

# Biofilmy bakteryjne jako przyczyna chorób przewlekłych

## Z TEGO ARTYKUŁU DOWIESZ SIĘ:

- Czym jest biofilm bakteryjny.
- Jak biofilm przyczynia się do zjawiska antybiotykooporności.
- Czym jest „choroba biofilmu”.
- Jak walczyć z biofilmem bakteryjnym.



### dr n. med. Magdalena Cubata-Kucharska

założycielka Instytutu Medycyny Integrycyjnej Arcana z ponad 20-letnim doświadczeniem w dziedzinie medycyny funkcjonalnej, od 2004 r. jest członkiem amerykańskiego ruchu Defeat Autism Now!, pracowała jako specjalistka do spraw autyzmu w Breakspear Medical Hospital UK oraz Autism Treatment Trust w Edynburgu

**W**ielu pacjentów cierpi z powodu nawracających chorób infekcyjnych. Do niedawna medycyna nie знаła odpowiedzi na pytanie, dlaczego tak się dzieje – jednak ostatnie lata przyniosły przełom w myśleniu o mikroorganizmach. Myśląc o bakteriach, najczęściej wyobrażamy je sobie jako pojedyncze komórki, czyli formy planktonowe [1], łatwo wykrywalne przez układ odpornościowy. Większość bakterii chorobotwórczych w organizmie formuje jednak osiadłe społeczności zwanych biofilmami, utrudniające ich eradykację. Biofilmy można opisać jako stworzone przez bakterie twierdze, pokryte śluzem, w którym uwiecznione są jony metali. Rosną w środowisku wodnym i zazwyczaj przylegają ściśle do powierzchni. Biofilmy bakteryjne i grzybicze [2] są przyczyną nawrotów u pacjentów cierpiących na trudne do wyleczenia infekcje. Według NIH (National Health Institute, USA) ponad 80% ludzkich zakażeń bakteryjnych jest związanych z biofilmem [3].

Tworzenie biofilmu to formowanie kolonii, w której komórki bakteryjne są mniej podatne na środki przeciwdrobnoustrojowe i niszczenie przez mechanizmy efektorowe układu odpornościowego gospodarza. Aby utworzyć biofilm, bakterie najpierw przywierają do powierzchni, a następnie wytwarzają matrycę polisacharydową, która jak gąbka gromadzi wapń, magnez, żelazo, a także metale ciężkie i inne minerały [4]. Taka struktura umożliwia patogenom przetrwanie w nieprzyjaznych warunkach środowiska, a także kolonizację nowych nisz.

W medycynie od niedawna funkcjonuje pojęcie choroby związanej z biofilmem [5]. Początkowo rozpoznawano ją głównie w chirurgii, gdzie wykrywano je na implantach, jednak ten problem dotyczy

wszelkich dziedzin medycyny. Biofilm zapewnia mikroorganizmom wysoką tolerancję na konwencjonalne środki przeciwbakteryjne [6] i bierze udział w wywoływaniu nawrotów zakażeń. W strukturach biofilmu jeden lub więcej rodzajów bakterii czy grzybów dzieli się składnikami odżywczymi i wymienia DNA, ulegając nieustannym zmianom, by ukryć się przed naszym układem odpornościowym. Zasadniczą cechą biofilmów jest tworzenie pozakomórkowej matrycy polisacharydowej, która pomaga zapewnić ochronę przed antybiotykami i enzymami oraz wspiera wytwarzanie mikrośrodowiska dla metabolicznej interakcji populacji. Biofilm wymaga mniej tlenu i mniej składników odżywczych, ma także inne pH zewnętrzne i inne wewnętrzne [7], dlatego skutecznie przeciwdziała penetracji antybiotyków. Ponadto biofilm tworzy fizyczną barierę, która powstrzymuje większość komórek odpornościowych przed wykryciem patogennych bakterii. Leczenie chorób związanych z biofilmami za pomocą antybiotyków jest trudne. Na przykład u pacjentów cierpiących na choroby zapalne jelit początkowo antybiotyki zaczynają działać, po czym następuje efekt nawrotu, gdy objawy ponownie się nasilają, na skutek narastającej antybiotykooporności mającej źródło w biofilmie [8]. Przewód pokarmowy jest idealnym środowiskiem dla bakterii, grzybów i powiązanych biofilmów ze względu na jego dużą powierzchnię i stały dopływ składników odżywczych [9].

Nabłonek jelita jest wyścielony lepkim, sprężystym śluzem, pełniącym funkcję ochronną. Zaburzenia produkcji tego śluzu, współistniejące z mikrouszkodzeniami i stanem zapalnym, sprzyjają przyleganiu biofilmu w miejscu uszkodzenia [8]. Dzieje się tak m.in. u osób z SIBO, z zapalnymi chorobami jelit (IBD), a także

z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna [9].

Podobne mechanizmy towarzyszą nawracającym zapaleniom ucha, zapaleniom zatok czy przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Mikroszkodzenia błon śluzowych, nieprawidłowe struktury nabłonka, takie jak polipy, ułatwiają przyczepianie (adhezję) bakterii do powierzchni i rozpoczęcia budowy biofilmu, poprzez mocowanie go do zmienionych chorobowo miejsc.

Biofilmy są trudne do zdiagnozowania, gdyż tworzące je bakterie ukryte są w matrycy. Dlatego wymazy i posiewy często okazują się negatywne [10, 11].

Mimo ujemnych wyników hodowli mikroorganizmy formujące biofilm mogą oddziaływać toksycznie na organizm. Niektóre techniki laboratoryjne, w szczególności analiza kwasów organicznych, jak badanie ONE i Organix [12], mogą pośrednio wskazywać na obecność w organizmie biofilmu, poprzez wykrywanie charakterystycznych toksyn grzybiczych i bakteryjnych. Badania te wykrywają także niedobory mineralne i witaminowe oraz kontrolują zaburzenia szlaków detoksyfikacji, które często są problemem u osób dotkniętych chorobą biofilmu. Bakterie konkurują z organizmem gospodarza o środki odżywcze, takie jak związki mineralne i witaminy, prowadząc do znaczących niedoborów.

Nauka ostatnio odkryła rolę biofilmu w chorobach reumatycznych, krążenia i autoimmunologicznych. Szczególnie biofilm w jamie ustnej zwrócił ostatnio uwagę badaczy, gdyż ma udział w schorzeniach neurologicznych, takich jak choroba Alzheimera, i zaburzeniach ze spektrum autyzmu (ASD) [13].

W obydwu tych jednostkach chorobowych wykryto zmieniony biofilm w jamie ustnej. W chorobie Alzheimera czynnikiem patogenym jest bakteria *Porphyromonas gingivalis*, produkująca toksyczne gingipainy [14]. Bakteria ta powoduje choroby dziąseł i przyzębia, wiąże się także z zapaleniem stawów i miażdżycą. W badaniach nad dziećmi z autyzmem stwierdzono, że zarówno ich mikroflora jelitowa, jak i mikroflora jamy ustnej, różnią się znacząco od mikroflory dzieci zdrowych. Wczesne interwencje, takie jak suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* [15] w niemowlęctwie, wykazały znaczącą redukcję występowania chorób ASD u dzieci, które otrzymywały ten szczep probiotyczny. Co ciekawe, bakteria ta sama ma zdolności formowania biofilmu, dzięki zdolności adhezji do śluzówki przewodu pokarmowego, blokując wzrost toksynogennej *Escherichia coli* i bakterii z rodzaju *Salmonella* [16]. Zdolność *Lactobacillus rhamnosus* do formowania biofilmu jest wyjątkowa, zachodzi ona nawet przy braku glukozy w podłożu. *Lactobacillus rhamnosus* ma zdolność zmiany biofilmu [15] w jamie ustnej, tym samym indukując zmiany mikrobiomu całego przewodu pokarmowego bez zwiększania fermentacji w jelicie. Forma podjęzykowa tego probiotyku najlepiej spełnia swoje zadanie. Oś ustno-jelitowa, poprzez oddziaływanie mikrobiotów, ma wpływ na funkcje immunologiczne całego organizmu. Obecnie jednym z najlepszych sposobów zwalczających biofilm jest zastosowanie interferencji bakteryjnej. Głównym założeniem jest wykorzystanie szczepu niepatogennego do wytworzenia biofilmu w organizmie pacjenta. Szczep *Lactobacillus rhamnosus* jest w tym kontekście najbardziej obiecujący poprzez unikalne właściwości tworzenia biofilmu probiotycznego [17].

Najlepiej działa on przy dodatku ksylitolu [18], który w badaniach nad próchnicą przewyższa skutecznością płukanki z chlorheksydyny, popularnego środka odkażającego. Dodatek ksylitolu do gum do żucia pomaga zwalczyć biofilmy w zatokach [19].

Należy jednak pamiętać, że ksylitol w większych ilościach może nasilać fermentację jelitową, prowadząc do pogorszenia dolegliwości związanych z SIBO czy chorobami zapalnymi jelit.

Ważnym elementem walki z biofilmem są enzymy trawiące polisacharydową macierz, ułatwiające przedostanie się komórek fagocytarnych i środków bakteriobójczych do jego wnętrza. Tradycyjnie najlepiej poznane w tym wskazaniu są świeże wyciągi z papai, w medycynie ajurwedyjskiej stosowane do leczenia trudno gojących, zakażonych ran [20]. Obecnie wyciąg z papai (*Caricol*) badany jest na wielu uniwersytetach, wykazuje działanie modyfikujące biofilm w przewodzie pokarmowym [21]. Wyciągi z *Carica papaya* wykazały działanie w opornych infekcjach wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*, poprzez rozbijanie tworzonego przez tę bakterię biofilmu [22].

W badaniach stwierdzono także, że wyciąg z całych liści *Stevia reboundiana* mają działanie wspomagające w leczeniu biofilmów w przewlekłej boreliozie [23].

Leczenie biofilmu bakteryjnego jest złożonym problemem wymagającym wielokierunkowego podejścia. Podawanie środków antybakteryjnych jest niewystarczające z powodu narastającej oporności bakterii i utrudnionego dostępu do ukrytych w biofilmie form bakteryjnych. Zastosowanie leczenia kompleksowego z użyciem formujących biofilm probiotyków, enzymów oraz zwłaszcza papainy, a także wyciągów całych liści stewii ułatwia rozbić biofilmu i poprawia rokowanie.

## Bibliografia:

- Hernández-Jiménez E., del Campo R., Toledano V., Vallejo-Cremades M.T., Muñoz A., Largo C. et al. Biofilm vs. planktonic bacterial mode of growth: Which do human macrophages prefer? *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013 Nov 29 [cited 2019 Apr 1]; 441(4): 947–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239884>.
- Baune B.T., editor. Oxidative stress in autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. A.W.Zimmer. 2010 Jan 1 [cited 2012 Mar 3];9(3):1–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.2004.90137/abstract>.
- Römling U., Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J Intern Med* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Apr 1]; 272(6): 541–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23025745>.
- Schorer M., Eisele M. Accumulation of inorganic and organic pollutants by biofilms in the aquatic environment. *Water, Air, Soil Pollut* [Internet]. 1997 Oct [cited 2019 Apr 1]; 99(1–4): 651–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02406904>.
- Del Pozo J.L. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2019 Apr 1]; 16(1): 51–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29235402>.
- Barshak M.B., Durand M.L. The role of infection and antibiotics in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Apr 1]; 2(1): 36–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894821>.
- Xiao J., Hara A.T., Kim D., Zero D.T., Koo H., Hwang G. Biofilm three-dimensional architecture influences in situ pH distribution pattern on the human enamel surface. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2019 Apr 1]; 9(2): 74–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ijos.2017.8>.
- Maciejewska M., Bauer M., Dawgul M. Nowoczesne metody zwalczania biofilmu bakteryjnego. *Postep Mikrobiol*. 2016; 55(1): 3–11.
- Chassaing B., Darfeuille-Michaud A. The αE pathway is involved in biofilm formation by Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli*. *J Bacteriol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Apr 15]; 195(1): 76–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104802>.
- Burmelle M., Thomsen T.R., Dige I., Christensen L., Homøe P. et al. Biofilms in chronic infections – a matter of opportunity – monospecies biofilms in multispecies infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Apr 1]; 59(3): 324–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602635>.
- von Rosenvinge E.C., O'May G.A., Macfarlane S., Macfarlane G.T., Shirliff M.E. Microbial biofilms and gastrointestinal diseases. *Pathog Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Apr 1]; 67(1): 25–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620117>.