

Probiotika a jejich role ve zdraví a nemoci

14.1.2008 Medical Tribune str. 10 Scéna medicíny - kongresy - konference - symposia

Již celé století uplynulo od objevu ruského mikrobiologa Ilji Mečnikova, který na základě zkušeností s kvašenými mléčnými produkty zjistil, že některé mikroorganismy mohou být prospěšné lidskému zdraví. Mečnikov je znám především pro svůj objev fagocytózy, za který také v roce 1908 dostal Nobelovu cenu. Méně známo je to, že vystupoval proti Kochovu názoru na vznik infekcí a zdůrazňoval vlastní síly organismu, jenž si proti infekcím pomáhá sám. I díky tomu se stal jedním ze zakladatelů imunologie. Právě Mečnikov si také všiml, že se bulharští pastevci, kteří jedli hodně jogurtu, dožívali vysokého věku a těšili se dobrému zdraví. Byl přesvědčen, že klíčem k tělesné pohodě a dlouhověkosti je správná střevní flóra neboli správná kombinace bakterií žijících ve střevech, a zvláštní důraz kladl na bakterie rodu *Lactobacillus*, jejichž různé druhy se využívají k výrobě nejen jogurtu, ale i sýrů, kysaného zelí, piva, moštu a mnoha potravin. Věřil, že jejich konzumace obnovuje prospěšnou skladbu střevní mikroflóry a zlepšuje trávení. Později získal tento typ „přátelských“ bakterií název probiotika, ale z vědeckého hlediska byla donedávna podceňována, či dokonce marginalizována. Až v posledních patnácti letech dochází k renesanci tohoto tématu, zejména ve spojení s nejnovějšími pokroky mikrobiologie, imunologie, biochemie, molekulární genetiky i řady klinických oborů, a začínají se mu věnovat desítky výzkumných týmů v celém světě. Jestliže v 90. letech minulého století byste v databázi MEDLINE našli na toto téma nejvýše stovku citací, o pět let později už jich byla více než tisícovka a dnes už převyšuje čtyři tisíce. Tyto práce odkrývají stále nové a nové vlastnosti těchto mikroorganismů, jakož i mechanismy, jimiž mohou příznivě ovlivňovat lidské zdraví - jak účinkují na nejrůznější infekční stavy (infekční enterokolitidy, infekce *H. pylori*, idiopatické střevní záněty), alergická onemocnění, poruchy funkce střev (syndrom dráždivého tračníku, průjemy, divertikulární choroba tračníku), autoimunitní onemocnění (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), choroby jater, pankreatu a urogenitálního traktu, stomatitidy či halitózu atd. Bylo také např. prokázáno, že se výrazně liší složení mikroflóry u obézních a hubených. Vzhledem k tomu všemu také nejen stále roste obliba potravin, které probiotické bakterie obsahují, ale také počet účastníků na nejrůznějších vědeckých akcích věnovaných této problematice.

Probiotika v předvánoční Paříži

Platí to i o mezinárodních symposiích, která na téma „Probiotika“ již několik let pořádá společnost Danone, výrobce probiotických výrobků Actimel a Activia, hlavní výrobce řady výrobků obsahujících probiotické bakterie. Loňské symposium bylo v pořadí již páté a uskutečnilo se začátkem prosince loňského roku v Paříži; z celého světa se sem sjelo kolem dvou stovek odborníků reprezentujících široké spektrum disciplín základního i klinického výzkumu, klinické medicíny i potravinářského výzkumu z celého světa. Ve dvoudenním programu pod vedením F. Azpiroze (Španělsko), O. Gouleta (Francie) a R. B. Sartora (USA) zde zaznělo šest plenárních přednášek a uskutečnilo se pět workshopů. Témata byla jednak obecná - vztah střevní flóry a alergií v kontextu tzv. hygienické hypotézy, role střevní flóry ve vztahu k vývoji intestinální obranyschopnosti, význam vztahů mikrobiomu a hostitele pro lidské zdraví a nemoci, role slizniční imunity nebo projekt definování lidského mikrobiomu (analogický projektu přečtení lidského genomu), jednak zcela konkrétní - možnosti užití probiotik v ovlivnění alergických a infekčních onemocnění, střevních zánětů, autoimunitních onemocnění a dalších chorobných stavů. Z dvoudenního programu jsme mohli vybrat jen ty nejzajímavější informace.

Jsme kultivačním médiem mikrobů

Tzv. komensální bakterie osidlující náš střevní trakt jsou pro náš život a zdraví mnohem důležitější, než jsme kdy předpokládali. Lidský organismus je hostitelem téměř neuvěřitelného počtu 10¹⁴ mikrobů, z nichž o většině se dlouho vůbec nevědělo. Přitom jich je více než 500 druhů (z nichž zhruba polovinu stále ještě neznáme), dohromady váží kolem půl kilogramu a mají metabolickou aktivitu srovnatelnou s metabolickou aktivitou jater. Je jich desetkrát více než buněk našeho vlastního těla, takže s jistou nadsázkou platí, že člověk je pro tyto komensální bakterie (normální mikroflóru), podílející se významně na jeho obranyschopnosti, jakýmsi kultivačním médiem. Nejde však ani tolik o jednotlivé bakterie jako spíše o to, že dohromady tvoří obrovský a nesmírně důležitý orgán s ohromnými metabolickými interakcemi, jež se ovlivňují nejen navzájem, ale také ovlivňují náš zaživací a imunitní systém a mnoho dalších fyziologických pochodů. Náš střevní trakt např. reprezentuje až 70 % celého našeho imunitního systému.

Fascinující je ale nejen počet, nýbrž i diverzita těchto bakterií; uvádí se, že jich je asi tisíc různých druhů a mají stokrát více genů než my, jejich hostitelé. Zajímavé je také to, že nejméně 80 % z nich nelze kultivovat běžnými mikrobiologickými metodami, a to ovšem znamená, že o jejich vlastnostech a metabolismu nevíme vlastně vůbec nic. Můžeme je vidět, protože když se udělá nátěr, lze je pozorovat pod mikroskopem, ale to bylo dlouho vše. Dnes je už můžeme pomocí molekulárních přístupů lépe identifikovat a tím pádem i spočítat, částečně i zařadit a srovnávat složení hlavních zástupců této mikroflóry. Část jich je společných pro nás pro všechny, ale jinak je pro ně typická obrovská diverzita a individuálnost. U každého člověka se složení jeho střevní mikroflóry ustálí někdy kolem druhého až třetího roku věku, a pak si podržuje všechny hlavní složky po celý život. Dokonce i tehdy, užívá-li člověk antibiotika nebo když se u něj udělá výplach před kolonoskopií, mikroflóra se poté opět obnoví v podobném složení. Lze soudit, že bakterie přežívají v nějakém nenapadnutelném biofilmu.

I střevní mikroflóru ovšem dělíme na špatnou a dobrou. Škodlivé mohou být -zejména pokud se dostanou do cirkulace - hnilobné bakterie, především Clostridia. Za dobré lze považovat např. bakterie mléčného kvašení (Lactobacillus a Bifidus), které vytvářejí produkty důležité pro zdravý život střevního epitelu. A zdá se, že ty o našem osudu ve směru zdraví či nemoci rozhodují mnohem více, než se kdy myslelo. Proto také se právě ony začaly užívat jako tzv. probiotika.

Probiotika - od skepse k vědě

Jako probiotika se označují živé, člověku prospěšné bakterie či kvasinky, které lze podávat per os za účelem obnovení mikrobiální rovnováhy ve střevním traktu. Užívají se k tomu především již zmíněné kmeny Lactobacillus a Bifidus, některé nepatogenní kmeny E. coli a kvasinka Saccharomyces boulardii. Aby mohl být mikroorganismus označen a užíván jako probiotikum, musí mít několik základních vlastností - musí být přesně typizován, nesmí mít žádné patogenní vlastnosti, musí být odolný vůči žaludečním šťávám a žluči, musí mít schopnost kolonizovat střevo a adherovat k epitelii, musí příznivě účinkovat na organismus hostitele a musí být zcela bezpečný.

K vlastnostem, jež umožňují jejich profylaktické a terapeutické působení, patří zejména to, že kompetují s patogeny v adhezi na epitel, tvoří bakteriostatické a baktericidní substance, regulují střevní bariéru a mikrobiální translokaci, příznivě modulují vrozenou i získanou imunitu, regulují apoptózu, stimulují eliminaci toxinů a ovlivňují střevní funkce (vstřebávání, sekreci, motilitu, krevní průtok splachnikem). Je ovšem třeba mít na mysli, že žádný jednotlivý kmen či ev. preparát není vhodný pro všechny indikace.

Zejména v posledním desetiletí se stále více ukazuje, že probiotickými bakteriemi lze ovlivnit celou řadu chorobných stavů. Proto se v řadě zemí včetně USA, kde byli zpočátku vůči probiotikům velmi skeptičtí a označovali je za alternativní medicínu, či dokonce léčitelství, začínají provádět seriózní klinické studie. Americké Národní ústavy zdraví (NIH) se nedávno rozhodly vložit poměrně vysoké finanční prostředky právě do výzkumu složení mikroflóry a účinků probiotických bakterií. V Nizozemsku bylo zase s velmi dobrými, již publikovanými výsledky léčeno dvanáct osob s Crohnovou chorobou rekombinantním lactobacilem, který produkoval interleukin 10 čili inhibiční cytokin bránící zánětu. Testují se také možnosti využít bakterie produkující inhibiční protizánětlivé cytokiny v imunosupresi po transplantacích. Zkouší se prevence v léčbě bakteriemi v intenzivní péči, neboť se ví, že po dlouhotrvajících operacích mohou vznikat multiorgánové komplikace jako důsledek střevní ischémie a tím poškozené funkce střevní bariéry a průniku patogenních bakterií do cirkulace. Na některých světových chirurgických pracovištích je tedy snaha použít probiotické bakterie schopné zlepšit bariérovou funkci sliznic preventivně. Nedávno se také u obyvatel domovů důchodců podařilo prokázat, že dlouhodobé podávání probiotik vedlo k poklesu výskytu respiračních infekcí v zimním období. A konečně, zcela recentně byl za podpory NIH a v celosvětové spolupráci zahájen projekt Microbiom - po projektu odhalujícím lidský genom je to druhý lidský metagenomický projekt.

Střevní flóra, intestinální obranná bariéra a probiotika

Během nitroděložního vývoje se lidský jedinec ocitá v bezmikrobním prostředí a k postupné kolonizaci střeva mikroorganismy začíná docházet teprve po narození, kdy vstoupí do kontaminovaného extrauterinního prostoru; tehdy se také na základě antigenní stimulace začíná vyvíjet obranyschopnost organismu. Významnou roli přitom sehrává - zdůraznil J. K. Nicholson z Londýna - především střevní flóra, která musí být vyváženým ekosystémem s permanentním dialogem mezi bakteriemi a střevním epitelem, enterocyty a dendritickými buňkami, s permanentním rozlišováním mezi komensály a patogeny či invazory. Je-li rovnováha škodlivých a prospěšných bakterií ve střevním traktu narušena, mění se i orální tolerance a zvyšuje se riziko alergických a autoimunitních chorob. Slizniční imunita významně souvisí s vytvářením vyvážených podsouborů T lymfocytů, a právě tu také lze podpořit probiotiky, která mohou dokonce i jako „náhradní“ kolonizátoři kompenzovat ev. poruchy kolonizace v časných obdobích vývoje jedince.

„Vojna a mír“ na sliznicích

Plakátem k filmu „Vojna a mír“ s Audrey Hepburnovou a Henrym Fondou uvedl své sdělení P. Sansonetti (Francie), zabývající se možnostmi narušení či zachování homeostatických mechanismů regulujících střevní epiteliální bariéru v přítomnosti patogenních, respektive komensálních bakterií. Tyto dva typy mikrobů jsou si v mnoha ohledech podobné a obranný systém hostitelského organismu proto musí disponovat důmyslnými imunosenzorickými procesy k jejich rozlišování, aby mohl v případě potřeby na jedné straně modulovat adaptivní imunitní reakce či indukovat aktivní obranu, na straně druhé zabránit nežádoucí aktivaci imunitního systému a udržet zánětlivé reakce ve fyziologických mezích. K tomu je nezbytná celá řada specifických receptorů, peptidů a dalších působků, ale především existence intaktní a funkční intestinální epiteliální bariéry.

Jak tedy nejlépe charakterizovat „vojnu a mír“ na slizničním povrchu? Při fyziologickém vztahu mezi rezidentními bakteriemi a jejich hostitelem profitují bakterie ze zisku stabilního prostředí (teplota, kyslík, pH, živiny), hostitel pak z významného rozšíření a prohloubení trávicích a metabolických schopností a z kompetitivní inhibice patogenních

mikrobů, jež dokáže eliminovat fyziologickými zánětlivými reakcemi -tak lze charakterizovat „mír“.

V dlouhodobé koexistenci obou se však vyvinul „imunologický paradox“, v jehož důsledku se schopnost rychlého navození TOLERANCE ke komensálům a rychlé a účinné identifikace a eliminace patogenů v procesu fyziologického ZÁNĚTU naruší a může vyvrcholit až zánětlivou destrukcí sliznice. Tak vzniká „vojna“. Je proto třeba získat mnohem více informací o tom, jak bakteriální patogeny u zdravých jedinců a komensální bakterie u geneticky predisponovaných osob nekontrolované, patologické zánětlivé procesy a zánětlivou destrukci sliznice způsobují, jakou roli v tom hraje střevní mikroflóra a jak v boji proti tomu pomáhají probiotika.

Hygienická hypotéza ano či ne?

Tzv. hygienickou hypotézu formuloval v roce 1989 ve svém článku v British Medical Journal D. P. Strachen; atopická onemocnění jsou podle něj cenou, kterou platíme za naše osvobození od infekčních chorob způsobovaných viry a bakteriemi, neboť pokud není dostatečná expozice mikroorganismům, slizniční imunitní systém nevytváří dostatečnou obranu proti antigenům a alergenům. Tato hypotéza se pokoušela vysvětlit, proč incidence a prevalence alergií je navzdory znečištění ovzduší vyšší ve vyspělých zemích než v zemích rozvojových, kde je dětský organismus ve svém vývoji postupně vystavován expozici různých patogenů.

Ladí ale epidemiologická data alergií s hygienickou hypotézou? Pokud bychom ji definovali v poloze infekce a/nebo hygiena, pak nejspíše nikoli. Pokud se však na ni budeme dívat z hlediska rozdílné expozice mikrobům - uvedl B. Björkstén z Karolinska Institute ve Stockholmu -, pak jistě ano.

I když tedy hypotéza nebyla přijata zcela jednoznačně, nesporně připoutala pozornost především k roli střevní sliznice a střevní mikroflóry, které představují ekologický systém o velikosti tenisového kurtu a obsahující více bakterií než celý lidský organismus. Tento ekosystém, byť je jakoby „obrácen dovnitř“, je ve stálé interakci s naším prostředím, je to jakýsi náš vnitřní oceán. A zdá se proto, že je to právě slizniční imunita a střevní mikroflóra, které rozhodují o rozdílné náchylnosti k alergiím mezi dětmi rozvinutých a rozvojových zemí (střevní mikroflóra je u atopických a neatopických dětí prokazatelně odlišná), a že opatrným podáváním probiotik v odůvodněných případech by bylo možno alergiím předcházet nebo přispívat k jejich léčbě.

Infekce, autoimunitní choroby a probiotika

Položíte-li vedle sebe grafy vývoje incidence čtyř chorob infekční etiologie - hepatitidy B, tuberkulózy, revmatické horečky a spalniček, a čtyř onemocnění autoimunitních - astmatu, Crohnovy choroby, inzulin-dependentního diabetu a roztroušené sklerózy, za uplynulá čtyři desetiletí, spatříte zcela opačné trendy. V prvním případě prudký pokles, ve druhém naopak ještě strmější vzestup. Časový horizont těchto změn je natolik krátký, že nemůže jít o vliv faktorů genetických, ale jednoznačně environmentálních, tedy industrializace, urbanizace a změn životního stylu. Ostatně stačí porovnat mapku incidence infekčních a autoimunitních chorob se snímkem zemského povrchu ze satelitu; kde je na satelitním obrázku tma, tam převažují infekce, kde naopak ukazuje miliony světél rozsvícených měst zemí s vysokým hrubým domácím produktem, převládají astma, diabetes či roztroušená skleróza. A co platí pro porovnání různých zemí, platí i pro porovnání různých regionů jednotlivých států, a dokonce i pro porovnání rodin s různě vysokými příjmy. Zdá se tedy - konstatoval J. F. Bach (Paříž) -, že rovnováha mezi ochranou před infekcemi a rizikem autoimunitních onemocnění je velmi křehká a citlivá, a že výrazně ovlivnit ji mohou právě i složení střevní mikroflóry a aplikace probiotik.

Zánětlivá střevní onemocnění, průjemy a probiotika

Třebaže distribuci mikrobiálních kmenů v lidském střevním traktu určují do značné míry genetická výbava a environmentální faktory, za hlavní faktor regulující koncentraci individuálních kmenů mikroorganismů kolonizujících střevo je nutno považovat konzumovanou stravu. Podobně s nerovnováhou endogenní mikroflóry nebo s poruchami reakce hostitele na tuto mikroflóru je spojena celá řada gastrointestinálních potíží a poruch. To pochopitelně vedlo i ke snahám modifikovat bakteriální flóru probiotiky u takových onemocnění, jako jsou ulcerózní kolitida, Crohnova choroba či syndrom dráždivého tračníku na jedné straně, či průjemová onemocnění na straně druhé. Akutní infekční průjemy, průjemy nosokomiální, průjem jako komplikace antibiotické terapie, nekrotizující enterokolitida, infekce *H. pylori* - to vše jsou poměrně časté a mnohdy i velmi závažné komplikace. Jejich výskyt navíc zvyšuje riziko dalších onemocnění, prodlužuje nemocniční pobyt, zvyšuje náklady. Nejčastěji jde o důsledek narušení bariéry normálně fungující protektivní střevní mikroflóry, která se tak stává nechtěným cílem patogenů. Probiotika mohou tuto mikrobiální bariéru jednak profylakticky posílit, jednak terapeuticky obnovit. Jejich pozitivní účinky se uplatňují prostřednictvím kompetitivní eliminace patogenů, kolonizační rezistence, produkce toxinů a bakteriostatik, adjuvantní imunoregulační funkce, změny typu systémové imunitní reakce atd.

Poznáme svůj mikrobiom?

Nedávno zahájený projekt HMP - Human Microbiom Project, o němž na symposiu referoval J. Gordon (St. Louis, USA), je obdobou nedávno dokončeného projektu přečtení lidského genomu. Tento mikrobiom, čili soubor genomů všech mikrobiálních symbiontů člověka a faktorů ovlivňujících distribuci a evoluci jednotlivých mikroorganismů žijících v symbióze s ním, je třeba poznat, máme-li porozumět evidentně existující genetické a fyziologické diverzitě člověka, jakož i celé lidské evoluci. Je třeba poznat, do jaké míry je či není tento mikrobiom společný všem vyšším živočichům či alespoň všem příslušníkům lidského rodu, jak se mění či nemění v závislosti na proměnách našeho života a jeho podmínek, a hlavně jak ovlivňuje naše zdraví a predispozice k různým chorobným stavům. Pokud je střevo chápáno jako určitý „ostrov v prostoru a čase“, pak by složení výsledné mikrobiální komunity mělo významně záviset na pořadí, v němž jednotlivé živočišné druhy (nebo i jednotliví jedinci téhož druhu?) vstupovaly na scénu. Na Zemi dnes žije více než 6,7 miliardy lidí a bude mimořádně zajímavé a užitečné znát, do jaké míry mají stejný obecný vzorec a v čem se navzájem liší. A také, jak to ovlivňuje různé funkční charakteristiky, jako je absorpce a zpracování živin a energie z potravy, syntéza vitaminů, metabolizace xenobiotik, obnova intestinálního epitelu, rozvoj a aktivita imunitního systému atd. Možná, že právě přesuny mikrobů z jednoho hostitele do druhého jsou jednou z příčin toho, proč právě člověk je v evolučním vývoji tak úspěšný. Střevo je totiž jakýmsi bioreaktorem, a i poměrně velmi malé posuny ve složení střevní mikroflóry proto mohou mít velmi významné fyziologické důsledky.

Projekt je sice teprve v začátcích, již dnes si však lze představit řadu disciplín, jež se na jeho základě zrodí - od komparativní a funkční genomiky a metagenomiky až po mikrobiomiku. A i když ani ty zpočátku třeba neovlivní každodenní klinickou praxi, nesporně velmi brzy rozšíří možnosti tzv. personalizace medicíny.

Danone - z vědeckých laboratoří až na náš stůl

Sponzor pařížského symposia - koncern Danone - vznikl v roce 1996 a má sídlo rovněž v Paříži. Málokdo ví, že se tak stalo sloučením dvou firem, které předtím vyráběly skleněné obaly. Když si uvědomily, že sklo jako obalový materiál brzy svůj monopol ztratí, rozhodly se pro zcela novou strategii. Místo přeorientování na výrobu obalů z plastů či jiných materiálů se rozhodly pro strategii „od obalu k obsahu“. A tak nová firma kupuje mj. pivovar, společnost produkující minerální vodu Evian, kapacity na výrobu těstovin, sýrů, omáček a sušenek, a v roce 1973 i firmu Gervais Danone. Tak se stává francouzskou jedničkou ve výrobě potravin a dětské výživy, posiluje své pozice v západní Evropě a po pádu berlínské zdi vstupuje i do Evropy střední a východní a od roku 1994 se - nyní již jako společnost DANONE - stává společností s globální působností.

V této souvislosti je ovšem třeba připomenout, že historie původní firmy Danone sahá až k počátku minulého století a souvisí s již zmíněnými Mečnikovovými objevy. Jeho výzkumy totiž inspirovaly židovského lékaře Isaaca Carassa ze Soluně (dnešní Thessaloniki), aby po svém přestěhování do Španělska založil společnost na výrobu jogurtů. Pojmenoval ji Danone podle katalánské podoby jména svého syna Daniela. Jogurtové kultury získal z Bulharska a z Mečnikovovy laboratoře pařížského Pasteurova institutu a v roce 1919 zahájil průmyslovou výrobu jogurtů, které se zpočátku prodávaly jen na doporučení lékařů v lékárnách.

Tato tradice úzkého vztahu k medicíně a lékařské vědě zůstala ve firmě zachována dodnes. I proto v roce 1983 zakládá Mezinárodní výzkumné centrum Daniela Carassa a v roce 1998 Institut Danone, jejichž úkolem je podněcovat, podporovat a provádět nutriční výzkum, zlepšovat složení potravin, zdokonalovat znalosti veřejnosti o výživě a zlepšit kvalitu výživy populace. Jinak řečeno - vytvářet most mezi základním výzkumem, klinickou vědou a praxí a vývojem zdravých potravin. Součástí tohoto úsilí bylo i pařížské symposium věnované probiotikům. Jeho průběh i výsledky znovu potvrdily, že jde nepochybně o významnou oblast biologické terapie se značnými perspektivami, která právě nyní po letech podceňování, opomíjení až marginalizace zažívá oprávněnou renesanci.