

Máme kus duše i ve střevech?

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych
Národní ústav duševního zdraví, Klecany

SOUHRN

Gastrointestinální soustava je nejrozsáhlejší plochou rozhraní mezi vnějším světem a lidským organismem. Vztah mezi mikrobiotou a metabolickým zdravím hostitele je velmi úzký, důsledkem patogeneze dysmikrobie střevního osazení mohou být metabolické nemoci, diabetes mellitus II. typu, zánětlivý tračník, kardiovaskulární onemocnění a další. Střevní mikrobi včetně bakterií a virů se také podílejí na tvorbě centrálně působících látek včetně serotoninu a na přestupu toxinů ze střeva do systému.

KLÍČOVÁ SLOVA

mikrobiom • střevní mikroflóra • serotonin

SUMMARY

Höschl, C. Is a part of our soul in our gut?

The gastrointestinal system is effectively the most extensive interface between the human organism and the external world. The relationship between the microbiome and metabolic health of the host is very close, pathogenesis of dysmicrobia of the gut can result in metabolic diseases, type II diabetes mellitus, colon inflammations, cardiovascular diseases and many other conditions. Gut microbiome, including both bacteria and viruses also contributes to the synthesis of centrally acting substances including serotonin and to the toxin transfer to the gut.

KEY WORDS

microbiome • gut microflora • serotonin

Naše tělo obsahuje přibližně $3,72 \pm 0,81 \times 10^{13}$ lidských buněk, ale ještě více bakterií. Jsme tedy ani ne z poloviny lidští. Poměr lidských a bakteriálních buněk je zhruba 1 : 1,3. Máme kolem 20 000 genů, ale náš mikrobiom¹ jich má s ohledem na diverzitu nejméně o řád víc. Geneticky jsme tedy lidští jen z 1-10 %. Mikroorganismy tvoří kolem 0,3 % váhy člověka, což je cca 0,2 kg bakterií na průměrně vysokého sedmdesátikilogramového muže. Mikrobi jsou přítomni na každém epitelu našeho těla.^(1, 2, 3) Přitom nejrozsáhlejší plochou rozhraní mezi vnějším světem a lidským organismem je gastrointestinální soustava. Ta se osazuje střevní flórou hlavně během porodu.⁽⁴⁾ Vztah mezi střevní flórou a hostitelem není pouze komenzální (neškodná koexistence), ale spíše vzájemný.⁽⁵⁾ Některé ze střevních mikroorganismů slouží hostiteli tím, že fermentují dietární vlákninu na krátké řetězce mastných kyselin, jako je kyselina octová a máselná, jež jsou pak hostitelem vstřebávány. Střevní flóra také hraje důležitou roli v syntéze vitamínu E, vitamínu K a v metabolismu žlučových kyselin, sterolů a xenobiotik.^(5, 6) Zdá se tedy, že systémová důležitost mastných kyselin s krátkým řetězcem a dalších látek, které mikroflóra produkuje a které jsou podobné hormonům, svědčí pro to, že střevní mikrobiota působí jako endokrinní orgán a její dysregulace může

1 V textu se užívají promiskuitně termíny mikrobiota, mikrobiom a střevní flóra. Přísněji vzato mikrobiota je ekologická komunita komenzálních, symbiotických a patogenních mikroorganismů. Termín mikrobiom zahrnuje celkový genom mikroorganismů, jež sídlí v nějaké environmentální nise, zejména lidském těle. Střevní mikroflóra je dříve používaný termín pro střevní mikrobiotu.^(8, 9, 10)

souviset se zánětlivými a autoimunními procesy v hostiteli. Přitom složení střevní mikroflóry se časem mění ruku v ruce s dietárními návyky a s celkovou změnou zdravotní kondice.

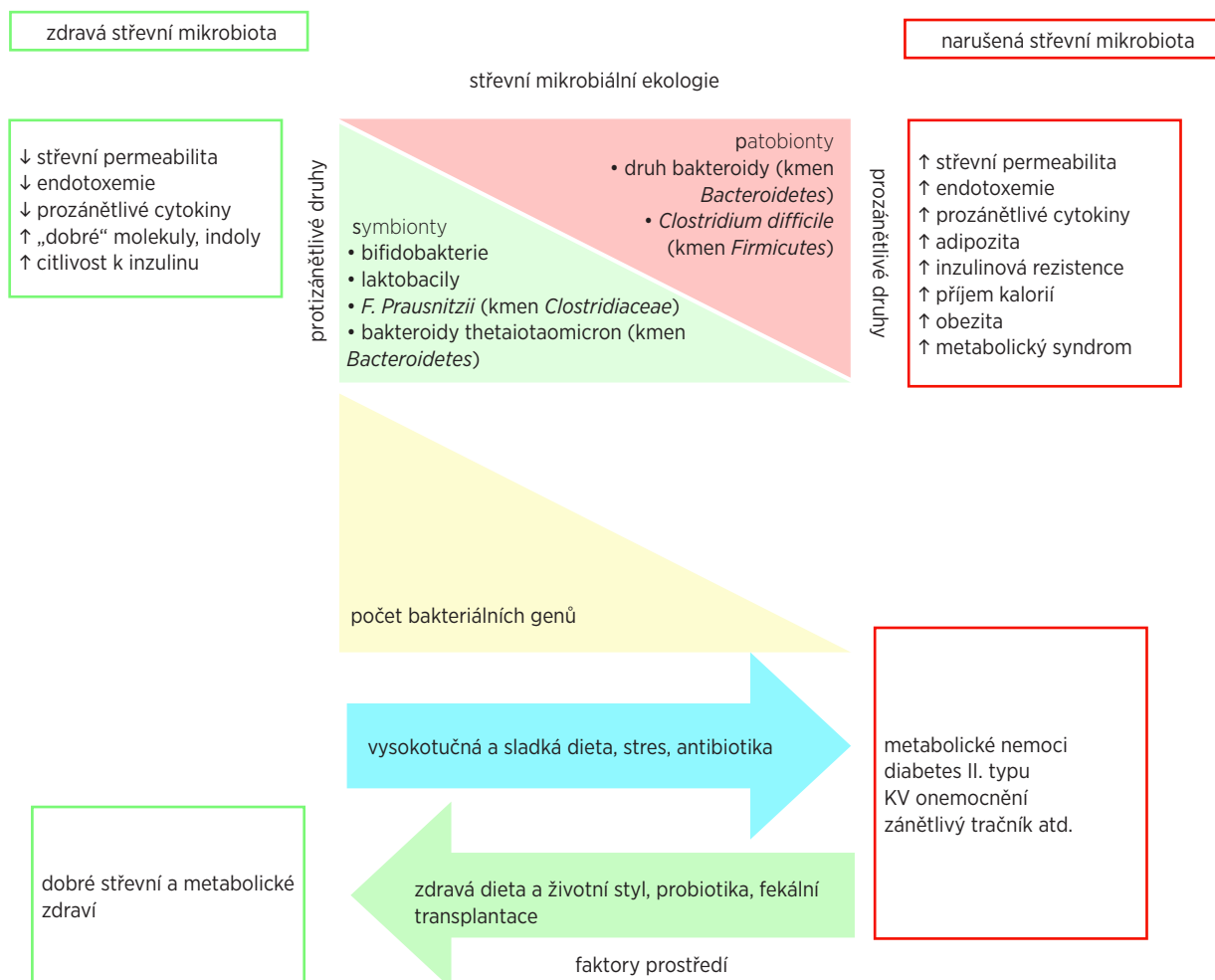
Střevní mikrobi tedy jednak pomáhají rozkládat potravu a syntetizovat vitaminy, jednak chrání epitelální buňky střeva, stimulují imunitní systém a v kompetici brání převaze patogenních mikrobů. Vztah mezi mikrobiotou a metabolickým zdravím hostitele schematicky souhrnně vyjadřuje obrázek 1 (modifikováno podle⁽⁷⁾). Je zřejmé, že symbionty jako bifidobakterie a laktobacily snižují střevní permeabilitu, endotoxiny a produkci prozánětlivých cytokinů, kdežto patobionty jako firmicuta naopak. Symbionty a patobionty mají také protichůdný vliv na produkci „dobrých“ molekul (indolů), příjem kalorií, citlivost k inzulinu, adipozitu a obezitu. Symbionty podporuje pestrá strava, zdravý životní styl, probiotika a fekální transplantace. Patobionty podporuje vysoko-energetická a sladká dieta, stres a antibiotika. Výsledkem patogeneze dysmikrobie střevního osazení mohou být metabolické nemoci, diabetes mellitus II. typu, zánětlivý tračník, kardiovaskulární onemocnění a další.

Mechanismy komunikace střevní mikroflóry s mozkem schematicky shrnuje obrázek 2. Střevní mikrobi včetně bakterií a virů se jednak podílejí na tvorbě serotoninu², který ostatně byl ve střevě objeven, jednak stimulují tvorbu cytokinů a podílejí se na tvorbě hormonálně a metabolicky aktivních látek.⁽¹²⁾ Je možné, že střevními buňkami produkované velké množství serotoninu působí i centrálně. Pokud jde o imunitní systém, střevní mikrobiom spouští v imunitních buňkách produkci cytokinů, jež ovlivňují také neurofiziologii. A konečně, mikrobi produkují metabolity jako butyrát, jež mohou měnit aktivitu buněk v hematoencefalické bariéře, a i takto působit neurotrope.

Humorální a neuronální signalizace z imunitního systému jako odpověď na střevní mikrobiom ovlivňuje vývoj mozku a podílí se tak i na regulaci míry úzkosti a motorické aktivity. Germ-free pokusní potkani vykazují vyšší motorickou aktivitu a vyšší hladinu úzkosti. Přitom rekolonizace střeva vede k úpravě stavu. Nedostatečná úzkost a zvýšená motorická možná zvyšují riziko úmrtí, např. vinou pádu z výšky a nedostatečnou ostrážitostí vůči predátorům a přirozeným nepřátelům. Mikrobiom by tedy mohl touto cestou přispívat také k regulaci mortality.^(13, 14)

Vztah střevní mikroflóry a serotoninu má i své klinické implikace, jak naznačuje řada studií. Mnohé z nich např. prokazují u osob s depresivní poruchou významně pozitivní korelace mezi depresivními příznaky a hladinou cytokinů.⁽¹⁵⁾ Jestliže je prozánětlivý cytokin IL-2 aplikován intracerebrálně pokusným potkanům, dojde ke snížení koncentrace extracelulárního serotoninu v mediálním prefrontálním kortexu a také v okcipitálním a temporálním kortexu. To má za následek zvýšenou imobilitu v plavacím testu, který je jedním z animálních modelů deprese a svědčí pro depresogenní působení cytokinů.^(15, 16)

2 Ještě jako medik Ital Vittorio Erspamer v roce 1935 objevil a izoloval z buněk okolo střeva extrakt (enteramin), který způsoboval stahování střev.⁽¹¹⁾ V roce 1948 Maurice M. Rapport, Arda Green a Irvine Page (USA) objevili v krevním séru látku, která měnila napětí hladkého svalstva, proto ji nazvali serotonin (kombinace slov serum a tonus = napětí). Zanedlouho se ukázalo, že to je táž látka jako enteramin. V r. 1953 pak Betty Twarog a Irvine Page zjistili přítomnost serotoninu i v mozku.



Obr. 1 Mikrobiota a metabolické zdraví hostitele
Modifikováno podle Boulangé et al., 2016

S neurologií také souvisí imunosupresivní iktový reflex. Je známo, že pneumonie a jiné infekce zvyšují morbiditu a mortalitu po iktu. Pacienti jsou po iktu totiž imunosuprimováni. V animálním modelu iktus zvyšuje vulnerabilitu k infekci. Příčinou je zřejmě adrenergně mediováný defekt v aktivaci lymfocytů. Riziko bakteriální infekce je výrazně sníženo podáním T- a NK-buněk první den po iktu nebo betablokátoem propranololem. Adrenergní projekce do jater totiž řídí jaterní „invariant“ NK T-buněk (iNKT), který vede k imunosupresi. Betablokátoem propranololem nebo deplecí jaterních adrenergních terminálů se moduluje cytokinová produkce iNKT, a tím se snižuje jak imunosuprese, tak výskyt bakteriálních infekcí, a tedy mortalita. Naopak přímé podání noradrenalinu do jater divokých kmenů myši imunosupresi zhorší, a zvýší tak výskyt infekcí. Metabolismus serotoninu také souvisí s etiopatogenezí schizofrenie. Sami jsme poukázali na souvislost mezi některými infekcemi a výskytem duševních onemocnění.^(17, 18, 19) Mozkový serotonin se syntetizuje z aminokyseliny tryptofanu, který však také může být alternativně metabolizován na kynurenin, a ten jak na kyselinu kynureninovou působením kynurenin aminotransferázy, tak působením kynurenin 3-hydroxylázy až na výslednou kyselinu chinolinovou. Tuto alternativní větev stimuluje infekce, např. toxoplazmózou, a to cestou interferonu γ tím, že IFN- γ zvyšuje aktivitu indolamin 2,3,-dioxygenázy, a tedy produkci kynureninu. Podobně působí

i schizofrenní onemocnění jako takové, při němž se zvyšuje aktivita tryptofan dioxygenázy. Vznikající kyselina kynureninová je antagonistou NMDA a α_2N receptorů, což je samo o sobě psychotogenní. IFN- γ ovšem také zvyšuje aktivitu kynurenin 3-hydroxylázy – tím posiluje i metabolismus směrem ke kyselině chinolinové, která je neurotoxická a hraje roli v patogenezi řady mozkových postižení včetně schizofrenie. Tyto metabolické vztahy jsou velice významné a patrně hrají důležitou roli v patogenezi řady onemocnění včetně duševních. Imunitní soustava a působení cytokinů jsou dobrým studijním materiálem a výzkumným cílem k poznání blízkých vztahů mezi střevem a „duší“.

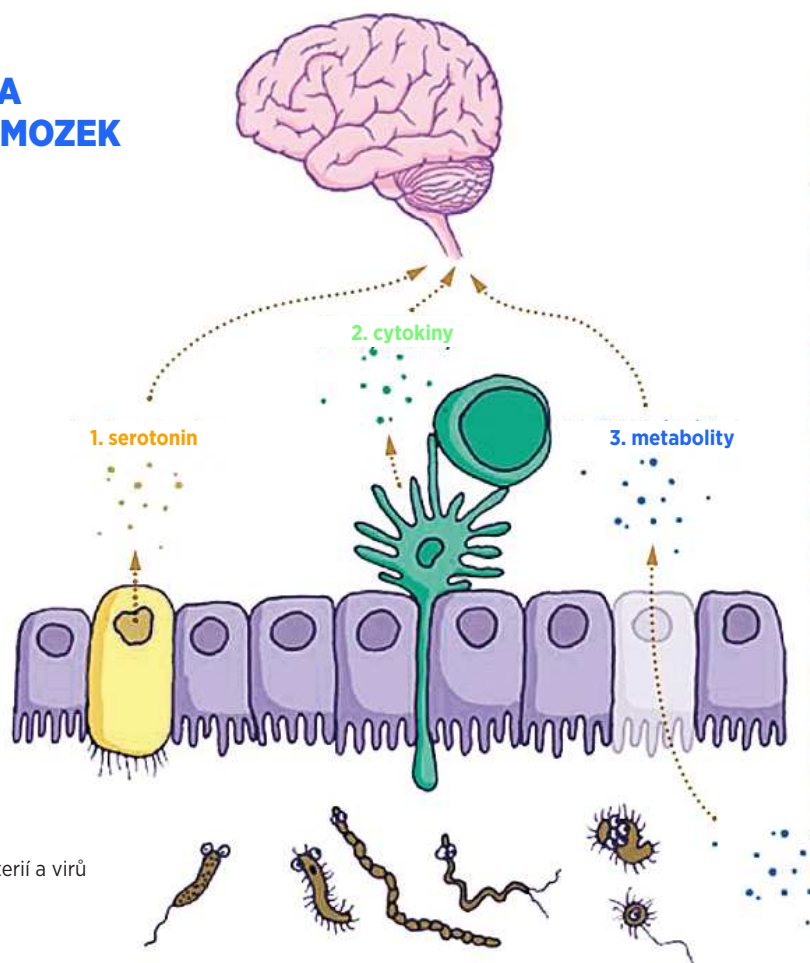
Tato práce je výsledkem badatelské činnosti podporované projektem číslo LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I.

Prohlášení: autor nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

1. BIANCONI, E., PIOVESAN, A., FACCHIN, F., et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol*, 2013, 40, p. 463–471.
2. SENDER, R., FUCHS, S., MILO, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14, e1002533.
3. RESTA, R. Am I Man Or Am I A Microbe? The DNA Exchange [on-line]. The DNA Exchange, 2017. Dostupné na: <https://thednaexchange.com/2017/03/12/am-i-man-or-am-i-a-microbe/>

OSA STŘEVO-MOZEK



1. PERIFERNÍ SEROTONIN:
střevní buňky tvoří velké množství serotoninu, který asi působí i centrálně

2. IMUNITNÍ SYSTÉM:
střevní mikrobiom spouští v imunitních buňkách produkci cytokinů, jež ovlivňují neurofyziologii

3. BAKTERIÁLNÍ MOLEKULY:
mikrobi produkují metabolity jako butyrát, jež mohou měnit aktivitu buněk v hematoencefalické bariéře

Střevní mikrobi včetně bakterií a virů

Obr. 2 Mechanismy komunikace střevní mikroflóry s mozkem
Modifikováno podle Smith, 2015

4. YANG, I., CORWIN, E.J., BRENNAN, PA., et al. *The infant microbiome*. Nurs Res, 2016, 65, p. 76–88.

5. SHERWOOD, L., WILLEY, J., WOOLVERTON, CH. *Prescott's Microbiology*. 9th ed, New York : McGraw Hill, 2013, pp. 713–721.

6. CLARKE, G., STILLING, RM., KENNEDY, PJ., et al. *Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ*. Mol Endocrinol, 2014, 28, p. 1221–1238.

7. BOULANGÉ, CL., NEVES, AL., CHILLOUX, J., et al. *Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease*. Genome Med, 2016, 8, p. 42–53.

8. LEDERBERG, J., MCCRAY, AT. *Ome Sweet Omics – a genealogical treasury of words*. Scientist, 2001, 15, p. 8.

9. BACKHED, F., LEY, RE., SONNENBURG, JL., et al. *Host-bacterial mutualism in the human intestine*. Science, 2005, 307, p. 1915–1920.

10. TURNBAUGH, PJ., LEY, RE., HAMADY, M., et al. *The Human Microbiome Project*. Nature, 2007, 449, p. 804–810.

11. ERSPAMER, V., VIALLI, M. *Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini*. Boll d Soc Med-chir Pavia. 1937, 51, p. 357–363.

12. SMITH, PA. *The tantalizing links between gut microbes and the brain*. Nature, 2015, 526, p. 312–314.

13. DIAMOND, B., HUERTA, PT., TRACEY, K., VOLPE, BT. *Increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood*. Bioessays. 2011, 33, p. 588–591.

14. HEIJTZ, RD., WANG, S., ANUAR, F., et al. *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. PNAS, 2011, 108, p. 3047–3052.

15. BAI, YM., CHIOU, WF., SU, TP., et al. *Pro-inflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression*. J Affect Disord, 2014, 155, p. 28–34.

16. KARRENBAUER, BD., MÜLLER, CP., HO, YJ., et al. *Time-dependent in-vivo effects of interleukin-2 on neurotransmitters in various cortices: relationships with depressive-related and anxiety-like behaviour*. J Neuroimmunol, 2011, 237, p. 23–32.

17. HÖSCHL, C., KARÁŠKOVÁ, E. *Infekční původ schizofrenie?* Čas Lék čes, 1985, 124, s. 865–868.

18. HORÁČEK, J., FLEGR, J., TINTĚRA, J., et al. *Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study*. World J Biol Psychiatry, 2012, 13, p. 501–509.

19. HÁJEK, T., PAŠKOVÁ, B., JANOVSKÁ, D., et al. *Higher prevalence of antibodies to borrelia burgdorferi in psychiatric patients than in healthy subjects*. Am J Psychiatry, 2002, 159, p. 297–301.

20. WONG, CH., JENNE, CN., LEE, WY., et al. *Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke*. Science, 2011, 334, p. 101–105.

21. SHREINER, AB., KAO, JY., YOUNG, VB. *The gut microbiome in health and in disease*. Curr Opin Gastroenterol, 2015, 31, p. 69–75.

22. NIH HMP Working Group; PETERSON, J., GARGES, S., et al. *The NIH Human Microbiome Project*. Genome Res, 2009, 19, p. 2317–2323.

e-mail: cyril.hoschl@nudz.cz