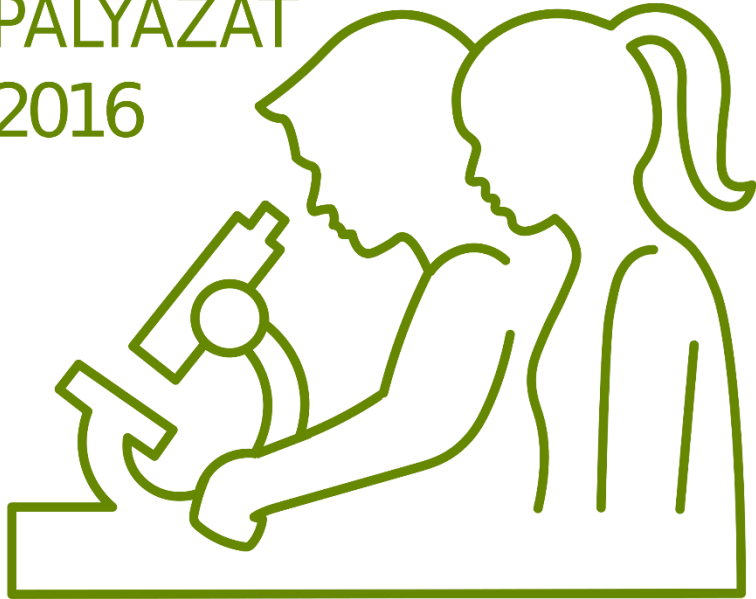


MTA SZAKMÓDSZERTANI  
PÁLYÁZAT  
2016



MIKROKOZMOSZ

# AZ EMBER NORMÁL FLÓRÁJA A MIKROBIOM

SPENGLER GABRIELLA

SZTE-ÁOK ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI ÉS IMMUNBIOLÓGIAI INTÉZET

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TANTÁRGY-PEDAGÓGIAI KUTATÁSI PROGRAM

MTA-SZTE MIKROBIOLÓGIA ÉS EGÉSZSÉGNEVELÉS SZAKMÓDSZERTANI KUTATÓCSOPORT

# BEVEZETÉS

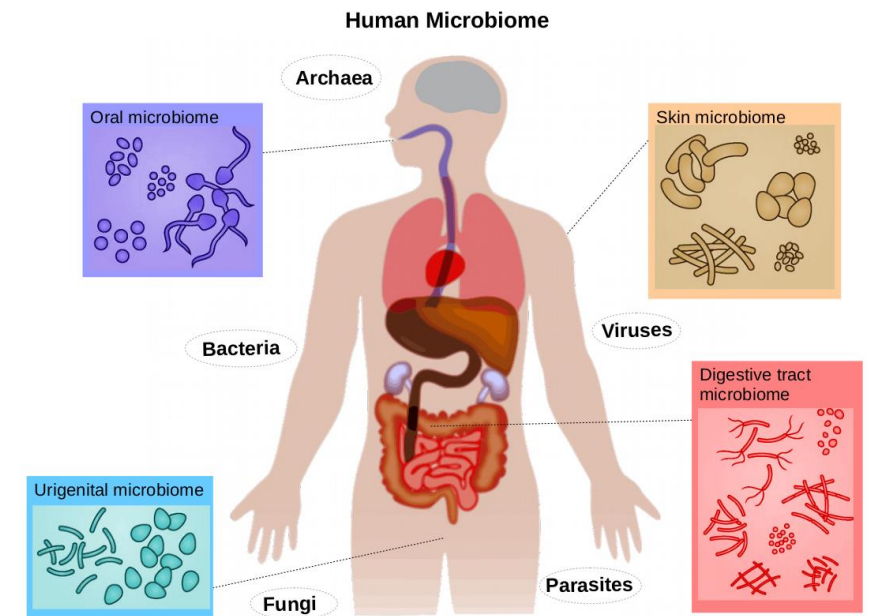
- Emberi test: 500-1000 baktériumfaj → minden törzs több ezernyi génnel rendelkezik, így nagyobb genetikai diverzitású és flexibilisebb, mint az emberi genom
- Becslés: 1,3 baktérium jut 1 emberi sejtre\*
- 1000 faj: 2000 gén fajonként → 2 000 000 bakteriális gén (ember: 20 000 gén)

- **Mikrobióta:**

meghatározott helyen jelenlévő mikroorganizmusok összessége

(pl. bél mikrobióta, bőr mikrobióta)

- **Mikrobiom:** mikróbák összeségének genetikai állománya



# A NORMÁL FLÓRA SZABÁLYOZÁSA

- GAZDA részéről:
  - Hőmérséklet: 32 °C a külső bőrfelületeken, 37 °C a test belsejében
  - Nedvesség: nedvesebb területeken gyorsabb növekedés (gyomor-béltraktus, hónalj)
  - Tápanyag: a gazdaszervezettől közvetlenül vagy anyagcseretermékek útján (életmód, étkezési szokások szerepe)
  - Oxigén parciális nyomása: anaerob és aerob baktériumok aránya
  - pH: gyomor (pH 1); hüvely (pH 4-4,5 – Lactobacillusok tejsav termelése megakadályozza a gombás fertőzéseket); bőr (pH 5,5)

# A NORMÁL FLÓRA SZABÁLYOZÁSA

- BAKTÉRIUMOK kölcsönhatásai:
  - Versengés tápanyagért
  - Anyagcseretermékek gátló hatása (pl.  $H_2O_2$ ,  $H_2S$ , rövidszénláncú zsírsavak): más fajokra mérgezőek lehetnek
  - Bakteriocinek: közvetlenül termelődnek, antibiotikus hatással rendelkeznek (pl. colicin)
  - Anyagcseretermékek további bontása: pl. a tejsavbaktériumok által termelt tejsavat a propionibaktériumok propionsavvá és ecetsavvá alakítják
  - A környezet „méregtelenítése”: kataláz, béta-laktamáz termelése
  - Szinergizmus különböző fajok között: a bakteriális sejtfal alkotórésze, az LPS citokin termelést váltanak ki, viszont ha több faj is jelen van, csökkent mértékű ez a reakció (pl. *Bacteroides* és *E. coli* kevert populáció esetén)

# FAJOK

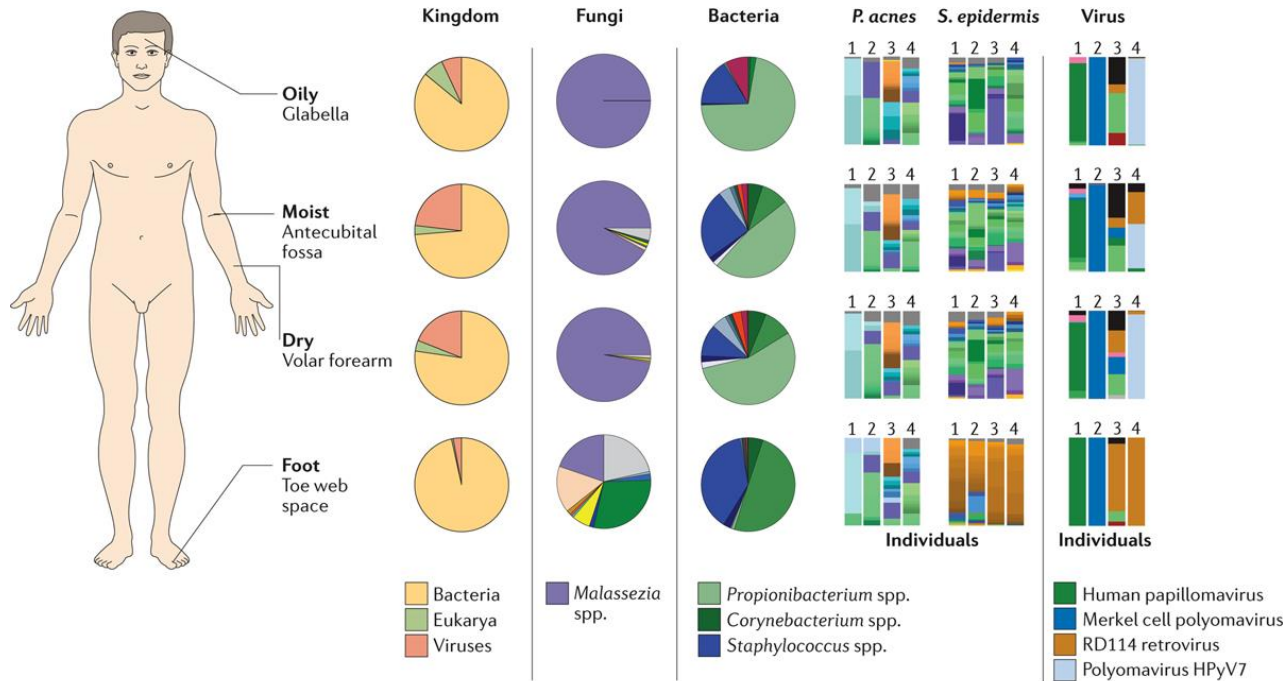


Table 1 | Top ten abundant bacterial, eukaryotic and viral species that are present by physiological grouping of sites

Dry*	Moist†	Sebaceous‡	Foot§
<b>Bacteria</b>			
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Corynebacterium simulans</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Corynebacterium fastidiosum</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Corynebacterium afermentans</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	<i>Corynebacterium afermentans</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Enhydrobacter aerosaccus</i>	<i>Corynebacterium kroppenstedtii</i>	<i>Corynebacterium simulans</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Corynebacterium simulans</i>	<i>Corynebacterium amycolatium</i>	<i>Corynebacterium resistens</i>
<b>Eukarya</b>			
<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia globosa</i>	<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia restricta</i>
<i>Malassezia globosa</i>	<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia globosa</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Aspergillus tubingensis</i>	<i>Tilletia walkeri</i>	<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Malassezia globosa</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Aureoumbra lagunensis</i>	<i>Pyramimonas parkeae</i>
<i>Zymoseptoria tritici</i>	<i>Pyramimonas parkeae</i>	<i>Tilletia walkeri</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Parachlorella kessleri</i>	<i>Pycnococcus provasolii</i>	<i>Parachlorella kessleri</i>
<i>Epidemophyton floccosum</i>	<i>Aspergillus tubingensis</i>	<i>Gracilaria tenuistipitata</i>	<i>Aspergillus tubingensis</i>
<i>Pyramimonas parkeae</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>	<i>Pyramimonas parkeae</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>
<i>Nannizzia nana</i>	<i>Nephroselmis olivacea</i>	<i>Parachlorella kessleri</i>	<i>Gracilaria tenuistipitata</i>
<i>Parachlorella kessleri</i>	<i>Cyanophora paradoxa</i>	<i>Leucocytozoon majoris</i>	<i>Nephroselmis olivacea</i>
<b>Viruses</b>			
<i>Molluscum contagiosum virus</i>	<i>Molluscum contagiosum virus</i>	<i>Propionibacterium phage</i>	<i>Propionibacterium phage</i>
<i>Propionibacterium phage</i>	<i>Propionibacterium phage</i>	<i>Molluscum contagiosum virus</i>	<i>Merkel cell polyomavirus</i>
<i>Merkel cell polyomavirus</i>	<i>Polyomavirus HPyV6</i>	<i>Merkel cell polyomavirus</i>	<i>Alphapapillomavirus</i>
<i>Polyomavirus HPyV7</i>	<i>Merkel cell polyomavirus</i>	<i>Polyomavirus HPyV6</i>	<i>Human papillomavirus (μ)</i>
<i>Acheta domestica densovirus</i>	<i>Polyomavirus HPyV7</i>	<i>Human papillomavirus (γ)</i>	<i>Human papillomavirus (β)</i>
<i>Human papillomavirus (β)</i>	<i>Human papillomavirus (β)</i>	<i>Human papillomavirus (β)</i>	<i>Pseudomonas phage</i>
<i>Actinomyces phage</i>	<i>Acheta domestica densovirus</i>	<i>Acheta domestica densovirus</i>	<i>Staphylococcus phage</i>
<i>Simian virus</i>	<i>Human papillomavirus (γ)</i>	<i>Staphylococcus phage</i>	<i>RD114 retrovirus</i>
<i>Streptococcus phage</i>	<i>Staphylococcus phage</i>	<i>Gammapapillomavirus HPV127</i>	<i>Molluscum contagiosum virus</i>
<i>Stenotrophomonas phage</i>	<i>Actinomyces phage</i>	<i>Enterobacteria phage</i>	<i>Stenotrophomonas phage</i>

Nature Reviews | Microbiology

\*Hypothenar palm, volar forearm. †Nare, antecubital fossa, inguinal crease, interdigital web, popliteal fossa. ‡Alar crease, cheek, glabella, external auditory canal, manubrium, retroauricular crease, occiput, back. §Toe web space, toenail, plantar heel<sup>23</sup>.

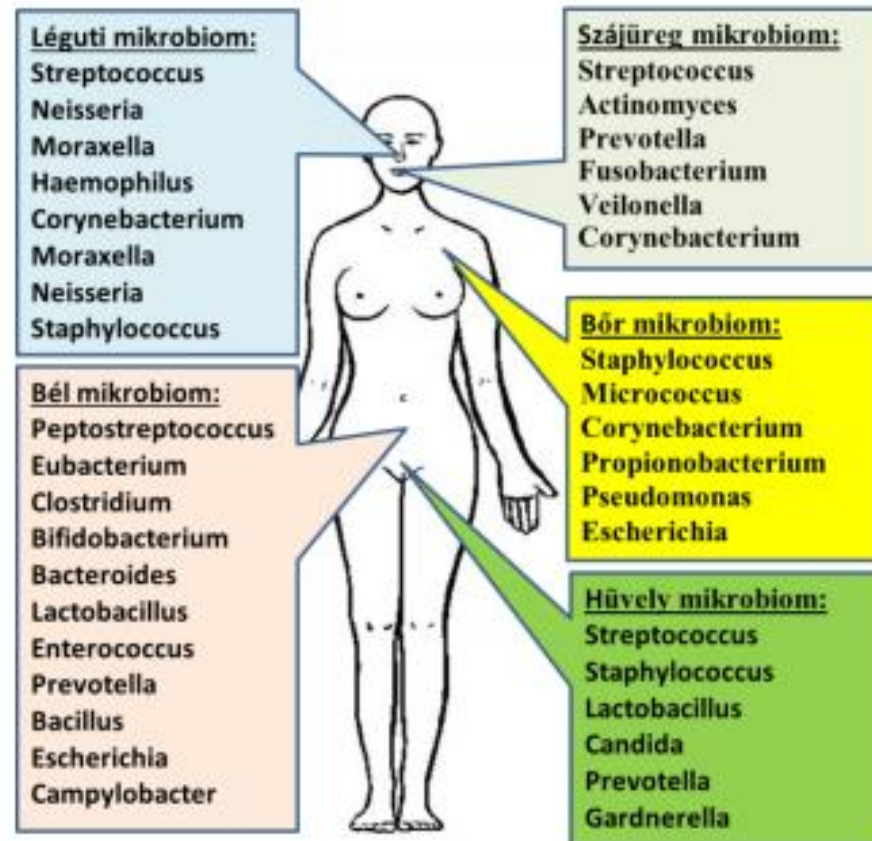
# NORMÁL FLÓRA EMBERNÉL

Testtáj	Flóra
Likvor, húgyhólyag, méh, középfül, orrmelléküregek	steril
Bőr, húgycső, külső hallójárat, orrüreg	Propionibacterium, koaguláz negatív Staphylococcusok, Corynebacteriumok
Száj	Streptococcusok, Neisseria, Moraxella, élesztő
Íny, mandula	Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Actinomyces, spirochaeták
Orrüreg	Streptococcusok, Neisseria, Moraxella; előfordulhat <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Haemophilus, <i>Neisseria meningitidis</i> , anaerobok
Nyelőcső	átmenetileg a száj flórája
Gyomor	Átmeneti (étkezések)

# NORMÁL FLÓRA EMBERNÉL

Testtáj	Flóra
Vékonybél	Felső része steril, alsó részén vastagbél flórájához hasonló
Vastagbél	Bacteroides, Eubacteriumok, anaerob coccusok, bifidobaktériumok, Clostridiumok, Lactobacillusok, Enterococcus, enterobaktériumok
Vastagbél (szoptatás idején)	Bifidobaktériumok, Lactobacillusok, Streptococcus
Hüvely (pubertás, menopauza után)	Bőr- és vastagbél flóra
Hüvely (szexuálisan aktív kor)	Lactobacillusok, alfa-hemolizáló Streptococcusok, élesztő, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus, koaguláz-negatív Staphylococcusok

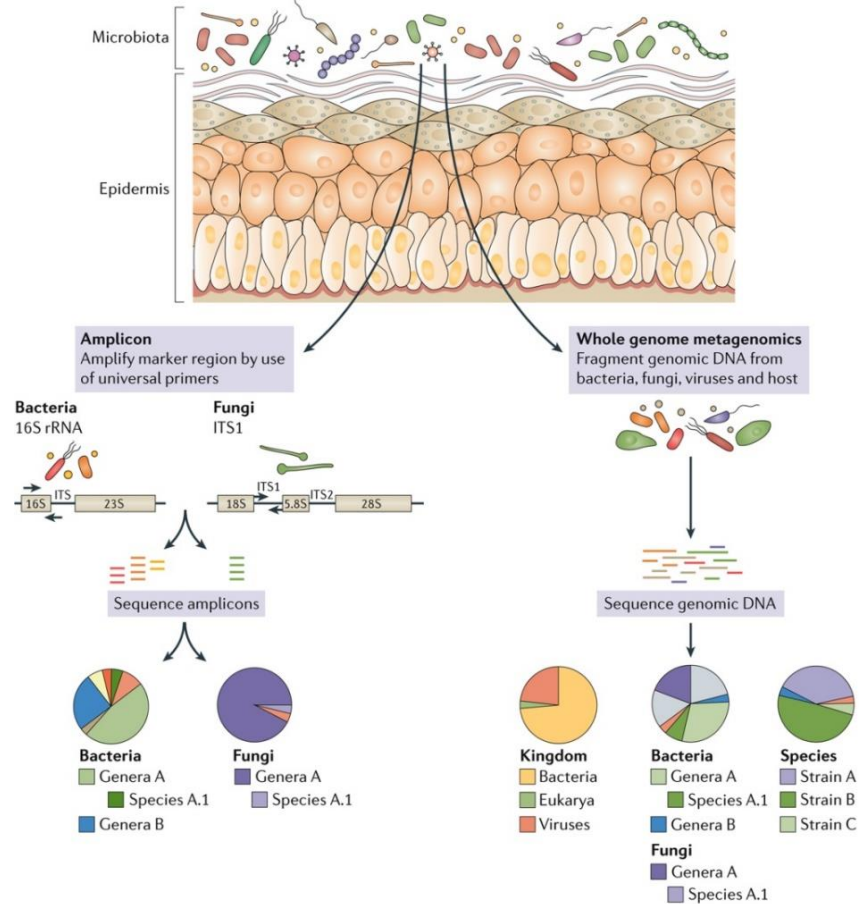
# NORMÁL FLÓRA EMBERNÉL



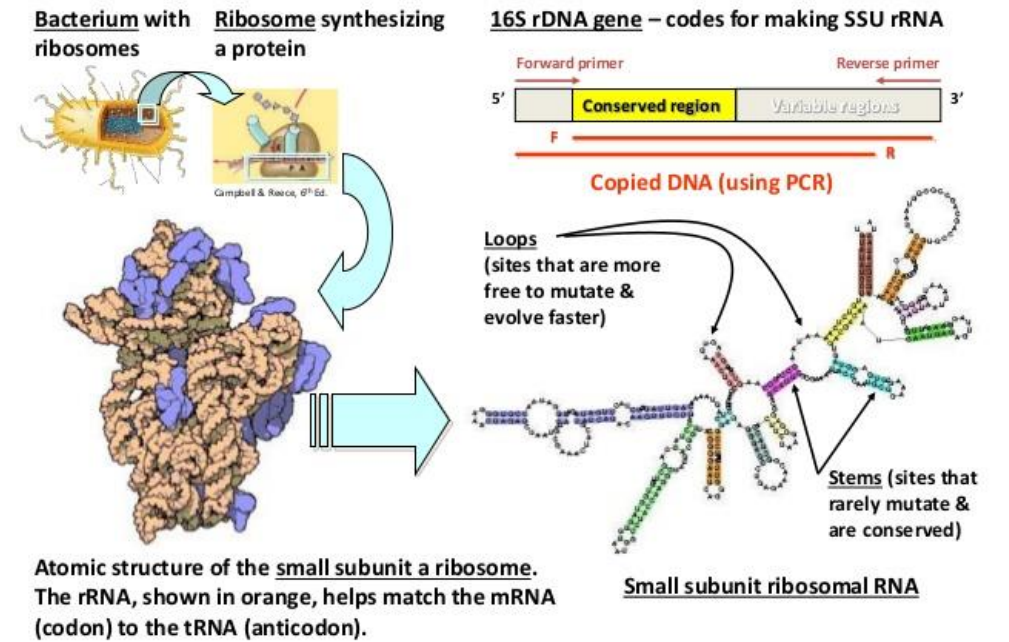


# VIZSGÁLATI MÓDSZER

## Metagenomika, 16S-rDNS vizsgálata



## Use of primers to copy the 16S rDNA gene in bacteria

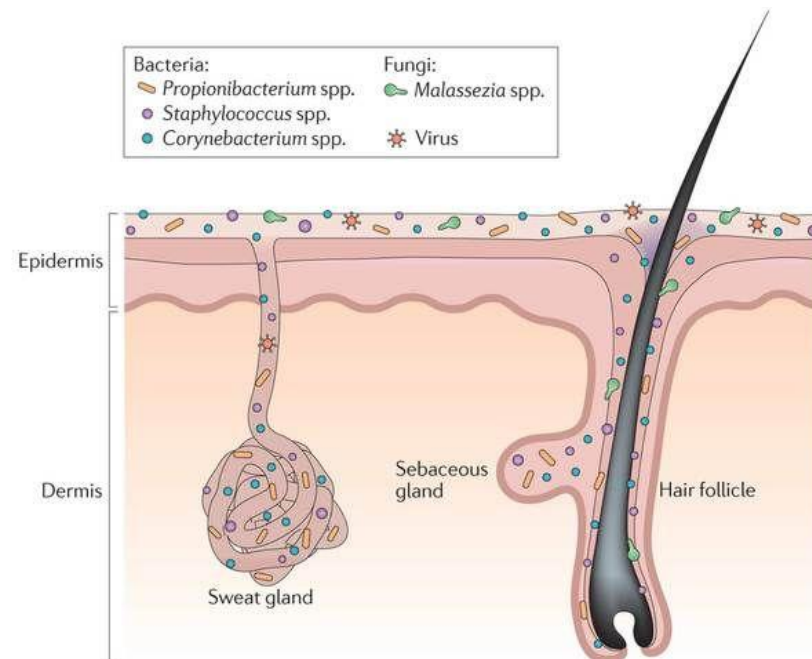


# A NORMÁL FLÓRA HATÁSAI

- Immunrendszer fejlődése: kísérleti állatoknál a bélflóra hiánya immunhiányos betegségekhez vezet
- Ökológiai egyensúly fenntartása: kolonizációs rezisztencia → a patogén baktériumok nem, vagy csak átmenetileg tudnak megtelepedni a gazdaszervezetben (de: antibiotikum terápia)
- Fertőző forrás: immunszupprimált embereknél vagy invazív kezelés után a normál flóra tagjai fertőzést okozhatnak
- Karcinogenezis: rostszegény táplálkozás során a nagy mennyiségben bevitt állati fehérje és zsír a bélbaktériumok közreműködésével rákkeltő vegyületekké alakulhat

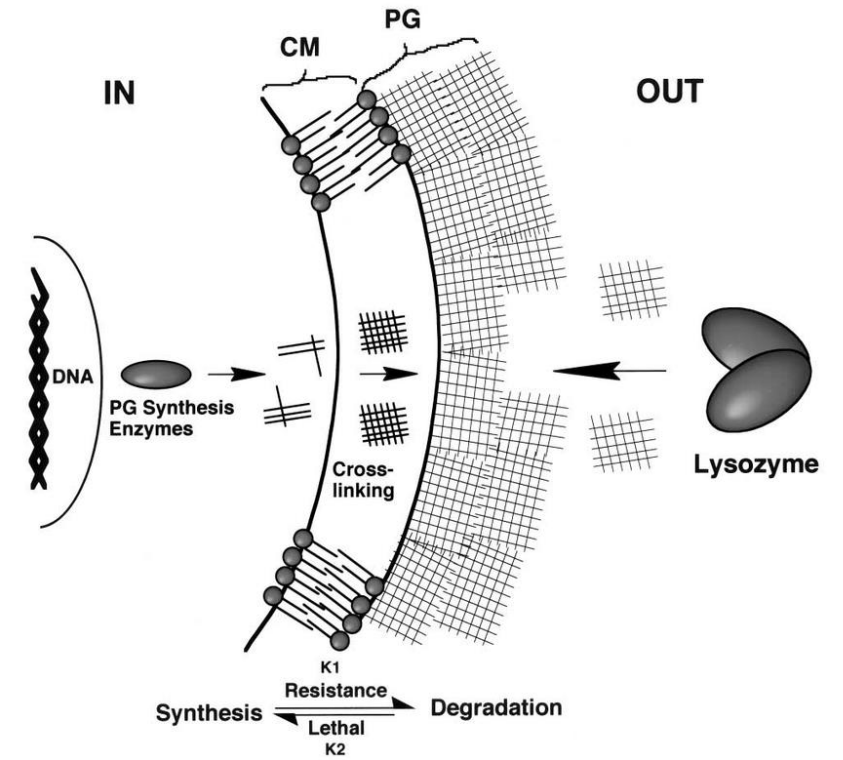
# BŐR

- Összfelület: 2 m<sup>2</sup>
- 1000 baktérium/cm<sup>2</sup>
- Koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok: gyakran katéter fertőzéseknél kórokozó



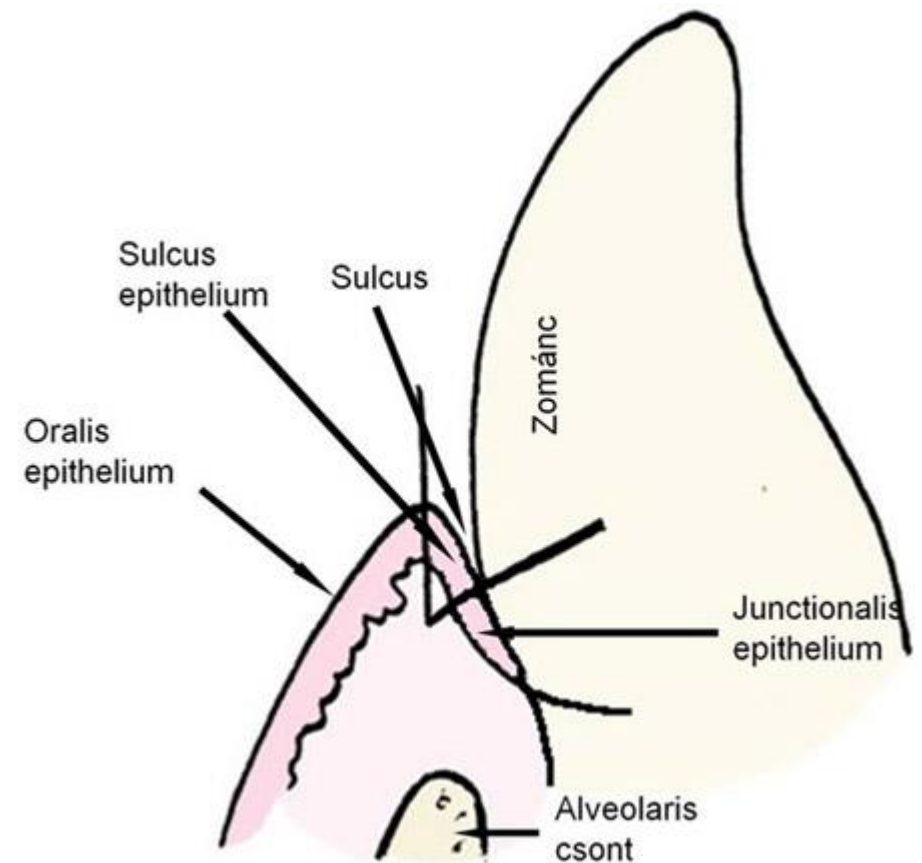
# KÖTŐHÁRTYA

- Coryneform baktériumok
- *Staphylococcus epidermidis*
- Könny: lizozim (baktérium sejtfalet bontja) → védelem



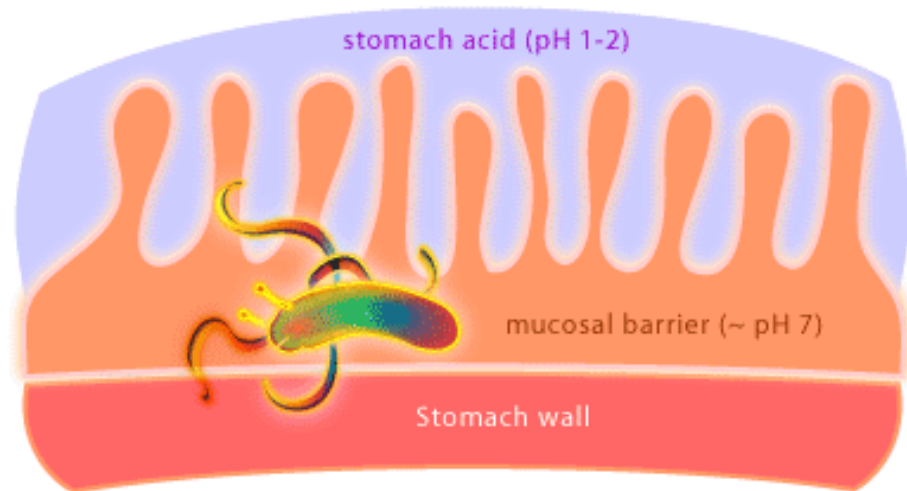
# ORR- ÉS GARATÜREG

- 1 ml nyálban kb. 10<sup>8</sup> baktérium van, sok az alfa-hemolizáló *Streptococcus* és *Neisseria*
- Obligát anaerobok: fogak, íny
- Ínybarázda (sulcus gingivalis): túlnyomórészt anaerobok, alfa-hemolizáló *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Eikenella corrodens*, vibriók, *Capnocytophaga* fajok
- Biofilm a zománCFelszínen: elsőként a viridans streptococcusok közé tartozó *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis* telepszik meg de korai kolonizáló lehet a cariogén *S. mutans*



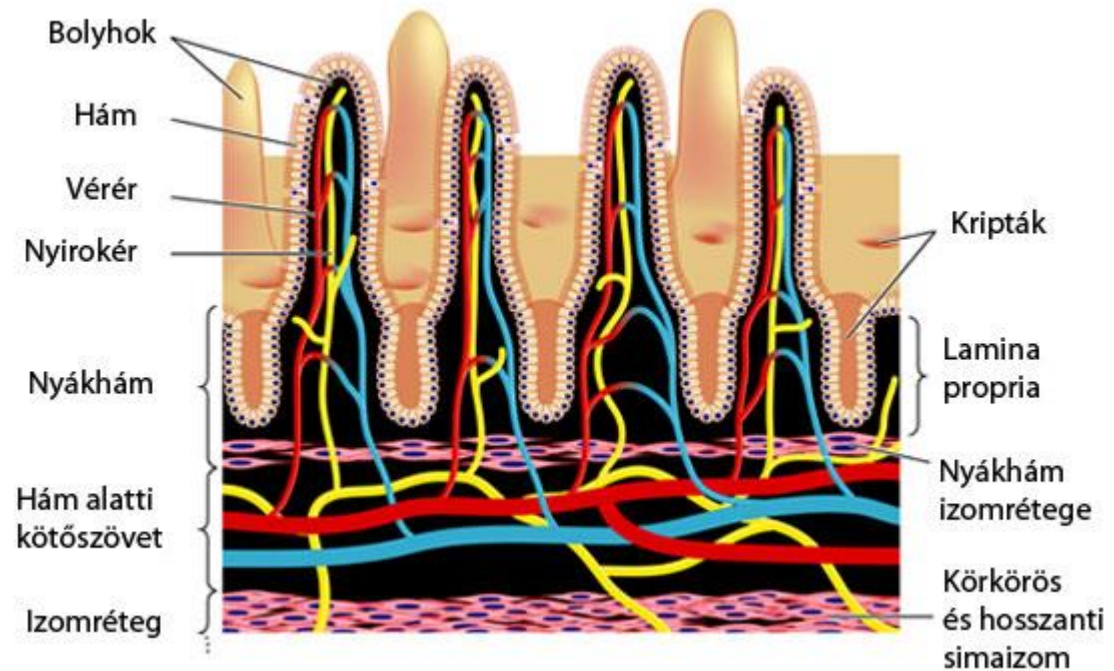
# GYOMOR

- Egészséges embernél a gyomorsav miatt csak átmenetileg találunk itt baktériumokat (táplálék, nyál)
- Mélyebb réteg: *Helicobacter pylori* (savas közeget semlegesíti, ureáz) → patogén
- Ha a gyomor savas kémhatása emelkedik, akkor találunk baktériumokat → fertőzés



# VÉKONYBÉL

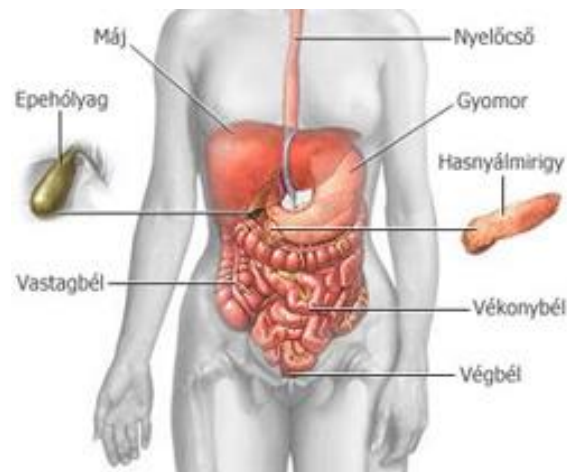
- A normál flóra függ az anatómiai elhelyezkedéstől (bolyhok és kripták között különbség)
- A flórát szabályozza: epesavak, hasnyálmirigy enzimek, nyák, védekező mechanizmusok (GALT és IgA termelés), oxigén mennyisége
- Felső szakasz baktériummentes egészséges embernél (de: gyomorprobléma, epebetegség, operáció – kolonizáció itt is)
- Kaudálisan haladva: Gram-pozitív anaerob pálcák, Fusobacterium, fakultatív anaerob pálcák, Lactobacillus, Clostridium



<https://www.webbeteg.hu/mediatar/emesztorendszer/162/belbolyhok>

# VASTAGBÉL

- Legmagasabb a baktériumok száma:  $10^{12}$ /g széklet
- 500 faj
- 95%-a a baktériumoknak obligát anaerob
- Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium



## Az emberi vastagbél normál flórája

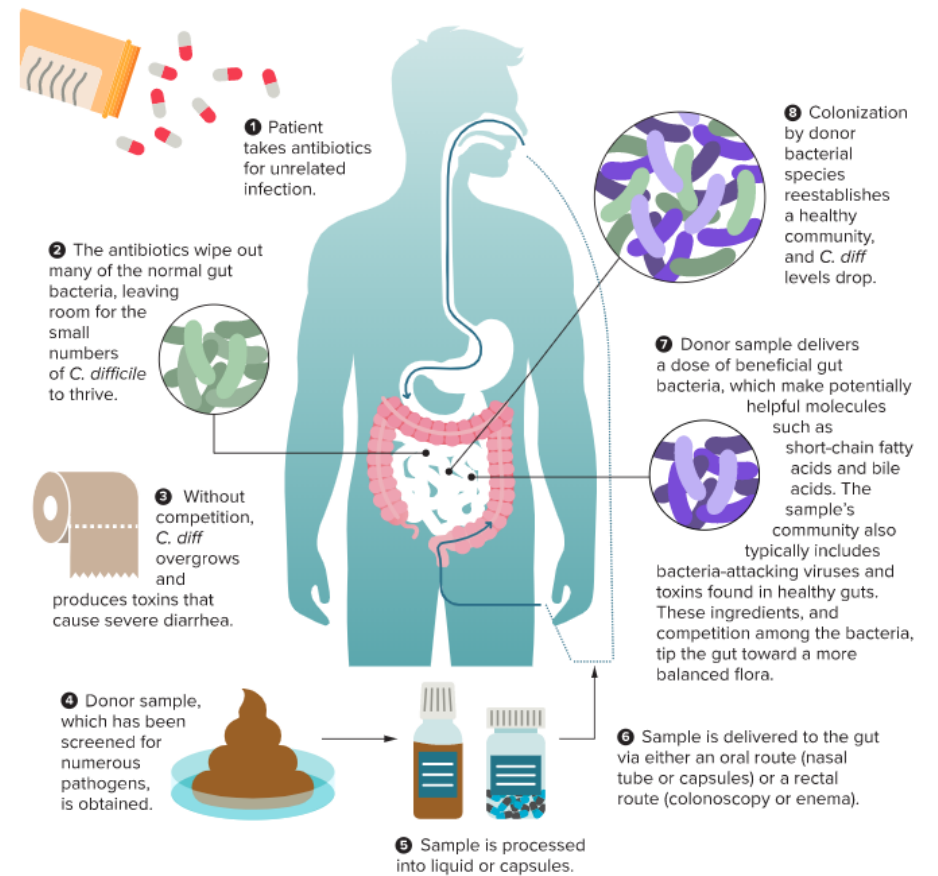
Anaerob (95%)	75%	Bacteroides
		Bifidobacterium
		Eubacterium
	25%	Clostridium
		Anaerob coccusok
		Fusobacterium
Fakultatív anaerob (1%)		Lactobacillus
		Enterobaktériumok
Átmeneti		Enterococcusok
		Pseudomonas
		Bacillus
		élesztő
		protozoon



# SZÉKLET TRANSZPLANTÁCIÓ

- Hosszú távon egészséges változásokat hoz a *Clostridium difficile*vel fertőződött betegek bélbaktérium-flórájában
- Székletet gyűjtenek egészséges donortól, majd azt tisztítják és a recipiens bélrendszerébe juttatják – leggyakrabban kolonoszkópiás úton. A feltételezések szerint az így bejuttatott baktériumok átveszik azoknak a „jó” bélbaktériumoknak a helyét és feladatait, melyek a *C. difficile* túlszaporodása következtében eltűntek a bélrendszerből.

## How a fecal transplant can treat recurring *C. diff* infections

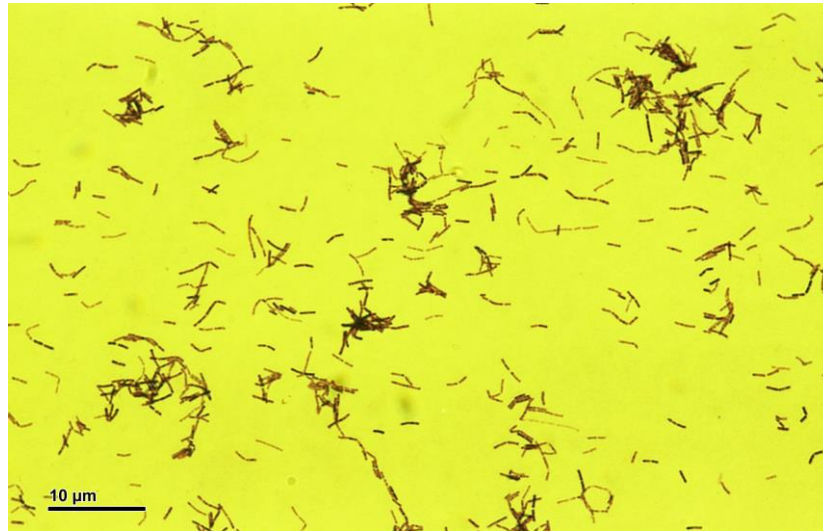


SOURCE: REPORTING BY K. POWELL

KNOWABLE MAGAZINE

# HÜVELY

- Savas pH
- pH emelkedése: egyensúly eltolódása, anaerob baktériumok és élesztők elszaporodása
- Normál flóra: Lactobacillusok (Döderlein-flóra) – *Lactobacillus acidophilus*
  - $H_2O_2$  termelése, amely visszaszorítja az anaerob flórát
  - Epithelsejtekben tárolt glikogén bontása tejsavvá → pH 4-4,5



*Lactobacillus acidophilus*

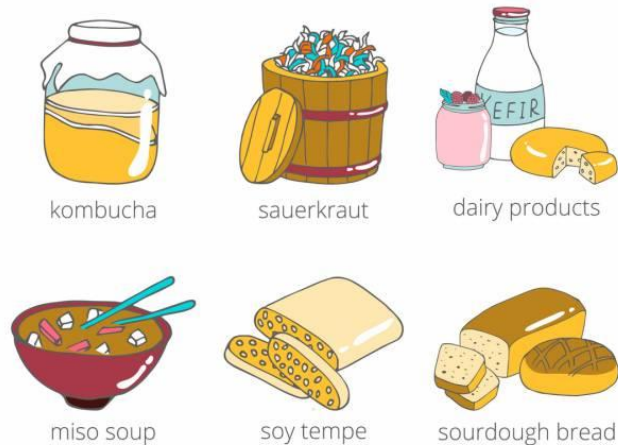
# NORMÁL FLÓRÁT BEFOLYÁSOLÓ ORVOSI BEAVATKOZÁSOK

- **Sebészeti beavatkozás** (iatrogén hatás)
- **Antibiotikum terápia:** pl. antibiotikum-asszociált colitis
  - Pl. clindamycin, fluoroquinolon, cefalosporin terápia után fellépő hasmenés elősegíti a toxintermelő *Clostridium difficile* szaporodását (egészséges embernél igen alacsony számban vannak jelen)
  - Hasi műtétet kísérő antibiotikum terápia: postoperatív enterocolitis (*S. aureus*)
- **Kemoterápia** során fellépő gyulladás a bélrendszerben, vékonybél nyálkahártya határoló funkciója sérül és baktériumok juthatnak a véráramba; immunszuppresszív hatás; fertőzések (Enterobacteriaceae, Streptococcus, élesztő)

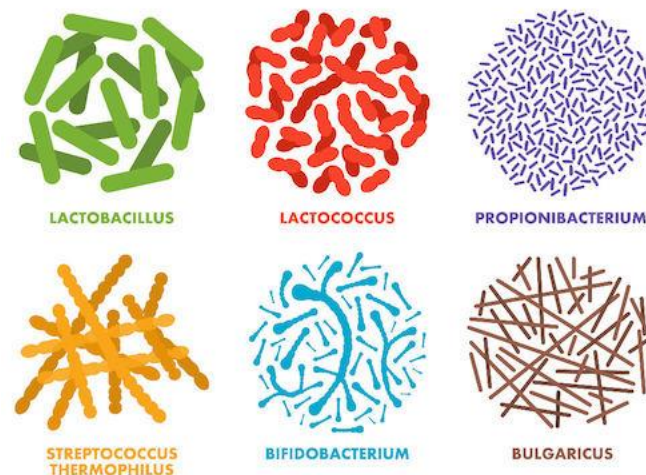
# PROBIOTIKUMOK ÉS PREBIOTIKUMOK

- Probiotikum: jól definiált, élő mikrobiális kultúrák, amelyek sejtalkotói vagy anyagcseretermékei gyógyhatásúak az emberi szervezet számára
- Prebiotikum: polimer, nem reszorbeálható cukrok (pl. oligofruktóz, inulin), amelyek a bélben a jótékony baktériumok (tejsavbaktériumok) szaporodását segítik elő

## PROBIOTIC FOOD



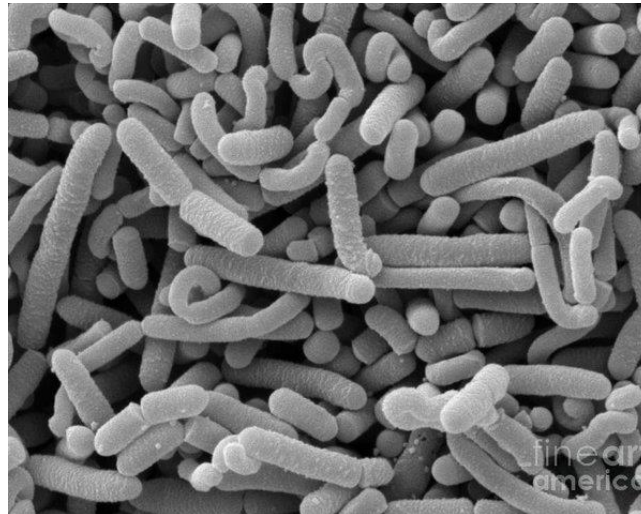
## PROBIOTICS



# PROBIOTIKUMOK CÉLJA

## ▪ 1. Egészséges állapot megőrzése

- Fermentált tejtermékek
- Joghurt: 37 °C-on fermentált tej, Lactobacillusok és Bifidobaktériumok által (élőflórás joghurt)
- Lactobacillus: enterális immunrendszer fejlődését segíti elő, allergiás reakciókat csökkentheti
- *In vitro* körülmények között a citokin gének kifejeződésére is hatással vannak
- Lactobacillus: epesavak dekonjugálása, koleszterinszint csökkentése, protektív hatású szívbetegségekkel szemben



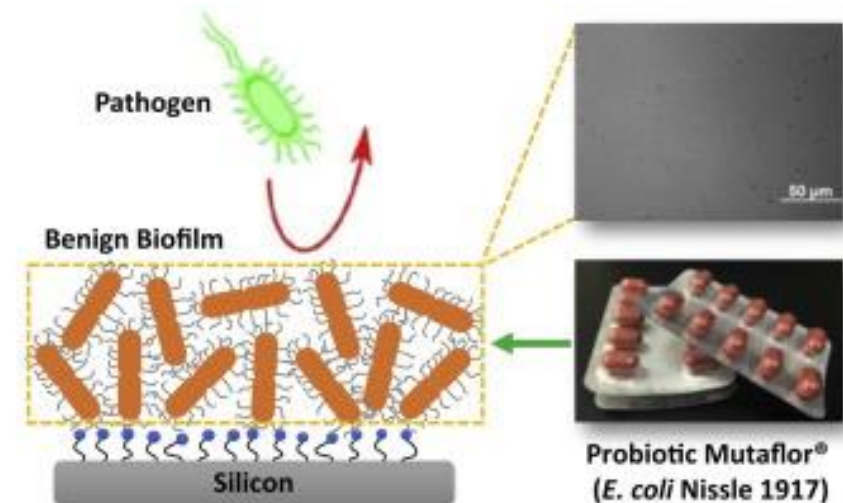
# PROBIOTIKUMOK CÉLJA

- **2. Fertőző betegségek megelőzése**
  - *Saccharomyces boulardii*, Lactobacillus antibiotikum terápiával kapcsolatos hasmenés ellen
  - De: *Saccharomyces boulardii* fertőzést is okozhat, a pontos hatásmechanizmus probiotikumként nem ismert



# PROBIOTIKUMOK CÉLJA

- **3. Fertőző betegségek és egyéb betegségek kezelése**
  - Lactobacillus
  - Antibiotikum terápiával kapcsolatos hasmenés, utazók hasmenése kezelése esetén, a hasmenéses tünetek lerövidíti
  - *Escherichia coli* Nissle törzse: nemspecifikus gyulladós betegségeknél (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) használhat → apatogén törzsek kolonizációját elősegíti
  - *Lactococcus lactis*: Crohn-betegségnél az IL-10 termelést fokozza
  - Lactobacillus bakteriális vaginózisnál



# KOCKÁZATOK

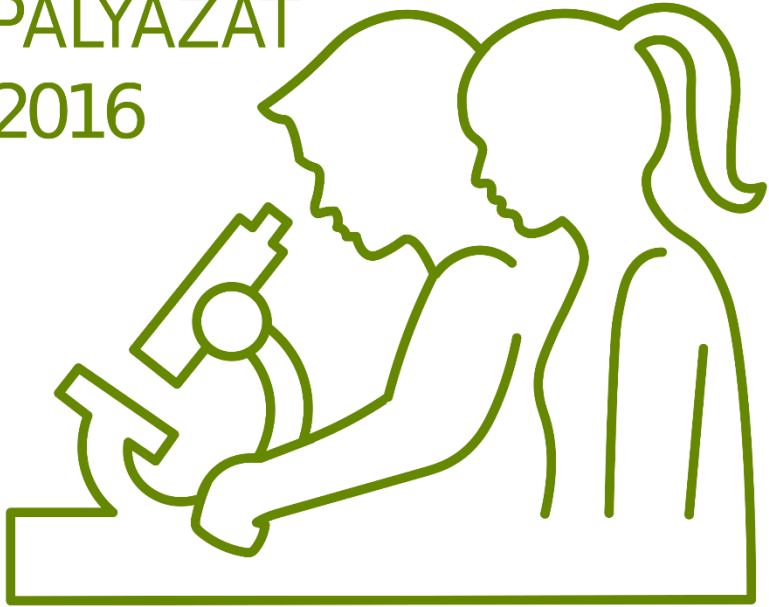
- A probiotikumok apatogének, de néhány esetben lehetnek patogének is (pl. *S. boulardii*)
- Néha hordozhatnak rezisztencia géneket: pl. Lactobacillusok rezisztensek lehetnek vancomycinre
- Immunszupprimált betegeknél opportunista fertőzéseket okozhatnak
- Leukémiás betegeknél a *Bacillus subtilis* komoly fertőzést okozhat



# PROBIOTIKUMKÉNT HASZNÁLT MIKROORGANIZMUSOK

Faj	Eredet		
	Emberi	Állati	Növényi/Környezeti
<b>Baktériumok</b>			
<i>Streptococcus thermophilus</i>			+
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>		+	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	+	+	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (GG törzs)	+		
<i>Bifidobacterium longum</i>	+		
<i>Bifidobacterium breve</i>	+		
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	+		
<i>Bifidobacterium animale</i>		+	
<i>Enterococcus faecium</i> (SF68)	+		
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC9799)			+
<i>Escherichia coli</i> (Nissle)	+		
<b>Élesztők</b>			
<i>Saccharomyces boulardii</i>			+
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>			+

MTA SZAKMÓDSZERTANI  
PÁLYÁZAT  
2016



MIKROKOZMOSZ



KÖSZÖNÖM A  
FIGYELMET!