De la flora bacteriană la microbiom: încă un organ

Suntem locuiți de milioane de microorganisme. De fapt, suntem atât de legați de aceste gazde microscopice ale noastre, la bine și la rău, încât le putem considera parte din noi. Unii le numesc chiar „un alt organ de-al nostru".

Am început să mă interesez de ele pe vremea când încă era folosită denumirea de „floră bacteriană", chiar în momentul în care apărea disciplina cunoscută sub numele de „imunologie a mucoaselor". Ceea ce m-a fascinat a fost relația complexă pe care microbii o au cu sistemul imunitar al gazdei, la fel cum m-au intrigat barierele care reglează circulația – a moleculelor, a stimulilor, a informațiilor și semnalelor – între diferitele organe și, în special, între mediul extern și intestin, între intestin și ficat sau între intestin și creier.

La acea vreme, cei care se ocupau de microbiom erau considerați cel puțin ciudați, poate puțin nebuni sau, în cel mai bun caz, pionieri. În prezent, cu aproape treizeci de ani mai târziu, știm că nu există nicio patologie al cărei studiu și tratament să poată ignora microbiomul. De asemenea, știm că permeabilitatea barierei care separă intestinul de restul corpului poate pro-

voca infecții sau inflamații chiar și în cele mai îndepărtate locuri. Știm că microbiomul este crucial pentru starea noastră de bine și că îl putem regla și modifica prin dietă, exerciții fizice și stil de viață. Știm că, în prezența unor boli majore, compoziția sa poate influența felul în care răspundem la tratament. Știm chiar că ne poate afecta sănătatea mintală și comportamentul, încă din copilărie sau, așa cum arată cele mai recente descoperiri despre care vom discuta pe parcurs, chiar înainte de a ne naște.

Adevărul este că are loc o adevărată revoluție, una care este destinată să schimbe orizontul medicinei și viața noastră, a tuturor. Iar la această revoluție am avut – și continui să am – privilegiul de a participa din prima linie.

O lume făcută din microbi

Lumea este făcută din microbi. Aceștia sunt infinit mai numeroși, mai vechi, mai maleabili, mai adaptabili și mai schimbători decât noi. De asemenea, sunt și foarte activi. Toate suprafețele corpului nostru care intră în contact cu lumea exterioară sunt locuite de microbi: membranele mucoase ale cavității bucale, ale tractului gastrointestinal, ale rectului, ale canalului vaginal și ale pielii. Microbiomul este necesar pentru ca organismul nostru să funcționeze corect: de exemplu, el reglează digestia, protejează organismul de boli și de invazia microorganismelor „rele“, educă și modulează sistemul imunitar, favorizează sinteza anumitor vitamine și, după cum vom vedea, influențează funcționarea creierului.

Gazdele noastre microscopice – 80% dintre ele trăiesc în mod surprinzător în intestin – sunt capabile să proceseze și să transforme macromoleculele alimentare pe care enzimele umane nu

le pot descompune, făcându-le suficient de mici pentru a trece bariera intestinală și a ajunge să hrănească fiecare celulă din organism. Și asta nu e tot. În planul secund al acestui proces, ele produc **metaboliți**, de exemplu anumite vitamine sau acizi grași cu lanț scurt și chiar **neurotransmițători** sau precursori ai acestora, prin intermediul cărora comunică cu sistemul nervos și cu cel imunitar.

Haideți însă să ne uităm mai atent la gazdele noastre. Microbiomul, transmis parțial de mamă la naștere, este compus în cea mai mare parte din **bacterii**, la care se adaugă virusuri, ciuperci, paraziți și *Archaea*, organisme unicelulare asemănătoare bacteriilor. Microbii pot fi **simbionți**, adică protagoniști *buni* ai unui cerc virtuos în care oferă ceva și primesc altceva în schimb, sau **patobionți**, organisme *mai puțin bune,* deoarece sunt potențial dăunătoare, capabile, în anumite condiții, să preia locul altora și să provoace infecții. Patobionții sunt bacterii cu dublă personalitate, a căror sarcină extrem de valoroasă este de a ne învăța să recunoaștem microbii **patogeni**, adică pe cei cu adevărat răi, care pot reprezenta un risc pentru sănătatea noastră.

Un microbiom armonios (în termeni de specialitate, această condiție se numește **eubioză**) necesită prezența echilibrată a ambelor clase, simbionți și patobionți. În absența unui astfel de echilibru, organismul riscă să se afle într-o **stare inflamatorie,** în care sistemul imunitar este suprastimulat, sau **imunodepresivă**, în care activarea sistemului imunitar este prea scăzută. Dezechilibrul microbiomului (sau **disbioza**) poate provoca deteriorarea barierei intestinale, deschizând ușa unei serii de boli potențial foarte grave.

Sănătatea microbiomului (și, prin urmare, a noastră) depinde, de asemenea, de **varietatea** acestuia: cel a unui individ sănătos este, în general, mai variat decât microbiomul unui individ bol-

nav, adică conține numeroase microorganisme de diferite tipuri. Dimpotrivă, alimentația occidentală, bogată în alimente rafinate, zaharuri și grăsimi nesănătoase, împreună cu utilizarea prelungită sau necorespunzătoare a antibioticelor, sterilizarea și igienizarea mediilor în care trăim (inclusiv din cauza COVID-19), determină sărăcirea microbiomului, care, din aliat, poate deveni, în schimb, un dușman.

Din fericire pentru noi, însă, microbiomul este un **microcosmos dinamic**, asupra căruia putem interveni pentru a-l modela și modifica într-un mod armonios și funcțional pentru starea noastră de bine.

Oamenii de știință au analizat microorganismele prezente în intestinul unor populații întregi pentru a căuta similitudini și au descoperit că fiecare persoană are propria „amprentă bacteriană", adică un profil de gazdă unic, diferit de cel al altor indivizi, în care, totuși, este posibil să se regăsească unele specii comune. Analizându-le, cercetătorii au identificat trei variante principale, numite enterotipuri, fiecare dintre acestea având un amestec diferit de microorganisme. (3) Definiția și numărul exact al acestor enterotipuri sunt oarecum controversate și depind de studiile și de populația analizată. Un alt studiu efectuat în Statele Unite, de exemplu, a identificat doar două enterotipuri, posibil din cauza unei diete mai puțin variate sau a utilizării unui algoritm de analiză diferit. (4) Cu toate acestea, enterotipurile ne spun că pot fi identificate caracteristici comune în microbiomul diferitelor persoane. Spre deosebire de grupele sanguine, care sunt determinate genetic, enterotipurile depind de micromediu, deci sunt în continuă mișcare – o mișcare pe care o putem direcționa, influența și dirija. În plus, cunoașterea enterotipului poate fi extrem de importantă și în domeniul terapeutic. S-a văzut, de fapt, că pentru unele tumori, apartenența la un anumit enterotip poate

influența răspunsul la terapie, oferind marje importante de acțiune. (5)

Cartografierea riguroasă a microbiomului va fi o resursă extraordinară pentru medicina personalizată și un instrument important în prevenirea și tratamentul multor boli. În grupul nostru de cercetare analizăm în mod regulat compoziția microbiomului pentru a afla cum influențează el dezvoltarea anumitor boli sau cum este modificat de alimentație. În timp ce așteptăm ca acest lucru să devină o practică standard pentru toată lumea, putem învăța să avem grijă de microbii noștri. Pentru că, este clar acum, sănătatea lor este indisolubil legată de a noastră.

Prin găzduirea lor în corpurile noastre, am format o alianță cu ele care, în general, este în beneficiul tuturor: le oferim ceea ce au nevoie (hrană și un loc cald și plăcut în care să trăiască), iar noi primim ceva în schimb. Acest tip de relație se numește **simbioză** și, deoarece ambele părți beneficiază de pe urma conviețuirii, vorbim despre o **simbioză mutuală**. Cu toate acestea, gazdele microscopice nu răspund întotdeauna la solicitările noastre: simbioza poate fi și **comensală**, atunci când doar ele sunt cele care beneficiază, dar nu ne fac rău. În cele mai grave cazuri, însă, când microbii profită de ospitalitatea noastră și ne cauzează probleme, relația se numește **parazitară**. Daunele pentru noi pot fi mai mult sau mai puțin grave, în funcție de agresivitatea gazdei și de micromediul în care are loc „lovitura de stat".

Din punct de vedere fiziologic, între organismul nostru și microbiom se stabilește un tip mixt de simbioză: comensală și mutuală. Multe dintre microorganismele care dorm sub propriul nostru acoperiș sunt comensale, adică se întrețin fără să ne deranjeze. De multe ori, însă, chiar dacă nu fac o „muncă" reală – cum ar fi cele care produc vitamine și alte substanțe esențiale pentru noi – ele sunt totuși foarte importante, deoarece prezența

lor face posibilă menținerea la distanță a proliferării altor microorganisme, în special a celor patogene, care concurează pentru aceleași resurse.

Cu toate acestea, o mare parte dintre ceilalți microbi lucrează pe principiul reciprocității, adică contribuie activ la starea noastră de bine și la supraviețuirea personală. Chiar și studiile ADN confirmă acest lucru: multe funcții esențiale pentru organismul nostru depind de enzime, metaboliți sau alte molecule din microbiom. ADN-ul nostru, de fapt, nu conține toate aceste informații, dar dacă îl analizăm pe cel al gazdelor noastre, **microbiomul,** descoperim că acesta conține mult mai multe gene decât cel uman (de cel puțin o sută de ori mai multe). De fapt, este ca și cum setul nostru personal de instrumente nu este suficient de bogat pentru a îndeplini toate funcțiile organismului. Din acest motiv, am încheiat un acord pentru a găzdui la noi în casă multe ființe mici, fiecare cu propria cutie personală de unelte. Și pentru că sunt atât de multe și atât de diferite unele de altele, uneltele lor (adică genele) se dovedesc a fi mult mai multe decât ale noastre. Datorită alianței formate, funcții foarte complexe, cum ar fi imunitatea, metabolismul și neurofiziologia, se pot desfășura în mod eficient.

Camere de oaspeți

Unde locuiesc, mai exact, oaspeții noștri?

Dacă ne gândim la corpul uman ca la o fermă a cărei graniță este reprezentată de piele, ne putem imagina sistemul digestiv ca pe un mare râu care curge prin el. De la gură, acesta se întinde în esofag, se lărgește în stomac și își croiește drum prin buclele intestinului. Alimentele, mestecate și îmbibate în saliva din

gură, sunt atacate de enzime și acizi în momentul în care ajung în stomac, cu ajutorul cărora intră în procesul digestiv. În acest mediu ostil, prietenii noștri, microbii, sunt destul de puțini la număr. În schimb, ei sunt concentrați în ultima parte a tubului digestiv, unde așteaptă bolul pentru a-și îndeplini funcția (indispensabilă de altfel). Dacă în primele două segmente ale intestinului subțire, jejunul și duodenul, enzimele prezente sunt în principal de producție umană sau cel mult mixtă, în intestinul gros (sau colon) le găsim pe cele de proveniență aproape exclusiv microbiană. Aici se întinde o adevărată pădure de microbi.

Microbiomul este un popor de frontieră. Trăiește între interior și exterior și prezidează schimburile cu celulele noastre. Ela primește alimente predigerate și, cu ajutorul enzimelor, descompune fibrele, care nu sunt altceva decât niște polizaharide complexe, indigeste pentru noi, în molecule suficient de mici pentru a fi asimilate. Consumând fibrele, obține energia utilă pentru propria supraviețuire (și, prin extensie, a noastră).

Dacă el nu ar fi prezent, am fi nevoiți să mâncăm mult mai mult pentru a ne hrăni celulele, deoarece am arunca aproximativ o treime din alimentele pe care le ingerăm fără să le digerăm. Așa cum am văzut, nu toate microorganismele care alcătuiesc microbiomul sunt inofensive, dar, din fericire, sunt ținute la distanță de cele „bune". Acest lucru se datorează faptului că sistemul nostru imunitar a evoluat pentru a coexista alături de aliații săi (folosindu-se de ei), dar și pentru a se apăra împotriva lor în caz de pericol. Uneori, apărarea poate deveni mai dăunătoare decât pericolul în sine. Alianța dintre corpul uman și microbiom este, așadar, una crucială și în același timp delicată, care trebuie renegociată în mod constant, așa cum se întâmplă între marile puteri ale planetei și națiunile mai mici.

Un dialog care nu se termină niciodată

Încă din secolul al XVIII-lea, anatomistul francez Marie François Xavier Bichat, unul dintre părinții histologiei moderne, și-a dat seama că intestinul posedă un sistem nervos propriu, independent de sistemul nervos central, organizat ca o dantelă complexă cu două straturi care îl acoperă în întregime ca un colant. Două secole mai târziu, Michael D. Gershon, conducătorul Departamentului de anatomie și biologie celulară de la Universitatea Columbia și considerat unul dintre fondatorii neurogastroenterologiei, a numit intestinul **„al doilea creier“**. Dacă totul funcționează așa cum trebuie la nivelul intestinului, și mintea este calmă. Dar atunci când microbii patogeni sau patogenii se grăbesc spre ușile blocului, trec prin poartă sau încearcă să pătrundă în apartamente, accesele de anxietate sunt transmise la creier, ca și cum locatarii, de la un etaj la altul al clădirii, își transmit unii altora veștile pentru a da alarma.

În acest cadru trebuie să adăugăm un al treilea factor la axa intestin-creier: **microbiomul**. Aici se află microbii „buni“, simbionții, care colaborează cu noi, ajutându-ne în procesul digestiv, comunicând cu sistemul imunitar și, după cum vom vedea, dia-

logând amiabil și cu sistemul nostru nervos. Simbionții care ne ajută să ne menținem starea de bine se numesc **psihobiotice**.

Pe scurt, în organismul nostru, ca și în societate, totul se rezumă la trecerea mai mult sau mai puțin corectă a **informațiilor** și a **emoțiilor**. În ciuda autonomiei sale, al doilea creier – creierul din intestine – comunică în mod constant cu primul, iar o mare parte din această comunicare implică microbiomul. Dar cum are loc acest dialog strâns?

Diferitele canale de comunicare

În prezent, știm că flora intestinală comunică cu creierul prin mai multe căi: sistemul **neurovegetativ** (care include și **sistemul nervos enteric**), care utilizează neuronii și alte celule nervoase, sistemul **imunitar** și sistemul **endocrin** (care transmite informații prin intermediul hormonilor), precum și sistemele **circulator** și **limfatic**. Acest dialog poate influența nu numai funcțiile noastre cognitive, ci și memoria, emoțiile și starea de spirit.

Studiile preclinice care compară șoareci fără microbiom (așa-numiții șoareci fără germeni) cu șoareci expuși la agenți patogeni, probiotice sau antibiotice sugerează că microbiomul joacă o funcție relevantă în reglarea anxietății și a durerii. Realizarea faptului că intestinul – și populația de microbi care îl locuiește – sunt strâns legate de creier, ne dă speranța că **modificarea microbiomului** ar putea, în viitorul apropiat, să deschidă **noi perspective terapeutice în ceea ce privește tulburările sistemului nervos central**.

Fiecare dintre aceste canale de comunicare este folosit în mod diferit de microbi pentru a-și impune propria voce. Cam la fel se întâmplă și cu mass-media: fiecare canal își folosește propriul limbaj și propria sintaxă. Bineînțeles, pentru ca diferitele siste-

me să se coordoneze între ele, este necesar ca ele să împărtășească anumite „molecule semnal“, deși fiecare cale de comunicare are reguli specifice și caracteristici unice. Unele căi sunt foarte rapide și permit trimiterea de mesaje instantanee către un anumit destinatar (un fel de WhatsApp biologic), altele sunt mai puțin precise, dar foarte puternice, cum ar fi o ipotetică alertă de raid aerian care avertizează o țară întreagă de un pericol iminent. Altele sunt mai lente, dar informația lor persistă mult mai mult timp și poate ajunge la întregul organism, cum ar fi o scrisoare trimisă prin poștă de către stat tuturor cetățenilor.

Pentru a menține conversația între al doilea și primul creier, aceste sisteme împart sarcini și instrumente; în plus, diferitele căi interacționează între ele, astfel încât este dificil să vorbim despre ele ca și cum ar fi izolate. De dragul simplității, să încercăm să le analizăm una câte una, astfel încât să le evidențiem specificitățile, știind în același timp că mesajul final este mai mult decât suma diferitelor mesaje transmise prin diferite canale și depinde de integrarea tuturor acestor căi.

- **Sistemul nervos** transmite **informații** „către“ și „de la“ creier. Acesta comunică cu ajutorul unor substanțe chimice numite **neurotransmițători**, ale căror semnale călătoresc prin măduva spinării și prin nervul vag. Stilul său de comunicare este **rapid**, de la un punct la altul, **dar de scurtă durată**.
- **Sistemul imunitar** este întotdeauna gata să declanșeze un **răspuns defensiv** la orice lucru care ne amenință echilibrul. Acesta poate fie să pornească de la zero, dacă este prima dată când întâlnește un agent patogen, fie își poate aminti că a fost deja expus la acesta, producând un nou arsenal pe baza informațiilor obținute la prima întâlnire,