MASARYKOVA
UNIVERZITA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Jak komunikuje střevní mikrobiom s mozkem?

Bakalářská práce

IVANA PALIČKOVÁ

Vedoucí práce: Mgr. Petra Vídeňská, Ph.D.

Ústav experimentální biologie
obor Speciální biologie

Brno 2021

UNIVERSITAS MASARYKIANA BRUNENSIS
SCIENTIA EST POTENTIA
FACULTAS RERUM NATURALIUM

Bibliografický záznam

Autor: Ivana Paličková
Přírodovědecká fakulta
Masarykova univerzita
Ústav experimentální biologie

Název práce: Jak komunikuje střevní mikrobiom s mozkem?

Studijní program: Experimentální biologie

Studijní obor: Speciální biologie

Vedoucí práce: Mgr. Petra Vídeňská, Ph.D.

Rok: 2021

Počet stran: 66

Klíčová slova: střevo; mikrobiom; probiotika; mozek; osa střevo-mozek; onemocnění

Bibliographic record

Author: Ivana Paličková
Faculty of Science
Masaryk University
Department of Experimental Biology

Title of Thesis: How does the intestinal microbiome communicate with the brain?

Degree Programme: Experimental biology

Field of Study: Special Biology

Supervisor: Mgr. Petra Vídeňská, Ph.D.

Year: 2021

Number of Pages: 66

Keywords: gut; microbiome; probiotics; brain; gut brain axis; diseases

Abstrakt

V posledních letech je stále více upínána pozornost na střevní mikrobiom a jeho komunikaci s mozkem. Střevní mikrobiom se skládá z celé řady mikroorganismů. Nejprozkoumanější a nejdominantnější skupinou jsou bakterie. Komunikaci mezi mikrobiotou a mozkem je věnována pozornost především vzhledem k významné roli v rozvoji neurologických a neurodegenerativních onemocnění. Mikrobiota a mozek spolu komunikují pomocí různých cest přes centrální nervový systém, autonomní nervový systém zahrnující bloudivý nerv, neuroendokrinní cestu zahrnující HPA osu, komunikaci pomocí mikrobiálních metabolitů jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem až po neuroimunitní cestu. Poslední dobou je mikrobiom spojován se závažnými onemocněními jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba či roztroušená skleróza.

Abstract

In past few years, attention has been increasingly focused on the gut microbiome and its communication with the brain. The gut microbiome consists of a variety of microorganisms. The most studied and dominant group are bacteria. Communication between the microbiota and the brain is given attention due to its important role in the development of neurological and neurodegenerative diseases. The microbiota and the brain communicate via various pathways through the central nervous system, the autonomic nervous system involving the vagus nerve, the neuroendocrine pathway involving the HPA axis, communication via microbial metabolites such as short-chain fatty acids to the neuroimmune pathway. Lately, the microbiome has been associated with serious diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease or multiple sclerosis.

MUNI
SCI

MASARYKOVA UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
KOTLÁŘSKÁ 2, 611 37 BRNO
IČ: 00216224
DIČ: CZ00216224

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Akademický rok: 2020/2021

Ústav:	Ústav experimentální biologie
Studentka:	Ivana Paličková
Program:	Experimentální biologie
Obor:	Speciální biologie
Směr:	Mikrobiologie a molekulární biotechnologie

Ředitel *ústavu* PřF MU Vám ve smyslu Studijního a zkušebního řádu MU určuje bakalářskou práci s názvem:

Název práce:	Jak komunikuje střevní mikrobiom s mozkem?
Název práce anglicky:	How does the intestinal microbiome communicate with the brain?
Jazyk závěrečné práce:	čeština

Oficiální zadání:
Střevní mikrobiom hraje velkou roli v rozvoji mnoha onemocnění, jako je rakovina tlustého střeva, Crohnova choroba ale i obezita nebo cukrovka. Překvapivě ale má i velký vliv na vznik a projevy neurologických onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba nebo autismus. Je to pravděpodobně díky obousměrné komunikaci střeva s mozkem, tedy tzv. osa střevo-mozek. Cíle bakalářské práce bude literární rešerše nejnovějších poznatků o komunikaci střevního mikrobiomu s mozkem a jak narušená mikrobiální rovnováha může ovlivnit rozvoj neurologických onemocnění.
Literatura k dispozici u školitele

Vedoucí práce:	Mgr. Petra Vídeňská, Ph.D.
Datum zadání práce:	23. 9. 2019
V Brně dne:	27. 1. 2021

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením vedoucího práce s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

V Brně 13. března 2019 .....

Ivana Paličková

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí své práce Mgr. Petře Vídeňské, Ph.D., za konzultace a cenné rady při vypracovávání bakalářské práce.

Obsah

Seznam obrázků 15

Seznam pojmů a zkratek 16

1 Úvod 17

2 Střevo- stavba, funkce a mikrobiom 18

1.1 Stavba a funkce tenkého střeva ... 18

2.1 Stavba a funkce tlustého střeva ... 20

2.2 Střevní mikrobiom ... 21

2.3 Ovlivnění složení a funkce střevního mikrobiomu ... 25

3 Mozek-stavba, funkce a mikrobiom 29

3.1 Hematoencefalická bariéra ... 30

3.2 Neurotransmitery ... 31

3.3 Mikrobiom mozku ... 32

4 Stavba a funkce dalších systémů podílejících se na komunikaci v ose střevo mozek 33

4.1 Stavba a funkce střevního nervového systému ... 33

4.2 Stavba a funkce imunitního systému ... 35

5 Osa střevo-mozek 37

5.1 Centrální nervový systém ... 38

5.2 Autonomní nervový systém ... 39

5.3 Neuroendokrinní systém ... 41

5.4 Střevní nervový systém (viz. kapitola 4.1) ... 43

5.5 Neuroimunitní systém ... 47

6 Onemocnění 50

6.1 Syndrom dráždivého tračníku ... 50

6.2 Alzheimerova choroba ... 50

6.3 Parkinsonova choroba 51
6.4 Roztroušená skleróza 52
6.5 ADHD 52

2 Závěr **54**

Použité zdroje **57**

Seznam obrázků

Obr. 1: Stavba tenkého střeva (autor). 19
Obr. 2: Stavba tlustého střeva (autor). 21
Obr. 3: složení střevního mikrobiomu (Claesson et al. 2011, upraveno). 22
Obr. 4: Stavba mozku (https://www.shutterstock.com/cs/search/brain+amygdala). 29
Obr. 5: Stavba enterického nervového systému (autor). 34
Obr. 6: Osa střevo mozek (Strandwitz 2018, upraveno). 38
Obr. 7: Hormonální kaskáda (autor). 42

Seznam pojmů a zkratek

AD	–	z anglického Alzheimer's disease (Alzheimerova choroba)
ANS	–	autonomní nervový systém
CNS	–	centrální nervová soustava
ENS	–	enterický nervový systém
HPA osa	–	Hypotalamo-hypofyzární osa
MMSE	–	test kognitivních funkcí z anglického mini mental state exam
NAD	–	Nikotinamidadenindinukleotid
NADP	–	Nikotinamidadenindinukleotidfosfát
TLR	–	toll-like receptor

1 Úvod

Již v 19. století Williaem Beaumont studoval trávení a jeho spojitost s nemocemi a emocionálním stavem. Na pozorování trávení Beaumontem navázal Ivan Pavlov. Jeho studie jsou základem pro pochopení úlohy, osy střevo-mozek v homeostatických procesech. K úplnému porozumění obousměrnosti této osy došlo až v 80. letech. V posledních desetiletích se objevil nový regulátor mezi mozkem a střevem, mikroby uvnitř střev.

Střevo je mikrobiálně nejhojněji osídleným místem v lidském těle. Ve střevě se nachází mnoho různých mikroorganismů od eukaryot, protozoí, virů metanogenních archaeí až po bakterie. Nejdominantnější a nejprozkoumanější skupinou jsou bakterie. Nejvíce mikroorganismů se nachází v tlustém střevě. Ovlivnit složení a funkci střevního mikrobiomu mohou negativně například antibiotika. Naopak pozitivně lze mikrobiom ovlivnit pomocí probiotik a prebiotik.

Části mozku, které komunikují se střevem, jsou především limbický systém a prefrontální mozková kůra. Pro správné fungování mozku jsou důležité neuromodulátory například noradrenalin, dopamin a serotonin. Mozek od oběhového systému odděluje hematoencefalická bariéra, která zabraňuje vstupu patogenů do mozku.

Mezi mozkem a střevem dochází ke komunikaci pomocí mnoha různých cest. Jedná se o obousměrnou komunikační síť, která zahrnuje centrální nervový systém, autonomní nervový systém spolu s bloudivým nervem, neuroendokrinní systém včetně HPA osy, mikrobiální metabolity především neurotransmitery a neuroimunitní systém, který zahrnuje mikroglie.

Dysbióza mikrobiálních druhů ve střevě může vyvolat nerovnováhu lidského organizmu a vývoj neurodegenerativních onemocnění jako jsou Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba ale i neuroimunologických onemocnění jako je Roztroušená skleróza.

2 Střevo- stavba, funkce a mikrobiom

Střevo je součástí gastrointestinálního traktu, který se skládá z ústní dutiny, hltanu, jícnu, žaludku, střeva a konečníku. Střevo se dále skládá ze dvou částí, tenkého a tlustého střeva. Od ústní dutiny až po konečník vede dutá svalová trubice. Potrava vstupuje do těla ústní dutinou, kde dochází k jejímu mechanickému zpracování a zvlhčení. Skrze hltan a jícen se potrava posouvá dále až do žaludku. Zde je přijatá potrava rozkládána na živiny jako například bílkoviny, tuky a uhlohydráty. Ty jsou dále rozkládány na menší molekuly a absorbovány v tenkém střevě. V tlustém střevě poté dochází k absorpci přebytečné vody. Nestravitelné části potravy a odpadní látky jsou následně vyloučeny z těla (Robbins et al. 1999; Martini a Ober 2001; Moore a Dalley 1999).

1.1 Stavba a funkce tenkého střeva

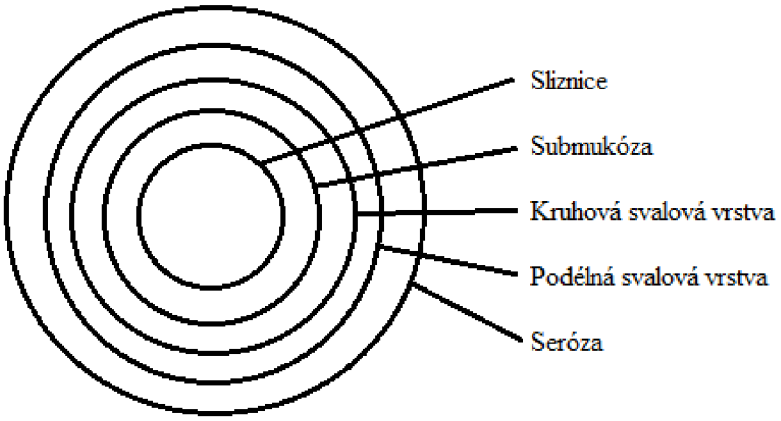
Tenké střevo je tubulární orgán, který měří 6 až 7 metrů. Jedná se tedy o nejdelší segment gastrointestinálního traktu. Tenké střevo tvoří tři oblasti: dvanáctník, lačník a kyčelník. Ve dvanáctníku dochází k promíchání sekretu z pankreatu, žluče z jater a tráveniny ze žaludku. V dvanáctníku se nacházejí Brunnerovy žlázy, které pomáhají při neutralizaci kyselé tráveniny ze žaludku, jelikož vylučují alkalické sekrety. V jejunu dochází k trávení a solubilizaci. Nejdelším segmentem tenkého střeva je ileum, které má kromě trávicí i imunitní funkci. V ileu se nacházejí seskupené lymfoidní folikuly známé jako Peyerovy pláty. Ileum obsahuje imunitní buňky zvané M buňky, které mohou přenášet luminální antigeny do lymfatické tkáně Peyerových plátů (Malone a Shah 2020; Fish a Burns 2019).

Stěna tenkého střeva je složena ze čtyř vrstev: sliznice, submukózy, hladké svaloviny a serózy (Obr. 1Obr. 1Obr. 1Obr. 1). Sliznici tenkého střeva tvoří jednovrstevný epitel, který překrývá slizniční vazivo a slizniční svalovinu. Povrch vystý-

lají příčné řasy. Každá řasa má na svém povrchu četné klky a každý klk je pokryt epitelem s mikroklky. Klky a mikroklky zvětšují absorpční plochu střeva (Collins a Bhimji 2018).

Sliznice obsahuje četné specializované buňky. Mezi buňkami epitelu se nacházejí pohárkové buňky, které produkují hlen. Jedny z těchto buněk jsou enterocyty, které jsou zodpovědné za trávení a absorpci živin. Další specializované buňky se nacházejí v útvarech podobných žlázám, tzv. kryptách. Krypty mají primárně sekreční funkci. Nacházejí se v nich Panethovy buňky a kmenové buňky. Panethovy buňky syntetizují a vypouštějí bílkoviny a peptidy, které pomáhají při obraně proti invazivním mikroorganizmům. Střevní kmenové buňky mohou generovat všechny typy buněk včetně enterocytů, pohárkových buněk a Panethových buněk (Collins a Bhimji 2018, Gassler 2017).

Submukóza se skládá z vrstvy pojivové tkáně, která obsahuje cévy, nervy a lymfatickou tkáň. Hladká svalovina se skládá ze dvou vrstev tenké vnější podélné vrstvy a silnější vnitřní kruhové vrstvy. Vnější podélná vrstva zkracuje a prodlužuje střevo, kdežto vnitřní umožňuje zúžení. Vnější vrstvu tenkého střeva, serózu tvoří mezotelium a epitel. (Malone a Shah 2020; Fish a Burns 2019).



Obr. 1: Stavba tenkého střeva (autor).

Základní funkcí tenkého střeva je vstřebávání makroživin a mikroživin z potravy, které jsou důležité pro správnou činnost těla. Tenké střevo je hlavním místem trávení v těle člověka. Každá oblast tenkého střeva může absorbovat a trávit různé živiny, včetně uhlohydrátů, bílkovin, tuků, vody, vitamínů rozpustných v tucích, minerálů a mikroživin. (Bellmann et al. 2015, Azzouz a Sharma 2018).

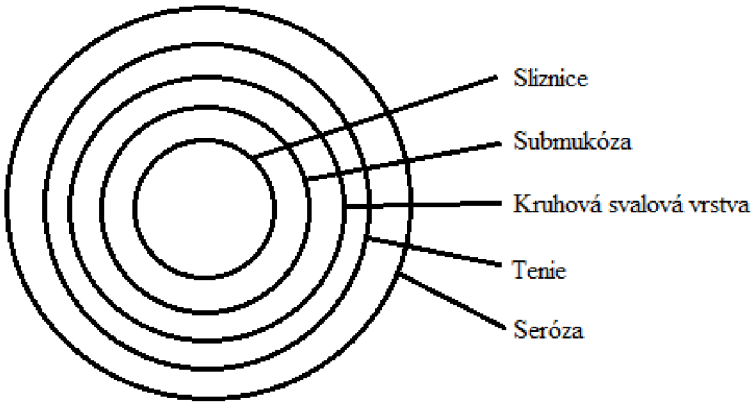
2.1 Stavba a funkce tlustého střeva

Tlusté střevo je zhruba 1,5 m dlouhé a tvoří tedy asi jednu pětinu celkové velikosti zažívacího traktu. Je kratší než tenké střevo, ale má větší lumen (dutý vnitřek) a to asi 7,5 cm. Tlusté střevo je tvořeno třemi oddíly. Prvním oddílem je slepé střevo. Největší částí je tračník, který je segmentován na vzestupný, příčný, sestupný a esovitý. Tlusté střevo je zakončeno konečníkem.

Tlusté střevo dostává nestrávený materiál z tenkého střeva. Jeho hlavní úlohou je absorbovat tekutiny a soli. Úkolem vzestupného tračníku je absorbovat vodu a živiny z nestravitelného materiálu, zpevnit je, aby se vytvořila stolice. Příčný tračník posunuje odpadní materiál do sestupného tračníku. Sestupný tračník skladuje výkaly k vyprázdnění do konečníku. Esovitá část tračníku zvyšuje tlak uvnitř tlustého střeva, který vede k pohybu stolice do konečníku. Konečník drží výkaly čekající na vyloučení z těla.

Stěna tlustého střeva obsahuje čtyři vrstvy: sliznici, submukózu, hladkou svalovinu a serózu (Obr. 2). Sliznice je nejvnitřnější vrstva. Skládá se ze specializovaných epiteliálních buněk a vrsty pojivové tkáně zvanou lamina propria mucosae. Lamina propria obsahuje nervy, cévy, lymfatickou tkáň a žlázy, které podporují sliznici. Sliznice tlustého střeva je hladká a obsahuje krypty, pohárkové buňky a enterocyty. Enterocyty převládají nad ostatními typy buněk. Submukóza je složena z tuku, vláknité pojivové tkáně a větších nervů a cév. Hladká svalová vrstva má

vnitřní kruhové vrstvy a redukovanou vnější podélnou vrstu na tzv. tenie, což jsou tři pruhy svaloviny. Seróza je tvořena tukem a vrstvou epiteliálních buněk zvaných mezotelium. (Azzouz a Sharma 2018; Kahai a Lobo 2019).



Obr. 2: Stavba tlustého střeva (autor).

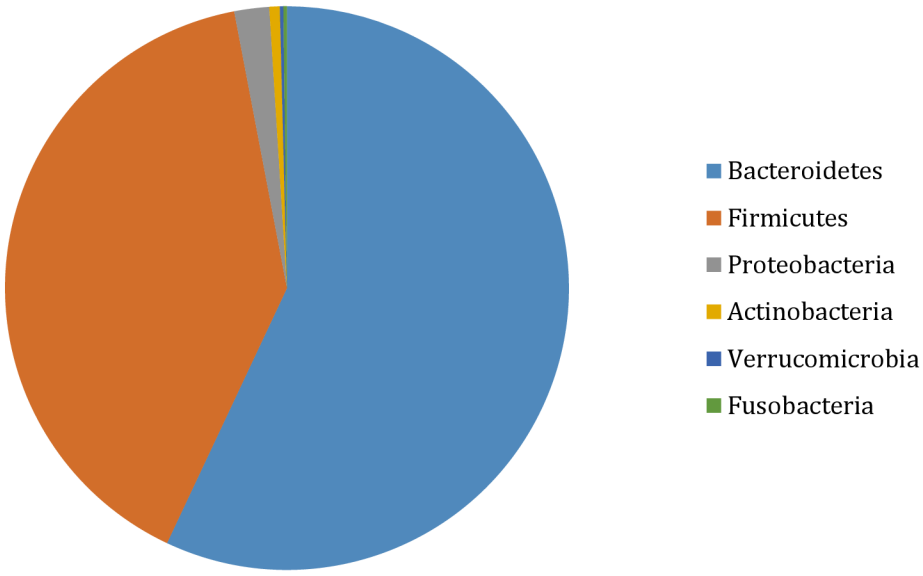
Tlusté střevo je hlavním místem zpracování nestravitelných částí potravy. Mezi základní funkce patří: absorpce vody a elektrolytů, produkce a absorpce vitamínů. Dalšími funkcemi tlustého střeva jsou udržování vodní homeostázy, a vyloučení patogenů z těla. Také utváří a posouvá výkaly směrem ke konečníku (Azzouz a Sharma 2018, Bellmann et al. 2015).

2.2 Střevní mikrobiom

Střevní trakt člověka je kolonizován velkým množstvím mikroorganismů včetně bakterií, methanogenních archeí (hlavně *Methanobrevibacter lithii*), eukaryot (hlavně kvasinek), virů (především fágů) a protozoí. U zdravých jedinců je střevní mikrobiom velmi variabilní a jeho složení závisí především na genetických, fyziologických, psychologických a environmentálních faktorech. Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím střevní mikrobiom je strava. Střevnímu mikrobiomu dominují

bakterie, které jsou zde také nejprozkoumanější skupinou mikroorganismů (Cryan et al. 2019, Mohajeri et al. 2018).

Nejdominantnějšími kmeny bakterií osidlující lidská střeva jsou *Bacteroidetes*, *Firmicutes, Proteobacteria a Actinobacteria*, zatímco kmeny *Verrucomicrobia a Fusobacteria* se obecně vyskytují v menší míře (Cryan et al. 2019; Obr. 3).



Obr. 3: složení střevního mikrobiomu (Claesson et al. 2011, upraveno).

Většina bakterií, tvořících střevní mikrobiom člověka, jsou anaeroby. V menší míře jsou přítomny ale i fakultativní anaeroby a aeroby. Nejčastěji se vyskytující jsou mikrobiální rody *Bacteroides*, *Prevotella* a *Ruminococcus*. Ze střevního mikrobiomu většiny lidí lze také izolovat například *Escherichii coli* a *Clostridium*. Dále střevní mikrobiom zahrnuje rody *Pseudomonas*, *Staphylococcus* a *Proteus*, které představují méně než 1% střevního mikrobiomu (Pickard et al. 2017; Milani et al. 2017; Lozupone et al. 2012, D'Angelo et al. 2017, Cryan et al. 2019). Vzhledem ke gradientu pH, koncentraci kyslíku a množství antimikrobiálních peptidů se liší složení střevního mikrobiomu mezi tenkým a tlustým střevem (Hall et al. 2017).

2.2.1 Mikrobiom tenkého střeva

Tenké střevo obsahuje relativně málo mikrorganismů kvůli přítomnosti žluči a účinkům peristaltiky, které omezují stabilní kolonizaci (Sidhu a van der Poorten 2017). Tenké střevo osidlují především zástupci čeledě *Lactobacillaceae* a *Enterobacteriaceae* (Hall et al. 2017). Zastoupena je také bakterie *Escherichia coli*, která přilne k M buňkám přítomným v tenkém střevě. V mikrobiomu tenkého střeva se dále trvale nacházejí zástupci rodů *Streptococcus*, *Veillonella* v různém zastoupení i zástupci rodů *Clostridium* a *Turicibacter*. Streptokoky fermentují uhlohydráty a produkují kyselinu mléčnou, která může být následně fermentována zástupci rodu *Veilonella* (Aidy et al. 2015, Hall et al. 2017).

2.2.2 Mikrobiom tlustého střeva

Hustota lidského mikrobiomu je nejvyšší v tlustém střevě. Ve vysoké hustotě se vyskytují zástupci čeledí *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae* patřící do kmene *Firmicutes*. Dále bakterie z kmene *Bacteroidetes* obsahující čeledě *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* a *Rikenellaceae* (Mohajeri et al. 2018, Dieterich et al. 2018, Hall et al. 2017). Bakterie ze sliznice vzestupných, příčných a sestupných částí tlustého střeva jsou v úzkém kontaktu s buňkami hostitelského epitelu. Mají tedy důležitý vliv na imunitní systém a střevní homeostázu (Dieterich et al. 2018).

2.2.3 Funkce střevního mikrobiomu

Mikroby kolonizují člověka hned po narození a mají celou řadu funkcí (Cryan et al. 2019). Střevní mikrobiom je pro hostitele převážně prospěšný. Chrání proti enteropatogenům, ovlivňuje mnoho metabolických procesů a odstraňuje toxické látky z těla. Mikrobiota se podílí na metabolismu vápníku, železa, hořčíku, selenu, mědi, zinku a stříbra. Dále je střevní mikrobiom zodpovědný za fermentaci nestrávených sacharidů, žlučových kyselin a sterolů na vstřebatelné metabolity. Produkuje bio-

tin, esenciální aminokyseliny, vitamín K a hormony, které regulují ukládání tuků v těle (Skrypnik a Suliburska 2018).

Další funkcí je vylučování esenciálních živin včetně mastných kyselin s krátkým řetězcem. Hostitel může tyto látky absorbovat a použít jako energetické prekurzory. Mikrobiom také ovlivňuje místní fyziologické procesy, jako je střevní motilita, funkčnost vzdálených orgánů nebo systémové zánětlivé procesy. Jednou z nejvýznamnějších funkcí střevní mikrobioty je přispívání k normální funkci imunitního systému. Interakce mezi střevním mikrobiomem a hostitelským imunitmím systémem jsou četné, složité a obousměrné. Imunitní systém musí umět tolerovat komenzální mikrobiom a přiměřeně reagovat na patogeny. Mikrobiom se podílí na výcviku imunitního systému a tím přispívá k jeho řádnému fungování. Řídí také zrání a imunitní reakci mikroglií. Přispívá k celistvosti bariérové funkce sliznice a slouží k prevenci proti kolonizaci patogeny. Reguluje také propustnost hematoencefalické bariéry (Lozupone et al. 2012; Heintz-Buschart a Wilmes 2018; Magnúsdóttir a Thiele 2018; Shreiner et al. 2015, Fleck et al. 2017, Wang et al. 2018).

Střevní mikrobiom se podílí na homeostázi a vývoji CNS. Může mít také vliv na neuroimunologické onemocnění jako je například roztroušená skleróza a neurodegenerativní poruchy jako je Parkinsonova a Alzheimerova choroba. (Fleck et al. 2017).

2.2.4 Střevní dysbióza

Střevní dysbióza je narušení normální rovnováhy mezi střevním mikrobiomem a hostitelem (Lozupone et al. 2012). Dysbióza mikrobiálních druhů ve střevě může vyvolat nerovnováhu lidského organizmu a ztrátu imunitní regulační funkce (Ma et al. 2019; Angelucci et al. 2019). Může také zvýšit prozánětlivé cytokiny, T buňky a monocyty. A tím způsobit zvýšenou propustnost střev a hemoencefalické bariéry. Důsledkem dysbiózy může být také zvýšení počtu mikrobů, jako je *Chlamydia*, *Her-*

pes simplex virus typu 1, *Spirochaete* a *Pneumoniae* (Sarkar a Banerjee 2019). Dysbióza, která je způsobena antibiotickou léčbou zase způsobuje přemnožení *Clostridium difficile* a tím i nástup oportunní infekce (Nogueira et al. 2019).

Střevní dysbióza je primárním faktorem pro různé gastrointestinální poruchy jako je syndrom dráždivého střeva. Podílí se ale i na řadě neurodegenerativních poruch a onemocnění, včetně Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a roztroušené sklerózy (Spielman et al. 2018).

2.3 Ovlivnění složení a funkce střevního mikrobiomu

Rozmanitý a stabilní mikrobiom podporuje celkové lidské zdraví (Spielman et al. 2018). Složení a funkce střevního mikrobiomu mohou ovlivnit různé vnitřní i vnější faktory (Tu et al. 2020). K manipulaci střevního mikrobiomu se obecně využívá podáváním probiotik, prebiotik a antibiotik (Barko et al. 2018).

2.3.1 Probiotika

Při požívání v přiměřeném množství mají probiotika příznivé účinky na zdraví hostitele (Markowiak a Śliżewska 2017). Mezi hlavní probiotické bakterie tvořící střevní mikrobiotu patří *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*, které produkují hlavně kyselinu mléčnou. Jsou schopné přežít pH žaludeční kyseliny a střevní žlučové soli a tak dosáhnout míst účinku. Do skupiny probiotických bakterií se dále řadí rody *Bacteroides* a *Eubacterium*, které produkují těkavé mastné kyseliny (D'Angelo et al. 2017, Skrypnik a Sulibursk a 2018). Probiotické produkty mohou obsahovat jeden nebo více vybraných mikrobiálních kmenů. Mezi probiotika se řadí i zástupci rodů: *Lactococus*, *Streptococcus* a *Enterococcus*. Méně častěji se v probiotických produktech mohou vyskytovat bakterie rodu *Bacillus* a některé kvasinky rodu *Saccharomyces.*

Probiotika mají vliv na vývoj mikrobioty osidlující organismus tím, že zajišťují správnou rovnováhu mezi patogeny a bakteriemi, které jsou nezbytné pro normální funkci organismu. Mají pozitivní účinek na obnovu přirozené mikrobioty po léčbě antibiotiky. Další funkcí je inhibice množení patogenních bakterií, jako jsou například *Clostridium perfringens, Campylobacter jejuni, Salmonella Enteritidis, Escherichia coli* a různé druhy rodu *Shigella, Staphylococcus* a *Yersinia*. Schopnost probiotických kmenů spoluagregovat může vést k vytvoření ochranné bariéry zabraňující patogenním bakteriím kolonizovat epitel. Probiotické bakterie mohou být schopny adheze na epitelové buňky, čímž blokují přilnutí patogenů. Uvolnění některých rozpustných složek může způsobit přímou nebo nepřímou aktivaci imunitních buněk a to prostřednictvím epitelových buněk. Například bakterie rodu *Lactobacillus* mohou být schopny produkovat bakteriociny, látky s nízkou molekulovou hmotností i látky s vysokou molekulovou hmotností a některá antibiotika.

Probiotika mohou zmírňovat projevy potravinových alergií, zubních kazů a kandidóz. Také jsou prospěšní při procesech trávení. Některé mikroorganismy jako *Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium pseudocatenulatum, Lactobacillus plantarum* a *Lactobacillus reuteri* jsou přirozenými producenty vitaminů skupiny B. Probiotické mikroorganismy zvyšují vstřebávání vitaminů a minerálních sloučenin a stimulují také tvorbu organických kyselin a aminokyselin. Mohou také produkovat enzymy, jako je lipáza a esteráza nebo koenzymy A, Q, NAD a NADP (Markowiak a Śliżewska 2017; Cryan et al. 2019). Zdrojem probiotik jsou potraviny, jako je jogurt, fermentovaný sýr a zelenina a lze je také konzumovat jako doplňky stravy (Angelucci et al. 2019).

2.3.2 Prebiotika

Prebiotika jsou látky (většinou vláknina), které jsou degradovány střevní mikrobiotou a slouží tak jako jejich potrava. Produktem rozkladu jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem např. kyselina mléčná, butyrová a propionová. Vzniklá kyseli-

na butyrová ovlivňuje vývoj střevního epitelu. Tyto kyseliny se uvolňují do krevního oběhu, a tak ovlivňují nejen gastrointestinální trakt, ale i jiné orgány. Snižují například pH v tlustém střevě. Produktem fermentace prebiotik je například peptidoglykan, který může stimulovat vrozený imunitní systém proti patogenním mikroorganismům. Mezi významné skupiny prebiotik s příznivými účinky na lidské zdraví patří inulin, fructooligosacharidy a galaktooligosacharidy. Galaktoologosacharidy mohou výrazně stimulovat růst bifidobakterií a lactobacillů, v menší míře také zástupce taxonů Enterobacterie, Bacteroidetes, a Firmicutes. A tedy zmírňují podporu potenciálních patogenů jako je například *Clostridium* (Quigley 2019).

Typickým zdrojem prebiotik jsou ovoce a zelenina, jako je chřest, pórek, banán, rajče, čekanka, cukrová řepa, česnek, cibule a obiloviny, jako jsou oves, ječmen, pšenice a žito. Přirozeně se nacházejí také v luštěninách jako je hrášek, sója a fazole (Davani-Davari et al. 2019; Cryan et al. 2019).

2.3.3 Antibiotika

Antibiotika se běžně používají k odstranění nežádoucích bakterií nebo k prevenci před jejich kolonizací v lidském těle. Širokospektrální antibiotika negativně působí na velké množství různých bakteriálních rodů, tedy nejen na ty patogenní, ale i komenzální. Po ukončení antibiotické terapie tedy může dojít k významnému snížení množství bakteriálních druhů ve střevě. Použití úzko spektrálních antibiotik může pomoci snížit tyto vedlejší účinky širokospektrálních antibiotik na střevní mikrobiální společenství. Nicméně i antibiotika s užším spektrem aktivity mají vliv na další symbiotické nebo neškodné střevní bakterie. Proto antibiotická léčba bakteriálních infekcí ovlivňuje nejen cílové patogenní bakterie, ale vede také ke krátkodobým ale i dlouhodobým změnám ve složení střevní mikrobioty. Mohou snížit její rozmanitost a oddálit kolonizaci střeva novými bakteriemi na dlouhou dobu po podání. Toto narušení rovnováhy střevního mikrobiomu může být pro lidské tělo škodlivé, neboť je spojeno s vyšší náchylností k jiným nemocem, a to z důvodu náh-

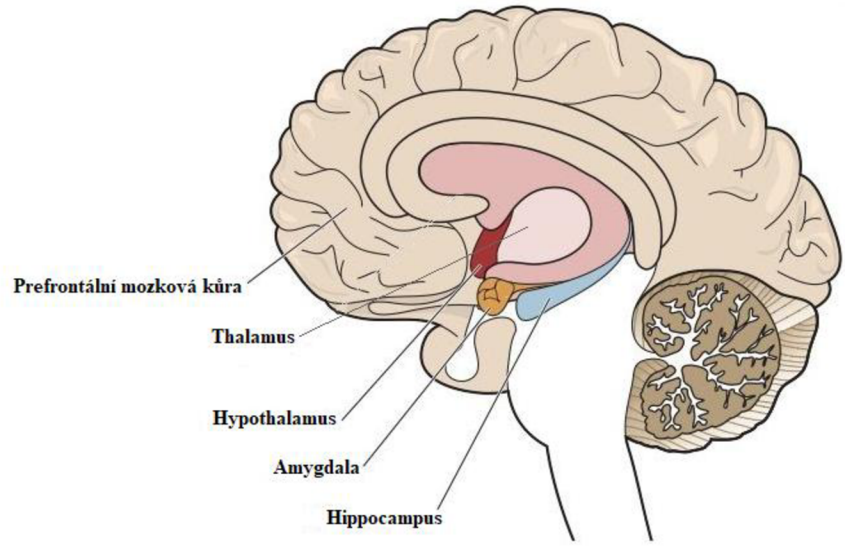
lého úbytku bakterií ve střevním prostředí, deregulace imunitního systému a může také vést k autoimunitním onemocněním.

Mezi antibiotika, která nejvíce negativně ovlivňují střevní mikrobiom patří např. ampicillin a streptozotocin. *Clostridium difficile* je sice přirozeným kolonizátorem lidského střeva, ale přítomnost této bakterie byla spojena také s gastrointestinálním onemocněním u pacientů podstupujících antibiotickou terapii ampicilinem, clindamycinem, fluorochinolony a cefalosporiny. Dysbióza vyplývající z antibiotické léčby umožňuje přemnožení *Clostridium difficile* a nástup oportunní infekce (Angelucci et al. 2019; Nogueira et al. 2019).

Antibiotika primárně slouží pro boj s infekcemi, ale také je jejich užívání spojeno s vlivem na změny v chování. Nevstřebatelná antibiotika jako např. vankomycin, bacitracin a neomycin redukují mikrobiotu ve střevě ale nedostávají se do systémové cirkulace a tak nemají účinek na centrální nervový systém. Jiná antibiotika, jako metronidazol a minocyklin mohou mít přímý účinek na mozek a chování, jelikož mohou vstoupit přímo do CNS. Podávání antibiotik ovlivňuje chování, jako je společenskost a úzkost. Bylo prokázáno, že podávání antibiotik, jako koktejlové terapie, je spojeno s neurologickými poruchami, které zahrnují úzkost, záchvaty paniky, deprese a psychózy. (Cryan et al. 2019; Angelucci et al. 2019).

3 Mozek-stavba, funkce a mikrobiom

Mozek je hlavním orgánem, který diktuje konečné individuální chování. Souhrnně se chování skládá ze socioafektivních a kognitivních prvků. Příklady socioafektivních prvků zahrnují zpracování sociálních podnětů, dobré vztahy s ostatními a správnou komunikaci. Účinné prvky se vztahují k náladám, pocitům a postojům, které zase řídí emoce.



Obr. 4: Stavba mozku (https://www.shutterstock.com/cs/search/brain+amygdala).

Lidský mozek se skládá ze složitého systému traktů, přičemž těmi nejdůležitějšími jsou limbický systém a prefrontální mozková kůra. Limbický systém tvoří amygdala, hippocampus, thalamus a hypothalamus (Obr. 4). Limbický systém mozku se podílí převážně na paměti a emočních reakcích. Zabývá se tedy instinktem, náladou a základními emocemi, hlavně socioafektivními prvky chování. Dvěma orgány limbického systému zapojenými do emoční regulace jsou amygdala a hipokampus. Amygdala je kritická pro emocionální zpracování. Hipokampus je

nezbytný pro dlouhodobou paměť a její upevnění (Carabotti et al. 2015, Mathee et al. 2020, Baj et al. 2019).

Prefrontální mozková kůra se podílí na poznávání, zejména smyslového vnímání a výkonné funkci. Poznávání zahrnuje duševní procesy zahrnující vnímání, paměť a uvažování. Výkonná funkce se týká schopnosti selektivně sledovat chování a lze ji také nazvat kognitivní kontrolou nebo pokročilými kognitivními procesy. Sociální a kulturní výchova hluboce ovlivňuje vývoj a chování mozku a hlavní roli ve správném fungování mozku hrají neurotransmitery (zejména neuromodulátory).

Tři klíčové neuromodulátory jsou noradrenalin, dopamin a serotonin. Noradrenalin moduluje plasticitu, učení a paměť, zatímco dopamin a serotonin ovlivňují chování přímočařeji. Neuromodulátory jako dopamin a serotonin ovlivňují funkčnost oblastí mozku, jako je amygdala, hipokampus a prefrontální kůra mozková. Ty zase hrají roli v emocionální regulaci a výkonné funkci. Například změny v dopaminergním systému mohou ovlivnit poruchu nálady, jako je deprese. Serotonin je spojován se socioafektivním zpracováním. Je syntetizován v mozku i ve střevech, přičemž asi 90 % je syntetizováno ve střevech. Nedostatky serotonergní aktivity jsou spojeny s poruchami souvisejících s náladou. Například dysregulace amygdaly, která uvolňuje serotonin, byla spojena s depresí. Nižší serotonergní aktivita je spojena s depresivní fází bipolární poruchy. Strach a úzkost byly také spojeny se změnami serotonergní aktivity (Mathee et al. 2020).

3.1 Hematoencefalická bariéra

Hematoencefalická bariéra je selektivní bariéra mezi mozkem a oběhovým systémem. Sloučeniny, které propouští, mají obvykle nízkou molekulovou hmotnost s malým nebo žádným nábojem. Procházet membránami endoteliálních buněk a vstupovat do CNS mohou například lipofilní molekuly. Metabolické produkty ve

střevech vykazují tyto vlastnosti, což jim umožňuje touto bariérou volně prostupovat a modulovat fyziologii mozku. Hlavní složkou hematoencefalické bariéry jsou mozkové mikrovaskulární endoteliální buňky. Stav mozkových kapilár a jejich mikrovaskulárních endoteliálních buněk je zodpovědný za strukturu a funkční integritu hematoencefalické bariéry ovládáním těsných spojů.

Úlohou této bariéry je zachování homeostatického nervového mikroprostředí mozku, které je důležité pro normální aktivitu a funkci neuronů. Dále inhibuje vstup patogenů do mozku. (Ma et al. 2019, Al-Obaidi a Desa 2018, Moura et al. 2017). Celistvost této bariéry může být ovlivněna mikroorganismy, které uvolňují a exprimují cytokiny, chemokiny a molekuly buněčné adheze. K narušení integrity hematoencefalické bariéry může dojít v důsledku invaze různých typů bakterií, jako jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* nebo *Escherichia coli* (Al-Obaidi a Desa 2018).

3.2 Neurotransmitery

Neurotransmitery jsou mediátory neuronální signalizace ovládající fyziologické funkce, jako jsou motorické kontroly, poznávání a hlad. Působí také na imunitní systém prostřednictvím příslušných receptorů imunitních buněk. V závislosti na jejich chemických vlastnostech jsou rozděleny do čtyř hlavních skupin: aminokyseliny, peptidy, biogenní aminy a acetylcholin. Mezi aminokyseliny patří: glycin, kyselina glutamová, GABA a kyselina aspartová. Do skupiny peptidů se řadí: vasopresin, somatostatin a neurotensin. Biogenními aminy jsou norepinefrin, 5-HT a dopamin.

Změna hladin neurotransmiterů souvisí s různými onemocněními, jako jsou například neurozánětlivá onemocnění. Neurotransmitery jsou syntetizovány v neurosekretorických nebo neuroendokrinních buňkách. Střevní bakterie ovlivňují hladiny hostitelských metabolitů nezbytných pro tvorbu neurotransmiterů v centrálním nervovém systému (Malinova et al. 2018).

3.3 Mikrobiom mozku

Mozek byl dlouho považován za sterilní prostředí. Předpokládá se, že hematoencefalická bariéra zabraňuje šíření toxických sloučenin a bakterií do mozku. Ale v posledních letech byla v mozkové tkáni nedávno zemřelých zdravých jedinců detekována přítomnost různých druhů bakterií. Většina bakterií byly ty, které se běžně nacházejí ve střevech (Roberts et al. 2018, Alonso et al. 2018).

Nejhojnějším kmenem, který byl ve vzorcích zjištěn, byl kmen *Proteobacteria*. Dalším z dominantních kmenů byl kmen *Firmicutes*. Mezi detekovanými kmeny byly také *Actinobacteria* a *Bacteroidetes*. Nejčastěji detekovanou třídou kmene Proteobacteria byla *Alphaproteobacteria*. V bakteriální mikrobiótě mozku byly zjištěné čeledě *Micrococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Sphingomonadaceae* a *Xanthomonadaceae* (Branton et al. 2013).

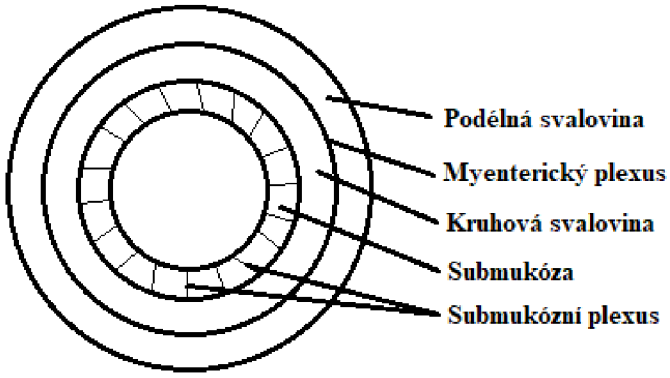
Byla zkoumána možnost, že došlo ke kontaminaci vzorků během zákroků. Mohlo dojít ke kontaminaci bakterií ze vzduchu, nebo chirurgických nástrojů. Bakterie také mohly uniknout ze střeva přes hematoencefalickou bariéru po smrti před odběrem mozkové tkáně. Tato posmrtná kontaminace byla ovšem vyloučena, a tedy se skutečně prokázala existence mozkového mikrobiomu (Alonso et al. 2018, Branton et al. 2013, Roberts et al. 2018).

4 Stavba a funkce dalších systémů podílejících se na komunikaci v ose střevo mozek

4.1 Stavba a funkce střevního nervového systému

Střevní nervový systém je součástí autonomního nervového systému. Umožňuje vnitřní inervaci gastrointestinálního traktu. Zahrnuje řadu nervových obvodů, které řídí motorické funkce, lokální průtok krve, sliznicový transport, sekreci a moduluje imunitní a endokrinní funkce.

Střevní nervový systém má dvě vrstvy gangliového plexu: myenterický plexus a submukózní plexus. Obě vrstvy jsou zapuštěny do stěny gastrointestinálního traktu a sahají od jícnu až po konečník. Myenterický plexus zaujímá polohu mezi kruhovými a podélnými svaly. Myenterický plexus reguluje svalovinu střev. V myenterickém plexu se nacházejí neurony, které ovládají motilitu střev a motorické funkce. Submukózní plexus je umístěn v submůkóze a jeho úkolem je regulace průtoku krve v gastrointestinálním traktu, kontrola funkcí epiteliálních buněk, chemické monitorování a žlázová sekrece (Wilson a Bordoni 2020, Breit 2018; Obr. 5).



Obr. 5: Stavba enterického nervového systému (autor).

Střevní nervový systém obsahuje asi 100 – 500 milionů neuronů. Nervové obvody se skládají z neuronů uspořádaných do sítí ganglií propojených interganglio-vými vlákny. Enterické plexy zahrnují tři typy neuronů: senzorické neurony, motorické neurony a interneurony.

Senzorické neurony dostávají informace od senzorických receptorů, které reagují na mechanické, tepelné, osmotické a chemické podněty. Iniciují tak vhodné motorické, sekreční a vazomotorické reflexní reakce. Motorické neurony innervují podélné a kruhové hladké svalové vrstvy a vrstvu hladké svaloviny podél gastrointestinálního traktu. Ovlivňují aktivitu hladkých svalů ve stěně střeva, působí na různé efektorové buňky včetně buněk hladkého svalstva, cév, sliznic, epitelu a kardiostimulátoru. Kontrolují gastrointestinální motilitu a sekreci hlenu, případně absorpci. Také mají vliv na sekreci trávicích enzymů, žaludeční kyseliny a žluči. Interneurony jsou zodpovědné za integraci informací ze smyslových neuronů a jejich poskytování enterickým motorickým neuronům (Baj et al. 2019, Breit 2018).

4.2 Stavba a funkce imunitního systému

Imunitní systém je složitý soubor orgánů, tkání, buněk a faktorů. Tyto složky umožňují jedincům se bránit proti škodlivým bakteriím, virům, plísním, parazitickým organismům a nádorovým buňkám. Cílem tohoto systému je prevence, omezení infekcí nebo poškození těmito činiteli. Imunitní systém je rozdělen na dva samostatné celky: vrozený a adaptivní. Oba generují akutní a chronické zánětlivé reakce. Buňky vrozené a adaptivní imunity vylučují cytokiny. Ty lze klasifikovat jako proteiny, peptidy nebo glykoproteiny. Cytokiny vznikají v reakci na mikroby a jiné antigeny. Různé cytokiny stimulují různorodé reakce buněk podílejících se na imunitě a zánětu. Ve vrozené a adaptivní imunitě se aktivují různé efektorové buňky k eliminaci mikrobů a jiných antigenů (Abraha 2020).

4.2.1 Vrozený imunitní systém

Vrozené imunitní buňky, jako jsou makrofágy, NK buňky a dendritické buňky tvoří první obrannou linii těla proti potenciálně infekčním organismům. Tyto buňky udržují tkáňovou homeostázu a jsou rozhodující pro aktivaci a modulaci specifické adaptivní imunitní reakce (Abraha 2020, Cryan et al. 2019).

Dendritické buňky vychytávají bakterie, cestují do lymfatických uzlin a indukují adekvátní imunitní reakci na komenzální bakterie. Jsou schopny stimulovat imunoglobulin A (IgA), který inhibuje růst a pronikání bakterií (Dieterich et al. 2018). Ústřední roli ve vrozené imunitní odpovědi hrají toll-like receptory (TLR) a to především TLR4 a TLR2. TLR4 je spouštěn především lipopolysacharidem gramnegativních bakterií. Zatímco TLR2 je aktivován peptidoglykanem a lipoteickými kyselinami grampozitivních bakterií. TLR jsou členy rodiny receptorů pro rozpoznávání vzorců.

Rozpoznávají molekulární vzorce spojené s patogeny a přenášejí signály potřebné pro účinnou vrozenou imunitní odpověď (Baj et al. 2019, Dieterich et al.

2018). Vrozená imunitní odpověď se při opakované expozici danému infekčnímu agens nemění (Abraha 2020).

4.2.2 Adaptivní imunitní systém

Adaptivní imunitní systém se vyznačuje imunologickou pamětí, specializací, silnější imuntní odpovědí a rozmanitostí. Indukuje tedy specificky cílenou reakci na patogeny. Adaptivní reakce se zlepšuje s každým dalším setkáním se stejným patogenem. (Abraha 2020, Cryan et al. 2019). Přísně kontroluje složení střevního mikrobiomu tím, že podporuje komenzální bakterie a oslabuje ty patogenní (Fleck et al. 2017).

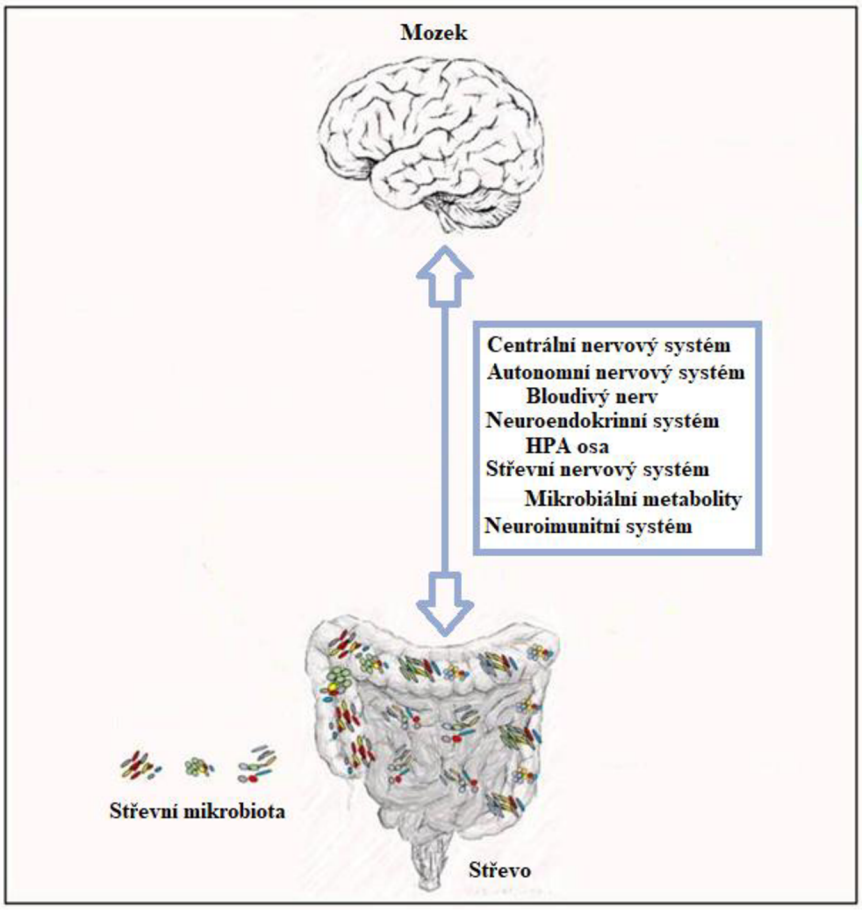
Mezi adaptivní imunitní buňky patří T- a B-lymfocyty. T-lymfocyty exprimují receptory specifické pro rozmanité antigeny a stimulují B-lymfocyty. B-lymfocyty podněcují akutní nebo chronické reakce. Aktivované buňky adaptivní imunity a další imunitní složky posilují zánětlivou odpověď umožňující vymizení patogenů. V adaptivní imunitní odpovědi stimulují růst a diferenciaci lymfocytů cytosiny. Pro rozvoj a účinnost adaptivního imunitního systému jsou nezbytné Interferony a chemokiny a cytokiny (Abraha 2020).

5 Osa střevo-mozek

Osa střevo mozek umožňuje obousměrnou komunikaci mezi centrálním a střevním nervovým systémem. Propojuje tak kognitivní a emocionální centra mozku s periferními střevními funkcemi.

Interakce mezi střevním mikrobiomem a mozkem je také obousměrná. Je umožněna prostřednictvím signalizace ze střevního mikrobiomu do mozku a z mozku do střevního mikrobiomu pomocí nervových, imunitních, endokrinních, a humorálních vazeb. Složitý komunikační systém, který zajišťuje správnou údržbu gastrointestinální homeostázy, ale má i účinky na vliv, motivaci a vyšší kognitivní funkce. Jeho úlohou je sledovat a integrovat funkce střev a mechanismy, jako jsou imunitní aktivace, střevní propustnost, enterický reflex a enteroendokrinní signalizace.

Střevní mikrobiom a mozek spolu komunikují pěti hlavními cestami. Tato obousměrná komunikační síť zahrnuje centrální nervový systém složený z mozku a míchy, autonomní nervový systém spolu s bloudivým nervem, neuroendokrinní systém v čele s hypothalamo-hypofyzárním systémem, střevní nervový systém, zahrnující mikrobiální metabolity, jako jsou například mastné kyseliny s krátkým řetězcem a pomocí neuroimunitního systému (Carabotti et al. 2015, Baj et al. 2019; Obr. 6).



Obr. 6: Osa střevo mozek (Strandwitz 2018, upraveno).

Základní komunikace probíhá tak že, mozku je sdělena změna funkce zažívacího traktu a vyvolává tak vnímání viscerálních dějů, jako je nevolnost, sytost a bolest. Naopak stresující prožitky vedou ke změně sekrece a motility zažívacího traktu (Forsythe a Kunze 2013).

5.1 Centrální nervový systém

Centrální nervový systém komunikuje po aferentních i eferentních autonomních cestách s různými střevními cíli, jako jsou střevní nervový systém, svalové vrstvy a střevní sliznice. Moduluje tak motilitu, imunitu, propustnost a sekreci hlenu (Carabotti et al. 2015). Ovlivnit střevní mikrobiotu může přímo, prostřednictvím lu-

minální sekrece endokrinních mediátorů anebo nepřímo prostřednictvím modulace střevního prostředí. Přímá signalizace často zahrnuje katecholaminy, zatímco nepřímá signalizace zahrnuje obě větve autonomního nervového systému (Osadchiy et al. 2019). Signály ze střeva mohou ovlivnit CNS se souvisejícími důsledky pro náladu a chování (Forsythe a Kunze 2013).

5.2 Autonomní nervový systém

Autonomní nervový systém je nervová síť složena z neuronů umístěnými v centrálním a periferním nervovém systému. Řídí tělesné funkce bez vědomého úsilí, jako je dýchání, trávení a srdeční tep. Autonomní systém zahrnuje sympatické i parasympatické větve. Sympatický a parasympatický systém může ovlivňovat neurocirkulaci enterického nervového systému, což vede ke změnám v motilitě střev.

ANS poskytuje střevu neurologickou odpověď, která vede k rychlým změnám fyziologie střev, a to prostřednictvím inervace cílového orgánu. Například reaguje na bolest a stres. Autonomní nervový systém také moduluje sekreci hlenu střevními pohárovými buňkami, což ovlivňuje tloušťku a kvalitu střevní hlenové vrstvy. Tento systém řídí aferentní signály vznikající v lumenu střeva, které jsou přenášené skrze bloudivý nerv, enterické a míšní cesty do CNS. Řídí také opačné efferentní signály, které vedou z CNS do střevní stěny. Ve spolupráci s ENS a CNS je také zodpovědný za fyziologickou homeostázu. (Carabotti et al. 2015, Cryan et al. 2019, Martin et al. 2018).

5.2.1 Komunikace skrze bloudivý nerv

Bloudivý nerv je desátý hlavový nerv spojující střevo a mozek (Cryan et al. 2019). Reguluje funkce vnitřních orgánů, jako je trávení, srdeční frekvence, a respirační frekvence, stejně jako vazomotorické aktivity, a některé reflexní akce, jako je kašel,

kýchání, polykání, a zvracení. Vede od mozkového kmene skrze krk a hrudník až dolů do břicha. V krku inervuje většinu svalů hltanu a hrtanu, které umožňují především polykání a vokalizaci. V hrudi stimuluje snížení tepové frekvence a poskytuje parasympatické zásobení srdce. Ve střevech potom reguluje žlázovou sekreci a kontrakci hladkých svalů (Breit et al. 2018).

Bloudivý nerv je hlavní složkou parasympatického nervového systému a je složen z 80% afferentních a z 20% efferentních vláken. Parasympatický nervový systém dohlíží na tělesné funkce jako například imunitní reakce, trávení a tepové frekvence. Spolu se sympatickým nervovým systémem má na svědomí regulaci vegetativních funkcí navzájem protikladným působením. Parasympatická inervace způsobuje dilataci cév a průdušek a stimulaci slinných žláz. Naopak sympatická inervace vede k zúžení cév, dilataci průdušek, zvýšení tepové frekvence. V gastrointestinálním traktu aktivace parasympatického nervového systému zvyšuje střevní motilitu a žlázovou sekreci. Na rozdíl od ní vede sympatická aktivita ke snížení střevní aktivity a snížení průtoku krve do střeva, což umožňuje vyšší průtok krve do srdce a svalů.

Afferentní a efferentní vlákna přenášejí důležité informace z gastrointestinálního, respiračního a kardiovaskulárního systému a poskytují také zpětnou vazbu. Afferentní vlákna umožňují přenos informace ze střev do centrálního nervového systému, tyto informace jsou integrovány v centrální autonomní síti (Breit et al. 2018, Bonaz et al. 2018, Cryan et al. 2019). Stimulace vagálních afferentních vláken ve střevě ovlivňuje monoaminergní systémy v mozkovém kmeni. Monoaminy, které se zde nacházejí, se podílejí na léčbě poruch nálady a úzkosti (Boonchooduang et al. 2020).

Bloudivý nerv slouží také jako kanál pro nervové signály. Komunikace přes tento kanál je nezbytná pro signály, které zprostředkovávají sytost, stres a náladu. Tyto signály se řídí změnami chování střevního mikrobiomu a střevní neuronové aktivity. Střevní bakterie a jejich metabolity mohou tedy přímo interagovat s blou-

divým nervem a aktivovat chemoreceptory nacházejících se na jeho nervových zakončeních. Bloudivý nerv interaguje i s různými složkami periferního imunitního systému a tím monitoruje stav střeva. Například po zjištění zvýšené produkce prozánětlivých cytokinů, afferentní vlákna předájí informaci do CNS a mohou tím ovlivnit úroveň neurozánětu. Současně efferentní vlákna přenášejí informaci zpět do střeva, aby se inhibovalo další uvolňování prozánětlivých cytokinů prostřednictvím signalizace zprostředkované acetylcholinem (Abdel-Haq et al. 2019).

5.3 Neuroendokrinní systém

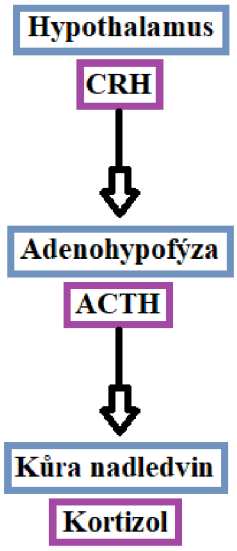
Neuroendokrinní systém je organizovaný soubor buněk s nervovým určením, které produkují hormony nebo neuropeptidy (Farzi et al. 2018).

Neuroendokrinní systém je jedním ze systémů těla, který úzce interaguje se střevní mikrobiotou. Řídí různé tělesné procesy v reakci na stres skrze hypotalamohypofyzární osu. Komunikace mezi HPA osou a střevní mikrobiotou je úzce propojena s jinými systémy, jako je imunitní systém, střevní a hematoencefalická bariéra, mikrobiální metabolity a střevní hormony, i autonomní nervový systém (Farzi et al. 2018). Ke komunikaci mezi střevem a mozkem může dojít i skrze krevní oběh. Střevní sliznice a hematoencefalická bariéra umožňují průchod imunitních a endokrinních molekul, jako jsou cytokiny a hormony. Tyto molekuly mohou ovlivnit střevní i mozkové funkce (Angelucci et al. 2019, Fleck et al. 2017).

5.3.1 HPA osa

Hypotalamo-hypofyzární (HPA) osa je považována za hlavní neuroendokrinní systém regulující různé procesy v těle odpovídající reakcí na psychologické a fyzické stresory (Farzi et al. 2018). Zahrnuje hypotalamus, hypofýzu a nadledviny. HPA osa koordinuje adaptivní reakci organismu na stres jakéhokoli druhu, je také zapojena do kontroly trávení, imunitního systému, nálady a emočního stavu. Může být

aktivována v reakci na faktory, jako jsou emoce nebo stres. Součástí tohoto systému je interakce mezi amygdalou hippocampem a hypothalamem, tvořící limbický systém. Úlohou této osy je sledovat a integrovat funkce střev a také propojovat emocionální a kognitivní centra mozku s periferními střevními funkcemi a mechanismy.



Obr. 7: Hormonální kaskáda (autor).

Stresová odpověď zahrnuje sekreci kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH) z hypothalamu, to stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z adenohypofýzy. Adrenokortikotropní hormon způsobuje uvolňování glukokortikoidního hormonu kortizolu z kůry nadledvin (Obr. 7). Kortizol je stresový hormon, který ovlivňuje mnoho lidských orgánů, včetně mozku. Tato hormonální kaskáda hraje důležitou roli v regulaci několika funkcí, jako je gastrointestinální tranzit, viscerální vjemy a propustnost střevní stěny.

Tato osa uvolňuje také další glukokortikoidy jako např. mineralokortikoidy nebo katecholaminy. Ty mohou změnit složení mikrobiomu, propustnost střevního

epitelu, metabolické procesy, ale také imunitní reakce. Glukokortikoidy jsou silnými imunomodulátory s prozánětlivými i protizánětlivými účinky na periferní a CNS-rezidentní imunitní buňky. Také mikrobiom může ovlivňovat HPA osu. Například rod Lactobacillus snižuje reakce na osu HPA související se stresem a zvyšuje hladiny glukokotikoidů, což vede k oslabení neurozánětu. Zhoršená funkčnost HPA osy je často spojena s poruchami duševního zdraví, jako je deprese a schizofrenie. Dále také se zánětlivými a autoimunitními onemocněními, jako je revmatoidní artritida, zánětlivé onemocnění střev, syndrom dráždivého tračníku a roztroušená skleróza (Fleck et al. 2017, Carabotti et al. 2015, Hasan Mohajeri et al. 2018, Farzi et al. 2018).

5.4 Střevní nervový systém (viz. kapitola 4.1)

Střevní nervový systém komunikuje s CNS přes sympatické a parasympatické cesty. Tyto dráhy umožňují faktorům odvozených ze střevního lumenu, a tedy i mikrobiomu, ovlivnit nejen střevní funkci, ale také CNS. Enterický nervový systém je schopen na mikrobiotu a její metabolity reagovat buď přímo, nebo nepřímo (Cryan at al. 2019).

5.4.1 Mikrobiální metabolity

Mikroorganismy ve střevě jsou schopny syntetizovat a uvolňovat neurotransmitery, jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem, biogenní aminy jako např. serotonin, histamin a dopamin a další metabolity odvozené z aminokyselin, jako jsou GABA a tryptofan. Některá mikrobiota produkují také katecholaminy. Všechny tyto molekuly působí jako neurotransmitery nebo jako neurotransmiterní prekurzory v mozku a regulují neuronovou aktivitu. Střevní mikrobiom může ale také uvolňovat neurotoxické látky, jako jsou kyselina d-mléčná a amoniak (Angelucci et al. 2019, Fleck et al. 2017).

5.4.1.1 Mastné kyseliny s krátkým řetězcem

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem jsou vedlejší produkty fermentace bakteriálních dietních vláken, které se mohou dostat do systémového oběhu a překročit i hematoencefalickou bariéru. Mezi nejhojněji produkované patří kyselina octová, kyselina propionová a kyselina máselná. Ve střevech tak dohromady tvoří 95 % mastných kyselin s krátkým řetězcem. Bylo prokázáno, že mastné kyseliny s krátkým řetězcem aktivují sympatickou aktivitu nervového systému a zmírňují střevní záněty. Mohou mít i fyziologické účinky v CNS a to aktivací receptorů vázaných na G protein v játrech, slezině a tlustém střevě a inhibicí histonových deacetyláz (Abdel-Haq et al. 2019). Mastné kyseliny s krátkým řetězcem se podílejí i na regulaci, zrání a správného fungování mikroglií (Osadchiy et al. 2018, Wang et al. 2018). Dva nejdůležitější rody pro výrobu mastných kyselin s krátkým řetězcem jsou *Bacteroides* a *Clostridium* (Boonchooduang et al. 2020).

5.4.1.2 Serotonin a tryptofan

Serotonin je neurotransmiter syntetizovaný z tryptofanu. Vazba serotoninu na 5-HT receptory na mikroglii indukuje uvolňování exozomů přenášejících cytokiny a tím moduluje neurozánět. Vlastností serotoninu je také modulace chování hostitele, ovlivnění motility gastrointestinálního traktu, ovlivňování remodelace kostí a zdraví erytrocytů (Cryan et al. 2019, Abdel-Haq et al. 2019). Dalším mikrobiálním metabolitem je tryptofan, který je prekurzorem serotoninu a také ovlivňuje aktivitu mikroglií. Při metabolismu tryptofanu vzniká neurotoxin kyselina chinolinová. Ta je spojena s neurologickými stavy, jako je Huntingtonova choroba a deprese. Při tomto metabolismu také dochází ke vzniku metabolitů, které tlumí schopnost mikroglií vyvolat prozánětlivé reakce v astrocytech, a tím zmírnit onemocnění (Abdel-Haq et al. 2019).

Serotonin mohou produkovat rody: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Morganella*, *Klebsiella* a *Hafnia* a enterochromafinní buňky ve střevě. Střevní mikrobiom zvýšuje cirkulující dostupnost tryptofanu, který produkují například zástupci rodů *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* a *Clostridium*. Cirkulující tryptofan může následně přecházet přes hemoencefalickou bariéru, což ovlivňuje syntézu serotoninu v mozku (Boonchooduang et al. 2020).

5.4.1.3 Histamin

Histamin je biogenní amin, který je syntetizován z histidinu přes histidin dekarboxylázu. Jeho role je v oblasti fyziologie hostitele, modulace bdělosti a rozmanité škály imunitních funkcí. Bylo prokázáno že, *Morganella morganii* a *Escherichia coli* produkují biogenní aminy, včetně histaminu. To naznačuje že, střevní mikrobiom je schopen syntetizovat histamin v hostitelském střevě (Cryan et al. 2019).

5.4.1.4 Dopamin

Dalším neurotransmiterem je dopamin. Dopamin kontroluje pohyb, endokrinní regulaci a souvisí s neurodegenerativními onemocněními. Například má protizánětlivý účinek na roztroušenou sklerózu. Střevní bakterie produkují dopamin ve velmi vysokých koncentracích ve srovnání s jeho fyziologickými hladinami (Malinova et al. 2018). Dopamin mohou produkovat například zástupci rodu *Bifidobacterium* (Boonchooduang et al. 2020).

5.4.1.5 GABA

Hostitel a bakterie mají schopnost převést aminokyselinu glutamát na GABA. To je hlavní inhibiční neurotransmiter hostitelského nervového systému. Snižuje regulaci prozánětlivých mediátorů, které se zaměřují na tlumení T-buněk, a tím tedy imunitu zprostředkovanou T-buňkami. Základními regulátory GABA signalizace

v mozku jsou GABA transportéry. Ty jsou exprimovány na makrofázích a lymfocytech. Změněné GABAergní dráhy souvisejí s roztroušenou sklerózou. GABA mohou syntetizovat rody *Escherichia* a *Lactobacillus*. Nejúčinnějším producentem z enterální flóry je *Lactobacillus brevis* (Cryan et al. 2019, Malinova et al. 2018).

5.4.1.6 Katecholaminy

Katecholaminy hrají různé role v hostitelské fyziologii. Ovlivňují střevní integritu, motivační chování a rozhodování. Prostřednictvím signalizace katecholaminu se mění složení a velikost vylučovaného hlenu ve střevě a to vede k menší ochranné hlenové vrstvě. Hostitelská produkce noradrenalinu způsobila indukci bakteriálních virulenčních genů, čímž řídila infekci a úmrtnost. Zástupci rodu *Escherichia* a *Bacillus* produkují katecholaminy, jako je například noradrenalin (Cryan et al. 2019).

5.5 Neuroimunitní systém

Výměna molekul prostřednictvím slizové vrstvy a epitelu ve střevě slouží k usnadnění komunikace mezi střevem a imunitním systémem prostřednictvím rozpoznávání vlastních a nevlastních antigenů, a tedy k identifikaci potenciálně škodlivých patogenů (Cryan et al. 2019).

Imunitní buňky se specializují na rozpoznávání mikrobiálních struktur nebo poškozených tkání, s potřebou rozlišovat mezi přítelem a nepřítelem. Tyto buňky se dostanou téměř do všech tělesných tkání a tak mají potenciál specificky modulovat zánětlivé procesy. Pro vytvoření účinné hostitelské imunity je nezbytná přítomnost mikrobů, které jsou potřebné například pro tvorbu střevní lymfatické tkáně.

Střevní lymfatická tkáň je lokalizována po celém střevě a zajišťuje udržení střevní homeostáze. Umožňuje také priming lymfocytů prostřednictvím antigenové prezentace a tím vytváří rozlišující imunitní systém, který může vyvolat buď obranu a zánět nebo toleranci v závislosti na prezentovaném antigenu. Pro včasnou regulaci zánětlivých reakcí, např. prostřednictvím indukce signálu toll-like receptorů jsou klíčové mikrobiálně asociované molekulární struktury. Mezi tyto bakteriální struktury patří například lipopolysacharidy, peptidoglykeny nebo flageliny. Nízké koncentrace těchto cirkulujících komenzálních struktur jsou nutné pro potlačení zánětlivých reakcí proti komenzálním bakteriím a selektivní odklizení patogenů (Fleck et al. 2017, Dieterich et al. 2018).

Střevní mikrobiom ovlivňuje relativní populaci, migraci a funkci různých podskupin imunitních buněk například T buněk, mononukleárních fagocytů a vrozených lymfoidních buněk. Chemickými posly, kteří se podílejí na opravě poškozené tkáně, náboru dalších imunitních buněk do okolí a obnově homeostázy, jsou cytokiny a chemokiny.

Cytokiny jsou obecně klasifikovány jako prozánětlivé nebo protizánětlivé. Usnadňují nebo brzdí zánětlivé procesy a hrají důležitou roli při nastolení vhodné fyziologické neurozánětlivé odpovědi a návratu k homeostáze. Rovnováha mezi těmito cytokiny a chemickými posly je klíčová pro vhodnou obranu hostitele před infekcí nebo poškozením tkáně. Chemokiny jsou chemotaktické cytokiny produkované mnoha druhy leukocytů. Slouží k náboru leukocytů do míst infekce a hrají roli i v dopravě lymfocytů tím, že určují, které buňky projdou epitelem a kam mají jít.

Mikrobiom také hraje úlohu při regulaci neurozánětu prostřednictvím zásahu do náboru místních imunitních regulátorů z periferie do mozku. Termín neurozánět označuje skutečnost, že neurony uvolňují látky, které udržují zánětlivý proces a imunitní reakci. Imunitní reakce proto mohou být prospěšné nebo škodlivé pro mozek, záleží na silách jejich aktivace. Rozmanitý a zdravý mikrobiom je nezbytný

pro kontinuální zachování zdravých mikroglií a správné funkce mozku po celou dobu našeho života (Abraha 2020, Cryan et al. 2019, Angelucci et al. 2019).

5.5.1 Mikroglie

Příkladem interakce mezi mikrobiotou a CNS je vývoj mikroglií. Mikroglie jsou tkáňově rezidenční makrofágy, které tvoří 5 až 15 % celkových mozkových buněk. Představují nejhojnější rezidentní vrozenou imunitní buňku CNS. Tvoří první obrannou linii proti zraněním a infekcím. Hrají roli v nesčetném množství procesů jako je vývoj mozku a CNS, funkce mozku a imunitní odpovědi v centrálním nervovém systému. Podílejí se také na udržování homeostáze.

Mikroglie uvolňují cytokiny a chemokiny k rekrutování místních imunitních buněk a také verbují monocyty z periferie do mozku, aby pomáhaly při odklízení obranných a buněčných trosek. Uvnitř CNS je mikrogliální aktivita řízena cytokiny, chemokiny, neurotransmitery a dalšími molekulami, které regulují signální dráhy ovlivňující různé mozkové funkce.

Mikrogliální dysfunkce se podílí na zahájení nebo progresi onemocnění CNS, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, poruchy autistického spektra a deprese. (Abdel-Haq et al. 2019, Osadchiy et al. 2018, Wang et al. 2018, Cryan et al. 2019).

6 Onemocnění

Dysfunkce v ose střevo mozek je spojena s rozvojem závažných střevních poruch, jako je syndrom dráždivého tračníku (Baj et al. 2019). Poruchy ve složení a funkci střevní mikrobioty je spojována s chronickými onemocněními od gastrointestinálních zánětlivých onemocnění až po neurologické choroby (Durack a Lynch 2019). Bakteriální dysbióza může přispívat k nepříznivému neurozánětlivému stavu vedoucímu ke zvýšenému riziku neurodegenerativních onemocnění (Spielman et al. 2018).

6.1 Syndrom dráždivého tračníku

Syndrom dráždivého tračníku představuje nejčastější z funkčních onemocnění gastrointestinálního traktu, s prevalencí 10–15 % na celém světě. Jedná se o multifunkční chronickou nebo rekurentní poruchu s hlavními příznaky zahrnujícími bolest břicha a distenzi. Syndrom je spojen s nesprávnou defekací, která je základem zácpy, průjmu nebo obojího. Součástí rozvoje symptomů jsou různé faktory, jako abnormální motilita střev, změny v CNS, dysfunkce ANS, psychosociální spouštěče a postinfekční příhody. Změny ve složení střevního mikrobiomu a také předchozí bakteriální infekce korelují s rizikem vzniku syndromu dráždivého tračníku a jeho dalším vývojem (Baj et al. 2019).

6.2 Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je charakterizovaná postupným poklesem kognitivních funkcí, ztrátou konkrétních typů neuronů a synapsí, poruchami paměti a řeči. Vyznačuje se akumulací amyloidu-β a dysfunkčního tau proteinu v mozku. Jedná se o neurodegenerativní onemocnění, které může být spojeno i s dysbiózou ve střevě.

Střevní mikrobiom totiž může ovlivňovat činnost mozku a způsobit tak jeho dysfunkci. (Angelucci et al. 2019; Fujii et al. 2019; Pluta et al. 2020).

Charakteristickými znaky AD jsou: vznik amyloidních plaků a neurofibrilárních klubek. Amyloidní plaky jsou extracelulární akumulace abnormálně složených bílkovin amyloidu beta se 40 nebo 42 aminokyselinami a dvou vedlejších produktů metabolismu amyloidního prekurzoru. Neurofibrilární klubka jsou primárně složena z párových helikálních vláken sestávajících z hyperfosforylovaného tau proteinu stabilizujícího mikrotubuly. Virová či bakteriální infekce může být jednou ze spouštěcích příčin AD. Chronická infekce způsobena bakterií *Helicobacter pylori* u pacientů s AD spouští uvolnění zánětlivých mediátorů a je spojena se sníženým skóre MMSE ve srovnání s neinfikovanými pacienty. Hladiny aminokyselin Aβ40 a Aβ42 jsou navíc vyšší u pacientů infikovaných *Helicobacter pylori* a dalšími bakteriemi, jako jsou *Borrelia burgdorferi* a *Chlamydia pneumoniae* (Angelucci et al. 2019).

Riziko rozvoje AD snižuje strava, která se skládá z velkého množství zeleniny, ovoce a obilovin (Fujii et al. 2019).

6.3 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba je druhá nejčastější neurodegenerativní porucha po Alzheimerově chorobě. Jedná se o onemocnění, které postihuje centrální nervový systém a nakonec i motorický systém. Nejčastěji postihuje lidi přibližně kolem 60 roku. Projevem tohoto onemocnění jsou např. třes, bradykineze, svalová ztuhlost a zhoršená chůze. Časté jsou také nemotorické příznaky, jako jsou gastrointestinální příznaky, zejména zácpa nebo také demence, deprese, ztráta čichu či poruchy spánku (Yang et al. 2019; Liddle 2018; Sarkar a Banerjee 2019).

Klíčovými patologickými znaky jsou: kumulace bílkovinného alfa-synukleinu a buněčná smrt v mozkových bazálních gangliích. Alfa-synuklein je protein se 140

aminokyselinami. Akumulace alfa-synukleinových agregátů vede k tvorbě fibril, oligomerů a nakonec i tzv. Lewyho tělísek. Agregovaný α-synuclein se nachází v mozku ale také v periferních nervech včetně střevního nervového systému. Požité toxiny a změny ve střevním mikrobiomu mohou vyvolat agregaci alfa-synukleinu a to může vést ke vzniku onemocnění (Yang et al. 2019; Liddle 2018).

6.4 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. Neuropatologickými znaky jsou demyelinizace, poškození axonu a neurodegenerace. Za neuropatogenezi může být odpovědná také střevní dysbióza. Mezi projevy patří závratě, ztráta vidění, motorická dysfunkce, zhoršená koordinace, únava, deprese, dysfunkce močového měchýře a střeva.

Neurologické příznaky způsobují imunitní buňky napadající myelinovou pochvu, která kryje a chrání neurony (Ochoa-Repáraz et al. 2018). Hlavní roli v imunitní patogenezi hrají tzv. T-buňky a B-buňky. B-buňky jsou prekurzory k plazmatickým buňkám produkujícím protilátky, produkují cytokinin a prezentují antigeny. Střevní mikrobiota a jejich produkty mohou přímo regulovat vývoj, aktivaci a diferenciaci B-buněk. B buňky se nevyvíjejí jen v kostní dřeni, ale vznikají i ve střevě, kde jsou stimulovány přítomnými mikroby (Pröbstel a Baranzini 2018; Sarkar a Banerjee 2019).

6.5 ADHD

ADHD, neboli hyperaktivita s poruchou pozornosti, je běžná neuropsychiatrická porucha charakterizovaná příznaky nepozornosti anebo impulzivity a hyperaktivity. ADHD je spojována s abnormalitami v monoaminových neurotransmiterových systémech dopaminu a noradrenalinu. Tato porucha je vysoce dědičná a genetické studie poukázaly na roli genů souvisejících s dopaminem, noradrenalinem a sero-

toninem. Prekurzory těchto monoaminů fenylalanin, tyrosin a tryptofan jsou produkovány střevní mikrobiotou. Tyto prekurzory mohou být absorbovány střevním epitelem, vstoupit do portálového oběhu a překročit i hematoencefalickou bariéru. V důsledku toho mohou rozdíly v četnosti anebo metabolické aktivitě mikrobioty v gastrointestinálním traktu produkující monoamin ovlivnit fungování a chování mozku (Aarts et al. 2017).

2 Závěr

Předmětem výzkumu v posledních letech bylo pochopit jak střevní mikrobiom ovlivňuje komunikaci v ose střevo mozek. Již víme, že střevní mikrobiota je schopna syntetizovat a uvolňovat látky jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem nebo biogenní aminy jako např. serotonin a dopamin. Vzhledem k tomu, že tyto látky mohou pronikat až do mozku je mikrobiom důležitý i pro vývoj mozku a jeho správného fungování. Další funkcí je přispívání ke správnému fungování imunitního systému. Podílí se také na řadě metabolických procesů. Slouží i k prevenci proti kolonizaci střeva patogeny. Podílí se i na homeostázi a vývoji CNS.

Složení mikrobiomu lze ovlivnit jak pozitivně tak i negativně. Pozitivně můžeme mikrobiom ovlivnit pestrou stravou obsahující hlavně probiotické a prebiotické látky. Negativní vliv na náš mikrobiom může mít nevyvážená a nezdravá strava nebo také užívání antibiotik.

V ose střevo mozek dochází ke komunikaci nejrůznějšími cestami. Mezi hlavní cesty patří centrální nervový systém, který se skládá z mozku a míchy. Dále komunikace probíhá přes autonomní nervový systém zahrnující bloudivý nerv. Další cestou je neuroendokrynní systém s hlavním systémem HPA osou. Komunikace mezi mozkem a střevem také zahrnuje střevní nervový systém spolu s mikrobiálními metabolity, které působí především jako neurotransmitery. Na komunikaci se podílí i neuroimunitní systém, ve kterém jsou obsaženy například mozkové buňky mikroglie.

Pokud dojde k dysbióze ve střevním mikrobiomu může dojít k progresi řady onemocnění. Mezi nejčastější gastrointestinální onemocnění se řadí například syndrom dráždivého tračníku. Vlivem dysbiózy může dojít také k vývoji neurodegenerativních poruch, jako jsou Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba. Kromě toho se může nerovnováha mikroorganismů ve střevě podílet i na vniku neuroimunologických onemocnění, mezi které se řadí například Roztroušená skleróza.

Důsledkem dysbiózy mohou být i neurovývojová onemocnění, která zahrnují ADHD.

Použité zdroje

Aarts, E., Ederveen, T.H.A., Naaijen, J., Zwiers, M.P., Boekhorst, J., Timmerman, H.M., Smeekens, S.P., Netea, M.G., Buitelaar, J.K., Franke, B., van Hijum, S.A.F.T. a Vasquez, A.A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. PLoS ONE, 12(9), e0183509. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183509

Abdel-Haq, R., Schlachetzki, J.C.M., Glass, C.K. a Mazmanian, S.K. (2019). Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *Journal of Experimental Medicine,* 216(1), 41-59. https://doi.org/10.1084/jem.20180794

Abraha, R. (2020). Review on the role and Biology of Cytokines in Adaptive and Innate Immune System. *Archives of Veterinary and Animal Sciences*, 2(2). https://escientificpublishers.com/review-on-the-role-and-biology-of-cytokines-in-adaptive-and-innate-immune-system-AVAS-02-0018

Aidy, S.E., van den Bogert, B. a Kleerebezem, M. (2015). The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Current Opinion in Biotechnology,* 32, 14-20. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.09.005

Al-Obaidi, M.M.J. a Desa, M.N.M. (2018). Mechanisms of Blood Brain Barrier Disruption by Different Types of Bacteria, and Bacterial–Host Interactions Facilitate the Bacterial Pathogen Invading the Brain. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(7), 1349-1368. https://doi.org/10.1007/s10571-018-0609-2

Alonso, R., Pisa, D., Fernández-Fernández, A.M. a Carrasco, L. (2018). Infection of fungi and bacteria in brain tissue from elderly persons and patients with Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 159. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00159

Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J. a Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 108. https://doi.org/ 10.1186/s12974-019-1494-4

Azzouz, L.L. a Sharma, S. (2018). Physiology, Large Intestine. *StatPearls,* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/

Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F. a Giaroni, C. (2019). Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1482. https://doi.org/10.3390/ijms20061482

Barko, P.C., McMichael, M.A., Swanson, K.S. a Williams, D.A. (2018). The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 9-25. https://doi.org/10.1111/jvim.14875

Bellmann, S., Carlander, D. Fasano, A., Momcilovic, D., Scimeca, J.A., Waldman, W.J., Gombau, L., Tsytsikova, L., Canady, R., Pereira, D.I.A., a Lefebvre, D.E. (2015). Mammalian gastrointestinal tract parameters modulating the integrity, surface properties, and absorption of food-relevant nanomaterials. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology,* 7(5), 609-622. https://doi.org/10.1002/wnan.1333

Bonaz, B., Bazin, T. a Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049

Boonchooduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N. a Chattipakorn, S.C. (2020). Possible links between gut–microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3391-3403. https://doi.org/10.1007/s00394-020-02383-1

Branton, W.G., Ellestad, K.K., Maingat, F., Wheatley, B.M., Rud, E., Warren, R.L., Holt, R.A., Surette, M.G. a Power, C. (2013). Brain Microbial Populations in HIV/AIDS: α-Proteobacteria Predominate Independent of Host Immune Status. *PLoS ONE*, 8(1), e54673. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054673

Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G. a Hasler, G. (2018). Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 44. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00044. eCollection 2018

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A. a Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203-209. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/

Collins, J.T. a Bhimji, S.S. (2018). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. StatPearls, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T., Robbins, S.L. 6th edition. Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Company. 1999. ISBN 10: 072167335X ISBN 13: 9780721673356

Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cussotto, S., Fulling, Ch., Golubeva, A.V., Guzzetta, K.E., Jaggar, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira, J.S., Peterson, V.L., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N., Clarke, G. a Dinan, T.G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018

D'Angelo, C., Reale, M. a Costantini, E. (2017). Microbiota and probiotics in health and HIV infection. *Nutrients*, 9(6), 615. https://doi.org/10.3390/nu9060615

Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S.J., Berenjian, A. a Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92. https://doi.org/10.3390/foods8030092

Dieterich, W., Schink, M. a Zopf, Y. (2018). Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Medical Sciences*, 6(4), 116. https://doi.org/10.3390/medsci6040116

Durack, J. a Lynch, S.V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 20-40. https://doi.org/10.1084/jem.20180448

Farzi, A., Fröhlich, E.E. a Holzer, P. (2018). Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*, 15(1), 5-22. https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5

Fish, E.M. a Burns, B. (2019). Physiology, Small Bowel. *StatPearls,* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532263/

Fleck, A.K., Schuppan, D., Wiendl, H. a Klotz, L. (2017). Gut–CNS-axis as possibility to modulate inflammatory disease activity—Implications for multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1526. https://doi.org/10.3390/ijms18071526

Forsythe, P. a Kunze, W.A. (2013). Voices from within: Gut microbes and the CNS. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(1), 55-69. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z

Fujii, Y., Khasnobish, A. a Morita, H. Alzheimer's Disease. Relationship between Alzheimer's Disease and the Human Microbiome. Codon Publications. 2019. ISBN: 9780646809687 147-158

Gassler, N. (2017). Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology,* 8(4), 150-160. https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i4.150

Hall, A.B., Tolonen, A.C. a Xavier, J.R. (2017). Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nature Reviews Genetics*, 18, 690-699. https://doi.org/10.1038/nrg.2017.63

Hasan Mohajeri, M., La Fata, G., Steinert, R.E. a Weber, P. (2018). Relationship between the gut microbiome and brain fiction. *Nutrition Reviews*, 76(7), 481-496. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009

Heintz-Buschart, A. a Wilmes, P. (2018) Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology,* 26(7), 563-574. https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002

Kahai, P. a Lobo, S. (2019). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. *StatPearls,* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/

Liddle, R. A. (2018). Parkinson's disease from the gut. *Brain Research*, 1693(Pt B), 201–206. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.010

Lozupone, C.A., Stombaugh, J.I., Gordon, J.I., Jansson, J.K. a Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature,* 489(7415), 220-230. https://doi.org/10.1038/nature11550

Ma, Q., Xing, Ch., Long, W., Wang, H.Y., Liu, Q. a Wang, R.F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological dise-

ases: The gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 53. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3

Magnúsdóttir, S. a Thiele, I. (2018). Modeling metabolism of the human gut microbiome. *Current Opinion in Biotechnology*, 51, 91-96. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.12.005

Malinova, T.S., Dijkstra, C.D. a de Vries, H.E. (2018). Serotonin: A mediator of the gut–brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(9), 1144-1150. https://doi.org/10.1177/1352458517739975

Malone, J.C. a Shah, A.B. (2020). Embryology, Midgut. *StatPearls,* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553156/

Markowiak, P. a Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. https://doi.org/10.3390/nu9091021

Martin, C.R., Osadchiy, V., Kalani, A. a Mayer, E.A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *CMGH*, 6(2), 133-148. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003

Martini, F., Ober, W.C. 5th edition. Fundamentals of Anatomy & Physiology. Prentice Hall. 2001. ISBN-13: 978-0130172921 ISBN-10: 0130172928

Mathee, K., Cickovski, T., Deoraj, A., Stollstorff, M. a Narasimhan, G. (2020). The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: Implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Medical Microbiology*, 69(1), 14-24. https://doi.org/10.1099/jmm.0.001112

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., Belzer, C., Palacio, S.D., Montes, S.A., Mancabelli, L., Lugli, G.A., Rodriguez, J.M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D. a Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4), e00036-17. https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17

Moore, K.L., Dalley, A.F. 4th edition. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins. 1999. ISBN 10: 0683061410 ISBN 13: 9780683061413

Moura, R.P., Almeida, A. a Sarmento, B. (2017). The role of non-endothelial cells on the penetration of nanoparticles through the blood brain barrier. *Progress in Neurobiology*, 159, 39-49. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.09.001

Nogueira, T., David, P.H.C. a Pothier, J. (2019). Antibiotics as both friends and foes of the human gut microbiome: The microbial community approach. *Drug Development Research*, 80(1), 86-97. https://doi.org/10.1002/ddr.21466

Ochoa-Repáraz, J., Kirby, T.O. a Kasper, L.H. (2018). The Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(6), a029017. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029017

Osadchiy, V., Martin, C.R. a Mayer, E.A. (2019). The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 322-332. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002

Pickard, J. M. , Zeng, M.Y., Caruso, R. a Núñez, G. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews,* 279(1), 70-89. https://doi.org/10.1111/imr.12567

Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S. a Czuczwar, S.J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging*, 12 (6): 5539–5550. https://doi.org/10.18632/aging.102930

Pröbstel, A.K. a Baranzini, S.E. (2018). The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the "MS Microbiome". *Neurotherapeutics*, 15(1), 126-134. https://doi.org/10.1007/s13311-017-0587-y

Quigley, E.M.M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 333-344. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028

Roberts, R.C., Farmer, C.B. a Walker, C.K. (2018). The human brain microbiome; there are bacteria in our brains!. Society for Neuros-

cience. https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4649/presentation/32057

Roy Sarkar, S. a Banerjee, S. (2019). Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroimmunology*, 328, 98-104. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.004

Shreiner, A.B., Kao, J.Y. a Young, V.B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 31(1), 69-75. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139

Sidhu, M. a van der Poorten, D. (2017). The gut microbiome. *Advances in physiology*, 46(4), 206-211. https://www.racgp.org.au/afp/2017/april/the-gut-microbiome/

Skrypnik, K. a Suliburska, J. (2018). Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(7), 2449-2460. https://doi.org/10.1002/jsfa.8724

Spielman, L.J., Gibson, D.L. a Klegeris, A. (2018). Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*, 120, 149-163. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.08.005

Tu, P., Chi, L., Bodnar, W., Zhang, Z., Gao, B., Bian, X., Stewart, J., Fry, R. a Lu, K. (2020). Gut microbiome toxicity: Connecting the environment and gut microbiome-associated diseases. *Toxics*, 8(1), 19. https://doi.org/10.3390/toxics8010019

Wang, Y., Wang, Z., Wang, Y., Li, F., Jia, J., Song, X., Qin, S., Wang, R., Jin, F., Kitazato, K. a Wang, Y. (2018). The gut-microglia connection: Implications for central nervous system diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 2325. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02325

Wilson, D.J. a Bordoni, B. (2020). Embryology, Bowel. *StatPearl,*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545247/

Yang, D., Zhao, D., Ali Shah, S.Z., Wu, W., Lai, M., Zhang, X., Li, J., Guan, Z., Zhao, H., Li, W., Gao, H., Zhou, X. a Yang, L. (2019). The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology,* 10, 1155. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01155

Zdroje obrázků

Claesson, M.J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., De Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J.R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., Van Sinderen, D., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., Henry, C., O'Mahony, D., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Twomey, C., Hill, C., Ross, R.P. a O'Toole, P.W. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(SUPPL. 1), 4586-4591. https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107

Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, 1693(Pt B), 128-133. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015