

AZ EMBERI MIKROBIOM: AZ EGYÉN, MINT SAJÁTOS ÉLETKÖZÖSSÉG

Duda Ernő

Az NIH, az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Hivatala (az orvosi- és biológiai kutatásokat koordináló egyik intézmény) 2007 végén hirdette meg a *Human Microbiome Project*-et, amely öt évre százmillió dollárnál is több forrással rendelkezett a velünk-rajtunk élő mikrobiális élőlények kutatására.

A kutatások eredményei elképesztő módon megváltoztatták ismereteinket mikrobáinkról (új tudományos kifejezéssel: mikrobiótáinkról), azok fajgazdagságáról, egymással és velünk folytatott párbeszédükről, egészségünkben, egyedfejlődésünkben játszott szerepükről és általában, sorsukat meghatározó jelentőségükről. Világossá vált, saját génjeink mellett „lakótársaink” génjei is befolyással vannak életünkre.

Az ember és mikrobiális élőlényeknek (mikrobiótáinak) viszonya alapvetően különbözik attól a szemlélettől, amit a TV hirdetésekben látunk, ahol gondos háziasszonyok szorgosan öldöklük az ocsmány és veszedelmes baktériumokat egyre újabb, hatásosabb és drágább készítményekkel. (Természetesen „minden baktériumot elpusztító” szer szerencsére csak a reklámok világában létezik.)

Ahogy egy tölgyerdő fáinak egészségét meghatározza a fákkal együtt élő többi élőlény (rovarok, férgek, madarak, az aljnövényzet, a gyökereken élő szimbionta gombák, stb.) együttese, úgy befolyásolja életünket az **emberi mikrobiom**: a szervezetünkkel együtt élő lények közössége. Korábban **normál flórának** nevezték a velünk élő, betegséget nem okozó mikrobiális közösséget, amelynek fajgazdagságát több tucat és néhány száz között becsülték – szerzőnként és koronként. Ez a szám rendszerint jóval alatta maradt az ismert kórokozó baktériumok és vírusok számánál. Ami akár gyanús is lehetett volna, hiszen a mikrobiális világ roppant gazdag eltérő életformákban, miért éppen bennünk-rajtunk alakult volna ki ilyen sivár élővilág?

A mikrobiom kutatásának szempontjából meghatározó fejlemény volt a baktériumok azonosításának, rendszerezésének modern, DNS alapon működő módszere. Majd foglalkozunk még azzal a ténnyel, hogy a prokarióta mikroorganizmusok genomja rendkívül gyorsan képes megváltozni, így azonos őssel rendelkező sejtek génjeinek akár fele is eltérő lehet. Két *Escherichia coli* sejt genetikailag annyira különbözhet egymástól, mint az ember és a kacsacsőrű emlős. A prokarióták gyorsan megszabadulnak (az adott körülmények között) „felesleges” génjeiktől és könnyen szert tesznek (más mikroorganizmusoktól beszerezhető) előnyös génekre.

Minden élőlény, így a prokarióták is riboszómák segítségével állítanak elő fehérjéket. A riboszóma meglehetősen bonyolult organelum, hatalmas RNS molekulák és rengeteg fehérje tökéletesen összeillő komplexe. Az „összeillő” jelző fontos: egy-egy gén cseréje működésképtelenné teheti a riboszómát, ha az illető gén terméke nem illene bele a szerkezetbe. Ezért a riboszóma, különösen RNS-ei, kivételesen konzerváltak maradtak az evolúció során. Valamennyi (ma élő és már kihalt) élőlény egyetlen családfába rendezhető, ha riboszómális RNS-einek szekvenciájában található eltéréseket vesszük alapul.

Az élőlények DNS alapú rendszerezését az tette lehetővé, hogy kidolgozták a DNS molekulák *in vitro* felszaporításának technikáját, a polimeráz láncreakciót (PCR). Nyomnyi DNS-ből akkora mennyiséget tudunk előállítani, ami lehetővé teszi a minta nagyon alapos analizisét, akár szekvenciájának meghatározását is. Ennek a módszernek egy váratlan új eredménye született: csodálatos módon „megszaporodott” a körülöttünk élő baktériumfajok száma! (Az állat- és növényvilágban jól használható „faj” fogalom értelmezhetetlen a mikrobák között. A DNS alapú rendszertani egység az OTU lett, az *operational taxonomic unit*. Azonos fajba tartozik két lény, ha a 16S rDNS szekvenciájuk legalább 97 %-ban egyezik, azonos nembe tartoznak a 90 % feletti, azonos családba a 80 % feletti hasonlósággal bíró lények.)

Korábban csak azokat a baktériumokat tanulmányozhattuk, amelyek laboratórium körülmények között szaporíthatóak voltak. Mint kiderült, ilyen a mikrobiom elenyésző kisebbsége. Nukleinsavat azonban (majdnem) minden élőlényből elő tudunk állítani, így ha a mintában előfordul a sejt, rDNS-e megsokszorozható és vizsgálható, a sejt rendszertani hovatartozása megállapítható. Ezzel a módszerrel vizsgálva a velünk élő prokariótákat, azok változatossága jelentősen megnőtt: a korábban becsült többszáz faj helyett 40-50 ezer OTU-t azonosítottak, amelyeknek – természetesen – csak töredéke tenyészhető.

Meglepő eredményt hozott annak vizsgálata, bőrünk mely rétegeiben találunk mikrobiótákat. Önkéntesek könyökhajlataiban a bőr felszínének dörzsölésével gyűjtöttek mintát, enyhe kaparással az elszarusodó hámot is megvizsgálták és kis sebet ejtve, ún. *punch biopsziát* is vettek, ami 1-2 mm vastag bőrréteget tartalmazott, szőrtüszők, faggyú- és izzadságmirigyek részeit. A felszínen a baktériumok „sűrűsége” 10 ezer/cm² körül volt. A kapart minták ötször több mikrobát tartalmaztak, míg ugyanekkora felületre számítva, a biopsziákban milliányi baktériumot mutattak ki!

Az emberi kültakaró különböző „éghajlatú” felületein vagy 150 féle OTU él, de a 10 leggyakoribb faj teszi ki az összpopuláció 90 százalékát.

Az immunrendszer lenyűgözően hatásosan véd bennünket a káros élőlényekkel szemben, ezért a sok millióféle mikroorganizmusnak csak elenyészően kis része képes betegséget okozni. Nagyon sok közömbös vagy kimondottan előnyös számunkra. A mikrobiológusok

rendszertani szempontból 70 csoportra osztják az ismert baktériumokat. Ezzel összevetve, eléggé figyelemre méltó, hogy ezek közül mindössze *hatnak* a képviselői fordulnak elő bőrünkön, és a tápanyagokban oly gazdag bél flórájában sincs képviselve nyolcnál több! Ennek az egyik oka feltehetően a mikroorganizmusok között fennálló versengés az élőhelyért és a táplálékért.

Ahogy a gerincesek sejtjei citokinek, kemokinek és hormonok termelése révén folyamatosan kommunikálnak egymással, a baktériumok és az egysejtű gombák is olyan anyagokat termelnek, amelyeket a többiek érzékelnek. Ezek segítségével a „faj” egyedei tudják, hogy az egész populációnak mekkora hányadát képezik, becsülni tudják a „baráti” és az „ellenséges” sejtek arányát. Ennek a (*quorum sensing*-nek nevezett) jelenségnek óriási jelentősége van: más gének aktívak ugyanabban a sejtben, ha „meg kell hunyázkodnia”, vagy ha úgy ítéli meg, esélye van a „hatalom átvételére”.

Számos kórokozó baktérium (és egysejtű gomba) jelenléte kimutatható egészséges emberek szájüregében, torokváladékában, vagy emésztőrendszerében. Amíg arányuk jelentéktelen, addig nem termelik azokat a *virulencia faktorokat* (pl. neurotoxinok), amelyek a betegség okozásáért felelősek. Ám, ha pl. egy széles spektrumú antibiotikum alkalmazásával kiirtjuk a mikrobiom jelentős részét, anélkül, hogy ezeket a baktériumokat károsítanánk, akkor megváltoztatják anyagcseréjüket és súlyos betegséget, akár halált is okozhatnak. A „probiotikusnak” nevezett mikrobióták jelenlétük és az általuk termelt anyagok révén védenek a kórokozókkal szemben. Kutatások folynak annak megállapítására, nem lehet-e a jövőben az antibiotikumok helyett a *quorum sensing* molekuláit felhasználni.

Egyre többet tudunk arról, hogy az Egysejtűek gyakran szöveti szerkezetre emlékeztető biofilmeket alkotnak. A biofilmet alkotó – magányos életre is képes sejtek – bonyolult szerkezetű, fehérjékből és poliszaharidokból álló gélben élnek. A biofilmben élő, esetenként több ezer OTU anyagcseréje jelentősen különbözik a szabadon élő fajtársaikétól. A biofilm kialakításában fontos szerepe van a korábban említett *quorum sensing*-nek.

A fogainkon kialakuló plakkok jellegzetes biofilmek. Rendkívüli fajgazdagságukat csak az emésztőrendszerben élő mikrobiomé haladja meg. A fajok közötti vetélkedésnek érdekes egészségügyi vetületei vannak: a fogszuvasodásért felelős *Streptococcus mutans* biofilm sejtjei olyan anyagokat termelnek, amelyek gátolják a kórokozó *Candida* penészek szaporodását.

A prokarióta genom rendkívül gyorsan képes változni. A sejtek a „felesleges” géneket rövid idő alatt elvesztik, előnyös géneket pedig képesek beszerezni az azonos élőhelyen található mikrobáktól. Az ember anyagcseréje szempontjából nagyon fontosak a tápcsatornában élő prokarióták (a *mikrobiom*-nak ezt a részét *enterom*-nak nevezik) génjei. A tápanyagok „feltárásában”, emészthetővé tételében, a növényi mérgek hatástalanításában a bakteriális enzimek is fontos szerepet

játszanak. (A steril egérnek majdnem kétszer annyi táplálékra van szüksége, mint a normál mikrobiommal rendelkezőnek.) A baktériumok a szénhidrátokból – az egyébként emészthetetlen poliszaharidokból is – rövid szénláncú zsírsavakat (ecetsav, tejsav, vajsav, stb.) állítanak elő, ezek képezik a bélnyálkahártya sejtjeinek fő energia forrását és jelentős védelmet jelentenek a kórokozókkal szemben. (Ezért végtelen ostobaság a napjainkban terjedő „elsavasodás”, ami csak üzleti fogás, semmiféle alapja nincs.)

A mikrobiom génjei és az emberi gének együtt kódolják anyagcserénk enzimeit. Néhány tízezer OTU, egyenként 500-10 ezer génnel elképesztő mennyiségű gént jelentene. Ám a vizsgálatok ennek csak töredékét találták meg! A bélcsatornában, mint élőhelyen az előnyös gének genetikailag nagyon távoli fajok között is elterjedtek, a „haszontalan” génektől pedig a sejtek megszabadultak. Így az egyes OTU-k között a gének 60-70 %-a is megegyezhet, rokonságra való tekintet nélkül. A végeredmény: nagyságrendekkel kevesebb bakteriális génünk van, mint amire számítani lehetett!

A bakteriális gén-pool (*metagenom*) közös kincs, az *enterom*-ban előforduló gének rengeteg fajban megtalálhatóak. Ez azt is jelenti, hogy molekuláris módszerekkel egy ismeretlen prokariótáról könnyű megállapítani, hogy esetleg kórokozó. Ha ui. a „közös” géneken kívül nagyon „egyedi” géneket is hordoz, akkor az azt jelenti, ezeket speciális feladatokra, pl. kórokozásra tudja felhasználni. Az immunrendszer védőmechanizmusainak kijátszásához számos gén együttese szükséges (*virulencia gének*), ezek általában együtt fordulnak elő a kórokozó genomjában (*patogenitási sziget*), vagy mobilis plazmidokon, esetleg bakteriofágok DNS-ében. Ilyen egyedi gének kódolják a sokféle antibiotikum elleni rezisztenciát kódoló géneket, vagy az emlősök sejtjeit károsító toxinokat is.

A bakteriális anyagcsere nem csak rövid zsírsavakat eredményez, rengeteg olyan vegyület termelődik, amelyet igényel szervezetünk (vitaminok, koenzimek, indolvegyületek, stb.). A sterilen felnevelt (*germ-free*) állatok vizsgálata során kiderült, hogy a mikrobiomnak szerepe van az egyedfejlődés korai stádiumaiban, az immunrendszer kifejlődése és normális működése szempontjából is. A bakteriális antigénnel való korai ismerkedés megelőzheti a később kialakuló autoimmun folyamatok, betegségek egy részét. Míg korábban a férgeknek (nematódáknak, mótelyeknek, tetveknek, atkáknak, stb.) kizárólag a káros hatásairól beszéltünk, mára az is kiderült, hogy az immunrendszer „oktatása” szempontjából akár hasznosak is lehetnek (korlátozott ideig és mértékben).

Az utóbbi időben mind többet hallunk az epigenetikáról, az életünk során bekövetkező, egyedi genetikai változásokról. Tudjuk, ezeknek a változásoknak szerepe van az élettartam, a daganatos és egyéb szerzett betegségek kialakulásában, még agyműködésünkre, viselkedésünkre is hatással lehet. DNS-ünk epigenetikai változását nagyban meghatározza, hogy bizonyos molekulák előfordulása és mennyisége hogyan változik szervezetünkben életünk során.

Itt megint a mikrobiomra terelődött a figyelem, ui. a vajsav (butirát), a folát, egyes indolvegyületek, stb. igen fontos szerepet játszanak génjeink működésének epigenetikai

megváltozásában. Nem a mikrobiom okozza a rákot, nem ez a hosszú élet titka, de jelentős befolyással van szervezetünk működésére: hajlamosít jó, ill. rossz irányban.

A mikrobiom kutatása rengeteg érdekes eredménnyel járt, „divatba jött”. Természetesen sok olyan megállapítás is napvilágra került, amelyeknek értéke kétséges. Egyesek szerint az elhízásért, allergiáért csak a hibás mikrobiom felelős, mások szerint élettartamunkat a mikrobiom határozza meg, megfelelő „lakókkal” akár 120 éves korig is élhetünk. Az elkövetkező évek kutatásai ezeket a kérdéseket tisztázni fogják. A legfontosabb tanulságok, hogy egyre több baktériumról, egysejtű gombáról, vírusról és fágáról derül ki, hogy bennünk/velünk él, ezek egy része ugyan potenciális kórokozó, de amíg a mikrobiom egyensúlyban van, hatásosan véd és táplál bennünket. Minél többet tudunk meg a normális mikrobiomról, annál nagyobb eséllyel fogjuk tudni felvenni a harcot a kórokozókkal, talán antibiotikumok és gyógyszerek nélkül is.