



Funkční poruchy a mikrobiom

Pavel Hrabák

IV. interní klinika VFN a 1.LF UK

- psychosociální faktory
- genetické faktory a faktory prostředí
- orgánová hypersenzitivita
- střevní dysmotilita
- dysregulace „gut -brain -axis“
- dysbióza
- dysbalance endokrinního systému
- dysregulace imunitního systému
- zvýšená intestinální permeabilita

Dysbiosis

- IBS x zdravé kontroly
 - méně:
 - *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Actinobacteria*
 - více:
 - fakult. anaerobů (zejm. streptokoků *E.coli*, *Enterobacteraceae* spp., *Firmicutes* spp., *Bacteroidetes*, *Clostridium*,
 - rozdíly v podskupinách IBS
 - IBS - D: méně *Lactobacilli.*, *Bifidobacteria*,
 - IBS - C: více *Veilonella* spp
 - IBS - M: více *Allisonella*, *Bacteroidetes*
 - obecně vyšší heterogenita a menší stabilita mikrobiomu
 - alterovaný mikrobiom u PI-IBS

Metabolická aktivita mikrobiot

- alterovaná metabolická aktivita mikrobiot
 - zvýš. fermentace FODMAPs -> produkce SCFAs->
 - působí na ENS , stimulují sympatikus, sekreci serotoninu, ovlivňují paměť a učení
 - vylučování více 5-HT-> zvýšená amplituda kontrakcí, zrychlená pasáž
 - *Veilonella, Lactobacillus spp*
 - přímá produkce lokálních neurotransmiterů (GABA, melatonin, histamin, acetylcholin) -> ovlivnění visc. sensitivity
 - tvorba met. aktivních katecholaminů

Slizniční imunita, zánět a mikrobiota

- aktivace slizniční imunity a zánětu
 - zvýšená exprese toll-like receptorů (TLR) na střevních imun. buňkách + zvýš. cirkulující protilátky (např. antiflagellin Ab)
 - chronický low grade slizniční zánět

...pokračování...

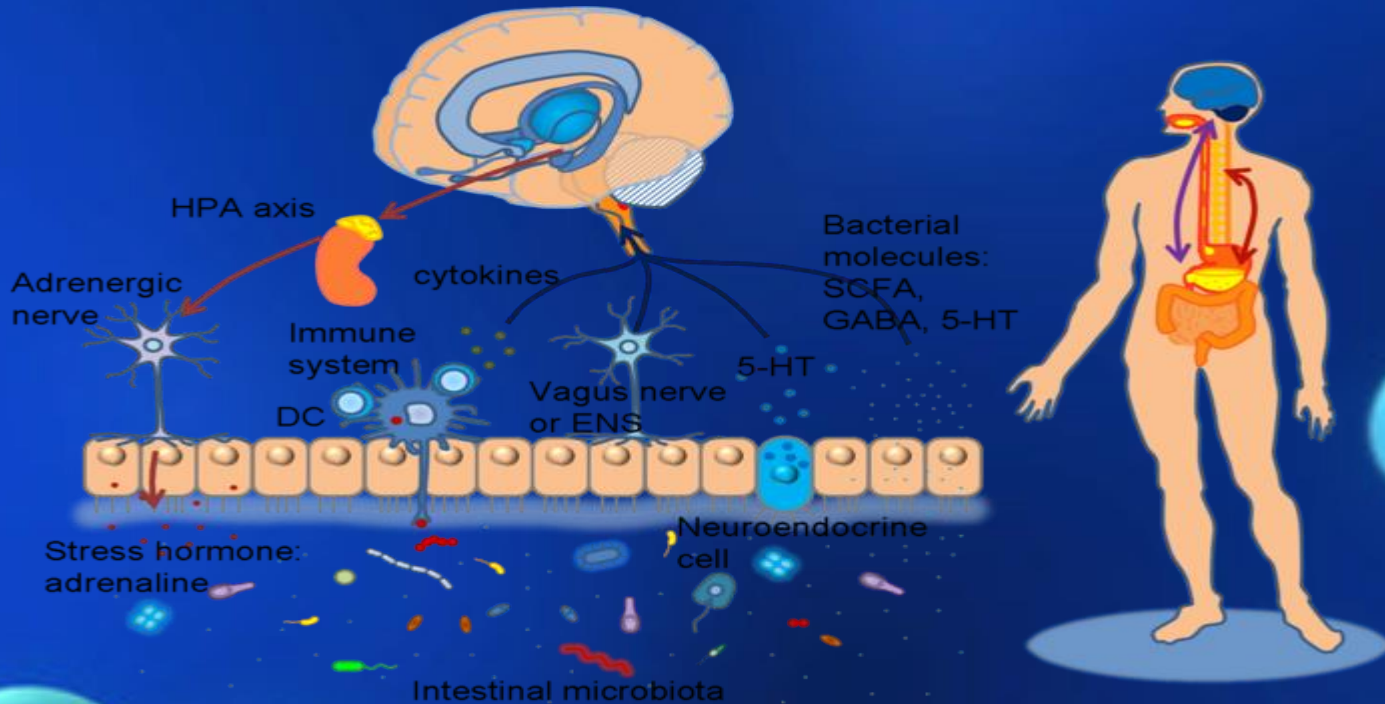
– Low grade zánět ...

- elevace mastocytů v blízkosti neuron. zakončení u D-IBS
- elevace CD4 a CD8 lymfocytů
- alterace IgA produkujících B lymfocytů
- TNF alfa, IL 10, IL6, Interf. gama, ve sliznici
- IL1beta, IL 6 TNF-alfa v krvi , liší se dle typu IBS

...a zánět vede ke zvýšení propustnosti střevní sliznice...

- **Porušení slizniční bariéry**
 - pozitivní korelace s tíží symptomů
 - jedno-nukleotidový polymorfismus pro E-cadherin -> vyšší riziko PI - IBS
 - pokles exprese proteinů těsných spojení u IBS -D

Brain gut axis - od mikrobiot do CNS



Mozek, IBS a mikrobiom

- Serotonin - klíčový mediátor GBA, ENS i CNS
 - periferní dostupnost tryptofanu (prekurzoru 5-HT) ovlivnitelná mikrobioty (kolonizací GF myši navýšíme perif. hladiny, stejně tak podáním B. infantis)
 - mikrobiota ovlivňují degradaci tryptofanu (iniciální enzym degradace - indolamin 2,3-dioxygenasa (IDO) zvýšena u IBS pacientů)
 - Některá mikrobiota dokáží tryptofan či serotonin syntetizovat

Mozek, IBS a mikrobiom

- myší model „přenosu úzkostného chování“ mikrobiomem
- nepřímé klinické důkazy:
 - Antidepresivní účinky ATB (minocyclin, doxycyclin, ceftriaxon)
 - norfloxacin, fluorochinolony – nežád. úč. : depresivní sympt.
 - iproniazid – první antidepresivum (inhib. monoamin ox.) původně ATB

Vliv CNS na mikrobiom

- již 2 hodiny stresu mění složení mikrobiomu
- u IBS pacientů popisovaná deprese, úzkostné poruchy
 - tyto mj. rizikové faktory vzniku PI-IBS

a) přímý vliv CNS

- neuroendokrinní sekrece pod přímým vlivem CNS , podmíněno bakteriálními receptory (*Pseudomonas fl.* – afinita ke GABA , *E.coli O157:H7* – receptor pro nor/adrenalin

b) nepřímý vliv CNS

- vliv CNS na střevní funkce , reg. imunitní odpovědi

- psychosociální faktory
- genetické faktory
- faktory prostředí
- orgánová hypersenzitivita
- střevní dysmotilita
- dysregulace „gut brain axis“
- **dysbióza**
- dysbalance endokrinního systému
- dysregulace imunitního systému
- zvýšená intestinální permeabilita

Terapeutické možnosti

- **Dieta**
 - různý vliv různých diet na různé pacienty...
 - redukce vlákniny, FODMAPs
- **ATB:**
 - rifaximinu, CAVE rezistence
 - SIBO?

- **Probiotika**
 - Ochrana slizniční epiteliální bariery
 - *Lactobacilli* inhibují stresem způsobenou zvýšenou intest. permeabilitu, acidifikují tračník
 - ->kolonizace bifidobakteremi a Lactobacily , pokles Clostridií
 - Redukce viscerální hypersensitivity u ATB indukovaných dysbióz
 - *Bifidobact. bifidum*: inhib. *H. pylori*, protektivní vliv na sliznici žaludku, snižuje stres

- **Fekální mikrobiální terapie „transplantace stolice“**
 - zatím velmi limitovaná data
 - D- IBS: *Pinn et al 2013*: 13 pacientů 70% zlepšení symptomů nebo jejich odeznění)
 - C-IBS: *Andrews et al 1995* - 45 pacientů 89% zmírnění symptomů, 9-19 měsíců follow up s 60% persistencí zlepšení

