Výskumníci objavili a konkrétne overili jeden z príkladov, kedy baktérie interferujú s liekmi, ktoré konzumujeme. Svoju pozornosť sústredili na liek L-dopa, ktorý sa používa pri liečbe Parkinsonovej choroby a zistili, že baktérie žijúce v čreve sú zodpovedné za degradáciu tohto lieku a zamýšľajú sa ako túto interferenciu zastaviť.

Pri trávení potravy naše telo nedokáže stráviť všetky látky a množstvo z nich je štiepených za pomoci mikroorganizmov, ktoré nám pomáhajú tráviť zvyšky nestráviteľných látok, ktoré potom dokážeme využiť aj my.

Takýto druh metabolizmu (za pomoci mikroorganizmov) môže mať aj negatívny dopad, o ktorom hovorí Maini Redkal v novej publikácii vo vedeckom časopis Science. V štúdii popisuje, že črevné mikroorganizmy dokážu rozkladať aj lieky, ktoré mnohokrát premenia na látky s nebezbečnými vedľajšími účinkami. V niektorých prípadoch liek ani nemusí dosiahnuť svoj cieľ. Môže sa stať toxickým a bude menej užitočným, hovorí Maini Rekdal.

Vo svojej štúdii opisujú konkrétny príklad, kde mikroorganizmy priamo zasahujú do zamýšľanej cesty lieku. Sústredili sa na liek L-dopa, ktorý sa používa na liečenie Parkinsonovej choroby a zistili, ktoré baktérie sú zodpovedné za degradáciu lieku a ako zastaviť túto interferenciu.

Parkinsonova choroba napáda nervové bunky v mozgu, ktoré produkujú dopamín. Bez nich potom telo trpí triaškami, svalovou rigiditou, problémy s rovnováhou a koordináciou. Liečivo L-dopa dodáva telu dopamín do mozgu a má za úlohu zmierniť symptómy tejto choroby a iba 1 – 5 % liečiva sa však dostáva naozaj do mozgu.

Toto číslo hovorí o účinnosti lieku a značne sa líši od pacienta k pacientovi. Od zavedenia L-dopa koncom 60-tych rokov vedci vedia, že enzýmy organizmu (ako nástroje biochemických reakcií) môžu liek L-dopa v črevách degradovať a zabrániť tak jeho ceste do mozgu. S týmto zistením, zaviedol farmaceutický priemysel do obehu nový liek, karbidopu, ktorý má za úlohu blokovať metabolizmus L-dopa. Celkovo sa tak zdalo, že nový liek funguje.

V tele je viacero metabolických dráh, ktoré ešte nie sú úplne pochopené a sú veľmi variabilné medzi jedincami. Liek je nielen, že menej účinný medzi jednotlivými pacientami, ale keď sa L-dopa transformuje na dopamín mimo mozgu, môže zlúčenina spôsobovať vedľajšie účinky, vrátane závažných gastro-intestinálnych ťažkostí a srdcovej aritmie. Čím menej sa dostane lieku do mozgu, tým silnejšie bývajú vedľajšie účinky.

Vedci sa domnievali, že za elimináciu L-dopa by mohli byť zodpovedné aj mikroorganizmy. Tento fakt podporujú aj štúdie, kde pri súčasnom užívaní L-dopa s antibiotikami sa odpoveď

pacienta na L-dopa zlepšuje. Vedci preto skúmali, aké mikroorganizmy sú zodpovedné za tento jav. Doposiaľ sa však nepodaril zistiť, ktoré baktérie sú za to zodpovedné.

Práve preto sa tím Balskus rozhodol tento jav preskúmať. Prvá stopa sa ukázala pri premene L-doda na dopamín. Hľadali, ktorý enzým dokáže uskutočniť túto premenu a zistili, že len málo enzýmov to dokáže. Vie sa, že tyrozín sa premieňa na molekulu podobnú L-dopa. Takúto premenu uskutočňuje *Lactobacillus brevis*, ktorý sa často vyskytuje v mlieku a dokáže utilizovať tyrozín a taktiež aj L-dopa.

Vedci s tímu Maini Rekdal lovili v databáze Human Microbiome Project a hľadali v génoch, ktoré črevné mikroorganizmy kódujú podobný enzým. Nakoniec našli viacero druhov, no najvýznamnejším, ktorý dokázal štiepiť všetky typa L-dopa bol *Enterococcus faecalis*. Bol to prvý dôkaz, že *E. faecalis* má metabolické dráhy na štiepenie L-dopa za pomoci enzýmu PLP = dependentná tyrozínová dekarboxyláza alebo TyrDC.

Aj keď bakteriálne a ľudské enzýmy majú rovnakú úlohu a spôsobujú obdobnú chemickú reakciu, bakteriálna vyzerá len predsa trochu inak. Vedci špekulovali, že už pri miernej odchýlke štruktúry látky môže byť interakcia bakteriálneho enzýmu s liekom neuskutočnená. To je predpoklad pre vhodnejší typ liečby, kde by bakteriálne enzýmy neštiepili liek pre Parkinsonovu chorobu predčasne.

Tím vedcov Balskusa objavili molekulu schopnú inhibovať bakteriálny enzým. Bola ňou molekula, ktorá dokázala vypnúť tento nežiaduci metabolizmus baktérií bez toho aby baktérie nejako poškodila. Maina Rekdal tvrdí, že táto látka zacieľuje neesenciálny enzým, ktorý nemá na život baktérií žiaden vplyv a práve tieto molekuly by mohli poskytnúť východiskový bod pre vývoj nových liekov pre zlepšenie terapie u pacientov s Parkinsonovou choronou.

V tomto bode sa tím vedcov pozastavil a hľadali bakteriálneho vinníka, ktorý zohráva úlohu pri štiepení už rozštiepeného (pomocou *E. faecalis*) L-dopa na dopamín. Hľadali baktériu, ktorá dopamín štiepi na meta-tyrozín. Prešli obrovský počet mikroorganizmov a nakoniec sa ju podarilo nájsť, bola ňou *Eggerthella lenta*. Práve táto baktéria dokáže štiepiť dopamín na meta-tyrozýn ako vedľajší produkt. Zistili, že táto biochemická reakcia je tak komplikovaná, že ju v dnešných časoch nie je možné robiť v laboratórnych podmienkach v skúmavke.

Meta-tyrozín môže viesť k rôznorodým škodlivým vedľajším účinkom. Je však potrebné urobiť viac výskumu, aby sa presne vedelo, aké účinky to sú. Ak však odhliadneme od účinkov na pacienta, zaujímavá je myšlienka vedcov, ktorí sa zaoberajú vážnejšími otázkami. Prečo by baktérie, ako *E. lenta* dokázala štiepiť dopamín na meta-tyzrozín, ten je predsa spojený

v prírode a u človeka s mozgom? Čo iné ešte dokážu črevné baktérie? A ako ovplyvňujú naše zdravie?

Všetky ich zistenia vedú k odpovedi, že črevné baktérie a iné mikroorganizmy môžu prispievať k dramatickej variabilite u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Takáto mikrobiálna interferencia však nemusí byť obmedzená iba na L-dopa spojenú s Parkinsonovou chorobou. Práve ich štúdia môže byť prvým krokom k odhaleniu ďalších možných interakcií mikroorganizmov a liečiv, ktoré pri rôznych chorobách používame.

Použitá literatúra:

Rekdal, V. M., Bess, E. N., Bisanz, J. E., Turnbaugh, P. J., & Balskus, E. P. (2019). Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*, *364*(6445), eaau6323. https://doi.org/10.1126/science.aau6323