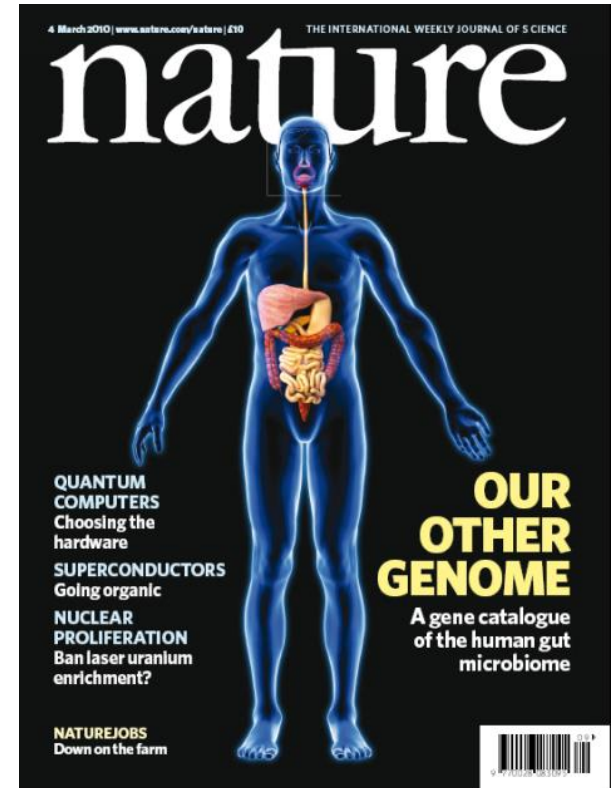


Mikrobiom, az immunrendszer iskolája

Me, myself, us

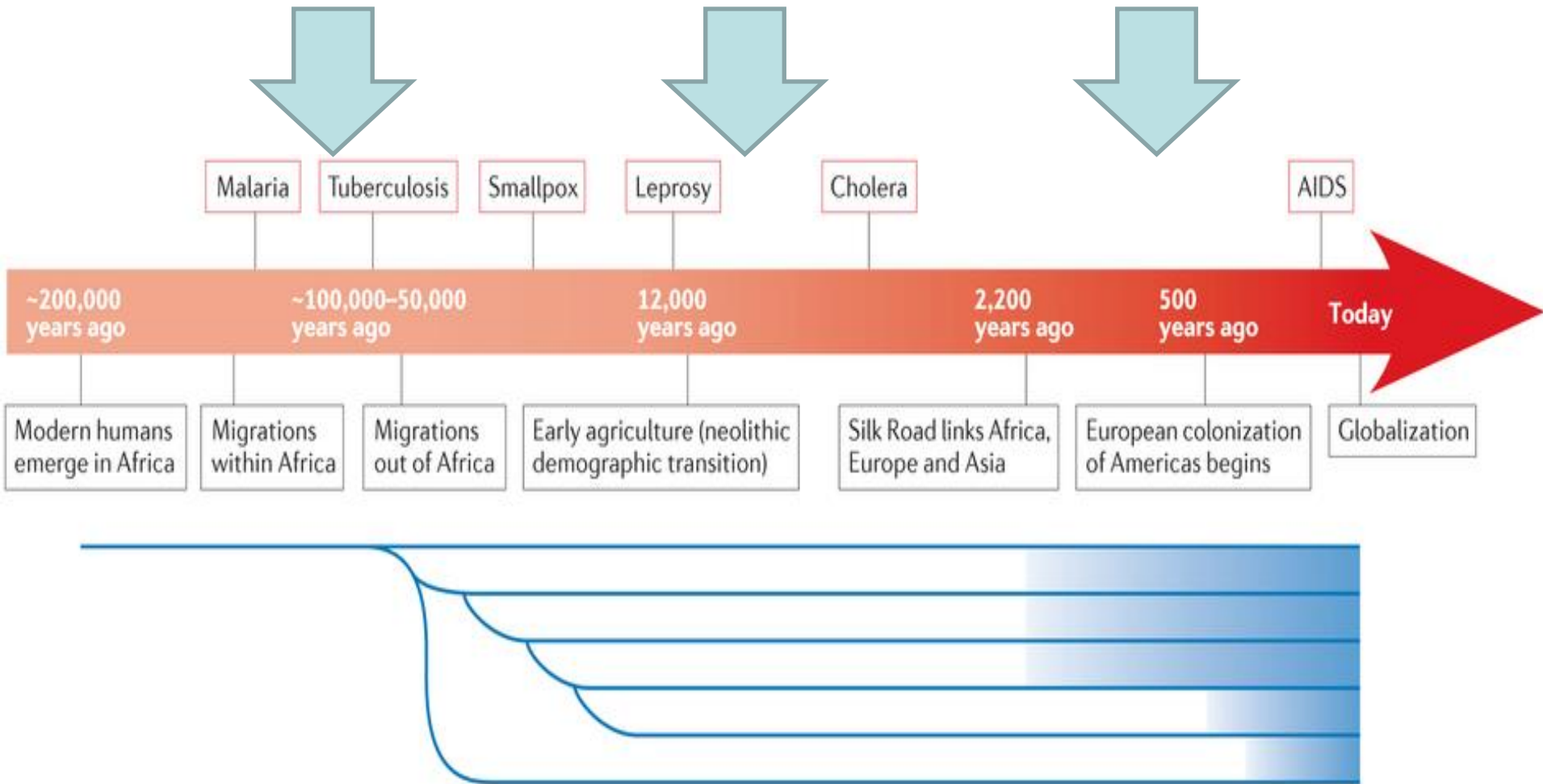
Looking at human beings as ecosystems that contain many collaborating and competing species could change the practice of medicine

The Economist Aug 18th 2012 | from the print edition



Falus András

Szimbionta mikrobák



A magasabbrendű szervezet, mint komplex
ökoszisztéma- **metagenomika**

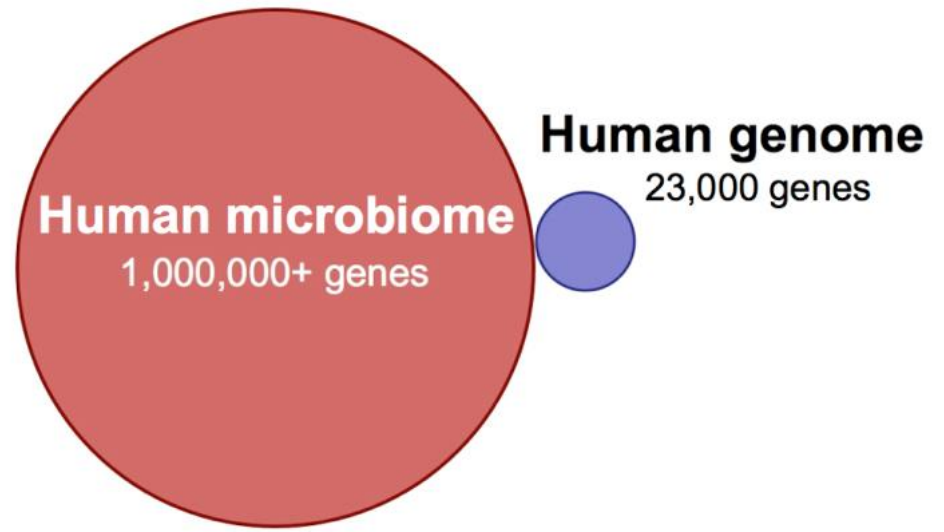
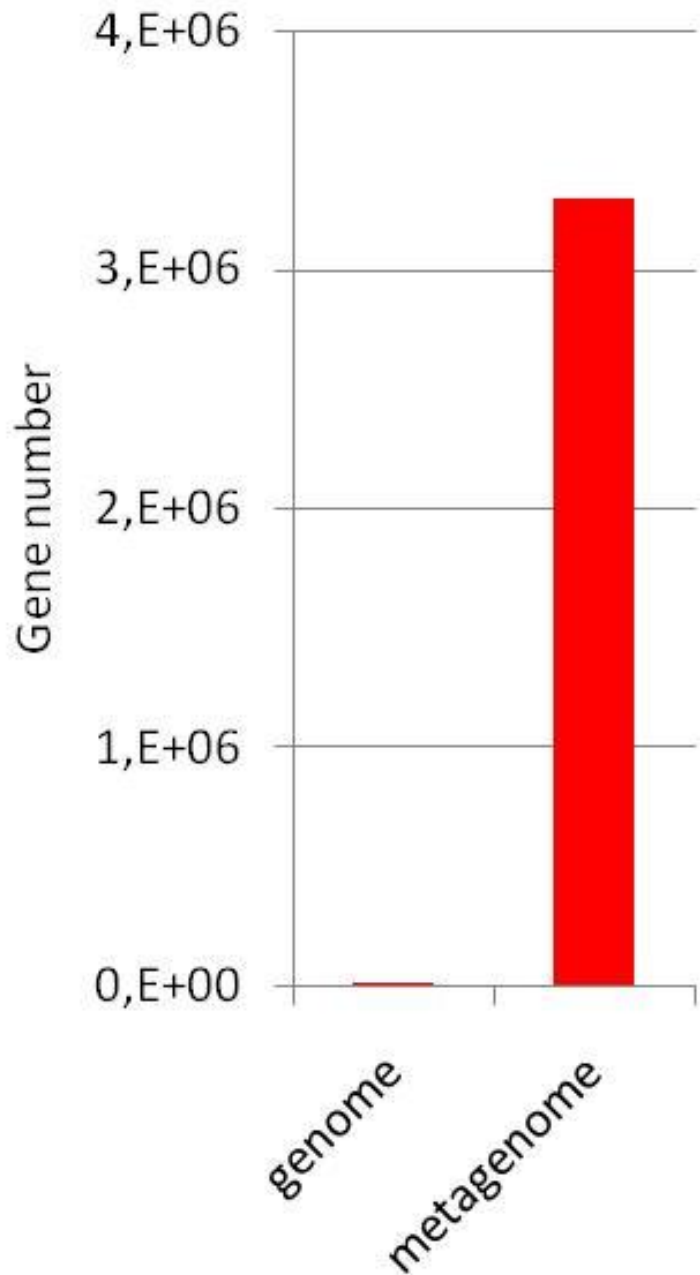
„Ember-eredetű” sejt ($\sim 10^{14}$):

80-100 x több mikrobiális sejt ($\sim 10^{16}$)

??

Emberben 23-25.000 gén

Mikrobiális gén: 8,000,000

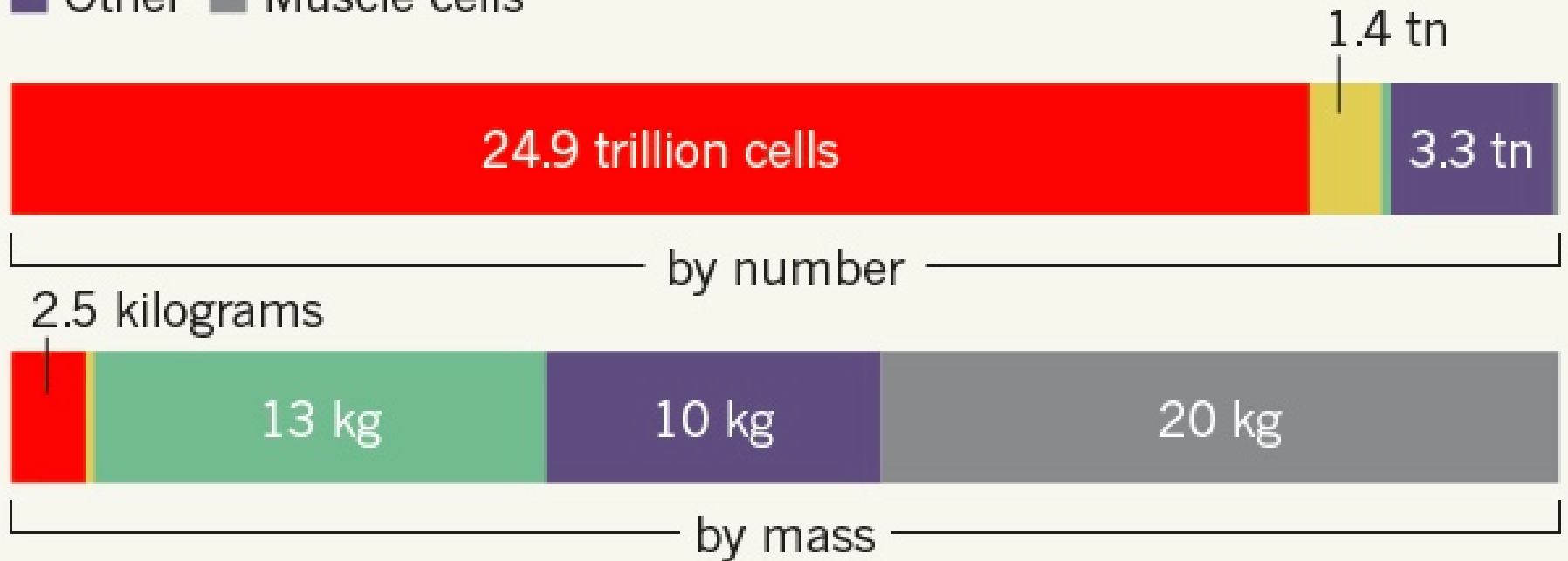


80 000 bac faj emberben
metagenom : 350x „core” human genom

COUNTING HUMAN CELLS

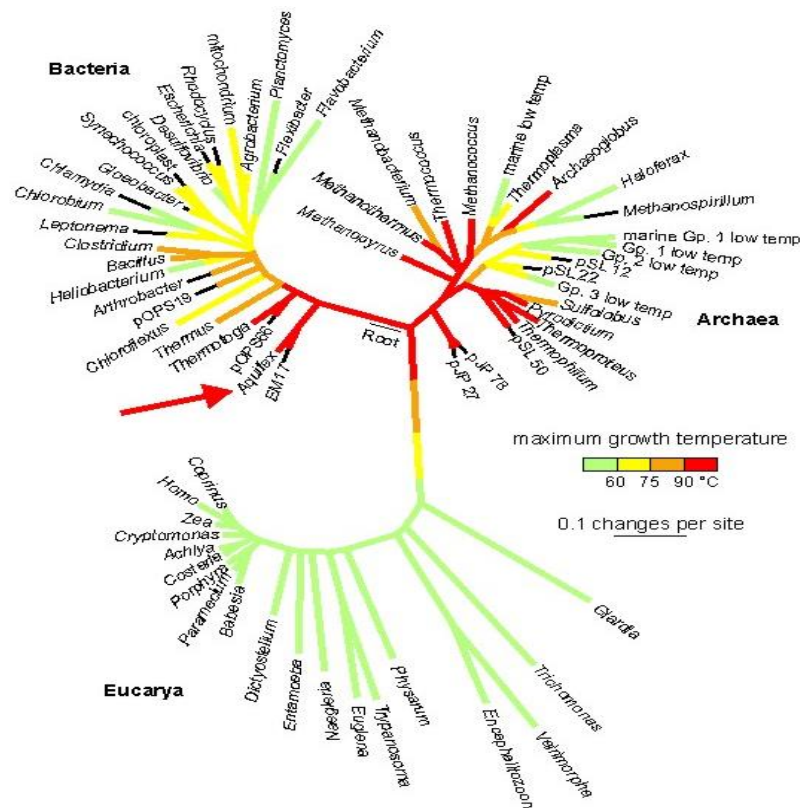
Most of our body's cells are small red blood cells, although fat cells and muscle cells make up the majority by mass.

■ Red blood cells (erythrocytes) ■ Platelets ■ Fat cells (adipocytes)
■ Other ■ Muscle cells



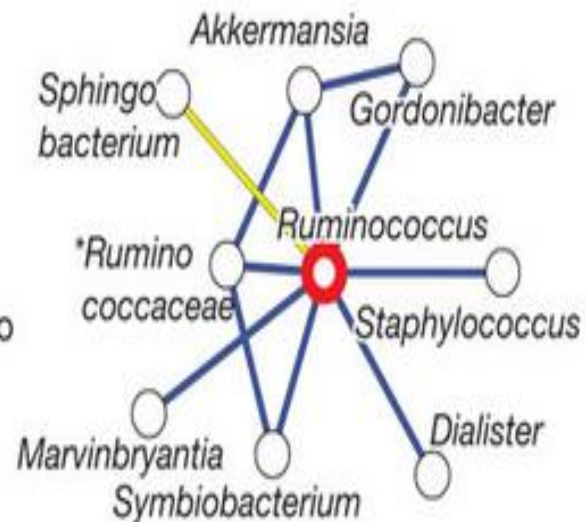
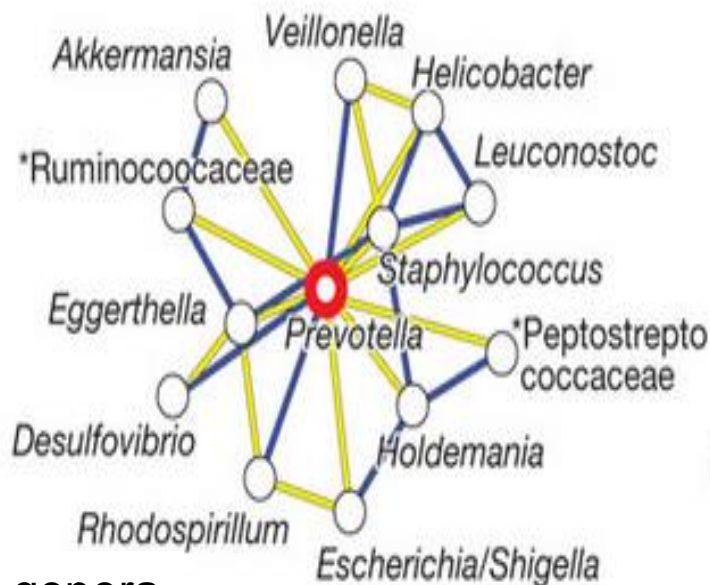
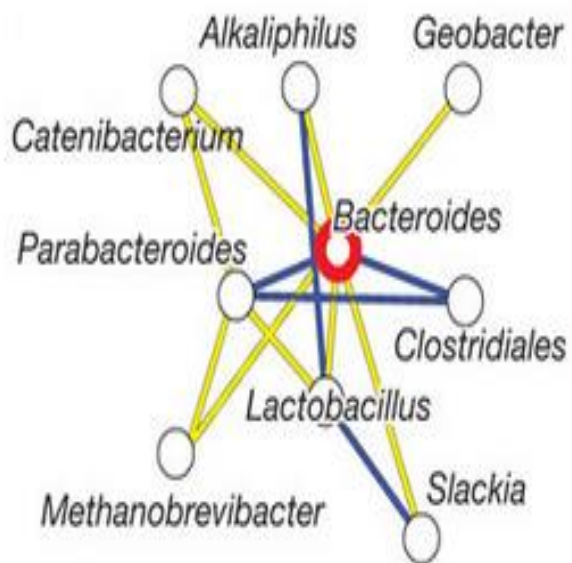
Korábbi metodikai korlát megszűnt

- A baktériumok 90%-a nem tenyésztethető
- Új generációs szekvenálás
- 16S rRNS alapján adatbázisok-filogenetikai törzsfa
- Operational Taxonomic Units (OTU)



Specifikus bakteriális hálózatok;

pozitív és negatív korrelációk



main genera

 others next to main genera

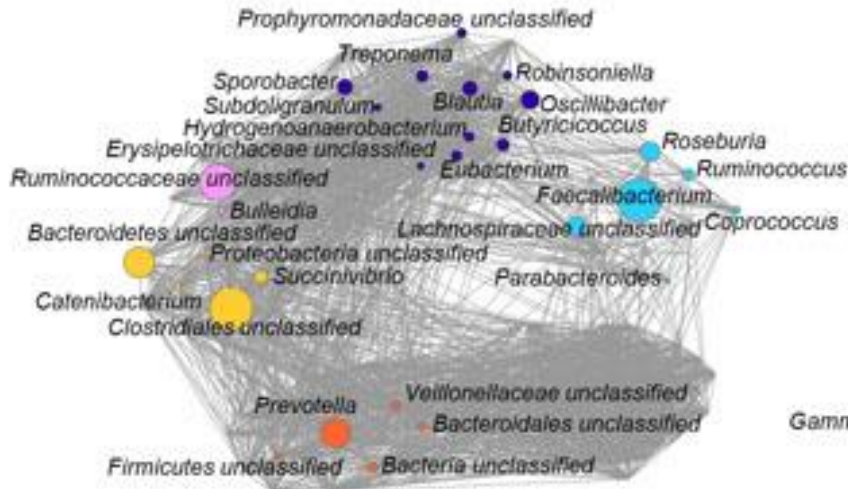
 fő nemzetség mellett megjelenő nemzetségek

+ve correlation

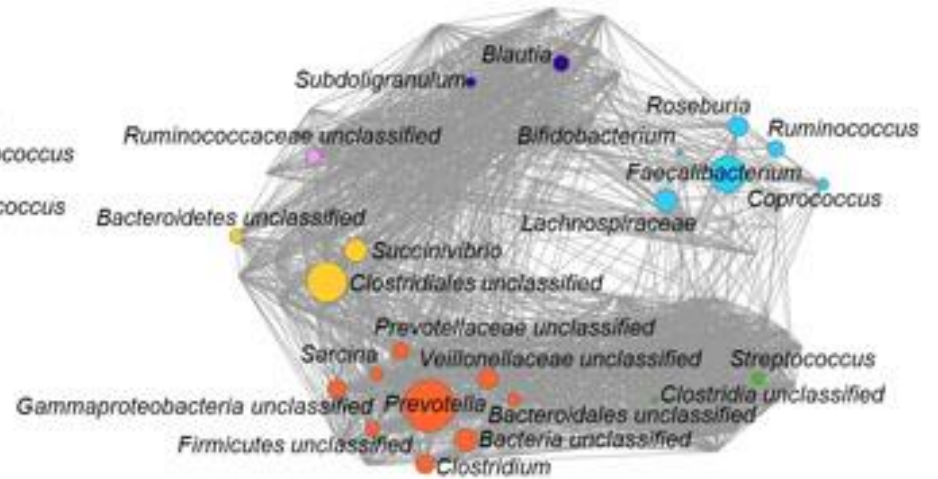
-ve ió (>0.4)

 neg. korreláció (<-0.4)

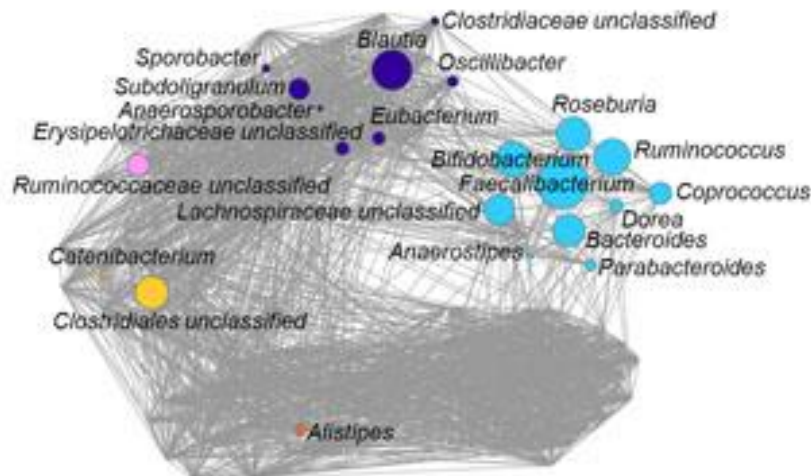
HADZA



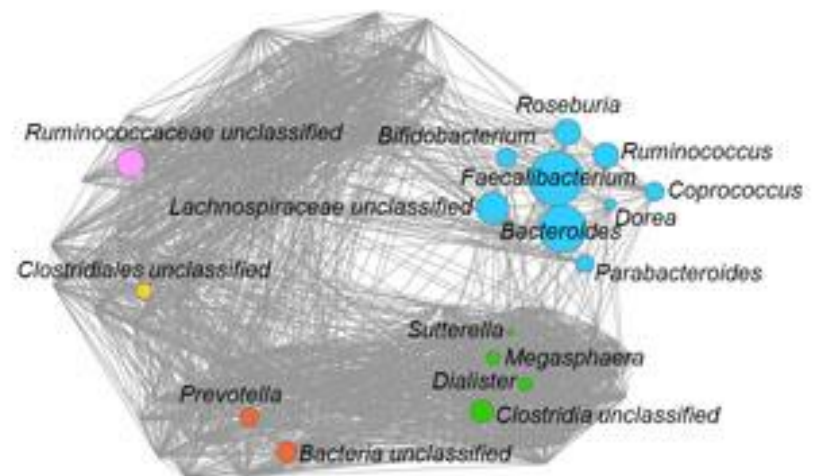
MALAWI



ITALIANS



USA



Honnan származik a mikrobiom?

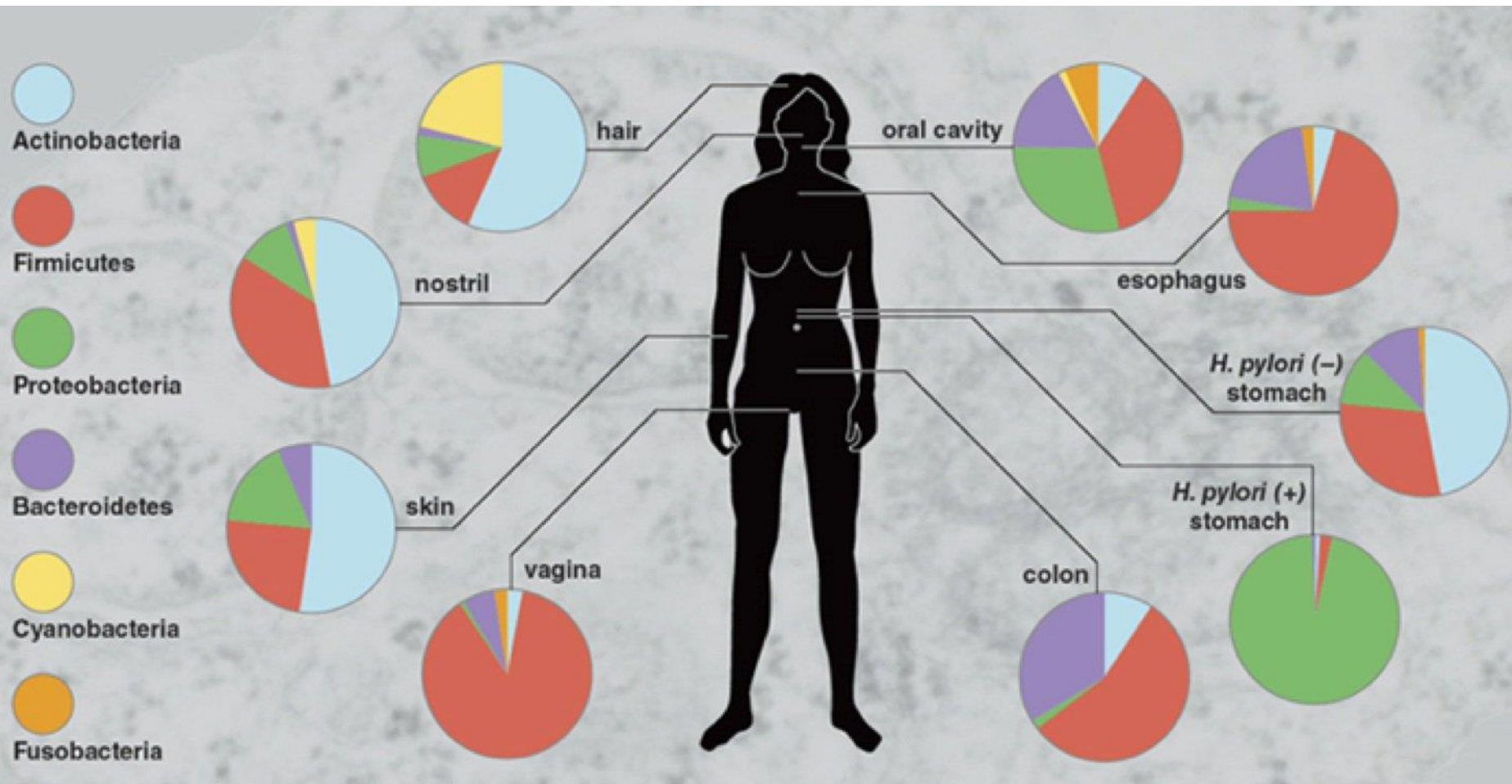
Special Issue: Nurturing the Next Generation

The infant microbiome development: mom matters

Noel T. Mueller^{1,2}, Elizabeth Bakacs³, Joan Combellick⁴, Zoya Grigoryan³, and Maria G. Dominguez-Bello³

Trends in Molecular Medicine, February 2015, Vol. 21, No. 2

A mikrobiális összetétel lokalizáció függő

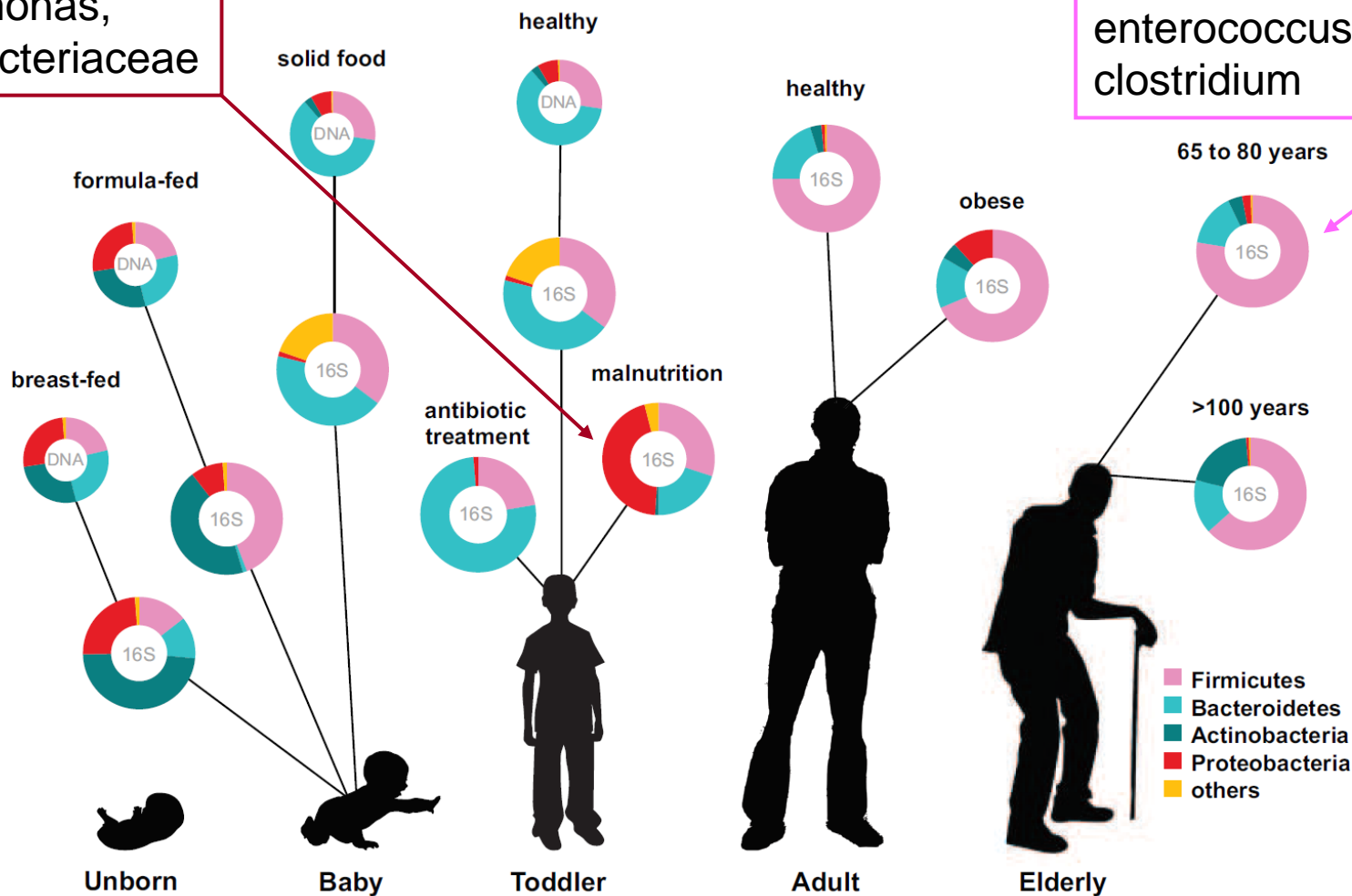


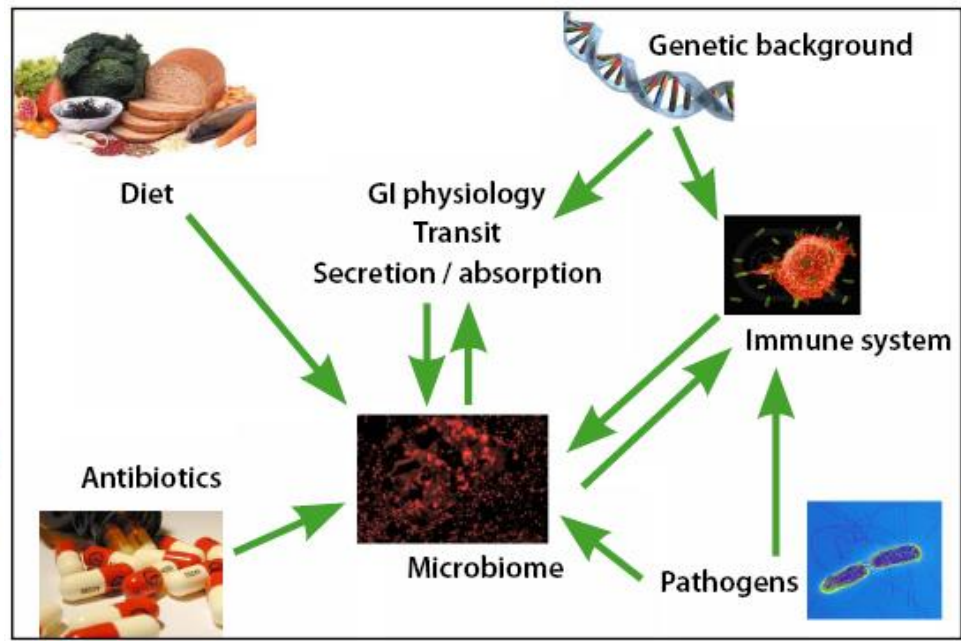
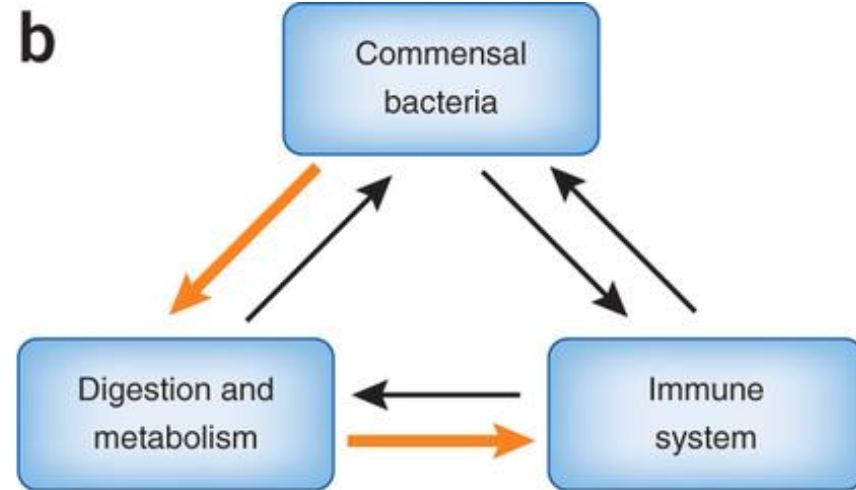
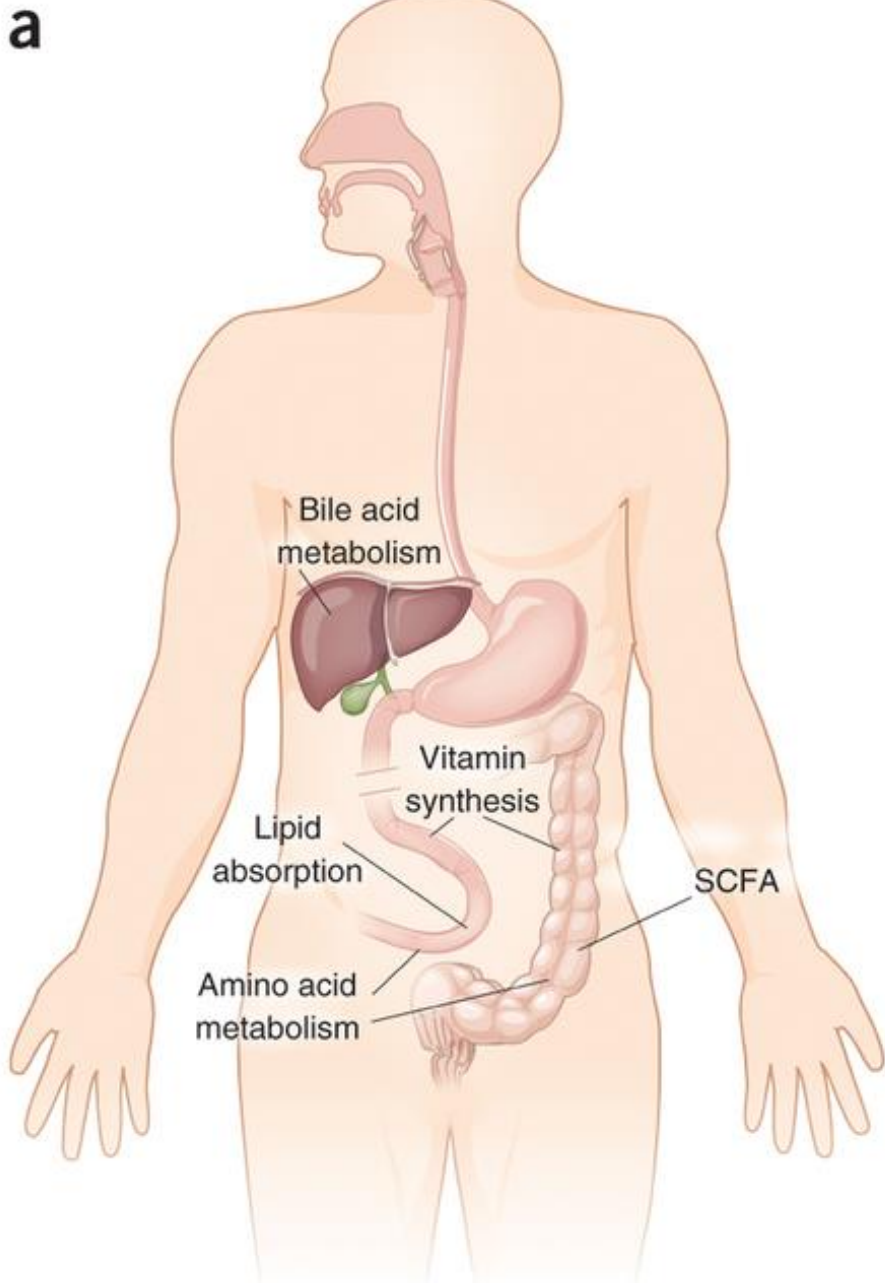
Bélmikrobiom (törzsek) változása idő és noxa hatására

Proteobacteria:
pseudomonas,
enterobacteriaceae

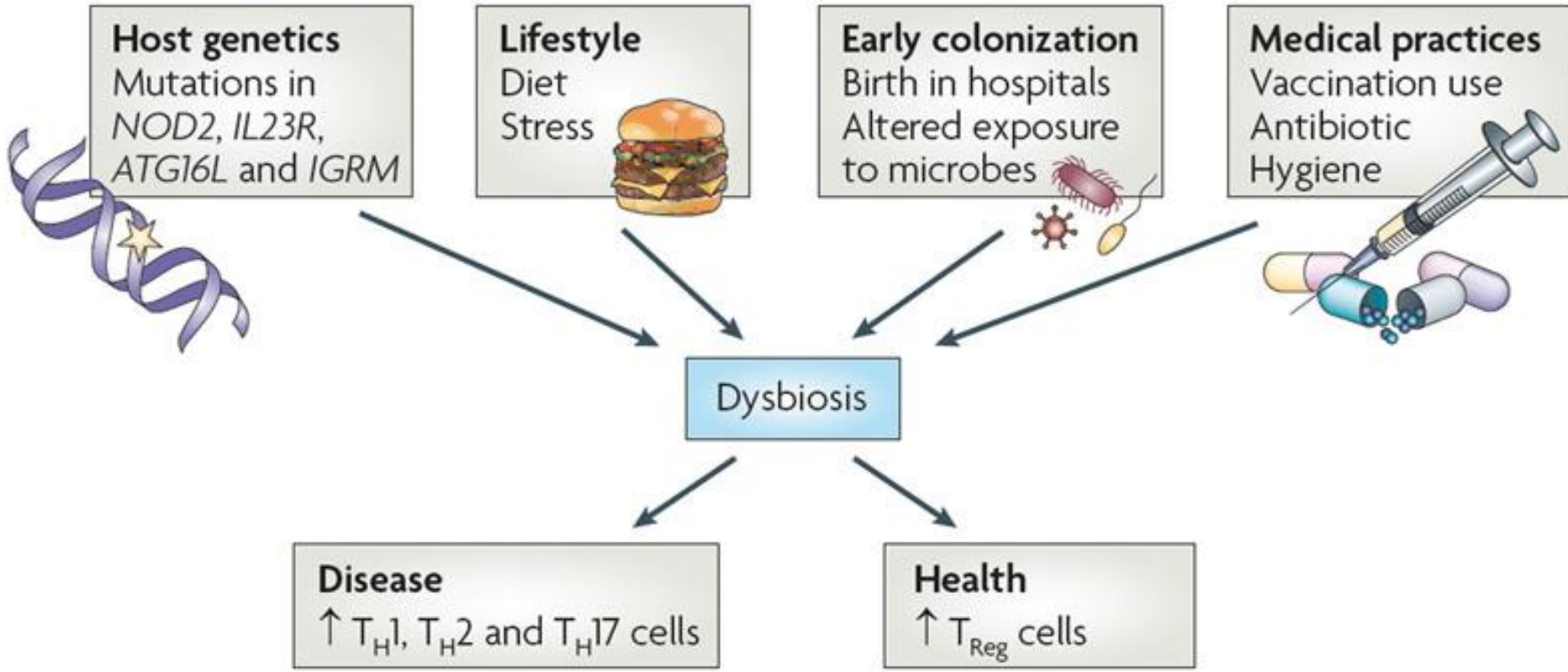
16S rRNS meghatározás metagenomika

Firmicutes:
streptococcus,
staphylococcus,
enterococcus,
clostridium





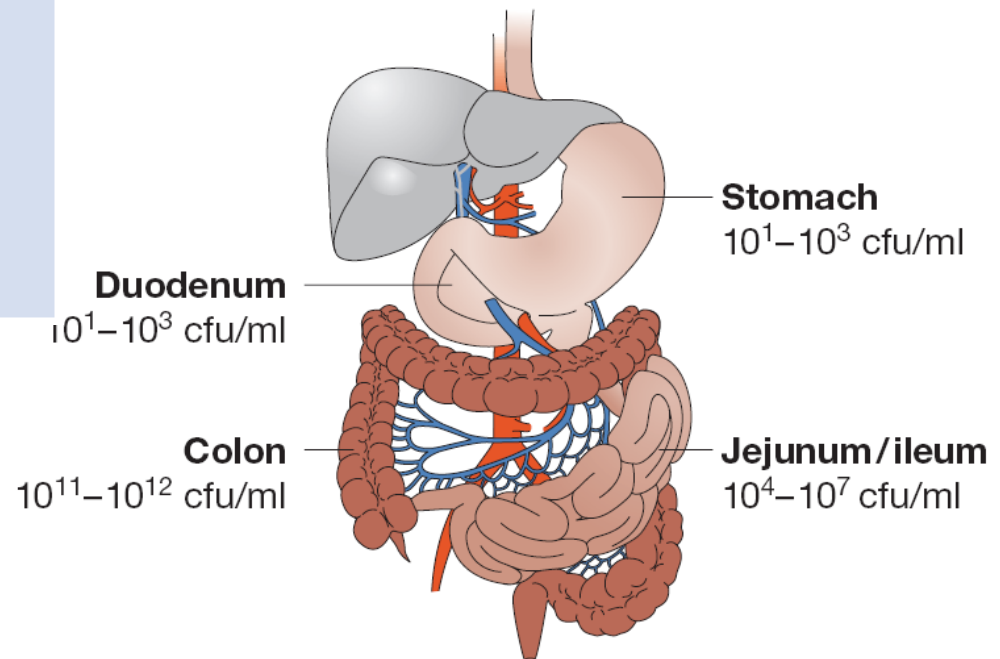
SCFA: short chain fatty acids



Bél mikrobiom

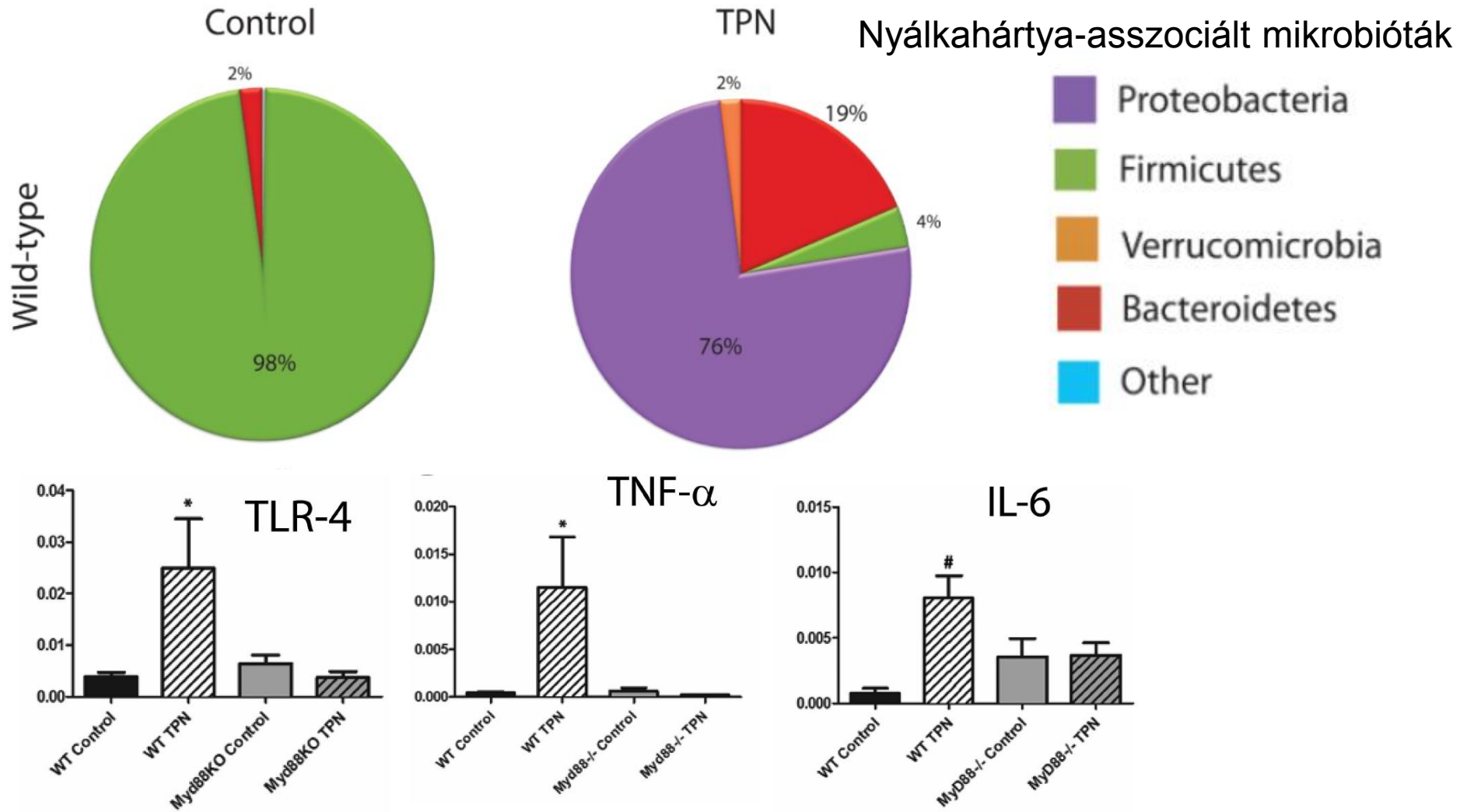
- Nagyon instabil, folyamatos változás
- E. coli: 20-30 % genetikai eltérés E.coli-k között (humán-csimpánz között) : < 1 %

Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

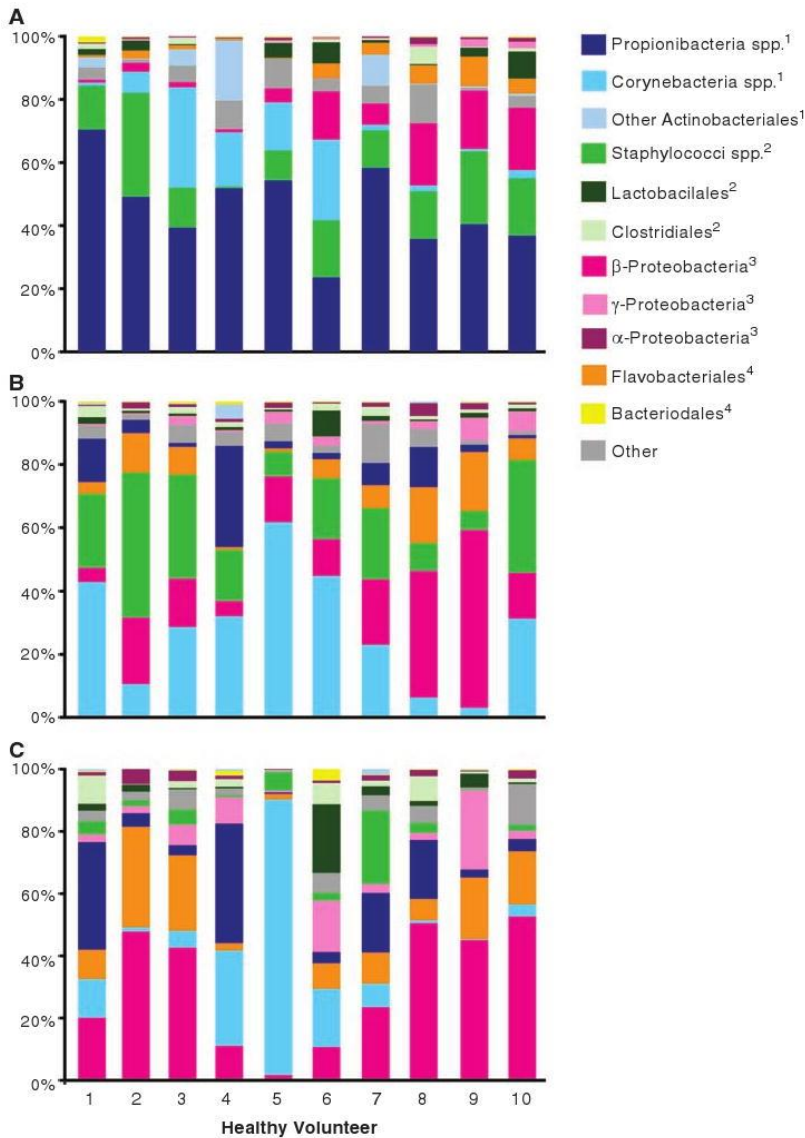




Teljes parenterális táplálás asszociált dysbacteriosis és gyulladás



Bör-mikrobiom



Three dermal microenvironments

(A) sebaceous, (B) humid, (C) dry areas

Most frequent bacterial groups:

1, *Actinobacteria*

2, *Firmicutes*

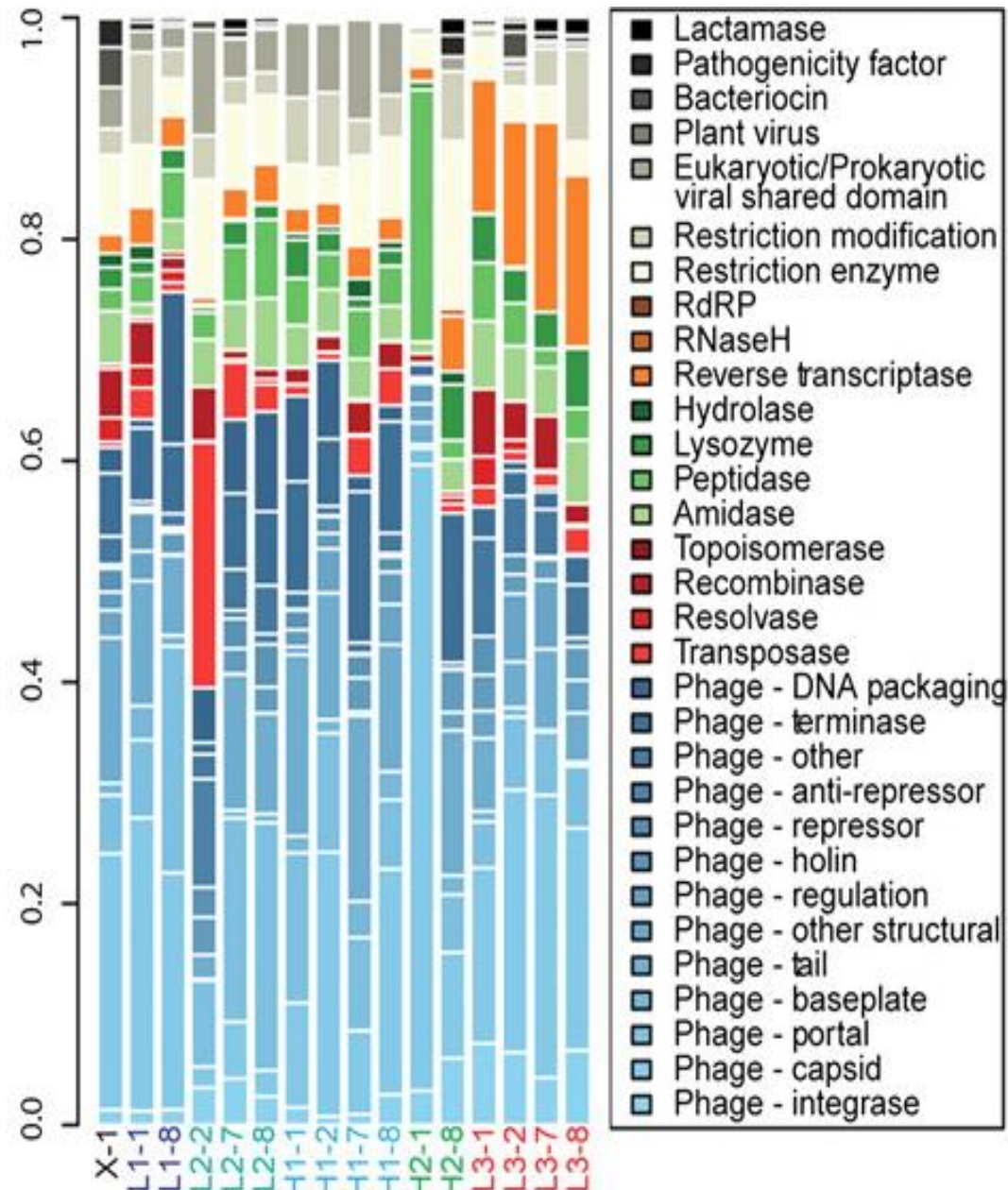
3, *Proteobacteria*

4, *Bacteroidetes*



- Includes bacteriophages
- Individual (similarities in twins and mother-child pairs)
- Very stable (< 5% change/year)
- Many antibiotics resistance genes

Virusok-virom



Hepatitis B, mint szimbionta vírus?

Michelle Hong és munkatársai: **A hepatitis B vírus mint szimbionta**

2015. március 31.

Nature Communications-ben megjelent tanulmány szerzői: ha a magzat hepatitis B vírus fertőzésnek van kitéve, immunrendszere jobban fejlődik, aminek következtében a csecsemő jobban ellen tud állni a bakteriális fertőzéseknek.

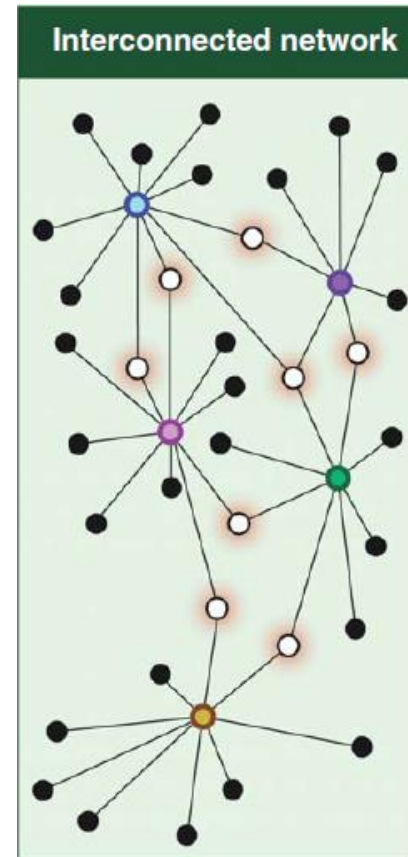
: [Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers](#)

A HBV-expozíciónak kitett újszülöttek szervezetében kialakuló citokin-környezet vezet a Th1-sejtek és az immunrendszer éréséhez, az immunsejtek epigenetikusan mediált újraprogramozása következik be, (hasonló: egér és a perzisztensen fennálló Herpes simplex vírus infekció esetén (*Barton, E. S. et al.*))

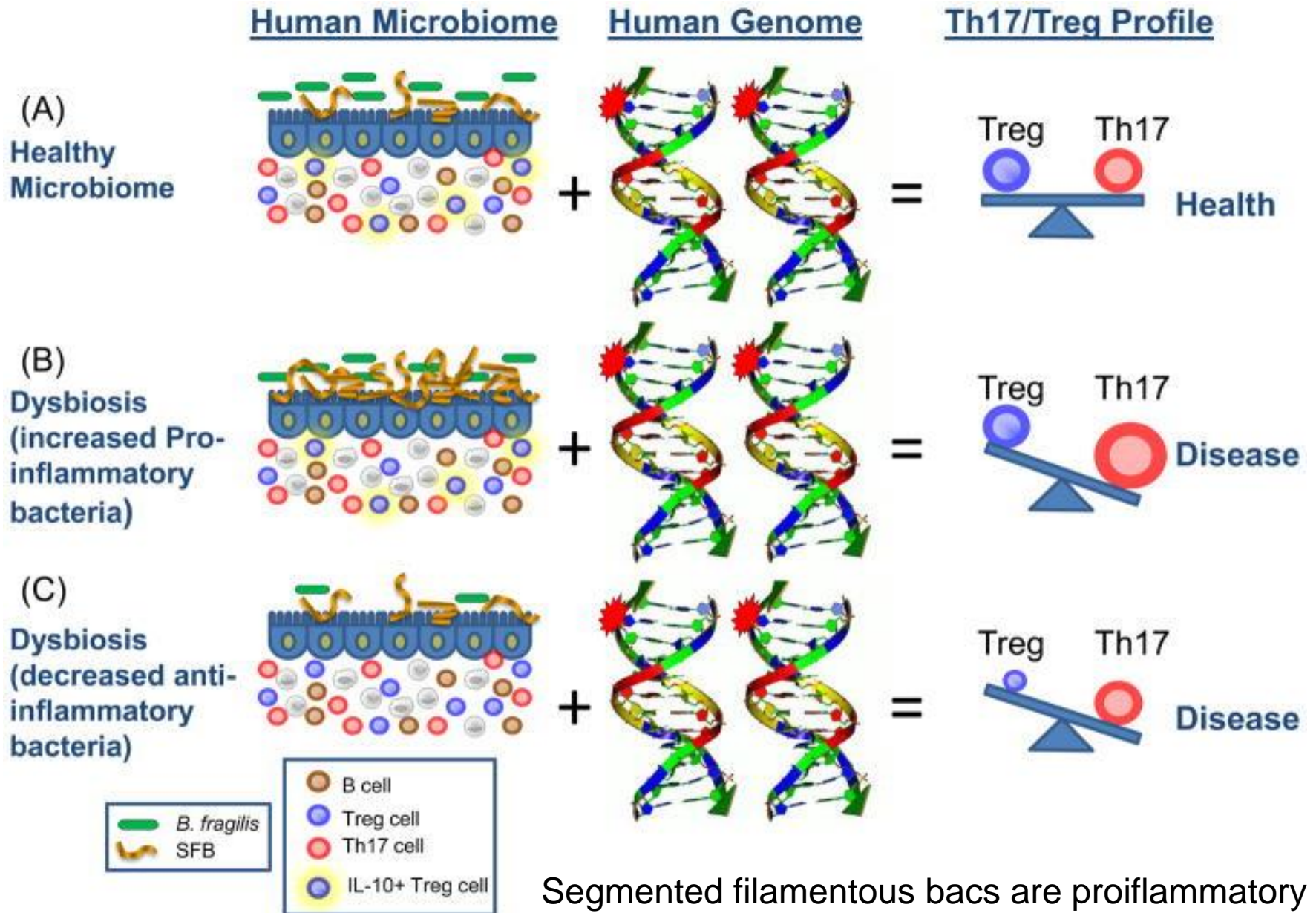
A mikrobiom funkciói

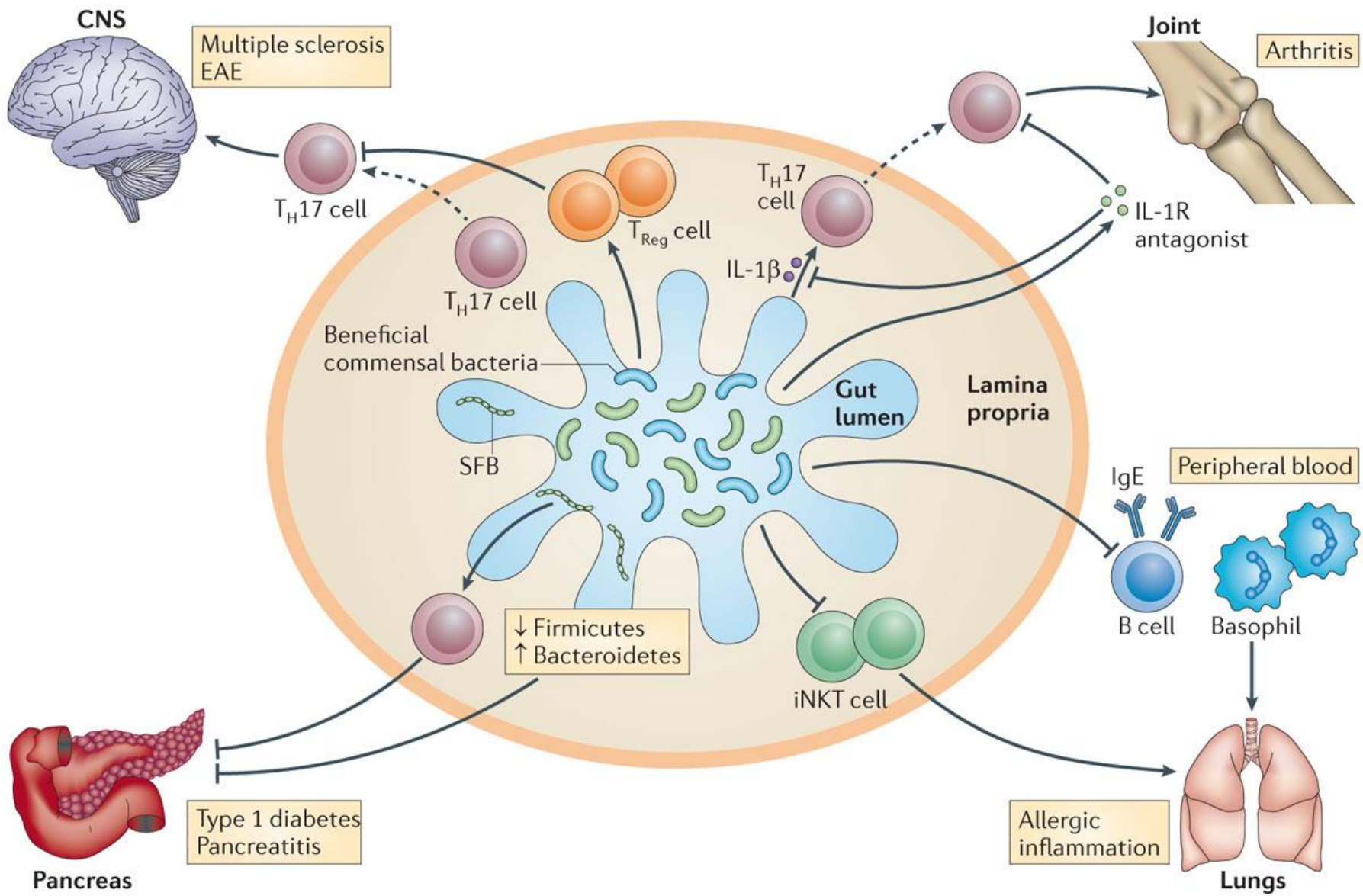
- Funkció
 - Metabolikus
 - Lebontás, erjesztés, felszívódás
 - SCFA , vitaminok (B, K) szintézise
 - Immun
 - **Az immunrendszer érése**
 - **Allergiák kivédése**
 - **C.diff, Staph.aureus>Bacteroides, Bifidobacteria**
 - **A patogen mikrobiális flóra visszaszorítása**
 - Neuroaktív: bél-agy tengely
 - Stresszre adott válasz, idegrendszeri fejlődési zavarok
 - Endocannabinoid rendszer » obezitás
 -

?????????



MICROBIOME AND IMMUNE REGULATORY NETWORKS

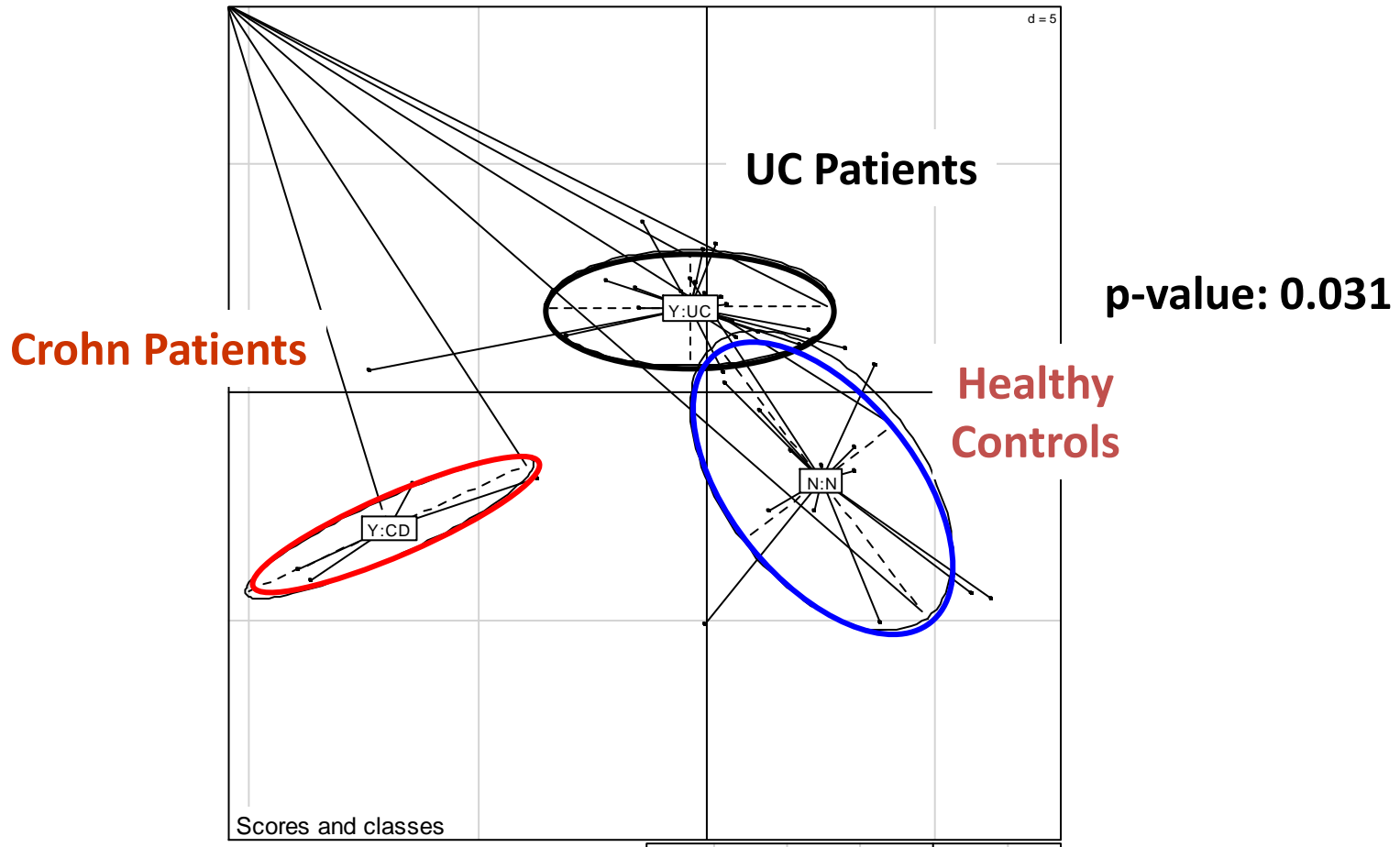




A lokális és szisztémás mikrobiom által befolyásolt klinikai állapotok:

- gastroenterológiai kórképek (Crohn, UC)
- a dohányzással kapcsolatos tüdőbetegségek (TGF β , IL-6, IL-13)
- obesitás (adipokinek)
- neurológiai és pszichiátriai CNS funkciók (serotonin) (pl. depresszió)
- carcinogenesis (SCFA, epesavak)
- sepsis, lokális gyulladások (pl. gingivitis)
- diabetes (I.,II.)
- rheumatoid arthritis
- atopiás dermatitis

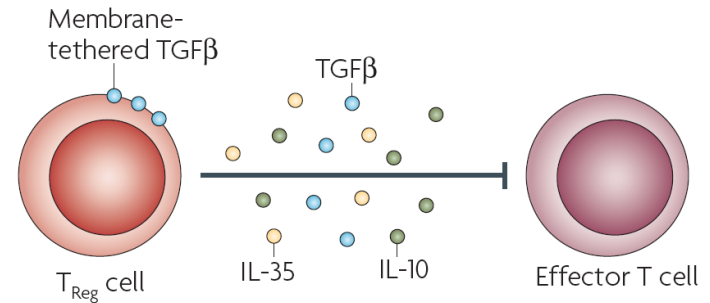
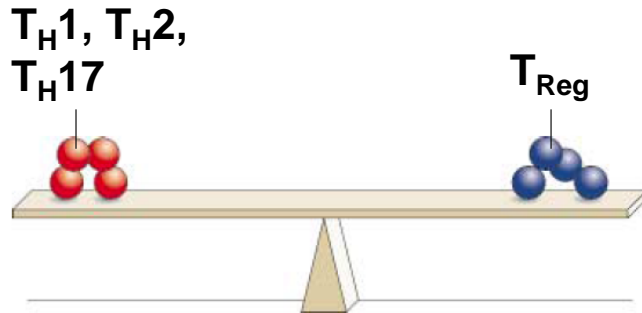
Metagenomic map in IBDs



IBD is driven by T cells

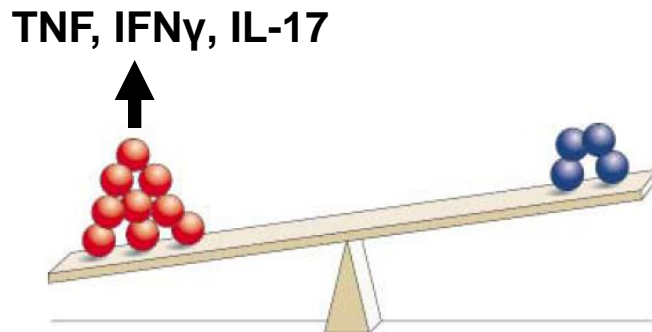
mucosal homeostasis

→ cytokine production by regulatory (T_{Reg}) T cells suppresses pro-inflammatory responses



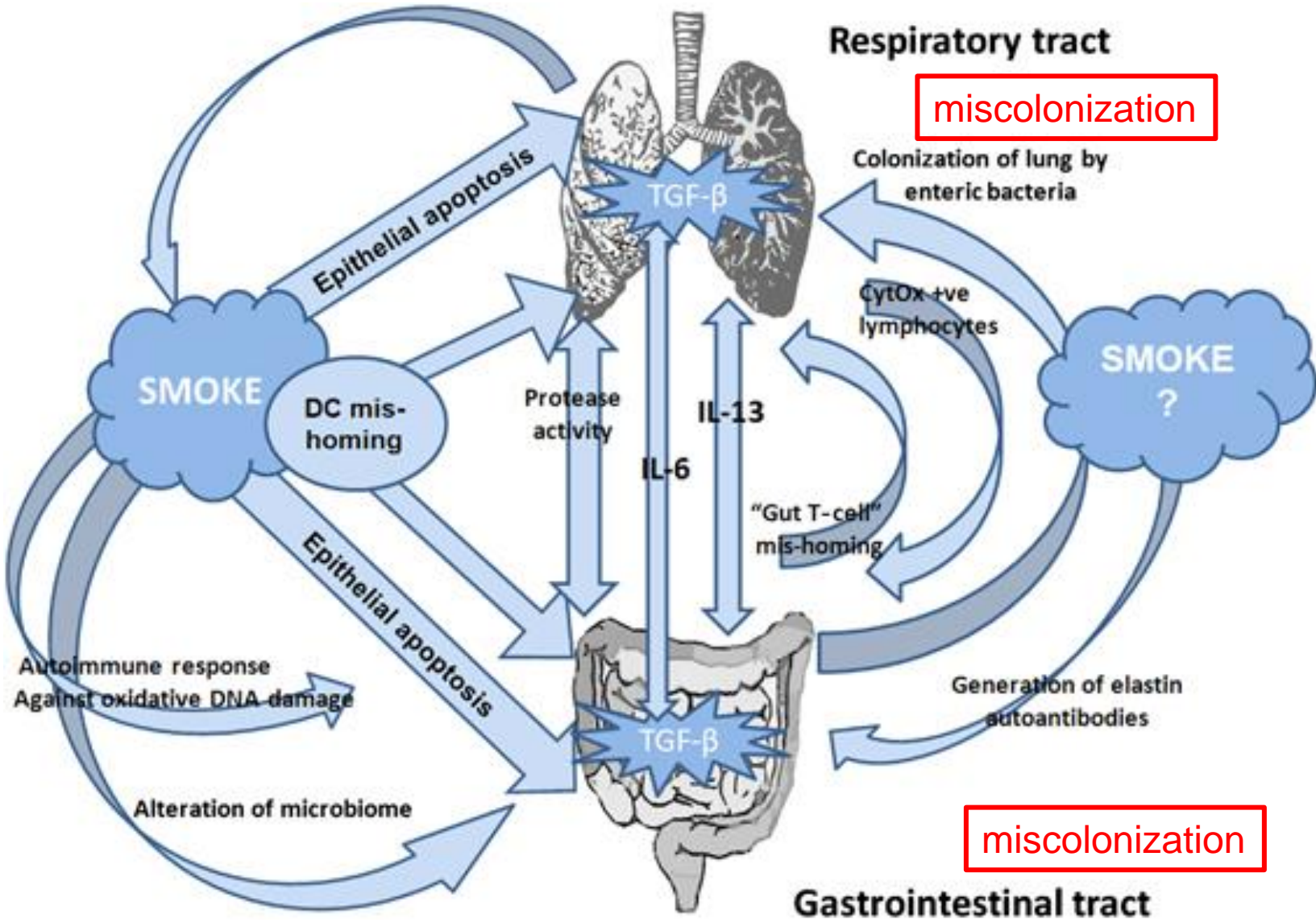
mucosal inflammation

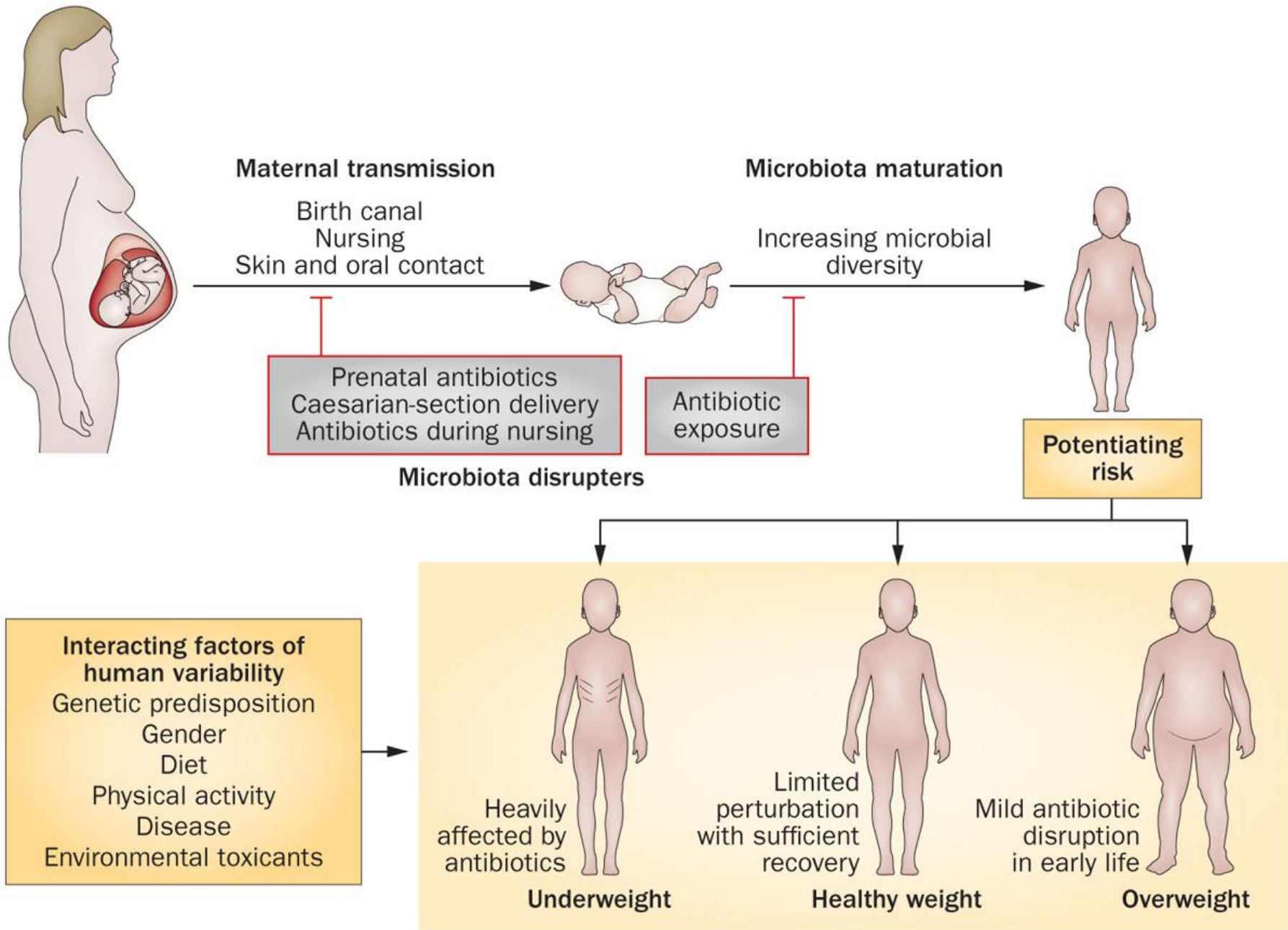
→ increased production of pro-inflammatory cytokines by T helper (T_H) cells



← T_{Reg} transfer can prevent the induction of experimental colitis

Dohányzás és krónikus tüdőbetegségek





Mikrobiom kutatás egyetjű ikrekben

-- kimutatható egy számottevő **közös “core” mikrobiota, de** az ikrek között számottevő eltérések figyelhetők meg. **Ha az ikerpárok egyik tagja elhízott, esetében a mikrobiota diverzitása csökkent sovány ikertestvéréhez képest** (Turnbaugh és mtsai, 2011).

-- A metabolikus állapot meghatározó szerepére utalnak (Ridaura és mtsai, 2013) közös ketrecben tartott egerekben végzett széklet-transzplantációs kísérletek is.

-- Nemrég egyetjű ikrekben kimutatták (Goodrich és mtsai, 2014), hogy egy újonnan felfedezett, elsősorban az **alacsony BMI-vel jellemezhető sovány** személyekben kimutatható baktérium faj (***Christensenellaceae***), kolonizációja szignifikáns genetikai kötődést mutat. Ismert, hogy a mikrobiomban jellegzetes **baktérium társulások** fordulnak elő, egy ilyen genetikailag befolyásolt hálózat középpontjában áll a *Christensenellaceae* faj.

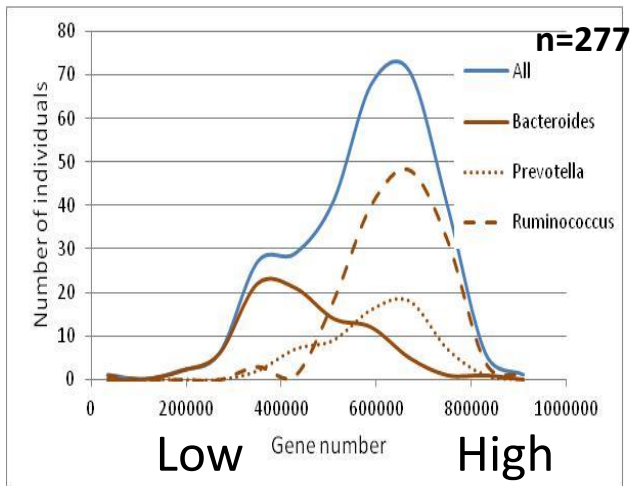
Ez az eredmény felveti annak lehetőségét, hogy a **genetikai meghatározottság nem egyformán érvényes a mikrobiom minden mikróbájára.**

Ugyanez a munkacsoport Tim Spector vezetésével az angliai ikerregisztert felhasználva 543 ikerpár DNS-éből SNP analízissel számos a mikrobiomra ható, immunválaszban kritikus jelentőségű sejtben expresszálandó gént (pl. **Treg-ENTPD1, ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1**) **vizsgáltak. Ezek a genetikai variánsok szignifikánsan asszociálódtak a ruminococcusok szintjével (baktériumok SCFA (rövidláncú zsírsavak) butirát termékei hatnak a Treg sejtekre)**

-- Érdekes és gondolatébresztő az az eredmény is, amely egy- és kétpetjű ikrekben a mikrobiom összetétel eltérő genetikai kapcsolódását mutatta ki.

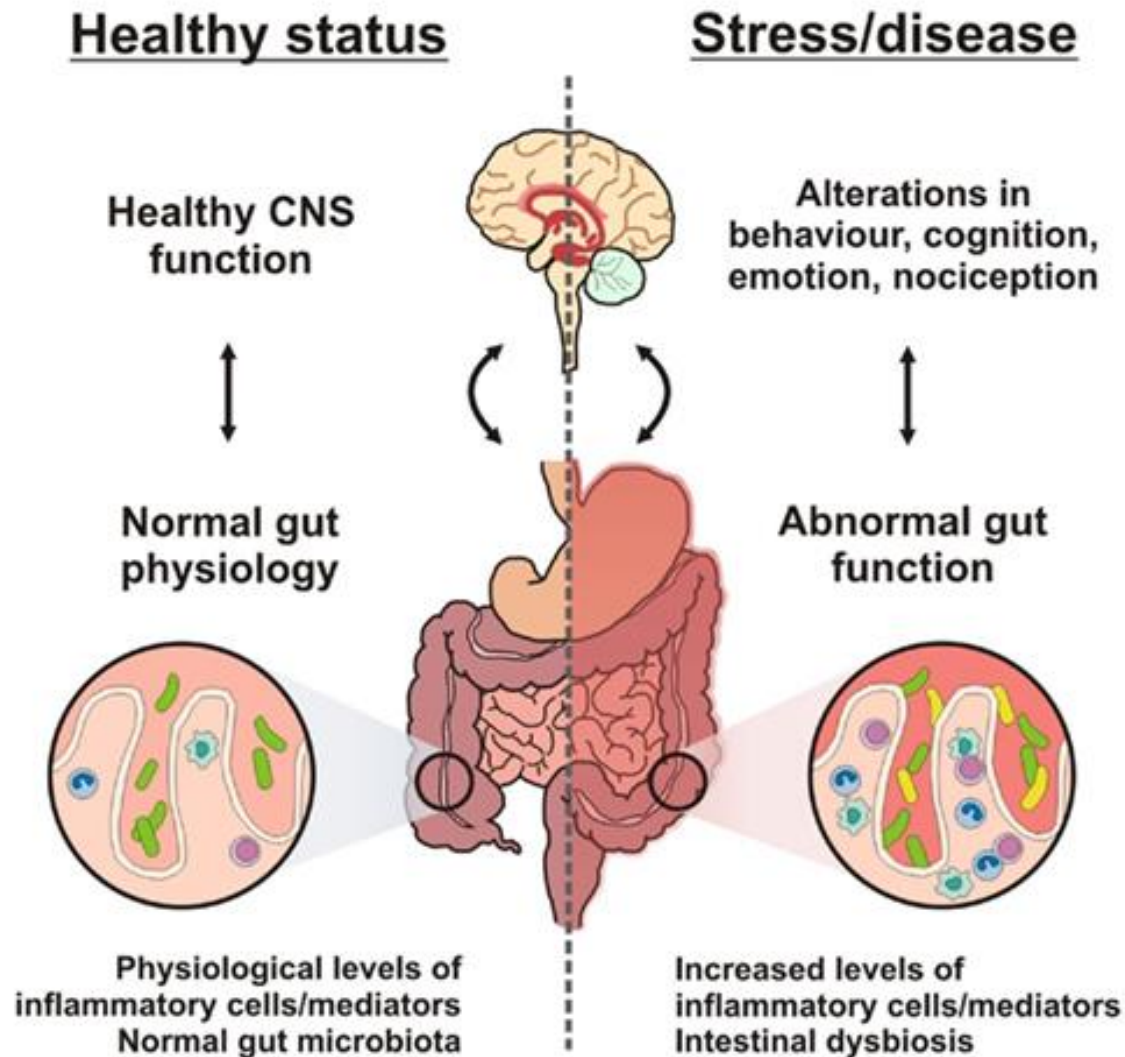
A súlyos obezitás hátterében dysbiosis?

Obese people differ by gut bacterial gene counts, species and enterotypes



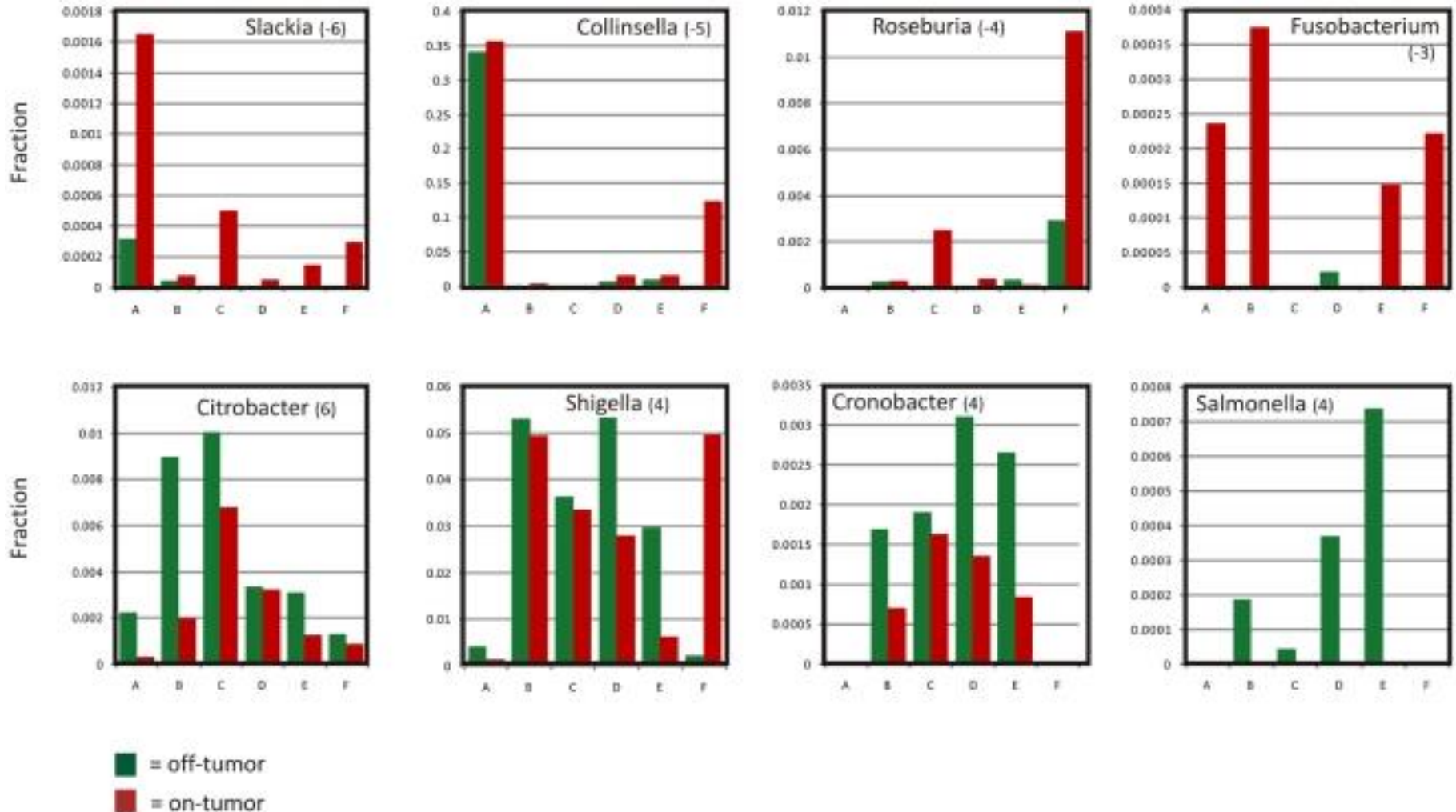
Ok vagy okozat?

Központi idegrendszer és a mikrobiom



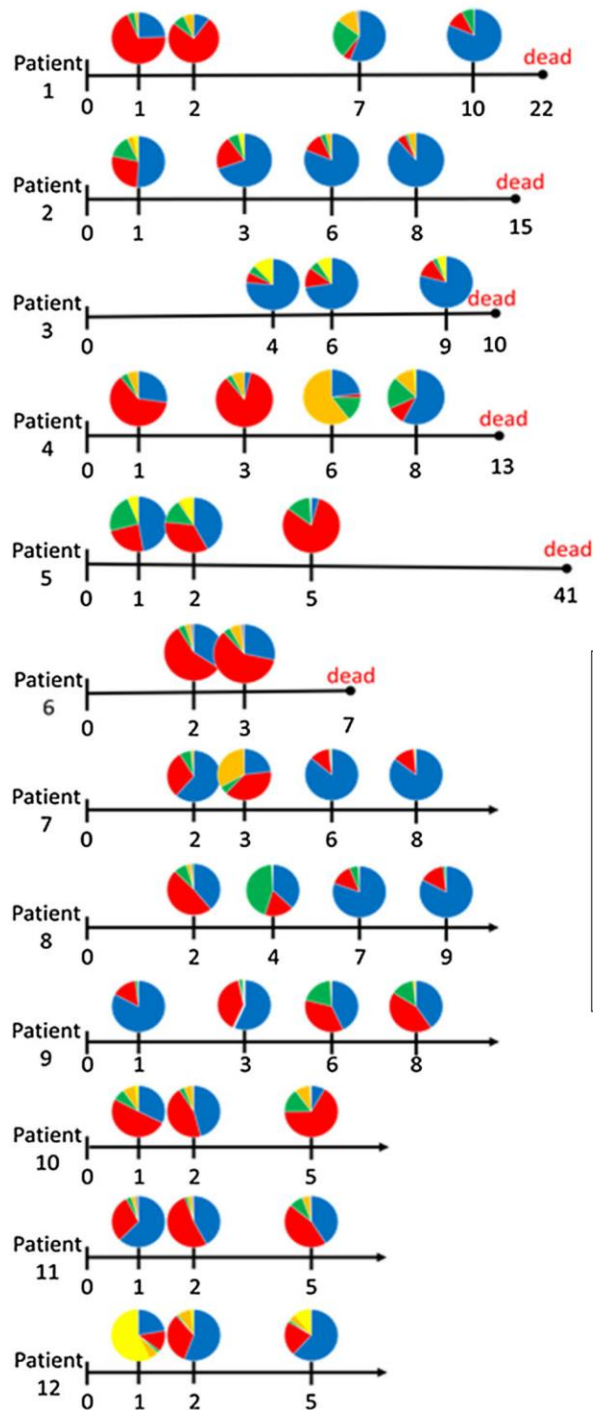
It has long been known that the colonization of gut flora is related to the stress response of the hosts, changing their states of anxiety and exploratory behavior.

Microbiom és a colorectalis carcinoma (CRC)



SEPSIS

A bél flóra törzs szintű taxonómiai összetétel változása kritikus betegekben (metagenomikai analízis)



- A Bacteroidetes/Firmicutes (B/F) arány összefügg a kimenetellel
- A túlélők közt egynél sem volt a B/F arány >10 vagy < 0.1 .
- Diverzitás csökken
- Pathogén törzsek szaporodnak

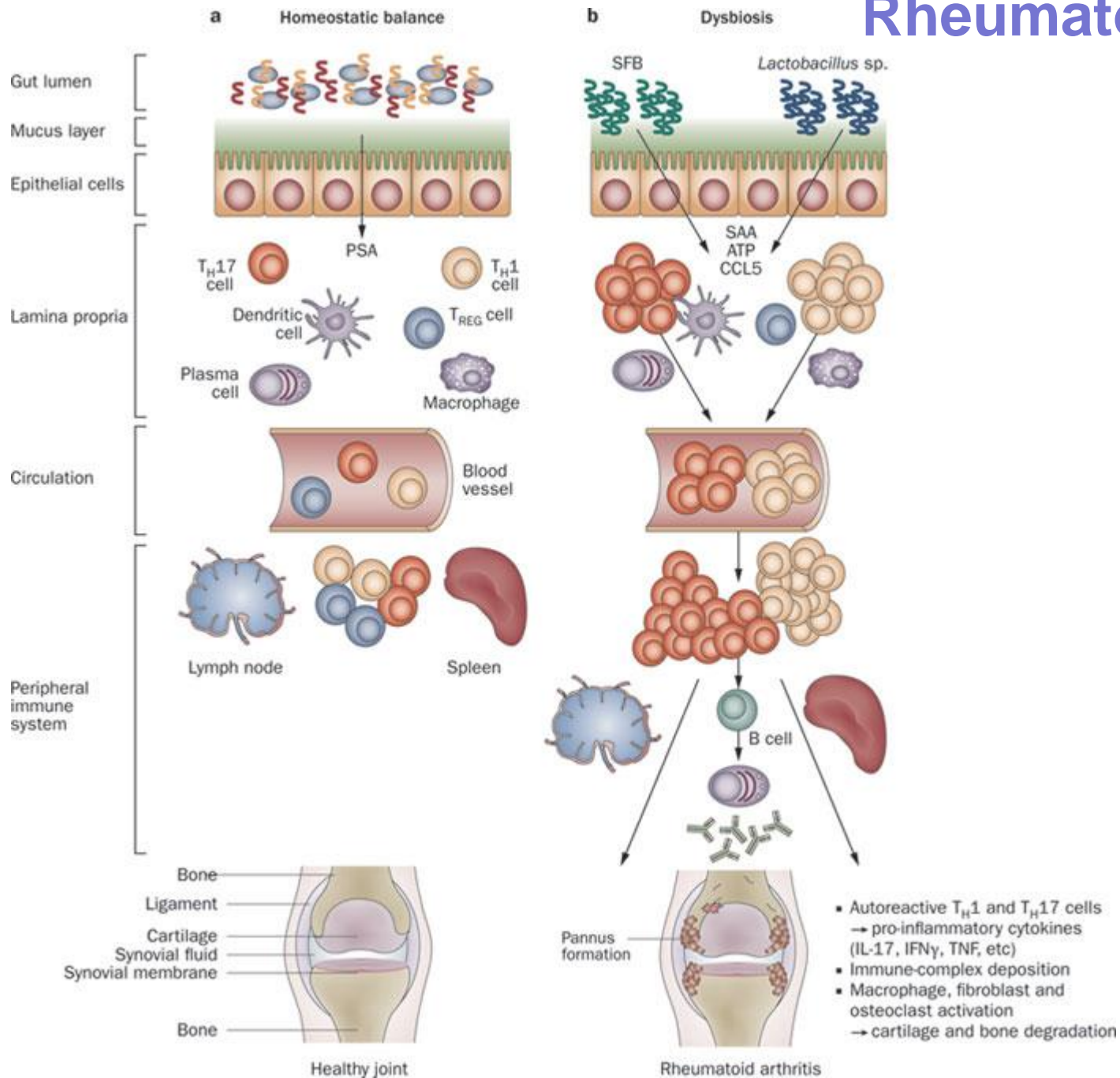
INSULIN FÜGGŐ (TYPE 1) DIABETES

Non-obese diabetic (NOD) egér modell (type 1 diabetes, T1D)

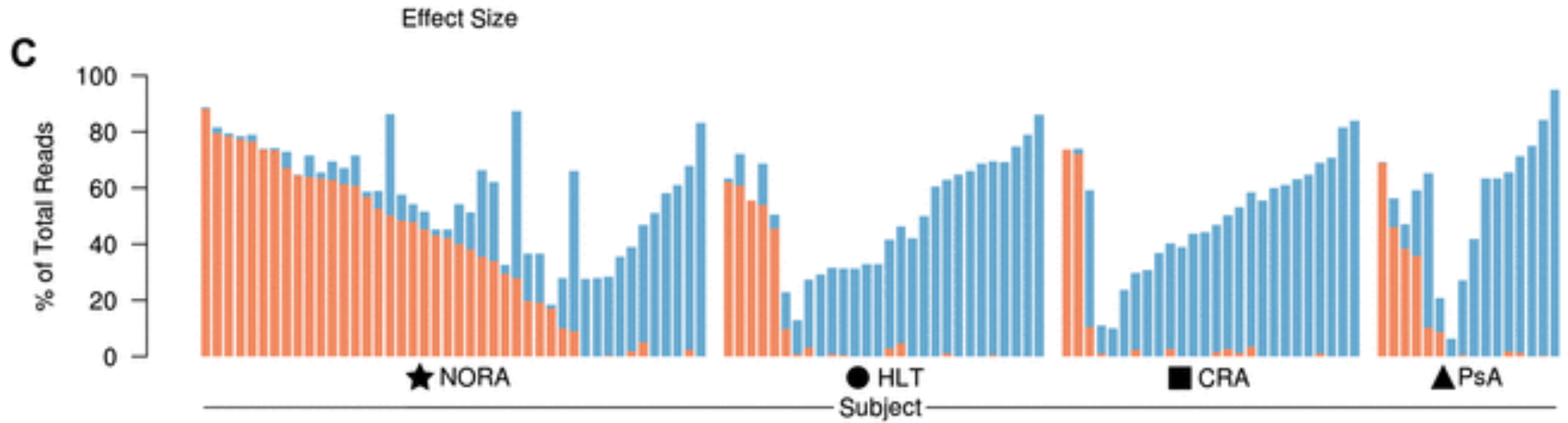
- Commensalis baktériumok hímeekben emelik az androgén hormon szintet,
- Hímeekben védelem T1D ellen;
- Hímekek bél mikrobiomja nőstényekben csökkenti a T1D-t
- Germ-free (steril) hímekek mikrobiomja nem működik;
- Androgén receptor antagonistákkal a védelem felfüggeszthető

Nature, Science, 2013-2014

Rheumatoid arthritis



Prevotella dominancia a kezeletlen arthritis-ben



Prevotella



Bacteroides

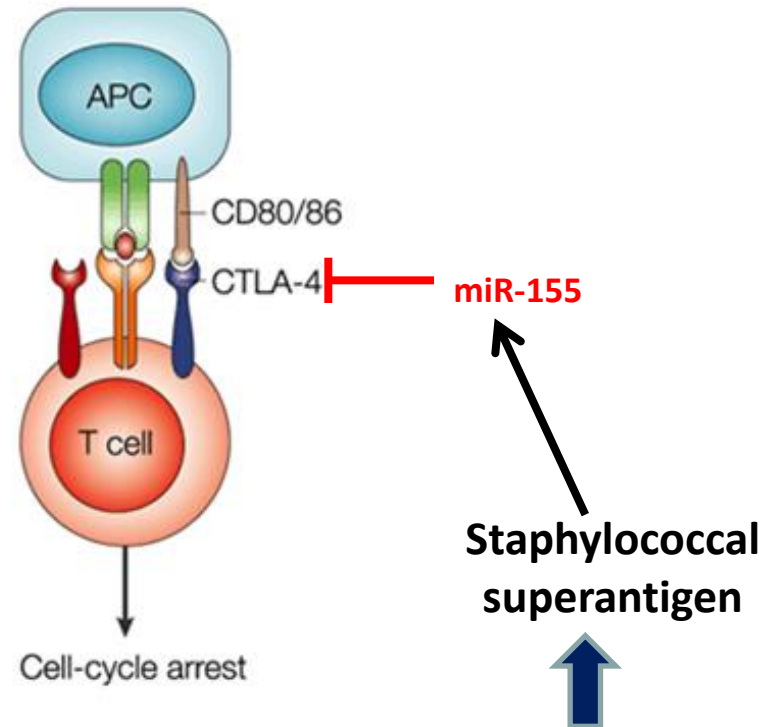
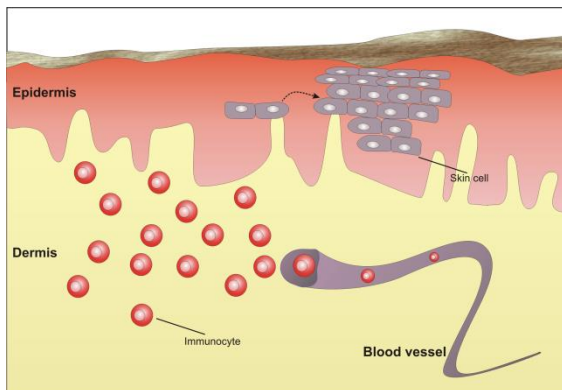
Mikrobiom és allergia

Periodic changes in gut microbiota in **allergic patients** during the pollen season

Probiotic bacterial culture was beneficial in preventing the symptoms



atopic dermatitis



Elevated T cell proliferation
by miRNA155 inhibiting
CTLA-4

**DISTURBED MICROBIOME
BALANCE**

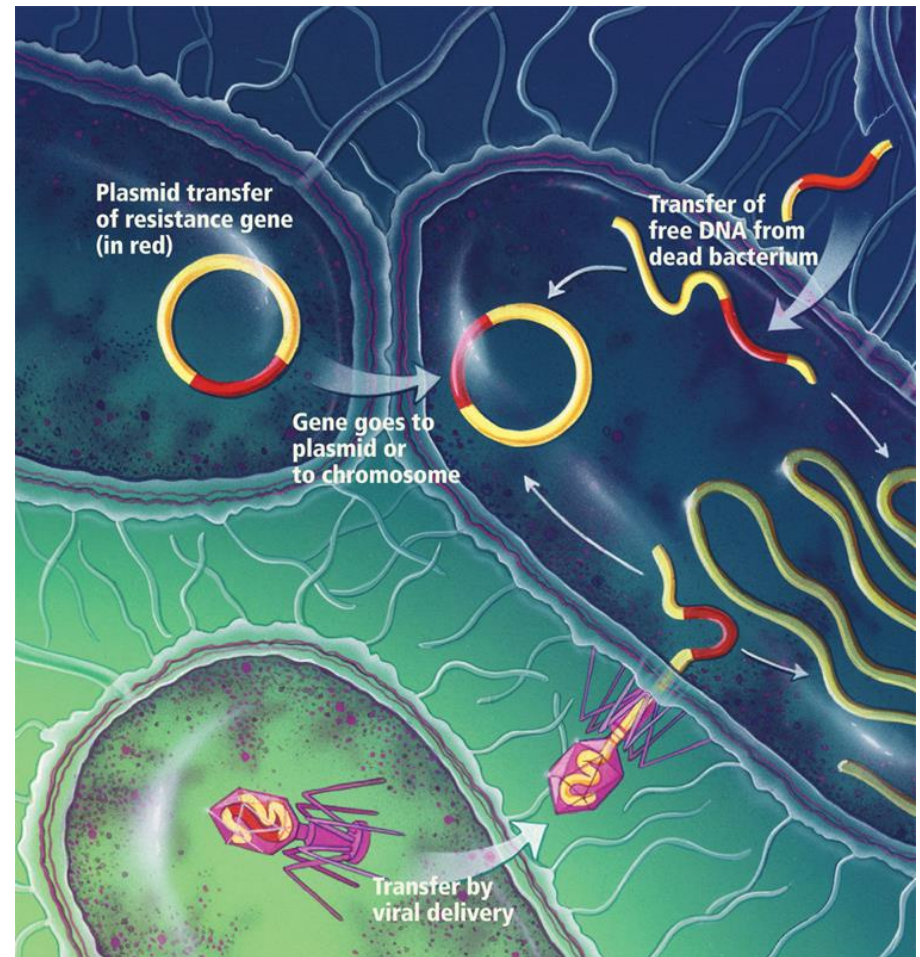
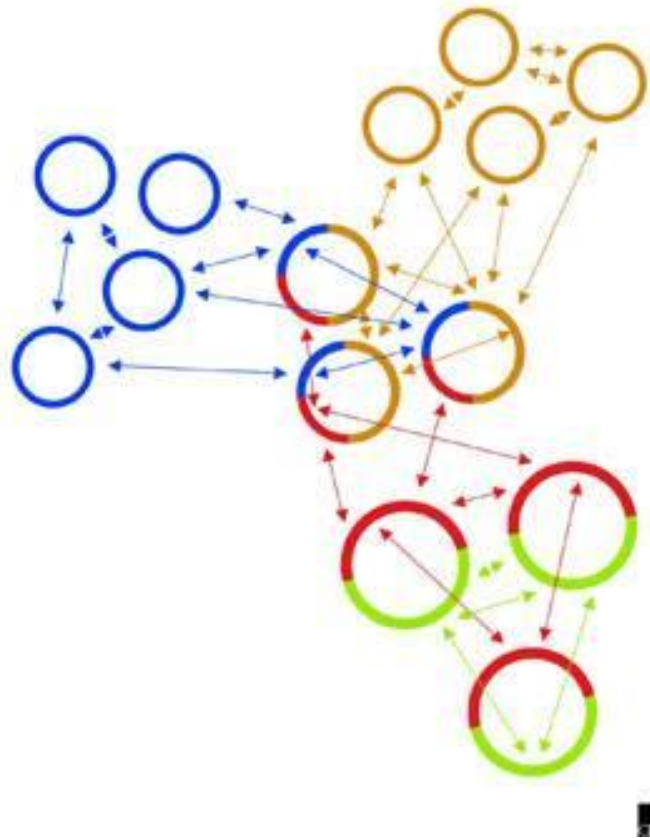
Communicating microbiomes

quorum sensing

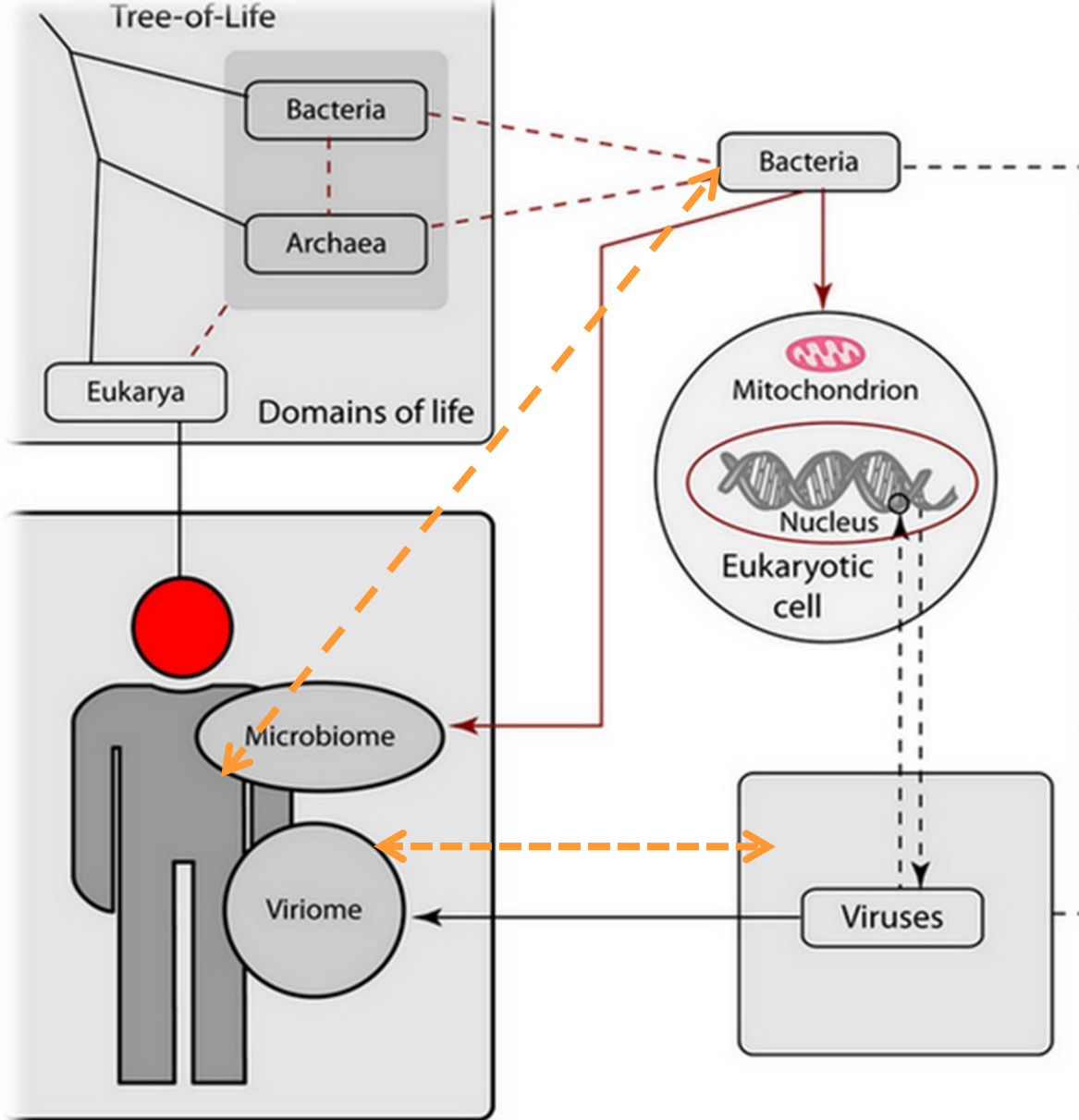


*

i.e. N butyryl-homoserine lacton, Br-furanon,e N 3-oxo-dodecanoil-HL, etc. metabolites



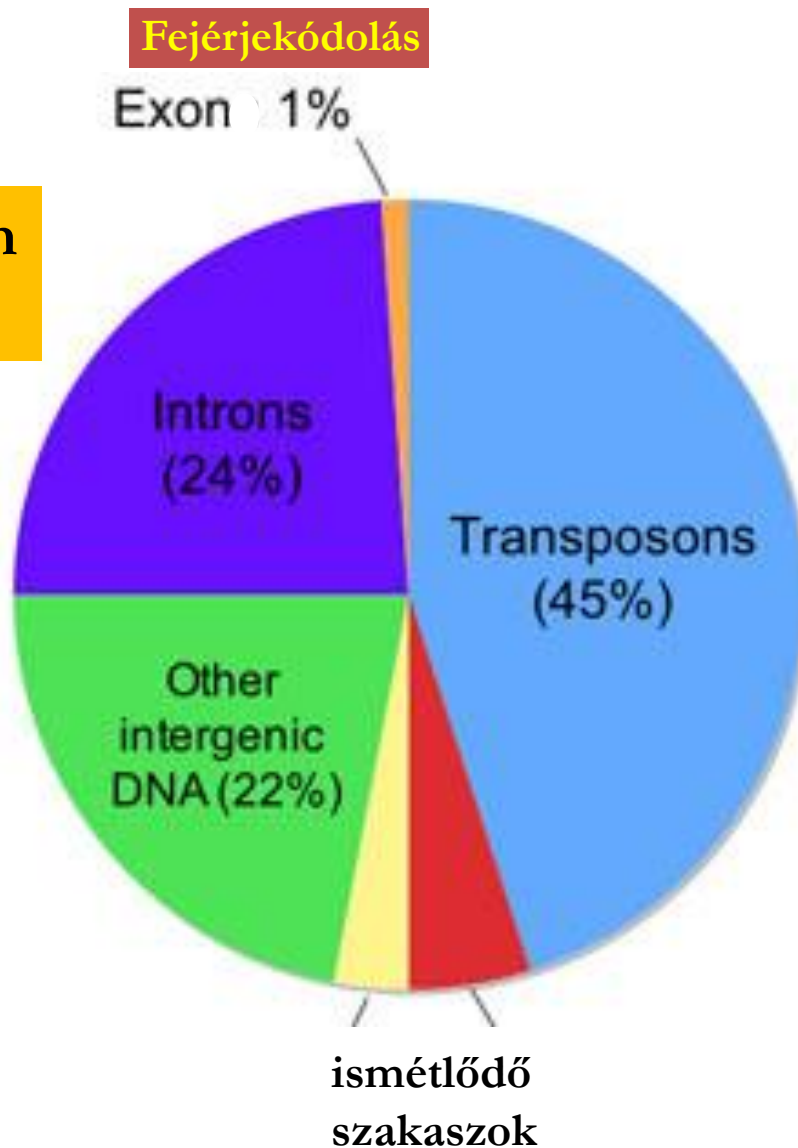
Horizontal gene transfer can produce organisms effectively belonging to several species at once. Each circle represents an individual genome with the arrows representing the transfer of genetic material. The all-blue, all-gold and red/green circles represent genomes from three different bacterial groups that might be designated species



Van-e közvetlen horizontális géntranszfer ?



**A (emberi) genom
misztériuma**

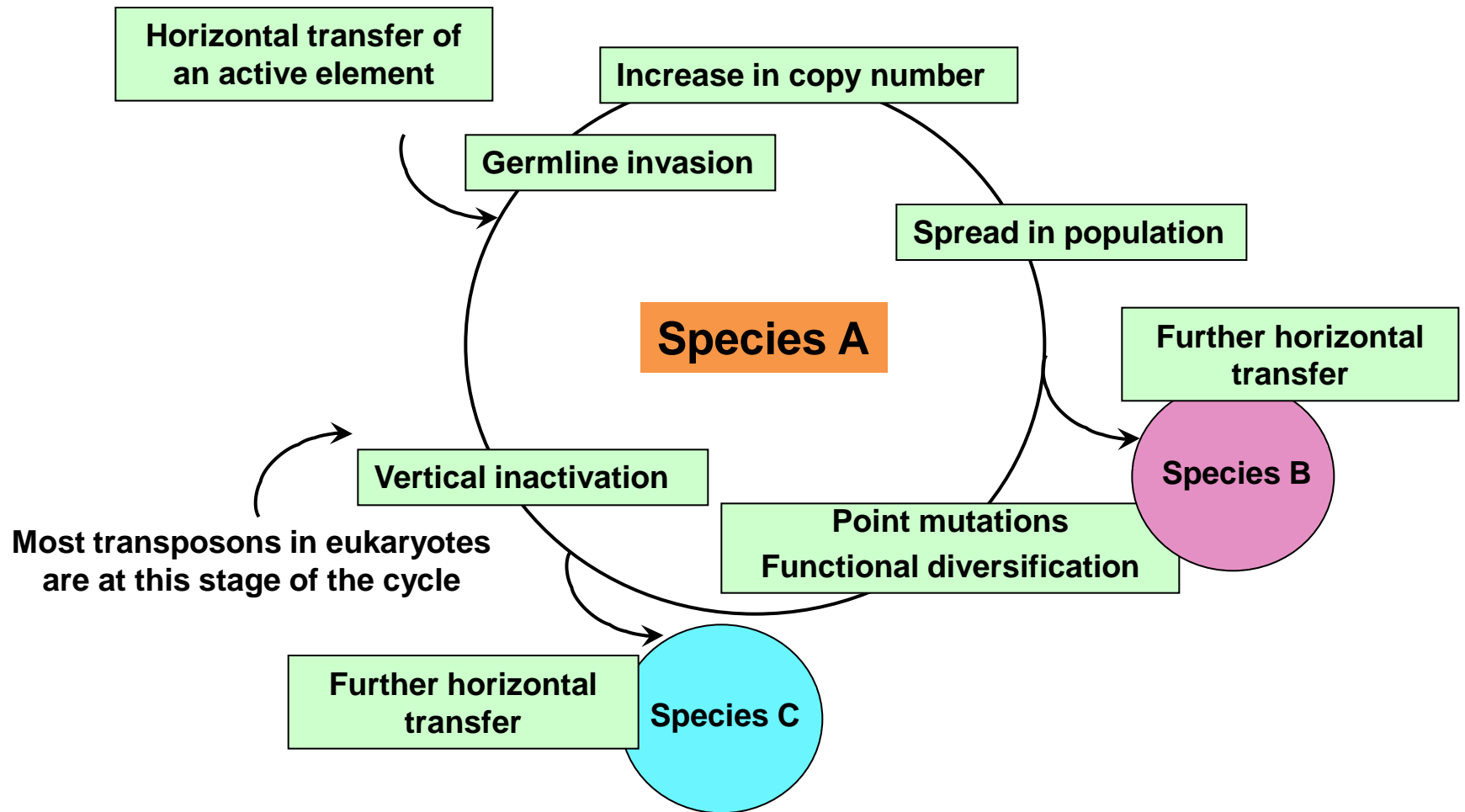


**Az emberi genom
99%-a „szemét”?**

**Mobilis, „ugráló”
elemek?**

ismétlődő
szakaszok

The Life-Cycle of Transposons (evolúciós modell)



Izsvák Zsuzsa ábrája

Mikrobiom és a “globalizáció”

Clement és társai : "The microbiome of uncontacted Amerindians." Science Advances 1, no. 3 (2015): e1500183.

A venezuelai Yanomami bennszülött indián törzset vizsgáltak, akik a nyugati civilizációtól elzárva félnomad, vadászó-gyűjtögető életmódot folytatnak. A törzs az Amazonas-menti őserdő rezervátumában él, tagjai korábban semmilyen dokumentált gyógyszerkészítményt vagy szintetikus antibiotikum kezelést nem kaptak, így egyedülálló módon képviselik a pre-antibiotikus korszakot.

-sokszínűbbnek

-száj vízöblítése

-dohányrágás

-antibiotikum érzékenység -a vizsgált bennszülött populáció

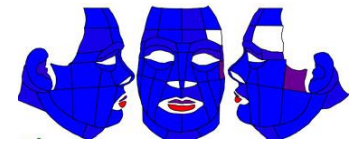
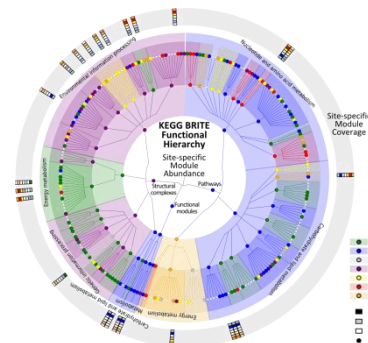
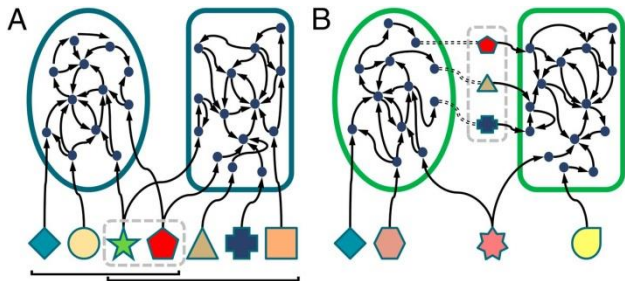
tagjai korábban nem érintkeztek semmilyen mesterséges antibiotikummal, baktériumflórájuk mégis 28 szintetikus vagy fél-szintetikus antibiotikum rezisztencia gén negyedik generációs cefalosporin ellen

A mikrobiom a korábbi antibiotikum-használattól függetlenül a humán flóra jellegzetessége.

A vizsgálat számos kérdést vet fel a globalizáció és a nyugati életvitel baktérium flórára gyakorolt hatásáról

TESTÜNK: ÖKOSZISZTÉMA

- ❑ A mikróbák nagy szám- és DNS-beli túlsúlyban vannak-
- ❑ „Ártatlan szemlélői” vagyunk a patogén és apatogén mikróbák küzdelmének?
- ❑ Milyen szinten folyik a „párbeszéd”
- ❑ Ok? okozat?
- ❑ Horizontális géntranszfer a mikróbák és a sejtjeink között?
- ❑ Új „antibiotikum” –éra következik?





**“Ne érezd magad magányosnak, az egész univerzum
benned van.”**

Jalāl ad-Dīn Muhammad Rūmī