

HUMAN MICROBIOME: PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

HUMANI MIKROBIOM: PATOFIZIOLOŠKI I KLINIČKI ASPEKTI

Irena Arandjelović¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: irena.arandjelovic@med.bg.ac.rs

Trilioni mikroorganizama koji žive u i na telu čoveka, njihovi geni i metaboliti, jednim imenom nazvani humani mikrobiom, danas su prepoznati kao aktivni učesnici u gotovo svakom aspektu ljudske biologije. Ovaj raznovrstan i dinamičan ekosistem funkcioniše poput skrivenog organa i duboko je integrisan u fiziologiju i očuvanje zdravlja čoveka. Tokom poslednje dve decenije humani mikrobiom, nekada pozicioniran u marginalnim sferama istraživanja, postao je centralna tema biomedicinskih nauka. Otkriće da mikrobne zajednice imaju ključnu ulogu ne samo u metabolisanju nutrijenata već i u modulaciji imunskog sistema, neuroendokrinoj komunikaciji i održavanju sistemske homeostaze, značajno je promenilo naše razumevanje zdravlja i bolesti. Koncept mikrobioma kao centralnog aktera u održavanju zdravlja i razvoju bolesti više se ne posmatra kao hipoteza već kao potvrđena naučna realnost koja transformiše savremenu medicinsku praksu.

Iako još uvek u potpunosti ne razumemo mehanizme putem kojih spatiotemporalne i interhumane varijacije mikrobioma utiču na očuvanje zdravlja ili pojavu i napredovanje bolesti, poznato nam je da su promene u mikrobiomu, mikrobnom metabolizmu i njihova interakcija sa imunskim, endokrinim i nervnim sistemom povezane sa širokim spektrom oboljenja, od atopije do malignih bolesti. Najbrojniji i najraznovrsniji, a ujedno i najintenzivnije proučavan mikrobiološki ekosistem u organizmu čoveka je crevni mikrobiom. Njegova uloga

u očuvanju gastrointestinalnog zdravlja je jasno dokumentovana, a crevna disbioza, tj. poremećaj brojnosti i raznovrsnosti članova crevnog mikrobioma, njihovog funkcionalnog sastava i metaboličke aktivnosti dovodi se u vezu sa razvojem inflamatornih bolesti creva, sindroma iritabilnog kolona i kolorektalnog karcinoma. Međutim, creva funkcionišu i kao komunikacioni centar, utičući na udaljene organe putem tzv. crevno-moždane ose. Smatra se da ova interakcija ima značajnu ulogu u neurobiohemijskom razvoju, regulaciji raspoloženja, odgovoru na stres i kognitivnim funkcijama. U tom kontekstu, sve je više naučnih dokaza koji ističu ulogu crevne disbioze u nastanku brojnih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Osim toga, pažnja naučne javnosti sve više je usmerena ka istraživanju mikrobioma kože, usne duplje, respiratornog i urogenitalnog trakta. Svaka od ovih niša poseduje jedinstvene mikrobne zajednice koje uspostavljaju kompleksne interakcije sa lokalnim okruženjem i imunskim sistemom domaćina. Disbioza mikrobioma kože povezuje se sa razvojem ekcema i psorijaze, dok cervikovaginalna disbioza predisponira razvoj bakterijske vaginoze, rekurentnih vulvovaginalnih infekcija i predstavlja kofaktor za razvoj cervikalnog karcinoma udruženog sa infekcijom humanim papiloma virusom. Metabolički poremećaji, poput gojaznosti i tipa 2 dijabetesa, takođe se dovode u vezu sa disbiozom, dok rezultati istraživanja etiopatogeneze kardiovaskularnih bolesti, poput ateroskleroze i hipertenzije, ukazuju na ulogu mikrobioma u sistemske inflamaciji i

metabolizmu lipida. Čak se i spektar bolesti sa autoimunskom pozadinom, poput reumatoidnog artritisa, proučava kroz prizmu mikrobnih okidača i grešaka u komunikaciji između mikrobioma i imunskog sistema. Konačno, humani mikrobiom je u konstantnoj interakciji sa mikrobnim zajednicama iz okruženja, što ga čini veoma važnom karikom u cirkulisanju gena rezistencije na antimikrobne lekove, tj. razvoju i širenju antimikrobne rezistencije kao jedne od vodećih pretnji po zdravlje ljudi na globalnom nivou.

Jedan od najvećih izazova u istraživanju mikrobioma je metodološka složenost proučavanja mikrobnih zajednica. Nedovoljno precizan i vremenski zahtevan konvencionalni pristup s vremenom je potisnut usled ekspanzije visokodiskriminativnih molekularnih tehnika i bioinformatičkih alata, na čijoj primeni se zasnivaju savremena istraživanja mikrobioma. Tehnologije sekvenciranja nove generacije (engl. *Next Generation Sequencing* - NGS), poput 16S rRNK sekvenciranja i metagenomike, omogućavaju istraživačima da sa velikom preciznošću mapiraju sastav mikrobnih zajednica. Istovremeno, metabolomika i transkriptomika pomažu u dešifrovanju funkcije mikrobioma i njegove interakcije sa ćelijama domaćina. Ipak, i dalje postoji potreba za standardizovanim protokolima i funkcionalnom verifikacijom molekularnih i bioinformatičkih metoda. Pored toga, interhumana varijabilnost, pod uticajem genetike, okruženja, načina života i geografije,

dodatno otežava napore istraživača i još uvek ne postoji konsenzus u pogledu odgovora na ključno pitanje šta zapravo čini „zdrav“ mikrobiom. Kompleksnost interakcija između domaćina i mikrobnih zajednica zahteva integrisan, sistemski pristup. U širem kontekstu, istraživanje mikrobioma je inherentno interdisciplinarno, a razumevanje složenog i evoluirajućeg odnosa između mikrobioma i organizma čoveka bi moralo podrazumevati redukcionističku preciznost i ekološku perspektivu. Razlog je naizgled jednostavan - prepoznavanje uticaja spoljašnjih faktora na sastav i diverzitet mikrobioma omogućilo bi razvoj personalizovanih strategija za očuvanje otpornosti mikrobioma i smanjenje rizika od bolesti. U tom kontekstu, brza i precizna karakterizacija mikrobioma omogućila bi razvoj novih dijagnostičkih biomarkera, a personalizovana modulacija mikrobioma, poput primene prebiotika, probiotika i simbiotika u ishrani, mogla bi postati savremeni preventivni i terapijski pristup.

Ovo specijalno izdanje posvećeno je istraživanju patofizioloških i kliničkih implikacija humanog mikrobioma, obuhvatajući širok spektar sistema organa i bolesti. Zahvaljujemo autorima na dragocenom doprinosu, kao i recenzentima na promišljenim uvidima koji su obogatili kvalitet ove zbirke. Nadamo se da će ovo izdanje ne samo pružiti informacije već i inspirisati dalja istraživanja o ulozi mikrobioma u humanoj medicini.

Literatura

1. Anthony WE, Burnham CD, Dantas G, Kwon JH. The Gut Microbiome as a Reservoir for Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis.* 2021; 223(12 Suppl 2):S209-13.
2. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020; 8(1):103.
3. Chu VT, Tsitsiklis A, Mick E, Ambroggio L, Kalantar KL, Glascock A, et al. The antibiotic resistance reservoir of the lung microbiome expands with age in a population of critically ill patients. *Nat Commun.* 2024; 15(1):92.
4. Damiani F, Cornuti S, Tognini P. The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology.* 2023; 231:109491.
5. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019; 4(2):293-305.
6. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018; 24(4):392-400.
7. Halling AS, Fritz BG, Gerner T, Rinnov MR, Bay L, Knudgaard MH, et al. Reduced Skin Microbiome Diversity in Infancy Is Associated with Increased Risk of Atopic Dermatitis in High-Risk Children. *J Invest Dermatol.* 2023; 143(10):2030-8.e6.
8. Mirzayi C, Renson A; Genomic Standards Consortium; Massive Analysis and Quality Control Society; Zohra F, Elsafoury S, et al. Reporting guidelines for human microbiome research: the STORMS checklist. *Nat Med.* 2021; 27(11):1885-92.
9. Molina MA, Andralojc KM, Huynen MA, Leenders WPJ, Melchers WJG. In-depth insights into cervicovaginal microbial communities and hrHPV infections using high-resolution microbiome profiling. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2022; 8(1):75.
10. Musso P, Chiappini E, Bernardini R. Human Microbiome and Allergic Diseases in Children: Pathogenetic Role and Therapeutic Options. *Curr Pediatr Rev.* 2020; 16(2):89-94.
11. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11:617002.
12. Ratiner K, Ciocan D, Abdeen SK, Elinav E. Utilization of the microbiome in personalized medicine. *Nat Rev Microbiol.* 2024; 22(5):291-308.
13. Taniya MA, Chung HJ, Al Mamun A, Alam S, Aziz MA, Emon NU, et al. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:915701.
14. Wheatley RM, Caballero JD, van der Schalk TE, De Winter FHR, Shaw LP, Kapel N, et al. Gut to lung translocation and antibiotic mediated selection shape the dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* in an ICU patient. *Nat Commun.* 2022; 13(1):6523.
15. Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(7):429-52.