

Studium střevního mikrobiomu v kontextu neurologických poruch

RNDr. Radka Roubalová, Ph.D., RNDr. Petra Procházková, Ph.D.

Laboratoř buněčné a molekulární imunologie

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha-Krč

Střevní mikrobiom se poslední dobou dostává do popředí vědeckého zájmu zejména díky jeho široké škále působení nejen na tkáň, se kterou přichází do přímého kontaktu, ale pomocí různých působků i na tkáň a orgány vzdálené. Existuje již řada popsaných mechanismů, pomocí kterých dokáží mikroorganismy osidlující střevo ovlivnit nejen hostitelský imunitní či endokrinní systém, ale také centrální nervovou soustavu a chování svého hostitele. Studium mikrobiomu v souvislosti s neurologickými onemocněními se zabývá řada výzkumných týmů, které zkoumají možný vliv konkrétních mikroorganismů a mikrobiálních metabolitů na vznik a vývoj těchto onemocnění. Tato publikace se věnuje těm onemocněním, která jsou v dané souvislosti nejvíce studována a popisována.

Klíčová slova: osa mikrobiom-střevo-mozek, neuropeptidy, mastné kyseliny s krátkým řetězcem, poruchy autistického spektra, Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza.

Study of gut microbiota in the context of neurological disorders

The gut microbiota has recently come to the forefront of scientific interest, particularly due to its broad spectrum of action not only on tissues that it comes into direct contact with, but also – through a variety of agents – on distant tissues and organs. There are a number of previously described mechanisms through which gut-colonizing microorganisms can affect the host's immune or endocrine systems as well as the central nervous system and behaviour of the host. A number of research teams are studying the microbiome in relation to neurological diseases, investigating the possible effect of specific microorganisms and microbial metabolites on the development and progression of these diseases. This publication deals with those diseases that have been most widely studied and described in this context.

Key words: microbiome-gut-brain axis, neuropeptides, short-chain fatty acids, autism spectrum disorder, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis.

Úvod

Mikrobiom je dosud stále velice málo probádanou, nicméně nedílnou součástí lidského těla. Mikroorganismy osidlují nejen povrch lidského těla, ale kolonizují také trávicí, dýchací a urogenitální trakt. Je o nich známo, že ovlivňují nejen tkáň, se kterou jsou v přímém kontaktu, ale i ty vzdálené. Nejvíce mikroorganismů se nachází v gastrointestinálním

traktu, a to především v tlustém střevě, kde jich nalezneme několik bilionů. Dosavadní výzkum se nejvíce věnoval bakteriím a jejich metabolickým produktům, nicméně součástí mikrobiomu jsou i viry, kvasinky, prvoci, či archea.

Velkým přínosem pro výzkum mikrobiomu bylo zavedení sekvenování další generace (next generation sequencing, NGS), které

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Tato práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-04-00010, NU23-04-00381 a NU23-05-00133 a grantem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR Mluvíme s mikroby – porozumění mikrobiální interakcím v kontextu One health reg. č. (CZ.02.01.01/00/22_008/0004597).

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):61-66

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.042>

Článek přijat redakcí: 6. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2024

RNDr. Radka Roubalová, Ph.D.

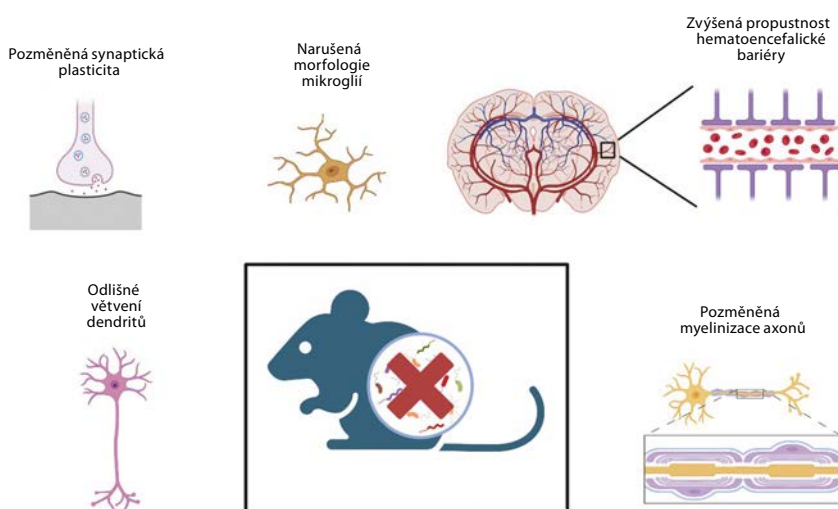
r.roubalova@biomed.cas.cz

využívá dva odlišné přístupy. První vychází ze sekvenování relativně krátkého úseku genu pro 16S ribozomální RNA. Ten je charakteristický přítomností vysoce konzervovaných a zároveň i hypervariabilních úseků, umožňujících rozlišení jednotlivých mikrobiálních druhů (tzv. ampikonové sekvenování). Touto cestou se tedy zjišťuje, jaké mikroorganismy jsou v mikrobiomu zastoupeny. Druhý přístup je založen na sekvenaci veškeré mikrobiální DNA ve vzorku (tzv. shotgun sekvenování). Takto můžeme získat informaci nejen o taxonomickém složení, ale zároveň o metabolických drahách, a tím i o funkčním potenciálu mikrobiomu. Kromě studia genetické informace se stále více sledují také metabolity, které mikrobiom produkuje a které mohou velice významně působit na lidský organismus. Těmi nejvýznamnějšími jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short-chain fatty acids, SCFAs), neurotransmitery (dopamin, norepinefrin, GABA), metabolity tryptofanu (serotonin, kynurenin, indol) a aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (branched-chain amino acids, BCAAs) (Agus et al., 2021). Tyto molekuly a jejich hladiny jsou dávány do souvislosti s mnoha nejen metabolickými, ale i neurologickými poruchami.

Jak ovlivňuje mikrobiom naši nervovou soustavu

Úloha mikrobiomu ve vývoji nervového systému je dobře patrná ze studií na bezmikrobních organismech, což jsou většinou myši, ale i jiné druhy zvířat, odchované ve sterilním prostředí v izolátorech. U nich je zřejmé, že nepřítomnost mikroorganismů vede k odchylkám od normálního vývoje centrální nervové soustavy (CNS), jako je pozměněná myelinizace axonů v prefrontálním kortexu či ovlivněné větvení dendritů (Obr. 1). Dále je v nepřítomnosti mikroorganismů změněná produkce neurotransmiterů, například serotoninu nebo GABA, které ovlivňují kognitivní funkce a chování. Bezmikrobní myši se v souvislosti s těmito změnami v CNS chovají méně úzkostně než ty konvenční, mají odlišné sociální projevy, vykazují rysy poruch autistického spektra (stereotypní chování) a zároveň je u nich také narušen proces učení a paměť (Cryan et al., 2019).

Obr. 1. Vývoj centrální nervové soustavy u bezmikrobních myši ve srovnání s konvenčními myši. Vytvořeno pomocí programu Biorender.com



Jak již bylo zmíněno v úvodu, mikrobiom je zdrojem široké škály bioaktivních molekul, které mohou buď přímo interagovat s buňkami střevního epitelu, nebo prostupovat do krevního řečiště a ovlivňovat vzdálené orgány, mimo jiné centrální nervovou soustavu. Mezi tyto molekuly patří SCFAs, produkty mikrobiální fermentace především komplexních polysacharidů. Ty jsou mimo jiné velice důležitým zdrojem energie nejen pro buňky střevní výstelky. SCFAs se podílí na udržení integrity střevní bariéry regulací exprese proteinů těsných spojů ve střevním epitelu. Podobný vliv mají tyto molekuly i na hematoencefalickou bariéru. Zdá se tedy, že zvýšená propustnost střevní bariéry je často doprovázena i zvýšenou propustností hematoencefalické bariéry (Braniste et al., 2014).

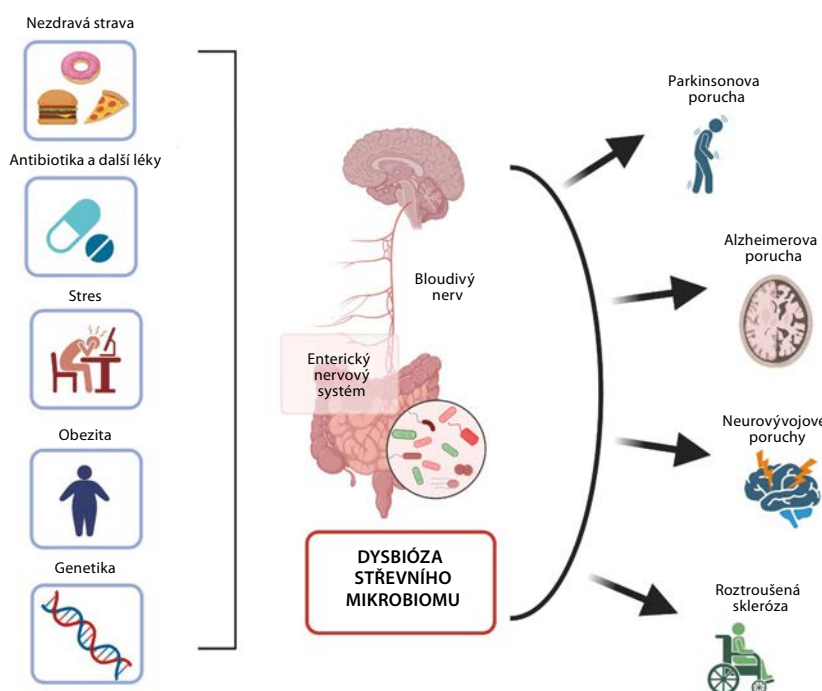
Střevní mikrobiom je významným zdrojem antigenních struktur, které hrají zásadní roli ve vývoji imunitního systému. V případě snížení množství prospěšných mikroorganismů produkujících látky, jako jsou SCFAs či indoly, které podporují bariérovou funkci střeva, může dojít ke zvýšení propustnosti střeva. Snížené zastoupení např. bakteriálních druhů *Faecalibacterium prausnitzii* nebo *Akkermansia muciniphila*, producentů molekul zvyšujících expresi proteinů těsných spojů v epitelích, je dáváno do souvislosti s dysfunkcí střevní výstelky. Takové narušení homeostatických mechanismů může vést k rozvoji autoimunitní reakce cílící na vlastní antigenní struktury a rozvoji onemocnění (Kinashi et al., 2021). Typickým příkladem, kdy se střevní mikrobiota

spolupodílí na patologické reakci v CNS, je experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE), což je myší model patogeneze roztroušené sklerózy (Lee et al., 2011). Jedná se o zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS, při kterém dochází po podání antigenu podobného myelinu k narušení střevní bariéry myši a ke snížení množství regulačních T lymfocytů. Naopak dochází ke zvýšení Th1 a Th17 lymfocytů v lamina propria. T buňky migrují do CNS, kde produkují prozánětlivé cytokiny s následkem demyelinizace axonů a destrukce nervových vláken. Nicméně bezmikrobní myši, podobně jako myši, kterým byla podávána antibiotika, jsou k rozvoji tohoto onemocnění rezistentní (Ochoa-Reparaz et al., 2009). Tato zjištění ukazují na význam střevního mikrobiomu ve vývoji EAE a s největší pravděpodobností i roztroušené sklerózy u lidí.

Úloha mikrobiomu u vybraných neurologických onemocnění

S narůstajícími poznatky o tom, jak mikroorganismy osidlující lidské tělo ovlivňují nervový systém, přibývá také studií zaměřujících se na možný podíl mikrobioty (především té střevní) a faktorů, které ji ovlivňují, na vývoji různých neurologických onemocnění (Obr. 2). V následujících odstavcích se pokusíme poskytnout ucelený souhrn nejnovějších poznatků týkajících se vlivu mikrobiomu na ta nejvíce studovaná neurologická a neuropsychiatrická onemocnění, konkrétně na poruchy autistického spektra, Parkinsonovu a Alzheimerovu chorobu a roztroušenou sklerózu.

Obr. 2. Faktory ovlivňující střevní mikrobiom a jejich možný vliv na vývoj neurologických onemocnění. Vytvořeno pomocí programu Biorender.com



Tab. Změny mikrobiomu popisované v souvislosti s konkrétními neurologickými poruchami

Onemocnění	Charakteristické změny mikrobiomu	Reference
Poruchy autistického spektra	↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Eubacterium eligens</i> ↑ <i>Clostridia</i> , <i>Sarcina</i> , <i>Parabacteroides</i>	Peralta-Marzal et al., 2024
Parkinsonova choroba	↓ čeleď Lachnospiraceae, <i>Faecalibacterium</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Hungatella</i> , <i>Bifidobacterium</i>	Romano et al., 2021
Alzheimerova choroba	↓ kmen Firmicutes, čeledi Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Rikenellaceae ↑ <i>Proteobacteria</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i>	Hung et al., 2022
Roztroušená skleróza	↓ <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i> , <i>Bacteroides coprophilus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> ↑ <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Akkermansia</i> <i>muciniphila</i>	Mirza et al., 2020

Poruchy autistického spektra

Poruchy autistického spektra (PAS) jsou heterogenní skupinou chorob, na jejichž vzniku a rozvoji se podílí řada faktorů, přičemž přibližně 50 % je připisováno faktorům, které nejsou dědičné. Společným znakem pacientů s PAS jsou více či méně výrazné odchylky v sociální interakci, narušená komunikace a omezené spektrum zájmů. Velice častou komorbiditou těchto onemocnění jsou gastrointestinální obtíže, jako je zácpa, průjem, nadýmání či zvracení. I proto je nerovnová-

ha ve střevním mikrobiomu v poslední době považována za jeden z faktorů, který může přispívat k vývoji PAS. V této souvislosti se uvažuje, že nerovnováha ve střevním mikrobiomu ovlivňující vývoj nervového systému je založena už během prvotní kolonizace novorozence. Některé studie naznačují, že porod císařským řezem zvyšuje riziko vývoje PAS (Yip et al., 2017). Zároveň se zdá, že i mateřský mikrobiom hraje svou roli ve vývoji nervové tkáně plodu během těhotenství (Vuong et al., 2020). Několik desítek studií metagenomiky

střevního mikrobiomu pacientů s PAS odhalilo mnoho, i když nekonzistentních, rozdílů v mikrobiální diverzitě a metabolomice (Tab). Mezi faktory přispívající k PAS se zařazují podle způsobu porodu a časné dysbiózy mikrobioty také nekontrolované užívání antibiotik a stres. Tyto faktory mohou vést ke kolonizaci střeva patogenními bakteriemi, jako jsou klostridia nalezená v tlustém střevě dětí, které ovlivňují funkci CNS produkcí neurotoxinů.

Jak již bylo zmíněno dříve, vliv absence mikrobiomu je patrný také u bezmikrobních myší, které mají oproti konvenčním myším pozměněné sociální chování a vykazují repetitivní vzorce chování podobně jako pacienti s PAS. Zároveň přenos střevní mikrobioty od pacientů s PAS do bezmikrobních myší podpořil u těchto zvířat charakteristické autistické projevy (Sharon et al., 2019).

V rámci malé pilotní studie, při které byla osmnácti dětem s PAS opakovaně podávána mikrobiota s přesně definovaným konsorciem bakterií (Standardized Human Gut Microbiota – SHGM), pozorovali autoři podstatné zlepšení gastrointestinálních i behaviorálních symptomů. Zároveň došlo k upravení střevního mikrobiomu ve všech sledovaných indexech, hodnotících jeho kvalitu. Mimo jiné došlo také ke zvýšení relativního zastoupení dvou prospěšných bakteriálních rodů – *Prevotella* a *Bifidobacterium*. Je třeba zdůraznit, že pacienti byli sledováni v průběhu dvou let a během této doby zůstaly důležité změny v mikrobiomu zachovány. Z hlediska autistických symptomů se stav pacientů nadále zlepšoval (Kang et al., 2019).

Parkinsonova choroba

U pacientů s Parkinsonovou chorobou (Parkinson Disease, PD) dochází k agregaci α -synukleinu, podobně jako je to u prionových onemocnění. Agregovaný α -synuklein tvoří charakteristická Lewyho tělíska v substantia nigra související s úbytkem neuronů produkujících dopamin. To vede ke snížené schopnosti pacientů kontrolovat své pohyby. Lewyho tělíska nicméně nemusí být omezená pouze na oblast substantia nigra, ale v mozku se můžou nacházet i v korových oblastech nebo v čichovém bulbu. Mimo centrální nervovou soustavu se tato tělíska nacházejí také v autonomní nervové soustavě, ve slinných žlázách, kůži a také v nervových vláknech v mukózní

a submukózní vrstvě střeva (Hilton et al., 2014). Častým příznakem Parkinsonovy choroby je zácpa, kterou ale může pacient trpět i desetiletí před vyvinutím samotné choroby. Již delší dobu se uvažuje, že (alespoň u části pacientů) nemoc začíná agregací α -synukleinu ve střevě, odkud se šíří přes bloudivý nerv do mozku.

Borghammer a spol. nedávno navrhli hypotézu o „body-first“ a „brain-first“ vývoji PD, kdy se autonomní poškození a dopaminergní dysfunkce objevují v různých chronologických sekvencích. U podtypu „body-first“ vzniká patologie ve střevě nebo v periferní autonomní oblasti nervového systému. Pacienti, u kterých se předpokládá vznik agregátů mimo CNS, trpí již dlouho před rozvojem Parkinsonovy choroby poruchou chování v REM spánku (RBD – REM Behavior Disorder). Při ní u pacientů nedochází ke svalové atonii během snění a sny jsou proto často provázeny prudkými pohyby. Naopak u jedinců, kde k hromadění α -synukleinu dochází nejprve v CNS, se RBD v prodromálním stadiu nevyskytuje. U tohoto podtypu se patologie zpočátku projevuje ve středním mozku nebo v čichovém bulbu, má kratší prodromální průběh a méně nemotorických příznaků před samotnou diagnózou. Existence těchto podtypů je podpořena také *in vivo* zobrazovacími metodami u RBD-pozitivních a RBD-negativních pacientů (Borghammer et al., 2019). Tuto hypotézu podporují zjištění plošné populační studie švédské výzkumné skupiny, že kompletní vagotomie do jisté míry chrání proti vývoji Parkinsonovy choroby (Liu et al., 2017).

Gastrointestinální dysfunkce je časným nemotorickým příznakem PD. Až 80 % pacientů s PD může mít gastrointestinální problémy, které se objevují roky nebo dokonce desetiletí před motorickými příznaky PD. Některé epidemiologické studie prokázaly, že zácpa do určité míry zvyšuje riziko vzniku PD a také svědčí o horším průběhu onemocnění. Například, zácpa v časných stádiích PD zvyšuje riziko demence. Důkazy z předchozích studií vedly zástupce Mezinárodní „Parkinson and Movement Disorder Society“ k zařazení zácpy jako klinického biomarkeru prodromální fáze PD.

Odlíšné složení střevní mikrobioty u pacientů s PD v porovnání se zdravými kontrolami bylo popsáno v mnoha studiích, ač-

koliv výsledky studií mikrobiálních změn ve střevě u pacientů s PD se liší. Metaanalýza dosavadních studií ukázala, že společným rysem PD je vyšší množství bakterií rodu *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* a *Hungatella*, a naopak nižší zastoupení čeledi Lachnospiraceae a rodu *Faecalibacterium* (Tab). Poslední jmenované bakteriální skupiny jsou producenti SCFAs. Tato metaanalýza zároveň poukázala na možnou souvislost dysbiózy střevního mikrobiomu s prozánětlivým stavem u pacientů a obtížemi v oblasti trávicího traktu (Romano et al., 2021).

Změny mikrobioty (např. zvýšený výskyt čeledi Christensenellaceae nebo rodu *Oscillospira*) jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku PD, což naznačuje, že specifické změny v oblasti mikrobiomu lze využít k diagnostice onemocnění v časném stadiu. Dysbióza je přítomna již u neléčených pacientů v časně fázi onemocnění a s PD bez léčby. Překvapivé je, že střevní mikrobiota je změněna u pacientů s RBD a tato změna má podobnou tendenci jako u pacientů s PD, a dokonce je přítomna i u jejich prvostupňových příbuzných. To naznačuje, že změny střevní mikrobioty se objevily již v prodromální fázi PD (Huang et al., 2023).

Významnou souvislost mezi PD a mikrobiomem ukazují i studie na geneticky upravených myších, které přirozeně produkují velké množství α -synukleinu. U nich dochází po podání antibiotik ke zmírnění symptomů PD, a naopak po jejich mikrobiální rekolonizaci k jejich opětovnému zhoršení. Zároveň tato studie ukázala vliv mikrobiálních SCFAs na vývoj zánětu nervové tkáně a motoriku bezmikrobních myší, a tím i na jejich významný vliv v patogenezi tohoto onemocnění (Sampson et al., 2016).

Specifické mechanismy, které jsou základem vztahu mezi střevní mikrobiotou a PD, nebyly dosud zcela objasněny. Do tohoto procesu je zapojeno více cest, které nepřímo vedou k dopaminergní neurodegeneraci a různým projevům dysfunkce či poškození CNS.

Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (Alzheimer Disease, AD), progresivní neurodegenerativní onemocnění, je již delší dobu dávána do

souvislosti s lidským mikrobiomem. AD je charakterizovaná časným extracelulárním ukládáním difuzních a neuritických plaků složených z peptidu amyloidu- β , následovaným tvorbou intracelulárních neurofibrilárních spletej tvořených hyperfosforylovaným tau proteinem v mozku. Zatímco tyto agregáty představují hlavní patologické znaky, zahrnuje AD i další změny, jako je neurozáněť, synaptická dysfunkce a metabolická dysregulace.

Studie Cattanea a spol. ukázala, že pacienti s kognitivními poruchami a s přítomností amyloidních plaků (Amy+) v mozku mají vyšší zastoupení bakteriálního taxonu *Escherichia/Shigella* s prozánětlivou aktivitou. Naopak vykazují nižší zastoupení protizánětlivého druhu *Eubacterium rectale* ve srovnání s pacienty, u kterých byla kognitivní porucha přítomna také, nicméně amyloidní plaky se v mozku nenacházely (Cattaneo et al., 2017). Přítomnost těchto bakterií korelovala u Amy+ pacientů s vyššími hladinami prozánětlivých cytokinů, jako je například interleukin-1 β (IL-1 β) a IL-6, a naopak s nižšími hladinami protizánětlivého IL-10. Studie tedy naznačuje možnou souvislost mezi dysbiózou střevního mikrobiomu a systémovým zánětem, který by mohl přispívat k neurodegeneraci probíhající v mozku pacientů s AD. Nedávná studie mikrobiomu jedinců s mírnou kognitivní poruchou (charakterizovaná poklesem kognitivních schopností předcházející rozvoji demence) a dokonce i jedinců v preklinickém stadiu AD (před nástupem symptomů) ukázala zřetelně odlišné složení jejich střevní mikrobioty ve srovnání s kontrolními osobami (Jemimah et al., 2023). Nicméně, stejně jako u dalších neurologických onemocnění, je důležité si uvědomit, že popsané odlišnosti střevního mikrobiomu u AD nejsou vždy mezi jednotlivými studiemi konzistentní (Tab).

Ačkoli stále více důkazů ukazuje, že střevní mikrobiota reguluje ukládání amyloidu, chyběly informace o podílu střevní mikrobioty na patologii tau a o tom, jak se střevní mikrobiota podílí na neurodegeneraci, která je silně spojena s poklesem kognitivních funkcí u AD. Nedávno bylo na transgenních myších exprimujících lidské izoformy apolipoproteinu E prokázáno, že střevní mikrobiota reguluje patologii tau a neurodegeneraci v zá-

vislosti na izoformě této molekuly. Autoři této práce ukazují, že střevní mikrobiota reguluje jak ukládání amyloidních plaků, tak i neurodegeneraci zprostředkovanou tau (nezávisle na amyloidóze) (Seo et al., 2023).

Infekční hypotéza, podle které je patogen hlavní příčinou AD, byla nedávno znovu přezkoumána, protože přibývá důkazů o tom, že agregáty amyloidu- β vykazují antimikrobiální aktivitu proti řadě mikroorganismů. Další hypotézou je, že periferní amyloidní protein by mohl podporovat jeho akumulaci v mozku v důsledku jeho transportu do CNS prostřednictvím bloudivého nervu nebo krve. Některé bakterie produkují extracelulární amyloidní vlákna zvaná curli, která jsou funkčně a strukturně podobná amyloidům, která by mohla přispívat k patogenezi AD (Friedland et al., 2017).

V současné době je přijímána teorie, že střevní mikrobiota ovlivňuje neurozáněť, a tím i progresi AD. Reaktivní astroglie a mikroglie jsou prominentními patologickými rysy v mozku jedinců s AD. Gliové buňky primárně zajišťují podporu a ochranu neuronů, odstraňují odumřelé buňky a cizorodé látky a udržují tak homeostázu v mozku. S onemocněním spojená abnormální aktivita gliových buněk narušuje homeostatickou rovnováhu v mozku a urychluje progresi AD. To znamená, že abnormálně aktivované gliové buňky mohou šířit toxicitu amyloidu- β , přispívat k jeho akumulaci nebo uvolňovat prozánětlivé cytokiny a reaktivní formy kyslíku, které jsou škodlivé pro neurony a další buňky a usnadňují tau patologii. Zánětlivé reakce vedou k poškození neuronů a progresi onemocnění (viz review Brandebura et al., 2023).

Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS), při kterém autoreaktivní imunitní buňky napadají myelinové pochvy neuronů, dochází k demyelinizaci axonů v CNS, a tím k narušení vedení nervového vzruchu. Příčina vzniku autoimunitní reakce proti myelinu není doposud jasně popsána a je zřejmé, že se na ní podílí větší množství faktorů – kromě genetické složky se patrně na patogenezi onemocnění podílí i další environmentální faktory. Souvislost mezi mikrobiomem a RS se vzhledem k jejímu autoimunitnímu původu diskutuje již delší dobu.

Složení střevního mikrobiomu je u pacientů s RS spojováno především s vyšším zastoupením bakterií rodu *Clostridium*, druhů *Akkermansia muciniphila* a *Methanobrevibacter smithii* a naopak sníženým množstvím rodu *Prevotella* oproti zdravým jedincům (Tab). Tyto mikroorganismy jsou opět dávány do souvislosti s reaktivitou imunitního systému – v případě RS především s přehnanou Th17 a Th1 buněčnou odpovědí a potlačenou regulační složkou T-buněčné imunity (Bronzini et al., 2023). Kromě toho byly u pacientů s RS detekovány protilátky proti bakteriálním peptidům druhu *Acinetobacter* sp. a *Pseudomonas aeruginosa*, které sdílejí homologii s myelinovým bazickým proteinem a myelinovým oligodendrocytárním glykoproteinem (Hughes et al., 2003). Tyto protilátky jsou tedy schopné s těmito lidskými proteiny zkříženě interagovat. Nicméně výzkum úlohy protilátek v RS je zatím pouze v počátcích.

Experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE), jakožto myší model patologie roztroušené sklerózy (RS), byla zmíněna

již dříve. Na tomto modelu bylo ukázáno, že léčba lidským komenzálem *Prevotella histocola* je stejně účinná jako léčba RS interferonem beta a glatiramer acetátem (Shahi et al., 2019).

Dostupné důkazy naznačují, že působení na střevní mikrobiotu by mohlo přispět ke zmírnění a omezení příznaků a negativních účinků RS. To lze přímou manipulací mikrobioty v podobě suplementace probiotiky, jejichž příznivé účinky dokládají již některé klinické studie (Schepici et al., 2019). Nepřímá manipulace se zaměřuje na úpravu střevní mikrobioty pacientů s RS prostřednictvím stravovacích návyků, a to podporou bakterií produkujících butyrát (například podáváním prebiotik). A konečně se jako slibný přístup jeví transplantace mikrobioty od zdravých dárců.

Závěr

Lidský mikrobiom ovlivňuje velká řada faktorů, jako je věk, pohlaví, strava, etnicita či geografická poloha. Dalším neopomenutelným faktorem v analýze mikrobiomu je způsob zpracování vzorků, statistické analýzy a interpretace dat. Díky všem těmto vlivům je stále poměrně významná různorodost ve výsledcích jednotlivých studií zabývajících se vztahem mezi mikrobiomem a neurologickými onemocněními. V současné době je prokázáno, že mikroorganismy ovlivňují fungování mozku svého hostitele, a tím i jeho chování. Zároveň přibývá poznatků o tom, jakými mechanismy se toto děje. Mnoho studií také zkoumá možnosti manipulace mikrobiomu ve snaze zvrátit projevy onemocnění. Zatím sice především na úrovni experimentů s animálními modely, nicméně přibývá i klinických studií zabývajících se touto tematikou.

LITERATURA

- Agus A, Clement K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021;70(6):1174-1182.
- Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons, Dis*. 2019;9(s2):S281-S295.
- Brandebura AN, Paumier A, Onur TS, et al. Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24(1):23-39.
- Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263):263ra158.
- Bronzini M, Maglione A, Rosso R, et al. Feeding the gut microbiome: impact on multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1176016.
- Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017;49:60-68.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
- Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog*. 2017;13(12):e1006654.
- Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):235-241.
- Huang B, Chau SWH, Liu Y, et al. Gut microbiome dysbiosis across early Parkinson's disease, REM sleep behavior disorder and their first-degree relatives. *Nat Commun*. 2023;14(1):2501.
- Hughes LE, Smith PA, Bonell S, et al. Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003;144(1-2):105-115.
- Hung CC, Chang C, Huang CW, et al. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(1):477-496.
- Jemimah S, Chabib CMM, Hadjileontiadis L, et al. Gut microbiome dysbiosis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285346.
- Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. 2019;9(1):5821.
- Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: In-

testinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:673708.

16. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4615-4622.

17. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology.* 2017;88(21):1996-2002.

18. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101427.

19. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2009;183(10):6041-6050.

20. Peralta-Marzal LN, Rojas-Velazquez D, Rigters D, et al. A robust microbiome signature for autism spectrum disorder across different studies using machine learning. *Sci Rep.* 2024;14(1):814.

21. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, et al. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons, Dis.* 2021;7(1):27.

22. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167(6):1469-1480 e1412.

23. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, et al. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1507-1527.

24. Seo DO, O'Donnell D, Jain N, et al. ApoE isoform- and microbiota-dependent progression of neurode-

generation in a mouse model of tauopathy. *Science.* 2023;379(6628):eadd1236.

25. Shahi SK, Freedman SN, Murra AC, et al. *Prevotella histicola*, A Human Gut Commensal, Is as Potent as COPAXONE(R) in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019;10:462.

26. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019;177(6):1600-1618 e1617.

27. Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature.* 2020;586(7828):281-286.

28. Yip BHK, Leonard H, Stock S, et al. Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multinational cohort study of 5 million births. *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):429-439.