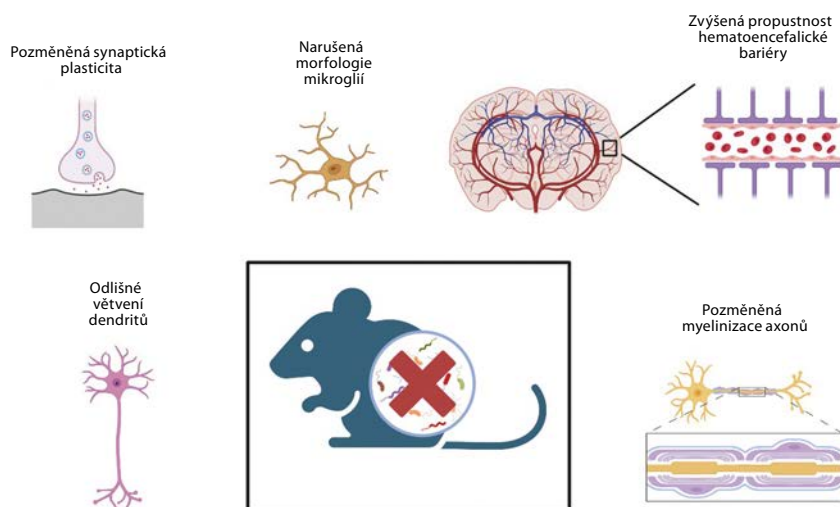


využívá dva odlišné přístupy. První vychází ze sekvenování relativně krátkého úseku genu pro 16S ribozomální RNA. Ten je charakteristický přítomností vysoce konzervovaných a zároveň i hypervariabilních úseků, umožňujících rozlišení jednotlivých mikrobiálních druhů (tzv. amplikonové sekvenování). Touto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

### Jak ovlivňuje mikrobiom naši nervovou soustavu

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

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



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

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

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

### Úloha mikrobiomu u vybraných neurologických onemocnění

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