrynych jelita (EEC, enteroendocrine cells) [26].

Najliczniejszymi SCFA jelita grubego, stanowiącymi około 90–95%, są: octan, propionian oraz maślan. Octan jest syntetyzowany w największych ilościach i stanowi ponad połowę SCFA wykrywanych w kale [63]. Powstaje głównie w wyniku fermentacji węglowodanów, ale około 1/3 powstaje również na skutek reakcji mrówczanu lub wodoru z dwutlenkiem węgla przeprowadzanej przez bakterie acetogenne. Octan jest niezbędnym czynnikiem umożliwiającym *Bifidobacterium* inhibicję enteropatogenów [82]. Nieco inną funkcję pełni propionian, który obniża poziom lipogenezy wątrobowej, stężenie cholesterolu w osoczu, a także przeciwdziała kancerogenezie w jelicie grubym [35]. Rola maślanu w jelicie grubym polega m.in. na zmniejszaniu odczynu zapalnego

jelita oraz redukcji syntezy cytokin prozapalnych [63]. Maślan jest też źródłem energetycznym nabłonka jelitowego i zwiększa wytwarzanie mucyny, co może wpływać na adhezję bakterii i poprawę integralności połączeń ścisłych (TJ, tight junctions) komórek.

Nabłonek jelitowy jest zbudowany z pojedynczej warstwy komórek, które oddzielają blaszkę właściwą od światła jelita grubego. Przestrzeń między komórkami nabłonkowymi spojona jest przez TJ, które odgrywają ważną rolę w przepuszczalności bariery jelito-krew. Połączenia te regulują również przepływ składników odżywczych, jonów i wody oraz uniemożliwiają patogenom przedostanie się do krwiobiegu. Szczelność bariery jelita zależy od struktury TJ, która jest uwarunkowana poziomem ekspresji i dystrybucji składających się na nią białek. TJ są bardzo dynamicznymi strukturami podatnymi na interakcje z zewnętrznymi bodźcami, takimi jak resztki pożywienia czy bakterie komensalne lub patogene. Są też częstym celem mechanizmów patogenez, w których odgrywają rolę receptorów dla bakteryjnych czynników wirulencji. Powoduje to zakłócenie działania TJ i zwiększa przepuszczalność jelita, ułatwiając translokację oraz kolonizację ciała człowieka przez patogeny. Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej jest powiązana z chorobami zapalnymi, atopowymi oraz chorobami układu odpornościowego. Choroby te mogą mieć wpływ miejscowy (na śluzówkę jelita), ale także ogólnoustrojowy [41] prowadząc m.in. do powstawania chorób neurologicznych i/lub psychiatrycznych.

Bakterie komensalne, a zwłaszcza probiotyczne, wykazują natomiast zdolność do wzmacniania szczelności bariery jelito-krew. Zaobserwowano, że stosowanie probiotyków zarówno u myszy z zapaleniem jelita grubego, jak i ludzi cierpiących na chorobę Leśniowskiego i Crohna zmniejsza przepuszczalność bariery jelitowej. Odkryto także, iż obecność niektórych szczepów bakteryjnych zwiększa ilość białek wchodzących w skład TJ i może przeciwdziałać lub nawet odwracać negatywny wpływ patogenów. Korzystny wpływ na utrzymanie szczelności jelita obserwuje się także dla metabolitów pochodzenia probiotycznego i stosuje się je w terapii zamiast probiotyków [76].

Mikrobiota jelitowa wpływa również na budowę i motorykę jelita grubego. Potwierdzeniem tego może być to, że u zwierząt gnotobiotycznych (GF, germ-free) odnotowuje się obniżoną perystaltykę jelit. Obecność mikroorganizmów w jelicie grubym wydłuża kosmki jelitowe oraz zmniejsza rozmiary krypt jelitowych; stymuluje również różnicowanie nabłonka [59].

Mimo częstej styczności z patogenami bardzo rzadko dochodzi do infekcji układu pokarmowego. Dzieje się tak, ponieważ mikrobiota jelitowa spełnia również funkcje ochronne. Wynika to z bezpośrednich interakcji mikrobioty z patogenami, przeciwbakteryjnego działania jej metabolitów, a także aktywacji układu odpornościowego. Bakterie komensalne zasiedlają obszary jelita

bogate w składniki odżywcze, tworząc zawiłą sieć międzygatunkowej współpracy, w której produkty metabolizmu jednych mikroorganizmów są substratami dla innych. Dzięki temu szybkie zużycie składników odżywczych ogranicza rozwój gatunków patogennych, które muszą współzawodniczyć o składniki odżywcze z naturalnie występującą mikrobiotą. Ponadto, inwazja patogenów jest ograniczona przez silnie skolonizowaną warstwę śluzową jelita, która utrudnia patogenom dostęp do receptorów adhezyjnych na powierzchni komórek nabłonka jelitowego. Mikrobiota jelitowa wytwarza również metabolity, które działają hamująco na wzrost i ekspresję genów wirulencji. SCFA hamują ich ekspresję u bakterii patogennych z rodziny *Enterobacteriaceae* powodujących zapalenie jelita grubego, tym samym zmniejszając odczyn zapalny jelita. Maślan znacząco zmniejsza ekspresję genów wirulencji *Salmonella enterica* oraz jej zdolność do inwazji i indukcji apoptozy komórek gospodarza. Mleczan natomiast obniża pH światła jelita poniżej optimum enteropatogenów, takich jak *Salmonella* sp. i *Escherichia coli* O157, blokując ich replikację. Aktywność metaboliczna mikrobioty jelitowej zmniejsza również ilość wolnego tlenu w jelicie promując warunki beztlenowe. Większość patogenów jelitowych jest fakultatywnymi beztlenowcami, zatem obniżona zawartość tlenu spowalnia ekspresję ich genów wirulencji. Mikrobiota jelitowa jest również zdolna do syntezy bakteriocyn przeciwko patogenom, takim jak *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens* oraz *C. difficile* [45].

POWSTAWANIE MIKROBIOTY JELITOWEJ

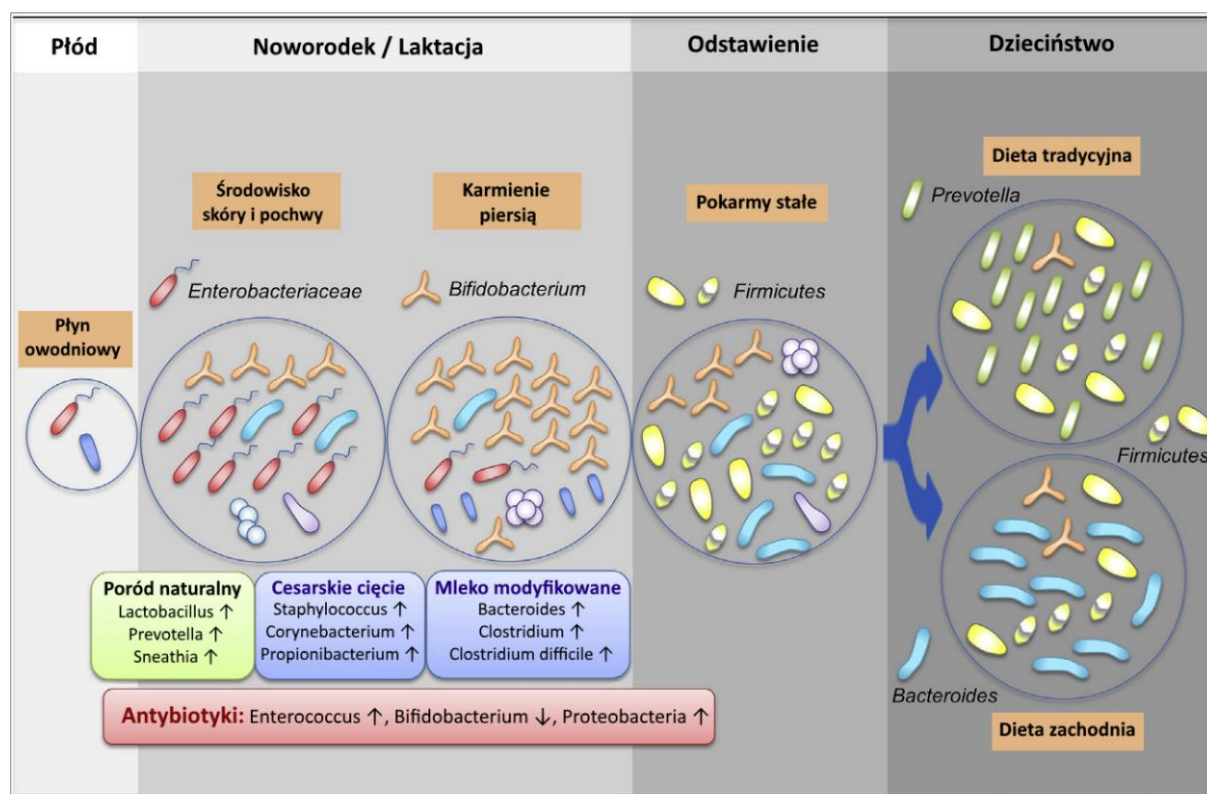
Już w czasie narodzin człowiek staje się gospodarzem dla wielu mikroorganizmów, ale skład mikrobioty zmienia się w ciągu całego życia (Ryc. 1). Do niedawna uważano, że pierwsza kolonizacja rozpoczyna się, gdy noworodek styka się z mikrobiotą matki pochodzącą z pochwy i dolnego odcinka przewodu pokarmowego lub w przypadku cesarskiego cięcia – na skutek kontaktu ze skórą. Jest to niezwykle ważny proces, który determinuje skład mikrobioty niemowlęcia i odgrywa istotną rolę w rozwoju układu odpornościowego. Mikrobiota jelitowa dzieci urodzonych w sposób naturalny odzwierciedla mikrobiotę układu pokarmowego matki i jest zdominowana przez bakterie typu *Lactobacillus*, *Prevotella* i *Sneathia* [75]. W przypadku cesarskiego cięcia dziecko ma bezpośredni kontakt jedynie ze skórą matki, co powoduje kolonizację jelita przez bakterie skórne typu *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium* [23]. Coraz więcej badań wskazuje jednak, że kolonizacja może następować już w macicy, wcześniej uważanej za narząd mikrobiologicznie sterylny. Okazuje się, że łożysko jest naturalnie zasiedlone przez niepatogenną mikrobiotę komensalną, w tym bakterie z rodziny *Firmicutes* oraz *Bacteroidetes* [1], które składają się na dojrzałą mikroflorę jelitową człowieka. Sugeruje to, że kolonizacja jelita człowieka może być zapoczątkowana już w życiu płodowym na skutek polykania płynu owodniowego.

Rozwój mikrobioty jelitowej jest niezwykle dynamicznym procesem i można go podzielić na dwa etapy. Pierwszy etap dojrzewania następuje wkrótce po narodzinach wskutek karmienia mlekiem. Jelito noworodka jest więc skolonizowane głównie przez bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, typowe dla diety mlecznej. Dieta i sposób odżywiania niemowlęcia jest zatem drugim ważnym czynnikiem wpływającym na kształtowanie się mikrobioty jelitowej. Różnice wynikające z karmienia piersią lub mlekiem modyfikowanym są znaczące. Mleko kobiece zawiera m.in. oligosacharydy, które selektywnie stymulują rozwój bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*. Dzięki ulepszeniu mleka modyfikowanego (przez dodanie oligosacharydów) noworodki na takiej diecie od niedawna również mają szansę osiągnąć mikrobiotę jelitową bogatą w *Bifidobacterium*. Inne badanie wykazało, że mikrobiota jelitowa dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym jest bogata w mikroorganizmy beztlenowe, takie jak *Bacteroides* i *Clostridium*, podczas gdy karmienie piersią promuje rozwój drobnoustrojów tlenowych. Wprawdzie jakoś mleka modyfikowanego uległa poprawie, ale dzieci na tej diecie wciąż wykazują zwiększoną populację *Clostridium*, a zwłaszcza *C. difficile* [6].

Drugi etap dojrzewania mikrobioty jelitowej rozpoczyna się około 4–6 miesiąca życia, gdy do diety niemowlęcia wprowadza się pokarmy stałe z jednoczesną kontynu-

acją karmienia mlekiem. Od tej chwili skład mikrobioty jelitowej zostaje stopniowo zdominowany przez bakterie z typu *Bacteroidetes* oraz *Firmicutes*, które wypierają *Bifidobacterium*. Ważną rolę odgrywają na tym etapie węglowodany nietrawione przez układ pokarmowy [75].

Trzecim istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój mikrobioty jelitowej jest zachwianie jej równowagi spowodowane wczesnym zastosowaniem antybiotyków. Niemowlęta, u których zastosowano antybiotykoterapię, wykazują zwiększoną liczbę osobników z populacji *Proteobacteria* i obniżoną bakterii z typu *Actinobacteria*. Zmniejsza to również zróżnicowanie mikrobioty jelitowej, a to z kolei zwiększa ryzyko infekcji bakteriami antybiotykkoopornymi [75]. Zastosowanie antybiotyków u niemowląt niesie za sobą zarówno krótko-, jak i długoterminowe konsekwencje. Zmiany w składzie mikrobioty jelita utrzymują się powyżej sześciu miesięcy i opóźniają jej dojrzewanie. Wczesna antybiotykoterapia prowadzi do znaczących zmian w strukturze mikrobioty jelitowej, a także wpływa na jej zdolności metaboliczne oraz zakłóca jej równowagę. Według raportów epidemiologicznych może się to również przyczyniać do rozwoju chorób o podłożu alergicznym oraz autoimmunologicznym. U niemowląt leczonych antybiotykami odnotowuje się zwiększone ryzyko wystąpienia chorób, takich jak: choroba zapalna jelit, astma oraz alergia, a także otyłość i cukrzyca [79].



Ryc. 1. Różnice w składzie mikrobioty jelitowej w zależności od rodzaju porodu, sposobu karmienia oraz stosowanej diety - schemat. Na podstawie [75], licencja Creative Commons Attribution License nr CC BY-NC-ND 4.0

Okolo trzeciego roku życia mikrobiota jelitowa stabilizuje się i pozostaje stosunkowo niezmienna przez resztę życia. Kompozycja mikrobioty zmienia się z początkowo tlenowej na beztlenową. Wyróżnia się dwa typy dojrzałej mikrobioty dolnego odcinka układu pokarmowego, które są zależne od nawyków żywieniowych. W przypadku diety tradycyjnej, bogatej w błonnik i węglowodany złożone, dominującymi mikroorganizmami jelita grubego są bakterie *Prevotella* i *Firmicutes* [75]. Według innej klasyfikacji, dieta tradycyjna została zastąpiona śródziemnomorską, która jest przykładem zbilansowanej, zdrowej diety. Jest ona bogata w jednonienasycone i wielonienasycone kwasy tłuszczowe, dużą zawartość polifenoli i innych antyoksydantów, błonnika oraz węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym. Białko roślinne przeważa w niej nad zwierzęcym. Natomiast dieta zachodnia charakteryzuje się dużą zawartością białka zwierzęcego, cukrów prostych i tłuszczu oraz niską zawartością błonnika. Taka dieta znacząco zmniejsza populację cennych bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Eubacterium* oraz promuje rozwój *Bacteroides* i *Enterobacterium*. Dieta zachodnia może predysponować do powstawania chorób zapalnych i chorób układu krążenia, a także powiązana jest z wytwarzaniem nitroزامin promujących nowotworzenie. Utrzymanie zbilansowanej diety jest podstawowym elementem zdrowia człowieka, a zmiany w diecie mogą powodować duże, przejściowe modyfikacje składu mikrobioty jelitowej zachodzące nawet w przeciagu 24 godzin [69].

OŚ JELITO-MÓZG

Układ pokarmowy odbiera sygnały zarówno z ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jak i przekazuje mu informacje na temat aktualnego stanu fizjologicznego. Tę dwukierunkową komunikację nazwano osią jelito-mózg (GBA, gut-brain axis). Na GBA składa się OUN (w tym mózg i rdzeń kręgowy), autonomiczny układ nerwowy, jelitowy układ nerwowy (ENS, enteric nervous system) oraz oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, hypothalamic pituitary adrenal). W ostatnich latach zauważono jednak, że również mikrobiota jelitowa może odgrywać ważną rolę w połączeniu układu pokarmowego z mózgiem [5].

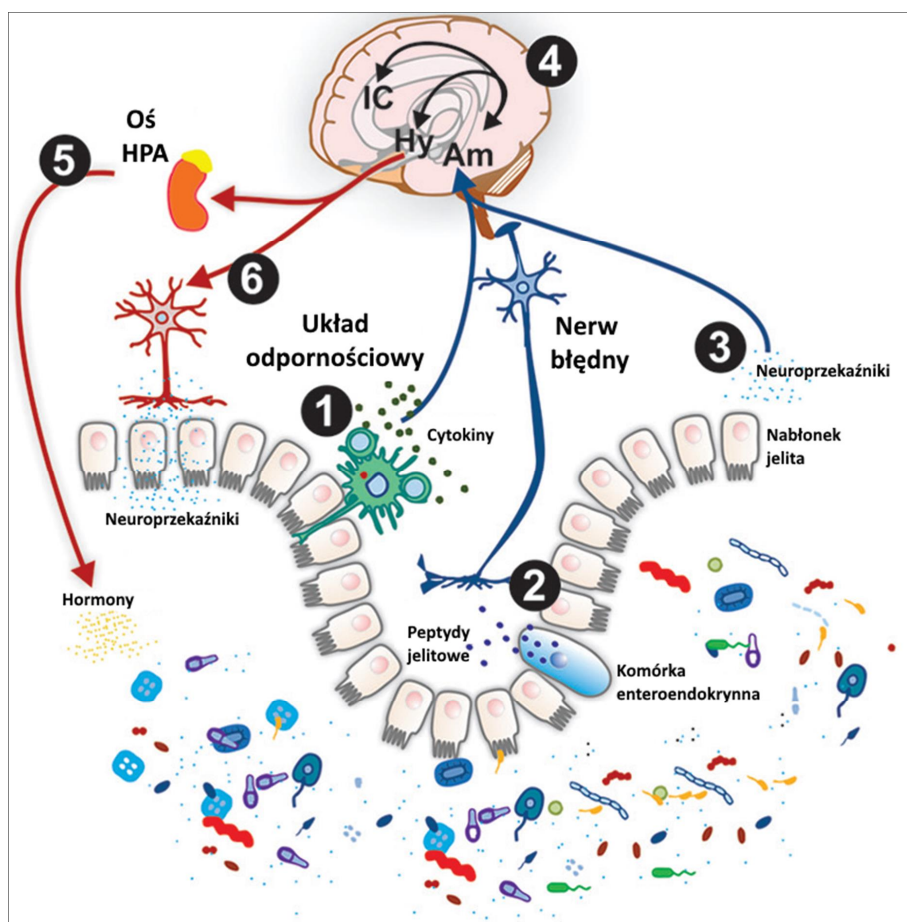
Rola GBA polega na integracji funkcji jelita oraz połączeniu ośrodków emocjonalnych i poznawczych mózgu z obwodowymi funkcjami jelita i procesami, takimi jak: aktywacja odporności, przepuszczalność jelita, odruch jelitowy oraz przekaznictwo enteroendokryne [14]. GBA odgrywa znaczącą rolę zarówno w kształtowaniu zachowania, jak i rozwoju OUN [28]. W ostatnich latach pojawiły się informacje o korelacji składu mikrobioty jelitowej z rozwojem zaburzeń lękowych i depresyjnych. Zakłócenia w składzie mikrobioty mogą też leżeć u podstaw patogenezy autyzmu, gdyż zauważono, że nasilenie dysbiozy jest proporcjonalne do nasilenia objawów.

Szlaki, za pośrednictwem których odbywa się komunikacja na osi jelito-mózg, można podzielić na neuronalne, humoralne i immunologiczne. Zarówno w warunkach

fizjologicznych, jak i w stanach chorobowych mikrobiota jelitowa może wpływać na OUN [78]. Jedną z dróg neuronalnych jest przekazywanie informacji do OUN przez aferentne włókna nerwu błędnego (VN, vagal nerve) oraz ENS. Aktywacja VN jest głównym elementem mechanizmu umożliwiającego mikrobiocie i probiotykom wpływanie na funkcjonowanie OUN [18]. ENS jest zbudowany z gęstej sieci neuronów umiejscowionej w ścianie układu pokarmowego i reaguje na neuroprzekazniki oraz inne cząsteczki sygnałowe [5]. Przekaznictwo enteroendokryne zachodzi za pośrednictwem neuropeptydów wytwarzanych przez EEC, takich jak: PYY, neuropeptyd Y (NPY), cholecystokina (CCK) oraz GLP-1/2 [28]. Aktywacja układu nerwowego może następować również z udziałem układu odpornościowego. Komórki odpornościowe mogą wytwarzać różne neuroprzekazniki i czynniki, które informują mózg o zmianach zachodzących w ciele i wpływają na plastyczność układu nerwowego regulując nastrój i zachowanie [24].

Na rycinie 2 przedstawiono schemat osi jelito-mózg, na którą składają się drogi pośrednie i bezpośrednie. Niebieskie strzałki symbolizują trzy ścieżki aferentne. W pierwszej (1) limfocyty w odpowiedzi na obecność mikrobioty jelitowej mogą wydzielać cytokiny o działaniu endokrynnym lub parakrynnym. W drugiej (2) zakończenia neuronów czuciowych, takich jak nerw błędny, mogą być aktywowane przez peptydy jelitowe wydzielane przez EEC. Natomiast w trzeciej (3) neuroprzekazniki lub ich prekursorzy syntetyzowane przez mikrobiotę jelitową, mogą docierać do nabłonka jelitowego i wywierać efekty endokryne i parakryne. Czwarta strzałka (4) przedstawia sygnał, który po dotarciu do pnia mózgu (np. jądra pasma samotnego) jest przekazywany do wyodrębnionej sieci neuronalnej, składającej się z ciała migdałowatego oraz kory wyspy, których zadaniem jest integracja informacji z trzewi. Następnie aktywacja podwzgórze rozpoczyna przekaznictwo eferentne oznaczone czerwonymi strzałkami. Kortykosteroidy wydzielone za sprawą aktywowanej osi HPA (5) mogą modulować skład mikrobioty jelita. Natomiast aktywacja eferentnych neuronów (6) może powodować aktywację cholinergiczną ścieżki przeciwzapalnej oraz/lub układu współczulnego, powodując uwolnienie klasycznych neuroprzekazników, które mogą bezpośrednio wpływać na kompozycję mikrobioty [56].

Większość badań skupiających się na roli mikrobioty jelitowej w funkcjonowaniu OUN przeprowadzana jest na trzy sposoby. Najczęściej wykonuje się badania porównawcze między zwierzętami naturalnie skolonizowanymi i zwierzętami GF, które są pozbawione mikrobioty towarzyszącej. Stosuje się również probiotyki i antybiotyki, a także celowe zakażenie wybranymi gatunkami mikroorganizmów lub ich międzygatunkową transplantację. Badania na zwierzętach GF wykazują jednoznacznie, że kolonizacja jelita przez mikroorganizmy komensalne jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i dojrzewania zarówno ENS, jak i OUN. Brak mikrobioty jelitowej wiąże się z zachwianą ekspresją i aktywnością neuroprzekazników obu układów nerwowych. Skolonizowanie zwie-



Ryc. 2. Szlaki komunikacyjne między układem pokarmowym a mózgiem; Am – ciało migdałowate, IC – kora wyspy, Hy – podwzgórze. Na podstawie [56], licencja Creative Commons Attribution License nr CC BY 3.0

rząt GF naturalnie zasiedlającymi je mikroorganizmami przywraca stan fizjologiczny. Badania na zwierzętach GF wykazały również wpływ mikrobioty na podatność na stres i zaburzenia lękowe, a także jej zdolność do regulacji aktywności osi HPA. Ponadto, u zwierząt GF odnotowano zaburzenia pamięci przypisywane zachwianiu ekspresji mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), który jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na pamięć. Poza tym mikrobiota jelitowa odgrywa rolę w modulacji układu serotonergicznego przez zwiększony obrót serotoniną i wpływa na stężenie powiązanych z serotoniną metabolitów w układzie limbicznym zwierząt GF [14].

NERW BŁĘDNY

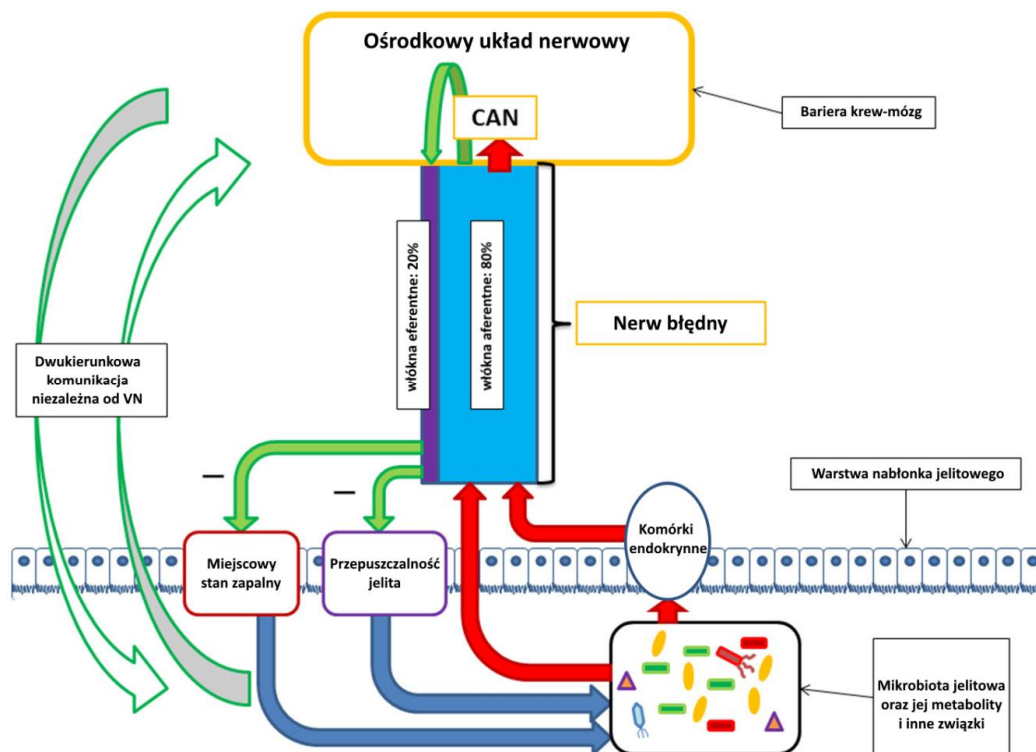
Ze względu na funkcje nerwy można podzielić na trzy typy: ruchowe, czuciowe i mieszane. Nerwy mieszane są zbudowane zarówno z włókien ruchowych (eferentnych) jak i czuciowych (aferyentnych), ale także autonomicznych – penetrujących narządy wewnętrzne. Przykładem nerwu mieszanego jest już wspomniany nerw błędny, który jest dziesiątym i najdłuższym z dwunastu nerwów czaszkowych. W jego przebiegu wyróżnia się aż cztery odcinki:

główny, szyjny, piersiowy i brzuszny. Gałęzie odcinka piersiowego i brzuszego VN zaopatrują przywspółczulnie i czuciowo większość niezbędnych do życia narządów klatki piersiowej i jamy brzusznej, takich jak: płuca, serce, żołądek, wątroba czy nerki [8]. Nerw ten odgrywa też niezwykle ważną rolę w unerwieniu układu pokarmowego. Jego funkcja autonomiczna polega na regulacji homeostaticznej metabolizmu za pomocą osi neuroendokrynno-immunologicznej, wpływając na ilość spożywanego pokarmu, regulację trawienia, podtrzymywanie bariery jelito-krew i stymulację odporności. Włókna eferentne VN łączą się z neuronami jelitowego układu nerwowego w błonie podśluzowej i zewnętrznej warstwie mięśniowej jelita. Ich funkcją jest regulacja napięcia mięśni gładkich układu pokarmowego. Włókna aferyentne VN unerwiają układ pokarmowy poprzez zakończenia w blaszce właściwej oraz śluzówce mięśniowej. Przekazują informacje z chemoreceptorów przełyku, żołądka oraz jelit dotyczące obecności hormonów, peptydów wydzielanych przez komórki nabłonkowe i neuroendokrynne oraz składników odżywczych [70]. Zakończenia aferyentne dzielą się na trzy rodzaje – pierwsze są umiejscowione w szczycie kosmków jelitowych, drugie układają się wokół gruczołów lub krypt jelitowych poniżej połączenia kosmków

z kryptami, a trzecie – wzdłuż gruczołów żołądkowych przednich. Są zarówno chemo- jak i mechaniczne, a chemoreceptory VN są najprawdopodobniej zaangażowane w komunikację między mikrobiotą układu pokarmowego a mózgiem przez wykrywanie SCFA i hormonów jelitowych. VN może więc odbierać informacje na temat aktualnej sytuacji w układzie pokarmowym i przekazywać je do mózgu. Następnie, po integracji sygnału w OUN dochodzi do odpowiedzi. Czasami, z powodu zaburzeń w składzie mikrobioty jelitowej, odpowiedź może być nieodpowiednia i sprzyjać rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych [10]. Zakończenia VN mogą także wykrywać mediatory zapalne wydzielane do światła jelita i przekazywać te informacje do pnia mózgu, powodując cholinergiczną supresję obwodowych cytokin zapalnych na drodze włókien eferentnych VN [64].

Jak przedstawiono na Rycinie 3, komunikacja między OUN a mikrobiotą jest dwukierunkowa. Aferentne włókna VN mogą być stymulowane bezpośrednio przez mikrobiotę i jej metabolity lub pośrednio za sprawą komórek endokrynych jelita. Włókna te oddziałują na OUN za pośrednictwem centralnych ośrodków autonomicznych (CAN, central autonomic network) i mogą stymulować włókna eferentne poprzez odruch zapalny. Włókna eferentne VN mogą natomiast zmniejszać stan zapalny układu pokarmowego oraz przepuszczalność jelita przez wzmocnienie TJ. Działanie włókien eferentnych VN może więc pośrednio modulować skład mikrobioty [10].

Ponieważ VN nie przekracza warstwy nabłonkowej, nie ma on bezpośredniego kontaktu z mikroorganizmami bytującymi w jelicie. W związku z tym jego włókna odbierają pośrednie sygnały wysyłane przez mikrobiotę za pośrednictwem wytwarzanych przez nią związków i metabolitów. Mogą one działać neuroaktywnie jak np. kwas gamma-aminomasłowy (GABA, gamma-aminobutyric acid), serotonina, dopamina, czy acetylocholina. Związki te mogą też oddziaływać lokalnie – na ENS, ale niektóre z tych związków docierają także do mózgu przez krwiobieg i narządy okołokomorowe mózgu. W badaniu na szczurach wykazano, iż podanie *Lactobacillus johnsoni* do dwunastnicy zwiększa aktywność VN w żołądku. W innym przypadku zdrowe myszy, którym przez długi czas podawano *Lactobacillus rhamnosus*, wykazywały zmiany w poziomie ekspresji GABA w mózgu oraz wzrost ilości GABA w korze zakrętu obręczy, a także obniżoną zawartość tego związku w hipokampie, ciele migdałowatym i miejscu sinawym. U myszy tych odnotowano również obniżoną ilość kortykosteronu wydzielanego w odpowiedzi na stres oraz mniejszy odsetek zachowań depresyjnych i stanów lękowych. Efekty te nie utrzymywały się po wykonaniu wagotomii (przecięcie włókien VN). Uważa się więc, że *L. rhamnosus* może mieć zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach o podłożu stresowym. Potwierdza się również udział nerwu błędnego w oddziaływaniu mikrobioty jelitowej na nastrój i zachowanie. Aktywacja włókien aferentnych VN przez mikroorganizmy została również wykazana w badaniu



Ryc. 3. Komunikacja między OUN a mikrobiotą jelita za pośrednictwem nerwu błędnego – schemat; CAN – centralne ośrodki autonomiczne. Na podstawie [10], licencja Creative Commons Attribution License nr CC BY 4.0

wykorzystującym c-fos, jako marker aktywacji neuronalnej w celu mapowania dróg nerwowych w mózgu. Doustne zastosowanie *Campylobacter jejuni* w dawkach subklinicznych spowodowało zmiany w zachowaniu oraz funkcjonowaniu mózgu. Odnotowano aktywację jądra pasma samotnego (NTS, nucleus of solitary tract), czyli miejsca, w którym włókna aferentne VN wstępują do mózgu. Wystąpiły także rozległe projekcje do jądra okołoramieniowego i okołokomorowego, jądra podwzgórza i ciała migdałowatego, które są częścią ośrodkowej sieci autonomicznej mózgu. Sieć ta bierze udział w funkcjach autonomicznych, endokrynych i poznawczych oraz zachowaniu w odpowiedzi na bodźce intero- i eksteroreceptywne, czyli trzewne i powierzchniowe [10].

EEC oddziałują również z VN przez wydzielanie serotoniny i aktywację receptorów 5-HT₃ występujących na włóknach aferentnych VN. Interakcja ta zachodzi również za pośrednictwem hormonów jelitowych, takich jak CCK, GLP-1, PYY, które wpływają na mózg przez aktywację receptorów hormonów anoreksygennych lub oreksygennych włókien aferentnych VN [10].

OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA

Oś HPA jest uznawana za główny efektor koordynujący odpowiedzi adaptacyjne organizmu na bodźce stresowe. Jest ona częścią układu limbicznego, czyli strefy mózgu biorącej udział przede wszystkim w formowaniu pamięci i odpowiedziach emocjonalnych. Stresowe bodźce środowiskowe i fizyczne, a także podwyższona ilość cytokin prozapalnych w organizmie aktywują oś HPA poprzez stymulację wydzielania kortykoliberyny (CRH, corticotropin-releasing hormone) z podwzgórza, a następnie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, adrenokorticotropin hormone) z przysadki. Powoduje to wyrzut kortyzolu i innych glikokortykoidów z kory nadnerczy, które na zasadzie ujemnego sprzężenia mogą hamować oś HPA [49]. Kortyzol jest najważniejszym hormonem stresu i oddziałuje na wiele narządów człowieka [14], ale jego przewlekłe podwyższone stężenie negatywnie wpływa na funkcjonowanie mózgu. Odpowiednikiem kortyzolu u gryzoni jest kortykosteron [30].

Oś HPA bierze udział w dwukierunkowej komunikacji układu neuroendokrynnego z mikrobiotą jelitową. Badania przeprowadzone na myszach GF wykazały, że poporodowa stycność z mikrobiotą jelitową reguluje rozpoczęcie rozwoju osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, a także wpływa na kontrolowaną przez nią odpowiedź stresową [73]. Zwiększoną aktywację osi HPA wielokrotnie odnotowano również u pacjentów cierpiących na depresję. Coraz więcej danych wskazuje, że aktywacja osi HPA przez mikrobiotę może występować także na skutek zwiększonej przepuszczalności jelita i indukowania stanu zapalnego. Niedawno zaproponowano, iż peptydoglikan występujący w ścianie komórkowej większości bakterii może translokować się do mózgu, gdzie wpływa na rozwój mózgu i zachowanie przez aktywację swoistych receptorów rozpoznających wzorce wrodzo-

nego układu odpornościowego. Sugeruje się również, że lipopolisacharyd, składnik zewnętrznej błony bakterii Gram-ujemnych, może w sprzyjających warunkach przekraczać barierę nabłonkową jelita prowadząc do aktywacji osi HPA. Powyższe informacje wskazują, że translokacja i interakcja składników bakteryjnych oraz ich wpływ na układ odpornościowy i oś HPA może mieć duże znaczenie w patofizjologii chorób OUN [26].

MIKROGLEJ I CYTOKINY

Mikroglejem nazywamy komórki odpornościowe odgrywające rolę wrodzonego strażnika OUN, które wykrywają nawet najmniejsze zmiany w występujących w nim cząsteczkach i ich lokalizacji. Jest on głównym regulatorem stresu i stanu zapalnego układu nerwowego. Komórki mikrogleju stanowią 5–12% wszystkich komórek mózgu, są bardzo rozgałęzione i wyjątkowo plastyczne. Aktywowane komórki mikrogleju ekspresyjnie na swojej powierzchni receptory cytokin i chemokin, które mogą oddziaływać z obwodowymi komórkami odpornościowymi, a także receptory neuroprekaźników. Aktywowanie poszczególnych receptorów może wywołać odpowiedź zapalną lub nabywanie fenotypu neuroprotektynowego. Zrozumienie, w jaki sposób mikroglej reaguje na różne neuroprekaźniki może być pomocne w kontrolowaniu ich reaktywności w ostrych uszkodzeniach OUN, a także w leczeniu przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych. Cytokiny wspólnie z neuroprekaźnikami i hormonami, odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy układu neuro-immuno-endokrynnego. Cytokiny oraz ich receptory i regulatory zwane układem cytokin występują w całym mózgu, a ich ekspresja jest regulowana od chwili jego rozwoju aż do starzenia. Niemal wszystkie populacje komórek mózgu są wrażliwe na modulację przez układ cytokin. W warunkach fizjologicznych cytokiny biorą udział w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu oraz wpływają na jego plastyczność wskutek translacji bodźców środowiskowych na sygnały molekularne. Cytokiny i chemokiny odgrywają również kluczową rolę w naprawie uszkodzonych tkanek i przywracaniu homeostazy, a także w przekaznictwie między komórkami odpornościowymi. Mobilizacja cytokin i ich chemicznych prekaźników jest niezwykle ważna w obronie organizmu przeciw infekcjom lub uszkodzeniu tkanek. Niemniej, równowaga między stosunkiem cytokin pro- i przeciwzapalnych jest niezwykle delikatna i musi być ściśle regulowana, gdyż jej zaburzenie może spowodować uszkodzenie komórek OUN i negatywnie wpływać na nastrój oraz zachowanie. Komunikacja zachodząca za pośrednictwem GBA polega na złożonej koordynacji wielu czynników. Gdy przekazane sygnały przekroczą BBB, mogą wpływać m.in. na aktywację mikrogleju. Aktywowany mikroglej odgrywa ważną rolę w nadzorze odporności, przycinaniu synaps oraz ich opróżnianiu. Mikroglej wspomaga również wiele codziennych funkcji mózgu, w tym regulację aktywności osi HPA. Następnym jest wydzielenie kortyzolu, który może regulować aktywację mikrogleju oraz wpływać na wydzielanie cytokin i przerzut monocytów z obwodu do mózgu [64].

Mikrobiota jelitowa może wpływać na wybrane populacje, migrację oraz funkcje różnych podgrup komórek odpornościowych. Niektóre grupy mikroorganizmów jelita mogą również modulować wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną na powierzchni śluzówek w czasie infekcji, stanu zapalnego lub reakcji autoimmunologicznej. Zmiany w relacji między nabłonkiem jelitowym, jelitowym układem odpornościowym i mikrobiotą jelita również mogą odgrywać rolę w modulacji układu odpornościowego. Poza ich obronną rolę w OUN, stale aktywne komórki mikrogleju są zaangażowane w reakcje neuronalne na różnych etapach rozwoju i dorosłości, włącznie z przemodelowaniem synaptycznym w celu poprawy przekazywania neuronalnego. Mimo iż mikroglej oddzielony jest BBB, to niedawno wykazano udział mikrobioty jelitowej w dojrzewaniu mikrogleju oraz jego morfologii i funkcji. Natomiast badania na zwierzętach GF wskazują, że brak mikrobioty zwiększa populację mikrogleju, a także defekty w jego rozwoju, stanie aktywacji i różnicowaniu. Innymi konsekwencjami są zmiany w morfologii mikrogleju objawiające się wydłużonymi wyrostkami, większym rozgałęzieniem i liczniejszymi punktami zakończeń, a także grupowaniem połączeń synaptycznych neuronów. Brak mikrobioty jelitowej zmienia także odpowiedź odpornościową na infekcje bakteryjne lub wirusowe. Skolonizowanie jelit zwierząt GF odwraca zmiany w fenotypie mikrogleju [64].

W warunkach homeostatycznych istnieje równowaga czynników pro- i przeciwzapalnych, a mikrobiota stymuluje wydzielanie cytokin i chemokin, które regulują lokalny poziom bakterii jelitowych. Dodatkowo, mikrobiota wpływa na miejscowe odpowiedzi odpornościowe nabłonka, syntetyzuje oraz wydziela neuroprzekaźniki i SCFA, a także wpływa na wydzielanie neuropeptydów i hormonów przez EEC jelit. Peptydy układu pokarmowego, takie jak: grelina, gastryna, oreksyna, galanina, CCK, leptyna i NPY najprawdopodobniej wpływają na obwodową komunikację neuronalną, a także oddziałują ośrodkowo, wpływając m.in. na zachowanie. Obecne hipotezy sugerują, iż cytokiny, chemokiny i przekaźniki endokrynne oraz metabolity bakteryjne mogą przedo-

stawać się do krwioobiegu i układu limfatycznego lub wpływać na przekazywanie neuronalne zachodzące z udziałem włókien aferentnych VN i rdzenia kręgowego. Dzięki temu mogą wpływać na funkcje kontrolowane ośrodkowo, aktywność osi HPA oraz stan zapalny układu nerwowego [64].

NEUROPRZEKAŹNIKI

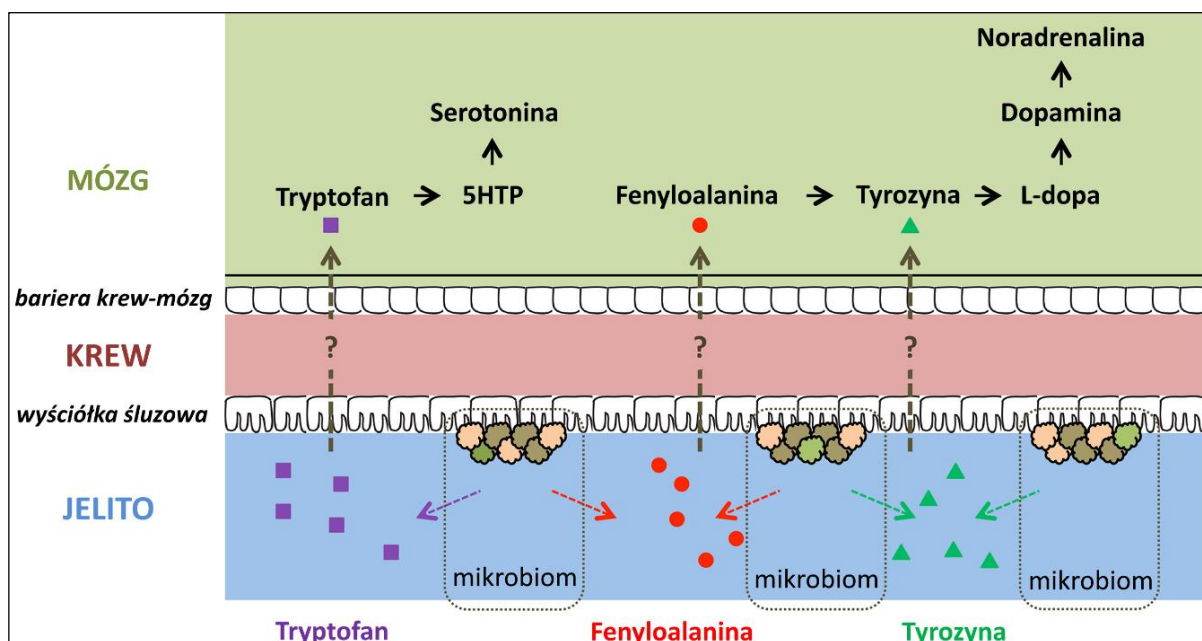
Neuroprzekaźniki są syntetyzowane przez komórki neurosekrecyjne lub neuroendokrynne oraz działają w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym [50]. Mikrobiota jelita również wykazuje zdolność do syntezy substancji neuroaktywnych oraz ich prekursorów i jest to kolejny mechanizm, za pośrednictwem którego mikroorganizmy mogą wpływać na funkcjonowanie OUN i zachowanie człowieka [2]. W Tabeli 2 przedstawiono rodzaje mikroorganizmów jelitowych wydzielających najważniejsze neuroprzekaźniki.

Jak przedstawiono na Rycinie 4, serotonina, dopamina, noradrenalina (a także adrenalina) powstają z monoamin, takich jak 5-hydroksytryptofan i L-dopa. Prekursorami monoamin są aminokwasy obojętne: tryptofan, fenyloalanina i tyrozyna, które są wchłaniane w jelicie i w odróżnieniu od monoamin mogą przekraczać BBB. Tryptofan i fenyloalanina nie są syntetyzowane przez ludzkie komórki, dlatego pozyskuje się je z pożywieniem, a także dzięki ich wytwarzaniu przez mikrobiotę jelitową. Aktywność metaboliczna obecnych w jelicie mikroorganizmów zdolnych do syntezy prekursorów monoamin może więc wpływać na funkcjonowanie mózgu [2].

Wyróżnia się trzy główne katecholaminy, w tym dwie obwodowe: noradrenalinę i adrenalinę oraz działającą ośrodkowo dopaminę. Jak przedstawiono na Rycinie 4, wszystkie katecholaminy wywodzą się z tyrozyny, która przekształcana jest do L-dopy będącej prekursorem dopaminy. Dopamina jest wytwarzana jako pierwsza i działa w OUN, natomiast w tkankach obwodowych jest przekształcana do noradrenaliny i adrenaliny [55]. Dopamina pełni funkcję kontrolną nad motoryką ciała, proce-

Tabela 2. Rodzaje mikroorganizmów jelitowych syntetyzujących wybrane neuroprzekaźniki według [18]

Neuroprzekaźniki	Przykładowe mikroorganizmy
GABA	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>
Noradrenalina	<i>Escherichia, Bacillus, Saccharomyces</i> spp.
Serotonina	<i>Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus</i> spp.
Dopamina	<i>Bacillus</i>
Acetylocholina	<i>Lactobacillus</i>



Ryc. 4. Synteza monoamin i ich prekursorów przez mikrobiotę. 5-HTP – 5-hydroksytryptofan. Na podstawie [2], licencja Creative Commons Attribution License

sami poznawczymi, regulacją hormonalną, a zaburzenia w jej stężeniu wiążą się z chorobami neurodegeneracyjnymi. W warunkach *in vitro*, mikrobiota jelitowa człowieka syntetyzuje nie tylko jej prekursorzy, ale również samą dopaminę w bardzo wysokich stężeniach. Badania na szczurach GF wykazały obniżony obrót dopaminergiczny w OUN i towarzyszące mu zaburzenia lękowe oraz nieprawidłową odpowiedź neuroendokrynną, co wskazuje na udział mikrobioty jelitowej w regulacji układu dopaminergicznego. Dopamina odgrywa również rolę w modulacji układu odpornościowego, a jej obniżony poziom łączy się z nawrotem stwardnienia rozsianego (MS, multiple sclerosis). U osób z MS obniżonemu poziomowi dopaminy towarzyszy zwiększona liczba komórek pomocniczych Th-17 i IL-17. Sugeruje się więc działanie przeciwzapalne dopaminy w MS, gdyż zmniejsza ona wytwarzanie IL-17 w obwodowych komórkach jednokomórkowej krwi u osób z tą chorobą [50].

Serotonina, czyli 5-hydroksytryptamina (5-HT), jest jednym z najważniejszych neuroprzekaźników wpływających na zdrowie psychiczne. Mimo iż jedynie 2% 5-HT znajduje się w OUN, jest ona kluczowa dla jego poprawnego funkcjonowania. Serotonina po aktywacji receptora – 5-HTR jest zwrotnie wychwytywana z przestrzeni synaptycznej z udziałem swoistych transporterów. Zmiany w ilości i/lub aktywności receptorów oraz transporterów 5-HT są powiązane z rozwojem chorób psychicznych, takich jak: zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, schizofrenia, uzależnienia, zaburzenia hiperkinetyczne (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder) oraz spektrum zaburzeń autystycznych (ASD, autism spectrum disorder) [47]. W OUN 5-HT ma szeroki zakres funkcji, rozpoczynając od aktywacji lokomotorycznej i odczuwania bólu do kontroli zachowań związanych

z reprodukcją czy uzależnieniem. Natomiast w układzie pokarmowym 5-HT kontroluje m.in. perystaltykę, wydzielanie różnych substancji i rozszerzanie naczyń krwionośnych. Około 90% 5-HT jest syntetyzowane przez komórki enterochromafinowe jelita w procesie modulowanym przez mikrobiotę jelitową. Ponadto, SCFA promują ekspresję enzymu niezbędnego do syntezy 5-HT, zwiększając znaczenie mikrobioty jelitowej w jej syntezie. Niemal wszystkie obszary mózgu wykazują obecność receptorów 5-HT i są unerwione przez neurony serotonergiczne, ale głównym celem tych dróg aferentnych jest układ limbiczny, w tym hipokamp. Mikrobiota jelitowa moduluje układ serotonergiczny, wpływając zarówno na stężenie 5-HT, jak i ekspresję jej receptorów [50].

GABA jest najistotniejszym neuroprzekaźnikiem hamującym w OUN, niezbędnym do podtrzymania równowagi elektrycznej w OUN. Dzięki zdolności hamowania depolaryzacji błon neuronów, GABA zapobiega ekscytotoksyczności spowodowanej nadmiernym działaniem L-glutaminianu (Glu) oraz wpływa na wrażliwość obwodów neuronalnych [17]. Dysfunkcje w przekaźnictwie GABA powiązane z wieloma chorobami psychicznymi, włącznie ze stanami lękowymi i depresją. Coraz więcej badań wskazuje na zdolność mikrobioty jelitowej do modulacji przekaźnictwa GABA-nergicznego w OUN [55]. Zmiany w szlakach GABA-nergicznych są powiązane z występowaniem MS, gdyż u osób z MS obserwuje się obniżoną ekspresję transporterów GABA w istocie białej oraz w makrofagach występujących w mózgu. Ważnymi regulatorami przekaźnictwa GABA w mózgu są jego transportery. Są one obecne na powierzchni makrofagów i limfocytów, a ich ekspresja zwiększa się podczas aktywacji układu odpornościowego w celu zużycia zewnątrzkomórkowego GABA. Wprawdzie stężenia GABA w mózгах skolonizowanych myszy GF oka-

zały się podobne, to różniły się stężeniem tego związku w osoczu. Potwierdza to, iż GABA wytwarzany przez bakterie jelitowe wpływa na funkcjonowanie mózgu za pośrednictwem VN, lecz sam nie działa bezpośrednio na mózg. Najwydajniejszym „producentem” GABA w jelicie jest *Lactobacillus brevis*. Podawanie myszom *Lactobacillus rhamnosus* zmienia ekspresję receptorów dla GABA w OUN (zwiększa lub zmniejsza w zależności od regionu mózgu). Wskazuje to, iż bakterie regulują przekaznictwo GABA zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym [50].

Glu jest neuroprzekaznikiem pobudzającym w OUN i wpływa na procesy związane z nauką oraz pamięcią [71], a także neuroplastycznością [85]. Kilka szczepów bakteryjnych jest zdolnych do syntezy Glu, w tym wykorzystywane na skalę przemysłową maczugowce: *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* i *Brevibacterium flavum*. Również bakterie mlekowe, takie jak *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* oraz *Lactococcus lactis* są zdolne do syntezy Glu. Transportery Glu pośredniczące w jego absorpcji są umiejscowione w szczytowej warstwie nabłonka układu pokarmowego, głównie w jelicie cienkim, ale również w żołądku. Jelito grube nie odgrywa znaczącej roli w absorpcji aminokwasów. Jedynie niewielka część spożywanego Glu, bo tylko 15–17%, trafia do krążenia wrotnego i nie wpływa na stężenie Glu w osoczu. Zwiększone stężenie Glu w osoczu nie zawsze wpływa na jego zwiększony poziom w tkance mózgowej, gdyż nie może on przekraczać BBB. Dlatego Glu jest syntetyzowany *in situ* w OUN. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego działania Glu obecnego w jelitach na OUN. W nabłonku jelita i/lub neuronach jelitowych wykryto receptory Glu. Wyniki badań nad możliwością pobudzania neuronów jelitowych przez Glu wciąż są sprzeczne, choć udowodniono pośrednią aktywację włókien aferentnych VN. Wyniki te wskazują na rolę komórek enterochromafinowych w wyczuwaniu poziomu Glu przez dolny odcinek układu pokarmowego. Mechanizm ten prowadzi do stymulacji różnych obszarów OUN, w tym kory mózgu, zwoju podstawy mózgu, układu limbicznego i podwzgórza. Warto pamiętać, że zarówno organizmy prokariotyczne, jak i eukariotyczne, mogą przekształcać Glu do GABA z udziałem dekarboksylazy glutaminianowej i w ten sposób wpływać na oś jelito-mózg [53].

HORMONY I PEPTYDY

Peptydy wytwarzane w układzie pokarmowym są uwalniane przez EEC. Istnieją także neuropeptydy, które są wydzielane przez wyspecjalizowane neurony w mózgu, jako cząsteczki sygnałowe wiążące się z receptorami związanymi z białkiem G. Peptydy te docierają do receptorów często występujących w miejscach odległych od miejsca syntezy i są wydajnie metabolizowane przez lokalne enzymy, dzięki czemu nie dochodzi do ich kumulacji w tkankach. Wiele peptydów wykrywanych w OUN jest również obecnych w ENS, gdzie regulują działanie układu pokarmowego [42].

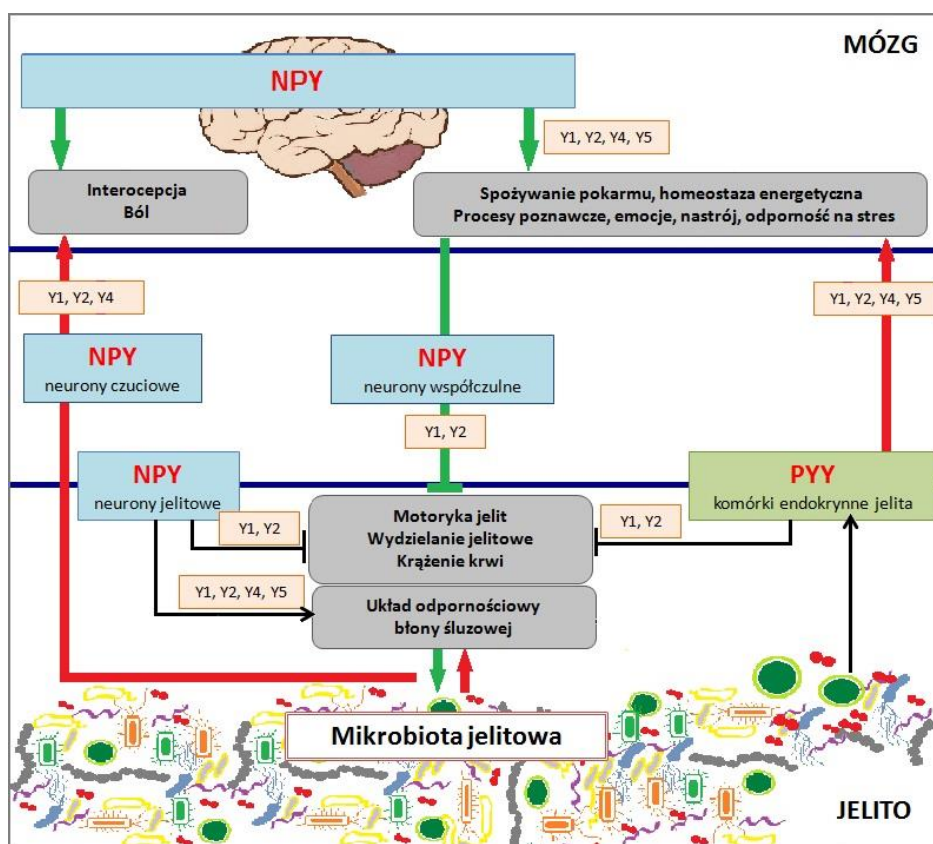
GLP-1 jest hormonem inkretynowym, który reguluje stężenie glukozy we krwi przez spowalnianie opróżniania żołądka, zwiększanie wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu z trzustki [57]. Wpływa on również na aktywność osi HPA oraz ogólną odpowiedź na stres. W mózgu GLP-1 jest obecny w NTS i opuszce węchowej, ale jego receptory wykryto także na powierzchni włókien aferentnych VN, których aktywacja najprawdopodobniej stymuluje NTS. Ponieważ NTS ma połączenie z jądrem okołokomorowym podwzgórza można by uznać, że działanie GLP-1 ogranicza się do regulacji przyjmowania pokarmu zależnego od VN. Okazuje się jednak, że nieprawidłowości i deficyty poznawcze, podobne do występujących u osób z depresją, występują często u osób ze stwierdzonymi zaburzeniami metabolicznymi. Chorzy na cukrzycę mają dwukrotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania na zaburzenia lękowe i depresję w porównaniu do ogólnej populacji, co może wynikać z obniżonego poziomu GLP-1 [44]. Badanie przeprowadzone na myszach z cukrzycą typu 2 wykazało, że stany lękowe są tłumione dzięki agonistom receptora GLP-1. Co więcej, przewlekła stymulacja receptorów GLP-1 wywołuje działanie przeciwdepresyjne u szczurów, a także zwiększa neurogenezę w hipokampie. Lokalizacja receptorów GLP-1 w osi jelito-mózg podkreśla znaczenie mikrobioty w modulacji aktywności GLP-1 w ośrodkowej regulacji homeostazy energetycznej, która może wpływać na rozwój depresji i zaburzeń lękowych związanych z zaburzeniami metabolicznymi [42].

Na rodzinę neuropeptydów Y składają się: NPY, PYY oraz peptyd trzustkowy (PP, pancreatic peptide). NPY jest neuroprzekaznikiem, któremu z powodu dużego wpływu na funkcjonowanie mózgu, przypisuje się udział w osi jelito-mózg. NPY kontroluje procesy zapalne, odczuwanie bólu, emocje, nastrój, procesy poznawcze, odporność na stres, a także pobieranie pokarmu i homeostazę energetyczną. Jak zobrazowano na Rycinie 5, NPY wydzielany jest przez neurony jelitowe, podstawowe neurony aferentne i neurony współczulne oraz w OUN. Poszczególne receptory pośredniczą w działaniach wywieranych przez peptydy NPY i PYY na oś jelito-mózg. NPY jest neuropeptydem, który w największych ilościach występuje w mózgu i jest obecny od rdzenia przedłużonego aż do kory mózgu. Jego rolę w komunikacji jelita z mózgiem potwierdzają liczne receptory NPY (Y_1 , Y_2 , Y_4 oraz Y_5) na wszystkich poziomach GBA (Rycina 5) [34]. Coraz więcej danych wskazuje na udział obecnego w mózgu NPY w rozwoju chorób, takich jak zaburzenia lękowe i depresja. Przekaznictwo od NPY ma również wpływ na procesy neurogenezy, neuroprotekcji i stanów zapalnych układu nerwowego. Odkryto także, że receptor Y_4 , który jest aktywowany głównie przez obwodowy PP moduluje zaburzenia lękowe u gryzoni. PP prawie 100 razy silniej aktywuje Y_4 w porównaniu z NPY, co sugeruje, iż receptory PP/ Y_4 mogą być ważną ścieżką komunikacji jelito-mózg w patogenezie zaburzeń lękowych i depresji [42].

CCK odgrywa istotną rolę w kontroli opróżniania żołądka i skurczów woreczka żółciowego, a także w wydzielaniu enzymów trzustkowych i hamowaniu apetytu. Działa

on przez receptory CCK_1 i CCK_2 związane z białkiem G, wpływając na poziom neuroprzebieżników, takich jak: GABA, glutaminian, dopamina, czy acetylocholina. CCK występuje również w znacznych ilościach w układzie nerwowym. W obszarach układu limbicznego CCK współwystępuje z receptorami serotoniny, które biorą udział w regulacji nastroju. CCK_1 występuje głównie na obwodzie, m.in. w zakończeniach włókien aferentnych VN, a CCK_2 w mózgu. Wpływ CCK na zachowanie emocjonalne następuje przez aktywację receptorów CCK_2 w układzie limbicznym, głównie w podstawnobocznej części ciała migdałowatego i do pewnego stopnia również w obszarach kory i hipokampu. Zarówno badania na gryzoniach, jak i ludziach wykazują pozytywną korelację między poziomem CCK a częstszym występowaniem stanów lękowych. Podawanie CCK do mózgu szczurów wywołuje u nich wzrost BDNF, sugerując tym samym wpływ CCK na neuroplastyczność mózgu. Przekaznictwo na drodze CCK jest modulowane przez mikrobiotę jelitową. Otyłe gryzonie, u których odnotowano drastyczne zmiany w składzie mikrobioty mają obniżoną odpowiedź na CCK w zwoju dolnym nerwu błędnego, a także obniżone przekazywanie od CCK w mózgu. Hamowanie aktywności receptorów CCK_1 u myszy obniża aktywność neuronów NTS, wskazując na hamowanie aktywności włókien aferentnych VN. Modulacja wydzielania CCK przez mikrobiotę jelitową może więc wpływać na rozwój depresji i zaburzeń lękowych [42].

CRH jest hormonem odgrywającym główną rolę w odpowiedzi organizmu na stres. Jest on wydzielany przez neurony efektorowe, które pośredniczą w neuronalnej kontroli wydzielania ACTH z przysadki. ACTH przedostaje się następnie do układu krążenia i powoduje wydzielanie kortyzolu z nadnerczy. Oprócz podwzgórza, CRH i jego receptory obecne są w kilku obszarach układu limbicznego, a także w jelicie. W dolnym odcinku układu pokarmowego CRH występuje głównie w komórkach enterochromafinowych jelita grubego, błony podśluzowej i blaszki właściwej. Receptory CRH występują na neuronach GABA-nergicznych, glutaminergicznych oraz dopaminergicznych i dlatego hormon ten może modulować odpowiedź katecholaminergiczną na stres przez aktywację neuronów noradrenalinowych lub regulację syntezy i wydzielania adrenaliny w nadnerczach. Prawidłowe działanie receptorów CRH jest niezbędne do aktywacji endokrynnej odpowiedzi na stres. Jednak, gdy odpowiedzi te stają się częstsze, mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń związanych ze stresem, w tym zaburzeń lękowych i depresji. Brak receptorów CRH osłabia odpowiedź osi HPA na stres, a także wzmacnia jego działanie przeciwdepresyjne i łagodzące stany lękowe. Natomiast ich nadmiar powoduje u ludzi zachowania depresyjne i lękowe. Stosowanie antydepresantów stabilizuje wydzielanie CRH i poziom jego receptorów, a to prowadzi do remisji



Ryc. 5. Miejsca syntezy NPY i PYY oraz ich wpływ na funkcjonowanie osi jelito-mózg za pośrednictwem receptorów Y. Zielone strzałki symbolizują drogi eferentne, a czerwone aferentne, strzałki zakończone kreską wskazują na inhibicję danej funkcji. Na niebiesko zaznaczono miejsca syntezy NPY, a na zielono PYY. Na podstawie [34], zmodyfikowano

depresji. Mikrobiota jelitowa może wpływać na przekazanie od CRH, a aktywacja osi HPA za sprawą CRH także jest zależna od mikrobioty jelitowej [42].

DYSBIOZA MIKROBIOTY JELITOWEJ I JEJ ZNACZENIE W PATOGENEZIE CHOROÓB OUN

Ocenia się, że u 70–90% pacjentów z chorobami zapalnymi jelit występują objawy depresji klinicznej i stany lękowe [51]. Mimo iż choroby neuropsychiatryczne i neurodegeneracyjne uważane są za choroby OUN, to na funkcjonowanie mózgu wpływa fizjologia całego organizmu człowieka. Dlatego przy rozpatrywaniu tych chorób należy brać pod uwagę wpływ czynników spoza układu nerwowego. Jak już wspomniano, zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej mogą odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu tych schorzeń. Można wyróżnić trzy typy zależności występujących między stanem mikrobioty jelitowej a patogenizacją chorób OUN:

- zmiany ilościowe w populacjach konkretnych gatunków mikrobioty jelita mogą być przyczyną zmian w poziomie neuroprzekazników w mózgu, przyczyniając się do rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych;
- to choroby OUN mogą indukować zmiany ilościowe i/lub jakościowe wśród swoistych dla jelita gatunków, prowadząc do nasilenia objawów;
- zmiany w stężeniach neuroprzekazników i składzie mikrobioty jelitowej mogą zachodzić jednocześnie, ale nie są ze sobą powiązane.

Autorki skupiły się jednak w głównej mierze na pierwszym założeniu, zgodnie z którym zmiany w mikrobiocie jelitowej prowadzą do nieprawidłowości w funkcjonowaniu OUN.

DEPRESJA

Według Światowej Organizacji Zdrowia depresja jest najczęstszą chorobą psychiczną zapoczątkowywaną przez wiele czynników społecznych, psychologicznych oraz biologicznych [80]. Objawy depresji dzielą się na somatyczne i psychiczne. Do pierwszych zalicza się zaburzenia snu, utratę lub przyrost masy ciała oraz nadpobudliwość lub otępienie. Zaburzenia psychiczne dotyczą: trudności ze skupieniem, odczuwania smutku, utraty zdolności odczuwania przyjemności, a także myśli samobójcze [81].

Coraz więcej badań wskazuje, iż depresja wiąże się ze zmniejszoną różnorodnością i liczbą mikroorganizmów bytujących w dolnym odcinku układu pokarmowego [7, 37]. Porównanie składu mikrobioty jelitowej zdrowych osób z osobami z zaburzeniami depresyjnymi wykazało zmiany w liczbie różnych gatunków spośród bakterii jelitowych z typów *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* oraz *Actinobacteria* [81]. Jednym z najważniejszych dowodów na potwierdzenie zależności między składem mikrobioty a depresją było badanie, w którym przeprowadzono transplantację mikrobioty pacjentów ze stwierdzoną

depresją do jelit myszy GF lub szczurów o zubożonym składzie mikrobioty. Wykazano w nim zmiany w zachowaniu badanych zwierząt skorelowane z depresją i zaburzeniami lękowymi występującymi u ludzi oraz cechami fizjologicznymi charakterystycznymi dla depresji. Przez dwanaście kolejnych tygodni te same szczury poddano dalszemu eksperymentowi podając im kolejne dawki materiału transplantacyjnego, co spowodowało wzrost poziomu kinureniny w osoczu oraz stosunku kinureniny do tryptofanu (świadczącego o zaburzonym metabolizmie tryptofanu i aktywacji układu immunologicznego). Aktywację przemian tryptofanu do kinureniny obserwuje się w stanach, takich jak: nowotwory, stany zapalne, cukrzyca, a także w chorobach OUN [39, 84].

Jak wspomniano wcześniej, mikrobiota jelitowa może regulować aktywność osi HPA i tym samym przyczyniać się do rozwoju depresji. Zaobserwowano, iż osoby dotknięte tą chorobą wykazują nadmierne wytwarzanie kortyzolu oraz zwiększone stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym [21]. Potwierdzono to w badaniu na myszach GF, u których odnotowano hiperaktywność osi HPA w odpowiedzi na stres. Działanie to odwrócono w wyniku kolonizacji jelit badanych zwierząt bakterią *Bifidobacterium infantis* [74]. Bakteria ta nazywana jest „psychobiotykiem” dzięki działaniu przeciwdepresyjnemu i występuje w preparatach probiotycznych. Na podstawie badań na szczurach stwierdzono, iż zastosowanie *B. infantis* prowadzi do relaksacji procesów neuronalnych, a w konsekwencji do złagodzenia zaburzeń zachowania i ustabilizowania odpowiedzi odpornościowej oraz poziomu noradrenaliny w mózgu [25]. W innym badaniu wykazano, iż szczury, którym podawano *Lactobacillus helveticus* oraz *Bifidobacterium longum* odczuwały obniżony poziom lęku [20]. To samo badanie powtórzono u zdrowych ludzi, którym podawano mieszanke probiotyku złożoną z obu tych gatunków przez 30 dni. Testy oceniające stan psychiczny wykazały obniżony poziom stresu i zmniejszoną zawartość wolnego kortyzolu w moczu w porównaniu do grupy placebo [54]. Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu u myszy *Lactobacillus rhamnosus*, który również wykazuje działanie łagodzące objawy depresji i zaburzeń lękowych [12].

Zmiany w mikrobiocie jelita mogą jednak następować również z powodu depresji i stresu, zwiększając lub zmniejszając liczby bytujących tam mikroorganizmów. Dotyczy to zwiększonej liczby bakterii z rodzaju *Actinobacteria* i *Proteobacteria*, natomiast bakterie typu *Bacteroidetes* i *Firmicutes* wykazują zmienne tendencje. Oznacza to, iż stres i depresja mogą poprzedzać zmiany w składzie mikrobioty jelitowej oraz aktywności osi HPA i wydzielaniu kortyzolu [81].

Spektrum zaburzeń autystycznych

ASD odnosi się do grupy zaburzeń rozwoju układu nerwowego zapoczątkowanych w dzieciństwie. Charakteryzuje się zaburzeniem interakcji społecznych i komunikacji, a także ograniczonym i powtarzalnym

zachowaniem. Do ASD zaliczono m.in. uznawane wcześniej za odrębne choroby – autyzm i zespół Aspergera. Etiologię ASD przypisuje się zarówno czynnikom genetycznym, jak i środowiskowym [72].

Zaburzenia funkcji układu pokarmowego często współwystępują z ASD, co jest pierwszym wskaźnikiem związku mikrobioty jelitowej z rozwojem choroby. Nawet do 70% dzieci ze stwierdzonym ASD ma objawy podobne do występujących w zespole jelita drażliwego, czyli biegunkę, zaparcia, wymioty, refluks, dyskomfort lub ból brzucha, gazy i nietypowo cuchnący stolec [22]. Dzieci ze zdiagnozowanym ASD mają zmieniony skład mikrobioty jelitowej, dotyczy to zwłaszcza zmniejszenia liczby bakterii z typu *Bifidobacteria* oraz zwiększenia liczby bakterii należących do *Lactobacilli* i *Bacteroidetes* [51]. Pod koniec lat 90. ub.w. zaobserwowano, iż po wielokrotnym zastosowaniu antybiotyków u dzieci z regresywną postacią autyzmu występują pozytywne zmiany neurobehawioralne. Zasugerowano więc *Clostridium tetani*, jako czynnik sprawczy autyzmu [9]. Powyższą hipotezę łączącą *Clostridium* z ASD wiąże się z ich zdolnością do syntezy toksyn prowadzących do stanów chorobowych. Dotyczy to *Clostridium tetani*, a także *Clostridium perfringens*, natomiast wiele bakterii z rodzaju *Clostridium* sprzyja utrzymaniu prawidłowej mikrobioty jelitowej. Hipotezę potwierdzono w innym badaniu, w którym dzieci z regresywną postacią autyzmu były leczone wankomycyną [66], antybiotykiem przeciwdziałającym *Clostridium*. Zauważono znaczącą poprawę objawów neurobehawioralnych, lecz korzystne działanie miało po odstawieniu antybiotyku. Powodem mógł być nawrót *Clostridium* związany z ich zdolnością do formowania form przetrwalnikowych niewrażliwych na działanie antybiotyku. Niestety badanie to było otwarte, bez próby ślepej, co poważnie ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników [22].

Dysbioza jelita może doprowadzić do ogólnoustrojowego stanu zapalnego spowodowanego nadmierną aktywacją pomocniczych limfocytów Th1 i Th17, prowadząc do uaktywnienia obwodowych komórek odpornościowych do działania w OUN. Zaburzenie homeostazy w jelitach może również wywoływać zmiany w przepuszczalności BBB, która jest zwiększona w ASD. Niektóre badania nad ASD wskazują na wczesną aktywację układu immunologicznego spowodowaną przewlekłym stanem zapalnym i rozregulowaniem syntezy cytokin. W modelach zwierzęcych wykazano, iż ogólnoustrojowy stan zapalny spowodowany podaniem lipopolisacharydu wywołuje zmiany w zachowaniu i uszkadza BBB [72].

Pewne grupy bakterii występujące w układzie pokarmowym chorych na ASD są powiązane z syntezą neurotransmiterów. Niektóre z nich mogą wpływać na stężenie tryptofanu i 5-HT, a także metabolitu serotoniny, czyli kwasu 5-hydroksyindolooctowego. Sugeruje to, iż obecność tych grup bakterii zmienia syntezę związków ze szlaku przemian serotoniny. Obserwowane

zjawisko ma związek ze zwiększoną obecnością *Erysipelotrichaceae*, *Clostridium lituseburnense* i *Terrisporobacter*, które obniżają stężenie tryptofanu. Podwyższone stężenie serotoniny w płynie z biopsji jelita grubego jest natomiast związane z obecnością *Lachnoclostridium boltea*, *Lachnoclostridium hathewau* i *Flavonifractor plautii*. Zauważono znaczącą korelację między wytwarzaniem cytokin a obecnością bakterii jelitowych typowych dla chorych na ASD, m.in. odnotowano znaczącą liczbę *C. lituseburnense* i *L. hathewayi* [52].

Innym zaproponowanym mechanizmem patogenezy ASD jest rozregulowanie metabolizmu aminokwasów, a zwłaszcza glutaminianu, który działa jako neuroprzekaznik i może wpływać na funkcjonowanie OUN. Ze względu na rolę glutaminianu w rozwoju mózgu sugeruje się jego udział w powstawaniu ASD. Dzieci ze stwierdzonym ASD mają obniżone stężenia glicyny, seryny, treoniny, alaniny, histydyny i aminokwasów glutamylowych, co wskazuje na zmieniony metabolizm aminokwasów [22].

Mimo licznych badań nie można jednoznacznie stwierdzić, co jest przyczyną występowania ASD, lecz jak przedstawiono, dysbioza dolnego odcinka układu pokarmowego może wpływać na nasilenie objawów.

SCHIZOFRENIA

Schizofrenia to przewlekłe zaburzenie psychiczne charakteryzujące się objawami wytwórczymi, takimi jak urojenia, zaburzona ocena rzeczywistości oraz omamy [40]. Mimo wielu badań przyczyna występowania tej choroby wciąż nie jest znana, choć najczęściej wskazuje się na nieprawidłowości w rozwoju układu nerwowego i plastyczności synaps. Ze względu na dużą skuteczność antagonistów receptorów dopaminy w leczeniu psychozy przez wiele lat uważano, iż to podwyższone stężenie dopaminy może być decydującym czynnikiem w rozwoju schizofrenii. Jednak w ostatnich latach naukowcy skłaniają się ku teorii, iż rozwój schizofrenii zapoczątkowują wspólnie czynniki genetyczne i środowiskowe, które wpływają na układ glutaminergiczny w czasie rozwoju, powodując nieprawidłowe funkcjonowanie receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDAR, N-metyl-D-aspartate receptor) [51]. Jest to receptor glutaminianu, którego nazwa pochodzi od jego egzogenego aktywatora, kwasu N-metylo-D-asparaginowego.

NMDAR jest istotny dla rozwoju i funkcjonowania interneuronów GABA. Nieprawidłowości w tym receptorze są związane z zaburzeniami zachowania obserwowanymi w schizofrenii. Zaburzone działanie NMDAR, zlokalizowanego na szybko odpowiadających na pobudzenie neuronach układu limbicznego, zmniejsza regulację toniczną neuronów piramidowych wewnątrz kory mózgu. Skutkiem tego jest zniesienie inhibicji, które powoduje zwiększone przewodnictwo glutaminergiczne. NMDAR jest też powiązany z wieloma czynnikami wczesnego rozwoju mózgu i jest miejscem działania czynników

modulacyjnych, które wpływają na rozwój i dojrzewanie mózgu. Do takich czynników zalicza się m.in. metabolity tryptofanu, czyli kwas chinolinowy (agonista NDMAR) oraz kwas kinureninowy (agonista wszystkich receptorów glutaminianu), które po przyłączeniu się do NDMAR powodują zmiany w pobudliwości neuronów. Hamowanie szlaku kinureninowego w czasie ciąży wywołuje znaczne zmiany w strukturze oraz funkcjonalności elektrofizjologicznej i ekspresji białek w układzie nerwowym dziecka. Zaburzenia poznawcze u osób ze stwierdzoną schizofrenią mogą być spowodowane przerwaniem połączeniem między aktywacją NMDAR a zależną od niej ekspresją genów i neuroplastycznością interneuronów. Wcześniej sugerowane zaburzenia w przekazywaniu dopaminy, jako przyczyna schizofrenii, mogą być drugorzędne w stosunku do dysfunkcji NMDAR, gdyż receptor ten reguluje aktywność neuronów dopaminergicznych oraz przekazywanie dopaminy i glutaminianu w celu przesyłania informacji czuciowych [51].

Patogeneza schizofrenii może również mieć związek z wytwarzaniem BDNF. Czynnikiem ten należy do rodziny neurotrofin związanych z neurogenezą i stymuluje wzrost oraz różnicowanie nowych neuronów i synaps. Zmiany w stężeniu BDNF mogą się przyczyniać do zachwiania równowagi chemicznej, a także strukturalnej – zaburzając przekazywanie synaptyczne i plastyczność. Może to zakłócać procesy poznawcze, a tym samym przyczyniać się do rozwoju schizofrenii. W badaniu przeprowadzonym na myszach GF odnotowano obniżone stężenie BDNF w korze i hipokampie mózgu w porównaniu do myszy naturalnie skolonizowanych. Po skolonizowaniu układu pokarmowego badanych myszy GF nastąpiło częściowe lub pełne wyrównanie stężenia BDNF. Można więc stwierdzić, iż obecność mikrobioty jelitowej wpływa na utrzymanie odpowiedniego stężenia BDNF, a więc prawidłowe funkcjonowanie OUN [51].

Inna hipoteza łącząca zaburzenia w mikrobiocie jelitowej ze schizofrenią dotyczy zdolności mikrobioty do indukcji uwalniania cytokin zapalnych. Kilka przeprowadzonych badań wskazuje na zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych u osób cierpiących na schizofrenię. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów cierpiących na przewlekłą schizofrenię, wykryto podwyższone stężenie prozapalnej IL-6 i obniżone stężenie przeciwzapalnej IL-10. Jest to zgodne z innym badaniem, w którym oprócz zwiększonej ilości IL-6 wykryto również zwiększone stężenia IL-1 β i TNF- α . Odkrycia te wskazują na zwiększony stan zapalny spowodowany modyfikacją stężenia cytokin występujących w krwiobiegu u pacjentów ze schizofrenią, pośrednio wpływający na funkcjonowanie OUN [51]. Zaburzenie składu mikrobioty jelitowej może wpływać na komórki odpornościowe indukując uwalnianie cytokin zapalnych. Mikrobiota jelitowa może zatem w sposób pośredni wpływać na rozwój i/lub nasilenie objawów schizofrenii. Niestety nie przeprowadzono badań nad zastosowaniem probiotyków w celu złagodzenia objawów schizofrenii, ale dotychczasowe informacje uzyskane w badaniach innych chorób OUN wskazują, że mogłyby być pomocne.

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

Starzenie jest procesem, w czasie którego dochodzi do stopniowego osłabienia wszystkich funkcji fizjologicznych. Zmiany zachodzące w przewodzie pokarmowym osób starszych obejmują: degenerację ENS, zaburzenie perystaltyki jelit i przepuszczalności bariery jelitowej, a także zmiany w składzie oraz funkcjonowaniu mikrobioty jelit. Może się to przyczyniać do rozwoju chorób oraz wywoływać zarówno miejscowy, jak i ogólnoustrojowy stan zapalny. Starzenie wiąże się także z rozległymi zmianami w mózgu i funkcjonowaniu osi HPA, a w konsekwencji ze spadkiem zdolności poznawczych oraz zwiększonym ryzykiem pojawienia się depresji i stanów lękowych. W procesie tym typowe jest również zaburzenie rytmu okołodobowego, jako skutek wahania stężenia kortyzolu i aktywności drobnoustrojów jelitowych. U osób starszych obserwuje się także niedobory czynników neurotroficznych, w tym BDNF w mózgu oraz niektórych neuroprzekazników, takich jak np. 5-HT, co prowadzi do zaburzeń funkcjonowania neuronów. Zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi w wieku powyżej 65. roku życia, stwierdzono spadek różnorodności oraz liczby mikroorganizmów bytujących w jelitach i pogorszenie stanu zdrowia. U starzejących się myszy zanotowano zmiany liczby bakterii *Porphyromonadaceae*, co było skorelowane z wystąpieniem deficytów pamięci oraz zachowaniami lękowymi. Starzenie dotyczy także funkcjonowania układu odpornościowego, co może skutkować chronicznym stanem zapalnym o niskim nasileniu prowadzącym m.in. do aktywacji mikrogleju, zwiększonej przepuszczalności BBB i stresu oksydacyjnego. To wszystko może się przyczyniać do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, tj. chorób Alzheimera i Parkinsona [13].

CHOROBA ALZHEIMERA

Według danych Alzheimer's Association z 2015 r. choroba Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) stanowi nawet 60–80% wszystkich przypadków demencji starczych, na którą cierpi prawie 46,8 mln osób [62]. AD jest chorobą neurodegeneracyjną, która objawia się pogorszeniem pamięci, orientacji przestrzennej oraz mowy. Nie są znane przyczyny choroby, ale w jej przebiegu obserwuje się tworzenie blaszek amyloidowych w mózgu, głównie w płatach czołowym i skroniowym. Inną przyczyną może być powstawanie splotów neurofibrilarnych w wyniku hiperfosforylacji białka tau, które odpowiada za stabilizację mikrotubul w neuronach. Nie bez znaczenia są także czynniki genetyczne predysponujące do dużo wcześniejszego wystąpienia objawów tej choroby [19]. Naukowcy coraz częściej zwracają uwagę na potencjalną rolę mikrobioty jelitowej w patogenezie AD. Zmiany w składzie mikrobioty u osób z AD charakteryzują się zmniejszeniem różnorodności oraz liczby bakterii typu *Firmicutes* i *Bifidobacterium*, a także zwiększoną liczbą *Bacteroidetes*. Ponadto, obserwuje się u nich wzrost populacji mikroorganizmów o charakterze prozapalnym (*Escherichia/Shigella*) i towarzyszący im spadek populacji o charakterze przeciwzapalnym, tj.

E. rectale [19]. W badaniu na zwierzęcym modelu AD, także potwierdzono wzrost liczby mikroorganizmów prozapalnych (np. *Clostridium leptum*), któremu towarzyszyło podwyższone stężenie białka prekursorowego amyloidu zarówno w mózgu, jak i w jelitach [13].

Niektóre mikroorganizmy bytujące w jelitach, w tym *Escherichia coli* czy *Bacillus subtilis*, są zdolne do syntetyzowania i uwalniania peptydów amyloidu, który w niewielkich ilościach jest wykorzystywany przez drobnoustroje m.in. jako czynnik ułatwiający adhezję. Transport amyloidu przez BBB jest zależny od receptorów zaawansowanych produktów glikacji, apolipoprotein J i E oraz chaperonów amyloidowych [61]. Sugeruje się, że zmiany w składzie mikrobioty oraz zwiększenie przepuszczalności jelit i BBB, do których dochodzi u osób starszych, mogą powodować translokację czynników wytwarzanych przez drobnoustroje jelitowe (jak i samych drobnoustrojów) oraz sprzyjać powstawaniu stanu zapalnego w układzie nerwowym, a także odkładaniu amyloidu i hiperfosforylacji białka tau [13]. Cattaneo i wsp. [15] w badaniu przeprowadzonym u osób z zaburzeniami kognytywnymi, również wykazali istnienie korelacji między występowaniem stanu zapalnego, powstawaniem złożeń amyloidowych w śródmózgowiu oraz zaburzeniem funkcji poznawczych. W innym badaniu wykazano, że w korze mózgowej oraz hipokampie osób z AD, poza obecnością złożeń beta amyloidu, stwierdzono wysokie stężenie lipopolisacharydu, który może być silnie immunogenny i może aktywować ścieżki sygnalizacyjne prowadzące do rozwoju stanu zapalnego, a to może mieć potencjalny wpływ na rozwój AD [83].

U osób z AD obserwuje się niedobór noradrenaliny, somatostatyny, CRH, a także serotoniny, które pełnią istotną rolę w regulowaniu funkcji poznawczych [43]. Badania z udziałem zwierząt oraz ludzi wykazały, iż podawanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, może zmniejszać poziom beta amyloidu w mózgu. Sugeruje to, że serotonina może zmniejszać wytwarzanie blaszek amyloidowych, a tym samym zmniejszać ryzyko AD [36]. Grelina i leptyna, które są hormonami zaangażowanymi w regulację przyjmowania pokarmu, również wpływają na procesy, takie jak uczenie się oraz zapamiętywanie. Ponadto związki te, przez zwiększanie wydzielania czynników neurotroficznycy, mogą zmniejszać stężenie ufosforylowanego białka tau, jak również zapobiegać tworzeniu agregatów beta amyloidu [19].

Prowadzone są badania nad zastosowaniem probiotyków w łagodzeniu objawów AD. Dzięki danym uzyskanym w badaniach przedklinicznych można wywnioskować, że modulacja mikrobioty jelitowej po zastosowaniu odpowiedniej diety oraz probiotyków, może przeciwdziałać rozwojowi, jak również progresji chorób neurodegeneracyjnych. Podawanie bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w badaniu na modelu zwierzęcym AD zmniejszyło stężenie cytokin prozapalnych i beta amyloidu, a także stymulowało wytwarzanie SCFA i poprawiało funkcje poznawcze [13]. W innym badaniu, oceniającym wpływ podawania bakterii probiotycznych na funkcje

poznawcze, suplementowano 60 pacjentów z AD koktajlem złożonym z *Bifidobacterium bifidum* oraz trzech gatunków *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*), każdy w ilości 2×10^9 CFU/g przez 12 tygodni [4]. Wyniki potwierdzają rezultaty uzyskane w badaniach na modelach zwierzęcych i wskazują, iż probiotykoterapia może łagodzić objawy AD. W grupie poddanej probiotykoterapii zaobserwowano lepsze wyniki w teście badającym stan psychiczny, a także spadek poziomu markerów stanu zapalnego i insulinooporności. Jednak są też badania wykazujące brak wpływu podawania probiotyków na poziom markerów stanu zapalnego oraz na wynik testów kognytywnych pacjentów z AD, co jak sugerują autorzy może wynikać ze stopnia zaawansowania choroby, a także czasu podawania probiotyku, jak również ich składu [3]. Nie bez znaczenia dla rozwoju AD pozostaje dieta. Jest wiele substancji o działaniu neuroprotektynym i/lub przeciwzapalnym, które mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia AD, ale ich wchłanianie zależy od prawidłowego funkcjonowania jelit. Równowaga w składzie mikrobioty przewodu pokarmowego, sprzyjająca wchłanianiu tych związków, może zmniejszać ryzyko wystąpienia AD i odwrotnie – zaburzenia składu mikrobioty jelitowej i utrudnione ich wchłanianie może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju AD.

CHOROBA PARKINSONA

Wpływ mikrobioty jelitowej jest również badany w związku z rozwojem choroby Parkinsona (PD, Parkinson's disease). PD jest drugim najczęstszym zaburzeniem neurodegeneracyjnym, które dotyka nawet 2–3% populacji powyżej 65. roku życia [13]. Jest to wieloogniskowa choroba objawiająca się akinezą, sztywnością mięśni, drżeniem spoczynkowym, spowolnieniem ruchów oraz trudnością w chodzeniu [60]. Zmiany składu mikrobioty jelitowej u osób z PD charakteryzują się zmniejszoną liczbą bakterii z rodziny *Prevotellaceae* oraz zwiększoną liczbą *Enterobacteriaceae*. Pierwsze z nich biorą udział w wytwarzaniu mucyny oraz SCFA, czyli czynników niezbędnych do podtrzymania bariery jelito-krew [67], natomiast *Enterobacteriaceae* może sprzyjać powstawaniu stanu zapalnego [32]. Zanotowano także zmniejszoną liczbę mikroorganizmów o charakterze przeciwzapalnym, np. bakterii z rodzajów *Blautia*, *Coprococcus* i *Roseburia*. Ponadto, na wczesnych etapach choroby, stwierdzono wzrost liczby *Clostridium coccoides*, natomiast u pacjentów z postacią zaawansowaną – *Lactobacillus gasserii*. Całkowita liczba bakterii jelitowych u osób z PD również ulega zmniejszeniu [13]. Najnowsze badania wskazują także na wysoki wskaźnik (nawet do 54% badanych pacjentów z PD) występowania zespołu przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim, który wiąże się z pogorszeniem czynności motorycznych w PD [27]. Zaburzenia perystaltyki jelit w postaci zaparcí stwierdza się na wiele lat przed wystąpieniem objawów PD. W późniejszych stadiach choroby ślinotok, problemy z połykaniem oraz opóźnione opróżnianie żołądka dodatkowo pogarszają zaburzenia czynności przewodu pokarmowego. W przebiegu PD, podobnie jak w AD, notuje się wysoki wskaźnik zakażenia *Helicobacter pylori* [13].

Ciała Lewy'ego to nieprawidłowe agregaty białek złożone głównie z α -synukleiny, które uznaje się za główny objaw histologiczny PD. Obecność ciał Lewy'ego jest skorelowana ze stopniem zaawansowania PD i agregaty te są wykrywane w rdzeniu kręgowym, jądrze grzbietowym VN, korze przedczołowej oraz śródmózgowiu [29]. Istnieje hipoteza, iż PD zapoczątkowywana jest w jelitach i rozprzestrzenia się w kierunku mózgu za pośrednictwem osi jelito-mózg, w tym poprzez nerw błędny i rdzeń kręgowy. Potwierdzeniem tej hipotezy jest odkrycie złożeń α -synukleiny w ENS podczas późniejszych badań pacjentów będących na wczesnym etapie choroby [11]. W innym badaniu wykazano również, iż α -synukleina pochodząca z lizatu mózgu pacjentów z PD wstrzyknięta do ściany jelita szczurów może migrować do pnia mózgu za pośrednictwem VN [33]. W ostatnich latach zauważono, iż mikrobiota jelitowa u osób z PD jest zmieniona nawet na kilka lat przed wykryciem choroby [29]. W badaniu przeprowadzonym na transgenicznym myszom GF z PD charakteryzujących się nadmiernym wytwarzaniem α -synukleiny wykazano, że brak mikrobioty jelitowej zmniejsza aktywność mikrogleju, formowanie złożeń z α -synukleiny oraz zaburzenia ruchowe. Skolonizowanie badanych zwierząt GF zapoczątkowało wytwarzanie SCFA i zanik cech chorobowych, co może wskazywać, iż mikrobiota jelitowa syntetyzuje mediatory odgrywające rolę zabezpieczającą przed rozwojem PD. Możliwe, że mikrobiota jelitowa wpływa również na powstawanie PD za pośrednictwem prążkowania mózgu oraz dopaminy, które odgrywają istotną rolę w zaburzeniach funkcji, takich jak ruch, system nagradzania, nastrojów oraz procesy poznawcze [60]. Uważa się także, iż *Cyanobacteria* obecna w jelitach w niewielkich ilościach może wytwarzać β -N-metyloamino-L-alaninę, której wartości są podwyższone w mózgu osób cierpiących na PD. Aminokwas ten powoduje, iż neurony i komórki gleju są niezdolne do skutecznej kontroli wytwarzania reaktywnych form tlenu i azotu w mózgu, ponadto przyczynia się do nieprawidłowego fałdowania oraz agregacji białek [29].

Warto wspomnieć, iż obecnie prowadzone badania z udziałem ludzi opierają się wyłącznie na obserwacjach. Potencjalnie korzystne skutki manipulowania mikrobiotą jelit (przez dietę, probiotykoterapię czy przeszczep kału) na początku lub w czasie procesu neurodegeneracyjnego nie zostały jeszcze dobrze zbadane. Mimo to, uzyskane dotychczas dane stwarzają możliwość opracowania nowoczesnych terapii ukierunkowanych na mikrobiotę.

STWARDNIENIE ROZSIANE

Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłą i postępującą chorobą demielinizacyjną OUN, która polega na wieloogniskowym uszkodzeniu mózgu i rdzenia kręgowego spowodowanym zanikiem osłonek mielinowych włókien nerwowych. Etiologię choroby przypisuje się nieprawidłowemu funkcjonowaniu układu odpornościowego i neurodegeneracji [65]. Komórki odpornościowe atakują osłonki mielinowe, które izolują impulsy elektryczne

przeplływające przez neurony, a to prowadzi do zaniku aksonów. Zjawiskiem charakterystycznym dla MS jest odkładanie się złożeń demielinizacyjnych w białej i szarej istocie mózgu lub rdzeniu kręgowym, jako rezultat stanu zapalnego i utraty aksonów. Prowadzi to do neurodegeneracji i obumierania tkanki mózgowej. Uszkodzenie lub zniszczenie osłonek mielinowych powoduje paraliż, zmiany w czuciu, a także inne objawy neurologiczne. Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem sprawczym MS jest obwodowa aktywacja autoreaktywnych limfocytów T, zdolnych do przekraczania BBB, gdzie mogą one atakować osłonki mielinowe neuronów [58].

Od niedawna intensywnie badany jest też wpływ mikrobioty jelitowej na rozwój MS. Uzyskane wyniki wskazują, iż liczba różnych gatunków drobnoustrojów w jednej próbie (różnorodność alfa), bytujących w dolnym odcinku pokarmowym, jest niższa u pacjentów z czynnym MS niż u zdrowych ludzi. Inne badanie wykazało różnice ilościowe w poszczególnych grupach mikroorganizmów (różnorodność beta) u pacjentów z postacią nawracająco-zwalniającą MS w porównaniu do zdrowych osób. Analiza taksonomiczna wykazała w ich kale obniżone występowanie mikroorganizmów z rodzaju *Parabacteroides*, *Prevotella* (*Bacteroidetes*), *Adlercreutzia*, *Collinsella* (*Actinobacteria*) i *Erysipelotrichaceae* (*Firmicutes*). W innej pracy opisano, że występowanie MS zwiększa liczbę *Methanobrevibacter* i *Akkermansia* a zmniejsza liczbę *Butyricimonas* [52].

Badania na zwierzęcych modelach MS, np. eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu ukierunkowanym na osłonki mielinowe neuronów (EAE, experimental autoimmune encephalomyelitis) umożliwiły poznanie roli mikrobioty jelitowej w rozwoju MS. W jednym z badań autorzy indukowali EAE u myszy GF i odkryli, że nasilenie kliniczne choroby było u nich mniejsze niż u kontrolnych myszy, którym indukowano EAE. W następnym etapie myszy GF skolonizowano bakteriami nitkowatymi, a po indukcji EAE wystąpiły u nich silniejsze objawy choroby. Wyniki te sugerują, że mikrobiota jelitowa może brać udział w rozprzestrzenianiu się kaskady stanu zapalnego do OUN i dlatego u zwierząt kontrolnych obserwuje się nasilone objawy EAE. Natomiast brak mikrobioty u zwierząt GF powodował przerwanie tej kaskady, co miało dużo słabsze reperkusje dla OUN [52].

W innym eksperymencie zbadano wpływ mikroorganizmów bytujących w jelitach na rozwój MS przez transplantację mikrobioty od pacjentów z MS do myszy GF. Zmiany mikrobiomu utrzymały się i charakteryzowały się (podobnie jak u dawców) zwiększoną obecnością *Akkermansia* i *Acinetobacter* oraz znacznym zmniejszeniem występowania *Parabacteroides*. Następnie myszy te poddano EAE i zaobserwowano u nich najsilniejsze objawy chorobowe. Nasilenie choroby było związane ze zmniejszoną liczbą regulatorowych komórek T. Przedstawione wyniki badań potwierdzają, iż mikrobiota typowa dla osób z MS może modulować odpowiedź odpornościową i nasilać objawy choroby. Nie ma jednak wystar-

czających dowodów by uznać, iż zmiany w mikrobiocie jelita mogą być jedynym czynnikiem sprawczym MS. Należy uwzględnić udział innych czynników w patogenezie MS, a zwłaszcza czynników środowiskowych [52].

W badaniach polegających na podawaniu odpowiednio przygotowanych linii bakteryjnych lub probiotyków myszom z EAE wykazano złagodzenie objawów choroby. Uzyskano to dzięki zastosowaniu bakterii probiotycznej *Prevotella histicola*.

W innym badaniu dowiedziono, iż *Lactobacillus plantarum* i *Bifidobacterium animalis* wykazują podobne działanie przez obniżenie liczby limfocytów T CD4⁺. Inne badanie wskazało, że zastosowanie mieszanki probiotyków (IRT5) również obniżyło nasilenie choroby u myszy z EAE. Zaobserwowano również zwiększoną liczbę regulatorowych limfocytów T w rdzeniu kręgowym a zmniejszoną limfocytów T CD4⁺ wytwarzających IL-17, a także rdzeniowych limfocytów T CD4⁺ wydzielających interferon- γ [52].

PODSUMOWANIE

Dzięki stale rozwijającym się metodom badawczym powoli odkrywany jest potencjał mikrobioty człowieka. W świetle najnowszych badań można spojrzeć na rolę tych drobnoustrojów z nowej perspektywy i uwzględnić ich udział w patogenezie chorób o jeszcze niedokładnie wyjaśnionej etiologii. Jak wspomniano, 99% mikroor-

ganizmów w ciele człowieka bytuje w układzie pokarmowym. Mimo to mogą wpływać nie tylko na lokalne struktury, ale również na odległy ośrodkowy układ nerwowy. Dzieje się tak za sprawą osi jelito-mózg, a w komunikacji tej pośredniczy wiele mechanizmów. Polegają one na modulacji układu odpornościowego, endokrynnego oraz nerwowego. Zależnie od składu mikrobioty może dochodzić do zarówno pozytywnego, jak i negatywnego wpływu na fizjologię mózgu. Z tego powodu mikrobiota jelitowa stała się obiektem zainteresowania w związku z powstawaniem zaburzeń psychicznych oraz chorób neurodegeneracyjnych. Zauważono, iż nieprawidłowości w jej składzie mogą predysponować do patogenyzy lub nasilać objawy występującej już choroby. W niektórych chorobach zmiany w mikrobiocie jelita można wykryć nawet na kilka lat przed postawieniem diagnozy. Należy jednak pamiętać, że komunikacja za pośrednictwem osi jelito-mózg jest dwukierunkowa. Oznacza to, że nieprawidłowości w mikrobiocie jelitowej mogą być także wynikiem działania OUN na układ pokarmowy poprzez gęstą sieć połączeń z ENS.

Badania przeprowadzone na zwierzętach GF wskazują, że mikrobiota jelitowa jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania OUN. Odpowiednio dobrane szczepy mikroorganizmów (probiotyki) są stosowane w leczeniu chorób przewodu pokarmowego, a także znajdują zastosowanie w łagodzeniu objawów chorób lub zaburzeń dotyczących ośrodkowego układu nerwowego. Również



Ryc. 6. Czynniki wpływające na skład mikrobioty jelitowej i pośrednio na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego

metabolity wytwarzane przez mikroorganizmy odgrywają rolę w fizjologii człowieka i niektóre z nich, dzięki korzystnemu działaniu, znalazły zastosowanie w leczeniu. Prawidłowy skład mikrobioty jelita zależy przede wszystkim od diety, gdyż pokarm przyjmowany przez człowieka odżywia także drobnoustroje jelita, napędzając i ukierunkowując ich metabolizm. Powinno się więc dążyć do stworzenia dobrych warunków bytowania mikrobioty jelitowej przez zbilansowaną dietę oraz spożywanie naturalnych produktów probiotycznych, a także ograniczyć antybiotykoterapię do absolutnego minimum. Należy także pamiętać o negatywnym wpływie

czynników stresowych na skład mikrobioty jelit, które aktywują oś HPA i dochodzi do nadmiernego wydzielania kortyzolu. Na Rycinie 6 podsumowano czynniki wpływające na prawidłowy skład mikrobioty jelitowej.

Jak dotąd nie ma jednak dowodów na to, by nieprawidłowa mikrobiota jelitowa była jedynym czynnikiem sprawczym choroby. Mechanizmy patogenezы są niezwykle złożone i nie należy zapominać o predyspozycjach genetycznych. Niemniej, powinno się próbować utrzymywać naszą mikrobiotę w równowadze, gdyż wiele wskazuje, że może to być najlepszą strategią utrzymania zdrowia.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J.: The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.*, 2014; 6: 237ra65
- [2] Aarts E., Ederveen T.H., Naaijen J., Zwiwers M.P., Boekhorst J., Timmerman H.M., Smeekens S.P., Netea M.G., Buitelaar J.K., Franke B., van Híjum S.A., Arias Vasquez A.: Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One* 2017; 12: e0183509
- [3] Agahi A., Hamidi G.A., Daneshvar R., Hamdiah M., Soheili M., Alinaghypour A., Esmaeili Taba S.M., Salami M.: Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. *Front. Neurol.*, 2018; 9: 662
- [4] Akbari E., Asemi Z., Daneshvar Kakhaki R., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R., Hamidi G.A., Salami M.: Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Front. Aging Neurosci.*, 2016; 8: 256
- [5] Anglin R., Surette M., Moayyedi P., Bercik P.: Lost in translation: The gut microbiota in psychiatric illness. *Can. J. Psychiatry*, 2015; 60: 460-463
- [6] Azad M.B., Konya T., Maughan H., Guttman D.S., Field C.J., Chari R.S., Sears M.R., Becker A.B., Scott J.A., Kozyrskyj A.L., Child Study Investigators: Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*, 2013; 185: 385-394
- [7] Bharwani A., Mian M.F., Foster J.A., Surette M.G., Bienenstock J., Forsythe P.: Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 217-227
- [8] Bochenek A., Reicher M.: Anatomia człowieka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1989
- [9] Bolte E.R.: Autism and *Clostridium tetani*. *Med. Hypotheses*. 1998; 51: 133-144
- [10] Bonaz B., Bazin T., Pellissier S.: The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front. Neurosci.*, 2018; 12: 49
- [11] Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K.: Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.*, 2006; 396: 67-72
- [12] Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F.: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 16050-16055
- [13] Calvani R., Picca A., Lo Monaco M.R., Landi F., Bernabei R., Marzetti, E.: Of microbes and minds: A narrative review on the second brain aging. *Front. Med.*, 2018; 5: 53
- [14] Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C.: The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.*, 2015; 28: 203-209
- [15] Cattaneo A., Cattane N., Galluzzi S., Provasi S., Lopizzo N., Festari C., Ferrari C., Guerra U.P., Paghera B., Muscio C., Bianchetti A., Volta G.D., Turla M., Cotelli M.S., Gennuso M. i wsp.: Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol. Aging*, 2017; 49: 60-68
- [16] Conly J.M., Stein K.: The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1992; 16: 307-343
- [17] Crowley T., Cryan J.F., Downer E.J., O'Leary O.F.: Inhibiting neuroinflammation: The role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain Behav. Immun.*, 2016; 54: 260-277
- [18] Cryan J.F., Dinan T.G.: Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2012; 13: 701-712
- [19] de J R De-Paula V., Forlenza A.S., Forlenza O.V.: Relevance of gut microbiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmacol. Res.*, 2018; 136: 29-34
- [20] Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J.F., Dinan T.G.: Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188
- [21] Dinan T.G., Cryan J.F.: Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol. Motil.*, 2013; 25: 713-719
- [22] Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T.: Gut microbiota and autism: Key concepts and findings. *J. Autism Dev. Disord.*, 2017; 47: 480-489
- [23] Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R.: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 11971-11975
- [24] El Aidy S., Dinan T.G., Cryan J.F.: Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front. Microbiol.*, 2014; 5: 146
- [25] Evrensel A., Ceylan M.E.: The gut-brain axis: The missing link in depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 2015; 13: 239-244
- [26] Farzi A., Fröhlich E.E., Holzer P.: Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*, 2018; 15: 5-22
- [27] Fasano A., Bove F., Gabrielli M., Petracca M., Zocco M.A., Razzoni E., Barbaro F., Piano C., Fortuna S., Tortora A., Di Giacomo R., Campanale M., Gigante G., Lauritano E.C., Navarra P. i wsp.: The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2013; 28: 1241-1249
- [28] Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F.: Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol. Stress*, 2017; 7: 124-136
- [29] Ghaisas S., Maher J., Kanthasamy A.: Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol. Ther.*, 2016; 158: 52-62

- [30] Gong S., Miao Y.L., Jiao G.Z., Sun M.J., Li H., Lin J., Luo M.J., Tan J.H.: Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0117503
- [31] Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y., Yu Y.H.: Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 2011; 4: 52–59
- [32] Hakansson A., Molin G.: Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*, 2011; 3: 637–682
- [33] Holmqvist S., Chutna O., Bousset L., Aldrin-Kirk P., Li W., Björklund T., Wang Z.Y., Roybon L., Melki R., Li J.Y.: Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.*, 2014; 128: 805–820
- [34] Holzer P., Farzi A.: Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014; 817: 195–219
- [35] Hosseini E., Grootaert C., Verstraete W., Van de Wiele T.: Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutr. Rev.*, 2011; 69: 245–258
- [36] Hu X., Wang T., Jin F.: Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci. China Life Sci.*, 2016; 59: 1006–1023
- [37] Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Wang W., Tang W., Tan Z., Shi J., Li L., Ruan B.: Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.*, 2015; 48: 186–194
- [38] Karl J.P., Meydani M., Barnett J.B., Vanegas S.M., Barger K., Fu X., Goldin B., Kane A., Rasmussen H., Vangay P., Knights D., Jonnalagadda S.S., Saltzman E., Roberts S.B., Meydani S.N., Booth S.L.: Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2017; 106: 1052–1061
- [39] Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C., Patterson E., El Aidy S., Deane J., Kennedy P.J., Beers S., Scott K., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C. i wsp.: Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2016; 82: 109–118
- [40] Kiejna A., Piotrowski P., Adamowski T.: Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. <http://docplayer.pl/7017585-Schizofrenia-perspektywa-spoeczna-sytuacja-w-polsce.html> (12.10.2018)
- [41] König J., Wells J., Cani P.D., García-Ródenas C.L., MacDonald T., Mercenier A., Whyte J., Troost F., Brummer R.J.: Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2016; 7: e196
- [42] Lach G., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F.: Anxiety, depression, and the microbiome: A role for gut peptides. *Neurotherapeutics*, 2018; 15: 36–59
- [43] Larroya-García A., Navas-Carrillo D., Orenes-Piñero E.: Impact of gut microbiota on neurological diseases: Diet composition and novel treatments. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2018 (w druku)
- [44] Lastya A., Saraswati M.R., Suastika K.: The low level of glucagon-like peptide-1 (glp-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus. *BMC Res. Notes*, 2014; 7: 849
- [45] Lawley T.D., Walker A.W.: Intestinal colonization resistance. *Immunology*, 2013; 138: 1–11
- [46] LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M.: Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2013; 24: 160–168
- [47] Lin S.H., Lee L.T., Yang Y.K.: Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 2014; 12: 196–202
- [48] Magnúsdóttir S., Ravcheev D., de Crécy-Lagard V., Thiele I.: Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests cooperation among gut microbes. *Front. Genet.*, 2015; 6: 148
- [49] Malek H., Ebadzadeh M.M., Safabakhsh R., Razavi A., Zaringhalam J.: Dynamics of the HPA axis and inflammatory cytokines: Insights from mathematical modeling. *Comput. Biol. Med.*, 2015; 67: 1–12
- [50] Malinova T.S., Dijkstra C.D., de Vries H.E.: Serotonin: A mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2018; 24: 1144–1150
- [51] Maqsood R., Stone T.W.: The gut-brain axis, BDNF, NMDA and CNS disorders. *Neurochem. Res.*, 2016; 41: 2819–2835
- [52] Marietta E., Horwath I., Taneja V.: Microbiome, immunomodulation, and the neuronal system. *Neurotherapeutics*, 2018; 15: 23–30
- [53] Mazzoli R., Pessione E.: The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Front. Microbiol.*, 2016; 7: 1934
- [54] Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C.: Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2011; 2: 256–261
- [55] Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S., Liu X.Z.: Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J. Cell Physiol.*, 2017; 232: 2359–2372
- [56] Montiel-Castro A.J., González-Cervantes R.M., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-López G.: The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front. Integr. Neurosci.*, 2013; 7: 70
- [57] Nadkarni P., Chepurny O.G., Holz G.G.: Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2014; 121: 23–65
- [58] Ochoa-Repáraz J., Kasper L.H.: The influence of gut-derived CD39 regulatory T cells in CNS demyelinating disease. *Transl. Res.*, 2017; 179: 126–138
- [59] Pai R., Kang G.: Microbes in the gut: a digestible account of host-symbiont interactions. *Indian J. Med. Res.*, 2008; 128: 587–594
- [60] Parashar A., Udayabanu M.: Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2017; 38: 1–7
- [61] Pistollato F., Sumalla Cano S., Elio I., Masias Vergara M., Giampieri F., Battino M.: Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr. Rev.*, 2016; 74: 624–634
- [62] Prince M., Wimo A., Guerchet M., Ali G.C., Wu Y.T., Prina M.: World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. Alzheimer's Disease International (London). <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> (12.10.2018)
- [63] Ramakrishna B.S.: Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 4: 9–17
- [64] Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F.: The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress*, 2016; 284: 9–17
- [65] Róg T.: Stwardnienie rozsiane. <https://neurologia.mp.pl/choroby/151119,stawdnienie-rozsiane> (13.10.2018)
- [66] Sandler R.H., Finegold S.M., Bolte E.R., Buchanan C.P., Maxwell A.P., Väisänen M.L., Nelson M.N., Wexler H.M.: Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J. Child Neurol.*, 2000; 15: 429–435
- [67] Schepersjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E., Haapaniemi E., Kaakkola S., Eerola-Rautio J., Pohja M. i wsp.: Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov. Disord.*, 2015, 30: 350–358
- [68] Sender R., Fuchs S., Milo R.: Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.*, 2016; 14: e1002533
- [69] Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., Abrouk M., Farahnik B., Nakamura M., Zhu T.H., Bhutani T., Liao W.: Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.*, 2017; 15: 73

- [70] Skatenborg N., Di Giovangiulio M., Boeckxstaens G. E., Matteoli G.: The versatile role of the vagus nerve in the gastrointestinal tract. *Eur. Med. J. Gastroenterol.*, 2013; 1: 106–114
- [71] Spencer S., Kalivas P.W.: Glutamate transport: A new bench to bedside mechanism for treating drug abuse. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2017; 20: 797–812
- [72] Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabrò A., De Filippo C.: New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 2017; 5: 24
- [73] Sudo N.: Role of microbiome in regulating the HPA axis and its relevance to allergy. *Chem. Immunol. Allergy*, 2012; 98: 163–175
- [74] Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X.N., Kubo C., Koga Y.: Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.*, 2004; 558: 263–275
- [75] Tanaka M., Nakayama J.: Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol. Int.*, 2017; 66: 515–522
- [76] Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C.: Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.*, 2011; 141: 769–776
- [77] Walther B., Karl J.P., Booth S.L., Boyaval P.: Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv. Nutr.*, 2013; 4: 463–473
- [78] Wang Y., Kasper L.H.: The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immun.*, 2014; 38: 1–12
- [79] Wen H.Y., Su S.T., Yuan Z.Y., Wang X.Y., Wang G.Z.: Impact of early-life antibiotic use on gut microbiota of infants. *J. Microb. Biochem. Technol.*, 2017; 9: 227–231
- [80] WHO: Depression. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (06.10. 2018)
- [81] Winter G., Hart R.A., Charlesworth R.P.G., Sharpley C.F.: Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev. Neurosci.*, 2018; 29: 629–643
- [82] Yarandi S.S., Peterson D.A., Treisman G.J., Moran T.H., Pasricha P.J.: Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2016; 22: 201–212
- [83] Zhao Y., Jaber V., Lukiw W.J.: Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): Detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2017; 7: 318
- [84] Zheng P., Zeng B., Zhou C., Liu M., Fang Z., Xu X., Zeng L., Chen J., Fan S., Du X., Zhang X., Yang D., Yang Y., Meng H., Li W., Melgiri N.D., Licinio J., Wei H., Xie P.: Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol. Psychiatry* 2016; 21: 786–796
- [85] Zhou Y., Danbolt N.C.: Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J. Neural. Transm.*, 2014; 121: 799–817

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.