

Fekális mikrobiom transzplantáció – lehetőség és gyakorlat

Dr. Bezzegh Attila, Prof. Vásárhelyi Barna

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Összefoglalás: A mikrobiom szoros kölcsönhatásban áll a szervezet egészével, összetételét sok tényező befolyásolja. Amennyiben ennek a mikrobiális közösségnek az egyensúlya megbomlik, dysbiosis alakulhat ki, aminek helyreállítása fontos feladat. A jövőben elképzelhető, hogy olyan, egyedileg kialakított, és az egyén igényeinek megfelelő mikrobiom kezelésre alkalmas baktérium-szuszenziók alkalmazására is sor kerül, melyek alapja a mikrobiom bankokban tárolt fekális mikrobiom szuszpenzió.

Kulcsszavak: NIH, szekvenálás, dysbiosis, autológ és heterológ FMT, probiotikumok

A fekális mikrobiom transzplantáció (rövidítve: FMT, más néven széklettranszplantáció, széklet mikrobiom transzplantáció, széklet mikrobiom transzfer) intenzíven kutatott terápiás lehetőség. Célja a normál flórával rendelkező személyből a bélrendszerben élő mikrobiológiai közösség bejuttatása (transzferálása, transzplantációja) a kezelendő személy bélrendszerébe abból a célból, hogy ott megtelepedjen és helyreállítsa a mikrobiom – gazdaszervezet közötti egyensúlyt.

Az egészséges emberek bélrendszerében több tíz milliárd apró élőlény él. Ezeknek a mikroszkopikus organizmusoknak (pl. baktériumok, vírusok, gombák, protozoonok) az összességét mikrobiomnak (vagy más néven mikrobiomának, bélflórának) nevezzük. Egy konkrét személy aktuális összetételű mikrobiom-közösségét mikrobiótának is szokták nevezni.

A mikrobiom szoros kölcsönhatásban áll a szervezet egészével. Összetételét befolyásolja az általános egészségi állapot, a táplálkozás, a stressz, a környezet, a gyógyszerek stb. A mikrobiom vitaminokat termel, segíti a vérnyomás szabályozást, hat a gyulladásra, befolyásolja az étvágyat, hatással van a közérzetre, alvás-ébrenléti ciklusra, hangulatra stb. Ennek ellenére egészen az elmúlt évtizedig alig tudtunk róla valamit – döntően a rendelkezésre álló mikrobiológiai módszerek korlátai miatt. Mára ez a modern molekuláris biológiai technikának köszönhetően drasztikusan változik.

2008-ban az Amerikai Egyesült Államok Közegészségügyi kérdésekben illetékes szervezete (National Institute of Health, NIH) vezetésével megkezdődött az emberi mikrobiom leíró vizsgálata, a Human Microbiome Project (HMP) (4). Ennek célja egyrészt az egészséges, tünetmentes populációra, másrészt a különféle betegségekkel küzdő csoportokra jellemző mikrobiom összetételének a leírása. A vizsgálat alapját nukleinsav-analízisen alapuló, a 16S rRNS gén szekvenálásra épülő modern laboratóriumi technológia adja. Azaz nincs szükség olyan bonyolult tenyésztési eljárásra, ami nem szelektálja ki a nehezen tenyészthető mikrobákat.

Summary: Microbiom is in tight contact with the whole organism, its constellation is affected by more factors. If the balance of this microbial community is splitted, dysbiosis can appear, which's recovery is an important task. In the future the using of an individually manufactured patient demand associated microbiom treating bacteria suspensions is feasible, which's basis is the fecal microbiom suspension stored in microbiom banks.

Key words: NIH, sequencing, dysbiosis, autologous and heterologous FMT, probiotics

Az így kialakított jelentős méretű adatállomány kezelésére egy adatkezelő központ jött létre (DACC - Data Analysis and Coordinating center) – mely azóta is segíti a kérdésben tájékozódni kívánó szakembereket és intézményeket. (<https://hmpdacc.org/hmp/>)

A HMP adatbázisa, illetve az azóta közzétett kutatások alapján egyre világosabb, hogy mindenki egyedi jellemzőkkel (ujjlenyomat-szerű egyediséggel) bíró mikrobiommal rendelkezik, mely folyamatos interakcióban van a környezettel és a gazda-személy állapotával. Amennyiben a velünk élő bél mikrobiom megfelelő összetételű, diverzitású és mennyiségű, az kedvező a „gazdaszervezet” egészségi állapotára. Azonban kialakulhatnak olyan állapotok, amikor a mikrobiom egyensúlya felborul. Visszaszorulnak bizonyos baktériumok és más összetételű mikroorganizmus közösség lesz domináns (ezt dysbiosisnak nevezzük) – ilyenkor kóros folyamatok indulnak el vagy erősödnek fel, amelyek tünetek, panaszok, vagy akár betegségek kialakulását okozzák. Az ok-okozati viszony egyelőre pontosan nem tisztázott: a dysbiosis képes-e a betegséget létrehozni; vagy egy kialakuló kórkép eredménye-e a megváltozott baktérium-flóra.

A tudományos kutatások eredményei szerint viszont a dysbiosis jelentősen hozzájárul a következő állapotok kialakulásához:

- antibiotikum adása utáni súlyos Clostridium difficile fertőzés,
- irritabilis bél szindróma (IBS) és gyulladós bélbetegségek (IBD: pl. Crohn-betegség, colitis ulcerosa),
- bizonyos pszichés- és magatartás-zavarok (depresszió, autizmus spektrum betegség),
- elhízás, anorexia, metabolikus X szindróma, 2-es típusú cukorbetegség,
- krónikus bőrbetegségek (pl. psoriasis, krónikus ekcéma, atopiás dermatitis), allergiás tünetek.
- degeneratív idegrendszeri kórképek (pl. sclerosis multiplex, demenciák bizonyos típusai),
- székrekedés, krónikus hasmenés.

Ezért sokan feltételezik, hogy a dysbiosis megszüntetésével ezeknek a betegségeknek a kialakulása megelőzhető vagy lassítható, esetleg a tünetek enyhíthetők. A mikrobiom módosítása, a mikrobiom moduláció feltételezhetően javíthatja a dysbiosissal kapcsolatos állapotot, csökkentheti, vagy meg is szüntetheti a tüneteket, a betegséget.

A dysbiosis megszüntetésének az egyik módja normális bélflóra telepítése a bélrendszerbe. A fekális mikrobiom transzplantáció (FMT) az egészséges bélflóra kialakítását, helyreállítását célzó eljárás, amely egészséges ember székletéből kivont mikrobiom bejuttatásával állítja vissza a mikrobiom egészséges összetételét.

Az FMT beavatkozásnak két fő típusa van:

1. Heterológ FMT: egészséges donorból származó egészséges mikrobiom bejuttatása egy olyan személy bélrendszerébe, akinél sérült az emésztőrendszer megfelelő működéséhez szükséges alapvető bélflóra (ezt ma általánosan alkalmazzák agresszív, visszatérő *Clostridium difficile* okozta, általában nosocomialis eredetű fertőzés esetén).
2. Autológ FMT: ugyanattól a személytől, még nem dysbioticus állapotában levett és székletbankban tárolt, transzplantációra alkalmas mikrobiom kivonat visszaültetése akkor, ha amikor a korábbi egészséges bélflóra valamilyen ok miatt elpusztult (pl. antibiotikum kezelést követően).

Az FMT elvégzéséhez ún. fekális mikrobiom szuszpenzió (FMS, mikrobiom kivonat) szükséges. Ez optimálisan a székletből laboratóriumi körülmények között, minőségbiztosított módon készített mikrobiom oldat. Az elkészített FMS-t megfelelő módon előkészítve -80°C-os fagyasztó szekrényben tárolják, vagy azonnal felhasználják. Bejuttatására többféle megoldás létezik: egyrészt beöntés formájában használják fel; másrészt a szuszpenzióból készített liofilezett port kapszulába zárják, és így adják be orálisan a kezelendő személyeknek; vagy akár orrszondán keresztül közvetlenül a vékonybélbe juttatják. Mindegyik eljárásnak vannak előnyei és hátrányai; ezek mérlegelése alapján érdemes köztük választani.

Az FMS elkészítéséhez széklet-donorokra van szükség, akiknek a kivizsgálását és ellenőrzését megfelelő laboratóriumi módszerekkel, minőségbiztosított rendszer segítségével kell elvégezni. A kivizsgálás során a megfelelő szakmai irányelvek alapján laboratóriumi tesztekkel igazolják, hogy az idegen donor

- nem szenved emésztőrendszeri fertőző betegségben (kizárandók a főbb kórokozók, vírusok, paraziták, gombák jelenléte),
- nem szenved HIV, hepatitis A, B, C, D, herpesz vírus, EBV, CMV, illetve a syphylis fertőzésben.

Ezeket a vizsgálatokat fagyasztott, vagy liofilezett heterológ FMS esetében a donációt követően egy adott idő letelte után meg kell ismételni; a készítmény akkor használható fel, ha ismételtlen sem mutatnak ki fertőzést.

Ezzel lehet kizárni, hogy az idegen donorból származó FMS ilyen infekciót okozzon és ekkor használható fel FMT céljára. Autológ (saját) FMS esetében kevésbé szigorúak a kritériumok, bár ennél a mintánál is érdemes a betegeket szűrni a súlyosabb fertőzésekre.

Jelenleg hazánkban – csakúgy, mint világszerte – a visszatérő *Clostridium difficile* fertőzés az az egyetlen javallat, ami esetében hazai szakmai javaslat alapján elvégezhető az FMT.

Nemzetközileg és hazai kutatóhelyeken is számos olyan vizsgálat zajlik, amely más indikációkban értékeli az FMT hatásosságát.

A következőkben néhány nemzetközi kutatási eredményre hivatkozunk, amelyek alátámasztják az autológ FMT hatékonyságát és biztonságosságát a bélflóra helyreállításában antibiotikum kezelés után.

Taur és munkatársai rákos betegeket vizsgáltak, akiknél összejt-transzplantációt végeztek, miközben intenzív antibiotikum terápiát kaptak. Az antibiotikus kezelés nagymértékben elpusztította a kezelt betegek saját mikrobiomját. A bélflóra regenerálását ezeknél a betegeknél elősegítette, amikor a kezelés előtt székletet gyűjtöttek tőlük, majd az ebből készített mikrobiom kivonatot a kezelés után visszajuttatták a vastagbélükbe. Vizsgálatukban 14 betegnél alkalmazták ezt az eljárást, míg 11 csak a hagyományos ellátásban részesült. Az autológ FMT eljárás hatására a bélflóra 1-2 napon belül regenerálódott. Az eljárás nélkül a regenerálódás több hétig is eltartott, aminek a során igen nagy volt a különböző bélrendszeri fertőzések, elsősorban az álhártyás vastagbélgyulladás kockázata. Az FMT nem okozott súlyos mellékhatást. A vizsgálat alapján egyértelműen kiderült, hogy azokban a betegeknél, akik utókezelésként autológ FMT-ben részesültek, az egészséges bél mikrobiom teljes mértékben helyreállt (6).

Suez és munkatársai bizonyos probiotikumok és az autológ FMT hatékonyságát hasonlították össze a bél mikrobioma helyreállításában antibiotikum kezelés után. Az utóbbi évtizedekben terjedtek el a probiotikus készítmények – olyan baktérium-koncentrátumok, melyek nagy számban tartalmaznak „jó” baktériumokat. Általános volt a vélemény, hogy ezek szedésével az antibiotikus kezelés bélflórára gyakorolt hátrányos hatásai enyhíthetők. A vizsgálat alapján viszont lehet, hogy nem teljesen ez a helyzet. Az izraeli kutatók 21 egészséges önkéntesnek hét napon át olyan (egyébként az általánosan használt) antibiotikumot adtak, aminek a hatására a bélflóra zöme elpusztult. Ezt követően a résztvevőket három csoportra osztották: egyik részük nem kapott semmit, másik részük egy széles körben ismert, 11 féle baktériumot tartalmazó probiotikus készítményt szedett kétnaponta 4 héten át, harmadik részük pedig egy, a vékonybélbe vezetett szondán keresztül visszakapta az antibiotikus kezelés előtt levett székletmintából készített mikrobiom kivonatot. A bélflóra változását a széklet DNS-tartalmának 16S rRNS gén szekvenálásán alapuló módszerrel követték figyelemmel. Emellett két alkalommal – az antibiotikus kezelés végén, illetve 3 héttel később – vastagbél-tükrözésre is sor került.

Az antibiotikumok adása markánsan csökkentette a székletben a baktériumok mennyiségét, illetve kedvezőtlen irányba változtatta meg összetételét. A probiotikus csoportban a készítményekben jelen levő baktériumok többsége a probiotikumok szedése alatt kimutatható volt a székletben, jóval nagyobb mennyiségben, mint a kezelés előtt. Számuk a probiotikumok adásának abbahagyása után is tartósan magas maradt, azaz sikeresen lehetett velük betelepíteni, kolonizálni a bélflórát. A béltükrözéssel vett minták alapján a bélrendszer különböző pontjain megmaradtak és hatékonyan szaporodtak a probiotikum baktériumai a résztvevők többségénél. Érdekes módon azonban ez kifejezetten hátráltatta az eredeti bélflóra visszatérését.

Az eredeti bélflóra visszatérése a leggyorsabban az autológ FMT csoportban következett be: már egy nappal a beavatkozás után rendeződött a bélflóra. Ezzel szemben a probiotikus csoportban erre a vizsgálat egy hónapja alatt nem került sor, a bélflóra akár 5 hónapon át is az eredetitől eltérő maradt. Érdekes módon a bélflóra a semmivel sem kezelt csoportban is hamarabb regenerálódott, mint a probiotikummal kezeltéknél.

Összefoglalva tehát a kutatás során tesztelt probiotikumok késleltették az eredeti mikrobiom helyreállítását, míg az autológ FMT gyors és közel teljes mikrobiom regenerációt eredményezett néhány napon belül az antibiotikum-kezelés után (5).

Mohty és munkatársai leukémiás betegek esetén tanulmányozták az autológ FMT-t. A kutatók az AML diagnózisának a felállításakor székletmintát kértek a betegtől; ebből kivonatot készítettek és lefagyasztva tárolták egészen addig, amíg az első kemoterápiás kezelés véget nem ért és a beteg csontvelőfunkciója meg nem indult. Ekkor beöntéssel juttatták vissza a betegek bélrendszerébe az eltárolt FMS készítményt. A széklet molekuláris biológiai módszerrel végzett (16S rRNS gén szekvenáláson alapuló) vizsgálata alapján követték nyomon a bélrendszerben a bélflóra változását.

A kutatók 9 AML-es beteget vontak be a vizsgálatba. Náluk a kemoterápia kapcsán nagymértékben csökkent a bélflórában a baktériumok száma és fajgazdagsága, ami jelezte, hogy a daganatellenes kezelés és a társuló antibiotikus kezelés hatására a bélflóra súlyosan károsodott. Az FMS bejuttatása után egy betegnél lépett fel egy bélbaktérium okozta súlyos fertőzés (az megfelelő kezelésre megszűnt), míg a többinél a bélflóra állapota újra eredeti lett. A dysbiosis megszűnésével együtt a vizsgált immunológiai és gyulladási paraméterek is kedvező irányba változtak.

A kezelés után végzett autológ FMT tehát képes volt a dysbiosis megszüntetésére és a normál mikrobiom visszaállítására ennél a betegcsoportnál is (3).

Egyre inkább válik céllá a mikrobiom célzott korrekciója, javítása, módosítása. Az általánosan alkalmazott probiotikumok hatékonysága, indikációja további bizonyítékokat igényel, bizonyos helyzetekben megkérdőjelezhető (2). Ezek a vizsgálatok rámutatnak, hogy érdemes lehet még egészséges bélflóra mellett

elkészíttetni és eltároltatni a saját széklet mikrobiom kivonatot egy esetleges későbbi FMT céljára.

Az alábbi esetekben különösen meggondolandó a székletbank használata:

- antibiotikumok tervezetten tartós alkalmazása előtt (pl. Lyme kór kezelése, *Helicobacter pylori* baktérium kiirtása, műtétek),
- műtéti beavatkozások, egyéb orvosi vagy fogászati eljárások előtt, amelyek önmagukban negatív hatást gyakorolhatnak a bélflórára,
- egzotikus külföldi utazás előtt, hogy az egészséges mikrobiom helyreállítható legyen egy ételmérgezés vagy speciális kórokozók miatt végzett esetleges gyógyszeres kezelés után. (Ennek nem elhanyagolható a kockázata: Arcilla és munkatársai a COMBAT nevű multicentrikus prospektív klinikai vizsgálat során 2001 holland utazó, illetve 215 nem utazó családtag többszörös széklet- illetve kérdőívves kikérdezéses vizsgálata alapján kimutatta, hogy pl. egy fontos kórokozó, az ESBL-E a Dél-Ázsiába utazók ¾-ének a szervezetében megtelepedik az utazás során)
- az étrend markáns és tervezett megváltoztatása, pl. tartós böjt (pl. víz vagy gyümölcslé kúra) előtt,
- közelgő nagyon stresszes időszak előtt (pl. versenyek, vizsgák, munkahelyi kihívások),
- nemkívánatos, előre nem látható események biztosítására (pl. nem várt kórházi kezelések, műtétek esetére) (1).

A jövőben elképzelhető, hogy olyan, egyedileg kialakított, és az egyén igényeinek megfelelő mikrobiom kezelésre alkalmas baktérium-szuszpenziók alkalmazására is sor kerül, melyek alapja a mikrobiom bankokban tárolt FMS, és amikor a kezelés alapját a fekális mikrobiom transzfer adja. A beavatkozás hatásossága, tervezhetősége természetesen azon alapul, hogy jobban megismerjük a mikrobiom alkotó mikrobák szerepét, együttműködési rendszerét, kapcsolódási viszonyukat, illetve tényleges szerepüket a bélrendszerben élő aktív biológiai közösségünkben, a saját mikrobiotánkban. A trendek és a vizsgálati eredmények alapján a közeljövőben a mikrobiom helyreállításában egyre nagyobb szerepet fog kapni az autológ és a heterológ FMT.

Irodalomjegyzék

1. Arcilla M.S., van Hattem J.M., Haverkate M.R. et al.: Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multi-centre cohort study. *Lancet / Infectious Diseases*, 17(1), 78-85, 2017 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30319-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30319-X)
2. Khoruts A.: Targeting the microbiome: from probiotics to fecal microbiota transplantation. *Gen. Med.*, 10, 80, 2018 <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0592-8>
3. Mohty M., Malaré F., D'Incan E. et al.: Prevention of Dysbiosis Complications with Autologous

- Fecal Microbiota Transplantation (auto-FMT) in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Undergoing Intensive Treatment (ODYSSEE study): First Results of a Prospective Multicenter Trial. *Blood*, 130, 2624, 2017
4. NIH Human Microbiome Project <https://hmpdacc.org/hmp/>
 5. Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G. et al.: Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*, 174(6), 1406-1423.e16, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30193113>
 6. Taur Y., Coyte K., Schluter J. et al.: Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Science Transl. Med.*, 26,10(460), 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257956>



Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott, postai úton megrendelem a Focus Medicinae című kiadvány
 számát, példányban 990,- Ft + 5% Áfa/pld. áron.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
 1161 Budapest, Szepesi u. 24.
 Fax: 262-8688
 E-mail: dursuszbt@gmail.com