

Влияние микробиома на метаболизм лекарств

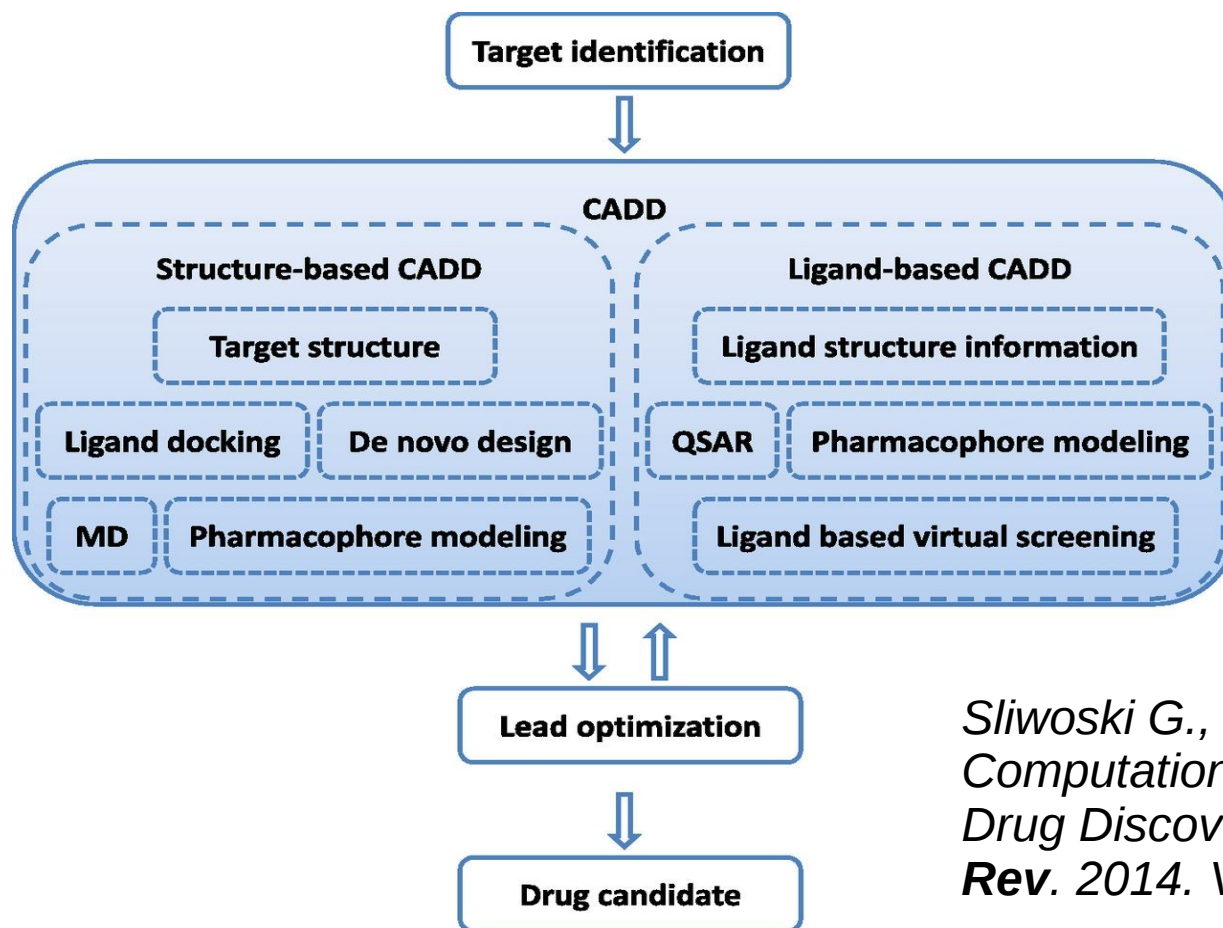
Беленикин М.С.

МФТИ

XXIV Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”
Симпозиум “Биоинформатика и компьютерное
конструирование лекарств”
11 апреля 2017 г, Москва

Компьютерный дизайн лекарственных препаратов

* Учет “внутренних” факторов (структуры лиганда и биомишени)



*Sliwoski G., et al.
Computational Methods in
Drug Discovery. **Pharmacol
Rev.** 2014. V.66. P.334.*

* Учет “внешних” факторов: ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)

* Учет дополнительных “внешних” факторов - ?

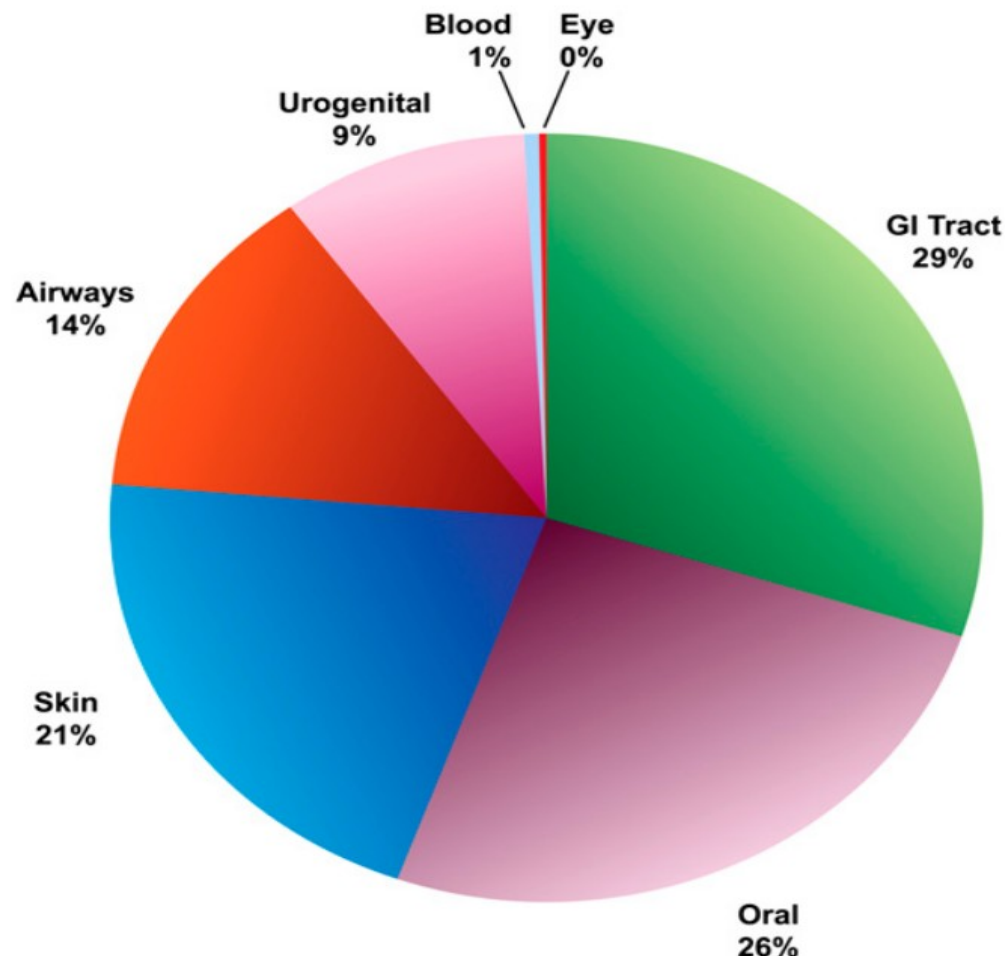
Проект Микробиом Человека (NIH Human Microbiome Project)



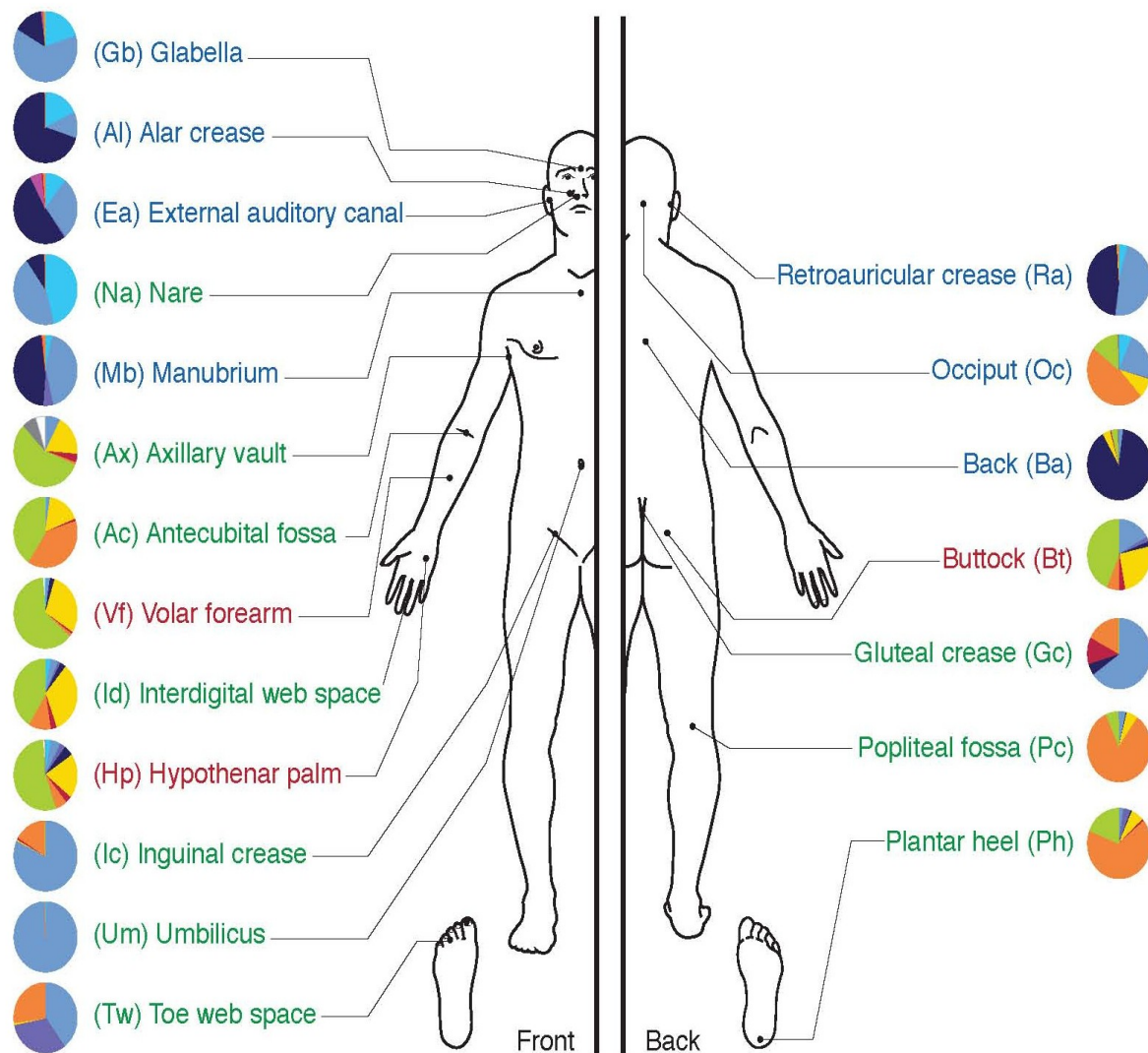
Цель проекта: использование информации о микробиоме для мониторинга и улучшения состояния здоровья человека

Предпосылки возникновения проекта: накопление данных о влиянии бактерий на здоровье человека

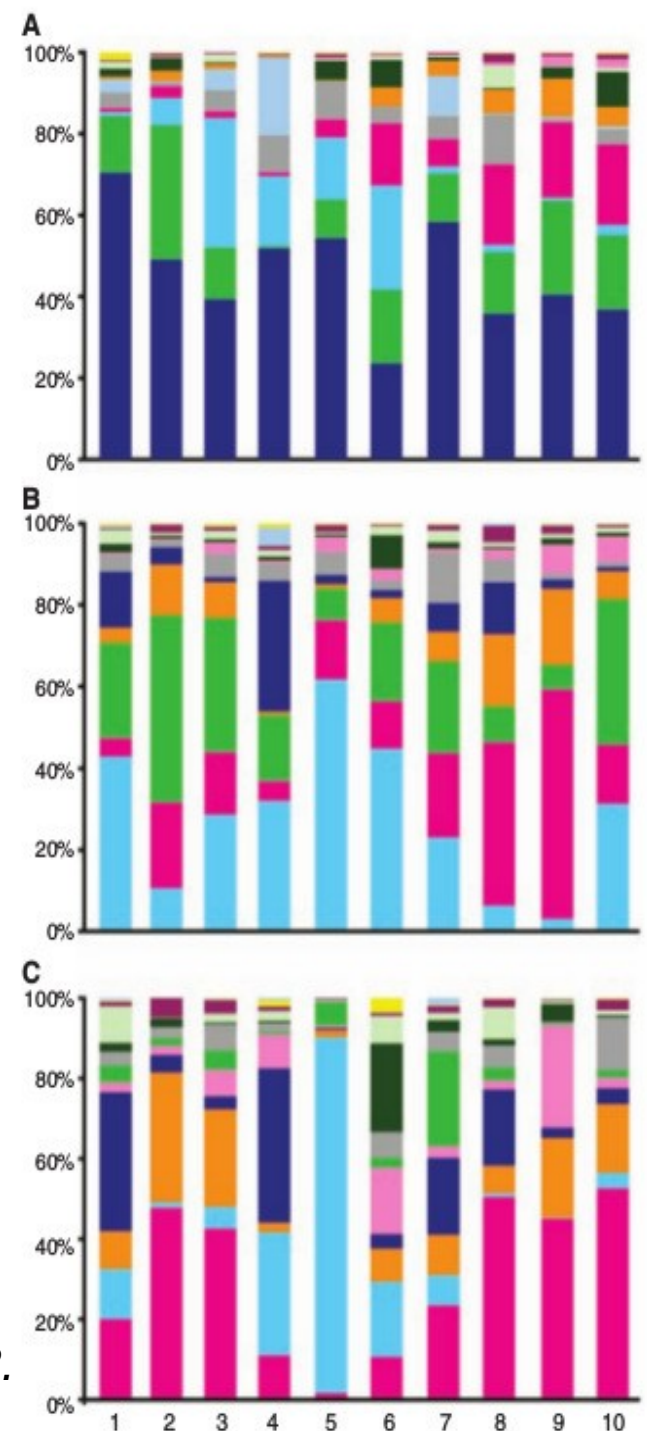
*The NIH HMP Working Group.
The NIH Human Microbiome Project. **Genome Research**.
2009. V.19. P.2317-2323.*



Разнообразие микробиотного состава на разных участках поверхности кожи человека

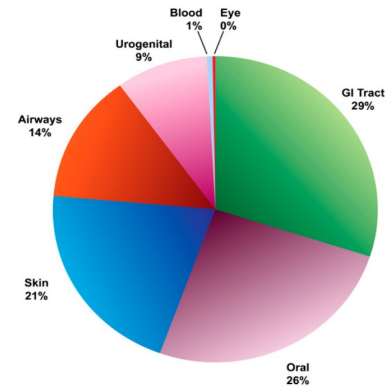


Grice E.A., et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. **Science**. 2009. V.324. P.1190-1192.



Микробиота кишечника человека

* Наибольшее влияние на здоровье человека и метаболизм лекарств



- * Огромное бактериальное разнообразие (~600-1000, по некоторым оценкам до ~10000)
- * Число разных генов в ~100 раз больше числа генов в геноме человека (организм человека = 20-25 тыс. белок-кодирующих генов человека + миллионы бактериальных генов)
- * Число микроорганизмов 10^{13} - 10^{14} [Gill S.R. et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. **Science**. 2006. V.312. P.1355-1359.]
- * Значительная часть бактерий некультивируема (не может быть изолирована)
- * Патогенные (условно патогенные) микроорганизмы сосуществуют с полезными
- * Соотношение и видовой состав микробиоты зависят от большого числа внутренних и внешних факторов
- * Общая масса всех микроорганизмов в человеке составляет ~1-3% массы тела человека
- * Из каждых 10 клеток тела человека собственно к человеку относится только 1

Микробиота кишечника человека



* ЖКТ – сложная система: большое число разно-функциональных отделов; отделы различаются бактериальным составом и локализацией бактерий

* Сложность соблюдения идентичности отбора нужных фракций биоматериала в разных исследованиях

* Функции нормальной микрофлоры ЖКТ:
обмен жиров, жирных и желчных кислот, билирубина;
водно-солевой и тепловой обмен;
участие в синтезе незаменимых аминокислот и ряда витаминов;
регуляция состояния слизистой кишечника, стимуляция перистальтики,
регуляция иммунитета (клеточный, гуморальный),
выведение токсинов и т.д.

Микробиота ЖКТ человека

* 2006 Корреляции микробиотного состава кишечника человека с ожирением (Ley RE, et al. *Human gut microbes associated with obesity*. **Nature**. 2006. V. 444. P.1022-3.)

* 2006 Оценка разнообразия микробиоты (Gill S.R. et al. *Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome*. **Science**. 2006. V.312. P.1355-1359.)

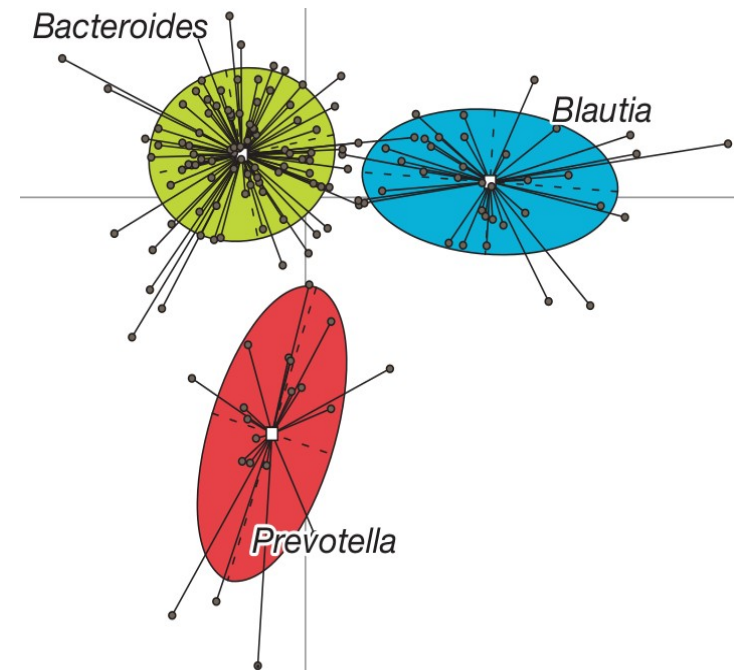
* 2010 Построение каталога из 3.3 млн бактериальных генов (Qin J. et al. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. **Nature**. 2010. V.464. P.59-65.)

* 2011 Концепция энтеротипов (Arumugam M. et al. *Enterotypes of the human gut microbiome*. **Nature**. 2011. V. 473. P.174-180.)

* 2012 Анализ бактериального состава кишечника 345 здоровых и больных китайцев => ~60000 маркеров, ассоциированных с СД2 типа (Qin J., et al. *A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes*. **Nature**. 2012. V.490. P.55-60.)

...

Энтеротипы



Arumugam M. et al. *Enterotypes of the human gut microbiome*. **Nature**. 2011. V. 473. P.174-180.

Связь микробиоты и здоровья человека

* Ключевой вопрос – как индивидуальные вариации числа бактерий влияют на возникновение и развитие болезней – остается открытым

* Воспаление ЖКТ (болезнь Крона). Микробиота как лекарство

** *Schaubeck M. et al. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. **Gut**. 2016. 65(2):225-37; Vermeire S. et al. Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. **J Crohns Colitis**. 2016. 10(4):387-94.*

* Взаимодействие с витаминами

** Влияние витамина D на микробиоту (полногеномный поиск ассоциаций [Wang J., et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. **Nature Genetics**. 2016. V.48. P.1396-1406.]

* Синтез жирных кислот

** Короткоцепочечные жирные кислоты вовлечены в большое число физиологических процессов и влияют на метаболизм [Morrison D.J. and Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut Microbes**. 2016. 7(3):189-200; Canfora E.E., et al. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. **Nat Rev Endocrinol**. 2015. 11. 577-591.]

Связь микробиоты и здоровья человека

Микробиота и болезнь Паркинсона

* Анализ микробиот здоровых и больных [Scheperjans F., et al. *Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. Mov Disord.* 2015. V.30. P.350-358.]:

** у больных отмечено снижение представленности *Prevotellaceae*

** наличие положительной связи между уровнем *Enterobacteriaceae* и тяжестью постуральной неустойчивости /затрудненности передвижения

Микробиота и болезнь Альцгеймера

* Результаты детальных исследований пока отсутствуют, но при СД2Т (фактор риска для развития болезни Альцгеймера) отмечены изменения состава микробиоты кишечника [He C., et al. *Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. Nutr Res.* 2015. 35. 361-367.]

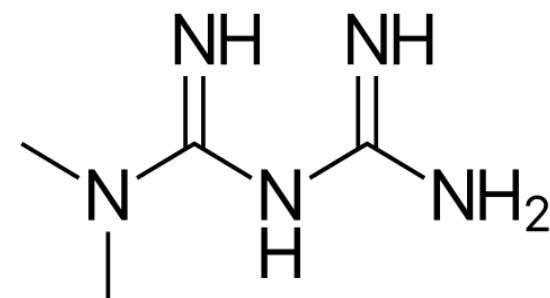
* Предварительные результаты исследований показали влияние микробиоты на амилоидные образования в мышинной модели болезни Альцгеймера [Harash T. et al. *Reduction of Alzheimer's disease beta-amyloid pathology in the absence of gut microbiota.* 2015. [arxiv.org](https://arxiv.org/abs/1508.04001)]

Микробиота и шизофрения

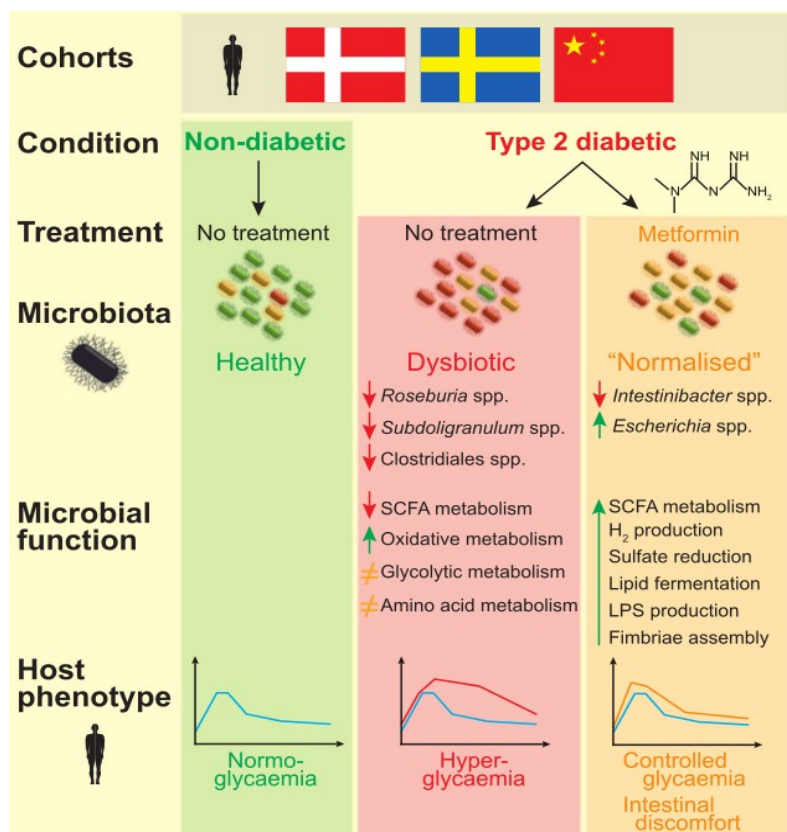
* Dinan T.G., et al. *Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? Mol Psychiatry.* 2014. 19. 1252-1257.

Воздействие на эндогенный синтез (ЖК)

- * Метформин – лекарство для лечения СД2 типа
 - * Точный механизм действия недостаточно изучен.
- При СД2 типа уменьшается представленность ряда бактерий и снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот => один из механизмов действия метформина - улучшение синтеза таких кислот [Forslund K., et al. *Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. Nature. 2015. V.528. P.262-266.*]



Метформин

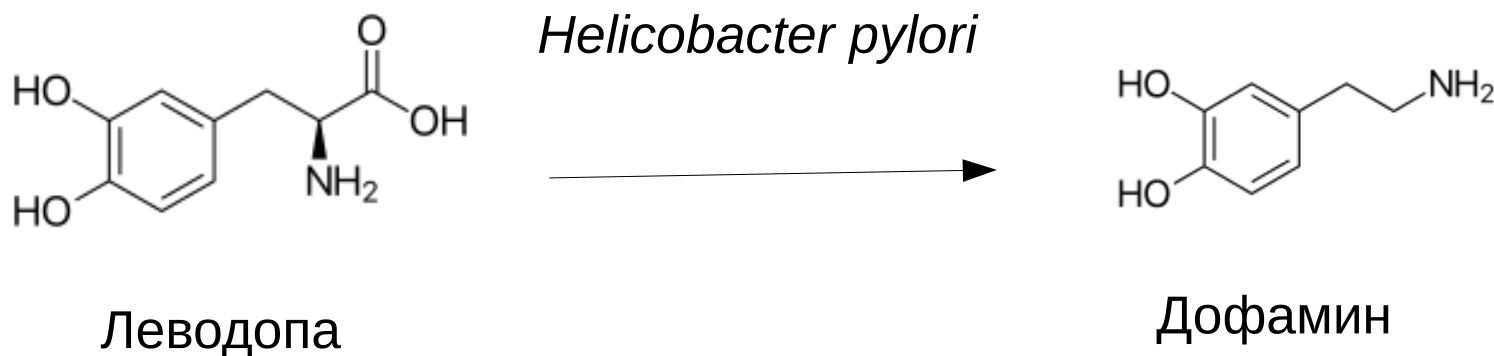


- * Исследование на мышах: метформин влияет на представленность бактерии *Akkermansia muciniphila* (влияет на гликемический контроль) [Shin N.R., et al. *An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. Gut. 2014. V.63. P.727-735.*]

- * Исследование на людях: изменения представленности *Akkermansia muciniphila* не обнаружено [Forslund K., et al. *Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. Nature. 2015. V.528. P.262-266.*]

Воздействия, приводящие к изменению биологической доступности лекарств

- * Пример: леводопа, лекарство для лечения болезни Паркинсона
- * дофамин плохо проникает через ГЭБ, леводопа - хорошо;
- * *Helicobacter pylori* усиливает трансформацию леводопа в дофамин в ЖКТ, что уменьшает или предотвращает поступление леводопы в мозг [Hashim H., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. **PLoS One**. 2014. 9(11):e112330.]



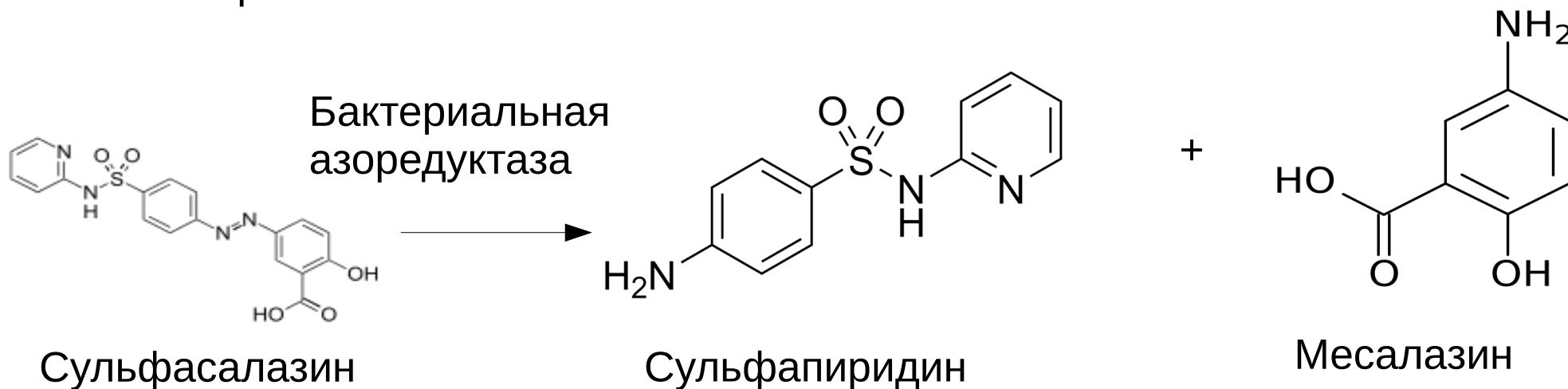
Активация (преобразование пролекарства в активную форму)

* пример: сульфасалазин, лекарство для лечения воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

* Бактериальная азоредуктаза микробиоты инициирует метаболизм сульфасалазина [Peppercorn M.A., Goldman P. *The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. J Pharmacol. Exp Ther.* 1972. V.181. P.555-562; Lee H.J. et al. *The influence of probiotic treatment on sulfasalazine metabolism in rat. Xenobiotica.* 2012. 42(8):791-797.]

* Сульфапиридин обладает высокой активностью и токсичностью, что ограничивает использование сульфасалазина

* Месалазин применяется для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона



Деактивация лекарства ферментами и физиологически-активными веществами, присутствующими в микробиоте

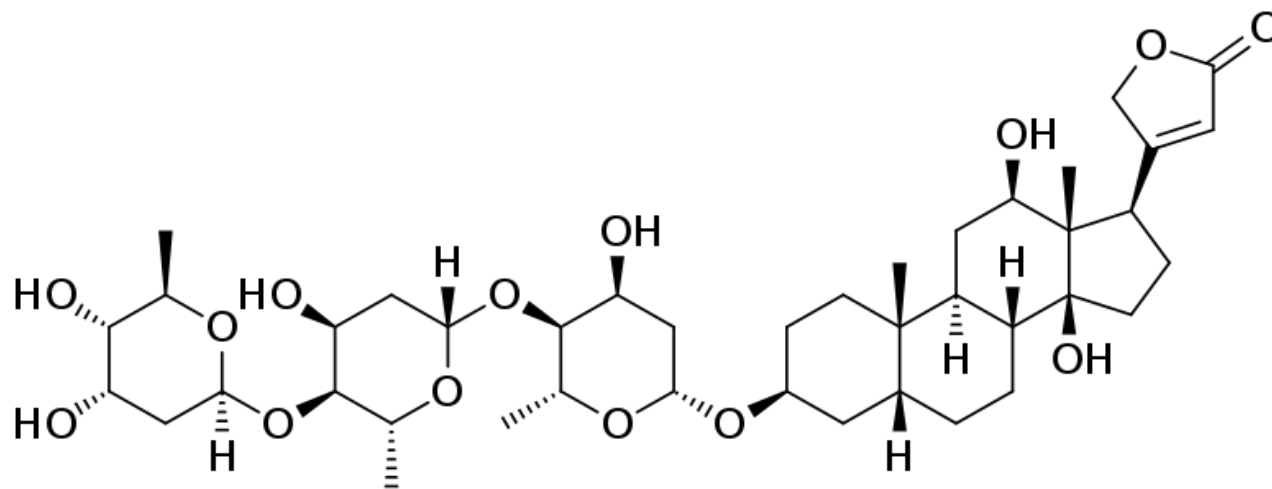
* Пример: сердечный гликозид дигоксин, кардиотоническое и антиаритмическое лекарственное средство

* Актинобактерия *Actinobacterium Eggerthella lenta* DSM2243 инактивирует дигоксин

** Saha J.R., et al. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut microbiota. **Science**. 1983. 220(4594):325-327.

** Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. **Science**. 2013. 341:295-298.

Дигоксин

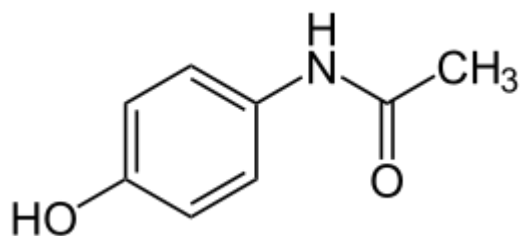


Изменение кинетики взаимодействия лекарства с ферментами (конкуренция за сайт связывания с метаболитами, продуцируемыми микробиотой)

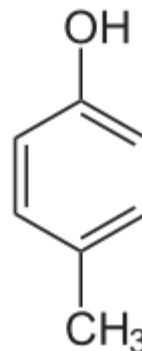
* Пример: анальгетик парацетамол

* Побочное действие: гепатотоксичное (наиболее часто связывают с приемом индукторов микросомальной ферментной системы печени (фенобарбитал, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды) или алкоголя)

* *Clostridium difficile* производит п-крезол, метаболизируемый печенью сходным с парацетамолом образом. При повышенном уровне бактериального п-крезола гепатотоксичный эффект возникает при более низких концентрациях парацетамола. [Clayton T.A., et al. *Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. PNAS USA* 2009. 106:14728-14733.]



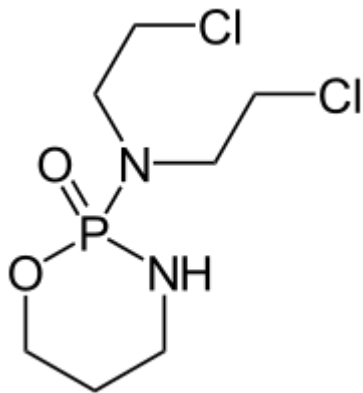
Парацетамол



Пара-крезол

Влияние микробиоты на эффективность действия лекарства через модуляцию иммунной системы

- * Влияние на эффективность химиотерапии рака путем модуляции воспалительных и иммунных реакций
- * Пример: противоопухолевый препарат циклофосфамид
- * Циклофосфамид изменяет состав кишечной микробиоты и увеличивает проницаемость кишечной стенки. Вследствие этого некоторые виды бактерий способны переместиться из кишечника в близлежащие лимфатические узлы, где они воздействуют на процессы созревания иммунных клеток (Т-клетки), с помощью которых и производится воздействие на опухоль [Viaud S., et al. *The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide*. **Science**. 2013. 342:971-976.]



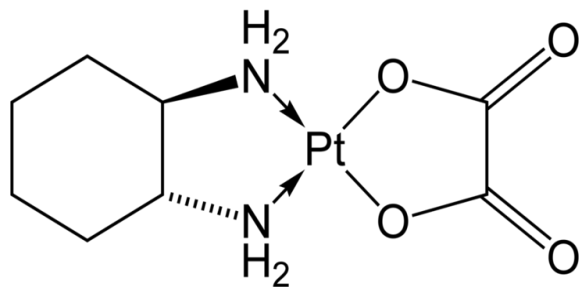
- * Циклофосфамид демонстрировал меньшую эффективность у мышей с недостаточной кишечной флорой или микробиота которых была нарушена приемом больших доз антибиотиков

Циклофосфамид

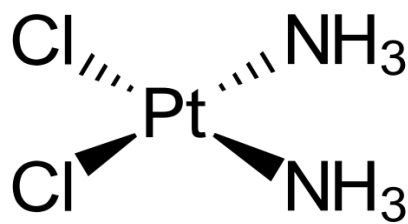
Влияние микробиоты на эффективность химиотерапии рака

* Пример: противоопухолевые препараты на основе платины

* Исследования на мышах: после лечения антибиотиками или при отсутствии микрофлоры кишечника, мыши не реагируют на прием препаратов на основе платины (оксалиплатин и цисплатин) или CpG-олигонуклеотидную иммунотерапию, в отличие от мышей с нормальной микробиотой [*Lida N., et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. **Science**. 2013. 342:967-970.*]



Оксалиплатин



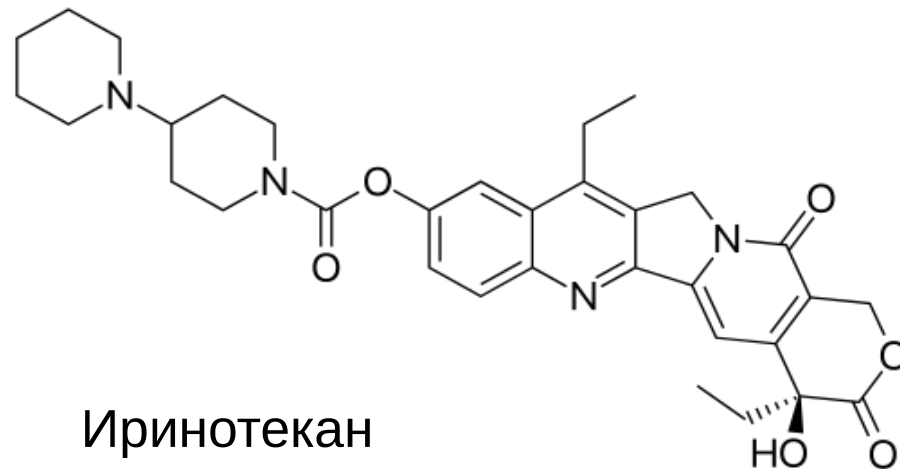
Цисплатин

* Перспективы:
потенциальная
возможность
повышения
эффективности
химиотерапии
через воздействие
на микробиоту

Влияние микробиоты на лекарство: воздействие на энтерогепатический цикл

- * Энтерогепатический цикл лекарственных средств - один из путей нейтрализации лекарств печенью
- * Воздействие на энтерогепатический цикл: фермент бета-глюкуронидаза, продуцируемый микробиотой расщепляет конъюгат глюкуроновой кислоты с инактивированным препаратом, что приводит к повторной нежелательной активации лекарства
- * Пример: противораковый препарат иринотекан. Побочный эффект – сильная диарея, вызванная реактивацией препарата. Побочный эффект может быть уменьшен приемом синтетического селективного ингибитора бактериальной бета-глюкуронидазы.

** *Wallace B.D. et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. **Science**. 2010. 330:831-835.*



Иринотекан

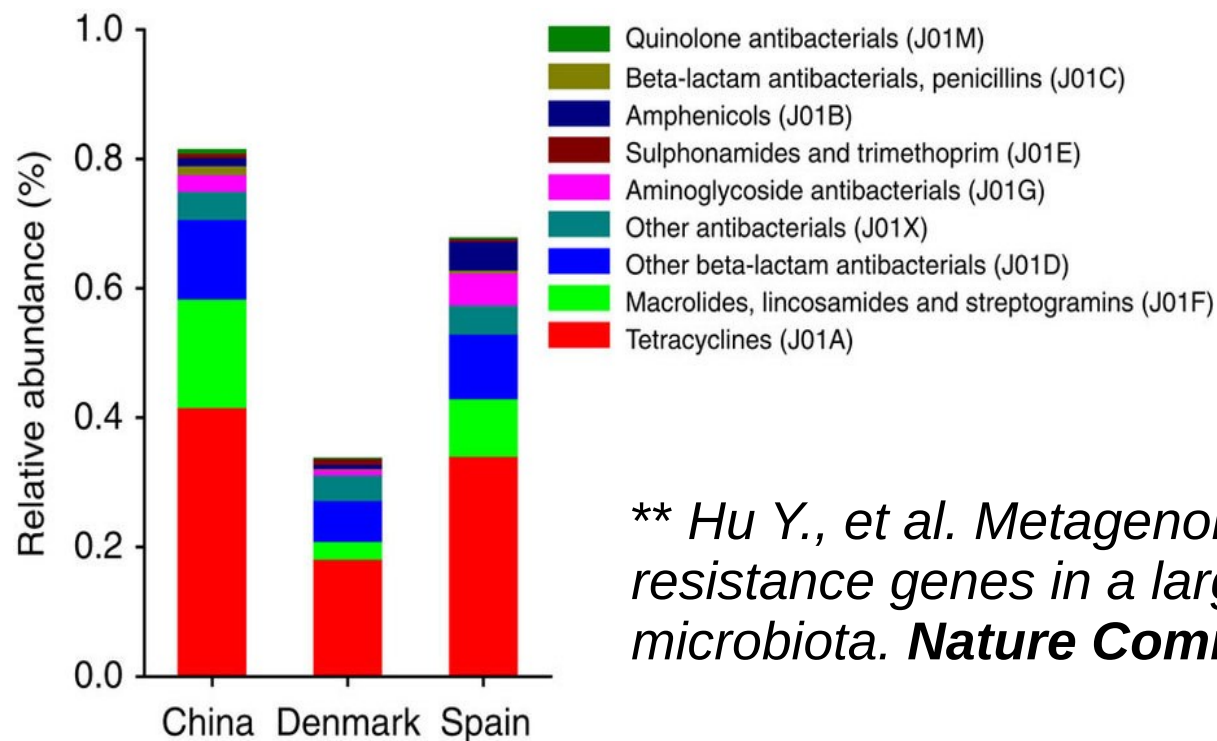
Влияние микробиоты на лекарство: резистентность к антибактериальным препаратам

* Причина: горизонтальный перенос генов резистентности к антибиотикам

** Goossens H., et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **Lancet**. 2005. V.365. P.579-587.

** Sommer M.O.A., et al. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. **Science**. 2009. V.325. P.1128-1131.

** Liu B., Pop M. ARDB-antibiotic resistance genes database. **Nucleic Acids Res.** 2009. V.37. D443-D447.



** Hu Y., et al. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. **Nature Communications**. 2013. 4. 2151.

Влияние микробиоты на лекарство: резистентность к антибактериальным препаратам

* Перспективные аналоги антибиотиков: бактериофаги, лантибиотики, бактериоцины, микроцины:

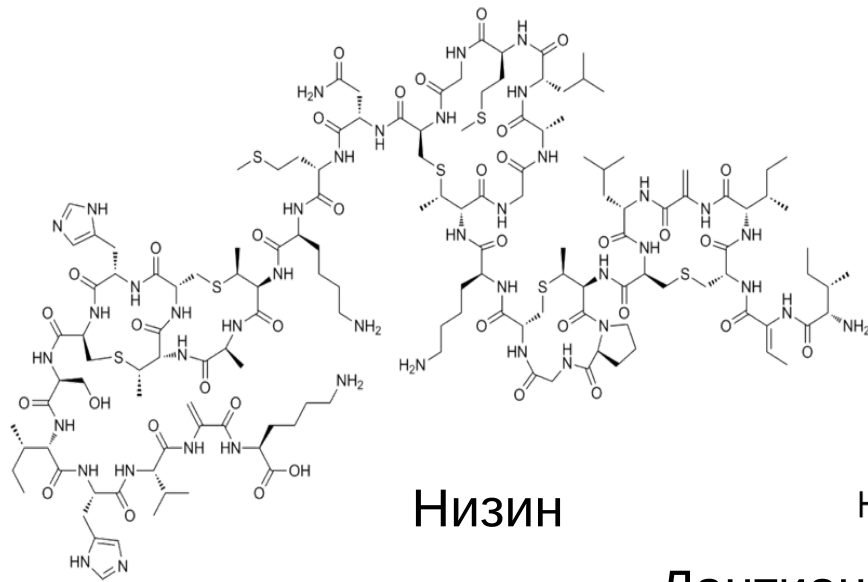
** Бактериоцины - белки, синтезируемые некоторыми видами бактерий; токсичны для клеток других штаммов этого же или близких видов бактерий

** Микроцины - низкомолекулярные бактериоцины

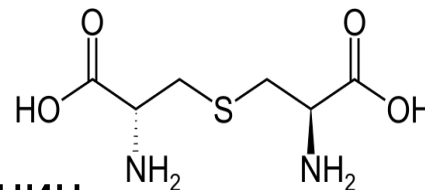
** Лантибиотики - бактериоцины широкого антимикробного спектра действия, содержащие лантионин (тиоэфирная аминокислота)

Тип А: низин, бизин, субтелин, эпидермин и др

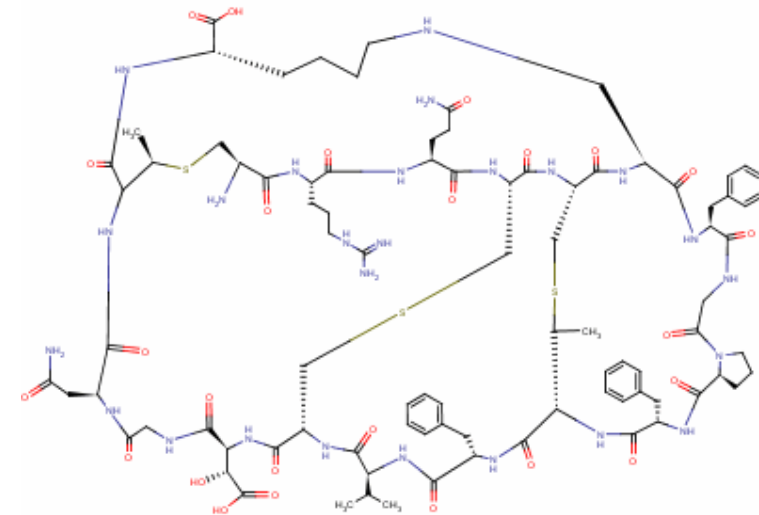
Тип В: мерсацидин, циннамицин, актагардин и др.



Низин



Лантионин



Циннамицин

Влияние микробиоты на лекарство



Выводы

- * Возрастает число данных о наличии связи между заболеваниями и изменением состава микробиоты
- * Бактериальные сообщества влияют на метаболизм лекарств
- * Лекарства влияют на состав бактериальных сообществ
- * В настоящее время известно о взаимодействии с микробиотой более чем 50 лекарственных препаратов
- * При проведении клинических испытаний и разработке лекарственных препаратов необходимо учитывать их потенциальное взаимодействие с бактериальными сообществами

Спасибо за внимание!

Вопросы?

genetics.npcmpd@gmail.com