

Osa střevo–mozek a neurodegenerace

Střevní mikrobiota je považována za zásadní pro fyziologické procesy v mozku, jako je myelinizace, neurogenese a zrání a aktivace mikroglií, které hrají klíčovou roli v neuroinflamaci a dalších mechanismech, jež jsou podkladem neurodegenerace (Zhang et al., 2022).

Osa střevo–mozek (GBA), klíčový koncept propojující střevní mikrobiotu s centrálním nervovým systémem (CNS), se objevila již v roce 1980 (Track, 1980). GBA je komplexní obousměrná komunikační síť propojující gastrointestinální trakt a mozek prostřednictvím neuroanatomických, imunologických a neuroendokrinních signálních drah.

Poruchy GBA, často v důsledku střevní dysbiózy, se podílejí na patogenezi několika neurologických poruch, včetně Parkinsonovy choroby (PD), Alzheimerovy choroby (AD), roztroušené sklerózy (RS), Huntingtonovy choroby (HD) (Zhang et al., 2022) a ALS (Boddy et al., 2021).

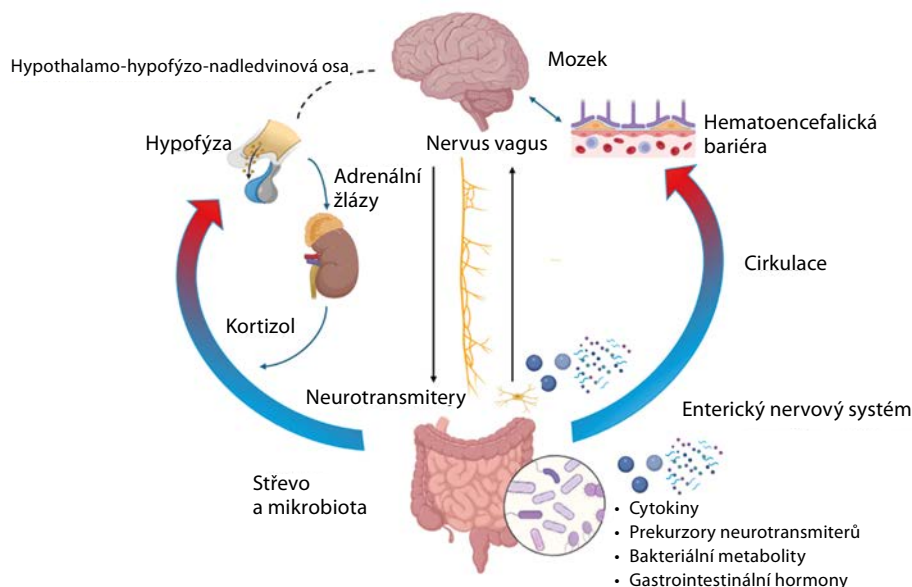
Obecně se předpokládají dva hlavní mechanismy, jakými střevní dysbióza působí: prostřednictvím zánětu vyvolávaného střevní mikrobiotou nebo prostřednictvím jí uvolňovaných metabolitů. V prvním případě zvýšená střevní permeabilita umožňuje mikrobiálním složkám aktivovat systémové imunitní reakce, což podporuje chronickou neuroinflamaci a poškození neuronů. V druhém případě metabolity produkované střevní mikrobiotou ovlivňují CNS skrze krevní řečiště. Například deriváty tryptofanu a transformované žlučové kyseliny mohou ovlivňovat funkci mozku modulací syntézy neurotransmiterů, neuronální signalizace a zánětlivých drah (Sabahat et al., 2024).

Střevní dysbióza a dysfunkce CNS

Vzhledem ke komplexní struktuře GBA je zřejmé, že její narušení – ať už prostřednictvím imunitních, nervových nebo hormonálních cest – může významně ovlivnit zdraví střev i mozku.

Střevní dysbióza může alterovat fyziologii střeva, což vede k abnormální signalizaci GBA a následnému ovlivnění funkce CNS a přispění k chorobným stavům. Stejně je tomu i naopak, kdy stres pocházející z CNS může narušit

Obr. 1. Hlavní elementy drah GBA. Nejrychlejší a nejpřímější cestou v GBA je bloudivý nerv, který přenáší signály z lumenálního prostředí do CNS a slouží jako obousměrná komunikační cesta. Jeho aferenty mohou detekovat různé střevní molekuly, jako jsou vedlejší bakteriální produkty, neurotransmitery nebo gastrointestinální hormony, a proto jsou považovány za polymodální, reagující na mechanické, hormonální nebo chemické signály. Při střevní dysbióze a lokálním zánětu se zánětlivé mediátory, bakterie, metabolity atd. dostávají do systémové cirkulace a způsobují periferní zánět vedoucí k aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, základní neuroendokrinní komunikační dráhy v GBA. Následně dochází k uvolňování glukokortikoidů, jejichž odpovídající hladiny jsou klíčové pro vývoj a normální funkci CNS



funkci střeva a destabilizovat tak mikrobiotu (Cryan et Dinan, 2012).

Výzkum na zvířecích modelech ukázal, že změny střevní mikrobioty mohou ovlivňovat patogenezi neurodegenerativních onemocnění, zejména ovlivněním funkce a aktivace mikroglií (Log et al., 2024). Toto zjištění je významné, neboť mezi neurálními a gliovými buňkami se mikroglie zdají být obzvláště citlivé na vliv střevní mikrobioty (Huang et al., 2023). Kromě toho byla osa mikrobiota–střevo–mozek identifikována jako důležitý regulátor gliových funkcí (Erny et al., 2015). Chronická aktivace mikroglií vede k dlouhodobému zánětu nízkého stupně, jež je patologickým rysem stárnutí i neurodegenerativních onemocnění, a zároveň působí nepříznivě na neurony a synapse (Loh et al., 2024).

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že střevní mikrobiota ovlivňuje integritu hematoencefalické bariéry (BBB), kdy bezmikrobní myši vykazovaly zvýšenou permeabilitu BBB, jež byla obnovena po monokolonizaci specifickými kmeny bakterií (Zhang et al., 2022). Jiná studie prokázala zvýšení permeability BBB i střevní stěny po podání nízké dávky penicilinu v raném věku (Leclercq et al., 2017).

Zvýšená permeabilita střeva a BBB – obojí se s věkem zvyšuje – umožňuje bakteriálním produktům a mikrobiálním vzorům pronikat do systémové cirkulace a dostat se do CNS (Zhao et al., 2017). Z těchto látek je zvláště významný lipopolysacharid (LPS), prozánětlivá složka vnější stěny gramnegativních bakterií, který hraje ústřední roli v indukci systémového zánětu nízkého stupně.

Provedené studie demonstrijí, že aplikace LPS podporuje neuroinflamaci, dále narušuje BBB, spouští neuronální ztráty a aktivuje mikroglii, což vede k uvolňování neurotoxických činitelů (Zhao et al., 2019). Patogenní úloha LPS byla implikována u neurodegenerativních onemocnění, jako je amyotrofická laterální skleróza (ALS), Alzheimerova choroba (AD) (Zhang et al., 2009), nebo Parkinsonova choroba (PD) (Zhao et al., 2023). Produkce LPS podněcená střevní dysbiózou tak přispívá k zánětlivým a neurodegenerativním procesům (Li et al., 2023).

Střevní dysbióza dále narušuje produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), jako jsou acetát, propionát a butyrát (Liu et al., 2024), jejichž zdrojem je fyziologická střevní mikrobiota. Ty mají antioxidační, antikarcinogenní a protizánětlivé vlastnosti a hrají ústřed-