

V stave prevalencie patogénnych mikróbov sa zvyšuje riziko rozvinutia obezity, diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a inhibovaná je aj sekrécia glukagónu podobnému peptidu (GLP-1 – glucagon-like peptid 1). Prostredníctvom väzby na čuchový receptor 78 (Olf78 – olfactory receptor 78) sú SCFA schopné podieľať sa na regulácii arteriálneho tlaku krvi a inhibícií aterosklerotických procesov v organizme (6).

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

## Imunitná funkcia

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

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

## Vzťah črevného mikrobiómu a transplantácie obličky

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

## Dysbióza a akútna rejekcia

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

## Dysbióza a IF/TA

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