

Na stopě mikrobiomu: Opravdu může za všechny naše neduhy?

M. Kraus

Tajemná postava, o níž toho víme pramálo. A kdyby jen jedna! Několik vodítek naznačuje spojitost bandy výtržníků s činem tak hrůzným, jako je zavinění snad všech onemocnění známých lidskému pokolení. Podaří se nám viníky usvědčit, a zvrátit tak katastrofu jménem „dysbióza mikrobiomu“?

Tak by mohla začínat detektivka, kterou naleznete na webech některých firem nabízejících zázračná vyšetření nebo předražené preparáty. V oblasti zdraví je ale lepší dát přednost literatuře faktu než beletrii. My, vědci a vědkyně, máme v dnešní době nástroje, o kterých by se nesnilo ani Sherlocku Holmesovi. Tak pojďme tuhle záhadu rozlousknout!

Profil podezřelého... podezřelých

V našem příběhu máme čest hned s několika desítkami bilionů potenciálních mikroskopických záškodníků. Vědci, ve snaze jim to spočítat, přišli na to, že naše tělo obývá přibližně 1,3krát více buněk mikrobiálních než našich vlastních. Malí spolubydlíci nás válčují na plné čáře i v genetické výbavě – v součtu oplývají asi 150krát více geny¹. Nejvíce jich najdeme v našem tlustém střevě, o dost méně pak na kůži, v ústech, plicích nebo třeba v urogenitálním traktu.

U člověka známe až 3500 různých bakteriálních druhů, pět rodů archeí, 66 rodů hub (kvasinek) a k tomu spoustu virů (bakteriofágů), přičemž jeden člověk ubytovává kolem 200 druhů bakterií najednou. Ty dělíme do dvou hlavních kmenů Firmicutes a Bacteroidetes (nově Bacillota a Bacteroidota), dále na Actinobacteria (Actinomycetota), Proteobacteria (Pseudomonadota) a další^{2,3}.

V téhle mikrobiální sebrance známe jak jedince prospěšné nebo neškodné, ty označujeme jako komezály, tak ty z podstaty „zlé“, patogeny. Někteří si zaškodí, když dostanou příležitost, jakou je třeba snížení naší obranyschopnosti – tihle patogeni mají přízvisko „oportunní“⁴. Všem pak souhrnně říkáme „mikrobiota“. Pojem „mikrobiom“ zavání ekologií, zahrnuje totiž mikroorganismy a všechny jejich činy a výtvoř. Starší výraz „mikroflóra“ raději opustíme, o malých ani velkých rostlinách to dnes nebude⁵.

První setkání

Nejnovější vědecké poznatky naznačují, že nějací mikroskopičtí utečenci se s námi spolčí dříve, než se narodíme, někdy v druhém trimestru těhotenství. Není jich mnoho, jsou to spíše ti „hodní“ komezálové a zřejmě pomáhají plodu ve vývoji imunitního systému⁶. To hlavní seznámení proběhne při porodu. Pokud proběhne přirozeně, z porodních cest si odneseme hromadu prospěšných

laktobacilů, při císařském řezu pak dostaneme první dávku bakterií z kůže matky⁷. Některé studie tak tvrdily, že už porod císařským řezem nevyhnutelně vede k nesprávnému vývoji mikrobiomu a zvýšení rizika alergií⁸ nebo autoimunit⁹.

Po porodu následuje kojení, které má na vývoj mikrobiomu ještě větší vliv než způsob porodu¹⁰. Mateřské mléko je totiž plné oligosacharidů, na kterých si pochutnají právě ty „hodné“ bakterie¹¹. A co víc, mléko obsahuje i samotné mikroby! Ti se tam mohou dostat z matčiny kůže, některé imunitní buňky navíc umí ze střeva matky donést bakterie až do její mléčné žlázy¹².

Zde však musíme uklidnit všechny rodící a kojící, protože způsob porodu ani možnost kojení si matka nenaplňuje. Mikrobiom se dramaticky mění přibližně do třetího roku vývoje dítěte¹³. Do té doby se dá stihnout ledacos, třeba pomocí příkrmů. Dostatek vlákniny má totiž příznivý vliv na vývoj mikrobiomu¹⁴. Podobně tomu je, když se dítě občas trochu ušpiní¹⁵, neboť tzv. hygienická hypotéza říká, že „čistota půl zdraví, špína zdraví celé“.

K čemu nám je tato známost?

Už tušíme, jak potlačit záškodnické sklony našeho mikrobiomu v počátku. Ale k čemu nám je vůbec taková hromada mikroorganismů dobrá? Začněme od začátku... vlastně od konce naší trávicí soustavy. To, s čím si naše trávení neporadí v tenkém střevě, putuje dál do tlustého střeva. A právě na takovou rostlinnou vlákninu zde už čeká hladová mikrobiota, která nás na oplátku obšťastní nejen střevními plyny a legračními zvuky s nimi spojenými, ale třeba mastnými kyselinami s krátkým řetězcem. Ty známe pod anglickou zkratkou SCFA a jsou nezbytné pro správné fungování střeva¹⁶. Rostliny dále obsahují látky zvané polyfenoly, ty naši střevní spolubydlíci umí přeměnit na molekuly s antioxidačními účinky¹⁷. Mikrobiota také umí vytvářet vitamíny – například vitamíny skupiny B nebo vitamín K²¹⁸.

V tom, abychom rostli jako z vody, nám pomůže plné břicho nejen jídla, ale i bakterií – určité senzory našeho imunitního systému ve střevě zaznamenávají výtvoř mikrobů, což vede k vylučování růstového hormonu¹⁹. A kdybychom náhodou měli pocit, že už nám ty bakterie lezou na nervy, nejsme daleko od pravdy. Mikrobiom totiž hraje roli jak ve vývoji naší nervové soustavy²⁰, tak má vliv i na to, jak nám to celý život myslí²¹.

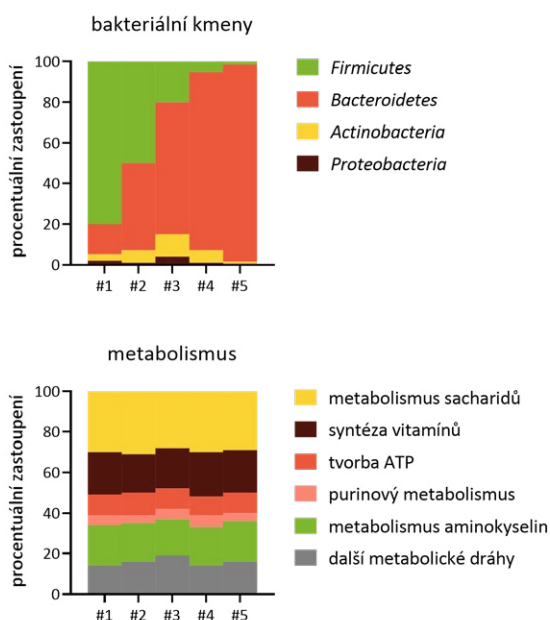
S imunitním systémem naši mikroskopičtí nájemníci komunikují opravdu intenzivně. Bakteriemi produkované SCFA umí solidně uklidnit naši rozzlobenou imunitu, protože podporují ve vývoji tzv. regulační T lymfocyty²². Naopak jiné imunitní buňky – makrofágy – dokáží bakteriální SCFA motivovat k práci, takže nás pak lépe chrání před infekcemi²³. A ty nejšikovnější bakterie, jako je třeba *Faecalibacterium prausnitzii*, se naučily tvořit molekuly, které působí protizánětlivě²⁴.

Mikrobiota navíc plní funkci vyhazovače – před těmi „zlými“ bakteriemi nás chrání tak, že je prostě do našeho střevního podniku nepustí. A protože si dobře živěná mikrobiota nenechá nic líbit, může vetřelce navíc zasypat přirozenými antibiotiky – antimikrobiálními peptidy²⁵.

Hodný a zlý mikrobiom

Z takového množství dobrých skutků je jasné, že se bez téhle bandy bakterií jen tak neobejdeme. Můžeme ale nějak rozeznat mikrobiom, co se vydává na cestu zla? Mikrobiom je ekosystém, připomeňme si tu ekologicky znějící část „biom“. A v jakémkoliv ekosystému platí, že čím více různorodých živých duší, tím lépe. V mikrobiomové hanýrce tomu říkáme alfa diverzita. K jejímu zjištění, spolu s pojmenováním jednotlivých členů osádky, používáme metody čtení genetické informace, sekvenování. U bakterií si pak nejlépe počteme v genu pro 16S ribozomální RNA, případně umíme přečíst jejich genom celý, což nám dá zákonitě mnohem více informací.

Nástroje máme, jak tedy vypadá ideální, zdravý mikrobiom? Když porovnáme mikrobiom Evropana s lovcem a sběračem afrického kmene Hadza, ten náš vypadá jako hromádka neštěstí. Není se čemu divit, když Hadzové konzumují 100–150 gramů vlákniny denně²⁶. Pokud se podíváme na hadzovský mikrobiom blíže, najdeme u nich třeba velké množství bakterií rodu *Prevotella*. Ty umí vytvářet esenciální aminokyseliny s větveným řetězcem (pro sportovce známé jako BCAA), což je ve stravě chudé na proteiny pro lovce a sběrače skvělá výhoda. V našem jídelníčku ale nedostatkem proteinů spíš netrpíme a nadbytek BCAA naopak může vést ke zdravotním komplikacím⁴.



Obrázek 1: Mezi zdravými lidmi můžeme zjistit velké rozdíly v mikrobiálním složení (nahore). Ty ale mohou mizet na funkční úrovni – v metabolických drahách (dole). Zjednodušeno z²⁷.

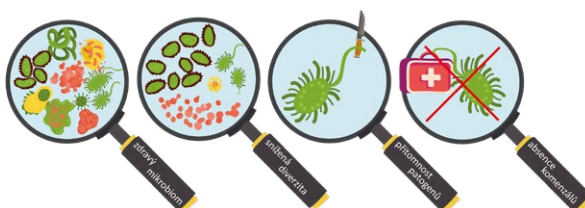
Ani diverzita, ani druhové složení nám toho o zdraví mikrobiomu moc neřeknou bez znalosti prostředí nebo výživy. Můžeme jít ale ještě hlouběji a zaměřit se na to, co mikrobi dělají – zkoumat jejich metabolismus pomocí tzv. metabolomických metod. Mikrobiota se v zastoupení bakteriálních druhů i kmenů výrazně liší i mezi úplně zdravými lidmi, ale základní metabolické pochody se zdají být dost podobné (Obrázek 1). Mikrobi se totiž ve svých rolích umí do určité míry zastoupit²⁷. A problém právě může nastat, pokud nějaký proces v rámci mikrobiomu moc nefunguje nebo úplně chybí²⁷.

Přesvědčivé důkazy

Bohužel se nám nepodařilo zjistit, jak má vypadat zdravý, nevinny mikrobiom. Díky zkoumání patientských vzorků ale máme aspoň ponětí, jak vypadá ten nemocný, který označujeme slovem „dysbióza“. Příkladem jsou idiopatické střevní záněty, tedy ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. Zatímco u autoimunitních onemocnění náš imunitní systém přehnaně reaguje na tělu vlastní struktury, u idiopatických střevních zánětů to jsou spíše ty mikrobiální. U pacientů pak pozorujeme tři základní znaky dysbiózy – sníženou diverzitu bakterií²⁸, menší množství prospěšných mikrobů (například *F. prausnitzii*)²⁹ nebo naopak přítomnost patogenů [adherentní invazivní kmen *Escherichia coli*]³⁰ (Obrázek 2).

Jedním z nejhorších příkladů toho, co může způsobit „zlý“ mikrob, je klostridiová kolitida, tedy infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Ve stabilním mikrobiomu si moc neškrtně, dokonce u více než 10 % z nás můžeme *C. difficile* v mikrobiomu najít³¹. Problém však nastává, když mikrobiom vyvedeme z míry třeba antibiotiky. *C. difficile* se pak rychle ujme vedení, což vede až k život ohrožujícímu stavu.

Dlouho jsme jako jeden ze znaků dysbiózy považovali zvýšený poměr kmene Firmicutes oproti Bacteroidetes, třeba u obezity. Bakterie kmene Firmicutes totiž pomáhají získávat energii z potravy, takže jejich nárůst znamená vyšší energetický příjem³². Jenže ani tohle měřítko není spásné, protože u jiných metabolických poruch, například diabetu 2. typu, vidíme tento poměr spíše opačný³³. U obezných i diabetických pacientů ale zřetelně mizí *F. prausnitzii* nebo další žádaná bakterie *Akkermansia muciniphila*³⁴.



Obrázek 2: Základní znaky dysbiózy – snížení alfa diverzity, přítomnost některých patogenních mikroorganismů nebo absence prospěšných komezálů.

Verdikt

U některých nemocí změny v mikrobiomu zřejmě hrají roli. A to jsme ani neprošli řadu autoimunitních, atopických nebo nádorových onemocnění, u kterých střevní dysbiózu také nacházíme. Je tedy mikrobiom viníkem nemocí? Máme zde tři scénáře: Buď je opravdu vinný na plné čáře a špatné složení mikrobiomu vede k zánětu a rozvoji nemocí, dysbióza je tedy příčinou. Změny mikrobiomu mohou také být pouhým důsledkem onemocnění, zánět totiž významně mění složení mikrobioty. A nebo se může jednat o shodu náhod – třeba takovou, že léčba nemocí změní mikrobiom, ale ten už na nemoc samotnou vliv nemá. Dokážeme vůbec u nějakého onemocnění určit, kde je pravda?

U idiopatických střevních zánětů známe skoro sto lidských genů, jejichž některé varianty zvyšují riziko onemocnění³⁵ – dědičná informace tedy podporuje rozvoj těchto nemocí. U klostridiových infekcí je samozřejmě mikrobiom, tedy jeden jeho člen utržený ze řetězu, jasným viníkem. Za rozvojem klostridiové kolitidy ale většinou stojí antibiotická terapie nebo jiné narušení mikrobiomu. Obezita a diabetes 2. typu jsou zase spjaté s nevhodnými stravovacími návyky, které v dlouhodobém měřítku nepříznivě mění složení mikrobiomu. Naši detektivní práci tedy budeme muset vzdát s konstatováním, že i přes všechny důkazy je obžalovaný mikrobiom zproštěn viny, ačkoliv zřejmě v mnohých neštěstích má prsty (nebo spíš bakteriální pili a bičíky).

Cesta k nápravě

Mikrobiom se nejvíce formuje do věku tří let, což už většina z nás asi propásla. A tak je na místě se uklidnit konstatováním, že naše mikrobiální impérium budujeme po celý život tím, jak se k němu chováme. V negativním slova smyslu to jsou antibiotika. Určitě se nám nepodaří jedním cyklem antibiotik kompletně vymýtit svůj mikrobiom, ten se často vrátí do původního stavu, některé změny však mohou přetrvávat dlouhé roky³⁶. Roli antibiotik samozřejmě nelze zpochybňovat, ale jejich použití v léčbě zvýšené teploty bez zjištění bakteriální infekce může být nepříjemný výmol na naší cestě.

Lákavé je použití probiotik, většinou s bakteriemi rodu *Lactobacillus* nebo *Bifidobacterium*. Jenže zde narážíme na roli našeho mikrobiomu jako vyhazovače, který se brání nově příchozím, a to jak patogenům, tak i „hodným“ probiotickým bakteriím. Probiotika námi tedy spíše jen projdou³⁷ a jejich přínos je značně individuální²⁵. Naději přináší probiotika nové generace, což jsou právě ty bakterie, které u pacientů nacházíme v menším množství [*A. muciniphila* a *F. prausnitzii*]³⁸. Proč ale dodávat jednu bakterii, když můžeme dodat všechny? Fekální mikrobiální transplantace je účinným řešením pro klostridiové infekce, u jiných nemocí jsme zatím ve fázi klinických testování³⁹. Určitě se však nedá doporučit jako zázračná a v poslední době propagovaná léčba všech neduhů, na

čemž se shodují odborníci z České mikrobiomové společnosti⁴⁰. Nese totiž s sebou mnoho rizik.

Láska prochází žaludkem, a obzvláště láska k našemu mikrobiomu. V tom si můžeme vzít příklad z afrických Hadzů, i když asi nelze nikoho nabádat k lovecko-sběračskému způsobu života. Většina obyvatel ČR má nedostatečný příjem vlákniny⁴¹. Konzumace rozmanitého spektra potravin rostlinného původu bohatých na vlákninu se zdá být nezbytná pro udržení kondice mikrobiomu⁴². Pro zvýšení jeho diverzity je pak ideální sáhnout po fermentovaných výrobcích⁴³.

Na cestě ke zdravému mikrobiomu nám tak zřejmě nepomohou žádné zkratky, tabletky ani banky „zdravého“ mikrobiomu. Ačkoliv je výzkum v oblasti mikrobiomu spíše na počátku, už teď tušíme, že cesta k jeho zdraví sestává z vytrvalých malých krůčků v rámci zdravého životního stylu a stravy, která chutná nám i našim střevním přátelům. Jen dlouhodobým a trpělivým hýčkáním si vypěstujeme společníky na celý život. To platí pro naše lidské i mikroskopické blízké.

Poděkování patří kolegům z Laboratoře buněčné a molekulární imunologie Mikrobiologického ústavu Akademie věd České republiky a členům České mikrobiomové společnosti. Práce byla podpořena projektovým grantem Mluvime s mikroby – porozumění mikrobiálním interakcím v konceptu One Health (INTER-MICRO) Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR, spolufinancovaného Evropskou unií (CZ.02.01.01/00/22_008/0004597).

Literatura

1. **Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R.** Are We Really Vastly Out-numbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 164, 337–340 (2016).
2. **Kverka, M. & Tlaskalová-Hogenová, H.** Intestinal Microbiota: Facts and Fiction. *Dig. Dis. Basel Switz.* 35, 139–147 (2017).
3. **Leviatan, S., Shoer, S., Rothschild, D., Gorodetski, M. & Segal, E.** An expanded reference map of the human gut microbiome reveals hundreds of previously unknown species. *Nat. Commun.* 13, 3863 (2022).
4. **Najmanová, L., Vídeňská, P. & Cahová, M.** Healthy microbiome - a mere idea or a sound concept? *Physiol. Res.* 71, 719–738 (2022).
5. **Berg, G. et al.** Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020).
6. **Mishra, A. et al.** Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell* 184, 3394–3409. e20 (2021).
7. **Senn, V. et al.** Microbial Colonization From the Fetus to Early Childhood—A Comprehensive Review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10, (2020).
8. **Eggesbø, M., Botten, G., Stigum, H., Nafstad, P. & Magnus, P.** Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 420–426 (2003).

9. **Cardwell, C. R. et al.** Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 51, 726–735 [2008].
10. **van den Elsen, L. W. J., Garssen, J., Burcelin, R. & Verhasselt, V.** Shaping the Gut Microbiota by Breastfeeding: The Gateway to Allergy Prevention? *Front. Pediatr.* 7, 47 [2019].
11. **Marcobal, A. & Sonnenburg, J. L.** Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18, 12–15 [2012].
12. **Rodríguez, J. M.** The Origin of Human Milk Bacteria: Is There a Bacterial Entero-Mammary Pathway during Late Pregnancy and Lactation? *Adv. Nutr.* 5, 779–784 [2014].
13. **Yatsunenko, T. et al.** Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222–227 [2012].
14. **Laursen, M. F.** Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Ann. Nutr. Metab.* 77, 21–34 [2021].
15. **Putignani, L., Del Chierico, F., Petrucca, A., Vernocchi, P. & Dallapiccola, B.** The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr. Res.* 76, 2–10 [2014].
16. **Parada Venegas, D. et al.** Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front. Immunol.* 10, [2019].
17. **Mithul Aravind, S., Wichienchot, S., Tsao, R., Ramakrishnan, S. & Chakkaravarthi, S.** Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. *Food Res. Int.* 142, 110189 [2021].
18. **Magnúsdóttir, S., Ravcheev, D., de Crécy-Lagard, V. & Thiele, I.** Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front. Genet.* 6, 148 [2015].
19. **Schwarzer, M. et al.** Microbe-mediated intestinal NOD2 stimulation improves linear growth of undernourished infant mice. *Science* 379, 826–833 [2023].
20. **Lu, J. et al.** Effects of Intestinal Microbiota on Brain Development in Humanized Gnotobiotic Mice. *Sci. Rep.* 8, 5443 [2018].
21. **Meyer, K. et al.** Association of the Gut Microbiota With Cognitive Function in Midlife. *JAMA Netw. Open* 5, e2143941 [2022].
22. **Smith, P. M. et al.** The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 341, 10.1126/science.1241165 [2013].
23. **Schulthess, J. et al.** The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity* 50, 432–445.e7 [2019].
24. **Quévrain, E. et al.** Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 65, 415–425 [2016].
25. **Oelschlaeger, T. A.** Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int. J. Med. Microbiol.* 300, 57–62 [2010].
26. Gut microbes found in hunter-gatherers shift with the seasons. PBS NewsHour <https://www.pbs.org/newshour/science/gut-microbes-found-hunter-gatherers-shift-seasons> [2017].
27. **Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K. & Knight, R.** Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489, 220–230 [2012].
28. **Pisani, A. et al.** Dysbiosis in the Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease during Remission. *Microbiol. Spectr.* 10, e0061622 [2022].
29. **Sokol, H. et al.** Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 1183–1189 [2009].
30. **Palmela, C. et al.** Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut* 67, 574–587 [2018].
31. **Lim, S. C., Knight, D. R. & Riley, T. V.** *Clostridium difficile* and One Health. *Clin. Microbiol. Infect.* 26, 857–863 [2020].
32. **Muscogiuri, G. et al.** Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int. J. Obes. Suppl.* 9, 10–19 [2019].
33. **Larsen, N. et al.** Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE* 5, e9085 [2010].
34. **Xu, Y. et al.** Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. *Front. Microbiol.* 11, 219 [2020].
35. The IBD genes | [ibdresearch](https://www.ibdresearch.co.uk/what-is-inflammatory-bowel-disease-ibd/identifying-the-ibd-genes/). <https://www.ibdresearch.co.uk/what-is-inflammatory-bowel-disease-ibd/identifying-the-ibd-genes/>.
36. **Rothschild, D. et al.** Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555, 210–215 [2018].
37. **Han, S. et al.** Probiotic Gastrointestinal Transit and Colonization After Oral Administration: A Long Journey. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11, [2021].
38. **O'Toole, P. W., Marchesi, J. R. & Hill, C.** Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat. Microbiol.* 2, 1–6 [2017].
39. **Caldeira, L. de F. et al.** Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 15, e0238910 [2020].
40. Transplantace vlastní stolice NENÍ lékem proti rakovině. Česká mikrobiomová společnost <https://www.mikrobiom-cms.cz/stanoviska-cms/transplantace-vlastni-stolice-neni-lekem-proti-rakovine/>.
41. **Kohout, P. & Chocenská, E.** Průzkum příjmu vlákniny v České republice. *Výživa Potraviny* 62, 129–129 [2007].
42. **So, D. et al.** Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 107, 965–983 [2018].
43. **Wastyk, H. C. et al.** Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 184, 4137–4153.e14 [2021].