

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0176****Cielená modulácia črevnej mikrobioty a jej transplantácia v prevencii a terapii črevných zápalových chorôb**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Izabela Bertková, PhD.**Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav experimentálnej medicíny, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach
Ústav biologických a ekologických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ v Košiciach
I. Interná klinika, Lekárska fakulta UPJŠ a UNLP v Košiciach
Katedra mikrobiológie a imunológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Spoločnosť Prodigest (Gent, Belgicko)

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

-

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Gancarčíková S., Popper M., Hrková G., Mudroňová D., Sopková D., Nemcová R.: Antibiotic-treated SPF mice as a gnotobiotic model. In Sara Savic. Antibiotic use in animals. - Rijeka, 2018: InTech. ISBN 978-953-51-3750-4, s. 45-83. (kapitola v monografii)
2. Gancarčíková, S., Lauko, S., Hrková G., Andrejčáková, Z., Hajdučková, V., Maďar, M., Kolesár Fecskeová, L., Mudroňová, D., Mravcová, K., Štrkolcová, G., Nemcová, R., Kačírová, J., Stašková, A., Vilček, Š., Bomba A.: Innovative animal model of DSS-induced ulcerative colitis in pseudo germ-free mice. In: Cells, 2020, Vol. 9, No. 12, art.no. 2571, [1-28], online.
3. Hijová, E., Strojný, L., Bertková, I., Bomba, A., Štofilová, J.: Dietary Lactobacillus plantarum LS/07 and inulin in the management of chronic disease risk factors. Acta Biochimica Polonica, 2020, vol.67, no. 4, 547-551
4. Hradická P., Beal, J., Kassayová, M., Foey, A., Demečková V. : A Novel Lactic Acid Bacteria Mixture: Macrophage- Targeted Prophylactic Intervention in Colorectal Cancer Management. In: Microorganisms, 2020, Vol. 8, No. 3, art.no. 387, 1-19.
5. Adamková, P., Hradická, P., Gancarčíková S., Kassayová M., Ambro L., Bertková I., Maronek M., Farkašová Iannaccone S., Demečková V.: Single donor FMT reverses microbial/immune dysbiosis and induces clinical remission in a rat model of acute colitis. In: Pathogens. - ISSN 2076-0817. - Roč. 10, č. 2 (2021), art. no. 152, s. [1-25], online. DOI

Uplatnenie výsledkov projektu

Získané výsledky z riešenia projektu by mohli byť uplatnené:

- pre ďalšie predklinické a klinické štúdie zamerané na využitie transplantácie fekálnej mikrobioty a prípravu fekálneho transplantátu obohateného o naturálne aditíva a probiotické baktérie (jedeného alebo zmesi druhov) špecificky vybraných na základe imunitného stavu pacienta, zloženia jeho črevnej mikrobioty a formy ochorenia pacienta s cieľom poskytnutia vhodnej a účinnejšej terapie.

- pre vývoj nových, zdokonalených prípravkov, účinnejších výživových doplnkov, prípadne inovovaných funkčných potravín pre prevenciu a terapiu chorôb.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Ciele projektu so zámerom získať nové poznatky o zložení a funkcii črevnej mikrobioty u pacientov so zápalovými ochoreniami tráviaceho traktu (IBD) a navrhnúť nové a efektívnejšie postupy v prevencii a terapii týchto chorôb boli riešené pomocou in vitro a in vivo modelov. Originálnosť riešeného projektu spočívala v pilotnom využití najmodernejšieho Simulátora ľudského črevného mikrobiálneho ekosystému (SHIME) v experimentoch, ktorých cieľom bolo testovať možnosti efektívnej úpravy mikrobioty pacientov s ulceróznou kolitídou. Ako najefektívnejší sa ukázal in vitro postup, v ktorom bola aplikovaná čerstvo pripravená fekálna suspenzia priamo do stabilizovanej mikrobioty pacienta s kolitídou (akceptora), na rozdiel od očakávaných výsledkov z experimentov s in vitro transplantáciou stabilizovanej črevnej mikrobioty zdravého darcu, do rovnako stabilizovanej akceptorovej mikrobioty. Transplantácia fekálnej mikrobioty (FMT) od zdravého donora pacientovi predstavuje účinnú metódu modulácie črevnej mikrobioty, aj keď u pacientov s IBD je v štádiu overovania. Naše výsledky z experimentov využitím modelu chemicky indukovanej kolitídy u konvenčných potkanov potvrdzujú, že FMT je schopná zlepšiť celkový zdravotný stav zvierat a pozitívne ovplyvniť črevný imunitný a mikrobiálny systém. V rámci riešenia projektu bola vypracovaná neinvazívna metóda na získanie animálneho pseudo-germ-free (PGF) modelu a v ďalších postupoch bol získaný inovatívny PGF model akútnej ulceróznej kolitídy. Transplantácia humánnej fekálnej mikrobioty u PGF zvierat obnovila zdravú a rozmanitú črevnú mikrobiotu, nedošlo k premnoženiu potenciálne patogénnych mikroorganizmov a bol získaný animálny model asociovaný s humánnou mikrobiotou. FMT sa javí ako efektívny a dobre tolerovateľný postup pri indukcii remisie u pacientov s ulceróznou kolitídou. Úspech tejto metódy bude však závisieť hlavne od zloženia mikrobioty darcu, a preto pre efektívnejšie terapeutické výsledky bude nutné racionálne navrhnúť spôsob FMT aplikácie a prísne kontrolovať mikrobiálne kmene. Je tiež dôležité objasniť kľúčové mechanizmy, ktorými FMT pozitívne vplyva na priebeh ochorenia ako aj spresniť a dôkladnejšie zadefinovať vhodnosť podávania FMT vzhľadom na momentálne štádium ochorenia daného pacienta.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The objectives of this project, with the aim of gaining new knowledge about the composition and function of the gut microbiota in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) and to design new and more effective strategies in their prevention and treatment, were addressed using in vitro and in vivo models. The uniqueness of this project was dependent on the pilot use of the modern Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME) in experiments, which were focused on testing the possibilities of effective microbiota modulation of patients with ulcerative colitis. Freshly prepared fecal suspension was applied directly to a stabilized microbiota of a colitis patient (acceptor) in vitro, which proved to be the most effective, in comparison with the expected results from in vitro transplantation experiments of a stabilized gut microbiota from a healthy donor into an equally stabilized acceptor microbiota. Fecal microbiota transplantation (FMT) from a healthy donor to a patient is an effective method of modulating the gut microbiota, even though it is still being verified in patients with IBD. Our results based on experiments using a model of chemically

induced colitis in conventional rats confirm that FMT is able to improve the overall health of animals and positively affect the gut immune and microbial system. A non-invasive method for obtaining an animal pseudo-germ-free (PGF) model and furthermore, an innovative PGF model of acute ulcerative colitis were developed as part of our project. Human FMT in PGF animals restored a healthy and diverse gut microbiota, prevented the increase of potential pathogens, and an animal model with the human microbiota was obtained. FMT appears to be an effective and well-tolerated procedure in inducing the remission in patients with ulcerative colitis. However, the success of this method will be depended mainly on the composition of the donor microbiota, and therefore for more effective therapeutic results, it will be necessary to rationally design the method of FMT application and strictly control the microbial strains. It is also important to clarify the key mechanisms by which FMT has a positive effect on the course of the disease, as well as to clarify and thoroughly define the appropriateness of FMT administration given the patient's current stage of the disease.