

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Pavla Avramová**

Možnost využití probiotických bakterií rodu *Lactobacillus* pro ovlivnění klinické deprese

Potential use of probiotic *Lactobacilli* strains for treatment of clinical depression

Bakalářská práce

Školitel: MUDr. Mgr. Viktor Černý, Ph.D.

Praha, 2021

**Prohlášení:**

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

V Praze,

Podpis

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala školiteli MUDr. Mgr. Viktorovi Černému, Ph.D za trpělivost, odpovídání na mé dotazy a za cenné rady a připomínky.

#### Abstrakt:

Práce je zaměřena na popis lidské střevní mikrobioty a také na její vliv na psychické zdraví. Popisuje mikrobiotu ve stavu dysbiózy a její nepříznivý vliv na projevy a vývoj různých psychických onemocnění, především poruch nálady. Některé probiotické bakterie dokáží modulovat složení mikrobioty a přímo či nepřímo ovlivňovat činnost slizniční i systémové imunity; mohou být rovněž použity na pozitivní ovlivnění dysbiózy. Mezi nejběžněji používané probiotické bakterie patří některé kmeny bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. V práci bude zejména diskutována možnost použití vybraných kmenů bakterií rodu *Lactobacillus* na léčbu dysbiózy, dále na zlepšení deprese a poruch nálady, které stále častěji postihují moderního člověka.

#### Klíčová slova:

Střevní mikrobiota, deprese, poruchy nálady, dysbióza, probiotika

#### Abstract:

This work is focused on description of human gut microorganisms and their influence on psychic health. It describes gut microbiota in dysbiotic state and its detrimental effects on manifestation and development of psychiatric diseases, in particular mood disorders. Some of the probiotic bacteria can directly or indirectly modulate composition of gut microbiota, as well as the function of both mucosal and systemic immune and nervous systems, and may even be used to positively influence dysbiosis. The most commonly used probiotic bacteria include some species of bacterial genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. The thesis will discuss the possibility of using selected bacterial phyla of genus *Lactobacillus* to treat the dysbiosis, with the aim to improve depression and mood disorders in general, which are becoming some of the most common diseases afflicting modern humans.

#### Keywords:

Gut microbiota, depression, mood disorders, dysbiosis, probiotics

## Obsah

1. Úvod .....	1
2. Mikrobiom a mikrobiota .....	2
2.1. Mikrobiota .....	2
2.2. Trávicí soustava a mikrobiom .....	3
2.3. Diverzita mikrobiomu.....	4
2.3.1. Narození a časně postnatální období.....	4
2.3.2. Věk.....	5
2.3.3. Strava .....	5
2.3.4. Genetické vlivy .....	6
2.4. Zdravý mikrobiom.....	6
3. Mechanismy, kterými bakterie ovlivňují CNS.....	7
3.1. Chemická komunikace .....	7
3.1.1. SCFA.....	8
3.1.2. Neuromediátory .....	8
3.1.3. Endokrinní komunikace .....	9
3.2. Imunitní komunikace .....	9
3.2.1. Zánět .....	10
3.2.2. Neuroinflammace.....	11
3.3. Nervová komunikace.....	12
4. Dysbióza.....	13
4.1. Vznik dysbiózy .....	13
4.2. Druhové změny ve stavu dysbiózy.....	15
4.3. Negativní dopad dysbiózy na CNS a imunitní systém .....	16
4.4. Dysbióza a průběh psychických onemocnění.....	17
5. Deprese a poruchy nálady .....	18
5.1. Patofyziologie deprese.....	19
5.1.1. Monoaminová hypotéza.....	19
5.1.2. Neurotrofinová hypotéza .....	20
5.1.3. Hormonální výkyvy .....	20
5.1.4. Zánět .....	21

5.2. Souvislost mezi dysbiózou a depresí .....	21
6. Probiotika .....	22
6.1. Probiotické bakterie .....	22
6.1.1. <i>Lactobacillus</i> spp. ....	23
6.2. Pozitivní vliv probiotik.....	25
7. Závěr.....	26
8. Seznam literatury.....	27

## Seznam zkratek

ANS – Autonomní nervový systém

ASD – Porucha autistického spektra (autism spectrum disorder)

CNS – Centrální nervový systém

ENS – Enterický nervový systém

GABA – Kyselina  $\gamma$ -aminomáselná

GIT – Gastrointestinální trakt

HEB – Hematoencefalická bariéra (blood – brain barrier)

HPA – Osa hypotalamus – hypofýza – nadledviny

IBD – Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease)

IBS – Syndrom dráždivého tračníku (irritable bowel syndrom)

LPS – Lipopolysacharid

NRI – Selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu (Norepinephrine reuptake inhibitors)

SCFA – Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids)

SSRI – Selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (Selective serotonin reuptake inhibitors)

TLR – Toll-like receptor

# 1. Úvod

Střevní mikrobiota je součástí lidského těla a má vliv na funkci orgánů, imunitního systému a nervového systému. Jedná se o velmi proměnlivý ekosystém a je možné jej ovlivňovat například stravou nebo medikamenty. V rovnováze neboli ve stavu homeostázy je složení mikrobioty velmi rozmanité a pro člověka má nezastupitelný význam. Hraje roli ve vývoji imunitního systému a brání patogenním organismům v uchycení ke sliznici střeva. Při narušení rovnováhy dochází ke stavu dysbiózy. Ten je spojený s patologickými stavy, které mohou přispívat k vývoji psychických a některých dalších onemocnění, jako je zánět, infekce, metabolické poruchy a v neposlední řadě rakovina. Tato nerovnováha ve složení mikroorganismů může být způsobována několika faktory, které jsou v této práci popsány. Nemoci, které jsou s dysbiózou spojené, pak mohou dále provázet nebo iniciovat poruchy nálad, ze kterých se mohou u jedince vyvinout i depresivní stavy. Deprese a poruchy nálad patří v dnešní době k nejvíce častým a diskutovaným problémům moderní společnosti a v součinnosti s dalšími onemocněními mohou napáchat velké škody v našem organismu. Některé probiotické bakterie dokáží modulovat složení mikrobioty a přímo či nepřímo ovlivňovat činnost slizniční a systémové imunity; mohou být rovněž využity k pozitivnímu ovlivnění dysbiózy. Dále se využití probiotických bakterií, a především druhů rodu *Lactobacillus*, ukazuje jako pozitivní nejen při prevenci onemocnění spojených s dysbiózou, ale také při léčbě těchto klinických stavů.

Cílem práce je popsat mikrobiotu a použití probiotických bakterií na léčbu dysbiózy, dále na zlepšení deprese a poruch nálady, které stále častěji postihují moderního člověka.



## 2. Mikrobiom a mikrobiota

### 2.1. Mikrobiota

Lidské tělo je domovem milionů mikroorganismů, které přispívají k našemu zdraví, ale stejně tak zapříčiňují i některá onemocnění. Mikrobiota je definována jako soubor všech mikroorganismů, které kolonizují vnitřní nebo vnější povrch jiného makroorganismu.

Mikrobiota se skládá z bakterií a hub, ale také z malého počtu archeí. Dále je naše tělo hostitelem méně prozkoumaných parazitických prvků a různých typů virů (Laforest-Lapointe & Arrieta, 2018). Tyto mikroorganismy můžeme najít po celém těle, a to včetně kůže, dýchacích cest nebo gastrointestinálního traktu. Největší koncentrace mikroorganismů je ve střevě, asi 0,15 kg mikrobiální biomasy (Sender et al., 2016). Pro hostitele je velmi podstatná, neboť plní důležité metabolické funkce a pomáhá při vývoji imunitního systému.

Definice mikrobiomu je značně složitější než definice mikrobioty, vzhledem k nejednotnému používání pojmů v literatuře. Během posledních deseti let však dochází k postupnému sjednocování terminologie. Pro další práci jsem se rozhodla používat termínů, které vychází z článků (Berg et al., 2020; Marchesi & Ravel, 2015). První publikovaná definice mikrobiomu byla založena na biotických faktorech a slovo mikrobiom znamenalo zkráceně „mikrobiální biom“, což označovalo místo nebo určitý celek, kde se mikroorganismy nachází, včetně mikroorganismů samých, jejich genů, metabolitů a interakcí mezi nimi. Naproti tomu mikrobiota znamená soubor jednotlivých mikroorganismů, které mikrobiom utvářejí. Další z definic, kterou používá řada autorů, omezuje termín mikrobiom pouze na označení úplného souboru genomů a genů, které mezi sebou členové mikrobioty mají. Pro definici tohoto souboru genů a genomů navrhuji zastánci původního významu pojmu mikrobiom výraz „metagenom“. Stejným způsobem se předponou meta- označují další metodické přístupy ke zkoumání vlastností mikrobiomu, které jsou velmi důležité pro podrobné zkoumání různých složek a drah komplexního vlivu mikrobiomu na makroorganismus, především pak na imunitní a nervový systém. Mezi tyto přístupy patří metatranskriptomika, metaproteomika, metataxonomika a mikrobiální metabolomika. V rámci nejnovějšího přístupu koevoluce mikrobů a hostitele, je člověk chápán jako holobiont, tedy jako celek makrobionta a jeho kolonizující mikrobioty utvářející na jeho tkáních soubor mikrobiomů (Berg et al., 2020; Marchesi & Ravel, 2015).

Vztah mezi hostitelem a mikrobiotou můžeme nazvat symbiózou, která je definována jako úzké soužití dvou či více organismů. Přesněji tento vztah můžeme definovat převážně jako komenzální symbiózu, kde jeden organismus má ze vztahu užitek, aniž by záporně či kladně ovlivnil druhý organismus. Zároveň je možné mluvit o pravé oboustranně prospěšné symbióze, protože zdravý mikrobiom má svými přímými i metabolickými účinky pozitivní vliv na hostitele. Kolonizace střev komenzálními bakteriemi může vést ke zvýšené expresi genů podílejících se na základních fyziologických funkcích (Hooper, 2001). Nicméně po vystavení antibiotické léčbě je složení komenzálních organismů velmi negativně ovlivněno a dochází k poklesu diverzity (Pérez-Cobas et al., 2013). Právě diverzita je velmi významným ukazatelem zdravého mikrobiomu (Huttenhower et al., 2012). U některých nemocí může dojít k probuzení patogenního potenciálu řady kolonizujících komenzálů či symbiontů enviromentálními nebo genetickými faktory. Takovému organismu pak říkáme patobiont. Související termín patobiom pak označuje chorobný stav dysbiózy s nízkou diverzitou mikrobiomu (Berg et al., 2020).

## 2.2. Trávicí soustava a mikrobiom

Mikrobiota se nachází po celém lidském těle, ale mezi nejvíce prozkoumané oblasti patří kůže a trávicí soustava. Ve střevě se nachází 95% symbiotických mikroorganismů z lidské mikrobioty. Tyto mikroby hrají zásadní roli ve zpracování potravy a produkci metabolitů, které mohou být dále zpracovány. Střevní mikrobiota se skládá většinou z velmi striktních anaerobů, a také fakultativních anaerobů (Albenberg et al., 2014). V lidských střevech najdeme nejvíce zastoupené bakterie kmenů *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, oproti tomu *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* a *Cyanobacteria* jsou zastoupeny v menším počtu (Eckburg, 2005). V různých částech trávicí soustavy není počet bakterií homogenní. V žaludku a ve dvanáctníku je bakterií nejméně,  $10^1$ - $10^3$  bakterií na gram. Bakteriím brání v kolonizaci těchto částí trávicí soustavy sekrece žaludeční šťávy, pankreatické šťávy a žluči. V jejunu a ileu koncentrace bakterií stoupá a v tlustém střevu je koncentrace nevyšší,  $10^{11}$ - $10^{12}$  bakterií na gram (Eckburg, 2005). Nelíší se jen počty, ale i složení mikrobioty v různých částech trávicí soustavy. Na základě studie, která porovnávala vzorky z tenkého a tlustého střeva zdravých jedinců, se zjistilo, že v různých částech střeva se lépe daří různým bakteriím. V tenkém střevu se lépe daří bakteriím z kmene *Actinobacteria* a bakteriím třídy *Bacilli* z kmene *Firmicutes*, naopak v tlustém střevu najdeme více bakterií kmene *Bacteroidetes* a rodiny *Lachnospiraceae* z kmene *Firmicutes* (Frank et al., 2007).

## 2.3. Diverzita mikrobiomu

Jedním z mála faktorů, na kterých se odborníci shodnou, je prospěšnost vysoké míry diverzity mikrobioty v mikrobiomu. Rozlišujeme několik druhů diverzity, například interindividuální diverzitu, která bere v úvahu variabilitu složení, tzn. množství druhů a kmenů mikrobů přítomných v GIT různých jednotlivců i populací. Podle taxonů převládajících v GIT různých lidí, a obecně řečeno charakteristických vzorců složení mikrobioty, potom můžeme vymezit tzv. enterotypy. Ty jsou často typické pro určitou geografickou oblast či populaci. U nás byly popsány tři nejběžnější enterotypy podle převládajícího rodu bakterií. V první skupině převládá rod *Bacteroides*, ve druhé rod *Prevotella* a ve třetí skupině, která je nejčastější, rod *Ruminococcus* (Arumugam et al., 2011). V jiných populacích se mohou vyskytovat jiné enterotypy, nicméně v Taiwanské studii došli k podobným výsledkům. Popsali dva enterotypy s rodem *Bacteroides* a *Prevotella*, ale kromě těchto dvou popsali ještě třetí enterotyp s rodem *Enterobacteriace*, který by se mohl vyskytovat právě u asijské populace – to je stále ještě předmětem zkoumání (Liang et al., 2017).

Diverzitu našeho mikrobiomu, jeho složení a tedy i příslušnost k určitému enterotypu, ovlivňuje celá řada faktorů. Může to být věk, strava, geny, okolní prostředí, medikace a další.

### 2.3.1. Narození a časné postnatální období

K samotnému vytvoření střevní mikrobioty dochází až po narození. Toto utváření je významně ovlivněno způsobem porodu, císařským řezem nebo přirozenou cestou. U porodu císařským řezem nedochází ke styku dítěte s mikroby z vaginálního prostředí, první kolonizaci tedy zajišťuje především kontakt s kožní mikrobiotou matky. Naopak u porodu přirozenou cestou je dítě vystaveno mikrobům z vaginálního a análního prostředí matky a dochází tak k prvotnímu kontaktu, který je možné pokládat za evolučně přirozenější. Následuje kojení, které je rovněž důležité pro další vývoj mikrobioty (Orrhage & Nord, 1999). Hned po narození v tzv. časném postnatálním období je novorozenec vystaven stresovým situacím, které mohou ovlivnit jeho další psychický, imunitní i nervový vývoj. Už samotný porod je pro novorozence velkým stresem ale tím největším stresem je odloučení od matky (Lee et al., 2007). Studie (O'Mahony et al., 2009) ukazuje, že tento postnatální stres může ovlivnit osu střevo-mozek, což je dále zkoumáno v souvislosti s poruchami, které jsou spojené se stresem jako deprese nebo IBS. Dalším důležitým faktorem pro vývoj mikrobioty u novorozenců je kojení. Kojenci krmení výhradně mateřským mlékem měli

nevyšší počty *Bifidobacterii* a nejnižší počty *Clostridium difficile* a *Echerichia coli* (Penders et al., 2006). Také se předpokládá, že kojení může snižovat projevy alergií v raném věku, ale žádná ze studií již nepotvrzuje zabránění projevu alergií v pozdějším věku (Elliott et al., 2008).

### 2.3.2. Věk

Dalším z faktorů, které ovlivňují střevní mikrobiotu, je věk. Složení mikrobioty starších dospělých se liší ve srovnání s mladšími dospělými. Starším dospělým mnohem více kolísá diverzita, což souvisí s křehkým složením mikrobioty a dalšími faktory jako strava, zdravotní stav a bydliště (Claesson et al., 2012). U novorozenců je relativně vysoký počet bakterií kmene *Actinobacteria*, který se snižuje po ukončení kojení. Mezi bakterie, které se hojně vyskytují u kojenců, patří kmen *Actinobacteria*. Po ukončení kojení se obsah těchto bakterií snižuje a dále se snižuje s věkem. Po ukončení kojení převládá kmen *Firmicutes*. Naopak vyšší počet bakterií kmenů *Bacteroidetes* a *Proteobacteria* můžeme pozorovat u jedinců starších 70 let (Odamaki et al., 2016).

### 2.3.3. Strava

Významným faktorem, který ovlivňuje složení střevních bakterií, je strava a její složení. Změny ve stravování dokáží přímo ovlivnit složení a funkčnost mikrobioty (Duncan et al., 2007). Střevní mikrobiální populace může změnit i krátkodobá dietní úprava, ale enterotypy zůstávají do určité míry stabilní (Turnbaugh, Ridaura, et al., 2009).

Jedním ze zkoumaných stravovacích návyků je tzv. Western-style diet neboli západní strava, pro kterou je charakteristické červené maso, smažená jídla a s tím spojený dlouhodobý vysoký příjem nasycených tuků a jednoduchých cukrů. Tento typ výživy je spojován s kmenem *Bacteroidetes* a sníženou hladinou bakterií kmene *Firmicutes* (Turnbaugh, Ridaura, et al., 2009). Dalším je tzv. Mediterranean diet, jinak také středomořská strava, která zahrnuje vysokou konzumaci obilovin, ovoce, zeleniny a luštěnin. Nejedná se přímo o dietu, spíše o soubor stravovacích návyků, jejichž dodržováním můžeme pozitivně ovlivnit naše kognitivní zdraví. U lidí s tímto typem stravování najdeme ve střevech vyšší koncentraci bakterií kmene *Bacteroidetes* a *Prevotellaceae*, naopak nižší koncentraci bakterií kmene *Firmicutes* a *Lachnospiraceae* (de Filippis et al., 2016). Dalším modelem je ketogenní dieta, pro kterou je

charakteristický vysoký obsah tuku a nízký obsah sacharidů. Cílem této diety je omezit glykolýzu a zvýšit oxidaci mastných kyselin (Beckett et al., 2013). Ketogenní dieta se pravděpodobně podílí na remodelaci střevní mikrobioty a zároveň ji i spouští. Může tak mít terapeutický potenciál (Newell et al., 2016).

Konzumace stravy, která je založena převážně na rostlinné složce, vede k tvorbě složitějšího mikrobiomu, než při konzumaci stravy s převážně živočišnou složkou. Je to z důvodu zvýšené hladiny bakterií fermentujících vlákninu, což pak vede i ke zvýšené hladině produktů fermentace. U takto se stravujících lidí najdeme ve střevě mimo jiné bakterie z rodiny *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*, které umí degradovat celulózo- a hemicelulózo- složky rostlinné stravy na dále využitelné sloučeniny (Biddle et al., 2013).

#### 2.3.4. Genetické vlivy

Ukázalo se, že členové rodiny mají vyšší podobnost mikrobiomu než nepříbuzní lidé, kteří sdílejí stejné stravovací návyky (Yatsunenka et al., 2012). Další studie, zabývající se ovlivněním střevní mikrobioty u dvojčat a blízkých příbuzných, ukazuje, že geny jsou velmi důležité pro modelaci střevního mikrobiomu (Goodrich et al., 2014). Na druhou stranu existují práce, které říkají, že geny hrají menší roli než strava a faktory okolního prostředí. Kupříkladu (Rothschild et al., 2018) ve své studii u dvojčat ukazuje, že průměrná dědičnost taxonů vyskytujících se ve střevní mikrobiotě je jen 2%.

#### 2.4. Zdravý mikrobiom

V populaci je přesné určení zdravého mikrobiomu téměř nemožné. U jednotlivců může dojít ke změně kompozice v průběhu měsíců, týdnů a dokonce i dnů. Složení závisí na mnoha faktorech – geny, věk, strava, užívání léků a další (Caporaso et al., 2011). Přesto jsou známé studie, které nastiňují vzhled zdravého mikrobiomu. Ve zdraví je složení lidského mikrobiomu relativně stabilní, ale v metabolické aktivitě je velmi variabilní (Shanahan et al., 2021). Další obecně uznávanou známkou zdravého mikrobiomu je jeho vysoká diverzita (Turnbaugh et al., 2007). Na druhou stranu nedostatečná diverzita je jednou z příčin nemocí, např. přispívá k patogenezi obezity (Turnbaugh, Hamady, et al., 2009).

### 3. Mechanismy, kterými bakterie ovlivňují CNS

Střevní mikrobiom je s centrálním nervovým systémem propojen obousměrnou komunikační sítí, označovanou jako osa střevo-mozek (někdy také mikrobiom-střevo-mozek). Komunikace v rámci této osy může být zprostředkována několika přímými či nepřímými cestami. Zahrnuje nervovou cestu (především bloudivý nerv), imunitní cestu a endokrinní cestu. Bloudivý nerv (*nervus vagus*, X. hlavový nerv) přenáší signály v aferentním i eferentním směru do orgánů v břišní dutině a reguluje tak činnost řady orgánů. Střevní mikroorganismy ovlivňují mozek také pomocí metabolitů, které se dostávají do krve, kde působí na bloudivý nerv a na funkci mozku (Cryan & Dinan, 2012). Mozek naopak reguluje funkci střevní mikrobioty pomocí autonomního nervového systému a HPA osy (osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny). Jejich prostřednictvím ovlivňuje motilitu střev, sekreci hlenu a propustnost střevního epitelu (Cryan & Dinan, 2012). Vzájemný vliv CNS a střevního mikrobiomu může být v obou směrech velmi značný, a to pozitivní i negativní.

#### 3.1. Chemická komunikace

Mikrobiota a hostitel komunikují pomocí komplexní sítě chemických signálů. Tyto signály často mají formu malých molekul metabolitů a signálních molekul, jako je LPS, neuromediátory nebo peptidy. Střevní mikroby dokáží produkovat široké spektrum různých metabolitů, které mohou ovlivňovat řadu fyziologických a metabolických procesů. Mikrobiální metabolomika se obecně zabývá metabolity, které mikrobiota produkuje. Produkce metabolitů může být jedнокroková, ale v rámci mikrobioty můžeme najít také metabolické řetězce a dráhy, kde produkt jedné bakterie je substrátem pro jiné bakterie. Tyto vztahy mohou být velice komplexní a zdá se, že je to právě tendence k takovýmto navazujícím metabolickým drahám, která koreluje s funkčním vlivem mikrobiomu na rozvoj nemocí či protektivitu daleko více než prostá variabilita taxonů (Turnbaugh & Gordon, 2008). Metagenomika naproti tomu s použitím sekvenačních metod hledá geny pro enzymy, které se účastní metabolických kaskád (Turnbaugh & Gordon, 2008). Pokud se v rámci mikrobiomu objeví nevhodná metabolická dráha, může vlivem produkce patogenních metabolitů dojít k narušení velmi jemné rovnováhy symbiózy mezi hostitelem a mikroorganismy a rozvoji onemocnění.

### 3.1.1. SCFA

SCFA neboli mastné kyseliny s krátkým řetězcem patří mezi nejdůležitější metabolity. Vznikají štěpením komplexních sacharidů a jejich tvorba je ovlivněna prostředím, stravovacími návyky hostitele a dalšími faktory. Mezi nejvíce zastoupené látky patří butyrát, acetát a propionát. Vyskytují se hlavně v tlustém střevu a jsou produkovány převážně anaerobními bakteriemi, jako například *Faecalibacterium prausnitzii* či *Eubacterium rectale* (Louis & Flint, 2017). V různých částech tlustého střeva se koncentrace SCFA liší podle pH – v částech, kde je vyšší pH, je menší produkce SCFA a naopak. SCFA se pak dále dostávají do krve (Cummings et al., 1987). Z hlediska imunitního systému dokáží SCFA ovlivnit imunitní odpověď a chrání hostitele před vznikem střevního zánětu. Také mohou regulovat tvorbu slizničního hlenu a tím snižovat propustnost střevní slizniční bariéry pro patogeny (Willemsen et al., 2003). SCFA rovněž modulují tvorbu prozánětlivých cytokinů (Masui et al., 2013). Kromě toho stimulují indukci slizničních regulačních T lymfocytů (Treg) a obecně podporují tolerogenní stav slizniční imunity (Arpaia et al., 2013). Mikrobiota může prostřednictvím SCFA ovlivňovat mikrogliu, které jsou jednou ze složek vrozené imunity, udržují homeostázu a podporují rozvoj mozku (Erny et al., 2015).

### 3.1.2. Neuromediátory

Neuromediátory jsou molekuly, které se podílí na přenosu informací mezi nervovými buňkami a/nebo buňkami inervovaných tkání, a to obvykle pomocí chemických synapsí. Na periférii nicméně často účinkují jako hormony, tedy endokrinně či parakrinně, což je obzvláště významné ve střevní tkáni. Dají se rozdělit do dvou hlavních skupin, kde první skupina jsou malé molekuly jako aminokyseliny, jejich deriváty, lipidy a puriny; druhá skupina zahrnuje různé neuropeptidy. Některé neuromediátory produkuje střevní mikrobiota a s jejich pomocí ovlivňuje ENS. Současně střevní mikrobiota dokáže modulovat i jejich koncentraci v hostiteli (Asano et al., 2012). Například poddruh *Lactobacillus* může vylučovat acetylcholin, *Bacilli* a *Serratia* mohou produkovat dopamin. Dále bylo zjištěno, že některé bakteriální neuromediátory mají terapeutické účinky (Vitetta et al., 2014). Prvním z důležitých neuromediátorů je serotonin neboli 5-hydroxytryptamin (5-HT). Je to malá molekula, která v centrálním nervovém systému funguje jako neurotransmitter a na periférii jako hormon. Jeho syntéza probíhá vícestupňovou cestou pomocí enzymu tryptofan hydroxylázy. V GIT serotonin zprostředkovává řadu fyziologických odpovědí, například má přímé účinky na hladkou svalovinu, což může vést ke kontrakci či relaxaci hladkých

svalů, dále aktivuje sekreční buňky. Převážná většina serotoninu je produkována endogenně ve střevu. S produkcí serotoninu je úzce spojen metabolismus tryptofanu, který může souviset s různými poruchami osy střevo-mozek a jinými patologickými stavy CNS s dysfunkcí GIT (Lukić et al., 2019). Dalším důležitým neurotransmiterem je dopamin, který společně s adrenalinem a noradrenalinem patří mezi katecholaminy. Rovnováha dopaminu je nezbytná pro tělesné i duševní zdraví. Dopamin nacházející se v lumen střev může mít proabsorpční účinek na střevní epitelální buňky (Asano et al., 2012). Velmi důležitým neurotransmiterem je také kyselina  $\gamma$ -aminomáselná (GABA), což je hlavní inhibiční neuromediátor v CNS. Je produkována střevní mikrobiotou a mezi hlavní druhy produkující GABA patří *Bacteroides*, *Parabacteroides* a *Escherichia* (Strandwitz et al., 2019). Vzniká dekarboxylací glutamátu.

### 3.1.3. Endokrinní komunikace

K této kategorii lze zařadit i endokrinní dráhu, která úzce souvisí s nervovým systémem, se kterým jsou odpovědné za regulaci některých fyziologických funkcí. Tento neuroendokrinní systém se skládá z hypotalamu, hypofýzy a cílových endokrinních žláz. Hlavním neuroendokrinním systémem v lidském těle je osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), která reguluje stresové reakce a tělesné funkce jako je trávení, imunitní systém, nálada a emoce. Hlavním stresovým hormonem této osy je kortizol, jehož dlouhodobě zvýšená hladina je významným faktorem dysbiózy a deprese, plynoucí z dlouhodobého stresu. Střevní mikrobiota má schopnost regulovat tento systém pomocí neuroendokrinních metabolitů (SCFA, tryptofan, kynurenin a neuromediátory) (Cussotto et al., 2018).

Katecholaminy (adrenalin, noradrenalin a dopamin), produkovéány neurony ENS a sympatiku, mají rovněž významný parakrinní vliv na střevní mikrobiotu a dokáží podporovat množení (Lyte & Ernst, 1992) i ovlivňovat vlastnosti (Bansal et al., 2007) G- bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae*. Chemická komunikace je tedy rovněž obousměrná, což může mít patologický význam pro vzájemnou podporu střevní dysbiózy a neurologického zánětu.

### 3.2. Imunitní komunikace

Další dráhou, kterou mikrobiom ovlivňuje hostitele, je imunitní komunikace, mediovaná částečně produkcí bioaktivních molekul a modulací buněčné a humorální odpovědi imunitního



systemu, což je většinou zprostředkováno pomocí leukocytů a buněk střevního epitelu. Střevní mikrobiota hraje velmi důležitou roli pro rozvoj a funkce imunitního systému. Má vliv na produkci cytokinů, imunoglobulinů, také ovlivňuje diferenciaci T lymfocytů. Například střevní mikrobiota má vliv na Th17 vyskytující se v lamina propria, konkrétně byla nalezena spojitost mezi segmentovanými vláknitými bakteriemi a Th17. Tyto bakterie jsou schopny v CD4<sup>+</sup> T lymfocytech vyvolat produkci pro Th17 typických IL-17 a IL-22. Také zvyšují produkci imunoglobulinu A (Ivanov et al., 2009). Střevní mikrobiota může mít vliv i na Treg, které patří mezi nejdůležitější buňky slizničního imunitního systému a zajišťují toleranci neškodných a symbiotických kolonizujících mikroorganismů imunitním systémem. Pro indukci Treg je klíčová přítomnost rodu *Clostridium*, který má schopnost ovlivnit jejich vývoj a funkci (Atarashi et al., 2011). Mikrobiom sám rovněž přispívá k obranyschopnosti sliznice před pronikáním patogenů. Hlavním obranným mechanismem je vrstva hlenu na sliznici s antibakteriálními látkami, kromě toho vlastní přítomnost neškodných kmenů na sliznici dokáže zabránit expanzi agresivních patogenních druhů či patobiontů. Tento jev se označuje jako „kolonizační rezistence“.

### 3.2.1. Zánět

Zánět je fyziologická obranná reakce na poškození tkáně, která zároveň může mít i negativní dopad na organismus. Zánět střevní sliznice je spojován s většinou střevních onemocnění a často způsobuje nevratné poškození homeostázy. Následkem zánětu je narušení střevní sliznice, což vede ke zvýšení propustnosti střeva a pronikání mikroorganismů a jejich prozánětlivých složek, jako je LPS, do krevního řečiště (Safadi et al., 2021). Střevní zánět je regulován pomocí Treg, které exprimují transkripční faktor Foxp3 a produkují protizánětlivý IL-10 (Smith et al., 2013). Cytokiny mohou procházet hematoencefalickou bariérou, při zvýšené permeabilitě mohou aktivované imunitní a neurotoxické cytokiny pronikat do CNS a vyvolat patologické změny. Cytokiny lze rozdělit na prozánětlivé, které podporují zánětlivé reakce (interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 a TNF- $\alpha$ ), a protizánětlivé, tedy cytokiny inhibující zánětlivé reakce (TGF- $\beta$  a interleukin-10). Prvním krokem k produkci cytokinů je aktivace Toll-like receptorů (TLR), patřících mezi receptory rozpoznávající vzory, které jsou součástí vrozeného imunitního systému (McKernan et al., 2011). Klíčovým ligandem TLR je bakteriální endotoxin (LPS).

### 3.2.2. Neuroinflammace

(DiSabato et al., 2016) ve své review popisuje zánět nervové tkáně (neuroinflammaci) jako zánětlivou reakci v mozku a míše, mediovanou mikroglie, astrocyty, endotelovými buňkami a imunitními buňkami z periferního imunitního systému, které produkují cytokiny, chemokiny a sekundární posly. Neuroinflammace zapříčiňuje mimo jiné nerovnováhu mezi oxidačním stresem a antioxidanty (enzymatické – superoxid dismutáza, kataláza, glutathion dismutáza a neenzymatické – albumin, bilirubin, vitamíny C a E), což může vést ke vzniku dysbiózy a následně deprese. Dlouhodobý zánět nervové tkáně může přispívat k patofyziologii deprese (Zhu et al., 2020). Kromě deprese je také spojen s patogenezi některých neurodegenerativních onemocnění, například Parkinsonovy choroby, Alzheimerovy choroby a Huntingtonovy choroby (Zhu et al., 2020). Studie ukazují, že pro rozvoj neurodegenerace a ztráty neuronů u neurodegenerativních onemocnění je neuroinflammace rozhodujícím faktorem. Periferní zánět a selhání střevní bariérové funkce dále může zvýšit permeabilitu hematoencefalické bariéry (HEB), což umožňuje proniknutí zánětlivých a imunitních buněk do mozku (Rahman et al., 2018). Tyto buňky se po vstupu do CNS v místě zánětu mohou množit a modulovat jej přímou, či pomocí gliových buněk a neuronů nepřímou cestou (DiSabato et al., 2016; Zhu et al., 2020).

Hematoencefalická bariéra vytváří rozhraní mezi mozkovými kapilárami a mozkovou tkání. Je složená z bazální membrány a astrocytů. Neporušená HEB v podstatě znemožňuje vniknutí makromolekul do mozkové tkáně. Zamezení průniku také přispívá enzymatická bariéra, na které se podílí enzymové systémy lokalizované ve stěnách mozkových cév, například monoaminoxidázy. Hlavní funkcí této bariéry je zabránit škodlivým látkám z krve, aby se dostaly do mozku. Přejít přes HEB zajišťují specifické membránové transportní proteiny.

S narušením této bariéry jsou úzce spjaty neurodegenerativní a neuropsychické poruchy, jako je Alzheimerova choroba a roztroušená skleróza. S těmito nemocemi jsou často spojeny neuroinflammatorní reakce, například aktivace gliových buněk, které mají potenciál narušovat integritu a funkci hematoencefalické bariéry (Schenk & de Vries, 2016). Imunitní buňky se také účastní rozrušování této bariéry, konkrétně cytokiny narušují těsné spoje (Rahman et al., 2018). Stav narušené bariéry a zvýšená permeabilita se může využít pro lepší průnik léků na postižená místa v mozku, protože při neporušené HEB se k těmto místům léky nemohou dostat přes těsné

spojí a selektivní ABC transportéry endotelových buněk, které přes HEB propustí jen určité látky (Schenk & de Vries, 2016).

### 3.3. Nervová komunikace

Nervová komunikace, která přenáší informace ze střeva do mozku a zpět, je zprostředkována enterickým nervovým systémem a autonomním nervovým systémem (ANS), především bloudivým nervem. Autonomní nervový systém je složen ze sympatických a parasympatických částí, které mohou fungovat jako antagonisté, synergisté nebo nezávisle na sobě řídit některé autonomní tělesné funkce. Orgány jako srdce, plíce a žaludek jsou inervovány sympatikem i parasympatikem. ANS kontroluje důležité funkce gastrointestinálního traktu: permeabilitu střevního epitelu, střevní motilitu, tvorbu hlenu, imunitní odpověď sliznice, sekreci žluči a další. Bloudivý nerv je hlavní parasympatický nerv autonomního nervového systému. Má aferentní i eferentní vlákna, takže jeho komunikace probíhá obousměrně. Bloudivý nerv je hlavní cestou nervové komunikace mezi mikrobiotou a CNS. To také dokládají experimentální studie, které se zabývají přerušením bloudivého nervu u myši nebo potkanů (Bravo et al., 2011; Malick et al., 2015). Výzkum prováděný na myších, kterým byl bloudivý nerv odebrán, ukazuje, že při jeho ztrátě střevní mikroorganismy nejsou schopné v dostatečné míře působit na činnost mozku (Bravo et al., 2011). Aferentní vlákna n. vagus, inervující tenké a tlusté střevo, končí ve svalové vrstvě a sliznici. Některá nervová zakončení také navazují synapsí na neurony enterického nervového systému. Bakterie nicméně mohou působit přímo na nervová zakončení bloudivého nervu pomocí neurotransmiterů (serotonin, noradrenalin, GABA) (Vangay et al., 2015).

Enterický nervový systém je síť neuronů lokalizovaných ve střevní stěně, jejichž zakončení sahají až do slizniční epitelární bariéry a mají tak úzký kontakt s mikrobiotou. Tyto neurony dokáží reagovat na metabolity produkované bakteriemi, ale také významně ovlivňují hostitele. ENS má několik funkcí, jednou z nich je komunikace s CNS, dále pak koordinuje střevní funkce, motilitu a vyprazdňování (Vangay et al., 2015). Mikrobiota komunikuje s ENS pomocí Toll-like receptorů, které exprimují enterické neurony. U myši i lidí byly nalezeny TLR 3 a 7 na místech inervace Peyerových plátů, které jsou jednou z cest propojení mikrobioty s ENS (Vangay et al., 2015).

## 4. Dysbióza

Dysbiózu lze definovat jako nerovnováhu ve složení střevních mikroorganismů, která může mít čtyři základní formy, a to: ztrátu klíčových kmenů, ztrátu diverzity, změny v metabolické aktivitě a zvýšení hladiny patogenních mikroorganismů (Vangay et al., 2015). Ponziani et al. ve své review uvádí, že opakem dysbiózy je tzv. eubióza, jejímž hlavním rysem by měla být kvantitativní i kvalitativní rovnováha střevní mikrobioty a zdravá metabolická i imunologická spolupráce s hostitelem. Důvody přechodu mezi eubiózou a dysbiózou nejsou přesně známy, jednou z příčin by mohly být infekce způsobené různými patogeny nebo jinými patologickými podmínkami (Ponziani et al., 2017). Dysbióza je spojená s celou řadou poruch, mezi které patří syndrom dráždivého tračníku (IBS), idiopatické střevní záněty (IBD), obezita nebo diabetes (Casén et al., 2015).

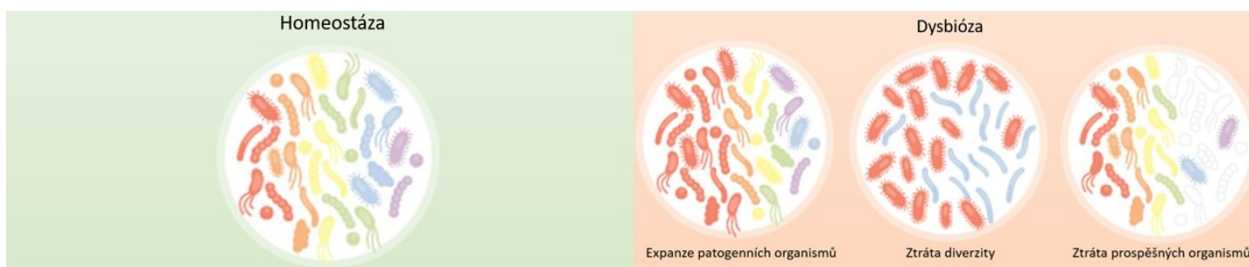
Das a Nair ve své review (Das & Nair, 2019) rozlišují dvě kategorie dysbiózy. Taxonomickou, která označuje nerovnováhu v druhovém složení střevní mikrobioty, a funkční, kde je rozdíl v množství bakteriálních metabolitů ve střevu nebo v krvi. Taxonomická dysbióza může mít za následek zvýšení počtu patogenních bakterií nebo snížení diverzity mikrobioty v taxonomických úrovních. Například u obezity je zvýšen počet bakterií kmene *Firmicutes* oproti jiným. Funkční dysbióza pak označuje patologické změny hladiny bakteriálních metabolitů. Například u celiakie jsou pozorovány změny v množství mastných kyselin, SCFA a glutamátu.

### 4.1. Vznik dysbiózy

Za vznikem dysbiózy může stát mnoho faktorů, počínaje vzorci, které jsou uchované v mikrobiomu z raného dětství, přes nadměrnou konzumaci alkoholu a nedostatek pohybu a konče psychologickým stresem.

Jednou z nejčastějších příčin vzniku dysbiózy jsou antibiotika, která jsou schopna významně ovlivnit složení střevní mikrobioty. Nadužívání antibiotik může napáchat velké škody nejen ve složení střevní mikrobioty, ale může vést i k poruchám spojeným se zánětem, jako jsou alergie (Mitre et al., 2018). Studie na myších, kterým byla podávána antibiotika, ukázala, že při užívání antibiotik je odstraněna nejen většina patogenních bakterií, ale i velká část komenzálních bakterií, v závislosti na tom dochází ke změně produkce metabolitů. Antibiotika tak snižují hladiny

metabolitů v tlustém střevě, hlavně hladiny SCFA, jako je acetát, butyrát, propionát a dále také dusíkatých bází jako jsou adenin a uracil (Fröhlich et al., 2016). Podávání antibiotik novorozencům může mít nežádoucí vliv na mikrobiotu několik měsíců, dokonce roků po ukončení léčby. Dále bylo zjištěno, že brzká antibiotická léčba hraje svou roli v rozvoji dysbiózy a obezity v pozdějším věku (Kaliannan et al., 2016). Nadměrná konzumace alkoholu vede ke snížení počtu některých prospěšných mikrobů. Studie, která porovnávala střevní mikrobiotu lidí nekonzumujících alkohol a lidí konzumujících nadměrné množství alkoholu, zjistila, že alkoholici mají snížený počet dominantních obligátních anaerobů jako jsou *Bacteroides* a *Ruminococcus* (Tsuruya et al., 2016). Další studie naznačují, že i diety mohou stát za vznikem dysbiózy. Například vysokokalorická dieta i dieta s vysokým obsahem tuků, které jsou většinou příčinou obezity, mohou negativně ovlivňovat složení střevní mikrobioty. Mohou snižovat diverzitu mikrobioty, počty bakterií produkujících kyselinu máselnou, může také dojít ke ztrátě prospěšných bakterií jako je *Lactobacillus* a *Prevotella*. Tyto diety zvyšují počty bakterií, které jsou negativně spojeny s obezitou (Kong et al., 2019). Dalším iniciátorem dysbiózy je zánět. Ve střevu dochází k velké kumulaci patogenních organismů, za jejichž eliminaci zodpovídá imunitní systém. Ten zároveň musí regulovat imunitní reakce, aby nedošlo k porušení symbiotického vztahu s mikrobiotou. Za odstraňování patogenních organismů je zodpovědný slizniční imunitní systém, který využívá mechanismy závislé na prozánětlivé imunitní reakci. Nevhodná imunitní odpověď naruší rovnováhu střevní mikrobioty, přispívá k lokálnímu i systémovému zánětu a iniciuje dysbiózu (Shin et al., 2015).



Obrázek 1: Přepracováno podle (Petersen & Round, 2014). Mikrobiota ve stavu homeostázy, což je stabilní stav prospěšný zdraví, je složena z mikroorganismů o vysoké diverzitě, které přímo i zprostředkovaně poskytují makroorganismu zdravotní benefit. Nevhodná dieta nebo užívání antibiotik mohou narušit křehkou rovnováhu v rámci mikrobiální komunity. Důsledek tohoto narušení může být ztráta organismů prospěšných pro hostitele a vznik dysbiózy. Dysbióza může mít několik kategorií: expanzi patogenních organismů, ztrátu diverzity, či ztrátu prospěšných organismů.

Expanze patobiontů (Obr. 1) je druh dysbiózy, při kterém dojde k narušení složení střevní mikrobioty, vedoucímu ke ztrátě prospěšných organismů a k přemnožení organismů, které jsou v malém množství neškodné, ale při přemnožení mohou napáchat velké škody. I ve zdravé mikrobiotě se vyskytuje malé množství patobiontů a obvykle nepůsobí žádné problémy. Mikrobiota s patobionty nicméně může vést k zánětu a může přispívat k progresi či patologii dalších nemocí (Chow & Mazmanian, 2010). Tohoto druhu dysbiózy se nejčastěji účastní *Proteobacteria*, a především čeleď *Enterobacteriaceae*, do které patří například *Escherichia coli* a *Klebsiella* (Lupp et al., 2007).

Ztráta diverzity mikrobioty (Obr. 1) je dalším druhem dysbiózy. Bylo zjištěno, že v ovlivňování lidského zdraví mají členové mikrobiální komunity rozdílné role. Některé interakce mezi hostitelem a mikrobiotou jsou zprostředkovány několika druhy ze střevní mikrobioty, naproti tomu existují specializovanější interakce, ke kterým jsou potřeba specifické a nezastupitelné bakterie. Proto při ztrátě diverzity střevní mikrobioty dochází k narušení rovnováhy nejen mezi členy mikrobioty, ale také ve vztahu hostitel-mikrobiota (Faith et al., 2014). Častým užíváním antibiotik může dojít ke ztrátě přísných anaerobů, což může vést k různým onemocněním, například zánětu střev, průjmovým onemocněním nebo onemocněním jater (Kriss et al., 2018).

Ztráta prospěšných organismů (Obr. 1) je druhem dysbiózy, kde je hlavním aspektem ztráta komenzálních bakterií. Tento pokles může být jak celkový, tak omezený na jednotlivé konkrétní symbiotické taxony. U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou tak bylo pozorováno, že mají výrazně méně symbiotických bakterií v tlustém střevu než zdraví jedinci (Gophna et al., 2006).

#### 4.2. Druhové změny ve stavu dysbiózy

Vznik i konkrétní podoba dysbiózy jsou velmi úzce spjaty s poruchami. Různé typy dysbiózy se vzájemně liší mírou mikrobiální diverzity. Například u IBS dominují bakterie kmenů *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* a *Ruminococcus*. Velmi podobné je složení dysbiotické mikrobioty i u IBD, kde převládají *Proteobacteria*, *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. Je zajímavé, že *Proteobacteria* patří mezi pět nejčastějších skupin bakterií, které přispívají k dysbióze u IBS i IBD (Stevens & Rodin, 2011).

Střevní mikrobiota svou přítomností brání navázání patogenních organismů. Při narušení zdravé střevní mikrobioty, například antibiotiky, dojde k uvolnění místa pro uchycení patogenních organismů. V souvislosti s dysbiózou mají navíc některé komenzální bakterie potenciál stát se patogenními bakteriemi. U lidí s IBD dysbióza způsobuje vysoký nárůst *Proteobacteria*, hlavně *Enterobacteriaceae*; současně dochází ke ztrátě *Firmicutes* (Shin et al., 2015).

Příkladem může být rod *Clostridium*, což jsou anaerobní, gram-pozitivní bakterie patřící do kmene *Firmicutes*. Součástí tohoto rodu jsou bakterie schopné produkovat silné neurotoxiny, ale také zcela neškodné komenzální bakterie. *C. difficile* je u 15% zdravých jedinců součástí střevní mikrobioty, ale jeho patogenní vliv je potlačen komenzálními bakteriemi. Ve stavu dysbiózy dochází k expanzi *C. difficile*, což může způsobit střevní infekci a závažné průjemové onemocnění, označované jako pseudomembranózní kolitida. U opakující se infekce *C. difficile* se postupem času sníží počet *Bacteroidetes* a zvýší se počet *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia* (Ju et al., 2008).

#### 4.3. Negativní dopad dysbiózy na CNS a imunitní systém

Lumen střev a krevní oběh jsou od sebe odděleny bariérou, která je tvořena epiteliálními buňkami, jež vzájemně propojují tzv. těsné spoje. Tato bariéra částečně zabraňuje produktům střevní mikrobioty (metabolitům, toxinům), ale i dalším patogenním látkám, aby pronikly do střevní sliznice a dále do krevního oběhu, a hraje tak zásadní roli v regulaci střevní permeability. Její zvýšení (tzv. „leaky gut“) je významným faktorem rozvoje neuroinflammace a navazujících neurologických symptomů (Alhasson et al., 2017). Pro kontrolu homeostázy CNS je pak klíčová HEB, která zabraňuje a reguluje pronikání nežádoucích látek a/nebo buněk do mozku.

U zdravých jedinců proniká přes střevní bariéru jen malé množství metabolitů a patogenních látek. Při dysbióze může docházet k nadprodukcí některých metabolitů, toxinů a neuromediátorů, které se dostávají přes těsné spoje do oběhu a v některých případech si najdou cestu i do mozku. Jedním z hlavních mechanismů, podporujících systémový zánět včetně nervového, je zvýšená hladina LPS v cirkulaci, která stimuluje makrofágy k tvorbě prozánětlivých cytokinů (Safadi et al., 2021). Antibiotika mohou způsobit dysfunkci těsných spojů v intestinální bariéře a zvyšovat tak permeabilitu střeva. Tento efekt nemusí být zprostředkovaný přímým vlivem antibiotik, ale po léčbě antibiotiky může dojít ke ztrátě některých druhů bakterií a tím k dysbióze. Ta pak uvolní

místo na sliznici pro agresivnější druhy mikrobů, které mohou začít poškozovat sliznici, a tím zvýšit její propustnost (Feng et al., 2019).

Těsné spoje jsou mnohonásobné proteinové komplexy na apikálních koncích postranních membrán intestinálních epitelálních buněk. Jsou složeny z mnoha transmembránových proteinů, jako okcludinu, claudinu, zonulinu a junkční adhezivní molekuly. Tyto transmembránové proteiny jsou spojené s aktinovým cytoskeletem a jejich dysfunkce může hrát významnou roli v patogenezi střevních zánětů (Bhat et al., 2019). V narušení fyziologické funkce těsných spojů hrají jistou roli i cytokiny, které jsou důležité především u některých onemocnění, ať už v patologii, či léčbě. Například IFN- $\gamma$  se podílí na narušování střevní bariéry iniciací endocytózy transmembránových proteinů těsných spojů (Bruewer et al., 2005). Také TNF- $\alpha$  se účastní dysfunkce těsných spojů ve střevní bariéře (Ma et al., 2005). Zvýšenou hladinu proteinů těsných spojů (např. zonulinu) v krvi lze použít jako marker poškození střevní bariérové funkce (Safadi et al., 2021).

Jedním z příkladů negativního dopadu dysbiózy na imunitní a nervový systém jsou IBD, které se mohou manifestovat jako Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida. Jsou většinou vyvolány nepřiměřenou imunitní aktivitou, která způsobuje chronické záněty, narušující střevní sliznici a vedoucí k dysbióze (Sokol et al., 2018; Zhang et al., 2014). Dalším příkladem je IBS, což je gastrointestinální porucha, která bývá doprovázena psychickými patologiemi charakteru úzkostí či poruch nálady. Tato choroba může být diagnostikována u dětí i dospělých a jejím potenciálním spouštěčem může být dysbióza s nízkou diverzitou (Chassard et al., 2012). Ve studii (de Palma et al., 2017) byla IBS navozena u experimentálních myší přenosem stolice od pacientů trpících IBS s úzkostmi. Zajímavostí je, že anxiotické chování se v této práci rozvinulo pouze u zvířat s měřitelnou aktivací slizniční imunity.

#### 4.4. Dysbióza a průběh psychických onemocnění

Propojení střevní mikrobioty, střev a mozku pomocí osy střevo-mozek je důležité pro udržování homeostázy CNS, periferního nervového systému a duševního zdraví, ale může působit i naopak, negativně. Celkové narušení mikrobioty a její změny vedou k dysbióze, což podporuje rozvoj psychických onemocnění. Tyto změny ovlivňují vývoj nervů a způsobují neurodegeneraci. Pravděpodobně je to zapříčiněno zánětlivou reakcí, změnou metabolických drah, neurochemických procesů a poškozením imunitního systému (Settanni et al., 2021). Souvislost mezi dysbiotickým



stavem střevní mikrobioty a psychickým onemocněním je v dnešní době asi nejvíce prozkoumaná u pacientů s poruchou autistického spektra (ASD). U pacientů s ASD byla v rámci preklinických studií zjištěna celková nižší diverzita střevní mikrobioty, zvýšené počty *Clostridiales* a nižší hladina *Prevotella* a *Bifidobacteria* u myši, osídlených mikrobiotou izolovanou z pacientů s ASD oproti kontrolám (K. Chen et al., 2020). Existují studie, které poukazují na korelaci mezi střevní mikrobiotou ve stavu dysbiózy a depresí. U pacientů s depresí bylo v porovnání s kontrolami nižší zastoupení kmene *Firmicutes* a vyšší zastoupení kmenů *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* a *Actinobacteria*. U určitých bakterií jako *Enterobacteriaceae* nebo *Faecalibacterium* se zdá, že jejich nerovnováha souvisí se závažností příznaků deprese (Jiang et al., 2015). Významným důkazem patogenní role dysbiotické mikrobioty u řady psychických onemocnění je možnost jejich experimentálního vyvolání přenosem dysbiotické mikrobioty do experimentálních zvířat (Settanni et al., 2021). Takto byl popsán například přenos úzkostného a depresivního chování při podání mikrobioty alkoholických pacientů myším (Wenbo Zhao et al., 2020).

## 5. Deprese a poruchy nálady

Deprese je psychické onemocnění, které se projevuje řadou duševních i fyzických příznaků, které ovšem nemusí být vždy přítomné všechny. Dnes je deprese nejčastější psychickou nemocí moderní společnosti. Deprese se klinicky diagnostikuje podle MKN 10 (mezinárodní klasifikace nemocí) a najdeme ji pod F32 jako depresivní fázi a F33 jako periodickou depresivní poruchu. Depresivní fáze (F32) může mít lehkou, střední nebo těžkou formu průběhu. Provází ji příznaky spojené s náladou, ale také tělesné problémy. Člověk má zhoršenou náladu, málo energie, celkově snížený zájem o zábavu a své okolí, narušený spánek a nechut' k jídlu. Dále se snižuje sebehodnocení a sebedůvěra, narůstají pocity viny a beznaděje, může dojít ke ztrátě požitku z dříve libě prožívaných aktivit. Tyto příznaky se v průběhu času mění jen málo. V některých případech může v návaznosti na nechut' k jídlu docházet ke ztrátě hmotnosti, a také ke snížení libida. Depresivní fáze kategorizovaná jako F32 má vždy charakter jednorázové ataky, můžeme sem zařadit například depresivní reakce, psychogenní depresi a reaktivní depresi. Periodická depresivní porucha (F33) se od depresivní fáze liší právě opakováním depresivních fází, mezi kterými nenastává prudké zlepšení nálady, tzn. manická fáze. V některých případech se může bezprostředně po depresivní fázi dostavit krátká fáze lehkého abnormálního zlepšení nálady, tzv.

hypománie. První fáze této poruchy se může objevit od dětství do stáří a trvání může být v rozmezí několika týdnů až měsíců. Do této skupiny můžeme zařadit například sezónní depresivní poruchu.

Další poruchy, které souvisí s depresí, jsou poruchy nálady. Tyto poruchy nálady můžeme také diagnostikovat podle MKN 10, a to pod F34. Spadají sem kolísající poruchy nálad, které nemají natolik těžký průběh, aby byly klasifikovány jako depresivní nebo manické fáze. Poruchy nálady většinou trvají řadu let a mohou tak napáchat velké škody.

Většina lidí se z depresivní epizody zotaví do 3 měsíců. Lidé, kteří jsou s depresí hospitalizováni, se obvykle zotaví do 5 měsíců. Jedinci, u kterých depresivní epizoda přetrvává delší dobu než 1 rok, mají velkou pravděpodobnost chronického průběhu. Depresivní epizody mají tendenci se opakovat, postupem času se stávají častější a k jejich vyvolání není třeba nepříznivá událost (Capuron et al., 2002).

## 5.1. Patofyziologie deprese

Už dlouhou dobu se zkoumá, co přesně probíhá v lidském těle, když je člověk v depresi. Existuje několik hypotéz, jak deprese vzniká a co se při ní odehrává v našem organismu.

### 5.1.1. Monoaminová hypotéza

Monoaminová hypotéza, neboli hypotéza narušení chemické rovnováhy v mozku, nabízí první vysvětlení vzniku deprese. Jedná se podle ní o nedostatek neurotransmiterů, které zprostředkovávají spojení mezi různými populacemi buněk CNS. Monoaminové neurotransmitery jsou serotonin, dopamin a noradrenalin. Mohou řídit chuť k jídlu, spánek, motivaci, ale také množství energie. Na těchto neurotransmiterových systémech závisí většina současné farmakologické terapie deprese. Serotonin je dlouho považován za důležitý faktor v etiologii deprese. Primárním regulátorem hladiny serotoninu v mozku je transportér serotoninu (SERT), který je také klíčový pro v dnešní době široce užívaná antidepresiva, která fungují na základě inhibice zpětného reuptaku serotoninu (SSRI) (Olivier et al., 2008). Noradrenalin je syntetizován z tyrozinu a jeho meziproduktem je dopamin. Podílí se na činnosti sympatického vegetativního systému a na mediaci stresové reakce. Noradrenergní neurony z locus coeruleus inervují limbický systém a jeho složky jako je amygdala, hypothalamus a hippocampus. Tyto složky limbického systému mají lví podíl na vzniku a kontrole emocí, chuti k jídlu a reakci na bolest (Drevets et al.,

2002). Stejně jako u serotoninu je hlavním regulátorem hladiny noradrenalinu v mozku transportér noradrenalinu (NET). Antidepresiva zde také fungují na principu inhibice zpětného reuptaku noradrenalinu (NRI). Někdy se pro léčbu využívá kombinace antidepresiv SSRI a NRI (Benmansour et al., 2004). Dopaminu byla při léčbě deprese věnována malá pozornost, ačkoli dopaminergní mezolimbické a mezokortikální systémy se podílejí na příznacích deprese (Yadid & Friedman, 2008).

Kromě monoaminů k této hypotéze můžeme zařadit ještě další neurotransmitery jako je například GABA. Některé studie ukazují na snížené hladiny GABA u lidí s těžkou depresí (Goldberg et al., 2014). Pacienti s depresí vykazují selektivní ztrátu GABAergních interneuronů v dorzální prefrontální kůře (Sanacora et al., 2004).

### 5.1.2. Neurotrofinová hypotéza

Tato hypotéza je založena na poruchách růstového faktoru brain-derived neurotrophic factor (BDNF) v mozku. Neurotrofiny jsou obecně bílkoviny, důležité pro růst, vývoj a přežití neuronů. BDNF je zásadní pro zdravou funkci mozku a deprese je doprovázena snížením jeho sérových hodnot (Karege et al., 2002). Při vystavení stresu se exprese faktorů snižuje (Warner-Schmidt & Duman, 2006). Studie (Shimizu et al., 2003) zjistila, že pacienti s depresí, kteří nepodstoupili léčbu antidepresivy, měli sníženou hladinu BDNF v krvi. Oproti tomu se ukázalo, že antidepresivní léčba hladiny tohoto hormonu vrací do normálního stavu.

### 5.1.3. Hormonální výkyvy

Dalším možným spouštěčem deprese jsou poruchy vylučování některých hormonů, hlavně kortizolu, což je tzv. stresový hormon. Bylo zjištěno, že jedinci s depresí mají zvýšenou hladinu kortizolu a při léčbě antidepresivy se tato hladina postupně snižuje. Dále s poruchami nálady mohou být spojené poruchy pohlavních hormonů jako je estrogen a progesteron, které by mohly hrát důležitou roli při poporodní depresi. S hormonálními výkyvy by také mohlo souviset, že ženy jsou k depresi náchylnější než muži. Možným příkladem jsou časté poporodní deprese (Groer & Morgan, 2007).

#### 5.1.4. Zánět

V současné době existuje mnoho studií, které se zabývají souvislostí mezi depresí a zánětem. Podle množství důkazů se předpokládá, že deprese je spojena s chronickým zánětem (Zhu et al., 2020). Jednou z možností, která je velmi diskutována, jsou prozánětlivé cytokiny, které mohou interagovat s různými dráhami v mozku a tak ovlivňovat náladu. Mezi nejdůležitější cesty patří snížení dostupnosti neurotransmiterů, aktivace HPA osy a změna metabolismu neurotransmiterů (Suarez et al., 2003). Cytokiny ovlivňují metabolismus neurotransmiterů a jejich prekurzorů, konkrétně tryptofanu, který je transportován do mozku a ze kterého se syntetizuje serotonin. Při léčbě nádorových onemocnění, kdy se používá IL-2 a IFN- $\alpha$ , se snižuje hladina tryptofanu, což může vést k rozvoji symptomů deprese (Capuron et al., 2002).

#### 5.2. Souvislost mezi dysbiózou a depresí

Objevuje se stále více důkazů, že deprese souvisí se změnou střevní mikrobioty. Je pravděpodobné, že dysbióza vyvolává prozánětlivou reakci, která může vést k rozvoji deprese. Současně deprese nebo chronický stres mohou zvyšovat prozánětlivou reakci, a tím umožnit šíření patogenních bakterií ve střevu a přispívat k rozvoji dysbiózy (Zheng et al., 2016). Z toho plyne, že vztahy mezi depresí a dysbiózou vytvářejí jakýsi začarovaný kruh.

Jedna studie uvádí podobné dysbiotické složení mikrobioty u lidí s depresí a IBS. Pacienti z této studie byli rozděleni podle mikrobioty do tří skupin. U dvou skupin byla pozorována snížená rozmanitost mikrobioty provázená zánětem a rozšířením rodů *Bacteroides* a *Prevotella* (Y. Liu et al., 2016). Tyto výsledky podporují i závěry meta-analýzy (Safadi et al., 2021).

Významný přínos v chápání role dysbiózy a zánětu u deprese umožňuje experimentální navození deprese přenosem dysbiotické mikrobioty od depresivních pacientů výzkumným zvířatům (Li et al., 2018). Studie (S. Liu et al., 2020) provedená na potkanech ukázala, že deprese je v tomto modelu mediována jak hyperaktivitou HPA osy, tak vzestupem prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) a poklesem imunoregulačního IL-10.

## 6. Probiotika

Definice probiotik se stále vyvíjí na základě nových poznatků. V současné době jsou probiotika dle Světové zdravotnické organizace (WHO) definována jako živé mikroorganismy, které při konzumaci v dostatečném množství poskytují hostiteli zdravotní benefit. Jako nejprospěšnější se v současnosti jeví bakterie mléčného kvašení. Oproti tomu prebiotika jsou nestravitelné složky potravy, které příznivě ovlivňují zdraví hostitele. Prebiotika jsou většinou špatně stravitelné oligosacharidy nebo polysacharidy, které slouží mikroorganismům jako substrát. Kombinace probiotik a prebiotik se označuje jako synbiotika. Dále existují postbiotika, což jsou metabolity nebo složky prospěšných bakterií, které mají pozitivní účinek na organismus hostitele. Tyto metabolity mohou oslabovat patogenní bakterie nacházející se ve střevech, a tím předcházet vzniku zánětu a dalších onemocnění. Mezi postbiotika patří například SCFA, enzymy nebo vitamíny. Oproti probiotikům mají tu výhodu, že se do těla hostitele nemusí podávat živé mikroorganismy. Postbiotika mohou ovlivnit správný růst a vývoj imunitního systému a trávicí soustavy (Martín & Langella, 2019).

V posledních letech rozvoj metodik, nezávislých na kultivaci, vědcům umožňuje výzkum probiotického využití jiných druhů bakterií, než jen klasických členů rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Ve zkoumání jsou různé kmeny z rodů *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* a *Akkermansia*, Těmto novým probiotikům se říká tzv. probiotika nové generace a jsou stále předmětem intenzivního zkoumání (Martín & Langella, 2019).

### 6.1. Probiotické bakterie

Probiotické bakterie jsou převážně grampozitivní bakterie, nejčastěji členové rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, tedy bakterie mléčného kvašení. Tyto bakterie se využívaly už v minulosti, a patří tedy mezi nejprozkoumanější a nejbezpečnější druhy probiotických bakterií. Mezi probiotika mohou ale patřit i členové jiných druhů, například *Escherichia coli* (Wassenaar, 2016) a nebo nebakteriální organismy (Sniffen et al., 2018). Probiotické bakterie jsou nejčastěji konzumovány v potravinách, hlavně v mléku a mléčných výrobcích. Druhou možností jsou probiotické suplementy.

Jedinci s depresí mají obecně nižší počet bakterií *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* oproti kontrolním subjektům, tedy jedincům bez deprese (Aizawa et al., 2016). Je tedy rozumné předpokládat, že vhodnou modulaci mikrobioty lze použít pro podporu léčby a prevence deprese. Preparáty, které mají potenciál ovlivňovat psychiku, se označují jako psychobiotika. Jsou to probiotika a prebiotika, která mohou zlepšit psychické zdraví jedince změnou složení střevní mikrobioty. Psychobiotika mají schopnost ovlivňovat funkci mozku pomocí produkce neuroaktivních látek. Poskytují zdravotní přínos pro pacienty s depresí, mohou snižovat příznaky deprese, úzkosti a obecně přispívají ke zlepšení nálady. Probiotika mají přínos i pro léčbu dysbiózy. Studie na myších, kde byla myším vyvolána dysbióza podáváním antibiotik, ukazuje, že po podání probiotik došlo k obnovení většiny mikroorganismů, jejichž hladiny byly sníženy v důsledku antibiotik (Roy Sarkar et al., 2020).

Důležitým aspektem výzkumu probiotik je složení používaných probiotických preparátů. Zatímco jednodruhové preparáty umožňují přesnější popis mechanismů, kterými probiotika účinkují, preparáty obsahující kombinaci probiotických kmenů mají často silnější preventivní či terapeutický efekt (Yong et al., 2020). Extrémním příkladem multiprobiotického přístupu je fekální transplantace mikrobiomu od zdravého dárce, která je vysoce účinnou a klinicky užívanou modalitou léčby rekurentní klostridiové pseudomembranózní kolitidy (Cammarota et al., 2017) a která se zkoumá v kontextu ASD (Kang et al., 2019) a IBS (Kurokawa et al., 2018).

#### 6.1.1. *Lactobacillus* spp.

Bakterie z rodu *Lactobacillus* jsou grampozitivní, fakultativně anaerobní bakterie z kmene *Firmicutes*. Tyto bakterie jsou obvykle nepatogenní a jsou často součástí potravinářských výrobků, ať už záměrně, či náhodně. Záměrně jsou používány pro svou schopnost rozkládat laktózu a jiné cukry na kyselinu mléčnou, a to hlavně na výrobu sýra, kefíru a dalších fermentovaných potravin. U lidí najdeme zástupce rodu *Lactobacillus* v mikrobiotě trávicího traktu. V posledních letech jsou tyto bakterie široce zkoumány pro svou potenciální probiotickou funkci. Předpokládá se, že bakterie rodu *Lactobacillus* mají schopnost kolonizovat střevní mikrobiotu a tím vylučovat kolonizaci patogenů. Dále přispívají k posílení imunity, snižují aktivitu fekálních enzymů a působí jako prevence střevních zánětů.

*Lactobacillus acidophilus* byl izolován v 80. letech 20. století. Tento kmen je odolný vůči nízkému pH v žaludku a žlučovým kyselinám. Využívá se pro obnovení střevní mikrobioty po antibiotické léčbě a pro posílení imunitního systému. Kromě toho se v kombinaci s *Lactobacillus plantarum* nebo *Bifidobacterium breve* může použít k léčbě dráždivého tračníku. Mezi vědecky nejvíce prozkoumané a sledované probiotické kmeny patří *Lactobacillus acidophilus* LA-5, který kolonizuje trávicí trakt a produkuje antibakteriální látky. Má také vliv na imunitní systém, může zvyšovat hladiny CD4<sup>+</sup> T lymfocytů a snižovat hladiny IL-6 a TNF- $\alpha$  (Wei Zhao et al., 2020).

*Lactobacillus helveticus* patří mezi probiotika, která mohou zlepšovat střevní dysbiózu a má schopnost přežít průchod gastrointestinálním traktem. Některé studie říkají, že dokáže zmírňovat projevy úzkosti a deprese. Dále tyto kmeny vytváří látky, které brání patogenním mikroorganismům v uchycení ve střevě. Podáváním mléka fermentovaného *Lactobacillus helveticus* bylo zjištěno, že tyto probiotické bakterie zvyšují regulaci cytokinů a makrofágů (Tellez et al., 2010). V kombinaci s *Bifidobacterium longum* může mít *Lactobacillus helveticus* pozitivní účinky na snížení úzkostných stavů, deprese a hněvu (Messaoudi et al., 2011).

*Lactobacillus reuteri* se může nacházet v lidské střevní mikrobiotě, ale většinou jen v malém počtu. Dříve byl užíván hlavně pro své protizánětlivé účinky a používal se k léčbě gastrointestinálních zánětů a infekcí. V dnešní době se používá pro svou schopnost modulace imunitního systému (Cervantes-Barragan et al., 2017). Některé kmeny *Lactobacillus reuteri* mají schopnost indukovat protizánětlivé Treg buňky (He et al., 2017). Některé kmeny mohou dále snižovat produkci prozánětlivých cytokinů, například *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 snižuje hladinu IL-6 a TNF- $\alpha$  (Hsieh et al., 2016).

*Lactobacillus plantarum* patří k často užívaným probiotickým bakteriím v potravinářství, jako součást fermentovaných potravin, ale i ve farmacii jako probiotika. Velkým zdravotním přínosem je jeho schopnost ovlivnit složení střevní mikrobioty. Dále má protizánětlivé vlastnosti, jejichž prostřednictvím může snižovat příznaky stresu a úzkosti. Konkrétně jde o snížení hladiny stresových hormonů a zánětu a zvýšení hladiny dopaminu a serotoninu. Také se používá pro prevenci a léčbu IBD (Goossens et al., 2003; Waugh et al., 2009). Ve studii na myších podávání probiotické bakterie *Lactobacillus plantarum* způsobilo pokles prozánětlivých cytokinů a naopak

zvýšení hladiny protizánětlivých cytokinů, také bylo pozorováno snížení úzkostného a depresivního chování (Y. W. Liu et al., 2016).

Skupina *Lactobacillus casei* se skládá ze tří velmi blízkých příbuzných druhů. Řadí se sem *Lactobacillus paracasei*, který je běžnou součástí střevní i ústní mikrobioty, a *Lactobacillus rhamnosus*, který snižuje hladiny stresových hormonů v mozku a pomáhá snížit úzkostné stavy změnou exprese GABA receptorů (Bravo et al., 2011). Poslední je *Lactobacillus casei*, ten můžeme nalézt ve fermentované zelenině, má antioxidační a protizánětlivé účinky.

## 6.2. Pozitivní vliv probiotik

Jak bylo již zmíněno výše, probiotika poskytují hostiteli zdravotní benefit. (Roobab et al., 2020) ve svém článku poskytuje přehled studií z posledních let, které se zabývaly novými trendy v užívání probiotik a jejich rolí v léčbě některých onemocnění. Ukázalo se, že probiotika mohou zlepšovat nejen zdraví gastrointestinálního traktu, ale také pomáhají v léčbě a prevenci zánětu a v neposlední řadě podporují zdravé funkce mozku (Chahwan et al., 2019; Y. C. Chen et al., 2019; Valdovinos-García et al., 2019). Možnost využití probiotik v léčbě deprese přehledně shrnuje (Yong et al., 2020).

V preklinické studii (Abildgaard et al., 2017) byla myšim podávána probiotická směs obsahující *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. Lactis W19* a *L. Lactis W58*. Poté byly myši vystaveny stresu při testu nuceného plavání. Probiotická léčba výrazně snížila depresivní chování při opakovaném testu nuceného plavání, a to až o 34%. Dále bylo zjištěno, že pro ovlivnění deprese pomocí probiotik jsou klíčové HPA osa a metabolismus tryptofanu. Tato studie tedy podporuje probiotika jako potenciální léčbu deprese.

V klinické studii (Messaoudi et al., 2011) byl 55 zdravým jedincům po dobu 4 týdnů podáván probiotický přípravek, který obsahoval probiotické bakterie *Lactobacillus helveticus* R0052 a *Bifidobacterium longum* R0175. Po 4 týdnech byl zaznamenán pokles somatizace, úzkosti, deprese, ale také pocíťování emocí hněvu a nepřátelství. Další, novější studie také potvrzují pozitivní účinky podávání probiotik. V osmitýdenní otevřené průzkumné studii (Wallace & Milev, 2021) dostávali účastníci, muži a ženy ve věku 18-65 let, kterým byla diagnostikována deprese, a kteří nebrali v době studie žádná antidepresiva, po dobu 8 týdnů probiotický doplněk stravy. Tento



doplňek obsahoval *Lactobacillus helveticus* R0052 a *Bifidobacterium longum* R0175. Výsledky ukázaly, že po 4 týdnech léčby se zlepšila nálada a úzkost, ale kvalita spánku se ani po 8 týdnech užívání nezlepšila. Bez zajímavosti rovněž není studie, zabývající se vlivem probiotické bakterie *Bifidobacterium longum* NCC3001 na pacienty s úzkostí, depresí a IBS. Probiotická intervence v této studii na 44 dospělých pacientech s IBS zvýšila kvalitu života, snížila depresi, ale na úzkost žádný vliv neměla (Pinto-Sanchez et al., 2017). Velmi zajímavá je i další studie (Akkasheh et al., 2016), zaměřující se na účinky probiotické léčby na příznaky deprese a metabolický stav pacientů. Do této studie bylo zařazeno 40 dospělých dobrovolníků, kterým byla diagnostikována deprese a po dobu 8 týdnů jim byl podáván probiotický přípravek sestávající ze 3 životaschopných kmenů *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* a *Bifidobacterium bifidum*. Výsledky studie ukázaly, že probiotická léčba měla příznivé účinky při hodnocení psychického stavu dotazníkem Beckův inventář deprese (Beck depression inventory – BDI), a také na markery metabolismu inzulínu (Akkasheh et al., 2016). Nakonec je na místě zmínit studii, kde byla pacientům podávána probiotická směs z *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus termophilus* a hořčičk. Tato studie probíhala 8 týdnů a dokončilo ji jen 12 pacientů; po skončení došlo nicméně u většiny účastníků k významnému zlepšení kvality života (Bambling et al., 2017).

## 7. Závěr

V této práci je popsána mikrobiota a její nepostradelný vliv na lidské zdraví a jsou zde shrnuty poznatky týkající se mechanismů a cest komunikace střevní mikrobioty s CNS. Jsou zde také uvedeny mechanismy vzniku a kategorie dysbiózy. Ta, jakožto nerovnovážený stav střevní mikrobioty, může mít patologický vliv na CNS a imunitní systém. Dále je v práci nastíněna problematika deprese a poruch nálad v závislosti na diverzitě a nerovnováze střevní mikrobioty. V poslední řadě je zmíněn vliv probiotik na lidské zdraví a možnosti využití probiotických bakterií z rodu *Lactobacillus*. Mnoho studií prokázalo velmi pozitivní vliv probiotických bakterií na zdraví člověka, což může do budoucna posloužit jako pevný základ pro širší využití těchto organismů při podpoře léčby široké škály onemocnění. V tuto chvíli chybí více klinických studií, které by poskytovaly informace o účinnosti probiotických bakterií na léčbu poruch nálad. Obecně lze říci, že vliv mikrobioty na psychické poruchy, ať už pozitivní či negativní, je velmi komplexní a liší se v závislosti na zkoumaném probiotickém kmeni či směsi kmenů, ale také na faktorech genetických (populačních) i individuálních (konkrétní psychiatrické onemocnění a fáze). Možnost využití

modulace mikrobiomu a imunitního systému probiotiky pro ovlivnění psychických chorob není zatím dostatečně prozkoumaná a zaslouží si i nadále pozornost výzkumníků. Vzhledem k obsáhlosti tohoto tématu jej nelze v jeho celém rozsahu v této práci pojmout, a proto by si zasloužilo být dále rozvíjeno v diplomové práci.

## 8. Seznam literatury

- Abildgaard, A., Elfving, B., Hokland, M., Wegener, G., & Lund, S. (2017). Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*, *79*, 40–48.
- 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. *Journal of Affective Disorders*, *202*, 254–257.
- 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*(3).
- Albenberg, L., Esipova, T. v., Judge, C. P., Bittinger, K., Chen, J., Laughlin, A., Grunberg, S., Baldassano, R. N., Lewis, J. D., Li, H., Thom, S. R., Bushman, F. D., Vinogradov, S. A., & Wu, G. D. (2014). Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. *Gastroenterology*, *147*(5), 1055-1063.e8.
- Alhasson, F., Das, S., Seth, R., Dattaroy, D., Chandrashekar, V., Ryan, C. N., Chan, L. S., Testerman, T., Burch, J., Hofseth, L. J., Horner, R., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P., Lasley, S. M., & Chatterjee, S. (2017). Altered gut microbiome in a mouse model of Gulf War Illness causes neuroinflammation and intestinal injury via leaky gut and TLR4 activation. *PLOS ONE*, *12*(3).
- Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoos, P., Liu, H., Cross, J. R., Pfeffer, K., Coffey, P. J., & Rudensky, A. Y. (2013). Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, *504*(7480).
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174–180.
- Asano, Y., Hiramoto, T., Nishino, R., Aiba, Y., Kimura, T., Yoshihara, K., Koga, Y., & Sudo, N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, *303*, 1288–1295. <http://www.ajpgi.org>
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I. I., Umesaki, Y., Itoh, K., & Honda, K. (2011). Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. *Science*, *331*(6015).

- Bambling, M., Edwards, S. C., Hall, S., & Vitetta, L. (2017). A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology*, 25(2).
- Bansal, T., Englert, D., Lee, J., Hegde, M., Wood, T. K., & Jayaraman, A. (2007). Differential Effects of Epinephrine, Norepinephrine, and Indole on Escherichia coli O157:H7 Chemotaxis, Colonization, and Gene Expression. *Infection and Immunity*, 75(9).
- Beckett, T. L., Studzinski, C. M., Keller, J. N., Paul Murphy, M., & Niedowicz, D. M. (2013). A ketogenic diet improves motor performance but does not affect  $\beta$ -amyloid levels in a mouse model of Alzheimer's Disease. *Brain Research*, 1505, 61–67.
- Benmansour, S., Altamirano, A. v., Jones, D. J., Sanchez, T. A., Gould, G. G., Pardon, M. C., Morilak, D. A., & Frazer, A. (2004). Regulation of the norepinephrine transporter by chronic administration of antidepressants. *Biological Psychiatry*, 55(3), 313–316.
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. In *Microbiome* (Vol. 8, Issue 1). BioMed Central Ltd.
- Bhat, M. I., Sowmya, K., Kapila, S., & Kapila, R. (2019). Escherichia coli K12: An evolving opportunistic commensal gut microbe distorts barrier integrity in human intestinal cells. *Microbial Pathogenesis*, 133.
- Biddle, A., Stewart, L., Blanchard, J., & Leschine, S. (2013). Untangling the genetic basis of fibrolytic specialization by lachnospiraceae and ruminococcaceae in diverse gut communities. *Diversity*, 5(3), 627–640.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. v., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055.
- Brewer, M., Utech, M., Ivanov, A. I., Hopkins, A. M., Parkos, C. A., & Nusrat, A. (2005). Interferon- $\gamma$  induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *The FASEB Journal*, 19(8), 923–933.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilić-Stojanović, M., Kump, P., Satokari, R., Sokol, H., Arkkila, P., Pintus, C., Hart, A., Segal, J., Aloï, M., Masucci, L., Molinaro, A., Scaldaferri, F., Gasbarrini, G., Lopez-Sanroman, A., Link, A., de Groot, P., ... Gasbarrini, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 66(4).
- 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 Biology*, 12(5).
- Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P. J., Miller, A. H., Maes, M., & Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Molecular Psychiatry*, 7(5), 468–473.

- \*Casén, C., Vebø, H. C., Sekelja, M., Hegge, F. T., Karlsson, M. K., Ciemniejewska, E., Dzankovic, S., Frøyland, C., Nestestog, R., Engstrand, L., Munkholm, P., Nielsen, O. H., Rogler, G., Simrén, M., Öhman, L., Vatn, M. H., & Rudi, K. (2015). Deviations in human gut microbiota: A novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(1), 71–83.
- Cervantes-Barragan, L., Chai, J. N., Tianero, Ma. 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<sup>+</sup> CD8αα<sup>+</sup> T cells. *Science*, 357(6353).
- 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. *Journal of Affective Disorders*, 253, 317–326.
- Chassard, C., Dapoigny, M., Scott, K. P., Crouzet, L., Del’Homme, C., Marquet, P., Martin, J. C., Pickering, G., Ardid, D., Eschalier, A., Dubray, C., Flint, H. J., & Bernalier-Donadille, A. (2012). Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 35(7), 828–838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x>
- Chen, K., Fu, Y., Wang, Y., Liao, L., Xu, H., Zhang, A., Zhang, J., Fan, L., Ren, J., & Fang, B. (2020). Therapeutic Effects of the In Vitro Cultured Human Gut Microbiota as Transplants on Altering Gut Microbiota and Improving Symptoms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Microbial Ecology*, 80(2).
- Chen, Y. C., Wu, Y. J., & Hu, C. Y. (2019). Monosaccharide composition influence and immunomodulatory effects of probiotic exopolysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 575–582.
- Chow, J., & Mazmanian, S. K. (2010). A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host and Microbe*, 7(4), 265–276.
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O’connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M. B., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O’sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Deane, J., O’connor, M., Harnedy, N., O’connor, K., O’mahony, D., van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., ... O’toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178–184.
- \*Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 13, Issue 10, pp. 701–712).
- Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, H. W. J., Naylor, C. P. E., & MacFarlane, G. T. (1987). Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 28(10), 1221–1227.
- \*Cusotto, S., Sandhu, K. v., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 51, pp. 80–101). Academic Press Inc.

- \*Das, B., & Nair, G. B. (2019). Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. In *Journal of biosciences* (Vol. 44, Issue 5). NLM (Medline).
- de Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., la Stora, A., Laghi, L., I Serrazanetti, D., di Cagno, R., Ferrocino, I., Lazzi, C., Turrone, S., Coccolin, L., Brigidi, P., Neviani, E., Gobbetti, M., O'Toole, P. W., & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, *65*(11).
- de Palma, G., Lynch, M. D. J., Lu, J., Dang, V. T., Deng, Y., Jury, J., Umeh, G., Miranda, P. M., Pigrau Pastor, M., Sidani, S., Pinto-Sanchez, M. I., Philip, V., McLean, P. G., Hagelsieb, M.-G., Surette, M. G., Bergonzelli, G. E., Verdu, E. F., Britz-McKibbin, P., Neufeld, J. D., ... Bercik, P. (2017). Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Science Translational Medicine*, *9*(379).
- \*DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, *139*, 136–153.
- Drevets, W. C., Bogers, W., & Raichle, M. E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. In *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 12). www.elsevier.com/locate/euroneuro
- Duncan, S. H., Belongue, A., Holtrop, G., Johnstone, A. M., Flint, H. J., & Loble, G. E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*, *73*(4), 1073–1078.
- Eckburg, P. B. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, *308*(5728).
- Elliott, L., Henderson, J., Northstone, K., Chiu, G. Y., Dunson, D., & London, S. J. (2008). Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *122*(1).
- Erny, D., de Angelis, A. L. H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Makhlovi, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W. S., McCoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 965–977.
- Faith, J. J., Ahern, P. P., Ridaura, V. K., Cheng, J., & Gordon, J. I. (2014). Identifying Gut Microbe-Host Phenotype Relationships Using Combinatorial Communities in Gnotobiotic Mice. *Science Translational Medicine*, *6*(220).
- Feng, Y., Huang, Y., Wang, Y., Wang, P., Song, H., & Wang, F. (2019). Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS ONE*, *14*(6).
- Frank, D. N., Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(34).

- Fröhlich, E. E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jačan, A., Wagner, B., Zinser, E., Bordag, N., Magnes, C., Fröhlich, E., Kashofer, K., Gorkiewicz, G., & Holzer, P. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, Behavior, and Immunity*, *56*, 140–155.
- Goldberg, J. S., Bell, C. E., & Pollard, D. A. (2014). Revisiting the monoamine hypothesis of depression: A new perspective. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, *6*.
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., & Ley, R. E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, *159*(4), 789–799.
- Goossens, D., Jonkers, D., Russel, M., STOBBERINGHÀ, E., van den BOGAARDÀ, A., & Stockbru, R. (2003). The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the bacterial composition and metabolic activity in faeces of healthy volunteers: a placebo-controlled study on the onset and duration of effects. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *18*(5), 495–505.
- Gophna, U., Sommerfeld, K., Gophna, S., Doolittle, W. F., & Veldhuyzen Van Zanten, S. J. O. (2006). Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(11), 4136–4141.
- Groer, M. W., & Morgan, K. (2007). Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(2), 133–139.
- He, B., Hoang, T. K., Wang, T., Ferris, M., Taylor, C. M., Tian, X., Luo, M., Tran, D. Q., Zhou, J., Tatevian, N., Luo, F., Molina, J. G., Blackburn, M. R., Gomez, T. H., Roos, S., Rhoads, J. M., & Liu, Y. (2017). Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. *Journal of Experimental Medicine*, *214*(1), 107–123.
- Hooper, L. v. (2001). Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. *Science*, *291*(5505).
- Hsieh, F. C., Lan, C. C. E., Huang, T. Y., Chen, K. W., Chai, C. Y., Chen, W. T., Fang, A. H., Chen, Y. H., & Wu, C. S. (2016). Heat-killed and live: *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. *Food and Function*, *7*(5), 2374–2388.
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., Fitzgerald, M. G., Fulton, R. S., Giglio, M. G., Hallsworth-Pepin, K., Lobos, E. A., Madupu, R., Magrini, V., Martin, J. C., Mitreva, M., Muzny, D. M., Sodergren, E. J., ... White, O. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, *486*(7402), 207–214.
- Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K. C., Santee, C. A., Lynch, S. v., Tanoue, T., Imaoka, A., Itoh, K., Takeda, K., Umetsaki, Y., Honda, K., & Littman, D. R. (2009). Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell*, *139*(3), 485–498.

- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *48*, 186–194.
- Ju, Y. C., Antonopoulos, D. A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W. T., Schmidt, T. M., & Young, V. B. (2008). Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Infectious Diseases*, *197*(3), 435–438.
- Kaliannan, K., Wang, B., Li, X. Y., Bhan, A. K., & Kang, J. X. (2016). Omega-3 fatty acids prevent early-life antibiotic exposure-induced gut microbiota dysbiosis and later-life obesity. *International Journal of Obesity*, *40*(6), 1039–1042.
- Kang, D.-W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, *9*(1).
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J.-M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, *109*(2).
- Kong, C., Gao, R., Yan, X., Huang, L., & Qin, H. (2019). Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. *Nutrition*, *60*, 175–184.
- \*Kriss, M., Hazleton, K. Z., Nusbacher, N. M., Martin, C. G., & Lozupone, C. A. (2018). Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 44, pp. 34–40). Elsevier Ltd.
- Kurokawa, S., Kishimoto, T., Mizuno, S., Masaoka, T., Naganuma, M., Liang, K., Kitazawa, M., Nakashima, M., Shindo, C., Suda, W., Hattori, M., Kanai, T., & Mimura, M. (2018). The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *Journal of Affective Disorders*, *235*.
- \*Laforest-Lapointe, I., & Arrieta, M.-C. (2018). Microbial Eukaryotes: a Missing Link in Gut Microbiome Studies. *MSystems*, *3*(2).
- Lee, J.-H., Kim, H. J., Kim, J. G., Ryu, V., Kim, B.-T., Kang, D.-W., & Jahng, J. W. (2007). Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neuroscience Research*, *58*(1).
- Li, B., Guo, K., Zeng, L., Zeng, B., Huo, R., Luo, Y., Wang, H., Dong, M., Zheng, P., Zhou, C., Chen, J., Liu, Y., Liu, Z., Fang, L., Wei, H., & Xie, P. (2018). Metabolite identification in fecal microbiota transplantation mouse livers and combined proteomics with chronic unpredictable mild stress mouse livers. *Translational Psychiatry*, *8*(1).
- Liang, C., Tseng, H. C., Chen, H. M., Wang, W. C., Chiu, C. M., Chang, J. Y., Lu, K. Y., Weng, S. L., Chang, T. H., Chang, C. H., Weng, C. T., Wang, H. M., & Huang, H. da. (2017). Diversity and enterotype in gut bacterial community of adults in Taiwan. *BMC Genomics*, *18*.

- 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. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 16*.
- Liu, Y. W., Liu, W. H., Wu, C. C., Juan, Y. C., Wu, Y. C., Tsai, H. P., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2016). Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Research, 1631*, 1–12.
- Liu, Y., Zhang, L., Wang, X., Wang, Z., Zhang, J., Jiang, R., Wang, X., Wang, K., Liu, Z., Xia, Z., Xu, Z., Nie, Y., Lv, X., Wu, X., Zhu, H., & Duan, L. (2016). Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 14*(11), 1602-1611.e5.
- \*Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology, 19*(1).
- Lukić, I., Getselter, D., Koren, O., & Elliott, E. (2019). Role of Tryptophan in Microbiota-Induced Depressive-Like Behavior: Evidence From Tryptophan Depletion Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 13*.
- Lupp, C., Robertson, M. L., Wickham, M. E., Sekirov, I., Champion, O. L., Gaynor, E. C., & Finlay, B. B. (2007). Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host and Microbe, 2*(2), 119–129.
- Lyte, M., & Ernst, S. (1992). Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sciences, 50*(3).
- Ma, T. Y., Boivin, M. A., Ye, D., Pedram, A., & Said, H. M. (2005). Mechanism of TNF-modulation of Caco-2 intestinal epithelial tight junction barrier: role of myosin light-chain kinase protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 288*, 422–430. <http://www.ajpgi.org>
- Malick, M., Gilbert, K., Daniel, J., Arseneault-Breard, J., Tompkins, T. A., Godbout, R., & Rousseau, G. (2015). Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in a model of postmyocardial infarction depression. *Neurogastroenterology and Motility, 27*(5), 663–671.
- Marchesi, J. R., & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome, 3*(1).
- Martín, R., & Langella, P. (2019). Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Frontiers in Microbiology, 10*.
- Masui, R., Sasaki, M., Funaki, Y., Ogasawara, N., Mizuno, M., Iida, A., Izawa, S., Kondo, Y., Ito, Y., Tamura, Y., Yanamoto, K., Noda, H., Tanabe, A., Okaniwa, N., Yamaguchi, Y., Iwamoto, T., & Kasugai, K. (2013). G protein-coupled receptor 43 moderates gut inflammation through cytokine regulation from mononuclear cells. *Inflammatory Bowel Diseases, 19*(13), 2848–2856.
- McKernan, D. P., Dennison, U., Gaszner, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: Further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Translational Psychiatry, 1*.



- 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. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755–764.
- Mitre, E., Susi, A., Kropp, L. E., Schwartz, D. J., Gorman, G. H., & Nylund, C. M. (2018). Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatrics*, *172*(6).
- Newell, C., Bomhof, M. R., Reimer, R. A., Hittel, D. S., Rho, J. M., & Shearer, J. (2016). Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, *7*(1).
- Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., Abe, F., & Osawa, R. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. *BMC Microbiology*, *16*(1).
- Olivier, J. D. A., van der Hart, M. G. C., van Swelm, R. P. L., Dederen, P. J., Homberg, J. R., Cremers, T., Deen, P. M. T., Cuppen, E., Cools, A. R., & Ellenbroek, B. A. (2008). A study in male and female 5-HT transporter knockout rats: An animal model for anxiety and depression disorders. *Neuroscience*, *152*(3).
- O'Mahony, S. M., Marchesi, J. R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A. M., Quigley, E. M. M., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2009). Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biological Psychiatry*, *65*(3), 263–267.
- Orrhage, K., & Nord, C. (1999). Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatrica*, *88*.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P. A., & Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, *118*(2), 511–521.
- Pérez-Cobas, A. E., Gosalbes, M. J., Friedrichs, A., Knecht, H., Artacho, A., Eismann, K., Otto, W., Rojo, D., Bargiela, R., von Bergen, M., Neulinger, S. C., Däumer, C., Heinsen, F.-A., Latorre, A., Barbas, C., Seifert, J., dos Santos, V. M., Ott, S. J., Ferrer, M., & Moya, A. (2013). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*, *62*(11).
- \*Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. In *Cellular Microbiology* (Vol. 16, Issue 7, pp. 1024–1033). Blackwell Publishing Ltd.
- 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., ... 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*(2), 448-459.e8.
- Ponziani, F. R., Zocco, M. A., D'Aversa, F., Pompili, M., & Gasbarrini, A. (2017). Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 23, Issue 25, pp. 4491–4499). Baishideng Publishing Group Co., Limited.

- Rahman, M. T., Ghosh, C., Hossain, M., Linfield, D., Rezaee, F., Janigro, D., Marchi, N., & van Boxel-Dezaire, A. H. H. (2018). IFN- $\gamma$ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 507(1–4).
- \*Roobab, U., Batoool, Z., Manzoor, M. F., Shabbir, M. A., Khan, M. R., & Aadil, R. M. (2020). Sources, formulations, advanced delivery and health benefits of probiotics. In *Current Opinion in Food Science* (Vol. 32, pp. 17–28). Elsevier Ltd.
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., Costea, P. I., Godneva, A., Kalka, I. N., Bar, N., Shilo, S., Lador, D., Vila, A. V., Zmora, N., Pevsner-Fischer, M., Israeli, D., Kosower, N., Malka, G., Wolf, B. C., ... Segal, E. (2018). Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 555(7695), 210–215.
- \*Roy Sarkar, S., Mitra Mazumder, P., & Banerjee, S. (2020). Probiotics protect against gut dysbiosis associated decline in learning and memory. *Journal of Neuroimmunology*, 348.
- Safadi, J. M., Quinton, A. M. G., Lennox, B. R., Burnet, P. W. J., & Minichino, A. (2021). Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct? A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*.
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., Wu, Y.-T., Appel, M., Rothman, D. L., Krystal, J. H., & Mason, G. F. (2004). Subtype-Specific Alterations of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid and Glutamate in Patients With Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 61(7).
- \*Schenk, G. J., & de Vries, H. E. (2016). Altered blood–brain barrier transport in neuro-inflammatory disorders. In *Drug Discovery Today: Technologies* (Vol. 20, pp. 5–11). Elsevier Ltd.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8).
- \*Settanni, C. R., Ianiro, G., Bibbò, S., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2021). Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 109). Elsevier Inc.
- \*Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O’Toole, P. W. (2021). The Healthy Microbiome—What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology*, 160(2), 483–494.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S. I., & Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54(1), 70–75.
- \*Shin, N. R., Whon, T. W., & Bae, J. W. (2015). Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. In *Trends in Biotechnology* (Vol. 33, Issue 9, pp. 496–503). Elsevier Ltd.
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-Y, M., Glickman, J. N., & Garrett, W. S. (2013). The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science*, 341(6145).

- Sniffen, J. C., McFarland, L. v., Evans, C. T., & Goldstein, E. J. C. (2018). Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLOS ONE*, *13*(12).
- Sokol, H., Jegou, S., McQuitty, C., Straub, M., Leducq, V., Landman, C., Kirchgerner, J., le Gall, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Richard, M. L., & Beaugerie, L. (2018). Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*, *9*(1).
- Strandwitz, P., Kim, K. H., Terekhova, D., Liu, J. K., Sharma, A., Levering, J., McDonald, D., Dietrich, D., Ramadhar, T. R., Lekbua, A., Mroue, N., Liston, C., Stewart, E. J., Dubin, M. J., Zengler, K., Knight, R., Gilbert, J. A., Clardy, J., & Lewis, K. (2019). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nature Microbiology*, *4*(3), 396–403.
- Suarez, E. C., Krishnan, R. R., & Lewis, J. G. (2003). The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosomatic Medicine*, *65*(3), 362–368.
- Tellez, A., Corredig, M., Brovko, L. Y., & Griffiths, M. W. (2010). Characterization of immune-active peptides obtained from milk fermented by *Lactobacillus helveticus*. *Journal of Dairy Research*, *77*(2), 129–136.
- Tsuruya, A., Kuwahara, A., Saito, Y., Yamaguchi, H., Tsubo, T., Suga, S., Inai, M., Aoki, Y., Takahashi, S., Tsutsumi, E., Suwa, Y., Morita, H., Kinoshita, K., Totsuka, Y., Suda, W., Oshima, K., Hattori, M., Mizukami, T., Yokoyama, A., ... Nakayama, T. (2016). Ecophysiological consequences of alcoholism on human gut microbiota: Implications for ethanol-related pathogenesis of colon cancer. *Scientific Reports*, *6*.
- \*Turnbaugh, P. J., & Gordon, J. I. (2008). An Invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics. *Cell*, *134*(5), 708–713.
- 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*(7228), 480–484.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. In *Nature* (Vol. 449, Issue 7164, pp. 804–810). Nature Publishing Group.
- Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine*, *1*(6).
- Valdovinos-García, L. R., Abreu, A. T., & Valdovinos-Díaz, M. A. (2019). Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. In *Revista de Gastroenterología de México* (Vol. 84, Issue 3). [www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)
- \*Vangay, P., Ward, T., Gerber, J. S., & Knights, D. (2015). Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. In *Cell Host and Microbe* (Vol. 17, Issue 5, pp. 553–564). Cell Press.

- \*Vitetta, L., Bambling, M., & Alford, H. (2014). The gastrointestinal tract microbiome, probiotics, and mood. *Inflammopharmacology*, 22(6), 333–339.
- Wallace, C. J. K., & Milev, R. v. (2021). The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12.
- Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2006). Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment. In *Hippocampus* (Vol. 16, Issue 3, pp. 239–249).
- Wassenaar, T. M. (2016). Insights from 100 years of research with probiotic *E. coli*. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 6(3).
- Waugh, A. W. G., Foshaug, R., MacFarlane, S., Doyle, J. S., Churchill, T. A., Sydora, B. C., & Fedorak, R. N. (2009). Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v treatment in an animal model of irritable bowel syndrome. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 21(1), 33–37.
- Willemsen, L. E. M., Koetsier, M. A., van Deventer, S. J. H., & van Tol, E. A. F. (2003). Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*, 52(10), 1442–1447.
- Yadid, G., & Friedman, A. (2008). Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. In *Progress in Brain Research* (Vol. 172, pp. 265–286).
- Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. In *Nature* (Vol. 486, Issue 7402, pp. 222–227).
- \*Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020). Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Neuroscience*, 13.
- Zhang, J., Fu, S., Sun, S., Li, Z., & Guo, B. (2014). Inflammasome activation has an important role in the development of spontaneous colitis. *Mucosal Immunology*, 7(5).
- Zhao, Wei, Liu, Y., Kwok, L. Y., Cai, T., & Zhang, W. (2020). The immune regulatory role of *Lactobacillus acidophilus*: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. In *Food Bioscience* (Vol. 36). Elsevier Ltd.
- Zhao, Wenbo, Hu, Y., Li, C., Li, N., Zhu, S., Tan, X., Li, M., Zhang, Y., Xu, Z., Ding, Z., Hu, L., Liu, Z., & Sun, J. (2020). Transplantation of fecal microbiota from patients with alcoholism induces anxiety/depression behaviors and decreases brain mGluR1/PKC  $\epsilon$  levels in mouse. *BioFactors*, 46(1).
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786–796.

Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., Jin, L., & Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1).