

Žarnyno mikrobiomo reikšmė vaikų bronchinės astmos patogenezėje

Karolina Karneckaitė¹, Lina Bliudžiutė¹, Agnė Jagelavičienė²

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children's Diseases

El. paštas: karolina.karneckaite@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Remiantis literatūros duomenimis išnagrinėti ir apibendrinti žarnyno mikrobiomo sąsajas su imuniniais procesais, lemiančiais bronchinės astmos išsivystymą vaikų amžiuje, išskirti ir apibendrinti pagrindinius kelius, kuriais žarnyno mikrobiota dalyvauja astmos patogenezėje.

Tyrimo metodai. Mokslinės literatūros paieška atlikta *ClinicalKey*, *Elsevier* ir *PubMED* duomenų bazėse, naudojant šiuos reikšminius žodžius ir jų derinius anglų kalba: vaikų bronchinė astma (angl. *bronchial asthma in children*) ARBA vaikų astma (angl. *pediatric asthma*) IR žarnyno mikrobiota (angl. *gut microbiota*) ARBA žarnyno mikrobiomas (angl. *gut microbiome*).

ĮVADAS

Bronchinė astma – dažniausia lėtinė vaikų liga. 2019 m. duomenimis, pasaulyje ja sirgo 80 milijonų vaikų [1]. Ši uždegiminė kvėpavimo takų liga pasireiškia grįžtamos bronchų obstrukcijos sukeltais simptomais, kurie progresuoja priklausomai nuo bronchų gleivinę veikiančių išorinių bei vidinių veiksnių [2, 3]. Vienas svarbiausių bronchinės astmos patogenezės veiksnių – imuninių procesų reguliacijos sutrikimas [4]. Imuninei homeostazei palaikyti itin reikšmingas organizmo mikrobiomas, kurį sudaro mikrobiota, jos genetinė medžiaga ir metabolitai [3, 5–7]. Mikrobiomas koduoja daugiau nei 3 milijonus genų ir yra atsakingas už šias funkcijas žmogaus organizme: patogenų šalinimą, imuninės tolerancijos saviems audiniams palaikymą bei signalų, nukreiptų į kitas fiziologinių barjerų sistemas, generavimą [3, 8]. Žmogaus mikrobiomas, pradeda vystytis jau pirmomis gyvenimo valandomis, o sparčiausiai vystosi pirmaisiais gyvenimo metais. Pirmieji trys gyvenimo metai literatūroje vadinami kritinio lango periodu, nes šiuo metu aplinkos poveikis mikrobiomui yra reikšmingiausias [3, 9, 10]. Mikrobiota taip pat

Tyrimo rezultatai. Žinoma, kad žarnyne padaugėjus patogeninių ir sumažėjus vadinamų gerųjų bakterijų, didėja bronchinės astmos rizika, ir atvirkščiai – vaikams, sergantiems astma, būdinga žarnyno disbiozė. Išnagrinėję atrinktas publikacijas nustatėme, jog ryšys tarp kvėpavimo ir virškinimo sistemų yra palaikomas per plaučių ir žarnyno ašį. Apibendrinant, literatūroje išskiriami du pagrindiniai plaučių ir žarnyno sąveikos keliai: pirmajame kelyje dalyvauja žarnyne aktyvuoti T limfocitai, o antrajame – žarnyno mikrobiotą sudarančios simbiotinės siūlinės bakterijos ir žarnyno bakterijų metabolitai (fekalinis 12,13-diHOME bei trumpųjų grandžių riebalų rūgštys). Sąveikai tarp uždegiminių citokinų padaugėjimo kvėpavimo takuose ir pakitusio žarnyno mikrobiomo profilio įtaką daro ir epigenetiniai mechanizmai.

Išvados. Žarnyno mikrobiota, dalyvaudama plaučių ir žarnyno ašyje, sudėtingais sąveikos mechanizmais veikia imuninės sistemos atsaką ir uždegiminius procesus kvėpavimo takų gleivinėje. Nors mokslininkų domėjimasis žarnyno mikrobiomo įtaka astmos patogenezei auga, vis dar trūksta ilgalaikių studijų, pagrindžiančių šio ryšio svarbą klinikinėje praktikoje.

Reikšminiai žodžiai: vaikų bronchinė astma, vaikų astma, žarnyno mikrobiota, žarnyno mikrobiomas.

vystosi kartu su savo šeimininku ir kolonizuoja jo audinius, įskaitant virškinimo trakto ir kvėpavimo takų gleivinę. Jei sutrinka savalaikės kolonizacijos procesas, ankstyvas minėtų organų sistemų mikrobiotos disbalansas tampa svarbiu bronchinės astmos išsivystymo rizikos veiksniu [4]. Kadangi specifiniai mechanizmai nėra iki galo ištirti, žarnyno mikrobiomo vaidmuo astmos patogenezėje išlieka aktualiu tyrimų objektu [11, 12].

REZULTATAI

Astmos patofiziologija

Bronchinės astmos patofiziologijos pagrindas – lėtinis persistuojantis kvėpavimo takų uždegimas, kuriame dalyvauja įgimto ir įgyto imuniteto komponentai: limfoidinės ląstelės (ILC2) ir 2 tipo pagalbinės ląstelės (Th2) [13]. Be klasikinio, alerginei astmai būdingo antro tipo uždegimo, svarbus ir mišrus granulocitinis uždegimas [14]. Jam būdingas uždegimą slopinančiu poveikiu pasižyminčių ir imuninę toleranciją lemiančių T reguliacinių ląstelių (Treg) sumažėjimas ir 17 tipo T pagalbinių ląstelių (Th17)

padaugėjimas. Treg slopina T ląstelių diferenciaciją į Th2, taigi ir uždegimą. Tačiau Th17 ląstelės, atvirkščiai, sukelia ir palaiko uždegiminį atsaką, nes gamina uždegimą palaikančius citokinus: interleukinus (IL-6, IL-8), naviko nekrozės faktorių α (TNF- α), chemokinų ligandus (CXCL1, CXCL2, CXCL8) bei matricos metaloproteinazės. Taigi, bronchinės astmos patogenezėje svarbus ne tik 1 ir 2 tipo T pagalbinių ląstelių santykio (Th1 / Th2) disbalansas, tačiau ir Treg / Th17 santykio pokytis [4, 11].

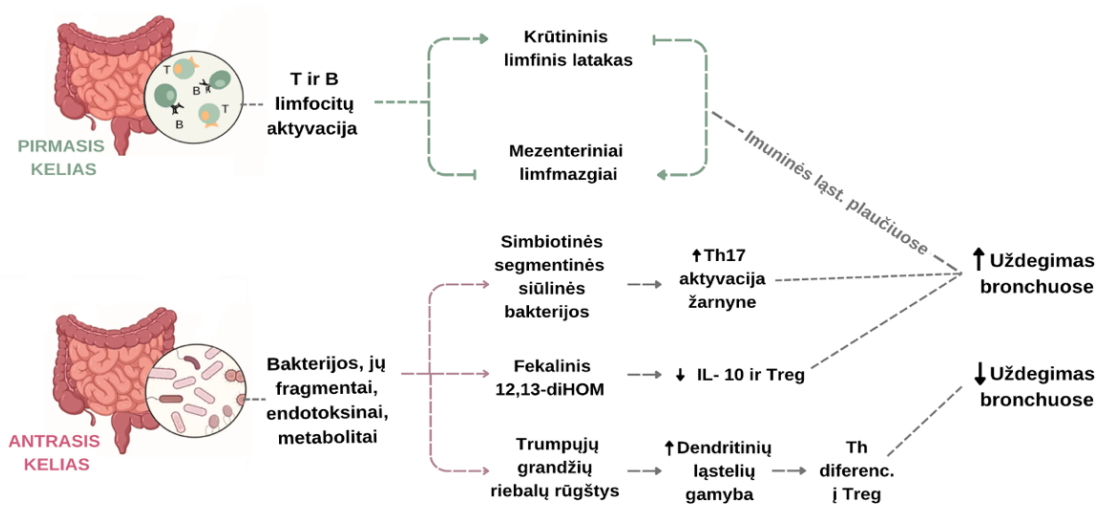
Sergančių astma vaikų žarnyno mikrobiomo ypatumai

Naudojant DNR nustatymu pagrįstus metodus, pvz., 16S ribosominių RNR genų ar viso genomo naujos kartos sekoskaitą, iš išmatų ar kraujo mėginių galima filogenetiškai ir kiekybiškai nustatyti žarnyno mikrobiotos sudėtį [8]. Žinoma, kad sveiko vaiko žarnyno mikrobiotą sudaro įvairūs bakterijų tipai, įskaitant: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ir *Actinobacteria* [11]. Tačiau žarnyno mikrobiomo tyrimai naudojant astma sergančių vaikų išmatų mėginius atskleidė, kad jų žarnyne dominuoja patogeninės *Clostridium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* gentys, o gerųjų bakterijų (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*) kiekiai yra sumažėję [6, 15]. Viena kohortinė studija, tyrusi į tęstinę programą CHIL (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development) įtrauktus bronchine

astma sergančius kūdikius, parodė, kad tiriamųjų išmatose buvo reikšmingai sumažėję *Lachnospira* ir padidėję *Clostridium neonatale* bakterijų kiekiai. Vienetais išreikštas *Lachnospira* / *Clostridium* santykis vertintas kaip potencialus bronchinės astmos prognozės žymuo [10]. Li ir kt. (2023) nustatė, kad *Clostridium difficile* didina riziką susirgti bronchine astma vaikystėje, nes gali tiesiogiai stimuliuoti naiviųjų T limfocitų diferenciaciją į uždegimą palaikančias Th17 ląsteles, reikšmingas astmos patogenezėje [16]. Priešingai nei prieš tai minėtos *Clostridiaceae* šeimos bakterijos, *Lactobacillus* bakterijos moduliuoja dendritinių ląstelių pirmtakus ir Treg ląsteles, veikiančias prieš uždegimą, todėl jų sumažėjimas yra siejamas su plaučių uždegiminių ligų išsivystymu [17].

Žarnyno ir plaučių ašis

Nustatyta, kad žarnyno imuniniai signalai veikia kvėpavimo takus [4]. Ryšiai tarp plaučių ir žarnyno sistemų yra palaikomi per žarnyno ir plaučių ašį. Šios sąveikos sutrikimas lemia imuninės sistemos disreguliaciją, kuri yra svarbi ir bronchinės astmos patogenezėje [13]. Imuninės ir neuroendokrininės sistemos sąsajos su žarnyno mikrobiomu pastaraisiais metais yra nagrinėjamos vis intensyviau. Nors tikslūs mechanizmai dar nėra iki galo aiškūs, išskiriami keli patogeneziniai keliai, kuriuose dalyvauja prostaglandinai, dendritinės ląstelės, trumposios grandinės riebalų rūgštys bei T ir B reguliaciniai limfocitai (žr. pav.) [3, 11].



Pav. Žarnyno ir plaučių sąveikos keliai
Fig. Gut-lung interaction pathways

Sudaryta pagal: Lupu ir kt., 2023; Barcik ir kt., 2020; Xue ir kt., 2023; He ir kt., 2017; Levan ir kt., 2019; Roduit ir kt., 2019 [3, 4, 11, 18, 22; 25]. Pirmasis kelias – žarnyne aktyvuotos T ir B ląstelės per limfinę sistemą migruoja į plaučius ir palaiko uždegimą bronchuose. Antrasis kelias – žarnyno bakterijos, endotoksina ir metabolitai pereina žarnyno barjerą ir patekė į sisteminę kraujotaką pasiekia plaučius: uždegimą bronchuose didina simbiotinės segmentinės siūlinės bakterijos, kurios skatina Th17 aktyvaciją žarnyne, ir žarnyno bakterijų metabolitas – fekalinis 12,13-diHOM, mažinantis IL-10 ir Treg kiekį; trumpųjų grandžių riebalų rūgštys skatina Th diferenciaciją į Treg ir veikia prieš uždegimą.

Pirmasis sąveikos būdas tarp plaučių ir žarnyno sistemų vyksta per aktyvuotas imunines ląsteles. Naiviosios T ir B ląstelės aktyvuojamos žarnyne, iš kur migruoja į mezenterinius limfmazgius ir krūtininį limfinį lataką (lot. *ductus thoracicus*) [18]. Per limfą ir kraują pasiekę plaučius,

aktyvinti limfocitai aktyvuoja Treg ląsteles, atsakingas už optimalaus Th1 ir Th2 santykio palaikymą, kurių balansas yra siejamas su sumažėjusia alergijos išsivystymo rizika [3, 11]. Tokių ryšių tarp žarnyno mikrobiotos imunomoduliacinio aktyvumo ir kvėpavimo takų imuninės funkcijos

pokyčių kai kurie autoriai vadina bendruoju gleivinės atsaku (angl. *common mucosal response*). Iš to kildinama teorija teigia, kad limfocitai, atpažinę antigeną bet kurioje organizmo vietoje, gali migruoti į reikiamo organo gleivinę [19].

Antrasis sąveikos būdas siejamas su bakterijų, jų fragmentų, endotoksinų, citokinų ar metabolitų, į sisteminę kraujotaką patenkančių per žarnyno barjerą, veikla [11]. Virškinimo traktą kolonizuojančios simbiotinės segmentinės siūlinės bakterijos aktyvina žarnyno Th17 ląsteles, kurios per sisteminę kraujotaką patekusios į plaučius, išskirdamos uždegimą palaikančius citokinus (pvz. IL-17, IL-22), sukelia uždegimines reakcijas [20]. Dar 2009 m. Gaboriau-Routhiau nustatė, jog iš visų žarnyno komensalų segmentinės siūlinės bakterijos yra vienos stipriausių Th17 ląstelių stimuliatorių, o šiomis bakterijomis kolonizavus peles, jų plonajame žarnyne nustatytas ryškus Th17 ląstelių kiekio padidėjimas [21].

Dar vienas imunomoduliaciniu poveikiu pasižymintis žarnyno mikrobiomo komponentas yra fekalinis 12,13-diHOME. Šis oksiduotas linolo rūgšties metabolitas, susidarantis žarnyno bakterijų medžiagų apykaitos metu, gali aktyvuoti makrofagus ir neutrofilus, kurie išskiria reaktyvius deguonies radikalus, sukeliančius uždegimą. Padidėjusi šio junginio koncentracija nustatyta naujagimiams, kuriems vaikystėje išsivystė atopija ar astma. Levan ir kt. (2019) tyrė 1 mėnesio amžiaus naujagimius ($n=130$), kol jie sulaukė ketverių metų. Naudojant skysčių citometrijos ir masės spektrometrijos metodus, metabolitas 12,13-diHOME buvo aptiktas visų naujagimių išmatų mėginiuose. Ženkiai didesnė šio junginio koncentracija ($p = 0,037$) nustatyta mėginiuose vaikų, kuriems per 4 metų laikotarpį išsivystė atopija ir (arba) astma ($n=41$) [22]. Paaiškėjo, kad 12-13-diHOME keičia transkripcijos faktoriaus PPAR γ (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor- γ*) reguliuojamų genų raišką dendritinėse ląstelėse, taip mažindamas uždegimą slopinančių citokinų (IL-10) gamybą ir Treg ląstelių skaičių *in vitro* [4, 22].

Ryšį tarp skirtingų organų sistemų palaiko ir kiti žarnyno bakterijų metabolitai, pvz. trumpųjų grandžių riebalų rūgštys. Šie maistinių skaidulų fermentacijos produktai skatina dendritinių ląstelių pirmtakų susidarymą kaulų čiulpuose. Brandžios dendritinės ląstelės išskiria IL-10, kuris kvėpavimo takuose slopina CD4 $^{+}$ T ląstelių diferenciaciją į uždegimą palaikančias Th2 ląsteles [10, 23, 24]. Roduit ir kt. (2019), ištyrę 301 vienerių metų amžiaus vaiką, nustatė, jog didelis trumpųjų grandžių riebalų rūgščių kiekis išmatose yra statistiškai patikimai susijęs su mažesniu įsijautrinimu maisto ir (ar) įkvėpiamiesiems alergenams priešmokykliniame amžiuje (butiratas $p = 0,032$; propionatas $p = 0,007$; acetatas $p = 0,291$) [25]. Lygia greta atliekamuose tyrimuose su gyvūnais pastebėta, jog peroralinis trumpųjų grandžių riebalų rūgščių skyrimas sensibilizuotoms laboratorinėms pelėms reikšmingai sumažino kvėpavimo takų hiperreaktyvumą bei eozinofilų ir kitų uždegiminių ląstelių kiekį bronchoalveoliniame lavažo skystyje ($p \leq 0,01$) [25].

Taigi, žarnynas moduliuoja imuninį kvėpavimo sistemos atsaką ir veikia uždegiminius procesus [4, 6]. Yra žinoma, kad panašiai virškinimo sistemą veikia ir plaučiuose gaminamos imuninės ląstelės, tačiau šis poveikis kol kas

įrodytas tik naudojant eksperimentinius gyvūnų modelius [4, 11, 26]. Pavyzdžiui, Sze ir kt. (2014) nustatė, jog lipopolisacharidų instiliacija į pelės plaučius padidina bendrą bakterijų kiekį (16S/ng DNR) aklojoje žarnoje ($p < 0,01$) [27], o Perrone ir kt. (2012) savo tyrimu įrodė, kad peles užkrėtus MRSA (meticilinui atsparaus auksinio stafilokoko) pneumonija, labai padidėjo jų žarnyno ląstelių apoptozė, lyginant su pelėmis, kurioms vietoj patogenų į burną suleista 0,9 % NaCl ($p < 0,05$) [28].

Epigenetika

Molekulinės biologijos tyrimų metodai yra nepakeičiamai analizuojant žarnyno mikrobiomą. Manoma, kad plataus masto genomo sekoskaita, kuri leidžia išsiskirti visą mikrobiomą, netolimoje ateityje galėtų tapti labiau prieinamu ir plačiau naudojamu tyrimo metodu [29]. Remiantis genotipavimo metodu įrodyta, kad su ankstyvu astmos pasireiškimu siejamas 17q21 genetinis lokusas yra susijęs ir su Krono liga bei opiniu kolitu. Ši sąsaja iliustruoja sudėtingą genetinių veiksnių ir uždegiminių ligų sąveiką [13]. Viso genomo tyrimai parodė, kad bronchinės astmos išsivystymas vaikystėje susijęs ir su epigenetiniais veiksniais: DNR metiliniu, histonų acetiliniu bei nekoduojančių RNR ekspresija [29]. Šie procesai reikalingi skirtingų organizmo ląstelių linijų vystymuisi ir diferenciacijai, tačiau epigenetinis poveikis priklauso nuo daugybės išorės ir vidinių veiksnių, pavyzdžiui, nuo intraląstelių metabolinių procesų [10]. Viena skerspjūvio tyrime Kim ir kt. (2016) analizavo mikrobines fermentacijos produktų poveikį imuninėms ląstelėms ir nustatė, kad B ląstelių mitochondrijose trumpųjų grandžių riebalų rūgštys virsta acetyl-CoA molekulėmis, kurios dalyvauja Krebso cikle ir riebalų rūgščių sintezėje, tad ląstelėse atitinkamai didėja ATP (adenozino trifosfato) kiekis. Tai skatina plazmines ląsteles gaminti antikūnus, palaikančius gleivinės ir sisteminio imuniteto homeostazę [30]. Kitas tyrimas, atliktas Sze ir kt. (2020), įrodė disbakteriozės įtaką epigenetiniams procesams ir jų sąlygojamai imuninei reguliacijai. Nustatyta, kad *Salmonella typhi* bakterijos slopina arginino (esančio histonuose) metilinimą, o tai siejama su sumažėjusia CD4 $^{+}$ ląstelių diferenciacija į atminties T ląsteles (T_m). Tai svarbu, nes subrendusios T_m , pakartotinai susidūrusios su specifiniu antigenu, gamina tokius citokinus, kaip IFN- γ , IL-4 ir IL-17, kurie yra svarbūs greitai uždegiminio proceso kontrolei [31].

Tęstinių tyrimų trūkumas

Iki šiol daugiausia žinių apie žarnyno mikrobiomo ir bronchinės astmos ryšį gauta remiantis skerspjūvio studijomis, kurių rezultatai registruojami konkrečiu metu, o tiriamieji nėra stebimi ilgą laiką. Dėl įvairių aplinkos veiksnių poveikio (dietos, antibiotikų, gimdymo, žindymo būdo ir t. t.), naujagimystėje ir ankstyvoje kūdikystėje žarnyno mikrobiomas yra itin dinamiškas [9, 14, 32, 33]. Todėl tikslesniems, išsamesniems tyrimų rezultatams būtini kohortiniai – ilgalaikiai tyrimai [4]. Šių tyrimų kokybė priklauso nuo keleto dedamųjų: imties dydžio, trukmės bei finansinių išteklių. Pastarieji faktoriai lemia pasirenkamą tyrimo metodiką [34].

Mikrobiomui profiliuoti dažniausiai pasirenkamas koprologinis tyrimas, kuris tinka tiek sveikų, tiek sergančių asmenų kohortoms [35, 36]. Tačiau išmatų mėginių tyrimas kol kas nėra standartizuotas, o ėminių rinkimas, saugojimas ir analizės metodai turi įtakos tyrimo rezultatams bei jų interpretacijai [4, 34–36]. Be to, laboratorijose atlikti *in vitro* tyrimai tiesiogiai neatspindi žarnyno mikrobiomo poveikio imuniniams procesams plaučiuose [22]. Visgi, specifinių uždegimą palaikančių komponentų pagausėjimas ar sumažėjimas mėginyje padeda geriau suprasti žarnyno bakterijų vaidmenį vykstant uždegimui [36].

Žarnyno įtaką uždegiminėms plaučių ligoms siekiama paaiškinti tiriant ir eksperimentinius gyvūnus, dažniausiai peles. Šių graužikų ir žmonių genomas sutampa 99 procentais, o virškinamasis traktas turi stebėtinai daug anatominių bei fiziologinių panašumų [37, 38]. Nepaisant to, yra keletas struktūrinių neatitikimų, lemiančių skirtingas ekologines mikronišas, taigi ir skirtingą mikrobiotos sudėtį. Pavyzdžiui, išilginės storosios žarnos gleivinės raukšlės žmogui randamos

tik tiesiojoje, o pelėms – aklojoje ir proksimalinėje gaubtinės žarnos dalyje. Taip pat skiriasi epitelyje lokalizuotų, įgimtame imunitete dalyvaujančių Paneto ląstelių lokalizacija: žmogui daugiausiai jų aptinkama distalinėje plonojo žarnyno dalyje, o pelėms – aklojoje žarnoje [37]. Nors ir turi nemažai trūkumų, tyrimai su laboratorinėmis pelėmis naudingi nagrinėjant mikrobiomo sąveiką su jo šeimininku [39, 40].

Nors dėl pirmiau minėtų priežasčių tęstinių tyrimų stiniga, visgi jų rezultatai suteikia vertingų įrodymų, kaip žarnyno mikrobiomas dalyvauja astmos patogenezėje [4]. Lentelėje atrinkti ne senesni nei 5 metų tęstiniai tyrimai, kurių atlikimo metodika buvo panaši ar tokia pati: mikrobiomo profilavimas iš išmatų mėginių atliktas naudojant 16S rRNR sekoskaitą, o metabolominis profilavimas – naudojant skysčių chromatografiją ir masių spektrometriją. Tiriamųjų imtį sudarė naujagimiai ar kūdikiai ($n \geq 130$), kuriuos ištyrus įvairiais jų amžiaus tarpsniais, taikytas tęstinis rezultatų vertinimas ir lyginimas. Šie tęstiniai tyrimai pagrindžia esant reikšmingą ryšį tarp žarnyno mikrobiomo bei astmos.

Lentelė. Tęstinių tyrimų pavyzdžiai
Table. Examples of longitudinal studies

Tyrimo autorius	Tyrimo imtis	Tyrimo rezultatai
Lee-Sarwar ir kt., 2023	3–6 mėnesių ir 1, 3 metų amžiaus vaikai ($n = 661$)	Tam tikros bakterijų padermės, lėmusios nėščiųjų žarnyno disbiozę 3-iaame nėštumo trečdalyje, buvo susijusios su ankstyvu (iki 3 m.) astmos pasireiškimu 185 (28 %) tiriamiesiems.
Rosas-Salazar ir kt., 2022	16–78 dienų, 1 ir 4 metų amžiaus vaikai ($n = 1495$)	Išimtinis naujagimių žindymas krūtimi sumažino patogeninių <i>Clostridium</i> bakterijų kiekį žarnyne ir uždegimą palaikančių poveikį turinčių imuninių ląstelių (IFN- α , IFN- γ , IL-17) kiekį viršutiniuose kvėpavimo takuose vaikystės periodu. Bent 4 sav. po gimimo žindomiems kūdikiams 5 % sumažėjo rizika sirgti astma vaikystėje (iki 4 m.).
Depner ir kt., 2020	2–12 mėnesių amžiaus kūdikiai ($n = 618$)	Butiratą (trumpųjų grandžių riebalų rūgštį) išskiriančių bakterijų kiekis 12 mėnesių amžiaus kūdikių išmatose buvo atvirkščiai proporcingas astmos išsivystymo rizikai.
Levan ir kt., 2019	1, 6 mėnesių ir 1–4 metų amžiaus vaikai ($n = 130$), iš kurių 41 buvo diagnozuota atopija ir (ar) astma	Didelis bakterijų metabolizmo produkto 12,13-diHOME kiekis astma sergančių vaikų išmatose buvo susijęs su sumažėjusia uždegiminių slopinančių citokinų IL-10 produkcija dendritinėse ląstelėse <i>in vitro</i> .

2019–2023 m. atlikti kohortiniai tyrimai, kuriuose analizuoti įvairaus amžiaus vaikų išmatų mėginiai. Pateiktų tyrimų rezultatai rodo žarnyno mikrobiomo poveikį bronchinės astmos patogenezei.

IŠVADOS

- Pastarojo dešimtmečio tyrimai rodo, jog vertinant bronchinės astmos ir kitų plaučių ligų etiopatogenezę svarbu atsižvelgti ne tik į seniai žinomus ligą lemiančius veiksnius, bet ir į žarnyno mikrobiomo būklę.
- Sergant bronchine astma organizme padaugėja Th2 ir Th17 ląstelių, o sumažėja uždegimą slopinančių Th1 ir Treg ląstelių. Tokį pokytį lemia ir astma sergančių vaikų žarnyno mikrobiota, kurioje vyrauja patogeninės bakterijų rūšys, o gerųjų bakterijų (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ir *Lachnospira*) koncentracija yra santykinai mažesnė.
- Sąveika tarp kvėpavimo ir virškinimo sistemos vyksta per žarnyno ir plaučių ašį, kurioje dalyvauja aktyvios T ir B ląstelės, citokinai, bakterijos (pvz. segmentinės siūlinės bakterijos), jų fragmentai, endotoksinai ir metabolitai (pvz. trumpųjų grandžių riebalų rūgštys, fekalinis 12,13-diHOME).

- Viso genomo tyrimai rodo, jog bronchinės astmos išsivystymas vaikystėje susijęs ir su epigenetiniais procesais žarnyno mikrobiome. Tad progresuojantys molekulinės biologijos tyrimai ateityje galėtų tapti aktualesni tiriant žarnyno mikrobiomą.
- Nors žarnyno mikrobiomo ir plaučių ryšys yra plačiai nagrinėjamas, vis dar trūksta tęstinių studijų, įrodančių žarnyno mikrobiomo įtaką bronchinės astmos patogenezėje. Šią sąsają aiškinantys tyrimai kol kas daugiausia remiasi bandymais su laboratoriniais gyvūnais arba žmogaus biologiniais ėminiais *in vitro*, todėl jų rezultatai kol kas negali būti tiesiogiai pritaikomi klinikinėje praktikoje.

Gauta: 2024 12 30 Priimta spaudai: 2025 02 07

Summary

THE ROLE OF GUT MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF PEDIATRIC BRONCHIAL ASTHMA

Karolina Karneckaitė, Lina Bliudžiūtė,
Agnė Jagelavičienė

Background. To investigate and summarize the current research on the association of the gut microbiome with immune processes which contribute to the development of bronchial asthma in children. To identify and summarise the main pathways through which the gut microbiota is involved in the pathogenesis of asthma.

Research methods. A comprehensive literature search was conducted using ClinicalKey, Elsevier and PubMed databases using the following keywords and their combinations in English: bronchial asthma in children OR pediatric asthma AND gut microbiota OR gut microbiome.

Research results. It is known that an increase in pathogenic bacteria and a reduction in beneficial bacteria in the gut elevate the risk of bronchial asthma. Conversely, children with asthma commonly have intestinal dysbiosis. Our review of the selected publications highlights the role of the lung-gut axis in linking the respiratory and digestive systems. Two main pathways of lung-gut interaction were identified: the first pathway involves T lymphocytes activated in the gut, while the second pathway involves symbiotic filamentous bacteria and gut bacterial metabolites (faecal 12,13-diHOME and short-chain fatty acids) that make up the gut microbiota. Epigenetic mechanisms also mediate interactions between the increase in inflammatory cytokines in the airways and the altered gut microbiome profile.

Conclusions. The gut microbiota, as part of the lung-gut axis, modulates immune responses and inflammatory processes in airway mucosa through complex interactions. Despite the growing scientific interest in the impact of the gut microbiome on the pathogenesis of asthma, there is still a lack of longitudinal studies to support the relevance of this association in clinical practice.

Keywords: bronchial asthma in children, pediatric asthma, gut microbiota, gut microbiome.

LITERATŪRA

1. Lv JJ, Kong XM, Zhao Y, Li XY, Guo ZL, Zhang YJ, et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open* 2024 Apr 8; 14(4): e080612.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). A pocket guide for asthma management and prevention: for adults, adolescents and children 6–11 years. 2023.

3. Lupu A, Jechel E, Mihai CM, Mitrofan EC, Fotea S, Starcea IM, et al. The Footprint of Microbiome in Pediatric Asthma-A Complex Puzzle for a Balanced Development. *Nutrients* 2023; 15(14): 3278.
4. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity* 2020; 52(2): 241–55.
5. Guo Z, Huang L, Lai S. Global knowledge mapping and emerging research trends in the microbiome and asthma: A bibliometric and visualized analysis using VOSviewer and CiteSpace. *Heliyon* 2024; 10(2).
6. Galeana-Cadena D, Gómez-García IA, López-Salinas KG, Irineo-Moreno V, Jiménez-Juárez F, Tapia-García AR, et al. Winds of change: asthma and microbiome. *Front Microbiol* 2023; 14: 1295215.
7. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 2012; 3(1): 4–14.
8. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018; 361: k2179.
9. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42(1): 75–93.
10. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL, et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clinical Science* 2016; 130(23): 2199–207.
11. Xue S, Abdullahi R, Wu N, Zheng J, Su M, Xu M. Gut microecological regulation on bronchiolitis and asthma in children: A review. *Clin Respir J* 2023; 17(10): 975–85.
12. Zheng J, Li Y, Kong X, Guo J. Exploring immune-related pathogenesis in lung injury: Providing new insights Into ALI/ARDS. *Biomed Pharmacother* 2024; 175: 116773.
13. Agache I, Akdis CA. Global Atlas of Asthma. 2nd ed. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2021.
14. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21(4): 222–35.
15. Aldriwesh MG, Al-Mutairi AM, Alharbi AS, Aljohani HY, Alzahrani NA, Ajina R, et al. Paediatric asthma and the microbiome: A systematic review. *Microorganisms* 2023; 11(4): 939.
16. Li R, Guo Q, Zhao J, Kang W, Lu R, Long Z, et al. Assessing causal relationships between gut microbiota and asthma: evidence from two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1148684.
17. Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 2018; 9(1): 707.
18. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43(1): 81–95.
19. Ipci K, Altintoprak N, Muluk NB, Senturk M, Cingi C. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 274(2): 617–26.

20. Bradley CP, Teng F, Felix KM, Sano T, Naskar D, Block KE, et al. Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs. *Cell Host Microbe* 2017; 22(5): 697–704.e4.
21. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009; 31(4): 677–89.
22. Levan SR, Stamnes KA, Lin DL, Panzer AR, Fukui E, McCauley K, et al. Elevated faecal 12,13-diHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by gut bacteria and impedes immune tolerance. *Nat Microbiol* 2019; 4(11): 1851–61.
23. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20(2): 159–66.
24. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22(10): 1187–91.
25. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019; 74(4): 799–809.
26. Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol* 2020; 11.
27. Sze MA, Tsuruta M, Yang SWJ, Oh Y, Man SFP, Hogg JC, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. *PLoS ONE* 2014; 9(10): e111228.
28. Perrone EE, Jung E, Breed E, Dominguez JA, Liang Z, Clark AT, et al. Mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis. *Shock* 2012; 38(1): 68.
29. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2412.
30. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe* 2016; 20(2): 202–14.
31. Sztein MB, Bafford AC, Salerno-Goncalves R. *Salmonella enterica* serovar Typhi exposure elicits ex vivo cell-type-specific epigenetic changes in human gut cells. *Sci Rep* 2020; 10(1): 13581.
32. Lunjani N, Walsh LJ, Venter C, Power M, MacSharry J, Murphy DM, et al. Environmental influences on childhood asthma—The effect of diet and microbiome on asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2022; 33(12): e13892.
33. Lee-Sarwar KA, Chen YC, Chen YY, Kozyrskyj AL, Mandhane PJ, et al. The maternal prenatal and offspring early-life gut microbiome of childhood asthma phenotypes. *Allergy* 2023; 78(2): 418–28.
34. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tang ZZ, Hong Q, Turi KN, et al. Exclusive breast-feeding, the early-life microbiome and immune response, and common childhood respiratory illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150(3): 612–21.
35. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med* 2020; 26(11): 1766–75.
36. Lyu R, Qu Y, Divaris K, Wu D. Methodological considerations in longitudinal analyses of microbiome data: A comprehensive review. *Genes* 2024; 15(1): 51.
37. Tang Q, Jin G, Wang G, Liu T, Liu X, Wang B, et al. Current sampling methods for gut microbiota: A call for more precise devices. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 151.
38. Hsieh YH, Peterson CM, Raggio A, Keenan MJ, Martin RJ, Ravussin E, et al. Impact of different fecal processing methods on assessments of bacterial diversity in the human intestine. *Front Microbiol* 2016; 7: 1643.
39. Nguyen TLA, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Dis Model Mech* 2015; 8(1): 1–16.
40. Vandamme TF. Use of rodents as models of human diseases. *J Pharm Bioallied Sci* 2014; 6(1): 2.
41. Ericsson AC, Franklin CL. The gut microbiome of laboratory mice: considerations and best practices for translational research. *Mamm Genome* 2021; 32(4): 239–50.
42. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(9): 3507–12.