

Gastroenterologia

LUTY 2024 | NUMER 8 | REPRINT Z CZASOPISMA „GASTROENTEROLOGIA”

Czasopismo przeznaczone dla profesjonalistów – osób posiadających formalne wykształcenie w odpowiedniej dziedzinie ochrony zdrowia lub medycyny



Pasteryzowana
Akkermansia muciniphila –
nowy postbiotyk w walce
z endotoksemią w zaburzeniach
metabolicznych

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* – nowy postbiotyk w walce z endotoksemią w zaburzeniach metabolicznych

Pasteurised *Akkermansia muciniphila* – a new postbiotic in the fight against endotoxemia in metabolic disorders

AUTORZY

**prof. dr hab. n. med Wojciech Marlicz¹, dr n. farm. Natasza Staniak²,
dr n. med. Igor Łoniewski³**

¹ Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Zakład Badań Biochemicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

STRESZCZENIE

Pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T należy do postbiotyków, stosunkowo nowej grupy produktów modulujących mikrobiotę i barierę jelitową. Działanie *A. muciniphila* Muc^T zależy głównie od białka Amuc_1100, które poprawia integralność bariery jelitowej i zmniejsza uogólnioną reakcję zapalną organizmu, która ma związek z zaburzeniami metabolicznymi oraz dysfunkcją osi mózgowo-jelitowej. W pracy omówiono rolę *A. muciniphila* Muc^T, jaką odgrywa u ludzi zdrowych oraz z zaburzeniami metabolicznymi, mechanizm działania oraz bezpieczeństwo stosowania postbiotyku na podstawie dostępnych wyników badań doświadczalnych i klinicznych.

ABSTRACT

Pasteurised *A. muciniphila* Muc^T is a postbiotic, new range of innovative products capable of modulating microbiota and intestinal barrier. The mechanism of action of *A. muciniphila* Muc^T is depended mainly on the function of Amuc_1100 protein, with potential to maintaining gut barrier integrity and suppressing systemic proinflammatory reaction associated with metabolic disorders and dysfunction of gut-brain axis. In this review the role of *A. muciniphila* Muc^T in healthy as well as in individuals with metabolic disorders has been presented. Moreover mechanism of *A. muciniphila* Muc^T action as well as safety of this postbiotic, based on available laboratory and clinical data were discussed.

SŁOWA KLUCZOWE

- postbiotyk
- mikrobiota
- bariera jelitowa
- otyłość
- zaburzenia metaboliczne
- *Akkermansia muciniphila*

KEYWORDS

- postbiotic
- microbiota
- gut barrier
- obesity
- metabolic disorders
- *Akkermansia muciniphila*

Choroby metaboliczne, takie jak otyłość, cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus* – T2DM), niealkoholowe stłuszczenie wątroby (ang. *metabolic dysfunction – associated fatty liver disease* – MAFLD) oraz choroby sercowo-naczyniowe (ang. *Cardio Vascular Disease* – CVD), są aktualnie jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego, stanowiąc poważne wyzwanie dla współczesnego systemu opieki zdrowotnej [1].

Mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w procesie fermentacji niestrawionych składników pokarmowych oraz stymulacji produkcji śluzu przez komórki nabłonka jelitowego. Ze względu na swoją unikatową funkcję często określana jest jako „organ” zaangażowany w procesy enzymatyczne, metaboliczne i immunologiczne. Szczególnie ważna jest jego rola w rozwoju i regulacji układów odpornościowego, nerwowego i dokrewnego człowieka. Jednak główną rolą mikrobioty jest pozyskiwanie energii pochodzącej z pokarmu.

Mikrobiota jelitowa może regulować metabolizm gospodarza poprzez następujące mechanizmy:

- wpływ na homeostazę i dojrzewanie układu odpornościowego,
- ochronę przed patogenami,
- regulację funkcji endokrynnych jelit i przekazywanie neuroendokrynnego,
- modulację homeostazy energetycznej organizmu,
- produkcję aktywnych metabolitów [2, 3].

Zmiany składu i metabolizmu mikrobioty jelitowej (nazywane popularnie, chociaż nie do końca prawidłowo – z powodu braku wzorca prawidłowej mikrobioty – dysbiozą) są ściśle związane z występowaniem chorób metabolicznych. Modulacja mikrobioty jelitowej stwarza szansę na korektę dysbiozy i poprawę funkcji metabolicznej przewodu pokarmowego w tych zaburzeniach. Prebiotyki, probiotyki, synbiotyki, antybiotyki oraz transplantacja mikrobioty jelitowej, a ostatnio postbiotyki, budzą dużą nadzieję zarówno wśród specjalistów zajmujących się leczeniem chorób metabolicznych, jak i pacjentów [2, 4, 5].

Spośród postbiotyków na szczególną uwagę zasługuje *Akkermansia muciniphila* Muc^T, która jest Gram-ujemną, ściśle beztlenową bakterią jelitową człowieka [6]. Postbiotyk zawierający pasteryzowaną *Akkermansia*

muciniphila Muc^T został wprowadzony na polski rynek w 2023 r., co wzbudziło duże zainteresowanie środowiska medycznego i dietetycznego. Dlatego niniejsze opracowanie jest ważne dla osób zajmujących się profesjonalnie nie tylko leczeniem otyłości i chorób metabolicznych, ponieważ wykorzystanie korzystnego wpływu pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T na parametry metaboliczne może przełożyć się na większą efektywność terapii tych schorzeń.

***Akkermansia muciniphila* u zdrowych ludzi**

W badaniu obejmującym 249 osób w różnym wieku *A. muciniphila* wykryto w próbkach kału u 16% jednodniowych niemowląt, 72% niemowląt w wieku 6 miesięcy, 90% dzieci w wieku 12 miesięcy, 90% u wszystkich badanych dorosłych oraz u 96% osób starszych. U osób dorosłych mediana liczebności wynosiła około 1×10^8 komórek *A. muciniphila* na gram kału [metoda – ilościowy *polymerase chain reaction* (PCR)] [7]. *A. muciniphila* stanowi ok. 1–3% mikroorganizmów jelitowych występujących u człowieka [8]. Analiza kału dużych zbiorów danych (N = 3948 badanych) wykazała, że rodzaj *Akkermansia* był obecny w 77,7% wszystkich badanych kohort i w 81,8% dwóch kohort populacji zachodnich [9]. Co ciekawe, u osób długowiecznych, szczególnie w wieku od 105 do 109 lat, liczebność *A. muciniphila* w jelicie jest szczególnie wysoka w porównaniu z innymi grupami wiekowymi, co sugeruje, że ten rodzaj bakterii może być markerem długowieczności [10].

***Akkermansia muciniphila* i choroby**

Liczebność *A. muciniphila* w jelitach jest większa u osób zdrowych niż u osób z rozpoznaną cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią i chorobami wątroby [11]. Stwierdzono, że liczebność *A. muciniphila* u osób z nadwagą i osób z otyłością była dodatnio skorelowana z korzystnymi parametrami metabolicznymi oraz lepszymi wynikami klinicznymi po zastosowaniu ograniczeń kalorycznych [12]. Na podstawie tych wyników rola i potencjalnie korzystny wpływ *A. muciniphila* na otyłość zostały zbadane poprzez podawanie tego szczepu w badaniach doświadczalnych i klinicznych. Everard i wsp. [13] jako pierwsi wykazali, że codzienne

podawanie żywych bakterii *A. muciniphila* Muc^T odwróciło zaburzenia metaboliczne wywołane dietą wysokotłuszczową u myszy, w tym przyrost masy tłuszczowej, endotoksemię metaboliczną, zapalenie tkanki tłuszczowej i insulinooporność. Co ważne, wyniki te zostały potwierdzone przez innych badaczy [14], o czym można przeczytać w dwóch przeglądach systematycznych opublikowanych w 2021 r. [15, 16]. We wszystkich badaniach dotyczących wpływu *A. muciniphila* na zdrowie bardzo ważną rolę odgrywa wpływ tej bakterii na barierę jelitową.

***Akkermansia muciniphila* i bariera jelitowa**

Bariera jelitowa (ang. *gut barrier*) jest dynamiczną strukturą przewodu pokarmowego i złożona jest z następujących elementów:

- zewnętrznej i wewnętrznej warstwy śluzu oraz mikrobioty jelitowej,
- komórek nabłonka jelitowego (ang. *gut epithelial cells*) połączonych złączami ścisłymi (ang. *tight junctions* – TJ),
- blaszki właściwej, w której znajdują się komórki nerwowe i immunologiczne.

Zaburzenia funkcji bariery jelitowej mają związek nie tylko z chorobami zapalnymi jelit, ale również ze schorzeniami wątroby oraz chorobami metabolicznymi [17]. *A. muciniphila* w znacznej mierze wpływa zarówno na integralność, jak i prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej.

Wykazano, że gatunek *A. muciniphila* rozkłada mucynę znajdującą się w warstwie śluzowej bariery, wykorzystując ją jako źródło węgla i azotu [6]. Mucyny są wysokocząsteczkowymi glikoproteinami [produkowanymi przez komórki kubkowe – inaczej komórki Gobleta jelit (ang. *Goblet cells*)], które stanowią o właściwościach barierowych śluzu. *A. muciniphila* jednocześnie stymuluje komórki Gobleta do produkcji mucyny.

Zarówno eksperymenty *in vivo*, jak i *in vitro* wykazały, że podwyższona ekspresja genu MUC2 po podaniu *A. muciniphila* odpowiada za korzystne zmiany morfologiczne śluzu i wzmacnia funkcję bariery śluzowej. Udowodniono również, że *A. muciniphila* zwiększa ekspresję białek TJ [18].

Modulacja mikrobioty jelitowej stwarza szansę na korektę dysbiozy i poprawę funkcji metabolicznej przewodu pokarmowego w tych zaburzeniach. Prebiotyki, probiotyki, synbiotyki, antybiotyki oraz transplantacja mikrobioty jelitowej, a ostatnio postbiotyki, budzą dużą nadzieję zarówno wśród specjalistów zajmujących się leczeniem chorób metabolicznych, jak i pacjentów.

Metaboliczna endotoksemia

Dysbioza, czyli zaburzenia składu i funkcji mikrobioty, sprzyja utracie integralności bariery jelitowej. W konsekwencji antygeny bakteryjne oraz endotoksyny uwalniane ze ścian bakterii tj. lipopolisacharydy (LPS), a także inne bakteryjne metabolity przedostają się przez barierę jelitową do krążenia wrotnego, wątroby oraz krążenia ogólnoustrojowego. Endotoksemia inicjuje przewlekły stan zapalny i indukuje wiele procesów o podłożu zapalnym w organizmie człowieka prowadzących do powikłań metabolicznych. Procesy metaboliczne indukowane przez mikrobiotę wpływają bezpośrednio na całkowitą masę ciała [19].

Szczególną uwagę należy zwrócić na konsekwencje endotoksenu metabolicznego w tkankach obwodowych, a mianowicie powstawanie środowiska zapalnego w trzewnej tkance tłuszczowej oraz rozwój insulinooporności. Występowanie endotoksenu u osób z rozpoznaną otyłością i zespołem metabolicznym zostało dość dobrze udokumentowane. W procesie tym biorą udział m.in. monocyty i makrofagi, które fagocytują jelitowe lipopolisacharydy (LPS), a następnie migrują do tkanek obwodowych, wywołując w nich stan zapalny oraz zmiany w syntezie adiponektyn i uwalnianiu leptyny i rezystyny. Przewlekłe mikrozapalenie wzmacnia insuli-

nooporność tkanek obwodowych, sprzyja zwiększonej produkcji insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-1 i IGF-2), które stymulują proliferację komórek, indukują apoptozę oraz wpływają na ekspresję białek regulujących cykl komórkowy [18, 20].

LPS prowadzi do przewlekłego uogólnionego zapalenia, oddziałuje niekorzystnie na metabolizm, wywołuje m.in. stłuszczenie wątroby oraz insulinoporność. Wszystkie powyższe procesy prowadzą do rozwoju i gromadzenia tkanki tłuszczowej. Endotoksemia istotnie wpływa na metabolizm i upośledza zużycie energii w organizmie, stymulując rozwój tkanki tłuszczowej [4].

Mikrobiota i metabolom

Jednymi z najważniejszych metabolitów bakterii jelitowych są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short chain fatty acids* – SCFA), które wywierają wielokierunkowy wpływ na organizm gospodarza. SCFA wpływają na metabolizm energii, lipidów, glukozy oraz cholesterolu i dodatkowo na procesy magazynowania tłuszczu w tkance tłuszczowej i funkcjonowania układu odpornościowego. Liczne badania wykazały, że osoby z nadwagą i otyłością mają zwiększone stężenie SCFA, chociaż nie zawsze jest to konsekwentnie w literaturze notowane. Mimo to suplementacja SCFA ma tendencję do zmniejszania masy ciała zarówno u ludzi, jak i u gryzoni, a także korzystnie wpływa na zmiany mikrobiomu jelitowego u myszy z otyłością wywołaną dietą [5].

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T

Izolacja szczepu Muc^T z ludzkiego kału oraz jego cechy morfologiczne, fizjologiczne i filogenetyczne zostały po raz pierwszy opisane przez Derrien i wsp. [6]. W licznych badaniach doświadczalnych wykazano korzystne działanie metaboliczne tej bakterii polegające na:

- poprawie funkcji bariery jelitowej,
- zmniejszeniu endotoksemii metabolicznej,
- zwiększeniu insulinowrażliwości, zmniejszeniu wątrobowego wytwarzania glukozy, zmniejszeniu stłuszczenia wątroby,
- zwiększeniu oksydacji lipidów i zapalenia w tkance tłuszczowej, zmniejszeniu masy tłuszczowej,
- zmniejszeniu stężenia cholesterolu w surowicy.

Pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie na parametry metaboliczne oraz masę ciała i można ją bezpiecznie stosować u osób powyżej 18. r.ż. z wyłączeniem kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Działanie *A. muciniphila* Muc^T zależy głównie od białka Amuc_1100, które poprawia integralność bariery jelitowej i zmniejsza uogólnioną reakcję zapalną organizmu, która jest ściśle związana z zaburzeniami metabolicznymi oraz dysfunkcją osi mózgowo-jelitowej.

Ze względu na nietrwałość tej bakterii wynikającą z jej beztlenowego charakteru, konieczność używania w hodowli składników pochodzenia zwierzęcego oraz niską wydajność hodowli, nie można było opracować odpowiedniego preparatu umożliwiającego jej stosowanie u ludzi. Pierwszym krokiem było zastosowanie do hodowli podłoża syntetycznego, a następnym pasteryzacja w temperaturze 70°C. Okazało się, że pasteryzacja *A. muciniphila* Muc^T wyhodowanej na podłożu syntetycznym zwiększyła jej możliwości ograniczenia rozwoju masy tłuszczowej, insulinoporności i dyslipidemii w modelach doświadczalnych [21–29]. Udowodniono również, że *A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie na metabolizm lipidów w wątrobie i zapobiega MAFLD u myszy poprzez regulację ekspresji genów zaangażowanych w syntezę lipidów oraz odpowiedź zapalną [30–32]. Ponadto zaobserwowano, że podawanie *A. muciniphila* Muc^T może korzystnie wpływać i spowalniać rozwój i przebieg miażdżycy [33], cukrzycy typu 1 (ang. *type 1 diabetes mellitus* – T1DM) [34] oraz zmniejszać nasilenie choroby zapalnej jelit, MAFLD, choroby nowotworowej związanej z zapaleniem okrężnicy i progerii u myszy [35].

Badanie kliniczne zatytułowane Microbes4U potwierdzające słuszość koncepcji (ang. *proof-of-concept*) dostarczyło istotnych informacji na temat wpływu pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T na parametry metaboliczne u ludzi [36]. Badanie przeprowadzono z udziałem ochotników z nadwagą/otyłością i insulinoopornością; 40 osób zostało włączonych do badania, a 32 je ukończyło. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i ocena parametrów metabolicznych (tj. insulinooporności, lipidogramu, trzewnej tkanki tłuszczowej i masy ciała). Drugorzędowymi punktami końcowymi były funkcja bariery jelitowej (tj. stężenia lipopolisacharydów w osoczu) oraz skład mikrobioty jelitowej. W tym jednośrodkowym badaniu wykazano, że codzienne, trwające przez 3 miesiące doustne przyjmowanie żywych lub pasteryzowanych bakterii *A. muciniphila* Muc^T w dawce dobowej 1×10^{10} CFU (jednostek tworzących kolonię), co odpowiada 3×10^{10} TFU (całkowitych jednostek fluorescencji), czyli dawce postbiotyku stosowanej w Sanprobi Premium, było bezpieczne i dobrze tolerowane. W porównaniu z placebo przyjmowanie pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T poprawiło wrażliwość na insulinę, zmniejszyło insulinemię i stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu. *A. muciniphila* Muc^T spowodowała zmniejszenie masy ciała (należy podkreślić, że badane osoby nie mogły modyfikować stylu życia ani diety), a także masy tłuszczowej i obwodu bioder w porównaniu z grupą placebo. Po trzech miesiącach suplementacji *A. muciniphila* Muc^T obserwowano zmniejszenie we krwi markerów dysfunkcji wątroby i stanu zapalnego, podczas gdy ogólna struktura mikrobiomu jelitowego nie uległa zmianie. Podsumowując, to badanie typu *proof-of-concept* pokazuje, że interwencja była bezpieczna i dobrze tolerowana oraz że suplementacja *A. muciniphila* Muc^T skutkuje poprawą parametrów metabolicznych. W celu dalszej oceny profilu bezpieczeństwa pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T przeprowadzono rzetelną, długoterminową ocenę toksykologiczną na szczurach. Wyniki pokazały, że 90-dniowa doustna suplementacja, nawet przy najwyższej badanej dawce ($9,6 \times 10^{10}$ *A. muciniphila* Muc^T/kg m.c.), nie powodowała działań niepożądanych, nie przekładała się na toksyczność przewlekłą i nie wykazała genotok-

Tab. 1. Charakterystyka postbiotyków [38]

Charakterystyka postbiotyków
Postbiotyk musi zawierać drobnoustroje, które zostały inaktywowane (zabite)
Inaktywacja musi być celowa, np. pasteryzacja
Oczyszczone metabolity mikrobiologiczne i szczepionki nie są postbiotykami
Postbiotyk nie musi pochodzić od probiotyku
Korzystny wpływ postbiotyku na zdrowie musi być potwierdzony badaniami klinicznymi
Miejsce działania postbiotyków nie jest ograniczone do jelit. Postbiotyki mogą być podawane na skórę i błony śluzowe, nie mogą być podawane w iniekcjach
W definicji postbiotyków zawarty jest wymóg, aby były one bezpieczne

syczności *in vitro*. Przewlekły stan zapalny jest czynnikiem patogenetycznym większości chorób człowieka. Obecnie prowadzone są kolejne badania kliniczne obejmujące zastosowanie *A. muciniphila* Muc^T u chorych z cukrzycą, otyłością, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, zespołem jelita nadwrażliwego i podanych immunoterapii [35, 37]. Poza tym autorzy tej publikacji realizują w ramach projektu IMMEDIATE (ang. *Imminent Disease Prediction and Prevention at the Environment Host Interface*) badanie interwencyjne z zastosowaniem pasteryzowanej *Akkermansia muciniphila* Muc^T w celu oceny wpływu przyjmowania tej bakterii na stan psychiczny pracowników służby zdrowia narażonych na przewlekły stres. Badanie to wytycza nowe kierunki zastosowania tej bakterii w profilaktyce zdrowotnej.

Mechanizm działania

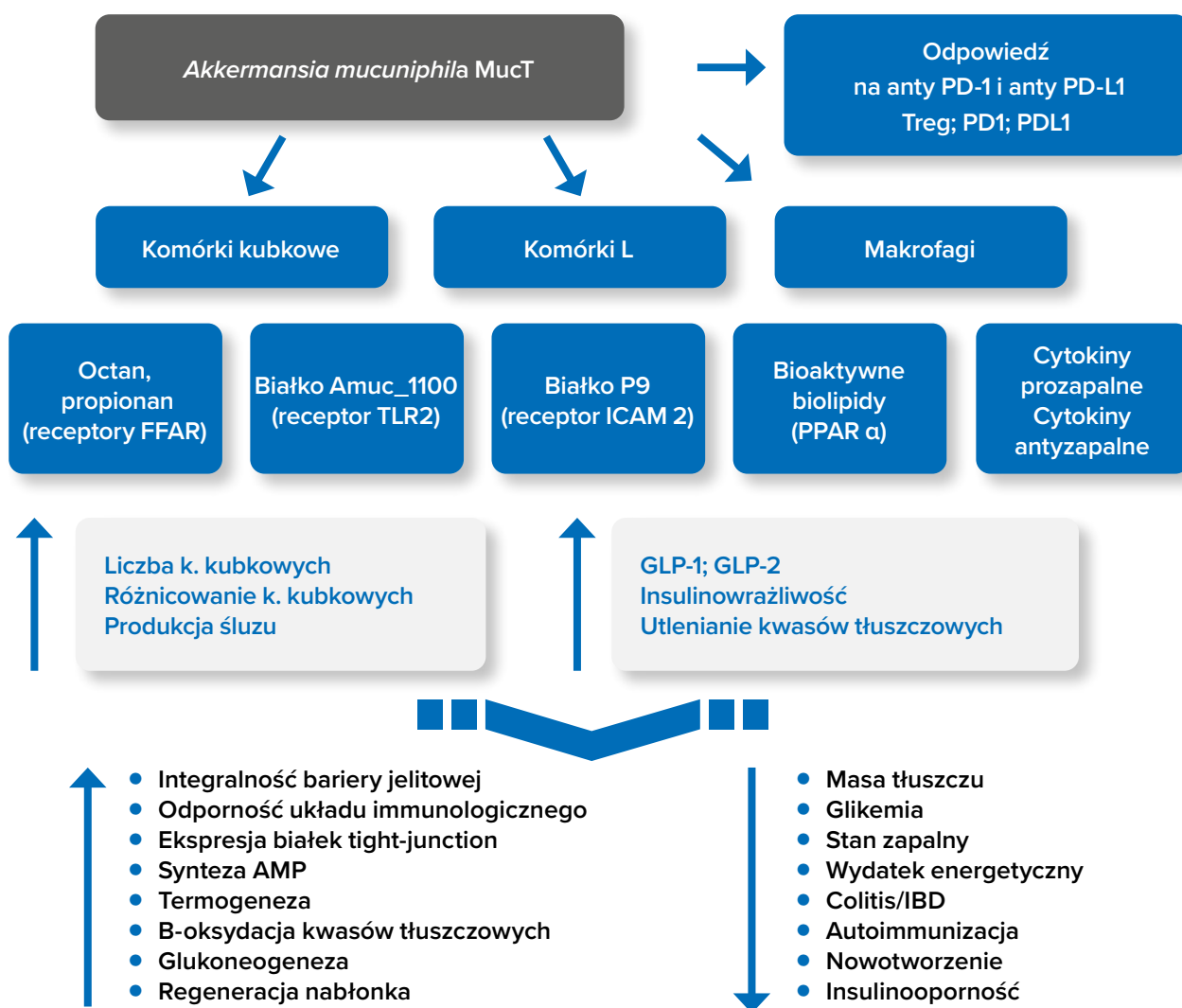
Pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T należy do postbiotyków, stosunkowo nowej grupy produktów modyfikujących mikrobiotę. Postbiotyki zawierają nieżywe drobnoustroje i/lub ich składniki, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie [38]. Cechy charakterystyczne postbiotyków przedstawiono w tab. 1. Należy pamiętać, że MUSZĄ one zawierać NIEŻYWE BAKTERIE,

czyli np. metabolity bakterii, takie jak kwas masłowy, nie są postbiotykami.

Na podstawie wyników uzyskanych w wielu badaniach doświadczalnych i obserwacji klinicznych wiadomo, że *A. muciniphila* działa poprzez syntetyzowane i wydzielane cząsteczki i/lub związki oraz te, które są obecne na zewnętrznej błonie bakterii [35]. Ponieważ wiele korzystnych efektów *A. muciniphila* Muc^T

jest mocniej wyrażonych przy zastosowaniu bakterii pasteryzowanych, można powiedzieć, że to składniki obecne na jej błonie zewnętrznej są głównie odpowiedzialne za korzystny efekt zdrowotny związany ze stosowaniem tej bakterii.

Jednakże precyzyjne określenie, które składniki i/lub metabolity *A. muciniphila* Muc^T są zaangażowane w interakcję z organizmem gospodarza, wymaga całej



Ryc. 1. Mechanizmy działania *Akkermansia muciniphila* [35]

FFAR – receptor wolnych kwasów tłuszczowych, TLR – receptor Toll-podobny, GLP – peptyd glukagonopodobny, PPAR – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów, ICAM – cząsteczki adhezji międzykomórkowej, Treg – limfocyty T regulatorowe, PD – receptor programowanej śmierci, IBD – nieswoiste zapalenia jelit, AMP – adenozymonofosforan

czas wyjaśnienia. Szczegółowy mechanizm działania żywej *A. muciniphila* jest przedstawiony na ryc. 1. Rycina ta uwzględnia także wpływ *A. muciniphila* na odpowiedź terapeutyczną u chorych leczonych immunoterapią z powodu nowotworów. Omówienie tego ciekawego, ale skomplikowanego i bardzo specjalistycznego tematu przekracza ramy tego opracowania. Pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T działa głównie poprzez białko Amuc_1100 obecne na jej błonie zewnętrznej.

Białko Amuc_1100

W 2017 r. Plovier i wsp. odkryli, że specyficzne białko obecne w błonie zewnętrznej *A. muciniphila*, określane jako Amuc_1100, odpowiada za korzystne działanie tej bakterii [22]. Nie wiadomo, czy wszystkie korzystne efekty *A. muciniphila* można przypisać Amuc_1100, ale jego synteza jest wystarczająco duża, aby wyjaśnić działanie tej bakterii w modelach przedklinicznych [39]. Co ważne, stwierdzono, że białko to pozostawało w swojej aktywnej konformacji w temperaturze stosowanej do pasteryzacji, uzasadniając, dlaczego pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T zachowała aktywność w badaniach prowadzonych u myszy i ludzi [22, 36]. Ponadto stwierdzono, że Amuc_1100 aktywuje receptory Toll-podobne 2 (ang. *Toll-like receptor 2* – TLR2) i samo jego podanie replikuje większość korzystnych efektów działania *A. muciniphila* Muc^T, w tym w specyficznych modelach chorobowych, np. w zapaleniu jelit i raku okrężnicy [22, 26, 40]. To odkrycie potwierdza, że pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T może nadal korzystnie wpływać na zdrowie gospodarza i przemawia przeciwko konieczności wydzielania metabolitów w celu uwarunkowania korzystnego działania tej bakterii. Żywa *A. muciniphila* produkuje SCFA – propionian, który aktywuje komórki L jelita i stymuluje syntezę peptydu 1 podobnego do glukagonu (GLP-1); podobne działanie wykazano dla białka P-9 produkowanego przez tę bakterię. Z kolei białko Amuc_1100 poprawia integralność bariery jelitowej i zmniejsza obciążenie działającym prozapalnie lipopolisacharydem [41]. Pasteryzowana *A. muciniphila* nie produkuje już P9 i SCFA, a więc za jej działanie odpowiada przede wszystkim Amuc_1100. Naukowcy zastanawiali

***A. muciniphila* Muc^T
nie powinna być postrzegana
jako lek, ale raczej jako naturalny
i komplementarny adiuwant,
który wspomaga zdrowie,
szczególnie metaboliczne,
i opóźnia rozwój zaburzeń
metabolicznych oraz ich
zdrowotnych następstw,
szczególnie jeśli będzie
stosowany w połączeniu
z innymi interwencjami
dotyczącymi stylu życia.**

się, w jaki sposób to białko wywołuje nie tylko obniżenie stanu zapalnego w organizmie, ale i spadek masy ciała i ilości tkanki tłuszczowej i obserwowany wzrost termogenezy. Poza poprawą integralności bariery jelitowej białko to zwiększa ilość komórek kubkowych produkujących śluz, który nie tylko chroni organizm przed patogenami, ale także poprawia perystaltykę jelit, co może tłumaczyć obserwowaną u pacjentów poprawę motoryki jelit i likwidowanie zaparć. Korzystny wpływ na perystaltykę może wynikać również ze wzrostu produkcji serotoniny pod wpływem tego białka [40, 42]. Pasteryzacja może zwiększać biodostępność Amuc_1100 poprzez wpływ na bakteryjne ładunki powierzchniowe, dodatkowo może zapobiec wytwarzaniu metabolitów lub czynników, które łagodzą jej korzystne działanie [43]. Warto dodać, że pasteryzowana *A. muciniphila* zawiera nie tylko Amuc_1100, ale też tzw. mikropęcherzyki (ang. *Microvesicles* – MV), które mogą przenosić Amuc_1100 przez barierę jelitową do tkanki tłuszczowej, co może zwiększać jej działanie. Co ciekawe, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe *A. muciniphila* najprawdopodobniej odpowiadają również za psychobiotyczne działania bakterii [44].

Najnowsze, opublikowane w 2023 r. badanie pokazało po raz pierwszy, że Amuc_1100 moduluje ekspresję genów zaangażowanych w gromadzenie lipidów

i dzięki temu hamuje lipogenezę w tkance tłuszczowej, ponadto zarówno *A. muciniphila*, jak i Amuc_1100 zmniejszyły ilość i wielkość adipocytów [45]. Badanie to wykazało również, że Amuc_1100 wykazuje zdolność do hamowania adipogenezy i akumulacji lipidów w preadipocytach w sposób zależny od dawki, a także nasila lipolizę oraz brunatnienie tkanki tłuszczowej i termogenezę. Choroba otyłościowa charakteryzuje się nieprawidłową akumulacją białych adipocytów i względną redukcją brunatnych w organizmie. Przekształcanie białych adipocytów w brunatne stwarza możliwość wytwarzania energii z jednoczesną utylizacją lipidów w procesie termogenezy. Amuc_1100 nie tylko reguluje geny preadipocytów związane z „brunatnieniem”, ale i promuje termogenezę przez aktywację termogeniny (ang. *uncouple protein 1* – UCP-1) – białka związanego z utlenianiem lipidów [45].

Akkermansia muciniphila – żywa i pasteryzowana

Jeśli więc przyjmiemy, że pasteryzacja zwiększa biodostępność Amuc_1100, nie dziwi nas, że w badaniu Depommier i wsp. [36] pasteryzowana *A. muciniphila* silniej niż żywa wpłynęła na ubytek masy ciała i tkanki tłuszczowej. Istotne jest również, że żywa *A. muciniphila* stymuluje produkcję śluzu przez komórki nabłonkowe w jelicie, ale jednocześnie żywi się mucyną zawartą w śluzie. Pasteryzowana bakteria również stymuluje produkcję śluzu, ale go nie degraduje,

więc wzrost ilości mucyny w śluzie może być większy niż w przypadku podawania żywej *A. muciniphila*.

Większa produkcja śluzu i mucyny przekłada się na właściwości bariery jelitowej i być może dlatego pasteryzowana *A. muciniphila* znacząco obniża obciążenie LPS, a w przypadku żywej *A. muciniphila* spadek ten nie był statystycznie istotny [36].

Gen kodujący Amuc_1100 został przeniesiony metodami inżynierii genetycznej do *Escherichia coli*, która dzięki ekspresji białka nabyła cechy podobne do *A. muciniphila* w odniesieniu do działania przeciwotyłościowego (odnotowano poprawę funkcji bariery jelitowej oraz spadek masy ciała badanych zwierząt) [46]. W badaniu tym wykazano również, że białko Amuc_1100 powoduje wzrost ilości żywej *A. muciniphila* w jelicie. Nie do końca wiadomo jak do tego dochodzi – być może zwiększona produkcja śluzu stwarza lepsze środowisko do namnażania się *Akkermansii* już bytującej w jelitach.

A. muciniphila Muc^T jest znanym, aczkolwiek nie tak znaczącym jak *Bacteroidetes* producentem propionianu. Propionian działa poprzez receptory FFAR3 i FFAR2 (GPR41 i GPR43) nabłonka jelitowego [47] oraz komórki Gobleta w błonie śluzowej jelit [48]. Mechanizm ten jest bez wątpienia bardzo ważny, ponieważ żywa *A. muciniphila* „rewanżuje” się w ten sposób gospodarzowi za „spożywanie” jego mucyny. Należy jednak pamiętać, że efekt ten nie występuje raczej w przypadku podawania pasteryzowanej, czyli inaktywowanej metabolicznie *A. muciniphila* Muc^T, która

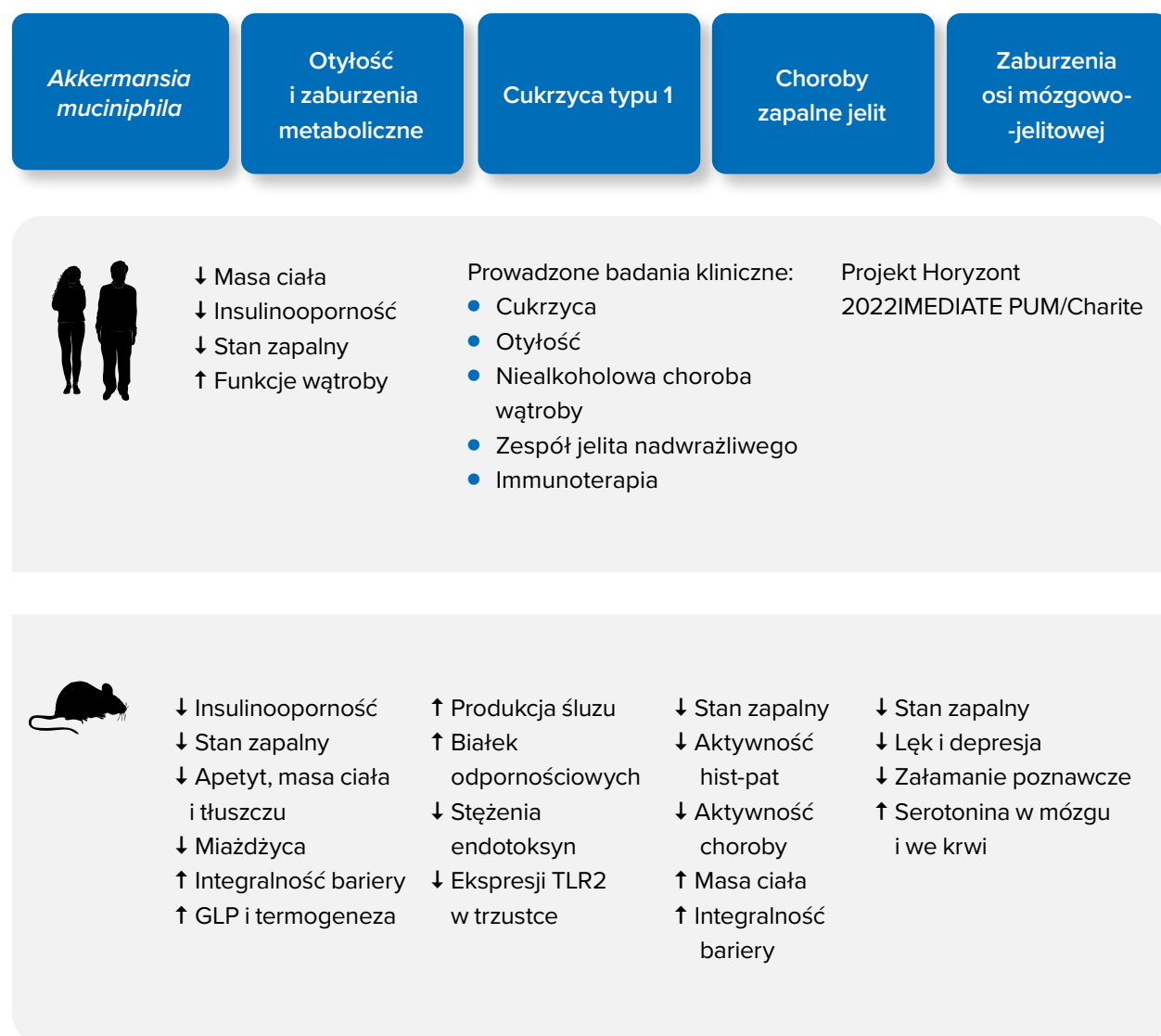
Tab. 2. Porównanie cech żywej i pasteryzowanej *A. muciniphila*. Opracowano na podstawie [36, 43]

Żywa <i>A. muciniphila</i>	Pasteryzowana <i>A. muciniphila</i>
stymuluje produkcję mucyny i degraduje mucynę	stymuluje produkcję mucyny
poprawia wrażliwość na insulinę	poprawia wrażliwość na insulinę i obniża stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu
spadek masy ciała o 0,8 kg i obwodu bioder o 1,71 vs. placebo	spadek masy ciała o 2,27 kg i obwodu bioder o 2,63 cm vs. placebo
wpływ na obciążenie LPS nieistotny statystycznie	zmniejsza obciążenie LPS (o 117,36%)
czynna metabolicznie – produkuje SCFA	zwiększa syntezę SCFA przez inne bakterie w jelitach
poprawia integralność bariery jelitowej	poprawia integralność bariery jelitowej

w ewidentny sposób wpływa korzystnie na metabolizm gospodarza, nie zwiększając wytwarzania propionianu [22]. Te obserwacje wskazują na potencjalny efekt synergistyczny pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T i diety, modyfikacji stylu życia oraz pre- i probiotyków, które zwiększają wytwarzanie SCFA w jelitach.

Co ciekawe, w jednym z przeprowadzonych badań wykazano, że pasteryzowana *A. muciniphila* jest w stanie zwiększać ilość wytwarzanych przez mikrobiotę SCFA [43]. W badaniu tym *A. muciniphila* pasteryzo-

wana była bardziej skuteczna niż żywa *Akkermansia* nie tylko w podnoszeniu stężenia SCFA, ale i działających przeciwstarzeniowo poliamin (takich jak spermidyna), 2-hydroksymaślanu, a także wielu kwasów żółciowych. Spermidyna poprawia funkcję bariery jelitowej i ma wyraźne działanie przeciwotyłościowe, przeciwcukrzycowe i przeciwnowotworowe. Spermidyna odpowiada także za procesy autofagii, czyli usuwania zmutowanych komórek. Jest także znany antyoksydantem o działaniu przeciwstarzenio-



Ryc. 2. Podsumowanie wyników badań w modelach zwierzęcych i u ludzi z żywą i pasteryzowaną *Akkermansia muciniphila* [35]

wym [49]. Z kolei 2-hydroksymaślan ma działanie przeciwnowotworowe. Co ciekawe, ilość 2-hydroksymaślanu zwiększa się w trakcie diety ketogenicznej, która znana jest ze swego działania przeciwstarzeniowego [43].

Różnice między efektami istotnymi z punktu widzenia wpływu na metabolizm bakterii żywej i pasteryzowanej przedstawiono w tab. 2.

Na ryc. 2 przedstawiono podsumowanie działania *A. muciniphila* na podstawie przeprowadzonych badań.

Bezpieczeństwo pasteryzowanej *Akkermansia muciniphila* Muc^T

W dniu 7 lipca 2021 r. Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. *European Food Safety Authorization* – EFSA) przyjął opinię naukową dotyczącą bezpieczeństwa pasteryzowanych *A. muciniphila* jako nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2015/2283 [50]. W swojej opinii naukowej, przygotowanej na podstawie szczegółowej dokumentacji doświadczalnej, toksykologicznej i klinicznej, EFSA stwierdził, że pasteryzowane bakterie *A. muciniphila* są bezpieczne w proponowanych warunkach stosowania dla wskazanych populacji docelowych i w dawkach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek/dzień. Opinia EFSA daje zatem wystarczające podstawy do stwierdzenia, że pasteryzowana *A. muciniphila* stosowana na poziomach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek/dzień w suplementach żywnościowych i w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego polecanej osobom dorosłym, z wyjątkiem kobiet w ciąży i karmiących piersią, spełnia wymogi dotyczące wprowadzania jej do obrotu zgodnie z art. 12 ust. 1 rozporządzenia (UE) 2015/2283 [50]. Dnia 8 lutego 2022 r. ukazało się rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/168 zezwalające na wprowadzenie na rynek pasteryzowanych *Akkermansia muciniphila* jako nowej żywności [51] zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 [50] oraz zmieniające rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 [52]. Te wszystkie formalne wymogi umożliwiły wprowadzenie na rynek polski produktu Sanprobi Premium w kwietniu 2023 r.

Termin „nowa żywność” odnosi się do żywności, która nie była spożywana na znaczną skalę w UE przed 15 maja 1997 r. Nowa żywność to ostatnio odkryte źródła żywności lub żywność nowo opracowana, innowacyjna, wyprodukowana za pomocą nowych technologii i procesów produkcyjnych oraz tradycyjnie spożywana poza UE, ale nie na jej terenie [53].

Wnioski

Wyniki badań przedklinicznych i toksykologicznych w połączeniu z wnioskami wynikającymi z badania Microbes4U umożliwiły przeprowadzenie skomplikowanej i bardzo wymagającej procedury, która doprowadziła do uznania przez EFSA pasteryzowanej formy *A. muciniphila* Muc^T jako nowej żywności. Pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie na parametry metaboliczne oraz masę ciała i można ją bezpiecznie stosować u osób powyżej 18. r.ż. z wyłączeniem kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Działanie *A. muciniphila* Muc^T zależy głównie od białka Amuc_1100, które poprawia integralność bariery jelitowej i zmniejsza uogólnioną reakcję zapalną organizmu, która jest ściśle związana z zaburzeniami metabolicznymi oraz dysfunkcją osi mózgowo-jelitowej. Jednakże w perspektywie komercjalizacji pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T nie powinna być postrzegana jako lek, ale raczej jako naturalny i komplementarny adiuwant, który wspomaga zdrowie, szczególnie metaboliczne, i opóźnia rozwój zaburzeń metabolicznych oraz ich zdrowotnych następstw, szczególnie jeśli będzie stosowany w połączeniu z innymi interwencjami dotyczącymi stylu życia. ■

Konflikt interesów: WM i IL są udziałowcami firmy produkującej probiotyki i prowadzącej badania mikrobiomu.

PIŚMIENNICTWO:

1. Vallis M. Quality of life and psychological well-being in obesity management: improving the odds of success by managing distress. *Int J Clin Pract* 2016; 70(3): 196–205.
2. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19(1): 55–71.
3. Hertli S, Zimmermann P. Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host. *Mol Microbiol*. 2022; 117(6): 1297–1307.

4. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022; 71(5): 1020–1032.
5. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr* 2017; 147(5): 727–745.
6. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 1469–76.
7. Collado MC, Derrien M, Isolauri E i wsp. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 7767–70.
8. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K i wsp. The Mucin Degradator *Akkermansia muciniphila* Is an Abundant Resident of the Human Intestinal Tract. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 1646–8.
9. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S i wsp. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016; 352: 560–4.
10. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S i wsp. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol* 2016; 26: 1480–5.
11. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 2018; 67(9): 1716–1725.
12. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J i wsp. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* BMJ Publishing Group 2016; 65: 426–36.
13. Everard A, Belzer C, Geurts L i wsp. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9066–71.
14. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y i wsp. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014; 63: 727–35.
15. Roshanravan N, Bastani S, Tutunchi H i wsp. A comprehensive systematic review of the effectiveness of *Akkermansia muciniphila*, a member of the gut microbiome, for the management of obesity and associated metabolic disorders. *Arch Physiol Biochem* 2021; 1–11.
16. Abuqwyder JN, Mauriello G, Altamimi M. *Akkermansia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: A Systematic Review. *Microorganisms* 2021; 9: 1098.
17. Khoshbin K, Camilleri M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319(5): G589–G608.
18. Li J, Yang G, Zhang Q i wsp. Function of *Akkermansia muciniphila* in type 2 diabetes and related diseases. *Front Microbiol* 2023; 14: 1172 400.
19. Hasani A, Ebrahimzadeh S, Hemmati F i wsp. Rola *Akkermansia muciniphila* w otyłości, cukrzycy i miażdżycy. *J Med Microbiol* 2021; 70(10).
20. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 159–65.
21. Jian H, Liu Y, Wang X i wsp. *Akkermansia muciniphila* as a Next-Generation Probiotic in Modulating Human Metabolic Homeostasis and Disease Progression: A Role Mediated by Gut-Liver-Brain Axes? *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3 900.
22. Plovier H, Everard A, Duart C i wsp. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107–13.
23. Sheng L, Jena PK, Liu H-X i wsp. Obesity treatment by epigallocatechin-3-gallate-regulated bile acid signaling and its enriched *Akkermansia muciniphila*. *FASEB J* 2018; 32: fj201800370R.
24. Depommier C, Van Hul M, Everard A i wsp. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes* 2020; 11: 1231–45.
25. Lawenius L, Scheffler JM, Gustafsson KL i wsp. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* protects from fat mass gain but not from bone loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318: E480–91.
26. Wang L, Tang L, Feng Y i wsp. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8+ T cells in mice. *Gut* 2020; 69: 1988–97.
27. Ashrafian F, Keshavarz Azizi Raftar S, Shahryari A i wsp. Comparative effects of alive and pasteurized *Akkermansia muciniphila* on normal diet-fed mice. *Sci Rep Nature Publishing Group* 2021; 11: 17 898.
28. Choi Y, Bose S, Seo J i wsp. Effects of Live and Pasteurized Forms of *Akkermansia* from the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation. *Microorganisms* 2021; 9: 2039.
29. Keshavarz Azizi Raftar S, Ashrafian F, Yadegar A i wsp. The Protective Effects of Live and Pasteurized *Akkermansia muciniphila* and Its Extracellular Vesicles against HFD/CCl4-Induced Liver Injury. *Microbiol Spectr* 2021; 9: e0048421.
30. Grander C, Adolph TE, Wieser V i wsp. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018; 67: 891–901.
31. Everard A, Plovier H, Rastelli M i wsp. Intestinal epithelial N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D links dietary fat to

- metabolic adaptations in obesity and steatosis. *Nat Commun* Nature Publishing Group 2019; 10: 457.
32. Kim S, Lee Y, Kim Y i wsp. *Akkermansia muciniphila* Prevents Fatty Liver Disease, Decreases Serum Triglycerides, and Maintains Gut Homeostasis. *Appl Environ Microbiol* 2020; 86: e03004–19.
 33. Li J, Lin S, Vanhoutte PM i wsp. *Akkermansia Muciniphila* Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation* 2016; 133: 2434–46.
 34. Fassatoui M, Lopez-Siles M, Díaz-Rizzolo DA i wsp. Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep* 2019; 39: BSR20182348.
 35. Cani PD, Depommier C, Derrien M i wsp. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 625–37.
 36. Depommier C, Everard A, Druart C i wsp. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019; 25: 1096–103.
 37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Akkermansia+muciniphila&cntry=&state=&city=&dist>
 38. Salminen S, Collado MC, Endo A i wsp. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* Nature Publishing Group; 2021; 18: 649–67.
 39. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianaro G i wsp. *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 8075–83.
 40. Wang J i wsp. The outer membrane protein Amuc_1100 of *Akkermansia muciniphila* promotes intestinal 5-HT biosynthesis and extracellular availability through TLR2 signalling. *Food Funct* 2021; 12(8): 3597–3610.
 41. Cani PD, Knauf C. A newly identified protein from *Akkermansia muciniphila* stimulates GLP-1 secretion. *Cell Metab* 2021; 33(6): 1073–1075.
 42. Ottman N i wsp. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173004.
 43. Grajeda-Iglesias C i wsp. Oral administration of *Akkermansia muciniphila* elevates systemic antiaging and anticancer metabolites. *Aging (Albany NY)* 2021; 13(5): 6375–6405.
 44. Bleibel L, Dziomba S, Waleron KF i wsp. Deciphering probiotics' mechanism of action: bacterial extracellular vesicles in the spotlight. *Front Microbiol* 2023; 14: 1211447.
 45. Zheng X i wsp. Membrane Protein Amuc_1100 Derived from *Akkermansia muciniphila* Facilitates Lipolysis and Browning via Activating the AC3/PKA/HSL Pathway. *Microbiol Spectr* 2023; 11(2): e0432322.
 46. Dong X i wsp. Prokaryotic expression of Amuc_1100 protein and its effects on high-fat diet rats combined streptozotocin injection. *Wei Sheng Yan Jiu* 2020; 49(5): 785–822.
 47. Lukovac S, Belzer C, Pellis L i wsp. Differential Modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of Host Peripheral Lipid Metabolism and Histone Acetylation in Mouse Gut Organoids. *mBio. American Society for Microbiology* 2014; 5: e01438–14.
 48. Arpaia N, Campbell C, Fan X i wsp. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature. Nature Publishing Group* 2013; 504: 451–5.
 49. Ma L, Ni Y, Wang Z i wsp. Spermidine improves gut barrier integrity and gut microbiota function in diet-induced obese mice. *Gut Microbes* 2020; 12(1): 1–19.
 50. Safety of pasteurized *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283 | EFSA [Internet]. 2021 [cytowane 9 kwiecień 2023]. Pobrano z: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6780>.
 51. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/168 z dnia 8 lutego 2022 r. zezwalające na wprowadzenie na rynek pasteryzowanych *Akkermansia muciniphila* jako nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 oraz zmieniające rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 (Tekst mający znaczenie dla EOG) [Internet]. OJ L luty 8, 2022. Pobrano z: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/168/oj/pol.
 52. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 z dnia 20 grudnia 2017 r. ustanawiające unijny wykaz nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 w sprawie nowej żywności (Tekst mający znaczenie dla EOG.) [Internet]. OJ L grudz 20, 2017. Pobrano z: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj/pol.
 53. Dyrekcja Generalna ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności (Komisja Europejska). Nowa żywność [Internet]. LU: Urząd Publikacji Unii Europejskiej; 2016 [cytowane 9 kwiecień 2023]. Pobrano z: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/918200>.

Nowoczesny postbiotyk

pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*
- bakteria z talią osy

Postbiotyk to preparat zawierający nieżywe (np. pasteryzowane) drobnoustroje i/lub ich składniki, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie.

SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company™ zawiera pasteryzowaną bakterię *Akkermansia muciniphila* Muc^T, która uzupełnia codzienną dietę o składniki mikrobioty jelitowej człowieka.



suplement diety



Produkt bez
glutenu



Produkt bez
laktozy



Produkt bez
glukozy



Produkt bez
kazeiny



Produkt bez
β-laktoglobuliny



Produkt bez
GMO



Produkt
wegański

