

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Speciální chemicko-biologické obory
Molekulární biologie a biochemie organismů



Kristina Hakenová

ROLE STŘEVNÍ MIKROBIOTY V ROZVOJI
ALZHEIMEROVY DEMENCE

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF
ALZHEIMER'S DEMENTIA

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Karel Valeš, Ph.D.

Praha 2019

Prohlášení autora práce

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a uvedla veškeré použité informační zdroje. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného či stejného akademického titulu.

V Praze, 10. 5. 2019

.....
Kristina Hakenová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu své bakalářské práce RNDr. Karlu Valešovi, Ph.D. za cenné rady, odborný dohled a věnovaný čas. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Lence Kletečkové za konzultace a revizi práce. V neposlední řadě děkuji své rodině za podporu a trpělivost při psaní práce a při celém studiu.

Abstrakt

Zachování zdraví ve vyšším věku závisí na funkci biologických homeostatických systémů (nervové, endokrinní a imunitní činnosti), v čemž hraje klíčovou roli biologická interakce mezi těmito systémy a střevní mikrobiotou. Jednou z mimořádně závažných chorob typických pro vyšší věk je Alzheimerova demence (AD), která je nejčastější příčinou demence na světě. Tato nemoc je doprovázena poruchami kognitivních funkcí, které jsou asociovány s hromaděním amyloidních plaků a neurofibrilárních vláken v mozkové tkáni. Během stárnutí dochází přirozeně k biologickým změnám, v důsledku čehož dochází ke snížení funkční kapacity organismu, to je doprovázeno i zvýšeným rizikem zánětlivých procesů, které se podílejí na etiologii několika chronických patologických stavů, včetně neurodegenerativních procesů. Tyto modulační procesy jsou spojeny s oxidačním stresem a střevní dysbiózou. Ve vědecké literatuře je velmi dobře doloženo, že ve stárnutí dochází k výrazným změnám ve složení střevní mikrobioty. Tyto změny mohou vést k řadě biologických změn včetně zvýšení propustnosti střevní stěny a tím způsobovat zvýšený průnik řady biologicky aktivních látek do těla. To může být rizikový faktor rozvoje zánětu i v mozkové tkáni či dokonce rozvoje neurodegenerace. Modifikace střevní mikrobioty může mít tedy pozitivní terapeutické účinky na patogenezi AD.

Klíčová slova: mikrobiota, Alzheimerova demence, stárnutí, zánět, psychobiotika

Abstract

Preserving health at a higher age depends on the function of biological homeostatic systems (neural endocrine and immune activities), where the biological interaction between these systems and the intestinal microflora plays a key role. One of the most serious diseases associated with aging is Alzheimer's dementia (AD) and it is the most common cause of dementia in the world. This disease is accompanied by cognitive impairment associated with accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary fibres in brain tissue. Naturally, biological changes occur during the process of aging, resulting in reduced functional capacity of the organism, accompanied by an increased risk of inflammatory processes involved in the etiology of several chronic, pathologies, including neurodegenerative processes. These modulatory processes are associated with oxidative stress and intestinal dysbiosis. It is already well documented in the scientific literature that significant changes in the composition of intestinal microbiota occur in aging. These changes can lead to several biological changes, including increased permeability of the intestinal barrier, thereby causing the increased penetration of many biologically active substances into the body. This may be a risk factor for the development of inflammation in both brain tissue and even the risk of developing neurodegeneration. Thus, modification of the intestinal microbiota may have positive therapeutic effects on AD pathogenesis.

Keywords: microbiota, Alzheimer's dementia, aging, inflammation

Seznam zkratek

AD	Alzheimerova demence	NMDA	N-methyl-D-aspartát
Ach	acetylcholin	PET	Pozitronová emisní tomografie
APOE	apolipoprotein E	SCFAs	Short-chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkým řetězcem
APP	prekurzorový protein pro amyloid	SPECT	single-photon emission computed tomography – jednofotonová emisní výpočetní tomografie
ATP	adenosintrifosfát	SPF	Specific pathogen free – bez nežádoucích mikroorganismů
A β	amyloid beta	TLR	Toll-like receptor
BBB	blood brain barrier – hematoencefalická bariéra	TNF	tumor necrosis factor – faktor nádorové nekrózy
BDNF	brain-derived neurotrophic factor – mozkový neurotrofní faktor	WHO	World Health Organization – Světová zdravotnická organizace
CAR	cortisol awakening response – kortizolová odpověď		
CNS	centrální nervový systém		
DA	dopamin		
FMT	fekální mikrobiální transplantace		
FOS	fruktooligosacharidy		
GABA	Kyselina gama-aminomáselná		
GF	germ free – bezmikrobní		
GIT	gastrointestinální trakt		
GLP	Glukagon-like peptid		
GOS	galaktooligosacharidy		
HFD	high fat diet – dieta s vysokým obsahem tuku		
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis – osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny		
IBS	irritable bowel syndrome – syndrom dráždivého tračníku		
IL	interleukin		
LPS	lipopolysacharid		
NE	norepinefrin		

Obsah

1	Úvod	5
2	Obecná charakteristika lidské mikrobioty	5
2.1	Složení	6
2.2	Rozdělení enterotypů	6
2.3	Faktory ovlivňující střevní mikrobiotu a změny s tímto spjaté	7
2.4	Vzájemná komunikace mezi střevní mikrobiotou a mozkiem	9
2.5	Komunikace ve směru mozek mikrobiota	10
2.6	Komunikace od mikrobioty směrem k mozku	11
3	Alzheimerova demence	14
3.1	Stádia choroby AD	14
3.2	Formy AD	15
3.3	Neuropatologie AD	15
3.4	Diagnostika AD	16
3.5	Léčba AD	16
4	Vztah Alzheimerovy choroby a mikrobioty	17
4.1	Experimentální důkaz modululace AD střevní mikrobiotou	17
4.2	Souvislost bakteriálních metabolitů s patologií AD	19
4.3	Zánět střeva a dysfunkce střevní bariéry	20
4.4	Priming mikroglií způsobený změnou střevní mikrobioty	21
5	Psychobiotika	22
6	Závěr	23
7	Seznam literatury	25

1 Úvod

Střevní mikrobiota je esenciální pro zdraví lidského organismu, k tomuto tématu přibývá mnoho studií, publikací, přednášek. Díky moderním technologiím jako je například hojně používaná 16S rRNA sekvenace nebo celogenomové sekvenování [1] se dozvídáme stále více informací a souvislostí týkajících se komplexního společenství různých druhů mikroorganismů, které sídlí v našem střevě. Lidské tělo obsahuje přibližně 10^{14} mikroorganismů a nejméně tisíce různých mikrobiálních druhů, zastoupení různých druhů se u jednotlivců liší v závislosti na mnoha faktorech [2]. Mikroorganismy je kolonizována značná část orgánů, pro účely této práce se omezíme pouze na střevní mikrobiotu. Ta zajišťuje mnoho funkcí, jako zachování integrity střevní bariéry, inhibice adheze patogenů na povrch střeva, syntéza vitamínu K, produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem, regulace imunitního systému a mnohé další [31].

Mikrobiota a její interakce se střevem vedla ke zformování teorie regulační osy mikrobiota-střevo-mozek, což je obousměrný komunikační kanál spojený prostřednictvím nervových, imunitních, endokrinních a metabolických drah. Nedávné studie potvrzují klíčovou roli střevní mikrobioty v modulaci funkce střev a mozku a její nerovnováha vede k řadě onemocnění. Studie naznačují souvislost mezi střevní mikrobiotou a Alzheimerovou demencí (AD). Zvýšená permeabilita střeva a hematoencefalitické bariéry vyvolaná narušením střevní mikrobioty, potenciálně přispívá k rozvoji neurodegenerativních poruch včetně AD [119]. Kromě toho bakterie sídlící ve střevě vylučují velká množství amyloidů a lipopolysacharidů přispívajících k modulaci signálních drah a k produkci prozánětlivých cytokinů spojených s patogenezí AD. Nerovnováha ve střevní mikrobiotě může vyvolat zánět, který je spojen s patogenezí obezity, diabetes mellitus typu 2 a AD [3]. Potvrzení a objasnění vlivu lidské mikrobioty na AD představuje významný krok pro nové terapeutické strategie týkající se této choroby.

2 Obecná charakteristika lidské mikrobioty

Slovo „mikrobiom“ bylo poprvé vysloveno Joshuou Lederbergem, který ho popisoval jako ekologickou komunitu komensálních, symbiotických a patogenních organismů, které s námi sdílejí naše tělo [4].

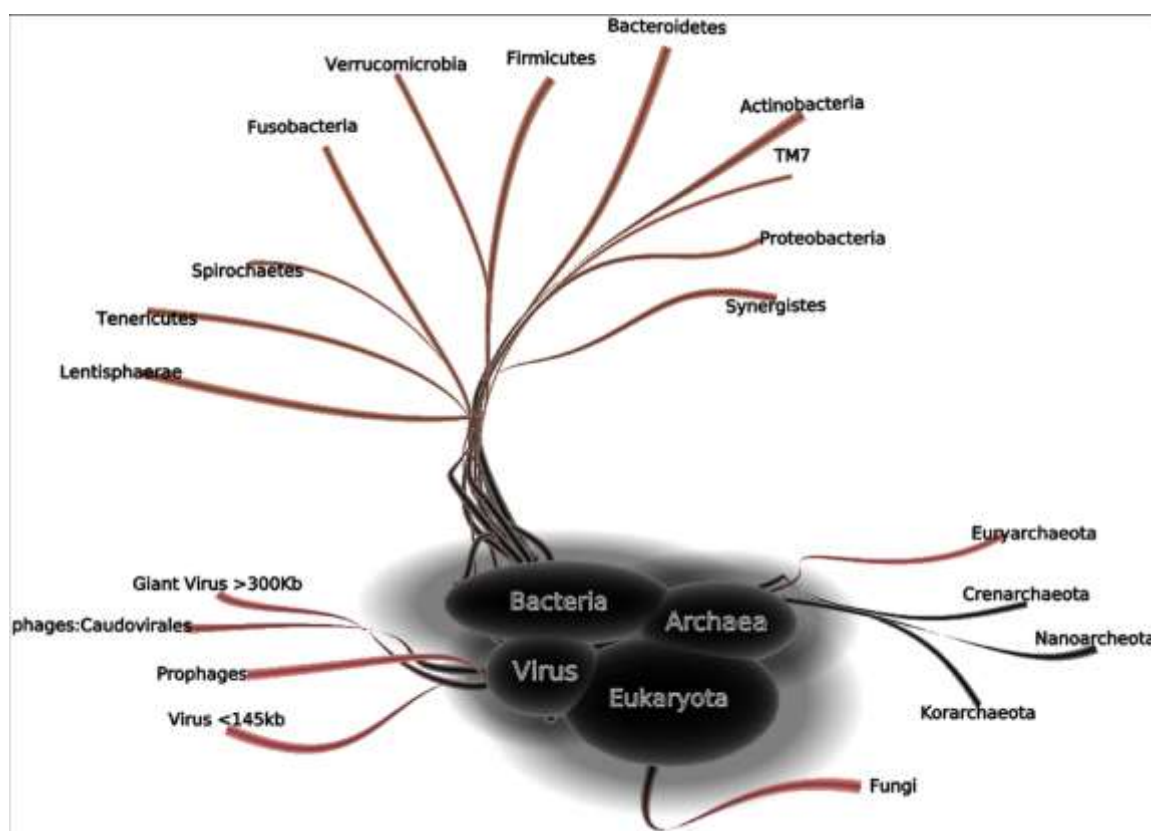
Rozlišujeme dva pojmy, a to mikrobiom a mikrobiota. Mikrobiom je chápán jako soubor veškerých genů, které obsahuje mikrobiota. Mikrobiota je specifická komunita mikrobů přebývajících v těle obsahující zástupce bakterií, *Archea*, virů, *Fungi* a *Protozoa* [5].

Lidské tělo tvoří přibližně 10x více bakterií než lidských buněk, většina z nich se nachází v gastrointestinálním traktu (GIT) [2].

2.1 Složení

Mikrobiota lidského střeva obsahuje přibližně 10^{14} mikroorganismů, mnoho bakteriálních druhů a to převážně anaerobních [2].

Nejhojněji zastoupené bakteriální jsou kmeny *Firmicutes* (převážně rod *Clostridium XIV* a *Clostridium IV*), což jsou grampozitivní bakterie, *Bacteroidetes*, což jsou bakterie gramnegativní, dále pak kmeny *Actinobacteria*, *Fusobacteria* a *Verrucomicrobia* [6].



Obr. č. 1. Stručný přehled mikroorganismů lidského střeva napříč bakteriální, Archea, virovou a eukaryotní doménou. Převzato z [7].

2.2 Rozdělení enterotypů

Střevní mikrobiotu je možné rozdělit do tří skupin neboli enterotypů. Tyto enterotypy jsou nezávislé na rase, zemi původu, věku či životnímu stylu. Jsou definovány nejen druhovým složením, ale i molekulární funkcí [8]. Enterotypy nejsou ostře ohraničené. Každý z enterotypů produkuje jak kvalitativně, tak kvantitativně odlišné metabolity, metabolické impakty na osu mikrobiota-střevo-mozek se tedy liší. V souladu s předchozími výzkumy je známo, že

mikrobiota dospělého jedince je do určité míry stabilní. Dokonce může být obnovena, dojde-li k jejímu porušení. Je to tedy další z faktorů, který jedince charakterizuje [9, 10].

Enterotyp I tvoří převážně zástupci rodu *Bacteroides*, se sacharolytickým a proteolytickým potenciálem. Produkují mnoho enzymů, jako například proteázy, galaktosidázy nebo hexosaminidázy [8].

U Enterotypu II převažují zástupci rodu *Prevotella* a *Desulfovibrio* se schopností degradace mucinových glykoproteinů přítomných ve slizniční vrstvě střeva [8, 11].

U Enterotypu III převažují rody *Ruminococcus* a *Akkermansia*, které jsou rovněž spojeny s degradací mucinu a účastní se řady metabolických pochodů [12, 8].

Jednotlivé enterotypy produkují také rozdílné vitamíny, bakterie enterotypu I se účastní biosyntézy biotinu, riboflavinu, pantothenátu a askorbátu, v případě enterotypu II se jedná o biosyntézu thiaminu a kyseliny listové [8].

2.3 Faktory ovlivňující střevní mikrobiotu a změny s tímto spjaté

Podle výzkumu Dr. Mečnikova z roku 1908 bylo zjištěno, že některá střevní onemocnění jsou spjatá s nerovnováhou, tedy dysbiózou střevní mikrobioty [3]. Dysbióza je stav, při kterém může dojít k infekci, vyvolané vnějšími i vnitřními škodlivými bakteriemi. Střevní dysbióza je spojována s alergiemi, průjmy reagujícími na užívání antibiotik, syndromem dráždivého tračníku, ulcerózní kolitidou či Crohnovou nemocí. Tato dysbióza může nastat z mnohých důvodů, jako je užívání léků, nepřírozená strava, nadměrná hygiena, stres, narušení imunity určitým typem léčby jako například chemoterapie, či jinými faktory určenými životním prostředím [13, 10].

Mikrobiální složení gastrointestinálního traktu prochází v průběhu lidského života velkými změnami [13]. Při narození se gastrointestinální trakt dítěte považuje za sterilní. Neprodleně po porodu se začne osidlovat bakteriemi matky a bakteriemi z okolního prostředí. Velký vliv na složení střevní mikrobioty má způsob porodu a kojení [14]. U novorozenců, kteří byli kojeni mateřským mlékem, převažují Bifidobakterie, novorozenci krmení kojeneckou stravou mají rozmanitější složení střevní mikrobioty [15]. U novorozenců narozených císařským řezem dominují *Staphylococcus*, *Corynebacterium* a *Propionibacterium spp.*, méně jsou pak zastoupeny Bifidobakterie. Novorozenci narození vaginálně mají zvýšený počet *Lactobacillus spp.* [14]. Rozdíl ve složení mikrobioty je i u předčasně narozených, kteří mají na rozdíl od

donošených hojněji zastoupen kmen *Proteobacteria* a méně kmen *Bifidobacteria* a *Lactobacillus* [16].

Po ukončení kojení a u dospělých převažují kmeny *Firmicutes*, *Bacteriodes* a *Actinobacteria*, v nižším počtu jsou zastoupeny *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia* [17]. Z výzkumů vyplývá, že navzdory velké rozmanitosti druhů jsou některé z nich detekovány ve stolici většiny zdravých jedinců. Vrcholová mikrobiální komunita je tedy relativně stabilní. Existují menší změny, které nazýváme výše zmíněnými enterotypy [8].

Podstatné rozdíly dominujících druhů zaznamenáváme na základě geografických rozdílů, což je pravděpodobně dáno rozdílným složením stravy. Lidé konzumující stravu bohatou na vlákniny mají vyšší počet bakterií metabolizujících rostlinné polysacharidy, například kmen *Firmicutes*. U lidí konzumujících stravu bohatou na cukry a tuky, a naopak s nízkým obsahem vlákniny se projevuje nižší diverzita mikrobiálních kmenů. Nízká diverzita koreluje s mnoha onemocněními například s obezitou [18].

K výrazným změnám dochází v průběhu různých onemocnění, ať už je to způsobeno samotnou chorobou nebo užívanými léky, zejména antibiotiky. Dalším faktorem limitujícím rozmanitost střevní mikrobioty je věk. Dochází ke snížení rychlosti průchodu potravy zažívacím traktem, rovněž mají starší osoby často potíže s přijímáním tužších potravin, dochází tedy k úpravě diety. Výzkum korelace diety, lidské mikrobioty a zdravotního stavu u starších osob zjistil, že mikrobiota starších osob vykazuje větší interindividuální rozdíly než u mladých lidí a složení odráží především místo pobytu a dietu. [19]. Jedním z rysů stárnutí je imunosenescence, tedy remodelace imunitního systému doprovázená tendencí ke zvýšenému výskytu některých infekčních, nádorových a autoimunitních onemocnění. Zvýšená zánětlivost způsobuje rychlejší stárnutí. Současný výzkum naznačuje, že je možné vhodnou úpravou stravy, a tedy následnou modulací střevní mikrobioty zajistit „zdravější“ stárnutí [20, 19].

Při porovnání složení střevní mikrobioty u seniorů s pečovatelskou službou s těmi, kteří žijí v komunitě, byly detekovány velké rozdíly. Seniori žijící v domě s pečovatelskou službou nemají tak pestré složení střevní mikrobioty, což může být zapříčiněno méně rozmanitou stravou. Je však otázkou, jestli už samotný důvod umístění do domu s pečovatelskou službou, tedy zhoršující se kognitivní funkce a menší fyzická aktivita, nehrají roli ve snížení mikrobiální rozmanitosti. Porušení střevní mikrobioty v raném dětství nebo ve stáří výrazně zvyšuje pravděpodobnost výskytu mozkových dysfunkcí. Porozumění mechanismům interakce střevní

mikrobioty a centrálního nervového systému (CNS) mohou vést k vývoji nových léčiv a potravinářských doplňků pomáhajících udržení mikrobiální rozmanitosti [19].

K pozitivní stimulaci lidské mikrobioty může docházet prostřednictvím probiotik. Definice Světové zdravotnické organizace (WHO) hovoří o probioticích jako o živých mikroorganismech, které, pokud jsou podávány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele. Probiotika napomáhají opětovné symbióze, tedy rovnováze mezi mikroorganismy. Mezi nejčastěji používaná probiotika řadíme *Lactobacilus* a *Bifidobacterium*. Probiotika dokáží potlačovat patogeny a stimulují epiteliální buňky střeva. Lze je tedy využívat k léčbě poruch střev, idiopatických střevních zánětů, syndromu dráždivého tračníku, alergií, astmatu a diabetes [21, 22].

Prebiotika jsou definována jako nestravitelné složky potravin, které mají pozitivní účinek na hostitele tím, že selektivně stimulují růst a/nebo aktivitu jednoho nebo většího množství druhů bakterií ve střevech např. *Bifidobacterium* a *Lactobacilus* [23]. Tím se vytváří potenciální možnost zlepšení zdraví hostitele. Jsou to látky oligosacharidové povahy mající bifidogenní účinek, dochází díky nim ke zvýšení produkce mastných kyselin a peptidů YY (PYY) a glukagon-like (GLP-1), což vede k redukci tukových buněk a snížení hladiny glykemie [24].

2.4 Vzájemná komunikace mezi střevní mikrobiotou a mozkem

Osa střevo-mozek, dnes již více používaný pojem osa mikrobiota-střevo-mozek, je oboustranný komunikační systém, který zahrnuje nervové, imunitní, endokrinní a metabolické cesty. Nedávné studie naznačují, že střevní mikrobiota hraje klíčovou roli v modulaci funkcí střev a mozku. Dysbióza a změny složení střevní mikrobioty přispívají u lidí k dysregulaci gastrointestinálního, centrálního, autonomního nebo imunitního systému, což může vést k rozvoji řady onemocnění. Jako příklad si můžeme uvést syndrom dráždivého tračníku (IBS), zácpu či průjmy, které korelují s psychiatrickými problémy jako je anxieta či posttraumatický stres. Střevní mikrobiota dokáže svými metabolity modulovat periferní i centrální nervový systém, vývoj mozku a mozkových funkcí. Ovlivňuje také fyziologickou homeostázu organismu [25].

Vzájemná komunikace je realizována pomocí *nervus vagus*, který je veden z mozkového kmene ke střevu, nebo pomocí signálních molekul např. kyselina gama-aminomáselná (GABA), dopamin (DA), norepinefrin (NE), acetylcholin (Ach), mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFAs). Další z cest je pomocí cytokinů, přes tryptofanový metabolismus (shrnuť v [26]).

2.5 Komunikace ve směru mozek mikrobiota

Klasická signalizace mezi CNS-střevem-mikrobiotou je řízena pomocí centrální regulace nasycení organismu (směrem z CNS na periferii). Změny v životosprávě jsou kontrolovány v CNS a mohou mít dopad na dostupnost živin pro střevní mikrobiotu a následně i na jejich složení. Peptidy, podílející se na signalizaci nasycenosti, jsou klíčovými molekulárními zprostředkovateli umožňujícími tuto sestupnou kontrolu, mapují živiny a jsou tedy exprimovány podle nasycení. Tyto peptidy např. peptid YY jsou transportovány krví do mozku postprandiálně pro uplatnění svého vlivu na kontrolu nasycenosti [27]. Výše zmíněné peptidy jsou primárně produkovány v GIT, mnohé z nich jsou také syntetizovány v mozku.

Další z cest, kterou CNS ovlivňuje mikrobiom, jsou neurální a endokrinní dráhy, a to jak přímým, tak nepřímým způsobem. Autonomní nervový systém a osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) spojující CNS a GIT mohou modulovat fyziologické funkce střeva jako například motilitu, sekreci, propustnost epitelů, prostřednictvím ovlivnění systémových hormonů mohou ovlivnit interakci mikrobiomu se sliznicí [28].

HPA osa je endokrinní systém zahrnující hypotalamus, hypofýzu a nadledviny. Aktivace této osy vede k uvolňování kortikotropin uvolňujícího hormonu z hypotalamu, adrenokortikotropního hormonu z hypofýzy a kortisolu z nadledvinek [29]. Změny aktivity této osy, která je také označována hlavní stresovou osou, mohou mít vliv na složení střevní mikrobioty. Stres je významným faktorem působícím negativně na střevní mikrobiom. Způsobuje defekty epiteliální bariéry a následnou aktivaci mastocytů [30].

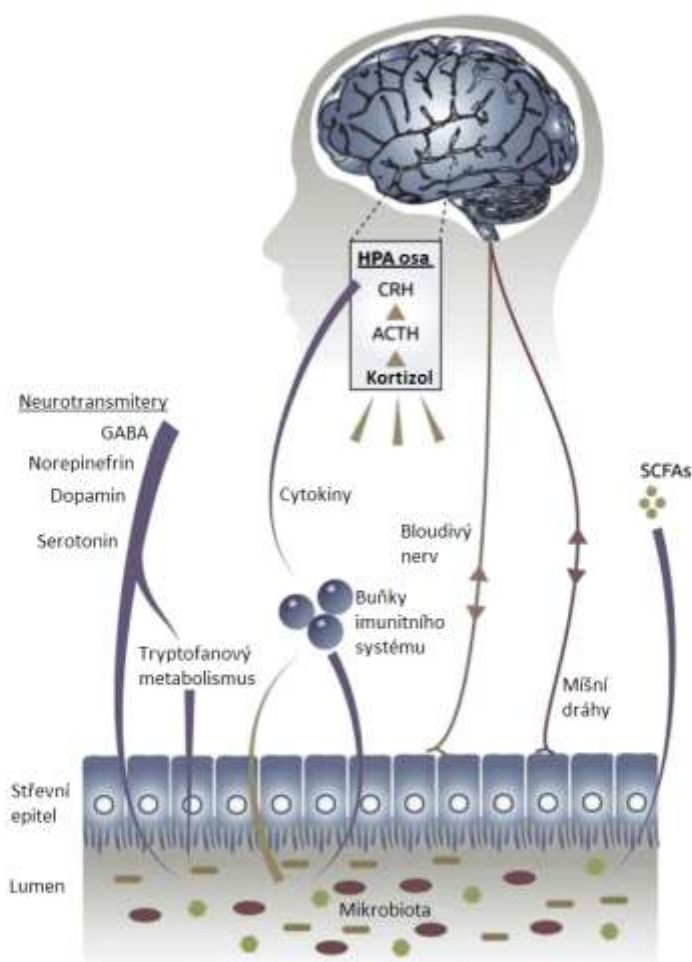
Ve vývoji HPA osy je nejdůležitější raná fáze. Pokud je osa funkční, jedinec je schopný se přizpůsobit psychickým i fyzickým stresorům, pokud je ale jedinec brzy po narození vystaven stresoru, může dojít k předčasné aktivaci osy a později k ovlivnění vyvíjející se mikrobioty, popř. k její dysbalanci, která následně vede k nepřiměřené stresové reakci [31].

Stres vyvolaný odloučením od matky vyvolal u myší systémovou reakci cytokinů, zvýšenou permeabilitu střevní stěny a následně změny ve složení mikrobioty. Gastrointestinální trakt těchto myší byl pak náchylnější k infekčním a chemickým zánětlivým stimulům. Změny mikrobioty často přetrvávají až do dospělosti [32].

Změny střevní mikrobioty způsobuje i uvolňování signálních molekul, cytokinů a antimikrobiálních peptidů do lumen střeva prostřednictvím neuronů, imunitních a endokrinních buněk přímou a nepřímou stimulací z CNS [7].

2.6 Komunikace od mikrobioty směrem k mozku

Mikrobiom má k dispozici mnoho drah, kterými moduluje CNS, jedná se o cestu nervovou, endokrinní metabolickou a imunologickou.



Obr. č. 2. Způsoby komunikace mezi střevní mikrobiotou a mozku. Upraveno z [26].

Na obrázku č. 2 jsou zobrazené jednotlivé dráhy. Endokrinní (přes kortizol), imunitní (přes cytokiny) a neurální (přes *nervus vagus* a enterický nervový systém). HPA osa reguluje sekreci kortizolu a kortikosteronu a může mít vliv na buňky imunitního systému (včetně sekrece cytokinů) a to buď lokálně ve střevě, nebo systémově. Kortizol může modulovat propustnost střeva, bariérovou funkci a měnit složení střevní mikrobioty. Naopak střevní mikrobiota a probiotika mohou měnit hladiny cirkulujících cytokinů, což může mít vliv na funkci mozku. *Nervus vagus* a modulace hladiny tryptofanu přenáší informace od mikrobioty k mozku. SCFAs

a neuroaktivní metabolity bakterií mohou také modulovat mozek a ovlivňovat chování [29]. Není zcela neznámé, že mikrobi ovlivňují chování svého hostitele, např. *Treponema pallidum*, původce syfilis, vyvolává u hostitele deprese, poruchy nálad nebo psychózu. Stejně tak mění chování hostitele prvek *Toxoplasma gondii*. V posledních letech se do popředí zájmu dostala schopnost modulace CNS pomocí symbiotických střevních bakterií. První ze studií na toto téma byla provedena na bezmikrobních (GF) myších, které v porovnání s konvenčními SPF (specific pathogen free) myši vykazovaly úzkostné chování. Toto chování bylo doprovázeno mnohými změnami v CNS. Při kolonizaci mikrobiální kolonií před dosažením dospělosti se chování bezmikrobních myší opět přiblížilo chování SPF myší [33]. U GF myší byla také prokázána porucha paměti, což opět potvrzuje oboustrannou komunikaci [34].

Dalším krokem k potvrzení vlivu mikrobioty na chování byla transplantace střevní mikrobioty myší. Po transplantaci došlo k úpravě chování, transplantace ovlivnila hladinu mozkového neurotrofního faktoru (BDNF) v hipokampu. Narušení exprese tohoto proteinu souvisí s psychickými onemocněními jako deprese nebo schizofrenie [35]. U lidí provedla studii na téma lidské mikrobioty Tillisch a kol. (2017). Vzorek 40 žen byl rozdělen podle složení střevní mikrobioty do dvou skupin. Obě skupiny byly analyzovány pomocí magnetické rezonance. Byl zde zaznamenán rozdíl v emočním vnímání, což potvrdilo, že určité druhy bakterií korelují s typem emočního chování. V tomto výzkumu konkrétně jedinci s vyšším zastoupením bakteriálního kmene *Prevotella* měli prokazatelně nižší hipokampální aktivitu při pozorování negativně působících podnětů a projevovala se u nich anxiety a rozrušení [36].

Klíčovou roli v komunikaci mozek-střevo hraje *nervus vagus*. *Nervus vagus* je hlavní nerv parasympatické sekce autonomního nervového systému, reguluje funkci mnohých orgánů, včetně průdušek, dále také srdeční frekvenci a motilitu střev. Aktivace *nervus vagus* má zřetelný protizánětlivý účinek. Přibližně 80 % nervových vláken jsou smyslové, předávající informaci o stavu tělesných orgánů do CNS. Přenos informací pomocí *nervus vagus* byl prokázán eliminací efektu *Lactobacillus rhamnosus* po vagotomii. Lidé, kteří podstoupili vagotomii v raném věku, měli snížené riziko některých neurologických poruch [37, 38].

Střevní mikrobiota také reguluje klíčové centrální neurotransmitery jako je serotonin a to změnou hladiny jejich prekurzorů, například tryptofanu (tryptofan je esenciální aminokyselina, která je prekurzorem mnoha biologicky aktivních látek, včetně zmiňovaného neurotransmiteru serotoninu [39]). Roste množství důkazů ukazující na roli dysregulace kynureninové dráhy tryptofanového metabolismu v mnoha patologiích mozku i trávicího traktu. Tato kaskáda

metabolizuje více než 95 % dostupného periferního tryptofanu u savců. Počáteční krok omezující rychlost kynureninové dráhy je katalyzován buď indolamin-2,3-dioxygenázou nebo tryptofan-2,3-dioxygenasou [31]. Aktivita obou enzymů může být ovlivněna zánětlivými mediátory a kortikosteroidy. Bylo potvrzeno, že probiotické bakterie, konkrétně *Bifidobacterium infantis*, mohou měnit koncentrace kynureninu. Není to ale vlastnost všech kmenů Bifidobakterií, například *Bifidobacterium longum* na hladinu kynureninu neměl žádný vliv [40]. Další druhy produkující neurotransmitery a neuromodulátory jsou *Lactobacillus spp.* a *Bifidobacterium spp.* syntetizující GABA, *Escherichia spp.*, *Bacillus spp.* a *Saccharomyces spp.* tvořící noradrenalin, *Candida spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia spp.* a *Enterococcus spp.* produkující serotonin. *Bacillus spp.* syntetizující dopamin a *Lactobacillus spp.* produkují acetylcholin [41, 42]. Tyto signální molekuly působící na nervovou tkáň mohou zmírnit zánět nebo reakci na stres. Dopamin hraje roli například v motilitě střeva nebo při učení a paměti, dále pomáhá řídit nálady a emoční stavy [43]. GABA moduluje motilitu, transport a sekreci v GIT a má anxiolytický účinek [44]. Tyto neurotransmitery mohou procházet přes slizniční vrstvu střeva, ale je nepravděpodobné, že by přímo ovlivňovaly mozkové funkce. I když se dostanou do krevního řečiště, což není jisté, nejsou schopny překonat hematoencefalickou bariéru. Jejich vliv na funkci mozku bude pravděpodobně nepřímý, působící přes enterický nervový systém [45].

SCFAs zahrnují acetát, propionát, butyrát a další. Butyrát reguluje energetickou homeostázu, stimuluje produkci leptinu v adipocytech a vyvolává sekreci některých neuropeptidů. Propionát a acetát jsou esenciální metabolické produkty střevních bakterií a mohou působit přes receptory spřažené s G-proteiny. V tomto případě mají protizánětlivé funkce [45]. Dále také mohou epigeneticky regulovat expresi genů přes histon deacetylázy. Následně dojde k aktivaci regulačních T-lymfocytů nebo k potlačení produkce prozánětlivých cytokinů. SCFAs jsou také zapojeny do energetické bilance metabolismu a mohou modulovat funkci tukové tkáně, jaterní tkáně a kosterního svalstva. Adenosintrifosfát (ATP) produkovaný komenzálními bakteriemi podporuje indukci protizánětlivých Th17 buněk ve střevě, které mohou ovlivňovat specifickou imunitu [46].

Imunitní signalizace je zprostředkována cytokiny. Tyto molekuly produkované ve střevě mohou být transportovány střevním řečištěm až do mozku. Za fyziologických podmínek je ale jejich průchod přes hematoencefalickou bariéru nepravděpodobný. Stále více důkazů ale naznačuje, že mají schopnost signalizace přes tuto bariéru a ovlivňují struktury mozku jako např. hypotalamus, kde je bariéra nedostatečná. Interleukin 1 (IL-1) a interleukin 6 (IL-6) aktivují

HPA, což vede k uvolnění kortisolu. Toto je účinný mediátor stresové reakce. HPA osa zajišťuje hlavní regulaci stresové reakce a je výrazně narušena v mnoha patologických stavech. Psychický i fyzický stres může vést k dysregulaci HPA osy a následně k dysregulaci GIT toto se děje například u syndromu dráždivého tračníku (IBS) [47].

3 Alzheimerova demence

Alzheimerova choroba, nebo také Alzheimerova demence (AD), je nejčastějším druhem demence na světě. Demence je obecně postižení kognitivních funkcí, to znamená paměti, řečových schopností, rozhodování, přemýšlení, pozornosti a také orientace v prostoru a čase [48].

Je to degenerativní onemocnění mozku, kdy dochází k postupné neurodegeneraci a tím k rozvoji demence. Onemocnění z pravidla končí smrtí [49].

3.1 Stádia choroby AD

AD má dlouhý a pozvolný vývoj, vyvíjí se i 10 let před samotnou diagnózou [50]. Samotnému stadiu demence předchází stadium preklinické, během kterého se již vyvíjejí neurofibrilární klubka a plaky [51].

Dále nastává stadium mírné kognitivní poruchy, při němž dochází ke zhoršení paměti v porovnání s vrstevníky [52]. Můžeme rozlišit několik typů, a to podle druhu postižení. Jedná se o jednodoménovou či vícedoménovou amnestickou poruchu, což je buď čistě paměťové postižení, nebo paměťové a další kognitivní postižení. Neamnestická porucha se v AD většinou nevyvine [53].

Dalším stádiem je demence, která je dělí na tři fáze. V počáteční fázi se prohlubují paměťová postižení, pacient ztrácí přehled o svých věcech, dochází k omezení slovní zásoby spolu s menší řečovou plynulostí, pacient je dezorientován v prostoru a čase, projevují se známky anxiety a agresivity [54].

Další je fáze středně pokročilé demence, pacient není schopen provádět většinu denních činností a stává se závislým na vnější pomoci. Začínají se ztrácet i starší vzpomínky, dochází k dalšímu omezení řečových schopností, psaní a čtení. Přidává se motorický deficit a s tím související zvýšené riziko pádu. Pacient je emočně labilní [54].

Ve fázi těžké demence se pacient stává zcela závislým na pomoci okolí, dochází ke kompletní ztrátě souvislé řeči, apatii, vyčerpání, ztrátě pohyblivosti, ztrátě schopnosti rozpoznávání blízkých osob a následně přichází smrt, která je většinou způsobena vedlejší příčinou jako například infekcí [54].

3.2 Formy AD

Familiární neboli vrozená, často označována jako časná se týká přibližně 5 % případů a projevuje se mezi před 65. rokem života. Jak již název napovídá, jedná o vrozenou formu zapříčiněnou postižením genů pro *Presenilin 1* nebo 2, nebo prekursorového proteinu pro amyloid (*Amyloid precursor protein; APP*) [55].

Další formou je forma sporadická, která je častější a týká se až 95 % případů. Začíná ve starším věku, většinou po 65. roce života a postihuje asi 6 % světové populace. Nejdůležitějším genetickým faktorem k rozvoji této varianty je forma apolipoproteinu E (APOE). Genová alela APOE ϵ 4 zvyšuje pravděpodobnost třikrát u heterozygotů a až patnáctkrát u homozygotů [56].

3.3 Neuropatologie AD

V mozku pacientů se nacházejí patologické útvary dvou druhů, a to amyloidní plaky, což jsou mimobuněčné shluky amyloidu beta, a neurofibrilární klubka, což jsou vnitrobuněčné agregáty proteinu tau [57].

Ke vzniku amyloidních plaků dochází špatným štěpením APP, nebo pomalým odbouráváním následkem chybné varianty APOE. Fragmenty APP se přestávají rozpouštět, dochází k hromadění a srážení v mimobuněčném prostoru mozkové kůry. Tím vzniká patologický amyloid β (A β), který tvoří plaky [58].

Amyloidová teorie vzniku AD udává, že mimobuněčné plaky amyloidu beta jsou základní příčinou nemoci, jelikož jsou toxické pro buňky. Tomu napovídá fakt, že forma APOE ϵ 4, která je málo efektivní při štěpení amyloidu beta, je hlavní rizikový faktor vzniku sporadické formy nemoci. Lidé s trizomií 21 chromozomu, kde je gen pro amyloid beta, mají téměř vždy příznaky AD. Existují ale i nálezy vyvracející tuto teorii, například byla vyvinuta látka napomáhající degradaci senilních plaků, ale na léčbu demence to nemělo přílišný vliv. Pro buňky jsou tedy pravděpodobně toxická již vlákna amyloidu beta ještě předtím, než se spojí v plaky [59].

Dalším příznakem onemocnění jsou neurofibrilární klubka, což jsou vnitrobuněčné shluky hyper-fosforylovaného proteinu tau. Tento protein se podílí na stabilizaci mikrotubulů, po hyper-

fosforylaci dochází k uvolnění proteinu tau z mikrotubulů a k jejich postupnému rozpadu a buněčné smrti [60].

Na základě těchto poznatků byla formulována tau hypotéza vzniku AD, která říká, že odumírání buněk je důsledkem hyperfosforylace proteinu tau a rozpadání mikrotubulů. Tato hypotéza je podpořena potvrzením korelace množství a rozložení klubek v mozku se závažností kognitivních postižení u pacientů. Rovněž u myši s vyšším výskytem hyperfosforylace tau proteinu se projeví příznaky AD [61].

AD zároveň doprovází úbytek mozkové tkáně, především vnitřních struktur spánkového laloku. Dochází k redukci hipokampu, entorhinální kůry a amygdaly, následně se degenerace šíří do temenního a čelního laloku a ostatních částí mozku [57].

3.4 Diagnostika AD

Diagnostika AD je velmi náročná, v průběhu života se určuje pouze pravděpodobná diagnóza. Sleduje se průběh nemoci, výskyt neuropsychologických a neurologických problémů např. poruchy paměti, řeči, vnímání, pozornosti, orientace. Dále je monitorován výskyt onemocnění u příbuzných, rodinná anamnéza. Diagnostika se opírá o vyšetření mozkomíšního moku a krve. Zde je sledována snížená či zvýšená hladina fosforylovaného tau nebo beta-amyloidu. Dalším prováděným vyšetřením je magnetická rezonance, která zobrazuje strukturu a velikost celého mozku či jeho části. Pomocí PET (prozitronová emisní tomografie) lze mapovat metabolismus mozku, vyšetření SPECT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie nebo tomografická scintigrafie) pak dokáže zobrazit stav prokrvení mozkové tkáně [62].

3.5 Léčba AD

Existují léky dočasně vylepšující kognitivní funkce, inhibitory acetylcholinesterázy například donepezil [63], či antagonisty glutamatergických NMDA receptorů memantin [64]. Dále jsou v terapii AD používány antipsychotika, cvičební programy, kognitivní rehabilitace, emoční terapie či terapie stimulací. V poslední době je diskutováno využití virtuální reality ke stimulaci běžných situací [65].

Všeobecná doporučení, jak předcházet nebo zmírnit dopady AD jsou mentální a fyzická aktivita. Obezita, kouření, vysoký krevní tlak a diabetes jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku AD. V oblasti výživy je věnována pozornost tzv. středomořské stravě, ovoci, zelenině, ořechům, bílkovinám, luštěninám a omezení mléčných výrobků a masa [66].

4 Vztah Alzheimerovy choroby a mikrobioty

Klíčovým faktorem vztahu mezi AD a mikrobiotou je fyziologická funkce střeva. Zvýšená propustnost střevní a hematoencefalické bariéry indukovaná mikrobiální dysbiózou může zprostředkovat nebo ovlivnit patogenezi AD a jiných neurodegenerativních poruch souvisejících se stářím. Bakterie žijící ve střevě mohou produkovat velké množství amyloidů a lipopolysacharidů (LPS) přispívajících k modulaci signálních drah a produkci prozánětlivých cytokinů asociovaných s patogenezí AD. Navíc, nerovnováha střevní mikrobioty může vyvolat zánět, který je spojen s patogenezí obezity a diabetes mellitus typu II, a AD. [67]

Pro dokázání souvislosti mezi střevní mikrobiotou a AD byla provedena řada studií na GF zvířatech vystavených mikrobiálními infekcím, antibiotikům, probiotikům nebo po fekální transplantaci. Tyto studie potvrzují úlohu střevní mikrobioty v patogenezi AD.

4.1 Experimentální důkaz modulace AD střevní mikrobiotou

GF myši jsou chovány ve sterilním prostředí ve gnotobiologických podmínkách, které zamezují možnosti postnatální kolonizace jejich GIT. U těchto myši dochází k výrazným změnám, jako jsou deficity v prostorové a krátkodobé paměti, v porovnání s konvenčně chovanými myšmi. Další změnou pozorovanou u GF myši je snížená exprese mozkového neurotrofického faktoru (BDNF, z angl. brain derived neurotrophic factor) v hipokampu. BDNF je protein, který podporuje stávající neurony a podporuje růst a diferenciaci nových neuronů a synapsí [68]. Je důležitý pro učení, paměť a kognici, snížení jeho hladiny tedy souvisí s poškozením paměťových funkcí [69]. V mozcích a séru pacientů trpících AD bylo rovněž zaznamenáno snížení BDNF, které korelovalo s výskytem A β [70, 71].

Dále byly u GF myši objeveny defekty v rozměrech a vyzrálosti mikroglíí, což může vést k narušení vrozené imunity, a následně k neurologickým nemocem, včetně AD [72]. Také u nich byla zaznamenána snížená exprese podjednotky NR2B NMDA receptoru v centrální amygdale [33]. NMDA receptor je esenciální pro regulaci synaptické plasticity a paměťové funkce [73].

Nejčastěji používanou metodou k umělému vyvolání střevní dysbiózy, je podávání širokospektrých antibiotik. Wang a kol. (2015) aplikovali odstaveným samcům potkanů Sprague-Dawley ampicilin. Po podání antibiotik došlo k dysbióze mikrobioty, poruše prostorové paměti, projevilo se chování podobné úzkosti, bylo zaznamenáno snížené množství NMDA receptorů v hipokampu a zvýšená hladina kortikosteronu v séru. Následné podání *Lactobacillus*

fermentum NS9 zmírnilo poruchy prostorové paměti a obnovilo původní expresi NMDA receptorů [74].

Další studie zkoumala úlohu dvou kmenů *Bifidobacteria* v kognitivních procesech, z použitých kmenů měl prokazatelné pozitivní účinky na učení a paměť druh *Bifidobacterium longum*. Liang a kol.(2015) zjistili, že probiotický *Lactobacillus helveticus* NS8 by mohl významně zlepšit kognitivní poruchy způsobené chronickým stresem a obnovit koncentraci BDNF v hipokampu [75]. Směs probiotik (*Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* + *Bifidobacterium bifidum* + *Lactobacillus fermentum*) podávaná po dobu 12 týdnů měla pozitivní vliv na kognitivní funkce a některé metabolické stavy u pacientů s AD [76].

Ze zmíněných studií tedy vyplývá, že střevní dysbióza vyvolána účinky antibiotik má negativní dopad na celkovou kognici. Ačkoliv je potřeba dalších studií zaměřených na nejlepší kombinace probiotických kmenů, vhodnou dobu aplikace či identifikaci mechanismů účinku, kterým každý kmen projevuje své účinky, lze již z dosavadních výsledků konstatovat, že některé probiotické kmeny jsou účinné při modulaci kognitivního chování a patogeneze související s AD.

Mnoho studií se zaměřilo na výzkum vlivu mikrobiálních infekcí na AD. Například *Citrobacter rodentium* je gram-negativní patogenní bakterie, která mění složení střevní mikrobioty. Myši, infikované *C. rodentium* vykazují dysfunkci paměti, ale pouze po vystavení akutnímu stresu. Zároveň u nich dochází k snížení exprese BDNF v hipokampu a zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů [77]. Dalším patogenem je *Chlamydomydia*. Buňky infikované touto bakterií byly nalezeny v těsné blízkosti jak senilních plaků, tak neurofibrilárních klubek v mozku pacientů trpících AD. Tato pozorování potvrzují, že tento neobvyklý patogen může hrát roli v neuropatogenezi charakteristické pro AD [78]. Další korelace byla popsána mezi infekcí *Helicobacter pylori* a AD. Přesněji řečeno, pacienti trpící AD infikovaní *H. pylori* měli vážnější kognitivní poruchy [79]. Tato infekce může mít vliv na patofyziologii AD prostřednictvím uvolnění prozánětlivých cytokinů a indukci oxidačního stresu [80].

Další infekční agens, jako je herpes simplex virus, virus lidské imunodeficiency a lidský cytomegalovirus, mohou mít rovněž vztah k patogenezi AD [82, 83, 84]. Není ale známo, či viry pomáhají spouštět AD, nebo je člověk s nastupujícím AD náchylnější k infekci [84].

Fekální transplantace (FMT) je terapeutický zásah, při kterém dochází k přenosu stolice od zdravého jedince k nemocnému. Hojně je využívána na léčbu recidivující enterokolitidy způsobené *Clostridium difficile* [85]. Bruce-Keller a kol. (2015) provedli výzkum, při kterém myši, kterým byla transplantována mikrobiota zvířat s dietou s vysokým obsahem tuku (HFD), vykazovaly významné poruchy v kognitivním chování ve srovnání s kontrolními myšmi [86]. Harach a kol. zjistili, že v kompozici střevní mikrobioty konvenčně chovaných 8 měsíců starých myší APPPS1 (transgenní model AD) byly pozorovány změny ve srovnání s myšmi divokého typu, včetně snížených hladin *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* a současného zvýšení *Bacteroidetes* a *Tenericutes* [87]. Kromě toho myši model APPSP1 bez bakterií vykazoval redukci patologie A β v mozku ve srovnání s konvenčně chovanými myšmi APPPS1. Kolonizace bezmikrobních APPPS1 myší mikrobiotou ze starých, konvenčně vychovávaných myší APPPS1 zvyšovala hladiny A β v mozku. Naproti tomu kolonizace mikrobiotou z kontrolních myší divokého typu byla neúčinná při zvyšování hladin A β v mozku. Ačkoliv FMT se jeví jako drastická léčba, změna ve složení střevní mikroflóry může pozitivně ovlivnit kognici nebo patologii AD. Pro tento zásah je třeba se zabývat mnoha nezodpovězenými otázkami, včetně optimálního postupu, bezpečnostních otázek a dlouhodobých následků [88, 89].

Charakteristické změny mikrobioty vyskytující se u pacientů s AD je snížení množství protizánětlivých bakteriálních druhů jako například *Bifidobacterium breve* a zvýšení množství prozánětlivých druhů jako jsou *Bacteroidetes*, které mohou zvýšit zánět v plazmě a následně v CNS [89].

Tabulka č.1. Změny střevní mikrobioty v souvislosti s AD. Upraveno z [90].

Vysvětlivky: \uparrow nárůst, \downarrow pokles počtu

Změny střevní mikrobioty	Reference
Bacteroidetes \uparrow , Tenericutes \uparrow , Firmicutes \downarrow Verrucomicrobia \downarrow , Proteobacteria \downarrow , Actinobacteria \downarrow Allobaculum \downarrow , Akkermansia \downarrow	Harach a kol. (2017)
Bacteriodes \uparrow , Firmicutes \downarrow , Bifidobacterium \downarrow	Vogt a kol. (2017)

4.2 Souvislost bakteriálních metabolitů s patologií AD

Bakterie obsažené ve střevním mikrobiomu jsou schopny vylučovat velké množství lipopolysacharidů (LPS) a amyloidů, které mohou přispět k patogenezi AD. Zejména během stárnutí, kdy je epitel GIT a hematoencefalická bariéra (BBB) permeabilnější pro malé molekuly. [91].

LPS je hlavní složkou vnější membrány gramnegativních bakterií. Kromě toho se často používá k indukci zánětu u experimentálních zvířat. Bakteriální LPS zároveň podporuje amyloidní fibrilogenezi [92]. Myši, kterým bylo aplikováno intraperitoneálními injekcemi LPS, vykazovaly významně vyšší hladiny A β ₄₂ (izoforma obsahující 42 aminokyselinových zbytků, která vykazuje nejvyšší stupeň adherence v placích [93]) v hipokampu, kognitivní deficity a další zánětlivé a patologické znaky pozorované u AD [93, 95]. Nedávná studie uvádí, že expozice lidských primárních mozkových buněk LPS z *Bacteroides fragilis* je silným induktorem prozánětlivého nukleárního faktoru kappa B, který hraje roli v neurozánětlivých a neurodegenerativních procesech [95]. LPS aktivuje toll-like receptory (TLR) exprimované v mikroglii, ty rozpoznávají běžné poškození, nebo molekulární vzory spojené s patogenem [95]. Prostřednictvím interakce s CD14 a MD-2 je aktivován TLR 4 podporující zánětlivou odpověď [96]. Liu Yang a kol. (2005) prokázali, že CD14 hraje důležitou roli ve fagocytóze A β ₄₂ [97].

Kromě LPS může mnoho bakteriálních kmenů produkovat významné množství tzv. funkčního amyloidu např. *Escherichia coli* (produkující bakteriální amyloidní proteinová vlákna „curl“ [98, 99]), *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Staphylococcus aureus* [101, 102]. Produkce amyloidních proteinů pomáhá bakteriálním buňkám vázat se k sobě navzájem, vytvářet biofilmy a odolávat destrukci [98] [102]. Ačkoliv se bakteriální amyloidy liší od CNS amyloidů, sdílejí určité podobnosti v terciální struktuře, bakteriální amyloidy jsou rozpoznávány stejnými TLR, tedy TLR 1 a 2 a jsou stejně jako CNS amyloidy silnými prozánětlivými aktivátory [97, 104].

Existuje hypotéza, že bakteriální amyloidy mohou svými molekulárními vlastnostmi působit jako prionové proteiny [103]. Prionové onemocnění je mimo jiné charakterizováno akumulací patologicky sbalených proteinů ve formě amyloidových depozit v mozku. AD by tedy mohla být považována za prionové onemocnění. Friedland a Chapman navrhli nový termín „mapranosis“, aby popsali proces proteopatie asociované s mikroorganismy a záněty nervové tkáně [102]. Zatím ale není dostatečné množství dat podporujících tuto hypotézu [104].

4.3 Zánět střeva a dysfunkce střevní bariéry

Zánět střeva mnohdy způsobuje migraci neutrofilů z oběhu do střevní sliznice případně střevní dutiny. Zánět může být nepřímo měřen stanovením koncentrace kalprotektinu ve stolici. Tento protein vázající vápník je heterodimerem S100A8/A9 [105]. Proteiny S100A8 a S100A9 mohou tvořit amyloidní oligomery a fibrily, které se velmi podobají amyloidním polypeptidům,

jako je A β . *In vitro* mohou monomerní a dimerní S100A9 indukovat A β fibrilizaci [106] [107]. Zvýšená hladina fekálního kalprotektinu byla zjištěna u téměř 70% pacientů s AD, je tedy možné, že přispívá zánětu mozkové tkáně a tvorbě amyloidních fibril ve střevě a mozku [108].

Zánět střeva, dysbióza střevní mikrobioty a tím způsobené narušení funkčnosti střevní bariéry, vede ke zvýšené propustnosti způsobující průnik bakterií a škodlivých látek do krevního oběhu [109]. Složení mikrobiomu určuje vlastnosti vrstvy hlenu, což je jedna ze složek střevní bariéry a ovlivňuje její propustnost. Některé probiotické kmeny, jako je *Lactobacillus plantarum*, *E. coli* Nissle a *Bifidobacterium infantis*, zlepšují funkčnost střevní bariéry, tím, že zvyšují expresi proteinů tvořících těsné spoje [25]. Jiné bakteriální produkty, exotoxiny, narušují integritu epitelových buněk. Různé patogenní kmeny *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio* nebo *Clostridium* způsobují změny v těsných spojkách [110]. Exotoxin *Bacteroides fragilis* narušuje adhezní spoje štěpením E-kadherinu [111]. Poškozené těsné spoje a zvýšená propustnost střeva spojené se změnou mikrobioty byly nalezeny na myším modelu amyotrofní laterální sklerózy. Toto onemocnění je neurodegenerativní patologie spojená s ukládáním amyloidu, podobně jako AD [112].

Další ze znaků AD je zánět nervových tkání zprostředkovaný aktivací mikroglíí a reaktivních astrocytů v blízkosti amyloidních plaků [113]. V časných stádiích AD nízká koncentrace A β aktivuje mikroglie přes CD14 a TLR, čímž je spuštěna fagocytóza a clearance amyloidu [114]. Pokud ale dojde k nadměrné stimulaci mikroglíí pomocí zvýšené prozánětlivé signalizace prostřednictvím NF- κ B, prozánětlivých cytokinů, reaktivních oxidačních a nitrosativních stresorů, může dojít ke smrti nervových buněk [115]. Změněný práh mikroglíální aktivity pozorovaný u neurodegenerace a stárnutí může být důsledkem opakované nebo chronické systémové infekce [116]. Opakovaná systémová expozice LPS u myši indukovala mikroglíální priming a prodlouženou produkci cytokinů. Následná intracerebrální injekce LPS u dříve infikovaných myši vedla k nadměrné zánětlivé reakci [117]. Je možné, že mikroglíální buňky aktivované bakteriálním amyloidem mohou být více citlivé na A β v mozku [103].

4.4 Priming mikroglíí způsobený změnou střevní mikrobioty

Stárnutí CNS doprovází zvýšení zánětlivosti a funkční změny mikroglíí. Extracelulární depozice A β a akumulace fosforylovaného tau proteinu jsou hlavními neuropatologickými charakteristikami AD [118]. Oba znaky jsou spojeny s aktivovanými mikroglíemi a astrocyty, které souvisí s neurodegenerativními onemocněními syntézou a sekrecí zánětlivých mediátorů, a prozánětlivých cytokinů. Mikroglíální priming je indukován především zánětem CNS. Zda je

mikroglialní priming důsledkem nebo příčinou zánětu není dosud zcela pochopeno [119]. Mikroglialní priming indukuje produkci A β , tau proteinu, zánět nervových tkání a redukci neurotrofních faktorů, což vede k destrukci neuronů a tvorbě neurotických plaků a neurofibrilárních vláken, které jsou spojeny s patologií AD [120].

5 Psychobiotika

S AD se pojí poruchy nálad, úzkost, neklid, deprese a jiné neurotické stavy. K léčbě těchto symptomů se používají antidepresiva, či antipsychotika, ta ale mohou způsobovat cerebrovaskulární komplikace [48]. Psychobiotika představují alternativní možnost, jak zmírnit psychické symptomy.

Psychobiotika jsou definována jako rodina probiotik, která podávaná ve vhodných dávkách má pozitivní účinek na duševní zdraví [121]. V poslední době byla definice rozšířena o prebiotika, nestravitelné složky potravin, které podporují růst nebo aktivitu střevní mikrobioty a zlepšují tak zdravotní stav, jsou to například galaktooligosacharidy (GOS) nebo fruktooligosacharidy (FOS) [23].

Psychobiotika vykazují anxiolytické a antidepresivní účinky, pomáhají navrátit do původního stavu hyperaktivovanou HPA osu [122]. Prostřednictvím produkce neuroaktivních látek jako například GABA a glutamát, pozitivně působí na řadu fyziologických a psychických procesů [26].

V současné době existuje dostatečný objem preklinických údajů na podporu konceptu psychobiotik. Vzhledem k prokázané účinnosti probiotik v IBS a vysoké komorbiditě mezi IBS a problémy týkající se duševního zdraví, jako je anxieta a deprese, není překvapující, že některá probiotika mohou mít pozitivní vliv i na duševní zdraví [123].

Ve studii Tillisch a kol. (2013), bylo zdravým ženám podáváno buď placebo nebo fermentovaný mléčný nápoj vyrobený z probiotik (*Bifidobacterium animalis lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* a *Lactococcus lactis*). Pacientky po čtyřech týdnech podstoupily funkční magnetickou rezonanci. Během pořizování snímků byly účastnicím ukázány tváře vyvolávající určité emoce. V porovnání s placebem vykazovaly účastnice po podání probiotik sníženou aktivitu ve funkční síti spojené s emocionálním, somatosenzorickým a interceptivním zpracováním [124]. Z toho se tedy dá usuzovat pozitivní vliv probiotik na emoční vnímání.

Podobně nadějně výsledky přinesla nedávná studie provedená na Oxfordské univerzitě, která zjistila významný dopad prebiotik na stresové reakce. Zdraví účastníci obou pohlaví konzumovali buď GOS, FOS nebo placebo. Ve srovnání s ostatními dvěma skupinami účastníci, kteří konzumovali GOS, měli signifikantně snížené odezvy na kortizolovou odpověď (CAR), to může být chápáno jako ukazatel vlivu na anxieta a depresi [125].

Další z výzkumů se týkal *Lactobacillus casei* kmene *Shirota* (LcS) a jeho interakci s CNS za stresových podmínek. Byl zkoumán účinek na psychické a fyziologické stresové reakce u zdravých studentů medicíny. Subjekty dostaly LcS fermentované mléko nebo placebo denně po dobu 8 týdnů před provedením vyšetření. Bylo analyzováno subjektivní skóre anxiety, slinný kortizol a přítomnost fyzických symptomů. Akademický stres vyústil ve zvýšení kortizolu ve slinách a zvýšení fyzických symptomů, které byly v LcS skupině významně potlačeny. Výsledky naznačují, že LcS může mít pozitivní vliv na stresové reakce [126].

Steenbergen a kol. (2015) testovali probiotikum obsahující *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* a *Lactococcus lactis*. Dvacet zdravých účastníků dostávalo po dobu čtyř týdnů probiotický doplněk stravy, zatímco stejný počet kontrolních účastníků dostalo po stejnou dobu placebo. Subjekty, které dostávaly čtyřtýdenní intervence probiotik, vykazovaly významně sníženou celkovou kognitivní reaktivitu na smutek. Výsledky ukazují, že probiotika mohou pomoci snížit negativní myšlení spojené se negativní náladou [127].

6 Závěr

Rostoucí evidence potvrzuje, že střevní mikrobiota hraje důležitou roli v obousměrném komunikačním kanálu mezi mikrobiotou, střevem a mozkiem. Mikrobiota interaguje s CNS pomocí nervových, imunitních, endokrinních a metabolických cest a ovlivňuje řadu procesů, například stresovou odpověď, úzkostné chování či paměťové funkce. Střevní mikrobiota ovlivňuje interakce mozek-střeva v různých časových okamžicích (od raného života po stárnutí), stejně jako na různých úrovních (od lumen střeva k CNS). Výsledky studií na GF zvířatech poukazují na klíčovou úlohu střevní mikroflóry v časném vývoji mozku a neurogenezi. Imunosenescence projevující se u starších osob může být spojena s přetrvávajícím zánětem střevní sliznice vyvolané změnami složení střevní mikroflóry, která je charakterizována sníženou diverzitou a stabilitou. To vede k narušení střevní bariéry, dalšímu vzestupu prozánětlivých

cytokinů a průniku bakteriálních produktů do oběhu který je následovaný poškozením BBB a zánětem nervových tkání [91].

Výsledky studií GF myši potvrzují vliv mikrobioty na zranění mikroglíí. To může být zprostředkováno SCFAs, které jsou produkty bakteriálního metabolismu. Kromě toho může střevní mikroflóra ovlivnit funkci CNS přímou syntézou některých neurotransmiterů a neuromodulátorů, jako je serotonin, dopamin nebo SCFAs [29, 73].

AD je nejčastější příčinou demence charakterizované progresivním poklesem kognitivních funkcí, depozicemi amyloidu beta, tvorbou plaků a neurofibrilárních klubek složených z hyperfosforylovaného proteinu tau. Tyto děje vedou k zánětu a postupné degeneraci neuronů. Co se týče tau, jedná se o protein modulující stabilitu axonálních mikrotubulů. Podle tau hypotézy se zdá, že změněné a agregované formy tohoto proteinu působí jako toxické stimuly přispívající k neurodegeneraci. Dle některých představ mohou dokonce amyloidy produkované bakteriemi působit jako prionové proteiny a způsobovat tak chybné skládání proteinů včetně A β čímž dojde k aktivaci IS a indukci zánětu.

Četné studie dokazují, že antibiotika, mikrobiální infekce, probiotika (prebiotka) a FMT ovlivňují složení lidské mikrobioty, kognitivní funkce a jiné faktory spojované s AD [76].

Mikroorganismy by tedy v budoucnu mohly být použity pro terapeutické účely, nejdříve je ale nutné znát jejich komplexní a dlouhodobé pozitivní i negativní účinky. Regulace, popřípadě modifikace lidské mikrobioty ať už potravinovými doplňky jako jsou například psychobiotika, vhodnou dietou, životosprávou nebo pomocí fekální transplantace mohou hrát rozhodující roli v prevenci a léčbě poruch souvisejících s mozkem.

Vliv lidského mikrobiomu na CNS si vyžaduje rozsáhlejší výzkum, který by měl být zaměřen především na klinické studie zahrnující lidské pacienty. Důvodem pro ně je určení, zda zásahy do složení lidské mikrobioty mohou mít psychobiotický účinek.

7 Seznam literatury

- [1] B. E. Hollister, C. Gao, a J. Versalovic, „Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health", *Gastroenterology*, roč. 146, č. 6, s. 1449–1458, 2014.
- [2] T. D. Luckey, „Introduction to intestinal microecology", *Am. J. Clin. Nutr.*, roč. 25, č. 12, s. 1292–1294, 1972.
- [3] E. Metchnikoff, *The prolongation of life: optimistic studies*. London: William Heinemann, 1907.
- [4] B. J. Lederberg a A. T. McCray, „' Ome Sweet ' Omics-A Genealogical Treasury of Words", *Sci.*, roč. 15, č. 7, 2001.
- [5] J. E. Belizário, M. Napolitano, a O. McAuliffe, „Human microbiomes and their roles in dysbiosis , common diseases , and novel therapeutic approaches", *Front. Microbiol.*, roč. 6, s. 1–16, 2015.
- [6] G. Clarke *et al.*, „The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner", *Mol. Psychiatry*, roč. 18, s. 666–673, 2013.
- [7] J. Lagier, M. Million, P. Hugon, F. Armougom, a D. Raoult, „Human gut microbiota : repertoire and variations", *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, roč. 2, č. 136, s. 1–19, 2012.
- [8] M. Arumugam *et al.*, „Enterotypes of the human gut microbiome", *Nature*, roč. 473, č. 7346, s. 174–180, 2011.
- [9] T. Vanhoutte, G. Huys, E. De Brandt, a J. Swings, „Temporal stability analysis of the microbiota in human feces by denaturing gradient gel electrophoresis using universal and group-specific 16S rRNA gene primers", *FEMS Microbiol. Ecol.*, roč. 48, s. 437–446, 2004.
- [10] L. A. David *et al.*, „Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales", *Genome Biol.*, roč. 15, č. 7, s. 1–15, 2014.
- [11] D. P. Wright, D. I. Rosendale, a A. M. Roberton, „Prevotella enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin", *FEMS Microbiol. Lett.*, roč. 190, s. 73–79, 2000.
- [12] M. Derrien, E. E. Vaughan, C. M. Plugge, a W. M. de Vos, „*Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium", *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, roč. 54, č. 5, s. 1469–1476, 2004.
- [13] M. Levy, A. A. Kolodziejczyk, C. A. Thaiss, a E. Elinav, „Dysbiosis and the immune system", *Nat. Rev. Immunol.*, roč. 17, s. 219, 2017.
- [14] M. G. Dominguez-bello, E. K. Costello, M. Contreras, M. Magris, a G. Hidalgo, „Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, roč. 107, č. 26, s. 11971–11975, 2010.
- [15] P. M. Heavey, S.-A. H. Savage, A. Parrett, C. Cecchini, C. A. Edwards, a I. R. Rowland, „Protein-degradation products and bacterial enzyme activities in faeces of breast-fed and formula-fed infants", *Br. J. Nutr.*, roč. 89, č. 04, s. 509, 2003.
- [16] S. M. O'Mahony, G. Clarke, T. G. Dinan, a J. F. Cryan, „Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle?", *Neuroscience*, roč. 342, s. 37–54, 2017.
- [17] S. H. Duncan, P. Louis, a H. J. Flint, „Cultivable bacterial diversity from the human colon", *Lett. Appl. Microbiol.*, roč. 44, s. 343–350, 2007.

- [18] L. G. Albenberg a G. D. Wu, „Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease.", *Gastroenterology*, roč. 146, č. 6, s. 1564–72, 2014.
- [19] M. J. Claesson *et al.*, „Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly", *Nature*, roč. 488, č. 7410, s. 178–184, 2012.
- [20] M. J. Claesson *et al.*, „Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, roč. 108, s. 4586–4591, 2011.
- [21] FAO/WHO, „Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food", roč. 21, č. 214, s. 230–235, 2002.
- [22] M. Pineiro a C. Stanton, „Probiotic Bacteria: Legislative Framework— Requirements to Evidence Basis", *J. Nutr.*, roč. 137, č. 3, s. 850S–853S, 2007.
- [23] G. R. Gibson a M. B. Roberfroid, „Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics", *J. Nutr.*, roč. 125, č. 6, s. 1401–1412, 1995.
- [24] J. A. Parnell a R. A. Reimer, „Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults", *Am. J. Clin. Nutr.*, roč. 89, č. 6, s. 1751–1759, 2009.
- [25] S. C. Bischoff *et al.*, „Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy", *BMC Gastroenterol.*, roč. 14, č. 189, s. 1–25, 2014.
- [26] T. G. Dinan a J. F. Cryan, „The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease", *Gastroenterol. Clin. North Am.*, roč. 46, č. 1, s. 77–89, 2017.
- [27] N. C. de Clercq, A. K. Groen, J. A. Romijn, a M. Nieuwdorp, „Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition", *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.*, roč. 7, č. 6, s. 1080–1089, 2016.
- [28] T. G. Dinan a J. F. Cryan, „Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology", *Psychoneuroendocrinology*, roč. 37, č. 9, s. 1369–1378, 2012.
- [29] J. F. Cryan a T. G. Dinan, „Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour", *Nat. Rev. Neurosci.*, roč. 13, č. 10, s. 701–712, 2012.
- [30] D. Kempuraj *et al.*, „Mast Cells in Stress, Pain, Blood-Brain Barrier, Neuroinflammation and Alzheimer's Disease", *Frontiers in Cellular Neuroscience*, roč. 13, s. 1–11, 2019.
- [31] S. M. O'Mahony, G. Clarke, Y. E. Borre, T. G. Dinan, a J. F. Cryan, „Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis", *Behav. Brain Res.*, roč. 277, s. 32–48, 2015.
- [32] S. M. Collins a P. Bercik, „The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease", *Gastroenterology*, roč. 136, č. 6, s. 2003–2014, 2009.
- [33] K. M. Neufeld, N. Kang, J. Bienenstock, a J. A. Foster, „Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice", *Neurogastroenterol. Motil.*, roč. 23, č. 3, s. 255–265, 2011.
- [34] C. Link *et al.*, „Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice", *Gut*, roč. 60, s. 307–317, 2011.
- [35] P. Bercik *et al.*, „The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice", *Gastroenterology*, roč. 141, s. 599–609, 2011.
- [36] K. Tillisch *et al.*, „Brain Structure and Response to Emotional Stimuli as Related to Gut Microbial Profiles in Healthy Women", *Psychosom. Med.*, roč. 79, s. 905–913, 2017.
- [37] J. A. Bravo, P. Forsythe, M. V. Chew, E. Escaravage, a H. M. Savaignac, „Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, roč. 108, č. 38, s. 16050–16055, 2011.
- [38] E. Svensson *et al.*, „Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease", *Ann. Neurol.*, roč. 78, č. 4, s. 522–529, 2015.

- [39] A. Slominski, I. Semak, A. Pisarchik, T. Sweatman, A. Szczesniewski, a J. Wortsman, „Conversion of L tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells”, *FEBS Lett.*, roč. 511, s. 102–106, 2002.
- [40] L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke, B. Kiely, J. F. Cryan, a T. G. Dinan, „Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression”, *Neuroscience*, roč. 170, č. 4, s. 1179–1188, 2010.
- [41] M. Lyte, „Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior”, *PLoS Pathog.*, roč. 9, č. 11, s. 1–3, 2013.
- [42] M. Lyte, *Microbial Endocrinology and the Microbiota-Gut-Brain Axis*. 2014.
- [43] Z. Li *et al.*, „Essential Roles of Enteric Neuronal Serotonin in Gastrointestinal Motility and the Development/Survival of Enteric Dopaminergic Neurons”, *J. Neurosci.*, roč. 31, č. 24, s. 8998–9009, 2011.
- [44] A. Schousboe a H. S. Waagepetersen, „GABA: Homeostatic and pharmacological aspects”, in *Progress in Brain Research*, roč. 160, Elsevier, 2007, s. 9–19.
- [45] R. M. Stilling, T. G. Dinan, a J. F. Cryan, „Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis”, *Genes, Brain Behav.*, roč. 13, č. 1, s. 69–86, 2014.
- [46] N. Arpaia *et al.*, „Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation”, *Nature*, roč. 504, s. 451, 2013.
- [47] T. G. Dinan *et al.*, „Hypothalamic-Pituitary-Gut Axis Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome: Plasma Cytokines as a Potential Biomarker?”, *Gastroenterology*, roč. 130, č. 2, s. 304–311, 2006.
- [48] R. Krombholz, „Nejčastější demence a jejich léčba”, *Z pomezí Neurol.*, roč. 12, č. 3, s. 196–200, 2011.
- [49] S. T. DeKosky a K. Marek, „Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders”, *Science (80-)*, roč. 302, č. 5646, s. 830–834, 2003.
- [50] J. C. Morris, „Early-stage and preclinical Alzheimer disease.”, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, roč. 19, č. 3, s. 163–5.
- [51] R. A. Sperling *et al.*, „Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease.”, *Alzheimers. Dement.*, roč. 7, č. 3, s. 280–92, 2011.
- [52] S. O. Bachurin, S. I. Gavrilova, A. Samsonova, G. E. Barreto, a G. Aliev, „Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention”, *Pharmacol. Res.*, roč. 129, s. 216–226, 2018.
- [53] B. C. Dickerson a R. A. Sperling, „Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: Insights from functional MRI studies”, *Neuropsychologia*, roč. 46, č. 6, s. 1624–1635, 2008.
- [54] M. Hrdlička a D. Hrdličková, *Demence a poruchy paměti*. 1999.
- [55] D. Scheuner *et al.*, „Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer’s disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer’s disease.”, *Nat. Med.*, roč. 2, č. 8, s. 864–70, 1996.
- [56] C. Ballard, S. Gauthier, A. Corbett, C. Brayne, D. Aarsland, a E. Jones, „Alzheimer’s disease”, *Lancet*, roč. 377, č. 9770, s. 1019–1031, 2011.
- [57] F. Koukolík a R. Jiráček, *Alzheimerova nemoc a další demence*. Grada, 1998.
- [58] A. Serrano-Pozo, M. P. Frosch, E. Masliah, a B. T. Hyman, „Neuropathological alterations in Alzheimer disease.”, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, roč. 1, č. 1, s. 1–23, 2011.
- [59] J. Hardy a D. Allsop, „Amyloid deposition as the central event in the aetiology of

- Alzheimer's disease", *Trends Pharmacol. Sci.*, roč. 12, s. 383–388, 1991.
- [60] K. S. Kosik, „The molecular and cellular biology of tau.", *Brain Pathol.*, roč. 3, č. 1, s. 39–43, 1993.
- [61] C.-X. Gong a K. Iqbal, „Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease.", *Curr. Med. Chem.*, roč. 15, č. 23, s. 2321–8, 2008.
- [62] K. Pietrzak, K. Czarnecka, E. Mikiciuk-Olasik, a P. Szymanski, „New Perspectives of Alzheimer Disease Diagnosis – the Most Popular and Future Methods", *Med. Chem. (Los Angeles)*, roč. 14, č. 1, s. 34–43, 2018.
- [63] J. Birks, „Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.", *Cochrane database Syst. Rev.*, č. 1, 2006.
- [64] R. McShane, A. Areosa Sastre, a N. Minakaran, „Memantine for dementia.", *Cochrane database Syst. Rev.*, č. 2, s. CD003154, 2006.
- [65] D. A. Foloppe, P. Richard, T. Yamaguchi, F. Etcharry-Bouyx, a P. Allain, „The potential of virtual reality-based training to enhance the functional autonomy of Alzheimer's disease patients in cooking activities: A single case study.", *Neuropsychol. Rehabil.*, roč. 28, č. 5, s. 709–733, 2018.
- [66] W. Xu *et al.*, „Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease.", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, roč. 86, č. 12, s. 1299–1306, 2015.
- [67] C. Jiang, G. Li, P. Huang, Z. Liu, a B. Zhao, „The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease", *J. Alzheimer's Dis.*, roč. 58, č. 1, s. 1–15, 2017.
- [68] A. Acheson, J. C. Conover, a J. P. Fandl, „A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death", *Nature*, roč. 56, č. 3, s. 172–182, 1995.
- [69] B. Michalski, M. M. Corrada, C. H. Kawas, a M. Fahnestock, „Brain-derived neurotrophic factor and TrkB expression in the “oldest-old,” the 90+ Study: correlation with cognitive status and levels of soluble amyloid-beta", *Neurobiol. Aging*, roč. 36, č. 12, s. 3130–3139, 2015.
- [70] R. Blekhman *et al.*, „Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites", *Genome Biol.*, roč. 16, č. 191, s. 1–12, 2015.
- [71] D. Carlino, M. De Vanna, a E. Tongiorgi, „Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions?", *Neuroscientist*, roč. 19, č. 4, s. 345–353, 2013.
- [72] D. Erny *et al.*, „Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS", *Nat. Neurosci.*, roč. 18, č. 7, s. 965–977, 2017.
- [73] F. Li, D. Ph, J. Z. Tsien, a D. Ph, „Memory and the NMDA Receptors", *N. Engl. J. Med.*, roč. 363, č. 3, s. 8–9, 2009.
- [74] T. Wang *et al.*, „Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats", *Benef. Microbes*, roč. 6, č. 5, s. 707–717, 2015.
- [75] S. Liang *et al.*, „Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress", *Neuroscience*, roč. 310, s. 561–577, 2015.
- [76] E. Akbari *et al.*, „Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial", *Front. Aging Neurosci.*, roč. 8, č. 256, 2016.
- [77] M. G. Gareau *et al.*, „Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice", *Gut*, roč. 60, č. 3, s. 307–317, 2011.
- [78] H. C. Gérard *et al.*, „Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae in the Alzheimer's brain", *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, roč. 48, č. 3, s. 355–366, 2006.
- [79] C. Roubaud-Baudron, P. Krolak-Salmon, I. Quadrio, F. Mégraud, a N. Salles, „Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results",

- Neurobiol. Aging*, roč. 33, č. 5, s. 1009.e11-1009.e19, 2011.
- [80] J. Kountouras *et al.*, „Alzheimer’s disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links”, *Med. Hypotheses*, roč. 68, č. 2, s. 378–388, 2007.
- [81] A. Borjabad a D. J. Volsky, „Common transcriptional signatures in brain tissue from patients with hiv-associated neurocognitive disorders, Alzheimer’s disease, and multiple sclerosis”, *J. Neuroimmune Pharmacol.*, roč. 7, č. 4, s. 914–926, 2012.
- [82] N. S. Lurain *et al.*, „Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease”, *J. Infect. Dis.*, roč. 208, č. 4, s. 564–572, 2013.
- [83] R. F. Itzhaki, „Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer’s disease: possible mechanisms and signposts”, *FASEB J.*, roč. 31, č. 8, s. 3216–3226, 2017.
- [84] B. Readhead *et al.*, „Multiscale Analysis of Independent Alzheimer’s Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus”, *Neuron*, roč. 99, č. 1, s. 64–82, 2018.
- [85] E. van Nood *et al.*, „Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile.”, *N. Engl. J. Med.*, roč. 368, č. 5, s. 407–15, 2013.
- [86] A. J. Bruce-Keller *et al.*, „Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity”, *Biol. Psychiatry*, roč. 77, č. 7, s. 607–615, 2015.
- [87] T. Harach *et al.*, „Erratum: Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota”, *Sci. Rep.*, roč. 7, č. 41802, s. 46856, 2017.
- [88] T. J. Borody, S. Paramsothy, a G. Agrawal, „Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence, and future directions”, *Curr. Gastroenterol. Rep.*, roč. 15, č. 8, s. 1–7, 2013.
- [89] Y. Kobayashi, H. Sugahara, K. Shimada, E. Mitsuyama, a T. Kuhara, „Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer ’ s disease”, *Sci. Rep.*, roč. 7, č. 13510, s. 1–10, 2017.
- [90] N. Kim, M. Yun, Y. J. Oh, a H. Choi, „Mind-altering with the gut : Modulation of the gut-brain axis with probiotics”, *J. Microbiol.*, roč. 56, č. 3, s. 172–182, 2018.
- [91] Y. Zhao a W. J. Lukiw, „Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer’s disease (AD).”, *J. Nat. Sci.*, roč. 1, č. 7, s. 163–178, 2015.
- [92] A. Asti a L. Gioglio, „Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation?”, *J. Alzheimer’s Dis.*, roč. 39, č. 1, s. 169–179, 2014.
- [93] D. H. Small a C. A. McLean, „Alzheimer’s Disease and the Amyloid β Protein”, *J. Neurochem.*, roč. 73, č. 2, s. 443–449, 1999.
- [94] M. S. Kahn *et al.*, „Prolonged elevation in hippocampal A β and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse”, *Behav. Brain Res.*, roč. 229, č. 1, s. 176–184, 2012.
- [95] W. J. Lukiw, „Bacteroides fragilis Lipopolysaccharide and Inflammatory Signaling in Alzheimer’s Disease”, *Front. Microbiol.*, roč. 7, č. 1544, s. 1–6, 2016.
- [96] P. Dua, Y. Zhao, a W. Lukuw, „Microbial Sources of Amyloid and Relevance to Amyloidogenesis and Alzheimer’s Disease (AD)”, *J. Alzheimer’s Dis. Park.*, roč. 05, č. 01, s. 1–13, 2015.
- [97] Y. Liu *et al.*, „LPS receptor (CD14): A receptor for phagocytosis of Alzheimer’s amyloid peptide”, *Brain*, roč. 128, č. 8, s. 1778–1789, 2005.
- [98] I. Cherny, L. Rockah, O. Levy-Nissenbaum, U. Gophna, E. Z. Ron, a E. Gazit, „The formation of Escherichia coli curli amyloid fibrils is mediated by prion-like peptide repeats”, *J. Mol. Biol.*, roč. 352, č. 2, s. 245–252, 2005.
- [99] D. R. Smith, J. E. Price, P. E. Burby, L. P. Blanco, J. Chamberlain, a M. R. Chapman,

- „The production of curli amyloid fibers is deeply integrated into the biology of *Escherichia coli*”, *Biomolecules*, roč. 7, č. 75, 2017.
- [100] K. Schwartz a R. B. Boles, „Microbial Amyloids-functions and interaction within the host”, *Curr. Opin. Microbiol.*, roč. 100, č. 2, s. 130–134, 2012.
- [101] D. A. Hufnagel, Ç. Tükel, a M. R. Chapman, „Disease to Dirt: The Biology of Microbial Amyloids”, *PLoS Pathog.*, roč. 9, č. 11, s. e1003740, 2013.
- [102] R. P. Friedland a M. R. Chapman, „The role of microbial amyloid in neurodegeneration”, *PLoS Pathog.*, roč. 13, č. 12, s. 1–12, 2017.
- [103] R. P. Friedland, „Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration”, *J. Alzheimer’s Dis.*, roč. 45, č. 2, s. 349–362, 2015.
- [104] S. B. Prusiner, „Biology and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration”, *Annu. Rev. Genet.*, roč. 47, č. 1, s. 601–623, 2013.
- [105] R. A. Sherwood a N. E. Walsman, „Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease”, *Clin. Exp. Gastroenterol.*, roč. 9, s. 21–29, 2016.
- [106] C. Zhang, Y. Liu, J. Gilthorpe, a J. R. C. Van Der Maarel, „MRP14 (S100A9) Protein Interacts with Alzheimer Beta- Amyloid Peptide and Induces Its Fibrillization”, *PLoS One*, roč. 7, č. 3, s. 2–8, 2012.
- [107] C. Wang *et al.*, „The role of pro - inflammatory S100A9 in Alzheimer ’ s disease amyloid - neuroinflammatory cascade”, *Acta Neuropathol.*, roč. 127, s. 507–522, 2014.
- [108] F. Leblhuber a S. Geisler, „Elevated fecal calprotectin in patients with Alzheimer ’ s dementia indicates leaky gut”, *J. Neural Transm.*, roč. 122, s. 1319–1322, 2015.
- [109] M. Maes, M. Kubera, a J.-C. Leunis, „The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression”, *Neuro Endocrinol. Lett.*, roč. 29, s. 117–124, 2008.
- [110] J. König *et al.*, „Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease”, *Clin. Transl. Gastroenterol.*, roč. 7, s. e196, 2016.
- [111] V. M. Choi *et al.*, „Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis”, *Nat Med.*, roč. 22, č. 5, s. 563–567, 2016.
- [112] S. Wu, J. Yi, Y. Zhang, J. Zhou, a J. Sun, „Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model”, *Physiol. Rep.*, roč. 3, s. 1–10, 2015.
- [113] A. Cattaneo *et al.*, „Neurobiology of Aging Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly”, *Neurobiol. Aging*, roč. 49, s. 60–68, 2017.
- [114] C. A. Köhler, M. Maes, A. Slyepchenko, M. Berk, M. Solmi, a K. L. L. and A. F. Carvalho, „The Gut-Brain Axis, Including the Microbiome, Leaky Gut and Bacterial Translocation: Mechanisms and Pathophysiological Role in Alzheimer’s Disease”, *Current Pharmaceutical Design*, roč. 22, č. 40, s. 6152–6166, 2016.
- [115] C. Li, Q. Zheng, Q. Wang, a Q. Zeng, „Biotic / Abiotic Stress-Driven Alzheimer’s Disease”, *Front. Cell. Neurosci.*, roč. 10, č. 269, s. 1–6, 2016.
- [116] V. H. Perry a J. Teeling, „Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration”, *Semin. Immunopathol.*, roč. 35, č. 5, s. 601–612, 2013.
- [117] U. Püntener, S. G. Booth, V. H. Perry, a J. L. Teeling, „Long-term impact of systemic bacterial infection on the cerebral vasculature and microglia”, *J. Neuroinflammation*, roč. 9, č. 146, s. 1–13, 2012.
- [118] F. Zhang a L. Jiang, „Neuroinflammation in Alzheimer’s disease”, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, roč. 11, s. 243–256, 2015.
- [119] R. von Bernhardi, „Glial cell dysregulation: a new perspective on Alzheimer disease.”, *Neurotox. Res.*, roč. 12, č. 4, s. 215–232, 2007.

- [120] J. Li, Y. Zong, X. Cao, L. Tan, a L. Tan, „Microglial priming in Alzheimer’s disease”, *Ann. Transl. Med.*, roč. 6, č. 6, s. 1–14, 2018.
- [121] T. G. Dinan, C. Stanton, a J. F. Cryan, „Psychobiotics: A novel class of psychotropic”, *Biol. Psychiatry*, roč. 74, č. 10, s. 720–726, 2013.
- [122] M. G. Gareau, J. Jury, G. MacQueen, P. M. Sherman, a M. H. Perdue, „Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation”, *Gut*, roč. 56, č. 11, s. 1522 LP-1528, 2007.
- [123] L. O’Mahony *et al.*, „Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles”, *Gastroenterology*, roč. 128, č. 3, s. 541–551, 2005.
- [124] K. Tillisch *et al.*, „Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity”, *Gastroenterology*, roč. 144, č. 7, s. 2019, 2013.
- [125] K. Schmidt, P. J. Cowen, C. J. Harmer, G. Tzortzis, S. Errington, a P. W. J. Burnet, „Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers”, *Psychopharmacology (Berl.)*, roč. 232, č. 10, s. 1793–1801, 2015.
- [126] M. Takada *et al.*, „Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models”, *Neurogastroenterol. Motil.*, roč. 28, č. 7, s. 1027–1036, 2016.
- [127] L. Steenbergen, R. Sellaro, S. van Hemert, J. A. Bosch, a L. S. Colzato, „A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood”, *Brain. Behav. Immun.*, roč. 48, s. 258–264, 2015.