

SPECJALISTYCZNE CZASOPISMO DLA DIETETYKÓW I PROFESJONALISTÓW ŻYWIENIA

www.wspolczesnadietetyka.pl

współczesna dietyka

ISSN 2449-6219 | MAJ 2023

NR **47**



**Monografia: Akkermansia
muciniphila Muc^T
SANPROBI Premium
– The Akkermansia Company**

Postbiotyki
SANPROBI®
Premium

The
Akkermansia
Company™

Nowoczesny postbiotyk

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*
– bakteria z talią osy

Postbiotyk to preparat zawierający nieożywione (np. pasteryzowane) bakterie i/lub ich składniki, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie.

SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company™ zawiera pasteryzowaną bakterię *Akkermansia muciniphila* Muc^T, która uzupełnia codzienną dietę o składniki mikrobioty jelitowej człowieka.

Nowość



suplement diety



Produkt bez
glutenu



Produkt bez laktozy,
białek mleka



www.akkermansia.pl



Monografia: *Akkermansia muciniphila* Muc^T

WYDANIE
SPECJALNE:
AKKERMANSIA
MUCINIPHILA

SANPROBI Premium – The Akkermansia Company

Powszechność występowania chorób metabolicznych, takich jak: otyłość, cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM), choroby sercowo-naczyniowe (ang. *Cardio-Vascular Disease*, CVD) i niealkoholowe stłuszczenie wątroby (ang. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD), staje się poważnym problemem zdrowia publicznego. Mikrobiota jelitowa odgrywa szczególnie istotną rolę w procesie fermentacji niestrawionych składników pokarmu oraz stymulacji produkcji śluzu przez komórki nabłonka jelitowego. Ze względu na swoją złożoność czynnościową często określana jest jako „organ” zaangażowany w procesy enzymatyczne, metaboliczne i immunologiczne. Szczególnie ważna jest jej rola w rozwoju i regulacji układów odpornościowego, nerwowego i dokrewnego. Jednak jej główną funkcją jest pozyskiwanie energii pochodzącej z pokarmu.

Mikrobiota jelitowa może regulować metabolizm gospodarza poprzez:

1. wpływ na homeostazę i dojrzewanie układu odpornościowego,
2. ochronę przed patogenami,
3. regulację funkcji endokrynnych jelit i udział w regulacji osi mózgowo-jelitowej,
4. modulację procesów pozyskiwania i wydatkowania energii,
5. produkcję aktywnych metabolitów.

Zmiany składu i metabolizmu mikrobioty jelitowej (nazywane dysbiozą) są ściśle związane z występowaniem chorób metabolicznych. Stąd w leczeniu tych chorób zwrócono uwagę na terapie ukierunkowane na mikrobiotę jelitową, wykorzystując różne podejścia, w tym: prebiotyki, probiotyki, antybiotyki, transplantację mikrobioty kałowej, a ostatnio postbiotyki. Spośród tej grupy produktów na szczególną uwagę zasługuje *Akkermansia muciniphila* Muc^T, która jest Gram-ujemną, ściśle beztlenową, nieruchliwą i nietworzącą zarodników bakterią jelitową człowieka. Wykazano, że gatunek *A. muciniphila* rozkłada mucynę jelitową i wykorzystuje ją jako źródło węgla i azotu¹. Mucyny są wysokocząsteczkowymi glikoproteinami (produkowanymi przez komórki kubkowe – inaczej komórki Gobleta – jelit), które tworzą śluz, wyścielający i chroniący przewód pokarmowy. Postbiotyk zawierający pasteryzowaną *Akkermansię muciniphilę* Muc^T został wprowadzony na rynek polski w kwietniu 2023 roku pod nazwą **Sanprobi Premium – The Akkermansia CompanyTM**, w wyniku współpracy znanego polskiego wytwórcy probiotyków firmy Sanprobi sp. z o. o. sp. k. oraz firmy The Akkermansia CompanyTM (dawniej A-mansia Biotech), która została założona przez słynnych badaczy mikrobiomu: prof. Willema M. de Vosa (Wageningen University – Holandia) oraz prof. Patrice’a D. Cani (UC-Louvain – Belgia). Obecnie pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T jest komercjalizowana w wielu krajach i jej polska premiera odbywa się równolegle z premierą światową. Dlatego niniejsze opracowanie jest bardzo ważne dla osób zajmujących się zawodowo dietetyką, którzy powinni mieć aktualne i wyczerpujące informacje na temat tego innowacyjnego produktu.

Tabela 1. Specyfikacja postbiotyku Sanprobi Premium – The Akkermansia Company™

PARAMETR	NORMA	METODYKA
Liczba bakterii <i>Akkermansia muciniphila</i> Muc ^T	$\geq 1,5 \times 10^{10}$ TFU/kapsułkę	Metodyka producenta
Liczba żywych bakterii <i>Akkermansia muciniphila</i>	< 10 CFU / g	Metoda płytkowa producenta
Zanieczyszczenia mikrobiologiczne	EFSA	
Całkowita liczba bakterii aerobowych	≤ 500 CFU/ g	Ph. Eur. 2.6.36
Bakterie Gram-ujemne tolerujące żółć	≤ 10 CFU/ g	Ph. Eur. 2.6.38
Bakterie beztlenowe redukujące siarczyny	≤ 50 CFU/ g	PN-ISO 15213:2005
<i>E. coli</i>	Niewykrywalne/ g	Ph. Eur. 2.6.38 (PN-ISO 7251)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Niewykrywalne/ g	Ph. Eur. 2.6.38 (PN-EN ISO 6888)
<i>Listeria</i>	Niewykrywalne/ 25 g	PN-EN ISO 11290
<i>Bacillus cereus</i>	≤ 100 CFU/ g	PN-EN ISO 7932
Drożdże i pleśnie	≤ 10 CFU/ g	Ph. Eur. 2.6.36
Salmonella	Niewykrywalne/ 25 g	Ph. Eur. 2.6.38 (PN-EN ISO 6579)
Arsen, kadm, ołów, rtęć	Zgodnie z NNHPD	PN – EN 15763
Aktywność wody	< 0,43	Ph. Eur. 2.9.39 (PN-ISO 21807)
Czas rozpadu	< 30 min	Ph. Eur. 2.9.1
Wygląd/opis	Proszek w kolorze kremowym do lekko beżowego	Obserwacja wzrokowa

TFU – Całkowita Jednostka Fluorescencji, CFU – jednostki tworzące kolonie bakterii, EFSA – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności, NNHPD – Natural and Non-prescription Health Products Directorate, Ph. Eur. – Farmakopea Europejska, PN – Polska Norma, ISO – International Organization for Standardization

SKŁAD PRODUKTU I JEGO BEZPIECZEŃSTWO

Składnikiem aktywnym preparatu Sanprobi Premium – The Akkermansia Company™ (Sanprobi Premium) jest pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T. Specyfikacja produktu została przedstawiona w Tabeli 1.

Klasyfikacja taksonomiczna szczepu *Akkermansia muciniphila* Muc^T jest następująca: Cesarstwo: Prokaryota; Królestwo: Bacteria; Typ: Verrucomicrobia; Gromada: Verrucomicrobiae; Rząd: Verrucomicrobiales; Rodzina: Verrucomicrobiaceae; Rodzaj: *Akkermansia*; Gatunek: *Akkermansia muciniphila*; Szczep: *Akkermansia muciniphila* Muc^T (ATCC BAA-835^T = CIP 107961). Szczep jest zdeponowany w dwóch kolekcjach kulturowych, tj. w American Type Culture

Collection (ATCC) pod numerem akcesyjnym ATCC BAA-835^T oraz w Collection de l'Institut Pasteur (CIP) pod numerem akcesyjnym CIP 107961^T. Izolacja szczepu Muc^T z ludzkiego kału oraz jego cechy morfologiczne, fizjologiczne i filogenetyczne zostały po raz pierwszy opisane przez Derrien i wsp.¹. Cały genom został zsekwencjonowany za pomocą analizy sekwencji genomu PacBio i Illumina shotgun (National Center for Biotechnology Information [NCBI] Ref. Sequence: NC-010655.1). Identyfikacja taksonomiczna szczepu Muc^T jako *A. muciniphila* została dodatkowo ustalona przy pomocy analiz filogenetycznych z wykorzystaniem sekwencji całego genomu (ang. *whole genome sequencing*, WGS).

W dniu 7 lipca 2021 r. Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authorization, EFSA) przyjął opinię naukową dotyczącą



bezpieczeństwa pasteryzowanych bakterii *Akkermansia muciniphila* jako nowej żywności, zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2015/2283². W swojej opinii naukowej, przygotowanej na podstawie szczegółowej dokumentacji doświadczalnej, toksykologicznej i klinicznej, EFSA stwierdził, że pasteryzowane bakterie *Akkermansia muciniphila* są bezpieczne w proponowanych warunkach stosowania dla wskazanych populacji docelowych i w dawkach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek/dzień. Opinia EFSA daje zatem wystarczające podstawy do stwierdzenia, że pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*, stosowana na poziomach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek/dzień w suplementach żywnościowych i w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego przeznaczonej dla osób dorosłych, z wyjątkiem kobiet w ciąży i karmiących piersią, spełnia wymogi dotyczące wprowadzania jej do obrotu zgodnie z art. 12 ust. 1 rozporządzenia (UE) 2015/2283². Dnia 8 lutego 2022 roku ukazało się Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) 2022/168 zezwalające na wprowadzenie na rynek pasteryzowanych bakterii *Akkermansia muciniphila* jako **NOWEJ ŻYWNOCI**³ zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283² oraz zmieniające rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470⁴. Te wszystkie formalne wymogi umożliwiły wprowadzenie na rynek polski produktu Sanprobi Premium w kwietniu 2023 roku. W tym miejscu należy zdefiniować dwa ważne pojęcia charakteryzujące ten produkt:

Tabela 2. Charakterystyka postbiotyków

DEFINICJA
Postbiotyki zawierają nieożywione (inaktywowane) bakterie i/lub ich składniki, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie.
CECHY CHARAKTERYSTYCZNE
• Inaktywacja musi być celowa – np. pasteryzacja. • Oczyszczone metabolity mikrobiologiczne i szczepionki nie są postbiotykami. • Postbiotyk nie musi pochodzić od probiotyku. • Korzystny wpływ postbiotyku na zdrowie musi być potwierdzony badaniami klinicznymi u gospodarza docelowego. • Miejsce działania postbiotyków nie jest ograniczone do jelit. Postbiotyki mogą być podawane na skórę i błony śluzowe, nie mogą być podawane w iniekcjach. • W definicji postbiotyku zawarty jest wymóg, aby były one bezpieczne.

postbiotyki oraz nowa żywność. Definicję oraz charakterystykę postbiotyków⁵ zawiera Tabela 2.

Termin „nowa żywność” odnosi się do żywności, która nie była spożywana na znaczną skalę w UE przed 15 maja 1997 r. Nowa żywność to nowe źródła żywności lub żywność nowo opracowana, innowacyjna, wyprodukowana za pomocą nowych technologii i procesów produkcyjnych oraz tradycyjnie spożywana poza UE⁶.

U osób długowiecznych, szczególnie w wieku od 105 do 109 lat, liczebność *A. muciniphila* w jelicie jest szczególnie wysoka w porównaniu z innymi grupami wiekowymi, co sugeruje, że ten rodzaj bakterii może być markerem długowieczności.

Sanprobi Premium oraz jego składniki produkowane są zgodnie z zasadami dobrej praktyki produkcyjnej (ang. *Good Manufacturing Practice*, GMP) i zasadami analizy zagrożeń i krytycznych punktów kontroli (ang. *Hazard Analysis and Critical Control Points*, HACCP). Proces produkcji jest bardzo wymagający, ponieważ należy spełnić warunki beztlenowe, ściśle monitorowanie temperatury oraz wykonać liczne badania jakościowe. Analiza mikrobiologiczna prowadzona jest przy pomocy hodowli płytkowych, nowoczesnych metod cytometrii przepływowej oraz biologii molekularnej. Proces pasteryzacji poprawia stabilność produktu oraz zwiększa skuteczność jego działania⁷.

BADANIA NAUKOWE

Liczba publikacji naukowych w bazie PubMed dotyczących bakterii *A. muciniphila* jest bardzo duża i na dzień 8 kwietnia 2023 roku wynosi 1125 (lista publikacji dostępna po kliknięciu QR kodu). Szczegółowa analiza wszystkich tych publikacji przekracza ramy naszego opracowania, w którym przedstawimy najważniejsze prace dotyczące zwłaszcza metabolicznego działania tej bakterii.

BADANIA PRZEDKLINICZNE

A. muciniphila u zdrowych ludzi

W badaniu obejmującym 249 osób w różnym wieku *A. muciniphila* wykryto w próbkach kału u 16% jednodomiesiecznych niemowląt, 72% niemowląt



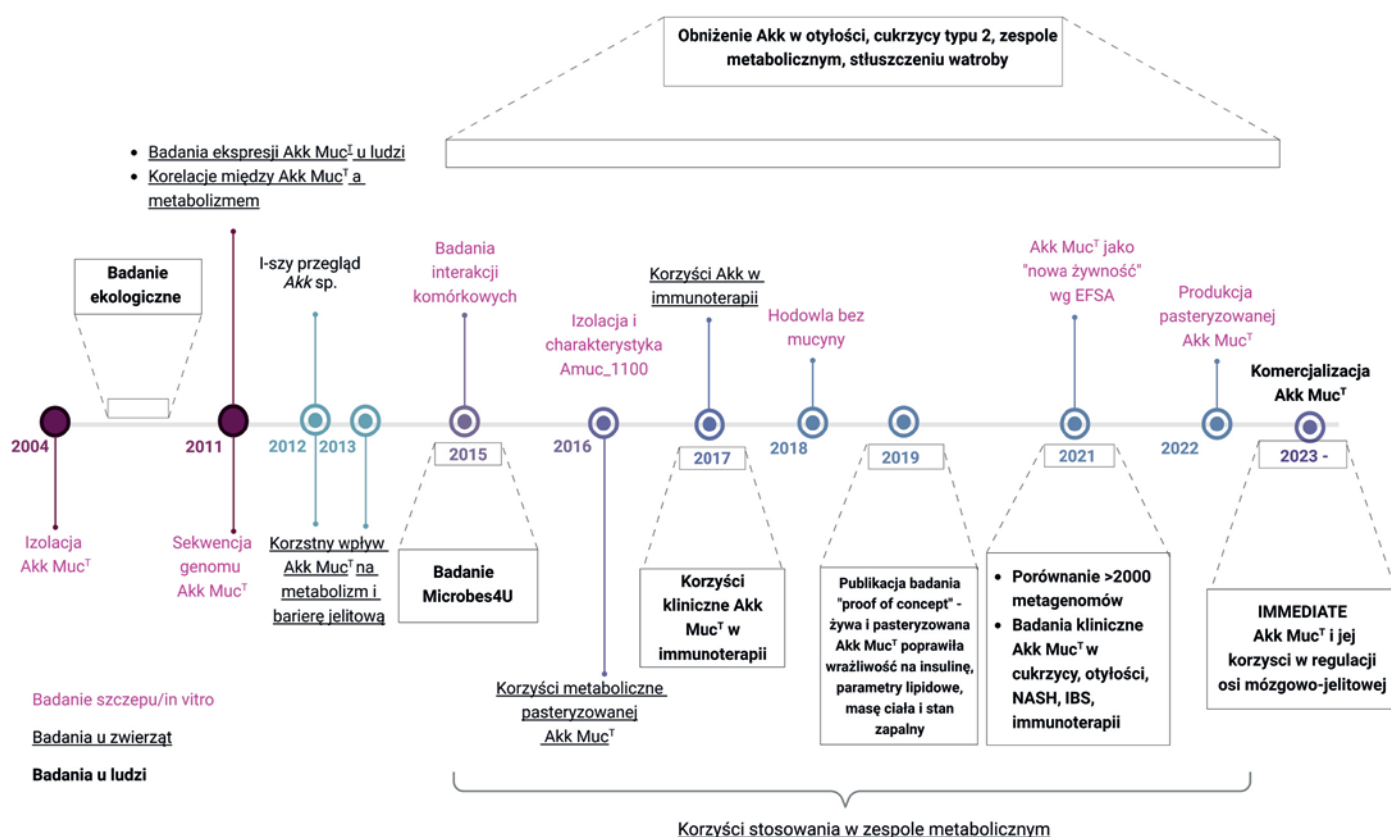
w wieku 6 miesięcy, 90% dzieci w wieku 12 miesięcy, 90% wszystkich badanych dorosłych oraz u 96% osób starszych. U osób dorosłych mediana liczebności wynosiła około 1×10^8 komórek *A. muciniphila* na gram kału (metoda – ilościowy *polymerase chain reaction* [PCR])⁸. *A. muciniphila* stanowi około 1–3% mikroorganizmów jelitowych występujących u człowieka⁹. Analiza kału dużych zbiorów danych ($n = 3948$ badanych) wykazała, że rodzaj *Akkermansia* był obecny w 77,7% wszystkich badanych kohort i w 81,8% dwóch kohort populacji zachodnich¹⁰. Co ciekawe, u osób długowiecznych, szczególnie w wieku od 105 do 109 lat, liczebność *A. muciniphila* w jelicie jest szczególnie wysoka w porównaniu z innymi grupami wiekowymi, co sugeruje, że ten rodzaj bakterii może być markerem długowieczności¹¹.

***A. muciniphila* i choroby**

Liczebność *A. muciniphila* w jelitach jest większa u osób zdrowych niż cierpiących na cukrzycę, otyłość, choroby zapalne jelit oraz zaburzenia metaboliczne.

Stwierdzono, że liczebność *A. muciniphila* u 11 osób z nadwagą i 38 osób z otyłością była dodatnio skorelowana z korzystnymi parametrami metabolicznymi oraz lepszymi wynikami klinicznymi po zastosowaniu ograniczeń kalorycznych¹². Na podstawie tych wyników rola i potencjalnie korzystny wpływ bakterii *A. muciniphila* na otyłość zostały zbadane poprzez podanie tego szczepu myszom oraz ludziom. Everard i in.¹³ jako pierwsi wykazali, że codzienne podawanie żywych bakterii *A. muciniphila* Muc^T odwróciło zaburzenia metaboliczne wywołane dietą wysokotłuszczową u myszy, w tym przyrost masy tłuszczowej, endotoksemię metaboliczną, zapalenie tkanki tłuszczowej i insulinooporność. Co ważne, wyniki te zostały potwierdzone przez innych badaczy¹⁴, o czym można przeczytać w dwóch przeglądach systematycznych opublikowanych w 2021 roku^{15,16}.

Ze względu na nietrwałość tej bakterii, szukało się optymalnych sposobów jej wytwarzania. Okazało się, że pasteryzacja bakterii *A. muciniphila* Muc^T, wyhodowanej na podłożu syntetycznym, zwiększyła

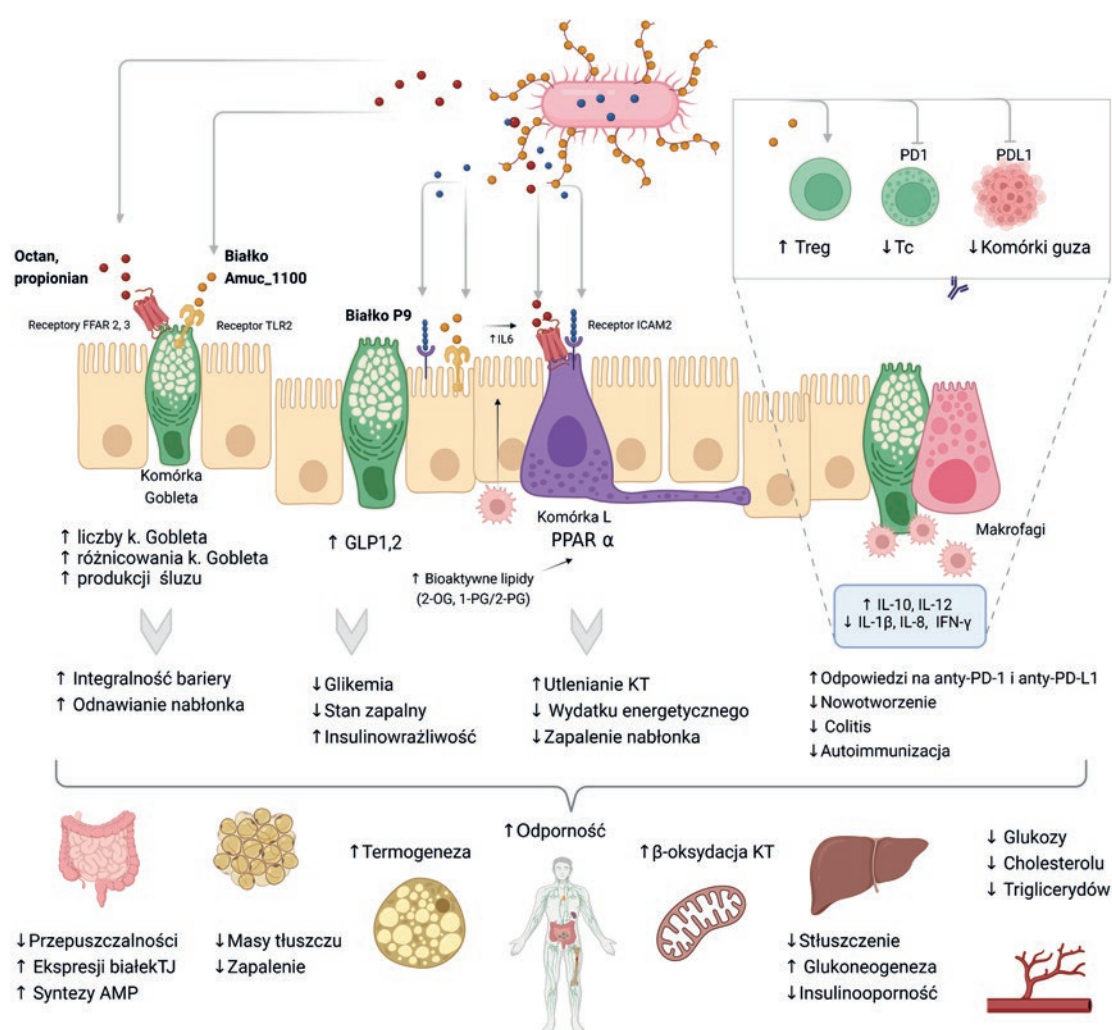


Rycina 1. Badania bakterii *Akkermansia muciniphila* przedstawione na osi czasu. Opracowanie na podstawie: Cani P.D., Depommier C., Derrien M., Everard A., de Vos W.M., *Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms*, „Nat Rev Gastroenterol Hepatol.” 2022;19, s. 625–37.

Akk – *Akkermansia muciniphila*, EFSA – Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności, IBS – zespół jelita nadwrażliwego, NASH – Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

jej możliwości ograniczenia rozwoju masy tłuszczowej, insulinooporności i dyslipidemii w modelu mysim¹⁷⁻¹⁹, co zostało potwierdzone w innych badaniach²⁰⁻²⁵. Udowodniono również, że *A. muciniphila* MuC^T wpływa korzystnie na metabolizm lipidów w wątrobie i zapobiega NAFLD u myszy poprzez regulację ekspresji genów zaangażowanych w syntezę lipidów oraz odpowiedź zapalną²⁶⁻²⁸. Ponadto w różnych modelach doświadczalnych obserwowano, że podawanie *A. muciniphila* MuC^T może korzystnie wpływać na powstawanie i przebieg miażdżycy²⁹, cukrzycy typu 1 (ang. *type 1 diabetes mellitus*, T1DM)³⁰ oraz zmniejszać nasilenie choroby zapalnej jelit, NAFLD, choroby nowotworowej związanej z zapaleniem okrężnicy i progerii u myszy³¹.

Inne prace dotyczące związku *A. muciniphila* z różnymi schorzeniami dotyczyły choroby Alzheimera³²⁻³⁴, zapalenia stawów³⁵⁻³⁷, autyzmu³⁸⁻⁴⁰, zapalenia jelit⁴¹⁻⁴⁷, raka jelita grubego^{21,48-50}, stwardnienia rozsianego⁵¹⁻⁵⁴ oraz choroby Parkinsona⁵⁵⁻⁵⁷. Ponadto badano wpływ transferu mikrobioty uzyskanej od chorych lub transfer *A. muciniphila* do myszy gnotobiotycznych/wolnych od bakterii oraz transgenicznym^{21,34,36,37,42-47,49,50,52-54}. Wyniki tych badań są niejednoznaczne, a ich przydatność w ocenie wpływu bakterii na zdrowie człowieka jest na razie mało przydatna. Na rycinie 1, używając osi czasowej, podsumowano najważniejsze osiągnięcia wynikające z badań nad *Akkermansia muciniphila*.



Rycina 2. Mechanizmy działania bakterii *Akkermansia muciniphila*. Opracowanie na podstawie: Cani P.D., Depommier C., Derrien M., Everard A., de Vos W.M., *Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms*, „Nat Rev Gastroenterol Hepatol.” 2022;19, s. 625–37.

FFAR – receptor wolnych kwasów tłuszczowych, TLR – receptor Toll-podobny, GLP – peptyd glukagonopodobny, OG – oleoglicerol, PG – palmityloglicerol, PPAR – Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów, IL – interleukina, ICAM – cząsteczki adhezji międzykomórkowej, Treg – limfocyty T regulatorowe, Tc – limfocyty T, PD – receptor programowanej śmierci, IFN – interferon, TJ – połączenia ścisłe, KT – kwasy tłuszczowe, AMP – adenozyonmonofosforan.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Na podstawie wyników uzyskanych w wielu badaniach doświadczalnych i obserwacji klinicznych wiadomo, że *A. muciniphila* działa poprzez syntetyzowane i wydzielane cząsteczki i/lub związki oraz te, które są obecne na zewnętrznej błonie bakterii. Ponieważ wiele korzystnych efektów bakterii *A. muciniphila* Muc^T jest mocniej wyrażonych przy stosowaniu bakterii pasteryzowanych można powiedzieć, że to składniki obecne na jej błonie zewnętrznej są głównie odpowiedzialne za korzystny efekt zdrowotny, związany ze stosowaniem tej bakterii.



Badania u ludzi wykazały, że żywa lub pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T poprawiła kilka czynników ryzyka kardiometabolicznego, w tym oporność na insulinę, bez zwiększania stężenia krążącego GLP-1, ani wpływu na aktywność dipeptydylopeptydazy, enzymu biorącego udział w degradacji GLP-1.

Jednakże precyzyjne określenie, które składniki i/lub metabolity *A. muciniphila* Muc^T są zaangażowane w interakcję z organizmem gospodarza wymaga cały czas wyjaśnienia. Szczegółowy mechanizm działania

A. muciniphila jest przedstawiony na rycinie 2. Rycina ta uwzględnia także wpływ *A. muciniphila* na odpowiedź terapeutyczną u chorych leczonych immunoterapią z powodu nowotworów.

Omówienie tego ciekawego, ale skomplikowanego i bardzo specjalistycznego tematu przekracza ramy tego opracowania.

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short chain fatty acids*, SCFA)

A. muciniphila Muc^T jest znanym, aczkolwiek nie tak znaczącym jak

Bacteroidetes, producentem propionianu, która odbywa się w obecności witaminy B_{12} ⁵⁸, co jest szczególnie nasilone podczas głodzenia^{59,60}. Propionian działa poprzez receptory FFAR3 i FFAR2 (GPR41 i GPR43) nabłonka jelitowego⁶¹ oraz komórki Gobleta w błonie śluzowej jelit⁶². Mechanizm ten jest bez wątpienia bardzo ważny, ponieważ *A. muciniphila* „rewanżuje” się w ten sposób gospodarzowi za „spożywanie” jego mucyny. Należy jednak pamiętać, że efekt ten nie występuje raczej w przypadku podawania pasteryzowanej, czyli inaktywowanej metabolicznie *A. muciniphila* Muc^T , która w ewidentny sposób wpływa korzystnie na metabolizm gospodarza, nie zwiększając wytwarzania propionianu¹⁷. Te obserwacje wskazują na potencjalny efekt synergistyczny pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T i diety, modyfikacji stylu życia oraz pre- i probiotyków, które zwiększają wytwarzanie SCFA w jelitach.

Białko Amuc_1100

W 2017 roku Plovier i in. odkryli, że specyficzne białko obecne w błonie zewnętrznej *A. muciniphila*, określane jako Amuc_1100, odpowiada za korzystne działanie tej bakterii¹⁷. Nie wiadomo, czy wszystkie korzystne efekty *A. muciniphila* można przypisać Amuc_1100, ale jego synteza jest wystarczająco duża, aby wyjaśnić działanie tej bakterii w modelach przedklinicznych⁶³. Co ważne, stwierdzono, że białko to pozostawało w swojej aktywnej konformacji w temperaturze stosowanej do pasteryzacji, uzasadniając dlaczego pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T zachowała aktywność w badaniach prowadzonych u myszy i ludzi¹⁷. Ponadto stwierdzono, że Amuc_1100 aktywuje receptory Toll-podobne 2 (ang. *Toll-like receptor 2*; TLR2) i samo jego podanie replikuje większość korzystnych efektów działania *A. muciniphila* Muc^T , w tym w specyficznych modelach chorobowych, np. zapaleniu jelit i raku okrężnicy^{17,21,64}. To odkrycie potwierdza, że pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T może nadal korzystnie wpływać na zdrowie gospodarza i przemawia przeciwko konieczności wydzielania metabolitów, aby zaobserwować korzystne działanie tej bakterii.

Białko P9

W badaniu z 2021 roku zidentyfikowano kolejne białko produkowane przez *A. muciniphila* Muc^T ⁶⁵. Stwierdzono, że podczas testu tolerancji glukozy u myszy z otyłością indukowaną dietą i leczonych *A. muciniphila*, występuje niewielki wzrost zawartości peptydu glukagonopodobnego (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) we krwi. Badania *in vitro* pozwoliły zidentyfikować białko o masie 84 kDa, nazwane **białkiem 9** (P9), które jest kodowane przez wcześniej zidentyfikowany gen



Amuc_1831⁶⁶ i odpowiednie za stymulację syntezy GLP-1. W warunkach *in vivo* autorzy badali efekty doustnego podawania bardzo dużych dawek P9 przez 8 tygodni i stwierdzili zmniejszenie

przyrostu masy ciała, masy tłuszczowej oraz zwiększoną ekspresję pro-glukagonu (czyli prekursora GLP-1) w jelitach. Wprawdzie nie udało się powiązać tych efektów bezpośrednio z GLP-1, jednakże stwierdzono, że P9 aktywuje cząsteczki adhezji międzykomórkowej 2 (ang. *Intercellular adhesion molecule 2*, ICAM2), co może być związane z GLP-1, ponieważ przeciwciała anty-ICAM2 częściowo znosiły wpływ P9 na wydzielanie GLP-1 *in vitro*. Ponieważ prozapalna cytokina – Interleukina 6 (IL-6) – w sposób zależny od dawki zwiększała wydzielanie GLP-1 *in vitro*, to autorzy postawili hipotezę, że *A. muciniphila* Muc^T może również działać poprzez sygnalizację **IL-6-GLP-1**. Aby dodatkowo wesprzeć swoją teorię, wykorzystali m.in. myszy IL-6-knockout (pozbawione IL-6) i stwierdzili, że u myszy tych nie występuje indukowane przez P9 wydzielanie GLP-1, podczas gdy zablokowanie receptora GLP-1 zniosło wpływ P9 na termogenezę. Chociaż odkrycia te są bardzo istotne, to cały czas nie znamy fizjologicznej lokalizacji ani ilości P9 niezbędnej do aktywacji GLP-1. Ponadto nie zostało wyjaśnione, czy P9 zachowuje swoją aktywną konformację po pasteryzacji. Dodatkowo badania u ludzi wykazały, że żywa lub pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T poprawiła kilka czynników ryzyka kardiometabolicznego, w tym oporność na insulinę, bez zwiększania stężenia krążącego GLP-1, ani wpływu na aktywność dipeptydylopeptydazy (ang. *dipeptidyl peptidase 4*, DPP4), enzymu biorącego udział w degradacji GLP-1⁷.

Bariera jelitowa

Zaburzenia integralności i przepuszczalności bariery jelitowej umożliwiają translokację bakterii i toksyn ze światła przewodu pokarmowego do krążenia ogólnego. Może mieć to związek z powstawaniem wielu zaburzeń organizmu, takich jak: stan przedcukrzycowy, nadwaga i otyłość, stłuszczenie wątroby, zaburzenia pamięci oraz zachowania. Uszkodzenie bariery jelitowej odgrywa także istotną rolę w patogenezie wielu schorzeń, do których należą cukrzyca typu 2, choroby zapalne jelit, choroby autoimmunologiczne oraz neurodegeneracyjne.

Niezależnie od użytej formy *A. muciniphila* Muc^T – żywej czy pasteryzowanej, a nawet białka Amuc_1100 – wszystkie dostępne dane literaturowe potwierdzają

korzystny wpływ na barierę jelitową dzięki działaniu

na kluczowe markery jej integralności. Rzeczywiście, wszystkie próby wskazują na zwiększoną produkcję śluzu, odbudowę białek połączeń ścisłych, przywrócenie produkcji czynników przeciwdrobnoustrojowych i ostatecznie na wzmocnienie bariery jelitowej^{13,17,19,23–25}. Ponadto, stosując analizę lipidomiczną i metabolomiczną u ludzi, Depommier i in.^{7,67} odkryli, że podawanie *A. muciniphila* Muc^T wywołuje specyficzną modulację różnych bioaktywnych lipidów, które zostały zidentyfikowane jako agoniści PPARα (2-PG i 1-PG). Wykorzystując nieukierunkowaną analizę metabolomiczną, udało im się zrekonstruować szlak metaboliczny, wskazujący na aktywację utleniania kwasów tłuszczowych poprzez β-oksydację, a wszystkie zidentyfikowane metabolity zwiększały aktywność mitochondrialną.

Po trzech miesiącach suplementacji *A. muciniphila* Muc^T obserwowano zmniejszenie we krwi markerów dysfunkcji wątroby i stanu zapalnego, podczas gdy ogólna struktura mikrobiomu jelitowego nie uległa zmianie.

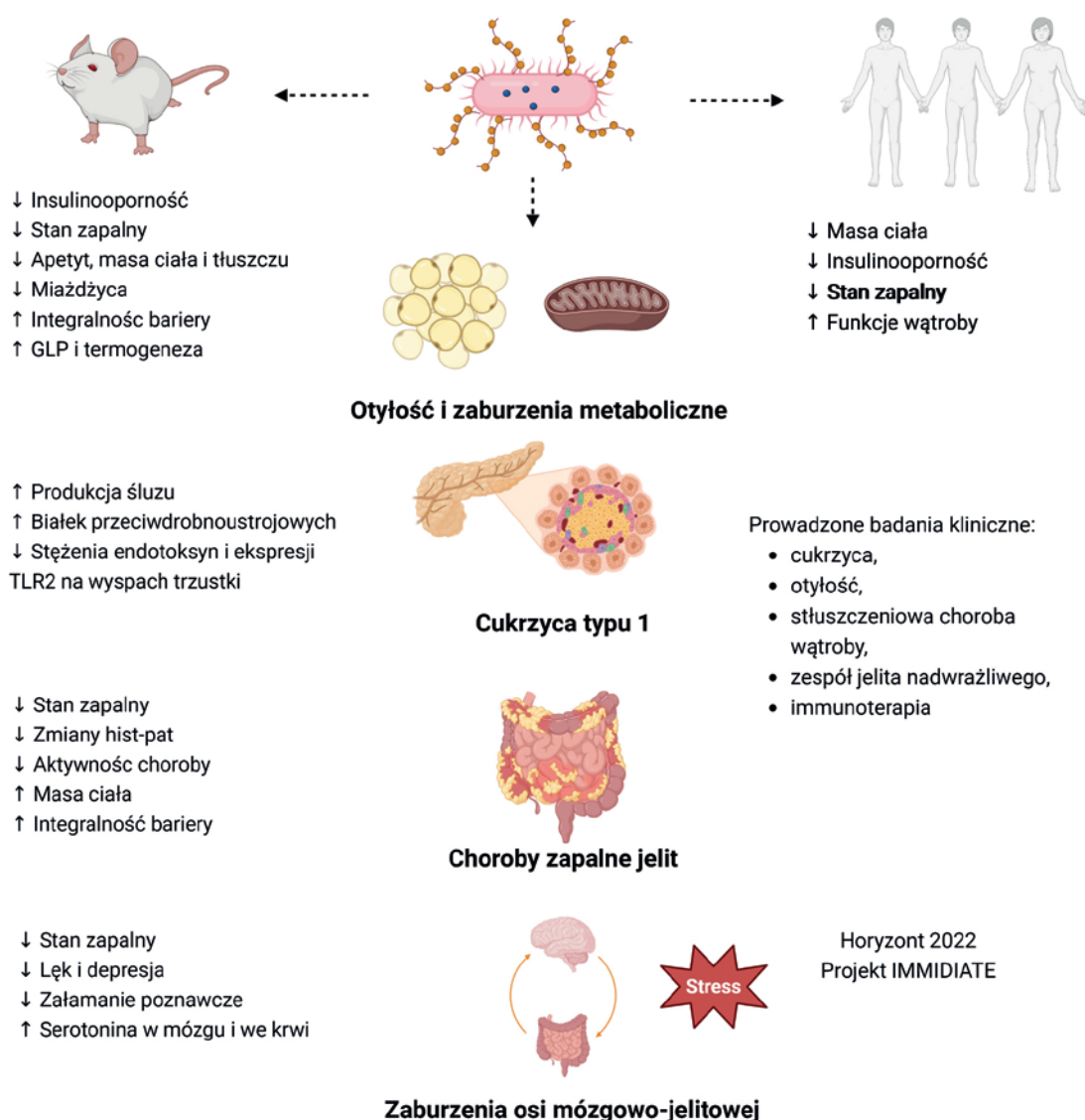
BADANIA KLINICZNE

Badanie zatytułowane Microbes4U typu *proof-of-concept* – dowodu słuszności koncepcji, przeprowadzono z udziałem ochotników z nadwagą/otyłością i insulinoopornością⁷; 40 osób zostało włączonych do badania, a 32 je ukończyło. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i ocena parametrów metabolicznych (tj. insulinooporności, lipidogramu, trzewnej tkanki tłuszczowej i masy ciała). Drugorzędnymi punktami końcowymi były: funkcja bariery jelitowej (tj. stężenia lipopolisacharydów w osoczu) oraz skład mikrobioty jelitowej. W tym jednośrodkowym badaniu wykazano, że codzienne,



trwające przez trzy miesiące, doustne przyjmowanie żywych lub pasteryzowanych bakterii *A. muciniphila* Muc^T w dawce dobowej 1×10^{10} CFU (jednostek tworzących kolonię), co odpowiada 3×10^{10} TFU (całkowitych jednostek fluorescencji), czyli dawce postbiotyku stosowanej w Sanprobi Premium, było bezpieczne i dobrze tolerowane. W porównaniu z placebo przyjmowanie pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T poprawiło wrażliwość na insulinę, zmniejszyło insulinemię i stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu. *A. muciniphila* Muc^T spowodowała zmniejszenie masy ciała (należy podkreślić, że badane osoby nie mogły modyfikować stylu życia ani diety), a także masy tłuszczowej i obwodu bioder w porównaniu z grupą placebo. Po trzech

miesiącach suplementacji *A. muciniphila* Muc^T obserwowano zmniejszenie we krwi markerów dysfunkcji wątroby i stanu zapalnego, podczas gdy ogólna struktura mikrobiomu jelitowego nie uległa zmianie. Podsumowując, to badanie typu *proof-of-concept* pokazuje, że interwencja była bezpieczna i dobrze tolerowana oraz że suplementacja *A. muciniphila* Muc^T skutkuje poprawą parametrów metabolicznych. W celu dalszej oceny profilu bezpieczeństwa pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T przeprowadzono rzetelną, długoterminową ocenę toksykologiczną na szczurach. Wyniki pokazały, że 90-dniowa doustna suplementacja, nawet przy najwyższej badanej dawce ($9,6 \times 10^{10}$ *A. muciniphila* Muc^T/kg m.c.), nie powodowała działań niepożądanych, nie



Rycina 3. Podsumowanie działania *Akkermansia muciniphila*. Opracowanie na podstawie: Segers A, de Vos WM. *Mode of action of Akkermansia muciniphila in the intestinal dialogue: role of extracellular proteins, metabolites and cell envelope components*. Microbiome Res Rep 2023;2:6.

przekładała się na toksyczność przewlekłą i nie wykazała genotoksyczności *in vitro*. Przewlekły stan zapalny jest czynnikiem patogenetycznym większości chorób człowieka. Obecnie prowadzone są kolejne badania kliniczne, obejmujące zastosowanie *A. muciniphila* Muc^T u chorych z cukrzycą, otyłością, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, zespołem jelita nadwrażliwego i poddanych immunoterapii^{31,68}. Poza tym, autorzy tej publikacji realizują w ramach **projektu IMMEDIATE** (ang. *Imminent Disease Prediction and Prevention at the Environment Host Interface*) badanie interwencyjne z zastosowaniem pasteryzowanej *Akkermansii muciniphili* Muc^T w celu oceny wpływu przyjmowania tej bakterii na stan psychiczny pracowników służby zdrowia, narażonych na przewlekły stres. Badanie to wytycza nowe kierunki zastosowania tej bakterii w profilaktyce zdrowotnej. Podsumowanie właściwości *Akkermansii muciniphila* jest przedstawione zbiorczo na rycinie 3⁶⁹.

WNIOSKI

Wyniki badań przedklinicznych, toksykologicznych w połączeniu z wnioskami wynikającymi z badania Microbes4U, umożliwiły przeprowadzenie skomplikowanej i bardzo wymagającej procedury, która doprowadziła do uznania przez EFSA pasteryzowanej formy *A. muciniphila* Muc^T jako **nowej żywności**. Pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie na parametry metaboliczne oraz masę ciała i można ją bezpiecznie stosować u osób powyżej 18. roku życia, z wyłączeniem kobiet w ciąży

oraz karmiących piersią. Działanie *A. muciniphila* Muc^T zależy głównie od białka Amuc_1100, które poprawia integralność bariery jelitowej i zmniejsza uogólnioną reakcję zapalną organizmu, która jest ściśle związana z zaburzeniami metabolicznymi oraz dysfunkcją osi mózgowo-jelitowej. Jednakże,

W porównaniu z placebo przyjmowanie pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T poprawiło wrażliwość na insulinę, zmniejszyło insulinemię i stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

w perspektywie komercjalizacji, pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T nie powinna być postrzegana jako lek, ale raczej jako naturalny i komplementarny adiuwant, który wspomaga zdrowie, szczególnie metaboliczne, i opóźnia rozwój zaburzeń metabolicznych oraz ich zdrowotnych następstw, szczególnie jeśli będzie stosowany w połączeniu z innymi interwencjami dotyczącymi stylu życia.

dr n. med. Igor Łoniewski,
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Karolina Skonieczna-Żydecka
Zakład Badań Biochemicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
ul. Władysława Broniewskiego 24, 71-460 Szczecin
Adres email: igor.loniewski@sanprobi.pl

Konflikt interesów: IŁ jest udziałowcem, a K-SŻ otrzymywała honoraria od firmy produkującej probiotyki i prowadzącej badania mikrobiomu.

”

Bibliografia

- Derrien M., Vaughan E.E., Plugge C.M., de Vos W.M., *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium, „Int J Syst Evol Microbiol.” 2004;54, s. 1469–76.
- Safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283 | EFSA [Internet]. 2021 [cytowane 9.04.2023]. Pobrano z: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6780>
- Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/168 z dnia 8 lutego 2022 r. zezwalające na wprowadzenie na rynek pasteryzowanych *Akkermansia muciniphila* jako nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 oraz zmieniające rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 (Tekst mający znaczenie dla EOG) [Internet]. OJ L 8.02.2022. Pobrano z: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/168/oj/pol
- Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 z dnia 20 grudnia 2017 r. ustanawiające unijny wykaz nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 w sprawie nowej żywności (Tekst mający znaczenie dla EOG.) [Internet]. OJ L 20.12.2017. Pobrano z: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj/pol
- Salminen S., Collado M.C., Endo A. i in., *The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics*, „Nat Rev Gastroenterol Hepatol”, Nature Publishing Group 2021;18, s. 649–67.
- Dyrekcja Generalna ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności (Komisja Europejska), Nowa żywność [Internet]. LU: Urząd Publikacji Unii Europejskiej 2016 [cytowane 9.04.2023]. Pobrano z: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/918200>
- Depommier C., Everard A., Druart C. i in., *Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study*, „Nat Med.” 2019;25, s. 1096–103.
- Collado M.C., Derrien M., Isolauri E., de Vos W.M., Salminen S., *Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly*, „Appl Environ Microbiol.” 2007;73, s. 7767–70.
- Derrien M., Collado M.C., Ben-Amor K., Salminen S., de Vos W.M., *The Mucin Degradator Akkermansia muciniphila is an Abundant Resident of the Human Intestinal Tract*, „Appl Environ Microbiol.” 2008;74, s. 1646–8.
- Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S. i in., *Population-level analysis of gut microbiome variation*, „Science” 2016;352, s. 560–4.
- Biagi E., Franceschi C., Rampelli S. i in., *Gut Microbiota and Extreme Longevity*, „Curr Biol.” 2016;26, s. 1480–5.
- Dao M.C., Everard A., Aron-Wisniewsky J. i in., *Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology*, „Gut”, BMJ Publishing Group 2016;65, s. 426–36.
- Everard A., Belzer C., Geurts L. i in., *Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity*, „Proc Natl Acad Sci USA”, 2013;110, s. 9066–71.
- Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y. i in., *An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice*, „Gut”, 2014;63, s. 727–35.
- Roshanravan N., Bastani S., Tutunchi H. i in., *A comprehensive systematic review of the effectiveness of Akkermansia muciniphila, a member of the gut microbiome, for the management of obesity and associated metabolic disorders*, „Arch Physiol Biochem” 2021, s. 1–11.
- Abuqwidder J.N., Mauriello G., Altamimi M., *Akkermansia muciniphila, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: A Systematic Review*, „Microorganisms”, 2021;9, s. 1098.
- Plovier H., Everard A., Druart C. i in., *A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice*, „Nat Med.” 2017;23, s. 107–13.
- Sheng L., Jena P.K., Liu H.X. i in., *Obesity treatment by epigallocatechin-3-gallate-regulated bile acid signaling and its enriched Akkermansia muciniphila*, „FASEB J.” 2018;32:f201800370R.
- Depommier C., Van Hul M., Everard A. i in., *Pasteurized Akkermansia muciniphila increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice*, „Gut Microbes” 2020;11, s. 1231–45.
- Lawenius L., Scheffler J.M., Gustafsson K.L. i in., *Pasteurized Akkermansia muciniphila protects from fat mass gain but not from bone loss*, „Am J Physiol Endocrinol Metab.” 2020;318, s. E480–91.
- Wang L., Tang L., Feng Y. i in., *A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8+ T cells in mice*, „Gut” 2020;69, s. 1988–97.
- Hu X., Zhao Y., Yang Y. i in., *Akkermansia muciniphila Improves Host Defense Against Influenza Virus Infection*. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2021 [cytowane 9.04.2023];11. Pobrano z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.586476>
- Ashrafian F., Keshavarz Azizi Raftar S., Shahryari A. i in., *Comparative effects of alive and pasteurized Akkermansia muciniphila on normal diet-fed mice*, „Sci Rep.”, Nature Publishing Group; 2021;11, s. 17898.
- Choi Y., Bose S., Seo J. i in., *Effects of Live and Pasteurized Forms of Akkermansia from the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation*, „Microorganisms”, 2021;9, s. 2039.
- Keshavarz Azizi Raftar S., Ashrafian F., Yadegar A. i in., *The Protective Effects of Live and Pasteurized Akkermansia muciniphila and Its Extracellular Vesicles against HFD/CCl4-Induced Liver Injury*, „Microbiol Spectr.” 2021;9, s. e0048421.
- Gander C., Adolph T.E., Wieser V. i in., *Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease*, „Gut”, 2018;67, s. 891–901.
- Everard A., Plovier H., Rastelli M. i in., *Intestinal epithelial N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D links dietary fat to metabolic adaptations in obesity and steatosis*, „Nat Commun”, Nature Publishing Group 2019;10, s. 457.
- Kim S., Lee Y., Kim Y. i in., *Akkermansia muciniphila Prevents Fatty Liver Disease, Decreases Serum Triglycerides, and Maintains Gut Homeostasis*, „Appl Environ Microbiol.” 2020;86, s. e03004-19.
- Li J., Lin S., Vanhoutte P.M., Woo C.W., Xu A., *Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in ApoE-/- Mice*, „Circulation”, 2016;133, s. 2434–46.
- Fassatoui M., Lopez-Siles M., Diaz-Rizzolo D.A. i in., *Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus*, „Biosci Rep.” 2019;39:BSR20182348.
- Cani P.D., Depommier C., Derrien M., Everard A., de Vos W.M., *Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms*, „Nat Rev Gastroenterol Hepatol.” 2022;19, s. 625–37.
- Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A. i in., *Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease*, „Sci Rep.” 2017;7, s. 13537.
- Zhuang Z.Q., Shen L.L., Li W.W. i in., *Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease*, „J Alzheimers Dis.” 2018;63, s. 1337–46.
- Ou Z., Deng L., Lu Z. i in., *Protective effects of Akkermansia muciniphila on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease*, „Nutr Diabetes”, 2020;10, s. 12.
- Stoll M.L., Kumar R., Morrow C.D. i in., *Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis*, „Arthritis Res Ther.” 2014;16, s. 486.
- Stoll M.L., Pierce M.K., Watkins J.A. i in., *Akkermansia muciniphila is permissive to arthritis in the K/BxN mouse model of arthritis*, „Genes Immun.” 2019;20, s. 158–66.
- Asquith M., Stauffer P., Davin S. i in., *Perturbed Mucosal Immunity and Dysbiosis Accompany Clinical Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis*, „Arthritis Rheumatol.” 2016;68, s. 2151–62.
- Finegold S.M., Dowd S.E., Gontcharova V. i in., *Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children*, „Anaerobe”, 2010;16, s. 444–53.
- Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J. i in., *Low Relative Abundances of the Mucolytic Bacterium Akkermansia muciniphila and Bifidobacterium spp. in Feces of Children with Autism*, „Appl Environ Microbiol.” 2011;77, s. 6718–21.
- De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., De Giacomo A., Gobetti M., *Autism spectrum disorders and intestinal microbiota*, „Gut Microbes” 2015;6, s. 207–13.
- Png C.W., Lindén S.K., Gilsenan K.S. i in., *Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria*, „Am J Gastroenterol.” 2010;105, s. 2420–8.
- Ganesh B.P., Klopfleisch R., Loh G., Blaut M., *Commensal Akkermansia muciniphila exacerbates gut inflammation in Salmonella Typhimurium-infected gnotobiotic mice*, „PLoS One” 2013;8, s. e74963.
- Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M. i in., *A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility*, „Cell”, Elsevier 2016;167, s. 1339–1353.e21.
- Seregin S.S., Golovchenko N., Schaf B. i in., *NLRP6 protects IL10-/- mice from colitis by limiting colonization of Akkermansia muciniphila*, „Cell Rep.” 2017;19, s. 733–45.
- Bian X., Wu W., Yang L. i in., *Administration of Akkermansia muciniphila Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice*, „Front Microbiol.” 2019;10, s. 2259.
- Ring C., Klopfleisch R., Dahlke K. *Akkermansia muciniphila strain ATCC BAA-835 does not promote short-term intestinal inflammation in gnotobiotic interleukin-10-deficient mice*, „Gut Microbes”, 2019;10, s. 188–203.
- Zhai R., Xue X., Zhang L., Yang X., Zhao L., Zhang C., *Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two Akkermansia muciniphila Strains on Chronic Colitis in Mice*, „Frontiers in Cellular and Infection Microbiology” [Internet]. 2019 [cytowane 9.04.2023];9. Pobrano z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00239>
- Weir T.L., Manter D.K., Sheflin A.M., *Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults*, „PLoS One”, 2013;8, s. e70803.
- Zackular J.P., Baxter N.T., Iverson K.D. i in., *The gut microbiome modulates colon tumorigenesis*, „mBio” 2013;4,s. e00692-00613.
- Baxter N.T., Zackular J.P., Chen G.Y., Schloss P.D., *Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden*, „Microbiome” 2014;2, s. 20.
- Jangi S., Gandhi R., Cox L.M. i in., *Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis*, „Nat Commun.” 2016;7, s. 12015.
- Berer K., Gerdes L.A., Cekanaviciute E. i in., *Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice*, „Proc Natl Acad Sci USA” 2017;114, s. 10719–24.
- Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F. i in., *Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models*, „Proc Natl Acad Sci USA” 2017;114, s. 10713–8.
- Liu S., Rezende R.M., Moreira T.G. i in., *Oral Administration of miR-30d from Feces of MS Patients Suppresses MS-like Symptoms in Mice by Expanding Akkermansia muciniphila*, „Cell Host Microbe” 2019;26, s. 779–794.e8.
- Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. i in., *Colonic bacterial composition in Parkinson's disease*, „Mov Disord.” 2015;30, s. 1351–60.
- Hill-Burns E.M., Debelius J.W., Morton J.T. i in., *Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome*, „Mov Disord.” 2017;32, s. 739–49.
- Heintz-Buschart A., Pandey U., Wicke T. i in., *The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder*, „Mov Disord.” 2018;33, s. 88–98.
- Kirmiz N., Galindo K., Cross K.L. i in., *Comparative Genomics Guides Elucidation of Vitamin B12 Biosynthesis in Novel Human-Associated Akkermansia Strains*, „Appl Environ Microbiol.” 2020;86, s. e02117-19.
- Belzer C., de Vos W.M., *Microbes inside – from diversity to function: the case of Akkermansia*, „JSM E”, Nature Publishing Group 2012;6, s. 1449–58.
- Pinto F.C.S., Silva A.A.M., Souza S.L., *Repercussions of intermittent fasting on the intestinal microbiota community and body composition: a systematic review*, „Nutr Rev.” 2022;80, s. 613–28.
- Lukovac S., Belzer C., Pellis L. i in., *Differential Modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of Host Peripheral Lipid Metabolism and Histone Acetylation in Mouse Gut Organoids*, „mBio”, American Society for Microbiology; 2014;5, s. e01438-14.
- Arpaia N., Campbell C., Fan X. i in., *Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation*, „Nature”, Nature Publishing Group 2013;504, s. 451–5.
- Macchione I.G., Lopetuso L.R., Ianaro G. i in., *Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders*, „Eur Rev Med Pharmacol Sci.” 2019;23, s. 8075–83.
- Wang J., Xu W., Wang R. i in., *The outer membrane protein Amuc_1100 of Akkermansia muciniphila promotes intestinal 5-HT biosynthesis and extracellular availability through TLR2 signalling*, „Food Funct.”, The Royal Society of Chemistry 2021;12, s. 3597–610.
- Yoon H.S., Cho C.H., Yun M.S. i in., *Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice*, „Nat Microbiol.” 2021;6, s. 563–73.
- Derrien M., Van Baarlen P., Hooiveld G. i in., *Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degrader Akkermansia muciniphila*, „Front Microbiol.” 2011;2, s. 166.
- Depommier C., Vitale R.M., Iannotti F.A. i in., *Beneficial Effects of Akkermansia muciniphila Are Not Associated with Major Changes in the Circulating Endocannabinoidome but Linked to Higher Mono-Palmitoyl-Glycerol Levels as New PPARα Agonists*, „Cells”, 2021;10, s. 185.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Akkermansia+muciniphila&cntry=&state=&city=&dist.>
- Segers A., de Vos W.M., *Mode of action of Akkermansia muciniphila in the intestinal dialogue: role of extracellular proteins, metabolites and cell envelope components*. *Microbiome Res Rep* 2023;2:6.

Postbiotyki
SANPROBI®
Premium

The
Akkermansia
Company™

Nowoczesny postbiotyk

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*
- bakteria z talią osy

Postbiotyk to preparat zawierający nieożywione (np. pasteryzowane) bakterie i/lub ich składniki, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie.

SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company™ zawiera pasteryzowaną bakterię *Akkermansia muciniphila* Muc^T, która uzupełnia codzienną dietę o składniki mikrobioty jelitowej człowieka.

Nowość



suplement diety



Produkt bez
glutenu



Produkt bez laktozy,
białek mleka



www.akkermansia.pl



A high-magnification scanning electron micrograph (SEM) of Akkermansia muciniphila bacteria. The bacteria are rod-shaped, with a textured, slightly irregular surface. They are densely packed and oriented in various directions, creating a complex, overlapping pattern. The background is dark, making the blue-toned bacteria stand out.

KOMENTARZ PROF. DR HAB N. MED. EWY STACHOWSKIEJ

Akkermansia muciniphila

**Dlaczego dietetyk powinien
zainteresować się zastosowaniem
tej unikatowej bakterii w terapii
pacjentów?**

Bakteria *Akkermansia muciniphila*, choć dokładnie poznana dopiero w 2004 roku, okazuje się kluczowym składnikiem mikrobioty jelitowej. Tym ważniejsze jest, by dietetycy zapoznali się z korzyściami zdrowotnymi, jakie zapewnia odpowiednia liczebność tej bakterii w naszych jelitach.

Polscy dietetycy są grupą specjalistów, którym nie trzeba przybliżać zagadnień dotyczących mikrobioty jelitowej!

Ogromny entuzjazm, z jakim przyjęli korzyści płynące z modelowania mikrobioty jelitowej (z zastosowaniem składników żywności czy probiotykoterapii) nie gaśnie, a wręcz przeciwnie – coraz częściej spotykam dietetyków pracujących ramię w ramię z lekarzami na rzecz zdrowia pacjenta. Tym bardziej cieszę się, że możemy razem ogłosić nową erę w terapii pacjentów – erę postbiotykoaterapii opartej na zastosowaniu nowej żywności, czyli pasteryzowanej bakterii *Akkermansia muciniphila*.

Akkermansia muciniphila długo „ukrywała się” przed nami – została wyizolowana z ludzkiego stolca dopiero w 2004 roku, a mimo to została zaproponowana przez wielu badaczy jako marker zdrowia jelit!

Ta bakteria wydaje się odpowiedzialna za utrzymanie prawidłowej masy ciała i zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób metabolicznych. Żeby było jeszcze ciekawiej, to prawdopodobnie liczebność *Akkermansia muciniphila* odpowiada za proces „zdrowego” dorastania (pojawia się w jelitach noworodka już w 1. miesiącu życia) i starzenia się – bo *Akkermansia* „spotyka się” w sporej ilości w jelitach dziarskich 100-latków!

Wykazano, że ubożenie *A. muciniphila* w jelitach jest powiązane z rozwojem choroby otyłościowej, cukrzycy, choroby tłuszczzeniowej wątroby czy chorób zapalnych jelit.

Uczeni zajmujący się tą bakterią udowodnili, że podanie *A. muciniphila* reguluje endogenną produkcję peptydów jelitowych zaangażowanych w regulację glukozy i odczuwanie sytości – glukagonopodobnego peptydu-1 i 2 (GLP-1 i GLP-2) oraz białka PYY! Ale nie tylko. To właśnie ta bakteria nasila syntezę przeciwzapalnych endokannabinoidów oraz białek o charakterze antybakteryjnym – zmniejszających liczebność patogennych, prozapalnych bakterii w obrębie błazki jelitowej!

A mniej patogenów oznacza redukcję zapalenia i stopniową poprawę funkcjonowania całego organizmu.

Niestety, nie każdy z nas ma dostatecznie dużą zawartość *A. muciniphila* w jelitach – jej liczebność u zdrowych osób wynosi między 0,5% do 3% (niektóre źródła podają nawet do 5%). A czynniki, które niekorzystnie zmieniają nasze mikroorganizmy jelitowe (czyli antybiotyki, nieodpowiednia dieta, brak snu, brak aktywności fizycznej) zmniejszają także obfitość tej bakterii w jelitach. Wykazano, że ubożenie *A. muciniphila* w jelitach jest powiązane z rozwojem choroby otyłościowej, cukrzycy, choroby tłuszczzeniowej wątroby czy chorób zapalnych jelit.

Uważam, że *A. muciniphila* to bakteria szyta na miarę pracy dietetyka. Bo to dietetyk powinien, tak jak lekarz, mieć możliwość wystawiania recept. Ale zupełnie innych niż te lekarskie – bo na zdrową żywność, na szybkie spacerki w parku. A od dziś – na bakterię, która – jak żadna inna – jest strażnikiem zdrowia pacjenta w jego jelicie.



Prof. dr hab. n. med. Ewa Stachowska

Specjalista biologii medycznej i nauk o żywieniu. W 1989 roku ukończyła studia na Wydziale Biologii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ze specjalnością biologii molekularnej/bioenergetyki. W latach 1986–1989 odbyła staże naukowe poświęcone badaniu roślinnych małych jądrowych RNA w Zakładzie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.

W 2008 roku prof. Ewa Stachowska organizowała od podstaw nauczanie przedmiotów na nowo otwartym kierunku nauczania na PUM – Dietetyce. Prof. Ewa Stachowska w 2011 została powołana na eksperta ministra pracującego nad stworzeniem wytycznych nauczania dietetyki w ramach tworzenia Krajowych Rad Kwalifikacyjnych, a w 2012 roku została powołana na eksperta Polskiej Komisji Akredytacyjnej w obszarze nauk medycznych i nauk o zdrowiu. W roku 2009 została wyróżniona nagrodą ministra zdrowia I stopnia za rozprawę habilitacyjną „Wpływ sprężonych dienów kwasu linolowego na syntezę pochodnych kwasu arachidonowego i linolowego w monocytach/makrofagach”.

W ostatnich latach kierowała trzema projektami badawczymi:

1. Nutrigenomika jako narzędzie służące do opracowania strategii żywienia osób z niealkoholowym tłuszczzeniem wątroby NN404150539;
2. Dieta CRON jako alternatywa dla sportowców kończących karierę sportową. 2011/01B/NZ7/04251;
3. Odżywianie i stan mikroflory jelitowej jako potencjalna przyczyna zaburzeń funkcjonowania emocjonalnego człowieka. FSN (2018).

W obecnej chwili prace badawcze skoncentrowane są na badaniu mikrobioty jelitowej w kontekście żywienia osób z chorobami przewodu pokarmowego oraz niealkoholowej choroby tłuszczzeniowej wątroby.



KOMENTARZ PROF. DR HAB. N. MED. LUCYNY OSTROWSKIEJ

***Akkermansia muciniphila* a otyłość i długowieczność**



Ostatnio coraz częściej podkreśla się rolę mikrobioty jelitowej w rozwoju chorób cywilizacyjnych, w tym otyłości oraz jej powikłań. Szczególnie istotna, w przeciwdziałaniu chorobie otyłościowej i nie tylko, okazuje się bakteria *Akkermansia muciniphila*, rozkładająca mucynę jelitową.

Według WHO, powikłań otyłości jest 200. Wśród nich wyróżniamy m.in. zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej, cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, zawały, udary, zespół metaboliczny, kamice pęcherzyka żółciowego, przepuklinę rozworu przełykowego, bezdech w czasie snu, niektóre nowotwory i inne. Otyłość jest chorobą wieloprzyczynową, a jej występowaniu sprzyjają czynniki środowiskowe związane z nadkonsumpcją żywności, niska aktywność fizyczna, czynniki psychologiczne, metaboliczne, endokrynologiczne oraz polimorfizmy genetyczne. Dużą rolę w gromadzeniu energii w postaci tkanki tłuszczowej oraz występowaniu jej stanu zapalnego można przypisać dysbiozie w przewodzie pokarmowym. Istnieje już coraz więcej badań naukowych, w których badacze starają się doprecyzować, które bakterie mogą wywoływać pogorszenie pracy bariery jelitowej, a przez to endotoksemię ogólnoustrojową, stany zapalne czy zaburzenia metaboliczne. Drugi nurt prowadzonych badań dotyczy poszukiwania bakterii probiotycznych, korzystnie oddziałujących na swojego gospodarza (człowieka). Taką bakterią okazała się też *Akkermansia muciniphila*, należąca do beztlenowych bakterii Gram-ujemnych, rozkładająca mucynę jelitową – jeden ze składników błony śluzowej jelita. Jest to dobrze przebadana bakteria (około 1125 publikacji). Występuje ona szczególnie licznie u osób dorosłych, a w próbkach kału wykrywano ją u 96% osób starszych.

WYDANIE
SPECJALNE:
AKKERMANSIA
MUCINIPHILA

„Dużą rolę w gromadzeniu energii w postaci tkanki tłuszczowej oraz występowaniu jej stanu zapalnego można przypisać dysbiozie w przewodzie pokarmowym.

Ponieważ stwierdzano jej dużą liczebność w jelicie u osób stu- i ponadstuletnich, zasugerowano, że może być ona markerem długowieczności. *A. muciniphila* oddziałuje na bakterie patogenne nie tylko poprzez degradację mucyny (co ogranicza możliwość działania bakterii patogennych), ale też na zasadzie konkurencji chroni organizm gospodarza przed inwazją bakterii patogennych. Rozkład mucyny przez bakterię *A. muciniphila* stymuluje jej dalsze wytwarzanie, co umożliwia utrzymywanie odpowiedniej grubości błony śluzowej jelita, natomiast zmniejszenie populacji tej bakterii może uszczuplić błonę śluzową i tym samym osłabić barierę jelitową i ułatwić przedostawanie się toksyn

”



dotyczące związku bakterii *A. muciniphila* z innymi schorzeniami (tj. autyzmem, zapaleniami stawów, zapaleniami jelit, rakiem jelita grubego, chorobami neurodegeneracyjnymi), ale na ich wyniki musimy jeszcze poczekać. Jednak ze względu na nietrwałość tej bakterii, jako beztlenowca, producenci probiotyków nowej generacji czy zdrowej żywności zobligowani zostali do poszukiwania innych sposobów jej wytwarzania – i takim okazała się pasteryzacja. Badania pokazują, że *A. muciniphila* oddziałuje na gospodarza przez swoje specyficzne białko w błonie zewnętrznej Amuc_1100, które zachowuje swoje wpływy na korzystne procesy w ustroju nawet po pasteryzacji, dlatego przedstawiony w monografii produkt Sanprobi Premium – The Akkermansia Company™ jak najbardziej wpisuje się w kategorie zdrowej żywności. Wydaje się jednak, że jedynie dobra współpraca między *Akkermansia muciniphila* i innymi bakteriami probiotycznymi da korzystne efekty prozdrowotne, dlatego należałoby łączyć probiotykoterapię z suplementowaniem pasteryzowanej *A. muciniphila*.

lub translokacje bakterii patogennych w głąb tkanek. *A. muciniphila* zwiększa także wytwarzanie białek połączeń ścisłych między komórkami nabłonka, co poprawia integralność bariery jelitowej. Natomiast zaburzenia funkcjonowania bariery jelitowej korelują z rozwojem nie tylko chorób przewodu pokarmowego, ale też z innymi chorobami metabolicznymi.



Ostatnie lata dowodzą, że liczebność *A. muciniphila* jest większa u osób zdrowych, natomiast obniża się u chorych na otyłość i jej powikłania. Dlatego zaczęto badania dotyczące wpływu suplementacji tej bakterii (żywej oraz pasteryzowanej) na osoby z zaburzeniami metabolicznymi generowanymi przez otyłość.

Ostatnie lata dowodzą, że liczebność *A. muciniphila* jest większa u osób zdrowych, natomiast obniża się u chorych na otyłość i jej powikłania. Dlatego zaczęto badania dotyczące wpływu suplementacji tej bakterii (żywej oraz pasteryzowanej) na osoby z zaburzeniami metabolicznymi generowanymi przez otyłość. Ruszyły również prace



prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska

Lekarz chorób wewnętrznych i dietetyk kliniczny
Kierownik Zakładu Dietetyki i Żywienia Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
Kierownik Ośrodka Leczenia Otyłości i Chorób
Dietozależnych w Białymstoku

Lekarz chorób wewnętrznych, dietetyk kliniczny,
naukowiec i praktyk. Absolwentka Akademii

Medycznej w Białymstoku. Wieloletni pracownik oddziału gastroenterologii. Od kilkunastu lat zajmuje się żywieniem w różnych stanach klinicznych. Współpracuje z Instytutem Żywności i Żywienia w Warszawie. Wieloletnia wykładowczyni, koordynatorka programowa kierunku Dietetyka, kierownik studiów podyplomowych z Psychodietetyki oraz Dietetyki klinicznej UM w Białymstoku. Jej praca naukowa dotyczy głównie zagadnień związanych z otyłością oraz chorobami dietozależnymi. Od 20 lat również kierownik Ośrodka Leczenia Otyłości i Chorób Dietozależnych w Białymstoku. Jest wiceprezesem Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością, wiceprezesem Polskiego Stowarzyszenia Praktycznej Terapii Otyłości „Italia”, wiceprzewodniczącą Sekcji Dietetyki Medycznej POLSPEN, członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego.

Jest autorką i współautorką ponad 300 publikacji krajowych i zagranicznych, redaktorem naukowym i współautorką podręcznika „Diagnostyka laboratoryjna w dietetyce”, autorką licznych rozdziałów w podręcznikach z zakresu żywienia, otyłości i schorzeń metabolicznych. Od wielu lat prowadzi krajowe wykłady, warsztaty i szkolenia z dietetyki klinicznej oraz leczenia otyłości dla różnych grup zawodowych oraz pacjentów. Obecnie zainteresowania naukowe koncentruje na mikrobiocie w otyłości, w chorobach przewodu pokarmowego oraz w sporcie.

Piśmiennictwo:

1. Naito Y. i wsp., A next-generation beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila*, „J. Clin. Biochem. Nutr.” 2018; 63, s. 33–35.
2. Zhang T. i wsp., *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic, „Microb. Biotechnol.” 2019; 12, s. 1109–1125.
3. Grander C. i wsp., Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease, „Gut.” 2018; 67, s. 891–901.
4. Macchione L.G. i wsp., *Akkermansia muciniphila*: Key player in metabolic and gastrointestinal disorders, „Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.” 2019; 23, s. 8075–8083.

współczesna
diete-
tyka