WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 124 Nr 1–3 Styczeń – Luty – Marzec 2023



Niezdrowa dieta a demencja Alzheimera

Dieta ketogenna w leczeniu padaczki

Modyfikacja mikrobiomu wpływa na pracę mózgu

Oś mikrobiota – jelita – mózg

Mikrobiota a leki

Stres – jak wypracować równowagę

Histamina – plusy i minusy

Hybrydyzacja dżdżownic

ISSN 2719-4728



Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika*

wydawca czasopisma *Wszechświat*

organizator konferencji **Tydzień Mózgu** w Krakowie,
Konkursu Wiedzy Neurobiologicznej dla uczniów szkół ponadgimnazjalnych „Brain Bee”
oraz Olimpiady Biologicznej

ma status organizacji pożytku publicznego

dzięki czemu na naszą działalność można przekazać 1% PODATKU

JAK TO ZROBIĆ? — oto szczegółowa instrukcja:

Należy obliczyć kwotę, którą możemy przekazać i wypełnić odpowiednią rubrykę w zeznaniu podatkowym

Najpierw należy obliczyć swój podatek należny Urzędowi Skarbowemu, a następnie odliczyć 1% od tego podatku. Przy wypełnianiu odpowiedniego dla siebie formularza PIT (PIT-36, PIT-36L, PIT-37 lub PIT-38) w ostatnich rubrykach zeznania podatkowego wpisujemy nazwę: „Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika” i numer KRS: "0000092796". Wpisujemy także kwotę, którą chcemy przekazać dla Towarzystwa. Kwota ta nie może przekroczyć 1% podatku należnego, wynikającego z zeznania podatkowego, po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek groszy w dół.

Pieniądze przeleje Urząd Skarbowy w terminie do 3 miesięcy.
Z wyliczonej kwoty potrącone zostaną koszty przelewu.

Podatnik nie może podzielić swojego 1% między kilka organizacji.

1% można przekazać tylko w zeznaniach podatkowych złożonych w terminie.

UWAGA! **Dla wszystkich z Państwa, którzy w zeznaniu ujawnią się jako darczyńcy prenumerata roczna gratis**.**

POLSKIE TOWARZYSTWO PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

organizacja pożytku publicznego OPP

* Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika istnieje od 1875 roku i jest jednym z najstarszych towarzystw naukowych w Polsce. PTP im. Kopernika jest organizacją typu non-profit, tzn. członkowie Towarzystwa pełnią swe funkcje honorowo, a działalność nasza opiera się na dotacjach i darowiznach, które niestety z roku na rok coraz trudniej uzyskać. Posiadany obecnie status organizacji pożytku publicznego umożliwia otrzymywanie przez Towarzystwo 1% podatku. Głównym celem Towarzystwa jest popularyzacja osiągnięć nauk przyrodniczych, między innymi poprzez organizowanie odczytów naukowych, konferencji, wydawanie czasopism. W obrębie Towarzystwa działa Komitet Główny Olimpiady Biologicznej organizujący co roku konkurs olimpiady biologicznej w liceach ogólnokształcących na terenie całego kraju.

** w pozycji Informacje Uzupełniające zeznania rocznego należy podać swoje dane oraz zaznaczyć kwadrat potwierdzający przekazanie ich OPP. Gratisową prenumeratą premiowane bedą wpłaty wyższe niż 80 PLN.

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika: 30–060 Kraków, ul. Ingardena 3
NIP 521-01-22-918 REGON 000810437 NR KRS 0000092796
Prezes: prof. dr hab. Elżbieta Pyza (prezes@ptpk.org)
Sekretarz: dr Milena Damulewicz (milena.damulewicz@uj.edu.pl)

WSZECHŚWIAT

Z POLSKIMI PRZYRODNIKAMI OD 3 KWIETNIA 1882

Zalecany do bibliotek nauczycielskich i licealnych od r. 1947 (pismo Ministra Oświaty nr IV/Oc–2734/47)

***Wszechświat* jest pismem punktowanym w Index Copernicus International,**
***Wszechświat* ma 5 punktów zgodnie z punktacją z listy z dn. 1 grudnia 2021 r.**
Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Treść zeszytu 1–3 (2709–2711)

TYDZIEŃ MÓZGU

Program Konferencji „Tydzień Mózgu" 2023 3

Elżbieta Pyza, Irena Nalepa, Tydzień Mózgu 2023 – „Interakcja pomiędzy dietą, mikrobiomem jelitowym a mózgiem" 4

Justyna Domańska, Anna Mietelska-Porowska, Urszula Wojda,
Choroba Alzheimera jako efekt niezdrowej diety: rola insulinooporoności mózgu 6

Bartosz Osuch, Piotr Maciejak, Od postu do diety ketogennej – sposób na padaczkę 17

Joanna Monika Wierońska, Neutraceutyki – jak zmieniając mikrobiom jelitowy można wpłynąć na pracę mózgu 28

Krystyna Koziec, Wpływ mikrobioty jelitowej na wybrane funkcje mózgu 38

Karolina Skonieczna-Żydecka, Beata Łoniewska, Kliniczne znaczenie związku mikrobiota – leki 47

Aneta Brzezicka, O tym jak jedzenie wpływa na myślenie –
zależność między dietą i pamięcią i co do tego mają bakterie 54

ARTYKUŁY

Agnieszka Chocyk, Iwona Majcher-Maślanka, Wróg, wybawca, trener personalny czy guru?
Zrozumieć stres i wypracować równowagę 55

Dorota Bederska-Łojewska, Histamina – dr Jekyll i mr Hyde 63

Barbara Płytycz, O hybrydyzacji hermafrodytycznych dżdżownic. Czy warto to badać? 72

DROBIAZGI

Zmienność ubarwienia grzbietu ropuchy szarej (*Bufo bufo*) (Maria Olszowska) 83

WSZECHŚWIAT SPRZED WIEKU

Co wiedzieliśmy o mikrobiocie 133 i 110 lat temu (oprac. Maria Śmiałowska) 87

WSPOMNIENIA Z PODRÓŻY

Jarosław Roman, Kolorowa ekspedycja do rezerwatu Kalina – Lisiniec oraz rezerwatu Wały. Maj 2022 91

Okładka: Plakat promujący „Tydzień Mózgu 2023" autorstwa Wojciecha Kołka.

Wojciech Kołek
Plakacista. Absolwent Wydziału Grafiki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, którą ukończył w 2002 roku. W latach 2005–2016 członek Stowarzyszenia Twórców Grafiki Użytkowej. Uczestnik europejskiego projektu Radar, koordynowanego rzez Międzynarodowy Uniwersytet Wenecki. Wystawiał na 50. Biennale w Wenecji. Projektuje i realizuje plakaty, znaki, opakowania, instalacje i inne. Podróżnik, miłośnik natury. Od lat związany z Polskim Towarzystwem Przyrodników im. Kopernika, dla którego przygotowuje oprawy graficzne wydarzeń. Od 2016 roku wykładowca na Wydziale Grafiki Akademii Nauk Stosowanych w Tarnowie.
Jego plakaty znajdują się w zbiorach: Muzeum Narodowego w Poznaniu, Muzeum Plakatu w Wilanowie, Biblioteki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, Cracow Poster Gallery – Dydo Poster Collection, Rene Wanner Collection i innych.
www.behance.net/wojciechkolek-POSTER
www.facebook.com/kolekwojciech

DO CZYTELNIKÓW

Od roku 2020 czasopismo *Wszechświat* jest wydawane tylko w wersji cyfrowej, obecnie w cenie 20 zł/numer, 80 zł/rok. Członkowie Towarzystwa otrzymują zniżkę na roczną prenumeratę i płacą tylko 40 zł za roczną prenumeratę cyfrową. W sprawach prenumeraty i zakupu wybranych numerów prosimy o kontakt na e–mail: biuro@ptpk.org

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
30–060 Kraków, ul. Ingardena 3
SANTANDER BANK POLSKA SPÓŁKA AKCYJNA,
XXI Oddział Kraków nr konta 81 1500 1142 1220 6033 9745 0000

Sponsorem *Wszechświata* jest:

- Polska Akademia Umiejętności

Rada redakcyjna

Przewodnicząca: Irena Nalepa
Z-ca Przewodniczącej: Stanisław Knutelski
Sekretarz Rady: Agnieszka Zelek-Molik
Członkowie: Andrzej Kornaś, Michał Kozakiewicz, Ewa Krzemińska, Elżbieta Pyza, Alina Stachurska-Swakoń, Alfred Uchman, January Weiner

Komitet redakcyjny

Redaktor Naczelna: Maria Śmiałowska
Z-ca Redaktora Naczelnej: Barbara Płytycz
Sekretarz Redakcji: Alicja Firlejczyk
Członek Redakcji: Katarzyna Stachowicz

Adres redakcji

Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
30-060 Kraków, ul. Ingardena 3

Sekretarz redakcji

sekretarz.redakcja@ptpk.org

Wsparcie techniczne

biuro@ptpk.org
www.wszechswiat.ptpk.org

Wydawca

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Kraków, ul. Ingardena 3

Projekt i skład

Artur Brożonowicz, artur@ptpk.org

WSZECHŚWIAT

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

TOM 124
ROK 141

STYCZEŃ – LUTY – MARZEC

ZESZYT 1–3
2709–2711

PROGRAM KONFERENCJI „TYDZIEŃ MÓZGU" 2023 W KRAKOWIE

„INTERAKCJE POMIĘDZY DIETĄ, MIKROBIOMEM JELITOWYM A MÓZGIEM"

6– 11 MARCA 2023, GODZ. 17.00



Doskonała Nauka

Wykłady będą organizowane w dniach 6–11 marca, 2023 r. od godziny 17:00, w budynku Auditorium Maximum Uniwersytetu Jagiellońskiego.
Organizatorzy: Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Uniwersytet Jagielloński, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie.
Sponsorzy: Ministerstwo Edukacji i Nauki.

6 marca 2023
prof. dr hab. Urszula Wojda, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie
„Czy zła dieta może wywołać chorobę Alzheimera".

7 marca 2023
dr hab. Piotr Maciejak, Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
„Przez żołądek do mózgu. Czy dietą można modyfikować leczenie padaczki?"

8 marca 2023
dr hab. Joanna Wierońska, Pracownia Neurobiologii Zaburzeń Psychicznych, Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie
„Nutraceutyki - jak zmieniając mikrobiom jelitowy można wpłynąć na pracę mózgu".

9 marca 2023
prof. dr hab. Krystyna Koziec, Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie
„Zmienny wpływ mikrobioty jelitowej na funkcje mózgu".

10 marca 2023
prof. dr hab. Karolina Skonieczna-Żydecka, Wydział Nauk o Zdrowiu, Samodzielna Pracownia Badań Biochemicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
„Kliniczne znaczenie zmian mikrobiomu pod wpływem wybranych grup leków".

11 marca 2023
dr Aneta Brzezicka, Uniwersytet SWPS, Warszawa
„O tym jak jedzenie wpływa na myślenie - zależność między dietą i pamięcią i co do tego mają bakterie".

Publikacja dofinansowana ze środków budżetu państwa w ramach programu Ministra Edukacji i Nauki pod nazwą „Doskonała Nauka"; nr projektu DNK/SN/550513/2022; kwota dofinansowania: 28 352 zł; całkowita wartość projektu: 36 202 zł.

Konferencja „Tydzień Mózgu” 2023 w Krakowie – Interakcje pomiędzy dietą, mikrobiomem jelitowym a mózgiem

Miejsce:
Auditorium Maximum UJ, ul. Krupnicza 33.



Doskonała Nauka

Tematem konferencji „Tydzień Mózgu”, która odbędzie się w dniach 6–11 marca 2023, w ramach międzynarodowego wydarzenia Brain Awarness Week, będzie działanie mikrobiomu jelitowego na mózg.

Ostatnio jest to szeroko dyskutowane zagadnienie, gdyż stwierdzono zależność składu gatunkowego bakterii, a także grzybów i wirusów w jelitach, od diety i wpływ mikrobiomu na funkcjonowanie mózgu, rozwój chorób neurorozwojowych, zaburzeń związanych z wiekiem i neurodegeneracyjnych.

Udowodniono wpływ mikrobiomu jelitowego na mózg poprzez substancje produkowane przez mikrobiom, m.in. aminy biogenne, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i peptydoglikany. Mikrobiom i mózg wzajemnie komunikują się różnymi drogami; poprzez układ odpornościowy, metabolizm tryptofanu – prekursor serotoniny, przez nerw błędny i jelitowy układ nerwowy.

Dieta i mikrobiom mają wpływ nie tylko na funkcjonowanie mózgu, ale także na rozwój chorób, zwłaszcza chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona i choroba Alzheimera. Uważa się, że wczesnym objawem choroby Parkinsona mogą być zaburzenia w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego.

W pierwszym wykładzie prof. dr hab. Urszula Wojda przedstawi wpływ tzw. zachodniej diety, składającej się z wysoko przetworzonych produktów spożywczych, bogatych w cukry proste i nasycone kwasy tłuszczowe, na rozwój choroby Alzheimera. Choroba ta rozwija się u osób w podeszłym wieku i charakteryzuje się postępującą demencją w wyniku degeneracji neuronów. Neurony tracą wypustki nerwowe i nie tworzą synaps, czyli połączeń pomiędzy neuronami, które niezbędne są do prawidłowego przekazywania sygnałów w mózgu i jego prawidłowego funkcjonowania.

Neurony degenerują na skutek akumulowania się w samych neuronach i w macierzy zewnątrzkomórkowej agregatów białek. Dlaczego dieta zachodnia może przyczyniać się do rozwoju tej choroby?

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że dieta zachodnia nie jest właściwie zbilansowana i zawiera zbyt mało mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania całego organizmu, w tym także mózgu. Dieta zachodnia wpływa też na bakterie występujące w przewodzie pokarmowym i może prowadzić do zmniejszenia liczby gatunków bakterii korzystnych dla organizmu, a zwiększenia liczby bakterii patogennych.

Dietą można też kontrolować inne choroby mózgu. Stwierdzono, że napady padaczkowe mogą być zmniejszone po zastosowaniu diety ketogennej.

Dr hab. Piotr Maciejak przedstawi w swoim wykładzie dowody na skuteczność tej diety w ograniczeniu napadów padaczkowych, chociaż mechanizm działania tej diety w przypadku padaczki nie został jeszcze dobrze poznany. Należy jednak podkreślić, że dieta ketogenna nie jest zalecana dla osób zdrowych, a jej pozytywne lub negatywne działanie na prawidłowo funkcjonujący mózg jest obecnie przedmiotem badań.

Oś mózg – mikrobiom – jelita oznacza wzajemne interakcje, tzn. wpływ mózgu na wegetatywny układ nerwowy a jelitowego mikrobiomu na mózg. Bakterie jelitowe metabolizują substancje występujące w jelitach i produkują szereg czynnych substancji

np. serotoninę, która jest także ważnym neuroprzekaźnikiem w układzie nerwowym. Badania ostatnich lat wykazały, że właściwy skład gatunkowy bakterii jelitowych, których w jelitach u człowieka może być do 2 kg, mają wpływ na funkcjonowanie nie tylko całego organizmu, ale także mózgu. Wyniki tych badań przedstawi w swoim wykładzie dr hab. Joanna Wierońska.

Wykład prof. dr hab. Karoliny Skoniecznej-Żydeckiej będzie dotyczył farmakomikrobiomiki – badań wpływu antybiotyków, innych leków i suplementów diety na mikrobiom jelitowy. Środki farmakologiczne mogą w istotny sposób zmienić skład gatunkowy bakterii jelitowych i zamiast bakterii pozytywnie działających na jelita i cały organizm, mogą pojawić się gatunki patogenne, które pod wpływem działania antybiotyków szybciej dzielą się, zwiększając swoją liczebność, i produkują substancje toksyczne.

Badania mikrobiomu, chociaż obecnie intensywnie prowadzone, nie są łatwe, gdyż mikrobiom każdego człowieka jest unikalny i zmienia się w trakcie życia. Te szczególne cechy mikrobiomu jelitowego u człowieka i niektórych gatunków zwierząt pod wpływem różnych czynników i zaburzonej homeostazy organizmu będą omawiane przez prof. dr hab. Krystynę Koziec.

Aż trudno sobie wyobrazić, że bakterie żyjące w naszych jelitach mogą także wpływać na pamięć. W tym przypadku ważna jest nie tylko dieta, ale także działanie leków, używek, które dostają się do przewodu pokarmowego, działając nie tylko na nabłonek jelitowy, ale także na mikrobiom jelitowy. Zagadnienia związane z wpływem mikrobiomu na procesy poznawcze przedstawi w swoim wykładzie dr Aneta Brzezicka.

Wykłady tegorocznego „Tygodnia Mózgu" na pewno zainteresują wielu słuchaczy.

Zapraszamy do uczestniczenia w wykładach i lektury artykułów w tym wydaniu Wszechświata. Tegoroczny „Tydzień Mózgu" organizowany jest przez te same instytucje, co w zeszłym roku i jest kontynuacją konferencji organizowanych przez Polskie Towarzystwo Przyrodników od 1999 roku.

Dzień Mózgu 2023 dla młodzieży szkolnej pod tytułem: „Jak wielkie oczy może mieć strach i czy można usłyszeć niesłyszalne"

Tradycyjnie spotkamy się także na Dniu Mózgu, który będzie miał miejsce we środę, dnia 8 marca, od godz. 10.00, jeszcze nadal w formie on-line, i obejmie program przygotowany przez naukowców z Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. W tym roku jest on skierowany głównie do uczniów z wyższych klas szkół podstawowych oraz do licealistów, jednak mamy także mini program, w postaci niespodzianki dla najmłodszych, którą jest książeczka dla przedszkolaków. Po krótkim wprowadzeniu i omówieniu programu przez prof. dr hab. Irenę Nalepa – inicjatorkę Dnia Mózgu, odbędą się dwa wykłady. W pierwszym, prezentowanym przez dr Natalię Malikowską-Racia zostanie przedstawiona charakterystyka zespołu stresu pourazowego, niezwykle złożonego schorzenia, które wpływa na wiele aspektów ludzkiego życia. Omówione zostaną mechanizmy, poprzez które silny stres zmienia sposób postrzegania i reagowania na otaczający nas świat. W drugim wykładzie, dr Agnieszka Potasiewicz opowie o komunikacji ultradźwiękowej szczurów. Czy możecie sobie wyobrazić, że szczury porozumiewają się między sobą, a my nie możemy usłyszeć ich głosu? Podczas tej prezentacji dowiemy się o tym dlaczego zwierzęta używają „tajnego" sposobu komunikowania się i dlaczego my ludzie ich nie słyszymy. Na koniec niespodzianka dla przedszkolaków – książeczka o Amygdalce i Hipokampku, autorstwa dr hab. Katarzyny Stachowicz. Każdy kto zechce będzie mógł pobrać tę książeczkę ze strony sieciowej Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika: http://ptpk.org/dzien_mozgu

W imieniu organizatorów serdecznie zapraszamy.

Prof. dr hab. Irena Nalepa, Wiceprezes
Prof. dr hab. Elżbieta Pyza, Prezes
Polskiego Towarzystwa
Przyrodników im. Kopernika

Choroba Alzheimera jako efekt niezdrowej diety: rola insulinooporonności mózgu

Alzheimer's disease as an effect of an unhealthy diet: the role of brain insulin resistance



Doskonała Nauka

Justyna Domańska, Anna Mietelska-Porowska, Urszula Wojda (Warszawa)

Streszczenie

Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease, AD) to proces nieodwracalnej degeneracji i utraty neuronów mózgu, stanowiący najpowszechniejszą przyczynę demencji u osób w podeszłym wieku. AD przez wiele lat rozwija się bezobjawowo, a jej złożone przyczyny nie są w pełni wyjaśnione. Dlatego wciąż brak skutecznych metod leczenia tej choroby. Dostępne są jedynie leki objawowe. Badania nad AD tradycyjnie skupiały się na zaburzeniach neuropatologicznych mózgu, głównie na patogennej roli złogów peptydu zwanego amyloidem-β (Aβ), znanych jako płytki starcze oraz agregatów białka tau (splątki neurofibrylarne). Obecnie ugruntowuje się jednak pogląd, że dysfunkcje metaboliczne całego organizmu są istotnym, wczesnym czynnikiem ryzyka rozwoju AD. Zaburzenia metabolizmu mogą być pochodną stylu życia, w tym złej diety, takiej jak dieta typu zachodniego. Dieta ta charakteryzuje się spożywaniem produktów wysoko przetworzonych, bogatych w cukry proste i tłuszcze nasycone. Wyniki badań u ludzi i zwierząt laboratoryjnych, w tym badania naszego zespołu wskazują, że dieta typu zachodniego może nie tylko przyspieszać i nasilać rozwój zmian charakterystycznych dla AD, ale nawet je indukować. Zła dieta może doprowadzić do wystąpienia w organizmie zespołu metabolicznego, obejmującego między innymi przewlekłą hiperglikemię, hiperinsulinemię, hipercholesterolemię i dysfunkcję wątroby. Konsekwencją złej diety jest także zaburzenie mikrobiomu jelit (dysbioza jelit), otyłość i stan zapalny w tkance tłuszczowej, które z czasem prowadzą do ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Ogólnoustrojowy stan zapalny osłabia barierę krew-mózg i skutkuje rozwojem stanu zapalnego w mózgu, insulinooporności i powstaniem agregatów Aβ i białka tau. Zmiany te prowadzą w końcu do degeneracji neuronów i utraty pamięci. W niniejszym artykule przyjrzymy się szczególnie wpływowi diety zachodniej na jeden ze szlaków sygnalizacji insuliny w mózgu, który może uruchamiać mechanizmy molekularne prowadzące do powstawania zmian neuropatologicznych charakterystycznych dla AD. Znajomość tych procesów daje nadzieję na opracowanie diety odpowiedniej dla profilaktyki AD, a także wspierającej terapię tej choroby.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a process of irreversible degeneration and loss of brain neurons, which is the most common cause of dementia in the elderly. AD develops asymptomatically for many years, and its complex causes are not fully understood. Therefore, there is still no effective treatment for this disease. Only symptomatic drugs are available. Research on AD has traditionally focused on neuropathological disorders of the brain, mainly the pathogenic role of deposits of a peptide called amyloid-β (Aβ), known as senile plaques, and of tau protein aggregates (neurofibrillary tangles). However, there is now a growing consensus that whole-body

metabolic dysfunction is an important early risk factor for the development of AD. Metabolism disorders can be a derivative of lifestyle, including a poor diet, such as the Western-style diet. This diet is characterized by the consumption of highly processed products, rich in simple sugars and saturated fats. The results of studies in humans and laboratory animals, including those of our team, indicate that the Western diet can not only accelerate and intensify the development of changes characteristic of AD, but even induce them. A poor diet can lead to metabolic syndrome, including chronic hyperglycemia, hyperinsulinemia, hypercholesterolemia and liver dysfunction. The consequence of a poor diet is also the disruption of the gut microbiome (gut dysbiosis), obesity and inflammation in adipose tissue, which over time lead to low-grade systemic inflammation. Systemic inflammation weakens the blood-brain barrier and in the brain it causes the development of inflammation, insulin resistance and aggregates of Aβ and tau proteins. These changes eventually lead to neuronal degeneration and memory loss. In this article, we will look specifically at the influence of the Western diet on the insulin signaling pathways in the brain that may trigger the molecular mechanisms leading to the neuropathological changes characteristic of AD. Knowledge of these processes gives hope for the development of a diet suitable for the prevention of AD, as well as supporting the therapy of this disease.

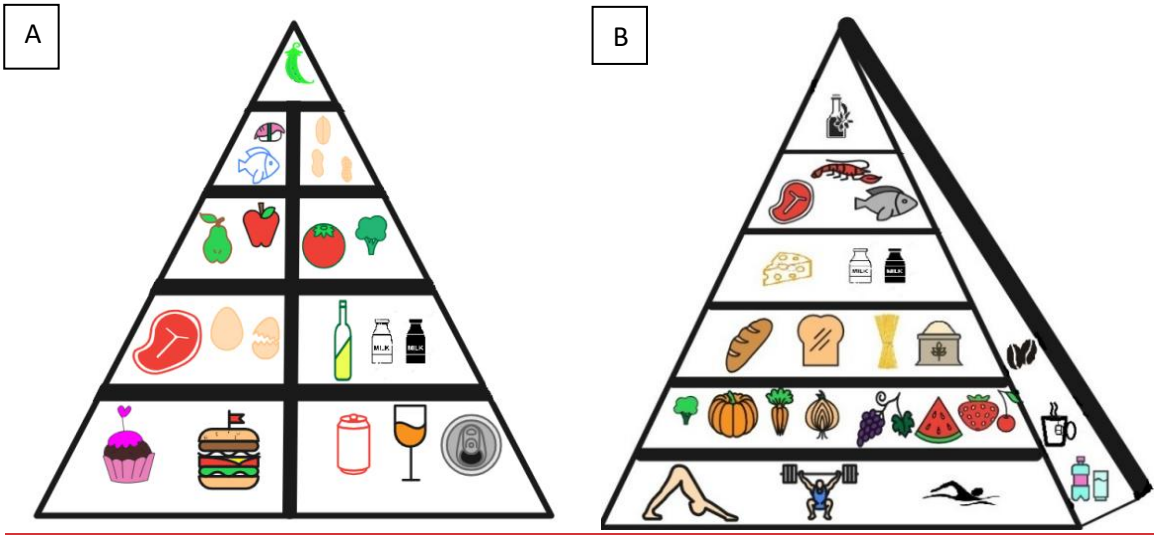
Choroba Alzheimera (AD)

AD jest schorzeniem postępującym z wiekiem, charakteryzującym się upośledzeniem funkcji poznawczych i zaburzeniami pamięci. Choroba ta po raz pierwszy została opisana w 1907 r. przez lekarza psychiatrii Aloisa Alzheimera i jest uważana za najczęstszą przyczynę demencji (50–60% wszystkich przypadków demencji) [22]. Obecnie na całym świecie żyje około 50 milionów pacjentów cierpiących na AD. Ze względu na postępujące starzenie się społeczeństwa i wzrost populacji ludzi w podeszłym wieku przewiduje się, że do 2050 roku liczba ta wzrośnie do około 150 milionów, powodując największy kryzys zdrowotny świata. AD stanowi poważny globalny problem, zarówno ze względów medycznych, jak i ekonomicznych. Obecnie AD diagnozuje się u 5-10% osób powyżej 65. roku życia i u prawie połowy populacji powyżej 80. roku życia [6]. Charakterystycznymi zmianami neuropatologicznymi, identyfikowanymi w mózgach pacjentów z AD, zarówno w pośmiertnej analizie mikroskopowej, jak i przyżyciowo z zastosowaniem nowoczesnych metod neuroobrazowania, jest obecność w przestrzeni międzykmórkowej mózgu tzw. płytek starczych, zbudowanych z krótkich fragmentów peptydu amyloidu β (Aβ) oraz występujących w neuronach tzw. splotów neurofibrylarnych (NFT, ang. *Neurofibryllary tangles*), powstałych z nagromadzonego nadmiernie fosforylowanego białka tau, które prowadzi do degeneracji neuronów. Istnieją dwie formy choroby Alzheimera: rodzinna o wczesnym początku – FAD (ang, *Familiar Alzheimer's Disease*), stanowiąca jedynie około 1% diagnozowanych przypadków AD oraz forma sponatniczna (sporadyczna) – SAD (ang. *Sporadic Alzheimer's Disease*), diagnozowana u przeważającej większości pacjentów (99%). Postać rodzinna FAD jest związana z dziedzicznymi zmianami w genomie, w postaci mutacji w genach kodujących białko prekursorowe amyloidu (APP) oraz preseniliny 1 i 2 (PS1 i PS2). Preseniliny jako składniki enzymu zwanego sekretazą γ pełnią rolę w przetwarzaniu białka APP i powstawaniu toksycznych peptydów Aβ. Natomiast dominująca, sporadyczna postać choroby SAD klinicznie objawia się później niż FAD i charakteryzuje się bardzo złożoną etiologią. Do czynników ryzyka SAD należy zaliczyć czynniki środowiskowe, przebyte i/lub współistniejące choroby, infekcje, urazy głowy i inne narażenia, zarówno biologiczne, jak i chemiczne (zanieczyszczenia, metale ciężkie). Obecnie coraz więcej badań naukowych poświęca się roli tzw. modyfikowalnych czynników ryzyka SAD, takich jak czynniki związane ze stylem życia, w tym aktywności fizycznej i sposobom odżywiania. Szczególnie niebezpieczne w kontekście rozwoju SAD wydaje się stosowanie złej diety, prowadzącej do rozwoju tzw. zespołu metabolicznego. Największym „wrogiem" okazuje się zachodni model odżywiania (dieta zachodnia, ang. *Western diet*, WD), który dynamicznie rozprzestrzenia się w świecie, zarówno w krajach rozwijających się, jak i wysoko rozwiniętych.

Dieta zachodnia (WD)

Dieta typu zachodniego jest stylem żywienia współczesnego społeczeństwa, który wywodzi się z USA, ale obecnie jest coraz powszechniejszy także w Europie. WD jest czynnikiem sprzyjającym

powstawaniu lub rozwojowi różnych chorób. Źródłem problemu wydaje się postęp cywilizacyjny, który doprowadził do włączania do diety wysoko przetworzonych produktów spożywczych, podczas gdy ludzki genom jest dostosowany ewolucyjnie do diety hominidów, czyli łowców-zbieraczy [6]. W oparciu o uniwersalne cechy diety przedprzemysłowej i przedrolnej społeczności łowców-zbieraczy można określić dietę prawidłową, przeciwdziałającą rozwojowi wielu schorzeń, a także wyjaśnić, dlaczego WD warunkuje podatność na choroby przewlekłe (Ryc. 1). W przeciwieństwie do diety łowców-zbieraczy, dieta zachodnia opiera się na żywności wysoko przetworzonej, o dużej zawartości cukrów prostych i tłuszczy nasyconych, przy obniżonej zawartości mikroelementów. WD to termin odnoszący się do pewnego dosyć szerokiego spektrum proporcji cukrów, tłuszczy i białka w diecie [18, 19]. W przykładowej diecie zachodniej ponad połowa dostarczanej energii pochodzi z węglowodanów (51,8%), z tłuszczy około 32,8% oraz z białka około 15,4%. Tymczasem energia dostarczana z białka powinna stanowić 19–35%. Zalecane jest także mniejsze spożycie węglowodanów, które powinny dostarczać zaledwie 22–40% spożywanej wraz z pożywieniem energii oraz tłuszczy, które powinny dostarczać do 30% energii. Przekładając to na konkretne produkty spożywcze, w WD występują w nadmiarze rafinowane oleje, cukry rafinowane (fruktoza) i olej palmowy, tak powszechny w słodyczach, mleko i nabiał oraz tłuste czerwone mięso (Ryc. 1A). Dla porównania, podczas gdy w erze łowców-zbieraczy mleko było spożywane tylko w okresie niemowlęcym, obecnie nabiał jest spożywany powszechnie i w nadmiarze. Ze względu na dużą zawartość ciężkostrawnego białka kazeiny może to prowadzić do niekontrolowanego wzrostu przepuszczalności jelit, dysbiozy i stanów zapalnych jelit, nietolerancji pokarmowych czy też zaburzeń w metabolizmie insuliny. Podobnie w erze łowców-zbieraczy mięso było o wiele trudniejsze do zdobycia niż w dzisiejszych czasach, a ponadto spożywane przez hominidów mięso dziko żyjących zwierząt różniło się bardzo znacząco pod względem zawartości i jakości składników odżywczych od obecnie dostępnego mięsa, pochodzącego głównie z wielkoskalowych hodowli. U zwierząt we współczesnych hodowlach często przez cały rok utrzymywana jest nadmierna ilość tkanki tłuszczowej, która następnie jest spożywana, dostarczając szkodliwych dla zdrowia nasyconych kwasów tłuszczowych [7, 30]. WD charakteryzuje się również znacząco zmniejszoną zawartością witamin i pierwiastków mineralnych dostarczanych wraz z posiłkiem, co sprzyja awitaminozom, wielu chorobom przewlekłym oraz niedożywieniu organizmu, mimo nadmiernej podaży kalorii w diecie [29, 35].



Ryc. 1. [A] Piramida żywieniowa typowa dla diety zachodniej (WD) na podstawie artykułu Rizello i wsp., 2019. **[B]** Piramida zdrowego żywienia: https://ncez.pzh.gov.pl/

Dieta typu zachodniego (WD) stanowi istotny czynnik uruchamiający kaskadę molekularnych ścieżek obronnych organizmu przed oddziaływaniem szkodliwych składników w niej zwartych, stąd czasem bywa nazywana dietą zapalną. WD powoduje stres oksydacyjny i uruchamia szlaki sygnałowe prowadzące do wielu ogólnoustrojowych zaburzeń wewnętrznych, określanych mianem zespołu metabolicznego. Zaburzenia te mają silny związek z utrzymującym się ogólnoustrojowym stanem zapalnym w organizmie i z czasem mogą doprowadzić do rozwoju poważniejszych schorzeń, w tym chorób neurozwyrodnieniowych, takich jak choroba Alzheimera.

Zespół metaboliczny (MetS)

Zespół metaboliczny jest pojęciem zdefiniowanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Europejską Grupę Badań Insulinooporności (EGIR) i ekspertów Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF). Termin określa współwystępowanie czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, które sprzyjają rozwojowi otyłości, chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia, cukrzycy typu 2 i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, ang. non-alcoholic fatty liver disease) [39]. Typowe zaburzenia związane z zespołem metabolicznym wykrywalne na podstawie badań krwi to podwyższony poziom isuliny (hiperinsulinemia), glukozy (hiperglikemia), triglicerydów (hipertriglicerydemia) oraz złego cholesterolu (hipercholesterolemia) [18, 33]. W patogenezie zespołu metabolicznego wskazuje się na zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Obecnie miliard ludzi na świecie jest dotkniętych zespołem metabolicznym. W Stanach Zjednoczonych zdiagnozowano zespół metaboliczny u 35% dorosłych i 50% pacjentów powyżej 60. roku życia. W Europie występowanie zespołu metabolicznego szacuje się na 38% u kobiet i 41% u mężczyzn [25, 32]. Czynniki rozwoju zespołu metabolicznego to między innymi nieodpowiednia dieta, taka jak WD, zaburzenia gospodarki hormonalnej i brak aktywności fizycznej. Diagnostyka zespołu metabolicznego opiera się na określeniu objawów i wynikach badań laboratoryjnych, a leczenie skupia się na poprawie stylu życia i dostosowaniu diety.

Ze względu na nieodłączne powiązanie spożywania diety typu WD i hiperinsulinemi, która jest stanem poprzedzającym cukrzycę typu 2, istnieje potrzeba, aby szczególnie przyjrzeć się fizjologicznej roli i regulacji insuliny, jak i konsekwencjom metabolicznym, do jakich prowadzą zaburzenia sygnalizacji insulinowej.

Insulina i jej funkcje fizjologiczne

Insulina to główny peptydowy hormon anaboliczny produkowany w komórkach β wysp Langerhansa trzustki oraz w komórkach mózgowych [1]. Gen kodujący insulinę (*INS*) u człowieka znajduje się na chromosomie 11. Cząsteczka insuliny składa się z dwóch łańcuchów peptydowych, zbudowanych odpowiednio z 21 i 30 aminokwasów, połączonych dwoma wiązaniami disiarczkowymi. Proces tworzenia insuliny polega na działaniu proteaz, takich jak konwertazy pro-hormonowe PC1/3 i PC2, które odłączają peptyd C od proinsuliny [1]. Dojrzała insulina jest przechowywana w pęcherzykach wydzielniczych i uwalniana do krwiobiegu na drodze egzocytozy. Głównym bodźcem metabolicznym wydzielania insuliny jest wzrost poziomu glukozy we krwi. Kiedy stężenie glukozy wzrasta powyżej poziomu homeostatycznego (ok. 4,5 mmol x l^{-1}), zaczyna ona wnikać do komórek za pośrednictwem białka transportowego zwanego przenośnikiem glukozy (np. GLUT 2). Pobieranie glukozy przez komórki mięśniowe aktywuje biosyntezę glikogenu i jego akumulację w tkance. W wątrobie, mięśniach oraz tkance tłuszczowej zachodzą procesy, które mają działanie hamujące utrzymywanie się wysokiego poziomu glukozy we krwi. Podstawową rolę w tych procesach pełni prawidłowy metabolizm insuliny i nieupośledzona wrażliwość receptorów insulinowych (IR, ang. *Insulin receptor*). Insulina wzmaga produkcję glikogenu, będąc zarazem inhibitorem procesu rozkładu glikogenu oraz syntezy glukozy w wątrobie, a także stymuluje syntezę triacylogliceroli i wydzielanie lipoprotein o małej gęstości (VLDL, ang. *Very low-density lipoprotein*). Insulina promuje również pobieranie aminokwasów, syntezę białka i jednocześnie zahamowanie rozkładu białka w mięśniach. Insulina wpływa też na proces termoregulacji poprzez aktywację kaskady reakcji prowadzącej do uwalniania ciepła z brązowej tkanki tłuszczowej [20, 36]. Insulina przenika przez barierę krew-mózg do mózgu, gdzie pełni funkcję regulatora apetytu. Insulina wykazuje również działanie troficzne na komórki glejowe i same neurony. Ponadto przypuszcza się, że insulina może również modulować funkcje poznawcze, pamięć i wpływać na nastrój. Zaburzenie sygnalizacji insulinowej oraz upośledzenie jej fizjologicznych funkcji sprzyjają chorobom neurodegeneracyjnym, takim jak choroba Alzheimera (AD) [36].

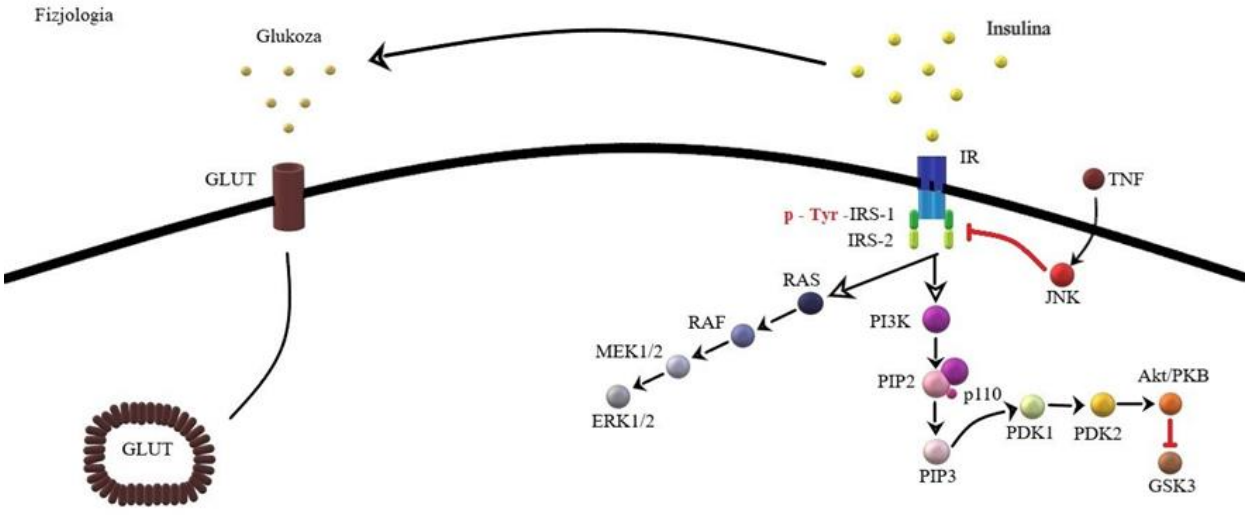
Szlak sygnalizacji insuliny

Szlak sygnalizacji insuliny w komórkach jest aktywowany po jej sekrecji. Sekrecja insuliny podlega regulacji hormonalnej, substratowej i neuronalnej. W warunkach fizjologicznych insulina jest wydzielana proporcjonalnie do wzrostu poziomu glukozy we krwi (glikemii), ale stymulatorami wydzielania insuliny mogą być również: glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), glukagon, gastryna, sekretyna, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) oraz wysokie stężenie aminokwasów, takich jak arginina i lizyna. Kiedy poziom cukru we krwi wzrasta, glukoza dostaje się do komórek β trzustki wysp Langerhansa poprzez transportery glukozy (np., GLUT2, GLUT4). W wyniku glikolizy i cyklu Krebsa wzrasta poziom energii w postaci

ATP, co prowadzi do depolaryzacji błony plazmatycznej, zamknięcia kanałów K^+ i otwarcia kanałów Ca^{2+}. Napływ jonów Ca^{2+} indukuje sekrecję insuliny z pęcherzyków wydzielniczych na drodze egzocytozy. Wydzielanie i działanie insuliny jest regulowane przez autonomiczny układ nerwowy. Przywspółczulne włókna bezpośrednio stymulują sekrecję insuliny przez receptory muskarynowe M3, które są obecne na powierzchni komórek β [10, 13].

Insulina jest rozpoznawana i przyłączana w komórkach organizmu do receptora insulinowego (IR), co skutkuje uruchomieniem szlaku sygnalizacji insuliny (Ryc. 2). IR jest heterotetrameryczną glikoproteiną błonową [1, 13], należącą do rodziny receptocji szlaku kinazy białkowej B (Akt/PKB, ang. *protein kinase B*), szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami MAPK (ang. *Mitogen activated protein kinases*) oraz szlaku kinaz ERK (ang. *Extracellular signal-regulated kinases*) [21].

Jednym ze szlaków aktywowanych przez insulinę i odgrywającym rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 jest kaskada sygnalizacyjna związana z aktywacją kinazy białkowej B (Akt/PKB) (Ryc. 2). Receptor insuliny, jak i receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R), są głównymi receptorami aktywującymi kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), należącą do omawianej ścieżki sygnalizacyjnej. W wyniku autofosforylacji IRS dochodzi do związa-



Ryc. 2. Główny szlak sygnalizacji insuliny z udziałem kinaz PI3K/Akt/GSK3β; opis szczegółowy w tekście; wg Domańska J.

rów kinaz tyrozynowych i jest zbudowany z dwóch zewnętrznych podjednostek α i dwóch wewnątrzkomórkowych podjednostek β. Insulina wiążąc się do podjednostek α inicjuje zmianę konformacyjną receptora, co prowadzi do autofosforylacji receptora na podjednostce β, aktywując tym samym kaskadę sygnalizacyjną poprzez autofosforylację reszty tyrozyny substratów dla receptora IRS-1 i IRS-2 (ang. *Insulin Receptor Substrate 1 and 2*). Dezaktywacja receptora insuliny (IR) może nastąpić w wyniku aktywności enzymatycznej fosfatazy fosfotyrozyny lub dołączenia grup fosforanowych (fosforylacji) do aminokwasów seryny i treoniny przy udziale kinaz serynowo-treoninowych. Zaburzenie sygnalizacji insulinowej może prowadzić do nagromadzenia się niewykorzystanej w procesach energetycznych glukozy. Mamy wówczas do czynienia ze stanem hiperglikemii.

W warunkach fizjologicznych przyłączenie insuliny do jej receptora prowadzi równolegle do aktywania i aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, ang. *Phosphoinositide 3-kinase*). PI3K jest białkiem składającym się z podjednostki katalitycznej (p110) i receptorowej (p85). Podjednostka katalityczna (p110) przekształca difosforan fosfoinozytolu (PIP2, ang. *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) w trifosforan inozytolu (PIP3, ang. *Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*). Następnie aktywowane są odpowiednio fosforozależne kinazy białkowe 1 i 2 (PDK1 i PDK2, ang. *Phosphorus-dependent protein kinases 1 i 2*), które inicjują aktywację kinazy Akt/PKB. Kinaza białkowa B należy do rodziny kinaz serynowo-treoninowych i składa się z trzech izoform (Akt1, Akt2, Akt3). Izoformy Akt podlegają różnej ekspresji w zależności od lokalizacji i typu komórki. W wyniku aktywacji, Akt działa jako regulator przeżycia komórek i proliferacji, wpływa na organizację cytoszkieletu komórkowego, reguluje metabolizm komórki oraz doprowadza do przemieszczania transporterów glukozy (np. GLUT2/4) z wnętrza komórki do błony

komórkowej i wychwytu glukozy. Ponadto kinaza Akt uczestniczy w inaktywacji kinazy syntazy glikogenu-3 (GSK3, ang. *Glycogen Synthase Kinase 3*). Szlak sygnalizacyjny PI3K/Akt/GSK3 reguluje metaboliczne skutki działania insuliny [1, 5, 10, 13, 21].

Do nieprawidłowości w sygnalizacji insulinowej dochodzi najczęściej w wyniku narastającej w organizmie reakcji zapalnej, przejawiającej się wydzielaniem cytokin prozapalnych, takich jak np. TNFα (ang. *Tumor Necrosis Factor* α, czynnik martwicy nowotworu α). Cytokiny prozapalne powodują nieprawidłowe wiązanie grupy fosforanowej w miejscu seryny substratu dla receptora insulinowego IRS. W odpowiedzi dochodzi do zahamowania aktywności kinazy białkowej B (Akt/PKB) oraz wzrostu aktywności (w warunkach fizjologicznych hamowanej) kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3). Aktywna izoforma kinazy GSK3-β uczestniczy w procesie patologicznej fosforylacji białka tau, które jest białkiem cytoszkieletarnym i w formie fosforylowanej jest zaangażowane w procesy neurozwyrodnieniowe. Wykazano również, iż prawidłowe działanie insuliny prowadzi do zmniejszenia aktywności GSK3, przez co spada fosforylacja białka tau [40]. Nieliczne badania wskazują, że nadmierna aktywność kinazy GSK-3 może nie tylko zwiększać fosforylację białka tau, ale też może sprzyjać amyloidogennej proteolizie białka APP i powstawaniu toksycznych peptydów Aβ [23, 24, 28].

Insulinooporność

Insulinooporność jest definiowana jako brak wrażliwości receptorów dla insuliny na insulinę w tkankach docelowych, nawet przy jej wysokim stężeniu w organizmie pacjenta. Wyróżniamy insulinooporność wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie, jak i insulinooporność nabytą. Insulinooporność może mieć przebieg utajony. W przebiegu zespołu metabolicznego insulinooporność towarzyszy takim zaburzeniom jak hipercholesterolemia, triglicerydemia i dyslipidemia. Insulinooporność jest związana z rozwojem takich chorób jak cukrzyca typu 2, otyłość oraz nie-alkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby - NAFLD [14]. We wczesnych stadiach trzustka kompensuje niewrażliwość receptorów IR na insulinę zwiększonym uwalnianiem do krwioobiegu insuliny przez komórki β trzustki. Długotrwała zwiększona produkcja insuliny powoduje przerost (hipertrofię) komórek trzustki oraz nadprodukcję insuliny w stosunku do potrzeb i znaczny wzrost jej poziomu we krwi - hiperinsulinemię [31].

Insulinooporność obwodowa

Insulinooporność obwodowa przejawia się głównie w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniach poprzecznie prążkowanych, gdzie występuje najwięcej receptorów insuliny na błonie komórkowej. Przyczyną niewrażliwości receptorów na insulinę jest ich internalizacja, czyli przesunięcie do wnętrza komórki, co jest powszechne przy hiperinsulinemii. Ten mechanizm powoduje stopniowe zmniejszanie liczby receptorów na insulinę, co z kolei prowadzi do mniejszej wrażliwości tkanek na insulinę [14]. Ponadto istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju insulinooporności w tkankach obwodowych są nadmierne spożycie tłuszczy nasyconych i cukrów prostych oraz brak aktywności fizycznej. Jak opisano powyżej, aktywacja prozapalnych szlaków sygnałowych upośledza transdukcję sygnału insuliny [31]. Fosforylacja reszty seryny 612 lub 307 w IR powoduje brak związania cząsteczki insuliny z IR i jest głównym mechanizmem insulinooporności [34]. Brak sygnalizacji insuliny powoduje brak transportu glukozy do komórek i stopniowy wzrost poziomu glukozy we krwi – hiperglikemię. Stan hiperglikemii stanowi sygnał do nadprodukcji insuliny w trzustce i hiperinsulinemii, a w rezultacie może prowadzić do zaburzenia funkcjonowania trzustki i rozwoju cukrzycy.

Prawidłowe stężenie insuliny na czczo powinno wynosić od 3 do 17 mlU/I. Insulinooporność jest oceniana za pomocą bezpośrednich i pośrednich metod [13, 26]. Metody bezpośrednie obejmują „złoty standard" diagnozowania insulinooporności, czyli metodę klamry metabolicznej, test tolerancji insuliny i określanie wskaźników HOMA i QUICKI. Wskaźnik HOMA oblicza się jako iloraz poziomów stężeń glukozy i insuliny we krwi, a wartość powyżej 0,3 wskazuje na insulinooporność. Inne bezpośrednie metody obejmują wskaźnik Matsudy, dożylny test tolerancji glukozy, podwójny test dożylnego obciążenia glukozą i metodę Bergmana [14, 27].

Nieznane są wszystkie skutki zaburzeń szlaku sygnalizacji insuliny i insulinooporności oraz związane z nimi choroby, dlatego trwają dalsze badania w tym zakresie.

Rola insuliny w mózgu

Insulina pełni kluczową rolę w pracy mózgu, ponieważ reguluje pobieranie glukozy, głównego źródła energii dla mózgu [9, 11]. Badania potwierdzają obecność insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Insulina mózgowa pochodzi głównie z obwodu i dostaje się do mózgu przez barierę krew-mózg.

Istnieją różnice w przepuszczalności bariery krew-mózg dla insuliny; największą przepuszczalność obserwuje się w obszarze mostu, pnia mózgu i podwzgórza. Przepuszczalność dla insuliny jest niska w płacie potylicznym, a brak przepuszczalności dla insuliny jest obserwowany w śródmózgowiu i wzgórzu [11, 15, 16]. Stwierdzono, że transport insuliny jest zmniejszony w przypadku dietopochodnej otyłości i zniesiony w stanie wysokiej hiperglikemii. Do niedawna uważano, że insulina obecna w mózgu pochodzi wyłącznie z obwodu, ale wyniki badań ostatnich lat wskazują, że krwiobieg nie jest jedynym źródłem insuliny w mózgu. Insulina jest również syntetyzowana *de novo* w komórkach mózgu, a peptyd C, który powstaje w trakcie dojrzewania insuliny z proinsuliny, jest w największym stężeniu identyfikowany w podwzgórzu, które jest centrum regulacji ośrodków głodu i sytości w mózgu [2, 11]. Sugeruje to ważną rolę insuliny w funkcjonowaniu mózgu, w tym sygnalizacji międzyneuronalnej w synapsach kory mózgowej, hipokampa i móżdżku. Insulina w mózgu pełni wiele ważnych funkcji, takich jak komunikacja mózg-ciało i regulacja hipoglikemii. Ponadto insulina wpływa na poziomy hormonów takich jak leptyna, grelina, peptydu glukagonopodobnego, wazoaktywnego peptydu jelitowego i przysadkowego polipeptydu aktywującego cyklazę adenylanową, a także sekrecję cholecystokininy, co prowadzi do regulacji ośrodka sytości i układu nagrody. Insulina w mózgu wpływa również na wytwarzanie płynu mózgowo-rdzeniowego i jest czynnikiem wzrostu, uczestnicząc w procesie synaptogenezy, kontroli metabolizmu energetycznego, przeżycia neuronów i tworzenia dendrytów, co przekłada się na funkcje poznawcze. Dlatego stan oporności na insulinę w mózgu istotnie zaburza jego prawidłowe funkcjonowanie. W starzejącym się organizmie i u pacjentów z AD obserwuje się obniżenie poziomu insuliny i receptora insulinowego, co, jak opisano powyżej, może prowadzić do zwyrodnienia o charakterze tauopatii (NFT) i amyloidopatii (Aβ), typowych dla AD [3].

Insulinooporność mózgu

Insulinoopornością nazywamy stan, w którym mózg wykazuje zmniejszoną wrażliwość na insulinę, a sygnalizacja insuliny począwszy od receptora insuliny (IR) jest zaburzona [2, 9]. Zmniejszenie odpowiedzi komórek mózgu na insulinę może wynikać ze stopniowego zmniejszania się liczby receptorów insuliny, jak i braku ich wrażliwości na insulinę, czy też nieprawidłowego przebiegu szlaku sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Skutkiem tego może być upośledzenie aktywności neuronalnej. Badania naukowe wskazują na ścisłą zależność pomiędzy wyższym stopniem upośledzenia funkcji poznawczych a chronicznym stanem cukrzycowym. W wyniku badań MRI stwierdzono też zależność pomiędzy cukrzycą typu 2, otyłością i insulinoopornością a zmniejszeniem objętości hipokampa [2]. Diagnostyka insulinooporności w mózgu opiera się na półilościowym i ilościowym oszacowaniu poziomów białek uczestniczących w szlaku sygnalizacyjnym insuliny w badaniach *post mortem*. W tym celu najczęściej bada się poziom i miejsce fosforylacji IRS-1, ponieważ jak opisano to wcześniej, fosforylacja reszty seryny IRS-1 prowadzi do zaburzenia sygnalizacji insulinowej w komórce. Badania magnetoencefalograficzne wykazały zależne od patologicznej fosforylacji IRS znaczące obniżenie aktywności korowej u otyłych pacjentów. Obwodowa dysregulacja metaboliczna wpływa na zaburzenia funkcji poznawczych również w przebiegu cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes*, T2D) [9]. Badania na modelach zwierzęcych T2D potwierdziły zależność insulinooporności obwodowej i insulinooporności w mózgu od stosowanej diety. Ponadto wykazano, że zwierzęta doświadczalne karmione dietą wysokotłuszczową rozwijają insulinooporność w mózgu, hiperglikemię i T2D oraz że zaburzenia te korelują z upośledzeniem pamięci [2].

Dieto-zależne czynniki ryzyka rozwoju patologii typu alzheimerowskiej

Wśród czynników ryzyka, które są wskaźnikiem predyspozycji do postępu procesu chorobowego AD, wyróżniamy czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne [17]. Do czynników niemodyfikowalnych możemy zaliczyć czynniki genetyczne. W ostatnich latach udowodniono, że czynniki modyfikowalne, związane ze stylem życia oraz środowiskowe, mogą wywołać lub znacząco sprzyjają rozwojowi AD [8, 17, 38]. Poznanie istotnych modyfikowalnych czynników AD oraz zbadanie ich wpływu na mechanizmy rozwoju tej choroby może stanowić podstawę do opracowania skutecznych strategii prewencyjnych. Modyfikowalne czynniki stanowią ok. 40% wszystkich poznanych czynników ryzyka AD i mogą znacząco regulować przebieg wczesnego, przedobjawowego etapu tej choroby [38].

Większość z opisanych dotychczas chorób współwystępujących z AD to choroby, których źródłem może być nieprawidłowa dieta. Kluczowe znaczenie mają tu współwystępujące dieto-zależne zaburzenia, takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, hiperinsulinemia, hiperglikemia czy hipercholesterolemia

[6, 8, 17, 37]. Inne czynniki związane ze stylem życia to m.in. ograniczenie czasu snu, stosowanie używek, ograniczona aktywność umysłowa i społeczna [8].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2019 r. wydała oświadczenie, w którym w celu zapobiegania AD zaleca dokładnie zgłębić aspekt modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak dieta [38]. Obecnie prowadzonych jest wiele badań naukowych skupiających się na wyjaśnieniu roli poszczególnych składników diety, jak i ich różnych kombinacji w rozwoju AD. Stwierdzono również, że przeciwutleniacze, witaminy oraz polifenole dostarczane wraz z pożywieniem zmniejszają ryzyko AD. Niedożywienie i niedobór makro- i mikroelementów w diecie, w tym kwasu foliowego, witaminy B12, witaminy D i jodu, mogą dodatkowo powodować osłabienie funkcji poznawczych [6]. Udowodniono, że dieta wysokokaloryczna, bogata w nasycone kwasy tłuszczowe prowadzi do zwiększenia ryzyka zachorowania i przyspieszonej propagacji patologii AD [6, 37]. Przetworzona żywność, która jest charakterystyczna dla diety typu zachodniego (WD), jest pozbawiona kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu mikroelementów. W procesie przetwarzania żywności i podczas nieprawidłowej obróbki termicznej, w wyniku procesu glikacji, czyli nieenzymatycznego przyłączania się heksoz, głównie glukozy, do wolnych grup aminowych białek i lipidów, powstają również toksyczne, wtórne produkty, tzw. końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE, ang. *Advanced glycation end-products*). AGE modyfikują strukturę i funkcje receptorów powierzchniowych, a tym samym inicjują stres oksydacyjny oraz stan zapalny w organizmie. Ponadto mogą wywoływać zmiany epigenetyczne, również związane z indukcją mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju AD [6]. Wiele badań naukowych wykazało, że dieta typu zachodniego (WD) może wzmacniać powstanie patologicznych cech AD w mózgu, zarówno w zwierzęcych modelach badawczych AD, jak i u ludzi [12, 37, 38].

Insulinooporność w mózgu w chorobie Alzheimera

Zmniejszenie objętości mózgu (atrofia) typowe dla AD, zwłaszcza w regionach związanych z funkcjami poznawczymi, obserwuje się częściej u osób z towarzyszącą insulinoopornością i cukrzycą typu 2. W badaniach u pacjentów cierpiących na AD wykazano korelację obniżonego poziomu insuliny oraz upośledzenia metabolizmu glukozy (hypometabolizmu) w mózgu w porównaniu do zdrowych osób w tym samym wieku. Insulinooporność jest obserwowana w zaawansowanym stadium AD, ale także ujawnia się już u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi MCI (ang., *Mild Cognitive Impairment*), co wskazuje, że stan ten może uczestniczyć we wczesnych procesach prowadzących do neurozwyrodnienia i może prowadzić do powstawania zmian neuropatologicznych w postaci płytek starczych Aβ i NFT [9]. Ostatnio Berlanga-Acosta i wsp. opisali badania, które wykazały skuteczność podawania insuliny dla usprawnienia metabolizmu glukozy w mózgu, zmniejszania akumulacji peptydów Aβ, obniżenia poziomu fosforylacji białka tau i w efekcie poprawy funkcji poznawczych [4]. Jednak pełna weryfikacja tej hipotezy i wyjaśnienie mechanizmu molekularnego prowadzącego od złego żywienia poprzez insulinooporność mózgu do patologii AD wymaga zastosowania modeli zwierzęcych.

Indukcja insulinooporności i rozwoju patologicznych zmian AD w mózgu przez WD

W ostatnich latach wykonano szereg badań z zastosowaniem mysich i szczurzych modeli AD nad rolą złej diety i poszczególnych jej makroelementów w rozwoju AD [38]. O ile badania te prowadzono głównie w modelach z mutacjami AD lub po farmakologicznej indukcji AD, nie było jasne, czy w nieobecności takich czynników sama zła dieta może doprowadzić do patologicznych zmian typu Alzheimerowskiego w mózgu i jakie główne mechanizmy molekularne są za to odpowiedzialne. Celem badań przeprowadzonych ostatnio w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN przez nasz zespół było wyjaśnienie, czy zła dieta, taka jak WD, może być bezpośrednim czynnikiem ryzyka rozwoju AD, nawet bez uwarunkowań genetycznych. W tym celu myszom szczepu dzikiego C57BL/6, które nie mają żadnych mutacji AD w genomie, podawano dietę typu zachodniego od 3 miesiąca życia i oceniano jej skutki w porównaniu do standardowej, zbilansowanej paszy. Analizie poddano kilka grup wiekowych myszy, od 4. aż do 16. miesiąca życia. Badania te wykazały, że zastosowanie WD o wysokiej zawartości tłuszczy nasyconych, cukrów prostych i cholesterolu wywołało stan insulinooporności w mózgu, a także, że wywołana insulinooporność była związana z procesem fosforylacji białka tau oraz z powstawaniem peptydów Aβ w mózgu. Zatem dieta zachodnia rzeczywiście może uruchomić molekularne mechanizmy prowadzące do zwyrodnienia tauopatycznego i amyloidowego, typowego dla AD [26].

W badaniach tych w pierwszej kolejności, na podstawie analizy krwi pobranej od myszy, potwierdzono obwodowe zaburzenia metaboliczne spowodowa-

ne zastosowaniem diety WD, w tym dyslipidemię, hipercholesterolemię, uszkodzenie wątroby typu NAFLD oraz insulinooporność obwodową i hiperglikemię. Następnie przeanalizowano opisane powyżej markery ścieżki sygnalizacji insulinowej w komórkach mózgu, w tym: poziom serynowej fosforylacji IRS-1, poziom fosforylacji kinazy Akt/PKB i kinazy GSK-3β, od którego zależy aktywność lub dezaktywacja tych kinaz w transdukcji sygnału od receptora insulinowego oraz poziom i lokalizację markerów charakterystycznych dla AD – fosforylowanej formy białka tau oraz amyloidu β. Analizie ilościowej i jakościowej poddano dwie struktury mózgu, kluczowe z punku widzenia progresji AD w najwcześniejszych etapach rozwoju choroby: korę śródwęchową i hipokamp. Kora śródwęchowa i hipokamp są odpowiedzialne za funkcjonowanie pamięci, a utrata neuronów w tych obszarach jest już widoczna na wczesnym etapie rozwoju AD. Wyniki badań naszego zespołu wykazały, że kora śródwęchowa jest bardziej wrażliwa niż hipokamp na rozwój insulinooporności mózgu związanej z karmieniem WD, a zmiany zachodzące w korze śródwęchowej poprzedzają zmiany w hipokampie. Ponadto WD w korze śródwęchowej spowodowała spadek aktywnej formy Akt, który korelował ze wzrostem poziomu p-IRS-1 u 12-miesięcznych zwierząt. W obszarach mózgu, w których rozwinęła się indukowana WD insulinooporność, zaobserwowaliśmy zmiany w lokalizacji fosforylowanej formy tau w neuronalnych przedziałach subkomórkowych, wskazujące na postępującą tauopatię. Do najciekawszych wyników można zaliczyć wykazanie, że insulinooporność wywołana przez WD indukuje nie tylko tauopatię, ale też amyloidopatię (spadek poziomów białka prekursorowego amyloidu korelujący z pojawieniem się peptydów Aβ) w korze śródwęchowej u starzejących się zwierząt. Dla porównania, u myszy karmionych standardową dietą nie stwierdzono występowania Aβ w żadnej grupie wiekowej. Wyniki te sugerują, że WD sprzyja rozwojowi AD i może być uważana nie tylko za czynnik ryzyka, ale co więcej, także za modyfikowalny czynnik przyczynowy AD. Ważnym efektem tych badań jest też ustalenie sekwencji pojawiania się patologicznych zmian (biomarkerów) AD pod wpływem WD i/lub insulinooporności [26].

Podsumowując wyniki tych i innych najnowszych badań można stwierdzić, że zaburzenia metaboliczne związane z dietą zachodnią mogą indukować tauopatię i amyloidopatię poprzez niezależne procesy komórkowe już na wczesnych etapach procesu starzenia organizmu. Obserwowana progresja procesów patologicznych prowadzących do powstania NFT i starczych blaszek Aβ jest związana z wiekiem i zależy od ciągłości ekspozycji na czynnik szkodliwy, jakim jest WD. Ponadto dane wskazują na duże znaczenie dobrze zbilansowanej diety w prewencji sporadycznej formy choroby Alzheimera.

Bibliografia:

1. Akhtar A., Sah S.P. (2020) Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. Neurochem Int., 135:104707. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104707.
2. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L., Koenig A.M., Wang H., Ahima R.S. i wsp. (2018) Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol., 14:168-181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
3. Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. (2012) Insulin in the brain: there and back again. Pharmacol Ther.,136: 82-93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.006.
4. Berlanga-Acosta J., Guillén-Nieto G., Rodriguez-Rodriguez N., Bringas-Vega M.L., Garcia-Del-Barco-Herrera D., Berlanga-Saez J.O. i wsp. (2020) Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: A Reviev. Front Endocrinol., 11:560375. doi: 10.3389/fendo.2020.560375.
5. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J. M. (2014) Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Frontiers in Endocrynology., 5:161. doi: 10.3389/fendo.2014.00161.
6. Breijyeh Z., Karaman R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules., 25:5789. doi: 10.3390/molecules25245789
7. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A., Mann N., Lindeberg S., Watkins B.A. i wsp. (2005) Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. Am J Clin Nutr., 81:341-354. doi: 10.1093/ajcn.81.2.341.

8. Crous-Bou M., Minguillon C., Grammt N., Molinnero J.L. (2017) Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. Alzheimers Res Ther., 9:71. doi: 10.1186/s13195-017-0297-z.
9. Frazier H.N., Ghoweri A.O., Anderson K.L., Ruei-Lung L., Porter N.M., Thibault O. (2019) Broadening the definition of brain insulin resistance in aging and Alzheimer's disease. Exp Neurol., 313:79-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.12.007.
10. Gabbouj S., Ryhänen S., Marttinen M., Wittrahm R., Takalo M., KemppainenS. i wsp. (2019) Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain – Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway. Frontiers in Neuroscience., 13:629. doi: 10.3389/fnins.2019.00629
11. Ghasemi R., Haeri A., Dargahi L., Mohamed Z., Ahmadiani A. (2013) Insulin in the Brain: Sources, Localization and Functions. Mol Neurobiol., 47:145-171. doi: 10.1007/s12035-012-8339-9.
12. Grant W.B. (2016) Using Multicountry Ecological and Observational Studies to Determine Dietary Risk Factors for Alzheimer's Disease. J Am Coll Nutr. 35:476-489. doi: 10.1080/07315724.2016.1161566.
13. Gratuze M., Joly-Amado A., Buee L., Vieau D., Blum D. (2019) Tau, Diabetes and Insulin. Adv Exp Med Biol. 1184:259-287. doi: 10.1007/978-981-32-9358-8_21.
14. Grzesiuk W., Szydlarska D., Jóźwik K. (2008) Insulinooporność w endokrynopatiach. Via Medica., 4:38-44.
15. Havrankova J., Roth J., Brownstein M.J. (1979) Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocin treated rodents. J Clin Invest., 64:636-642. doi: 10.1172/JCI109504.
16. Havrankova J., Schmechel D., Roth J., Brownstein M. (1978) Identification of insulin in rat brain. Proc Natl Acad Sci U S A., 75:5737-5741. doi: 10.1073/pnas.75.11.5737.
17. Hickman R.A., Faustin A., Wisniewski T. (2016) Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risc Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeuticks. Neurol Clin., 34:941-953.
18. Hussain Y., Jain S.K., Samaiya P.K. (2019) Short-term westernized (HFFD) diet fed in adolescent rats: Effect on glucose homeostasis, hippocampal insulin signaling, apoptosis and related cognitive and recognition memory function. Behav Brain Res., 361:113-121. doi: 10.1016/j.bbr.2018.12.042.
19. Kanoski S.E., Davidson T.L. (2011) Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. Physiol Behav., 103:59-68. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.12.003.
20. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. (2014) Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. Diabetes., 63:2232-2243. doi: 10.2337/db14-0568.
21. Kurowska E., Matujkiewicz I. (2016) Zaburzenia sygnalizacji insulinowej w kontekście choroby Alzheimera. Zag. Aktual. Por. Przez Młod. Nauk. 3:347-350.
22. Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. (2018) Alzheimer's disease. Eur J Neurol., 25:59-70. doi: 10.1111/ene.13439.
23. Lee Y.S., Chow W.N.V., Lau K.F. (2017) Phosphorylation of FE65 at threonine 579 by GSK3β stimulates amyloid precursor protein processing. Sci Rep. 29:12456.
24. Matysek A., Kimmantudawage S.P., Feng L., Maier A.B. (2022) Targeting Impaired Nutrient Sensing via the Glycogen Synthase Kinase-3 Pathway With Therapeutic Compounds to Prevent or Treat Dementia: A Systematic Review. Front Aging. 3:898853. doi: 10.3389/fragi.2022.898853.
25. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. (2018) Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol., 36:14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
26. Mietelska-Porowska A., Domańska J., Want A., Więckowska-Gacek A., Chutorański D., Koperski M. i wsp. (2022) Induction of Brain Insulin Resistance and Alzheimer's Molecular Changes by Western Diet. Int J Mol Sci. 23:4744.doi: 10.3390/ijms23094744.
27. Napiórkowska E., Franek E. (2017) Insulinooporność a stan przedcukrzycowy. Postępy Nauk Med., XXX:84-88.
28. Phiel C.J., Wilson C.A., Lee V.M., Klein P.S. (2003) GSK-3alpha regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. Nature 22:435-439. doi: 10.1038/nature01640.

29. Popkin B.M., Corvalan C., Grummer-Strawn L.M. (2020) Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. Lancet., 395:65-74. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32497-3.
30. Rizzello F., Spisni E., Giovanardi E., Imbesi V., Salice M., Alvisi P. i wsp. (2019) Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. Nutrients., 11:1033. doi: 10.3390/nu11051033.
31. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. (2013) Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Compr Physiol., 3:1-58. doi: 10.1002/cphy.c110062.
32. Saklayen M.G. (2018) The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Cur. Hyperten.Rep., 20:12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
33. Swarup S., Goyal A., Grigorova Y., Zeltser R. (2022) Metabolic Syndrome. 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
34. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. (2006) Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature reviews Molecular Cell Biology 7:85-96.doi: 10.1038/nrm1837.
35. Thomas-Valdés S., Tostes M.D.G.V., Anunciação P.C., da Silva B.P., Sant'Ana H.M.P. (2017) Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. Crit Rev Food Sci Nutr. 57:3332-3343. doi: 10.1080/10408398.2015.
36. Tokarz V.L., MacDonald P.E., Klip A. (2018) The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol., 217:2273-2289. doi: 10.1083/jcb.201802095.
37. Więckowska-Gacek A., Mietelska-Porowska A., Chutorański D., Wydrych M., Długosz J., Wojda U. (2021) Western Diet Induces Impairment of Liver-Brain Axis Accelerating Neuroinflammation and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. Front Aging Neurosci. 13:654509. doi: 10.3389/fnagi.2021.654509.
38. Więckowska-Gacek A., Mietelska-Porowska A., Wydrych M., Wojda U. (2021) Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. Ageing Res Rev. 70:101397. doi: 10.1016/j.arr.2021.101397.
39. Wong V.W., Wong G.L., Woo J., Abrigo J.M., Chan C.K., Shu S.S. i wsp. (2021) Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 19:2161-2171.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.046.
40. Zhang Y., Huang N.Q., Yan F., Jin H., Zhou S.Y., Shi J.S. i wsp. (2018) Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3β as a potential link. Behav Brain Res. 339:57-65. doi: 10.1016/j.bbr.2017.11.015.

Justyna Domańska, Anna Mietelska-Porowska, Urszula Wojda, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Pracownia Badań Przedklinicznych o Podwyższonym Standardzie, Warszawa. E-mail: u.wojda@nencki.edu.pl, ORCID: 0000-0002-4525-2004. E-mail: a.mietelska@nencki.edu.pl, ORCID: 0000-0002-3192-8739

Od postu do diety ketogennej – sposób na padaczkę

From fasting to ketogenic diet – a way to cure epilepsy



Doskonała Nauka

Bartosz Osuch, Piotr Maciejak (Warszawa)

Streszczenie

Skuteczność diety ketogennej w kontrolowaniu napadów padaczkowych wykazały liczne badania eksperymentalne i kliniczne, jednak mechanizm jej działania nadal wymaga wyjaśnienia. Obecnie uważa się, że za wysoką terapeutyczną skutecznością tej diety stoi wiele równoległych procesów zachodzących na różnych poziomach funkcjonowania neuronów i astrocytów. Hipotezy dotyczące mechanizmów jej działania obejmują przede wszystkim: zwiększone wytwarzanie ciał ketonowych, zmiany aktywności niektórych układów neuroprzekaźnikowych i kanałów jonowych, poprawę bioenergetyki komórek nerwowych, a także przeciwdrgawkowe działanie kwasów tłuszczowych. W przedstawionej pracy zebraliśmy aktualne dane literaturowe obejmujące postulowane mechanizmy działania diety ketogennej poparte dodatkowo własnymi badaniami.

Abstract

The effectiveness of the ketogenic diet in controlling epileptic seizures has been demonstrated by numerous experimental and clinical studies, but its mechanism of action still needs to be clarified. It is currently believed that behind the high therapeutic efficacy of this diet are many parallel processes occurring at different levels of neuronal and astrocyte functioning. Hypotheses about its mechanisms of action include primarily: increased production of ketone bodies, changes in the activity of certain neurotransmitter systems and ion channels, improvement of nerve cell bioenergetics and anticonvulsant effects of fatty acids. In the present paper, we have compiled current literature data covering the postulated mechanisms of action of the ketogenic diet further supported by our own research.

Krótka historia diety ketogennej

Wykorzystanie diety w leczeniu padaczki było praktykowane już w starożytności. Hipokrates w III wieku p.n.e. nie tylko jako pierwszy postawił hipotezę zakładającą, że padaczka jest wynikiem choroby mózgu, ale także zaproponował stosowanie przedłużonego postu jako terapii ograniczającej wystąpienie napadów padaczkowych [25]. Przez kolejne stulecia dostrzegano istotną rolę postu w leczeniu padaczki, jednak przełom nastąpił dopiero na początku lat 20. XX wieku, kiedy Russell Wilder opracował dietę naśladującą stan metaboliczny organizmu w trakcie głodzenia. Wtedy po raz pierwszy użyty został termin „dieta ketogenna", a Widler napisał w swojej pracy, że „korzyści z głodzenia (…) mogą być uzyskane również, jeśli ketonemia jest wytworzona w inny sposób. Ciała ketonowe (…) są tworzone z tłuszczu kiedykolwiek jest dysproporcja między ilością kwasów tłuszczowych i węglowodanów spalanych przez tkanki. (…) Jest możliwe prowokowanie ketogenezy przez stosowanie diet, które są bardzo bogate w tłuszcze i ubogie w węglowodany. Proponuję zatem zastosowanie diet ketogennych u pacjentów z padaczką" [64]. Przy niedoborze węglowodanów w diecie kwasy tłuszczowe ulegają spaleniu w procesie β-oksydacji w mitochondriach hepatocytów, a produktem ich utleniania są ciała ketonowe, które

omijając etap glikolizy wchodzą jako acetylokoenzym-A (acetyl-CoA) bezpośrednio do cyklu Krebsa. Zadaniem tego cyklu jest (w dużym uproszczeniu) utlenienie acetyl-CoA do dwóch cząsteczek CO_2, aby następnie pozyskaną w ten sposób energię ulokować w jej chemicznych nośnikach, takich jak: guanozyno-5'-trifosforan (GTP), dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NADH) oraz dinukleotyd flawinoadeninowy (FADH2) [2].

Ciała ketonowe są stale obecne we krwi, niezależnie od sposobu żywienia. Jednakże u ludzi i zwierząt na diecie o zrównoważonej ilości węglowodanów i tłuszczów, ich stężenie w surowicy jest na ogół niskie – od 0,1 do 0,4 mM. Stężenie ketonów wzrasta w warunkach niedoboru składników odżywczych, obniżonej dostępności węglowodanów oraz przy wzmożonej aktywności fizycznej [18]. U ludzi stężenie ciał ketonowych w organizmie wynosi: 1-4 mM po krótkotrwałej restrykcji kalorycznej (2-3 dni) oraz 7-9 mM w warunkach długotrwałego postu (17-24 dni) [18, 41]. Na skutek wzmożonego wysiłku fizycznego ich stężenie w organizmie człowieka osiąga poziom 1-2 mM, natomiast przy niskiej zawartości węglowodanów w diecie oraz podczas stosowania diety ketogennej – stężenie wzrasta do ponad 5 mM [16, 18, 61]. Wyniki badań przedklinicznych wskazują na porównywalne z występującymi u ludzi wartości ciał ketonowych u gryzoni [18, 22, 24, 66]. W przypadku długotrwałego, pięciomiesięcznego stosowania diety ketogennej o zwiększonej zawartości średniołańcuchowych trójglicerydów oraz przy zastosowaniu restrykcji białka, wartość ciał ketonowych we krwi szczurów w dniu zakończenia prowadzonego przez nas eksperymentu wynosiła ponad 5 mM [38].

Bardzo istotne jest przestrzeganie rygoru diety ketogennej, ponieważ nawet nieznaczne odstępstwa od jej założeń mogą doprowadzić do przerwania stanu ketozy. Konsekwencją tego będzie z dużą pewnością nawrót aktywności drgawkowej w ciągu godziny od spożycia węglowodanów (lub dożylnego podania glukozy). Ponowne osiągnięcie ketozy nie jest możliwe od kilku do kilkudziesięciu godzin, co zwiększa ryzyko wystąpienia napadów [39]. W związku z tym Peter Huttenlocher, chcąc uczynić dietę ketogenną mniej restrykcyjną, opracował w 1971 roku jej zmodyfikowaną wersję wzbogaconą o średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT) [20]. Okazało się, że dodatek MCT umożliwia zwiększenie spożycia węglowodanów i białek przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości spożywanych tłuszczów, a zarazem utrzymuje ketozę na tym samym poziomie, jak podczas stosowania klasycznej diety ketogennej. MCT są wchłaniane z komórek nabłonka jelitowego, a następnie transportowane bezpośrednio żyłą wrotną do wątroby, omijając w ten sposób układ limfatyczny. W mitochondriach hepatocytów MCT ulegają szybkiemu utlenieniu z wytworzeniem ciał ketonowych. MCT okazały się być bardziej ketogenne niż długołańcuchowe trójglicerydy. Dzięki temu dieta wzbogacana MCT nie wymaga utrzymania tak rygorystycznego reżimu żywieniowego jak klasyczna dieta ketogenna [20, 34, 61, 65].

Obecnie dieta ketogenna stosowana jest głównie w leczeniu padaczki opornej na farmakoterapię oraz w sytuacjach, w których farmakoterapia jest przyczyną nasilonych bądź trudnych do zaakceptowania efektów ubocznych. Co najmniej jedna trzecia chorych, pomimo leczenia farmakologicznego, w dalszym ciągu wykazuje aktywność napadową oraz towarzyszące jej negatywne konsekwencje zdrowotne, takie jak upośledzenie funkcji poznawczych oraz współistniejące problemy ze zdrowiem psychicznym. Dla wielu z nich dieta ketogenna jest szansą na poprawę jakości życia, przy znacznym spadku częstości napadów [49, 58, 64].

Postulowane mechanizmy działania przeciwdrgawkowego diety ketogennej

W warunkach prawidłowych, tzn. podczas stosowania diet zawierających zrównoważoną ilość węglowodanów i tłuszczów, wyłącznym materiałem energetycznym dla mózgu jest glukoza. W przypadku niedoboru węglowodanów w diecie, energia pozyskiwana jest w procesie β-oksydacji poprzez rozpad kwasów tłuszczowych, co prowadzi do wytworzenia dużych ilości wewnątrzkomórkowego acetyl-CoA. Akumulacja tego związku skutkuje syntezą ciał ketonowych: kwasu β-hydroksymasłowego, kwasu acetylooctowego oraz acetonu. Ciała ketonowe produkowane w wątrobie (w mitochondriach hepatocytów) przedostają się do krwi, a następnie do tkanek obwodowych i przenikają przez barierę krew-mózg. W mitochondriach komórek mózgu wchodzą do cyklu Krebsa jako acetylo-CoA, co prowadzi do wytworzenia NADH. Energia zmagazynowana w elektronach NADH jest następnie przekształcana do adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) w procesie oddychania komórkowego [2, 3, 66] (Ryc. 1).

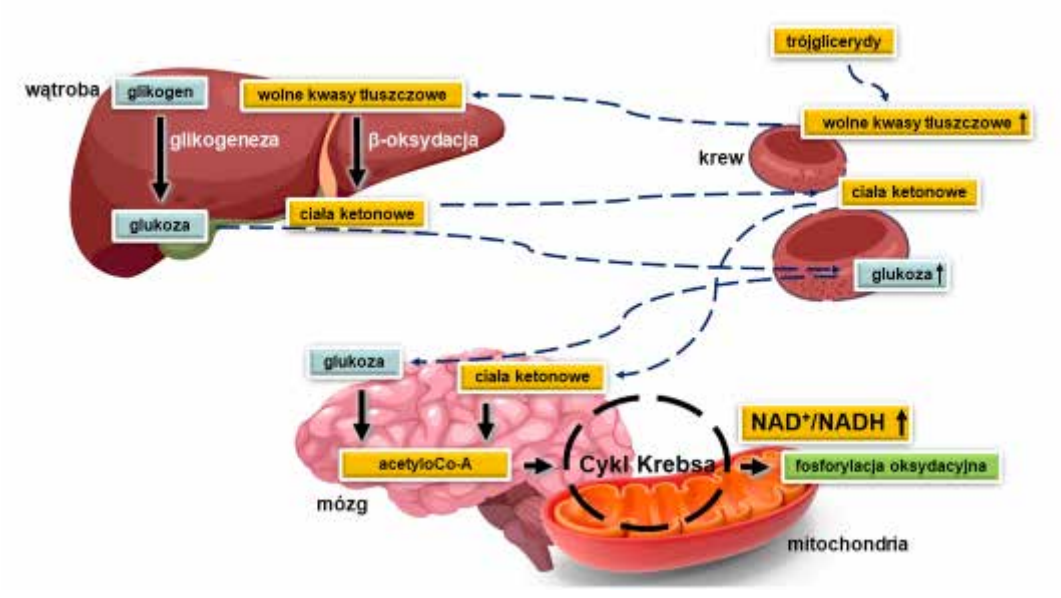
Ciała ketonowe

Początkowo badacze wysuwali hipotezy skoncentrowane przede wszystkim na ciałach ketonowych jako kluczowych mediatorach odpowiadających

za przeciwpadaczkowe działanie diety ketogennej. Owocem tych badań są wyniki wskazujące na przeciwdrgawkowe właściwości acetonu w modelach zwierzęcych padaczki, jednakże dieta ketogenna (KD) konsekwentnie nie zapewniała podobnie wysokiego poziomu tego ketonu, co pozwala wnioskować, że profil działania acetonu różni się od profilu działania diety ketogennej [32, 46]. Stężenie acetonu w osoczu zwierząt karmionych dietą ketogenną było około dziesięciokrotnie niższe od stężenia wykazującego działanie przeciwdrgawkowe [35]. Istnieją

Modulacja aktywności układów neuroprzekaźnikowych oraz kanałów jonowych

Zwiększone wytwarzanie ciał ketonowych może mieć wpływ na zmiany aktywności niektórych neuroprzekaźników (przede wszystkim kwasu γ-aminomasłowego (GABA), adenozyny i glutaminianu). GABA jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w układzie nerwowym ssaków, w związku z czym znaczna część leków przeciwpadaczkowych opiera swoje działanie na zwiększeniu przekaźnictwa GABA-er-



Ryc. 1. Ketogeneza. Kwasy tłuszczowe ulegają spaleniu w procesie β-oksydacji w mitochondriach hepatocytów, a produktami ich utlenia są ciała ketonowe, które omijając etap glikolizy, wchodzą jako acetylo-CoA bezpośrednio do cyklu Krebsa.

także modele eksperymentalne, które wykazały działanie przeciwdrgawkowe w przypadku kwasu acetylooctowego [41, 42]. Przeciwdrgawkowych właściwości nie wykazano natomiast w przypadku kwasu β-hydroksymasłowego, który stanowi zdecydowaną większość, bo aż 75-80% wszystkich ciał ketonowych surowicy [7, 42]. Za tym, że ciała ketonowe nie są bezpośrednio odpowiedzialne za terapeutyczne działanie diety ketogennej, może dodatkowo przemawiać fakt, że ketoza rozwija się w przeciągu kilku godzin, natomiast optymalne działanie przeciwdrgawkowe diety obserwowane jest dopiero po około 2 tygodniach jej stosowania. Zaobserwowano natomiast związek pomiędzy ciałami ketonowymi a zmianami aktywności układów neuroprzekaźnikowych oraz modulacją funkcji kanałów błonowych w komórkach nerwowych [42]. Na tej podstawie można wnioskować, że sama ketoza nie jest odpowiedzialna za efekt terapeutyczny, ale najprawdopodobniej uczestniczy w mechanizmach neuroadaptacyjnych lub, jak sugerują najnowsze badania, może wpływać na zmiany w ekspresji genów (zmiany epigenetyczne).

gicznego. Pomimo, że ciała ketonowe nie oddziałują bezpośrednio na receptor GABA, to najprawdopodobniej prowadzą do zwiększenia stężenia GABA w synapsie poprzez zmianę metabolizmu glutaminianu.

Kwasy tłuszczowe, bez względu na pochodzenie, zostają utlenione do acetylo-CoA, który następnie włączany jest za pośrednictwem szczawiooctanu do cyklu Krebsa. Jednak z powodu deficytu węglowodanów spada stężenie szczawiooctanu w organizmie, co zmniejsza jego dostępność dla reakcji transaminacji, w której glutaminian jest przekształcany do asparaginianu. Dzięki temu stosunkowo więcej glutaminianu włączane jest do reakcji syntezy glutaminy i dekarboksylazy glutaminianowej [2, 3, 68]. Przy udziale dekarboksylazy glutaminianowej zachodzi natomiast reakcja derkaboksylacji kwasu glutaminowego. Towarzyszy temu spadek poziomu glutaminianu – głównego neuroprzekaźnika o działaniu pobudzającym w mózgu. Wyniki badań sugerują zwiększoną konwersję glutaminianu do glutaminy w astrocytach w czasie ketozy [68]. Glutamina jest następnie pobierana do neuronów, gdzie zostaje przekształcona

w GABA, zmniejszając tym samym pobudliwość komórek nerwowych [67]. Istnieją również badania, które nie wykazały zmian w stężeniu GABA w próbkach całego mózgu zwierząt przyjmujących KD [26, 67, 68]. Wskazane jest więc prowadzenie dalszych badań, mających na celu określenie lokalnych zmian w poziomach GABA w komórkach mózgów zwierząt przyjmujących KD.

Udowodniono natomiast wpływ kwasu β-hydroksymasłowego oraz kwasu acetylooctowego na ograniczenie pobudliwości komórek nerwowych, a działanie to było zależne od kanałów potasowych wrażliwych na ATP (K_{ATP}) oraz aktywacji receptora GABA [27]. Zaobserwowano ponadto zwiększone prawdopodobieństwo otwarcia kanałów K_{ATP} w hipokampie w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem kwasu β-hydroksymasłowego [57].

Kanały potasowe ATP-zależne są obecne w wielu tkankach i narządach (w tym także w komórkach ośrodkowego układu nerwowego). Ze względu na istotną rolę tych kanałów w odpowiedzi komórki na stres metaboliczny nasz zespół zdecydował się na zbadanie wpływu zmian w potencjale oksydacyjno-redukcyjnym na ich aktywność w mitochondriach hipokampa szczurów. Badania te wykazały aktywność K_{ATP} w mitochondriach hipokampa szczurów karmionych dietą ketogenną oraz jej brak w przypadku zwierząt nieprzyjmujących tej diety [37]. Aktywacja omawianych kanałów powoduje bowiem napływ jonów K^+ do mitochondriów, w wyniku czego dochodzi do depolaryzacji błony mitochondrialnej i uwolnienia jonów Ca^{2+} do cytoplazmy. Istnieją badania sugerujące, że wzrost wewnątrzkomórkowego stężenie wapnia po otwarciu kanałów K_{ATP} nie jest dla neuronów szkodliwy. Dochodzi wtedy do hamowania glikogenolizy oraz spadku aktywności procesów zależnych od potencjału kanałów sodowych, potasowych i wapniowych [5, 47].

Ponadto ważnym neurotransmiterem modulującym aktywność komórek nerwowych jest adenozyna, która wpływa na ograniczenie przewodnictwa błon komórkowych dla jonów wapnia, przyczyniając się jednocześnie do intensyfikacji tego procesu dla jonów potasu. Jest to nukleozyd purynowy (zbudowany z cząsteczki adeniny połączonej z rybozą), określany także mianem neuromodulatora – oddziałuje z receptorami A1, A2 i A3, zlokalizowanymi na powierzchni błony komórkowej neuronów. Receptory A1 mają najsilniejszy wpływ na aktywność komórek nerwowych, a efektem ich pobudzenia jest hiperpolaryzacja błony komórkowej neuronów. Wykazano, że dieta ketogenna prowadzi do zwiększenia poziomu adenozyny, powstającej w wyniku rozpadu ATP. Metabolizm ATP jest znacznie podwyższony w stanie ketozy, co wykazały również prowadzone przez nas badania.

W oparciu o powyższe informacje uprawnione wydaje się przyjęcie założenia, zgodnie z którym ciała ketonowe, szczególnie gdy są podwyższone w określonych warunkach fizjologicznych, takich jak dieta ketogenna, mogą modulować aktywność układów neuroprzekaźnikowych oraz kanałów jonowych, odgrywając tym samym istotną rolę w regulacji pobudliwości komórek nerwowych.

Wpływ na metabolizm energetyczny

Podczas stosowania diet zawierających zrównoważoną ilość węglowodanów i tłuszczów, mózg wymaga ciągłego dostarczania glukozy. W cytozolu glukoza jest rozkładana w procesie glikolizy w celu wytworzenia pirogronianu oraz niewielkiej ilości ATP i NADH. Powstały w ten sposób pirogronian przedostaje się do mitochondriów, gdzie wchodzi do cyklu Krebsa, generującego większość komórkowego ATP. Zmiany w metabolizmie energetycznym komórek mózgowych w padaczce mogą prowadzić do ograniczenia produkcji ATP. Paliwo pomocnicze w postaci kwasów tłuszczowych, a następnie produktów ich spalania – ciał ketonowych, umożliwia obejście etapu glikolizy oraz bezpośrednie wytworzenie acetylo-CoA, stanowiącego substrat cyklu Krebsa [13, 17].

Wykazano ponadto, że przewlekła ketoza prowadzi do zwiększenia rezerw energetycznych w mózgu, poprzez stabilizację oraz zmniejszenie pobudliwości synaps [14]. Wydajność energetyczna komórek związana jest bezpośrednio z funkcjami mitochondriów, ponieważ jako komórkowe „elektrownie" są one głównym miejscem wytwarzania komórkowego ATP [19]. Badania potwierdziły poprawę procesu biogenezy mitochondriów w hipokampach szczurów karmionych dietą ketogenną, wskazując tym samym na wzrost zapasów energii [9]. Wiadomo także, że ciała ketonowe stanowią bardziej wydajne źródło energii niż glukoza w przeliczeniu na jednostkę tlenu, dzięki czemu omawiana dieta zapewnia zwiększenie podaży oraz zapasów energii powstającej w przebiegu oddychania tlenowego [39, 40]. Jednocześnie hamuje glikolizę, co prowadzi do obniżenia stresu oksydacyjnego, dzięki zmniejszeniu ilości reaktywnych form tlenu (ROS). Istnieją badania potwierdzające wpływ diety ketogennej na obniżenie stresu oksydacyjnego w komórkach nerwowych [43]. Ciała ketonowe redukowały reaktywne ROS poprzez zwiększenie utleniania NADH (wzrost stosunku formy utlenionej do zredukowanej – NAD^+/NADH) w mitochondriach [8, 28, 42]. Przeprowadzone przez nas badania wykazały

także korzystne zmiany w równowadze potencjału oksydacyjno-redukcyjnego (OXY), mierzone wzrostem NAD^+/NADH w mózgu szczurów przyjmujących dietę ketogenną przez kilka miesięcy [38].

Zmiana stosunku NAD+ do NADH

Utrzymanie homeostazy potencjału oksydacyjno-redukcyjnego w komórkach w warunkach fizjologicznych polega (w dużym uproszczeniu) na utrzymaniu równowagi pomiędzy NAD^+ i NADH oraz związkami związanymi z cyklem Krebsa, takimi jak: pirogronian, mleczan, jabłczan i szczawiooctan. W astrocytach zachodzi jeden z kluczowych procesów metabolicznych, polegający na rozkładzie materiału zapasowego komórki – glikogenu, utlenianiu produktu tego rozkładu do mleczanu, a następnie uwalnianiu go z astrocytów. Stosunek NAD^+ do NADH ulega zmniejszeniu, gdy neurony pobierają mleczan i przekształcają go do pirogronianu. Wykazano, że podczas stosowania KD stężenie mleczanu spada, a efekt ten może korelować ze skutecznością KD [6, 45].

Obecnie nie ma wątpliwości co do tego, że NAD^+ ogranicza wystąpienie napadów, a eksperymentalnie zwiększone poziomy NAD^+ poprawiają funkcję mitochondriów, zmniejszają stres oksydacyjny w komórkach oraz chronią je przed śmiercią. W prowadzonych przez nas badaniach, wzrostowi NAD^+/NADH w mózgach szczurów towarzyszyły zmiany morfologii mitochondriów w komórkach nerwowych wywołane podaniem KD. Obserwacje ultrastrukturalne (z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego) mitochondriów w próbkach hipokampa tych zwierząt ujawniły gęstsze upakowanie tych organelli [37]. Może to wskazywać na reorganizację sieci mitochondrialnej w odpowiedzi na KD. Taki schemat żywieniowy może mieć korzystny wpływ na funkcje, dynamikę oraz biogenezę mitochondriów. To z kolei sugeruje możliwość poprawy metabolizmu komórkowego oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego.

Megakanały mitochondrialne

Uważa się, że dieta ketogenna może modulować funkcje mitochondriów, metabolizm oraz energetykę komórek nerwowych. Dieta ketogenna oraz ciała ketonowe zwiększają poziom komórkowego ATP oraz zmniejszają ilość ROS – dwóch wskaźników metabolizmu energetycznego komórek opartego na pracy mitochondriów. Nie jest natomiast jasne, w jaki sposób takie działania mogą przekładać się na efekty przeciwpadaczkowe. Jednym z potencjalnych wyjaśnień dla przeciwpadaczkowej skuteczności KD w kontekście jej wpływu na metabolizm energetyczny komórki, jest związek między zahamowaniem aktywności megakanałów mitochondrialnych (MPTP) a kontrolą napadów. MPTP regulują komórkowe poziomy ATP i ROS, a przedłużone otwarcie tych kanałów prowadzi do uszkodzenia mitochondriów i apoptozy komórki. Aktywacja MPTP następuje głównie pod wpływem zwiększonych stężeń jonów wapnia. W wewnętrznej błonie mitochondrialnej powstaje wtedy nieselektywny kanał, przez który mogą przechodzić w obie strony substancje o ciężarze nieprzekraczającym 1,5 kDa (w tym m.in. jony Ca^{2+}, H^+ oraz cytochrom c). Uruchomienie tego procesu prowadzi prawdopodobnie do rozprzężenia fosforylacji oksydacyjnej i utraty komórkowych zasobów ATP (produkcja ATP maleje, a uszkodzone mitochondria stają się konsumentem ATP powstającego w innych, nieuszkodzonych mitochondriach i/lub w procesie glikolizy) [4, 10, 23, 51, 62].

Istnieją badania opisujące wpływ ciał ketonowych na MPTP w modelu padaczki z wykorzystaniem myszy transgenicznych z brakiem kanału potasowego (mutanty Kcna1-null). Wykazały one znaczne podniesienie progu otwarcia kanałów MPTP indukowanego wapniem w mitochondriach izolowanych z hipokampa myszy. Dodatkowo farmakologiczna inhibicja oraz aktywacja MPTP *in vivo* odpowiednio odzwierciedlały i odwracały efekty przeciwpadaczkowe KD. Prawdopodobnie ciała ketonowe nie oddziałują bezpośrednio na MPTP, a przedstawione efekty wydają się być raczej modulowane przez niepoznane dotąd zmiany w bioenergetyce mitochondrialnej [23, 63].

Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i średniołańcuchowe trójglicerydy

Dodatek średniołańcuchowych trójglicerydów do diety ketogennej prowadzi do uwolnienia średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, głównie kwasów: oktanowego i dekanowego, które w wątrobie szybko przekształcane są do ciał ketonowych [53]. Ponadto sugeruje się, że dieta ketogenna promuje biogenezę mitochondriów, aktywuje ochronne czynniki transkrypcyjne, takie jak receptor aktywowany proliferatorem peroksysomów-γ2 (PPARγ2), a także ma działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne, co łącznie może ograniczać generowanie napadów. Wykazano poprawę biogenezy mitochondriów w odpowiedzi na kwas dekanowy poprzez mechanizm regulowany przez PPARγ w systemach hodowli ludzkich neuronów. Ponadto kwas dekanowy prowadził do zwiększenia transkrypcji genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych,

przy jednoczesnym zmniejszeniu ekspresji genów związanych z metabolizmem glukozy. Zaobserwowano, że kwas dekanowy promował astrocytarną (ale nie neuronalną) glikolizę oraz tworzenie mleczanów, podczas gdy kwas oktanowy nie wpływał na glikolizę, ale zwiększał astroglejową ketogenezę. Podejrzewa się, że średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe modulują metabolizm astrocytów, dostarczając mleczan i ketony jako „paliwo" dla sąsiadujących neuronów poprzez system wahadłowy glejowo-neuronalny [17, 36, 53].

Średniołańcuchowe trójglicerydy w przewodzie pokarmowym są hydrolizowane, powstałe w ten sposób wolne średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe są wchłaniane bezpośrednio z komórek nabłonka jelitowego, a następnie transportowane żyłą wrotną do wątroby (do mitochondriów hepatocytów).

Nienasycone kwasy tłuszczowe

Jeden z postulowanych mechanizmów działania przeciwdrgawkowego diety ketogennej związany jest z obecnością w diecie nienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym przede wszystkim wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. U zwierząt karmionych dietą ketogenną obserwowano wzrost poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych, zarówno w surowicy, jak również i w mózgu [56]. Wykazano także związek pomiędzy ograniczeniem aktywności drgawkowej a wzrostem ich stężenia we krwi pacjentów leczonych dietą ketogenną [33, 59, 60]. Obecnie uważa się, że ten rodzaj diety oddziałuje na receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR), stanowiące grupę jądrowych czynników transkrypcyjnych, które odgrywają istotną rolę w regulacji mechanizmów molekularnych związanych z gospodarką energetyczną komórki [3, 8, 48]. Co ciekawe, wykazano, że w przypadku jednej z izoform PPAR (PPARγ), kieszeń wiążąca ligand jest znacznie większa w porównaniu do kieszeni innych receptorów jądrowych, co zapewnia specyficzne miejsce wiązania nie tylko dla nienasyconych, ale także dla nasyconych kwasów tłuszczowych [3, 50]. Dzięki temu kwasy tłuszczowe mogą być wiązane i aktywowane w odpowiednich fizjologicznie stężeniach. Wykazano, że potencjał aktywacyjny tych kwasów jest silniejszy wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowego oraz rosnącą liczbą wiązań podwójnych [12]. Prawdopodobne jest więc, że kwasy tłuszczowe (zwłaszcza wielonienasycone) dostarczane przez dietę ketogenną mogą prowadzić do aktywacji PPARγ, prowadząc do zwiększenia rezerw energetycznych, stabilizując tym samym aktywność synaptyczną oraz ograniczając pobudliwość komórek nerwowych. Wykazano ponadto, że nienasycone kwasy tłuszczowe mogą modulować funkcje kanałów błonowych. Prowadzą do zahamowania funkcji zależnych od napięcia kanałów sodowych i wapniowych, aktywują hiperpolaryzujące kanały K2P oraz zwiększają aktywność pompy sodowo-potasowej (Na^+/K^+ ATPazy), co skutkuje hiperpolaryzacją błony komórkowej neuronów, prowadząc tym samym do podniesienia progu drgawkowego i ograniczenia napadów [15, 44]. Obecnie uważa się także, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą redukować napady, indukując ekspresję błonowych białek rozprzęgających (UCP).

Błonowe białka rozprzęgające

Błonowe białka rozprzęgające są integralnymi białkami błonowymi, należącymi do dużej rodziny mitochondrialnych nośników anionów. Zlokalizowane są w wewnętrznej błonie mitochondriów, gdzie biorą udział w regulacji przepływu protonów w łańcuchu oddechowym, umożliwiając powrót elektronów do matrix mitochondrialnej przy zmniejszonej produkcji ATP [3, 8]. Aktywacja tych białek powoduje zwiększenie efektywności funkcjonowania łańcucha transportu elektronów, prowadząc tym samym do ograniczenia poziomu reaktywnych form tlenu, a w konsekwencji zmniejszenia stresu oksydacyjnego. Wykazano, że indukowana oligomycyną (inhibitor syntazy ATP) produkcja ROS jest obniżona w przypadku myszy karmionych dietą ketogenną [55]. Stres oksydacyjny może odgrywać (pośrednio) rolę w patogenezie padaczki, ponieważ drgawki zaburzają funkcję mitochondriów oraz zwiększają produkcję ROS. Udowodniono, że dieta ketogenna zwiększa ekspresję i aktywność UCP, chroniąc neurony przed uszkodzeniami wywołanymi drgawkami [54, 55].

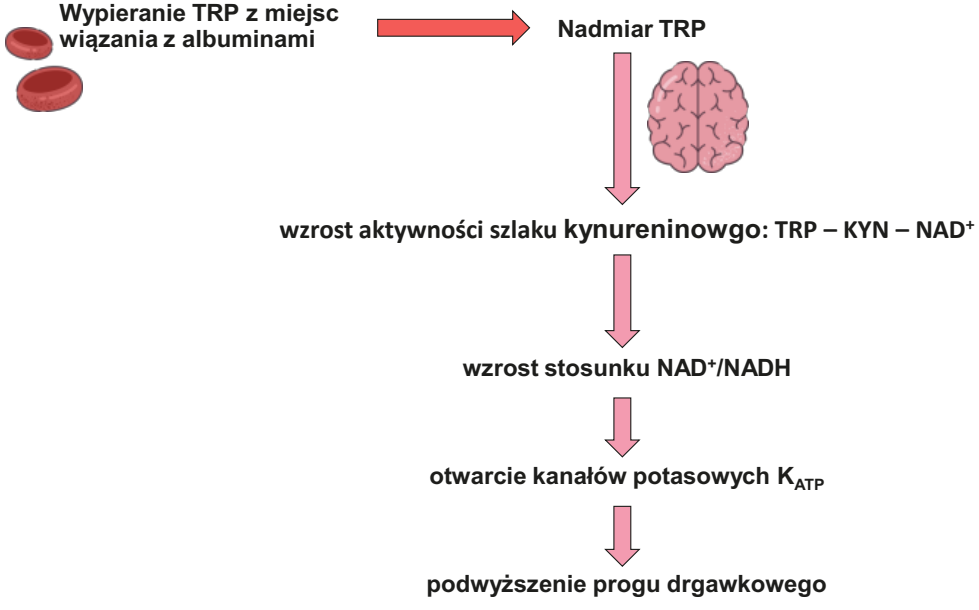
Pomimo, że teoretycznie zwiększenie ilości UCP powinno skutkować zmniejszeniem ilości powstającej w komórkach energii, to w praktyce zwiększona biogeneza mitochondrialna mogłaby powodować jej wzrost w tkance nerwowej [1, 9, 21, 52].

Szlak kynureninowy

Szlak kynureninowy jest głównym niebiałkowym szlakiem katabolizmu tryptofanu (TRP) w wątrobie, prowadzącym do powstania neuroaktywnych metabolitów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz stanowiącym punkt wyjścia do syntezy NADH w organizmie człowieka. Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających zaangażowanie szlaku kynureninowego

w przeciwdrgawkowe działanie diety ketogennej. Uważa się, że zaledwie około 10% egzogennego TRP jest wykorzystywana w procesach anabolicznych, natomiast pozostała część – metabolizowana na drodze tego szlaku. TRP i jego metabolit, kynurenina, przekraczają barierę krew-mózg, gdzie są degradowane do kwasu kynureninowego i kwasu chinolinowego, aby oddziaływać (w sposób farmakologicznie przeciwstawny – pierwszy neuroprotekcyjnie, drugi neurotoksycznie) na receptory NMDA. Zdaje się, że długotrwałe stosowanie diety ketogennej może powodować zwiększenie stężenia kwasu kynureninowego w mózgu [29, 30, 31, 38].

Nasze badania są kontynuacją wcześniejszych poszukiwań mechanizmów leżących u podstaw przeciwdrgawkowych właściwości komponentów KD, tzn. kwasów tłuszczowych (C8 i C10) oraz kwasu walproinowego, który strukturalnie także jest rozgałęzionym kwasem tłuszczowym [29, 30, 31, 38]. Kwas walproinowy jest od wielu lat stosowany w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, w tym przede wszystkim padaczki. Pomimo długiej historii wykorzystania tego leku w praktyce klinicznej, mechanizm jego działania nie został jak dotąd do końca poznany. Wcześniejsze badania wykazały, że zarówno kwas walproinowy, jak również kwasy tłuszczowe (jako podobne do siebie związki) powodują wzrost stężenia tryptofanu oraz jego metabolitów (kynureniny i kwasu kynureninowego) w mózgu. Na tej podstawie wysnuliśmy przypuszczenie, zgodnie z którym zwiększenie podaży kwasów tłuszczowych, związane z długotrwałym stosowaniem diety ketogennej, może powodować wypieranie tryptofanu z miejsc wiązania na albuminach krwi, prowadząc do wzrostu jego frakcji wolnej. Zwiększenie wolnej frakcji tryptofanu we krwi przyspiesza jego metabolizm oraz transport do mózgu, co z kolei prowadzi do wzrostu ośrodkowego stężenia tryptofanu i kynureniny. Wzrost stężenia tych produktów może wpłynąć na ośrodkową aktywność szlaku kynureninowego, a wtórnie na zmiany aktywności i metabolizmu komórek nerwowych w wyniku przesunięć w równowadze potencjału oksydacyjno-redukcyjnego. Głównym regulatorem reakcji utleniania i redukcji jest NAD^+, którego jednym z najważniejszych źródeł powstawania *de novo* jest tryptofan. W związku z powyższym założono, że dieta ketogenna powoduje wzrost aktywności szlaku: tryptofan – kynurenina – NAD^+, wywołując zmiany potencjału oksydacyjno-redukcyjnego (wzrost stężenia NAD+, tym samym wzrost stosunku NAD^+/NADH) w neuronach, prowadząc do otwarcia kanałów potasowych i podwyższenia progu drgawkowego (Ryc. 2). Istnieją dane, które w sposób pośredni mogą wspierać poczynione założenia. Zaobserwowano bowiem, że wzrost TRP



Ryc. 2. Postulowane przeciwpadaczkowe działanie diety ketogennej związane z modyfikacją aktywności szlaku kynureninowego.

może wywierć efekt przeciwdrgawkowy oraz że podnosi stężenie NAD^+, a tym samym zmienia stosunek NAD^+/NADH [11].

Nasze badania przemawiają za słusznością tej hipotezy. Wykazaliśmy wzrost aktywności szlaku kynureninowego (mierzony jako wzrost obwodowego i ośrodkowego stężenia jego metabolitów:

kynureniny i kwasu kynureninowego) oraz wzrost stosunku NAD+/NADH.

Podsumowanie

Liczne dane literaturowe oraz wyniki prowadzonych przez nas badań sugerują (przynajmniej pośrednio) zmianę potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórki jako konsekwencję zmian metabolicznych prowadzących do przeciwpadaczkowego działania diety ketogennej. Daje to szansę na zaproponowanie w przyszłości potencjalnych miejsc uchwytu dla substancji farmakologicznych, które mogłyby zastąpić KD. Padaczka jest jednak chorobą o złożonej etiologii i patogenezie, dlatego konieczne jest dalsze badanie zależności pomiędzy złożonymi mechanizmami neurobiologicznymi i genetycznymi a wystąpieniem objawów choroby. Rozwijanie wiedzy na temat patomechanizmów choroby oraz wnikliwa ocena wpływu napadów na funkcjonowanie mózgu pozwoli na opracowanie nowych skutecznych działań terapeutycznych. Niezbędna jest więc współpraca klinicystów oraz badaczy nauk podstawowych w szukaniu powiązań pomiędzy badaniami molekularnymi a specyficznymi aspektami padaczki.

Bibliografia:

1. Alan L., Smolkova K., Kronusova E., Santorova J., Jezek P. (2009) Absolute levels of transcripts for mitochondrial uncoupling proteins UCP2, UCP3, UCP4, and UCP5 show different patterns in rat and mice tissues. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 41: 71-78.
2. Arora N., Metha T.R. (2020) Role of the ketogenic diet in acute neurological diseases. Clinical Neurology and Neurosurgery, 192.
3. Barzegar M., Afghan M., Tarmahi V., Behtari M., Rihimi Khamaneh S., Raeisi S. (2019) Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutritional Neuroscience, 24: 307-316.
4. Beręsewicz A. (2011) Endogenne mechanizmy kardioprotekcyjne – co to takiego i jak to działa? Kardiologia Polska, 69: 59-66.
5. Bickler P.E., Buck L.T. (1998) Adaptations of vertebrate neurons to hypoxia and anoxia: maintaining critical Ca2+ concentrations. Journal of Experimental Biology, 201: 1141-1152.
6. Boison D. (2017) New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. Current Opinion in Neurology, 30: 187-192.
7. Bough K.J., Chen R.S., Eagles D.A. (1999) Path analysis shows that increasing ketogenic ratio, but not beta-hydroxybutyrate, elevates seizure threshold in the Rat. Developmental Neuroscience, 21: 400.
8. Bough K.J., Rho J.M. (2007) Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. Epilepsia, 48: 43–58.
9. Bough K.J., Wetherington J., Hassel B., Pare J.F., Gawryluk J.W., Greene J.G. i wsp. (2006) Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. Annals of Neurology, 60: 223–235.
10. Brenner C., Moulin M. (2012) Physiological roles of the permeability transition pore. Circulation Research, 111: 1237–1247.
11. Broeks M.H., van Karnebeek C.D.M., Wanders R.J.A., Jans J.J.M., Verhoeven-Duif N.M. (2021) Inborn disorders of the malate aspartate shuttle. Journal of Inherited Metabolic Disease, 44: 792-808.
12. Dahlin M., Hjelte L., Nilsson S., Åmark P. (2007) Plasma phospholipid fatty acids are influenced by a ketogenic diet enriched with n-3 fatty acids in children with epilepsy. Epilepsy Research, 73: 199–207.
13. Dienel B.G. (2019) Metabolism: integration of energetics with function. Physiological Reviews, 99: 949–1045.
14. D'Andrea Meira I., Romao T.T., Pirez do Prado H.J., Kruger L.T., Paiva Pires M.E., Oliviera da Conceicao P. (2019) Ketogenic diet and Epilepsy: What We Know So Far. Front in neuroscience, 13: 5.
15. Elinder F., Liin S. (2017) Actions and Mechanisms of Polyunsaturated Fatty Acids on Voltage-Gated Ion Channels. Frontiers in Physiology, 8: 43.

16. Evans M., Cogan K.E., Egan B. (2017) Metabolism of Ketone Bodies During Exercise and Training: Physiological Basis for Exogenous Supplementation. The Journal of Physiology, 595: 2857–2871.
17. Han F.Y., Conboy-Schmidt L., Rybachuk G. i wsp. (2021) Dietary medium-chain triglycerides for management of epilepsy: New data from the human, dog, and rodent studies. Epilepsia, 62: 1790-1805.
18. Harvey K.L., Holcomb L.E., Kolwicz S.C. (2019) Ketogenic Diets and Exercise Performance. Nutrients, 11: 2296.
19. Heine K.B., Hood W.R. (2020) Mitochondrial behaviour, morphology, and animal performance. Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society, 95: 730-737.
20. Huttenlocher P.R., Wilbourn A.J., Signore J.M. (1971) Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. Neurology, 21: 1097-1103.
21. KashiwayaY., Pawlosky R., Markis W. i wsp. (2010) A ketone ester diet increases brain malonyl-CoA and Uncoupling proteins 4 and 5 while decreasing food intake in the normal Wistar Rat. Journal of Biological Chemistry, 285: 25950–25956.
22. Kennedy A.R., Pissios P., Otu H. i wsp. (2007) A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 292: 1724-1739.
23. Kim J.A., Yoon J.R., Lee E.J. i wsp. (2016) Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Epilepsia, 57: 51–8.
24. Kolwicz S.C., Olson D.P., Marney L.C., Garcia-Menendez L., Synovec R.E., Tian R. (2012) Cardiac-Specific Deletion of Acetyl Coa Carboxylase 2 Prevents Metabolic Remodeling during Pressure-Overload Hypertrophy. Circulation Research, 111: 728–738.
25. Lennox W.G., Cobb S. (1928) Epilepsy: from the standpoint of physiology and treatment. Medicine, 7: 105-290.
26. Levy R.G., Cooper P.N., Giri P. (2012) Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 3: CD001903.
27. Ma W, Berg J., Yellen G. (2007) Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. The Journal of Neuroscience, 27: 3618-3625.
28. Maalouf M., Rho J.M. (2008) Oxidative impairment of hippocampal long-term potentiation involves activation of protein phosphatase 2A and is prevented by ketone bodies. Journal of Neuroscience Research, 86: 3322-3330.
29. Maciejak P., Szyndler J., Kołosowska K. i wsp. (2014) Valproate Distrubs the Balance Between Branched and Aromatic Amino Acids in Rats. Neurotoxicity Research, 25: 358-368.
30. Maciejak P., Szyndler J., Turzyńska D. i wsp. (2016) Is the interaction between fatty acids and tryptophan responsible for the efficacy of a ketogenic diet in epilepsy? The new hypothesis of action. Neuroscience, 28: 130-148.
31. Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D i wsp. (2013) The kynurenine pathway: a missing piece in the puzzle of valproate action? Neuroscience, 234: 135–145.
32. McNally M.A., Hartman A.L. (2012) Ketone Bodies in Epilepsy. Journal of Neurochemistry, 121: 28-35.
33. Nathan J., Bailur S., Datay K., Sharma S., Khedekar Kale D. (2019) A Switch to Polyunsaturated Fatty Acid Based Ketogenic Diet Improves Seizure Control in Patients with Drug-resistant Epilepsy on the Mixed Fat Ketogenic Diet: A Retrospective Open-Label Trial. Cureus, 11: 6399.
34. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. i wsp. (2009) A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia, 50: 1109–17.
35. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. i wsp. (2008) The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurology 7: 500–506.
36. Nylen K., Likhodii S.S., Hum K.M., Burnham W.M. (2006) A ketogenic diet and diallyl sulfide do not elevate afterdischarge thresholds in adult kindled rats. Epilepsy Research, 71: 23–31.

37. Osuch B. (2022) Ocena potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórki jako istotnego czynnika zaangażowanego w przeciwpadaczkowe działanie diety ketogennej. Rozprawa doktorska, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa.
38. Osuch B., Kołosowska K., Chmielewska N. i wsp. (2022) Increased hippocampal afterdischarge threshold in ketogenic diet is accompanied by enhanced kynurenine pathway activity. Neurochemical Research, 47: 2109-2122.
39. Parasad A.N., Stafstrom C.E. (1998) Dietary therapy of epilepsy in the nineties; renewed experience with the ketogenic diet. Nutrition Research, 18: 403-416.
40. Puchalska P., Crawford P.A. (2017) Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell Metabolism, 25: 262-284.
41. Reichard G.A., Owen O.E., Haff A.C., Paul P. (1974) Bortz W.M. Ketone-Body Production and Oxidation in Fasting Obese Humans. Journal of Clinical Investigation, 53: 508–515.
42. Rho J.M., Anderson G.D., Donevan S.D., White H.S. (2002) Acetoacetate, acetone, and dibenzyl amine (a contaminant in l-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. Epilepsia, 43: 58–361.
43. Rho J.M. (2017) How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? Neuroscience Letters, 637: 4–10.
44. Rowley S., Patel M. (2013) Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy. Free Radical Biology & Medicine, 62: 121-131.
45. Sada N., Inoue T. (2018) Electrical Control in Neurons by the Ketogenic Diet. Front Cell Neuroscience, 12: 208.
46. Sada N., Lee S., Katsu T., Otsuki T., Inoue T. (2015) Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy. Science, 347: 1362–1367.
47. Samala R., Willis S., Borges K. (2008) Anticonvulsant profile of a balanced ketogenic diet in acute mouse seizure models. Epilepsy Research, 81: 119–127.
48. Shin D.S., Wilkie M.P., Pamenter M.E., Buck L.T. (2005) Calcium and protein phosphatase 1/2A attenuate N-methyl-D-aspartate receptor activity in the anoxic turtle cortex. Comparative Biochemistry & Physiology. Molecular and Integrative Physiology, 142: 50-57.
49. Sikder K., Shukla S.K., Patel N., Singh H., Rafiq K. (2018) High Fat Diet Upregulates Fatty Acid Oxidation and Ketogenesis via Intervention of PPARγ. Cellular Physiology and Biochemistry, 48: 1317-1331.
50. Simeone T.A., Matthews S.A., Samson K.K., Simeone K.A. (2017) Regulation of brain PPARgamma2 contributes to ketogenic diet anti-seizure efficacy. Experimental Neurology, 287: 54–64.
51. Simone T.A., Simeone K.A., Rho J.M. (2017) Ketone Bodies aa Anti-Seizure Agents. Neurochem Research 42: 2011-2018.
52. Smith B.N. (2017) Breath Easy: Modifying Mitochondrial Respiration to Treat Seizures. Epilepsy Currents, 16: 34-35.
53. Srivastava S., Baxa U., Niu G., Chen X., Veech R.L. (2013) A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice. IUBMB Life, 65: 58-66.
54. St-Pierre V., Vandenberghe C., Lowry C.M. i wsp. (2019) Plasma ketone and medium-chain fatty acid response in humans consuming different medium-chain triglycerides during a metabolic study day. Frontiers in Nutrition, 6: 46.
55. Sullivan P.G., Dubé C., Dorenbos K., Steward O., Baram T.Z. (2003) Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. Annals of Neurology, 53: 711.
56. Sullivan P.G., Rippy N.A., Dorenbos K., Cocepcion R.C., Agarwal A.K., Rho J.M. (2004) The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. Annals of Neurology, 55: 576.

57. Taha A.Y., Ryan M.A., Cunnane S.C. (2005) Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. Metabolism, 54: 1127.
58. Tanner G.R., Lutas A., Martinez-Francois J.R., Yellen G. (2011) Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons, The Journal of Neuroscience, 31: 689-8696.
59. Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S.J., Januszewski S., Pluta R. (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy. Nutrients, 11: 2510.
60. Vasquez A., Farias-Moeller R., Tatum W. (2019) Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. Seizure, 68: 62–71.
61. Volek J.S., Freidenreich D.J., Saenz C., Kunces L.J., Creighton B.C., Bartley J.M. i wsp. (2016) Metabolic Characteristics of Keto-Adapted Ultra-Endurance Runners. Metabolism, 65: 100–110.
62. Warren E.C., Walker M.C., Williams R.S.B. (2018) All You Need Is Fats-for Seizure Control: Using Amoeba to Advance Epilepsy Research. Frontiers in Cellular Neuroscience, 12: 199.
63. Wenzel H.J., Vacher H., Clark E. i wsp. (2007) Structural consequences of Kcna1 gene deletion and transfer in the mouse hippocampus. Epilepsia, 48: 2023–2046.
64. Wilder R.M. (1921) The effects of ketonemia on the course of epilepsy. The Clinic Bulletin, 2: 307-308.
65. Winesett S.P., Bessone S.K., Kossoff E.H. (2015) The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. Expert Review of Neurotherapeutics, 15: 621-628.
66. Yan J., Young M.E., Cui L., Lopaschuk G.D., Liao R., Tian R. (2009) Increased Glucose Uptake and Oxidation in Mouse Hearts Prevent High Fatty Acid Oxidation but Cause Cardiac Dysfunction in Diet-Induced Obesity. Circulation, 119: 2818–2828.
67. Yan H., Xia M., Chang X. i wsp. (2011) Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: a cross-sectional study. PLOS One 6: 24895.
68. Youngson N.A., Morris M.J., Ballard W.O. (2017) The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. Seizure, 52: 15-19.
69. Yudkoff M., Daikhin Y., Horyn O., Nissim I. (2008) Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. Epilepsia, 49: 73–75.
70. Yudkoff M., Daikhin Y., Nissim I., Horyn O., Lazarow A., Luhovyy B., Wehrli S., Nissim I. (2005) Response of brain amino acid metabolism to ketosis, Neurochemistry International, 47: 119-128.

Piotr Maciejak, Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa. E-mail: pmaciejak@ipin.edu.pl, ORCID: 0000-0002-1589-361X
Bartosz Osuch, Zakład Fizjologii Zwierząt, Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego Polskiej Akademii Nauk, Jabłonna. ORCID: 0000-0003-2873-5597

NUTRACEUTYKI – JAK ZMIENIAJĄC MIKROBIOM JELITOWY MOŻNA WPŁYNĄĆ NA PRACĘ MÓZGU

Nutraceuticals – changing the intestinal microbiome one can affect the work of the brain



Doskonała Nauka

Joanna Monika Wierońska (Kraków)

Streszczenie

Mikrobiom jelitowy to potężna broń ludzkiego organizmu, przez lata utożsamiana przede wszystkim z właściwym funkcjonowaniem układu pokarmowego. Wraz z rozwojem nauki okazało się jednakże, iż prawidłowo funkcjonujący mikrobiom jelitowy warunkuje równowagę fizjologiczną większości układów i narządów. Skład flory jelitowej przekłada się między innymi na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dzieje się tak dzięki sieci wzajemnie na siebie oddziaływujących połączeń pomiędzy enterycznym układem nerwowym (EUN) a OUN, w których mikrobiom jelitowy odgrywa kluczową rolę. Te trzy układy tworzą oś jelita-mikrobiom-mózg. Sygnały wysyłane z jelit do mózgu są bezpośrednio powiązane z tym, jakie szczepy bakterii dominują w mikrobiomie jelitowym i jakie substancje wytwarzają. Zaburzenia pracy OUN manifestują się często zaburzeniami procesów poznawczych, w tym zaburzeniami koncentracji, pamięci oraz uczenia się. Stanowi to poważny problem społeczny, utrudniający lub wręcz uniemożliwiający normalne funkcjonowanie w społeczeństwie pacjentów, w skrajnych wypadkach skazując chorego na zależność od opieki innych osób. Na dzień dzisiejszy medycyna nie dysponuje w pełni skutecznymi środkami do leczenia zaburzeń poznawczych, dlatego też poznanie sposobów mogących złagodzić ich przebieg lub opóźnić wystąpienie objawów leżą w interesie społecznym. Badania ostatnich lat jednoznacznie wskazują na to, iż poprzez modyfikacje składu flory jelitowej można usprawnić nie tylko pracę układu pokarmowego, ale też układu nerwowego. Poprzez dobór odpowiedniej diety i wzbogacenie jej o składniki odżywcze wspomagające prawidłowy skład flory bakteryjnej jelit, a zwłaszcza probiotyków, prebiotyków i polifenoli, można do pewnego stopnia wspomagać prace mózgu i łagodzić procesy otępienne lub zaburzenia pamięci towarzyszące zaburzeniom neurorozwojowym.

Abstract

The intestinal microbiome is a powerful weapon of the human body, for years identified primarily with the proper functioning of the digestive system. However, a properly functioning intestinal microbiome determines the physiological balance of the entire organism and the composition of the intestinal flora translates into e.g proper functioning of the central nervous system (CNS). This enables the network of reciprocal connections between enteric nervous system (ENS) and CNS, in which microbiota plays pivotal role. This creates gut-microbiom-brain axis, in which signals send from gut to the brain are produced by germs. CNS disorders are often manifested by cognitive dysfunctions, including impaired concentration, memory and learning. These constitute a serious social problem, making it difficult or even impossible for patients to function normally in society and in extreme cases making them dependent on the others. As of today, medicine does not have fully effective drugs to treat cognitive disorders, therefore the search after effective methods to alleviate cognitive decline or delay the onset of symptoms is of public interest. Modifying the composition of the intestinal flora seems to be one of the

solutions as the impact of the microbiome on CNS is strongly dependent on the type of bacteria inhabiting it. By choosing the right diet and enriching it with nutrients that support the proper composition of the intestinal bacterial flora, especially probiotics, prebiotics and polyphenols, one may support the homeostasis of the brain to some extent and alleviate dementia or memory disorders accompanying neurodevelopmental disorders.

Wprowadzenie

Termin mikrobiom odnosi się do ogółu mikroorganizmów występujących w danym siedlisku. W organizmie człowieka takimi siedliskami są między innymi skóra, pochwa, płuca oraz jelita, a dokładniej jelito grube. Mikrobiom jelitowy jest jednym z najbogatszych siedlisk pod względem różnorodności DNA, nie tylko w organizmie człowieka, ale także na ziemi. Ocenia się, iż u jednej osoby w skład mikrobiomu może wchodzić od 300 do nawet 1000 różnych gatunków mikroorganizmów. Znajdziemy tutaj grzyby, wirusy, pierwotniaki i przede wszystkim bakterie beztlenowe, które stanowią ok. 90% mikrobiomu jelitowego. Wśród nich są bakterie mutualistyczne, czyli korzystne dla funkcjonowania organizmu człowieka, komensalne, które są w dużym stopniu obojętne, oraz patogeny [9]. Mikrobiom jelitowy jest nieodłączną i dużą częścią organizmu człowieka, jego masę szacuje się na ok. 2 kg. Właściwe proporcje i umiejscowienie bakterii jelitowych ma znaczenie. Stan, w którym mikroflora właściwa dla jelita grubego przechodzi do jelita cienkiego, bądź też gdy następuje jej nadmierny rozrost, nazywa się zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO). Innym zaburzeniem mikrobiomu układu pokarmowego jest dysbioza jelitowa, czyli zachwianie równowagi pomiędzy bakteriami mutualistycznymi a patogennymi. Te zaburzenia, oprócz nieprzyjemnych konsekwencji ze strony układu pokarmowego, mają wpływ na pracę ośrodkowego układu nerwowego (OUN). A wynika to z faktu, iż oba układy są ze sobą ściśle połączone.

Układ pokarmowy posiada własny układ nerwowy, nazywany enterycznym układem nerwowym (EUN), który jest złożony z ponad 100 milionów neuronów, co stanowi jedno z największych skupisk nerwowych w tkankach obwodowych ludzkiego organizmu. Najsilniej unerwione jest jelito grube, a wszystkie sieci neuronalne dochodzące i odchodzące od jelita nazywane są drugim mózgiem. Bezpośrednim połączeniem pomiędzy EUN a OUN jest nerw błędny, będący wiązką przywspółczulnych włókien ruchowych i czuciowych, i jest to jeden z najdłuższych nerwów w ludzkim organizmie. Pomiędzy enterycznym układem nerwowym a ośrodkowym układem nerwowym zachodzi wzajemna, ciągła komunikacja, a mikrobiom jelitowy jest kluczowym ogniwem regulującym sygnały wysyłane przez EUN do OUN, tworząc tak zwaną oś jelita-mikrobiom-mózg. Ten dwukierunkowy system komunikacji oprócz OUN i EUN obejmuje także autonomiczny układ nerwowy (AUN) oraz oś podwzgórze-przysadka-nadnercza [9, 19]. Sygnały pochodzące od drobnoustrojów jelitowych mogą być przekazywane do mózgu poprzez szlaki neuronalne, immunologiczne, hormonalne, a także metabolity wytwarzane przez bakterie. Szlaki neuronalne obejmują wspomniany już nerw błędny, neurony AUN, EUN i OUN. Bakterie wchodzące w skład mikrobiomu produkują neurotransmitery, w ten sposób regulując pracę tych neuronów. Wykazano, iż bakterie jelitowe syntetyzują przede wszystkim serotoninę, acetylocholinę, GABA oraz kwas glutaminowy. Oprócz neurotransmiterów, bakterie mikroflory jelitowej uwalniają szereg czynników immunologicznych o charakterze pro- lub przeciwzapalnym. Związki te regulują aktywność komórek układu immunologicznego w mózgu, przede wszystkim podstawowych komórek układu odpornościowego OUN, czyli mikrogleju, a także typowych komórek układu odpornościowego, takich jak monocyty czy limfocyty. Oprócz neurotransmiterów i czynników immunologicznych, w wyniku metabolizmu bakteryjnego uwalnianych jest szereg metabolitów. Do najważniejszych metabolitów produkowanych przez bakterie mutualistyczne należą krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), w tym octan, maślan i propionian. Z kolei bakterie patogenne produkują przede wszystkim drugorzędowe kwasy żółciowe, para-krezol oraz ketony [1, 13].

Warto podkreślić, iż w warunkach fizjologicznych oddziaływanie poszczególnych produktów powstających w wyniku aktywności jelitowej flory bakteryjnej na OUN jest ściśle kontrolowane przez szereg czynników. Jednymi z ważniejszych jest integralność bariery jelito-krew oraz bariery krew-mózg (BBB). Funkcją nabłonka śluzówki jelit jest między innymi utrudnienie przechodzenia substancji toksycznych czy substancji odpadowych ze światła jelita do krwioobiegu, natomiast bariera krew-mózg utrudnia przedostawanie się substancji szkodliwych do OUN. Im więcej różnorodnych bakterii mutualistycznych w składzie mikrobiomu, tym mocniejsza jest integralność obu barier. Zaburzenia dysbiotyczne lub SIBO osłabiają bariery ochronne EUN i OUN, ułatwiając penetrację substancji niekorzystnych do OUN. Zmiana i zubożenie składu mikrobiomu może przyczynić się do wzrostu stężenia substancji toksycznych, które działając w dłuższej perspektywie zmieniają pracę mózgu, przyczyniając się do rozwoju zaburzeń uczenia się i pamięci [9, 13, 19].

Zaburzenia pamięci

Najbardziej charakterystycznymi właściwościami ludzkiego mózgu jest pamięć i zdolność do uczenia się. Pamięć jest to zdolność do rejestrowania, magazynowania oraz odtwarzania informacji. Informacja docierająca do OUN jest zapisywana w postaci tak zwanego śladu pamięciowego, czyli engramu, i w zależności od czasu jej przechowywania, dzieli się na pamięć krótkotrwałą i długotrwałą. W przypadku pamięci krótkotrwałej ślad pamięciowy to zmiany w potencjale elektrycznym neuronów, natomiast magazynowanie informacji w pamięci długotrwałej wymaga najczęściej zmian w strukturze neuronów i tworzeniu się nowych połączeń synaptycznych. Każda informacja magazynowana jest najpierw w pamięci krótkotrwałej, aby później przejść do pamięci długotrwałej. Proces ten nazywa się konsolidacją pamięci [4]. Ostatnią elementarną fazą procesu pamięciowego jest zdolność do wydobycia wcześniej zakodowanych informacji, czyli odtwarzanie [4].

Mechanizm nazywany plastycznością synaptyczną, czyli zdolność do tworzenia nowych połączeń pomiędzy neuronami, a także do wzmacniania lub osłabiania sygnałów neurochemicznych, za pomocą których komunikują się neurony, leży u podstaw procesów uczenia się i pamięci. Zmiana formy synaptycznej powodująca wzrost wydajności przewodzenia synaptycznego to tak zwane długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long-term potentiation*, LTP). Jest to podstawowy mechanizm przechowywania informacji w pamięci długotrwałej. Najważniejszymi strukturami mózgu warunkującymi procesy uczenia się i pamięci są kora mózgowa i hipokamp, który jest kluczowy w procesach długotrwałego wzmocnienia synaptycznego oraz w procesie konsolidacji pamięci [22, 24].

Dysfunkcje w obrębie którejkolwiek z faz składających się na pamięć prowadzi do zaburzeń pamięci. Największym problemem, zarówno dla jednostki, jak i dla społeczeństwa są te zaburzenia, które przechodzą w formę przewlekłą i nabierają cech otępiennych, polegających na stopniowym obniżaniu zdolności do zapamiętywania i odtwarzania informacji wcześniej zakodowanych. Najpowszechniejszą, stanowiąca ponad 60% przypadków chorób otępiennych, jest choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD), przewlekła, postępująca choroba neurozwyrodnieniowa mózgu. W chorobie tej obserwuje się stopniowe zaniki pamięci, początkowo krótkotrwałej, a w miarę postępującej patologii także i długotrwałej. W obrazie histopatologicznym chorych na AD charakterystyczne są złogi β-amyloidu oraz splątki neurofibrylarne wewnątrz ciał neuronów, będące wynikiem nadmiernej fosforylacji białka tau, co prowadzi do dezintegracji mikrotubuli, zaburzeń transportu międzykomórkowego i w konsekwencji neurodegeneracji [22, 24]. Na chwilę obecną nie są dokładnie poznane przyczyny nieprawidłowych agregacji białek. Wśród hipotez postuluje się zmiany w integralności bariery krew-mózg oraz rozwijające się procesy zapalne.

Drugimi co do częstości występowania przyczynami zaburzeń otępiennych, tak zwanych demencji naczyniopochodnych, są choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawały serca, arytmia, a przede wszystkim miażdżyca naczyń krwionośnych. Główną przyczyną odkładania się blaszek miażdżycowych w świetle naczyń krwionośnych są procesy zapalne i wolne rodniki [15, 21].

Zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych mogą towarzyszyć też zaburzeniom neurorozwojowym, takim jak spektrum autyzmu, czy też nadpobudliwości ruchowej (ADHD). Te zaburzenia nie maja jednakże cech otępiennych [7]. Istnieją przesłanki, iż skład mikroflory jelitowej może mieć wpływ na rozwój zaburzeń pamięci i ich przebieg.

Mikrobiom a zaburzenia otępienne

Jednymi z przyczyn rozwoju chorób otępiennych są procesy zapalne, wolne rodniki oraz zmiany konformacyjne niektórych białek. Bez wątpienia istnieje korelacja pomiędzy składem flory jelitowej a tymi czynnikami. Badania kliniczne z udziałem pacjentów w początkowej fazie choroby Alzheimera wykazały, iż skład flory jelitowej u tych osób jest mniej zróżnicowany, a proporcje pomiędzy bakteriami mutualistycznymi i patogennymi są zachwiane. Obserwowano mniejsze ilości *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Butyrivibrio, Eubacterium rectale* i *Bacteroides fragilis,* produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i substancje o działaniu przeciwzapalnym, równolegle wykazano zwiększoną ilość bakterii *Escherichia/Shigella, Odoribacter splanchnicus, Klebsiella pneumonia* oraz *Akkermansia muciniphila*, produkujących cytokiny prozapalne. W Tabeli 1 zebrano badania dotyczące składu mikrobiomu u osób z ryzykiem chorób otępiennych. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe najprawdopodobniej promują różnicowanie się neuronów oraz przyczyniają się do wzrostu ich przeżywalności. Dlatego też ich niedobór może przyczynić się do procesów neurodegeneracyjnych, a dodatkowo nakładający się wzrost poziomu cytokin prozapalnych produkowanych przez patogeny osłabia funkcje OUN i promuje neurozapalenie.

Kolejnym niekorzystnym efektem działalności bakterii patogennych jest zaburzenie metabolizmu

kwasów żółciowych (kwasu cholowego i chenodeoksycholowego), które są fizjologicznie produkowane w wątrobie i które są niezbędne w prawidłowym procesie metabolizmu cholesterolu. W wyniku metabolizmu bakterii patogennych kwas chenodeoksycholowy jest przekształcany w kwas deoksycholowy, który jest drugorzędowym kwasem żółciowym. W badaniach klinicznych z udziałem około 1500 pacjentów z zaburzeniami pamięci (od łagodnych zaburzeń poznawczych poprzez choroby otępienne o różnym nasileniu) wykazano niższe poziomy kwasu cholowego, a wzrost stężenia kwasu deoksycholowego. Nadmierne ilości kwas deoksycholowego mogą przyczyniać się do zakłócenia integralności bariery krew-mózg, a co za tym idzie, ułatwiać przedostawanie się do mózgu szeregu substancji o działaniu niekorzystnym, w tym czynników prozapalnych produkowanych przez mikrobiom jelitowy. Dodatkowo sam kwas deoksycholowy wykazuje własności immunostymulujące, może przechodzić przez BBB i promować procesy zapalne w mózgu [19].

Inną przyczyną negatywnego wpływu mikrobiomu jelitowego na OUN jest niekorzystne działanie lipopolisacharydu (LPS), lipoproteiny czy flageliny. Lipoproteiny i LPS to powszechne składniki błon komórkowych bakterii Gram-ujemnych, natomiast flagelina jest białkiem budującym wić bakteryjną. Białka te po przedostaniu się do krwi wywierają efekty prozapalne, aktywują komórki obwodowego układu odpornościowego, indukując uwalnianie licznych cytokin prozapalnych, które z kolei mogą przechodzić przez BBB, ostatecznie indukując zmiany neurozapalne w OUN [3, 5, 14]. Mogą też penetrować przez BBB i bezpośrednio indukować neurozapalenie. U pacjentów z chorobami otępiennymi notuje się kilkukrotnie wyższe stężenia LPS i lipoprotein we krwi w stosunku do ludzi zdrowych.

Wśród bakterii wchodzących w skład mikrobiomu najbardziej patogenne pod względem zdolności do uwalniania LPS lub lipoproteiny są *Escherichia coli spp.*, *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus.* Z kolei *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* i *Yersinia enterocolitica* to bakterie produkuję duże ilości flageliny. Bakterie te nadmiernie się namnażając wypierają bakterie mutualistyczne i komensalne, rozregulowują ekosystem mikroflory jelitowej i indukują stan dysbiotyczny. Prowadzi to do osłabienia integralności bariery nabłonkowej jelita grubego oraz bariery krew-mózg. Powstający przewlekły stan zapalny, początkowo obecny tylko w obrębie układu pokarmowego, „przenosi się" poprzez układ krwionośny do OUN, promując rozwój neurozapalenia i w konsekwencji procesów otępiennych [19].

W wyniku neurozapalenia dochodzi do stresu oksydacyjnego oraz chronicznej aktywacji mikrogleju, podstawowych komórek układu odpornościowego OUN, które warunkują homeostazę OUN. W stanie fizjologicznym aktywacja komórek mikrogleju ma na celu eliminację patogenów na drodze fagocytozy. Po usunięciu czynnika chorobotwórczego komórki te wracają do stanu spoczynkowego. Jednakże w przypadku chorób otępiennych, takich jak AD czy demencje naczyniopochodne, czynniki prozapalne są syntetyzowane i uwalniane w sposób ciągły,

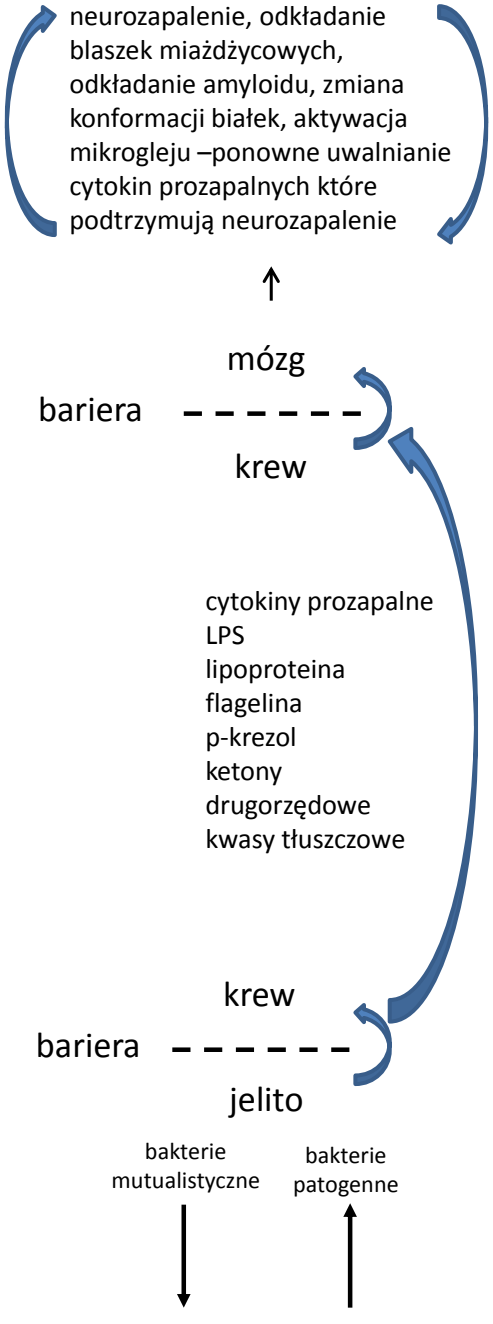
Tabela 1. Najczęściej występujące zmiany w składzie flory bakteryjnej u pacjentów z wybranymi schorzeniami OUN.

Jednostka chorobowa	Zmniejszenie ilości	Efekt	Zwiększenie ilości	Efekt
Choroba Alzheimera	*Bacteroides fragilis*, *Lachnospiraceae*, *Eubecterium rectale*, *Butyrivibrio, Clostridium*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium*	obniżenie wydzielania i produkcji czynników przeciwzapalnych, obniżenie produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmiana pH środowiska jelit promująca namnażanie się patogenów	*Ruminococcus*, *Actinobacteria*, *Escherichia/Shigella*, *Odoribacte splanchnicus*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroidetes*, *Akkermansia muciniphila*, *Firmicutes*, *Helicobacter pyroli*	Dezintegracja bariery jelito-krew i krew-mózg, uwalnianie cytokin prozapalnych, uwalnianie toksyn bakteryjnych (LPS, flagelina, lipoproteina) promujących zapalenie, uwalnianie metabolitów (p-krezol, ketony i drugorzędowe kwasy żółciowe)
Miażdżyca i choroby sercowo-naczyniowe	*Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus, Pseudobutyrivibrio*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella copri*, *Alistipes shahii*		*Prevotella*, *Klebsiella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Firmicutes*, *Streptococcus*, *Turicibacter*, *Collinsella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Solobacterium moorei*, *Atopobium parvulum*	
Spektrum autyzmu	*Bacteriodetes*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*		*Firmicutes*, *Desulfovibrio*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Coprococcus*, *Veillonelaceae*	

co skutkuje nieprzerwaną aktywacją mikrogleju, w konsekwencji chronicznym uwalnianiem przez te komórki cytokin prozapalnych i utrzymywanie przewlekłego neurozapalenia. Utrzymujący się stan zapalenia indukuje tak zwany złośliwy krąg, w którym poszczególne komórki układu zaczynają niszczyć same siebie. W proces ten zaangażowana jest kaskada zmian biochemicznych i indukcji wielu różnych szlaków przekazu sygnału, których opis wykracza poza ramy tego opracowania. Schematycznie cały proces zobrazowano na Ryc. 1

W badaniach na zwierzętach potwierdzono, iż skład mikroorganizmów w mikrobiomie jelitowym wpływa na strukturę i funkcję hipokampa, a co za tym idzie pamięć przestrzenną i procesy uczenia się. Jednoznacznie potwierdzono, iż dysfunkcje hipokampa, pamięci przestrzennej oraz długotrwałej są skorelowane z dysbiozą mikroorganizmów w składzie flory jelitowej, a zwłaszcza ze zwiększoną ilością *Akkermansia muciniphila*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* i *Helicobacter pylori* [3, 19].

Nie ma więc specjalnych kontrowersji co do tego, iż skład mikrobiomu w sposób bezpośredni przyczynia się do pracy mózgu oraz obecność których bakterii jest dodatnio, a których ujemnie skorelowana ze strukturą i funkcją hipokampa, jak również z procesami



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie, jak wygląda interakcja pomiędzy mikrobiomem jelitowym a ośrodkowym układem nerwowym.

zapalnymi. Dlatego też interwencje mające na celu modyfikacje składu flory jelitowej mogą potencjalnie spowalniać rozwój lub wspomagać leczenie chorób z zaburzeniami pamięci.

Skład mikrobiomu ogólnie jest łatwo modyfikowalny przez czynniki zewnętrzne. Wpływ stresu, zanieczyszczenia powietrza czy stosowanie antybiotyków zmienia skład mikroflory jelitowej w sposób niekorzystny dla funkcji OUN. Również dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko ogólnoustrojowych stanów zapalnych. Do pewnego stopnia można jednakże zapobiec tym niekorzystnym zmianom poprzez higieniczny tryb życia, a przede wszystkim właściwą dietę [6]. W diecie z kolei warto zadbać nie tylko o właściwe proporcje substancji odżywczych, to znaczy węglowodanów (złożonych), białek i tłuszczy, ale także o substancje, które nie mają właściwości odżywczych, natomiast charakteryzują się aktywnością biologiczną. W nazewnictwie naukowym substancje takie nazywa się nutraceutykami.

Nutraceutyki

Termin nutraceutyki jest bardzo szeroki i nie ma jednoznacznie uzgodnionej definicji tych związków. Jednakże cechą wspólną wszystkich nutraceutyków jest naturalne pochodzenie oraz udokumentowany, korzystny wpływ na ludzki organizm poprzez modulowanie szlaków metabolicznych, biochemicznych i fizjologicznych. Substancje te mogą występować w produktach spożywczych, w naparach ziołowych, a także w formie wyizolowanych składników aktywnych (jako suplementy diety czy też dodatki do żywności) [29].

Spośród nutraceutyków można wyodrębnić grupy związków, które są selektywnie wykorzystywane przez mikrobiom jelitowy lub też mogą regulować jego skład. Te substancje nazywamy probiotykami i prebiotykami [6].

Definicja mówi, iż probiotyki są to produkty lub preparaty zawierające żywe, określone kultury bakterii, które poprzez kolonizację mogą zmienić kompozycję mikrobiomu jelitowego i w ten sposób wpłynąć korzystnie na ogólny stan zdrowia gospodarza. Przyjmowanie probiotyków ma na celu przede wszystkim promowanie namnażania się bakterii mutualistycznych, takich jak *Lactobacili* i *Bifidobacteria*, a ograniczenie możliwości namnażania się bakterii patogennych, wywierających efekty prozapalne. Probiotyki stosowane obecnie u ludzi obejmują głównie *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* i *Bacillus*. Mechanizm, poprzez który bakterie probiotyczne indukują korzystne zmiany w mikrobiomie, to wytwarzanie kwaśnego środowiska, niekorzystnego do rozwoju patogennych bakterii prozapalnych, wypieranie patogenów poprzez ograniczanie możliwości adhezyjnych oraz produkcja tzw. bakteriocyn (bakteriocyny są to związki hamujące wzrost niewielkiej i określonej liczby gatunków, w przeciwieństwie do antybiotyków, które niszczą wiele grup bakterii). Ponadto bakterie probiotyczne produkują duże ilości przeciwutleniacza, kwasu ferulowego, przyczyniając się w ten sposób do neutralizacji wolnych rodników. W badaniach z udziałem pacjentów wykazano, iż doustne przyjmowanie probiotyków *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* usprawniało niektóre z funkcji poznawczych. Bakterie te są jednymi z najkorzystniejszych dla ludzkiego organizmu. Poprzez wydzielanie czynników immunosupresyjnych, przede wszystkim krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, przyczyniają się do wyciszania reakcji zapalnych. Ponadto produkują neurotransmitery, takie jak GABA, acetylocholina, dopamina lub serotonina, co usprawnia komunikację jelito-mikrobiom-mózg [16, 17].

Oprócz czynników wymienionych powyżej, dobroczynne działanie probiotyków na OUN zachodzi poprzez zapobieganie rozszczelnieniu bariery krew-mózg czy też bariery jelito-krew, co utrudnia przenikanie toksyn do krwioobiegu, a następnie do mózgu.

Drugą grupą związków o udokumentowanym działaniu na mikrobiom jelitowy są prebiotyki. Prebiotyki są to niepodlegające trawieniu przez organizm gospodarza składniki żywności, które wybiórczo stymulują rozwój i/lub aktywność jednego albo kilku szczepów bakterii w jelicie grubym, korzystnie wpływając w ten sposób na skład flory bakteryjnej, a co za tym idzie, zależnych od niej funkcji i czynności organizmu, w tym pracę mózgu. Prebiotyki są trawione przez enzymy bakteryjne, dostarczając pożywienia bakteriom, które wytwarzają w procesie metabolizmu krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) i gazy, takie jak wodór i metan. Kluczowym aspektem działania prebiotyków jest stymulowanie namnażania wybranych szczepów bakterii, przede wszystkim bakterii mutualistycznych, takich jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Diety bogate w prebiotyki wydają się łagodzić deficyty poznawcze i immunologiczne u ludzi z chorobami otępiennymi, zapobiegając procesom neurodegeneracyjnym w obrębie hipokampa (być może także kory mózgowej), a nawet stymulując neurogenezę, czyli powstawanie nowych neuronów. Aktywność prebiotyków jest jednakże rzadko ograniczona tylko do wybranych szczepów bakterii. W niektórych badaniach wykazano, iż bakterie patogenne, takie jak *Faecalibacterium prausnitzii* lub *Akkermansia muciniphilia* również

(choć w znacznie mniejszym stopniu) namnażają się pod wpływem prebiotyków [20, 25].

Jednym z najlepiej przebadanych prebiotyków jest fruktooligosacharyd (FOS), występujący naturalnie w wielu owocach i warzywach. Jako suplement diety FOS wspomaga namnażanie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

W badaniach na zwierzętach wykazano, iż suplementacja FOS u myszy transgenicznych z zaburzeniami w metabolizmie amyloidu (zwierzęcy model AD) prowadzi do wzrostu glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), białka, które spowalnia śmierć komórek nerwowych, a także poprawia plastyczność synaptyczną poprzez wzrost ekspresji białka synapsyny-1 [3].

Innym szeroko badanym oligosacharydem jest ksylooligosacharyd (XOS). XOS jest najobficiej występującym biopolimerem w królestwie roślin i może być pozyskiwany z owoców, warzyw, kiełków bambusa, miodu lub z biomasy trzciny cukrowej.

W przeciwieństwie do FOS, XOS wykazuje lepszą odporność na trawienie i bardziej sprzyja namnażaniu się bakterii *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*, szczególnie szczepów *Bifidobacterium adolescentis* i *Bifidobacterium longum*. *Bifidobacterium adolescentis* ma szczególnie korzystny wpływ na wyciszanie zapalenia OUN [3, 17].

Kolejnym powszechnym prebiotykiem, coraz częściej wymienianym jako jeden z ważniejszych w regulowaniu prawidłowego mikrobiomu, jest inulina. Wykazano, iż podaż inuliny przyczynia się do obniżenia poziomu cholesterolu i trójglicerydów we krwi, co może przeciwdziałać miażdżycy, będącej jednym z krytycznych czynników w rozwoju demencji naczyniopochodnych. Inulinę można znaleźć w wielu produktach spożywczych, w tym **łopianie, dalii, topinamburze, agawie, cebuli, ale najbogatsze jej źródło stanowi cykoria.** Innymi związkami należącymi do prebotyków są galakto-oligosacharydy (GOSs) (występujące głównie w mleku matki) oraz mannanooligosacharydy [3, 5, 17, 21].

Zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne jednoznacznie wskazują na to, iż prebiotyki nie tylko wpływają na prawidłowy skład flory bakteryjnej, ale również, poprzez wpływ na mikrobiom i wytwarzane przez bakterie substancje warunkują prawidłową pracę OUN. Dlatego też w niektórych opracowaniach związki te zaczęto nazywać psychobiotykami [5, 25].

Dużą grupą związków wartych uwagi są polifenole. Są to związki zaliczane do nutraceutyków, a więc substancji naturalnego pochodzenia o udokumentowanej aktywności biologicznej. W odniesieniu do działania na mikrobiom polifenole zalicza się do prebiotyków, choć substancje te wykazują aktywność biologiczną niezależną od wpływu na mikrobiom. Wykazano, iż związki te maja silne właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, zapobiegają odkładaniu się blaszek miażdżycowych w świetle naczyń krwionośnych, zapobiegają lub łagodzą konsekwencje stresu oksydacyjnego, a także hamują uwalnianie cytokin prozapalnych. Działanie biologiczne tych substancji określa się jako plejotropowe. Oznacza to, iż pojedyncza substancja aktywna ma wpływ na dwa lub więcej odrębnych, często pozornie niepowiązanych ze sobą mechanizmów molekularnych, co prowadzi do określonego efektu biologicznego [11, 12]. Warto nadmienić, że bakterie mutualistyczne wchodzące w skład mikrobiomu produkują kwas ferulowy, również zaliczany do polifenoli.

Efektywność działania polifenoli jest związana z szybkością ich wchłaniania, metabolizmem i biodostępnością, a to z kolei zależy od interakcji z innymi składnikami odżywczymi, takimi jak białka, węglowodany, tłuszcze i błonnik, a także z mikrobiomem. Najprawdopodobniej interakcja pomiędzy polifenolami a mikrobiomem jest dwukierunkowa. Z jednej strony związki te są metabolizowane przez bakterie mutualistyczne, w ten sposób promując ich namnażanie, ale z drugiej w wyniku metabolizmu polifenoli przez bakterie dochodzi do uwalniania szeregu związków o znacznie wyższej biodostępności i aktywności biologicznej. Z tego faktu mogą wynikać różnice osobnicze dotyczące efektów biologicznych polifenoli, jako że każdy człowiek ma swój własny, unikalny skład mikroflory bakteryjnej [23, 28].

Do najpopularniejszych zalicza się kwercetynę, apigeninę i rutynę. Związki te występują w większości warzyw i owoców [28]. Na szczególna uwagę zasługuje resweratrol, głównie występujący w pestkach i skórce czerwonych winogron. Prozdrowotne działanie resweratrolu i innych polifenoli jest dobrze udokumentowane, zwłaszcza w kontekście chorób sercowo-naczyniowych i miażdżycy. W niektórych badaniach wykazano, iż podania resweratrolu wpłynęły na poprawę funkcji poznawczych. Efekt ten najprawdopodobniej wynikał z wyciszania procesów zapalnych oraz zahamowania odkładania się blaszek miażdżycowych [10, 14, 18]. Trudno jest jednoznacznie określić, czy obserwowany efekt poprawy funkcji poznawczych jest wynikiem wpływu substancji na skład mikrobiomu jelitowego, czy też jest konsekwencją bezpośredniego działania tych substancji na komórki organizmu. Najprawdopodobniej jednak jest wypadkową efektów obu tych aktywności.

W Tabeli 2 zgrupowano najważniejsze nutraceutyki mające wpływ na rozwój mikrobiomu.

Tabela 2. Rodzaje najczęściej stosowanych nutraceutyków stymulujących utrzymanie prawidłowej flory bakteryjnej.

Rodzaj nutraceutyku	Przykłady jednostek aktywnych	Źródło	Podstawowy mechanizm działania
Probiotyki	*Lactobacillus johnsonii, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum*	kefir, kwaśne mleko, maślanka, jogurt, mleko acidofilne, kiszonki, zakwas z buraków	Zahamowanie procesów zapalnych, zwiększona produkcja metabolitów bakteryjnych (krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych) oraz niektórych neurotransmiterów; zahamowanie syntezy drugorzędowych cytotoksycznych kwasów żółciowych
Prebiotyki	Frukto-oligosacharydy (FOS),	banany, cebula, cykoria, czosnek, szparagi, owies, karczochy, topinambur, miód	Stymulowanie namnażania się wybranych szczepów bakterii, przede wszystkim *Bifidobacterium i Lactobacillus*
	ksylo-oligosacharydy (XOS)		
	inulina		
	galaktooligosacharydy,	produkty mleczne	
	mannanooligosacharydy	Amorphophallus konjac	
Polifenole	Kwas ferulowy	Ziarna pszenicy, ryżu, kukurydzy i żyta, kora wierzby, szpinak	Działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, hamują stres oksydacyjny
	Resweratrol	Skórka i pestki czerwonych winogron	
	Kwercetyna	Cebula, jabłka	

Mikrobiom a spektrum autyzmu

Zaburzenia pracy mózgu, w tym zaburzenia koncentracji i uczenia się, są obserwowane również w przebiegu zaburzeń neurorozwojowymi, w tym przede wszystkim w spektrum autyzmu (ASD). Nie u wszystkich dzieci ze zdiagnozowanym ASD zaburzenia poznawcze są obserwowane, dodatkowo nasilenie tych objawów jest zmienne osobniczo. Jednakże znaczny procent dzieci, u których zdiagnozowano ASD, cierpi na zaburzenia funkcji poznawczych [2]. Z obserwacji klinicznych wynika również, iż praca przewodu pokarmowego odgrywa istotną role w przebiegu i leczeniu ASD [7]. W zależności od źródła, szacuje się iż od 10 do 84% dzieci z ASD cierpi na objawy żołądkowo-jelitowe, w tym bóle brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia i zaparcia [2,7]. U części wykazano też nieprawidłowości w budowie nabłonka jelitowego. Badania mikrobiomu jelitowego wykazały, iż dysbioza jest powszechnie obserwowana wśród pacjentów. W szeregu różnych analiz stwierdzono mniejsze ilości *Bacteriodetes*, *Bifidobacterium* i *Enterococcus,* natomiast zwiększone proporcje bakterii patogennych *Firmicutes, Desulfovibrio*, *Bacteroides vulgatus*, różnych gatunków *Clostridium, Ruminococcus*, *Prevotella*, *Coprococcus* i *Veillonellaceae* (patrz: Tabela 1). W wyniku zwiększonej obecności tych bakterii obserwuje się zwiększony poziom metabolitów, takich jak para-krezol, ketony czy amoniak. Te produkty metabolizmu bakteryjnego są prawdopodobnie związane z zaburzeniami neurologicznymi towarzyszącymi ASD. U dzieci ze stwierdzonym ASD zaobserwowano podwyższony poziom para-krezolu (p-krezolu) i jego koniugatu p-krezylosiarczanu. Stężenie p-krezolu korelowało z nasileniem ekspresji symptomów ASD. Czynnikiem przyczyniającym się do patofizjologii ASD może być również zwiększony poziomu cytokin prozapalnych i podwyższona odpowiedź immunologiczna obserwowana u dzieci z ASD [8, 26, 27]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a przede wszystkim kwas propionowy, wytwarzany głównie przez bakterie *Clostridium*, *Bacteroides* i *Desulfovibrio,* są uważane za kluczowy czynnik wyzwalający ASD. Niekorzystna rolę kwasu propionowego potwierdzono w badaniach na zwierzętach, u których obserwowano deficyty społeczne i poznawcze oraz zwiększone procesy neurozapalne po podaniu tego kwasu.

Jednakże, aby w pełni zrozumieć związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy EUN, mikrobiomem

a natężeniem i przebiegiem ASD, potrzebne są obszerniejsze i bardziej wielopłaszczyznowe badania, zarówno u dzieci ze stwierdzonymi zaburzeniami jelitowymi, jak i u tych, u których one nie występują.

Faktem jest jednak, iż zarówno obserwacje rodziców, jak i badania kliniczne wskazują na to, że niektóre diety zmniejszają deficyty poznawcze i behawioralne u dzieci z ASD. Do takich diet zaliczyć można przede wszystkim diety bezglutenowe i bezkazeinowe, a także diety wzbogacone o różne pro- i prebiotyki [26, 27].

Na rozwój ASD u dzieci duży wpływ może mieć też odżywianie matki w czasie ciąży. Za czynniki ryzyka uważa się dietę wysokotłuszczową i ubogą w kwas foliowy. Karmienie mlekiem matki w okresie niemowlęcym, a więc w czasie, gdy kształtuje się mikrobiom (mikrobiom kształtuje się do ok. 3 roku życia), ma prawdopodobnie również istotne znaczenie ze względu na zawartość oligosacharydów (głównie galaktooligosacharydów) niezbędnych do namnażania się prawidłowych bakterii w jelitach. Brak tych produktów w diecie lub niedobór prebiotyków warunkujących namnażanie się korzystnych bakterii może mieć duże znaczenie w rozwoju zaburzeń pracy mózgu [27].

Podsumowanie

Aby w sposób optymalny zadbać o zachowanie właściwych proporcji pomiędzy poszczególnymi bakteriami tworzącymi mikrobiom jelitowy, najlepiej stosować skojarzona suplementację, w której będą uwzględnione zarówno pro- jak i prebiotyki (to połączenie często nazywa się połączeniem synbiotykami). Dieta oparta na spożywaniu dużej ilości produktów roślinnych, nie tylko ze względu na zawarte tam oligosacharydy, ale także polifenole i błonnik pokarmowy, jak również spożywanie kiszonek i produktów fermentacji mlekowej, będzie miała najbardziej optymalny wpływ na zróżnicowanie flory bakteryjnej i jej prawidłowy skład. Dostarczane są wtedy z jednej strony bakterie mutualistyczne (głównie *Lactobacillus* i *Bifidobacterie*), a z drugiej także produkty niezbędne do ich metabolizmu, a więc ułatwiające ich namnażanie. W ten sposób dochodzi do wypierania patogenów i/lub ograniczenia ich namnażania. Pomoże to wzmocnić integralność barier jelito-krew i krew-mózg, wyciszyć reakcje prozapalne, zapobiec nadmiernemu uwalnianiu toksyn bakteryjnych i w ogólnym rozrachunku ograniczyć stany zapalne w OUN.

Bibliografia:

1. Alemohammad S.M.A., Noori S.M.R., Samarbafzadeh E., Noori S.M.A. (2022) The role of the gut microbiota and nutrition on spatial learning and spatial memory: a mini review based on animal studies. Molecular Biology Reports, 49:1551-1563. doi: 10.1007/s11033-021-07078-2.
2. Alharthi A., Alhazmi S., Alburae N., Bahieldin A. (2022) The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. International Journal of Molecular Sciences, 23:1363. doi: 10.3390/ijms23031363
3. Arora K., Green M., Prakash S. (2020) The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8:537847. doi: 10.3389/fbioe.2020.537847.
4. Brem A.K., Ran K., Pascual-Leone A. (2013) Learning and memory. Handbook Clinical Neurology, 16:693-737. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3.
5. Bermúdez-Humarán L.G., Salinas E., Ortiz G.G., Ramirez-Jirano L.J., Morales J.A., Bitzer-Quintero O.K. (2019) From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. Nutrients, 1:890. doi:10.3390/nu11040890.
6. Caracciolo B., Xu W., Collins S., Fratiglioni L. (2014) Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. Mechanisms of Ageing and Development, 136-137:59-69. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.011.
7. Chernikova M.A., Flores G.D., Kilroy E., Labus J.S., Mayer E.A., Aziz-Zadeh L. (2021) The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. Nutrients, 13:4497. doi: 10.3390/nu13124497.
8. Chidambaram S.B., Tuladhar S., Bhat A. i wsp. (2020) Autism and Gut-Brain Axis: Role of Probiotics. Advances in Neurobiology, 24:587-600. doi: 10.1007/978-3-030-30402-7_21.
9. Danneskiold-Samsøe N.B., Dias de Freitas Queiroz Barros H., Santos R. i wsp. (2019) Interplay between food and gut microbiota in health and disease. Food Research International, 115:23-31. doi: 10.1016/j.foodres.2018.07.043

10. Drabińska N., Jarocka-Cyrta E. (2022) Crosstalk between Resveratrol and Gut Barrier: A Review. International Journal of Molecular Sciences, 23:15279. doi: 10.3390/ijms232315279.
11. Filosa S., Di Meo F., Crispi S. (2018) Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. Neural Regeneration Research, 13:2055-2059. doi:10.4103/1673-5374.241429.
12. Fraga C.G., Croft K.D., Kennedy D.O., Tomás-Barberán F.A. (2019) The effects of polyphenols and other bioactives on human health. Food & Function, 10:514-528. doi: 10.1039/c8fo01997e.
13. Gareau M.G. Cognitive Function and the Microbiome. (2016) Internatonal Review of Neurobiology, 131:227-246. doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.001.
14. Griñán-Ferré C., Bellver-Sanchis A., Izquierdo V. i wsp. (2021) The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. Ageing Research Reviews, 67:101271. doi: 10.1016/j.arr.2021.101271.
15. Han F. (2019) Cerebral microvascular dysfunction and neurodegeneration in dementia. Stroke and Vascular Neurology, 4:105-107. doi: 10.1136/svn-2018-000213.
16. Horn J., Mayer D.E., Chen S., Mayer E.A. (2022) Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. Translational Psychiatry, 12:164. doi: 10.1038/s41398-022-01922-0.
17. Kao A.C., Harty S., Burnet P.W. (2016) The Influence of Prebiotics on Neurobiology and Behavior. International Review of Neurobiology, 131:21-48. doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.007.
18. Li C., Wang N., Zheng G., Yang L. (2021) Oral Administration of Resveratrol-Selenium-Peptide Nanocomposites Alleviates Alzheimer's Disease-like Pathogenesis by Inhibiting Aβ Aggregation and Regulating Gut Microbiota. ACS Applied Materials and Interfaces, 13:46406-46420. doi: 10.1021/acsami.1c14818.
19. Li H., Ni J., Qing H. (2021) Gut Microbiota: Critical Controller and Intervention Target in Brain Aging and Cognitive Impairment. Frontiers in Aging Neuroscience, 13:671142. doi: 10.3389/fnagi.2021.671142.
20. Liu X., Cao S., Zhang X. (2015) Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 63:7885-95. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02404.
21. McGrattan A.M., McGuinness B., McKinley M.C. i wsp. (2019) Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. Current Nutrition Reports, 8:53-65. doi: 10.1007/s13668-019-0271-4.
22. Morgado-Bernal I. (2011) Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. Neuroscience, 176:12-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.056.
23. Rajha H.N., Paule A., Aragonès G. i wsp. (2022) Recent Advances in Research on Polyphenols: Effects on Microbiota, Metabolism, and Health. Molecular Nutrition & Food Research, 66:e2100670. doi: 10.1002/mnfr.202100670.
24. Skaper S.D., Facci L., Zusso M., Giusti P. (2017) Synaptic Plasticity, Dementia and Alzheimer Disease. CNS and Neurological Disorders- Drug Targets, 16:220-233. doi: 10.2174/1871527316666170113120853.
25. Serra M.C., Nocera J.R., Kelleher J.L., Addison O. (2019) Prebiotic Intake in Older Adults: Effects on Brain Function and Behavior. Current Nutrition Reports, 8:66-73. doi: 10.1007/s13668-019-0265-2.
26. Sivamaruthi B.S., Suganthy N., Kesika P., Chaiyasut C. (2020) The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17:2647. doi: 10.3390/ijerph17082647.
27. Taniya M.A., Chung H.J., Al Mamun A. i wsp. (2022) Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 22;12:915701. doi: 10.3389/fcimb.2022.915701.
28. Ticinesi A., Mancabelli L., Carnevali L. i wsp. (2022) Interaction Between Diet and Microbiota in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: Focus on Polyphenols and Dietary Fibers. Journal of Alzheimers Disease, 86:961-982. doi: 10.3233/JAD-215493.
29. Quigley E.M.M. (2020) Nutraceuticals as modulators of gut microbiota: Role in therapy. British Journal of Pharmacology, 177:1351-1362. doi: 10.1111/bph.14902.

Joanna Monika Wierońska, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków. E-mail: wierons@if-pan.krakow.pl, ORCID: 0000-0002-2052-0973

WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA WYBRANE FUNKCJE MÓZGU

The effect of gut microbiota on the selected brain functions



Doskonała Nauka

Krystyna Koziec (Kraków)

Streszczenie

Mikrobiota jelit pełni istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej aktywności osi mózgowo-jelitowej, moduluje procesy zapalne i trawienne, dostarcza składników bioaktywnych: witamin, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, prekursorów amin biogennych. Zaburzenie liczby i składu bakterii jelitowych towarzyszy wielu chorobom, także związanym z funkcjami mózgu. Dostępne wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych nie są jednoznaczne i wymagają uwiarygodnienia. Celem tego krótkiego przeglądu literatury było przedstawienie najnowszych wyników badań dotyczących: kształtowania mikrobioty w czasie życia osobniczego, dróg komunikacji mikrobioty jelitowej z mózgiem (dwukierunkowa oś mózg-jelita-mikrobiota) oraz potencjalnego wpływu mikrobioty na aktywność mózgu podczas zaburzonej homeostazy.

Abstract

Gut microbiota is essential for correct activity of brain-intestine axis, modulates digestion functions and inflammation, provides with bioactive components: vitamins, short-chain fatty acids, biogenic amines precursors. Disorders of gut bacteria number and composition are associate with many diseases. Available results of research conducted on animals model are not consistent and need justification. The aim of this short review was to present latest research on: microbiota development during life, microbiota-brain communication routes (bidirectional axis brain-intestine-microbiota) and potential effect of microbiota on brain activity during homeostasis disorders.

Wstęp

Komunikacja pomiędzy mózgiem a układem pokarmowym odbywa się za pomocą nerwów układu wegetatywnego, hormonów oraz układu immunologicznego. Takie współdziałanie określono jako dwukierunkową oś mózgowo-żołądkowo-jelitową. Istotną rolę w aktywności tej osi odgrywa mikrobiota jelitowa, a przede wszystkim jej skład, który jest charakterystyczny dla każdego człowieka. Joshua Lederberg (laureat nagrody Nobla z 1958 r.) wprowadził do literatury naukowej termin „mikrobiom" w celu określenia informacji genetycznej zawartej w populacji mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka. Mikrobiotą w Europie określa się wszystkie drobnoustroje, które zasiedlają organizm człowieka. Należą do nich nie tylko bakterie, ale również wirusy i inne mikroorganizmy [18].

Z genetycznego punktu widzenia na supermetagenom człowieka (pula DNA człowieka i mikrobioty) składają się ludzkie geny (1%) i geny populacji mikroorganizmów (99%). Szacunkowe dane podają, że w skład mikrobioty wchodzi ponad 1000 gatunków bakterii, z czego około 200 dominuje liczebnie u każdego osobnika [16]. Mikrobiota dostarcza ponad 3 milionów genów, co prawie 150-krotnie przekracza liczbę genów człowieka. Przez wiele lat uważano, że stosunek liczby komórek człowieka do liczby komórek mikrobioty wynosi 1:10, ale ostatnie badania, także molekularne, wykazały, że może to być tylko stosunek 1:1,3 [3, 9, 15]. Mikrobiota jelitowa stanowi największą populację drobnoustrojów

zasiedlającą organizm człowieka, z przewagą bakterii [17], stąd też jest w centrum zainteresowania wielu naukowców.

Mikrobiota jelitowa zaczyna się kształtować u niemowląt, a ważnym okresem jest zmiana odżywiania związana z przyjmowaniem różnych stałych i płynnych pokarmów [13].

W życiu osobniczym zdrowego człowieka skład mikrobioty jelitowej nie podlega już istotnym zmianom, aczkolwiek antybiotykoterapia, ciężkie stany patologiczne, zmiany diety i podeszły wiek mają wpływ na jego gatunkową kompozycję [3].

W literaturze naukowej osobniczy, podstawowy i w miarę stabilny skład gatunkowy mikrobioty jelitowej każdego człowieka określa się jako Individual Core Microbiota (ICM), a ich genomy jako Individual Core Microbiom [17, 22].

Nowe technologie i metody pozwalają na poznanie składu oraz roli drobnoustrojów w życiu zdrowych lub chorych ludzi, czy też zwierząt. Bakterie synbiotyczne regulują tolerancję immunologiczną, homeostazę przewodu pokarmowego, syntezę witamin i aminokwasów. Określone populacje mikrobioty przewodu pokarmowego wzmagają absorpcję glukozy z przewodu pokarmowego, a produkty fermentacji polisacharydów są substratami dla lipogenezy. Szacuje się, że około 15 % całkowitego zapotrzebowania człowieka na energię biologicznie użyteczną dostarczają populacje bakterii przewodu pokarmowego.

W ostatnich dwóch latach (2021–2022) opublikowano kilka tysięcy prac naukowych, których wyniki są interesujące dla naukowców, lekarzy, a także firm farmaceutycznych, planujących wykorzystanie mikrobioty jelitowej jako potencjalnego narzędzia terapeutycznego dla ludzi i zwierząt. Jednak należy podkreślić, że uzyskane wyniki z badań prowadzonych na zwierzętach, jak i nieliczne z badań klinicznych, nie są jednoznaczne, czasem sprzeczne, a większość wymaga powtórzenia z użyciem najnowszych metod badawczych.

Pomimo wielu publikacji dotyczących funkcji osi mózg-jelita-mikrobiota, dokładne jej badanie napotyka na wiele przeszkód ze względu na ogromną liczebność i różnorodność drobnoustrojów podlegającą wpływom wielu czynników: genetyki, środowiska, stresu czy wieku [4, 6].

Dlatego też celem tego krótkiego przeglądu literatury jest przedstawienie wybranych poglądów na temat roli mikrobioty jelitowej w regulacji aktywności osi mózg-jelita-mikrobiota.

Metodyka wyboru piśmiennictwa

Ogromna liczba publikacji przedstawiających wyniki zróżnicowanych badań eksperymentalnych, klinicznych, meta-analiz prowadzonych na modelach doświadczalnych, pacjentach pochodzących z różnych stron świata utrudnia wybór odpowiednich danych. Dlatego też korzystanie z informacji zawartych w publikacjach naukowych przeprowadzono według zagadnień:

- kształtowanie mikrobioty w czasie życia osobniczego;
- drogi komunikacji mikrobioty jelitowej z mózgiem – dwukierunkowa oś mózg-jelita-mikrobiota;
- potencjalny wpływ mikrobioty na aktywność układu nerwowego podczas zaburzonej homeostazy.

Kształtowanie mikrobioty i przyczyny jej zmian w czasie życia osobniczego

Ekosystem jelita grubego jest najczęściej badanym biotopem człowieka. Z ponad 25 tysięcy prac przedstawiających zagadnienia związane z mikrobiotą (ostatnie 5 lat) aż 62% dotyczyło bakterii jelitowych [7, 10]. Dzięki zastosowaniu kombinacji dwóch technik badawczych – sekwencjonowania genu 16S rRNA oraz hodowli beztlenowców zidentyfikowano ponad 1000 gatunków bakterii. Metody te pozwoliły na ponowną klasyfikację wielu tych gatunków. Przykładem może być wyłonienie z najbardziej liczebnego rodzaju *Bacteroides* pięciu nowych rodzajów: *Alistipes, Prevotella, Paraprevotella, Parabacteroides, Odoribacter* [9].

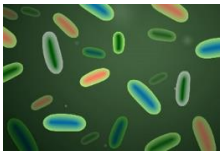
Mikrobiota jelitowa u zdrowego dorosłego człowieka zdominowana jest przez bakterie należące do dwóch rodzajów: *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, których liczebności są uzależnione od cech osobniczych, a przede wszystkim od warunków środowiskowych [19]. Nowoczesne techniki molekularne pozwoliły na identyfikację w mikrobiocie jelitowej kilku dodatkowych rodzin, między innymi: *Bacteroidaceae, Clostridiaceae, Prevotellaceae, Eubacterioceae, Ruminococcaceae, Bifidobacteriaceae, Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae, Saccharomycetaceae, Methanobacteriaceae* [8, 9].

Stwierdzono, że już w momencie narodzin mikrobiota jelitowa zaczyna zasiedlać przewód pokarmowy (dominują bakterie *Enterococcus* i *Staphylococcus*), a w pierwszym miesiącu życia zaczynają dominować bakterie *Bifidobacteriaceae.* W kolejnych pięciu miesiącach życia noworodka mikrobiota

charakteryzuje się obecnością bakterii z rodzin *Clostridiaceae, Ruminococcaceae* i *Lachnnospraceae.* Wraz z ze zmianą pożywienia, zarówno konsystencji, jak i jego różnorodności, w jelitach przeważają bakterie *Bacterioides, Clostridium* i *Ruminococcus*. Natomiast pomiędzy drugim a trzecim rokiem życia stabilizuje się indywidualny skład mikrobioty (Individual Core Microbiota) i pozostaje przez cały okres życia (dominują *Firmicutes, Bacteroidetes*) [8].

W dwóch niezależnych badaniach kierowanych przez Gouleta [4] oraz zespół Gur i wsp. [5] wykazano, że w mikrobiocie dzieci, które przyszły na świat przy pomocy cięcia cesarskiego, jest znacznie mniej bakterii *Bifidobacterium* w porównaniu do mikrobioty dzieci urodzonych siłami natury. Goulet [4] oraz Patel i wsp. [14] stwierdzili także, że karmienie mlekiem matki sprzyja wzrostowi liczby *Bifidobacterium* oraz zwiększeniu stężenia immunoglobuliny

Tabela 1. Rozwój układu nerwowego i mikrobioty w ciągu życia. A – intensywny rozwój, B – stabilizacja, C – utrata bakterii komensalnych i synbiotycznych.

WIEK	UKŁAD NERWOWY	MIKROBIOTA
0-24 mies.	proliferacja neuronów drzewo dendryczne migracja neuronów	 A
dzieciństwo/dojrzałość	synaptogeneza synapsy pobudzające i hamujące wzrost aksonalny i mielinizacja	 B
starzenie się	utrata neuronów utrata synaps apoptoza	 C

W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na wyniki badań, które wskazują, że stabilizacja mikrobioty jelitowej przebiega równolegle do okresów rozwoju mózgu [Tabela 1]. Stwierdzono, że w okresie dwóch pierwszych lat życia zachodzi intensywna proliferacja neuronów, tworzy się drzewo dendrytyczne (wypustki neuronów odbierające sygnały), a także zachodzi migracja neuronów. W tym samym czasie zachodzą dynamiczne zmiany w składzie i liczebności mikrobioty, co może sugerować, że prawidłowe działanie mikroflory u dzieci pozytywnie wpływa na rozwój ich mózgowia. Nieliczne badania z udziałem dzieci intensywnie leczonych antybiotykami we wczesnym okresie rozwoju wykazały, że dopiero po zastosowaniu odpowiednich probiotyków (wybrane szczepy bakterii synbiotycznych), ich zachowanie i emocje były podobne jak u dzieci z „naturalną" mikrobiotą [8]. Nasuwa się jednak pytanie, czy to poantybiotykowe zmiany mikrobioty były przyczyną odmiennego zachowania dzieci, czy być może były to skutki samej choroby, a nie leczenia.

A (IgA), co w efekcie prowadzi do obniżenia stężenia prozapalnej interleukiny 6 (IL-6). Taka kontrola układu immunologicznego sprzyja zmniejszeniu zapalenia jelit (gastroenteritis), które bardzo często rozwija się po zbyt wczesnym zakończeniu karmienia mlekiem matki. W hodowli zwierząt zaobserwowano, że u cieląt i prosiąt odłączonych od matek, po przejściu do innego środowiska oraz odmiennego pożywienia, a tym samym zetknięciu się z nowymi populacjami bakterii, zaczynają dominować szczepy bakterii chorobotwórczych i rozwijają się przewlekłe biegunki. Podczas stanu zapalnego dochodzi do zaburzenia bariery ochronnej pomiędzy ścianą jelita a mikrobiotą. Staje się ona nieszczelna, co umożliwia bakteriom chorobotwórczym i ich toksynom przejście do krwi obwodowej. Ponadto bakteriocyny (toksyny białkowe wytwarzane przez bakterie) stymulują nerw błędny, przekazujący informacje do mózgu. Następuje też zmiana sekrecji hormonów jelitowych, które aktywują oś mózg-jelita.

Leczenie tych schorzeń jest długotrwałe, kosztowne i opóźniające prawidłowy wzrost oraz rozwój zwierząt. Zakaz stosowania antybiotyków zmusza do

poszukiwania innych dróg wspomagania odporności zwierząt, wśród których najczęściej wybiera się podawanie probiotyków, prebiotyków (nieprzyswajalne składniki pożywienia stanowiące pokarm dla bakterii jelitowych) oraz synbiotyków (połączenie pre- i probiotyków). Wyniki doświadczeń przeprowadzonych w macierzystej katedrze autorki na modelu jagniąt, którym podawano prebiotyk przez 30 dni, potwierdziły jego skuteczność w regulacji aktywności osi mózgowo-jelitowej. Stwierdzono wzrost stężenia neurotransmiterów układu opioidowego: Met-enkefaliny i beta-endorfiny, których działanie hamowało reakcję stresową, stymulowało pobieranie pokarmu i łagodziło nadmierne pobudzenie układu limbicznego. Ponadto niektóre badania sugerują, że wzrost liczby *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* przyczynia się do wzrostu syntezy kwasu gamma-aminomasłowego, który jest inhibitorem różnych szlaków nerwowych, a tym samym zapobiega nadmiernej aktywności struktur mózgowia [1].

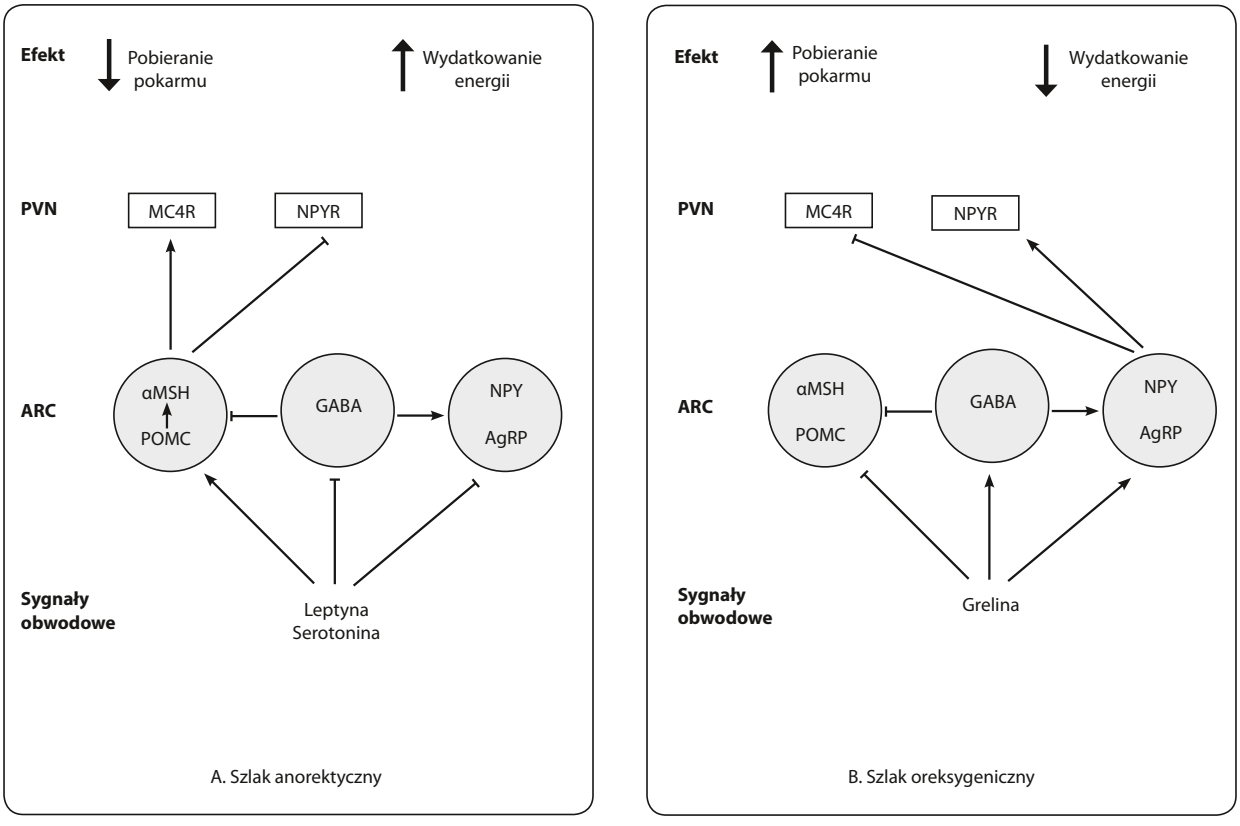
aktywności myszy z naturalną mikrobiotą, nie miały już objawów depresyjnych i niepokoju [10].

Podsumowując, można stwierdzić, że najważniejszym etapem kształtowania mikrobioty jest wczesny okres życia, w którym następuje nie tylko ustabilizowanie indywidualnego zbioru jelitowych drobnoustrojów, ale przede wszystkim tworzą się połączenia pomiędzy układem nerwowym (nerw błędny), endokrynnym (hormony peptydowe przewodu pokarmowego) oraz mikrobiotą jelitową warunkującą szczelność bariery jelitowej.

Charakterystyka osi mózg-jelita-mikrobiota

Zależność pomiędzy dietą a składem mikrobioty, nawet po ustabilizowaniu ICM, występuje podczas całego życia, a efekt każdej zmiany diety widoczny jest już po 24 godzinach. Taka szybka reakcja jest możliwa dzięki dwukierunkowemu przepływowi informacji przez oś mózg-jelita-mikrobiota. Kla-

Schemat 1. Kontrola pobierania pokarmu. PVN – jądro przykomorowe, ARC – jądro łukowate, NPY – neuropeptyd Y, AgRP – aguti-podobne białko, POMC – proopiomelanokortyna, GABA – kwas gamma aminomasłowy, α-melanokortyna, NPYR – receptor neuropeptydu Y, MC4R – receptor melanokortyny.

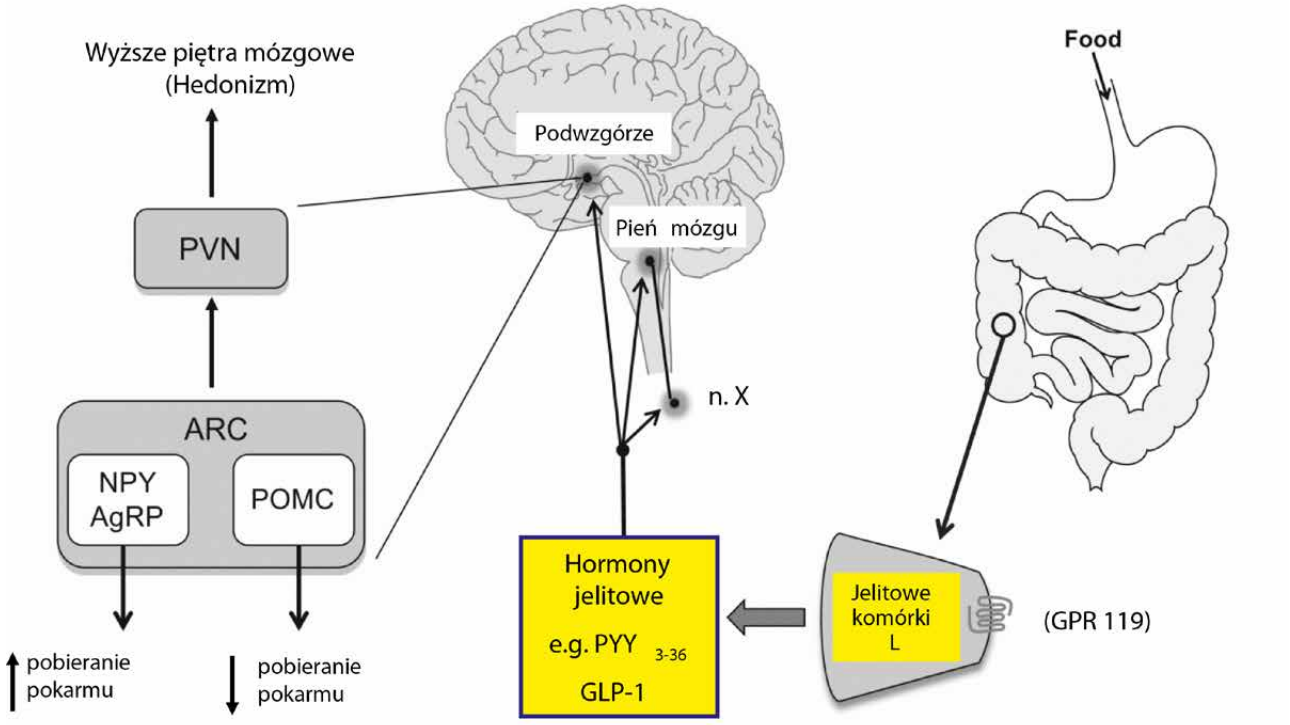


Badania wykonane na młodych myszach pozbawionych mikroflory (germ-free) wykazały, że miały one odmienne zachowanie niż myszy kontrolne (z mikrobiotą) w testach behawioralnych. Po suplementacji probiotykiem (*Lactobacillus rhamnosus*) zachowanie testowanych gryzoni nie różniło się od

syczny schemat regulacji ośrodka głodu i sytości w podwzgórzu łączy zarówno układ nerwowy, jak i endokrynny poprzez nerw błędny oraz hormony jelitowe, między innymi grelinę i leptynę (Schemat 1). Należy także podkreślić rolę jelitowego układu nerwowego (enteric nervous system) oraz układu im-

munologicznego, którego liczne komórki usytuowane są na całej długości przewodu pokarmowego.

Nerw błędny zawiera włókna dośrodkowe i odśrodkowe, przekazujące sygnały z narządów obwodowych (trzewnych) do mózgowia, a także zwrotne informacje do komórek wykonawczych osi mózg-jelita-mikrobiota. Nerw błędny dzięki receptorom cholinergicznym przekazuje informacje z jelit do jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym, które kierowane są do podwzgórza. Badania na zwierzętach modelowych wykazały, że przerwanie ciągłości nerwu błędnego na skutek wagotomii (przecięcie gałązek nerwu błędnego) zmienia aktywność neurotransmiterów w układzie limbicznym: podwzgórzu, hipokampie i prążkowiu. Stwierdzono, że wagotomia u szczurów istotnie obniżyła stężenie Met-enkefaliny, endogennego peptydu opioidowego powodującego analgezję, zachowanie oreksygenne na pograniczu hedonizmu i modulującego reakcje stresowe. Zauważono także u tych szczurów obniżone stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w przysadce oraz spadek stężenia kortykosteronu w nadnerczach, sugerujące zaburzoną aktywność osi stresowej. Suplementacja synbiotykiem przez 30 dni spowodowała prawie całkowite odwrócenie hamującego wpływu wagotomii na stężenie Met-enkefaliny w podwzgórzu, hipokampie i prążkowiu (badania własne). Niespodziewanie jednak podanie synbiotyku wywołało pogłębienie efektu wagotonii, zarówno w przysadce, jak i w nadnerczach, powodując jeszcze większy spadek ACTH i kortykosteronu (badania własne). Nasuwa się pytanie, jakie dodatkowe czynniki u wagotomizowanych szczurów wpłynęły na odmienną odpowiedź neurotransmitera – Met-enkefaliny w strukturach mózgowia. Wyniki tych doświadczeń potwierdzają rolę nerwu błędnego w osi mózgowo-jelitowej i sugerują istotny wpływ mikrobioty (synbiotyk) na aktywność osi mózg-jelita-mikrobiota także podczas reakcji stresowej. Reakcja stresowa wywołana różnymi czynnikami środowiskowymi opiera się na interakcji osi nerwowo-hormonalnej podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, a jej zaburzenia wywołane zmianami mikrobioty mogą opóźnić lub nawet uniemożliwić adaptację do czynników stresotwórczych i powrót do homeostazy. Badania prowadzone przez Cryan i wsp. [2] na wagotomizowanych szczurach wykazały u tych zwierząt wzrost zachowań lękowych i zahamowanie neurogenezy w hipokampie.



Ryc. 1. Nerwowa regulacja apetytu. PVN – jądro przykomorowe, ARC – jądro łukowate, NPY – neuropeptyd Y, AgRP – aguti-podobne białko, POMC – proopiomelanokortyna, PYY – peptyd YY, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, GPR 119 – receptor komórek L.

Bakterie mikrobioty jelitowej wpływają na receptory GPR (receptory sprzężone z białkami G) usytuowane na wyspecjalizowanych komórkach L jelit, które wydzielają hormony, między innymi peptyd YY (PYY), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), bezpośrednio działające na nerw błędny, przekazujący informacje do mózgowia (Ryc. 1). Peptydy te stymulują wydzielanie greliny z żołądka, leptyny z tkanki tłuszczowej oraz jelit, hormonów regulują-

cych pobieranie pokarmu na poziomie podwzgórza (Ryc. 1, Schemat 1).

Można podsumować drogi przekazywania sygnałów od jelit/mikrobioty do mózgowia w trzech punktach:

- od określonych populacji mikrobioty przewodu pokarmowego syntetyzujących cząsteczki sygnałowe;
- poprzez receptory komórek L wydzielających hormony peptydowe;
- do sensorów w mózgu (rdzeń przedłużony, podwzgórze) regulujących szlaki katabolizmu i anabolizmu gospodarza.

Potencjalny wpływ mikrobioty na aktywność układu nerwowego podczas zaburzonej homeostazy

Mikrobiota jelitowa, pomimo wykształconego osobniczego profilu, podlega wpływom różnych czynników, które zmieniają liczbę bakterii oraz wpływają na ich skład gatunkowy. Wśród przyczyn zmian można wymienić czynniki środowiskowe, dietę, czynniki osobnicze (status genetyczny, sposób narodzin), wiek, płeć, stres oraz różne choroby. Utrwalone zostało pojęcie „mikrobiota naturalna" (healthy) [8], której skład oraz metabolizm jest wynikiem zależności ekologicznych (antagonizmu i synergizmu) (Tabela 2). Zmiany składu i metabolizmu mikrobioty były obserwowane podczas wielu chorób autoimmunologicznych, metabolicznych, sercowo-naczyniowych, nowotworowych oraz neurologicznych i psychiatrycznych (Tabela 3) [6, 7].

Zaburzenia mikrobioty i jej korelacja z depresją

Zaburzenia lub brak mikrobioty wpływają na zachowanie zwierząt oraz powodują zmiany w syntezie i sekrecji neurotransmiterów oraz hormonów w strukturach mózgowia i w narządach obwodowych. Zaobserwowano, że modulowanie składem

Tabela 2. Mikrobiota jelitowa – przyczyny zmian.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE	geograficzne (region zamieszkania, klimat) demograficzne nawyki kulturowe socjo-ekonomiczne rozwój technologiczny gwałtowne zmiany trybu życia	
	dieta obce drobnoustroje hormony antybiotyki detergenty środki konserwujące	
CZYNNIKI OSOBNICZE	status genetyczny ciąża sposób narodzin układ immunologiczny nabłonek jelitowy soki trawienne enzymy kwasy żółciowe perystaltyka jelit pH jelit potencjał oksydo-redukcyjny	
	Mikrobiota naturalna	skład i metabolizm mikrobioty zależności ekologiczne (antagonizm, synergizm)
INNE CZYNNIKI	wiek płeć stres choroby	

i liczebnością bakterii jelitowych wpłynęło na stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) w podwzgórzu i hipokampie myszy. BDNF jest uważany za czynnik modulujący stany depresyjne i emocje [11]. Zaobserwowano także zmiany w ekspresji receptorów neurotransmiterów, głównie opioidów i serotoniny, które regulują aktywność osi mózg-jelita-mikrobiota. Doświadczenia wykonane na modelach zwierzęcych z indukowanym udarem i stwardnieniem rozsianym sugerują, że zmiany mikrobioty jelitowej wywołują zwiększoną aktywność układu immunologicznego, pośrednio wpływając na funkcje mózgu [2, 6].

Sugeruje się, że czynniki zapalne mogą sprzyjać powstaniu depresji, prawdopodobnie przez zmianę szlaku przemiany tryptofanu, który zamiast do serotoniny jest przekształcany do kinureniny, mającej toksyczny wpływ na układ nerwowy. Niedobór serotoniny może mieć kluczową rolę w rozwoju depresji [22]. Przewlekły stan zapalny w depresji może powodować nieszczelność bariery jelitowej (zespół przesiąkliwego jelita), umożliwiając przedostanie się bakterii i ich metabolitów do krążenia obwodowego, a tym samym potęgując aktywność układu immunologicznego. Interleukiny prozapalne aktywują reakcję stresową poprzez stymulację wydzielania kortykoliberyny z podwzgórza i aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej ze wzrostem sekrecji ACTH z przysadki i glikokortykoidów z nadnerczy. Zastosowanie metod biologii molekularnej umożliwiły identyfikację bakterii występujących w jelitach osób z depresją. Stwierdzono, że u osób z objawami depresji była obniżona liczebność bakterii *Dialister* i *Coprococcus spp.* w porównaniu do ludzi z tzw. lepszymi wskaźnikami jakości życia, u których są liczebniejsze bakterie *Faecalibacterium* i *Coprococcus*, które wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe [22].

Tabela 3. Choroby wywołane zmianą mikrobioty.

CHOROBY	PRZYKŁADY
autoimmunologiczne	alergia
metaboliczne	cukrzyca typu II otyłość
sercowo-naczyniowe	miażdżyca
neurologiczne	udar mózgu stwardnienie rozsiane choroba Alzheimera choroba Parkinsona
nowotworowe	przełyku żołądka jelita grubego woreczka żółciowego
psychiatryczne	stany lękowe depresja

Potencjalna korelacja zmian mikrobioty ze spektrum autyzmu i w chorobie Parkinsona

Badania dzieci ze spektrum autyzmu wykazały, że u ponad połowy pacjentów występują częste zaburzenia żołądkowo-jelitowe sugerujące wpływ mikrobioty na rozwój tego schorzenia. Stwierdzono, że u dzieci ze spektrum autyzmu występuje nieprawidłowy stosunek bakterii *Firmicutes* (wzrost) do bakterii *Bacteroides* (spadek), który może wpływać na rozwój tego schorzenia [12, 20]. Zaobserwowano także u tych dzieci odmienne preferencje smakowe, sugerujące zróżnicowany skład mikrobioty syntetyzującej metabolity neurotransmiterów – dopaminy, serotoniny, glutaminianu [21]. Zaburzenia mikrobioty prowadzące do zmian w prawidłowym działaniu neurotransmiterów mogą być jednym z ważnych czynników wpływających na funkcje poznawcze w depresji i spektrum autyzmu.

Najnowsze badania prowadzone na modelu myszy pozwoliły na identyfikację sposobu komunikacji pomiędzy mikrobiotą i mózgiem w przypadku schorzeń takich jak choroba Parkinsona i spektrum autyzmu. Badania prowadzone na modelu gryzoni wskazują, że stan zapalny u ciężarnych myszy stymuluje bakterie jelitowe do aktywacji limfocytów T pomocni-

czych 17 (Th17), wydzielających interleukinę 17 (Il-17), która po przekroczeniu bariery łożyskowej trafia do mózgu płodu i prowokuje zachowania autystyczne.

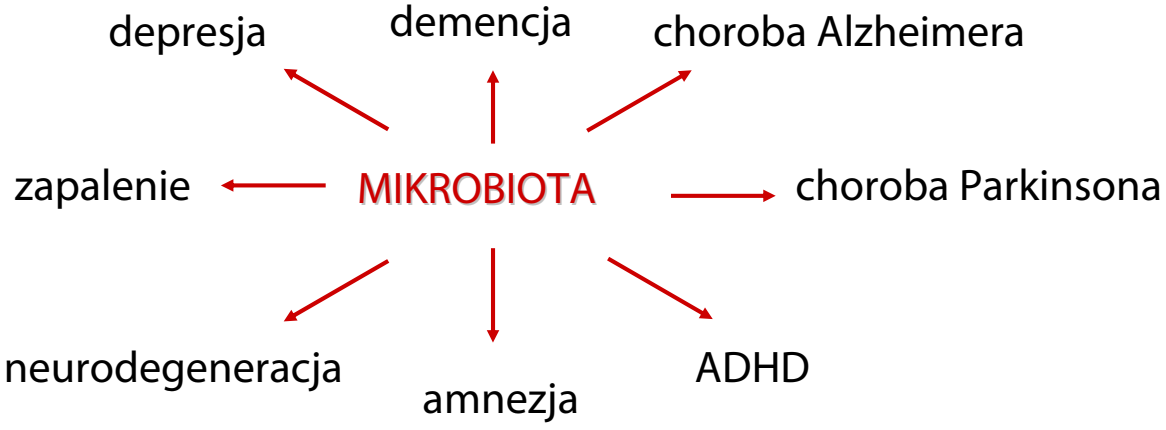
Specyficzne szczepy *Escherichia coli* oraz *Salmonella spp.* syntetyzują amyloidowe białko nazwane „curli" (skręcone, kędzierzawe), które zaburza prawidłową strukturę innych białek, także alfa-synukleiny, transportowanej przez nerw błędny do mózgowia. Białka amyloidowe prawdopodobnie mają udział w patogenezie chorób: Alzheimera, Parkinsona i Huntingtona, a białko „curli" zaliczane jest do grupy charakterystycznych i powtarzalnych wzorców molekularnych związanych z elementami budowy i metabolizmu licznych patogenów, na które jest narażony organizm (pathogen-associated molecular pattern). Są to struktury drobnoustrojów chorobotwórczych (składniki ściany komórkowej bakterii gram-dodatnich, błony komórkowej bakterii gram-ujemnych), rozpoznawanych przez układ odpornościowy, szczególnie receptory TLR2 (*Toll-like Receptor 2*) aktywujących proces zapalny. Nieprawidłowo wykształcona alfa-synukleina towarzyszy chorobie Parkinsona, która jest zaburzeniem układu motorycznego rozwijającym się na skutek zwyrodnienia komórek nerwowych istoty czarnej prążkowia syntetyzujących dopaminę.

Wyniki tych badań dają nadzieję na możliwość zastosowania bakterii jelitowych do poprawy jakości życia pacjentów. Przykładem mogą być bakterie *Akkermania muciniphila* syntetyzujące nikotynamid – witaminę B_3, która prawdopodobnie przechodzi do mózgu i łagodzi objawy zaburzeń neuromotorycznych u myszy [20].

Podsumowanie

Intensywne badania mikrobioty w ostatnich kilkunastu latach przyniosły wiele obiecujących wyników wskazujących na istotną rolę mikroflory jelitowej w regulacji osi mózgowo-jelitowej u ludzi i zwierząt. Stwierdzono także, że zaburzenie osobniczego składu i liczebności mikrobioty wiąże się z obecnością różnych chorób ogólnoustrojowych (Schemat 2). Szczególnie dużo badań poświęcono poznaniu roli mikroflory w etiologii chorób neurodegeneracyjnych i neurologicznych, ale uzyskane wyniki powinny być zweryfikowane na liczniejszych grupach pacjentów. Interesujące wyniki z badań na modelach zwierzęcych mogą być inspiracją do dalszych badań.

Schemat 2. Zaburzenia osi mózg-jelita-mikrobiota.



Bibliografia:

1. Clapp M., Aurora N., Herrera L., Bhatia M., Wilen E., Wakefield S. (2017) Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. Clinics and Practise,7:987-993. doi: 10.4081/cp.2017.987.
2. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. (2020) The gut microbiome in neurological disorders. Lancet Neurology, 19:174-194.
3. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. (2013) The long-term stability of the human gut microbiota. Science, 341:6141-6155.

4. Goulet O. (2015) Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. Nutrition Revision 73:32-40.
5. Gur T.L., Shay L., Palkar A.V. et al. (2017) Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offsprings. Brain Behavior and Immunity, 64:50-58.
6. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S. et al. (2013) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell, 155:1451–1463.
7. Krga I. (2022)Therapeutics and microbiota. Microbiota in Health and Disease, 4:762-774.
8. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. (2016) The healthy human microbiome. Genome Medicine, 8:51-61. doi 100.11186/s13073-016-0307-y
9. Moloney G.M., Clarke G., Cryan J.F. (2022) Gut-microbiota axis and the microbiome. Microbiota in Health and Disease,4:769-775.
10. Needham B.D., Funabashi M., Adame M.D. (2022) A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behavior in mice. Nature, 602: 647-653.
11. Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. (2011) Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterology&Motility, 3:255-261, doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x
12. Ozcan E., Hsiao E.Y. (2022) Are changes in the gut microbiome a contributor or consequence of autism-why not both? Cell Report Medicine, 3:1-3.
13. Pan R., Wang L., Xu X. et al.(2022) Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. Nutrients, 14: 3704-3732, doi 10.3390/nu14183704.
14. Patel K., Konduru K., Patra A.K. et al. (2015) Trends and determinants of gastric bacterial colonization of preterm neonates in a NICU setting. Plos One, 10:114664-114685. DOI:10.1371/journal.pone.0114664.
15. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 464:59–65.
16. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. (2014) The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiological Review,38:996-1047.
17. Shafquat A., Joice R., Simmons S.L., Huttenhower C. (2014) Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. Trends in Microbiology, 22:261–266.
18. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. (2012) Nature, 486:207–214.
19. Thursby E., Juge N. (2017) Introduction to the human gut microbiota. Biochemical Journal, 474:1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510.
20. Wong C.G., Montgomery J.M., Taylor M.W. (2021) The gut-microbiota-brain axis in autism spectrum disorders. In:Ed. Grabucker A.M.Exon Publications Copyright, Brisbane (AU).
21. Yap C.X., Henders A.K., Alvares G.A. et al. (2021) Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. Cell, 184:5916-5931.
22. Żakowicz J., Bramorska A., Zarzycka W., Kovbasiuk A., Kuć K., Brzezicka A. (2020) Wpływ mikrobioty jelitowej na mózg, funkcje poznawcze i emocje. Kosmos, 326:45-58

Krystyna Koziec, Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Orcid: 0000-0002-1235-7723. E-mail: rzkoziec@cyf-kr.edu.pl

KLINICZNE ZNACZENIE ZWIĄZKU MIKROBIOTA – LEKI

The clinical significance of the microbiota–drug relationship



Doskonała Nauka

Karolina Skonieczna-Żydecka, Beata Łoniewska (Szczecin)

Streszczenie

Farmakomikrobiomika jest nową, dynamicznie rozwijającą się dziedziną medycyny i nauk o zdrowiu. Enzymy bakterii współtworzących ekosystem jelitowy są przynajmniej częściowo odpowiedzialne za metabolizm ksenobiotyków (związków chemicznych obcych dla organizmu, lecz wykazujących aktywność biologiczną), w tym leków i suplementów diety. Działanie to może mieć charakter bezpośredni i być związane z szeregiem reakcji enzymatycznych (np. acetylacja, denitracja, hydroliza i in.), które konsekwentnie mogą sprawiać, że dany terapeutyk uzyska swoją skuteczność lub zupełnie odwrotnie, ją straci. Pośrednio zaś metabolity mikrobioty jelitowej mogą konkurować o enzymy czy receptory ze składnikami aktywnymi leków, co może potencjalnie modulować skuteczność terapeutyczną, także w mechanizmach zmian ekspresji wybranych genów zaangażowanych w sygnalizację wewnątrzkomórkową. Z drugiej strony wiadomo już, że nie tylko antybiotyki mają działanie przeciwdrobnoustrojowe. Leki stosowane w psychiatrii, gastrologii czy diabetologii mają wysoki potencjał do zmiany kompozycji i prawdopodobnie funkcji mikrobioty jelitowej, co stwarza długoterminowe potencjalne ryzyko rozwoju chorób przewlekłych. Artykuł opisuje niesamowite interakcje pomiędzy drobnoustrojami jelitowymi a lekami.

Abstract

Pharmacomicrobiomics is a new, dynamically developing field of medicine and health science. The enzymes of bacteria that contribute to the intestinal ecosystem are at least partially responsible for the metabolism of xenobiotics (chemical compounds that are foreign to the body but exhibit biological activity), including drugs and dietary supplements. This activity may be direct and related to a number of enzymatic reactions (e.g. acetylation, denitration, hydrolysis, etc.), which may consistently make a given therapeutic effective or lose its efficacy completely. Indirectly, the metabolites of the intestinal microbiota may compete with drugs for enzymes or receptors, which potentially modulate therapeutic efficacy, also in the mechanisms of altered expression of selected genes involved in intracellular signaling. On the other hand, it has already been presented, that not only antibiotics have an antimicrobial effect. Drugs used in psychiatry, gastroenterology, diabetology and other fields of medicine, have been demonstrated to possess a high potential to change the composition and probably the function of the intestinal microbiota, which consequently creates a long-term risk of developing chronic diseases. The article describes the amazing interactions between gut microbes and drugs currently used in health care.

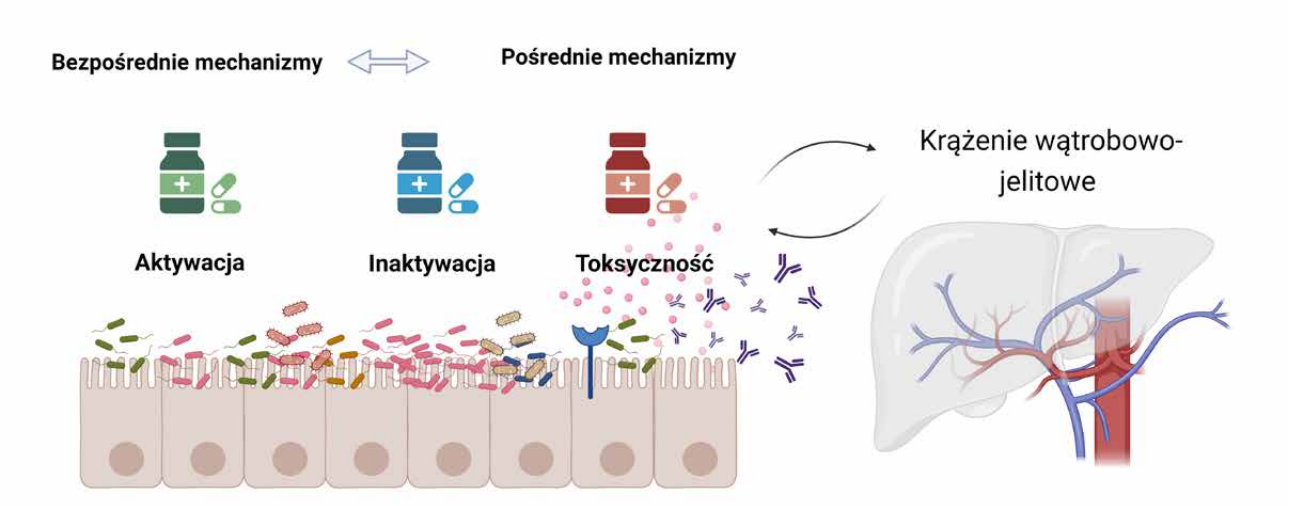
Wraz z rozwojem nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w tym z postępem farmakologii, odkrywane są kolejne generacje leków [39]. Jest to odpowiedź na rosnącą liczbę badań nad poszczególnymi jednostkami chorobowymi, ale także pojawianie się nowych czynników zakaźnych i rozwój metod diagnostycznych. Od zawsze jednak pojawiają się pytania o skuteczność farmakoterapii w poszczególnych grupach pacjentów. Skuteczność terapii zależy od wielu zmiennych, takich jak predyspozycje genetyczne, wiek, płeć i dieta. Ważne są również zmienne kliniczne, które determinują zasadność włączenia określonego leku czy zmianę dawki. Wreszcie, wchłanianie, biodostępność, wydalanie i dystrybucja leku w organizmie (tzw. farmakokinetyka) wraz z czynnikami osobniczymi (np. zawartość wody, masy tłuszczowej) oraz obecność schorzeń wpływają na skuteczność leku, w tym ryzyko rozwoju działań niepożądanych. Należy zwrócić uwagę również na mikrobiotę, która spełnia wiele funkcji w naszym organizmie [25].

mikrobioty jelitowej *homo sapiens* stanowi 1–2% całej masy ciała człowieka. Wraz z rozwojem technik sekwencjonownia nowej generacji i innych technik biologii molekularnej pojawia się coraz więcej dowodów na udział tego „narządu bakteryjnego" w kształtowaniu zdrowia człowieka [13].

Wpływ mikrobioty jelitowej na biotransformację leków

Ewolucyjnie bakterie przewodu pokarmowego, wyposażone w enzymy, pomagają człowiekowi trawić te składniki żywności, które nie uległy dekompozycji przy wykorzystaniu enzymów trawiennych przewodu pokarmowego. Jednak ten potencjał do rozkładu ksenobiotyków skierowany jest również na leki. To nowy obszar nauki, tzw. farmakomikrobiomika [10].

Należy jednak zwrócić uwagę, że zależności pomiędzy lekami a mikrobiotą są wielokierunkowe



Ryc. 1. Wpływ mikrobioty jelitowej na biotransformację leków. Aktywność metaboliczna mikrobioty wobec leków może mieć charakter bezpośredni (np. acetylacja, denitracja, hydroliza i in.), co może konsekwentnie wpływać na skuteczność danej terapii lub całkowicie ją niweczyć. Pośrednio metabolity mikrobioty jelitowej mogą konkurować z lekami o enzymy lub receptory, co potencjalnie moduluje skuteczność terapeutyczną, także w mechanizmach zmienionej ekspresji wybranych genów zaangażowanych w sygnalizację wewnątrzkomórkową.

Mikrobiota to zbiór wszystkich mikroorganizmów, które zasiedlają określoną niszę ekologiczną. U człowieka drobnoustroje, do których należą przede wszystkim bakterie, ale i wirusy, grzyby i eukarionty, bytują na skórze, w drogach oddechowych, w układzie wydalniczym i innych [31]. Skład gatunkowy mikrobioty jest zmienny i zależny od konkretnych miejsc jej występowania. Najbardziej zróżnicowanym i najliczniej reprezentowanym środowiskiem jest mikrobiota jelitowa, w której może występować nawet 1000 gatunków mikroorganizmów, a każdy z nich ma własny metabolizm i ponad 150 razy więcej genów niż genom człowieka. Szacuje się, że masa

(Rycina 1). Znajdująca się w równowadze mikrobiota jelitowa jest kluczem do prawidłowego metabolizowania niektórych leków stosowanych we współczesnej medycynie. Z jednej strony enzymy bakteryjne mogą sprawić, że lek stanie się aktywny, a w przypadku innych wywołana zostanie jego toksyczność. W tym aspekcie najczęściej obserwowana jest hydroliza związków leczniczych przez β-glukuronidazę, β-glukozydazę czy sulfatazę mikrobioty jelitowej. Przykładem jest metabolizm lowastatyny (lek z grupy statyn, normalizujący stężenie lipidów we krwi), w którym pierścień laktonowy jest hydrolizowany do grupy hydroksylowej przez karboksyloesterazę,



Szałwia łąkowa (Salvia pratensis). Fot. Bogdan Zemanek.

WIOSNA W KARPATACH.
W OBIEKTYWIE BOGDANA ZEMANKA



Śnieżyca wiosenna (L. vernum). Fot. Bogdan Zemanek.



Konwalijka dwulistna (Maianthemum bifolium). Fot. Bogdan Zemanek.

co zwiększa aktywność farmakologiczną leku [9]. W silnie redukującym (beztlenowym) środowisku jelita grubego częste są także reakcje acetylacji, dekoniugacji, albuminolizy, usuwania lub otwierania pierścienia tiazolowego, tworzenia amin oraz denitracji [38]. Inne – niejako historyczne już przykłady – to rozkład sulfasalazyny (leku stosowanego w chorobie Crohna), przyjmowanej doustnie w formie nieaktywnej, której biologiczna aktywność rozpoczyna się po zadziałaniu azoreduktazy bakteryjnej metabolizującej ją do kwasu 5-aminosalicylowego [27]. Podobnie enzymy bakteryjne doprowadzają do uwolnienie aglikonów o działaniu przeciwnowotworowym z antocyjanów [30] czy aktywnego kwasu kawowego z kwasu chlorogenowego (roślinny polifenol o silnym działaniu przeciwutleniającym) [36]. Warto zapamiętać, że produkcja niesteroidowego równoważnika estrogenów z izoflawonoidu soi również jest udziałem enzymów bakteryjnych mikrobioty jelitowej [33]. I odwrotnie, w hydrolizę cykazyny (z sagowców) do kancerogennego (rakotwórczego) metylazoksymetanolu także zaangażowana jest mikrobiota jelitowa [34]. Enzymy bakterii jelitowym mogą także dezaktywować lek. Przykładowo digoksyna, glikozyd nasercowy o wąskim oknie terapeutycznym, staje się nieaktywny u osób, których przewód pokarmowy zasiedla bakteria *Eggerthella lenta.* Jej reduktaza rozcina jedno z podwójnych wiązań w cząsteczce digoksyny i sprawia, że w organizmie krąży nieaktywna dihydrodigoksyna [28]. Ciekawy jest także przykład wiązania leków przez niektóre bakterie przewodu pokarmowego. Levodopa, przyjmowana przez pacjentów z chorobą Parkinsona, musi dotrzeć do centralnego układu nerwowego, by tam ulec dekarboksylacji do dopaminy. Jednak kolonizacja żołądka przez *Helicobacter pylori* sprawia, że gatunek ten wiąże levodopę, co uniemożliwia jej dotarcie do miejsca działania. Fenotypowo objawia się to jako brak skuteczności działania tego leku [12].

Poza bezpośrednią biotransformacją leków, mikrobiota jelitowa może regulować ich działanie poprzez bezpośrednią zmianę metabolizmu gospodarza i wytwarzanie metabolitów, które konkurują z farmaceutykami o receptory dla odpowiednich leków. Mikrobiota może również regulować metabolizm leków w wątrobie. W pośrednich mechanizmach mikrobiota równie aktywnie wpływa na skuteczność farmakoterapii, ale także może chronić przed skutkami ubocznymi niektórych farmaceutyków. Wspomniana wcześniej β-glukuronidaza może odgrywać bardzo ważną rolę w regulacji toksycznego działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wiele NLPZ zawierających w swojej strukturze grupy karboksylowe, w tym diklofenak, jest metabolizowanych do acyloglukuronidów i/lub glukuronidów eteru po hydroksylacji pierścienia i jest eksportowanych do dróg żółciowych. W jelitach te koniugaty są rozszczepiane przez bakteryjną β-glukuronidazę, uwalniając potencjalnie szkodliwy aglikon [18]. Inny przykład to lek na raka jelita grubego, irinotecan (znany również jako CPT-11). Przez karboksyesterazy jest on przekształcany do aktywnej cząsteczki SN-38 i sprzęgany z glukuronianem w wątrobie. Podlegając recyrkulacji wątrobowo-jelitowej jest przekształcany z powrotem w swoją cytotoksyczną formę w jelicie, w którym działają bakteryjne glukuronidazy. Aktualnie trwają prace nad stworzeniem inhibitorów mikrobiologicznej β-glukuronidazy, które nie hamują genów ortologicznych ssaków (geny homologiczne występujące u różnych gatunków) ani nie zmniejszają żywotności komórek bakteryjnych lub ludzkich [37].

Obecnie pojawiają się dowody, że obecność mikrobioty jelitowej jest niezbędna do ekspresji genów ludzkich kodujących enzymy metabolizmu ksenobiotyków. Na przykład w modelach zwierzęcych pozbawionych mikrobioty stwierdzono zwiększoną ekspresję oksydoreduktazy P450, jedynego dawcy elektronów dla enzymów CYP450 typu II, oraz zwiększoną ekspresję konstytutywnego receptora androstanu (CAR), który służy jako główny regulator wątrobowego metabolizmu ksenobiotyków. Fenotypowo zwierzęta z taką zmienioną ekspresją istotnie szybciej wybudzano po znieczuleniu pentobarbitalem, w porównaniu do gryzoni ze skolonizowanym jelitem [3].

Z udziałem mikrobioty mogą być także produkowane metabolity, których działanie na organizm człowieka nie zawsze jest korzystne. Fosfatydylocholina (spożywana z dietą), podobnie jak karnityna (obecna m.in. w czerwonym mięsie) jest trawiona przez lipazy jelitowe do różnych metabolitów zawierających cholinę. Docierając do okrężnicy, podlegają one metabolizmowi przez drobnoustrojowe enzymy rodników glicylowych, tworząc trimetyloaminy (TMA). TMA są kolejno wchłaniane i utleniane przez wątrobowe monooksygenazy flawinowe, tworząc N-tlenek TMA (TMAO), metabolit związany ze zwiększoną akumulacją cholesterolu w makrofagach (co prowadzi do powstania komórek piankowatych – makrofagów, które pochłonęły utlenione lipoproteiny niskiej gęstości) i miażdżycą tętnic [17].

Wreszcie kompetycja metabolitów mikrobioty z lekami o receptory wywoływać może zmiany skuteczności działania leków. Na przykład powszechny lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, acetaminofen

(inaczej paracetamol) może być metabolizowany poprzez O-sulfonowanie i glukuronidację. Niewielka frakcja acetaminofenu jest przekształcana w toksyczną N-acetylo-p-benzochinonoiminę (NAPQI) przez enzymy cytochromu P450. *Clostridioides difficile* wytwarzają p-krezol, będący substratem dla ludzkiego enzymu wątrobowego SULT1A1, cytozolowej sulfotransferazy, która jest również odpowiedzialna za O-sulfonowanie acetaminofenu. Tak więc p-krezol konkuruje z acetaminofenem o miejsca wiązania SULT1A1. Konsekwentnie osoby z wysokimi stężeniami p-krezolu wytwarzają zwiększone ilości NAPQI, co powoduje większe ryzyko hepatotoksyczności [7].

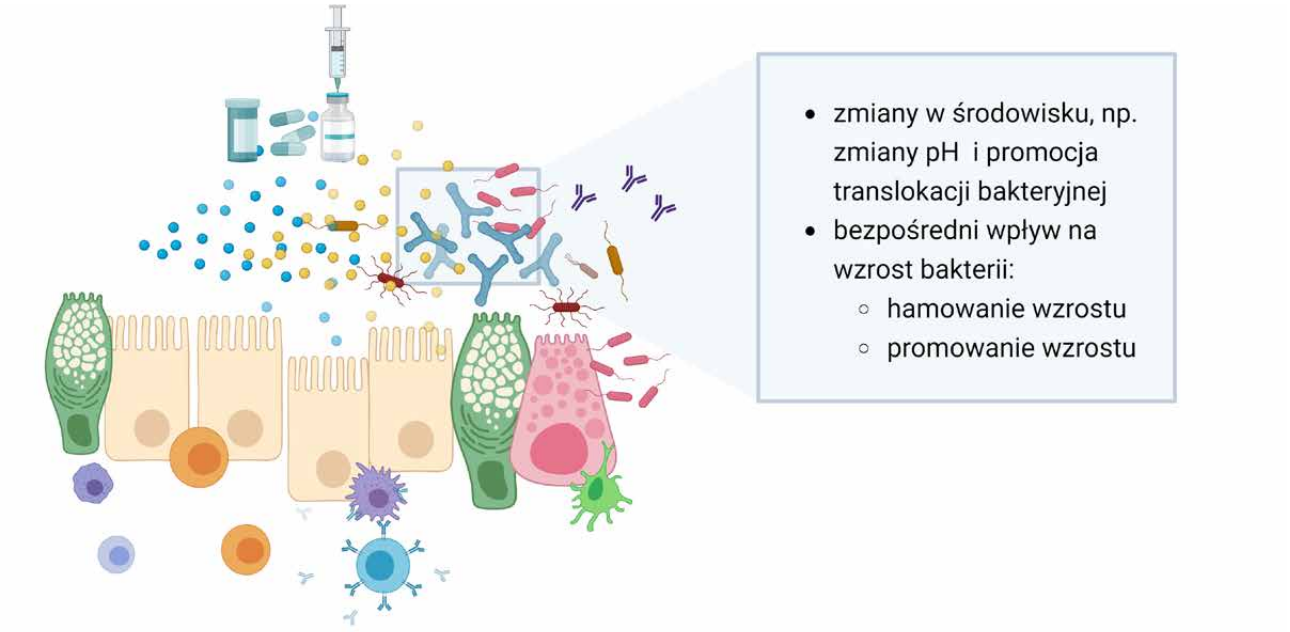
Wpływ leków na mikrobiotę jelitową

Odkrycie antybiotyków w istotny sposób przyczyniło się do poprawy jakości życia i rozwoju medycyny. Dzięki nim eliminowane są po dziś dzień liczne czynniki infekcyjne, co stanowi jeden z wykładników sprawnego działania służby zdrowia. Literatura naukowa podaje jednak, że nie tylko antybiotyki, ale wiele innych leków cechuje się działaniem przeciwdrobnoustrojowym [6]. Przykładowo oszacowano, że przyjmowanie określonych leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza mirtazapiny, fluoksetyny, nortryptyliny i amitryptyliny [15], podnosi istotnie ryzyko rozwoju zakażeń jelitowych. Co więcej, istnieją antybiotyki o udowodnionym działaniu przeciwdepresyjnym [29], a działania niepożądane wywołane przez wybrane antybiotyki to między innymi objawy neurologiczne oraz psychiczne [11]. Wyniki opublikowanych w roku 2018 badań dowodzą, że blisko 25% leków dostępnych bez recepty ma działanie przeciwdrobnoustrojowe, czego konsekwencją jest zaburzenie składu i funkcji mikrobioty ze wszystkimi jej następstwami [20]. Proponowane są przynajmniej dwa mechanizmy tłumaczące wpływ leków na ekosystem bakteryjny (Rycina 2).

Psychofarmaceutyki to duża grupa leków, z których większość działa przeciwbakteryjne, co – jak wykazano ostatnio – zwiększa rozpowszechnienie genów antybiotykoopornosci [19]. Wśród kilku rodzajów leków psychotropowych, leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza fluoksetyna, amitryptylina, wenlafaksyna, paroksetyna, mirtazapina wpływają istotnie na skład mikrobioty jelitowej, zwiększając ryzyko rozwoju zakażeń *Clostridioides difficile*. Amitryptylina dodatkowo zastosowana została z sukcesem u zwierząt zakażonych *Salmonella typhimurium* NCTC 74. Co więcej, działała bakteriobójczo wobec *Staphylococcus spp., Bacillus spp., Vibrio cholerae, Cryptococcus spp*. i *Candida albicans* [21]. Hamowanie wzrostu *Staphylococcus spp.* to także cecha sertraliny [2]. W analizach czynnościowych obserwowanych zmian kompozycji bakteryjnej wykazano, że leki te zmieniają szlaki metaboliczne zaangażowane w katabolizm węglowodanów, transport przez błony komórkowe i przekazywanie sygnałów komórkowych. Biorąc pod uwagę przeciwdrobnoustrojowe właściwości leków przeciwpsychotycznych, zauważono, że obserwowane w przebiegu terapii zaburzenia metaboliczne mogą być wywołane niekorzystnymi zmianami w składzie mikroorganizmów [32]. Istotnie, badania u zwierząt i ludzi dowiodły, że terapia wykorzystująca leki antypsychotyczne drugiej generacji wywołuje istotne zmiany w liczebności głównych typów mikroorganizmów jelitowych, co fenotypowo objawia się jako wzrost masy ciała, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia metabolizmu glukozy [32]. Również leki psychotyczne pierwszej generacji hamują wzrost niektórych drobnoustrojów. Tiorydazyna hamuje metycylino-wrażliwe szczepy *S. aureus* oraz oporne na wankomycynę: *Enterococcus, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa* i *Mycobacterium avium*. Działa też na *Salmonella enterica serovar Typhimurium* 74. Flufenazyna z kolei hamuje *Salmonella typhimurium*. Chlorpromazyna ma z kolei właściwości przeciwprątkowe *in vitro*, a także hamuje wzrost *S. aureus* i *E. coli* [8].

Działanie metforminy polega na zmniejszeniu wątrobowej produkcji glukozy, zwiększeniu (zależnego od insuliny) zużycia glukozy w mięśniach szkieletowych, zmniejszeniu utleniania kwasów tłuszczowych i obniżeniu stężenia triglicerydów oraz frakcji cholesterolu LDL. Niestety podczas terapii pacjenci często skarżą się na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak brak apetytu, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, biegunka, zaparcia. Rzadziej występują niedokrwistość i kwasica mleczanowa. Nagromadzenie metforminy w śluzówce przewodu pokarmowego powoduje miejscowy stan zapalny, który jest odpowiedzialny za wyżej wymienione objawy. Zauważono, że pacjenci stosujący metforminę mają w przewodzie pokarmowym znacznie mniej bakterii *Intestinibacter,* a także więcej bakterii z rodzaju *Escherichia*. Pierwszy ze wskazanych rodzajów został opisany jako predysponujący do zakażenia enterotoksycznym szczepem *Escherichia coli* F4 [23]. U dzieci z kolei przyjmowanie placebo, nie metforminy, promowało wzrost *Actinobacteria* i *Bacillus* [26]. Jest to niezwykle istotne, ponieważ wiadomo, że liczebność obu rodzajów mikroorganizmów jest większa u osób otyłych, z zaburzeniami metabo-

licznymi [35]. Z drugiej strony w jednym z badań zaobserwowano, że dobę po podaniu metforminy doszło do zmniejszenia różnorodności mikrobioty jelitowej, czym potwierdzono związek pomiędzy nasileniem objawów ze strony przewodu pokarmowego, wywołanych podawaniem leku, a wzrostem liczebności *Escherichia-Shigella spp* [5].



Ryc. 2. Mechanizmy wpływu leków na mikrobiotę. Niektóre leki mogą zmieniać środowisko jelitowe tak, że dochodzi do stymulacji lub zahamowania wzrostu określonych bakterii, co z kolei może wpływać na farmakokinetykę przyjmowanych leków.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) wpływa znacząco na skład mikrobioty zarówno jamy ustnej oraz przełyku, jak i jelita cienkiego oraz grubego [4]. Stosowanie wymienianych leków wpływa niekorzystnie zarówno na skład mikrobioty żołądka, jak i jego funkcje, tj. opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszoną lepkość śluzu żołądka, a także zwiększoną translokację bakterii. Przerost bakterii jelita cienkiego (SIBO) jest jednym z głównych skutków długotrwałego leczenia IPP. Leczenie IPP powoduje wzrost liczebności *Firmicutes*, a także zmniejszenie liczebności *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*, a zatem głównych typów bakterii jelitowych [1]. Zaburzenia bakteryjne wywołane przez IPP stanowią czynnik ryzyka encefalopatii wątrobowej i spontanicznego zapalenia otrzewnej u pacjentów z marskością wątroby [24]. Istnieją doniesienia pokazujące nasilenie uszkodzenia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego poprzez stosowanie IPP w terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W mechanizmie tym podkreśla się rolę zaburzeń mikrobioty wywołanych przez leki [22]. Działanie IPP w jelicie przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji jelitowych, szczególnie *C.difficile, Salmonella, Campylobacter* i *E. coli*. To z kolei pogłębia zaburzenia środowiska bakteryjnego i konsekwentnie zaburzenia w funkcjonowaniu osi mózgowo-jelitowej, przyczyniając się do wystąpienia m.in. zespołu jelita drażliwego [4].

Statyny są lekami silnie obniżającymi poziom cholesterolu, dzięki czemu są stosowane w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. Statyny mają również wpływ na zmiany w składzie mikrobioty jelitowej. Badając statyny wykazano, że mogą one pozytywnie modulować mikrobiom jelitowy pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, redukując liczebność potencjalnie patogennych bakterii, jednocześnie zwiększając obfitość korzystnych, jak choćby *Bifidobacterium,* co ostatecznie wiąże się z poprawą rokowania [14]. Statyny wykazują też synergizm z antybiotykami, co sprawia, że mogą być stosowane jako leki pomocnicze w przypadku oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przykładowo symwastatyna wykazuje największą aktywność przeciwbakteryjną na bakterie gram-dodatnie w porównaniu z atorwastatyną, rosuwastatyną i fluwastatyną. W stosunku do bakterii Gram-ujemnych atorwastatyna wykazywała na ogół podobną lub nieco lepszą aktywność w porównaniu z simwastatyną, ale obie były silniejsze niż rosuwastatyna i fluwastatyna. Atorwastatyna i rosuwastatyna z kolei mogą zwiększać liczebność rodzajów *Bacteroides*, *Butyricimonas* i *Mucispirillum*. To z kolei koreluje dodatnio z odpowiedzią zapalną, w tym ze stężeniem IL-1β i TGFβ1 w jelicie krętym, a fenotypowo może także poprawiać wskaźniki dyslipidemii [16].

W ciągu ostatnich kilku dekad liczne eksperymenty naukowe pozwoliły wskazać, jak szeroki zakres biotransformacji ksenobiotyków katalizowanych jest przez enzymy bakterii. Dokonujący się na naszych oczach rozwój metod biologii molekularnej, a zwłaszcza metagenomiki i metabolomiki, poszerzają nasze możliwości charakteryzowania składu, aktywności transkrypcyjnej i produktów metabolicznych ludzkiego mikrobiomu, a także sprawiają, że przybliżamy się do wykorzystania tej wiedzy w celu manipulowania odpowiedzią organizmu na ksenobiotyki w sposób korzystny. Jak się okazuje, superorganizm bakteryjny, który towarzyszy nam począwszy od życia płodowego, może być jednym z kluczowych elementów rozwoju medycyny spersonalizowanej.

Bibliografia:

1. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. (2014) Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. Environmental Microbiology, 16: 2905–2914. DOI: 10.1111/1462-2920.12285
2. Ayaz M., Subhan F., Ahmed J., Khan A.U., Ullah F., Ullah I., Ali G., Syed N.I.H., Hussain S. (2015) Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. J Biol Res (Thessalon), 22: 4. DOI: 10.1186/s40709-015-0028-1
3. Björkholm B., Bok C.M., Lundin A., Rafter J., Hibberd M.L., Pettersson S. (2009) Intestinal Microbiota Regulate Xenobiotic Metabolism in the Liver. PLoS One, 4: e6958. DOI: 10.1371/journal.pone.0006958
4. Bruno G., Zaccari P., Rocco G. i wsp. (2019) Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. WJG, 25: 2706–2719. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2706
5. Bryrup T., Thomsen C.W., Kern T. i wsp. (2019) Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. Diabetologia, 62: 1024–1035. DOI: 10.1007/s00125-019-4848-7
6. Caldara M., Marmiroli N. (2021) Antimicrobial Properties of Antidepressants and Antipsychotics—Possibilities and Implications. Pharmaceuticals (Basel), 14: 915. DOI: 10.3390/ph14090915
7. Carmody R.N., Turnbaugh P.J. (2014) Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. J Clin Invest, 124: 4173–4181. DOI: 10.1172/JCI72335
8. Cussotto S., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. (2019). Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets… Psychopharmacology (Berl), 236: 1411–1432. DOI: 10.1007/s00213-019-5185-8
9. Dias A.M., Cordeiro G., Estevinho M.M. i wsp. (2020) Gut bacterial microbiome composition and statin intake – A systematic review. Pharmacology Research & Perspectives, 8: e00601. DOI: 10.1002/prp2.601
10. Dikeocha I.J., Al-Kabsi A.M., Miftahussurur M., Alshawsh M.A. (2022) Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. The FASEB Journal, 36: e22350. DOI: 10.1096/fj.202101986R
11. Essali N., Miller B.J. (2020) Psychosis as an adverse effect of antibiotics. Brain, Behavior, & Immunity - Health, 9: 100148. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100148
12. Goldin B.R., Peppercorn M.A., Goldman P. (1973) Contributions of host and intestinal microflora in the metabolism of L-dopa by the rat. J Pharmacol Exp Ther, 186: 160–166.
13. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y. i wsp. (2022) Microbiota in health and diseases. Sig Transduct Target Ther, 7: 1–28.DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
14. Hu X., Li H., Zhao X. i wsp. (2021) Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome. Theranostics, 11: 5778–5793. DOI: 10.7150/thno.55946
15. Kalaycı S., Demirci S., Sahin F. (2014) Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms. Current Psychopharmacology, 3: 195–202.
16. Kim J., Lee H., An J. i wsp. (2019) Alterations in Gut Microbiota by Statin Therapy and Possible Intermediate Effects on Hyperglycemia and Hyperlipidemia. Front Microbiol, 10: 1947. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01947
17. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. i wsp. (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med, 19: 576–585. DOI: 10.1038/nm.3145
18. LoGuidice A., Wallace B.D., Bendel L., Redinbo M.R., Boelsterli U.A. (2012) Pharmacologic targeting of bacterial β-glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. J Pharmacol Exp Ther,; 341: 447–454. DOI: 10.1124/jpet.111.191122
19. Lu J., Ding P., Wang Y., Guo J. (2022) Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation. ISME COMMUN.; 2: 1–10. DOI: 10.1038/s43705-022-00147-y

20. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M. i wsp. (2018) Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature, 555: 623–628. DOI: 10.1038/nature25979
21. Mandal A., Sinha C., Kumar Jena A., Ghosh S., Samanta A. (2010) An Investigation on in vitro and in vivo Antimicrobial Properties of the Antidepressant: Amitriptyline Hydrochloride. Braz J Microbiol, 41: 635–645. DOI: 10.1590/S1517-83822010000300014
22. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. Mayo Clin Proc, 89: 1699–1709. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015
23. Messori S., Trevisi P., Simongiovanni A., Priori D., Bosi P. (2013) Effect of susceptibility to enterotoxigenic Escherichia coli F4 and of dietary tryptophan on gut microbiota diversity observed in healthy young pigs. Vet Microbiol, 162: 173–179. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.09.001
24. Nardelli S., Gioia S., Ridola L., Farcomeni A., Merli M., Riggio O. (2019) Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. Hepatology, 70: 640–649. DOI: 10.1002/hep.30304
25. Noh K., Kang Y.R., Nepal M.R. i wsp. (2017) Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs. Arch Pharm Res, 40: 1345–1355. DOI: 10.1007/s12272-017-0986-y
26. Pastor-Villaescusa B., Plaza-Díaz J., Egea-Zorrilla A. i wsp. (2021) Evaluation of the gut microbiota after metformin intervention in children with obesity: A metagenomic study of a randomized controlled trial. Biomed Pharmacother, 134: 111117. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111117
27. Peppercorn M.A., Goldman P. (1972) The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. J Pharmacol Exp Ther, 181: 555–562.
28. Saha J.R., Butler V.P., Neu H.C., Lindenbaum J. (1983) Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. Science, 220: 325–327.
29. Schmidtner A.K., Slattery D.A., Gläsner J. i wsp. (2019) Minocycline alters behavior, microglia and the gut microbiome in a trait-anxiety-dependent manner. Transl Psychiatry, 9: 1–12. DOI: 10.1038/s41398-019-0556-9
30. Selma M.V., Espín J.C., Tomás-Barberán F.A. (2009) Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. J Agric Food Chem, 57: 6485–6501. DOI: 10.1021/jf902107d
31. Skillings D., Hooks K. (2019) Microbiomes and Holobionts. W: Encyclopedia of Ecology (Second Edition). red.: B. Fath. Elsevier, Oxford, 157–164.
32. Skonieczna-Żydecka K., Łoniewski I., Misera A. i wsp. (2019) Second-generation antipsychotics and metabolism alterations: a systematic review of the role of the gut microbiome. Psychopharmacology (Berl), 236: 1491–1512. DOI: 10.1007/s00213-018-5102-6
33. Soukup S.T., Stoll D.A., Danylec N., Schoepf A., Kulling S.E., Huch M. (2021) Metabolism of Daidzein and Genistein by Gut Bacteria of the Class Coriobacteriia. Foods, 10: 2741. DOI: 10.3390/foods10112741
34. Spatz M., Smith D.W., McDaniel E.G., Laqueur G.L. (1967) Role of intestinal microorganisms in determining cycasin toxicity. Proc Soc Exp Biol Med, 124: 691–697. DOI: 10.3181/00379727-124-31826
35. Sroka-Oleksiak A., Młodzińska A., Bulanda M. i wsp. (2020) Metagenomic Analysis of Duodenal Microbiota Reveals a Potential Biomarker of Dysbiosis in the Course of Obesity and Type 2 Diabetes: A Pilot Study. J Clin Med, 9: 369. DOI: 10.3390/jcm9020369
36. Tian L., Tan Y., Chen G. i wsp. (2019) Metabolism of anthocyanins and consequent effects on the gut microbiota. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59: 982–991. DOI: 10.1080/10408398.2018.1533517
37. Wallace B.D., Wang H., Lane K.T. i wsp. (2010) Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. Science, 330: 831–835. DOI: 10.1126/science.1191175
38. Wilson I.D., Nicholson J.K. (2017) Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. Transl Res, 179: 204–222. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.002

Źródła internetowe

39. MSD Manual Professional Edition. https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/concepts-in-pharmacotherapy/introduction-to-concepts-in-pharmacotherapy (4.2.2023).

Karolina Skonieczna-Żydecka, Zakład Badań Biochemicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie. E-mail: karzyd@pum.edu.pl; https://orcid.org/0000-0002-3430-9079
Beata Łoniewska, Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; https://orcid.org/0000-0002-0482-9014

O TYM JAK JEDZENIE WPŁYWA NA MYŚLENIE – ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY DIETĄ I PAMIĘCIĄ I CO DO TEGO MAJĄ BAKTERIE



Doskonała Nauka

Aneta Brzezicka (Warszawa)

Streszczenie

Artykuł omawia złożone związki między wzorcami żywieniowymi, w szczególności spożywaniem pokarmów bogatych w tłuszcze i cukry (tzw. dieta Zachodu) a działaniem funkcji poznawczych, w tym przede wszystkim pamięci. Badania prowadzone zarówno na zwierzętach jak i ludziach coraz jaśniej pokazują, że dieta ma ogromny wpływ na funkcjonowanie mózgu i procesów poznawczych i jak dużą rolę w tej zależności odgrywają bakterie zasiedlające jelita. Rodzaj diety wpływa na skład bakterii jelitowych, co z kolei przekłada się na zmiany w produkcji neuroprzekaźników i metabolitów, np. dieta bogata w błonnik i probiotyki może prowadzić do wzrostu różnorodności bakteryjnej w jelitach, co może korzystnie wpłynąć na działanie mózgu i procesy poznawcze, takie jak pamięć i koncentracja. Z kolei dieta bogata w tłuszcze i cukier może prowadzić do niekorzystnych, z punktu widzenia działania funkcji poznawczych, zmian w mikrobiocie jelitowej. Co ważne, nadmierne spożycie cukru może mieć negatywny wpływ na funkcje hipokampa, który jest kluczowym obszarem mózgu odpowiedzialnym za pamięć i uczenie się. Jednym z proponowanych mechanizmów wyjaśniających negatywny wpływ diety wysokocukrowej na funkcjonowanie hipokampa jest hipoteza nadmiernego stanu zapalnego, który może prowadzić do uszkodzenia obszaru hipokampa i w konsekwencji do zaburzenia funkcji poznawczych zależnych od jego sprawności.

Autorka wykładu:
dr Aneta Brzezicka,
Uniwersytet SWPS, Warszawa
e-mail: aneta.brzezicka@gmail.com

Pełna treść wykładu będzie przesłana przez autorkę do redakcji i opublikowana w najbliższym numerze *Wszechświata* 4–6, 2023 roku

Wróg, wybawca, trener personalny czy guru? Zrozumieć stres i wypracować równowagę

Enemy, ally, life coach or guru? Understand stress and work out a balance

Agnieszka Chocyk, Iwona Majcher-Maślanka (Kraków)

Streszczenie

W ujęciu biologicznym stres to stale przebiegająca w naszym organizmie odpowiedź przystosowawcza do codziennych doświadczeń. Dzięki niej wstajemy rano z łóżka, podejmujemy nasze obowiązki oraz radzimy sobie z infekcjami. W przypadku nagłego niebezpieczeństwa uruchomiona zostaje automatyczna reakcja „walcz, uciekaj bądź nie ruszaj się", która ratuje nas z opresji. Każdy z nas posiada typowe dla siebie okno tolerancji fizjologicznej i emocjonalnej, w obrębie którego mamy możliwość powrotu do równowagi w sytuacji stresu. Jednakże przewlekły stres bądź traumatyczne zdarzenia życiowe mogą sprawić, że zaczynamy funkcjonować poza oknem tolerancji, co przyczynia się do wyeksploatowania fizjologicznego oraz emocjonalnego i grozi poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi (stres toksyczny). Zatem stres może przybierać różne oblicza. Jedną z ważniejszych własności mózgu modyfikowanych przez stres jest neuroplastyczność. Dobrą wiadomością jest to, że choć nie można zupełnie wymazać efektów toksycznego stresu, to poprzez regularne stosowanie odpowiednich technik czy interwencji terapeutycznych można stymulować procesy plastyczności mózgu, czyli w pewnym stopniu przebudować mózg, zmienić jego okablowanie i poszerzyć okno tolerancji na stres.

Abstract

In biological terms, stress is a continuous adaptive response of our body to everyday experiences. Thanks to it, we get up in the morning, take up our duties or deal with infections. In the moment of a sudden danger, an automatic "fight, flight or freeze" response is triggered, which saves us from an oppression. Each of us is equipped with a specific window of tolerance to physiological and emotional effects of stress, within which we can return to balance after stressful situation. However, chronic stress or traumatic life events may cause us to function outside the window of tolerance, which may lead to physiological and emotional exhaustion and serious health problems (toxic stress). Thus, stress has many faces. Neuroplasticity is one of the most important brain feature affected by stress. The good news is that, although the effects of toxic stress cannot be completely erased, it is possible to stimulate brain plasticity processes by regular use of appropriate techniques or therapeutic interventions and in this way, to some extent, rebuild or rewire the brain, widen the window of tolerance and improve wellbeing.

Definicje i biologia stresu

Stres jest powszechnym i nieodłącznym elementem życia człowieka. Najpewniej każda osoba w sposób intuicyjny rozumie pojęcie stresu i wie/czuje, kiedy jest zestresowana. Niemniej jednak ogólnie stres to pojęcie niejednoznaczne, stąd można się spotkać z różnymi definicjami stresu. W ujęciu biologicznym istnieje jedno spójne rozumienie pojęcia stresu, a mianowicie stres, a w zasadzie reakcja stresowa, to stale przebiegająca w organizmie reakcja przystosowawcza (adaptacyjna) w odpowiedzi na

zmieniające się warunki środowiska zewnętrznego, jak i wewnętrznego, czyli w odpowiedzi na tzw. stresory. Taka koncepcja stresu została po raz pierwszy sformułowana przez kanadyjskiego lekarza Hansa Selye w 1936 roku i nazwana ogólnym zespołem adaptacyjnym (ang. *general adaptation syndrom*) [15]. Była ona dalej rozwijana w kolejnych dekadach, m.in. przez współczesnego, czołowego naukowca specjalizującego się w dziedzinie stresu, Bruce'a McEwena, amerykańskiego neurobiologa, który mówił o reakcji stresowej jako o allostazie, czyli osiągnięciu równowagi poprzez zmianę. W tym rozumieniu reakcja stresowa jest pewną „pracą", jaką organizm musi wykonać po zadziałaniu stresora, aby powrócić do stanu równowagi lub ustanowić nową równowagę [10].

Stres przybiera różne oblicza w zależności od typu stresora i skutków poniesionych przez organizm. Biorąc pod uwagę naturę stresora, wyróżniamy stres fizjologiczny i psychologiczny. Stres fizjologiczny jest odpowiedzią organizmu na zaburzenie równowagi ogólnoustrojowej czy fizyczne uszkodzenie, np. na chorobę lub zranienie. Natomiast stres psychologiczny powodują różne zdarzenia i sytuacje, takie jak na przykład śmierć bliskiej osoby, utrata pracy czy osamotnienie. Prowadzą one do określonych reakcji emocjonalnych. Warto podkreślić, że stresor wcale nie musi być rzeczywisty, może istnieć jedynie w wyobraźni. Już samo myślenie o potencjalnie stresującej sytuacji może wywołać reakcję stresową. W takich przypadkach stres jest powodowany poprzez lęk, obawy czy niepewność.

Stres może być różnie odbierany, a jego skutek czy wpływ nie zawsze jest negatywny. Możemy wyróżnić stres neutralny (neustres), który nie ma ani negatywnych ani pozytywnych skutków dla danej jednostki oraz stres pozytywny (eustres), często krótkotrwały, który motywuje do działania, zwiększa możliwości adaptacyjne i wspomaga uczenie. Ogólnie reakcja stresowa służy przetrwaniu i radzeniu sobie w różnych sytuacjach, jednak czasami bywa paraliżująca i uniemożliwiająca prawidłowe funkcjonowanie. Mówimy wtedy o negatywnym/toksycznym rodzaju stresu, tzw. dystresie, często długotrwałym i powtarzającym się, który przekracza zdolności adaptacyjne organizmu i działa niekorzystnie.

Organem rejestrującym stresory i zarządzającym reakcją stresową jest mózg. Co ważne, mózg jest jednocześnie organem ponoszącym największe konsekwencje stresu [8]. W aktywacji reakcji stresowej można wyróżnić dwie główne ścieżki. Najszybciej, bo w zaledwie kilka sekund po zadziałaniu stresora, aktywowany jest układ współczulno-nadnerczowy, będący częścią autonomicznego układu nerwowego. Informacja o stresorze zostaje przekazana do pnia mózgu. Kolejno pobudzeniu ulegają komórki przedzwojowe w rdzeniu kręgowym, a następnie zazwojowe komórki układu współczulnego. Pobudzają one rdzeń nadnerczy do produkcji i uwalniania pierwszych hormonalnych mediatorów stresu, adrenaliny i noradrenaliny. Aktywacja układu współczulno-nadnerczowego wywołuje tzw. reakcję „walcz, uciekaj bądź nie ruszaj się". Można w tym czasie zaobserwować przyspieszenie tętna i oddechu, poszerzenie źrenic, a także spowolnienie procesów trawiennych. Dodatkowo glikogen ulega rozkładowi do glukozy, która stanowi cenne źródło energii, pomocne, by sprostać stresującej sytuacji.

Kilka minut po aktywacji układu współczulno-nadnerczowego może dojść do aktywacji drugiej ścieżki odpowiedzi stresowej, osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal*). Aktywacja osi HPA rozpoczyna się w podwzgórzu. Kiedy informacja o stresorze zostaje przekazana do komórek jądra przykomorowego podwzgórza, dochodzi do uwalniania kortykoliberyny (CRF), która trafia do przysadki mózgowej. Następnie przedni płat przysadki zostaje pobudzony do syntezy i uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Hormon ten wraz z krwią przedostaje się do nadnerczy, gdzie stymuluje korę nadnerczy do uwalniania glikokortykoidów, potocznie zwanych hormonami stresu. Spośród nich u człowieka w największych ilościach produkowany jest kortyzol [5].

Organizm posiada mechanizmy wygaszania reakcji stresowej. Antidotum dla aktywacji układu współczulno-nadnerczowego jest aktywacja układu przywspółczulnego. Natomiast za wygaszenie działań osi HPA odpowiada ujemne sprzężenie zwrotne tej osi. Wzrost stężenia produktu końcowego, czyli kortyzolu, hamuje jego uwalnianie, działając receptorowo na poziomie podwzgórza, przysadki, a także innych struktur zaangażowanych w modulację reakcji stresowej, takich jak kora przedczołowa czy hipokamp.

Dojrzały mózg w pełni dysponuje mechanizmami regulującymi reakcję stresową. Natomiast mózg niedojrzały, mózg dziecka, jest szczególnie wrażliwy na stres, ponieważ rozwój tych mechanizmów jeszcze się nie zakończył. Co więcej, stres działający we wczesnym okresie życia może zmienić przebieg rozwoju opisywanych mechanizmów i całego mózgu [5].

Różne oblicza stresu

Wiele reakcji na stresory, szczególnie te fizjologiczne, odbywa się poza naszą świadomością. Autonomiczny układ nerwowy i oś HPA stoją na straży

ogólnej homeostazy organizmu. Wydzielanie kortyzolu zmienia się w ciągu dnia. Powodem tego jest fakt, że aktywność osi HPA modulowana jest w rytmie okołodobowym i ultradobowym. Najwyższe stężenie kortyzolu występuje na początku fazy aktywnej, jasnej. Dzięki temu budzimy się rano, wstajemy i możemy zaangażować się w poranne obowiązki. Następnie, średnio co godzinę, kortyzol uwalniany jest w rytmie ultradobowym. Dzięki temu kortyzol reguluje szereg istotnych dla przeżycia procesów, takich jak metabolizm, odpowiedź na infekcje, wzrost, funkcje serca i naczyń oraz, co ważne, funkcje poznawcze i nastrój [5]. Natomiast w przypadku pojawienie się nagłej sytuacji zagrażającej bezpieczeństwu (ostry stres) włącza się wspomniana wcześniej automatyczna reakcja „walcz, uciekaj bądź nie ruszaj się", a następnie dochodzi dodatkowo do aktywacji osi HPA, które to reakcje służą poradzeniu sobie z kryzysem i niejednokrotnie ratują życie. W wyżej wymienionych przypadkach reakcja stresowa jest zdecydowanie naszym sprzymierzeńcem i wybawcą.

Jednak we współczesnym świecie człowiek, wyposażony w nadmiernie analizujący wszystko i zamartwiający się mózg, postrzega wiele codziennych sytuacji jako zagrożenie i reaguje na nie włączając reakcję „walcz, uciekaj bądź nie ruszaj się" ze wszystkimi jej biologicznymi konsekwencjami (stres psychologiczny). W tym wypadku stres może już przestać być naszym sprzymierzeńcem.

Każdy człowiek posiada pewien zakres optymalnego funkcjonowania w obliczu stresorów, jest to tzw. okno tolerancji fizjologicznej i emocjonalnej, w obrębie którego ma możliwość łatwego powrotu do równowagi [23]. Termin ten został wdrożony przez amerykańskiego psychiatrę Daniela J. Siegela. W momencie zadziałania bodźca stresowego następuje czasowe wyjście poza okno tolerancji. Może dojść do hiperaktywacji („walcz, uciekaj") bądź hipoaktywacji („nie ruszaj się") organizmu. Niemniej jednak organizm ma możliwość powrotu do stanu równowagi i optymalnego funkcjonowania. Szerokość okna tolerancji zależy od posiadanego przez nas zestawu genów i wszystkich przeżywanych doświadczeń życiowych. Istnieją jednak sytuacje, które powodują długotrwałe przebywanie poza oknem tolerancji. Do sytuacji takich należą przede wszystkim traumatyczne zdarzenia życiowe, np. poważny wypadek, śmierć bliskiej osoby czy działania wojenne. Wyjątkową formą traumy jest trauma dziecięca, polegająca na porzuceniu, zaniedbaniu, przemocy psychicznej, fizycznej czy seksualnej wobec dzieci. Również przewlekły stres, związany np. z dużą ilością obowiązków, miejscem pracy, niepewnością jutra wywołaną przez pandemię COVID-19 czy działania wojenne blisko naszych granic, może spowodować długotrwałe funkcjonowanie poza oknem tolerancji. Sytuacje te wywołują tzw. stres toksyczny (dystres), który może przyczynić się do wyeksploatowania fizjologicznego i emocjonalnego i grozić poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, a nawet śmiercią. Mamy w tym przypadku do czynienia z wrogim obliczem stresu.

Badania naukowe i epidemiologiczne udowodniły ponad wszelką wątpliwość, że stres toksyczny zwiększa podatność na infekcje. W tym aspekcie warto wspomnieć, że wirus SARS CoV-2 jest z jednej strony bezpośrednim stresorem fizjologicznym, pobudzającym układ odpornościowy do działania, z drugiej zaś strony związana z nim sytuacja pandemii wywołuje jednocześnie stres psychologiczny, który może osłabiać odporność i szanse poradzenia sobie z infekcją. Wiadomo także, że toksyczny stres zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, zawał serca czy udar mózgu. Co ważne, stres zwiększa śmiertelność z powodu tych właśnie chorób [22].

Stres toksyczny wpływa nie tylko na zdrowie fizyczne, ale także psychiczne. Zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń lękowych (np. zespołu stresu pourazowego, PTSD), depresji oraz tzw. zespołu wypalenia, zarówno zawodowego, jak i ogólnożyciowego [18].

Szczególnie niebezpieczne i długotrwałe w skutkach są doświadczenia traumy we wczesnym okresie życia. Trauma dziecięca interferuje z rozwojem i dojrzewaniem mózgu. Indukuje zmiany morfologiczne i funkcjonalne w systemie połączeń mózgowych w obrębie takich struktur jak kora przedczołowa, hipokamp czy ciało modzelowate. Zmiany te mogą trwale zaburzać regulację odpowiedzi stresowej i zawężać okno tolerancji. Badania kliniczne jednoznacznie wskazują, że trauma we wczesnym okresie życia może przyczynić się do rozwinięcia zaburzeń lękowych, depresji i uzależnień. Co ważne, przyspiesza ona również wystąpienie wczesnych objawów tych chorób. Mogą się one pojawić już w okresie dzieciństwa i w okresie dojrzewania. Oprócz wpływu na zdrowie psychiczne, trauma dziecięca niesie ze sobą również niekorzystne skutki fizjologiczne. Może ona bowiem zwiększać ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego, czyli wystąpienia jednocześnie grupy zaburzeń, takich jak otyłość brzuszna, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze i wysoki poziom trójglicerydów, a to z kolei może prowadzić do chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy.

Z drugiej jednak strony badania ostatnich lat wskazują, że u wielu osób toksyczny stres nie wywołuje trwałych negatywnych skutków. Zjawisko to określa się

mianem oporności na stres. Co więcej, u niektórych osób w następstwie zmagania się z traumą można zaobserwować pozytywne zmiany w sposobie widzenia świata, nastawienia do siebie i relacji z innymi. Osoby te bardziej doceniają życie, mają wyższe poczucie własnej wartości i skuteczności, a także są bardziej empatyczne, angażują się w pomoc innym i pogłębiają swoją duchowość. Zjawisko to zostało nazwane potraumatycznym rozwojem przez amerykańskich psychologów Tedeschi i Calhoun w 1996 roku. Doświadczenie toksycznego stresu staje się dla takich osób niejako trenerem personalnym czy nauczycielem duchowym. Niemniej jednak to nie sama trauma przyczynia się do rozwoju, ale aktywne angażowanie się w pokonywanie kryzysu (poszukiwanie różnych strategii zaradczych) [16, 19, 20].

Komórkowe i molekularne podłoże stresu

Stres wywiera wpływ na zdrowie w dwojaki sposób: bezpośredni i pośredni. W przypadku wpływu bezpośredniego jest to wpływ przez układ autonomiczny i neuroendokrynny, czyli wydzielane są hormony i mediatory stresu – adrenalina oraz kortyzol, które docierają wraz z krwią do organów ciała i tam bezpośrednio wpływają na ich aktywność oraz funkcje, a przez to i na zdrowie. Działanie stresu w sposób pośredni dotyczy jego oddziaływania na funkcje mózgu, mózg bowiem, jak już wspomniano, jest równocześnie organem zarządzającym odpowiedzią stresową i ponoszącym jej skutki. Stres może zmieniać funkcjonowanie szlaków neuronalnych, a przez to wpływać na kształtowanie zachowań i nawyków, takich jak np. spożywanie „śmieciowego" jedzenia czy palenie papierosów, a te z kolei mogą wpływać na zdrowie.

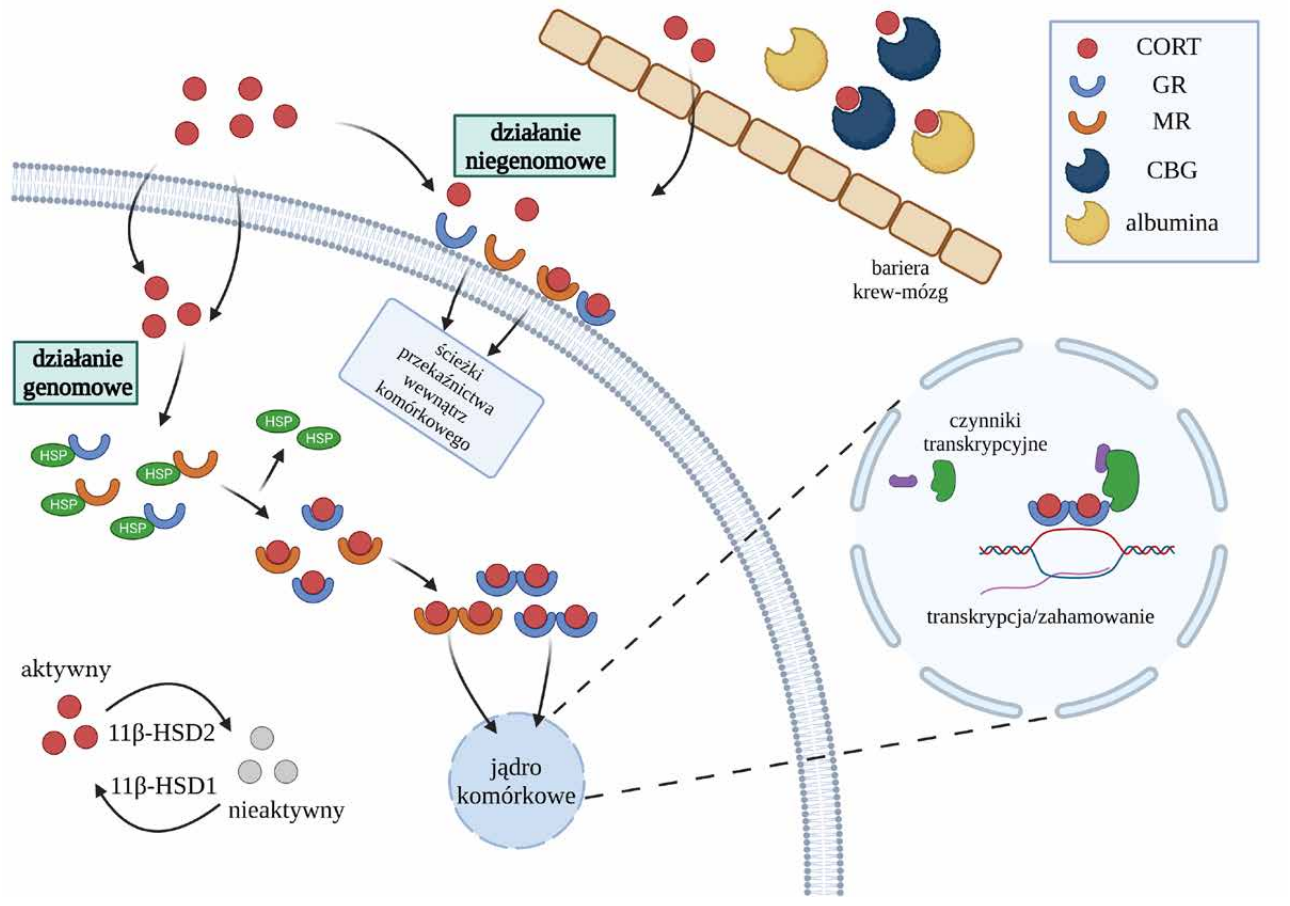
Kortyzol jest najszerzej działającym mediatorem stresu wpływającym na wiele procesów zachodzących w organizmie. Działanie kortyzolu w mózgu, a także innych tkankach docelowych organizmu, zależy od dwóch głównych czynników: tzw. dostępności biologicznej w tkankach oraz ekspresji i aktywności receptorów dla glikokortykoidów, czyli receptorów glikokortykoidowych (GR) oraz mineralokortykoidowych (MR) [5]. W regulacji dostępności biologicznej kortyzolu główną rolę odgrywa wspomniany już proces jego syntezy i uwalniania zależny od osi HPA. Dostępność biologiczna kortyzolu jest również zależna od obecności białek wiążących kortyzol oraz od jego metabolizmu [17].

Około 95% kortyzolu obecnego w surowicy krwi występuje w formie związanej z białkami wiążącymi glikokortykoidy, takimi jak transkortyny/CBG (ang. *corticosteroid-binding globulin*) i albuminy [5] (Ryc. 1). Kortyzol występujący w formie związanej z białkami jest biologicznie nieaktywny. Białka wiążące kortyzol pełnią rolę cząsteczek transportowych i bufora dla kortyzolu. Jedynie około 5% kortyzolu pozostaje w formie wolnej, niezwiązanej i jedynie ta jego część może dotrzeć do tkanek i oddziaływać z receptorami GR i MR [12]. Kortyzol niezwiązany z białkami wiążącymi jest jednak szybko usuwany z krwi. Biodostępność kortyzolu zależna jest także od jego metabolizmu, który przebiega w wątrobie i kontrolowany jest przez enzymy dehydrogenazy 11β-hydroksysteroidowe typu 1 i 2 (11β-HSD1 i 2) [1, 14] (Ryc. 1). Wraz z mechanizmami receptorowymi wszystkie opisane powyżej mechanizmy regulujące dostępność biologiczną kortyzolu są zaangażowane w kształtowanie wrażliwości bądź oporności na skutki stresu.

Receptory dla kortyzolu, GR i MR, występują praktycznie we wszystkich komórkach organizmu. W mózgu występują zarówno w neuronach, jak i w komórkach pomocniczych, czyli astrocytach, oligodendrocytach czy komórkach mikroglejowych. GR i MR mogą być receptorami błonowymi usytuowanymi w błonie komórkowej i aktywującymi różne ścieżki przekazu wewnątrzkomórkowego, jak i receptorami jądrowymi. Te ostatnie przed aktywacją występują w cytoplazmie. Natomiast po przyłączeniu kortyzolu przechodzą do jądra komórkowego, gdzie zaczynają pełnić funkcję tzw. czynników transkrypcyjnych, czyli białek regulujących ekspresję genów. Regulują tym samym syntezę różnych białek, zarówno strukturalnych, jak i funkcjonalnych, które budują komórki i cały organizm. Działając poprzez receptory błonowe, kortyzol wykazuje bardzo szybkie działanie, w przeciągu sekund czy minut, prowadząc do szybkich i przejściowych zmian w aktywności komórkowej. Natomiast działając poprzez receptory jądrowe, kortyzol wpływa wolno, w przeciągu godzin lub dni, wywołując długotrwałe efekty [17]. Kortyzol poprzez receptory jądrowe może wpływać stymulująco bądź hamująco na regulację ekspresji genów i tym samym powodować albo przejściowe, albo długotrwałe zmiany funkcjonalne i strukturalne w komórkach (Ryc. 1). Efekty szybkie i przejściowe działania kortyzolu odpowiedzialne są za utrzymanie homeostazy, mobilizację organizmu i włączanie strategii radzenia sobie w przypadku nagłego stresu, a także za powrót do równowagi. Efekty szybkie leżą więc u podstaw reakcji na stres neutralny i pozytywny. Natomiast efekty długotrwałe, genomowe wiążą się z tzw. „programowaniem" organizmu. Dochodzi wtedy do modulacji fizjologii, zachowania, nawyków i szerokości okna tolerancji na stres. Efekty te leżą u podstaw zarówno

mechanizmów stresu toksycznego (dystresu), jak i oporności na stres (adaptacji).

Trwałe efekty stresu są wynikiem indukcji procesów epigenetycznych. Są to zmiany w ekspresji genów bez zmian w sekwencji DNA, czyli bez zmian w kolejności nukleotydów w helisie DNA [21]. Zmiany epigenetyczne to przede wszystkim modyfikacje DNA, np. metylacja. Metylacja DNA należy do modyfikacji represyjnych i prowadzi do hamowania ekspresji genów. Zmiany epigenetyczne dotyczą również modyfikacji białek histonowych. Są to np. metylacja czy acetylacja histonów. Białka histonowe to białka, na które nawinięta jest nić DNA w celu jej upakowania w struktury wyższego rzędu – chromosomy – tak, aby mogła się zmieścić w jądrze komórkowym. Aby doszło do transkrypcji genów, nić DNA musi być w jakimś stopniu rozwinięta, tak aby umożliwić dostęp maszynerii białek zaangażowanych w procesy transkrypcji genów. Modyfikacje histonów regulują dostępność i stopień rozwinięcia nici DNA i w konsekwencji efektywność procesu transkrypcji genów i ekspresji konkretnych białek [21]. Działając przez receptory jądrowe GR, kortyzol indukuje zmiany epigenetyczne, regulując ekspresję genów i białek odpowiedzialnych za powstanie modyfikacji epigenetycznych, np. metylotransferaz DNA. Ponadto receptory GR mogą także bezpośrednio łączyć się z maszynerią epigenetyczną i w ten sposób regulować procesy epigenetyczne [13].



Ryc. 1. Schemat przedstawiający działanie kortyzolu na poziomie komórkowym i molekularnym. Skróty: 11β-HSD1 - dehydrogenaza 11β-hydroksysteroidowa 1; CBG - białka wiążące glikokortykoidy; CORT - kortyzol; GR - receptor glikokortykoidowy; MR - receptor mineralokortykoidowy.

Kortyzol na drodze epigenetycznej modyfikuje ekspresję licznych genów, m.in. genów zaangażowanych w regulację reakcji stresowej, w tym własnego receptora GR. Poprzez mechanizmy epigenetyczne moduluje również transkrypcję genów zaangażowanych w procesy tzw. neuroplastyczności, czyli plastyczności mózgu leżącej u podstaw procesów naprawczych, uczenia się, zmienności i adaptacji [13].

Warto podkreślić, że zmiany epigenetyczne zachodzą przez całe życie i mogą być dziedziczone. Jednakże okresem szczególnej wrażliwości na modyfikacje epigenetyczne jest wczesny rozwój, a także okres starzenia się [21].

Neuroplastyczność nadzieją w walce z negatywnymi skutkami stresu

Neuroplastyczność jest zdolnością mózgu do reorganizacji strukturalnej i funkcjonalnej w odpowiedzi na bodziec, np. na bodziec stresowy [7]. Wyróżniamy plastyczność strukturalną i plastyczność funkcjonalną. Plastyczność strukturalna odnosi się do zmian morfologicznych neuronu, takich jak wzrost lub regresja wypustek neuronalnych, czyli dendrytów i kolców dendrytycznych, zmiana kształtu kolców dendrytycznych, tworzenie nowych połączeń neuronalnych lub wycofywanie starych. Plastyczność funkcjonalna natomiast to proces długotrwałego wzmocnienia bądź osłabienia synaptycznego. To proces, w którym połączenia synaptyczne między neuronami stają się silniejsze bądź słabsze [6]. Staranna integracja plastyczności strukturalnej i funkcjonalnej pełni bardzo ważną rolę w prawidłowo działającej sieci neuronalnej [9]. Neuroplastyczność stanowi podstawę ciągłej zdolności mózgu do przystosowywania się do zmieniającego się środowiska, a także leży u podstaw procesów uczenia się i pamięci [5]. Jest jedną z ważniejszych własności mózgu modyfikowanych przez stres i kortyzol. Badania naukowe wskazują, że nagły stres zwykle stymuluje neuroplastyczność, zwiększa ilość synaps i rozgałęzień neuronalnych. Natomiast stres przewlekły, toksyczny i trauma działają przeciwnie, obserwuje się pod ich wpływem redukcję gęstości synaps i atrofię drzewka dendrytycznego [2], co może prowadzić do redukcji istoty szarej („kurczenie" się mózgu). Strukturami najbardziej wrażliwymi na stres jest kora przedczołowa, hipokamp i jądro migdałowate.

Zgłębianie wiedzy dotyczącej wpływu stresu na plastyczność mózgu jest możliwe dzięki poświęceniu zwierząt laboratoryjnych (zwierzęce modele stresu) oraz rozwojowi technik neuroobrazowania, które umożliwiają obserwację zmian neuroplastycznych u ludzi. Do technik neuroobrazowania zaliczamy głównie funkcjonalny rezonans magnetyczny, fMRI (z ang. *functional magnetic resonance imaging*), który pokazuje aktywność poszczególnych obszarów mózgu oraz traktografię, czyli obrazowanie dyfuzyjne, które umożliwia uwidocznienie aktywności funkcjonalnej, w tym kierunku i ciągłości przebiegu szlaków nerwowych. Dzięki tym metodom możliwe jest diagnozowanie zaburzeń plastyczności i funkcjonalności określonych sieci neuronalnych oraz śledzenie procesów naprawczych.

Nasuwa się pytanie, czy istnieje możliwość odwrócenia skutków stresu, szczególnie toksycznego. Neuroplastyczność jest procesem, który umożliwia naprawę połączeń neuronalnych. Co prawda nie jest w stanie stuprocentowo odwrócić niepożądanych efektów stresu, jednak ma bardzo duży potencjał do przeorganizowania połączeń neuronalnych, jest zatem wielką nadzieją w walce z negatywnymi skutkami toksycznego stresu na poziomie mózgu.

Badania neuroobrazowania pokazują, że klasyczne terapie stosowane w leczeniu chorób związanych ze stresem, takich jak depresja i zaburzenia lękowe, modulują plastyczność mózgu i zwiększają objętość istoty szarej. Dotyczy to zarówno terapii farmakologicznych, jak i terapii psychologicznych, takich jak terapia ekspozycyjna czy kognitywno-behawioralna. Uważa się, że terapie te otwierają tzw. okno plastyczności mózgu, które umożliwia gwałtowną przebudowę strukturalną, wywołując efekt terapeutyczny [9]. Okno wzmożonej plastyczności występuje naturalnie we wczesnym okresie rozwojowym. Wtedy to następuje najbardziej gwałtowne tworzenie synaps. Jest to także czas największej wrażliwości na działanie stresorów. Plastyczność mózgu osiąga swój szczyt w okresie dojrzewania, a następnie stopniowo zmniejsza się wraz z wiekiem. Niemniej jednak indukcja plastyczności w późniejszym okresie życia też jest możliwa dzięki odpowiednim i regularnie stosowanym interwencjom, czy to terapeutycznym (jw.) czy też ogólnie sprzyjającym dobrostanowi mózgu [9]. W tym aspekcie badania neuroobrazowania ujawniły, że także aktywność fizyczna, techniki uważności, praca z oddechem, medytacja i joga pobudzają neuroplastyczność, a konkretnie zwiększają objętość istoty szarej w korze przedczołowej i hipokampie. Skuteczność tych technik mocno zależy jednak od systematyczności w ich stosowaniu [3, 11]. Przykładem technik uważności i medytacji o dobrze udokumentowanym pozytywnym wpływie na neuroplastyczność jest znany na świecie program redukcji stresu oparty na uważności (z ang. *Mindfulness-Based Stress Reduction*) stworzony przez Johna Kabata-Zinna, amerykańskiego lekarza w 1979 roku [4]. Program ten pomaga radzić sobie pacjentom ze skutkami toksycznego stresu, chronicznego bólu czy chronicznej choroby i został wprowadzony do wielu ośrodków medycznych, a także do szkół i więzień w Stanach Zjednoczonych i w Wielkiej Brytanii.

Istnieje też wiele innych przykładów interwencji potencjalnie przebudowujących nasz mózg, które zwiększają nasz dobrostan i poszerzają okno tolerancji na stres. Są to m.in. uczenie się ciągle nowych rzeczy, kontakty społeczne, kontakt z naturą, mierzenie się z trudnościami, odnajdowanie celu w życiu i pomoc innym.

Obserwowana narastająca liczba przypadków zaburzeń psychicznych wywołanych stresem wśród dzieci i młodzieży jest niepokojącym trendem.

Leczenie farmakologiczne dzieci i młodzieży z zaburzeniami nastroju, depresyjnymi czy lękowymi, jest trudne z powodu ograniczeń związanych z dostępnością odpowiednich, bezpiecznych leków. Skutki uboczne stosowanych leków wymuszają ścisłe monitorowanie młodego pacjenta. Opisane powyżej terapie i techniki niefarmakologiczne, zwłaszcza w przypadku osób w okresie dorastania, wydają się być bardziej bezpieczne, gdyż mało poznany jest jak dotąd wpływ leków psychotropowych na proces rozwoju mózgu, który w tym okresie jest bardzo dynamiczny.

Podsumowanie

Podsumowując, stres jest reakcją adaptacyjną, która służy przetrwaniu i radzeniu sobie. Nie jest dobry czy zły z zasady. Może mieć różne oblicza, od neutralnego czy pozytywnego, po negatywne i toksyczne. Może być też zabójcą, zwiększając śmiertelność z powodu zawałów serca i udarów mózgu. Co ciekawe, u niektórych osób w następstwie zmagania się z toksycznym stresem występuje zjawisko potraumatycznego rozwoju związane z występowaniem pozytywnych zmian w sposobie widzenia świata, nastawienia do siebie i relacji z innymi oraz potrzebą rozwoju duchowego.

Każdy człowiek posiada właściwe sobie okno tolerancji na stres, którego szerokość jest kształtowana i modyfikowana przez całe życie. Stres może działać szybko i przejściowo, ale też długotrwale, wywołując zmiany epigenetyczne, stąd może niejako "programować" organizm, w tym również mózg. Podłożem komórkowym i molekularnym działania stresu i adaptacji jest m.in. plastyczność mózgu – neuroplastyczność. To ona kształtuje zarówno oporność, jak i wrażliwość na toksyczny stres, umożliwia samonaprawę i jest wielką nadzieją w walce z negatywnymi skutkami toksycznego stresu. Mózg chroni się przed szkodliwymi skutkami stresu. Trzeba jednak o niego dbać. Liczne techniki niefarmakologiczne, takie jak regularna aktywność fizyczna, uważność, medytacja czy joga dają potencjalnie możliwość zmiany okablowania mózgu, wspierają dobrostan całego organizmu i, co więcej, opóźniają procesy starzenia się. Podobnie pozytywnie wpływają na nasz mózg także kontakty społeczne, kontakt z naturą, sztuką, ciągłe uczenie się nowych rzeczy i nieunikanie trudności.

Ważne jest, aby dobrze rozumieć naturę i konsekwencje stresu, szczególnie tego toksycznego, a w razie nieradzenia sobie z nimi szukać wsparcia lub profesjonalnej pomocy psychologicznej. Istotne jest także, aby aktywnie angażować się w utrzymanie bądź powrót do równowagi i dobrostanu fizycznego i psychicznego.

Okres dzieciństwa i dorastania to czas największej plastyczności mózgu, ale też wrażliwości na działanie stresorów. Dlatego w dzisiejszych czasach, naznaczonych trudnościami związanymi z pandemią COVID-19 czy działaniami wojennymi w wielu zakątkach świata, należy zrobić wszystko, żeby zadbać o dobrostan młodych osób, gdyż konsekwencje wczesnej traumy czy stresu w okresie dojrzewania są bardzo groźne, długotrwałe i wpływają na całe życie takich osób. Istnieje obecnie ogromna potrzeba większej świadomości i troski, a także szybkiej interwencji i pomocy młodym osobom. Być może pozwoli to odwrócić niepokojący trend nasilania się problemów psychicznych wśród dzieci i młodzieży, a także pozwoli wszystkim, młodym i starszym, wspólnie cieszyć się lepszym zdrowiem w przyszłości.

Bibliografia:

1. Chapman K., Holmes M., Seckl J. (2013) 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol. Rev., 93, 1139–1206.
2. Chocyk A., Bobula B., Dudys D. i wsp. (2013) Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. Eur. J. Neurosci., 38, 2089–2107.
3. de Sousa Fernandes M. S., Ordônio T. F., Santos G. C. J. i wsp. (2020) Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. Neural Plast., 2020, 8856621.
4. Gotink R. A., Meijboom R., Vernooij M. W., Smits M., Hunink M. G. M. (2016) 8-week Mindfulness Based Stress Reduction induces brain changes similar to traditional long-term meditation practice – A systematic review. Brain Cogn., 108, 32–41.
5. Joëls M., R. Sarabdjitsingh A., Karst H. (2012) Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. Pharmacol. Rev., 64, 901–938.

6. Lisman J., Yasuda R., Raghavachari S. (2012) Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. Nat Rev Neurosci., 13, 169–82.
7. Mateos-Aparicio P., Rodríguez-Moreno A. (2019) The Impact of Studying Brain Plasticity. Front Cell Neurosci., 13, 66.
8. McEwen B. S. (2016) In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. Ann N Y Acad Sci., 1373, 56–64.
9. McEwen B. S., Akil H. (2020) Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. J Neurosci., 40, 12–21.
10. McEwen B. S., Gianaros P. J. (2011) Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. Annual Review of Medicine, 62, 431–445.
11. McEwen B. S., Gray J. D., Nasca C. (2015) Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. Neurobiol Stress, 1, 1–11.
12. Moisan M. P., Minni A. M., Dominguez G. i wsp. (2014) Role of corticosteroid binding globulin in the fast actions of glucocorticoids on the brain. Steroids, 81, 109–115.
13. Mourtzi N., Sertedaki A., Charmandari E. (2021) Glucocorticoid Signaling and Epigenetic Alterations in Stress-Related Disorders. Int J Mol Sci., 22, 5964.
14. Musazzi L., Marrocco J. (2016) Stress Response and Perinatal Reprogramming: Unraveling (Mal)adaptive Strategies. Neural Plast., 2016, 6752193.
15. O'Connor D. B., Thayer J. F., Vedhara K. (2021) Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. Annu Rev Psychol., 72, 663–688.
16. Ogińska-Bulik N., Juczyński Z. (2010) Rozwój potraumatyczny — charakterystyka i pomiar. Psychiatria, 7, 129–142.
17. Ramamoorthy S., Cidlowski J. A. (2016) Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. Rheum Dis Clin North Am., 42, 15–31.
18. Shahsavarani A. M., Abadi E. A. M., Maryam Hakimi Kalkhoran M. H. (2015) Stress: Facts and Theories through Literature Review. International Journal of Medical Reviews. International Journal of Medical Reviews, 2, 230–241.
19. Tedeschi R. G., Calhoun L. (2004) Posttraumatic Growth: A New Perspective on Psychotraumatology. Psychiatric Times, 21, 58.
20. Xu W., Jiang H., Zhou Y., Zhou L., Fu H. (2019) Intrusive Rumination, Deliberate Rumination, and Posttraumatic Growth Among Adolescents After a Tornado: The Role of Social Support. J Nerv Ment Dis., 207, 152–156.
21. Zannas A. S., Chrousos G. P. (2017) Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. Molecular Psychiatry, 22, 640–646.

Źródła internetowe:

22. https://80000hours.org/2016/02/should-you-look-for-a-low-stress-job/
23. https://www.attachment-and-trauma-treatment-centre-for-healing.com/blogs/understanding-and-working-with-the-window-of-tolerance

Agnieszka Chocyk, Iwona Majcher-Maślanka; Pracownia Farmakologii i Biostruktury Mózgu, Zakład Farmakologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
Agnieszka Chocyk: chocyk@if-pan.krakow.pl; ORCID: 0000-0002-0589-6569
Iwona Majcher-Maślanka: majcher@if-pan.krakow.pl; ORCID: 0000-0001-9449-5582