

Ellen Gerd Christensen
Sammenfatning af Ph.-D. afhandling

Effect of gut microbiota on intestinal integrity

Resume

I menneskets tarmsystem er der et komplekst mikrobielt økosystem som betegnes tarmens mikrobiota. Her er den bakterielle del af tarmens mikrobiota i fokus. Det interagerer med værten og anses for at have indflydelse på værts helbred. Tarm mikrobiotaen interagerer direkte og indirekte med tarmens epitelceller, der sammen med et mucus lag fungerer som den sidste barriere mellem det lumenale indhold og det underliggende væv. Vedligeholdelse af denne barriere er derfor yderst vigtig, da svækkelse af barrieren kan føre til betændelse og bakteriel translokation, hvilket kan resultere i skadelige virkninger på værtens helbred. Tarmens integritet anses her for at være opretholdt primært gennem mucus laget der dækker epitelcellerne, og epitelcellerne, der danner barrieren gennem interaktioner ved tight junction. Ændringer i tarmens integritet kan opstå på grund af tab eller ændret proliferation af epitelceller, ændringer i mucus laget samt ændret gennemtrængelighed ved tight junctions. Dette kan føre til inflammation, og dermed forårsager mere svækkelse af barrieren.

Tarm mikrobiotaen anses for at kunne påvirke tarmens integritet. Konkret har det været vist at nogle bakteriestammer kan påvirke barriere funktion både *in vitro* og *in vivo*, og nogle undersøgelser har korreleret specifikke bakterielle grupper med markører for tarm integritet. Modulationer i sammensætninger af tarm mikrobiotaen kan have en effekt på tarmens integritet. I almindelighed er en stigning i barriere funktion anset som gavnlig, da det kan begrænse translokation af lumen indhold til det underliggende væv. I dette arbejde er effekten af at modulere tarm bakterie sammensætningen på tarmens integritet blevet vurderet ved anvendelse af *in vitro* metoden trans-epitel elektrisk modstand (TER) og ved bestemmelse af permeabilitet af FITC-dextran *in vivo* samt genekspressions analyse af gener, der er relevante for tarm integritet. Ændringer i sammensætningen af tarm bakterier blev bestemt ved anvendelse af kultur-uafhængige metoder som kvantitativ PCR og sekventering af V3-regionen i det 16S rRNA kodende gen.

Ændringer i bakterie sammensætningen i fækale prøver fra kvinder efter-overgangsalderen efter en kostintervention med fuldkorn- eller raffineret hvede og virkningerne af fækalt vand på TER blev undersøgt (manuscript 1). Fuldkornshvede viste sig at øge den relative mængde af *Bifidobacterium* spp. under interventionen, mens raffineret hvede reducerede *Bacteroides* spp. Fækalt vand indsamlet fra begge kostinterventions grupper øgede TER, men der var ingen forskel mellem grupperne. Effekten af fækalt vand på TER havde imidlertid en tendens til at korrelere negativt med den relative mængde af *Bifidobacterium* spp.

Tidligere undersøgelser har forbundet modulation af tarmens mikrobielle sammensætning af præbiotika med translokation af patogene bakterier, derfor blev virkning af at ændret tarm mikrobiota sammensætning på grund af præbiotika og de efterfølgende effekter på tarmens integritet undersøgt. Bakterie kompositionen i fækale prøver blev moduleret *in vitro* ved batch fermenteringer med præbiotika (manuscript 2). Effekter af inducerede ændringer på TER skulle efterfølgende undersøges. Dette arbejde er endnu ikke afsluttet. Effekten af det formodede præbiotika Xylo-oligosakkarider (XOS) på tarmens permeabilitet for FITC-dextran blev undersøgt i rotter (manuscript 3). I samme studie blev virkningerne af øget mængde af kommensale *Bifidobacterium* spp. på tarm integriteten undersøgt ved at dosere med en sådan kommensal stamme (*B.*

pseudolongum). Dette blev gjort da *Bifidobacterium* bliver stimuleret af præbiotika, og baseret på sammenhængen, der blev bestemt tidligere i arbejdet. Hverken XOS eller *B. pseudolongum* påvirkede tarm permeabilitet for 4 kDa FITC-dextran eller effekten af caecal vand på TER. I studiet var det kun genudtryk for tight junction proteinet occludin som var påvirket af XOS doseringen. Dette var forbundet med mindre ændringer i tarmen mikrobiotaens sammensætning, hvilket kan have forårsaget den uændrede tarmens integritet.

For at modulere tarmen mikrobiotaens sammensætning meget blev rotter doseret med antibiotika og permeabiliteten for FITC-dextran blev bestemt (manuscript 4). Disse behandlinger resulterede i både øget samt nedsat tarm permeabilitet. Specifikt faldt FITC-dextran permeabilitet, og tarmens bakterie sammensætningen blev moduleret efter dosering med cefotoximin og vancomycin. Metronidazol modulerede ikke tarmens bakterie sammensætning, men det øgede tarm permeabiliteten. Endelig modulerede amoxicillin tarmens mikrobiota meget, men det påvirkede ikke FITC-dextran permeabiliteten.

Arbejdet viser, at modulering af tarmen mikrobiota kan påvirke tarmens integritet. Det kan dog endnu ikke konkluderes i hvilken retning tarmen mikrobiota bør ændres for at øge eller mindske tarm integritet. Det præsenterede arbejde har ført til resultater, der kan øge viden inden for emnet tarm integritet, men mere forskning er nødvendig for at klarlægge, hvilke bakterier, eller bakterielle samfunds struktur, der har en effekt på tarmens integritet.