

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: biologie
Studijní obor: biologie



Vít Pospíšil

Vliv střevní mikrobioty na vybraná neuropsychiatrická onemocnění
Gut microbiota effect on neuropsychiatric diseases

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Klára Kostovčíková, Ph.D.

Praha, 2021

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval vedoucí mé práce, Mgr. Kláře Kostovčkové, Ph.D., za její trpělivost, cenné rady a čas, který mi věnovala. Dále bych chtěl poděkovat své rodině za podporu při studiu.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 5. 5. 2021

Podpis

Abstrakt

Střevní mikrobiota je tvořena triliony mikroorganismů, které nás doprovázejí po celý život. Komenzální střevní mikroorganismy představují komplexní systém, který napomáhá ke zpracování přijaté potravy, uvolňování metabolitů a komunikaci s dalšími soustavami a systémy lidského těla. V poslední době se začíná prokazovat spojitost dysbiózy střevní mikrobioty s aktivací imunitní odpovědi. Tento patofyziologický stav je spojen s rozvolněním těsných spojů střevní bariéry, doprovázeném dlouhotrvajícím imunitním zánětem a může přerůst v tzv. syndrom dráždivého tračníku. Toto onemocnění nesouvisí pouze se symptomy spojenými se střevním diskomfortem, ale také s vlivem na aferentní nervová zakončení. Toto propojení bylo pojmenováno jako osa střevo-mozek a stalo se pojítkem mezi střevní mikrobiotou a psychiatrickými chorobami. Cílem této práce je sumarizovat dosavadní poznatky vztahující se k této problematice a nabídnout ucelený soubor dívající se na toto téma jak z imunologického, tak i mikrobiologického hlediska.

Klíčová slova: osa střevo-mozek, deprese, úzkostné stavy, antibiotika, antidepresiva, probiotika, IBS

Abstract

The intestinal microbiome is formed by trillions of microorganisms that accompany us throughout our lives. Commensal gut microorganisms, as a complex system, interfere with diet processing and subsequent spectrum of released metabolites, which are involved in communication with other systems of the human body. Recently, a link between intestinal microbiota dysbiosis and activation of the immune response has begun to emerge. This pathophysiological condition is associated with the loosening of the tight junctions of the gut epithelial barrier, which could together with prolonged immune inflammation lead to what is known as irritable bowel syndrome. This disease is not only related to symptoms associated with bowel discomfort, but also to effects on afferent nerve endings. This connection has been called as the gut-brain axis and became the link between the gut microbiota and psychiatric diseases. This work is summing up the actual knowledge on this topic and offers a comprehensive overview of the subject from both an immunological and a microbiological point of view.

Key words: gut-brain axis, depression, anxiety, antibiotics, antidepressants, probiotics, IBS

„Všechny nemoci začínají ve střevech.“

Hippokrates z Kósu

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Střevní bariéra a slizniční imunitní systém	2
2.1	Role imunitní odpovědi ve fyziologii střevní bariéry.....	2
3	Osa střevo-mozek.....	4
3.1	Hypotalamo-Hypofyzární-Nadledvinová osa.....	4
3.2	Hematoencefalická bariéra	5
4	Střevní mikrobiota.....	6
4.1	The Human Microbiome Project.....	6
4.2	Složení střevní mikrobioty	6
4.2.1	Normální střevní mikrobiota	7
4.2.2	Střevní mikrobiota v patofyziologii syndromu dráždivého tračníku.....	8
5	Metabolity střevní mikrobioty.....	10
5.1	Mastné kyseliny s krátkým řetězcem	10
5.2	Metabolity tryptofanu.....	11
5.2.1	Serotonin	11
5.2.2	Kynureninová dráha	12
5.2.3	Indolová dráha.....	12
5.3	Sekundární žlučové kyseliny	13
6	Vnější vlivy působící na střevní mikrobiotu.....	14
6.1	Antibiotika.....	14
6.2	Antidepresiva.....	16
6.3	Probiotika	17
7	Celkový vliv složení střevní mikrobioty na vybraná onemocnění	20
7.1	Syndrom dráždivého tračníku.....	20
7.2	Deprese.....	21
7.3	Úzkost.....	22
8	Závěr.....	23
9	Seznam použité literatury.....	24

Seznam zkratek

- 5-HT – 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptamin; serotonin
- ACTH – adrenocorticotrophic hormone, adrenokortikotropní hormon
- Ahr – aryl hydrocarbon receptor, receptor arylových uhlovodíků
- Aldh1A2 – aldehyde dehydrogenase 1A2, aldehyd dehydrogenáza 1A2
- ATB – antibiotic, antibiotikum
- ATD – antidepressant, antidepresivum
- BA – bile acid, žlučová kyselina
- BBB – blood-brain barrier, hematoencefalická bariéra
- BDNF – brain-derived neurotrophic factor
- CGM – core gut microbiome, sdílená střevní mikrobiota
- CMS – chronic unpredictable mild stress, chronický nepředvídatelný mírný stres
- CRF – corticotropin releasing factor, faktor uvolňující kortikotropin
- DC – dendritic cells, dendritická buňka
- EC – enterochromaffin cells, enterochromafinní buňka
- FFAR – free fatty acid receptor, receptor volných mastných kyselin
- FoxP3 – forkhead box P3; scurfín
- FXR – farnesoid X receptor; bile acid receptor, farnesoidní X receptor; receptor žlučové kyseliny
- GALT – gut associated lymphoid tissue, slizniční imunitní systém asociovaný se střevem
- GBA – gut-brain axis, osa střevo-mozek
- GIT – gastrointestinal tract, gastrointestinální trakt
- GPR – G protein-coupled receptor, receptor spřažený s G proteinem
- HDAC – histone deacetylase, histonová deacetyláza
- HMP – Human Microbiome Project, Projekt lidského mikrobiomu
- HPAA – hypothalamic–pituitary–adrenal axis, hypotalamo-hypofyzární-nadledvinová osa
- IBD – irritable bowel disease, nemoc dráždivého tračníku
- IBS¹ – irritable bowel syndrom, syndrom dráždivého tračníku
- IDO – indoleamine 2,3-dioxygenase, indolamin 2,3-dioxygenáza
- IFN- γ – interferon gamma, interferon gama
- IKK – I κ B kinase, I κ B kináza
- IL – interleukin
- iNOS – inducible nitric oxide synthase, inducibilní NO syntáza

¹ Jednotlivé podtypy IBS vysvětleny v podkapitole 7.1.

I κ B α – inhibitor kappa B alpha, inhibitor kappa B alfa

KYN – kynurenine, kynurenin

LPS – lipopolysaccharide, lipopolysacharid

MAM – microbial anti-inflammatory molecule, mikrobiální protizánětlivá molekula

MAOI – monoamine oxidase inhibitor, inhibitor monoaminoxidázy

MDD – major depressive disorder, (klinická) deprese

MLCK – myosin light-chain kinase, myosinová kináza lehkého řetězce

NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, nukleární faktor kappa B

NLRP – nucleotide-binding oligomerization domain, oligomerizační doména vázající nukleotidy

NMDA – N-methyl-D-aspartate receptor, N-metyl-D-aspartát receptor

PAMP – pathogen-associated molecular patterns, patogeny asociované molekulární vzory

RALDH – retinaldehyde dehydrogenase, retinaldehyd dehydrogenáza

ROR γ – RAR-related orphan receptor gamma, osamocený gama receptor přidružený k RAR

ROS – reactive oxygen species, reaktivní formy kyslíku

SCFA – short chain fatty acids, mastné kyseliny s krátkým řetězcem

Slc5a8 – sodium-coupled monocarboxylate transporter, monokarboxylátový transportér vázaný na sodík

SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

TC – T-lymphocyte cell, T-lymfocyt

TCA – tricyclic antidepressant, tricyklické antidepresivum

TDO – tryptophan-2,3-dioxygenase, tryptofan 2,3-dioxygenáza

TGF- β – transforming growth factor beta, transformující růstový faktor beta

Th – T-helper cell, pomocný T-lymfocyt

TJ – tight junctions, těsné spoje

TLR – toll like receptor, receptor skupiny toll

TNBS – trinitrobenzenesulfonic acid, kyselina trinitrobenzen sulfonová

TNFR – TNF receptor

TNF- α – tumor necrosis factor α , faktor nádorové nekrózy α)

TRAF – TNF receptor associated factor, faktor asociovaný s TNF receptorem

Treg – regulatory T cells, regulační T-lymfocyty

TrkB – tropomyosin receptor kinase B, tropomyosinový receptor kináza B

Trp – tryptophan, tryptofan

TRPV – transient receptor potential cation channel subfamily V member

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

ZO-1 – zonula occludens-1

1 Úvod

Odvrácená strana západního životního stylu, charakteristická rychlým životním tempem, dlouhotrvajícím stresem a nedostatečnou životosprávou, se začíná projevovat v podobě nárůstu incidence psychiatrických chorob. Tyto obtíže, které dle WHO postihne 12,4 %¹ celosvětové populace, nemají pouze dopad na kvalitu života, ale jedná se také o negativní socioekonomický faktor. Střevní mikrobiota, tvořená triliony komenzálních organismů, kteří naše tělo kolonizují, počínaje naším narozením a doprovází nás po celý život, se zdají být významným faktorem, na kterém závisí nejenom správná funkce gastrointestinálního systému.

V současné době se do popředí dostává bádání hledající souvislost mezi komenzální střevní mikrobiotou a neuropsychiatrickými onemocněními, kam také řadíme deprese a úzkost. Nejnovější poznatky ukazují, že střevní prostor je pestrým místem, kde dochází ke komunikaci mezi střevními mikroorganismy, imunitním a nervovým systémem skrze bioaktivní metabolity či mikrobiální vzory. Střevní dysbióza vyvolává zánětlivou imunitní odpověď, kterou charakterizuje vyplavování prozánětlivých faktorů. Pokud tento stav dlouhodobě přetrvává, dochází ke vzniku chronického zánětu, který již označujeme za patologický. Tento jev dále souvisí se změnami ve struktuře střevní bariéry a vyvoláním stresové odpovědi v mozkových centrech. Tyto defekty se na makroskopické úrovni projevují symptomy, které medicína popisuje a souhrnně označuje jako syndrom dráždivého tračníku.

Výzkum zabývající se interakcemi střevní mikrobioty a střevních metabolitů s hostitelským organismem nám pomůže lépe pochopit, jaký vliv má střevní mikrobiota na náš organismus. Dále nám pomůže odhalit jaké změny u hostitelského organismu vyvolá modulace jejího složení. Zaměření bádání na psychiatrická onemocnění nám dávají možnost vyvinout probiotické kultury, s potencionálem stát se podpůrným terapeutikem u pacientů s psychiatrickými obtížemi.

„Bádání v této oblasti je zatím na začátku, jeho výsledky nelze zobecňovat, a současný výzkum by měl být brán jako podnět k hlubšímu studiu.“²

H. J. Norman

Na následujících stranách se snažím věcně shrnout dosavadní poznatky o vlivu komenzálních střevních mikroorganismů na vybraná neuropsychiatrická onemocnění. Věřím, že výzkum zaměřený na hlubší poznání fungování lidského těla nám dovolí poznat a pochopit tento komplexní systém, ale zároveň nám dává možnost navrhnout účinnější terapii.

¹ Údaje převzaty z dokumentu: Depression and Other Common Mental Disorders, Global Health Estimates (World Health Organization, 2017).

² Převzato a volně přeloženo z článku: Quo Vadis, Probiotics? ... (Katzman and Logan, 2017). Původní citát byl otisknut v článku: „Lactic acid bacilli in the treatment of melancholia“, který byl publikován v The British Medical Journal v roce 1909.

2 Střevní bariéra a slizniční imunitní systém

Střevní povrch je místo, kde dochází k interakcím mezi „vnějším“ prostředím střevního *lumen* a slizniční tkání – *lamia propria*. Tyto dvě fáze jsou odděleny vrstvou epitelálních buněk – enterocytů/kolonocytů, které pomocí buněčných spojů vytváří střevní bariéru. Povrch střeva je pokryt hustou gelovitou látkou – mucinem, tvořenou glykosilovanými proteiny, které jsou produkovány specializovanými pohárkovitými buňkami. Úkolem mucinu je ochrana povrchu střev a omezení nadměrného kontaktu sliznice s komenzálními mikroorganismy, které by mohly střevní epitel poškodit.

Střevní bariéra není hermeticky uzavřený systém, ale dochází zde k transportu vody, iontů a molekul. Přenos látek je selektivní a regulovaný, což zajišťuje soustava mezibuněčných spojů, které dělíme na těsné, adherentní a desmozomy. Abnormálně vysoká propustnost střevní bariéry je patofyziologický stav, který je indukovaný stresovými faktory, kdy mimo jiné dochází k nekontrolovanému průniku střevní mikrobioty či mikrobiálních produktů do *lamia propria* (Kuti et al., 2020). Tyto partikule jsou GALT³ rozeznávány jako PAMP⁴ signály, které aktivují imunitní buňky, resp. zánětlivou imunitní odpověď. Dlouhotrvající narušení regulace střevní bariéry a rozvolnění TJ se označuje jako syndrom zvýšené propustnosti střev.

2.1 Role imunitní odpovědi ve fyziologii střevní bariéry

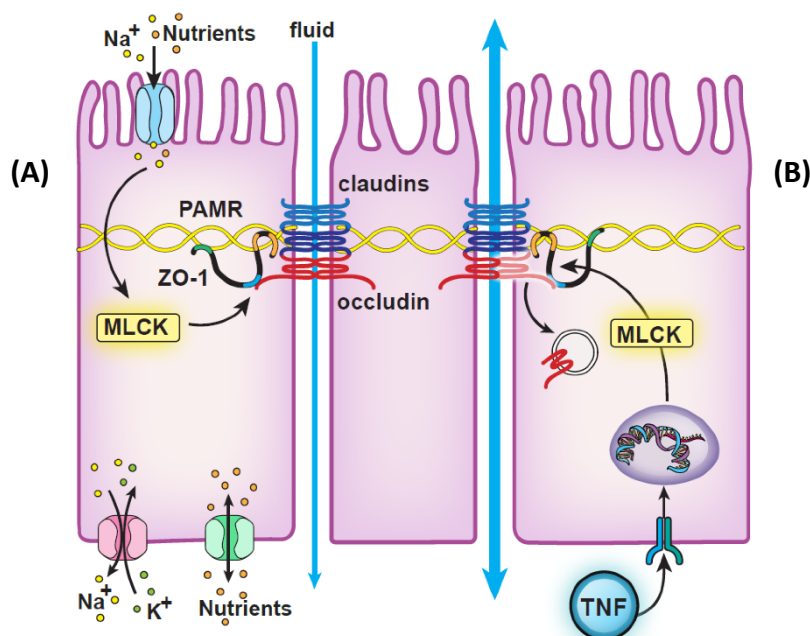
Cytokiny TNF- α a IFN- γ hrají významnou roli ve vzniku zánětu a poruch funkce střevní bariéry. Obě molekuly jsou typickými produkty efektorových Th1 buněk a navzájem působí součinně (Madsen et al., 1999; Wang et al., 2005). Molekula TNF- α v *lamia propria* indukuje vyšší propustnost mezibuněčných spojů střevní bariéry vazbou na TNRF2 nebo iniciuje apoptózu enterocytů vazbou na TNFR1. Přestože jednotlivé kroky signálních drah nejsou zatím zcela objasněny, u IBS převažuje dráha spojená s aktivací TNRF2, resp. vedoucí k vyšší propustnosti střevní bariéry (Schreiber et al., 1998).

Obecné mechanismy zahájení imunitní odpovědi byly studovány *in vivo* a zjistilo se, že exprese TNF- α u IBS je zahájena především aktivací F4/80⁺ makrofágů, kteří spouští signální kaskádu zakončenou maturací naivních TC v Th1 buňky (Suzuki et al., 2014). Negativní vliv TNF- α na mezibuněčné spoje střevního epitelu spočívá v tlumení exprese TJ a strukturální změny F-aktinu, které vedou ke vzniku zvýšené propustnosti střev (Ye and Sun, 2017). Změna permeability mezibuněčných spojů prostřednictvím TNF- α je zapříčiněna nepřímou aktivací MLCK, ke které dochází spuštěním NIK/IKK- α /NF- κ B p50/p65 signální kaskády (Al-Sadi et al., 2016). TNF- α se váže na membránové receptory TNFR2 (Wang et al., 2005), jež jsou asociované s TRAF. Spojení aktivuje heterodimer IKK, který fosforylací odštěpí inhibiční komponentu I κ B α navázanou na p65/p50 komplex (Onizawa et al., 2009).

³ GALT je část *lamia propria* bohatá na přítomnost imunitních buněk tvořící tzv. střevní slizniční imunitní systém skládající se z obrovského repertoáru buněk vrozené a adaptivní imunity.

⁴ PAMP jsou částice, na které reagují buňky imunitního systému a vyvolávají imunitní odpověď. Mezi PAMP patří samotné patogeny, části buněčných stěn patogenů anebo patogenní metabolity.

Dochází ke spuštění transkripčního faktoru NF- κ B – dimeru p65/p50, který putuje do jádra buňky, kde specificky cílí na geny kódující MLCK a podporuje jejich transkripci. Výsledkem působení TNF- α je rozrušení mezibuněčných spojů a zvýšení propustnosti střevní bariéry (Obrázek 1) (Al-Sadi et al., 2016; Wang et al., 2005).



Obrázek 1 Schématické znázornění působení TNF na enterocytické buňky střevní bariéry. (A) Standardní stav střevní bariéry. Množství iontů a živin, které procházejí enterocyty regulující aktivitu MLCK. Funkční MLCK je zodpovědný za rozvolňování TJ skrze ZO-1. (B) Aktivace imunitní odpovědi, způsobí sekreci TNF imunitními buňkami, který se váže na TNFR receptory. Vazba spouští signální kaskádu podporující expresi MLCK genů. Dochází ke zvýšení syntézy MLCK, což způsobuje rozvolnění TJ. Převzato a upraveno z He et al., 2020.

Obdobnou roli v patofyziologii střevní bariéry, resp. zvýšení propustnosti TJ má IFN- γ . Po experimentálním navození stresových podnětů u myších modelů dochází první den ke zvýšení koncentrace IFN- γ v tračniku, které po čtyřech dnech vyústí ve zvýšení permeability střevní bariéry. Strukturální změny mucinu nebyly pozorovány (Ferrier et al., 2003). IFN- γ snižuje množství mRNA nutnou pro syntézu ZO-1 a okcludinu (Mankertz et al., 2000) a zároveň zvyšuje expresi MLCK (Suzuki et al., 2014). IFN- γ má dále schopnost podporovat tvorbu TNF- α receptorů TNFR1 a TNFR2 (Wang et al., 2005).

3 Osa střevo-mozek

GBA definujeme jako soubor obousměrných endokrinních, imunitních a neurálních signálních drah, pomocí nichž střevní mikrobiota interaguje se svým hostitelským organismem. Střevní mikrobiota má velký potenciál nepřímo funkci GBA modulovat skrze svoji diverzitu, tvorbu bioaktivních metabolitů a stimulací specifických buněčných receptorů. (Huo et al., 2017).

3.1 Hypotalamo-Hypofiziární-Nadledvinová osa

Aktivace HPAA patří mezi obranné mechanismy organismu, kdy dochází k primární odpovědi na stresový podnět (Sudo et al., 2004). Mezi hlavní spouštěče HPAA patří zvýšená koncentrace prozánětlivých cytokinů IL-6 a IFN- γ (Liu et al., 2020). Působení střevní mikrobioty na aktivitu HPAA se studuje v gnotobiologických modelech (tzn. v bezmikrobních nebo definovaně kolonizovaných zvířecích modelech), kde se odpověď organismu na stresové faktory porovnává s kontrolními jedinci s běžnou mikrobiotou (Neufeld et al., 2011; Sudo et al., 2004).

Jedním z možných přístupů při studiu GBA je transfer komenzálních střevních mikroorganismů z nemocného jedince do bezmikrobního pokusného zvířete. Při transplantaci vzorku střevní mikrobioty od MDD pacientů myším modelům dochází ke zvýšené funkci HPAA. Liu et al., při pokusu popisuje, že střevní mikrobiota má potenciál spustit depresivní chování. U myších modelů s „nemocnou“ mikrobiotou dochází ke snížení hladiny neurotransmiterů: 5-HT, dopaminu a noradrenalinu, navíc překvapivě dochází i ke snížení hladiny sérových stresových hormonů kortikosteronu a ACTH (Liu et al., 2020).

Změny biochemických drah hipokampu a prefrontální mozkové kůry jsou dávány do souvislosti s rozvojem psychiatrických onemocnění. Vyvoláním dysbiózy střevní mikrobioty dochází v mozkových krajinách ke změnám funkce BDNF-TrkB signální dráhy (Bistoletti et al., 2019). S utlumením BDNF negativně koreluje fosforylace, a tudíž aktivace TRPV1, která je výsledkem reakce na stresový podnět (Guida et al., 2018). V hipokampu dále dochází k funkčním transformacím CA1 a CA3 pyramidálních buněk, resp. k morfologickým modifikacím CA3 pyramidálních buněk, což doprovází snížení synapsí v hipokampální oblasti (Guida et al., 2018; Qiao et al., 2014). Podobně je spojena s rozvojem psychiatrických poruch i aktivace exprese hipokampálního c-Fos proteinu (Fuss et al., 2010).

Rozdílné působení na HPAA pozorujeme u gram pozitivních, resp. u gram negativních bakterií osidlujících naše střevo. Gram pozitivní bakterie, které tvoří hlavní složku, vykazují nižší schopnost vybuzení adaptivní imunitní odpovědi. Naopak imunitní systém rychleji reaguje na gram negativní bakterie, které obsahují LPS. Právě tato součást buněčných stěn je imunitním systémem rozeznávána jako PAMP signál (Chen et al., 1999). Aktivace specifických TLR receptorů, rozeznávajících PAMP, má za následek vybuzení HPAA a podpoření úzkostného chování. Stimulace LPS rozpoznávajícího

TLR4 má vliv na rozvoj úzkostného chování, zatímco u TLR2 je pozorována pouze aktivace HPAA (Mayerhofer et al., 2017).

Při vyvolání stresové odpovědi nebyl pozorován významný přesun komenzálních střevních bakterií do mezenterálních lymfatických uzlin, sleziny a jater, a tedy nedošlo k zahájení imunitní odpovědi. Osídlení těchto orgánů patogenními bakteriemi naopak funkční změny HPAA způsobuje. Dochází ke zvýšení koncentrace plazmatického IL-6 a dále k nárůstu tryptofanu a 5-HT v mozku (Ando et al., 2000).

Na základě těchto poznatků, můžeme navrhnout bottom-up model, kdy dochází k ovlivňování stresové odpovědi „zdola“, kde rozhoduje kondice střevní mikrobioty a vznik neurologického zánětu v GIT (Goehler et al., 2008).

3.2 Hematoencefalická bariéra

Můžeme usuzovat, že vliv střevní mikrobioty na rozvolňování TJ střevní bariéry může mít analogický dopad na stav BBB, jelikož obě bariéry jsou tvořeny stejnými typy TJ (Braniste et al., 2014). Stresové faktory u myších modelů podporují vznik nerovnováhy střevní mikrobioty, která pozitivně koreluje s rozvolňováním TJ střevní bariéry a BBB. Vnější stresor negativně působí na expresi α -aktinu, kladinu 5, okcludinu a ZO-1, které jsou součástí buněčné bariéry amygdaly a hipokampu (Geng et al., 2020). Na molekulární úrovni propustnost BBB zvyšují prozánětlivé cytokiny IL-17, IFN- γ . Negativní vliv na TJ byl pozorován již po jedné hodině působení prozánětlivých mediátorů (Rahman et al., 2018).

Při vzniku imunologického zánětu jsou v mozku aktivovány rezidenční makrofágy tzv. mikroglie, které mají ochrannou funkci a zamezují poškození BBB. Pokud zánět přetrvává, mění se povaha mikrogliaálních buněk, které začnou negativně působit na TJ a dochází ke zvýšení propustnosti BBB (Haruwaka et al., 2019). Metabolity či mikrobiální vzory nacházející se ve střevech se mohou potencionálně dostat přes narušenou střevní bariéru do krevního řečiště. Pokud oběhovou soustavou doputují až do mozku, může se stát, že zde začnou pronikat přes rozvolněnou BBB (Huo et al., 2017).

4 Střevní mikrobiota

Lidskou mikrobiotu, resp. střevní mikrobiotu⁵ chápeme jako souhrn všech mikroorganismů (viry, bakterie, kvasinky, houby, prvoci) obývajících lidské tělo, resp. střeva. Bohatost druhů komenzální mikrobioty a funkční provázanost s ostatními orgánovými soustavami, vytváří komplexní ekosystém – ekosystém hostitele. Toto prostředí charakterizuje obrovská diverzita mikroskopických organismů, která si navzájem konkuruje a kompetuje o místo a živiny.

4.1 The Human Microbiome Project

HMP vznikl z podnětu amerického Národního institutu pro zdraví, s úkolem popsat lidský mikrobiom. V rámci prvního projektu HMP1 byly pomocí 16S rRNA metagenomického sekvenování analyzovány vzorky u zdravých jedinců. Myšlenka HMP byla dále rozvedena a vstoupila do druhé fáze, kdy vznikly tři projekty zaměřující se na vybrané skupiny osob. Jedním z nich je výzkum zaměřený na zkoumání složení a vývoje střevní mikrobioty u dětí a dospělých trpících IBD (“NIH Human Microbiome Project – Home,” n.d.). Mimo americký HMP existují i další iniciativy pokoušející se lépe zmapovat a popsat lidský mikrobiom. Můžeme jmenovat japonský projekt The Human Metagenome Consortium (Hattori and Taylor, 2013) nebo iniciativu MetaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract) sponzorovanou Evropskou komisí, snažící se najít spojitost mezi geny komenzálních organismů a lidským fenotypem (Ehrlich, 2011; “MetaHIT,” 2012). Výzkum střevního mikrobiomu zažívá svůj rozmach na poli vědy, což dokazují nemalé investice do těchto projektů (Li et al., 2020).

Při analýze střevních bakterií, resp. buněk prokaryotického typu je sekvenován krátký úsek genu, který je součástí malé ribozomální podjednotky – 16S rRNA. Na základě tohoto markeru jsme schopni sestavovat fylogenetické stromy a rozlišovat jednotlivé druhy bakterií. Přesnější metodou pro bakteriální fylogenetiku je vyšetřování protein kódujících genů např. gen pro bakteriální gyrázu – *gyrB*. Pro analýzu střevních eukaryot např. kvasinek je sekvenován ribozomální gen 18S rRNA. Tyto struktury jsou využívány při analýze díky jejich nízké mutační rychlosti. Metabolické dráhy, které probíhají ve střevním prostoru, můžeme mapovat pomocí hmotnostní spektrometrie metabolitů, které vzorek rovněž obsahuje (Schwiertz, 2016; Wu and Lewis, 2013).

4.2 Složení střevní mikrobioty

Ačkoliv se nám zatím nepodařilo kultivovat a popsat úplně všechny zástupce střevních bakterií obývajících především tlusté střevo, již teď víme, že se jedná o minimálně 400-1500 druhů mikroorganismů. Normální, resp. zdravá střevní mikrobiota se liší zastoupením a poměrem jednotlivých druhů komenzálních bakterií od jedince s určitým onemocněním (Schwiertz, 2016). Aberantní složení

⁵ Lidský mikrobiom, resp. střevní mikrobiom označuje souhrn všech genů, která studovaná mikrobiota obsahuje.

střevní mikrobioty charakterizované změnou poměru anebo ztrátou některých zástupců mikroorganismů nazýváme dysbióza.

Kolonizace lidského GIT pozvolna začíná ještě v prenatálním vývoji, kdy střeva plodu jsou osidlována různými bakteriemi, které řadíme mezi běžné zástupce dospělé orální mikrobioty (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria a Fusobacteria) (Arrieta et al., 2014). Kolonizace dalšími kmeny pokračuje při porodu s průchodem dítěte poševním hrdlem matky. V kojeneckém věku probíhá přenos komenzálních bakterií z matky na dítě prostřednictvím mateřského mléka, ve kterém významně dominují zástupci rodu *Bifidobacterium*. Tato bakteriální populace se ve třetím až šestém měsíci života diverzifikuje s přechodem na nemléčnou stravu (Schwiertz, 2016). Mezi 2-3 rokem života dochází k prudkému nárůstu diverzity bakteriálních kmenů a ustavení stabilního složení komenzální mikrobioty. V tomto období je střevní mikrobiota citlivá na vnější faktory, jako je typ výživy nebo užívání léků (Koenig et al., 2011). Konečná podoba střevní mikrobioty, která přetrvává do dospělosti, obsahuje zejména zástupce čeledí Bacteroidaceae, Lachnospiraceae a Ruminococcaceae (Arrieta et al., 2014; Biagi et al., 2010). Ve stáří se věk stává faktorem, který začne negativně korelovat s diverzitou střevní mikrobioty. U starších osob po 65 roku života dochází ke strukturálním změnám střevní mikrobioty (Biagi et al., 2010), což může být také podpořeno častějším popř. dlouhotrvajícím užíváním léčiv (Claesson et al., 2011).

4.2.1 Normální střevní mikrobiota

Vědecké skupiny se snaží popsat normální, resp. zdravou střevní mikrobiotu definováním tzv. „sdílené střevní mikrobioty“, která obsahuje zástupce komenzálních bakterií, nejčastěji se vyskytujících ve zdravém GIT (Wang et al., 2019; Zhang et al., 2015). CGM zdravých myší se např. zabývala studie Wang et al., která do CGM zahrnula 37 rodů, které byly zastoupeny alespoň u poloviny zdravých myších modelů z celkového počtu 101 jedinců. Bakteriální kmeny, které se vyskytovaly alespoň u 50 % procent vzorků, byly kupříkladu klostridia klastru XIVb (89,1 %) a rody *Bacteroides* (85,1 %), *Lactobacillus* (76,2 %) a *Bifidobacterium* (62,4 %) (Wang et al., 2019).

Ustanovení CGM se neseťkává s jednohlasným přijetím a máme k dispozici výzkumy, které myšlenku CGM nepodporují (Caporaso et al., 2011; Turnbaugh et al., 2009). Caporaso et al. 2011 popsal lidskou mikrobiotu jako velice dynamický systém. Tento systém se rapidně mění v čase a citlivě reaguje na vnější vlivy. Populace střevních bakterií byla rozdělena na stálé a přechodné skupiny a dále speciální kategorii, kterou tvoří zástupci spadající do obou kategorií (Tabulka 1) (Caporaso et al., 2011).

stálé skupiny	přechodné skupiny	obojetné skupiny
Betaproteobacteria, Deltaproteobacteria	Actinobacteria, Gammaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Verrucomicrobiae	Clostridia, Bacteroidia, Erysipelotrichi

Tabulka 1 Rozdělení skupin bakterií do tří skupiny dle Caporaso et al. 2011. Převzato z Caporaso et al., 2011.

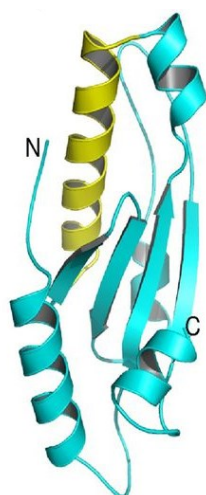
Nejstabilnější střevní mikrobiota se nachází v dutině ústní a ve střevech, ale i tak pouze 10 % z celkového počtu komenzálních bakterií tvořilo stabilní populaci (Caporaso et al., 2011). Lidská mikrobiota je unikátní rys každého jedince a nelze obecně říct, že určité skupiny komenzálních bakterií tvoří hlavní či převažující složku naší mikrobioty (Turnbaugh et al., 2009).

4.2.2 Střevní mikrobiota v patofyziologii syndromu dráždivého tračníku

Nerovnováha střevní mikrobioty, resp. její dysbióza je charakteristická třemi stavy: kolonizací střevního prostoru patogeny, snížením diverzity nebo ztrátou prospěšných komenzálních mikroorganismů, které vedou k propuknutí IBS (Perez et al., 2020). Diverzita střevní mikrobioty se postupně snižuje s nástupem IBS spojeného se střevním zánětem a předchází propuknutí samotného IBD (Lo Presti et al., 2019). U pacientů trpících IBD je převážně pozorováno narušení rovnováhy a změny v poměrném zastoupení komenzálních mikroorganismů, která vede k modulaci či utlumením specifických metabolických procesů (Vich Vila et al., 2018).

U IBD dochází ke snížení koncentrace tzv. butyrát produkujících bakterií, konkrétně *Faecalibacterium prausnitzii* a *Roseburia hominis* (Machiels et al., 2014; Vich Vila et al., 2018), u kterých sledujeme schopnost snižovat imunologický zánět (Sokol et al., 2008). Ke stejnému trendu dochází u methan produkujících bakterií např. *Methanobrevibacter smithii*, které jsou přirozenou součástí normální střevní mikrobioty (Vich Vila et al., 2018).

Faecalibacterium prausnitzii je významnou součástí normální střevní mikrobioty (Miquel et al., 2013). Ve střevním prostoru působí protizánětlivě díky tlumení dráhy NF-κB a spuštěním sekrece IL-8 (Sokol et al., 2008). Toto působení má na svědomí peptid izolovaný ze ZP05614546.1 proteinu, pojmenovaný jako MAM (Obrázek 2) (Quévrain et al., 2016). U MAM je popsán inhibiční vliv na Th1 a Th17 imunitní odpověď a zároveň podpora vylučování TGF-β (Breyner et al., 2017). Vyšetření míry exprese MAM by v klinické praxi mohlo obstát jako přirozený biomarker pro indikaci nerovnováhy střevní mikrobioty (McLellan et al., 2020).



Obrázek 2 Model protizánětlivého peptidu MAM, který je metabolitem *F. prausnitzii*. Velikost peptidu je 15 kDa a obsahuje 53 % nepolárních reziduí. Převzato a upraveno z Quévrain et al., 2016.

Naopak střevní mikrobiota IBD pacientů vykazuje vyšší zastoupení rodů *Actinomyces*, *Streptococcus* a *Blautia*. Na úrovni druhů byly u nemocných ve vyšší míře zastoupeny druhy *Veillonella dispar*, *Prevotella copri*, *Eubacterium dolichum* a *Haemophilus parainfluenzae* v porovnání se zdravými jedinci (Bajer et al., 2017; Lo Presti et al., 2019).

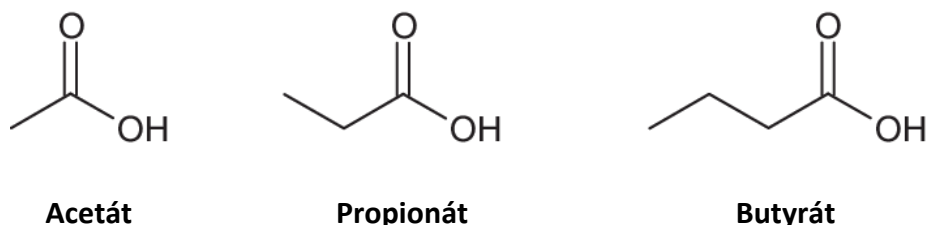
Patofyziologický stav IBD není navozen pouze nerovnováhou bakteriálních skupin, ale také ostatních složek, jakou je například fungální mikrobiota (Botschuijver et al., 2017). Na druhové úrovni byl zaznamenán úbytek zastoupení *Saccharomyces cerevisiae*, který je spojován s nástupem IBS a zánětlivou imunitní odpovědí (Gayathri et al., 2020; Sokol et al., 2017). Naopak nárůst *Candida albicans* podpořil střevní nerovnováhu a zahájení imunitní odpovědi proti PAMP, vyskytujících se v buněčné stěně *C. albicans* (Panpetch et al., 2020; Sokol et al., 2017).

5 Metabolity střevní mikrobioty

V GIT nalezneme obrovskou škálu metabolitů, které zde vznikají trávením organických látek obsažených v naší stravě. Vzniklé metabolity nezůstávají v těle bezprizorně, ba naopak jedná se o multifunkční bioaktivní molekuly schopné zasahovat do fyziologických funkcí organismu.

5.1 Mastné kyseliny s krátkým řetězcem

SCFA vznikají jako konečné produkty fermentace přijaté vlákniny v GIT a jsou schopny ovlivňovat fyziologické procesy v hostitelském organismu. Acetát, propionát a butyrát (Obrázek 3) patří mezi nejběžnější SCFA a jejich syntéza střevními bakteriemi moduluje zánět ve střevním prostoru. Protizánětlivé působení vyvolává vazba SFCA jakožto ligandů na GPR41 (též FFAR1), GPR43 (též FFAR2) a GPR109A receptory spřažené s G-proteiny. Signalizace přes tyto receptory zahajuje signální kaskády, které inhibují produkci zánětlivých mediátorů (van de Wouw et al., 2018).



Obrázek 3 Chemické struktury vybraných SCFA – acetát, propionát a butyrát. Převzato a upraveno z Darzi et al., 2011.

Protizánětlivé prostředí je ustanoveno působením na imunitní buňky. Butyrát a propionát interagují s DC pomocí membránového transportéru Slc5a8, kde iniciují tvorbu enzymů IDO1 a Aldh1A2. Tato DC pak působí na naivní TC, které přeměňuje na Treg, resp. FoxP3⁺ Treg (Gurav et al., 2015). Obdobný mechanismus popisuje také Kaiser et al., kdy butyrát interaguje s GPR109A membránovým DC receptorem, a tím dochází ke zvýšení exprese RALDH1. Tento proces je opět zakončen transformací nezkušených TC v Treg (resp. Treg1) sekretující protizánětlivý IL-10 (Kaiser et al., 2017).

Makrofágy také patří mezi buňky obsahující na svém povrchu SCFA receptory GPR41, GPR43 a GPR109A. Butyrát pomocí těchto receptorů interaguje s makrofágy a spouští v buňkách procesy vedoucí k utlumení HDAC a ke snížení sekrece IL-6, IL-12 a NO (Chang et al., 2014). Tlumivé působení na HDAC je doprovázeno zvýšením acetylace H3 histonu, což má za následek inhibici exprese DNA v imunitní buňce (Silva et al., 2018). Chang et al., nezjistil inhibiční působení butyrátu na NF-κB ani omezení sekrece TNF-α, což je v rozporu se studií Usami et al., která konstatuje snížení tvorby TNF-α prostřednictvím inhibice NF-κB (Chang et al., 2014; Usami et al., 2008).

Vazba na GPR43 a GPR109A receptor buněk střevní bariéry vyvolá hyperpolarizaci střevní membrány vtokem Ca²⁺ iontů do epiteliálních buněk. Tento stav aktivuje sestavení NLRP3 inflamazomu. Signální

kaskáda pokračuje tvorbou IL-18 (Engler et al., 2015; Macia et al., 2015). U IL-18 byla původně popsána pouze jeho zánětlivá funkce, podporující sekreci IFN- γ , avšak také působí na buňky střevní bariéry, kde podporuje jejich proliferaci (Zaki et al., 2010). Na druhou stranu SCFA tlumí aktivitu NLRP3 a blokuje sestavování inflamazomu po narušení střevní homeostázy působením LPS (Feng et al., 2018).

Studie Park et al., se zaměřila na tři typy sloučenin – butyrát sodný, fenylbutyrát sodný a fenylacetát sodný, přirozeně se nacházející v GIT a zkoumala jejich roli nepřímé regulace koncentrace prozánětlivých cytokinů. Sledované SCFA vykazovaly schopnost utlumit makrofágní expresi prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6 a dále podpořily syntézu protizánětlivého cytokinu IL-10. Nejvyšší regulační potenciál imunitních proteinů vykazoval butyrát sodný, následován fenylbutyrátem a nakonec fenylacetátem (Park et al., 2007).

Přítomnost SCFA ve střevním lumen pozitivně působí na těsné buněčné spoje a tedy přispívá k normálnímu stavu střevní bariéry. Naopak výskyt IBS je spojován se snížením či absencí SCFA, resp. butyrátu a propionátu (Sun et al., 2019). Můžeme se domnívat, že tvorba protizánětlivého prostředí pomocí SCFA je evoluční snaha komenzální mikrobioty, snížit ve svém okolí imunitní dozor. Tato vlastnost má možný potenciál při léčbě onemocnění souvisejících s chronickým imunologickým zánětem v GIT (Park et al., 2007; Säemann et al., 2000).

5.2 Metabolity tryptofanu

Trp je aromatická esenciální aminokyselina, kterou přijímáme v naší stravě. Potraviny obsahující Trp jsou např. mléko, sýry, drůbeží maso nebo ovesné vločky. Naše tělo není schopné Trp dokonale vstřebat, a proto je především katabolizován střevní mikrobiotou. Při rozkladu Trp vzniká široká škála metabolitů, které plní různorodé funkce v organismu jako bioaktivní molekuly. Katabolické dráhy Trp rozdělujeme podle hlavních metabolitů na serotoninovou, kynureninovou a indolovou.

5.2.1 Serotonin

EC jsou součástí střevního epitelu, obsahující membránové senzorké receptory, které reagují na látky přijaté v potravě, komenzální mikroorganismy a na metabolity biochemických drah (Bellono et al., 2017). Butyrát i acetát produkovaný střevní mikrobiotou významně zvyšuje expresi Trp hydroxylázy 1 v EC, což má za následek nepřímou modulaci syntézy 5-HT (Reigstad et al., 2015).

Množství sekretovaného 5-HT ve střevním lumen ovlivňuje strukturu střevní mikrobioty a zároveň tlumí produkci β -defensinu. Zvýšení sekrece 5-HT mělo za následek zvýšení koncentrace prozánětlivých cytokinů a narušení střevní bariéry (Kwon et al., 2019). Jelikož zvýšená sérová koncentrace 5-HT je spojená výskytem *diarei*, tlumení Trp hydroxylázy 1 snížilo symptomy spojené s IBS-D (Brown et al., 2011). Tyto závěry potvrzuje také meta-analytická studie, která rovněž sleduje zlepšení u IBS pacientů, kteří netrpí *obstipací* (Andresen et al., 2008).

5.2.2 Kynureninová dráha

Metabolity zahrnuté do kynureninové dráhy jsou kynureninové a chinolinové kyseliny. Jejich vzájemný poměr v plazmě člověka se zdá být významným biomarkerem při diagnóze psychiatrických poruch, resp. deprese (Liu et al., 2018). Závěry studie Liu et al., souhlasí, že MDD pacienti mají abnormální koncentrace Trp metabolitů, avšak nedochází k závěru, že hlavním činitelem je chinolinová kyselina. Naopak Walker et al., si všímá neurotoxické aktivity chinolinové kyseliny, která se váže na NMDA receptor. Kynureninová kyselina je na druhou stranu antagonistou NMDA receptoru a vykazuje neuroprotektivní funkci (Liu et al., 2018; Walker et al., 2013).

Zánětlivé cytokiny IFN- γ a TNF- α hrají důležitou úlohu ve stimulaci tryptofan degradujících enzymůIDO a TDO (O'Connor et al., 2009). IFN- γ má schopnost modulace Trp metabolické dráhy směrem k tvorbě KYN, který je substrátem dalším metabolitům s potencionálem působit na nervová zakončení. Aktivace IDO a posunutí Trp dráhy ve směru k tvorbě KYN má za následek zhoršení kognitivních funkcí organismu (Zhou et al., 2019).

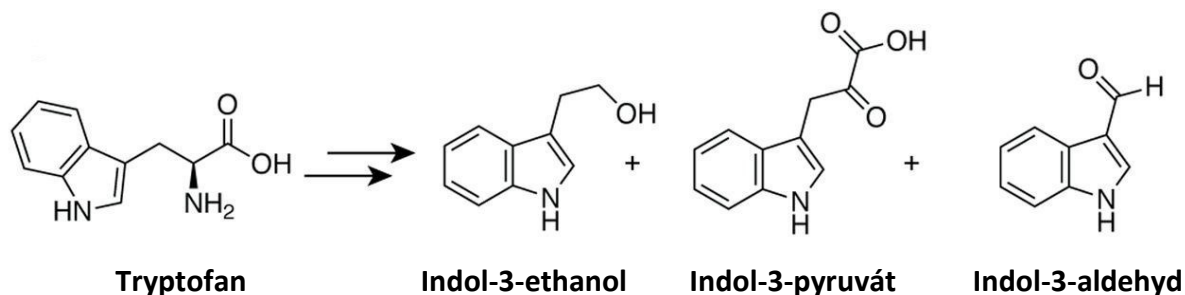
Connor et al., ve své práci sledovali, který studovaný cytokin má největší vliv na zvýšení aktivity enzymu IDO. Prozánětlivý cytokin IFN- γ způsobuje masivní zvýšení exprese enzymu IDO mikroglialními buňkami. Indukce IFN- γ spolu s TNF- α měla za následek součinné působení při zvýšení exprese enzymu IDO. Naopak samotný cytokin TNF- α změnu exprese IDO nezpůsobil (O'Connor et al., 2009).

Infekce patogenní bakterií *Mycobacterium bovis* u zvířecích modelů vyvolala imunitní reakci a vznik chronického imunologického zánětu. Bakterie je rozpoznána PAMP receptory TLR2 a TLR4, které vyvolají produkci prozánětlivých cytokinů, mezi nimi IFN- γ , TNF- α a IL-1 β . Jejich zvýšená koncentrace v krvi přetrvává několik týdnů. Chronický imunologický stav pozitivně koreluje s vyšší aktivitou IDO (v játrech a mozku) a s projevy depresivního chování u zvířecích modelů (Moreau et al., 2008; O'Connor et al., 2009).

5.2.3 Indolová dráha

Dalšími metabolity střevní mikrobioty, resp. *Clostridium sporogenes* a *Lactobacillus reuteri* (Cervantes-Barragan et al., 2017) vznikajícími rozkladem Trp, jsou látky indol-3-ethanol, indol-3-pyruvát a indol-3-aldehyd (Obrázek 4), které mají schopnost pozitivně modulovat GALT a zároveň prospěšně působí na TJ střevní bariéry. Jejich funkce byla studována *in vivo* v myším modelu střevního zánětu. Mimo protizánětlivý účinek vyvolaný modulací TNF- α a NF- κ B signální dráhy pomocí inhibice exprese TNFR1 receptoru, došlo působením těchto látek k potlačení aktivace myosinu IIA a erzinu (Scott et al., 2020).

Další indolovou látkou s imunomodulační aktivitou je kyselina indol-3-mléčná, která nepřímo reguluje činnost CD4⁺ TC aktivací Ahr (Cervantes-Barragan et al., 2017). Ahr je zapojen do spuštění imunitní odpovědi a nepřímé sekrece cytokinů. Jeho role v patofyziologii zaleží na způsobu jeho aktivace. Produkce mikrobiálních Ahr ligandů snižuje riziko vzniku metabolických poruch, které mohou vyústit v propuknutí IBS (Natividad et al., 2018).



Obrázek 4 Trp a jeho indolové metabolity vznikající v GIT rozložením střevní mikrobiotou. Převzato a upraveno ze Scott et al., 2020.

5.3 Sekundární žlučové kyseliny

FXR je nukleární BA receptor exprimovaný převážně v játrech a ve střevech. Jeho dysfunkce vyvolává ve střevním prostoru imunologický zánět a je spojována s propuknutím IBD. Cílení na obnovu správné funkce FXR se může stát potencionálně úspěšnou léčbou IBD (Wilson et al., 2020). Aktivace FXR hraje významnou roli v homeostázi dalších látek, jakými jsou jaterní glukóza nebo inzulín. Modulace střevní mikrobioty např. ATB ukázala změny v signalizaci FXR, a proto se domníváme, že komenzální střevní mikroorganismy jsou schopny nepřímo modulovat metabolismus BA (Pathak et al., 2018).

Protizánětlivá reakce byla pozorována u BA, kdy docházelo k zachování normální hladiny ROR γ ⁺ Treg. Udržování tohoto stavu docházelo přes receptory vitamínu D. Snížením obsahu BA ve stravě u myších modelů nevedlo přímo ke vzniku zánětu, ale došlo ke snížení množství ROR γ ⁺ Treg (Song et al., 2020).

U pacientů trpících IBS-D je sledováno zvýšení množství BA o 40 % v porovnání se zdravou populací (Kamp et al., 2021). Naproti tomu u podtypu IBS-C je popsán úbytek koncentrace BA a také je spojován s nižší průchodností střev (Vijayvargiya et al., 2018). Vyšetření hladiny BA u pacientů trpících IBS by se mohl stát spolehlivým biomarkerem, který by rozdělil pacienty do IBS podskupin podle typu převládajících obtíží (Vijayvargiya et al., 2019).

6 Vnější vlivy působící na střevní mikrobiotu

V dřívější kapitole (Kapitola 4) jsme definovali některé faktory ovlivňující složení a strukturu střevní mikrobioty. Následující oddíl se zaměří na tři důležité složky, kterými my sami ovlivňujeme naše komenzální mikroorganismy. Zařazení probiotik do našeho jídelníčku je spjato s naší vlastní životosprávou, naopak podávání ATB nebo ATD souvisí s diagnostikovaným onemocněním a je předepisováno a konzultováno odborníky.

6.1 Antibiotika

ATB patří mezi jedny z nejvýznamnějších farmaceutických látek, zasahujících do fyziologie organismu, jejich použití v léčbě pacienta by však mělo být dobře uváženo odborníky (Durkin et al., 2018). Vedlejším účinkem ATB léčby je významné snížení diverzity a počtu komenzální střevní mikrobioty, toho využívají především oportunní patogenní mikroorganismy, které začnou kolonizovat uvolněný prostor (Morgan et al., 2012). Vystavení organismu opakované ATB modulační aktivitě střevní mikrobioty zvyšuje předpoklady propuknutí Crohnovy choroby, která je často diagnostikována v komorbiditě s IBS, zvláště u pacientů s genetickými predispozicemi (Yoon et al., 2018).

Ciprofloxamin patří mezi ATB, u kterých byly sledovány vedlejší efekty, vedoucí k ustanovení dysbiózy GIT a poškození střevní bariéry. Podání ciprofloxaminu *in vivo* v myším modelu spustila zánětlivou signalizaci v GIT zvýšením koncentrace pro zánětlivého cytokinu IL-1 β . Dále došlo k rozrušení střevní bariéry narušením TJ, resp. okcludinu a ZO-1 a k poklesu diverzity střevní mikrobioty, jejímž výsledkem byl úbytek indolových sloučenin (Zhu et al., 2020).

U ciprofloxaminu byly také popsány pozitivní imunomodulační aktivity *in vitro* na střevní buněčné kultuře. Při pokusu došlo k inhibici a redukci mRNA genu pro iNOS, jejíž expresi indukovaly prozánětlivé cytokiny (Kolios et al., 2006). Studie Lahat et al., si pro své *in vivo* experimenty rovněž zvolila ciprofloxamin, kde pozorovala protizánětlivé účinky v TNBS myším modelu. Bylo prokázáno, že toto ATB signifikantně snižuje koncentrace prozánětlivých cytokinů IL-1 β , IL-8 a TNF- α . Autoři se domnívají, že antibakteriální účinky ciprofloxamin neměly vliv na ustanovení protizánětlivého prostředí, a že toto ATB má přímé imunomodulační schopnosti (Lahat et al., 2007).

Na základě několika studií ciprofloxamin vykazoval pozitivní i negativní imunomodulační schopnosti. V experimentech docházelo k inhibici imunologického zánětu, resp. k jeho rozvoji (Kolios et al., 2006; Lahat et al., 2007; Zhu et al., 2020).

Experiment Guida et al., zkoumal chování u myších modelů se zaměřením na změny hipokampu po působení ATB a následném užívání probiotika. Po dvou týdnech, kdy bylo podáváno ATB, došlo u myši ke změnám chování, které bylo pozorováno v souvislosti s fyziologickými změnami hipokampálních

buněk. Po zahájení terapie probiotikem obsahující *L. casei* došlo k obnovení normální funkce GIT a zlepšení kognitivních funkcí (Guida et al., 2018).

Při experimentu *in vitro* buněčná kultura Caco-2 inkubována s IL-1 β začala produkovat chemokiny IL-8 lákající imunitní buňky vyvolat zánětlivou reakci. Přidáním minocyklinu došlo ke snížení koncentrace IL-8, aniž by došlo k poškození buněčné kultury. Stejně výsledky byly pozorovány, když buněčná kultura byla vystavena působení LPS. Při experimentu *in vivo* byl minocyklin po sedm dnů podáván v myším modelu TNBS. Minocyklin zlepšil kondici střevní bariéry snížením koncentrace TNF- α , IL-1 β , IL-17 a inhiboval produkci iNOS. Studie také pracovala s ATB tetracyklin, který však nedosahoval signifikantních protizánětlivých účinků (Garrido-Mesa et al., 2011).

Vliv minocyklinu byl zkoumán také v přímé souvislosti s depresemi. U CMS myších modelů byla zahájena čtyřtýdenní léčba minocyklinem. Došlo k signifikantnímu imunomodulačnímu účinku snížením koncentrace pro zánětlivých cytokinů IL-1 β , IL-6 a TNF- α v hipokampu. V GIT došlo ke stabilizaci funkce TJ a k modifikaci složení střevní mikrobioty. Analýza před zahájením léčby CMS myši ukázala vyšší zastoupení *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Helicobacter*, *Alloprevotella* a *Erysipelatoclostridium*, kdy na konci experimentu došlo k jejich redukci. Minocyklin v *in vivo* experimentu ukázal antidepresivní účinek, díky své imunomodulační aktivitě a schopnosti zasahovat do složení střevní mikrobioty (Yang et al., 2020).

Obdobně designovaný *in vivo* experiment provedl Fiorucci et al., kde byla sledována imunomodulace Th1 zánětlivé odpovědi u TNBS myších modelů. Po indukci ATB riflaximin došlo k utlumení zánětu v tlustém střevě díky snížení koncentrace IL-2, IL-12, IFN- γ a TNF- α a došlo k rychlejšímu hojení poškozené tkáně (Fiorucci et al., 2002). Pozdější *in vitro* výzkum potvrdil roli riflaximinu jako funkčního antagonistu TNF- α , který nepřímo inhibuje aktivitu NF- κ B (Sartor, 2016).

Dětská střevní mikrobiota je citlivější na vnější zásahy, jakou může být léčba ATB (Koenig et al., 2011). Podávání ATB v kojeneckém věku významně zvyšuje možnost budoucího propuknutí IBS a opětovná podávání ATB je považováno za přitěžující faktor. Toto riziko se snižuje s rostoucím věkem dítěte (Hviid et al., 2011). Dětské pacienti s diagnostikovaným IBS v 58 % prodělali ATB léčbu do jednoho roku života a v 75 % případech byla tato diagnóza doprovázena Crohnovou chorobou (Shaw et al., 2010). Rozsáhlá kohortová studie Kronman et al., hledala spojitost mezi přítomností IBS a léčbou ATB v dětském věku. Čím dříve je dítě vystaveno podání ATB, tím více riskujeme incidenci IBS v pozdějším věku. Data zároveň potvrdila, že opakovaná léčba ATB riziko propuknutí IBS zvyšuje (Tabulka 2) (Kronman et al., 2012).

věk ATB expozice	rizikový poměr	počet ATB léčby	rizikový poměr
<1	5,51	1-2	3,33
1-5	2,62	>2	4,77
5-15	1,52		

Tabulka 2 Přehledová tabulka sumarizující závěry meta-analytické studie Kronman et al., zabývající se incidencí IBS u dětí v souvislosti s podáváním ATB. U dětí do jednoho roku roste nebezpečí propuknutí IBS v pozdějším věku. Převzato z Kronman et al., 2012.

Rozdílné působení tzv. širokospektrálních ATB na funkci střevní bariéry a na iniciaci imunitní odpovědi, by se dalo vysvětlit způsobem modulace střevní mikrobioty. Pokud bychom zacílili ATB léčbu tzv. ATB s úzkým spektrem proti určité skupině bakterií, které jsou spřaženy do patofyziologie střevního prostoru, ATB by se tak stala šetrnější terapií. (Rizzatti et al., 2018). Již teď dochází k vývoji nových selektivních ATB zaměřených např. pouze proti gram negativním bakteriím (Imai et al., 2019).

6.2 Antidepresiva

ATD patří mezi léčiva s mnoha vedlejšími účinky na lidský organismus. Nedávné studie ukazují negativní vliv těchto léčiv na střevní komenzální mikroorganismy, nevyjímaje dominantních skupin tvořící normální střevní mikrobiotu. Je tedy nutné definovat, jestli je antimikrobiální působení potřebnou vlastností ATD, či se jedná o nežádoucí vedlejší efekt (Ait Chait et al., 2020).

Bakteriocidní působení ATD se zdá být v některých případech selektivní, jelikož dochází k eliminaci na základě Gramova dělení. Látky fluoxetin, paroxetin a setralin působí toxicky na gram pozitivní bakterie (Ayaz et al., 2015). Antimikrobiální účinky ATD jsou účinné také vůči mikroorganismům, které se staly rezistentní k ATB. Navíc současné podávání ATB a ATD v některých případech podporuje efektivitu ATB (Foletto et al., 2021; Karine de Sousa et al., 2018). Antimikrobiální funkce některých ATD se přisuzuje jejich chemické struktuře, kde například rozhoduje poskládání benzenových jader (Mandal et al., 2010).

Mechanismus, jakým ATD působí proti mikroorganismům, se liší od ATB, a proto podání ATD popř. ATB a ATD může účinkovat lépe právě proti rezistentním mikroorganismům. Strategií, jakými se bakterie brání působení ATB, je hned několik:

- a) inaktivace ATB pomocí štěpících enzymů
- b) konformační modifikace vazebného místa ATB na bakteriální buňce
- c) snížení propustnosti buněčné membrány pro ATB
- d) syntéza membránových eflux pump, které čerpají ATB ven z intracelulárního prostoru bakterie

Mezi inhibitory bakteriálních eflux pump patří fluoxetin, paroxetin a setralin, které řadíme mezi SSRI. Izoniazid a iproniazid náleží do kategorie MAOI se schopnosti blokovat syntézu buněčné stěny bakterie.

Posledním typem ATD jsou tzv. TCA – amitriptylin, imipramin, desipramin, maprotilin, která negativně ovlivňují bakteriální metabolismus narušením správného fungování plazmidu (Macedo et al., 2017).

Foletto et al., sledovali působení ciprofloxacinu (ATB) s fluoxetinem a paroxetinem (oba ATD), kde došlo k efektivnější antimikrobiální odpovědi. Ve výsledku ATD zvýšila účinnost ciprofloxacinu proti rezistentním bakteriím osmkrát (Foletto et al., 2021).

Samotný fluoxetin účinně působí proti rezistentním bakteriím *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Spolu s erythromycinem anebo gentamycinem (oba ATB) zvyšoval antibakteriální účinky těchto látek. Při současném použití ATB a ATD nedochází vždy ke zlepšení efektivity léčiv. Fluoxetin má antagonistický efekt na působení tetracyklinu (ATB), naopak na účinnost norfloxacinu a imipenu (oba ATB) vliv nemá (Karine de Sousa et al., 2018). V této souvislosti je zajímavé zjištění, že fluoxetin je rovněž schopný podporovat rezistenci bakterií vůči ATB. Dlouhodobé působení fluoxetinu právě na *Escherichia coli* podpořilo tvorbu intracelulárních ROS, které zvýšily mutační rychlost bakterie. Výsledkem bylo posílení rezistence skrze expresi ATB selektivních efluxových pump (Jin et al., 2018).

Podávání ATD může ovlivňovat nejenom samotné složení střevní mikrobioty, ale také biochemické dráhy probíhající v GIT. Účinky paroxetinu ukazují, že modulace střevní mikrobioty má za následek změnu metabolismu BA. Jak již bylo zmíněno (Podkapitola 5.3), změny koncentrace BA ve střevním prostoru jsou asociovány s patofyziologií střev. Proto je nutné mít na paměti závažnost vedlejších účinků, která se pojí s léčbou pomocí ATD (Dethloff et al., 2020).

Významné antibakteriální působení vykazuje amitriptylin hydrochlorid a TCA, nehledě na rozdělení dle Grama. Nejvýznamnější negativní vliv je pozorován u kmenů bakterií *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Vibrio cholerae*, *Micrococcus spp.*, *Lactobacillus sporogenes* a *Citrobacter spp.* Dále se ukazuje, že amitriptylin hydrochlorid funguje efektivně proti některým fungálním mikroorganismům jako např. *Candida albicans* (Mandal et al., 2010).

6.3 Probiotika

Probiotikum je dle WHO definováno jako živý organismus, který když je podáván ve vhodném množství svému hostiteli, má na něho nepochybně dobrý vliv (“FAO/WHO: Evaluation of health and nutritional properties... - Google Scholar,” n.d.). Vysoká diverzita bakterií rodů *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* ve střevní mikrobiotě vykazuje příznivý vliv na psychiku u zdravých jedinců (Messaoudi et al., 2011), naopak nižší zastoupení těchto prospěšných kmenů bakterií bylo sledováno u pacientů s diagnostikovaným MDD (Aizawa et al., 2016).

U skupiny 55 zdravých osob byly sledovány změny na škálách psychiatrických dotazníků a měřeno množství kortizolu v moči. Dobrovolníci byli rozděleni na dvě skupiny, kdy 26 osob užívalo komerčně

dostupné probiotikum, Probio'Stick® obsahující bakteriální kultury *B. longum* R0175 a *L. helveticus* R0052 a 29 osob konzumovalo placebo složené z xylitolu, maltodextrinu a kyseliny jablečné. Studie trvala 30 dnů, kdy dobrovolníci užívali tablety ráno během nebo po snídani. Výsledky dotazníkového šetření zjistily mírné zlepšení úzkosti. Rozdíly koncentrace kortizolu v moči mezi skupinami nebyly signifikantní (Messaoudi et al., 2011).

Účinky *B. longum* NCC3001 byly sledovány u pacientů s IBS v kombinaci s diagnostikovanou lehkou formou deprese a úzkosti. Skupina 44 osob byla rozdělena na polovinu, kdy první skupina dostávala probiotikum obsahující *B. longum* NCC3001 rozpuštěné v ohřátém mléce, zatímco zbytek dostával placebo v podobě maltodextrinu. Po 6 týdnech 14 osob ze skupiny konzumující probiotikum vykazovala snížení deprese na škále HADS⁶ o dva a více bodů a došlo k průměrnému zvýšení skóre na škále QoL⁶. Zlepšení v těchto parametrech studie spojuje se změnami mozkové aktivity, resp. snížení reaktivity na negativní podněty amygdalou a limbickým systémem. Na druhou stranu nebylo prokázáno zlepšení IBS, psychiatrických hodnocení, anebo signifikantní rozdíly v koncentracích sérových zánětlivých markerů (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, aj) (Pinto-Sanchez et al., 2017).

Studie vedená Akkasheh et al., se zaměřila na vliv probiotika u pacientů s diagnostikovaným MDD, kde sledovala několik parametrů – BDI⁶ skóre, metabolismus insulinu, lipidový profil, biomarkery zánětu a oxidativního stresu. Klinická studie trvala 8 týdnů a zúčastnilo se jí 40 MDD pacientů ve věku 20–55 let. Polovina osob dostávala kapsle obsahující probiotickou kulturu *L. acidophilus*, *L. casei* a *B. longum* a druhá polovina užívala placebo obsahující škrob. Skupina užívající probiotikum vykazovala signifikantní zlepšení na škále BDI a snížení hladiny sérového inzulínu společně se snížením oxidativního stresu. Vědecký tým konstatuje zlepšení symptomů deprese u MDD pacientů, avšak dodává, že tyto závěry by měly být ověřeny na studiích s vyšší časovou dotací a na větším počtu osob (Akkasheh et al., 2016).

Další klinický výzkum se zaměřil na vliv *L. rhamnosus* na projevy deprese a úzkosti u těhotných žen, které byly dále sledovány v období šestinedělí. U žen, které užívaly probiotikum, byly pozorovány nižší projevy depresivních a úzkostných stavů. Tyto závěry korelují s výsledky nejméně dvou dalších klinických studií, které sledují vliv probiotik na psychické rozpoložení sledovaných osob (Slykerman et al., 2017).

Chong et al., provedl studii, zkoumající vliv probiotika obsahující *L. plantarum* na signální dráhy GBA a konstatovali jeho schopnost snižovat množství plazmatického kortizolu a prozánětlivých cytokinů IFN- γ a TNF- α . Dále u skupiny užívající placebo došlo k posílení serotoninové dráhy a ke stabilizaci dopaminové dráhy (Chong et al., 2019).

⁶ Typy sebehodnotících dotazníků používané v psychiatrické praxi: HADS (z ang. Hospital Anxiety and Depression Scale), QoL (z ang. Quality of Life) a BDI (z ang. Beck Depression Inventory).

Studie vedená Chahwan et al., provedla testování na skupině 71 lidí, která byla rozdělena na dvě skupiny. Jedna skupina konzumovala komerčně dostupné probiotikum Ecologic® Barrier naopak zbytek dobrovolníků užívalo placebo obsahující maltodextrin. Výsledky studie neukázaly významné změny parametrech měřící deprese a úzkost, ale ukázal na zlepšení kognitivních funkcí u probiotické skupiny (Chahwan et al., 2019).

Na základě několika provedených studií soudíme, že různé druhy bakterií rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* mají potenciál ovlivňovat různé chorobné stavy (Lammers et al., 2003). Některé studie přepokládají možný podpůrný terapeutický význam léčby deprese a úzkosti u mírného průběhu onemocnění (Chahwan et al., 2019), jiné naopak nenašly významný vliv probiotik na sledované parametry (zánětlivé biomarkery, IBS aj.) související s projevy těchto nemocí (Pinto-Sanchez et al., 2017; Romijn et al., 2017). Obecně je však konzumace probiotik považována za prospěšnou pro lidské zdraví (Nishihira et al., 2014).

7 Celkový vliv složení střevní mikrobioty na vybraná onemocnění

V předešlých kapitolách jsme se snažili shrnout aktuální poznatky z fyziologie GIT, resp. tlustého střeva. Toto rozsáhlé téma jsme studovali z několika úhlů. Rozebrali jsme patofyziologii střevní bariéry, definovali si osu střevo-mozek a její roli při dysbióze v GIT, pokračovali na složení střevní mikrobioty a nakonec jsme sumarizovali nejnovější výzkumy zabývající se vnější modulací střevní mikrobioty. Tato kapitola je resumé aktuálních poznatků, které se zabírají vztahem mezi střevním mikrobiotou, IBS a neuropsychiatrickými onemocněními, resp. depresí a úzkostí.

7.1 Syndrom dráždivého tračníku

IBS je funkční onemocnění nižšího GIT, pro něhož jsou typické tyto symptomy: bolesti v oblasti břicha, střevní diskomfort – přetrvávající *diarea, obstipace, flatulence*. Patofyziologie IBS je multifaktoriální a velice komplexní, na vzniku onemocnění se podílí biologické i psychosociální faktory. Na základě současných poznatků můžeme významně snížit možnost propuknutí nemoci díky prevenci např. správnou životosprávou – vyvážená strava, vyhýbání se nadměrnému stresu.

IBS dále rozdělujeme na 3 podtypy, které jsou charakteristické dominantními symptomy, ale také komorbiditami a příčinami vzniku. Podtyp IBS-C je charakteristický přetrvávající obstipací, IBS-D naopak diareou. Poslední podtyp IBS-M je typický pro střídání obou symptomů IBS-C/D (Muscatello et al., 2010). IBS je doprovázen různými komorbiditami, které se objevují hlavně v intervalu 1 roku, během něhož je IBS diagnostikován. Nejvýznamnější komorbidity, které byly u IBS pacientů sledovány, jsou psychosociální obtíže⁷ a urogenitální infekce (Clevers et al., 2018). Meta-analytická studie Zamani et al., statisticky vyšetřila závěry sedmi desítek vědeckých článků, které se zabývaly incidencí deprese a úzkosti u IBS pacientů (Tabulka 3). Na základě těchto dat více než čtvrtina IBS pacientů trpí depresí nebo úzkostí (Zamani et al., 2019).

Na základě dosavadních poznatků můžeme stanovit dva hypotetické modely komorbidity IBS a neuropsychiatrických onemocnění, kde prostředníkem je nerovnováha v GIT. Top-down model předpokládá působení neuropsychiatrických onemocnění, resp. deprese a úzkosti na vznik IBS. Naopak bottom-up model vidí vznik neuropsychiatrických onemocnění jako sekundární odpověď na narušení homeostázy v GIT (Banerjee et al., 2017). Oba modely tak podporují výsledky studií, které odhalily významné rozdíly v zastoupení a diverzitě mikroorganismů mezi nemocnými osobami a zdravou populací.

⁷Studie Clevers et al., je v kategorii „Psychosociální zdravotní problémy“ zařazeno celkem 12 diagnóz – pocit úzkosti, akutní stresová reakce, pocit deprese, spánkové poruchy, úzkostné poruchy, partnerské problémy, aj. (Clevers et al., 2018).

diagnóza ⁸		počet článků	podíl nemocných osob (%)	celkový počet osob
deprese	symptomy	47	28,8	22 842
	poruchy	19	23,3	407 967
úzkost	symptomy	43	39,1	16 572
	poruchy	20	23,0	375 534

Tabulka 3 Shrnutí šetření meta-analýzy Zamani et al., zabývající incidencí neuropsychiatrických symptomů a poruch u IBS pacientů Převzato ze Zamani et al., 2019.

Komplexní vyšetření IBS pacienta s velkou pravděpodobností odhalí komorbidní onemocnění, jejichž cílená doprovodná léčba má potenciál zefektivnit a urychlit celkovou terapii IBS (Banerjee et al., 2017; Clevers et al., 2018).

7.2 Deprese

Na základě nedávných výzkumů můžeme spojovat depresi se vznikem nerovnováhy střevní mikrobioty. Patofyziologii způsobuje změna složení komenzálních mikroorganismů nebo snížení jejich diverzity. Na základě výsledků experimentu Kelly et al., dokážeme rozlišit „nemocnou“ mikrobiotu od kontrolních skupin na základě profilu mikroorganismů (Kelly et al., 2016).

Rozdílné fyziologické abnormality jsou pozorovány u dvou typů deprese. U melancholické deprese dochází ke zvýšené aktivitě HPAA, která je definována vyšší sekrecí kortizolu. Naopak atypická deprese je spojena se vznikem imunitního zánětu a metabolickými poruchami (Lamers et al., 2013). Dle Lamers et al., dochází ke zvýšení hladiny zánětlivých cytokinů IL-6 a TNF- α především u atypické deprese v porovnání s melancholickou depresí (Lamers et al., 2013). Tyto závěry se neshodují se studií Karlovič et al., která nepozoruje změny v hladinách výše zmíněných cytokinů, ale naopak sleduje vyšší koncentraci jiného markeru zánětu: c-reaktivního proteinu u atypické deprese (Karlovič et al., 2012). Stejně tak nesouhlasí výsledky výzkumu Yoon et al., které ukazují na zvýšení hladiny IL-2 a snížení koncentrace IL-4 u atypické deprese. Množství IL-6 a TNF- α se v porovnání s kontrolní skupinou neliší (Yoon et al., 2012). Abnormální aktivita HPAA a zvýšené hladiny kortizolu a ACTH jsou pozorovány napříč jednotlivými subtypy deprese. Významně rozdílné hodnoty pozorujeme mezi věkově rozdílnými skupinami pacientů (Stetler and Miller, 2011).

⁸Psychiatrická praxe rozlišuje mezi (depresivními/úzkostnými) symptomy a poruchami následující: symptomy jsou klasifikovány na základě psychiatrického vyšetření používající kritéria stanovená manuály pro vyhodnocení mentálních onemocnění, poruchy jsou hodnoceny jako závažnější a přímo souvisejí se zhoršenou kvalitou života (Stapersma et al., 2018; Zamani et al., 2019).

Dále depresi charakterizuje vybočení z rovnováhy specifických biochemických drah. Vychýlení kynureninové metabolické dráhy se objevuje jako komorbidita s depresí. U deprese pozorujeme zvýšení poměru KYN ku Trp (Kelly et al., 2016).

7.3 Úzkost

Spojení nerovnováhy střevní mikrobioty s modulací nervových funkcí se také týká úzkostného chování. U gnotobiotických zvířecích modelů pozorujeme zvýšení přítomnosti úzkostného chování při současném působení vnějšího stresoru. Dochází k hyperaktivitě HPA, která je charakteristická zvýšením koncentrace sérového kortikosteronu a zvýšením exprese specifického hipokampálního CRF genu. Úzkostný stav se dále projevuje snížením sociálního chování a ztrátou motivace prozkoumávat nové otevřené prostředí (Crumevolle-Arias et al., 2014).

Významnou roli hraje správné fungování střevní mikrobioty v raném věku. Pokud dochází v tomto období k narušení rovnováhy, máme větší predispozice ke vzniku úzkostného chování. Absence střevní mikrobioty způsobuje změny v expresi monoaminových neurotransmiterů. Tyto změny pozorované na gnotobiotických zvířecích modelech nejsou opraveny pouhou kolonizací komenzálními mikroorganismy v pozdějším věku (Pan et al., 2019).

K zmírnění úzkostného chování pomáhají probiotické skupiny bakterií. *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* patří mezi nejstudovanější rod bakterií s pozitivními imunomodulačními účinky, které se ve výsledku projevují zmírněním úzkostných stavů (Jang et al., 2019). Podpůrná terapie doplňky stravy se v souvislosti s úzkostí studuje v komorbiditě s depresemi, všímáme si úzké patofyziologické provázanosti obou chorob (Burokas et al., 2017).

8 Závěr

Cílem této práce bylo sumarizovat aktuální poznatky vlivu střevní mikrobioty na projevy deprese a úzkosti. Toto rozsáhlé téma se nachází na pomezí biologických věd a medicíny, kde zabíhá od mikrobiologie a imunologie k psychiatrii a neurálním vědám. V předchozích kapitolách jsme se snažili nahlížet na tento problém z pohledu všech zmíněných vědních oborů.

Popsali jsme fungování střevní bariéry na molekulární úrovni a faktory, které negativně působí na její kondici. Aktivace imunitní odpovědi přímo souvisí se zvýšením propustnosti střevní bariéry. Imunitní systém hraje v této problematice významnou roli, a proto bychom mohli uvažovat o imunoterapii jako o potenciálním směru léčby zvýšené propustnosti střevní bariéry.

Všimli jsme si snahy některých vědeckých týmů ustanovit tzv. sdílenou střevní mikrobiotu, díky které bychom definovali normální, resp. zdravé složení střevních mikroorganismů. Tato snaha se však neseťká s jednomyslným souhlasem. Naopak máme k dispozici závěry, že komenzální mikroorganismy tvoří komplexní dynamické populace neustále se měnící v čase. Tento závěr nám napovídá, že střevní mikrobiota je unikátním rysem každého jedince a ztěžuje tak vize léčby pacientů modulováním „nemocné“ střevní mikrobioty směrem k uniformní zdravé střevní mikrobiotě.

V případě stanovení mikroorganismu či skupiny mikroorganismů, které u pacienta způsobují dlouhodobou imunitní odpověď doprovázenou vznikem zánětu, můžeme uvažovat o antibiotické léčbě jako prostředku možné terapie. Překvapivým zjištěním je antimikrobiální efekt antidepresiv na střevní mikrobiotu, či dokonce zesilující účinek na antibiotika. Z tohoto důvodu by bylo žádoucí, zjistit přesný vliv antidepresiv na komenzální střevní mikroorganismy. Probiotika jsou obecně vnímána jako pozitivní součást našeho jídelníčku. Ne náhodou se tedy stala předmětem výzkumu v souvislosti s ustanovením rovnováhy a udržováním homeostázy střevní mikrobioty. Ačkoliv jsme schopni definovat bakteriální kmeny s pozitivní imunomodulační a neurologickou aktivitou, závěry některých studií nedošly k signifikantním výsledkům či jsou k roli probiotik zatím skeptické.

Společným jmenovatelem snad všech citovaných výzkumů a rešerší je syndromu dráždivého tračníku. Právě zvýšená propustnost střevní bariéry a aktivace chronické imunitní odpovědi vyvolaná právě dysbiózou střevní mikrobioty, může dále postupovat a ovlivňovat neurální funkce.

Výzkum snažící se pochopit tak komplexní systém, jakým je živý organismus, vyžaduje obrovskou míru trpělivosti a odhodlání, jelikož do výsledků pozorování promlouvá hned několik proměnných. Nejinak tomu bylo při zpracování představených výzkumů. Sami autoři často přiznávají, že průběh jejich zkoumání ovlivňovaly limitující faktory, ať už se jedná o nedostatečně velkou kohortu či délku výzkumu. Nezdědka jsme se také setkali s protichůdnými závěry a názory na tuto problematiku. V závěru však existuje shoda, že je všeobecně prospěšné dále studovat lidskou mikrobiotu a aplikovat získané poznatky v praxi, což dokazuje zřízení několika vědeckých projektů zabývajících se touto problematikou.

9 Seznam použité literatury

Sekundární citace jsou označeny symbolem hvězdičky (*).

- Ait Chait, Y., Mottawea, W., Tompkins, T.A., Hammami, R., 2020. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Sci. Rep.* 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>
- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., Kunugi, H., 2016. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 202, 254–257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M.R., Asemi, Z., Esmailzadeh, A., 2016. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 32, 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Al-Sadi, R., Guo, S., Ye, D., Rawat, M., Ma, T.Y., 2016. TNF- α Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- α Axis Activation of the Canonical NF- κ B Pathway. *Am. J. Pathol.* 186, 1151–1165. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.016>
- Ando, T., Brown, R.F., Berg, R.D., Dunn, A.J., 2000. Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279, R2164–R2172. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.6.R2164>
- Andresen, V., Montori, V.M., Keller, J., West, C.P., Layer, P., Camilleri, M., 2008. Effects of 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Type 3 Antagonists on Symptom Relief and Constipation in Nonconstipated Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 545–555. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.015>
- * Arrieta, M.-C., Stiemsma, L.T., Amenyogbe, N., Brown, E.M., Finlay, B., 2014. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front. Immunol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
- Ayaz, M., Subhan, F., Ahmed, J., Khan, A., Ullah, F., Ullah, I., Ali, G., Syed, N.-H., Hussain, S., 2015. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. *J. Biol. Res.-Thessalon.* 22, 4. <https://doi.org/10.1186/s40709-015-0028-1>
- Bajer, L., Kverka, M., Kostovcik, M., Macinga, P., Dvorak, J., Stehlikova, Z., Brezina, J., Wohl, P., Spicak, J., Drastich, P., 2017. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 23, 4548–4558. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4548>
- Banerjee, A., Sarkhel, S., Sarkar, R., Dhali, G.K., 2017. Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. *Indian J. Psychol. Med.* 39, 741–745. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_46_17
- Bellono, N.W., Bayrer, J.R., Leitch, D.B., Castro, J., Zhang, C., O'Donnell, T.A., Brierley, S.M., Ingraham, H.A., Julius, D., 2017. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* 170, 185–198.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>
- Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P., Vos, W.D., 2010. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLOS ONE* 5, e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>
- Bistoletti, M., Caputi, V., Baranzini, N., Marchesi, N., Filpa, V., Marsilio, I., Cerantola, S., Terova, G., Baj, A., Grimaldi, A., Pascale, A., Frigo, G., Crema, F., Giron, M.C., Giaroni, C., 2019. Antibiotic treatment-induced dysbiosis differently affects BDNF and TrkB expression in the brain and in the gut of juvenile mice. *PLOS ONE* 14, e0212856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212856>
- Botschuijver, S., Roeselers, G., Levin, E., Jonkers, D.M., Welting, O., Heinsbroek, S.E.M., de Weerd, H.H., Boekhout, T., Fornai, M., Masclee, A.A., Schuren, F.H.J., de Jonge, W.J., Seppen, J., van den Wijngaard, R.M., 2017. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 153, 1026–1039. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.004>
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L.G., Kundu, P., Gulyas, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B.T., Diamond, B., Pettersson, S., 2014. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 263ra158–263ra158. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>

- Breyner, N.M., Michon, C., de Sousa, C.S., Vilas Boas, P.B., Chain, F., Azevedo, V.A., Langella, P., Chatel, J.M., 2017. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from *Faecalibacterium prausnitzii* Shows a Protective Effect on DNBS and DSS-Induced Colitis Model in Mice through Inhibition of NF- κ B Pathway. *Front. Microbiol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00114>
- Brown, P.M., Drossman, D.A., Wood, A.J.J., Cline, G.A., Frazier, K.S., Jackson, J.I., Bronner, J., Freiman, J., Zambrowicz, B., Sands, A., Gershon, M.D., 2011. The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 141, 507–516. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.05.005>
- Burokas, A., Arbolea, S., Moloney, R.D., Peterson, V.L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2017. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol. Psychiatry* 82, 472–487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
- Caporaso, J.G., Lauber, C.L., Costello, E.K., Berg-Lyons, D., Gonzalez, A., Stombaugh, J., Knights, D., Gajer, P., Ravel, J., Fierer, N., Gordon, J.I., Knight, R., 2011. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol.* 12, R50. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-5-r50>
- Cervantes-Barragan, L., Chai, J.N., Tianero, M.D., Di Luccia, B., Ahern, P.P., Merriman, J., Cortez, V.S., Caparon, M.G., Donia, M.S., Gilfillan, S., Cella, M., Gordon, J.I., Hsieh, C.-S., Colonna, M., 2017. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells. *Science* 357, 806–810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., van Hemert, S., Burke, C., Roberts, L., 2019. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* 253, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
- Chang, P.V., Hao, L., Offermanns, S., Medzhitov, R., 2014. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 2247–2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- Chen, T., Isomäki, P., Rimpiläinen, M., Toivanen, P., 1999. Human cytokine responses induced by Gram-positive cell walls of normal intestinal microbiota. *Clin. Exp. Immunol.* 118, 261–267. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.01047.x>
- Chong, H.X., Yusoff, N. a. A., Hor, Y.-Y., Lew, L.-C., Jaafar, M.H., Choi, S.-B., Yusoff, M.S.B., Wahid, N., Abdullah, M.F.I.L., Zakaria, N., Ong, K.-L., Park, Y.-H., Liong, M.-T., 2019. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef. Microbes* 10, 355–373. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
- Claesson, M.J., Cusack, S., O’Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J.R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., van Sinderen, D., O’Connor, M., Harnedy, N., O’Connor, K., Henry, C., O’Mahony, D., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Twomey, C., Hill, C., Ross, R.P., O’Toole, P.W., 2011. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 4586–4591. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107>
- Clevers, E., Vaes, B., Henrard, S., Goderis, G., Tack, J., Törblom, H., Simrén, M., Van Oudenhove, L., 2018. Health problems associated with irritable bowel syndrome: analysis of a primary care registry. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 47, 1349–1357. <https://doi.org/10.1111/apt.14612>
- Crumevolle-Arias, M., Jaglin, M., Bruneau, A., Vancassel, S., Cardona, A., Daugé, V., Naudon, L., Rabot, S., 2014. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 42, 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>
- Darzi, J., Frost, G.S., Robertson, M.D., 2011. Do SCFA have a role in appetite regulation? *Proc. Nutr. Soc.* 70, 119–128. <https://doi.org/10.1017/S0029665110004039>
- Dethloff, F., Vargas, F., Elijah, E., Quinn, R., Park, D.I., Herzog, D.P., Müller, M.B., Gentry, E.C., Knight, R., Gonzalez, A., Dorrestein, P.C., Turck, C.W., 2020. Paroxetine Administration Affects Microbiota and Bile Acid Levels in Mice. *Front. Psychiatry* 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00518>
- Durkin, M.J., Jafarzadeh, S.R., Hsueh, K., Sallah, Y.H., Munshi, K.D., Henderson, R.R., Fraser, V.J., 2018. Outpatient Antibiotic Prescription Trends in the United States: A National Cohort Study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 39, 584–589. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.26>

- Ehrlich, S.D., 2011. MetaHIT: The European Union Project on Metagenomics of the Human Intestinal Tract, in: Nelson, K.E. (Ed.), *Metagenomics of the Human Body*. Springer, New York, NY, pp. 307–316. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7089-3_15
- Engler, D.B., Leonardi, I., Hartung, M.L., Kyburz, A., Spath, S., Becher, B., Rogler, G., Müller, A., 2015. *Helicobacter pylori*-specific Protection Against Inflammatory Bowel Disease Requires the NLRP3 Inflammasome and IL-18. *Inflamm. Bowel Dis.* 21, 854–861. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000318>
- FAO/WHO: Evaluation of health and nutritional properties... - Google Scholar [WWW Document], n.d. URL https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Evaluation+of+health+and+nutritional+properties+of+powder+milk+and+live+lactic+acid+bacteria.&publication_year=2001& (accessed 5.3.21).
- Feng, Y., Wang, Y., Wang, P., Huang, Y., Wang, F., 2018. Short-Chain Fatty Acids Manifest Stimulative and Protective Effects on Intestinal Barrier Function Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Cell. Physiol. Biochem.* 49, 190–205. <https://doi.org/10.1159/000492853>
- Ferrier, L., Mazelin, L., Cenac, N., Desreumaux, P., Janin, A., Emilie, D., Colombel, J.-F., Garcia-Villar, R., Fioramonti, J., Bueno, L., 2003. Stress-induced disruption of colonic epithelial barrier: role of interferon- γ and myosin light chain kinase in mice. *Gastroenterology* 125, 795–804. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01057-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01057-6)
- Fiorucci, S., Distrutti, E., Mencarelli, A., Barbanti, M., Palazzini, E., Morelli, A., 2002. Inhibition of Intestinal Bacterial Translocation with Rifaximin Modulates Lamina propria Monocytic Cells Reactivity and Protects against Inflammation in a Rodent Model of Colitis. *Digestion* 66, 246–256. <https://doi.org/10.1159/000068362>
- Foletto, V.S., da Rosa, T.F., Serafin, M.B., Bottega, A., Franco, L.N., de Paula, B.R., Hörner, R., 2021. Repositioning of antidepressant drugs and synergistic effect with ciprofloxacin against multidrug-resistant bacteria. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 37, 53. <https://doi.org/10.1007/s11274-021-03016-3>
- Fuss, J., Abdallah, N.M.B.B., Hensley, F.W., Weber, K.-J., Hellweg, R., Gass, P., 2010. Deletion of Running-Induced Hippocampal Neurogenesis by Irradiation Prevents Development of an Anxious Phenotype in Mice. *PLOS ONE* 5, e12769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012769>
- Garrido-Mesa, N., Camuesco, D., Arribas, B., Comalada, M., Bailón, E., Cueto-Sola, M., Utrilla, P., Nieto, A., Zarzuelo, A., Rodriguez-Cabezas, M.E., Gálvez, J., 2011. The intestinal anti-inflammatory effect of minocycline in experimental colitis involves both its immunomodulatory and antimicrobial properties. *Pharmacol. Res.* 63, 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.12.011>
- Gayathri, R., Aruna, T., Malar, S., Shilpa, B., Dhanasekar, K.R., 2020. Efficacy of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 as an add-on therapy for irritable bowel syndrome. *Int. J. Colorectal Dis.* 35, 139–145. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03462-4>
- Geng, S., Yang, L., Cheng, F., Zhang, Z., Li, J., Liu, W., Li, Y., Chen, Y., Bao, Y., Chen, L., Fei, Z., Li, X., Hou, J., Lin, Y., Liu, Z., Zhang, S., Wang, Hengtao, Zhang, Q., Wang, Honggang, Wang, X., Zhang, J., 2020. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood–Brain Barriers. *Front. Microbiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03067>
- Goehler, L.E., Park, S.M., Opitz, N., Lyte, M., Gaykema, R.P.A., 2008. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain. Behav. Immun.* 22, 354–366. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009>
- Guida, F., Turco, F., Iannotta, M., De Gregorio, D., Palumbo, I., Sarnelli, G., Furiano, A., Napolitano, F., Boccella, S., Luongo, L., Mazzitelli, M., Usiello, A., De Filippis, F., Iannotti, F.A., Piscitelli, F., Ercolini, D., de Novellis, V., Di Marzo, V., Cuomo, R., Maione, S., 2018. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain. Behav. Immun.* 67, 230–245. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.09.001>
- Gurav, A., Sivaprakasam, S., Bhutia, Y.D., Boettger, T., Singh, N., Ganapathy, V., 2015. Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumor suppressor in colon that protects against colitis and colon cancer under low-fiber dietary conditions. *Biochem. J.* 469, 267–278. <https://doi.org/10.1042/BJ20150242>
- Haruwaka, K., Ikegami, A., Tachibana, Y., Ohno, N., Konishi, H., Hashimoto, A., Matsumoto, M., Kato, D., Ono, R., Kiyama, H., Moorhouse, A.J., Nabekura, J., Wake, H., 2019. Dual microglia effects on

- blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat. Commun.* 10, 5816. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13812-z>
- Hattori, M., Taylor, T.D., 2013. HMGJ (Japan), in: Nelson, K.E. (Ed.), *Encyclopedia of Metagenomics*. Springer, New York, NY, pp. 1–5. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6418-1_560-2
- He, W.-Q., Wang, J., Sheng, J.-Y., Zha, J.-M., Graham, W.V., Turner, J.R., 2020. Contributions of Myosin Light Chain Kinase to Regulation of Epithelial Paracellular Permeability and Mucosal Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 993. <https://doi.org/10.3390/ijms21030993>
- Huo, R., Zeng, B., Zeng, L., Cheng, K., Li, B., Luo, Y., Wang, H., Zhou, C., Fang, L., Li, W., Niu, R., Wei, H., Xie, P., 2017. Microbiota Modulate Anxiety-Like Behavior and Endocrine Abnormalities in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00489>
- Hviid, A., Svanstrom, H., Frisch, M., 2011. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 60, 49–54. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.219683>
- Imai, Y., Meyer, K.J., Iinishi, A., Favre-Godal, Q., Green, R., Manuse, S., Caboni, M., Mori, M., Niles, S., Ghiglieri, M., Honrao, C., Ma, X., Guo, J.J., Makriyannis, A., Linares-Otoya, L., Böhringer, N., Wuisan, Z.G., Kaur, H., Wu, R., Mateus, A., Typas, A., Savitski, M.M., Espinoza, J.L., O'Rourke, A., Nelson, K.E., Hiller, S., Noinaj, N., Schäberle, T.F., D'Onofrio, A., Lewis, K., 2019. A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens. *Nature* 576, 459–464. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1791-1>
- Jang, H.-M., Han, S.-K., Kim, J.-K., Oh, S.-J., Jang, H.-B., Kim, D.-H., 2019. *Lactobacillus sakei* Alleviates High-Fat-Diet-Induced Obesity and Anxiety in Mice by Inducing AMPK Activation and SIRT1 Expression and Inhibiting Gut Microbiota-Mediated NF- κ B Activation. *Mol. Nutr. Food Res.* 63, 1800978. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800978>
- Jin, M., Lu, J., Chen, Z., Nguyen, S.H., Mao, L., Li, J., Yuan, Z., Guo, J., 2018. Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in *Escherichia coli* via ROS-mediated mutagenesis. *Environ. Int.* 120, 421–430. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.046>
- Kaisar, M.M.M., Pelgrom, L., Ham, A., Yazdanbakhsh, M., Everts, B., 2017. Butyrate Conditions Human Dendritic Cells to Prime Type 1 Regulatory T Cells via both Histone Deacetylase Inhibition and G Protein-Coupled Receptor 109A Signaling. *Front. Immunol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01429>
- Kamp, K.J., Cain, K.C., Utleg, A., Burr, R.L., Raftery, D., Luna, R.A., Shulman, R.J., Heitkemper, M.M., 2021. Bile Acids and Microbiome Among Individuals With Irritable Bowel Syndrome and Healthy Volunteers. *Biol. Res. Nurs.* 23, 65–74. <https://doi.org/10.1177/1099800420941255>
- Karine de Sousa, A., Rocha, J.E., Gonçalves de Souza, T., Sampaio de Freitas, T., Ribeiro-Filho, J., Melo Coutinho, H.D., 2018. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. *Microb. Pathog.* 123, 368–371. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.040>
- Karlović, D., Serretti, A., Vrkčić, N., Martinac, M., Marčinko, D., 2012. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res.* 198, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.007>
- * Katzman, M.A., Logan, A.C., 2017. Quo Vadis, Probiotics? Human Research Supports Further Study of Beneficial Microbes in Mental Health. *EBioMedicine* 24, 14–15. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.019>
- Kelly, J.R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G., 2016. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.* 82, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L.T., Ley, R.E., 2011. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
- Kolios, G., Manousou, P., Bourikas, L., Notas, G., Tsagarakis, N., Mouzas, I., Kouroumalis, E., 2006. Ciprofloxacin inhibits cytokine-induced nitric oxide production in human colonic epithelium. *Eur. J. Clin. Invest.* 36, 720–729. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01710.x>
- Kronman, M.P., Zaoutis, T.E., Haynes, K., Feng, R., Coffin, S.E., 2012. Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics* 130, e794–e803. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3886>

- Kuti, D., Winkler, Z., Horváth, K., Juhász, B., Pahlócsék, M., Stágel, A., Gulyás, G., Czeglédi, L., Ferenczi, S., Kovács, K.J., 2020. Gastrointestinal (non-systemic) antibiotic rifaximin differentially affects chronic stress-induced changes in colon microbiome and gut permeability without effect on behavior. *Brain. Behav. Immun.* 84, 218–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.12.004>
- Kwon, Y.H., Wang, H., Denou, E., Ghia, J.-E., Rossi, L., Fontes, M.E., Bernier, S.P., Shajib, Md.S., Banskota, S., Collins, S.M., Surette, M.G., Khan, W.I., 2019. Modulation of Gut Microbiota Composition by Serotonin Signaling Influences Intestinal Immune Response and Susceptibility to Colitis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 709–728. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.01.004>
- Lahat, G., Halperin, D., Barazovsky, E., Shalit, I., Rabau, M., Klausner, J., Fabian, I., 2007. Immunomodulatory effects of ciprofloxacin in TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm. Bowel Dis.* 13, 557–565. <https://doi.org/10.1002/ibd.20077>
- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K.R., de Jonge, P., Beekman, A.T.F., Penninx, B.W.J.H., 2013. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol. Psychiatry* 18, 692–699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>
- Lammers, K.M., Brigidi, P., Vitali, B., Gionchetti, P., Rizzello, F., Caramelli, E., Matteuzzi, D., Campieri, M., 2003. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 38, 165–172. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00144-5)
- Li, D., Gao, C., Zhang, F., Yang, R., Lan, C., Ma, Y., Wang, J., 2020. Seven facts and five initiatives for gut microbiome research. *Protein Cell* 11, 391–400. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00697-8>
- Liu, H., Ding, L., Zhang, H., Mellor, D., Wu, H., Zhao, D., Wu, C., Lin, Z., Yuan, J., Peng, D., 2018. The Metabolic Factor Kynurenic Acid of Kynurenine Pathway Predicts Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry* 9, 552. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00552>
- Liu, S., Guo, R., Liu, F., Yuan, Q., Yu, Y., Ren, F., 2020. Gut Microbiota Regulates Depression-Like Behavior in Rats Through the Neuroendocrine-Immune-Mitochondrial Pathway. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 16, 859–869. <https://doi.org/10.2147/NDT.S243551>
- Lo Presti, A., Zorzi, F., Del Chierico, F., Altomare, A., Cocca, S., Avola, A., De Biasio, F., Russo, A., Cella, E., Reddel, S., Calabrese, E., Biancone, L., Monteleone, G., Cicala, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M., Putignani, L., Guarino, M.P.L., 2019. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Front. Microbiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01655>
- * Macedo, D., Filho, A.J.M.C., Soares de Sousa, C.N., Quevedo, J., Barichello, T., Júnior, H.V.N., Freitas de Lucena, D., 2017. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J. Affect. Disord.* 208, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>
- Machiels, K., Joossens, M., Sabino, J., De Preter, V., Arijs, I., Eeckhaut, V., Ballet, V., Claes, K., Van Immerseel, F., Verbeke, K., Ferrante, M., Verhaegen, J., Rutgeerts, P., Vermeire, S., 2014. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 63, 1275–1283. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304833>
- Macia, L., Tan, J., Vieira, A.T., Leach, K., Stanley, D., Luong, S., Maruya, M., Ian McKenzie, C., Hijikata, A., Wong, C., Binge, L., Thorburn, A.N., Chevalier, N., Ang, C., Marino, E., Robert, R., Offermanns, S., Teixeira, M.M., Moore, R.J., Flavell, R.A., Fagarasan, S., Mackay, C.R., 2015. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* 6, 6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>
- Madsen, K.L., Malfair, D., Gray, D., Doyle, J.S., Jewell, L.D., Fedorak, R.N., 1999. Interleukin-10 Gene-Deficient Mice Develop a Primary Intestinal Permeability Defect in Response to Enteric Microflora. *Inflamm. Bowel Dis.* 5, 262–270. <https://doi.org/10.1097/00054725-199911000-00004>
- Mandal, A., Sinha, C., Jena, A.K., Ghosh, S., Samanta, A., 2010. An investigation on in vitro and in vivo antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochloride. *Braz. J. Microbiol.* 41, 635–642. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000300014>

- Mankertz, J., Tavalali, S., Schmitz, H., Mankertz, A., Riecken, E.O., Fromm, M., Schulzke, J.D., 2000. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J. Cell Sci.* 113, 2085–2090.
- Mayerhofer, R., Fröhlich, E.E., Reichmann, F., Farzi, A., Kogelnik, N., Fröhlich, E., Sattler, W., Holzer, P., 2017. Diverse action of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide on neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and anxiety in mice. *Brain. Behav. Immun.* 60, 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.10.011>
- McLellan, P., Lavelle, A., Brot, L., Straube, M., de Sordi, L., Grill, J.P., Bourrier, A., Kirchgessner, J., Chatel, J.M., Beaugerie, L., Sokol, H., Seksik, P., 2020. P020 MAM, an anti-inflammatory protein derived from *Faecalibacterium prausnitzii* as a biomarker in Crohn's disease? *J. Crohns Colitis* 14, S140–S141. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.149>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J.-M., 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br. J. Nutr.* 105, 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- MetaHIT [WWW Document], 2012. Gut Microbiota Health. URL <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/metahit/> (accessed 5.3.21).
- Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L., Chatel, J., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J., Langella, P., 2013. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol., Ecology and industrial microbiology • Special Section: Innate immunity* 16, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.003>
- Moreau, M., André, C., O'Connor, J.C., Dumich, S.A., Woods, J.A., Kelley, K.W., Dantzer, R., Lestage, J., Castanon, N., 2008. Inoculation of *Bacillus Calmette-Guerin* to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain. Behav. Immun.* 22, 1087–1095. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.04.001>
- Morgan, X.C., Tickle, T.L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K.L., Ward, D.V., Reyes, J.A., Shah, S.A., LeLeiko, N., Snapper, S.B., Bousvaros, A., Korzenik, J., Sands, B.E., Xavier, R.J., Huttenhower, C., 2012. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 13, R79. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
- Muscatello, M.R.A., Bruno, A., Pandolfo, G., Micò, U., Stilo, S., Scaffidi, M., Consolo, P., Tortora, A., Pallio, S., Giacobbe, G., Familiari, L., Zoccali, R., 2010. Depression, Anxiety and Anger in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome Patients. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* 17, 64–70. <https://doi.org/10.1007/s10880-009-9182-7>
- Natividad, J.M., Agus, A., Planchais, J., Lamas, B., Jarry, A.C., Martin, R., Michel, M.-L., Chong-Nguyen, C., Roussel, R., Straube, M., Jegou, S., McQuitty, C., Gall, M.L., Costa, G. da, Lecornet, E., Michaudel, C., Modoux, M., Glodt, J., Bridonneau, C., Sovran, B., Dupraz, L., Bado, A., Richard, M.L., Langella, P., Hansel, B., Launay, J.-M., Xavier, R.J., Duboc, H., Sokol, H., 2018. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 28, 737-749.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.001>
- Neufeld, K.M., Kang, N., Bienenstock, J., Foster, J.A., 2011. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 23, 255-e119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>
- NIH Human Microbiome Project - Home [WWW Document], n.d. URL <https://hmpdacc.org/> (accessed 4.20.21).
- Nishihira, J., Kagami-Katsuyama, H., Tanaka, A., Nishimura, M., Kobayashi, T., Kawasaki, Y., 2014. Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Funct. Foods* 11, 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.09.002>
- O'Connor, J.C., André, C., Wang, Y., Lawson, M.A., Szegedi, S.S., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K.W., Dantzer, R., 2009. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Mediate the Upregulation of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and the Induction of Depressive-Like Behavior in Mice in Response to *Bacillus Calmette-Guérin*. *J. Neurosci.* 29, 4200–4209. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5032-08.2009>
- Onizawa, M., Nagaishi, T., Kanai, T., Nagano, K., Oshima, S., Nemoto, Y., Yoshioka, A., Totsuka, T., Okamoto, R., Nakamura, T., Sakamoto, N., Tsuchiya, K., Aoki, K., Ohya, K., Yagita, H., Watanabe,

- M., 2009. Signaling pathway via TNF- α /NF- κ B in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 296, G850–G859. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00071.2008>
- Pan, J.-X., Deng, F.-L., Zeng, B.-H., Zheng, P., Liang, W.-W., Yin, B.-M., Wu, J., Dong, M.-X., Luo, Y.-Y., Wang, H.-Y., Wei, H., Xie, P., 2019. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic Behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice. *J. Neurol. Sci.* 400, 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.03.027>
- Panpetch, W., Hiengrach, P., Nilgate, S., Tumwasorn, S., Somboonna, N., Wilantho, A., Chatthanathon, P., Prueksapanich, P., Leelahavanichkul, A., 2020. Additional *Candida albicans* administration enhances the severity of dextran sulfate solution induced colitis mouse model through leaky gut-enhanced systemic inflammation and gut-dysbiosis but attenuated by *Lactobacillus rhamnosus* L34. *Gut Microbes* 11, 465–480. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1662712>
- Park, J.-S., Lee, E.-J., Lee, J.-C., Kim, W.-K., Kim, H.-S., 2007. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN- γ -stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: Involvement of NF- κ B and ERK signaling pathways. *Int. Immunopharmacol.* 7, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2006.08.015>
- Pathak, P., Xie, C., Nichols, R.G., Ferrell, J.M., Boehme, S., Krausz, K.W., Patterson, A.D., Gonzalez, F.J., Chiang, J.Y.L., 2018. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatol. Baltim. Md* 68, 1574–1588. <https://doi.org/10.1002/hep.29857>
- * Perez, N.B., Dorsen, C., Squires, A., 2020. Dysbiosis of the Gut Microbiome: A Concept Analysis. *J. Holist. Nurs.* 38, 223–232. <https://doi.org/10.1177/0898010119879527>
- Pinto-Sanchez, M.I., Hall, G.B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J.T., Martin, F.-P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., Traynor, J., Gregory, C., De Palma, G., Pigrau, M., Ford, A.C., Macri, J., Berger, B., Bergonzelli, G., Surette, M.G., Collins, S.M., Moayyedi, P., Bercik, P., 2017. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 153, 448-459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
- Qiao, H., An, S.-C., Ren, W., Ma, X.-M., 2014. Progressive alterations of hippocampal CA3-CA1 synapses in an animal model of depression. *Behav. Brain Res.* 275, 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.040>
- Quévrain, E., Maubert, M.A., Michon, C., Chain, F., Marquant, R., Tailhades, J., Miquel, S., Carlier, L., Bermúdez-Humarán, L.G., Pigneur, B., Lequin, O., Kharrat, P., Thomas, G., Rainteau, D., Aubry, C., Breyner, N., Afonso, C., Lavielle, S., Grill, J.-P., Chassaing, G., Chatel, J.M., Trugnan, G., Xavier, R., Langella, P., Sokol, H., Seksik, P., 2016. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 65, 415–425. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307649>
- Rahman, M.T., Ghosh, C., Hossain, M., Linfield, D., Rezaee, F., Janigro, D., Marchi, N., van Boxel-Dezaire, A.H.H., 2018. IFN- γ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 507, 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.021>
- Reigstad, C.S., Salmons, C.E., Iii, J.F.R., Szurszewski, J.H., Linden, D.R., Sonnenburg, J.L., Farrugia, G., Kashyap, P.C., 2015. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 29, 1395–1403. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>
- Rizzatti, G., Ianiro, G., Gasbarrini, A., 2018. Antibiotic and Modulation of Microbiota: A New Paradigm? *J. Clin. Gastroenterol.* 52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition&Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017, S74–S77. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001069>
- Romijn, A.R., Rucklidge, J.J., Kuijter, R.G., Frampton, C., 2017. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 810–821. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694>
- Säemann, M.D., Böhmig, G.A., Österreicher, C.H., Burtscher, H., Parolini, O., Diakos, C., Stöckl, J., Hörl, W.H., Zlabinger, G.J., 2000. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J.* 14, 2380–2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>

- * Sartor, R.B., 2016. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 43, 27–36. <https://doi.org/10.1111/apt.13436>
- Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J., 1998. Activation of nuclear factor κ B in inflammatory bowel disease. *Gut* 42, 477–484.
- * Schwartz, A. (Ed.), 2016. *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>
- Scott, S.A., Fu, J., Chang, P.V., 2020. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117, 19376–19387. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000047117>
- Shaw, S.Y., Blanchard, J.F., Bernstein, C.N., 2010. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 2687–2692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.398>
- Silva, L.G., Ferguson, B.S., Avila, A.S., Faciola, A.P., 2018. Sodium propionate and sodium butyrate effects on histone deacetylase (HDAC) activity, histone acetylation, and inflammatory gene expression in bovine mammary epithelial cells. *J. Anim. Sci.* 96, 5244–5252. <https://doi.org/10.1093/jas/sky373>
- Slykerman, R.F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J.M.D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., Mitchell, E.A., 2017. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine* 24, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>
- Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., Pham, H.-P., Jegou, S., Landman, C., Cohen, D., Liguori, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Langella, P., Skurnik, D., Richard, M.L., Beaugerie, L., 2017. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 66, 1039–1048. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746>
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermudez-Humaran, L.G., Gratadoux, J.-J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.-P., Corthier, G., Grangette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottiere, H.M., Dore, J., Marteau, P., Seksik, P., Langella, P., 2008. Faecalibacterium *prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 16731–16736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Song, X., Sun, X., Oh, S.F., Wu, M., Zhang, Y., Zheng, W., Geva-Zatorsky, N., Jupp, R., Mathis, D., Benoist, C., Kasper, D.L., 2020. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ + regulatory T cell homeostasis. *Nature* 577, 410–415. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1865-0>
- Stetler, C., Miller, G.E., 2011. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research. *Psychosom. Med.* 73, 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., Kubo, C., Koga, Y., 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 558, 263–275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- Sun, Q., Jia, Q., Song, L., Duan, L., 2019. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore)* 98. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014513>
- Suzuki, M., Nagaishi, T., Yamazaki, M., Onizawa, M., Watabe, T., Sakamaki, Y., Ichinose, S., Totsuka, M., Oshima, S., Okamoto, R., Shimonaka, M., Yagita, H., Nakamura, T., Watanabe, M., 2014. Myosin Light Chain Kinase Expression Induced via Tumor Necrosis Factor Receptor 2 Signaling in the Epithelial Cells Regulates the Development of Colitis-Associated Carcinogenesis. *PLoS ONE* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088369>
- Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B.L., Duncan, A., Ley, R.E., Sogin, M.L., Jones, W.J., Roe, B.A., Affourtit, J.P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A.C., Knight, R., Gordon, J.I., 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457, 480–484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- Usami, M., Kishimoto, K., Ohata, A., Miyoshi, M., Aoyama, M., Fueda, Y., Kotani, J., 2008. Butyrate and trichostatin A attenuate nuclear factor kappaB activation and tumor necrosis factor alpha secretion and increase prostaglandin E2 secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutr. Res. N. Y.* 28, 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.02.012>

- van de Wouw, M., Boehme, M., Lyte, J.M., Wiley, N., Strain, C., O'Sullivan, O., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2018. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. *J. Physiol.* 596, 4923–4944. <https://doi.org/10.1113/JP276431>
- Vich Vila, A., Imhann, F., Collij, V., Jankipersadsing, S.A., Gurry, T., Mujagic, Z., Kurilshikov, A., Bonder, M.J., Jiang, X., Tigchelaar, E.F., Dekens, J., Peters, V., Voskuil, M.D., Visschedijk, M.C., van Dullemen, H.M., Keszthelyi, D., Swertz, M.A., Franke, L., Alberts, R., Festen, E.A.M., Dijkstra, G., Masclee, A.A.M., Hofker, M.H., Xavier, R.J., Alm, E.J., Fu, J., Wijmenga, C., Jonkers, D.M.A.E., Zhernakova, A., Weersma, R.K., 2018. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci. Transl. Med.* 10, eaap8914. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8914>
- Vijayvargiya, P., Busciglio, I., Burton, D., Donato, L., Lueke, A., Camilleri, M., 2018. Bile Acid Deficiency in a Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 16, 522–527. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.039>
- Vijayvargiya, P., Camilleri, M., Burton, D., Busciglio, I., Lueke, A., Donato, L.J., 2019. Bile and fat excretion are biomarkers of clinically significant diarrhoea and constipation in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 49, 744–758. <https://doi.org/10.1111/apt.15106>
- Walker, A.K., Budac, D.P., Bisulco, S., Lee, A.W., Smith, R.A., Beenders, B., Kelley, K.W., Dantzer, R., 2013. NMDA Receptor Blockade by Ketamine Abrogates Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior in C57BL/6J Mice. *Neuropsychopharmacology* 38, 1609–1616. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.71>
- Wang, F., Graham, W.V., Wang, Y., Witkowski, E.D., Schwarz, B.T., Turner, J.R., 2005. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Synergize to Induce Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Up-Regulating Myosin Light Chain Kinase Expression. *Am. J. Pathol.* 166, 409–419. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62264-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62264-X)
- Wang, J., Lang, T., Shen, J., Dai, J., Tian, L., Wang, X., 2019. Core Gut Bacteria Analysis of Healthy Mice. *Front. Microbiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00887>
- Wilson, A., Almousa, A., Teft, W.A., Kim, R.B., 2020. Attenuation of bile acid-mediated FXR and PXR activation in patients with Crohn's disease. *Sci. Rep.* 10, 1866. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58644-w>
- World Health Organization, 2017. Depression and Other Common Mental Disorders, Global Health Estimates.
- Wu, G.D., Lewis, J.D., 2013. Analysis of the Human Gut Microbiome and Association With Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.038>
- Yang, Q., Luo, L., Sun, T., Yang, L., Cheng, L.-F., Wang, Y., Liu, Q.-Q., Liu, A., Liu, H.-Y., Zhao, M.-G., Wu, S.-X., Feng, B., 2020. Chronic minocycline treatment exerts antidepressant effect, inhibits neuroinflammation, and modulates gut microbiota in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 237, 3201–3213. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05604-x>
- Ye, X., Sun, M., 2017. AGR2 ameliorates tumor necrosis factor- α -induced epithelial barrier dysfunction via suppression of NF- κ B p65-mediated MLCK/p-MLC pathway activation. *Int. J. Mol. Med.* 39, 1206–1214. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2928>
- Yoon, H., Schaubeck, M., Lagkourdos, I., Blesl, A., Heinzlmeir, S., Hahne, H., Clavel, T., Panda, S., Ludwig, C., Kuster, B., Manichanh, C., Kump, P., Haller, D., Hörmannspurger, G., 2018. Increased Pancreatic Protease Activity in Response to Antibiotics Impairs Gut Barrier and Triggers Colitis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 370–388.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.05.008>
- Yoon, H.-K., Kim, Y.-K., Lee, H.-J., Kwon, D.-Y., Kim, L., 2012. Role of cytokines in atypical depression. *Nord. J. Psychiatry* 66, 183–188. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.611894>
- Zaki, M.H., Vogel, P., Body-Malapel, M., Lamkanfi, M., Kanneganti, T.-D., 2010. IL-18 Production Downstream of the Nlrp3 Inflammasome Confers Protection against Colorectal Tumor Formation. *J. Immunol.* 185, 4912–4920. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002046>
- Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., Zamani, V., 2019. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, 132–143. <https://doi.org/10.1111/apt.15325>
- Zhang, J., Guo, Z., Xue, Z., Sun, Z., Zhang, M., Wang, L., Wang, G., Wang, F., Xu, J., Cao, H., Xu, H., Lv, Q., Zhong, Z., Chen, Y., Qimuge, S., Menghe, B., Zheng, Y., Zhao, L., Chen, W., Zhang, H., 2015.

- A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J.* 9, 1979–1990. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.11>
- Zhou, Y., Zheng, W., Liu, W., Wang, C., Zhan, Y., Li, H., Chen, L., Ning, Y., 2019. Cross-sectional relationship between kynurenine pathway metabolites and cognitive function in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 101, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.001>
- Zhu, S., Li, H., Liang, J., Lv, C., Zhao, K., Niu, M., Li, Z., Zeng, L., Xu, K., 2020. Assessment of oral ciprofloxacin impaired gut barrier integrity on gut bacteria in mice. *Int. Immunopharmacol.* 83, 106460. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106460>