

Mikrobiota a spánek, slepice a vejce

Sřevní mikrobiota odráží kvalitu a trvání spánku i některé jeho poruchy. A mikroorganismy v našem těle naopak několika cestami ovlivňují spánek a bdělost.

text **JANET JEŽKOVÁ a KAREL ŠONKA**

SLIZNICE LIDSKÉHO TĚLA pokrývají miliony mikroorganismů, které produkují obrovské množství látek ovlivňujících fyziologické procesy, psychické rozpoložení a chování jedince. Složení mikrobioty

(mikrobiomu)¹ je na různých sliznicích odlišné a mění se mimo jiné podle složení stravy, zeměpisných podmínek, věku, medikace, stresu i během života jedince. Nejvíce mikroorganismů osidluje oblast trávicího traktu a nejvyšší počet i druhová rozmanitost bakterií (až tisíc různých druhů) se nachází v tlustém střevě. Zhruba 80 procent druhů bakterií nelze běžnými prostředky kultivovat, proto dlouho zůstávaly neznámé a bylo možné je identifikovat až pomocí vysoce citlivých genetických metod.

ZDRAVÍ I NEMOC

Mikrobiota ovlivňuje vývoj imunitního systému, imunitní reakce v hostiteli a chrání jeho organismus před patogeny díky kompetici o prostor a živiny. Sřevní mikrobiota také napomáhá trávení a ovlivňuje metabolismus hostitele. Některé bakterie dokážou ve střevě fermentovat nestravitelné polysacharidy, z nichž vznikají mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA, mj. acetylát, propionát a butyrát). Ty představují významný energetický zdroj pro kolonocyty (epitelové buňky sliznice tlustého střeva), podílejí se na udržování soudržnosti střevní bariéry, stimulují maturaci protizánětlivých imunitních buněk, účastní se procesu tvorby glukózy v játrech a metabolismu cholesterolu a také hrají roli v regulaci chuti k jídlu. Sřevní mikrobiota se rovněž účastní zpracování žlučových kyselin, při němž vznikají nekonjugované a sekundární

žlučové kyseliny, a podílí se na výrobě vitaminů K, B2, B9 a B12.

Ač je složení mikrobioty u každého člověka odlišné, u zdravých jedinců splňuje určité atributy. Dysbióza neboli mikrobiální nerovnováha je charakterizována sníženou mikrobiální diverzitou a nižším zastoupením komenzálních a prospěšných bakterií a naopak nárůstem patobiontů. Je také spojena s různými chorobami, jakými jsou idiopatické střevní záněty, obezita, alergie, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza a jiná onemocnění nervové tkáně (viz také Vesmír 99, 691, 2020/12; 101, 220, 2022/4 a 99, 162, 2020/3).

SPOJENÍ S MOZKEM

Sřevní mikrobiota je součástí obousměrné komunikační osy mikrobiota-střevo-mozek (obr. 1), v níž mozek ovlivňuje trávicí trakt a mikroby osidlující střevo působí na centrální nervovou soustavu (CNS).

Komunikace mezi sřevní mikrobiotou a centrální nervovou soustavou je zprostředkovaná signalizací vegetativními nervy, neuroendokrinním systémem, imunitním systémem, osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny a různými metabolickými drahami. Nervovou signalizací ovlivňuje sřevní mikrobiota produkci neuroaktivních látek, například neurotransmiterů. Většina z těchto látek zůstává ve střevě a ovlivňuje signalizaci nervů lokálně. Některé mikrobiální metabolity (např. SCFA) přecházejí do periferní cirkulace a dále přes hematoencefalickou bariéru do mozku, kde působí na mozkové funkce, slouží jako energetický zdroj pro nervové buňky, podílejí se na maturaci mikroglíí (podpůrné nervové buňky) a ovlivňují jejich cytokinový profil.

Endokrinní a neuroendokrinní komunikace v rámci osy mikrobiota-střevo-mozek je zprostředkovaná z velké části enteroendokrinními buňkami zapojenými do řízení řady fyziologických procesů. Mikrobiota svými metabolity působí na tyto buňky a ovlivňuje tím pohyblivost střeva, absorpci a sekreci látek, homeostázu glukózy a chuť k jídlu. Sřevní mikrobiota také ovlivňuje soudržnost střevní bariéry a významně se podílí na vývoji, maturaci a aktivaci periferního imunitního systému. Při narušení střevní bariéry se do periferní cirkulace mohou dostávat bakterie, jejich metabolity a toxiny, čímž se spouští prozánětlivá imunitní odpověď (viz také Vesmír 96, 552, 2017/10). Zvýšené množství prozánětlivých cytokinů v séru může zvyšovat propustnost hematoencefalické bariéry. Do



Mgr. JANET JEŽKOVÁ (*1996)
studuje doktorský stupeň imunologie na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. V imunologickém oddělení Mikrobiologického ústavu AV ČR v Praze se zabývá studiem mikrobiomu a jeho vlivu na lidské chování.

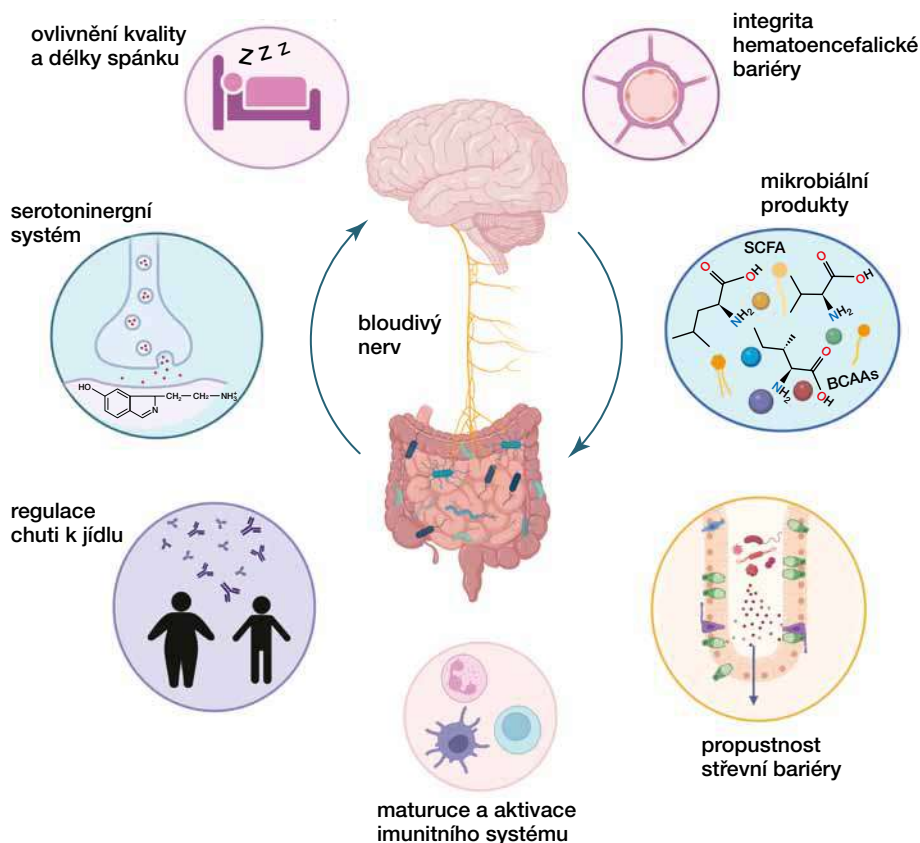


Prof. MUDr. KAREL ŠONKA, DrSc., FCMA, (*1957) od promoce v roce 1982 na Fakultě všeobecného lékařství UK působil v různých funkcích na Neurologické klinice 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Hlavním profesním zájmem byly a jsou poruchy spánku a bdění.

1) Mikrobiom označuje šířeji souhrn všech mikroorganismů obývajících určité prostředí, jejich metabolitů a genomů. Počet genů bakterií osidlujících lidské tělo více než stokrát převyšuje počet genů v lidském genomu.

1. OBOSMĚRNÁ KOMUNIKACE

mezi mozkem a střevní mikrobiotou je zprostředkována několika cestami včetně imunitního systému, neuroendokrinního systému, nervového systému zažívacího traktu a bloudivého nervu. Komunikace na této ose je ovlivňována různými látkami produkovanými mikroorganismy, zejména střevním serotoninem a mastnými kyselinami s krátkým řetězcem. Střevní mikrobiota tak ovlivňuje různé fyziologické procesy, jakými jsou spánek a chuť k jídlu, a podílí se na aktivaci imunitního systému a na regulaci soudržnosti střevní a hematoencefalické bariéry (HEB). Schéma Janet Ježkové pomocí BioRender.com



mozku tak mohou pronikat látky aktivující mikroglie a podporující vstup periferních imunitních buněk do mozkové tkáně, čímž se dále zesiluje zánět. Stimulace imunitních buněk mikrobiálními produkty, porucha soudržnosti střevní bariéry a infekce mohou hrát roli při spuštění autoimunitních dějů, mimo jiné u neurodegenerativních onemocnění. Příkladem takového procesu je mechanismus destrukce neuronů produkujících orexin (neuropeptid regulující spánek a bdění), což je patrně příčina rozvoje neurologické nemoci projevující se nadměrnou spavostí, která se nazývá narkolepsie 1. typu (obr. 2).

OD MIKROBIOMU K LÉČBĚ SPÁNKU

Z popsaného vztahu vyplývá, že mikrobiota, zejména střevní, má vliv na řízení spánku a cirkadiálního rytmu, a naopak že změny spánku ovlivňují složení, a tedy i fungování mikrobioty. Spánek je řízen cirkadiálním systémem a závisí na

aktivitě mnoha mozkových oblastí a jejich souhře. Složení mikrobioty a množství jednotlivých bakteriálních druhů ve střevě během dne osciluje v závislosti na cirkadiálním rytmu. Nové studie ukazují, že mikrobiota ovlivňuje trvání a kvalitu spánku produkcí serotoninu, mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) a dalších bakteriálních metabolitů, kterými působí na bloudivý nerv a na nervový systém zažívacího traktu. Dále mění propustnost střevní stěny a hematoencefalické bariéry, a tím nepřímo i řízení spánku. Zvířecí modely ukázaly, že úbytek střevního

serotoninu a nízká hladina SCFA po léčbě antibiotiky vedou k fragmentaci spánku a že butyrát produkovaný střevními mikrobiy prodlužuje NREM spánek. Spánková deprivace a přerušovaný spánek zvyšují hladiny prozánětlivých cytokinů, produkci reaktivních forem kyslíku imunitními buňkami ve střevě, náchylnost k infekcím a vyúsťují v metabolické dysfunkce a poruchy hematoencefalické bariéry. Prozánětlivý stav organismu po spánkové deprivaci pravděpodobně navozuje stimulace nervů ve střevě bakteriálními produkty. Uvedeme příklad jednoho experimentu, kdy se

2. TEORETICKÝ MECHANISMUS

destrukce neuronů produkujících orexin účinkem molekulárních mimikry. V tomto modelu exprimuje buňka prezentující antigen fragmenty patogenů na molekulách MHC 2. třídy, které rozpoznává pomocný T-lymfocyt CD4+. Takto aktivovaný T-lymfocyt následně produkuje prozánětlivé cytokiny, které způsobí rozvolnění hematoencefalické bariéry a zvýšení exprese molekul MHC 1. třídy na neuronech. Zároveň účinkem těchto cytokinů expandují specifické cytotoxické T-lymfocyty CD8+, které rozpoznávají peptidy homologní s peptidy z patogenů navázané na těchto neuronech a způsobují jejich destrukci.

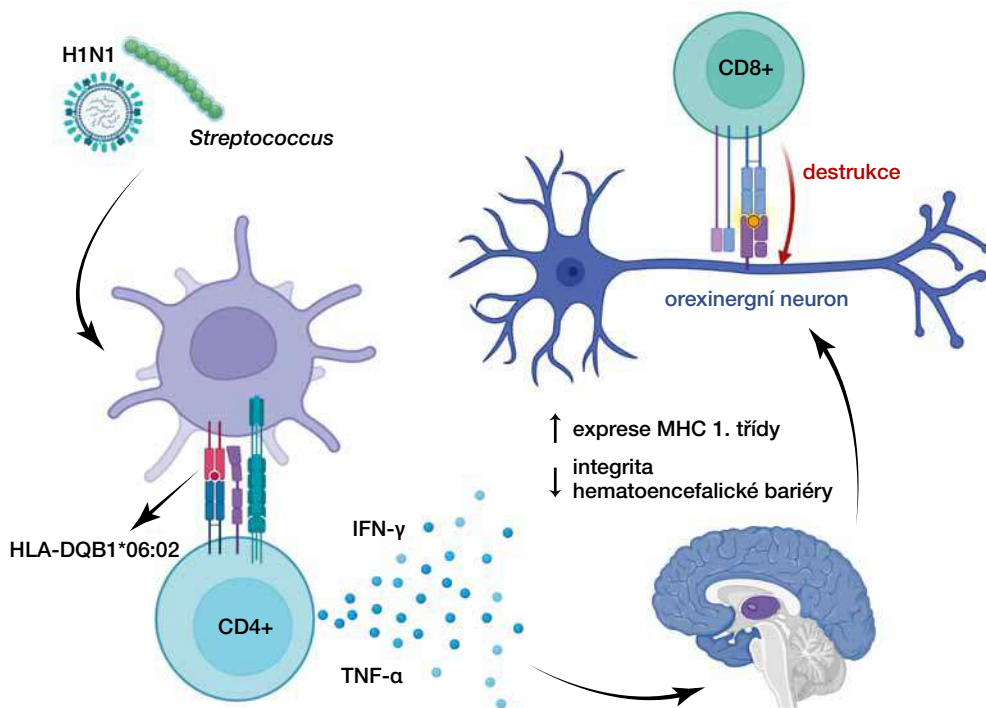


Schéma Janet Ježkové pomocí BioRender.com

z myši se spánkovou deprivací přenesl fekální transplantací mikrobiom do myši bez spánkové restriktce. S tím se přenesl i prozánětlivý fenotyp a ten po přerušení bloudivého nervu vymizel. I z klinické praxe je známé, že chronické omezení spánku nebo jeho fragmentace vede k nerovnováze energetického metabolismu, k zvýšení denního příjmu potravy, k hromadění tuku a k inzulinové rezistenci. Pochopení vazeb poruch spánku a změn střevní mikrobioty nám umožní hledat nové možnosti v léčbě těchto poruch.

ROLE U SPÁNKOVÉ APNOE

Dosud publikované práce se týkají zejména dvou skupin poruch spánku. První je obstrukční spánková apnoe (OSA) a druhá zahrnuje nemoci, které spánek zkracují nebo zhoršují jeho kvalitu (kam patří i OSA). Vliv mikrobiomu se rovněž předpokládá u poruch s nadměrnou denní spavostí. Obstrukční spánková apnoe se vyznačuje přerušovaným nočním spánkem a opakovanými kolapsy horních cest dýchacích, které vedou k apnoickým pauzám, kdy rovněž klesá saturace krve kyslíkem. Tato nemoc, již způsobuje obezita a nepříhodný tvar horních cest dýchacích, více postihuje muže a zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob, diabetu 2. typu, demence a krátké doby dožití.

Střevní mikrobiota se při této nemoci účastní pravděpodobně aktivací sympatiku a projevů systémového zánětu se zvýšením koncentrace prozánětlivých cytokinů IL-6 a TNF- α (tumor necrosis factor α) a též vyvoláním oxidačního stresu. Předpokládá se, že krátké, ale opakované poklesy saturace krve kyslíkem (intermitentní hypoxie) jsou zde nejdůležitějším faktorem působícím na změnu mikrobioty. Studie zároveň naznačují, že střevní dysbióza přispívá k vzniku arteriální hypertenze a metabolických anomálií a k vzniku dysbiózy v horních cestách dýchacích. Léčba obstrukční spánkové apnoe přetlakem v dýchacích cestách však složení mikrobioty neovlivňuje.

Zkrácení a zhoršená kvalita spánku mají dosti podobné důsledky. Má se obecně za to, že spánková restriktce vede ke změně poměru kmenů Firmicutes a Bacteroidetes a k zvýšení propustnosti střevní bariéry. Některé patofyziologické důsledky a klinické projevy spánkové restriktce nebo nekvalitního spánku zřejmě rovněž souvisejí se střevní dysbiózou. Nadměrná spavost má dva klinické projevy - prodloužený spánek nebo neschopnost přiměřeně dlouhou dobu udržet bdělost. Etiologicky samostatnou skupinu takzvaných centrálních hypersomnií tvoří vzácné nemoci, při nichž je nadměrná spavost nezávislá na kvalitě a trvání nočního spánku. Jejich nejčastějším zástupcem je narkolepsie 1. typu

(NT1), která se projevuje častými denními spánky krátkého trvání, kataplexií (náhlou krátkou ztrátou svalového napětí při emoci), halucinacemi souvisejícími se spánkem, spánkovou obrnou a nekvalitním nočním spánkem. Narkolepsie 1. typu se začíná obvykle projevovat v druhé dekádě věku u osob s alelou HLA DQB1*06:02. Je podmíněna deficitem orexinu způsobeným pravděpodobně autoimunitní destrukcí neuronů produkujících tento neuropeptid v hypotalamu. Potenciální souvislost NT1 s dysbiózou mikrobioty vyžaduje podrobný výzkum. Nadměrná spavost u centrálních hypersomnií je z hlediska mikrobioty zajímavá sama o sobě, protože základním léčivem používaným u těchto poruch je γ -hydroxybutyrát, který patrně využívá stejné receptory jako butyrát. Střevní mikrobiotou je zřejmě ovlivněna i nadměrná spavost při idiopatické hypersomnii, protože podávání antibiotika clarithromycinu spavost u této nemoci potlačuje.

Střevní mikrobiota tedy odráží střídání spánku a bdění, poruchy trvání a kvality spánku, ale současně může spánek a bdělost ovlivňovat. Kromě vlivu mikrobioty na poruchy spánku je rovněž důležité prozkoumat metabolické a kardiovaskulární dopady poruch spánku, na nichž se mikrobiota alespoň částečně podílí. Klinický význam těchto vztahů odhalí až podrobnější a dlouhodobé studie. ●