

PRACA POGLĄDOWA

ROLA *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG* W NIESWOISTYCH ZAPALENIACH JELIT

THE ROLE OF *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG* IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

✉ EWA DUDZIŃSKA

Katedra Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



Ewa Dudzińska
Katedra Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin
Tel.: 81 448 67 20
ewadudzinska@umlub.pl

Wpłynęło: 09.05.2019
Zaakceptowano: 10.06.2019
Opublikowano on-line: 11.07.2019

Cytowanie: Dudzińska E. Rola *Lactobacillus rhamnosus GG* w nieswoistych zapaleniach jelit.

Zakażenia XXI wieku 2019;2(3):151–156.

10.31350/zakazenia/2019/3/Z2019023

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Nieswoiste zapalenia jelit – NZJ (ang. inflammatory bowel disease – IBD) to niejednorodna grupa schorzeń przewodu pokarmowego, obejmująca dwie główne podgrupy: chorobę Leśniowskiego-Crohna (chL-C) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Schorzenia te należą do grupy idiopatycznych, przewlekłych i nawrotowych stanów zapalnych przewodu pokarmowego, a ich częstość wzrasta w ostatnich dekadach. W licznych badaniach wykazano, że mikroflora jelitowa oraz interakcje między mikroflorą a układem odpornościowym są zaangażowane w patogenезę NZJ. Istnieją wspomagające strategie terapeutyczne w NZJ, polegające na modulacji mikroflory jelitowej, a największą popularnością cieszą się terapie z zastosowaniem probiotyków. Dotychczas przeprowadzone badania, w których stosowano *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, nie potwierdzają skuteczności terapeutycznej tego szczepu. Podkreśla się również, że stosowanie LGG w aktywnej fazie NZJ może doprowadzić do zaostrzenia objawów chorobowych. Jednakże badania na zwierzętach potwierdzają, że modyfikacja oraz izolacja określonych cząsteczek powierzchniowych komórek szczepu LGG umożliwi opracowanie skutecznej formy terapii NZJ z wykorzystaniem tych probiotyków.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, *Lactobacillus rhamnosus GG*

ABSTRACT:

Inflammatory bowel disease (IBD) is a heterogeneous group of gastrointestinal disorders, including two major subgroups such as Crohn's disease (chL-C) and ulcerative colitis (UC). These diseases belong to the group of idiopathic, chronic and recurrent inflammatory states of the gastrointestinal tract, the incidence of which has been increasing in recent decades. Numerous studies have shown that intestinal microflora and interactions between microflora and the immune system are involved in the pathogenesis of IBD. There are also supportive therapeutic strategies in IBD based on intestinal microflora modulation, the most popular of

which are therapies with the use of probiotics. The research conducted so far using *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) in the group of patients with inflammatory bowel diseases does not confirm the therapeutic effectiveness of this strain. It is also underlined that the use of LGG in the active phase of IBD may lead to exacerbation of disease symptoms. However, animal studies confirm that the modification and isolation of specific surface molecules of LGG cells will allow the development of an effective form of therapy using these probiotics in IBD.

KEY WORDS: Crohn's disease, ulcerative colitis, *Lactobacillus rhamnosus GG*

WSTĘP

Nieswoiste zapalenia jelit – NZJ (ang. inflammatory bowel disease – IBD), to niejednorodna grupa schorzeń przewodu pokarmowego, obejmująca dwie główne podgrupy: chorobę Leśniowskiego-Crohna (chL-C) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) [1]. Schorzenia te należą do grupy idiopatycznych, przewlekłych i nawrotowych stanów zapalnych przewodu pokarmowego, a ich częstość wzrasta w ostatnich dekadach [2]. Choć etiologia NZJ nadal jest niejasna, zakłada się, że rozwój choroby zależy od interakcji wielu czynników, w tym podatności genetycznej, pochodzenia etnicznego, czynników środowiskowych, chorób zakaźnych oraz nawyków żywieniowych. Obecnie potwierdzone mechanizmy patogenetyczne w rozwoju NZJ charakteryzują się dysregulacją układu immunologicznego, zmianą mikroflory jelitowej, stresem oksydacyjnym, defektami bariery śluzówkowej przewodu pokarmowego i jej zwiększoną przepuszczalnością. Wzajemne oddziaływanie tych czynników prowadzi do powstania stanu zapalnego i rozwoju choroby [3].

Wiedza na temat układu immunologicznego i jego dysregulacji w NZJ pochodzi zarówno z badań przedklinicznych (laboratoryjnych i na zwierzętach), jak i klinicznych (na ludziach) [4]. Ostatnie badania wykazały, że rozwój NZJ może się wiązać z dysregulacją bariery jelitowej i patologiczną aktywacją odpowiedzi immunologicznej jelit na niektóre antygeny bakteryjne lub wirusowe [5]. Ponadto potwierdzono, że system odpornościowy zarówno specyficzny, jak i niespecyficzny odgrywa dużą rolę w indukowaniu stanu zapalnego jelit [6, 7].

Genem, który przez aktywację wrodzonego systemu immunologicznego zapewnia ochronę gospodarza przed infekcją bakteryjną, jest gen *NOD2/CARD15* (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase recruitment domain family number 15) [8]. *NOD2/CARD15* odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego. W odpowiedzi na zakażenie bakteryjne *NOD2/CARD15* działa jako wewnątrzkomórkowy receptor bakteryjny i aktywuje czynnik jądrowy kappa B (NF-κB), szczególnie po rozpoznaniu składnika ściany komórki bakteryjnej – dipeptydu muramyłowego (muramyl dipeptide – MDP) [9]. Uwolnienie i translokacja czynnika NF-κB

z cytoplazmy do jądra komórkowego skutkuje aktywacją genów docelowych, następnie wytwarzaniem cytokin prozapalnych i chemokin [10].

Jednym z typów komórek, w których zaobserwowano wysoką ekspresję genu *NOD2/CARD15* są komórki Panetha, większość z nich jest zlokalizowana w końcowym odcinku jelita krętego. Komórki Panetha odgrywają rolę w regulacji mikrobioty jelitowej przez syntezę i wydzielanie peptydów lub białek przeciwdrobnoustrojowych, takich jak lizozym czy α-defensyny. Mutacje *NOD2/CARD15* prowadzą do dysregulacji interakcji między gospodarzem a mikroorganizmami i w ten sposób przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego w jelicie krętym, co jest charakterystyczne dla chL-C [8]. W licznych badaniach wykazano, że mikroflora jelitowa oraz interakcje między mikroflorą a układem odpornościowym są zaangażowane w patogenezę nieswoistych zapaleń jelit [11].

ROLA MIKROFLORY JELITOWEJ W ROZWOJU NZJ

Populacje bakteryjne wchodzące w skład mikrobioty jelitowej warunkują prawidłowe funkcjonowanie jelit oraz układu immunologicznego. Skład mikrobioty jest determinowany przez takie czynniki, jak wiek, nawyki żywieniowe, choroby przewlekłe, stosowanie antybiotyków czy steroidowych leków przeciwzapalnych [12]. Badania mikroflory jelitowej noworodków, przeprowadzone w pierwszym miesiącu życia, dowodzą, że u dzieci urodzonych w sposób naturalny jest ona bardziej zróżnicowana niż u dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie. Ponadto istotny wpływ na prawidłowy rozwój mikroflory jelitowej dziecka ma karmienie piersią, ponieważ oligosacharydy obecne w mleku matki sprzyjają rozwojowi *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [12].

Naruszenie równowagi mikrobiologicznej w jelicie skutkuje podtrzymaniem stanu zapalnego w obrębie śluzówki i w konsekwencji nasilaniem się objawów klinicznych [13].

Większość badań wykazała zmniejszoną różnorodność mikroflory jelitowej u pacjentów z NZJ. Najbardziej spójne obserwacje zmienionego składu mikroflory jelitowej u pacjentów z NZJ dotyczą zmniejszenia się liczby *Firmicutes* i zwiększenia liczby *Proteobacteria*. Obserwowana

u pacjentów z NZJ zmniejszona różnorodność mikroflory jelitowej w dużej mierze jest spowodowana spadkiem różnorodności *Firmicutes*. W wielu badaniach odnotowano spadek liczby grup *Clostridium leptum*, zwłaszcza *Faecalibacterium prausnitzii* [14]. W innych badaniach dotyczących składu flory jelitowej u osób z NZJ wykazano wzrost liczby takich bakterii tlenowych jak *Escherichia coli* oraz bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides*, natomiast stwierdzono spadek liczby drobnoustrojów z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, co przemawia za stosowaniem probiotyków w leczeniu NZJ [15].

Badacze sugerują również, że mikrobiota związana z błoną śluzową odgrywa istotniejszą rolę w rozwoju NZJ niż mikrobiota występująca w świetle jelita, na co ma wpływ bliski kontakt bakterii związanych z błoną śluzową jelit. Badania donoszą, że mikroflora jelitowa jest różna u tych samych osób ze względu na aktywność stanu zapalnego w danym odcinku jelita, ponieważ na dysbiozę obserwowaną w tym odcinku może mieć wpływ zróżnicowanie aktywności stanu chorobowego wynikającego z zaostrzenia procesu chorobowego [14].

WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO A CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA – RÓŻNICOWANIE

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje się obecnością stanu zapalnego błony śluzowej, ograniczonego do okrężnicy. Proces zapalny rozpoczyna się w odbytnicy, rozprzestrzenia się proksymalnie w sposób ciągły i często obejmuje region wyrostka robaczkowego (periappendiceal). Natomiast choroba Leśniowskiego-Crohna obejmuje jakąkolwiek część przewodu pokarmowego, najczęściej końcowy odcinek jelita cienkiego, jelito kręte lub okolicę okołodobytową. W przeciwieństwie do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego proces chorobowy częściej jest związany z takimi powikłaniami, jak zwężenia, ropnie i przetoki. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego histologicznie wskazuje na powierzchniowe zmiany zapalne, ograniczone do błon śluzowych i podśluzowych z zapaleniem krypt i ropniami krypt. Mikroskopijne cechy choroby Leśniowskiego-Crohna to pogrubiała błona surowicza i linijne owrzodzenia, ponadto śluzówka ma wygląd kostki brukowej, występują szczelinowate ubytki oraz liczne ziarniniaki sarkoidalne [16].

Najczęstszym objawem WZJG jest krwista biegunka (do kilkudziesięciu wypróżnień na dobę), często występują też: ból brzucha, gorączka, utrata masy ciała, obrzęki [17]. Przebieg kliniczny charakteryzują okresy ostrych rzutów przedzielonych okresami remisji. Często obserwuje się również powikłania miejscowe, takie jak: polipowatość zapalna, *megacolon toxicum* czy rak jelita grubego, a także

powikłania pozajelitowe ze strony układu kostno-stawowego, oczu i skóry, wątroby i dróg żółciowych [17].

Do najczęstszych objawów chL-C zalicza się ból brzucha i biegunkę, dość często obserwuje się gorączkę powyżej 37,8°C, objawy zespołu złego wchłaniania oraz wyczuwalny guz w jamie brzusznej [17]. Badania dowodzą, że w 30–40% przypadków dochodzi do samoistnego tworzenia się przetok. Dodatkowymi powikłaniami chL-C są szczeliny odbytu, otorbione ropnie międzypętlowe i zwężenie światła jelita, czasami z objawami podniekroźności [17]. Objawy pozajelitowe, podobnie jak we WZJG, najczęściej dotyczą oczu, skóry, stawów lub dróg żółciowych [18].

LECZENIE W NZJ

Terapia farmakologiczna w NZJ często wymaga stosowania leków przez całe życie. Leczenie farmakologiczne jest prowadzone w celu uzyskania remisji choroby, następnie jej utrzymania jak najdłużej. Podstawą wyboru strategii terapeutycznej jest stopień zaostrzenia choroby i jej lokalizacja, a także świadomość potencjalnych skutków ubocznych [3]. Istotną formą terapii jest stosowanie odpowiedniej diety, a w przypadku chL-C szczególnie ważne jest uzupełnianie niedoborów pokarmowych, niekiedy stosuje się dietę elementarną lub hiperalimentację dożylną. W niektórych przypadkach należy podjąć decyzję o leczeniu chirurgicznym [19]. Obecnie najczęściej stosowane leki w NZJ to preparaty kwasu 5-amino-salicylowego (5-ASA), antybiotyki, kortykosteroidy, immunomodulatory oraz leki biologiczne, w tym chimeryczne ludzko-mysie monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko cytokinie prozapalnej TNF- α . Każda strategia leczenia niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych i ma ograniczoną skuteczność [20]. Podkreśla się, że celem leczenia powinno być nie tylko ustąpienie objawów choroby, ale również wygojenie błony śluzowej, potwierdzone badaniem endoskopowym [19].

Istnieją również wspomagające strategie terapeutyczne w NZJ polegające na modulacji mikroflory jelitowej, z nich największą popularnością cieszą się terapie z zastosowaniem probiotyków [21].

STOSOWANIE PROBIOTYKÓW W LECZENIU NZJ

Probiotyki są definiowane jako pojedyncze lub mieszane kultury żywych mikroorganizmów, wpływające korzystnie na funkcjonowanie organizmu gospodarza (zarówno miejscowo jak i ogólnoustrojowo) przez poprawę jakości mikroflory. Zarówno *Lactobacillus* spp., jak i *Bifidobacterium* spp. często są stosowane jako probiotyki. Najbardziej korzystne dla organizmu ludzkiego są bakterie probiotyczne

wywodzące się z mikrobiomu ludzkiego, ponieważ są bezpieczne dla gospodarza, genetycznie stabilne i zdolne do przetrwania i przejścia przez przewód pokarmowy [22].

Stosowanie probiotyków przez pacjentów z NZJ wydaje się być związane głównie z przekonaniem zdrowotnym co do ich korzystnego działania na organizm, lub jako wsparcie terapii farmakologicznej, szczególnie w okresach zaostrzenia choroby. Ostatnie doniesienia potwierdzają wzrost użycia preparatów probiotycznych u osób z NZJ nawet o 50%. Duża grupa pacjentów stosuje probiotyki okresowo, inni natomiast przyjmują preparaty probiotyczne regularnie [11].

Probiotyki mogą wpływać na mikrośrodowisko jelit, między innymi przez bezpośredni wpływ na reakcję immunologiczną, polegającą na poprawieniu funkcji bariery śluzówkowej i w ten sposób uniemożliwieniu antygenom przenikanie w głąb błazki właściwej oraz aktywowanie układu immunologicznego [11, 23]. Ponadto bakterie probiotyczne wykazują działanie stymulujące układ odpornościowy błon śluzowych MALT (mucosa associated lymphoid tissue), co wiąże się z aktywacją mechanizmów odporności naturalnej oraz nabytej przez wytwarzanie cytokin, chemokin, czynników wzrostu oraz immunoglobulin klasy A, G, M [24].

W badaniach doświadczalnych na myszach wykazano, że dodanie do diety *L. rhamnosus* GG korzystnie wpływa na układ immunologiczny. W hodowlach komórek jednojądrzastych izolowanych z węzłów chłonnych krezki myszy karmionych *LGG* stwierdzono istotnie niższą produkcję IL-4, IL-5 i IL-10 przy niezmiennym podwyższonym stężeniu TGF- β [25].

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG – CHARAKTERYSTYKA BAKTERII

Jednym z pierwszych celów działania probiotyków są komórki nabłonka jelit; istotne badania wykazują, że bakterie probiotyczne, w tym *LGG*, stymulują odpowiedzi komórkowe nabłonka jelitowego, w tym restytucję uszkodzonej bariery nabłonkowej, wytwarzanie substancji przeciwbakteryjnych i białek chroniących komórki oraz blokowanie apoptozy komórek nabłonka jelit, indukowanej przez cytokiny [26].

Lactobacillus rhamnosus GG to naturalnie występująca Gram-dodatnia bakteria, pierwotnie wyizolowana ze zdrowego ludzkiego jelita ponad 20 lat temu [26]. Od tego czasu *LGG* stał się jednym z najlepiej udokumentowanych klinicznie szczepów probiotycznych. Coraz więcej dowodów naukowych potwierdza korzyści ze stosowania *LGG*, polegające między innymi na zapobieganiu i łagodzeniu różnych rodzajów biegunek oraz leczeniu nawracającego zapalenia jelita grubego *Clostridium difficile* [27]. Zatem ze względu na adaptację w przewodzie żołądkowo-jelitowym oraz efekty probiotyczne można uznać *LGG* za prototypowy szczep probiotyczny [27].

LGG nie wytwarza przetrwalników, jest fakultatywnie beztlenową lub mikroaerofilną, nieruchliwą i katalazowo-ujemną bakterią. Należy do organizmów mezofilnych, ale w zależności od szczepu jego kultury mogą rosnąć w temperaturach poniżej 15°C lub powyżej 40°C. Do wzrostu wymaga wielu witamin, w tym kwasu foliowego, ryboflawiny, niacyny, kwasu pantotenowego i wapnia. Optymalna dla wzrostu początkowa wartość pH mieści się w zakresie od 6,4 do 4,5 [28].

Istotnym odkryciem w zakresie charakterystyki fizjologiczno-biochemicznej *LGG* było sklonowanie i oczyszczenie dwóch rozpuszczalnych białek: p40 i p75 z bulionu hodowlanego *LGG*. Doniesiono, że oba te białka zapobiegają uszkodzeniu nabłonka jelitowego przez cytokiny. Białko p40 działa silniej niż p75, cząsteczki wykazują różną siłę biologiczną i sygnalizacyjną. Białko p40 może stymulować dwu- lub trzykrotnie większą aktywację kinazy Akt i hamowanie apoptozy niż białko p75, nawet przy pięciokrotnie niższym stężeniu molowym niż p75. Ponadto p40 może być głównym białkiem odpowiedzialnym za efekty komórkowe regulowane przez rozpuszczalne białka probiotyczne [26]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że białko p40 obniża produkcję IL-6, TNF, chemoatraktantu keranocytów oraz IFN- γ , tym samym wpływa na regulację odporności naturalnej i odpowiedzi związanej z limfocytami Th1 [29]. Ponadto wykazano, że DNA *LGG* wywołuje sygnalizację przeciwpalną za pośrednictwem receptora Toll-podobnego (TLR)-9 w spolaryzowanych komórkach nabłonkowych jelita [30].

BADANIA Z UŻYCIEM LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG W NZJ

Mikroflora jelitowa u osób z NZJ charakteryzuje się zmniejszoną liczbą bakterii beztlenowych i bakterii *Lactobacillus*. Podawanie probiotyków może więc pomóc przywrócić homeostazę drobnoustrojową w świetle jelita, tym samym złagodzić reakcję zapalną [31].

Wykazano, że niektóre preparaty zawierające bakterie probiotyczne wpływają na skład mikroflory, zwłaszcza na zwiększenie jej różnorodności. Wykazano, że *Lactobacillus casei* i *Lactobacillus plantarum* zwiększają różnorodność *Lactobacillus* w okrężnicy myszy, natomiast *Lactobacillus rhamnosus* GG podawany mysim matkom zwiększa różnorodność *Bifidobacterium* u 5-dniowych mysich noworodków [32].

L. rhamnosus GG reprezentuje szczep probiotyczny wykorzystywany w licznych badaniach klinicznych, potwierdzono w nich, że wpływa on na zwiększenie naturalnej odporności człowieka i ma korzystny wpływ na układ trawienny. Szczep *LGG* wykazywał dużą tolerancję na kwaśne środowisko żołądka i enzymy trawienne, przeżywał pasaż jelitowy, miał zdolność przylegania (adhezji) do nabłonka

jelitowego i przejściowo kolonizował przewód pokarmowy już po trzech dniach leczenia. Klinicznie LGG zwiększała odporność na infekcje dróg oddechowych oraz żołądkowo-jelitowych oraz wykazywał dużą aktywność przeciwbakteryjną przeciwko takim patogenom, jak *Salmonella* spp. [28].

Jedno z badań pilotażowych przeprowadzonych w celu określenia możliwego działania LGG u czwórki dzieci z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna potwierdziło znaczną poprawę wyników klinicznych u trzech pacjentów leczonych doustnie LGG, ponadto leczenie probiotykiem umożliwiło zmniejszenie dawki kortykosteroidów [31].

Wasilewska i Wroblewska w swojej pracy przytaczają retrospektywne wyniki badań, w których wykazano, że szczep *Lactobacillus rhamnosus* GG opóźniał zapalenie zbiornika jelitowego (pouchitis) u pacjentów z WZJG [33].

Natomiast cztery randomizowane badania kliniczne zostały przeprowadzone w grupie pacjentów z chL-C w remisji: w dwóch badaniach stosowano LGG a w dwóch *Lactobacillus johnsonii*, badania nie wykazały skuteczności w zapobieganiu nawrotom w porównaniu z placebo [34]. W randomizowanym kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów z aktywną chL-C łącznie wzięło udział 11 osób, wszyscy pacjenci otrzymywali antybiotyki z jednoczesną terapią kortykosteroidami. Grupę przyjmującą probiotyki stanowiło pięciu pacjentów, czterech z nich osiągnęło remisję, natomiast w 6-osobowej grupie placebo remisję uzyskało pięciu pacjentów. Tak więc to jedno małe badanie nie wykazało, aby probiotyki miały jakikolwiek wpływ na leczenie aktywnej chL-C. W najlepszym razie można powiedzieć, że nie ma wystarczających dowodów, aby wyciągnąć jakikolwiek wnioski na temat skuteczności probiotyków w leczeniu czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna [11].

W innym badaniu również nie wykazano korzyści ze stosowania LGG w indukowaniu remisji w chL-C. W badanej grupie pacjentów jednocześnie zmniejszano dawki sterydów oraz podawano LGG, spośród pięciu pacjentów u dwóch stwierdzono nawrót choroby w 12 tygodniu. Podobnie w grupie placebo, u dwóch pacjentów nawrót objawów chorobowych nastąpił w czwartym tygodniu i odpowiednio w ósmym tygodniu. Prawdopodobnie wynika to ze zmniejszenia dawki leków steroidowych. Tylko jeden spośród pięciu pacjentów w grupie placebo wszedł w remisję, a nawrót choroby nastąpił pod koniec okresu badania; dwóch spośród pięciu pacjentów otrzymujących LGG i dwóch spośród sześciu pacjentów w grupie placebo osiągnęło i utrzymało remisję. Ze względu na małą liczebność próby i nieukończenie badania przez jednego pacjenta w grupie placebo badacze nie byli w stanie określić wpływu LGG na utrzymanie remisji po zaprzestaniu podawania sterydów [35].

Chociaż bakterie probiotyczne LGG są stosowane jako terapia uzupełniająca w leczeniu NZJ, zaprezentowane badania kliniczne nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności terapeutycznej szczepów LGG w NZJ. Z niektórych jednak

badania wynika, że poznanie pewnych mechanizmów molekularnych działania/aktywności wspomnianego szczepu może się przyczynić do wyizolowania czy modyfikacji określonych cząsteczek bakterii, mogących działać przeciwpalnie na zmienioną zapalnie śluzówkę w NZJ.

Badacze Claes i wsp. ocenili wpływ *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103) i jego pochodnych CMPG5540 (mutant dltD) i CMPG5340 (szczep kontrolny typ dziki) w mysim doświadczalnym modelu zapalenia jelita grubego. Wyniki badań wykazały, że pochodna LGG mutant dltD miała wpływ na zmniejszenie się parametrów zapalnych jelita. Natomiast typ dziki LGG zaostrzył parametry zapalne w modelu doświadczalnym o cechach zapalenia w stopniu umiarkowanym i ciężkim. Przeprowadzony eksperyment wykazał, że należy zachować ostrożność podczas stosowania szczepu typu dzikiego dobrze poznanego probiotycznego LGG u pacjentów z aktywną chorobą. Wydaje się to szczególnie ważne, jeśli funkcja bariery nabłonkowej jelit jest osłabiona, ponieważ LGG może wykazywać zwiększoną prozapalną aktywację takich komórek, jak makrofagi. Wyniki badań przeprowadzonych z zastosowaniem mutantu LGG dltD pokazują potencjał modyfikacji powierzchni komórek szczepów probiotycznych, a tym samym nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu NZJ probiotykami [30].

WNIOSKI

Dotychczas przeprowadzone badania z zastosowaniem *Lactobacillus rhamnosus* GG w grupie pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit nie potwierdzają skuteczności terapeutycznej tego szczepu. Podkreśla się również, że stosowanie LGG w aktywnej fazie NZJ może doprowadzić do zaostrzenia objawów chorobowych. Jednakże badania na zwierzętach potwierdzają, że modyfikacja oraz izolacja określonych cząsteczek powierzchniowych komórek szczepu LGG umożliwi opracowanie skutecznej formy terapii z wykorzystaniem tych probiotyków w NZJ. Dlatego są potrzebne dalsze badania mające na celu poznanie mechanizmów biochemicznych i molekularnych działania *Lactobacillus rhamnosus* GG.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Lin Z, Poritz L, Franke A, Li TY, Ruether A, Byrnes KA, Wang Y, Gebhard AW, MacNeill C, Thomas NJ, Wu R, Schreiber S, Koltun WA. Genetic association of DLG5 R30Q with familial and sporadic inflammatory bowel disease in men. *Dis Markers* 2009;27(5):193-201. doi:10.3233/DMA-2009-0662.
2. Dudzińska E, Gryzinska M, Kocki J. Single nucleotide polymorphisms in selected genes in inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int* 2018;6914346. doi:10.1155/2018/6914346

3. Larussa T, Imeneo M, Luzzo F. Potential role of nutraceutical compounds in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23(14):2483–2492.
4. Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory bowel disease: Updates on molecular targets for biologics. *Gut Liver* 2017;11(4):455–463. doi:10.5009/gnl16308.
5. Schultz M, Sartor B. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(Suppl 1):S19–S21. doi:10.1016/S0002-9270(99)00812-6
6. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol* 2015;6:551. doi:10.3389/fimmu.2015.00551
7. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):91–99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91.
8. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: A critical regulator of ileal microbiota and crohn's disease. *Front Immunol* 2016;7:367. doi:10.3389/fimmu.2016.00367
9. Boukercha A, Mesbah-Amroun H, Bouzidi A i wsp. NOD2/CARD15 gene mutations in North Algerian patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(25):7786–7794. doi:10.3748/wjg.v21.i25.7786
10. Antosz H, Choroszyńska D. Negatywna regulacja sygnalizacji receptorów Toll-podobnych. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2013;67:339–351.
11. Mack DR. Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions. *Nutrients* 2011;3(2):245–264. doi:10.3390/nu3020245
12. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2014;7(1):17–44. doi:10.3390/nu7010017.
13. Borycka-Kiciak K, Strus M, Pietrzak P, Kiciak A, Wawiernia K, Mikołajczyk D, Gałęcka M, Heczko P, Wiesław W. Aspekty kliniczne i mikrobiologiczne zastosowania szczepów *Lactobacillus rhamnosus* PL1 u pacjentów z objawami zapalenia odbytnicy w przebiegu chorób dystalnego odcinka jelita grubego. *Pol Przegl Chir* 2017;89(3):16–22.
14. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2014;37(1):47–55. doi:10.1007/s00281-014-0454-4
15. Górska S, Jarzab A, Gamian A. Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2009;63:653–667.
16. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474(7351):307–317. doi:10.1038/nature10209
17. Petryszyn P, Ziółkowska J, Paradowski L. Koszty i zakres choroby z przewlekłym zapaleniem jelit w wybranych krajach – przegląd piśmiennictwa. *Medycyna Pracy* 2009;60(1):59–63.
18. Hendy P, Hart A. A review of Crohn's disease. *EMJ Gastroenterol* 2013;1:116–123.
19. Wejman J, Bartnik W. (red.) Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Wydawnictwo Termedia. Poznań 2011, pp. 97–111.
20. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory bowel disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):52. doi:10.1186/s12876-017-0602-0
21. Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46(4):769–782. doi:10.1016/j.gtc.2017.08.003.
22. Jonkers D, Stockbrügger R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med*. 2003;96(4):167–171.
23. Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Schölmerich J, Andresen R, Holler E. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood* 2004;103(11):4365–4367. doi:10.1182/blood-2003-11-3769.
24. Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Probiotyki a układ odpornościowy przewodu pokarmowego ssaków. *Post Mikrobiol* 2017;56(2):157–162.
25. Roży A, Jaguś P, Chorostowska-Wynimko J. Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych. *Pneumonol Alergol Pol* 2012;80(1):65–76.
26. Yan F, Polk DB. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An updated strategy to use microbial products to promote health. *Funct Food Rev* 2012;4(2):77–84.
27. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2015;61(4):273–292.
28. Valík L, Medvedová A, Liptáková D. Characterization of the growth of *Lactobacillus rhamnosus* GG in milk at suboptimal temperatures. *Journal of Food and Nutrition Research* 2008;47(2):60–67.
29. Gliński Z, Grzegorzczak K. Probiotyki jako immunostymulatory w weterynarii i medycynie. *Życie Weterynaryjne* 2017;92(12):871–875.
30. Claes IJ, Lebeer S, Shen C i wsp. Impact of lipoteichoic acid modification on the performance of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2010;162(2):306–314. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04228.x
31. Bai AP, Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Postgrad Med J* 2006;82(968):376–382. doi:10.1136/pgmj.2005.040899
32. Pagnini C, Fave GD, Bamias G. Probiotics in inflammatory bowel disease: Pathophysiological background and clinical applications. *World J Immunol* 2013;3(3):31–43. doi:10.5411/wjiv.3.i3.31
33. Wasilewska E, Wroblewska B. Efektywność i bezpieczeństwo preparatów probiotycznych stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2018;72:159–174.
34. Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne)* 2014;1:23. doi:10.3389/fmed.2014.00023.
35. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004;4:5. doi:10.1186/1471-230X-4-5.