

# Mikrobiota jelit noworodka

---

Anna Bartnicka

Klinika Zakażeń Noworodka, Uniwersytet Medyczny im. K.  
Marcinkowskiego w Poznaniu

Pracownia Mikrobioty i Żywienia

Instytut Mikroekologii

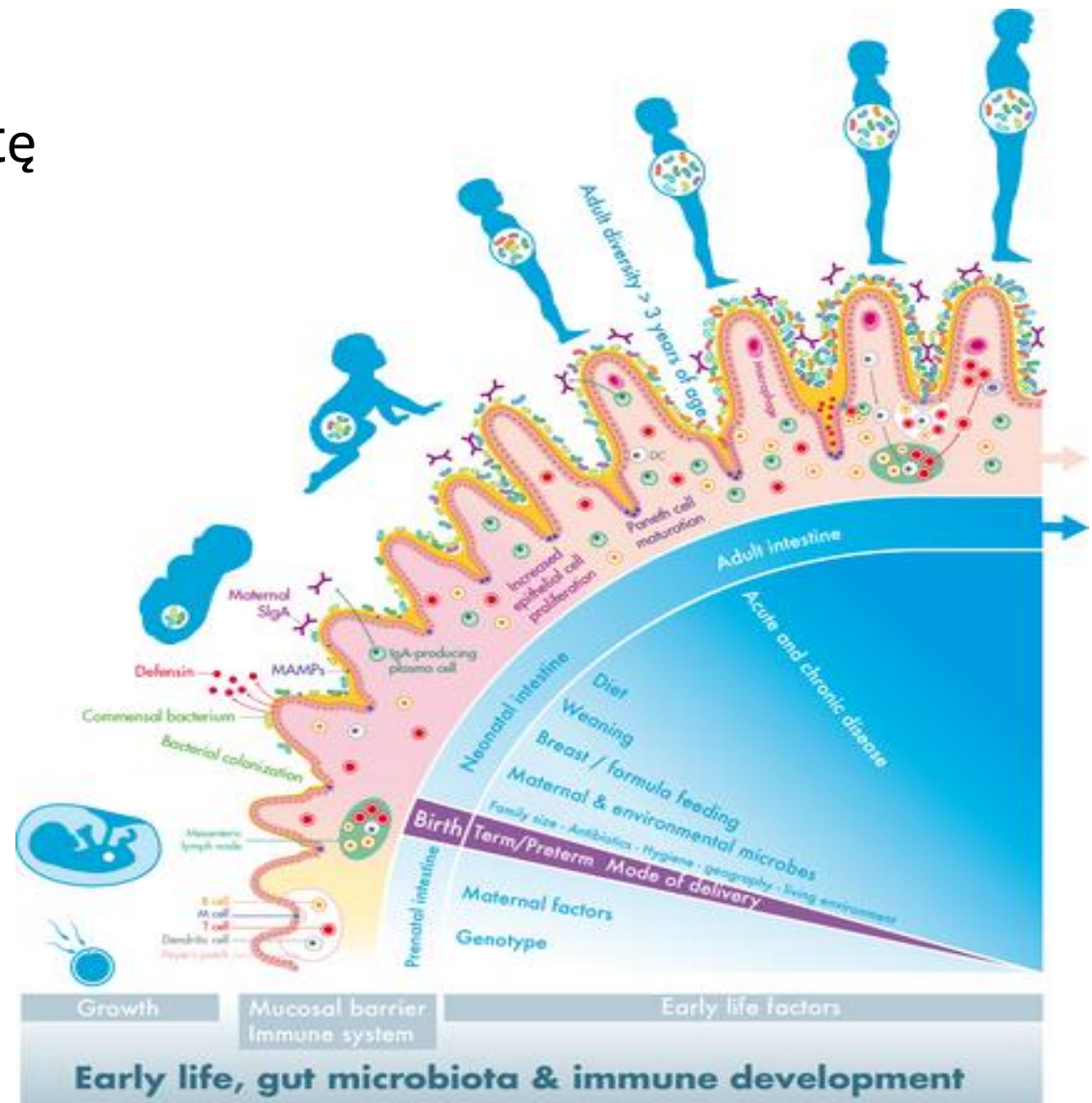
## Wpływ mikrobioty na przewód pokarmowy, metabolizm ogólnoustrojowy, układ immunologiczny i nerwowy

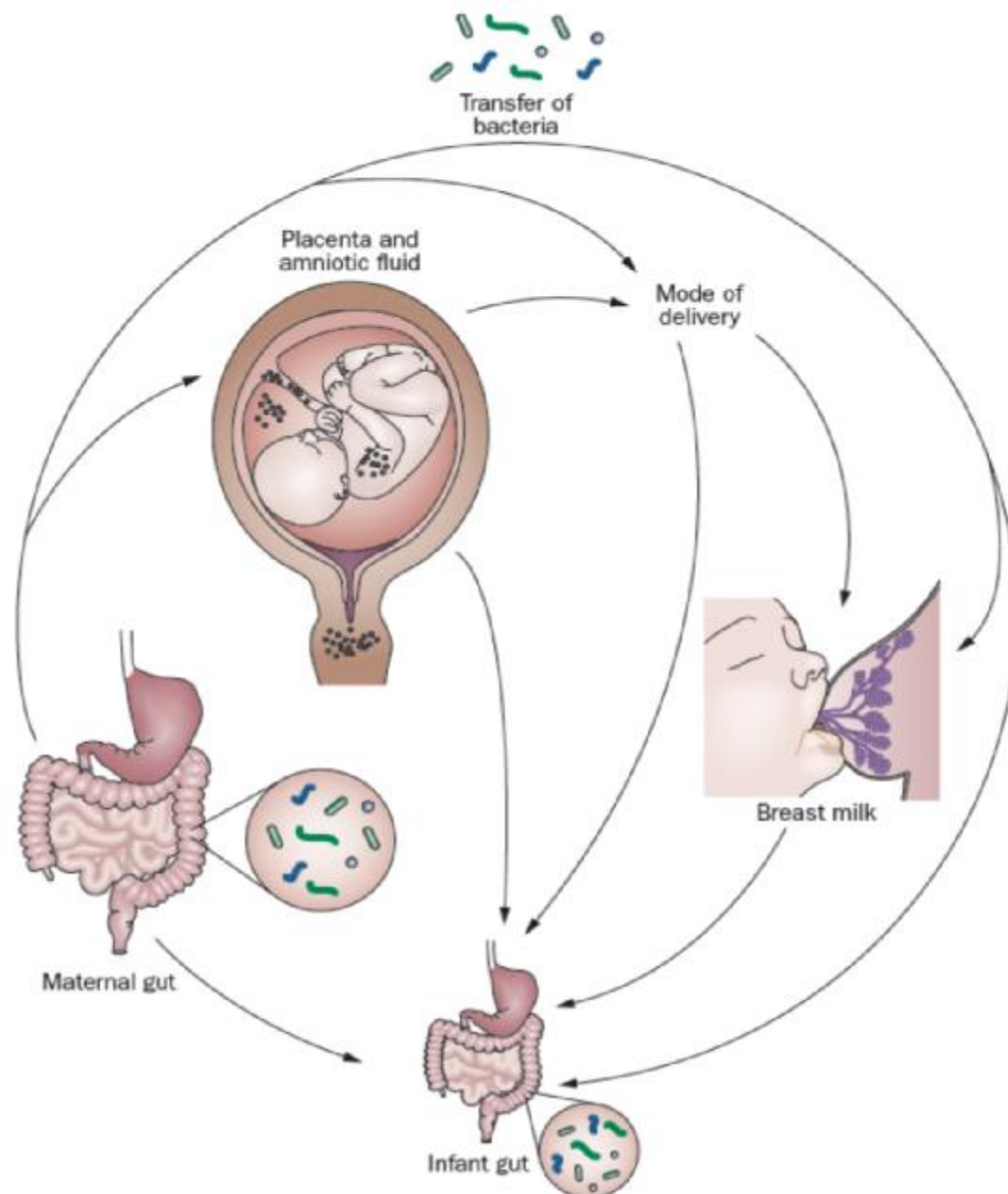
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przewód pokarmowy          | Rozwój błony śluzowej (uszczelnianie nabłonków, tworzenie połączeń międzynabłonkowych)<br>Aktywacja enzymów trawiennych<br>Wpływ na perystaltykę i przyswajanie składników odżywczych                                                                                                                                                                                                                  |
| Metabolizm ogólnoustrojowy | Metabolizm kwasów żółciowych, bilirubiny i cholesterolu<br>Metabolizm kwasów tłuszczowych (produkcja SCFA)<br>Produkcja witamin (witaminy K, B <sub>12</sub> , kwasu foliowego)<br>Metabolizm enzymów karcynogennych (np. ureazy, beta-glukuronidazy)                                                                                                                                                  |
| Układ immunologiczny       | Tworzenie „pierwszej linii obrony” (produkcja bakteriocyn, nadtlenu wodoru, kwasów obniżających pH, aktywacja produkcji śluzu i defenzyn przez nabłonki jelitowe, aktywacja produkcji sekrecyjnych przeciwciał IgA)<br>Rozwój i dojrzewanie układu immunologicznego związanego z błonami śluzowymi (GALT i MALT)<br>Indukcja tolerancji immunologicznej<br>Regulacja profilu cytokinowego Th1/Th2/Th17 |
| Układ nerwowy              | Aktywacja układu neuroendokrynnego<br>Produkcja serotoniny<br>Modulacja osi jelita – mózg                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Cukrowska B. Standardy medyczne/Pediatrics 2016 T. 13:808-813

# Pierwsze 1000 dni ...

- ...programuje mikrobiotę
- dojrzewanie nabłonka jelitowego
- nasze zdrowie...



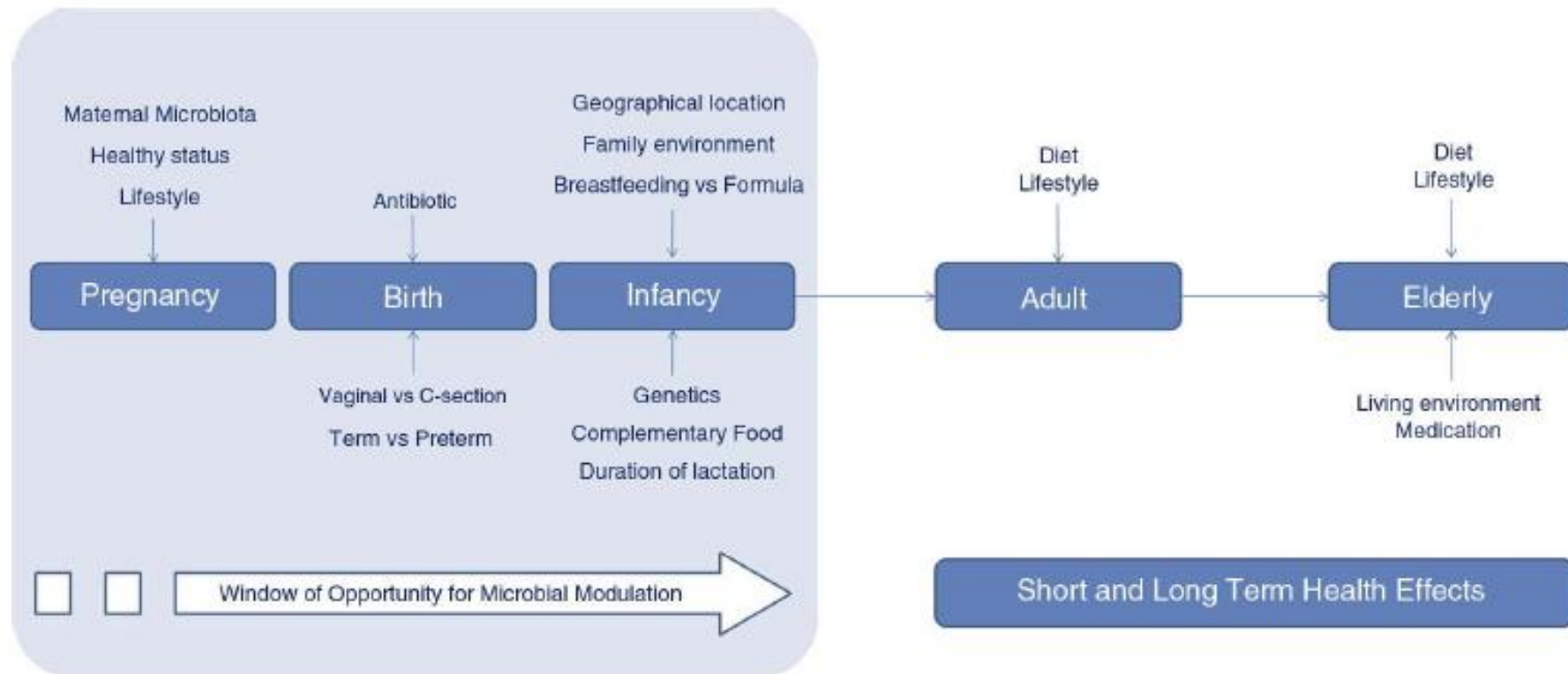


## DNA bakterii wykazano w:

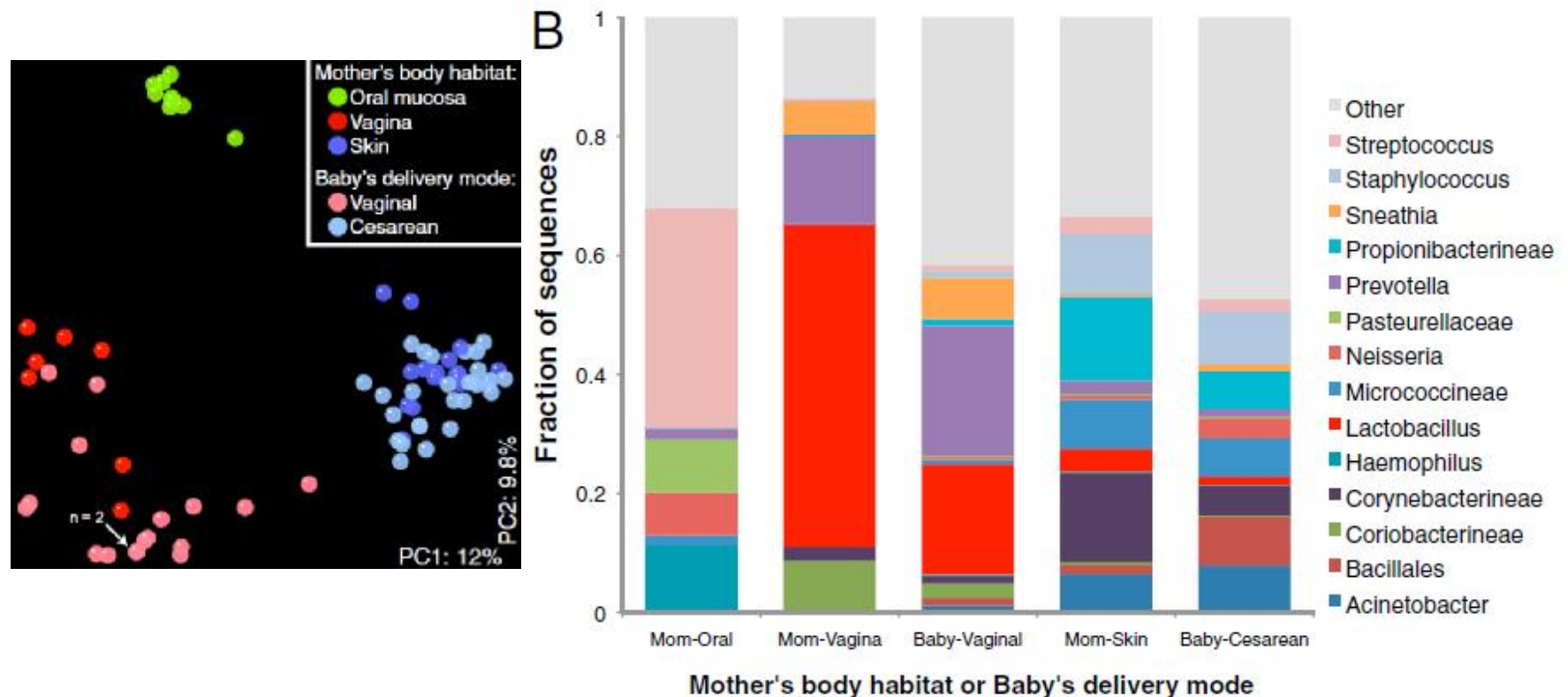
- § Krwi pępowinowej
- § Płynie owodniowym
- § Błonach płodowych
- § Smółce zdrowych, donoszonych noworodków

Jimenez E, et al. Curr Microbiol 2005;51:270-274  
 Jimenez E, et al. Res Microbiol 2008;159:187-193  
 Aagaard K, et al. Sci Transl Med 2014;21:237  
 DiGiulio DB. Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Feb;17(1):2-11  
 Rautava S, et al. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2012, 9: 565-576

# Czynniki wpływające na mikrobiotę jelitową



# Poród fizjologiczny vs. C-section



**Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns**

Maria G. Dominguez-Bello<sup>a,1,2</sup>, Elizabeth K. Costello<sup>a,1,3</sup>, Monica Contreras<sup>c</sup>, Magda Magris<sup>d</sup>, Glida Hidalgo<sup>d</sup>, Noah Fierer<sup>e,f</sup>, and Rob Knight<sup>a,b,g</sup>

# Cięcie cesarskie jako czynnik ryzyka:

---

- **Alergii, w tym pokarmowej** (Papthoma E et al. Pediatr Allergy Immunol 2016)
- **Astmy** (Debley JS et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005)
- **Cukrzycy typu 1** (Vehik L, Dabelea D. Diabetes 2012; Cardwell CR et al. Diabetologia 2008)
- **Celiakii** (Decker E et al. Pediatrics 2010)
- **Nadwagi i otyłości** (Huh SY et al. Arch Dis Child 2012)

Co nowego w aspekcie terapeutycznego  
wykorzystania mikrobiomu w okresie  
okołoporodowym???

# Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer

Maria G Dominguez-Bello, Kassandra M De Jesus-Laboy, Nan Shen, Laura M Cox, Amnon Amir, Antonio Gonzalez, Nicholas A Bokulich, Se Jin Song, Marina Hoashi, Juana I Rivera-Vinas, Keimari Mendez, Rob Knight & Jose C Clemente

[Affiliations](#) | [Contributions](#) | [Corresponding authors](#)

*Nature Medicine* 22, 250–253 (2016) | doi:10.1038/nm.4039

Received 03 July 2015 | Accepted 22 December 2015 | Published online 01 February 2016

*,proof of concept'*

badanie potwierdzające słuszność koncepcji

# „Baby seeding”

Przetarcie noworodka  
urodzonego przez cięcie  
cesarskie gazą nasączoną  
wydzieliną pochwową  
matki przekazuje dziecku  
część mikrobiomu dróg  
rodnych

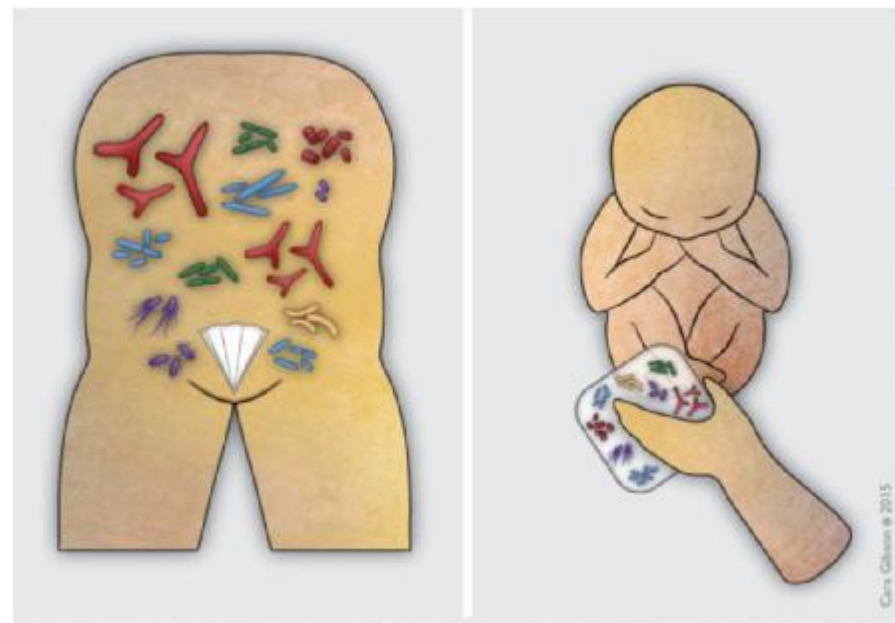
## Potencjalne zagrożenia

***Streptococcus agalactiae* (GBS)**

***Herpes simplex***

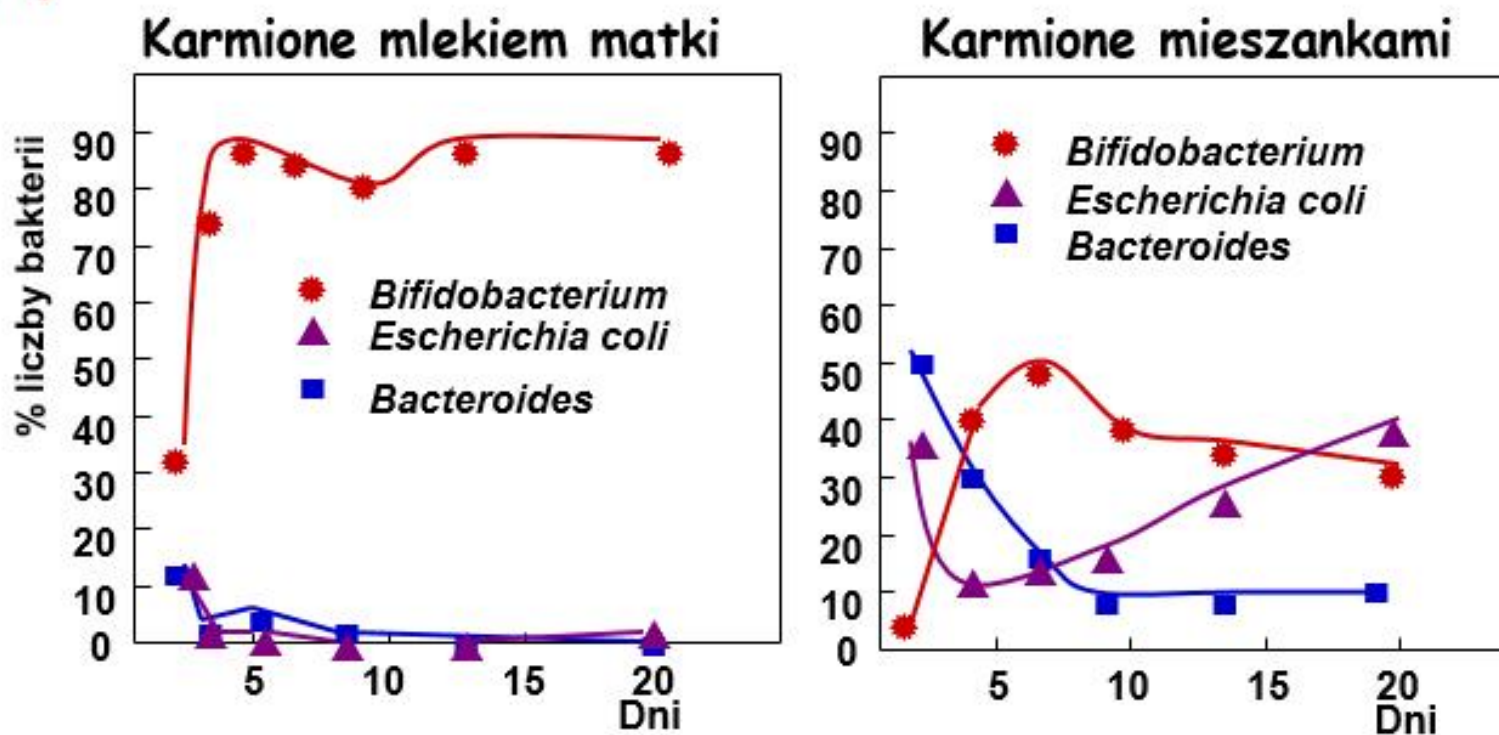
***Chlamydia trachomatis***

***Neisseria gonorrhea***

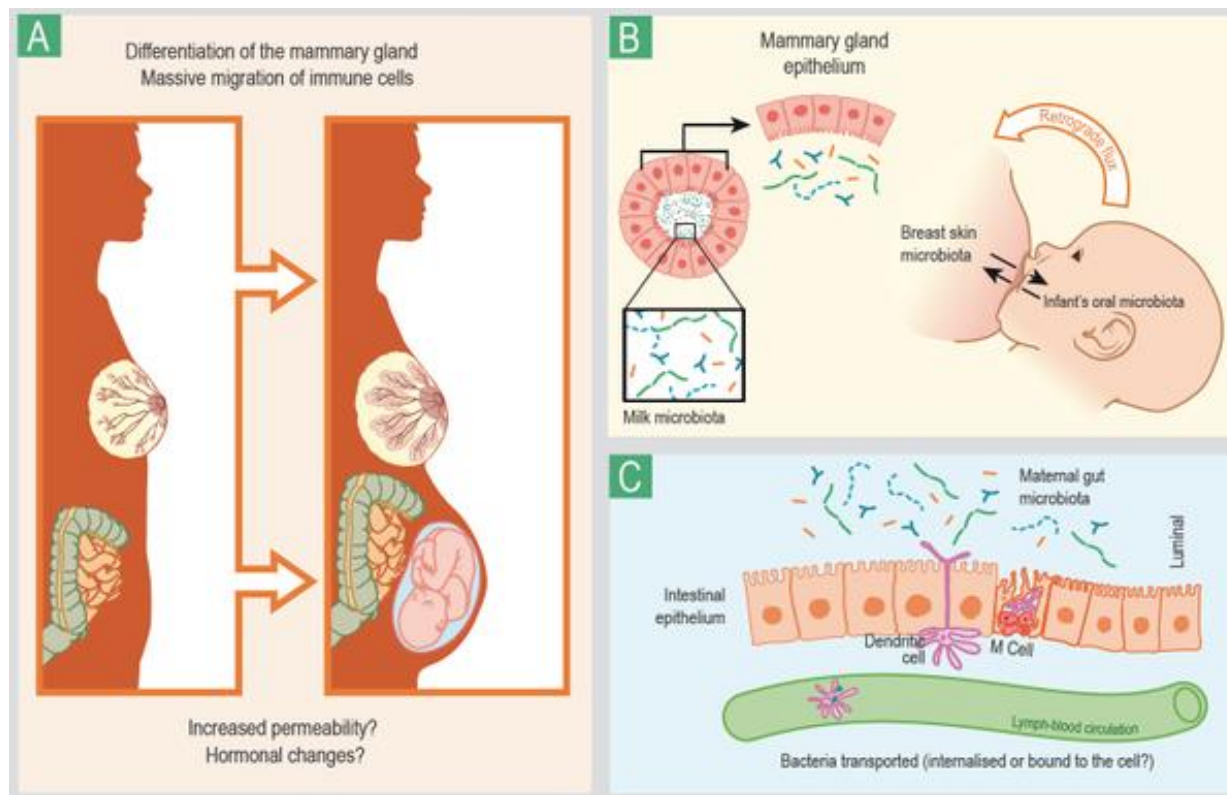


# Wpływ karmienia

## Wpływ karmienia



Harmsen, et al. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2000, 30: 61-67

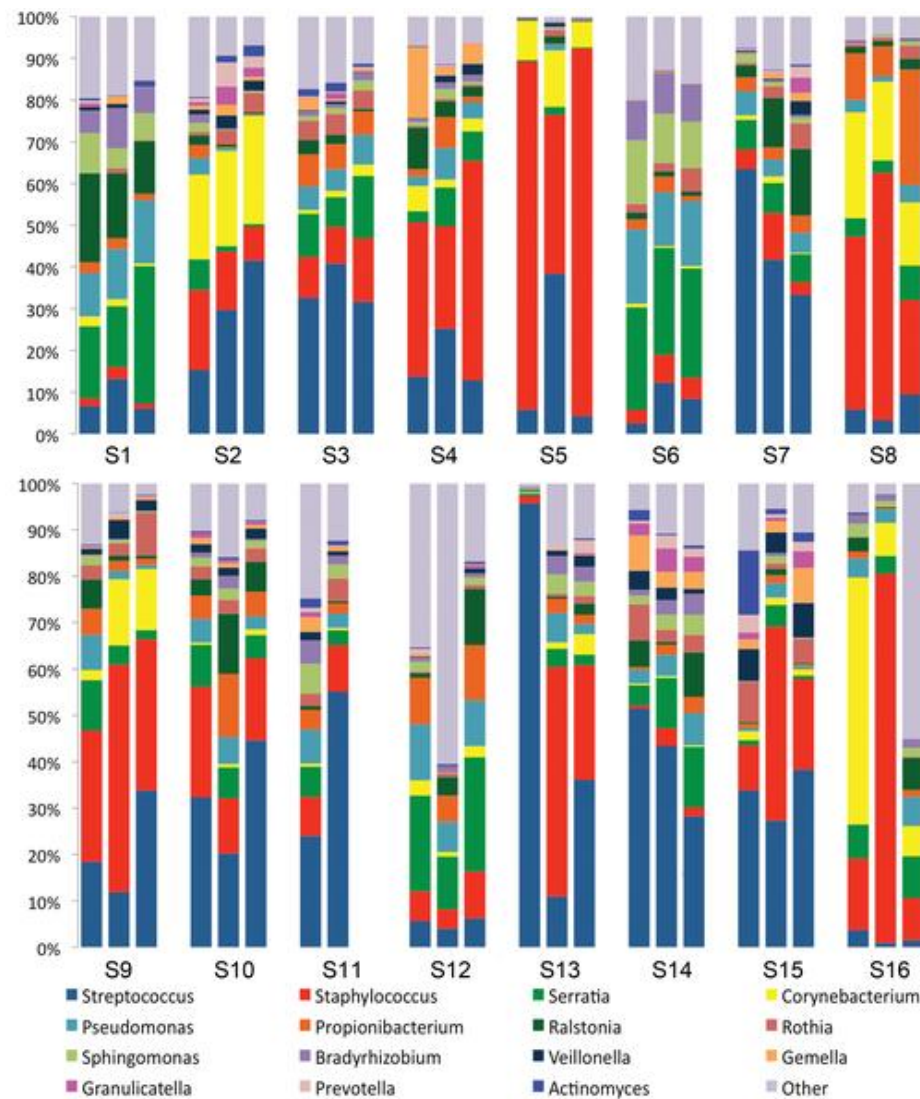


Potencjalne mechanizmy tworzenia się mikrobiomu mleka ludzkiego. Zmiany fizjologiczne w czasie ciąży i po porodzie ułatwiają migrację bakterii do gruczołu sutkowego.

- (A) Zmiany hormonalne zachodzące w tym okresie mogą mieć wpływ na przepuszczalność jelit, co z kolei ułatwia wychwytywanie i przechodzenie bakterii.
- (B) Działając dwukierunkowo, mikrobiota na skórze kobiety oraz mikrobiota jamy ustnej niemowlęcia przyczyniają się do tworzenia mikrobiomu mleka.
- (C) Bakterie z przewodu pokarmowego matki mogą być przechwytywane przez różne komórki układu odpornościowego. Masowa migracja komórek immunologicznych do gruczołów sutkowych może stanowić kolejny szlak prowadzący do budowania flory bakteryjnej pokarmu kobiecego.

Jeurink PV, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*, March 2013; 4(1): 17-30

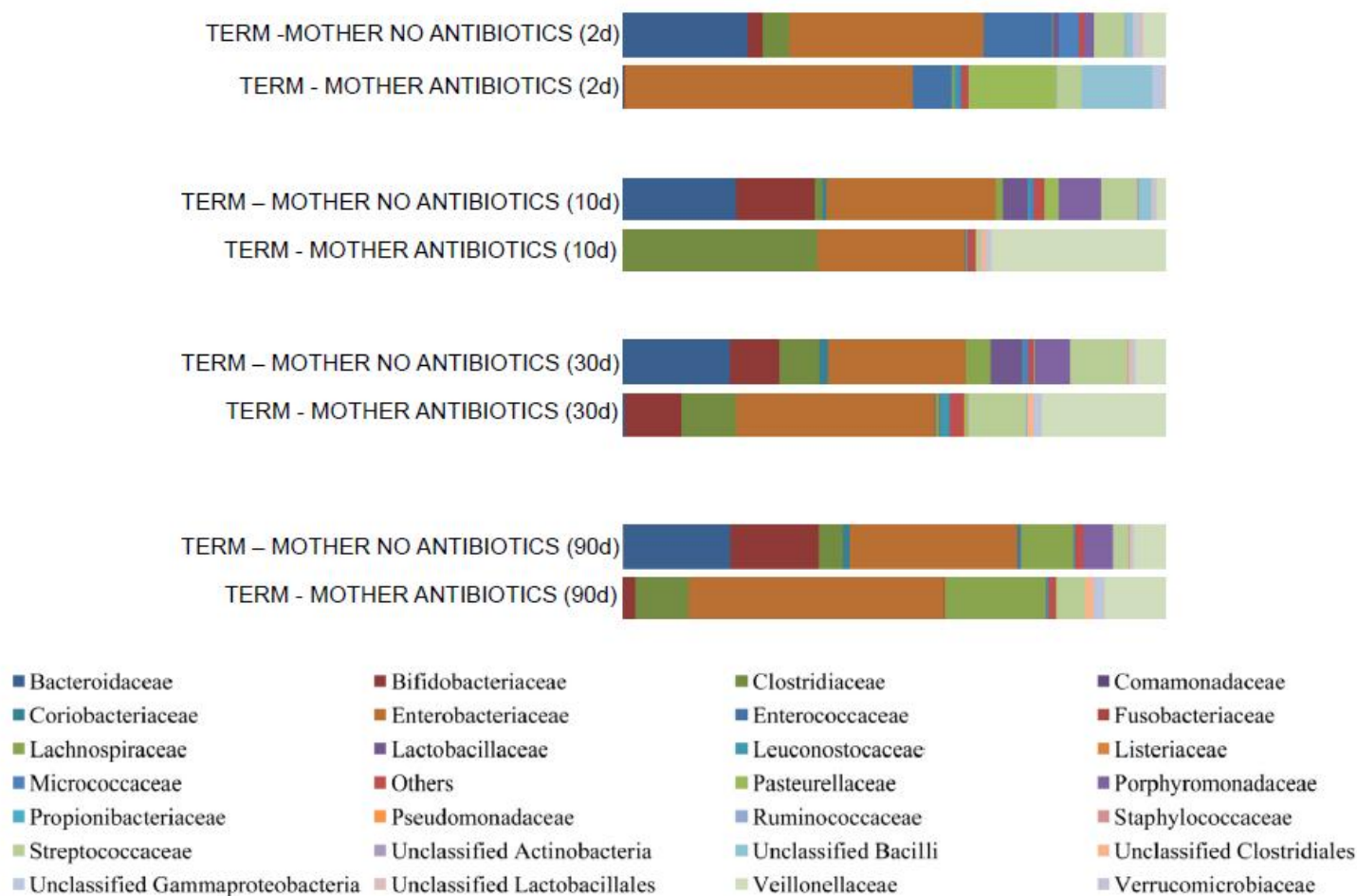
## The community composition of the 15 most abundant bacterial genera in each of 3 milk samples from 16 subjects



Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UME, Beck DL, et al. (2011) Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. PLoS ONE 6(6): e21313. doi:10.1371/journal.pone.0021313

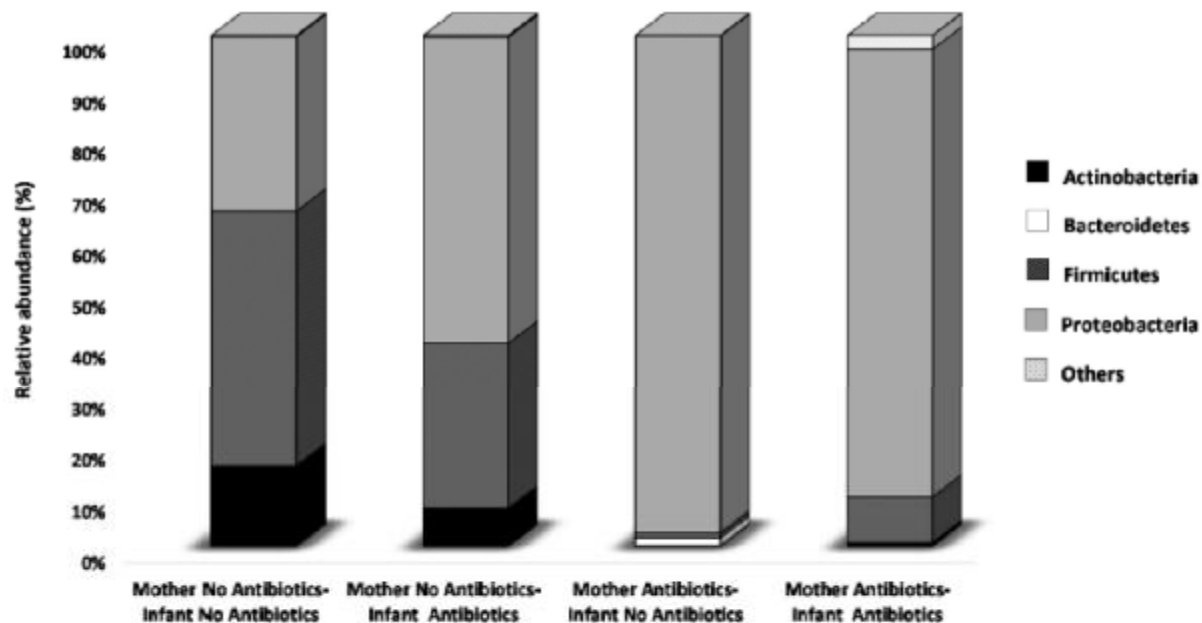
# Czynniki prenatalne/perinatalne

## ANTYBIOTYKI



Arbolea, S et al. J Pediatr 2015;165:538

# Mikrobiota a antybiotyki noworodki przedwcześnie urodzone VLBW



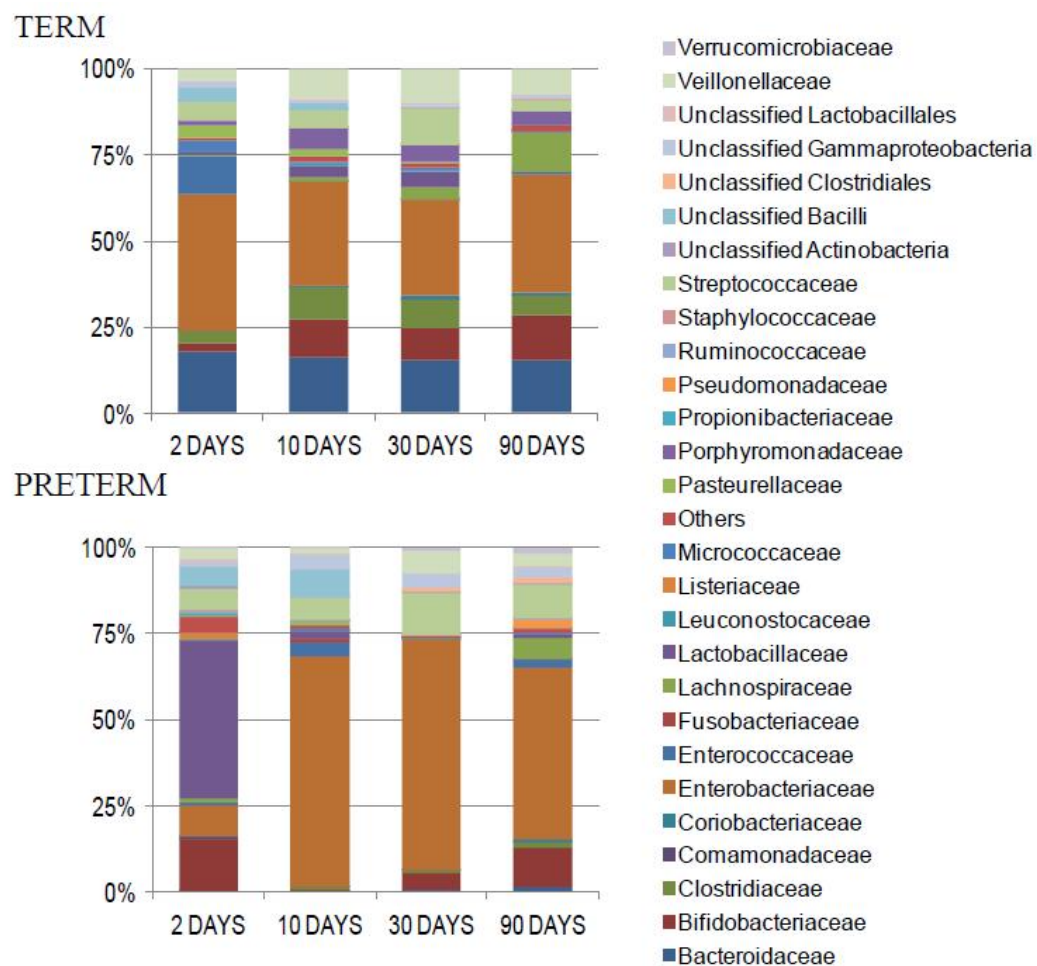
14 matek antybiotyk  
17 noworodków antybiotyk

W tym:  
9 par z antybiotykiem  
5 par bez antybiotyku

Figure 3. Relative abundance (%) of phylum level distributions of the fecal microbiota in the different antibiotic exposure groups classified into four classes depending on mother and infant antibiotic exposure at 30 days of life.

# Mikrobiota

## noworodki donoszone VS przedwcześnie urodzone

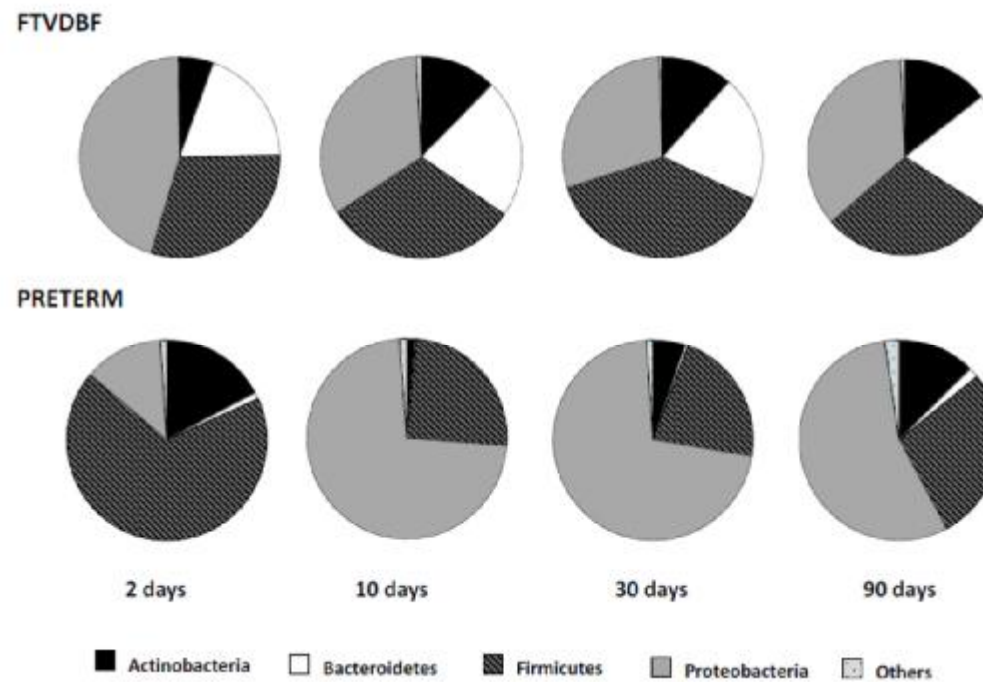


- Noworodki donoszone n=13 (wyłącznie karmienie piersią, poród fizjologiczny)
- Wcześnieiki n=27

Arbolea S, et al. J Pediatr 2015;165:538

# Mikrobiota

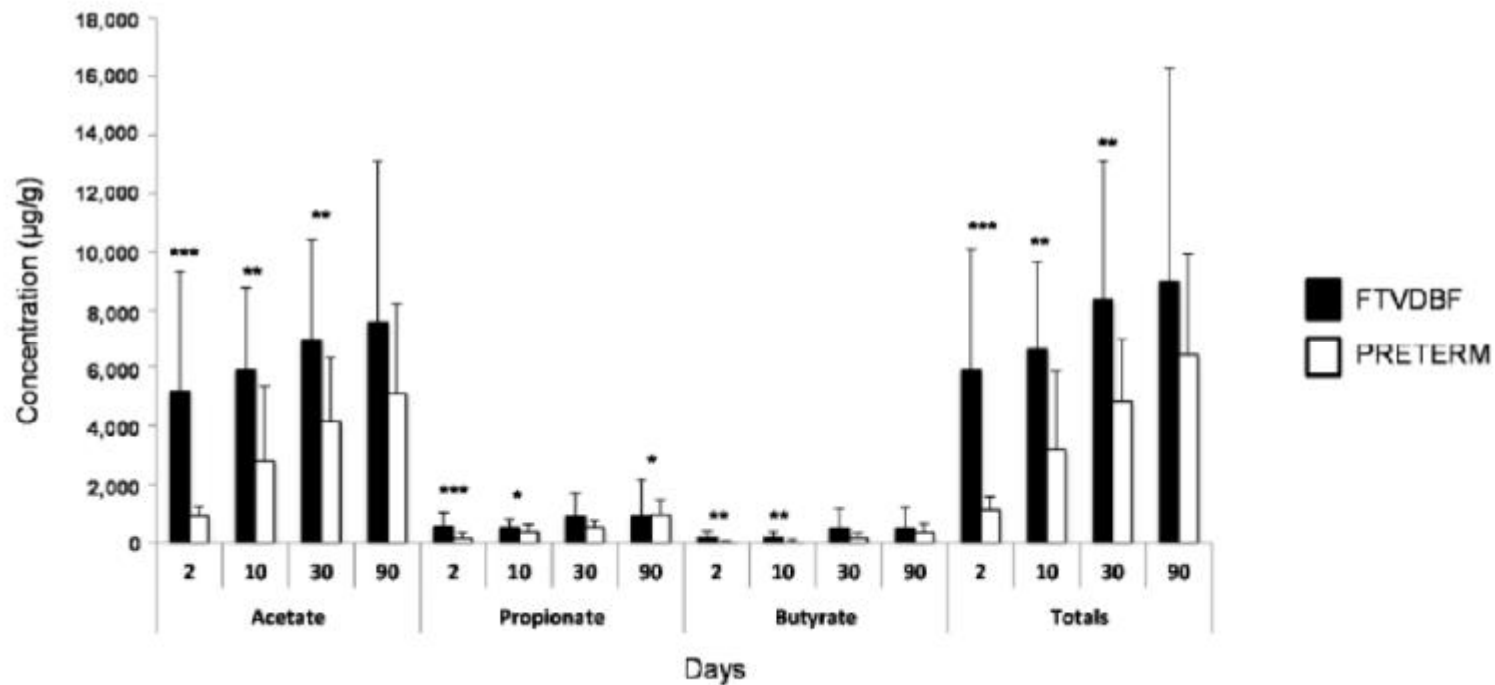
noworodki donoszone  
vs  
przedwcześnie urodzone



Arbolea S, et al. J Mol Sci. 2016

# Mikrobiota

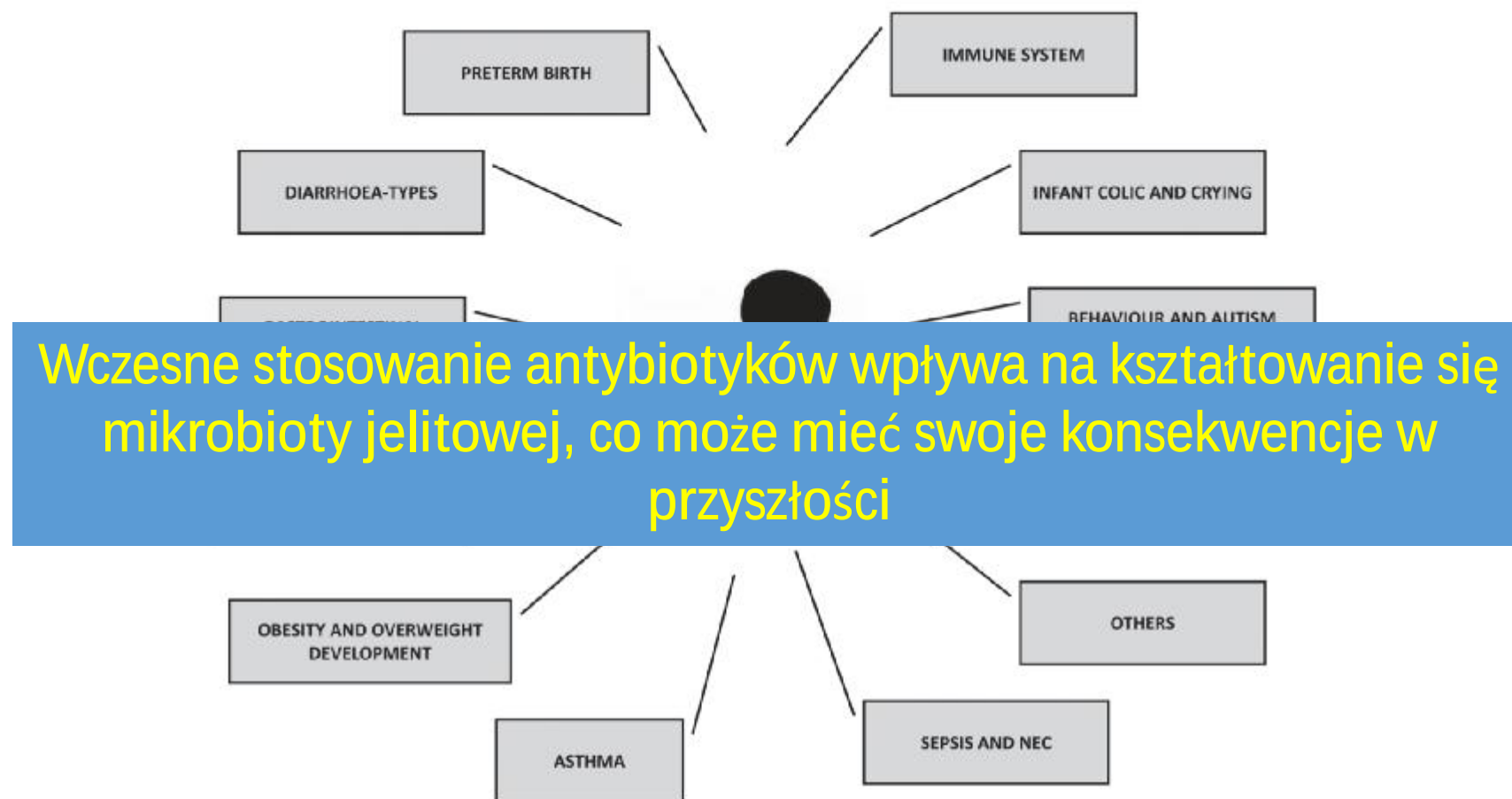
noworodki donoszone  
vs  
przedwcześnie urodzone



Arbolea S, et al. J Mol Sci. 2016

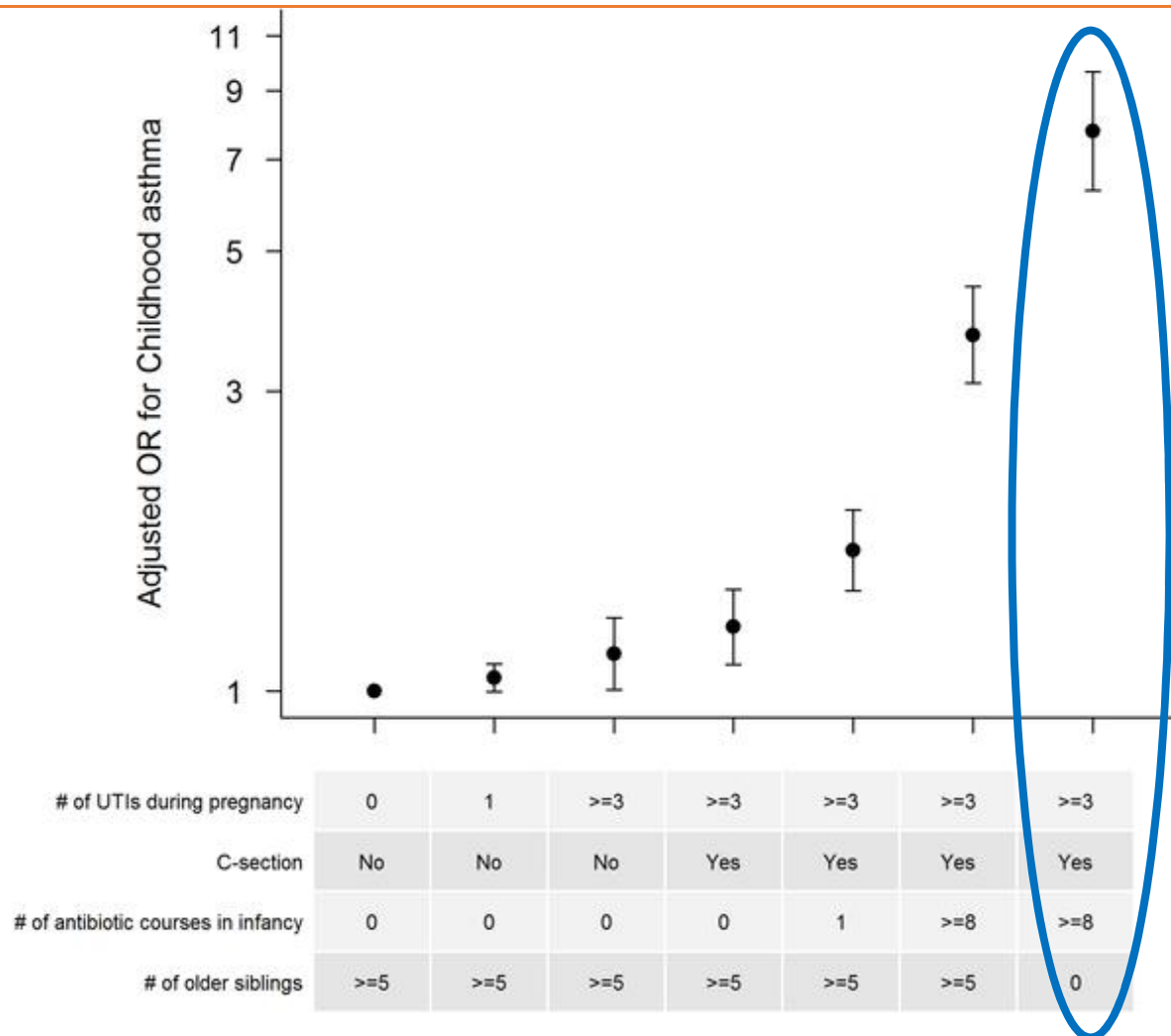
# Zaburzenia w mikrobiocie jelitowej predysponują do szeregu jednostek chorobowych

---



Collado MC. Gut Microbes, 2012

# Kiedy wzrasta ryzyko zachorowania na astmę?

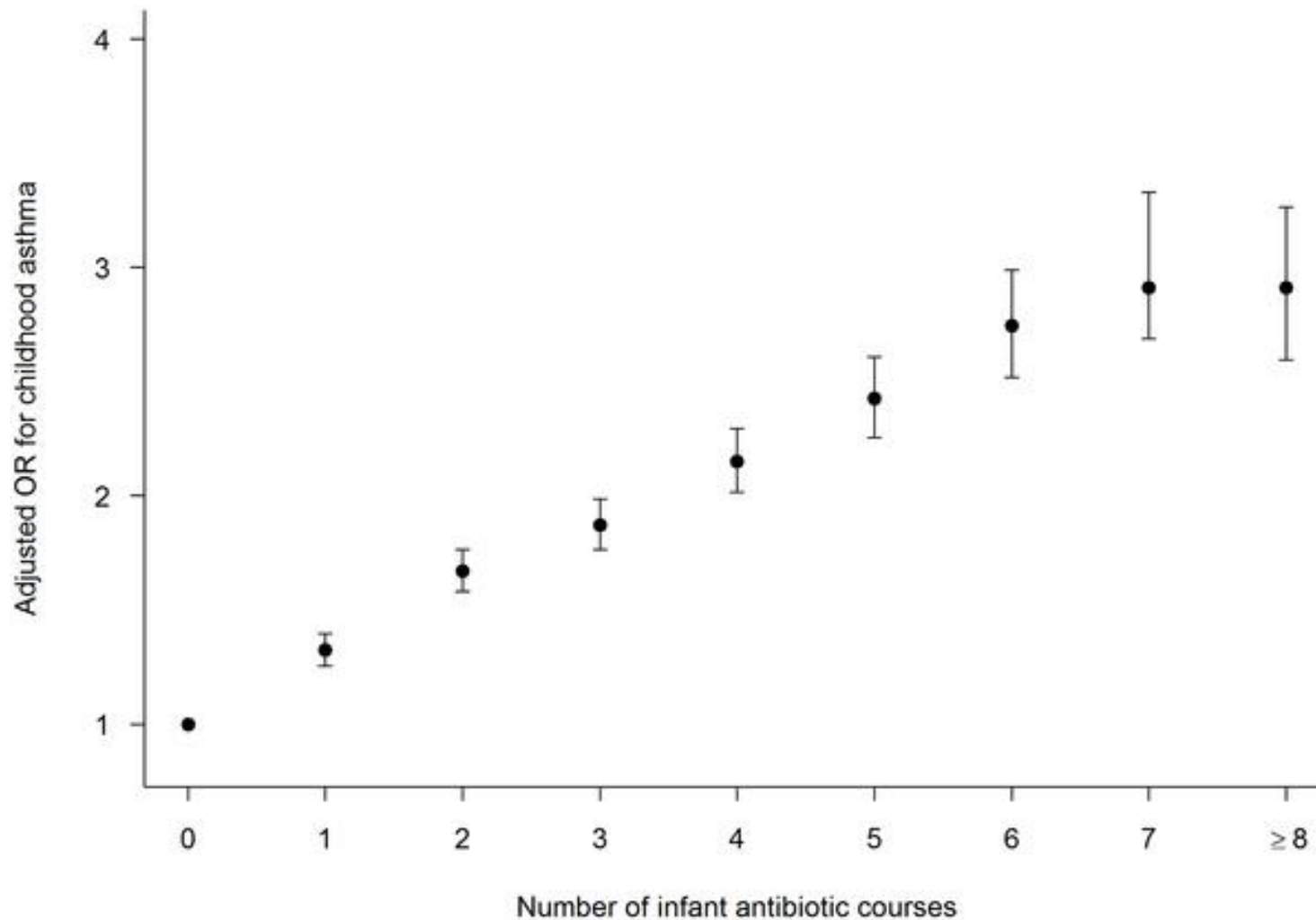


Kohorta dzieci – 136 098  
Zachorowanie na astmę w wieku 4,5-6 lat (13,29%)

Ø Cięcie cesarskie  
Ø Antybiotykoterapia  
Ø Jedynak

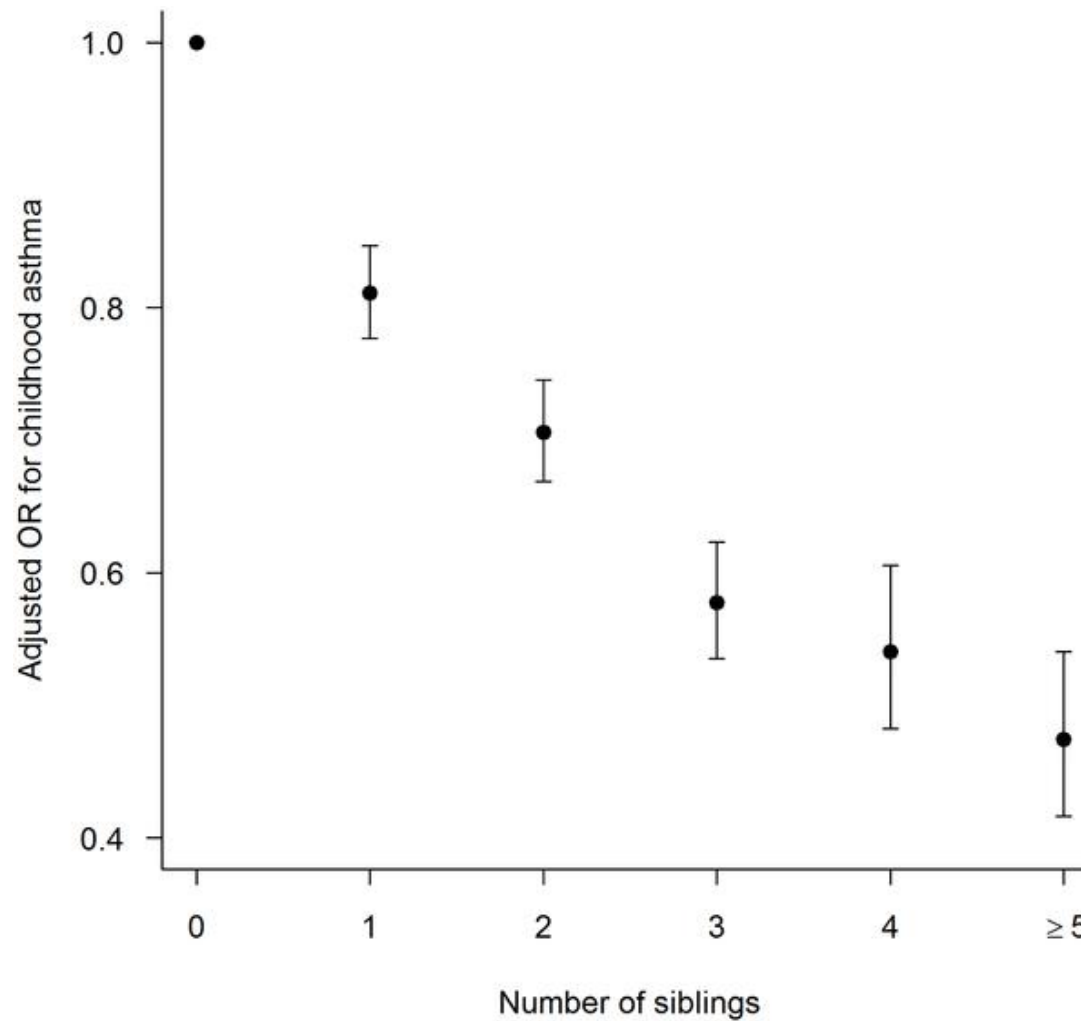
Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, et al. (2016) Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. PLOS ONE 11(3): e0151705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151705>  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151705>

Fig 2. Adjusted odds ratio (AOR) for childhood asthma in relation to the number of antibiotic courses used during infancy.



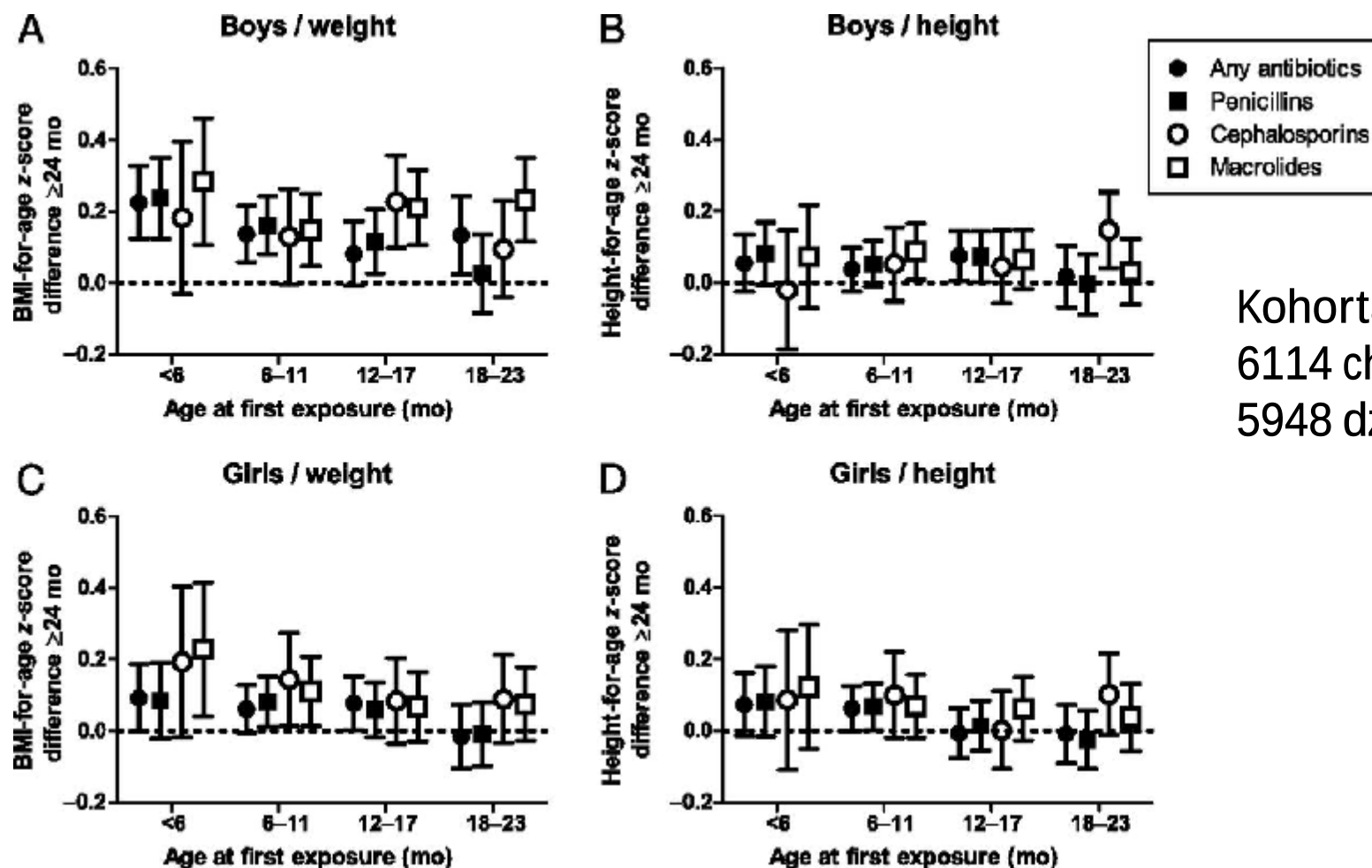
Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, et al. (2016) Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. PLOS ONE 11(3): e0151705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151705>  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151705>

Fig 3. Adjusted odds ratio (AOR) for childhood asthma in relation to the number of older siblings at home.



Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, et al. (2016) Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. PLOS ONE 11(3): e0151705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151705>  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151705>

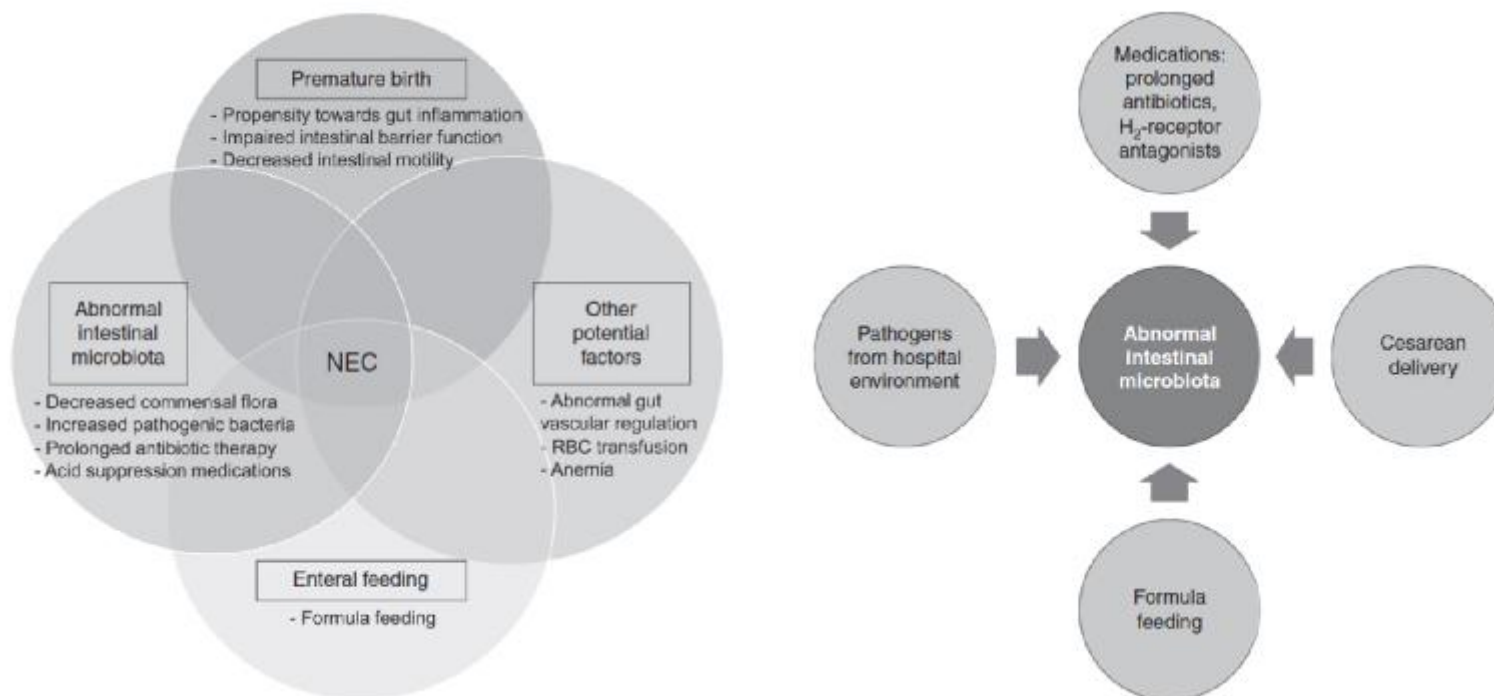
# Długofalowe skutki antybiotykoterapii – OTYŁOŚĆ



Kohorta  
6114 chłopców i  
5948 dziewczynek

# NEC

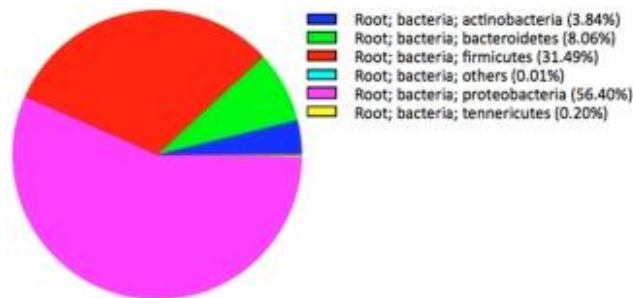
- Patogeneza wieloczynnikowa
- Dysbioza jelitowa – istotny element patogenezy NEC
- Zmiany w funkcjonowaniu bariery jelitowej (TJ, zaburzenia mikrokrążenia ® zwiększona przepuszczalność jelit)



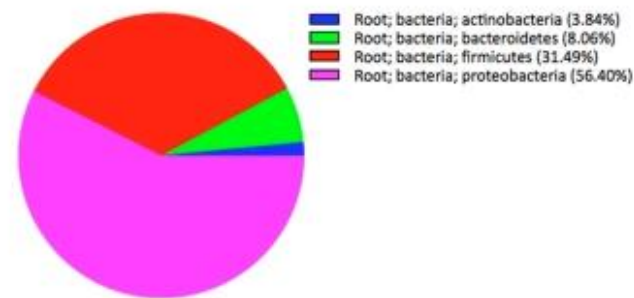
Patel et al. Pediatric Research.  
2015

# Dysbioza a NEC

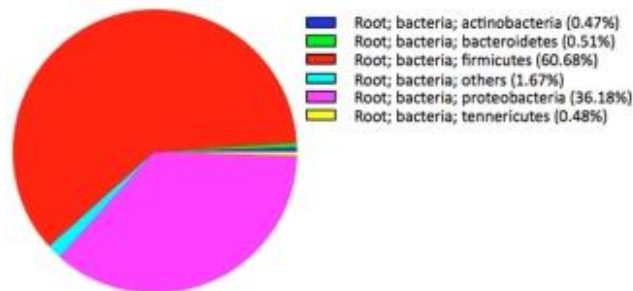
Controls, one week before diagnosis



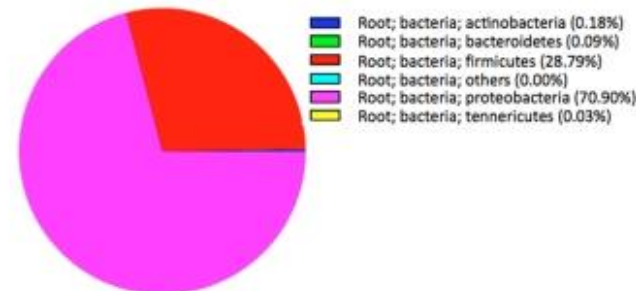
Controls, <72h of diagnosis



Cases, one week before diagnosis



Cases, <72h of diagnosis



Mai V, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. PloS One. 2011; 6(6):e20647

Znajomość czynników wpływających niekorzystnie na kształtowanie się mikrobioty jelitowej u wcześniaków jest kluczowe dla podjęcia działań, które mogą wspierać prawidłową kolonizację w tej grupie dzieci

# PODSUMOWANIE

---

- Kontakt z drobnoustrojami zaczyna się wewnątrzmacicznie i rozwija się znacząco w trakcie porodu i okresu wczesnego niemowlęctwa.
- Wczesna interakcja gospodarz-mikrobiota jest kluczowym elementem odpowiedniej pracy układu immunologicznego i programowania metabolicznego.
- Rodzaj porodu, wiek ciążowy, **okołoporodowa ekspozycja na antybiotyki**, forma karmienia mają istotny wpływ na kolonizację jelit dziecka i późniejsze ryzyko chorób.
- Zmiany w mikrobiocie jelitowej dzieci w ciągu pierwszych tygodni życia związane są z rozwojem chorób alergicznych i cywilizacyjnych w późniejszych latach.
- Modulowanie mikrobioty jelitowej może być nowym podejściem terapeutycznym w profilaktyce szeregu chorób.

---

# Dziękuję za uwagę