

# Mikroorganizmy komensaliczne u ssaków – wybrane dane

JOANNA ŚLIWA-DOMINIĄK, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych USz,  
ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.

## Commensal microbes in mammals – selected facts

### Summary

The paper presents selected facts concerning the role of commensal microorganisms in mammals. The significance of these microorganisms, found on the skin, in the gastrointestinal tract and the respiratory system, has been described. Both the positive and negative consequences of their presence in mammals have been discussed.

**Keywords:** commensal, mammals, skin, gastrointestinal tract, respiratory tract

Życie makroorganizmów pośród wszelkiego rodzaju zarazków, wszechobecnych w środowisku, sprawiło, że ich układ immunologiczny (UO) wytworzył szereg cech i właściwości, które warunkują, że wiele z bakterii komensalicznych może bytować w makroorganizmie, nie powodując żadnych szkód, a nawet dając korzyści. Mechanizmem, który to zapewnia, jest m.in. tolerancja układu odpornościowego (UO) na te zarazki (26). Przyjmuje się, że obrona makroorganizmu wobec mikroorganizmów kolonizujących m.in. powierzchnię skóry i błony śluzowe układu pokarmowego czy oddechowego, a których liczba w sumie może przekraczać liczbę komórek tworzących organizm ludzki, jest związana z mechanizmami odporności wrodzonej (26). Dowodem na to, że obecność mikroorganizmów w organizmie ssaków nie pozostaje bez znaczenia, są badania, w których wykazano, iż myszy wolne od mikroorganizmów, hodowane w sterylnych warunkach wykazują liczne defekty immunologiczne, m.in. niedorozwój jelit, manifestujący się mniejszym unaczynieniem oraz upośledzonymi ich funkcjami odżywczymi i endokrynnymi, co doprowadza do zwiększenia podatności tych zwierząt na infekcje (2, 23). Jelita tych zwierząt są także uboższe w kępkę Peyera, a liczba limfocytów T CD4+ i limfocytów B produkujących IgA, jest obniżona w warstwie *lamina propria*, w porównaniu ze zwierzętami konwencjonalnymi (2). Ponadto stwierdzono, że podanie tym myszom choćby pojedynczego produktu wyizolowanego z *Bacteroides fragilis* jednego z dominujących gatunków flory komensalicznej u myszy koryguje te defekty. Dowodzi to, że działanie tej flory bakte-

ryjnej jest pozytywne dla organizmu i odgrywa istotną rolę w rozwoju ich UO (2, 23). Trzeba także dodać, że każda z części ciała makroorganizmu, która jest siedliskiem bakterii komensalicznych, charakteryzuje się ich różną i swoistą populacją dostosowaną do specyfiki tych miejsc (31). Stwierdzono nadto, że bakterie komensaliczne ewoluują wraz ze swoimi gospodarzami, tworząc swoiste ekosystemy o ogromnej różnorodności, choć w momentach obniżenia „siły” UO makroorganizmu mogą stać się zagrożeniem dla jego życia (26, 31). Zmiany w składzie bakterii komensalicznych mogą powodować lub wpływać na przebieg różnych stanów zapalnych oraz chorób, w tym nawet chorób metabolicznych (2). Stwierdzono, że u osobników otyłych oraz u spokrewnionych osobników o genetycznych skłonnościach do otyłości liczba niektórych bakterii komensalicznych, np. *Bacteroides sp.* jest zredukowana (2). Wykazano, że flora komensaliczna izolowana od myszy otyłych była bardziej efektywna w „uwalnianiu” kalorii z pożywienia, natomiast po przeniesieniu tych zarazków na myszy wolne od zarazków zaobserwowano u nich efekt przeciwny, czyli rozrost tkanki tłuszczowej (2). Odnotowano także wpływ i oddziaływanie UO makroorganizmu na skład jego flory komensalicznej (2). Wykazano, że dysregulacja ekspresji zależnych od czynnika jądrowego peptydów antydrobnoustrojowych, znajdujących się w epitelium *Drosophila melanogaster*, skutkowałą nadmiernym wzrostem liczebności flory komensalicznej, co prowadziło do śmierci owada (2). Potwierdzono to u myszy, które nie posiadają IgA lub nie wykazują obecności AID (activation-induced cytidine deamina-

se), u których także stwierdzono odbiegającą od normy liczbę specyficznych gatunków bakterii komensalnych (2). Nadto u tych zwierząt wykazano wpływ na skład bakterii komensalnych czynnika transkrypcyjnego T-bet, którego rolą jest regulacja funkcji komórek UO, co także dowodzi, że UO wpływa nie tylko bezpośrednio, ale i pośrednio na określone grupy taksonomiczne bakterii (2).

### Bakterie komensalne skóry

Powłoki skórne człowieka i innych ssaków nie stanowią przyjaznego środowiska dla mikroorganizmów, gdyż jest to środowisko suche, a nadto o pH kwaśnym (31). Mimo tego stanu, znanych jest dużo mikroorganizmów, które kolonizują skórę (tab. 1), korzystnie wpływając ten układ powłokowy. Stwierdzono, że na powierzchni ciała człowieka jest około 200 g bakterii, które, jak wykazano, nie są przyczyną stanów chorobowych skóry (2, 8). Przypuszcza się, że te mikroorganizmy pełnią funkcje ochronne wobec gospodarza, nie jako proste symbiotyczne mikroorganizmy, ale raczej jako organizmy mutualistyczne (8). Potwierdzeniem tego są badania Cogena i wsp. (8), które wykazały, że m.in. *Staphylococcus (S) epidermidis*, powszechny zarazek na skórze u ludzi, odgrywa ochronną rolę, wpływając na odpowiedź immunologiczną keratynocytów, poprzez ścieżki sygnałne receptorów TLR, co powoduje, że komórki te efektywniej i wydajniej oddziałują na działanie patogenów kolonizujących skórę. Ten ostatni fakt jest ważny, gdyż, jak wykazano (8), najbardziej powszechnie izolowanym ze skóry mikroorganizmem jest *S. epidermidis*, stanowiący ponad 90% składu mikroflory znajdującej się na skórze i błonach śluzowych człowieka (8). Jednakże pomimo swojej nieszkodliwej natury może on być w określonych warunkach przyczyną infekcji. Wykazano, że szereg niesprzyjających czynników przyczynia się do „przemiany”, w wyniku której zarazek ten może powodować powstawanie niebezpiecznych stanów, co najczęściej rejestruje się u organizmów z obniżoną odpornością, np. u ludzi po zabiegach chirurgicznych, uzależnionych od narkotyków czy dotkniętych syndromem AIDS (8, 12). Nadto szczepy *S. epidermidis* po dostaniu się do makroorganizmu formują biofilm, który stanowi dla nich tarczę ochronną przed działaniem UO makroorganizmu i działaniem chemioterapeutyków (8, 28). Ponadto wiele szczepów *S. epidermidis* produkuje tzw. lantibiotyki, czyli antibakteryjne peptydy zawierające lantioninę, znane także jako bakteriocyny (8, 13). Wśród zidentyfikowanych bakteriocyń wyróżnia się: epiderminę, epilancynę K7, epilancynę 12X, Pep5, stafylokocynę 1580 oraz inne, które bardzo silnie oddziałują na powierzchnię skóry (8, 13). Stwierdzono, że obecność tych peptydów antibakteryjnych odgrywa istotną rolę w między- oraz wewnątrzgatunkowej rywalizacji bakterii, gdyż *S. epidermidis* produkuje także peptydy toksyczne dla innych zarazków, takich jak *S. aureus* i *Streptococcus*

Tab. 1. Mikroorganizmy komensalne występujące na skórze (27, 31)

Rodzaj zarazków	Liczba bakterii
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> jtk/cm <sup>2</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Staphylococcus hominis</i>	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
<i>Micrococcus sp.</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Candida sp.</i>	
<i>Pityrosporum sp.</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Acinetobacter sp.</i>	
<i>Moraxella sp.</i>	
<i>Mycobacterium sp.</i>	

grupy A (*S. pyogenes*) (8, 9). Inną bakterią występującą na skórze jest *Staphylococcus aureus*, który może być przyczyną m.in.: septycznego zapalenia stawów, szpiku, płuc, opon mózgowych, wsierdza, a nawet posocznicy (8). Nadto w wyniku wzrostu liczby szczepów antybiotykoopornych, takich jak szczepy MRSA (methilin-resistant *S. aureus*) oraz VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*), zarazki te, zwłaszcza w szpitalach, gdzie przebywają pacjenci o różnych stanach odporności, stają się bardzo niebezpieczne (8, 14, 16). Powszechnie występującą na skórze człowieka bakterią jest także *Corynebacterium (C) diphtheriae*, w obrębie której zostały wyodrębnione szczepy toksogennicne i nie toksogennicne, produkujące niebezpieczną, wysoce letalną toksynę (8). Stwierdzono jednak, że zarówno toksykogenne, jak i nie toksykogenne szczepy tej bakterii mogą być wyizolowane ze skórnych wrzodów u alkoholików i narkomanów, a także ludzi nie dbających o higienę (8). Na skórze wielu ludzi zarejestrowano także bakterie *Corynebacterium jeikeium*, które wchodząc w skład prawidłowej mikroflory ludzkiego naskórka, mogą być przyczyną zakażeń szpitalnych, powodując infekcje głównie u pacjentów z osłabioną odpornością (8). Innymi mikroorganizmami występującymi na powłokach skóry są bakterie *Propionibacterium acnes*, będące przyczyną trądziku pospolitego oraz wielu stanów zapalnych, które wywoływane są produktami metabolizmu tych bakterii o charakterze immunogennym (8). Stany zapalne spowodowane niekorzystnym działaniem tej bakterii są warunkowane zwiększoną ekspresją receptorów TLR2 i TLR4 w keratynocytach (8, 18). U myszy zarazki te indukują uwalnianie IL-6 z ich makrofagów pozbawionych receptorów TLR1 i TLR6, zaś nie powodują uwalniania tej cytokiny z mysich makrofagów TLR2<sup>-/-</sup> (pozbawione TLR2) (8, 20). Badania te są dowodem, że zarazki te, oddziałując z TLR2, aktywują komórki UO i stymulują produkcję prozapalnych cytokin, takich jak: IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-12 (8, 24). Kolejnymi bakteriami bytującymi na skórze są *Pseu-*

*domonas (P.) aeruginosa*, które w normalnych warunkach nie są szkodliwe, a które oprócz skóry zasiedlają także jamę ustną (8), choć praktycznie mogą zakażać każdą tkankę, z którą mają kontakt, zwłaszcza u ludzi z osłabioną odpornością. *P. aeruginosa* w trakcie infekcji „przyczepia” się do tkanek za pomocą pilusów typu IV oraz adhezyn, a także za pomocą stwierdzonych u tych bakterii związków alginatu (extracellular fibrous polysaccharide matrix), który dodatkowo chroni je przed fagocytozą i antybiotykami (8). Ponadto stwierdzono, że zarazki te, produkując różnego rodzaju toksyny oraz enzymy, w tym LPS, elastazę, proteazy alkaliczne, fosfolipazę C, ramnolipidy i egzotoksynę A, stymulują makroorganizm do produkcji przeciwciał (8).

### Bakterie komensaliczne przewodu pokarmowego

Bogatszym biotopem od powłok skórnych jest przewód pokarmowy (jelita), który zawiera około 2 kg bakterii, w tym w okrężnicy ok.  $10^{14}$  drobnoustrojów w gramie treści jelita (35). W układzie tym występuje około 400 gatunków bakterii, a najliczniejszą grupą są zarazki z gromady *Firmicutes* i rodzaju *Bacteroides (B)* (tab. 2). Badania (26) dowodzą, że takie bakterie, jak *Escherichia (E) coli* stanowią stosunkowo małą frakcję organizmów komensalicznych, występujących w okrężnicy. Udowodniono, że zadaniem zarazków komensalicznych w przewodzie pokarmowym jest przede wszystkim tworzenie „warstwy ochronnej” przed patogenami, ale także „hartowanie” organizmu. Dowodem tej teorii są badania, w których wykazano, że *Bacteroides fragilis* chroni zwierzęta przed zapaleniem jelita wywołanym przez inne patogenne bakterie, takie jak np. *Helicobacter (H) hepaticus* (23). Taka ochrona jest możliwa tylko dzięki obecności polisacharydów A (PSA), występujących u *B. fragilis* (23). Stwierdzono, że u zwierząt, u których odnotowano obecność *B. fragilis*, a które nie posiadały PSA, kolonizacja *H. hepaticus* zwiększyła produkcję prozapalnych cytokin, np. IL-17 w tkankach jelit doprowadzając do choroby (23). Zarejestrowano, że bakterie komensaliczne tego układu pobudzają także angiogenezę, rozwój oraz ułatwiają trawienie, absorpcję i przechowywanie składników odżywczych epitelium jelitowego pochodzenia roślinnego (2). Stwierdzono, że w procesie aktywacji UO przez bakterie jelitowe, podstawową rolę odgrywają receptory TLR (11). Rozpoznają one zarówno wzorce molekularne związane z komensalami – CAMP (commensal associated molecular pattern), jak też wzorce molekularne związane z patogenami – PAMP (patogen associated molecular patterns) i pomimo że mają one podobną strukturę, efekt ich działania z TLR jest zdecydowanie odmienny (10). Bakterie komensaliczne oprócz aktywacji reakcji prozapalnej stymulują również mechanizmy ograniczające procesy zapalne w jelicie, m.in. przez hamowanie degradacji inhibitora czynnika NF- $\kappa$ B i aktywację białka reagującego z TLR – Tollip (Toll-inter-

Tab. 2. Mikroorganizmy komensaliczne bytujące w przewodzie pokarmowym (1, 21, 26, 27, 31)

Przewód pokarmowy	Liczba bakterii
Żołądek <i>Helicobacter pylori</i> <i>Helicobacter hepaticus</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i> <i>Torulopsis sp.</i>	$10^3-10^4$ jtk/g
Jelito cienkie <i>Clostridium sp.</i> <i>Bifidobacterium sp.</i> <i>Eubacterium sp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i> <i>Bacteroides sp.</i> <i>Enterococci sp.</i> <i>E. coli</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i> <i>Fusobacterium sp.</i>	$10^2-10^4$ jtk/g
Jelito grube <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Propionibacterium shermanii</i> <i>Bifidobacterium sp.</i> <i>Eubacterium sp.</i> <i>Clostridium sp.</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Enterobacteriaceae sp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i> <i>Fusobacterium sp.</i> <i>Veillonella sp.</i> <i>Ruminococcus sp.</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>Peptococcus sp.</i> <i>Methanobrevibacterium sp.</i> <i>Desulfovibrio sp.</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>E. coli</i> <i>Prevotella sp.</i> <i>Porphyromonas sp.</i> <i>Proteus spp</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Citrobacter sp.</i> <i>Actinomyces sp.</i> <i>Anaerococcus sp.</i> <i>Fingoldia sp.</i> <i>Micromonas sp.</i> <i>Peptoniphilus sp.</i> <i>Listeria sp.</i>	$10^{11}-10^{12}$ jtk/g

acting protein) (11). Jednym z najistotniejszych mechanizmów, które regulują odpowiedź na działanie komensalicznych bakterii zasiedlających przewód pokarmowy, jest aktywacja jądrowego receptora PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor), który reagując z podjednostką ReIA czynnika NF- $\kappa$ B, kontroluje pobudzenie pozapalne szlaków sygnalizacyjnych (10, 12). Zarazki komensaliczne przewodu pokarmowego, np. *Propionibacterium shermanii*, zapobiegają także rozwojowi bakterii potencjalnie chorobotwórczych, wzmagając odporność i biorą również udział w wytwarzaniu witamin z grupy B, w tym witaminy K (27, 31). Czynność tych zarazków, dotycząca hamowania rozwoju bakterii chorobotwórczych, warunkowana jest także poprzez współzawodniczenie o składniki odżywcze czy współzawodniczenie w procesie wiązania się z receptorami na powierzchni komórek nabłonka przewodu pokarmowego. Stan taki

uniemożliwia bakteriom chorobotwórczym przyleganie do niego (27, 31). Mikroflora komensaliczna zasiedlająca przewód pokarmowy zwiększa właściwości fagocytarne granulocytów i makrofagów poprzez zwiększoną syntezę i produkcję cytokin prozapalnych (IL-6, IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ ), co także powoduje wzrost ekspresji wielu receptorów, np.: ICAM1, CD32, CD11, na powierzchni granulocytów, monocytów i makrofagów (19). Bakterie te, mimo że indukują produkcję cytokin prozapalnych i stymulują proliferację limfocytów T, przyczyniają się do powstawania zjawiska tolerancji na tę mikroflorę (19). A zatem mikroflora bakteryjna reguluje czynności miejscowego układu odpornościowego, mimo że utrzymuje go w stanie aktywacji, chroniąc przed nadmierną reakcją zapalną (19). Dodatkowo zarazki komensaliczne stymulują wytwarzanie przeciwciał naturalnych, które reagują krzyżowo z antygenami mikroorganizmów chorobotwórczych oraz wytwarzają bakteriocyny chroniące nabłonek przewodu pokarmowego przed bakteriami chorobotwórczymi (27, 31). Rejestruje się również negatywne skutki występowania bakterii komensalicznych, które zazwyczaj pojawiają się w warunkach niesprzyjających dla makroorganizmu. Stąd też można stwierdzić, że obecność flory komensalicznej w organizmie gospodarza nie pozostaje bez echa, choć wydawałoby się, że rozwój jej w drogach pokarmowych ma jednak dobroczynny wpływ na dla makroorganizm (27, 31). Wykazano ponad wszelką wątpliwość, że mikroorganizmy znajdujące się w przewodzie pokarmowym mogą przyczyniać się np.: do powstawania choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (25), gdyż zmienione bakterie komensaliczne charakteryzują się zwiększoną adherencją do błon śluzowych, zwiększają zdolność wnikania do wnętrza komórek, przez co aktywują limfocyty T i w ten sposób prowadzą do stanów zapalnych jelit (25). Sama zmiana w składzie flory komensalicznej jelit może doprowadzić do spadku ich funkcji ochronnych i wzrostu patogenności innych bakterii (25). Ponadto zachwianie homeostazy komensalicznej mikroflory może znacznie osłabiać odporność na zakażenia, głównie w obrębie błon śluzowych (27, 31). Badając powszechne Gram-ujemne i beztlenowe bakterie, np. *Bacteroides fragilis*, stwierdzono, że związek pomiędzy mikroorganizmami zasiedlającymi błonę śluzową a organizmem gospodarza jest złożony i nadal nie do końca poznany (22). Wykazano m.in., że *B. fragilis* doskonale przystosowuje się do warunków, jakie stwarza przewód pokarmowy i w ten sposób nie zajmuje żadnej innej niszy (22). Tymczasem z obserwacji klinicznych wynika, że *B. fragilis* rozpoznawany jest jako bakteria wywołująca chorobę objawiającą się owrzodzeniami jelit i wykazano, że jest on chorobotwórczy dla gospodarza, głównie w momencie zaburzenia integralności błony śluzowej, np. po ciężkich operacjach (26). W kontakcie tych mikroorganizmów z błoną śluzową przewodu pokarmowego gospodarza bierze

udział przede wszystkim jego otoczka polisacharydowa, która przyczynia się m.in. do powstawania owrzodzeń (26). Udokumentowano również, że polisacharydy *B. fragilis* są antygenami dla cząsteczek CD4+ komórek T oraz mają zdolność aktywacji odpowiedzi wrodzonej poprzez receptory TLR2 (34). Generalnie przyjmuje się, że kolonizowanie jelit przez bakterie komensaliczne może być nieograniczone, choć proces ten warunkowany jest mechanizmami, które hamują wzrost ich liczby (26). Takimi strukturami w przewodzie pokarmowym są m.in. komórki Panetha – wyspecjalizowana populacja epitelialnych komórek znajdujących się w kryptach jelitowych. Rola ich polega na wydzielaniu bakteriobójczych białek, takich jak: angiogeniny,  $\alpha$ -defensyny, kryptydyny i RegIIIy, ograniczających liczbę bakterii, w tym także komensalicznych (5, 26). Białkiem zabijającym Gram-dodatnie bakterie jest angiogenina-4, której działanie indukowane jest przez takie bakterie, jak *Bacteroides thetaiotaomicron* (17). Nado wykazano, że synteza białek antybakteryjnych  $\alpha$ -defensyny i kryptydyny w komórkach Panetha następuje w wyniku indukowania LPS, kwasu lipoteichoikowego i MDP (muramyl dipeptide) tych mikroorganizmów (26). Białko RegIIIy wydzielane przez komórki epitelialne jelita oddziałuje bezpośrednio na bakterie Gram-dodatnie poprzez wiązanie węglowodanów w peptydoglikanie tych zarazków (5, 7). W jelicie myszy wolnych od zarazków i pozbawionych MyD88 wydzielanie białka RegIIIy jest wyraźnie zmniejszone, czego efektem jest obniżona możliwość zabijania bakterii *Listeria monocytogenes* w dalszej części jelita cienkiego (26). Jednocześnie wykazano, że makroorganizm działając na bakterie komensaliczne czynnikami antybakteryjnymi, które kontrolują ich liczbę, może także oddziaływać przeciwko sobie, gdyż zmniejszona liczba bakterii komensalicznych prowadzić może do rozwoju bakterii warunkowo patogennych (26). Przykładem takich mikroorganizmów jest *Clostridium (C) difficile*, Gram-dodatnia pałeczka, która podobnie jak *Bacteroides fragilis* jest zarazkiem nieszkodliwym, zamieszkującym jelita ludzkie. W niesprzyjających dla organizmu warunkach, np. w czasie lub po antybiotykoterapii, może jednak wywoływać groźne choroby, np. zapalenie jelita grubego (okreźnicy) (26, 33). Wykazano, że zakłócenie łączności pomiędzy komórkami epitelium jelitowego przez toksynę TcdA wydzielaną przez *C. difficile* prowadzi do indukcji chemokin zapalnych, produkcji IL-1 i TNF oraz napływu neutrofilii, doprowadzając do bardzo intensywnej reakcji zapalnej w błonie śluzowej (7, 33). Dotychczas nie opisano, w jaki sposób terapia antybiotykowa przyspiesza rozwój spowodowanego tą bakterią zapalenia okreźnicy (26). Przypuszcza się jednak, że substancje te niszczą bakterie komensaliczne, pozwalając w ten sposób patogenom antybiotykkoopornym, takim jak *C. difficile*, wnikać do komórek gospodarza, jak ma to miejsce w przypadku obniżonej sprawności UO (26,

33). Bez wyjaśnienia pozostaje także kwestia, dlaczego w czasie antybiotykoterapii rozwój *C. difficile* jest ograniczony (26). Powstaje pytanie, czy taka sytuacja jest wywołana współzawodnictwem *C. difficile* z innymi bakteriami komensalnymi o przestrzeń oraz składniki odżywcze, czy też pośrednio przez wywołaną przez bakterie komensalne aktywację wrodzonych mechanizmów odporności, takich jak np.: indukcja ekspresji przeciwbakteryjnego białka RegIIIy w jelicie (26). Sytuacja zbliżona do mającej miejsce w jelicie występuje także w żołądku, gdyż przez lata sądzono, że z powodu kwaśnego środowiska, brak jest tam mikroorganizmów, oprócz *H. pylori* (31). Jednakże badania wykazały, że w żołądku występuje fizjologiczna mikroflora (tab. 2), w skład której wchodzi oprócz *Helicobacter sp.* również bakterie *Lactobacillus sp.*, zasiedlające jedną jego część oraz drożdże *Torulopsis sp.* kolonizujące inne miejsca (31). Przyjmuje się, że to one, prawdopodobnie jako flora komensalna, warunkują obronność przed *Helicobacter (H) pylori*, dla którego kwaśne pH żołądka jest jedynym środowiskiem gwarantującym rozwój (6). Dlatego też, mimo że znaczna część ludzi jest nosicielami *H. pylori*, nie wykazuje żadnych objawów chorobowych ze strony żołądka (31). Przypuszcza się, że stany zapalne śluzówki żołądka wywołane są przez *H. pylori* w wyniku wydzielania białka CagA, ale w przypadku współwystępujących tam innych bakterii, np. *Lactobacillus sp.*, dochodzi do zniesienia aktywności tego białka przez działanie substancji ochronnych produkowanych przez te mikroorganizmy (1, 3, 21).

### Bakterie komensalne układu oddechowego

Analogicznie jak w przewodzie pokarmowym także drogi oddechowe stanowią miejsce bardzo zróżnicowanej populacji flory komensalnej (tab. 3). Stwierdzono, że górne drogi oddechowe zamieszkują różne gatunki bakterii, które w praktyce prowadzą do „swoistej” reakcji UO (26). Bakteriami zamieszkującymi górne drogi oddechowe są *Haemophilus (H) influenzae* i *Streptococcus (S) pneumoniae*, będące przyczyną licznych infekcji (26). Badania na myszach wykazały, że kolonizacja śluzówki przez *H. influenzae* wraz z *S. pneumoniae* pobudza odpowiedź zapalną, która jest silniejsza niż odpowiedź zapalna wywołana tylko przez jedną z tych bakterii (26). Taka synergistyczna odpowiedź immunologiczna wymaga sekrecji toksyny pneumolizyny wydzielanej przez *S. pneumoniae* (28). W przeciwieństwie do górnych dróg oddechowych – dolne (obszar od oskrzeli do pęcherzyków płucnych) są wolne od mikroorganizmów (26). Jednakże i ta część układu oddechowego jest narażona nie tylko na działanie bakterii z górnych dróg oddechowych, ale także na znajdujące się w powietrzu inne zarazki, w tym np. spory grzybów (26). Wiadomo np., że *Aspergillus (A) fumigatus* jest powszechną pleśnią, która rośnie na gnijących substancjach, a nadto przykładem potencjalnie patogennej zarazki, choć w nor-

Tab. 3. Mikroorganizmy komensalne układu oddechowego (26, 27, 31)

Układ oddechowy		Liczba bakterii
Część nosowo-gardłowa	<i>Haemophilus sp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria sp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	$10^5$ - $10^6$ jtk/g
Górne drogi oddechowe	<i>Actinomyces sp.</i> <i>Propionibacterium sp.</i> <i>Bacteroides sp.</i> <i>Fusobacterium sp.</i> <i>Eubacterium sp.</i>	$10^3$ - $10^4$ jtk/g

malnych warunkach nie ma szkodliwego wpływu na zdrowy organizm (26). Grzyb ten wytwarza spory, które znajdują się w powietrzu przez długi czas i mimo że są wdychane, i przedostają się do płuc, są natychmiast fagocytowane przez makrofagi pęcherzyków płucnych (15, 26). Natomiast u osobników z obniżoną odpornością *A. fumigatus* może stać się przyczyną utajonych infekcji (26). W tych przypadkach zarodniki grzybów kielkują w płucach, grzybnia dostaje się do układu krwionośnego, po czym rozprzeczana jest po całym organizmie (29). Takie przypadki występują najczęściej u pacjentów z zaburzeniami czynności komórek PMN i MN, co ma miejsce najwcześniej po chemioterapii (26). Wykazano, że głównym elementem odporności naturalnej ssaków, który bierze udział przeciwko grzybom i drożdżom, jest dektyna-1 – lektyna rozpoznająca  $\beta$ -glukan – podstawowy składnik ściany komórkowej grzybów (4). Jej udział w obronie makroorganizmu w przypadku zakażenia *Pneumocystis jirovecii* i *Candida albicans* jest bezsporny (30, 32).

### Podsumowanie

Występujące u ssaków liczne mikroorganizmy komensalne mogą wywołać różne reakcje. Zazwyczaj ich obecność wpływa pozytywnie na organizm gospodarza, jednakże w niesprzyjających warunkach wiele z nich może wykazywać działanie patogenne. W takiej sytuacji tylko swoista reakcja układu odpornościowego może ograniczać działanie flory komensalnej bytującej m.in. na skórze, błonach śluzowych przewodu pokarmowego czy układu oddechowego.

### Piśmiennictwo

1. Algood H. M., Cover T. L.: *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. Clin. Microbiol. Rev. 2006, 19, 597-613.
2. Artis D.: Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat. Rev. Immunol. 2008, 8, 411-420.
3. Blaser M. J., Atherton J. C.: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. J. Clin. Invest. 2004, 113, 321-333.
4. Brown G. D.: Dectin-1: a signaling non-TLR pattern-recognition receptor. Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 33-43.
5. Cash H. L., Whitham C. V., Behrendt C. L., Hooper L. V.: Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. Science 2006, 313, 1126-1130.

6. *Chen Y, Blaser M. J.*: Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch. Intern. Med.* 2007, 167, 821-827.
7. *Cloud J, Kelly C. P.*: Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007, 23, 4-9.
8. *Cogen A. L., Nizet V., Gallo R. L.*: Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 442-455.
9. *Cogen A. L., Nizet V., Gallo R. L.*: Staphylococcus epidermidis functions as a component of the skin innate immune system by inhibiting the pathogen Group A Streptococcus. *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127, S131.
10. *Cukrowska B.*: Zastosowanie probiotyków w chorobach o podłożu immunologicznym. *Zakażenia* 2009, 1, 31-36.
11. *Cukrowska B., Czarnowska E.*: Wpływ probiotyków na układ immunologiczny. *Zakażenia* 2007, 6, 2-6.
12. *Domingo P., Fontanet A.*: Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2001, 15, 7-13.
13. *Ekkelenkamp M. B., Hanssen M., Danny Hsu S. T., de Jong A., Milatovic D., Verhoef J., van Nuland N. A.*: Isolation and structural characterization of epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of *Staphylococcus epidermidis*. *FEBS Lett.* 2005, 579, 1917-1922.
14. *Foster T. J.*: Immune evasion by staphylococci. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, 3, 948-958.
15. *Hartl D., Buckland K. F., Hogaboam C. M.*: Chemokines in allergic aspergillosis – from animal models to human lung diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2006, 5, 219-228.
16. *Hiramitsu K.*: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet. Infect. Dis.* 2001, 1, 147-155.
17. *Hooper L. V., Stappenbeck T. S., Hong C. V., Gordon J. I.*: Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat. Immunol.* 2003, 4, 269-273.
18. *Jugeau S., Tenaud I., Knol A. C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., Dreno B.*: Induction of Toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br. J. Dermatol.* 2005, 153, 1105-1113.
19. *Kalinowska-Gacek E., Gieryńska M.*: Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część I. *Życie Wet.* 2009, 84, 17-21.
20. *Kim J.*: Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005, 211, 193-198.
21. *Kusters J. G., van Vliet A. H., Kuipers E. J.*: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006, 19, 449-490.
22. *Mazmanian S. K., Kasper D. L.*: The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 849-858.
23. *Mazmanian S. K., Round J. L., Kasper D. L.*: A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008, 453, 620-625.
24. *Nagy I., Pivarsci A., Koreck A., Szell M., Urban E., Kemeny L.*: Distinct strains *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 124, 931-938.
25. *Packey C. D., Santor R. B.*: Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Int. Med.* 2008, 263, 597-606.
26. *Pamer G. E.*: Immune response to commensal and environmental microbes. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 1173-1178.
27. *Postage J.*: Człowiek i drobnoustroje. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 1994.
28. *Ratner A. J., Lysenko E. S., Paul M. N., Weiser J. N.*: Synergistic proinflammatory responses induced by polymicrobial colonization of epithelial surfaces. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, 102, 3429-3434.
29. *Rivera A., Hohl T., Pamer E. G.*: Immune responses to *Aspergillus fumigatus* infections. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006, 12, 47-49.
30. *Saijo S., Fujikado N., Furuta T., Chung S. H., Kotaki H., Seki K., Sudo K., Akira S., Adachi Y., Ohno N., Kinjo T., Nakamura K., Kawakami K., Iwakura Y.*: Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 39-46.
31. *Salyers A. A., Witt D. D.*: Mikrobiologia. Różnorodność, chorobotwórczość i środowisko. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2003.
32. *Taylor P. R., Tsoni S. V., Willment J. A., Dennehy K. M., Rosas M., Findon H., Haynes K., Steele C., Botto M., Gordon S.*: Dectin-1 is required for  $\beta$ -glucan recognition and control of fungal infection. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 31-38.
33. *Voth D. E., Ballard J. D.*: *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005, 18, 247-263.
34. *Wang Q., McLoughlin R. M., Cobb B. A., Charrel-Dennis M., Zaleski J. K., Golenbock D., Tzianabos A. O., Kasper D. L.*: A bacterial carbohydrate links and adaptive responses through Toll-like receptor 2. *J. Exp. Med.* 2006, 203, 2853-2863.
35. *Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.*: Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2008, 62, 694-707.

Adres autora: prof. dr hab. Wiesław Deptuła, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl