

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

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

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

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

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

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

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

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

### Alzheimerova choroba

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

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

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

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