

Amyotrofická laterální skleróza

Přestože historicky byla ALS považována za onemocnění postihující výhradně motorický nervový systém, v současné době je dobře známo, že se jedná o multisystémové onemocnění s mnoha extramotorickými rysy, od kognitivně-behaviorálních příznaků, cerebelárních a senzorických abnormalit až po gastrointestinální postižení, které bylo na zvířecích modelech zjištěno dokonce dříve než samotná degenerace motorických neuronů (Zhang et al., 2021).

Gastrointestinální symptomy jsou u pacientů s ALS běžné a i ti, kteří nemají subjektivní potíže, mohou vykazovat gastrointestinální motorické dysfunkce, jako je prodloužený čas střevního průchodu a žaludečního vyprazdňování (Toepfer et al., 2000).

V jedné ze studií hodnotících zdraví gastrointestinálního traktu a mikrobiální profily u malé skupiny pacientů s ALS byla u všech z nich zjištěna alterovaná střevní mikrobiota, vyznačující se sníženou mikrobiální diverzitou ve srovnání se zdravými jedinci, a to i přes relativně neporušenou celkovou četnost. Většina pacientů navíc vykazovala známky gastrointestinálního zánětu (Rowin et al., 2017).

Několik studií ukázalo, že poměr mezi kmeny Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), který je považován za známku střevní homeostázy (Noor Eddin et al., 2024), je u pacientů s ALS často nižší (Rowin et al., 2017), ovšem výsledky dalších studií nebyly konzistentní (Zhai et al., 2019).

Autoři se domnívají, že střevní dysbióza u pacientů s ALS, charakterizovaná přemnožením patogenů a snížením prospěšných organismů, může vést k alteraci produkce klíčových

molekul, jako je oxid dusnatý (NO), kyselina gamma-aminomáselná (GABA), SCFA a LPS, což v konečném důsledku přispívá k patogenezi ALS.

Na základě experimentů s FMT se v posledních letech objevily přímé klinické důkazy podporující klíčovou roli střevní dysbiózy u ALS.

Prvním z nich byla kazuistika pacientky s ALS, již byla provedena FMT. Následně došlo ke zlepšení svalového tonu a stabilizaci funkčního skóre. Mikrobiální analýza ukázala změnu střevní mikrobioty směrem k mikrobiotě zdravých dárců (Lu et al., 2023).

V jiné studii se dvěma pacienty (Yan et al., 2024) vedla FMT k výraznému zlepšení respiračních funkcí, což umožnilo odpojení od mechanické ventilace, a ke zvýšení svalové síly do takové míry, že pacienti dokázali s pomocí stát a omezeně se pohybovat. Analýza odhalila zvýšení počtu prospěšných mikrobů, zvýšení metabolitů biosyntézy argininu a snížení metabolitů aminokyselin s rozvětveným řetězcem.

Slibné výsledky těchto prací je však třeba interpretovat v kontextu jejich významných omezení, tj. velmi malých velikostí vzorků, absence kontrol a nedostatečného dlouhodobého sledování.

V tomto ohledu by měla průkaznější výsledky přinést randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie Fecal Microbiota Transplantation Effect on Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients (FETR-ALS), jež měla být ukončena v únoru 2025.

Závěr

Rostoucí množství důkazů naznačuje, že střevní dysbióza hraje významnou roli v pato-

genezi neurodegenerativních onemocnění. Mechanismy, jako je neuroinflamace, změněná metabolická signalizace a narušení osy střevo–mozek, propojují střevní mikrobiotu se vznikem a progresí těchto poruch. Přestože experimentální i klinické studie naznačují, že modulace střevní mikrobioty – například pomocí probiotik, prebiotik nebo FMT – může ovlivnit průběh onemocnění, dosavadní výsledky jsou smíšené a vyžadují další ověření. Mezi omezení dosavadních zjištění patří zejména skutečnost, že velká část studií používá zvířecí modely, jež nemohou plně postihnout komplexnost lidské střevní mikrobioty a její interakce s CNS. Z toho vyplývají následné komplikace, kterými jsou rozdíly ve složení střevní mikrobioty, neurofyzilogii a reakcích imunitního systému. Jiným problémem je jasné určení, zda jsou pozorované změny ve složení střevní mikrobioty kauzální, nebo naopak vznikají až následně. Konkrétně pak tvrzení o kauzalitě uváděné u modelů hlo-
davců zkoumajících účinky lidské mikrobioty vyžadují další validaci, zejména vzhledem k pozoruhodně vysoké míře pozitivních výsledků (95 %), jež tyto studie udávají (Loh et al., 2024).

Budoucí výzkum by se měl dále zaměřit na optimalizaci terapeutických intervencí a hlubší pochopení mechanistických souvislostí mezi střevní mikrobiotou a neurodegenerativními procesy, což by v případě potvrzení dat z omezeného množství klinických studií umožnilo využívat modulaci střevní mikrobioty v prevenci a léčbě neurodegenerativních onemocnění.

LITERATURA

1. Boddy SL, Giovannelli I, Sassani M, et al. The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *BMC Medicine*. 2021;19(1). doi:https://doi.org/10.1186/s12916-020-01885-3.
2. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102563-102563. doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102563.
3. Ciarlo E, Heinonen T, Herderschee J, et al. Impact of the microbial derived short chain fatty acid propionate on host susceptibility to bacterial and fungal infections in vivo. *Scientific Reports*. 2016;6(1). doi:https://doi.org/10.1038/srep37944.
4. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(10):701-712. doi:https://doi.org/10.1038/nrn3346.

5. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):965-977. doi:https://doi.org/10.1038/nn.4030.
6. Ferreira A, Choi J, Ryou J, et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2023;15(700). doi:https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2984.
7. Huang Y, Wu J, Zhang H, et al. The gut microbiome modulates the transformation of microglial subtypes. *Molecular Psychiatry*. Published online March 13, 2023;1-11. doi:https://doi.org/10.1038/s41380-023-02017-y.
8. Leclercq S, Mian FM, Stanis AM, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. doi:https://doi.org/10.1038/ncomms15062.
9. Li T, Chen H, Xu B, et al. Deciphering the interplay between LPS/TLR4 pathways, neurotransmitter, and deltamethrin-induced depressive-like behavior: Perspectives from

- the gut-brain axis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2023;197:105697-105697. doi:https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105697.
10. Liu L, Yi Y, Yan R, et al. Impact of age-related gut microbiota dysbiosis and reduced short-chain fatty acids on the autonomic nervous system and atrial fibrillation in rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11. doi:https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1394929.
11. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):1-53. doi:https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1.
12. Lu G, Wen Q, Cui B, et al. Washed microbiota transplantation stopped the deterioration of amyotrophic lateral sclerosis: The first case report and narrative review. *Journal of Biomedical Research*. 2022;37(1):69-76. doi:https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220088.
13. Nie S, Wang J, Deng Y, et al. Inflammatory microbes and genes as potential biomarkers of Parkinson's disease. *npj Biofil-*