

PASTERYZOWANA AKKERMANSIA MUCINIPHILA MUC^T

Z tego rozdziału dowiesz się m.in.:

- Co to są postbiotyki?
- Dlaczego *Akkermansia muciniphila* jest wyjątkową bakterią komensalną, sprzyjającą zdrowiu metabolicznemu i długowieczności?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania pasteryzowanej bakterii *Akkermansia muciniphila*, zawartej w SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company™?

Nową erę probiotykoterapii otwiera pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T. *Akkermansia muciniphila* nie jest żywym probiotykiem, lecz bakterią pasteryzowaną, a więc celowo i w sposób kontrolowany „uśmierconą”. Tego typu produkt nazywamy postbiotykiem.

Postbiotyki *Akkermansia muciniphila*

Obecnie pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T jest jedynym postbiotykiem dostępnym na polskim rynku.

Akkermansia muciniphila Muc^T jest Gram-ujemną, ściśle beztlenową bakterią komensalną. Stanowi od 0,5 do 5% (średnio ok. 3%) mikroorganizmów występujących w jelicie człowieka, niemniej kolonizuje ona najważniejsze miejsce kontaktu mikrobioty jelitowej z naszym organizmem – śluzówkę jelita. *Akkermansia* żywi się mucyną, znajdującą się w śluzie pokrywającym barierę jelitową. Mucyna jest ważnym składnikiem śluzu i decyduje o jego właściwościach barierowych, więc jej ubytek mógłby być niekorzystny. Jak jednak wykazano, produkcja śluzu i mucyny, w obecności *Akkermansii* rośnie. Najprawdopodobniej odpowiada za to białko AMUC_1100, znajdujące się na powierzchni bakterii, które pobudza wytwarzające śluz komórki kubkowe do pracy.

Korzystny wpływ metaboliczny *Akkermansii* sprawił, że stworzenie postaci farmaceutycznej bakterii stało się dla naukowców ważnym celem. Nie było to jednak tak proste, jak w przypadku większości probiotyków. Komplikacją było opracowanie specyficznych pożywek, potrzebnych do namnażania bakterii na skalę przemysłową. Dodatkowo, w środowisku tlenowym

Co to jest postbiotyki?

W 2021 r. Stowarzyszenie ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotic) na nowo zdefiniowało pojęcie „postbiotyku”. Definicja ta stanowiła konsensus grupy ekspertów z różnych dziedzin nauki, w tym przedstawicieli nauk podstawowych oraz klinicznych. O ile probiotykiem nazywamy żywe drobnoustroje korzystnie wpływające na zdrowie gospodarza, to postbiotykiem jest preparat zabitych, inaktywowanych drobnoustrojów – również wywierający działanie prozdrowotne.

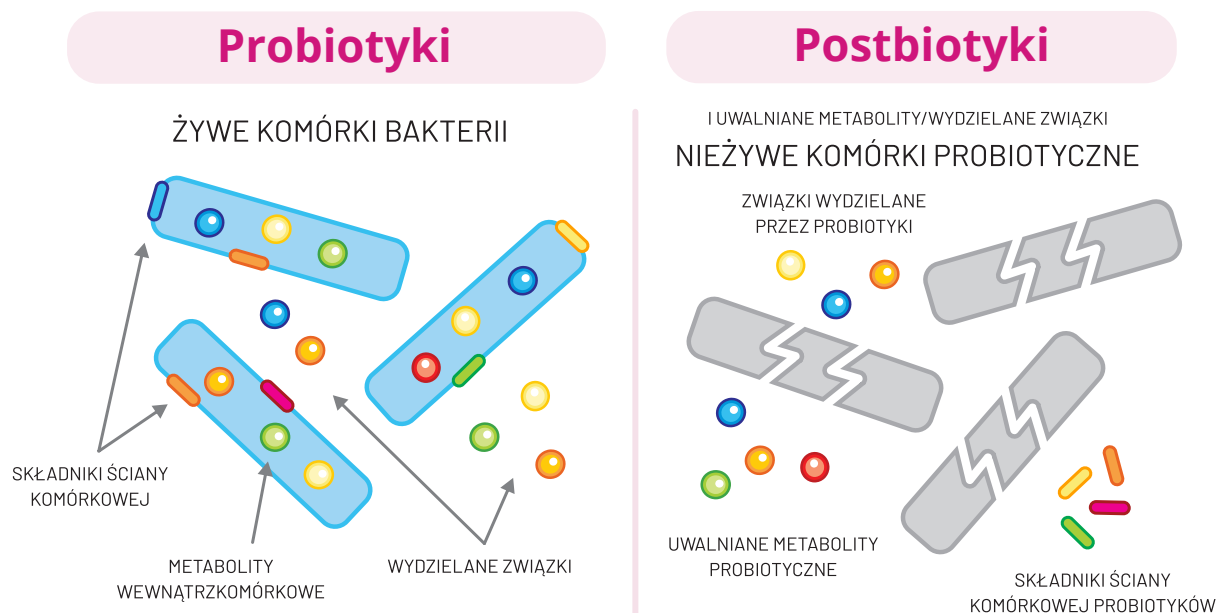
Wcześniej postbiotykami nazywano często produkty przemiany materii bakterii, czyli ich metabolity, takie jak np. kwas masłowy. Wg nowej terminologii, metabolity bakterii, są po prostu oczyszczonymi supernatantami. Zgodnie z nową definicją ISAPP postbiotykiem musi zawierać inaktywowane komórki drobnoustrojów lub ich składowe, z metabolitami lub bez nich, a także korzystnie wpływać na zdrowie gospodarza. (Szajewska, 2023)

Akkermansia nie jest w stanie przeżyć nawet 24 godzin. W toku prowadzonych badań okazało się jednak, że bakteria jest również aktywna metabolicznie po pasteryzacji, a więc jako postbiotyki.

Za prozdrowotne właściwości bakterii *Akkermansia muciniphila* Muc^T odpowiada przede wszystkim białko AMUC_1100. Jest to białko, które znajduje się na po-

Tabela 2. Definicje ISAPP dotyczące produktów zawierających mikroorganizmy korzystne dla zdrowia człowieka. Źródło: Szajewska, 2023

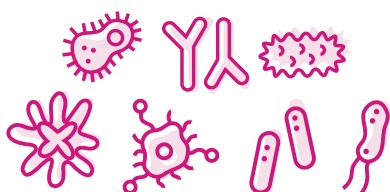
TERMIN	DEFINICJA
Probiotyki	Żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystne działanie na organizm gospodarza.
Prebiotyki	Substraty, które są wybiórczo wykorzystywane przez drobnoustroje gospodarza i w ten sposób korzystnie wpływają na jego zdrowie.
Synbiotyki	Mieszanina składająca się z żywych drobnoustrojów i substratu/substratów wybiórczo wykorzystywanych przez drobnoustroje gospodarza i korzystnie oddziałujących na jego organizm; działanie to może być komplementarne lub synergistyczne.
Postbiotyki	Preparat nieożywionych drobnoustrojów i/lub ich składników, korzystnie wpływający na zdrowie docelowego gospodarza.



Rycina 14. Różnice pomiędzy probiotykami a postbiotykami. Źródło: Rochetti, 2021

Składowe postbiotyku

Postbiotyki mogą zawierać nienaruszone nieożywione komórki drobnoustrojów



i/lub fragmenty struktury komórek drobnoustrojów



ściany komórkowe, błony, egzopolisacharydy, białka zakotwiczone w ścianie komórkowej, pila itp.

z metabolitami/końcowymi produktami (lub bez nich)



kwasy organiczne, peptydy, wydzielane białka, enzymy, bakteriocyny itp.

Rycina 15. Składowe postbiotyku. Na podstawie infografiki ISAPP (za zgodą autora)

wierzchni błony komórkowej bakterii. **AMUC_1100 nie ulega denaturacji w temperaturze pasteryzacji.** Inaczej mówiąc, pasteryzacja inaktywuje *Akkermansię*, ale nie jej kluczowe białko.

Mechanizmy działania

W licznych badaniach doświadczalnych wykazano korzystne działanie metaboliczne bakterii *Akkermansia muciniphila*, poprzez m.in.:

- poprawę funkcji bariery jelitowej,
- zmniejszenie endotoksemii metabolicznej,
- zwiększenie insulino-wrażliwości,
- zmniejszenie wątrobowego wytwarzania glukozy,
- zmniejszenie stłuszczenia wątroby,
- zwiększenie oksydacji lipidów,
- redukcję zapalenia w tkance tłuszczowej,
- zmniejszenie masy tłuszczowej,
- zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy.

Akkermansia – żywa czy pasteryzowana?

Białko AMUC_1100, odpowiadające za kluczowe właściwości bakterii, nie podlega denaturacji w trakcie pasteryzacji i po jej zakończeniu pozostaje biologicznie czynne. Co więcej, przypuszcza się, że pasteryzacja bakterii zwiększa biodostępność AMUC_1100 poprzez wpływ na bakteryjne ładunki powierzchniowe lub strukturę błony. Dodatkowo w trakcie procesu pasteryzacji powstają pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, które mogą ułatwiać przenikanie białka AMUC_1100 przez barierę jelitową i jego penetrację do tkanki tłuszczowej.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że pasteryzacja nawet wzmocniła działanie *A. muciniphila* Muc^T, ograniczające rozwój masy tłuszczowej, insulinooporności i dyslipidemii. Z kolei badanie Depommier i wsp. wykazało, że bakteria pasteryzowana (korzystniej niż żywa) działa na parametry metaboliczne i utratę wagi u osób z otyłością.

Wydaje się również, że pasteryzowana bakteria jest bezpieczniejsza od żywej, ponieważ jedynie stymuluje syntezę śluzu i mucyny, a jej nie degraduje.

Główne rekomendacje

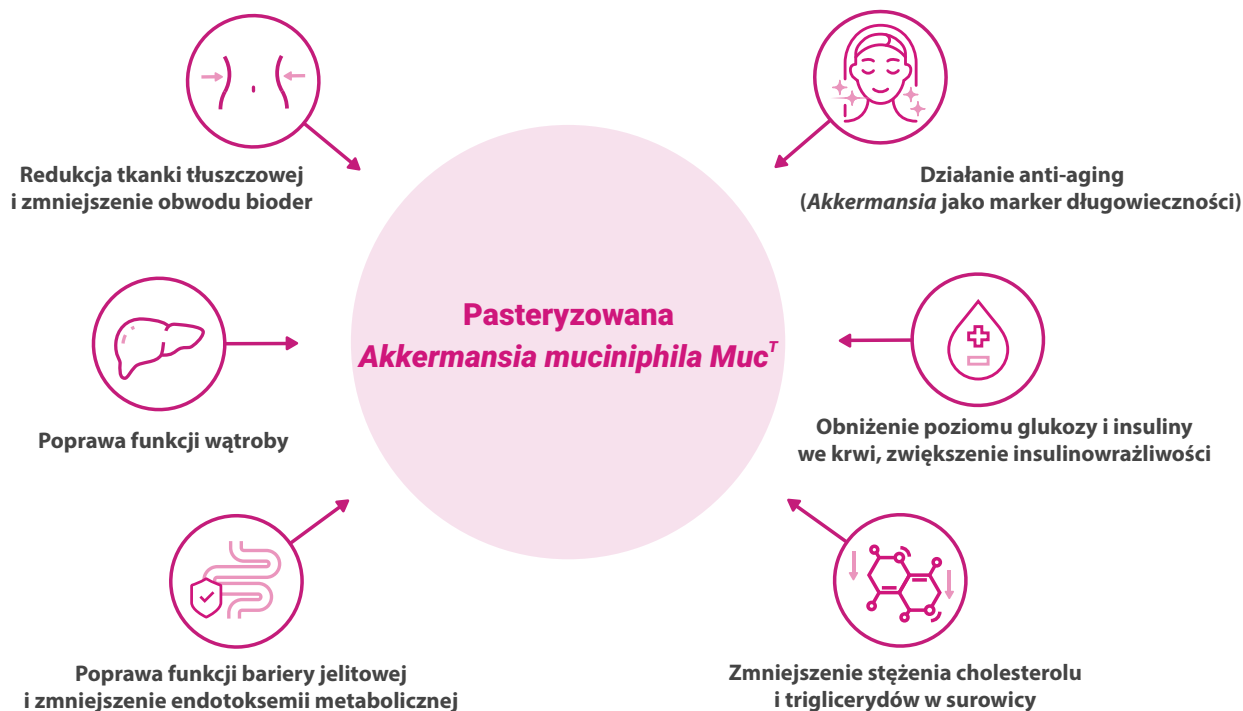
1. Poprawa parametrów metabolicznych: redukcja tkanki tłuszczowej i zmniejszenie obwodu bioder, obniżenie poziomu glukozy i insuliny we krwi, zwiększenie insulino-wrażliwości, zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy, poprawa funkcji wątroby
2. Poprawa funkcji bariery jelitowej i zmniejszenie endotoksemii metabolicznej
3. Działanie anti-aging (*Akkermansia* jako marker długowieczności)

1. Poprawa parametrów metabolicznych

Akkermansia muciniphila to **mikroorganizm, który obficie występuje u ludzi szczupłych i zdrowych metabolicznie.** Co równie interesujące, u ludzi cierpiących na choroby metaboliczne – otyłość, nadciśnienie, cukrzycę, stłuszczenie wątroby (NAFLD/MAFLD) – liczba bakterii *A. muciniphila* w mikrobiocie jelitowej jest mniejsza niż u osób zdrowych. Zmniejszoną liczbę bakterii *A. muciniphila* mają osoby w stanie przedcukrzycowym, a u pacjentów z cukrzycą typu 2 spadek liczby *Akkermansii* jest skorelowany z wyższym stężeniem glukozy w moczu i podwyższoną glikemią na czczo. Jest to wyraźnym sygnałem, że działanie bakterii nie ogranicza się do samych jelit. I rzeczywiście – badania wskazują na to, że *Akkermansia* jest znaczącym graczem w metabolizmie człowieka.

W 2019 r., w prestiżowym czasopiśmie „Nature Medicine”, Depommier i wsp. opublikowali przełomową pracę. W tym badaniu po raz pierwszy wykazano, że **podawanie pasteryzowanej bakterii *A. muciniphila* może spowodować spadek masy ciała**, nawet wówczas gdy suplementacji nie towarzyszą zmiany w diecie i/lub zwiększenie aktywności fizycznej.

Badanie przeprowadzono z udziałem ochotników z otyłością i insulinoopornością. Do badania zostało włączonych 40 uczestników, z czego 32 je ukończyło. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i ocena parametrów metabolicznych (tj. insulinooporności, lipidogramu, trzewnej tkanki tłuszczowej i masy ciała). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: funkcja bariery jelitowej (tj. stężenie LPS w osoczu) oraz skład mikrobioty jelitowej.



MECHANIZMY:

- ✓ Stymulacja syntezy złącz ścisłych w barierze jelitowej
- ✓ Zwiększenie liczby komórek kubkowych produkujących śluz w jelitach
- ✓ Obniżenie poziomu lipopolisacharydów (LPS) we krwi
- ✓ Redukcja zapalenia w tkance tłuszczowej
- ✓ Nasilenie lipolizy (rozkładu tłuszczu)
- ✓ Regulacja ekspresji genów zaangażowanych w gromadzenie lipidów
- ✓ Wpływ na brunatnienie tkanki tłuszczowej oraz termogenezę
- ✓ Produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs), spermidyny i 2-hydroksymaślanu o działaniu anti-aging

Badanie trwało trzy miesiące. Pacjentom podawano żywe lub pasteryzowane bakterie *A. muciniphila* Muc^T w dawce dobowej 1×10^{10} CFU (jednostek tworzących kolonię), co odpowiada 3×10^{10} AFU (całkowitych jednostek fluorescencji). Badane produkty podawano na czczo, a posiłek mógł być zjedzony najwcześniej 15 minut po przyjęciu żywej lub pasteryzowanej *Akkermansii*. To przełożyło się na późniejsze zalecenia, by właśnie w ten sposób przyjmować preparat. **Przyjmowanie na czczo sprzyja kontaktowi *Akkermansii* z barierą jelitową.** Badanie było kontrolowane podawaniem placebo.

Po 3 miesiącach okazało się, że pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T spowodowała znacznie większą **utrata masy ciała, masy tłuszczowej i obwodu bioder** w porównaniu z grupą placebo, a także z żywą bakterią. Pacjenci, którzy przyjmowali pasteryzowaną *Akkermansię*, w porównaniu z placebo **schudli średnio 2,27 kg, tracąc z obwodu bioder 2,63 cm.** W przypadku żywej bakterii utrata nadmiarowych kilogramów

i centymetrów wynosiła zaledwie 0,7 kg i 1,71 cm. Spadek poziomu LPS stwierdzono jedynie w grupie, która przyjmowała pasteryzowaną bakterię, i był on o ponad 117% większy niż w grupie placebo.

Everard i wsp. jako pierwsi wykazali, że codzienne podawanie bakterii *A. muciniphila* Muc^T odwróciło zaburzenia metaboliczne, wywołane dietą wysokotłuszczową u myszy, w tym endotoksemię metaboliczną, zapalenie tkanki tłuszczowej i insulinooporność.

W kolejnych badaniach wykazano, że *A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie na metabolizm lipidów w wątrobie i zapobiega NAFLD/MAFLD u myszy poprzez regulację ekspresji genów zaangażowanych w syntezę lipidów oraz odpowiedź zapalną. W badaniach z udziałem zwierząt udowodniono również, że podawanie bakterii *A. muciniphila* Muc^T może spowalniać rozwój i przebieg miażdżycy oraz cukrzycy typu 1.

Badanie Depommier i wsp., przeprowadzone z udziałem osób chorujących na otyłość, wykazało, że suplementacja pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T korzystnie

Czy pasteryzowana *Akkermansia* wchodzi w interakcje z lekami i suplementami?

W 2021 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), na podstawie wszystkich przeprowadzonych badań, wydał opinię zaświadcającą, że pasteryzowana bakteria *Akkermansia muciniphila* jest całkowicie bezpieczna i może być stosowana w suplementach żywnościowych i w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, przeznaczonej dla osób dorosłych. W opinii tej brak jest informacji o jakichkolwiek interakcjach z lekami (w tym z antybiotykami) i suplementami (w tym z probiotykami).

Czasami zachodzi konieczność spożywania leków bądź suplementów diety na czczo. Pacjenci mają wówczas wątpliwości, czy mogą jednocześnie zażyć lek i postbiotyk. Należy podkreślić, że nie ma przeciwwskazań, aby to zrobić.

W odniesieniu do leków stosowanych na niedoczynność tarczycy, takich jak lewotyroksyna, często podkreśla się konieczność zachowania odstępu czasowego między niektórymi suplementami (witaminą C, żelazem, chromem, wapniem) a lewotyroksyną, ponieważ wpływają one na wchłanianie leku m.in. poprzez zmianę pH soku żołądkowego i tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów.

Akkermansia nie wywiera takiego działania i nie wpływa na wchłanianie leków, więc można ją podawać razem z wszystkimi lekami.

wpływa na kluczowe parametry metaboliczne. Istotnie **obniżyły się stężenia markerów zaburzeń funkcji wątroby i stanu zapalnego**. W porównaniu z placebo, przyjmowanie pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T **poprawiło wrażliwość na insulinę, zmniejszyło insulinemię** i stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Warto wspomnieć, że ważnym czynnikiem korzystnie działającym na metabolizm człowieka jest białko AMUC_1100 dostępne w bakterii *Akkermansia mucini-*

phila. W 2023 r. Zheng i wsp. wykazali, że AMUC_1100 moduluje ekspresję genów zaangażowanych w gromadzenie lipidów i w ten sposób hamuje lipogenezę w tkance tłuszczowej. W badaniu tym okazało się również, że AMUC_1100 zmniejsza liczbę oraz wielkość adipocytów oraz wykazuje zdolność do hamowania adipogenezy i akumulacji lipidów w preadipocytach w sposób zależny od dawki.

To jednak nie wszystko. AMUC_1100 nasila także lipolizę oraz brunatnienie tkanki tłuszczowej i termogenezę. Choroba otyłościowa charakteryzuje się nieprawidłową akumulacją białych adipocytów i względną redukcją brunatnych adipocytów w organizmie. Przekształcanie białych adipocytów w brunatne stwarza możliwość wytwarzania energii z jednoczesną utylizacją lipidów w procesie termogenezy. AMUC_1100 nie tylko reguluje geny preadipocytów związane z „brunatnieniem”, ale i promuje samą termogenezę przez aktywację termogeniny – białka związanego z utlenianiem lipidów.

Podsumowując, pasteryzowana ***A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie zarówno na parametry metaboliczne, jak i masę ciała**. Ma również potencjał promujący zdrowe starzenie się. Można ją bezpiecznie stosować u osób powyżej 18 roku życia, z wyłączeniem kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Należy jednak pamiętać, że stanowi interwencję wspierającą zdrowy tryb życia (dietę i aktywność fizyczną), a nie go zastępującą.

2. Poprawa funkcji bariery jelitowej i zmniejszenie endotoksemii metabolicznej

Endotoksemia metaboliczna to stan, w którym lipopolisacharydy (LPS), składniki ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych, przenikają z przewodu pokarmowego do krwiobiegu. Powoduje to przewlekły stan zapalny, który negatywnie wpływa na metabolizm. Skutki tego procesu obejmują rozwój insulinoporności, otyłości, stłuszczenia wątroby oraz innych chorób metabolicznych. Endotoksemia zaburza także zużycie energii w organizmie, stymuluje odkładanie tkanki tłuszczowej i może prowadzić do uszkodzeń tkanek, w tym kolagenu, co negatywnie wpływa na wygląd skóry.

Przewlekły stan zapalny, będący wynikiem endotoksemii, jest czynnikiem patogenetycznym wielu chorób. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad

zastosowaniem pasteryzowanej bakterii *Akkermansia muciniphila* Muc^T u pacjentów z cukrzycą typu 2, otyłością, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, zespołem jelita nadwrażliwego oraz nowotworami. Badane jest również psychobiotyczne działanie tej bakterii, co może przynieść nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* jest jedną z najbardziej skutecznych bakterii zmniejszających endotoksemię metaboliczną. W jaki sposób tak skutecznie hamuje stan zapalny? Działa intensywnie przez białko AMUC_1100 w nim zawarte.

Białko AMUC_1100 stymuluje syntezę złącz ścisłych w barierze jelitowej, co znacząco poprawia jej integralność i obniża endotoksemię wywołaną przez lipopolisacharydy (LPS). LPS to antygen odpowiedzialny za przewlekłe uogólnione zapalenie, które niekorzystnie wpływa na metabolizm, promując rozwój takich schorzeń, jak otyłość, stłuszczenie wątroby oraz insulinooporność. Endotoksemia wywołana przez LPS istotnie zaburza metabolizm, upośledzając zużycie energii w organizmie i stymulując rozwój tkanki tłuszczowej.

Co więcej, białko AMUC_1100 zwiększa liczbę komórek kubkowych produkujących śluz w jelitach. Wzrost wytwarzania śluzu jest procesem wymagającym dużych nakładów energetycznych, co może sprzyjać utracie nadprogramowych kilogramów. Śluz poprawia także perystaltykę jelit, co może tłumaczyć obserwowaną u pacjentów redukcję zaparć. Dodatkowo, śluz wzmacnia właściwości barierowe śluzówki jelitowej, chroniąc organizm przed patogenami i endotoksemią metaboliczną.

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*, dzięki swojemu unikalnemu białku AMUC_1100, efektywnie zmniejsza endotoksemię. Białko to trafia bezpośrednio do receptorów odpowiedzialnych za hamowanie endotoksenu, co czyni tę bakterię unikalnym i obiecującym narzędziem terapeutycznym w dolegliwościach związanych z dysfunkcją bariery jelitowej i przewlekłym stanem zapalnym.

3. Działanie anti-aging (*Akkermansia* jako marker długowieczności)

Intensywnie bada się również związek *Akkermansii* z długowiecznością i prewencją rozwoju chorób związanych z wiekiem. *Akkermansię* nazywa się markerem długowieczności. U osób długowiecznych, szczególnie w wieku od 105 do 109 lat, liczebność bakterii *A. muciniphila* w jelicie jest szczególnie wysoka w porównaniu z innymi grupami wiekowymi.

Badania pokazują, że zaburzenie integralności bariery jelitowej i związany z tym subkliniczny stan zapalny sprzyjają procesom związanym ze starzeniem się i rozwojem chorób metabolicznych. Osoby, które chorują na cukrzycę, miażdżycę i nadwagę, żyją krócej. Stan zapalny i towarzyszący mu wzrost krążących cytokin prozapalnych mają negatywny wpływ na metabolizm, gęstość kości, siłę, tolerancję wysiłku, układ naczyniowy, funkcje poznawcze i nastrój. A *Akkermansia*, jak pamiętamy, korzystnie wpływa na funkcje bariery jelitowej.

Pierwsze wyniki pokazujące, że podawanie *Akkermansii* zwierzętom laboratoryjnym przedłuża ich życie, są zachęcające. Z kolei w badaniu van der Lugt wykazano, że suplementacja bakterią *A. muciniphila* zapobiega związanemu z wiekiem spadkowi grubości warstwy śluzowej okrężnicy oraz łagodzi stany zapalne i korzystnie wpływa na procesy immunologiczne w starszym wieku. Badanie to wskazuje na to, że suplementacja *A. muciniphila* może przyczynić się do promowania zdrowego starzenia się.

W badaniu Grajeda-Iglesias i wsp. pasteryzowana *Akkermansia*, silniej niż żywa bakteria, wpływa na wytwarzanie w jelitach związków, które mają udokumentowany związek z hamowaniem starzenia się organizmu: **SCFAs, spermidyny i 2-hydroksymaślanu**. Spermidyna i 2-hydroksymaślan mają również działanie przeciwnowotworowe. Spermidyna poprawia funkcję bariery jelitowej i ma działanie antyoksydacyjne, przeciwotyłociowe, przeciwcukrzycowe oraz odpowiada za procesy autofagii, czyli usuwania zmutowanych komórek.

Bezpieczeństwo stosowania pasteryzowanej bakterii

Badanie Depommier i wsp. pokazało, że interwencja była bezpieczna i dobrze tolerowana. W celu dalszej oceny profilu bezpieczeństwa pasteryzowanej bakterii *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 na kilogram masy ciała), nie powodowała działań niepożądanych, nie przekładała się na toksyczność przewlekłą i nie wykazała genotoksyczności *in vitro*.

7 lipca 2021 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. European Food Safety Authority, EFSA) wydał opinię naukową dotyczącą bezpieczeństwa pasteryzowanej bakterii *A. muciniphila* jako Nowej Żywności, zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2015/2283. W swojej opinii naukowej, przygotowanej na podstawie szczegółowej dokumentacji doświadczalnej, toksykologicznej i klinicznej, EFSA stwierdził, że pasteryzowana *A. muciniphila* jest bezpieczna w proponowanych warunkach stosowania, dla wskazanych populacji docelowych i w dawkach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek na dzień. 8 lutego 2022 r. ukazało się Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) 2022/168, zezwalające na wprowadzenie na rynek postbiotyku z bakterią *Akkermansia muciniphila* jako Nowej Żywności, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283, zmieniającym rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470.