

## Zoznam použitých skratiek

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

## Úvod

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

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

## Funkcie mikrobiómu

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

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

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