WERONIKA MARIA WIERZCHANOWSKA, TOMASZ IWANICKI

*Zakład Biochemii i Genetyki Medycznej
Katedra Nauk Podstawowych
Wydział Nauk o Zdrowiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Medyków 18, 40-752, Katowice
E-mail: weronika.wierzchanowska@gmail.com
tiwanicki@sum.edu.pl*

ROLA MIKROBIOMU JELITOWEGO W FUNKCJONOWANIU UKŁADU NERWOWEGO

WPROWADZENIE

Ludzki organizm jest naturalnym ekosystemem życia wielu gatunków mikrobiotów, w tym grzybów, bakterii i wirusów. Najwięcej ich znajduje się w naszym przewodzie pokarmowym. Ich różnorodność na jego poszczególnych piętrach determinowana jest przez wiele czynników jak m.in. wartość pH, dostępność tlenu i szybkość przesuwania się treści pokarmowej. Liczba bakterii w ludzkim przewodzie pokarmowym wynosi około 10^{14} , co stanowi dziesięciokrotność liczby komórek w naszym ciele. Zwierają również 150 razy więcej genów niż jest ich w ludzkim genomie (PULIKKAN i współaut. 2019). Mikrobiom jelitowy pełni w organizmie człowieka wiele funkcji. Stanowi on między innymi barierę jelitową o powierzchni ok. 300 m². Jest to największe miejsce komunikacji między naszym organizmem a światem zewnętrznym (RUDZICKI i SZULC 2013). Wpływa również na jej przepuszczalność, której patologiczne zwiększenie jest nazywane „syndromem przeciekającego jelita” (LV i współaut. 2017). Ostatnio zwiększyło się zainteresowanie tematem wzajemnego oddziaływania jelit i mózgu. Zależność ta nosi nazwę osi mózgowo-jelitowej, która jest dwukierunkowym szlakiem komunikacji pomiędzy mikrobiomem jelitowym a ośrodkowym układem nerwowym (OUN) (RUDZICKI i SZULC 2018). Od dawna wiadomo, że mózg reguluje funkcje wielu organów, w tym jelit. Jednak odwrotny kierunek tej zależności jest dopiero

poznawany i dokładnie badany. Mikrobiota mogą wpływać na OUN na drodze immunologicznej, endokrynną, metaboliczną i neuronalną (KARKUŁA-JUCHNOWICZ i współaut. 2016). Produkują wiele neuromediatorów, stymulują wydzielanie cytokin, wpływają na metabolizm tryptofanu w szlaku kynureninowym, modulując tym samym stężenie serotoniny.

Liczne badania patologii układu pokarmowego (choroby zapalne jelit, zespół jelita drażliwego) wykazują związek z występowaniem chorób układu nerwowego (głównie zaburzeń psychicznych lękowych i depresyjnych), co wskazuje na istotne zależności i interakcje pomiędzy tymi dwoma układami (SKONIECZNA-ŻYDECKA i współaut. 2017).

MIKROBIOM JELITOWY

Po urodzeniu układ pokarmowy jest zasiedlany przez wszelakie mikroorganizmy ze środowiska zewnętrznego. Jak dowiedziono, ma to ogromny wpływ m.in. na rozwój mózgu (DOUGLAS-ESCORAB i współaut. 2013). Wiek ciążowy, sposób porodu i rodzaj diety noworodka mogą mieć znaczący i trwały wpływ na skład mikrobioty jelitowej (DOMINGUEZ-BELLO i współaut. 2010). Po latach wspólnego rozwoju, mikrobiom jelitowy osiągnął wzajemnie korzystny stan symbiotyczny z ludzkim organizmem. W związku z tym, bierze udział w szeregu reakcji fizjologicznych i patologicznych zachodzących w ustroju. Bakterie jelitowe zasie-

Słowa kluczowe: mikrobiom jelitowy, oś mózgowo-jelitowa, neurozapalenie, syndrom przeciekającego jelita, probiotyki

dlające ludzki przewód pokarmowy należą do sześciu głównych rodzajów: *Firmicutes*, *Actinomycetes*, *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia* (ZHU i współaut. 2017). Późniejszy wpływ na ich stan mają czynniki, takie jak: dieta, antybiotykoterapia i inne zażywane leki, stres, higiena i przebyte infekcje (BROWN i współaut. 2012). Mikrobiom moduluje rozwój organizmu i utrzymanie homeostazy (DINAN i CRYAN 2015). Wpływa na metabolizm przez rozkład złożonych polisacharydów zawartych w pokarmie. Poza tym, mikroorganizmy jelitowe mogą regulować ruch jelit, barierę jelitową i rozkład tłuszczów (BERCIK i współaut. 2012). Uczestniczą również w produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. short-chain fatty acid, SCFA) i syntezie witamin (BROWN i współaut. 2012).

BARIERA JELITOWA

Główną funkcją bariery jelitowej jest regulacja wchłaniania substancji odżywczych, elektrolitów i wody oraz zapobieganie wni-

kaniu patogennych mikroorganizmów i substancji toksycznych (FARHADI i współaut. 2003). Ponadto, regulacja wymiany cząstek między środowiskiem a gospodarzem przez barierę jelitową wpływa na zachowanie równowagi pomiędzy tolerancją a odpornością na własne i obce antygeny (FASANO 2011). Z perspektywy strukturalnej, funkcje te są zachowywane dzięki warstwie śluzowej i pojedynczej warstwie ściśle połączonych (ang. tight junctions) komórek nabłonkowych (KELLY i współaut. 2015). Warstwa śluzu pokrywająca komórki nabłonkowe zawiera immunoglobulinę A i peptydy przeciwdrobnoustrojowe. Ułatwia ona transport w jelitach i chroni przed wtargnięciem bakterii. Zewnętrzna i wewnętrzna warstwa śluzu w okrężnicy złożona jest z żelu tworzącego silnie glikozylowane białka zwane mucynami. Są one wytwarzane i utrzymywane przez komórki kubkowe, które odnawiają warstwę śluzu wewnętrznego co godzinę. Te dynamiczne procesy podlegają ścisłym i ciągłym współdziałaniom z mikrobiomem jelitowym, który utrzymuje fizjologiczne funkcje bariery jelitowej. Ścisłe połą-

Ryc. 1. Szlaki komunikacji na drodze osi mózgowo-jelitowej.

czenia komórek nabłonkowych są kompleksami białek złożonych z transbłonowych protein, które łączą się z przeciwną błoną plazmatyczną. Tworzą w ten sposób mechaniczne połączenie między komórkami nabłonka i barierę dla dyfuzji paracelularnej płynów i substancji rozpuszczonych (IVANOV i LITTMAN 2010) (Ryc. 1).

ZESPÓŁ JELITA NIESZCZELNEGO

Patologiczna zmiana przepuszczalności jelit nazywana jest zespołem jelita nieszczelnego, jednak nie jest ona definiowana jako odrębna jednostka chorobowa. Zwiększony, przewlekły stan przepuszczalności, wraz z indywidualnymi predyspozycjami genetycznymi, może wywołać reakcję immunologiczną (SINISCALO i współaut. 2018). Aktywność modulatorów przepuszczalności jelit, takich jak zonulina i okludyny, zdaje się mieć kluczowy związek z tym zjawiskiem (KARKULA-JUCHNOWICZ i współaut. 2016). Ich aktywację i ekspresję modulują antybiotyki, gluten, leki i bakterie. W wyniku ich działania zniszczone zostają ścisłe połączenia między komórkami śluzówki, co zwiększa przepuszczalność ściany jelita. Pozwala to na ekspozycję gospodarza na antygeny, powodując odpowiedź ze strony układu immunologicznego (FASANO 2011). Receptory zonuliny zostały odkryte również w mózgu człowieka co sugeruje, że może ona wpływać na przepuszczalność bariery krew-mózg i kształtować wrota dla stanów zapalnych, procesów nowotworowych i autoimmunologicznych (LU i współaut. 2000).

OŚ MÓZGOWO-JELITOWA

Ośrodkowy układ nerwowy jest ściśle związany z przewodem pokarmowym, a więc odgrywa ważną rolę w regulowaniu funkcji jelit i homeostazy. Biota jelitowa może z kolei wpływać na OUN i komórki nerwowe, uczestniczyć w regulacji funkcji układu nerwowego oraz wpływać na patogenezę i progresję chorób związanych z układem nerwowym. Ze względu na złożoną zależność między mikrobiomem jelitowym a ludzkim organizmem, autorzy zaproponowali koncepcję osi mózgowo-jelitowej (ZHU i współaut. 2017). Oś mózgowo-jelitowa jest przedmiotem najnowszych badań nad mikroekologią jelit. Mózg i jelita są połączone różnymi drogami, w tym jelitowym układem nerwowym (ang. enteric nervous system, ENS), nerwem błędnym, układem odpornościowym, na drodze endokrynnej lub procesami metabolicznymi drobnoustrojów jelitowych (HEISS i OLOFSSON 2019). Jednym z czynników regulujących oś mózgowo-jelitową na drodze

endokrynnej jest kortyzol. Jego wydzielanie regulowane jest przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), a uwalniany jest pod wpływem stresu. Kortyzol może wpływać na komórki immunologiczne przez modulowanie aktywności i składu mikrobioty, jak i wydzielania cytokin (IYER i współaut. 2004). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, produkowane w procesie fermentacji bakteryjnej zachodzącej w jelicie, tworzą drogę metaboliczną na szlaku komunikacji bioty z OUN (WANG i współaut. 2012). Jelitowy układ nerwowy stanowi neuronalną ścieżkę regulacji osi mózgowo-jelitowej m.in. przez syntezę neuromodulatorów i neurotransmiterów. Jednym z nich jest kortykoliberyna, odpowiedzialna za zwiększenie przepuszczalności jelit pod wpływem stresu (GAREAU i współaut. 2007). Produkowane przez same bakterie jelitowe neurotransmitery tj.: histamina, melatonina, serotonina, katecholaminy czy kwas γ -aminomasłowy (ang. gamma-aminobutyric acid, GABA), mogą wywierać zarówno centralne, jak i obwodowe działanie (IYER i współaut. 2004). Odgałęzienia współczulne i przywspółczulne, a przede wszystkim nerw błędny (X), również zaliczają się do neuronalnej drogi komunikacji pomiędzy biotą jelitową a OUN.

NERW BŁĘDNY

Dziesiąty (X) nerw czaszkowy (nerw błędny) odgrywa kluczową rolę w umożliwieniu dwukierunkowej komunikacji między mózgiem a mikrobiotą (DINAN i CRYAN 2015). Nerw błędny stanowi główną drogę aferentną od jamy brzusznej do mózgu. Istnieją doniesienia sugerujące, że mikrobiom może aktywować tę ścieżkę, wpływając na działanie mózgu na poziomie fizjologicznym i behawioralnym (BRAVO i współaut. 2011). Jednym z fizjologicznych procesów, na które wpływają interakcje nerwu błędnego i mikrobioty, jest gojenie się ran. Wykazano, że *Lactobacillus reuteri*, obecny w preparatach probiotycznych, zwiększa uwalnianie oksytocyny z podwzgórza, co wzmacniało procesy gojenia ran. Podobnego efektu nie obserwowano po wagotomii (POUTAHIDIS i współaut. 2013). Nerw błędny jest również kluczowym elementem pośredniczącym w zmianach wpływu mikrobioty na zachowanie. Przejściowa dezaktywacja grzbietowego kompleksu nerwu błędnego osłabia deficyty izolacji społecznej, wywołane obwodowym podaniem lipopolisacharydu (ang. lipopolysaccharide, LPS) (MARVEL i współaut. 2004). W modelu zwierzęcym zaobserwowano, że przecięcie nerwu błędnego przyczynia się do obniżenia odczucia niepokoju. Ponadto, zachowanie lękowe

związane z przewlekłym zapaleniem jelit, wywołanym przy pomocy dekstranu siarczanu sodu (DSS), nie występowało u myszy poddanych wcześniej wagotomii (BERCIK i współaut. 2011). Sugeruje to, że nerw błędny jest elementem pośredniczącym w wywieraniu negatywnych efektów przewlekłego zapalenia jelit na układ nerwowy. Wagotomia blokowała również anksjolityczne działanie *Bifidobacterium longum* i antydepresyjne *Lactobacillus rhamnosus* (BRAVO i współaut. 2011, BERCIK i współaut. 2012), co pozwala przypuszczać o znaczącej roli nerw błędny w mechanizmie korzystnego działania probiotyków.

METABOLITY BAKTERYJNE

Drobnoustroje jelitowe metabolizują niestrawione, złożone kompleksy węglowodanów, produkując krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które mogą być absorbowane przez gospodarza i wykorzystywane jako źródło energii (HEISS i OLOFSSON 2018). Mogą jednak również działać jako cząsteczki sygnałowe, ważne dla dojrzewania mikrogleju w OUN (ERNY i współaut. 2015). Oprócz wytwarzania SCFA, mikrobiota jelitowa przeprowadza konwersję pierwotnych kwasów żółciowych do wtórnych kwasów żółciowych. Poza funkcją wchłaniania tłuszczu, kwasy żółciowe mogą również działać jako cząsteczki sygnałowe przez wiązanie się z receptorami farnesoidowego receptora X (ang. farnesoid X receptor, FXR) i receptora 5, sprzężonego z białkiem G (ang. G protein coupled receptor, GPCR) (WAHLSTORM i współaut. 2016). Wtórne kwasy żółciowe, a także SCFA, mogą sprzyjać uwalnianiu hormonów enteroendokrynnych, w tym glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. glucagon-like peptide 1, GLP-1) (HUSTED i współaut. 2017). Mikrobiota wpływa również na poziom 5-hydroksytryptaminy (5-HT) w osoczu, znanej jako serotonina. 5-HT jest wytwarzana i wydzielana głównie przez komórki enterochromafinowe (ang. enterochromaffin cells, EC) w jelitach (GESHON 2013). Myszy pozbawione mikrobioty mają obniżony poziom 5-HT w surowicy i jelicie, a ich kolonizacja bakteriami tworzącymi spory przywraca jej fizjologiczny poziom (YANO i współaut. 2015).

OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA

Bakterie jelitowe wpływają na mózg przez modulowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, która odgrywa kluczową rolę w stymulowaniu reakcji stresowej organizmu. Wykazano, że rozwój osi HPA zależy od pułapkowej kolonizacji przez drobnoustroje (SUDO i współaut. 2004). Zakłócenia w

funkcjonowaniu osi HPA, zwiększona reaktywność na stres oraz zaburzenia poznawcze, zostały wykryte u myszy, które są pozbawione mikrobioty wewnętrznej (germ-free) (GAREAU i współaut. 2011). Ta przesadna reakcja na stres u myszy germ-free może jednak zostać odwrócona po przeszczepieniu bakterii od zdrowych myszy (CHROBAK i współaut. 2016). Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej prowadzi do translokacji bakterii, która powoduje odpowiedź osi HPA i aktywację immunologiczną (MAES i współaut. 2012). Reakcja osi HPA na ostry stres może być złagodzona przez dietetyczne postępowanie probiotyczne (AIT-BELGNAOUI i współaut. 2012). Stres spowodowany separacją matczyną we wczesnym okresie życia szczurów podnosi poziom kortykosteronu we krwi, prowadzi do odpowiedzi immunologicznej i zmiany w mikroflorze jelitowej (O'MAHONY i współaut. 2009). Szczepy *Lactobacillus* i *Bifidobacterium infantis* należą do rodzajów probiotycznych, które mają zdolność normalizowania zachowań związanych ze stresem (DESBONNET i współaut. 2008, GAREAU i współaut. 2011). Nie tylko zachowanie związane ze stresem można modyfikować za pomocą bakterii probiotycznych, ale również istnieje możliwość wywołania całego spektrum zachowań za pomocą przeszczepu mikroflory. Zachowanie myszy objawiające się lękiem lub spokojem można uzyskać dzięki przeszczepieniu mikroorganizmów jelitowych od zwierzęcia o danym rodzaju zachowania (COLLINS i współaut. 2013). Odkryto, że leczenie probiotykami i substancjami modulującymi wzrost korzystnych bakterii, zmienia odpowiedź na wytwarzanie kortyzolu i reakcję emocjonalną u ludzi zdrowych. Te wyniki wskazują, że mikrobiota jelitowa jest ważnym modulatorem osi HPA (SCHNORR 2015). Bakterie jelitowe mogą pośrednio modulować oś HPA działając na nerw błędny, którego stymulacja prowadzi do jej aktywacji (HOSOI i współaut. 2000). Bakterie mają ogromny wpływ na oś HPA, ale związek pomiędzy reakcjami neuroendokrynnymi a mikrobiomem jest dwukierunkowy (PARK i współaut. 2013). Na skład mikrobiomu jelitowego wpływają liczne cząsteczki sygnałowe, w tym związki chemiczne uwalniane z neuronów jelitowych, EC i nerwu błędnego. Kortykoliberyna (CRH) jest początkowym neurohormonem osi HPA, pobudzającym przysadkę mózgową do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ang. adrenocorticotrophic hormone, ACTH). Może to kształtować populację bakterii, pośrednio modulując indukowaną stresem przepuszczalność jelit, ich ruchliwość oraz odpowiedź odpornościową i zapalną (GAREAU i współaut. 2008) (Ryc. 2).

Ryc. 2. Mechanizmy oddziaływania na szlaku osi HPA.

BARIERA KREW-MÓZG

Istnieją strukturalne podobieństwa między jelitem, łożyskiem i barierą krew-mózg (ang. blood-brain barrier, BBB) (DORAN i współaut. 2013). BBB jest złożoną jednostką nerwowo-naczyniową, składającą się z komórek śródbłónki naczyniowej OUN. Oddzielają one światło naczyń krwionośnych od jego parenchymy (KELLY i współaut. 2015). Natomiast perocyty i astrocyty uszczelniają komórki śródbłónki kapilar BBB (DANEMAN i RESCIGNO 2009). Ponadto, ścisłe połączenia białek transbłonowych ograniczają paracelularną dyfuzję rozpuszczalnych w wodzie substancji z krwi do mózgu (HAWKINS i DA-

VIS 2005). Ostatnie badania myszy germ-free wskazują na możliwość modulowania BBB przez mikrobiotę. Ekspozycja dorosłych myszy na mikroflorę kałową myszy germ-free obniżyła przepuszczalność BBB i zwiększyła ekspresję modulatorów przepuszczalności jelit. Co więcej, kolonizacja jelit dorosłych myszy germ-free szczepami bakterii, które wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe znormalizowała przepuszczalność BBB. Zaobserwowano również, że maślan sodu zwiększył ekspresję okludyny, która została powiązana ze zmniejszoną przepuszczalnością BBB. Te obserwacje sugerują, że ekspresja okludyny przez komórki śródbłónki

mózgu jest wrażliwa na zmiany w mikroflorze jelitowej (BRANISTE i współaut. 2014).

UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Mikrobiota jelitowa spełnia ważną rolę w funkcjonowaniu wrodzonej i nabytej reakcji odpornościowej (OLSZAK i współaut. 2012). Zmiany w składzie mikroflory wpływają na układ immunologiczny przez akumulację i zróżnicowanie limfocytów w przewodzie pokarmowym (ARTIS 2008). Komunikacja między komórkami śluzówki jelitowej a mikrobiomem regulowana jest przez produkcję różnych cytokin i chemokin; prozapalnych, takich jak interleukina 8 (IL-8) i interleukina 1 (IL-1), i przeciwzapalnych, np. interleukina 10 (IL-10) i transformujący czynnik wzrostu β (ang. transforming growth factor β , TGF- β) (NEISH 2009). Badania potwierdzają możliwość modulowania przez mikrobiom stężenia cytokin przeciwzapalnych oraz obniżania stężeń cytokin prozapalnych, np. ludzkiego interferonu γ (ang. interferon γ , IFN- γ) czy czynnika martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor α , TNF- α). Badania przeprowadzone na szczurach wskazują na obniżony poziom IL-6, INF- γ i TNF- α w grupie otrzymujących probiotyk, w porównaniu z otrzymującymi placebo. Co więcej, probiotyk wpłynął na zwiększenie poziomu tryptofanu. Na szlaku metabolicznym tryptofan może zostać przekształcony w kwas kynureninowy (ang. kynurenic acid, KYNA) lub kynureninę, które mają antagonistyczny wpływ na układ nerwowy. KYNA działa neuroprotekcynie przez antagonizm wobec receptorów NMDA (DESBONNET i współaut. 2008). Nieprawidłowości w szlaku kynureninowym mogą być spowodowane dysregulacją układu immunologicznego, jak i nadmierną aktywnością osi HPA. Zasadniczą funkcją szlaku jest metabolizm tryptofanu do hormonów odpowiedzialnych za regulację nastroju – serotoniny i melatoniny (KANCHANATAWAN i współaut. 2017). Czynniki zapalne mogą powodować zwiększoną aktywację znajdującego się w astrocytach, mikrogleju i neuronach enzymu – indoloamino-2,3-dioksygenazy (ang. indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO). IDO katabolizuje tryptofan w neurotoksyczną kynureninę, która zwiększa ryzyko wystąpienia procesów neurodegradacyjnych i neurotoksycznych. Jednocześnie, w wyniku zmniejszenia dostępności tryptofanu, ogranicza produkcję serotoniny. W modelu zwierzęcym zmiany w biocie jelitowej modyfikują poziom ogólnoustrojowego stanu zapalnego, ryzyko otyłości wywołanej przez dietę oraz reakcji alergicznej (BACKHED i współaut. 2007).

DORASTANIE I STARZENIE SIĘ

Główną funkcją mikroflory jelitowej jest rozwój i utrzymanie bariery jelitowej przez całe życie. Nawet subtelne zmiany w nabywaniu lub utrzymaniu mikrobioty we wczesnym okresie rozwoju organizmu mogą działać jako czynniki ryzyka wystąpienia chorób. Wpływają one na neuroendokryne i neuroimmunologiczne szlaki sygnalizacji osi mózgowo-jelitowej, których zakłócenia mogą następnie predysponować do zaburzeń związanych ze stresem w dorosłym życiu (BORRE i współaut. 2014). Warto zauważyć, że zwierzęta pozbawione mikroflory wykazują obniżony poziom lęku, ale za to przesadną reakcję neuroendokrynną na stres (SUDO i współaut. 2004). Najbardziej wyraźne skutki działania mikrobiomu mogą wystąpić na wczesnym etapie życia, w istotnych fazach neurorozwojowych (BORRE i współaut. 2014). Przypuszcza się, że istnieje krytyczna faza w rozwoju, podczas której musi dojść do kolonizacji jelit. Jest to poszerzona koncepcja hipotezy o higienie, którą pierwszy raz zaproponował Strachan w 1989 r. Zakłada ona, że zetknięcie się z mniej zróżnicowaną mikrobiotą może przyczynić się do zwiększenia zapadalności na przewlekłe choroby zapalne. Procesy zachodzące w osi mózgowo-jelitowej mogą mieć również szczególne znaczenie w drugim, skrajnym stadium życia, jakim jest starzenie się. Starzenie się charakteryzuje przewlekłe zapalenie o niskim stopniu, tzw. „inflammaging”, o czym świadczą podwyższone poziomy cytokin zapalnych TNF- α , interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP), które wpływają na nastrój i funkcje poznawcze (FRASCA i BLOMBERG 2015). W związku z tym, że mikrobiom jest kluczowym regulatorem funkcji odpornościowej i odpowiedzi zapalnej, istnieje prawdopodobieństwo, że zmiana w jego składzie podczas starzenia może powodować stopniową aktywację układu immunologicznego, a w konsekwencji „inflammaging” (PRENDERVILLE i współaut. 2015). Wykazano, że osoby starsze mają wyraźnie zmieniony profil mikrobiomu, charakteryzujący się większym zróżnicowaniem międzyosobniczym w porównaniu z osobami młodszymi (CLAESSON i współaut. 2011). Co więcej, różnice w składzie mikroflory były zdecydowanie bardziej wyraźne pomiędzy słabymi i chorymi a zdrowymi osobami w podeszłym wieku. Poza tym, niektóre kompozycje mikrobioty były powiązane z miarą słabości, współistniejącymi chorobami, stanem odżywienia i markerami stanu zapalnego (CLAESSON i współaut. 2012).

PROBIOTYKI

Probiotyki to mikroorganizmy, które działają zdrowotnie. Produkty te pomagają przywrócić homeostazę jelit, gdy jej naturalna równowaga jest zaburzona (RODRIGUES-AMORIM i współaut. 2018). Głównymi rodzajami bakterii stosowanymi jako probiotyki w badaniach na modelu zwierzęcym i ludzkim są *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (BERCIK i współaut. 2011). Te konkretne szczepy probiotyczne poprawiają skład i różnorodność mikrobioty jelitowej. Dowiedziono, że mieszanina probiotyczna złożona z *Lactobacillus rhamnosus* i *L. helveticus* zwiększyła poziom *Bacteroides* i *Firmicutes* u myszy z niedoborem odporności. Ponadto, *Lactobacillus acidophilus* zwiększa szczelność bariery jelitowej przez indukowanie wzrostu ekspre-

sji białka szczelnego połączenia - okludyny. Zdolność probiotyków do zmniejszania przepuszczalności jelitowej stanowi potencjał do blokowania translokacji bakteryjnej występującej w takich stanach, jak zespół jelita nieszczelnego, schizofrenia i autyzm. Suplementacja probiotyczna odwraca skutki deficytów w długotrwałych wzmocnieniach synaptycznych, które pojawiają się wraz z wiekiem. Daje to możliwości wpływania na łagodzenie deficytów pamięci u osób starszych (SHERWIN i współaut. 2016). Korzystne działanie probiotyków obserwowano także w przebiegu chorób psychicznych. Głównymi zaletami probiotyków w wymienionych jednostkach chorobowych jest wpływ na obniżenie obserwowanego fenotypu zachowań lękowych i depresyjnych oraz zmniejszenie poziomu kortykosteronu (DINAN i CRYAN 2017).

Ryc. 3. Wpływ mikrobiomu na zachowanie równowagi homeostatycznej.

Jednak nie do końca poznany mechanizm działania probiotyków ogranicza możliwość ich wykorzystania jako powszechnie stosowanych środków terapeutycznych. Ponadto, mechanizm działania lub skuteczność probiotyków mogą być swoiście zmienne, zależne od składu mikroflory jelitowej każdej osoby. Jednak istnieją badania sugerujące, że probiotyki wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza i mogą być potencjalnie stosowane we wspomaganiu leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych (DISTRUTTI i współaut. 2014) (Ryc. 3).

PREBIOTYKI

Prebiotyki to szczególne składniki diety, które niestrawione w przewodzie pokarmowym sprzyjają rozwojowi mikroflory probiotycznej. Ich rola jest określana jako efekt bifidogenny, ponieważ sprzyjają rozwojowi różnych kategorii *Bi-fidobacterium* (BRZOSOWSKI 2015). Główne grupy prebiotyków obejmują fruktany (fruktooligosacharydy (FOS), inuliny, oligofruktozę) oraz glukany [galaktooligosacharydy (GOS)]. Odkryto, że B-GOS, prebiotyk wytwarzany z galaktozydaz pochodzących z *Bifidobacterium bifidu*, ma istotny efekt bifidogenny u młodych zdrowych osób (SHERWIN i współaut. 2016). Fruktany pochodzące z roślin agawy zwiększają poziom *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w próbkach kału zdrowych, młodych ludzi, a B-GOS i FOS zwiększają poziomy *Bifidobacterium* i *Bacteroides* w kale osób starszych. Wraz z wiekiem zmniejsza się w organizmie poziom *Bifidobacterium*. Suplementacja prebiotyczna może zatem pomóc w utrzymaniu zdrowej mikroflory jelitowej u osób w podeszłym wieku i złagodzić ryzyko chorób żołądkowo-jelitowych i psychiatrycznych związanych z wiekiem. Dodatkowo, zarówno GOS, jak i FOS zwiększają produkcję SCFA, które korzystnie wpływają na przepuszczalność BBB (DINAN i CRYAN 2017). Oligofruktoza wspomaga utrzymanie homeostazy przewodu pokarmowego przez zmniejszenie przepuszczalności jelitowej i poprawę szczelności ścisłych połączeń. Może być to korzystne w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych wynikających z upośledzenia integralności bariery (NYANGALE i współaut. 2014).

ANTYBIOTYKI

Antybiotyki to pierwsza linia obrony farmakologicznej przed infekcjami bakteryjnymi. Mimo że są one ukierunkowane na bakterie chorobotwórcze, jednak przyjmowanie antybiotyków jest również szkodliwe dla naturalnej bioty jelit. Wykazano, że leczenie antybiotykami zmniejsza obfitość i różnorod-

ność drobnoustrojów, co może utrzymywać się do trzech miesięcy po zakończeniu terapii antybiotykowej. Wskazuje to, że schemat ostrego leczenia antybiotykami jest wystarczający, aby spowodować długotrwałe zmiany w kompozycji mikroflory (RODRIGUES-AMORIM i współaut. 2018). Leczenie antybiotykami prowadzi do zmniejszenia różnorodności bakteryjnej, która, wraz ze zmniejszonym poziomem neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. brain derived neurotrophic factor, BDNF), zaburzeniami metabolicznymi i immunologicznymi, jest ściśle związana z dysfunkcjami poznawczymi i występowaniem zachowań lękowych u dorosłych (DESBONNET i współaut. 2015). Antybiotykoterapia, zarówno w dzieciństwie, jak i dorosłości, moduluje mikroflorę jelitową, powoduje oporność bakteryjną i może być czynnikiem ryzyka chorób metabolicznych i nowotworowych (BLASER 2016). Antybiotyki o szerokim spektrum działania, takie jak fluorochinolony i betalaktamy, zmniejszają zarówno obfitość drobnoustrojów, jak i ich różnorodności (PANDA i współaut. 2014). Wykazano, że terapia antybiotykami makrolidowymi jest w stanie wywołać długotrwałe zmiany w składzie mikroflory u dzieci, prowadzące m.in. do rozwoju otyłości i astmy (KORPELA i współaut.). Ponadto, ostatnie badania wykazały, że podawanie wankomycyny noworodkom miało negatywny wpływ na homeostazę mikroflory jelitowej. Stan ten utrzymywał się również w wieku dorosłym, co skutkowało wzrostem wrażliwości trzewnej, która może predysponować do częstszego występowania zespołu jelita drażliwego (SHERWIN i współaut. 2016). Podsumowując, nawet krótkotrwałe stosowanie antybiotyków we wczesnym okresie życia lub w wieku dorosłym jest w stanie wywołać długotrwałe zmiany w mikroflorze jelitowej, co może prowadzić do zaburzeń metabolicznych i immunologicznych.

Streszczenie

Mikrobiom zasiedlający ludzki organizm znacząco wpływa na jego rozwój, funkcjonowanie, utrzymanie homeostazy i szczelności bariery jelitowej. Okazuje się, że ma on również istotny wpływ na funkcjonowanie i rozwój układu nerwowego. Poszczególne szlaki komunikacji pomiędzy mikrobiotą a ośrodkowym układem nerwowym, na które składają się między innymi metabolity bakteryjne, nerw błędny, układ immunologiczny i oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, tworzą tak zwaną oś mózgowo-jelitową. Odgrywa ona istotną rolę w patogenezie wiele chorób, takich jak choroby zapalne jelit, stłuszczeniowa choroba wątroby, zaburzenia psychiatryczne i alergie pokarmowe. Pełni również ważną rolę w procesie dorastania i starzenia się organizmu. Dokładne poznanie mechanizmów, które działają na jej szlaku pozwoli na zmniejszenie ryzyka zapadalności na te choroby i ich skuteczniejsze leczenie, przez odpowiednią modyfikację mikrobiomu jelitowego.

LITERATURA

- AIT-BELGNAOUI A., DURAND H., CARTIER C., CHAUMAZ G., EUTAMENE H., FERRIER L., HOUDEAU E., FIORAMONTI J., BUENO L., THEODOROU V., 2012. *Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats*. Psychoneuroendocrinology 37, 1885-1895.
- ARTIS D., 2008. *Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut*. Nat. Rev. 8, 411-420.
- BACKHED F., MANCHESTER J. K., SEMENKOVICH C. F., GORDON J. I., 2007. *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 979-984.
- BERCIK P., PARK A. J., SINCLAIR D., KHOSHDEL A., LU J., HUANG X., DENG Y., BLENNERHASSETT D. A., FAHNESTOCK M., MOINE D., BERGER D. A., HUIZINGA A. J. D., KUNZE W., MCLEAN P. G., BERGONZELLI G. E., COLLINS S. M., VERDU E. F., 2011. *The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum Ncc3001 involves vagal pathways for gut-brain communication*. Neurogastroenterol. Motil. 23, 1132-1139.
- BERCIK P., COLLINS S. M., VERDU E. F., 2012. *Microbes and the gut-brain axis*. Neurogastroenterol. Motil. 24, 405-413.
- BLASER M. J., 2016. *Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome*. Science 252, 544-545.
- BORRE Y. E., MOLONEY R. D., CLARKE G., DINAN T. G., CRYAN J. F., 2014. *The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential*. Adv. Exp. Med. Biol. 814, 373-404.
- BRANISTE V., AL-ASMAKH M., KOWAL C., ANUAR F., ABBASPOUR A., TÓTH M., KORECKA A., BAKOCEVIC N., NG L. G., KUNDU P., GULYÁS B., HALLDIN C., HULTENBY K., NILSSON H., HEBERT H., VOLPE B. T., DIAMOND B., PETERSSON S., 2014. *The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice*. Sci. Translational. Med. 6, 263ra158.
- BRAVO J. A., FORSYTHE P., CHEW M. V., ESCARAVAGE E., SAVIGNAC M. A., DINAN T. G., BIENESTOCK J., CRYAN J. F., 2011. *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 16050-16055.
- BROWN K., DECOFFE D., MOLCAN E., GIBSON D. L., 2012. *Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease*. Nutrients 4, 1095-1119.
- BRZOWSKI M., 2015. *Rola probiotyków i prebiotyków w prawidłowym funkcjonowaniu układu pokarmowego królików*. Wiadomości zootechniczne, R. LIII, 3, 50-53.
- CHROBAK A. A., NOWAKOWSKI J., DUDEK D., 2016. *Interactions between the gut microbiome and the central nervous system and their role in schizophrenia, bipolar disorder and depression*. Arch. Psychiatry Psychother. 2, 5-11.
- CLAESSON M. J., CUSACK S., O'SULLIVAN O., GREENE-DINZ R., DE WEERD H., FLANNERY E., MARCHESI J. R., FALUSH D., DINAN T., FITZGERALD G., STANTON C., VAN SINDEREN D., O'CONNOR M., HARNEDY N., O'CONNOR K., HENRY C., O'MAHONY D., FITZGERALD A. P., SHANHAN F., TWOMEY C., HILL C., ROSS R. P., O'TOOLE P. W., 2011. *Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 4586-4591.
- CLAESSON M. J., JEFFERY I. B., CONDE S. E., O'CONNOR E. M., CUSACK S., HARRIS H. M. B., COAKLEY M., LAKSHMINARAYANAN B., O'SULLIVAN O., FITZGERALD G. F., DEANE J., O'CONNOR M., HARNEDY N., O'CONNOR K., O'MAHONY D., VAN SINDEREN D., WALLACE M., BRENNAN L., STANTON C., MARCHESI J. R., FITZGERALD A. P., SHANHAN F., HILL C., ROSS R. P., O'TOOLE P. W., 2012. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. Nature 488, 178-184.
- COLLINS S. M., KASSAM Z., BERCIC P., 2013. *The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications*. Curr. Opin. Microbiol. 16, 20-245.
- DANEMAN R., RESCIGNO M., 2009. *The gut immune barrier and the blood-brain barrier: Are they so different?* Immunity 31, 722-735.
- DESBONNET L., GARRET L., CLARKE G., BIENESTOCK J., DINAN T. G., 2008. *The probiotic Bifidobacterium infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat*. J. Psychiatric Res. 43, 164-174.
- DESBONNET L., CLARKE G., TRAPLIN A., O'SULLIVAN O., CRISPIE F., MOLONEY R. D., COTTER P. D., DINAN T. G., CRYAN J. F., 2015. *Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour*. Brain Behav. Immunity 48, 165-173.
- DINAN T. G., CRYAN J. F., 2015. *The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry*. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 18, 552-558.
- DINAN T. G., CRYAN J. F., 2017. *Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration*. J. Physiol. 595, 489-503.
- DISTRUTTI D., O'REILLY J. A., MCDONALD C., CIPRIANI S., RENGHA B., LYNCH M. A., FIORUCCI S., 2014. *Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL#3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP*. PLoS One 9, e106503.
- DOMINGUEZ-BELLO M. G., COSTELLO E., CONTRE-RAS M., MAGRIS M., HIDALGO G., FIERER N., KNIGHT R., 2010. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107, 11971-11975.
- DORAN K. S., BANERJEE A., DISSON O., LECUIT M., 2013. *Concepts and mechanisms: Crossing host barriers*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a010090.
- DOUGLAS-ESCORAB M., ELLIOT E., NEU J., 2013. *Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain*. JAMA Pediatr. 167, 374-379.
- ERNY D., DE ANGELIS A. L. H., JAITIN D., WIEGHOFRT P., STASZEWSKI O., DAVID E., KEREN-SHAUL H., MAHLAKOYI T., JAKOBSHAGEN K., BUCH T., SCHWIERZECK V., UTERMÖHLEN O., CHUN E., GARRETT WS., MCCOY KD., DIEFENBACH A., STAEHEL P., STECHER B., AMIT I., PRINZ M., 2015. *Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS*. Nat. Neurosci. 18, 965-977.
- FARHADI A., BANANA, J., FIELDS J., KESHEVARZIN A., 2003. *Intestinal barrier: An interface between health and disease*. J. Gastroenterol. Hepatol. 18, 479-497.
- FASANO A., 2011. *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. Pchysiol. Rev. 91, 151-175.

- FRASCA D., BLOMBERG B. B., 2015. *Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans*. *Biogerontology* 17, 7-19.
- GAREAU M. G., JURY J., PERDUE M. H., 2007. *Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability*. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 293, G198-G203.
- GAREAU M. G., SILVA M. A., PERDUE M. H., 2008. *Pathophysiological Mechanisms of Stress-Induced Intestinal Damage*. *Curr. Mol. Med.* 8, 274-281.
- GAREAU M. G., WINE E., RODRIGUES D. M., CHO J. H., WHARY M. T., PHILPOTT D. J., MACQUEEN G., SHERMAN P. M., 2011. *Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice*. *Gut* 60, 307-317.
- GESHON M. D., 2013. *5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract*. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 20, 14-21.
- HAWKINS B. T., DAVIS T. P., 2005. *The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease*. *Pharmacol. Rev.* 57, 173-185.
- HEISS C. N., OLOFSSON L. E., 2018. *Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism*. *J. Innate. Immun.* 10, 163-171.
- HEISS C. N., OLOFSSON L. E., 2019. *The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system*. *J. Neuroendocrinol.* e12684, 1-11.
- HOSOI T., OKUMA Y., NIMURA Y., 2000. *Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279, 141-147.
- HUSTED A. S., TRAUENSEN M., RUDENKO O., HJORTH S. A., SCHWARTZ T. W., 2017. *GPCR-mediated signaling of metabolites*. *Cell Metab.* 25, 777-796.
- IVANOV I. I., LITTMAN D. R., 2010. *Segmented filamentous bacteria take the stage*. *Mucosal. Immunol.* 3, 209-212.
- IYER K. R., HORSLEN S., TORRES C., VANDERHOOF J. A., LANGNASE N., 2004. *Functional liver recovery parallels autologous gut salvage in short bowel syndrome*. *J. Pediatr. Surg.* 39, 340-344.
- KANCHANATAWAN B., THIKA S., ANDERSON G., GALECKI P., MAES M., 2017. *Affective symptoms in schizophrenia are strongly associated with neurocognitive deficits indicating disorders in executive functions, visual memory, attention and social cognition*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 17, 30129-30173.
- KARKULA-JUCHNOWICZ H., DZIKOWSKI M., PELCZARSKA A., DZIKOWSKA I., JUCHNOWICZ D., 2016. *Znaczenie zaburzenia osi jelitowo-mózgowej i nadwrażliwość na antygeny pokarmowe w etiopatogenezie schizofrenii*. *Psychiatr. Pol.* 50, 747-760.
- KELLY J. R., KENNEDY P. J., CRYAN J. F., DINAN T. G., CLARKE G., HYLAND N. P., 2015. *Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders*. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 1-20.
- KORPELA K., SALONEN A., VIRTALA L. J., KEKKONEN R. A., FORSLUND K., BORK P., DE VOS W. M., 2016. *Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children*. *Nat Commun.* 7, 10410.
- LU R., WANG W., UZZAU S., VIGORITO R., ZIELKE H. R., FASANO A., 2000. *Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (Zot) receptor from human brain*. *J. Neurochem.* 74, 320-326.
- LV F., CHEN S., WANG L., JIANG R., TIAN H., LI J., YAO Y., ZHUO C., 2017. *The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option*. *Oncotarget* 8, 100899-100907.
- MAES M., KUBERA M., LEUNIS J.-C., BERK M., GEFFARD M., BOSMANS E., 2012. *In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neopeptides*. *Acta Psychiatr. Scand.* 127, 344-354.
- MARVEL F. A., CHEN C. C., BADR N., GAYKEMA R. P. A., GOEHLER L. E., 2004. *Reversible inactivation of the dorsal vagal complex blocks lipopolysaccharide-induced social withdrawal and c-Fos expression in central autonomic nuclei*. *Brain Behav. Immun.* 18, 123-134.
- NEISH A. S., 2009. *Microbes in gastrointestinal health and disease*. *Gastroenterology* 136, 65-80.
- NYANGALE E. P., FERMER S., KELLER D., CHERNOFF D., GIBSON G. R., 2014. *Effect of prebiotics on the fecal microbiota of elderly volunteers after dietary supplementation of Bacillus coagulans GBI-30, 6086*. *Anaerobe* 30, 75-81.
- O'MAHONY S. M., MARCHESI J. R., SCULLY P., CODLING C., CEOLHO A. M., QUIGLEY E. M. M., CRYAN J. F., DINAN T. G., 2009. *Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses*. *Biol Psychiatry* 65, 263-267.
- OLSAK T., AN D., ZEISSIG S., VERA B. P., RICHTER J., FRANKE A., GLICKMAN J. N., SIEBERT R., BARON R. M., KASPER D. L., BLUMBERG R. S., 2012. *Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function*. *Science* 336, 489-493.
- PANDA S., EL KHADER I., CASELLAS F., VIVANCOS J. L., CORS M. G., SANIAGO A., CUENCA S., GUARNER F., MANICHANH C., 2014. *Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota*. *PLoS One* 9, e95476.
- PARK A. J., COLLINS J., BLENNERHASSETT P. A., GHIA J. E., VERDU E. F., BERCIK P., COLLINS S. M., 2013. *Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression*. *Neurogastroenterol. Motil.* 25, 733-e575.
- POUTAHIDIS T., KEARNEYS M., LEYKOYICH T., QI P., VARIAN B. J., LAKRITZ J. R., IBRAHIM Y. M., CHATZIGIAGKOS A., ALM E. J., ERDMAN S. E., 2013. *Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin*. *PLoS One* 8, e78898.
- PRENDERVILLE J. A., KENNEDY P. J., DINAN T. G., CRYAN J. F., 2015. *Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain*. *Trends Neurosciences.* 38, 13-25.
- PULKKAN J., MAZUMDER A., GRACE T., 2019. *Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders*. In: GUEST P. C. *Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1118, 253-269.
- RODRIGUES-AMORIM D., RIVERA-BALTANÁS T., REGUEIRO B., SPUCH C., DE LAS HERAS M. E., VÁZQUEZ-NOGUEROL MÉNDEZ R., NIETO-ARAUJO M., BARREIRO-VILLAR C., OLIVARES J. M., CARLOSAGÁIS-BALBOA R., 2018. *The role of the gut microbiota in schizophrenia: current*

- and future perspectives. *World J. Bio. Psychiatry* 19, 571-578.
- RUDZICKI L., SZULC A., 2013. Wpływ jelitowej flory bakteryjnej na ośrodkowy układ nerwowy i jej potencjalne znaczenie w znaczeniu zaburzeń psychicznych. *Farmakologia w Psychiatrii i Neurologii* 2, 69-77.
- RUDZICKI L., SZULC A., 2018. „Immune gate” of Psychopathology – The role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front. Psychiatry* 9, doi: 10.3389/fpsyt.2018.00205.
- SCHNORR S. L., 2015. The diverse microbiome of the hunter-gatherer. *Nature* 518, 14-15.
- SHERWIN E., SANDHU K.V., DINAN T. G., CRYAN J. F., 2016. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs* 30, 1019-1041.
- SINISCALO D., BRIGIDA A. L., ANTONUCCI N., 2018. Autism and neuro-immune-gut link. *AIMS Mol. Sci.* 5, 166-172.
- SKONIECZNA-ŻYDECKA K., ŁONIEWSKI I., MACIEJEWSKA D., MARLICZ W., 2017. Mikrobiota jelitowa i składniki pokarmowe jako determinanty funkcji układu nerwowego. Część I. Mikrobiota układu pokarmowego. *Aktualn. Neurol.* 17, 181-188.
- SUDO N., CHIDA Y., AIBA Y., SONODA J., OYAMA N., YU X., KUBO C., KOGA Y., 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 558, 263-275.
- WAHLSTORM A., SAYIN A.I., MARSHALL H. U., BACKHED F., 2016. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 24, 41-50.
- WANG L., CHRISTOPHERSEN C.T., SORICH M.J., GERBER P. J., ANGLEV M. T., CONLON M. A., 2012. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* 57, 2096-2102.
- YANO J. M., YU K., DONALDSON G. G., SHASTRI G. G., ANN P., MA L., NAGLER C. R., ISMAGILOV R. F., MAZMANIAN, S. K., HSIAO E. Y., 2015. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264-276.
- ZHU X., HAN Y., DU J., LIU R., JIN K., YI W., 2017. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 8, 53829-53838.

KOSMOS Vol. 69, 2, 301-311, 2020

WERONIKA MARIA WIERZCHANOWSKA, TOMASZ IWANICKI

School of Health Sciences in Katowice, Department of Biochemistry and Medical Genetics, Medical University of Silesia, 18 Medyków Str., 40-752 Katowice, E-mail: weronika.wierzchanowska@gmail.com, tiwanicki@sum.edu.pl

ROLE OF GUT MICROBIOTA IN FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM

Summary

The microbiome that inhabits the human body significantly affects its development, functioning, homeostasis and intestinal barrier tightness. It turns out that it also has a significant impact on the functioning and development of the nervous system. Individual pathways of communication between the gut microbiota and the central nervous system, which include bacterial metabolites, the vagus nerve, the immune system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, form the so-called cerebral-intestinal axis. It plays an important role in the pathogenesis of many diseases, such as inflammatory bowel diseases, fatty liver disease, psychiatric disorders and food allergies. It also plays an important role in the process of growing up and aging. A thorough understanding of the mechanisms that work on its path will help to reduce the risk of these diseases and their more effective treatment, by appropriate modification of the intestinal microbiome.

Key words: intestinal microbiome, gut-brain axis, neuroinflammation, leaky gut syndrome, probiotics