proLékaře.cz | 5.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2019141

Roztroušená skleróza mozkomíšní, úloha střevní mikrobioty v poškozujícím zánětu

Multiple sclerosis and the role of gut microbiota during a harmful inflammatory response

Souhrn

Většina tělních oddílů, především trávicí trakt, kůže, dýchací, rozmnožovací a močová soustava, je za normálních okolností osídlena složitými mikrobiálními společenstvími, která označujeme jako mikrobiota. Nejvíce informací máme o mikrobiotě osídlující trávicí trubici. Osídlovací vzory v trávicí trubici získáváme v časném období života, především kojeneckém, a udržujeme si je za normálních podmínek po zbytek života. Fyziologická střevní mikrobiota určuje individuální charakteristiky slizniční a systémové imunity. Narušení střevní mikrobioty vede k tzv. dysbióze s rozsáhlými negativními dopady na fyziologii člověka. Nově jsou prokazovány zásadní souvislosti mezi střevní mikrobiotou a CNS. Zatímco normální osídlovací vzory podporují optimální vývoj mozkových struktur, zajišťují pro ně z části energii a působí homeostaticky na zánětlivé procesy, dysbióza má za následek abnormální polarizaci T lymfocytárních subsetů. Výsledkem je rozvoj a postup poškozujícího zánětu, který může být součástí patofyziologických procesů vedoucích k RS. Střevní mikrobiota může být pozitivně ovlivněna prostřednictvím stravy bohaté na prebiotické oligosacharidy, probiotika a postbiotika. Touto cestou lze ovlivnit poškozující zánět u nemocných s RS, jak je prokázáno na zvířecích modelech. Výsledky klinických pokusů, které mají ověřit význam transplantace fekální mikrobioty u nemocných s RS, lze očekávat v blízké budoucnosti.

Abstract

Majority of body compartments, especially the gut, skin, respiratory and genitourinary tracts, is normally inhabited by highly complex microbial populations designated as microbiota. Gut microbiota is the best studied so far. Colonisation patterns of gut microbiota which are acquired early during ontogeny, especially during the infant's age, are normally maintained for life. Both mucosal and systemic immunity, which are highly individualized, are determined by physiological gut microbiota. Dysbiosis which is disturbed gut microbiota is followed by extensive negative impacts on human physiology. Recently, substantial links between gut microbiota and CNS were found. Whereas physiological colonisation patterns are supporting optimal development of brain structures by providing them with some energy and homeostatic regulations on inflammatory processes, dysbiotic microbiota results in abnormal functional polarisation of T cell subsets. The result is the initiation and the progression of a harmful inflammatory response which might be a part of the pathophysiological processes leading to the development of MS. Gut microbiota could be positively modulated via optimal nutrition rich in prebiotic oligosaccharides, probiotics, and postbiotics. The optimalisation of nutrition can influence harmful inflammation in MS patients as evidenced in some animal models. Clinical trials to evaluate the efficacy of fecal microbiota transplantation in MS patients can be expected in the near future.

Práce byla podpořena projektem Progres LF UK Hradec Králové Q40/10.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Krejsek
Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

✉
prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.krejsek@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 1. 10. 2018
Přijato do tisku: 12. 2. 2019

Klíčová slova
roztroušená skleróza – střevní mikrobiota – komunikace – poškozující zánět – modulace

Key words
multiple sclerosis – gut microbiota – communication – harmful inflammation – modulation

Úvod

V posledních zhruba 5–7 letech jsme svědky mimořádného zájmu o studium mikrobioty u člověka. Označení mikrobiota používáme na místo původního termínu přirozená mikroflóra. Termín mikrobiota je komplexnější a lépe vystihuje podstatu tohoto pojmu. Počet studií, které se zabývají mikrobiálním osídlením různých tělních kompartmentů ve zdraví i v nemoci, rychle přibývá. Bez nadsázky lze říci, že to je v současné době jedna z nejaktivnějších oblastí výzkumu v celé biomedicíně [1].

proLékaře.cz | 5.5.2024

Zájem o studium přirozeného mikrobiálního osídlení vychází z několika příčin. Jistě velmi podstatné jsou rozvoj, rozšíření a zlevnění nových molekulárně biologických technik, které přinášejí zcela nový vhled do této problematiky, pokud je porovnáme s klasickými kultivačními přístupy. Obrovské množství dat, která jsou molekulárně biologickými analýzami získávána, vyžaduje pro vyhodnocení využití pokročilých postupů bioinformatiky. Jenom tak lze získaná data alespoň z části smysluplně interpretovat [2].

Důvodů, proč v současnosti prožíváme tak zásadní zájem o studium přirozeného osídlení člověka ve zdraví i nemoci, je jistě ještě mnoho. Podtrhneme především skutečnost, že pro mnohé patofyziologické procesy jsme neměli až dosud dostatečné vysvětlení. Šlo především o poznání zánětlivé reakce, která je základem obranného i poškozujícího zánětu a je významně určována individuálními charakteristikami každého člověka. Zde nám chyběly informace, proč ve zdánlivě stejných situacích je zánětlivá reakce u jednotlivých lidí odlišná. Postupně získáváme informace o zásadní úloze fyziologického osídlení člověka na jeho individuální imunitní reaktivitu. Zatím lze konstatovat, že nejvíce poznatků v tomto ohledu máme o přirozeném osídlení trávicí trubice a její ontogenetické dynamice, která je zásadně určena kojením mateřským mlékem. Jsou k dispozici doklady, že kojení, pravděpodobně cestou modulace střevní mikrobioty, se podílí na ontogenetickém programování jedince a chrání před rozvojem procesů, které mohou ústit až v rozvoj imunopatologických onemocnění [3]. Informace o úloze mikrobioty v jiných tělních oddílech jsou v porovnání s trávicím traktem velmi omezené. Je doloženo, že abnormity v kvalitativním i kvantitativním složení střevní mikrobioty jsou příčinou abnormálních funkcí střevní sliznice ve smyslu snížení bariérových funkcí a obrany vůči patogenním mikroorganizmům celkově. Jsou odpovědny za zesílenou prostupnost střevní sliznice, která umožní prostup potenciálně prozánětlivých působků do systémové cirkulace. Tyto prozánětlivé působky, a v některých případech i celé mikroorganizmy, ovlivňují různé cílové orgány vč. CNS. Vedou k povšechnému prozánětlivému nastavení jedince se všemi negativními důsledky metabolickými, imunitními a zánětlivými. Studiem zvířecích modelů některých onemocnění, vč. neurologických a psychiatrických nemocí, je prokazováno, že střevní mikrobiota je v příčinné souvislosti s těmito chorobnými stavy. Ovlivněním střevní mikrobioty výživou lze pozitivně zasáhnout do některých patologií [4].

Je pochopitelné, že pro člověka je zatím hledání kauzálních souvislostí mikrobiálního osídlení a určitých patologických stavů velmi problematické. Zatím jsme na úrovni popisných studií, které ukazují na abnormity v kvalitativním i kvantitativním složení střevní mikrobioty při porovnání zdravých lidí a nemocných, např. s RS mozkomíšní, s některými neuropsychiatrickými onemocněními, autizmem, a dokonce i s onemocněním, jakým je náhlá CMP. Smyslem studia mikrobiálního osídlení ve vztahu k různým onemocněním je optimálně nalézt abnormity v mikrobiálním osídlení, zatím především střeva, které by predikovaly rozvoj dané patologie [5]. Zde by bylo žádoucí vhodným zásahem vedoucím k normalizaci mikrobioty u daného člověka zvrátit patogenetické procesy. U osob s projevy neurologických onemocnění se hledají cesty, jak ovlivnit narušenou mikrobiotu s cílem pozitivně zasáhnout do vývoje nemoci. Je nepochybné, že tyto cíle nebude jednoduché splnit. S ohledem na mimořádnou komplexnost interakcí mezi člověkem, přirozenou mikrobiotou a mikrobiálním světem, který nás obklopuje, bude ještě zapotřebí mnoho kvalitních a dobře konstruovaných studií, které by však ve výsledku měly být pro lidstvo prospěšné. Lze totiž konstatovat, že kontakt s mikrobiálním světem je pro lidstvo evolučně zásadně významný. Ztráta, omezení nebo modifikace vztahů mezi člověkem a mikrobiálním světem na individuální i populační úrovni jsou nepochybně z evolučního pohledu pro člověka škodlivé. Díky pokroku medicíny, především cestou aktivní imunizace a antibakteriální léčby, jsme podstatně omezili selekční tlak patogenních mikroorganizmů na lidstvo, což je nepochybně příznivé a pozitivní. Bohužel cenou za to jsou již zmíněné ztráty přirozeného kontaktu s mikrobiálním světem, které mohou být, podle současného názoru, příčinou vzrůstající incidence a prevalence celé řady nemocí, především imunopatologických, ale i tzv. civilizačních, které na první pohled s mikrobiálním světem vůbec nesouvisejí [6].

Mikrobiota – základní pojmy

Obrazně řečeno, člověk není na život „sám". Je jasně prokázáno, že v genomu člověka se nacházejí sekvence, které vykazují homologii s virovou nebo bakteriální genetickou informací. Některé z nich mají zásadní význam pro životní funkce člověka. Příkladem by mohla být sekvence zajišťující procesy genového přeskupení, které jsou nezbytnou podmínkou vzniku receptorů pro antigen na T lymfocytech a antigen na B lymfocytech a v důsledku podmiňují diferenciaci T a B lymfocytů. Obecně přijatou hypotézou je mikrobiální původ mitochondrií přítomných ve velkém počtu v cytoplazmě všech buněk člověka. Jejich počet je extrémně vysoký v neuronech a v dalších buněčných strukturách CNS. Mitochondrie jsou organelou, ve které probíhají procesy oxidativní fosforylace, která je nejefektivnějším způsobem získávání energie. Mitochondrie jsou původem primitivní bakterie řazené do říše *Archea*. Člověk je trvale, podle nejnovějších názorů, již v průběhu nitroděložního vývoje, exponován působením přirozené mikrobioty [7]. Působí na něj také environmentální mikrobiální podněty, které v drtivé většině zahrnují účinky nepatogenních mikroorganizmů. Svoji roli nepochybně sehrává i působení patogenních mikroorganizmů. Působení mikrobiálních podnětů je mimořádně komplexní a dynamické. Podle současného názoru je genetický aparát člověka, který zahrnuje cca 22 000 funkčních genů, malý na to, aby zajistil fungování tak komplexní entity, jakou je jedinec Homo sapiens. Máme za to, že „chybějící" geny člověka jsou doplněny geny mikrobioty. Hovoříme o tzv. hypotéze „hologenomu".

Mikrobiota je vysoce strukturované společenství všech mikroorganizmů, které osídlují daný habitat (niku). Jak již bylo řečeno, klasické kultivační postupy jsou schopny identifikovat pouze nepatrnou část mikrobioty jednotlivých habitatů. Analýza mikrobioty je v současnosti postavena na identifikaci specifických sekvencí 16S (18S) ribozomální ribonukleové kyseliny bakterií a specifických sekvencí hub molekulárně biologickými metodami. Bohužel zvlášť v českém písemnictví, ale je to poměrně běžná situace i v anglicky psané odborné literatuře, je nejednotnost v užívání termínu „mikrobiom". Podle převažujícího názoru je mikrobiom definován jako suma genů všech prvků dané mikrobioty. Neměli bychom zaměňovat termín mikrobiom s termínem mikrobiota. Stále častěji se setkáváme s dalšími úrovněmi studia mikrobioty, které vychází z funkčního pohledu na ni [8].

Přirozená mikrobiota člověka – členění

Přirozená mikrobiota člověka osídluje vnější i vnitřní povrchy těla. Je možné ji nalézt ve většině tělních kompartmentů. Mikrobiální

proLékaře.cz | 5.5.2024

osídlení je zcela individuální a vychází z genetické dispozice každého jedince. Je zásadně určeno životními podmínkami, jak v pozitivním, tak negativním smyslu. Vykazuje ontogenetickou proměnlivost, která odpovídá potřebám člověka v daném stupni ontogenetického vývoje. Je samozřejmé, že jednotlivé kompartmenty se ve složení přirozeného mikrobiálního osídlení podstatně odlišují. Můžeme s jistými omezeními tvrdit, že pro jednotlivé kompartmenty je za normálních okolností, tj. „zdraví", typická druhová pestrost. Ztráta druhové pestrosti, tzv. dysbióza, je typická pro patologické procesy. U člověka je takřka nemožné zjistit, zda dysbióza je příčinou nebo následkem patologického stavu. Přirozená mikrobiota, především trávicí trubice, je podstatně ovlivněna složením stravy. Výrazně odráží také rozmanité léčebné zásahy, nejenom antibiotiky.

Nejvíce informací je o bakteriální složce přirozené mikrobioty jednotlivých tělních oddílů. Hovoříme o bakteriomu. Neměli bychom však zapomenout, že ve většině habitatů jsou součástí mikrobioty také archebakterie (archeom), viry (virom), bakteriofágy (bakteriofagom), kvasinky a jiné houby (mykobiom) a v našich podmínkách vzácně též parazité (parazitom). Nejvíce informací je však k dispozici o bakteriomu. Připomínáme, že říše *Bacteria* je svým složením obrovská. Dále se člení na 50 kmenů (phylla). Je zřejmé, že i pro specialistu v této oblasti není možné obsáhnout všechny taxonomické informace. I my se omezíme pouze na popis některých kmenů a zcela výjimečně se vyjádříme k některým druhům (species).

Přirozená mikrobiota se nachází ve strukturách oka a ucha. Bude nepochybně zajímavé, až budou k dispozici podrobnější informace o přirozené mikrobiotě rohovky ve vztahu k neurologickým onemocněním s ohledem na anatomickou blízkost [9]. Velmi podstatně působí na celkové zdraví člověka přirozená mikrobiota kůže. Ta se odlišuje v různých oddílech kožního systému v závislosti např. na expozici vnějším vlivům, suchosti, resp. vlhkosti kůže, přítomnosti tuků apod. Pro kůži je typická přítomnost mikrobů z kmenů *Actinobacteria, Firmicutes* a *Proteobacteria*. Zcela mimořádné je složení přirozené mikrobioty ústní dutiny. Tento kompartment se dále s ohledem na přirozené osídlení rozpadá. Můžeme popisovat samostatné mikrobioty povrchu zubu, jazyka. Pravděpodobně nejpodstatnější, s ohledem na zdraví či nemoc, je osídlení gingivální sliznice a struktur, které obklopují zub v dásni. V ústní dutině nacházíme mikroorganizmy z kmenů *Bacteroidetes, Firmicutes* a *Proteobacteria*. Patologie v mikrobiálním osídlení je jasně spojena např. s rozvojem gingivitidy a periodontitidy. Mikrobiota ústní sliznice je zdrojem mikroorganizmů, které pronikají do těla a působí obecně prozánětlivě. Byla popsána řada patologií, především zánětlivých onemocnění, které mohou souviset s mikrobiálními podněty vycházejícími z ústní dutiny, např. ateroskleróza. Na ústní dutinu navazuje respirační trakt. Zde jsou přítomny mikroorganizmy z kmene *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Abnormity v osídlení sliznice respiračního traktu jsou typicky nalézány v různých patologiích, např. bronchiálním astmatu, chronické obstrukční chorobě plicní, a jsou přímo zapojeny do imunopatogenetických procesů. Ve vagině plodné dospělé ženy převládá fyziologicky mikrobiota z kmene *Firmicutes*. Ta je spoluodpovědná za obranu tohoto mimořádně exponovaného kompartmentu. Porovnání výsledků různých studií vaginální mikrobioty je komplikované i z důvodu, že pro její analýzu jsou používány různé metodické postupy [10]. Lze definovat několik osídlovacích vzorů v závislosti na etnickém původu a individuální imunitní reaktivitě. Dysbióza je příčinou poměrně frekventních onemocnění urogenitálního traktu žen. Zcela nově jsou přinášeny důkazy, že bakteriální podněty jsou nezbytné pro samotný fyziologický vývoj plodu. Matka exponuje plod přes placentu selektivně v množině mikroorganizmů, jejíž převažující původ se zdá být v ústní mikrobiotě. Cesty přenosu této mikrobioty nejsou známy. Prakticky jedinou možnou je cesta krví. Další přirozené osídlovací podněty získává dítě při průchodu porodními cestami. Porod císařským řezem je v tomto ohledu nežádoucí, protože omezuje fyziologické mikrobiální podněty, a naopak vede k expozici novorozence abnormálním mikrobiálním podnětům, především z kožních pokryvů.

Zcela mimořádné postavení zaujímá mikrobiota trávicího traktu. Do jisté míry je však tento náš názor podmíněn skutečností, že o přirozené mikrobiotě trávicí trubice máme nejvíce informací a je studována zatím nejpodrobněji. Trávicí trakt kojenců osídlují mikroorganizmy z kmene *Actinobacteria* a *Proteobacteria*. Jejich přítomnost je podmíněna mimo jiné kojením. Mateřské mléko totiž obsahuje prebiotické oligosacharidy, které zásadním způsobem ovlivňují dynamiku osídlení v časných obdobích života. U dospělých je za normálních okolností převažující část mikrobioty trávicího traktu tvořena bakteriemi. Z nich zhruba 80 % představují bakterie kmene *Bacteroidetes*, kam zařazujeme rody *Bacteroides* a *Prevotella*. Vedle kmene *Bacteroidetes* se ve střevě dospělých nachází dále bakterie kmene *Firmicutes*, které zahrnují rody *Clostridium* a *Lactobacillus*. Zhruba 10 % mikrobioty dospělých tvoří bakterie kmene *Proteobacteria* a zbytek bakterie kmene *Actinobacteria* [11].

Mikrobiota trávicí trubice

Porovnáme-li jednotlivé oddíly trávicí trubice, její mikrobiota vykazuje významné rozdíly v kvalitativním i kvantitativním složení. Agresivní prostředí žaludku představuje natolik nehostinné prostředí pro většinu živých mikroorganizmů, že je významnou součástí našich obranných mechanizmů, které chrání alimentární trakt. Přesto část mikrobů přítomných v potravě v tomto prostředí přežívá a fyziologicky se posouvá do distálních úseků trávicí trubice. Existuje vysoce specializovaný bakteriální druh, který je schopen dlouhodobě přežívat na antrální sliznici žaludku. Jedná se o *Helicobacter pylori (H. pylori)*. Tento mikrob byl pravděpodobně v minulosti součástí fyziologické mikroflóry. Tyto „fyziologické" kmeny *H. pylori* neobsahovaly faktory patogenity a nepůsobily poškození antrální sliznice. Naopak jistá nízká trvalá úroveň zánětlivé odpovědi v této části trávicí trubice, vyvolaná kolonizací „fyziologickými" kmeny *H. pylori*, byla v minulosti v obrovském tlaku patogenních mikroorganizmů přítomných v potravě pravděpodobně selekční výhodou. Kolonizace *H. pylori* je prokazatelná u větší části dospělých lidí i v současnosti. Často se však jedná o nebezpečné kmeny, které obsahují faktory patogenity odpovědné za poškození epitelových struktur. Toto poškození je dále akcentováno dlouhodobým zánětem, ve kterém převažují poškozující prvky. Výsledkem může být dokonce rozvoj adenokarcinomu žaludku nebo B-non Hodgkinova lymfomu.

Distální úseky trávicí trubice jsou podle odhadů osídleny cca 1×10^{13} mikroorganizmů [12]. Je to velmi komplexní mikrobiální společenství, které zahrnuje cca 40 000 různých druhů (genospecies). Výsledky získané genomickými analýzami jsou považovány za platné. Je zde postupná snaha o jejich průkaz klasickými kultivačními postupy. Není překvapivé, že kultivačně bylo zatím izolováno z lidského těla pouze 2 776 bakteriálních druhů [13]. Je málo pravděpodobné, že by bylo možné dosáhnout shody mezi

proLékaře.cz | 5.5.2024

postupy získanými genomikou (genomics) a kulturomikou (culturomics). Kultivační *in vitro* pokusy nikdy nenahradí komplexní interakce, ke kterým v různých tělních nikách mezi jednotlivými mikrobiálními species dochází a které jsou podmínkou množení většiny zástupců mikrobioty. Složky mikrobioty jsou ve vzájemných vztazích podpory, neutrality i kompetice. Některé složky mikrobioty podporují bariérové funkce střeva a stimulují slizniční a zprostředkovaně i systémovou imunitu. Základní funkcí střevní mikrobioty je trávení složek stravy, pro které není člověk enzymaticky vybaven. Je zdrojem energie živin, vitaminů a mediátorů. Mikrobiota je schopna metabolizovat a také detoxikovat škodlivé látky přítomné v potravě. Již jsme se zmínili o zesílení bariérových funkcí epitelových struktur. To se uskutečňuje tvorbou mastných kyselin s krátkým řetězcem (short chain fatty acid; SCFA), které jsou hlavním zdrojem energie pro epitelové buňky. Přímo a zprostředkovaně ovlivňuje slizniční i systémovou imunitu a další orgány vč. CNS [14].

Střevní mikrobiota je ustavena v kojeneckém období na základě genetické dispozice pod vlivem faktorů vnějšího světa. Pozitivně na její vznik a rozvoj působí kojení, které je naprosto nezastupitelné pro obsah prebiotických oligosacharidů v mateřském mléce. Později působí pozitivně strava bohatá na rostlinné složky obsahující nerozpustnou vlákninu i rozpustnou tzv. prebiotickou vlákninu. Velmi pozitivní vliv na fyziologickou mikrobiotu střeva mají zdraví prospěšné mikroorganizmy, tzv. probiotika, které přijímáme s potravou. Nejbohatším zdrojem probiotik jsou zkvašené mléčné výrobky. Střevní mikrobiotu poškozují antibiotika, zvláště podaná kojenci. Bohužel v jídelníčku většiny lidí žijících v rozvinutých zemích převažuje strava živočišného původu, především maso a živočišné tuky. Naopak rostlinné složky jsou potlačeny. To vše působí negativně na střevní mikrobiotu. Negativní dopady umocňuje ještě průmyslově produkovaná potrava, která je programově zbavována mikrobiálních složek, aby byla „bezpečná", tj. neobsahovala patogenní mikroorganizmy. Bohužel jsou při tom odstraněny i zdraví prospěšné mikroby, které se v potravě přirozeně nacházejí. Průmyslově produkovaná potrava obsahuje obrovské množství nejrůznějších chemických látek, ať již jako kontaminant nebo dodaných s cílem zlepšit organoleptické vlastnosti potravin (látky E). Mnohé z nich prokazatelně negativně působí na střevní mikrobiotu. Negativně samozřejmě působí také nejrůznější léčiva [15].

Fyziologická mikrobiota zdravého jedince je málo proměnná. Osídlovací vzor, který se ustavil v časném období života, se udržuje za normálních podmínek po celý život. Fyziologická mikrobiota má lokální i systémové protizánětlivé účinky. Chemické substance produkované mikrobiotou ovlivňují enterické neurony i funkce CNS. Dysregulovaná, dysbiotická mikrobiota produkuje látky s prozánětlivými účinky a potenciálně i látky s karcinogenním účinkem.

Pokud se zaměříme na osídlení trávicí trubice v jejím průběhu, v proximálních úsecích tenkého střeva je poměrně nízký kvalitativní i kvantitativní obsah mikrobů. Tenké střevo je však speciálně uzpůsobeno svými anatomickými strukturami, např. přítomností Payerských plátů, na indukci slizniční i systémové imunity. Můžeme zjednodušeně říci, že v tenkém střevu probíhají procesy vedoucí k indukci zánětlivé imunitní odpovědi, polarizace T lymfocytů, aktivace a diferenciace B lymfocytů. V tlustém střevě se dále zvyšuje počet mikroorganizmů a dosahuje svého maxima. Zde převažují metabolické funkce střevní mikrobioty, které napomáhají zpracování pro člověka nestravitelných složek potravy. Tlusté střevo je i místem indukce T regulačních subsetů T lymfocytů.

Mikrobiota trávicí trubice se neodlišuje pouze v průběhu své délky. Odlišuje se i transluminárně. Jiné mikroorganizmy pevně adherují na povrchy epitelových struktur a představují podněty pro slizniční i imunitní systém. Luminální mikroorganizmy vykazují převážně metabolickou aktivitu [16].

Střevní mikrobiota a zánětlivá degenerativní onemocnění – „kauzalita vs. asociace"

Není překvapení, že i pro onemocnění postihující CNS jsou hledány souvislosti se střevní mikrobiotou. V tomto ohledu jsou zkoumána prakticky všechna významná onemocnění člověka postihující kteroukoliv orgánovou soustavu [17,18]. Problémem všech těchto studií u člověka je již výše zmíněná otázka kauzality a asociace. U člověka nelze provádět experimenty, které jsou proveditelné na zvířecích modelech. Kauzální účinek mikrobioty na zánětlivá neurodegenerativní onemocnění by mohly prokázat prospektivní kohortové studie, které jsou však pro tyto nemoci alespoň dosud nerealizovatelné. Důvodem jsou nízká incidence těchto onemocnění a dlouhý časový odstup od pravděpodobného časového intervalu, kdy alterovaná mikrobiota působí, od klinických projevů nemoci a doby její diagnostiky. Většina informací je proto získávána z případových kontrolovaných studií. Zde je vždy imanentním problémem otázka „zdravých kontrol". Tento typ studií také nepřináší odpověď, co je prvotní, a nevylučuje, že se jedná pouze o asociaci, a ne o kauzalitu [19].

Komunikace mezi střevní mikrobiotou, střevním slizničním systémem, slizničním a systémovým imunitním systémem a CNS je mnohočetná. Je mimo jiné zprostředkována enterickým nervovým systémem a pomocí nervus vagus. Velmi zjednodušeně můžeme konstatovat, že normální, či lépe řečeno, normálně se vyvíjející střevní mikrobiota poskytuje přímo prostřednictvím autonomního nervového systému a zprostředkovaně prostřednictvím působků uvolňovaných do krve, které přecházejí přes hematoencefalickou bariéru do mozku, homeostatické podněty, optimalizující jak imunitní odpověď, tak funkce CNS. Jedná se o regulační působení, které zajistí udržení tolerance vlastních struktur imunitním systémem. To je zprostředkováno optimálními proporcemi mezi jednotlivými imunoregulačními subsety. Střevní mikrobiota zajistí optimální kondici epitelových struktur, které za normálních okolností neumožňují prostup škodlivých substancí, případně substancí s prozánětlivými účinky. Zprostředkovaně zajistí optimální souhru mezi různými subsety dendritických buněk, makrofágů, a především imunoregulačních subsetů T a B lymfocytů, které se na základě podnětů zprostředkovaných střevní mikrobiotou funkčně polarizují v lamina propria [20].

Naopak abnormální střevní mikrobiota působí velmi komplexně negativně na struktury CNS. Opět se tak děje buď přímo (prostřednictvím nervových spojení), a nebo zprostředkovaně (prostřednictvím krve a prostupu biologicky aktivních substancí přes hematoencefalickou bariéru). Abnormální střevní mikrobiota není schopna metabolizovat škodliviny přítomné v potravě. Sama je naopak zdrojem chemicky velmi rozmanitých látek, které mohou mít neurotoxické účinky. Je zatím málo doceněno, že SCFA tvořené střevní mikrobiotou nepředstavují pouze energetický a diferenciační substrát pro epitelové struktury střeva, ale působí neurotroficky i v tak vzdálené destinaci, jakou je CNS. Fyziologická střevní mikrobiota tvoří SCFA především

proLékaře.cz | 5.5.2024

z pro člověka nestravitelných oligosacharidů přítomných v potravě, tzv. prebiotik. V závislosti na kvalitativním a kvantitativním obsahu prebiotik ve stravě a složení mikrobioty vznikají tři základní SCFA: butyrát, acetát a propionát. Jsou velké odlišnosti mezi těmito jednotlivými SCFA jak s ohledem na jejich dopad na slizniční a systémovou imunitu, tak v jejich možnostech ovlivnit CNS [21].

Mikrobiota může tvořit i rozkládat tryptofan, který je substrátem pro biokonverzi v neuromediátory, např. serotonin. Abnormální střevní mikrobiota může také rozkládat substance, které CNS potřebuje pro správnou funkci. Konkrétním příkladem může být metabolizmus serotoninu, který je některými složkami střevní mikrobioty rozkládán až na látky charakteru kynureninů. Některé z těchto metabolitů vykazují neurotoxické účinky. Ruku v ruce s těmito popsanými negativními vlivy abnormální střevní mikrobioty jde také narušení bariérové funkce střevní sliznice. Ta se stává řádově propustnější jak pro prozánětlivé působky mikroorganizmů charakteru pathogen associated molecular pattern, tak pro translokaci celých mikrobiálních těl. Narušené struktury, především epitelové, se stanou zdrojem prozánětlivých vzorů vnitřního poškození. Některé z nich mají charakter alarminů. Jsou schopny poskytnout abnormální diferenciační podněty prekurzorům dendritických buněk, které jsou následně schopny vytvořit patologické prostředí umožňující klonální expanzi a následně funkční polarizaci T lymfocytů. Podobně mohou tyto vzory abnormálně stimulovat také autoreaktivní B lymfocyty. Výsledkem je klonální expanze a funkční polarizace T a B lymfocytů za vzniku převažujících subsetů Th1 a Th17, snad i Th22, které jsou podle současných představ podstatnou součástí poškozujícího zánětu u nemocných s neurodegenerativními onemocněními [22]. Takto alterovaný imunitní systém vysílá působky, které mohou narušit integritu hematoencefalické bariéry. Dochází k neregulovanému vstupu imunokompetentních buněk do CNS s možným rozvojem intratékálního poškozujícího zánětu. Zároveň chybí přirozená trofická podpora, kterou normálně strukturám CNS poskytuje fyziologický imunitní systém. Podle nejnovějších poznatků střevní mikrobiota vedle již zmíněné tvorby SCFA a neuroaktivních látek, např. tryptofanu a monoaminů (serotonin, histamin, dopamin), které ovlivňují funkční aktivitu CNS, ovlivňuje také epigenetické procesy. Jejich prostřednictvím je regulován přepis genů nutný pro strukturní vývoj mozku i pro funkce mozku, jakými jsou plasticita synapsí, kognitivní funkce apod. [23].

Střevní mikrobiota a poškozující zánět v CNS

Máme dostatek důkazů, že mikrobiota sehrává významnou úlohu v rozvoji poškozujícího zánětu v CNS. Lze konstatovat, že nejvíce dostupných informací máme o úloze střevní mikrobioty. Je velmi pravděpodobné, že se v blízké budoucnosti dozvíme více o úloze mikrobiálních společenství, která jsou lokalizována na CNS anatomicky bližších místech, např. mikrobioty oka nebo ústní dutiny. My se v našich úvahách soustředíme pouze na vztah střevní mikrobioty a poškozujícího zánětu v CNS. Zatím není jasné, zda dysbióza v trávicím traktu je spouštěčem imunopatologických procesů v CNS nebo pouze přispívá k jejich vzniku a rozvoji. Nejvíce informací je k dispozici z experimentálních zvířecích modelů, kterým je v případě RS myší model experimentální autoimunitní encefalitidy (EAE). U zvířat, která jsou chována v podmínkách gnotobiotických modelů, tj. jsou sterilně porozena císařským řezem, jejich strava je sterilní a jsou chována v přísně sterilních podmínkách, téměř nelze experimentálně vyvolat EAE. U těch zvířat, u kterých dojde výjimečně k indukci EAE, je aktivita poškozujícího zánětu velmi nízká. Osídlení trávicího traktu běžnou mikrobiotou vede k „zcitlivění" těchto zvířat a známky EAE jsou u nich indukovány ve stejné míře a intenzitě jako u konvenčních myší. Pro tento fenomén bylo hledáno vysvětlení. Nyní je obecně přijímáno, že pro funkční polarizaci T lymfocytů do subsetů Th17 a Th1 jsou nezbytné podněty vycházející obecně z mikrobioty těla a specificky z mikrobioty trávicí trubice. V bezmikrobních zvířatech tyto podněty chybějí a funkční polarizace T lymfocytů nenastává. Nejsou tedy k dispozici T lymfocyty subsetů Th17 a Th1, které podle současných představ sehrávají podstatnou úlohu v patogenezi RS [19].

Rozvoj poškozujícího zánětu, který vede k projevům RS u lidí, je nepochybně multifaktoriální. Vedle určité genetické predispozice sehrávají pravděpodobně podstatnější úlohu environmentální faktory, které lze v reálném životě obtížně popsat pro jejich komplexnost a dynamiku. Přibývá však důkazů, že abnormity ve střevní mikrobiotě, tj. přesun od normálního stavu, kdy převládají tzv. symbionty k patogenním bakteriím, tzv. patobiontům, je podstatnou součástí patofyziologie vedoucí k RS. U nemocných s RS lze prokázat narušení bariérových funkcí střeva, jehož důsledkem je průnik mikrobiálních působků či dokonce celých mikroorganizmů mimo střevní bariéry. Dochází pravděpodobně k jejich diseminaci v těle a důsledkem je rozvoj zánětlivé reakce. K dispozici máme studie, které porovnávají složení střevní mikrobioty mezi nemocnými s RS a zdravými osobami [24]. U nemocných s RS je zřetelně doložena „dysbióza" charakterizovaná především ztrátou druhové pestrosti. Rozdíly ve složení střevní mikrobioty jsou zřejmé i při porovnání nemocných s RS v klidové fázi onemocnění s nemocnými s relapsem choroby. Pacienti s aktivní chorobou vykazují sníženou mikrobiální druhovou pestrost, zatímco u nemocných v remisi je střevní mikrobiota srovnatelná se zdravými osobami. Není zřejmé, jaký dopad na střevní mikrobiotu mají různé způsoby léčby používané u nemocných s RS. Omezené informace máme pro použití glatiramer acetátu [25]. Obecně lze říci, že před léčbou jsou přítomny ve zvýšené míře patobionty z kmene *Proteobacteria*, např. z rodu *Sutterella*, a z kmene *Bacteroidetes*, např. z rodu *Prevotella*. Po úspěšném léčebném zásahu, který vede k remisi onemocnění, dochází k normalizaci zastoupení těchto patobiontů. Pokud se pokusíme o zobecnění, je RS, zvláště v aktivní fázi, spojena se ztrátou diverzity střevní mikrobioty. Pacienti s RS v remisi, ať již spontánní nebo ve většině případů dosažené léčebně, vykazují návrat k mikrobiální pestrosti charakterizující zdravé osoby.

V souladu s obecným názorem na úlohu jednotlivých bakteriálních kmenů střevní mikrobioty bylo u nemocných s RS popsáno zvýšené zastoupení bakterií z kmene *Archea*, konkrétně rodu *Methanobrevibacter*. a snížené zastoupení bakterií kmenů *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. Je doloženo z jiných modelů, že přítomnost archebakterií charakterizuje abnormální zánětlivé aktivity. Naopak bakterie z kmene *Firmicutes* působí ve slizniční a systémové imunitě homeostaticky a vytváří optimální profil SCFA, z kterého profituje i CNS. Je jasné, že stávající systematické popisy složení střevní mikrobioty vypovídají velmi málo o jejím skutečném významu v obranném i poškozujícím zánětu. Postupně je věnována pozornost úloze metabolických aktivit jednotlivých zástupců střevní mikrobioty, jejich synergiím a antagonizmům, např. v tvorbě látek ovlivňují-

proLékaře.cz | 5.5.2024

cích slizniční i systémovou imunitu pozitivně i negativně, i extrémní schopnosti střevní mikrobioty rozkládat potenciálně škodlivá xenobiotika. U nemocných s RS existují zatím velmi omezené úvahy o úloze jiných složek střevní mikrobioty, především mykobiomu [26], tj. společenství fungálních organizmů, viromu neboli společenství virů, bakteriofagomu čili společenství bakteriálních virů a parazitomu, tj. společenství eukaryotických parazitů [27,28].

Existuje řada možností, jak ovlivnit složení střevní mikrobioty. Bohužel lze konstatovat, že životní styl, především stravování, který je charakteristický pro lidi žijící v nejrozvinutějších zemích světa, tj. tam, kde je také nejvyšší incidence a prevalence RS, má za následek abnormity ve střevní mikrobiotě. Zřejmě nejde pouze o důsledek výživy. Střevní mikrobiota je ovlivněna i hladinami vitaminu D, melatoninu a působí na ni i zeměpisná šířka, kde pacienti s RS žijí [29]. Důsledky dysbalance střevní mikrobioty jsou mnohočetné. Mimo jiné přispívají k obezitě, a především vedou ke ztrátě homeostatických regulací nutných pro udržení obranných funkcí zánětu. Výsledkem je přesmyk k poškozujícímu zánětu se všemi negativními důsledky pro zdraví člověka. Je doloženo, že pro nastavení fyziologické střevní mikrobioty je klíčové časné období života. Bez dalších podrobností konstatujeme, že pokud jsou pozitivní aspekty tvorby mikrobioty v časných fázích života ztraceny, v pozdějších fázích života již nemohou být obnoveny. To má negativní komplexní důsledky pro zdraví jedince [30].

Ovlivnění dysbiotické střevní mikrobioty antibiotiky, které může přinést určité pozitivní léčebné výstupy v jiných imunopatologiích, především Crohnově nemoci, není u nemocných s RS systematicky ověřeno. Nejsou k dispozici ani soustavně vyhodnocené informace, že by u nemocných s RS bylo možno pozitivně ovlivnit střevní mikrobiotu obohacením stravy o probiotické oligosacharidy, které prokazatelně stimulují preferenční růst některých skupin bakterií, především z kmene *Firmicutes*, a v důsledku mohou vést k pozitivním změnám v tvorbě bakteriálních metabolitů, např. SCFA. Zvláště na experimentálních zvířecích modelech jsou získávány důkazy, že ovlivnění střevní mikrobioty prostřednictvím bakteriálních kmenů s prokázanými probiotickými vlastnostmi vede k normalizaci střevní mikrobioty s pozitivními dopady na vznik a průběh EAE. V tomto směru byla testována celá řada bakterií s probiotickými charakteristikami. Zatím zcela chybějí informace, zda je možné pozitivně ovlivnit průběh onemocnění RS prostřednictvím tzv. postbiotik. To jsou funkční potraviny, jejichž základem je bakteriálně fermentované mléko. Mikroby jsou však na rozdíl od probiotických kmenů usmrceny šetrnou pasterizací. Celá těla mikrobů a jejich metabolické produkty s imunomodulačním potenciálem jsou v postbioticích přítomny [31–33].

Jako velmi nadějné v jiných indikacích je ovlivnění střevní mikrobioty prostřednictvím „transplantace" fekální mikroflóry. Ta spočívá v přenosu faeces zdravého člověka do trávicího traktu nemocného. Výsledkem může být změna dysbiotické střevní mikrobioty nemocného s její následnou normalizací. To může mít rozsáhlé pozitivní dopady na zdraví člověka. Jednoznačné důkazy o účinnosti přenosu střevní mikrobioty jsou doloženy u nemocných trpících infekcí *Clostridium difficile*. U nemocných s RS zatím nebyly podrobné studie provedeny. Jak je obvyklé, cestou internetu se šíří informace, že „transplantace" fekální mikroflóry je u nemocných s RS účinnou cestou, jak omezit aktivitu onemocnění. Je však třeba zdůraznit, že jakákoliv „svépomocná" transplantace fekální mikroflóry s sebou nese potenciální zdravotní rizika, a nelze ji proto doporučit [34].

Závěr

Studium mikrobioty, především střevní, je intenzivně realizováno u většiny závažných imunopatologických onemocnění, např. Crohnovy nemoci, ulcerózní kolitidy, revmatoidní artritidy a RS. Zastoupení mikrobioty ve skupinách nemocných je porovnáváno se zdravými probandy. Jsou porovnávány i skupiny nemocných mezi sebou. Z dosavadních výsledků lze uzavřít, že tato patofyziologicky odlišná onemocnění do určitě míry spojují „univerzální" abnormální osídlovací vzory [35].

Literatura

1. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tete-a-tete between the microbiota and the immune system. J Clin Invest 2014; 124(10): 4197–4203. doi: 10.1172/JCI72332.

2. Stanley D, Moore RJ, Wong CH. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke. Sci Rep 2018; 8(1): 568. doi: 10.1038/s41598-017-18904-8.

3. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: programing health from the beginning. Am J Reprod Immunol 2018; 79(1). doi: 10.1111/aji.12778.

4. Wekerle H. Brain autoimmunity and intestinal microbiota: 100 trillion game changers. Trends Immunol 2017; 37(7): 483–497.

5. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. Pharmacol Ther 2016; 158: 52–62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012.

6. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J et al. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. Front Immunol 2017; 8: 838. doi: 10.3389/fimmu.2017.00838.

7. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE et al. A critical assessment of the „sterile womb" and „in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome 2017; 5(1): 48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.

8. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. Front Immunol 2018; 9: 1830. doi: 10.3389/fimmu.2018.01830.

9. Zamvil SS, Spencer CM, Baranzini SE et al. The gut microbiome in neuromyelitis optica. Neurotherapeutics 2018; 15(1): 92–101. doi: 10.1007/s13311-017-0594-z.

10. Virtanen S, Kalliala I, Nieminen P et al. Comparative analysis of vaginal microbiota sampling using 16S rRNA gene analysis. PLoS One 2017; 12(7): e0181477. doi: 10.1371/journal.pone.0181477.

11. Krejsek J, Andrys C, Krcmova I. Imunologie člověka. 1. vyd. Hradec Králové: Garamon 2016.

12. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biol 2016; 14(8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.

13. Bilen M, Dufour JC, Lagier JC et al. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. Microbiome 2018; 6(1): 94. doi: 10.1186/s40168-018-0485-5.

14. Maranduba CM, De Castro SB, de Souza GT et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: Impact on the host health and homeostasis. J Immunol Res 2015: 931574. doi: 10.1155/2015/931574.

15. Ma N, Guo P, Zhang J et al. Nutrients mediate intestinal bacteria-mucosal immune crosstalk. Front Immunol 2018; 9: 5. doi: 10.3389/fimmu.2018.00005.

16. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. Front Microbiol 2018; 9: 1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.

17. Hrnčíř Z. Kloubní zánět a mikrobi na škále od mikrobiomu po septickou artritidu. Čes Revmatol 2017; 25(4): 164–171.

18. Cox LM, Weiner HL. Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease. Neurotherapeutics 2018; 15(1): 135–145. doi: 10.1007/s13311-017-0598-8.

19. van den Hoogen WJ, Laman JD, Hart BA. Modulation of multiple sclerosis and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis by food and gut microbiota. Front Immunol 2017; 8: 1081. doi: 10.3389/fimmu.2017.01081.

20. Alkasir R, Li J, Li X et al. Human gut microbiota: the links with dementia development. Protein Cell 2017; 8(2): 90–102. doi: 10.1007/s13238-016-0338-6.

21. Hamilton MK, Raybould HE. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. Int J Obes Suppl 2016; 6(Suppl 1): S8–S14. doi: 10.1038/ijosup.2016.3.

22. Fard NA, Azizi G, Mirshafiey A. The potential role of T helper cell 22 and IL-22 in immunopathogenesis of multiple sclerosis. Innov Clin Neurosci 2016; 13(7–8): 30–36.

23. Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H et al. Gut-CNS-axis as possibility to modulate inflammatory disease activity-implictions for multiple sclerosis. Int J Mol Sci 2017; 18(7): 1526. doi: 10.3390/ijms18071526.

24. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. J Neuroimmunol 2019; 328: 98–104. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004.

proLékaře.cz | 5.5.2024

25. Christiansen SH, Murphy RA, Juul-Madsen K et al. The immunomodulatory drug glatiramer acetate i salso an effective antimicrobial agent that kills Gram-negative bacteria. Sci Rep 2017; 7(1): 15653. doi: 10.1038/s41598-017-15969-3.
26. Forbes JD, Bernstein CN, Tremlett H et al. A fungal world: could the gut mycobiome be involved in neurological disease? Front Microbiol 2019; 9: 3249. doi: 10.3389/fmicb.2018.03249.
27. Bhargava P, Mowry EM. Gut microbiome and multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2014; 14(10): 492. doi: 10.1007/s11910-014-0492-2.
28. Adamczyk-Sowa M, Medrek A, Madej P et al. Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology? J Immunol Res 2017; 7904821. doi: 10.1155/2017/7904821.
29. Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K et al. Latitude, vitamin D, melatonin, and gut microbiota act in concert to initiate multiple sclerosis: a new mechanistic pathway. Fron Immunol 2018; 9: 2484. doi: 10.3389/fimmu.2018. 02484.
30. Riccio P, Rossano R. Diet, gut microbiota, and vitamins D + A in multiple sclerosis. Neurotherapeutics 2018; 15(1): 75–91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4.
31. Vieira AT, Fukumori C, Ferreira CM. New insights into therapeutic strategies for gut microbiota modulation in inflammatory diseases. Clin Transl Immunology 2016; 5(6): e87. doi: 10.1038/cti.2016.38.
32. Saresella M, Mendozzi L, Rossi V et al. Immunological and clinical effect of diet modulation of the gut microbiome in multiple sclerosis patients: a pilot study. Front Immunol 2017; 8: 1391. doi: 10.3389/fimmu.2017.01391.
33. Azad MA, Sarker M, Li T et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. Biomed Res Int 2018; 9478630. doi: 10.1155/2018/9478630.
34. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci 2016; 14(3): 231–237. doi: 10.9758/cpn.2016. 14.3.231.
35. Forbes JD, Chen CY, Knox NC et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases-does a common dysbiosis exist? Microbiome 2018; 6(1): 221. doi: 10.1186/s40168-018-0603-4.