

# Vliv střevního mikrobiomu na metabolismus kostní tkáně

## Effects of the gut microbiome on the bone tissue metabolism

Vladimír Palička

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

✉ **prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.** | palicka@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakce/Received 30. 8. 2018

Přijato po recenzi/Přijaté po recenzii/Accepted 4. 9. 2018

### Abstrakt

Vazby mezi jednotlivými orgány a tkáněmi lidského těla jsou mnohočetné a mnohostranné. Kosterní systém byl dosud považován za značně izolovaný. V poslední době přibývají poznatky o vlivu hormonů, imunity, nutrice, iontů a dalších. Nejnovější práce prokazují úzkou vazbu mezi mikrobiomem, především střevním mikrobiomem, a metabolismem kostní tkáně. Střevní mikrobiom nepochybně ovlivňuje zdravý vývoj kosterní tkáně v dětství a jeho přestavbu v dospělosti, vstřebávání kalcia, cestou ovlivnění imunitního systému produkci prozánětlivých interleukinů včetně RANKL. Deficit estrogenů rozvolňuje mezibuněčné spoje enterocytů a přispívá k většímu průniku lipopolysacharidů, toxinů i bakterií a aktivaci chronického zánětu s negativním dopadem na metabolismus kosti. Většina poznatků prozatím pochází z experimentálních prací na zvířatech, značná část ale platí i pro lidský organizmus.

**Klíčová slova:** mikrobiom – osteoporóza

### Abstract

The links between different organs and tissues of the human body are multiple and many-sided. Until now, the skeletal system has been considered rather isolated. Recently, the extension of knowledge about the effects of hormones, immunity, nutrition, ions and other factors has considerably advanced. The latest studies demonstrate close relationship between the microbiome, especially the gut microbiome, and bone tissue metabolism. The gut microbiome undoubtedly affects healthy development of bone tissue in childhood and its remodelling in adulthood, absorption of calcium, and production of proinflammatory interleukins including RANKL through influencing the immune system. Estrogen deficiency loosens intercellular junctions of enterocytes and contributes to greater penetration of lipopolysaccharides, toxins and bacteria, and activation of chronic inflammation with a negative effect on bone metabolism. The largest amount of knowledge has so far come from experimental animal studies, but its considerable part also applies to the human body.

**Key words:** mikrobiom – osteoporosis

### Úvod

Lidský organizmus žije v trvalé symbióze s obrovským množstvím bakterií. Tato symbióza se vyvíjela po tisíceletí a za „normálních okolností“ je pro obě strany přínosná. Rozsah střevního mikrobiomu jsme si dlouho nebyli schopni ani uvědomovat, protože chyběly metody k jeho identifikaci v plné šíři. Zlomovým okamžikem bylo zavedení metagenomiky v roce 1998. Jestliže jsme dříve předpokládali, že ve střevě existuje asi 400–500 různých spe-

cies, z nichž přibližně 40 % dokážeme určit, pak sekvenční genomická analýza prostřednictvím malých podjednotek ribosomálních RNA dokazuje přítomnost 15–30 000 species z 1 900 rodů. Identifikujeme jich sotva jedno procento. Ve střevním mikrobiomu dominují 4 kmeny: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* a *Firmicutes* [1], nezanedbatelný je dále podíl kvasinek, vláknitých hub, virů, bakteriofágů a dalších.

Kvantitativní pohled je fascinující. Bakterie tvoří asi 90 % všech buněk v lidském těle a celkový genetický materiál lidského těla má v 99 % bakteriální původ. Celkový počet mikrobů v gastrointestinálním traktu je nejméně  $10^{14}$  a v každém mililitru střevního obsahu je přibližně  $10^{12}$  mikrobů. Celková střevní mikroflóra váží asi 2 kg a její „obrat“ je mimořádně rychlý – za určitých okolností se populace mikrobů může za 1 hodinu zdvojnásobit [12].

Původně se předpokládalo, že mekonium je prosto bakteriálního obsahu. Ukázalo se, že to není přesná informace a že mikrobiom dítěte se vyvíjí už prenatálně, v úzké vazbě na mikrobiom matky. Zlomovým okamžikem je ovšem kontakt s vnějším prostředím po narození a růst mikrobiomu je neoddělitelně spjat mimo jiné s vývojem imunity dítěte. V experimentu si germ-free myši, vyrůstající ve sterilním prostředí, nevyvinou přirozenou imunitu [10].

### Funkce střevního mikrobiomu

Střevní mikrobiom má překvapivě mnoho funkcí, z nichž rozhodující většina je pro lidský organizmus přínosná. Přispívá k získání energie z potravy, produkuje vitaminy, výrazně se podílí na přirozené i získané imunitě a ochraně před patogeny a má mnohé další metabolické funkce [4]. Nejvíce studií zkoumá vztah mezi složením stravy a střevním mikrobiomem, paralelně pak roli střevního mikrobiomu ve štěpení složek potravy a vstřebávání. Střevní mikrobiom zasahuje do zpracování cukrů, proteinů i lipidů. Většina dietní vlákniny je tvořena škroby a dalšími polysacharidy, které jsou rezistentní k lidským enzymům. Účinkem střevních mikrobů jsou štěpeny se vznikem krátkořetězcových mastných kyselin, především kyseliny octové, propionové a máselné, které jsou vstřebávány v tlustém střevě a následně využity pro glukoneogenezu a lipogenezu. Obdobně degradace proteinů a aminokyselin vede ke vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem, ale i větvených mastných kyselin, fenolových sloučenin, amoniaku a dalších látek [6]. Mastné kyseliny s krátkým řetězcem jsou významným energetickým zdrojem jak pro buňky střeva (především butyrát), tak pro celý organizmus, především jako substrát pro glukoneogenezu (propionát). Jsou ale také signálními molekulami, které cestou aktivace G-proteinových receptorů podporují uvolnění glukagon-like peptidu 1 s následným efektem na činnost pankreatu a centrálního nervového systému. Endotoxiny, produkované mikroby, jsou inkorporovány do chylomikrů a po jejich degradaci se uvolňují jako zdroj chronického zánětlivého procesu a faktor zvyšující inzulinovou resistenci [12].

Vrstva intestinálních epiteliálních buněk tvoří bariéru přímému průniku střevního obsahu do submukózy, lymfatických tkání a krevního řečiště. Mimo tuto fyzikální

funkci střevní stěna aktivně reguluje produkci cytokinů, interleukinů, antimikrobiálních peptidů a imunoglobulinů, především sekrečního IgA [8]. Porucha střevního mikrobiomu může vést k poruše integrity střevní bariéry, především zvýšením propustnosti cestou „tight junctions“, tedy těsnými spoji mezi jednotlivými buňkami střevní mukózy. Následný průnik bakterií a toxinů vede k aktivaci dendritických buněk, makrofágů a dalších buněk lymfatického systému, zánětu s následnou produkcí cytokinů, interleukinů a adipokinů [8].

### Vazba mezi střevním mikrobiomem a kostním metabolismem

Střevní mikrobiom přináší organizmu mnoho pozitivních efektů. Mimo energetické zdroje jde například také o produkci vitaminů, metabolické funkce, ovlivnění produkce některých hormonů a zásah do imunity. Na druhé straně porucha střevního mikrobiomu, jeho degradace či přerůstání či změna diversity je obviňována z podílu na mnoha chronických chorobách, jako jsou chronická zánětlivá střevní onemocnění, neurologické změny, autismus, metabolická onemocnění, obezita, kardiovaskulární choroby [4], diabetes mellitus [11], jaterní choroby [5], roztroušená skleróza [14], či plicní onemocnění při poruše bronchiálního mikrobiomu [7].

V metabolismu kostní tkáně sehrává střevní mikrobiom zřejmě významnou roli [4] zásahem do několika oblastí:

- absence střevního mikrobiomu u myši (možná v souvislosti s nevyvinutím imunitního systému) poruší zdánlivý vývoj kostní tkáně. Germ-free myši mají vyšší kostní minerální hustotu, sníženou resorpci kosti osteoklasty a zvýšený mineralizační povrch, vyšší kortikální objem i tloušťku femuru. Nálezy ale nejsou jednotné, často je nacházena i porucha růstu kostí a porušené biomechanické vlastnosti kostí. Laboratorně jsou u těchto zvířat nacházeny nižší hladiny IL6, TNF $\alpha$ , CD4 $^{+}$  buněk a RANKL, současně i deficit IGF1 a Toll-like receptoru 5
- chemická kastrace u germ-free myši nevede k jinak typické ztrátě kostní hmoty
- mimo podíl na energetickém příjmu ovlivňuje střevní mikrobiom i metabolismus cholesterolu a žlučových kyselin ve střevě s následným zvýšením 25-hydroxylační kapacity jater. Potenciální zásah do metabolismu vitamínu D není prozatím specifikován
- tvorbou mastných kyselin s krátkým řetězcem snižuje střevní mikrobiom pH prostředí, což příznivě ovlivňuje vstřebávání kalcia. Snížení pH snižuje tvorbu kalcium-fosfátových sloučenin, ale i samotné mastné kyseliny zvyšují transport kalcia ovlivněním signálních cest [2].
- aktivita střevního mikrobiomu ovlivňuje produkci IGF1 v játrech a tukové tkáni. Mechanismus, kterým toto ovlivnění probíhá, není do detailů objasněn, ale

koncentrace krátkých mastných kyselin v cévu koreluje s hladinami IGF1 [16]. Insulin-like růstový faktor je přítom jedním z hlavních anabolických regulátorů růstu kostní tkáně

- produkce serotoninu ve střevě je ovlivňována střevním mikrobiomem [2]. Enterochromafinní buňky střeva syntetizují serotonin (5-hydroxytryptamin) a tato syntéza je zvyšována v přítomnosti mastných kyselin s krátkým řetězcem. Serotonin produkovaný střevními buňkami snižuje proliferaci osteoblastů zásahem do preosteoblastů. Vazba mezi střevní produkcí serotoninu a kostním metabolismem byla prokázána na zvířecích ovarektomovaných modelech, u kterých farmakologická blokáda střevní syntézy 5-hydroxytryptaminu zabránila vzniku osteoporózy a zvýšila kostní novotvorbu [15]
- jeden ze zásadních vlivů střevního mikrobiomu na metabolismus kostní tkáně je spojen s deficitem estrogenů a ovlivněním průchodnosti střevní bariéry. V přítomnosti dostatečných hladin estrogenů v organismu jsou zpevňovány vazby mezi enterocyty a průnik bakterií a toxinů pericelulárně je limitován. Estrogeny navíc tlumí tvorbu Th1 a Th17 buněk imunitního systému, s následným poklesem syntézy IL1, IL17, TNF $\alpha$  a především RANKL. To tlumí kostní resorpci. Při deficitu estrogenů se vazba mezi enterocyty rozvolňuje a pronikající toxiny a bakterie aktivují buňky imunitního systému s následným vzrůstem produkce prozánětlivých cytokinů a RANKL. Důsledkem je zvýšená kostní resorpce a úbytek množství a pokles kvality kostní tkáně [2]. Tento důsledek deficitu estrogenů, tedy zvýšení permeability střevní bariéry, se neprojeví u germ-free pokusných zvířat a je – alespoň částečně – tlumen i podáváním probiotik, s následnou úpravou střevního mikrobiomu [9]

## Střevní mikrobiom, svalstvo a frailty syndrom

I když se vazba mezi svalovou hmotou, silou a výkonností na jedné straně a střevním mikrobiomem na straně druhé zdá jasná, přinejmenším v logice energetického příjmu, literární údaje jsou prozatím chudé a nepřilíš přesvědčivé [13]. Většinou se předpokládá vliv chronického zánětlivého procesu, vyvolaného či podporovaného poruchou střevního mikrobiomu [3], a tedy i následný pokles energetického příjmu. Příznivý vliv probiotik tuto vazbu podporuje, není však jednoznačným důkazem.

## Závěr

Vazba mezi střevním mikrobiomem, jeho složením, diverzitou a funkcí a metabolismem kostní tkáně je mnohostranná. Většina údajů prozatím vychází z pozorování a experimentů na zvířecích modelech, klinických zkušeností ale zřetelně přibývá. Správná funkce a slo-

žení střevního mikrobiomu jsou nezbytným předpokladem pro zdravý vývoj kostry, především pro úzké vazby s imunitním systémem. Tyto vazby ovlivňují kostní metabolismus i v pozdějším věku, protože vliv střevního mikrobiomu na imunitní systém je nepochybný. Velmi zajímavé poznatky přináší sledování vlivu deficitu estrogenů na zvýšenou permeabilitu střevní bariéry s následným průnikem lipopolysacharidů, toxinů a případně i bakterií do mukózy a submukózy střeva a aktivací prozánětlivých dějů. Nezanedbatelný je i vliv střevního mikrobiomu na produkci IGF1 a střevní syntézu serotoninu, jakož i ovlivnění vstřebávání kalcia.

I když je potřeba mnoha dalších studií, experimentů a pozorování, je nepochybné, že rčení „zdravé střevo = dobré zdraví“ platí i pro kostní systém.

*Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).*

## Literatura

1. Baumgart DC. Lidský mikrobiom. *Medicina po Promoci* 2016; 17(2): 94–99.
2. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(4): 415–425.
3. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(4): 433–442.
4. Hernandez ChJ, Guss JD, Luna M, Goldring SR. Links between the Microbiome and Bone. *J Bone Miner Res* 2016; 31(9): 1638–1646.
5. Chen Y, Shen H. Gut microbiome in liver disease. *J Lab Prec Med* 2016; 6. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.21037/jlpm.2016.11.03>.
6. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, earl childhood, and further life. *Nutrition* 2016; 32(6): 620–627.
7. Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med* 2017; 5(12): 251. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.21037/atm.2017.04.20>.
8. Nagpal R, Yadav H. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Ann Nutr Metab* 2017; 71(Suppl 1): 11–16.
9. Ohlsson C, Sjögren K. Osteomicrobiology: A New Cross-Disciplinary Research Field. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(4): 426–432.
10. Olszak T, An D, Zeissig S et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012; 336(6080): 489–493.
11. Semenkovich CF, Danska J, Darsow T et al. American Diabetes Association and JDRF Symposium: Diabetes and the Microbiome. *Diabetes* 2015; 64(12): 3967–3977.
12. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56–64.
13. Steves CJ, Bird S, Williams FMK et al. The Microbiome and Musculoskeletal Conditions of Aging: A Review of Evidence for Impact and Potential Therapeutics. *J Bone Miner Res* 2016; 31(2): 261–269.
14. Tremlett H, Waubant E. The multiple sclerosis microbiome? *Ann Transl Med* 2017; 5(3): 53. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.21037/atm.2017.01.63>.
15. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS et al. Inhibition of gut-derived serotonin synthesis: a potential bone anabolic treatment. *Nat Med* 2010; 16(3): 308–312.
16. Yan J, Charles JF. Gut Microbiota and IGF-1. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(4): 406–414.