

Vybrané aspekty lidského mikrobiomu

M. KOLÁŘ

Ústav mikrobiologie, LF UP a FNOL

SOUHRN

Kolář M.: **Vybrané aspekty lidského mikrobiomu**

V předloženém přehledovém sdělení je stručně definován pojem mikrobiom a charakterizován jeho význam pro zdraví i nemoc.

Klíčová slova: mikrobiom, zdraví, nemoc

SUMMARY

Kolář M.:

In the presented review article the term microbiome is concisely defined and its importance for health and disease is characterized.

Keywords: microbiome, health, disease

Klin mikrobiol inf lék 2023;29(2):51–56

Adresa: Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Ústav mikrobiologie, LF UP a FNOL, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: milan.kolar@fnol.cz

Došlo do redakce: 9. 9. 2023

Schváleno k tisku: 13. 9. 2023

Úvod

Lidský mikrobiom lze popsat jako přirozené společenství mikroorganismů v definovaném prostředí lidského těla s danými fyzikálními, biologickými a chemickými vlastnostmi. V souvislosti s mikrobiomem se objevují další termíny, a to mikroflóra či mikrobiota, metagenom, metatranskriptom, metaproteom a metabolom. Význam těchto termínů je uveden níže a je vhodné zdůraznit, že mikrobiom ve své podstatě představuje jejich komplexní souhrn ve vztahu k lidskému tělu.

- mikroflóra či mikrobiota (tyto termíny lze chápat jako vzájemně zastupitelné) – souhrn mikroorganismů, přičemž často se mívá jako soubor bakteriální mikroflóry,
- metagenom – soubor genomů všech mikroorganismů,
- metatranskriptom – souhrn všech v určitém okamžiku přítomných RNA vzniklých transkripcí z aktuálně funkčních mikrobiálních genů,
- metaproteom – soubor proteinů přítomných v rámci daného mikrobiomu,
- metabolom – soubor metabolitů přítomných v rámci daného mikrobiomu.

Původně se předpokládalo, že mikroby početně převyšují buňky lidského těla asi 10 : 1. Ve skutečnosti mikrobiální a lidské buňky koexistují zhruba v poměru 39:30 biliónum

(resp. 1,3 : 1). Nicméně je zřejmé, že lidské tělo představuje určitý „superorganismus“, tedy soubor lidských a mikrobiálních buněk a genů a současně společný komplex lidských a mikrobiálních vlastností.

Podle některých odhadů lidský mikrobiom tvoří zhruba tisíc různých druhů bakterií, přičemž se skládá především ze čtyř skupin, resp. kmenů (phyla) bakterií, a to *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* a *Bacteroidetes*. Většina mikrobioty kolonizující lidské tělo se nachází v gastrointestinálním traktu (GIT), zejména v tlustém střevě. Střevní mikrobiota hraje významnou roli při udržování celkového zdraví, včetně normální funkce imunitního systému, a ovlivňuje vnímavost či reakci hostitele na negativní impulzy, resp. rozvoj patologických stavů. Nerovnováha ve střevním mikrobiomu, známá jako střevní dysbióza, je spojena s řadou onemocnění či nefyziologických stavů, včetně gastrointestinálních poruch, astmatu, alergií, poruch centrálního nervového systému, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění. Kmeny *Bacteroidetes* a *Firmicutes* tvoří většinu mikrobiálních druhů obývajících lidské střevo, menší část představují *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia*. Vlivem životního prostředí, dlouhodobé stravy, stresu a léků, které užíváme (především antibiotik), se přirozený mikrobiom může během života měnit. Ztráta diverzity stravy u starších jedinců je úzce spojena se ztrátou

diverzity střevní mikrobioty a zvýšeným rizikem vzniku různých onemocnění. Metabolické prostředí střeva se mění s tím, jak se mikrobiota vyvíjí s věkem. Ke změnám dochází ve stáří v souladu s úbytkem fyziologických funkcí. S poklesem imunitního systému byl v GIT zaznamenán nárůst fakultativně anaerobních bakterií, změna v poměru *Bacteroidetes* k *Firmicutes* a výrazný pokles počtu bifidobakterií. Další velmi důležitou, a bohužel stále podceňovanou, příčinou změny lidského mikrobiomu je aplikace antibiotik. Je zřejmé, že jejich aplikace (především dlouhodobá) je nebezpečná a může způsobit řadu nežádoucích účinků v souvislosti s negativním ovlivněním mikrobiomu.

Mikrobiom, mající významný vliv na lidský život, se vyvíjí od začátku vývoje člověka a je velmi konzervativní. Nicméně se neustále mění v průběhu života jednotlivce. K finální tvorbě mikrobiomu dochází během prvních tří let postnatálního života, v době formování imunitního systému a dozrávání vnitřních orgánů. To má bezprostřední důsledky pro lidské zdraví. Dá se očekávat, že cokoli, co naruší přirozenou signalizaci mezi hostitelem a mikroby v raném věku, resp. správný vývoj mikrobiomu, ovlivní riziko imunitně zprostředkovaných onemocnění v pozdějším životě jedince. Po vytvoření přirozeného mikrobiomu je jeho složení relativně stabilní, ale velmi variabilní ve své metabolické aktivitě. Ve vyšším věku může vlivem různých faktorů dojít k rozvoji nestabilního složení mikrobioty. To je částečně způsobeno fyziologickým stárnutím střeva a imunitního systému, nemocemi a aplikovanými léky. Normální mikrobiom, především v oblasti GIT, má zásadní roli pro lidský život spočívající v poskytování vlastností, které by jinak lidské tělo nemělo. Například některé střevní bakterie získávají živiny z požité potravy výměnou za pomoc s jejím zpracováním nebo za prevenci kolonizace střev patogenními bakteriemi. Mezi klíčové role bakteriálního mikrobiomu patří přirozené programování imunitního systému, poskytování živin pro lidské buňky a zabránění kolonizaci škodlivými mikroorganismy.

Význam mikrobiomu lze deklarovat, mimo jiné, na jeho vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním (KVO). Většina rizikových faktorů KVO (stárnutí, obezita, chybné stravovací návyky a sedavý způsob životního stylu) vyvolává střevní dysbiózu. Dysbióza je spojena se střevním zánětem a sníženou integritou střevní bariéry, což zvyšuje cirkulující hladiny bakteriálních strukturních složek a mikrobiálních metabolitů, včetně trimethylamin-N-oxidu (TMAO) a mastných kyselin s krátkým řetězcem, což usnadňuje rozvoj KVO. Střevní dysbióza je porušení přirozené rozmanitosti mikrobioty v GIT způsobené řadou faktorů, včetně nesprávné výživy, zvýšené hladiny stresu a zánětlivých markerů nebo užíváním antibiotik, a může narušit homeostatické fungování lidského těla. Jako příklad lze uvést změny v mikrobiálním složení střeva u jedinců s onemocněním koronárních tepen, konkrétně velký nárůst *Lactobacillales* (*Firmicutes*) a pokles *Bacteroidetes*. Důležitým předpokladem v rozvoji KVO je ateroskleróza. Tento patofyziologický mechanismus zahrnuje interakci vaskulárních buněk, imunitního systému a metabolismu lipidů. Ateroskleróza je bezesporu komplexní onemocnění a mikrobiom má v jeho rozvoji významnou roli prostřednictvím aktivace imunitního systému, změny metabolismu cholesterolu, zvýšení hladin bakteriálních strukturních složek v krvi a produkce bakteriálních metabolitů,

jako je například TMAO. Společně mohou uvedené zánětlivé a metabolické procesy zahájit, ale pravděpodobněji udržet a zhoršit, probíhající proces aterosklerózy. Lze shrnout, že mikrobiota může ovlivnit aterosklerózu třemi různými cestami:

1. Bakteriální infekce aktivuje imunitní systém a způsobí škodlivou zánětlivou reakci. Jak lokální infekce bakteriemi napadajícími cévní stěnu, tak vzdálená infekce mohou vést k proaterogenní reakci, resp. ke zvýšení prozánětlivých cytokinů a chemokinů aktivací Toll-like receptorů (TLR). TLR mají důležitou roli v imunitním systému a jsou stimulovány bakteriálními lipopolysacharidy (LPS) a endotoxinem, které jsou součástí vnější membrány gramnegativních bakterií. Bakteriální LPS/endotoxin indukuje zánětlivý stav nízkého stupně a zhoršují progresi aterosklerózy. Prozánětlivá odpověď, bez ohledu na místo bakteriální infekce (cévní stěna nebo vzdálené místo), může tedy ovlivnit vývoj aterosklerózy a potenciálně také zranitelnost plátu.
2. Mikrobiota ovlivňuje aterosklerózu prostřednictvím změněného metabolismu cholesterolu, resp. dochází ke změně hladin sérových triglyceridů a cholesterolu. Střevní bakterie jsou důležité při metabolismu žlučových kyselin a změně trimethylaminu na TMAO, který je důležitým faktorem v rozvoji KVO.
3. Specifické složky potravy a mikrobiální metabolity mohou vést k produkci škodlivých látek, a mohou tak přispívat k rozvoji aterosklerotických plátů, včetně jejich prasknutí a trombózy.

Střevní mikrobiom ovlivňuje rizikové faktory aterosklerózy přímo i nepřímo a má důležitou roli v rozvoji KVO. LPS a endotoxin jsou součástí buněčné stěny gramnegativních bakterií a indukují rozvoj zánětlivé reakce. Vyšší hladiny endotoxinu v krvi (> 50 pg/ml) jsou spojeny až s trojnásobně zvýšeným rizikem aterosklerózy. Střevní mikrobiota je významným zdrojem bakteriálních LPS a endotoxinu, nicméně za normálních podmínek s funkční střevní bariérou nezpůsobuje žádné poškození, což prokazuje skutečnost, že u zdravých jedinců byly zjištěny v krvi nižší hladiny LPS, resp. endotoxinu. V chorobném stavu však střevní bariéra ztrácí svou ochrannou funkci, což vede ke zvýšené propustnosti střeva, zejména pro LPS/endotoxin gramnegativních střevních bakterií. Dříve se předpokládalo, že tzv. prosakování střeva vzniká v důsledku specifických patologických stavů, ale v poslední době se uvažuje spíše o kauzální roli prosakování střeva než o jeho rozvoji jako důsledku patologických procesů. Známým rizikovým faktorem pro KVO je dyslipidemie a lze konstatovat, že vysokoenergetická strava a nadměrný příjem tuků jsou spojeny s významně zvýšenými hladinami LPS/endotoxinu v krvi. Chronický stres a pravidelná konzumace alkoholu mohou také negativně ovlivnit střevní mikrobiom s následnými vyššími hodnotami LPS/endotoxinu.

Vývoj aterosklerotických plátů může být ovlivněn vzdálenou bakteriální infekcí nebo přímou infekcí buněk cévní stěny. Tento mechanismus je podpořen nálezem bakteriální DNA v aterosklerotických plátech. V aterosklerotických plátech je prokazována bakteriální DNA více než 50 druhů a tato může pocházet z bakterií přirozeně se vyskytujících v úst-

ní dutině nebo ve střevě. Celogenomové sekvenování a bioinformatická analýza 16S rRNA poskytly detailnější pohled na bakteriální obsah aterosklerotických plátů. Většina bakteriální DNA patří *Firmicutes* (rody *Anaeroglobus*, *Clostridium*, *Eubacterium* a *Roseburia*) a *Proteobacteria* (rody *Chryseomonas* a *Helicobacter*), z bakteriálních species se vyskytují *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Helicobacter pylori* a *Porphyromonas gingivalis*. Specifické bakteriální taxony nacházející se v aterosklerotických plátech jsou přítomny v ústní dutině nebo v GIT a změněné mikrobiální složení, resp. dysbióza, je spojeno se symptomatickou aterosklerózou. Z uvedeného vyplývá, že složení střevní mikrobioty, resp. změny v jejím složení, může být považováno za diagnostický marker u pacientů trpících onemocněním koronárních tepen. Některé specifické bakteriální taxony jsou přímo spojovány s aterosklerózou. Jednou z častých bakterií vyskytujících se v aterosklerotických plátech je *Chlamydomphila pneumoniae*. Riziko infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody je zvýšené při chlamydomphilové infekci dýchacích cest, přičemž tento účinek byl nejvýraznější během prvních dnů infekce. V metaanalýze zahrnující více jak 10 000 pacientů koreloval sérologický průkaz infekce vyvolané *Chlamydomphila pneumoniae* se zvýšením hladin několika zánětlivých markerů (jako je C-reaktivní protein, interleukin-6 a fibrinogen) a současně s aterosklerózou. Naproti tomu ve studii zahrnující 1 100 pacientů s gastroenteritidou vyvolanou bakterií *Escherichia coli* nebylo prokázáno vyšší riziko kardiovaskulárních příhod, ve srovnání s 11 000 kontrolními osobami. Specifické bakteriální infekce, vyvolávající aktivaci imunitního systému a zvýšené hladiny proaterogenních zánětlivých metabolitů, mohou tedy přispívat ke zranitelnosti aterosklerotických plátů a tvorbě trombů.

Kromě infekcí a bakterií přítomných v aterosklerotických plátech ovlivňuje střevní mikrobiota rozvoj KVO také prostřednictvím regulace metabolismu cholesterolu a lipidů. Pacienti s aterosklerózou mají změněný metabolismus lipidů a některé bakteriální taxony v dutině ústní a ve střevě korelují s hladinami cholesterolu v plazmě. Střevní mikrobiota může ovlivňovat metabolismus lipidů a cholesterolu prostřednictvím žlučových kyselin, které jsou důležité pro vstřebávání lipidů a vitamínů rozpustných v tucích. Změny ve stravovacích zvyklostech, strava bohatá na cholesterol, tuky a cukry, jsou spojovány s metabolickými onemocněními a aterogenezí. Nasycené tuky ve stravě zvyšují aktivitu bakteriálního endotoxinu v krvi, což lze přičíst právě změně složení mikrobioty a/nebo zvýšené translokaci bakterií přes střevní bariéru. TMAO může přispívat k ateroskleróze inhibicí zpětného transportu cholesterolu a indukci několika zánětlivých proteinů podporujících aterosklerózu ve vaskulárních buňkách. Kromě aterosklerózy může TMAO také ovlivnit trombózu, protože jeho zvýšené hladiny jsou spojeny s vyšší četností trombotických příhod a aktivací krevních destiček. Zvýšené hladiny TMAO jsou tedy spojeny se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních příhod, včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.

Z rostoucího množství poznatků o roli střevního mikrobiomu v rozvoji KVO vyplývá jako možná role v léčbě i prevenci. V současnosti navrhované terapeutické intervence jsou zaměřeny na obnovu střevní bariéry a zlepšení střevní mi-

krobioty. Epidemiologické studie naznačují snížené riziko KVO při dostatečném příjmu vlákniny. K prevenci aterosklerózy lze použít modulaci stravy se specifickými dietními složkami. Pozitivní přínos mají prebiotika (vlákniny rostlinného původu, většinou oligosacharidy selektivně fermentované rody *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*), které zlepšují složení i funkci střevní mikrobioty. Jejich aplikace vede ke zlepšení mikrobiálního složení GIT, a tím k ochraně prospěšného mikrobiomu, který je důležitý pro prevenci KVO. Význam mohou mít i probiotika (převážně laktobacily a bifidobakterie), které zlepšují mikrobiální rovnováhu ve střevě a tím podporují normální funkci střevního mikrobiomu a jeho pozitivní účinky pro lidské zdraví. K přesnému stanovení příznivého účinku probiotik u pacientů s aterosklerózou jsou však zapotřebí další studie. Úprava bakteriálního složení střeva prostřednictvím specifických složek potravy nebo regulace tvorby mikrobiálních metabolitů mohou mít v delším časovém úseku prospěšné, resp. blokující, účinky na rozvoj aterosklerózy, zatímco krátkodobá léčba nemusí být klinicky účinná. Modulace střevní mikrobioty prostřednictvím dietních opatření, prebiotik, probiotik a regulace drah, které produkují proaterogenní metabolity, jako je TMAO, mohou být novými terapeutickými a preventivními strategiemi v případě KVO.

Dalším významným tématem je dopad lidského mikrobiomu na nádorová onemocnění. V posledním desetiletí se výzkum stále více zaměřuje na vztah lidského mikrobiomu k vývoji a progresi různých typů karcinomů, tvorbě metastáz a vybraným léčebným režimům. Je vhodné zdůraznit, že se zavedením sekvenování nové generace došlo k výrazné změně pohledu na původně sterilní orgány lidského těla a bylo zjištěno, že řada z nich, například plíce, prostata, močový měchýř, prsa, játra a slinivka, obsahuje mikrobiální populaci. Přesná definice, zdali tyto mikrobiomy představují aktivní a místně specifickou populaci, nebo se jedná jen o přechodnou migraci z jiných, především souvisejících, přirozeně osídlených systémů lidského těla je stále předmětem diskuze. Obecný vývoj a progresie rakoviny založené na studiu nádorově změněných lidských buněk (proliferace, aktivace invaze a metastatických drah, replikační imunita, indukce, apoptóza) byly rozsáhle studovány po celá desetiletí. Potenciální dopady mikrobiomu na rozvoj rakoviny, progresi a schopnost reagovat na léčbu však zůstávaly až donedávna mimo zájem vědeckého výzkumu. V současné době je však zřejmé, že v problematice rakoviny, a to v plném spektru od rozvoje, přes diagnostiku až k léčbě, má velký význam i lidský mikrobiom. V rozvoji nádorového onemocnění může mikrobiom ovlivnit propagaci rakoviny prostřednictvím interakce lidských buněk se změněnými konfiguracemi mikrobiomů (dysbiózou), přímou interakcí s konkrétními bakteriálními taxony nebo prostřednictvím sekretovaných či modulovaných bakteriálních metabolitů. Dopady specifického mikrobiomu na rakovinu mohou být ilustrovány v případě rakoviny dutiny ústní (orální spinocelulární karcinom), tlustého střeva (kolorektální karcinom) a slinivky břišní (adenokarcinom slinivky). Stejně tak mikrobiomy ženského i mužského genitálního traktu mají důležité důsledky pro urogické a gynekologické typy rakovin, včetně rakoviny prostaty, děložního čípku a endometria vaječnicků a močového měchýře.

V současné době je formálně uznáno 11 mikroorganismů (sedm virů, tři červi a jedna bakterie) jako přímá příčina rakoviny u lidí. Konkrétně se jedná o virus Epstein-Barrové (EBV), hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV), herpesvirus Kaposiho sarkomu (KSV), virus lidské imunodeficiencie (HIV), lidský papilomavirus (HPV), lidský T buněčný lymfotropní virus typu 1 (HTLV), *Opisthorchis viverrini*, *Clostridium sinensis*, *Schistosoma haematobium* a *Helicobacter pylori*. Tyto mikroorganismy přispívají k progresi rakoviny prostřednictvím různých mechanismů, včetně indukce diference B buněk, narušení buněčného cyklu a imunitní reakce (EBV, HBV, HCV a HIV infekce), dysregulace T buněk (EBV a HTLV infekce) a přímé onkogeneze indukované viry hepatitidy a KSV u hepatocelulárních karcinomů a Kaposiho sarkomu. KSV a HPV také účinně snižují apoptózu prostřednictvím přímého zapojení onkogenních proteinů. Tři karcinogenní druhy červů jsou silně asociovány s cholangiokarcinomem, hepatocelulárním karcinomem a rakovinou močového měchýře. V případě zatím jediné bakterie, *Helicobacter pylori*, se jedná o žaludeční karcinom. Uvedený seznam protumorigenních mikroorganismů, uznávaný Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny, nebyl za více než deset let aktualizován navzdory nedávným pokrokům v mikrobiologickém a mikrobiomovém výzkumu. Současné poznatky naznačují, že kromě *Helicobacter pylori* existují desítky dalších bakteriálních druhů (např. *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Salmonella enterica*), které by mohly rovněž přispívat k rozvoji rakoviny.

Kromě konkrétních patogenních či potenciálně patogenních mikroorganismů, které přímo přispívají k rozvoji rakoviny, se stále častěji předpokládá, že k rozvoji nádorového onemocnění přispívají i změny přirozeného mikrobiomu, resp. dysbióza. Například změna orální mikroflóry (vlivem kouření, ústní hygieny nebo dietních změn) koreluje s rozvojem zubního kazu, parodontitidou a orofaryngeální rakovinou. Příčinnou roli zde má expanze oportunních patogenů, jako jsou *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum* a *Porphyromonas gingivalis*. Podobně změny v mikrobiomu dolního GIT korelují s rozvojem kolorektálního karcinomu. Zdravý střevní mikrobiom je obecně osídlen především rody *Lactobacillus*, *Bacteroides* a *Bifidobacterium*. V případě kolorektálního karcinomu však dochází ke zvýšení četnosti rodů *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus* a *Gemella*, což svědčí o mikrobiální dysbióze. Současně se ukazuje vztah mezi konkrétní dysbiózou a stadiem tumoru. Jako další příklad lze uvést zdravý vaginální mikrobiom, který je charakterizován nízkou diverzitou komenzálních mikroorganismů s převahou laktobacilů. Zvýšení četnosti anaerobních bakterií koreluje jak s premaligními lézemi děložního čípku, tak s intraepiteliální neoplazií. Bakteriální vaginóza může být kofaktorem u HPV-pozitivních žen s rakovinou děložního čípku, což signalizuje, že tato dysbióza pravděpodobně hraje přímou roli v rozvoji tohoto typu rakoviny. Je však třeba poznamenat, že výše uvedené korelace mezi dysbiózou a rakovinou mohou představovat spíše asociativní než kauzální vztah. Není jasné, zda změna bakteriální populace způsobuje karcinogenezi, nebo je spíše důsledkem vznikajících nádorů. Tato důležitá otázka bude v nadcházejícím desetiletí středem zájmu výzkumu rakoviny a mikrobiomu.

S prohlubujícím se poznáním o významu mikrobiomu v patogenezi rakoviny představuje využití personalizovaných dat odvozených z mikrobiomu důležitý směr výzkumu zaměřeného na integraci těchto údajů do onkologických dat. Informace získané analýzou mikrobiomů mohou usnadnit vývoj nových diagnostických možností rakoviny, včetně detekce rakoviny pomocí identifikace mikrobiální DNA a RNA, stanovení stadií či progresu rakoviny, hodnocení prognózy a přizpůsobení léčebných režimů jednotlivci. Jedinečným rysem mikrobiomu, který je mnohými považován za „druhý genom“, je skutečnost, že na rozdíl od lidského genomu je přístupný modulaci. Racionální intervence měnící mikrobiom se mohou potenciálně vyvinout v možnou léčbu rakoviny nebo jejích komplikací. Například dietní intervence mohou být využity u jednotlivce a konkrétního typu rakoviny k vyvolání reprodukovatelných a rakovinu snižujících změn mikrobiomu. Vhodná probiotika mohou umožnit udržení přirozené mikrobioty a docílit pozitivního dopadu u pacientů s karcinomem. Přenosy normální mikrobioty, jako je např. transplantace střevního a vaginálního mikrobiomu, mohou umožnit nahrazení mikrobiomu pacienta s rakovinou protinádorovou konfigurací mikrobiomu. Nahrazení mikrobiomu spojeného s onemocněním transplantací normálního střevního mikrobiomu je vysoce účinné při léčbě chronické infekce vyvolané *Clostridioides difficile* a v některých případech ulcerózní kolitidy. Transplantace vaginálního mikrobiomu rovněž prokázala slibné předběžné výsledky v léčbě neovlivnitelné bakteriální vaginózy. Byla prokázána kauzální role specifických konfigurací mikrobiomu ve zlepšené účinnosti imunoterapie u některých typech rakoviny.

Cílenou eradikaci vybraných mikrobů podporujících rakovinu lze v menšině případů dosáhnout antibiotiky. Tento přístup je však diskutabilní vzhledem k problematice antimikrobiální rezistence (AMR). Alternativní přístup spočívá v aplikaci bakteriofágů zaměřených na komenzální nebo intratumorální bakterie, přičemž tyto mají minimální dopady na mikrobiální ekosystém. Alternativně, afinita bakteriofága k intratumorálním bakteriím by mohla být využita k cílenému uvolňování terapeutik v mikroprostředí nádoru. Díky stále se prohlubujícímu výzkumu mikrobiomu a jeho přínosu pro zdraví a nemoc je akumulace obrovského množství výpočetních a experimentálních dat příslibem pro zlepšení chápání chorobných procesů, včetně rakoviny, a zároveň pro využití znalostí k vývoji nových diagnostických a terapeutických modalit.

Bakterie dále ovlivňují činnost lidského mozku. Střevní bakterie, podílející se na regulaci zpracování potravy a živin, mají vztah k lidské náladě a některým psychickým onemocněním, například chronickému únavovému syndromu a depresivním poruchám. Mikrobiota v GIT produkuje látky, které mohou působit přímo či nepřímo na centrální nervovou soustavu a jsou schopny ovlivnit propustnost střevní stěny a hematoencefalické bariéry. Střevní bakterie jsou schopny komunikovat s mozkem, což vyplývá ze skutečnosti, že lidské střevo je velmi silně inervováno s velkým množstvím neuronů. Při metabolických bakteriálních procesech se tvoří řada neurotransmiterů, včetně serotoninu, a je tedy zřejmá schopnost bakterií ovlivňovat lidskou psychiku.

Lidský mikrobiom je rovněž významný z důvodu endogenního charakteru řady bakteriálních infekcí. V lidském mi-

krobiomu je obsaženo mnoho mikroorganismů, které lze definovat jako fakultativně patogenní. Tento termín znamená, že bakterie jsou součástí přirozené lidské mikrobioty, ale za určitých okolností, především průniku do sterilní tkáň nebo orgánu či významném zvýšení jejich kvantity a/nebo virulence, mohou vyvolat onemocnění. Infekce vyvolaná bakterií *Clostridioides difficile* (CDI) slouží jako názorný příklad vztahu mezi lidským mikrobiomem a zdravím či nemocí. CDI, která je charakterizována těžkým opakujícím se průjmem, křečemi v břiše a nevolnostmi, se vyskytuje nejčastěji u osob, které dostávají širokospektrální antibiotickou léčbu. Antibiotika zabíjejí nebo inhibují množení citlivých bakterií a způsobují dramatické změny ve složení normální lidské mikrobioty. Dochází k likvidaci velkého množství přirozených bakterií, především ve střevě, pomnožení rezistentních druhů, včetně *Clostridioides difficile* a následnému rozvoji závažného onemocnění. V léčbě se vedle specifických antibiotik (vankomycin, metronidazol, fidaxomicin) úspěšně používá transplantace stolice, která se od zdravého člověka aplikuje pacientovi, čímž se obnoví populace prospěšné střevní mikrobioty, resp. dojde k „resetování“ přirozeného mikrobiomu, který je prokazatelně pro pacienta přínosný. Dalším důležitým problémem souvisejícím s mikrobiomem je AMR, která významně ohrožuje moderní medicínu reálnou hrozbou ztráty účinku antibiotik na bakterie a s tím související schopnosti léčit bakteriální infekce. Multirezistentní bakterie se mohou stát, a taky se reálně stávají, součástí normální mikrobioty. Součástí řešení problematiky AMR je možnost využití normálního mikrobiomu jako určité alternativy k antibiotické léčbě. Lze předpokládat, že za definovaných podmínek může být pro pacienty léčené antibiotiky přínosem ukončení jejich aplikace a umožnění obnovy přirozeného mikrobiomu.

Podpořeno Projektem „Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU“ a granty IGA LF 2023_012 a RVO FNOL 00098892.

Literatura

- Abbott, A. Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells. *Nature* (2016). <https://doi.org/10.1038/nature.2016.19136>
- Altmäe S, Franasiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol* 2019;16:703–721.
- Bajic P, Wolfe AJ, Gupta GN. The urinary microbiome: implications in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. *Urology* 2019;126: 10–15.
- Bogdanová K, Doubravská L, Vágnerová I, et al. *Clostridioides difficile* and vancomycin-resistant enterococci in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Life* 2021;11:1127.
- Calandrini CA, Ribeiro AC, Gonnelli AC, et al. Microbial composition of atherosclerotic plaques. *Oral Dis* 2014;20:e128–134.
- Curdy G, de Carvalho PS, Soares MA. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21:222.
- De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: Results from Scottish Health Survey. *BMJ* 2010;340:c2451.
- Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:908–921.
- Epstein SE, Zhu J, Najafi AH, Burnett MS. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture. *Circulation* 2009;119: 3133–3141.
- Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;243:573–578.
- Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61:582–588.
- Gallimidi AB, Fischman S, Revach B, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 2015;26:22613.
- Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* 2017; 357:1156–1160.
- Hayashi C, Madrigal AG, Liu X, et al. Pathogen-mediated inflammatory atherosclerosis is mediated in part via Toll-like receptor 2-induced inflammatory responses. *J Innate Immun* 2010;2:334–343.
- Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. *Porphyromonas gingivalis* accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis* 2011;215:52–59.
- Helmkink BA, Khan MAW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019;25:377–388.
- Hizo-Abes P, Clark WF, Sontrop JM, et al. Cardiovascular disease after *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis. *CMAJ* 2013;185:E70–77.
- Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, et al. Reizistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26:61–66.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012; 100(Pt B):1–441.
- Johnston SC, Messina LM, Browner WS, et al. C-reactive protein levels and viable *Chlamydia pneumoniae* in carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 2001;32:2748–2752.
- Jonsson A, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:79–87.
- Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012;3:1245.
- Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome* 2020;8:36.
- Kolář M, Rejman D, Bardoň J. Zásady antibiotické léčby. Univerzita Palackého v Olomouci, 2020.
- Kolar M, Urbanek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:357–363.
- Kolenbrander P, Palmer R, Periasamy S, et al. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:471–480.
- Laniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol* 2020;17:232–250.
- Levy M, Kolodziejczyk A, Thaiss C, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219–232.
- Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019; 25:1500–1504.
- Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Inf Agents Cancer* 2019;14:1–8.
- Masenga SK, Hamooya B, Hangoma J, et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *J Hum Hypertens* 2022;36:952–959.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779–781.
- Meisel M, Hinterleitner R, Pacis A, et al. Microbial signals drive pre-leukaemic myeloproliferation in a Tet2-deficient host. *Nature* 2018;557: 580–584.
- Murphy K, O'Donovan AN, Caplice NM, Ross RP, Stanton C. Exploring the gut microbiota and cardiovascular disease. *Metabolites* 2021;11:493.
- Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020;368: 973–980.

- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017;389:1218–1228.
- Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, et al. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun* 2020; 11:3259.
- Pereira-Marques J, Ferreira RM, Pinto-Ribeiro I, Figueiredo C. *Helicobacter pylori* infection, the gastric microbiome and gastric cancer. In: Kamiya S, Backert S. (eds) *Helicobacter pylori* in human diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019.
- Poore GD, Kopylova E, Zhu Q, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature* 2020;579:567–574.
- Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:858–867.
- Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992; 82:158–161.
- Schmidt BL, Kuczynski J, Bhattacharya A, et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. *PLoS ONE* 2014;9:e98741.
- Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS ONE* 2011;6:e16393.
- Sovová E, et al. Primární prevence v praxi – projekt 5S. Univerzita Palackého v Olomouci, 2023.
- Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad ChS, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010;51: 1101–1112.
- Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nat Med* 2019;25:679–689.
- Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE* 2014;9:e83744.
- Yang SF, Huang HD, Fan WL, et al. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncology* 2018;77:1–8.
- Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:143–151.