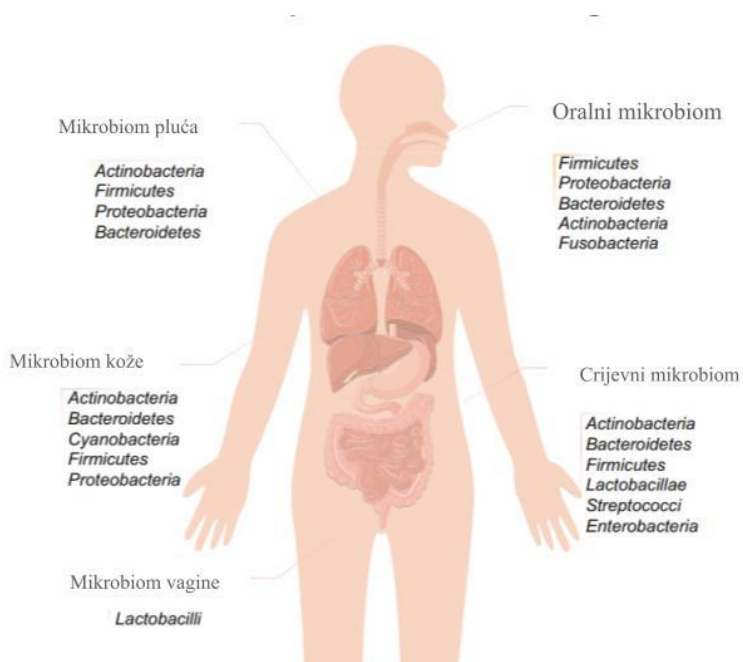


ULOGA RAZLIČITIH VRSTA MIKROBIOMA U LJUDSKOM ZDRAVLJU

1. UVOD U MIKROBIOM

Ljudski mikrobiom predstavlja mješovitu zajednicu mikroorganizama. U literaturi se navodi više definicija mikrobioma, no svima je zajedničko da pojam mikrobiom ne uključuje samo mikrobnu zajednicu na nekom prostoru, odnosno mikrobiotu. On uključuje njihovu aktivnost, sve mobilne genetičke elemente, metabolite koje ti mikroorganizmi proizvode (signalne molekule, toksine i druge molekule) i njihove strukturne elemente (nukleinske kiseline, protein, lipide, polisaharide) (Lederberg i Mccray, 2001; Whipps i sur., 1988).

U kontekstu ljudskog organizma, može se reći kako svaki dio tijela ima vlastiti mikrobiom i predstavlja značajno različitu ekološku nišu (Kennedy i Chang, 2020). Zbog različitih okolišnih uvjeta pojedinih sustava, ljudska mikrobiota je vrlo heterogena i različita između pojedinih niša. U ljudskom organizmu, mikroorganizmi su prisutni na koži, u respiratornom, gastrointestinalnom i ženskom reproduktivnom sustavu (slika 1).



Slika 1. Ljudski mikrobiom (izvor: Hou i sur., 2022)

Za normalno funkcioniranje cjelokupnog ljudskog organizma neophodna je mješovita i bogata mikrobna zajednica. Niz znanstvenih istraživanja potvrdilo je međusobnu povezanost sastava crijevnog mikrobioma i zdravstvenog stanja domaćina (Afzaal i sur., 2022; Liu i sur., 2021, Tenchov, 2022). U tome kontekstu neophodno je gledati ne samo mikroorganizme, odnosno mikrobiotu određene niše, već i interakciju između njih, metabolite koje proizvode. Najveći dio mikrobioma čine bakterije koje se taksonomski mogu okarakterizirati prema jedinicama koljeno, razred, red, porodica, rod, vrsta.

2. CRIJEVNI MIKROBIOM

S više od 4 milijuna različitih vrsta, u gastrointestinalnom sustavu obitava najveći dio mikroorganizama (Wegierska i sur., 2022). Od toga, dvije trećine prisutnih mikroorganizama čine bakterije. Od početnog do završnog dijela gastrointestinalnog (GI) trakta smanjuje se razina kisika, debljina sluzi varira, a pH opada u želucu i raste distalno od tamo zbog čega se u istom smjeru GI trakta povećava mikrobna raznolikost i zastupljenost (Kennedy i Chang, 2020).

Najveći broj bakterija GI trakta, zahvaljujući optimalnim okolišnim uvjetima kao što su anaerobno okruženje, debljina mukusa (sluzi), razina žučne kiseline i sporo vrijeme prolaska hrane, je prisutan u debelom crijevu (10^{10} – 10^{13} CFU/ml) (Qin i sur., 2010; O'Hara i Shanahan, 2006). U pogledu taksonomije, najdominantnija koljena su Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria i Verrucomicrobia, pri čemu koljena Firmicutes i Bacteroidetes predstavljaju više od 90 % crijevnog mikrobioma. Na rasprostranjenost i sastav crijeвне mikroflore utječe više čimbenika koji se mogu podijeliti na uvjete prvih godina života i vanjske čimbenike. Ukoliko ti čimbenici naruše optimalno stanje mikrobioma (homeostazu) dolazi do stanja disbioze. Stanje disbioze karakterizira povišena zastupljenost patogenih bakterija i smanjenje protuupalnih. I to stanje se odražava na cjelokupno zdravlje organizma putem metabolita koje bakterije mikrobioma proizvode te kroz različite osi između crijeva i drugih organa (npr os crijevo-mozak, os crijevo-koža, os crijevo-vagina). To dovodi do poremećaja poput neurodegenerativnih bolesti i bolesti ženskog reproduktivnog sustava. Primjerice, bakterijske vrste poput *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* proizvode Gamma aminobutiričnu kiselinu (GABA) koja vezom crijeva mozak vagus živcem signalizira centralnom živčanom sustavu ako se gastrointestinalni sustav nalazi u stanju disbioze ili eubioze (optimalnog stanja crijeвне mikrobiote) (Tenchov, 2022).

Stanje disbioze je modulatorno, stoga uvođenjem pozitivnih životnih navika poput povećanog unosa vlakna, probiotika, prebiotika te smanjenja stresa je moguće crijevni mikrobiom dovesti u stanje homeostaze (Wang i sur., 2020). Rezultati utjecaja navedenih faktora na stanje disbioze nisu uniformirani, no ono što većina potvrđuje je kako se unosom probiotika te prebiotika povećava mikrobna raznolikost. Uglavnom se radi o sojevima *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* koji pozitivno djeluju na sastav kroz proizvodnju kratkolančanih masnih kiselina (SCF-a) i sekreciju mukusa, smanjivanje propusnosti crijeva, stimuliranje proizvodnje IgA protutijela i povećanje broja makrofaga i dendritičkih stanica u lamini propriji (Wang i sur., 2021).

3. ORALNI MIKROBIOM

Usna šupljina ima drugu najveću i najraznolikiju mikrobiotu nakon crijeva u kojoj se nalazi preko 700 vrsta bakterija (Deo i sur., 2019). Usta sa svojim različitim nišama predstavljaju izrazito složeno stanište u kojem se mikrobi naseljavaju na tvrdim površinama zuba i mekim tkivima oralne sluznice. Te niše uključuju gingivalni sulkus, jezik, obraz, tvrdo i meko nepce, dno usne šupljine, grlo, slinu i zube (Dewhirst i sur., 2010). Kao i crijevni mikrobiom izrazito je dinamičan te se znatno mijenja kroz godine. Do prve godine života primarno je koloniziran aerobnim bakterijama poput *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Neisseria* i *Veillonella*. S pojavom prvih zubi sastav se mijenja i postaje znatno bogatiji (Patil i sur., 2013). Na razini koljena, oralni mikrobiom prosječne osobe se sastoji od Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Spirochaetes, SR1, Synergistetes, Saccharibacteria (TM7) i Gracilibacteria (GN02) (Perera i sur., 2016)

Osim šta predstavlja početni dio razgradnje hrane, oralni mikrobiom ima ključnu ulogu u održavanju oralne homeostaze, zaštiti usne šupljine i sprječavanju razvoja bolesti. Oralni mikrobiom utječu na proces sistemskih bolesti kroz upalni odgovor uzrokovan oralnom infekcijom ili ektopičnom kolonizacijom mikroorganizama oralnog mikrobioma u druge organe ili tkiva ljudskog tijela, kao što su crijeva, srce, krv, mozak, zglobovi, posteljica (Deo i sur., 2019; Gao i sur., 2018). Primjerice, uzročnici parodontitisa, mogu ući u krvotok kroz parodontna upalna tkiva i ući u sistemske cirkulaciju, djelujući na taj način na cijelo tijelo. Nadalje, bakterije povezane s parodontnom bolešću mogu narušiti cjelokupni imunitet organizma, stimulirati stanice da proizvode upalne faktore kao što su IL-1 β , IL-6, TNF- α , te

ući u krvotok iz oštećenog parodontnog tkiva, što rezultira upalom i oštećenjem vaskularnog endotela, i stvaranje aterosklerotskih plakova (Hashioka i sur., 2018)

Oralni mikrobiom raznolik je po svom sastavu zbog kontinuiranog kontakta usne šupljine s vanjskim okolišem, temperature, prehrana, pH i prehrambenih navika (Luo i sur., 2024; Li i sur., 2022). Slično kao i crijevni mikrobiom, može se poboljšati uvođenjem pozitivnih životnih navika (konzumacija probiotika i prebiotika, raznolika i uravnotežena prehrana, smanjen unos procesirane hrane i sl.). Primjerice, mehanizam kojim probiotici mogu spriječiti karijes sličan je onom koji se nalazi u gastrointestinalnom traktu. Glavni inhibicijski mehanizmi uključuju sintezu aktivnih metabolita, inhibiciju kariogenog mikrobnog biofilma, kompetitivnu adheziju i kolonizaciju, koagregaciju s patogenima i regulaciju imunološkog sustava (Luo i sur., 2024).

4. MIKROBIOM KOŽE

Kao najveći organ ljudskog tijela, koža je naseljena korisnim mikroorganizmima i služi kao fizička barijera za sprječavanje invazije patogena. Ono što je interesantno je kako sastav mikrobnih zajednica primarno ovisi o fiziologiji mjesta na koži, s promjenama u relativnom obilju bakterijskih vrsta povezanih s vlažnim, suhim i lojnim mikrookolišima (Oh i sur., 2013). Dok su na lojnim mjestima dominantne lipofilne vrste poput *Propionibacterium*, bakterije koje uspijevaju u vlažnim okruženjima su uglavnom *Staphylococcus* i *Corynebacterium* (Oh i sur., 2014; Findley i sur., 2013). Zastupljenost, odnosno mikrookoliš ovih bakterija najviše ovisi o periodu života. Slijedom toga, u periodu puberteta kada nastupa pojačano lučenje loja dolazi i do promjene kompoziciji mikrobioma kože.

U okolnostima kada je barijera prekinuta ili kada je ravnoteža između komenzala i patogena poremećena dolazi do pojave sistemskih bolesti.

U kontekstu bolesti kože to su uglavnom akne, dermatitis, psorijaza i atopijski dermatitis.

Tretiranje ovih oboljenja tradicionalno se vrši kroz topikalnu primjenu lijekova, no to se nije pokazalo učinkovitim kod svih slučajeva. U literaturi se navodi kako se mikrobiom kože može vratiti u stanje homeostaze ne samo topikalnom primjenom probiotika, već i oralnom.

Pored toga kao pozitivni efektori ističe se prehrana, fizička aktivnost te rad na psihičkom zdravlju (Byrd i sur., 2020). To je potvrđeno i istraživanjem koje je provedeno u Centru za crijevni mikrobiom na pacijeticama s dijagnosticiranim aknama. Naime, pokazalo se kako je

primjena oralnih probiotika dovela do, ne samo promjena na razini boljeg statusa kože već i povećanjem zastupljenosti probiotičkih sojeva na razini crijevnog mikrobioma.

5. MIKROBIOM PLUĆA

Posljednjih godina, kako je znanje o prisustvu mikroorganizama u plućima raslo, postupno je prepoznata njihova uloga u razvoju plućnih bolesti. Premda je mikrobiom pluća nedovoljno istražen, utvrđeni su faktori koji najviše doprinose disbiozi mikrobioma pluća- pušenje, izloženost dimu u zatvorenom prostoru, zagađenje, rane respiratorne infekcije, ali i prehrana i drugi okolišni čimbenici (Chen i sur., 2023).

U mikrobiomu pluća dominantna bakterijska koljena su Firmicutes i Bacteroidetes, a glavni bakterijski rodovi su *Prevotella*, *Porobacteria* i *Streptococcus* (Weinberg i sur., 2021; Beck i sur., 2014). Mikrobiom zdravih pluća sastoji se od složene i raznolike bakterijske zajednice. Budući da je uzorke zdravog plućnog tkiva obično teško dobiti, postoje tri glavne vrste uzoraka koje se koriste za analizu plućnog mikrobioma: endotrahealni aspirati, bronhoalveolarna lavaža i sputum (Whiteside i sur., 2021; Faner i sur., 2017). Zbog sličnosti sa oralnim mikrobiomom, smatra da plućni mikrobiom uglavnom migrira u pluća iz oralne mikrobiote mikroaspiracijom i mukoznom translokacijom. S porastom broja oboljelih od plućnih bolesti, sve više je prepoznata važnost plućnog mikrobioma.

Samo neke od bolesti sa kojima se povezuje su kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)- jedna je od najčešćih bolesti dišnog sustava, astma i karcinom pluća (Chen i sur., 2023). Ono što fascinira je kako je zamijećen specifični mikrobni profil kod oboljelih od karcinoma pluća s obzirom na stadij bolesti. Bolesnici sa stadijem IIIB–IV imaju veću zastupljenost *Streptococcus*, *Prevotella* i *Veillonella* u donjim dišnim putovima u odnosu na ranije stadije bolesti (.Monsó i sur., 1995.; Tsay i sur., 2021). Upravo to omogućava ciljano tretiranje bolesti, odnosno vraćanje plućnog mikrobioma u ravnotežu. Na prvom mjestu su tu prehrana te redovita tjelesna aktivnost koji potiču raznolik i zdrav mikrobiom, dodatno podupirući zdravlje dišnog sustava. Jedan obećavajući pristup je uporaba probiotika. Probiotici koji sadrže bakterijske vrste *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis* pokazali su potencijal u smanjenju upale pluća i poboljšanju zdravlja dišnog sustava. Ovakvi rezultati ne iznenađuju s obzirom na rezultate probiotika po pitanju crijevnog mikrobioma i činjenicu da

pluća i crijeva potječu iz istog embrionalnog organa, što daje naslutiti sličnu efikasnost (Chen i sur., 2023; Cruz i sur., 2021).

6. MIKROBIOM VAGINE

Uravnoteženi mikrobni sastav vagine ključan je u životu svake žene jer je prisutan u svim ciklusima, od rođenja, puberteta do menopauze i prijelaznih faza, gdje steroidni spolni hormoni igraju ključnu ulogu u održavanju sastava i stabilnosti ove mikrobiote (Donders i sur., 2000).

Mikrobiom vagine je vrlo dinamičan te se sastoji od anaerobnih i aerobnih mikroorganizama, Najdominantnije vrste su *Lactobacillus* te imaju ključnu ulogu u prevenciji urogenitalnih bolesti, bakterijskih vaginoza (BV), gljivičnih infekcija, spolno prenosivih bolesti, infekcija urinarnog trakta i infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (Brotman i sur., 2011). Posebno su zanimljivi rezultati vaginalnog mikrobioma tijekom trudnoće gdje su se *L. crispatus* i *L. gasseri* pokazale kao ključne vrste u održavanju stabilne vaginalne mikrobiote (Barrientos-Durán i sur., 2020). Upravo zato je ključno razumjeti faktore i način na koji utječu na sastav vaginalne mikrobiote. Uz prehranu, stres, spavanje, fizičku aktivnost i druge već poznate vanjske faktore, u slučaju vaginalnog mikrobioma razliku rade i higijenski ulošci, seksualna aktivnost te preparati za intimnu njegu (Sobel i sur., 1999; Wiesenfeld i sur., 2003). Potrebno je istaknuti kako u kategoriju modulator spada i crijevni mikrobiom koji regular razine estrogena i time utječe na mikrobiom vagine. Najčešći oblik disbioze je bakterijska vaginaza. S tim je usko povezana infekcija *Trichomonas vaginalis* (Barrientos-Durán i sur., 2020). Kao i u slučaju drugih mikrobioma, iz stanja disbioze se može doći do stanja eubioze (optimalnog stanja) kroz uvođenje pozitivnih životnih navika. U pogledu dodataka hrani, modulaciju je moguće provoditi kroz vaginalni mikrobiom i crijevni mikrobiom što daje širinu tretiranju ginekoloških bolesti i samo potvrđuje međusobnu povezanost mikrobiom.

7. ZAKLJUČCI

- Mikrobiom je dinamičan, podložan promjenama pod utjecajem velikog broja vanjskog čimbenika
- Stanje disbioze nije nepromjenjivo te se mikrobiom može vratiti u stanje homeostaze uz zdrav način života

- Dominantne bakterijske vrste mikrobioma pripadaju koljenima Firmicutes i Bacteroidetes
- Mikrobiomi su međusobno povezani, komuniciraju te utječu jedni na druge međusobno putem metabolita koje proizvode
- Stanje mikrobioma je odraz našeg zdravlja

LITERATURA:

Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, Hassoun A, Pateiro M, Lorenzo

JM, Rusu AV, Aadil RM (2022) Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* 13, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>

Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020 Feb 6;12(2):419. doi: 10.3390/nu12020419.

Beck J.M. ABCs of the lung microbiome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11((Suppl. 1)):S3–S6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-188MG

Brotman R.M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: An epidemiologic perspective. *J. Clin. Investig.* 2011;121:4610–4617. doi: 10.1172/JCI57172

Byrd, A., Belkaid, Y. & Segre, J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 16, 143–155 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>

Cruz CS, Ricci MF, Vieira AT. Gut Microbiota Modulation as a Potential Target for the Treatment of Lung Infections. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 7;12:724033. doi: 10.3389/fphar.2021

Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002–17. doi: 10.1128/JB.00542-10

Faner R., Sibila O., Agustí A., Bernasconi E., Chalmers J.D., Huffnagle G.B., Manichanh C., Molyneaux P.L., Paredes R., Pérez Brocal V., et al. The microbiome in respiratory medicine: Current challenges and future perspectives. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1602086. doi: 10.1183/13993003.02086-2016

Donders G.G., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Vereecken A., Van Bulck B., Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;182:872–878. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70338-3.

Findley, K. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 498, 367–370 (2013).

Gao, L. et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell* 9, 488–500 (2018).

Hashioka, S. et al. Implications of systemic inflammation and periodontitis for major depression. *Front. Neurosci.* 12, 483 (2018).

Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

Kennedy MS, Chang EB (2020) The microbiome: Composition and locations. *Prog Mol Biol*

Lederberg J, McCray AT](2001) ‘Ome sweet ‘omics - a genealogical treasury of words. *Scientist* 15(7). National Library of Medicine. <https://lhncbc.nlm.nih.gov/LHC-publications/pubs/OmeSweetOmicsAGenealogicalTreasuryofWords.html>.

Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front Microbiol.* 2022 Apr 29;13:895537. doi: 10.3389/fmicb.2022.895537.

Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH (2021) Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol* 27(25), 3837-3850. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>

Luo, SC., Wei, SM., Luo, XT. et al. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective. *npj Biofilms Microbiomes* 10, 14 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00488-7>

.Monsó E., Ruiz J., Rosell A., Manterola J., Fiz J., Morera J., Ausina V. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:1316–1320. doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551388.

Tenchov R (2022) How Your Gut Microbiome is Linked to Depression and Anxiety. CAS. <https://www.cas.org/>. Pristupljeno 15.svibnja 2023.

O’Hara AM, Shanahan F (2006) The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 7(7), 688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>

Oh, J. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 514, 59–64 (2014).

Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. Oral microbial flora in health. *World J Dent.* 2013;4:262–6. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1477

Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ, Perera I, Johnson NW. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: A review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol.* 2016;8:32762. doi: 10.3402/jom.v8.32762

Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C i sur. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464(7285), 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821> *Transl Sci* 176, 1-42. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.08.013>

Sobel J.D. Is there a protective role for vaginal flora? *Curr. Infect. Dis. Rep.* 1999;1:379–383. doi: 10.1007/s11908-999-0045-z

Tsay J.J., Wu B.G., Sulaiman I., Gershner K., Schluger R., Li Y., Yie T.A., Meyn P., Olsen E., Perez L., et al. Lower Airway Dysbiosis Affects Lung Cancer Progression. *Cancer Discov.* 2021;11:293–307. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0263.

Wang X, Zhang P, Zhang X (2021) Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. *Molecules* 26(19), 1-15. <https://doi.org/10.3390/molecules26196076>

Wang S, Xiao Y, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q i sur. (2020) Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms. *Journal of Functional Foods* 66, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103838>

Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, Potenza MA, Montagnani M, Santacroce L (2022) The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes. *Sports Med* 52, 2355–2369. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01696-x>

Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A., Landers D.V., Sweet R.L. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2003;36:663–668. doi: 10.1086/367658.

Weinberg F., Dickson R.P., Nagrath D., Ramnath N. The Lung Microbiome: A Central Mediator of Host Inflammation and Metabolism in Lung Cancer Patients? *Cancers.* 2021;13:13. doi: 10.3390/cancers13010013.

Whipps J, Lewis K, Cooke R (1988) Mycoparasitism and plant disease control. U: Burge M (ured.) *Fungi Biol Control Syst*, Manchester University Press, str. 161-187.

Whiteside S.A., McGinniss J.E., Collman R.G. The lung microbiome: Progress and promise. *J. Clin. Investig.* 2021;131:e150473. doi: 10.1172/JCI150473