

MIKROBIOMNOVINY

Měsíční informační servis

České mikrobiomové společnosti ČLS JEP, z.s.

Motto měsíce:

„Nechť je tvé jídlo tvým lékem a tvůj lék nechť je tvým jídlem.“

Hippokratés (460 - 370 př. Kr.)

Upozornění na akce:

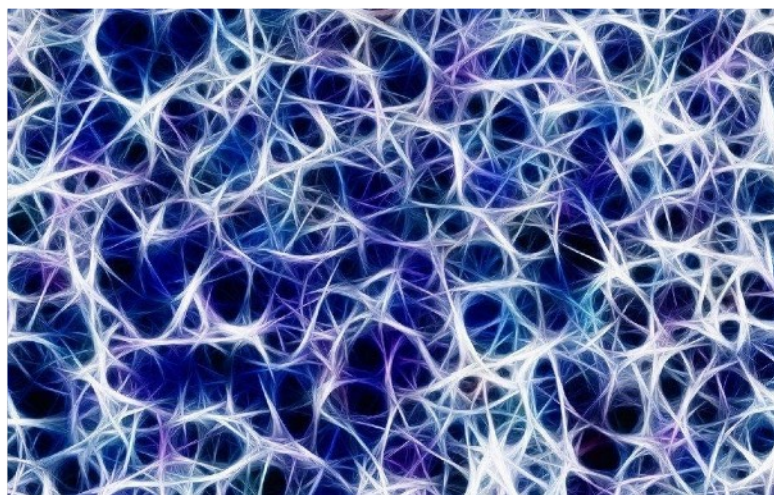
2. října: Klostridiový den VI. ročník, ve Fakultní nemocnici v Motole v Praze, [více informací](#)

Součástí bude i posterová sekce (zveeme Vás srdečně na tuto akci, je stále možné přihlásit poster).

20. - 22. října: 8th World Congress on Targeting Microbiota v Paříži – virtuálně i prezenčně, [více informací](#)

26. - 27. října: 9th Microbiome R&D and Business Collaboration Forum: Europe (akce se uskuteční v Rotterdamu v Nizozemí, [více informací](#))

Součástí budou i další dvě akce:
6th Probiotics & Prebiotics Congress: Europe
3rd Skin Microbiome & Cosmeceuticals Congress: Europe



Editorial

Vážení a milí čtenáři, máme tu září a s ním i začátek školního roku. Mikrobiota učí náš imunitní systém flexibilitě a toleranci a má s námi mnohdy neuvěřitelně velkou trpělivost. Po oslavách Světového dne mikrobiomu a letním výletu do (většinou našich členů poměrně vzdáleného) světa paragrafů se vracíme ke staré dobré „gut-brain axis“, tentokrát ale více z pohledu mozku. Tématem měsíce je totiž roztroušená skleróza (RS). Jak by mohla souviset střevní dysbióza se vznikem této invalidizující nemoci a kam zatím pokročila věda ve výzkumu možností léčby třeba i s pomocí cílené manipulace střevní mikrobioty, to nám přiblíží vedoucí Centra pro demyelinizační onemocnění Neurologické kliniky a Centra klinických neurověd I. LF UK a VFN, Prof. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Téma RS je neveselé, ale pokleslá nálada by naší mikrobiotě rozhodně neprospěla, proto přidáme trochu mikrobiom-humoru a tradičně i nějaký postřeh z kuchyně. I když, vlastně ne tak z kuchyně, jako spíš ze sklepa - už víte, která fermentovaná potravina je v našich krajích pro měsíc září nejtypičtější? Do třetice také zmíníme další specialitu, která vzniká fermentací sojových bobů, možná ale spíše s naším českým produktem příliš nekombinujte.

Škola volá - pokud hledáte například školitelské pracoviště



Upozornění na akce:

29. listopadu - 2. prosince 2021 Vás srdečně zveme na 20. mezinárodní konferenci výživy a diagnostiky, **INDC 2021**, která se uskuteční v Praze v Hotelu Amarilis. Registrace přednášek a posterů do 10. října 2021. Možnost registrace [online](https://www.indc.cz):

Pro více informací navštivte webovou stránku konference www.indc.cz



pro svou diplomovou práci, nebo naopak šikovné studenty, zkuste se přidat do mikrobio-sítě členů ČMS. Vyplňte dotazník na stránkách společnosti <https://www.mikrobiom-cms.cz/dotaznik-pro-networking/> a v části webu „pro členy“ pak můžete vyhledat kolegy pro spolupráci či konzultace všeho druhu.

A tak vám nyní v úvodu přejeme, aby se v našem organismu cítili prospěšní mikrobi dobře a abychom společně úspěšně, a hlavně v plném zdraví zahájili nový školní rok.

A pokud budeme chystat zdravou svačinku dětem do školy/ sobě do práce, pamatujme na Hippokratova slova, která jsou mottem tohoto měsíce. Přece jenom je dobré si již na začátku školního roku uvědomit, že našim velkým úkolem je správně živit naši mikrobiotu.

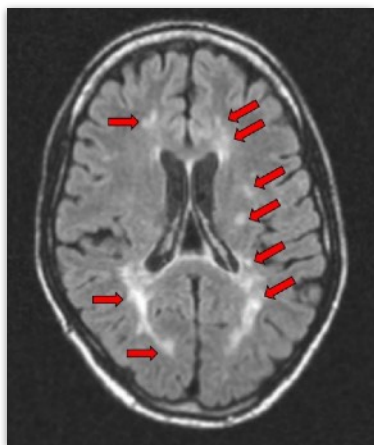
Tak ať zvládáme všechny zkoušky a úskalí tohoto roku společně s mikrobry na jedničku s hvězdičkou*.

Téma měsíce:

Mikrobiom u roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s podílem genetického pozadí jen asi 30 %. Na vzniku onemocnění se z větší části podílejí environmentální faktory jako je infekce EB virem (spíše aberantní reakce imunitního systému na EBV), nedostatek vitamínu D (prevalence roste se vzdáleností od rovníku), kouření (zřejmě jako epigenetický faktor), obezita, stres a další neznámé faktory.

Nemoc vede k tvorbě zánětlivých ložisek v CNS, v nichž se rozpadají myelinové pochvy a dochází k poškození demyelinizovaných axonů. To vede k neurologickým příznakům jako je porucha hybnosti, citlivosti, rovnováhy, zraku, sfinkterů, ale také k únavě, depresi, kognitivním poruchám. Za část těchto příznaků jsou zodpovědné mediátory imunitních buněk přítomné v mozku. RS byla dlouho považována za T lymfocyty zprostředkovanou chorobu, efekt antiCD20 léčby však jasně doložil zásadní roli B lymfocytů, které pomáhají aktivaci T lymfocytů, produkují prozánětlivé cytokiny, fungují jako antigen prezentující buňky a produkují protilátky, které již od 60. let minulého století dokážeme detekovat v mozkomíšním moku jako intrathékálně produkované oligoklonální pruhy podporující diagnostiku RS. V roce 2004 bylo zjištěno, že B lymfocyty si vytvářejí na meningách mikroskopické uzlíky, které připomínají uzlinové prostředí i s germinálními centry ([Serafini B, et al. Brain Pathol. 2004;14\(2\):164-74](#))

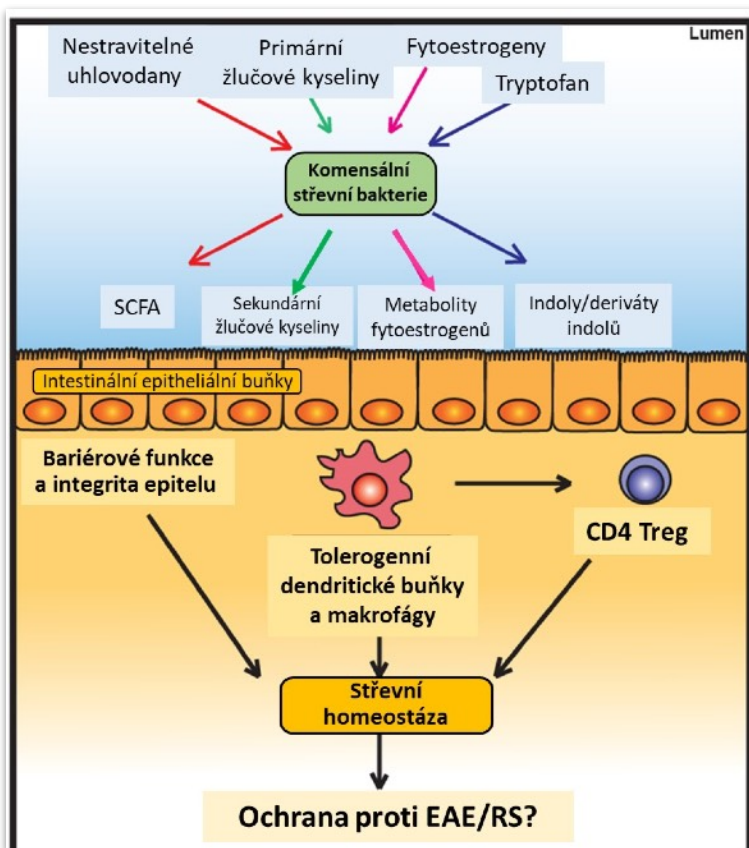


Obr. 1: MR mozku pacienta s RS - ložiska zánětu a demyelinizace v sekenci FLAIR (snímek zapůjčen laskavostí Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN).

Diagnostika spočívá v průkazu diseminace procesu v prostoru a čase: nejdůležitější je klinický obraz slučitelný s RS, průkaz ložisek zánětu různého stáří na magnetické rezonanci (obr. 1) a zjištění, že obraz na MR je důsledkem zánětu. Diagnostika se zrychlila a zpřesnila vývojem McDonaldových kritérií (2017) ([Thompson AJ, et al. Lancet Neurol. 2018; 17\(2\):162-173](#)) kdy k jisté diagnóze RS může dospět více než polovina pacientů s prvními příznaky dříve označovanými jako klinicky izolovaný syndrom, kde se čekalo na vývoj MR nebo na další ataku nemoci. Proč nás tedy zajímá mikrobiom?

Jeho úloha zřejmě vysvětluje ony zatím neidentifikované environmentální rizikové faktory ve vzniku choroby a není vyloučeno, že se podílí ovlivněním imunitního systému i na průběhu nemoci. Z čeho tyto předpoklady vyplývají?

Dnes už je dobře známo, že patologické změny střevní mikrobioty (dysbióza) mohou ovlivňovat zánět v oblasti CNS. ([Wekerle H. Trends Immunol 2017; 38\(7\): 483-497](#))



Obr. 2: Střevní homeostáza jako ochrana proti EAE/RS (z [Freedman SN et al. Neurotherapeutics. 2018; 15\(1\):109-125](#)) EAE = experimentální autoimunitní encefalomyelitida, RS = roztroušená skleróza

Animálním modelem RS je experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE), která se u geneticky vnímavých zvířat vyvolává aplikací antigenů CNS. Po pomnožení antigen specifických lymfocytů v regionální uzlině dochází k přestupu lymfocytů do CNS a vzniku zánětlivých ložisek, která vedou k příznakům podobným RS. Na tomto modelu byla zkoušena řada léčiv a mnoho patogenetických cest, kterými imunitní systém poškozuje CNS. Knock-out myši přispěly k mnoha poznatkům o úloze nejen imunitního systému, ale i poškození axonu.

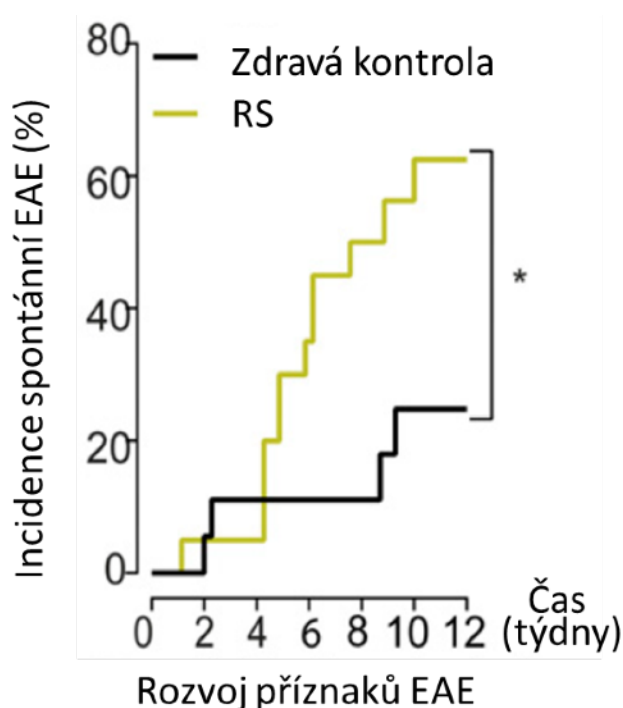
U pacientů s RS bylo zjištěno, že složení jejich mikrobioty je poněkud odlišné od zdravých jedinců, a především se snižuje diverzita mikrobiomu. Studie nejsou zcela konzistentní, ale většinou se uvádí zvýšení Akkermansiaceae a Methanobacteriaceae a snížená produkce SCFA odpovídající nižší přítomnosti Bacteroidetes, Clostridia clusters XIVa a IV. Ve zvířecím modelu pak úprava těchto poměrů vede ke zmírněným projevům nemoci zřejmě díky indukci regulačních T lymfocytů. ([Atarashi K et al. Nature \(2013\) 500:232–6](#); [Miyake S et al. PloS One \(2015\) 10:e0137429](#); [Lee YK et al. Proc Natl Acad Sci U S A \(2011\) 108 Suppl 1:4615–22](#)).

Bohužel se zatím nepodařilo přesněji charakterizovat dysbiózu u pacientů s RS, takže možnost léčebné aplikace jednoho či více druhů bakterií nevypadá příliš slibně. ([Probstel AK, Baranzini SE. Neurotherapeutics \(2018\) 15:126–134](#)) Rozdíly oproti zdravé populaci nejsou závratné. Navíc kauzalita nálezů není zcela jednoznačně prokázána. Je proto třeba systematicky shromáždit mnoho vzorků od pacientů neléčených i léčených všemi současnými léky a v různých stadiích choroby.

Imunitní systém myši, které jsou chovány v bezmikrobním prostředí, se chová jinak než imunitní systém myši, jejichž organizmus je osídlen běžnými mikroby jejich prostředí. Přenesená střevní mikrobiota od pacientů s RS vede dokonce k indukci spontánní EAE u myši. Nejzajímavější poznatky přinesla studie vzorků mikrobioty od dvojčat, kde jedno je zdravé, druhé má RS, čímž se vyloučil vliv genetického pozadí i vývoje v jiném prostředí v dětství. Osídlení střeva mikroby pacientů s RS vedlo k daleko závažnější experimentální chorobě (Obr. 3).

([Berer K, et al. Nature 2011; 479: 538–541](#); [Cekanaviciute E, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 ;114\(40\):10713–10718](#); [Berer K, et al. Proc Natl Acad Sci U S A \(2017\) 114:10719–24](#)).

Obr. 3 Vývoj spontánní EAE u humanizované gnotobiotické myši po osídlení lidskou mikrobiotou od monozygotických dvojčat s RS (zelená čára) a bez RS (černá čára). EAE = experimentální autoimunitní encefalomyelitida. Upraveno podle ([Berer K, et al. Proc Natl Acad Sci U S A \(2017\) 114:10719–24](#))



Problém veškerého výzkumu na EAE oproti RS tkví především v tom, že známe dobu vyvolání nemoci a jakýkoli léčebný zákrok včetně přenosu bakterií lze přesně načasovat, popř. podat preventivně. U lidské RS nám tato možnost chybí. Proto se také spekuluje, že mikrobiota může hrát roli v susceptibilitě k RS při daném genetickém pozadí, ale že léčebné zásahy v době rozvinuté choroby jsou zatím jen fantazií budoucnosti.

Lze spojit RS, mikrobiotu a hygienickou hypotézu? Pozorování společného nárůstu alergických a autoimunitních onemocnění u industrializovaných národů v posledních dekáдах vedlo ke vzniku „hygienické hypotézy“ tvrdící, že je to výsledek prostředí, které je příliš čisté, aby dokázalo vhodně stimulovat, vychovávat a regulovat imunitní systém. Čistota prostředí je většinou vztahována k relativnímu nedostatku mikrobů a z nich odvozených molekul (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). ([Vatananen T, et al. Cell 2016; 165\(4\): 842-853](#)) U pacientů s RS byla pozorována vyšší exprese TLR2 (TLR jsou rodina pattern recognition receptorů (PRRs) aktivovaných různými PAMPs z infekčních agens a některými DAMPs z vlastních buněk) a významně zvýšená odpověď na ligandy TLR2, což dává tušit nedostatečnou regulaci, mechanismus nazývaný TLR tolerance, který vzniká po opakované expozici adekvátnímu TLR2 stimulu. TLR tolerance je fenomén, který je spojený se zvýšenou fagocytózou, se snížením antigenní prezentace makrofágy, sníženou expresí TNF-alfa a zvýšenou expresí IL-10. Mikrobiota je kritickou součástí našeho prostředí a jako taková hraje důležitou roli jako zdroj environmentálních PAMPs, které mají schopnost navodit toleranci buněk vrozeného imunitního systému a ovlivňovat tak nadměrnou imunitní odpověď, která je podkladem autoimunitních nemocí. Navození TLR tolerance by snad mohlo pomoci v léčbě autoimunitních onemocnění. ([Wasko NJ, et al. Autoimmun Rev. 2020;19\(1\):102430](#))

Již v roce 1996 byla publikována prerekvizita umožňující interakce mezi střevní mikrobiotou a CNS – zvýšená střevní permeabilita ([Yacyshyn B et al. Dig Dis Sci.1996; 41\(12\):2493-8](#)). Umožňuje cestu pro makromolekuly, toxiny, bakterie komenzální i patogenní, přes střevní epitel. Lze ji považovat za jakýsi biomarker jak lokálních, tak i vzdálených imunitně-zprostředkovaných poruch. V roce 2014 byla tato zvýšená střevní permeabilita prokázána i před výskytem příznaků u EAE. ([Nouri M, et al. PLoS One. 2014; 9\(9\):e106335](#)) Je snaha poznat též vztah intestinální bariéry a kvality hematoencefalické bariéry. Může to být důležité i pro vstřebávání některých léků a jejich dostupnost v samotném místě zánětu – CNS. ([Buscarinu MC et al. Neurotherapeutics 2018; 15, 68-74](#)).

Jaké úkoly jsou před námi, aby se tyto poznatky daly smysluplně přeložit do klinické praxe ve prospěch pacientů s RS? Jsou týmy, které se toho ujímají, i když je většina dosavadního výzkumu u RS publikována na relativně malých kohortách pacientů a jejich závěrem je většinou oblíbená věta, že jsou potřeba další studie na větších a kontrolovaných kohortách. Jsou týmy, které věří, že korekce dysbiózy u RS povede nejen k omezení zánětu, ale i k podpoře remyelinizace, která u RS výrazně vážne. Toho však bylo zatím dosaženo pouze u zvířat, a to nikoli v zánětlivém modelu, ale v kuprizonem navozené demyelinizaci. Běží několik studií zkoumajících intervence založené na mikrobiotě u pacientů s RS, jejich výsledky však dosud nebyly oznámeny. Nelze pominout ani fakt, že ve hře nebude jen mikrobiom střeva, ale nepochybně i orální mikrobiom ([Boullerne AI et al. J Neuroimmunol. 2020; 343: 577237](#)) a mikrobiota plic ([Gui X et al. Front Physiol. 2021; 12: 673341](#)).

Velké očekávání mají pacienti od možnosti fekální transplantace, která se zdá u EAE efektivní. ([Li K et al. Mediators Inflamm. 2020; 2058272](#))

Není jasné, zda by tato intervence mohla být klinicky efektivní, ale velmi podrobná studie pacienta, kterému byla tato intervence provedena 2x v době, kdy měl již RS 2 roky, a byl sledován po dobu 5 let, ukazuje, že i zde je určitá naděje. ([Engen PA, et al. Front Neurol. 2020; 11: 978](#))

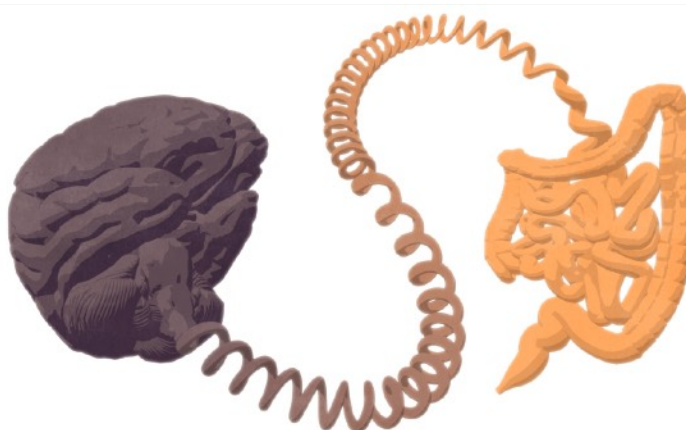
Nesmíme zapomenout, že do lidského střeva patří i parazité. Pozorování, že u jihoamerických pacientů s RS vede vyléčení současné parazitózy ke zhoršení jejich RS ([Correale J, Farez MF. Mult Scler. 2011; 17\(10\):1162-9](#)) vedlo k představě, že by at' již živí a zdraví neškodliví parazité nebo jejich antigeny mohly vést k ovlivnění RS pomocí regulace (zvýšení) Th2 odpovědi imunitního systému. Bohužel nebyly tyto pokusy (na malých skupinách pacientů) vyhodnoceny jako přínosné. Klinické výsledky byly příliš různorodé a zatím není jasné, proč. ([Yordanova IA, et al. Life \(Basel\). 2021 11\(2\):101](#))

Největší oblibu má i v laických kruzích ovlivnění mikrobioty u RS dietou, přidáním probiotik či SCFA. ([Melbye P, et al. Acta Neurol Scand. 2019;139\(3\):208-219](#); [Kap YS, et al. J Immunol. 2018; 201\(11\):3229-3243](#))

U člověka však tyto postupy zatím nebyly efektivní. U ketodiety bylo dokonce publikováno další omezení diverzity mikrobiálních populací ([Paoli A, et al. Genes \(Basel\). 2019;10\(7\):534](#)), takže její léčebné využití v neurologii zatím zůstává pouze u epilepsie.

Není také známo, zda imunomodulační léky mění složení mikrobioty tak, aby se funkce imunitního systému protizánětlivě posouvaly ve prospěch nemocného. Zdá se, že tomu tak je u léků první volby jako je interferon beta, glatiramer acetát (ale i vitamin D) ([Cantarel BL, et al. J Investig Med. 2015 Jun;63\(5\):729-34](#)), nevíme však, zda mikrobiota reaguje podobně nebo jinak na léky eskalační. A už vůbec nevíme, zda reaguje na daný lék jinak u respondérů a non-respondérů. A zda by tedy bylo možno využít její vyšetření ke zjišťování, zda bude daná léčba efektivní u daného pacienta. To je předmětem grantového projektu NU20-04-00077 (MÚ ČAV + Neurologická klinika I.LF UK a VFN).

Tento přehled je jen malým výsekem práce, která byla na poli mikrobiomu a RS vykonána. Pokud zde nenajdete informace, které jste očekávali, prosím, kontaktujte autorku.



MikrobioGalerie aneb Česká mikrobiomová společnost ČLS JEP, z.s. se představuje

Prof. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd I. LF UK a VFN

Vedoucí centra pro demyelinizační onemocnění (Centrum vysoce specializované péče pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica)

Je profesorkou neurologie na I.LF UK, kde dokončila studia v r. 1981. Od roku 1996 působí jako vedoucí Centra pro demyelinizační onemocnění. Toto centrum sleduje pravidelně kolem 4000 pacientů, podílí se na řadě klinických studií, zavádění nových léků do praxe a vlastním výzkumu orientovaném na prognostické markery nemoci, imunologii a MR. Prof. Kubala Havrdová je průkopnicí moderní biologické léčby od r. 1996, kdy vytvořila i základní síť RS Center v ČR. V roce 2012 zpracovala první české Standardy pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica. Je spoluautorkou mezinárodních Guidelines pro léčbu RS. Je dlouholetou členkou Výboru České neurologické společnosti a členkou Etické komise VFN. Je autorkou rozsáhlé publikace Neuroimunologie (Maxdorf 2001, cena Hlávkovy nadace a ČNS) a Roztroušená skleróza (MF 2013, cena ČNS a ČSAKI ČLS JEP), řady publikací pro pacienty a řady odborných článků v českém i mezinárodním tisku.

Proč jsem členkou mikrobiomové společnosti?

Už kolem r. 1996 mne oslovila prof. Tlaskalová-Hogenová s informací o publikaci o porušené střevní permeabilitě u RS. Od té doby jsme mnohokrát diskutovaly problematiku vlivu komensálů na imunitní systém i to, že jestliže chceme pochopit blíže všechny vlivy, které rozhodují o onemocnění, u kterého byly již před mnoha lety publikovány rozporuplné informace o vlivech diety a životního stylu na její výskyt, nezbývá nám než se pokusit proniknout i do vztahů mezi mikrobiotou a imunitním systémem pacientů s RS. Snadno jsem se tedy stala zakládající členkou ČMS.

Co pro mne téma mikrobiom znamená?

Možná vysvětlení souvislostí, které nám zatím ve vnímavosti k RS a v její léčbě chybějí. Lepší porozumění tématu zdraví a nemoci obecně.

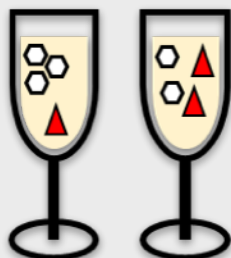
Jak se téma mikrobiomu promítá do mé práce?

V posledních letech byla zahájena spolupráce na grantovém projektu u RS ve spolupráci s pracovištěm prof. Tlaskalové-Hogenové. Možná se odtud naskytne i cesta nejen k lepšímu porozumění ale i ovlivnění této invalidizující nemoci.



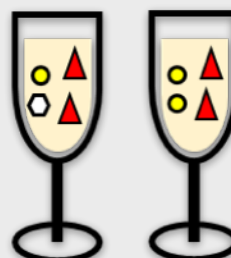
**Prof. Eva Kubala
Havrdová, CSc**

POZNÁTE SPRÁVNÝ BURČÁK?



Sladký
Chuť spíše
moštová

Ve varu
Cukr a alkohol v
rovnováze,
maximum kvasinek



Zlomený
Převažuje alkohol,
výraznější kyselinky

Mydliňák
Cukr téměř
spotřebován,
výrazný alkohol,
ostré kyseliny



Mladé víno
Ustálená chuť, vystupují
typické vlastnosti odrůdy

Mikrobi v kuchyni:

Burčák

tak se smí nazývat pouze produkt, který je vyrobený z hroznů původem z České republiky. Jedná se o částečně zkvašený mošt z plodů révy vinné, který obsahuje chuťově harmonický poměr alkoholu, cukru a kyselin. Na trhu se objevuje zpravidla od začátku srpna do konce listopadu. Koncem léta jde spíše o zkvašený mošt z hroznů, které se k nám dováží z Maďarska či Slovenska. Ten správný, tuzemský skvost přichází na scénu začátkem září. Nejprve dozrávají bílé odrůdy a následně ty modré. U nás se začíná vyrábět z odrůd Irsai Oliver, Müller Turgau, a poté se dostanou na řadu lahodné bobule jako Veltlínské zelené, Muškát moravský a Chardonnay. Během druhé poloviny září mají svou hlavní sezónu modré odrůdy, ze kterých se vyrábí růžový nebo červený burčák.

Když se stáčí ve správné fázi, obsahuje až šest procent alkoholu. Kromě toho, najdete v každém litru burčáku až 200 miliard kvasinek!!! Ty jsou cenným zdrojem vitaminů skupiny B (například thiaminu, který podporuje srdeční činnost). Dalšími cennými látkami jsou např. kyselina pantotenová, která chrání tělo proti onemocnění sliznice a zažívacího ústrojí, nebo kyselina nikotinová a nikotinamid, který zabraňuje nervovým a kožním poruchám.

Jak poznat správný burčák, kde ho dostat a ještě mnohem více se dočtete například [ZDE](#), velmi poetické a mikrobiologicky laděné pojednání k tématu [ZDE](#).



Kultura a vtipy z mikrosvěta

Pozvánka na představení

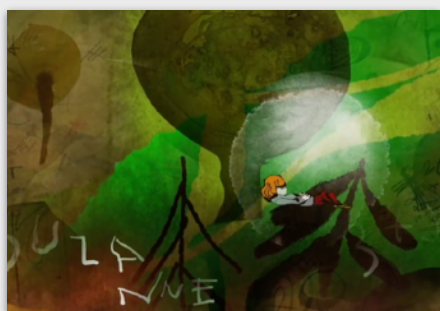
JAK SPOLU STROMY MLUVÍ

Co se děje v lese a co je naším očím neviditelné? Podobně jako mikrosvět v našem těle, existuje i mikrosvět lesa. Tvůrci představení se pokusili nahlédnout pod povrch lesa a na základě experimentů vědců umělecky ztvárnit, jak to vlastně v lese funguje a jak spolu organismy komunikují ...

Ukázka na [You Tube](#):

18.9. v 18.00 divadlo Tineola na Festivalu Space X

Divadlo X10, Charvátova 10, Praha 1



Na iPadu živě maluje Michaela Bartoňová, grafička Mikrobiálních novin.

Redakční rada Mikrobio(m)novin:
MUDr. Jiří Vejmelka, RNDr.
Monika Cahová, Ph.D., Mgr. Lucie
Najmanová, Ph.D.

Za kresby mikrobio-vtipů velmi děkujeme MUDr. Marii Vejmelkové.

Těšíme se na vaše reakce, podněty a zajímavé příspěvky, které můžete zasílat na adresu:
mikrobiom.noviny@gmail.com

Nattó

Další "mikrobiální" potravinou, jejímž základem jsou sojové boby je vedle tempeh a miso také nattó. Nattó je v Japonsku tradiční specialita, která vzniká fermentací sojových bobů díky *Bacillus subtilis* (40°C, až 24 hodin). I přes velmi specifickou "vůni" a konzistenci je nattó konzumováno především jako zdroj vlákniny, minerálů (např. železo) a vitamínů (např. C a K). Podle nejnovějších poznatků (Mami Oba et al. 2021) inhibuje proteáza obsažená v extraktu z nattó dokonce SARS-CoV-2.

Není bez zajímavosti, že z nattó byl získán i poklad v péči o plet', který se v posledních letech zabydlel v nejučinnějších omlazovacích plet'ových sérech, kyselina polyglutamová ([Ho, Guan-Huei, et al. Journal of the Chinese Chemical Society 53.6 \(2006\): 1363-1384](#))

V posledních letech nachází své uplatnění i v medicíně a tkáňové biologii (hojení ran, regenerace), má totiž až 10x lepší schopnost zadržovat vodu, než kyselina hyaluronová. ([Park, Sung-Bin, et al. Progress in Polymer Science 113 \(2021\): 101341](#))

