

Zaznělo na XIII. kongrese Praktického lékařství

Olomouc, 12.–13. dubna 2019



Mikrobiom a vybraná onemocnění

RNDr. Petr Ryšávka

Pharmaceutical Biotechnology, s. r. o., Praha

Na XIII. kongrese Praktického lékařství, který se konal 12.–13. dubna 2019 v Olomouci, zazněla přednáška RNDr. Petra Ryšávky na téma Mikrobiom a vybraná onemocnění. Mikrobiom se v posledních letech stal středem zájmu řady odborníků napříč obory medicíny, a to proto, že existuje nespočet důkazů o spojitosti mikrobiomu s rozvojem a modulací průběhu řady onemocnění. Nutno však podotknout, že i přes velký zájem, který je mikrobiomu v posledních letech věnován, je prakticky využitelných výstupů a jasných interpretací nálezů těchto zkoumání, vzhledem k obrovské rozmanitosti mikrobiomu, a tedy jeho vysoké analytické náročnosti, poměrně málo. Nesnadné vědecké bádání rovněž ztěžuje fakt, že tisíce bakteriálních kmenů jsme často schopni pouze detekovat, nikoliv kultivovat in vitro. V současnosti tedy často nejsme schopni pojmenovat „ty jednoznačně příznivé složky mikrobiomu“ a naopak „ty jednoznačně neprospěšné“. I přes to ale již zcela bezpečně víme, že mezi lidským tělem a mikrobiomem existuje jakási symbióza a že působení mikrobiomu na lidský organismus je mnohem významnější, než jsme si kdy mysleli.

Co je mikrobiom

Mikrobiom je soubor všech mikroorganismů, které se nacházejí uvnitř a na povrchu lidského těla. Celkově se jedná o téměř dva kilogramy bakterií, které v našem a na našem těle žijí. Z hlediska lokalizace pak rozlišujeme mikrobiom střevní, orální, kožní, mikrobiom dýchacích cest a podobně. V loňském roce došlo dokonce k průkazu bakteriální DNA v mozkové tkáni, která byla doposud považována za tkáň dokonale izolovanou a chráněnou pomocí hematoencefalické bariéry. V posledních letech se rovněž hojně diskutuje o problematice mikrobiomu krevního, který je spojen s probíhající translokací bakterií z gastrointestinálního traktu a dutiny ústní do krve, přičemž tyto probíhající bakterie jsou dávány do souvislosti s řadou civilizačních onemocnění, jako jsou onemocnění kardiovaskulární či metabolická.

Mikrobiom a jeho složení není nic rigidního a neměnného, naopak, mikrobiom je velmi variabilní a je silně utvářen zevními vlivy, typicky

například změnou zevního prostředí či antibiotickou terapií, která jeho složení dokáže velmi modifikovat. Ve střevním mikrobiomu jednoho „běžného“ člověka můžeme nalézt kolem tisíce různých bakteriálních druhů, u frekventního cestovatele jich můžeme v závislosti na prosekvenovanosti prokázat až dva a půl tisíce, a naopak u pacienta po eradikační antibiotické terapii indikované pro pozitivitu *Helicobacter pylori* nezřídka nacházíme ve střevním mikrobiomu pouhých tři sta padesát bakteriálních druhů. Po sedmidenní antibiotické kúře dochází v některých případech k poklesu diversity střevního mikrobiomu až o 25 % a počet z nejčastěji zastoupených fylogenetických taxonů bakterií je redukován z dvaceti devíti na pouhých dvanáct taxonů. Právě takovéto oslabení střevního mikrobiomu s následnou sekundární kolonizací, například kmeny z horní části gastrointestinálního traktu, je dle některých studií dáváno do souvislosti s rozvojem některých onemocnění, například s rozvojem nespecifických střevních zánětů.

Orální mikrobiom

Význam orálního mikrobiomu v rozvoji některých typů onemocnění, kdy dutina ústní slouží jako určitý rezervoár pro kolonizaci dalších částí těla, byl již zmíněn. Prokázána je i spojitost mezi výskytem některých bakteriálních kmenů dutiny ústní a současným vyšším výskytem helicobakterií v žaludku. Za zmínku stojí jistě i fakt, že ve všech aterosklerotických plátech lze prokázat DNA bakteriálních určitých kmenů kolonizujících dutinu ústní, což lze chápat jako důkaz probíhající bakteriální translokace z dutiny ústní do krve. Tato translokace vede ke vzniku systémového zánětu, který je v současnosti považován za jeden z rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Orální mikrobiom má však kromě systémového vlivu i významný lokální efekt. Složení orálního mikrobiomu je významné například pro zvýšenou kazivost chrupu či pro vznik a rozvoj lokální infekce. Například antimikrobiální peptidy produkované kmenem *Streptococcus*



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: RNDr. Petr Ryšávka, rysavka.petr@seznam.cz
Pharmaceutical Biotechnology, s.r.o., Praha
Slezská 949/32, 120 00 Praha 2

Převzato z: Prakt. lékař. 2019; 15(2): 91–94

salivarius působí protektivně vůči zubnímu kazu a jsou schopny cíleně likvidovat některé patogenní či potenciálně patogenní bakterie, jako např. *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* a další. Nižší hygienický standard v péči o dutinu ústní, vedoucí k přerůstání bakteriálních kmenů s druhotným rozvojem lokálního chronického zánětu, je pak v jasné souvislosti s vyšším výskytem nádorových onemocnění dutiny ústní.

Střevní mikrobiom, jeho změny a vliv na lidské tělo

Asi nejozranitějším a zároveň nejvíce studovaným mikrobiomem je mikrobiom střevní. Jak již bylo zmíněno, i střevní mikrobiom podléhá kvalitativním i kvantitativním změnám. Ve střevním mikrobiomu nacházíme dvě základní skupiny bakterií – Bacteroidetes a Firmicutes, které jsou v určitých vzájemných poměrech. Analyzujeme-li mikrobiom například obézního člověka, v naprosté většině případů nacházíme, na rozdíl od lidí neobézních, převahu Firmicutes. U pacientů s poruchami imunity či u pacientů s nespecifickými střevními záněty rovněž nalézáme kvantitativní výkyvy mikrobiomu (tedy změnu poměru těchto dvou základních bakteriálních skupin). Obdobné rysy mikrobiomu, které nacházíme u pacientů s nespecifickými střevními záněty, pak prokazujeme i v mikrobiomu u kuřáků.

Změny mikrobiomu u pacientů s nespecifickými střevními záněty jsou však nejen kvantitativní, ale i kvalitativní – tedy nejen co do poměru dvou základních skupin střevních bakterií, ale rovněž co do diverzity, druhové rozmanitosti, jednotlivých bakteriálních druhů. Z tohoto poznání ostatně vychází i využívání terapie probiotiky u pacientů s nespecifickými záněty střevními, s cílem úpravy střevního mikrobiomu, která se zdá být významná a přínosná zejména u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Jak již bylo uvedeno výše, střevní mikrobiom obézních pacientů jeví jisté obecné charakteristiky, kterými se liší od mikrobiomu pacientů neobézních, zejména stran poměru zastoupení Bacteroidetes a Firmicutes. Právě vztah obezity a mikrobiomu je v posledních letech usilovně studován, včetně možností jeho modifikace s cílem léčby obezity.

Kvalitativní změny mikrobiomu mohou nastávat velmi rychle a pocítit je na sobě již nejen cestovatel. Naprostá většina cestovatelských

průjmů je způsobena typickou koliformní bakterií – *Escherichia coli*. Kvalitativní změny mikrobiomu nastávají snadněji v mikrobiomech s nízkou druhovou variabilitou (tedy v druhově chudších mikrobiomech). V případě, že se vydáváme do zahraničí a chceme snížit riziko prodělání cestovatelského průjmu, musíme zahájit terapii probiotiky již profylakticky, ideálně od samého počátku naší cesty. Nasazení probiotik až po propuknutí příznaků cestovatelského průjmu může obtíže totiž již jen zmírnit.

Změněná diverzita mikrobiomu s vyšším výskytem kvasinek je zřejmě spojena i s výskytem atopické dermatitidy. Zajímavým údajem ve vztahu k diverzitě mikrobiomu je to, že u mírných konzumentů malého množství vína nebo piva je variabilita mikrobiomu u některých jedinců dokonce vyšší. Vyšší variabilita mikrobiomu se obecně zdá být pro jedince výhodnější, pro což svědčí nejen výše uvedená nižší náchylnost k akvizování cestovatelského průjmu u lidí s rozmanitějším mikrobiomem, ale tuto teorii podporují i zkušenosti z onkologie, kdy pacienti s vyšší variabilitou mikrobiomu lépe reagují na prodělanou chemoterapii. Bakteriální střevní kmeny rovněž zasahují i do metabolismu tuků a cholesterolu a produkují řadu látek, po jejichž metabolizaci v játrech vznikají molekuly potencující aterosklerózu – střevní mikrobiom tak tedy nepřímo ovlivňuje i rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění.

V poslední době se ukazuje jistá spojitost mezi střevním mikrobiomem a centrálním nervovým systémem, zejména ve spojitosti se změnami nálad a některými psychickými poruchami. Pacienti s depresí mají významně pozměněnou variabilitu střevního mikrobiomu, který ovlivňuje produkci serotoninu a řadu dalších látek působících jako neurotransmitery (typicky GABA – kyselina gama aminomáselná a zejména její deriváty, které jsou, na rozdíl od GABA samotné, schopné procházet přes hematoencefalickou bariéru). Pacienti s depresí mívají rovněž vyšší hodnoty lipopolysacharidů v periferní krvi a s tím spojenou vyšší hladinu protilátek proti tomuto antigenu, která svědčí o probíhající chronické zánětlivé odpovědi. I u dětí s autismem nacházíme relativně charakteristické změny mikrobiomu a klinicky se již zkouší suplementace probiotiky s cílem částečné modifikace a modulace chování těchto dětí. V současnosti se rovněž začíná diskutovat spojitost střevního mikrobiomu s neurodegenerativními onemocněními.

Na základě provedených výzkumů již byly dokonce vytipovány některé bakteriální kmeny, které jsou asociovány s vyšším rizikem vzniku kolo-rektálního karcinomu či rozvojem chronických jaterních onemocnění – zejména nealkoholické steatózy jater (což je vysvětlováno zejména chronickým poškozováním jater některými metabolity vznikajícími při fermentaci ve střevě a průnikem bakterií a jejich složek do krevního řečiště).

Dochází-li u pacienta ke změně lokalizace jednotlivých složek mikrobiomu, například k přesunu bakterií z tenkého do tlustého střeva či z gastrointestinálního traktu do krve, mají tyto přesuny i sekundární vliv na organismus samotný. Právě bakteriální translokace do krevního oběhu a lymfatického systému, která je vystupňována při poruše mikrobiomu, vede k imunitní odezvě – rozvoji chronického zánětu, jež je rovněž dáván do souvislosti s obezitou či některými onemocněními jater či rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, jak již bylo zmíněno výše u orálního mikrobiomu.

Fekální mikrobiomová terapie – transplantace stolice

Typickým onemocněním jednoznačně plynoucím z poruchy střevního mikrobiomu je pseudomembranózní kolitis způsobená *Clostridium difficile*, rozvíjející se obvykle v návaznosti na podávanou antibiotickou terapii. U řady pacientů dochází k rekurenci tohoto závažného onemocnění a v tomto případě lze s velmi dobrým efektem provést fekální mikrobiomovou terapii – tzv. transplantaci stolice. Do budoucna bude tato metoda zřejmě využívána i v řadě jiných onemocnění, například u nespecifických střevních zánětů či u onemocnění jater. Existují i studie u pacientů s těžkou sepsí, kde takováto úprava mikrobiomu vedla k významné úpravě hemodynamiky a stabilizaci těžkého šoku. V současnosti je však v této problematice ještě řada nejasností, zejména s ohledem na její potenciační nežádoucí účinky, a proto je zatím vyčleněna pouze pro pacienty s těžkou a jinak neřešitelnou klostridiovou kolitidou.

Závěr

To, že role mikrobiomu v lidském organismu je mnohem větší, než jsme se kdy domnívali, je již zjevné a zcela jasné. Vzhledem k rozmanitosti a složitosti lidského mikrobiomu však ani přes usilovný probíhající výzkum

nejsme schopni jasně popsat a postihnout všechny souvislosti bakteriální mikrobioty a lidského organismu. V posledních letech se však stále více a více ukazují souvislosti zejména střevního mikrobiomu s etiopatogenezí řady onemocnění. Významnou skupinou těchto chorob jsou například nespecifické střevní záněty, v jejichž terapii se již užívání probiotik, a tedy modifikace střevní mikroflóry, běžně doporučuje. Probiotika mají rovněž prokázaný efekt v prevenci a terapii průjemových onemocnění. Významnou roli hraje střevní mikrobiota zřejmě i v rozvoji obezity, kdy existují důkazy, že změna střevního mikrobiomu může obezitu vyvolat. Jednoznačnou asociaci mezi změnami střevního mikrobiomu a rozvojem onemocnění pak můžeme vysledovat i u imunodeficitů, atopické dermatitidy, nonalkoholické steatózy jater či u depresivní poruchy. Poslední výzkumy naznačují i souvislost mezi

složením střevní mikroflóry a neurodegenerativními onemocněními.

Mikrobiom není strukturou rigidní a neměnnou, jeho složení je modifikováno celou řadou vlivů vnějšího prostředí. Vlivy zevního prostředí lze dobře sledovat právě na střevním mikrobiomu. Obecně lze říci, že vysoká bakteriální druhová rozmanitost střevního mikrobiomu je pro člověka výhodná. Tuto diverzitu jsme však schopni významně narušovat, a to mnohdy nechtěně a necíleně, například při podávání antibiotické terapie. I s ohledem na tuto problematiku bychom tedy měli antibiotika indikovat velmi uvážlivě. Jak závažné důsledky může narušení střevního mikrobiomu totiž mít, lze demonstrovat na pacientech prodávajících postantibiotickou pseudomembranózní kolitidu vyvolanou *Clostridium difficile*. Toto onemocnění může být až život ohrožujícím stavem a u řady pacientů může, i přes veškerou snahu o terapii,

docházet k recidivě. Efektivním řešením u takových pacientů je pak fekální mikrobiomová terapie – transplantace stolice, která je velmi účinným způsobem léčby pseudomembranózní clostridiové kolitidy. Ačkoliv se fekální mikrobiomová terapie zdá být potenciálně využitelná i u řady dalších onemocnění, je v současnosti, až na výjimky, její využití v reálné praxi omezeno právě na pacienty s těžkou klostridiovou kolitidou. Tím zásadním důvodem omezeného využití transplantace stolice v klinické praxi je právě ona neznalost všech potencionálních důsledků změny střevního mikrobiomu, neboť víme, že změny střevního mikrobiomu mohou pacientovi přinést kromě chtěných pozitivních důsledků i dopady nežádoucí, které zatím ale nejsme schopni předem jednoznačně odhadovat.

*Autor je držitelem patentu
biofilmových probiotik*