

# Probiotika z pohledu mikrobiologa

V prosinci loňského roku proběhla v Paříži 5. mezinárodní konference Institutu Danone věnovaná významu probiotik. O aktuálních poznatcích v této oblasti jsme hovořili s prof. MUDr. Annu Šedivou, CSc., primářkou Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol.

## ■ Paní primářko, co jsou probiotika a jakou roli hrají ve funkci střev?

Definice probiotik je celá řada. Vyplyvá to z jejich funkce, která je mnohočetná. Zjednodušená definice by mohla znít takto: Probiotikum je živá mikrobiální potravinová složka, která při konzumaci v dostatečném množství poskytuje hostiteli kromě základní výživné hodnoty i účinek prospěšný pro zdraví. V zásadě se jedná o jedno- či vícečetnou kulturu mikroorganismů, které mohou při osídlení trávicího traktu příznivě ovlivňovat zdravotní stav člověka.

## ■ Víme ale, jak má vypadat zdravé střevo a funkční střevní flora?

Pojem „zdravé střevo“ je opravdu složitý, v odborné terminologii se příliš nepoužívá a je velmi těžké jej definovat. Podstatné je, že celý gastrointestinální trakt, a tedy i tenké a tlusté střevo, je velmi významným orgánem, jehož prvotní funkcí je zabezpečení trávení potravy, a tudíž výživa organismu. Nicméně protože stojí na rozhraní mezi vnějším prostředím a našim vnitřním prostředím organismu, je nutné vybaven mohutným imunitním systémem.

V průběhu věku se postupně vyvinul systém takzvané střevní mikroflóry, mikroorganismů, které s námi žijí v symbióze a mají důležitou, pro organismus již nezbytnou funkci napomáhající trávení, a dokonce tvorbě určitých látek, jako jsou některé vitaminy. Souběžně s těmito funkcemi tyto mikroorganismy neustále komunikují s imunitním systémem, který je stále rozpoznává a udržuje se ve vztahu k takovým mikroorganismům aktivní, ale není aktivovaný a nevede k zánětu.

Spektrum střevní mikroflóry je u každého jedince jiné, nicméně, jak vyplynulo z nových a fascinujících výzkumů prezentovaných práve v Paříži na poslední konferenci o probiotikách, všichni lidé mají přes všechny individuální rozdíly profil střevní mikroflóry podobný a odlišný od testovaných zvířecích druhů. Nejbližší mají lidé k primátům, což je ve vývojovém diagramu pochopitelné, a je velmi zajímavé, jak i tyto parametry dokazují vývojové směry.



■ Profesori Fernando Aspiroz (Španělsko), R. Balfour Sartor (USA) a Olivier Goulet (Francie) na konferenci v Paříži. Foto: Andrea Skalová

## ■ Proč se probiotikům v současnosti věnuje zvýšená pozornost?

V poslední době se dospělo k poznání, že způsob naší výživy a všeobecně náš životní styl velmi významně ovlivňuje kvalitu našeho života a stav zdraví a nemoci; ovlivňuje spektrum nemocí, které se různě projevují v různých společnostech s různým stylem života. Protože probiotika jsou obsažena v potravě prakticky ve všech společnostech a jejich vliv již byl prokázán, věnuje se samozřejmě probiotikům velká pozornost.

Při správném složení naší mikroflóry ve střevě probíhá správně a optimálně celý proces trávení. Další důležitou úlohou probiotik je udržování stabilního stavu ve střevě, který je potom nesnadno narušen patogenními mikroorganismy, které by působily střevní onemocnění. A nakonec, neustálým působením na imunitní systém a interakcí s jeho složkami ovlivňují probiotika lokální, ale i celkový imunitní systém organismu.

## ■ Jsou geneticky dané rozdíly v mikrobiálním osídlení střevní sliznice, které předurčují náchylnost k rozvoji některým onemocněním?

Individuální rozdíly samozřejmě existují a jsou velmi komplexní – nikdy nejsou dva jedinci odlišni pouze ve své střevní flóře, jsou odlišni v řadě znaků a procesů. Náchylnost

k nemocem také není dána pouze složením střevní flóry, ale celou genetickou výbavou jedince. V této komplexnosti hraje složení střevní mikroflóry svou úlohu, nicméně samotné propuknutí nemoci má vždy řadu podnětů, působících jak z vnějšího, tak z vnitřního prostředí. Taktéž je nesnadné říci, zda je primární špatné osídlení střevní flóry, nebo je prvotní onemocnění, zvláště střev, které potom ovlivňuje nesprávné složení střevní flóry. Dlouhodobě správné složení střevní mikroflóry je velmi důležité v prevenci některých nemocí, zvláště střevních zánětlivých onemocnění.

## ■ Víme, jakými mechanismy probiotika modulují imunitní funkce a přispívají k homeostáze?

Probiotika jsou bakterie a jako takové podléhají interakci s imunitním systémem. V současné době jsou rozpoznány takzvané PAMP, molekulární znaky na bakteriích (pathogen associated molecular patterns), které jsou rozpoznávány imunitním systémem molekulami na buňkách, jež se nazývají PRR (pathogen recognition receptors). Takové interakce mezi probiotiky však vedou k jiným reakcím, než když imunitní systém rozpoznává patogeny. Probiotika a všechny komenzální bakterie udržují se střevě klidně, nezářlivě prostředí, naopak patogeny vyvolávají masivní imunitní odpověď a zánět. Tyto proce-

sy jsou nyní zkoumány na molekulární úrovni a nové poznatky jistě přinesou další informace.

## ■ Co je vůbec potřeba k vývoji funkční střevní mikroflóry? Jak je to s hygienickou hypotézou, která zdůrazňuje nutnost přítomnosti antigenů pro rozvoj zdravé obranné schopnosti a prevence alergií?

Hygienická hypotéza je v současné době již uznávaná, nicméně stále do detailů ne zcela jasná. Snaží se vysvětlit určité prokázané skutečnosti, které vyplynuly ze sledování populací žijících v odlišném prostředí – ve svých extrémech srovnává populace žijící na farmách s masivním kontaktem s infekčními činiteli, a populace žijící ve městě a masivně chráněnou před expozicí infekci. Bylo zjištěno, že expozice mikroorganismům (infekci) zvláště v raném dětství chrání před rozvojem alergie. Zkoumán byl taktéž odraz ve složení střevní mikroflóry a hlavním výstupem je zjištění, že ve stolici dětí zdravých je větší diverzita střevní mikroflóry než u dětí alergických. Takové diverzity a správného složení se zastoupením příznivých druhů mikroorganismů se dosáhne správnou, věku odpovídající stravou. Naše současná pediatrická doporučení pro stravu novorozenců a kojenců tyto poznatky plně podporují.

## ■ Co je podstatou chorobných změn, které se rozvíjí jako následek narušené mikrobiální rovnováhy ve střevě? Je to zánět?

Tuto otázku nemohu přesně zodpovědět, protože podstata může být různá u různých onemocnění, ale zjednodušeně se opravdu může jednat o zánět, při ztrátě schopnosti tolerovat střevní mikroflóru jako neškodné, ba naopak prospěšné komenzální bakterie.

## ■ Jak nerovnováha bakteriální střevní mikroflóry ovlivňuje vznik alergií, autoimunitních onemocnění apod.?

Jak již bylo řečeno výše, správná střevní mikroflóra přispívá k udržení příznivého, rovnovážného stavu v oblasti slizniční a následně celkové imunity. Dysregulace takového stavu vede k poruchám tolerance a přispívá ke vzniku alergií i autoimunit, kdy právě dochází k prolomení složité a křehké imunologické tolerance.

## ■ Existuje souvislost mezi sociálním statutem, vyspělostí země a incidencí autoimunitních chorob či alergií?

Tato otázka je již částečně zodpovězena v souvislosti s hygienickou hy-

potézou. Prakticky velmi zjednodušeně a obecně platí, že čím více je společnost sužována infekcemi, jako byly v minulosti například tuberkulóza a další infekce, tím méně je v této společnosti alergických a autoimunitních onemocnění. Právě v době, kdy se podařilo infekční hrozby vymýtit, začala narůstat incidence těchto s civilizačními spojených onemocnění, jak je krásně vidět na epidemiologických grafech.

## ■ Ovlivňují vznik pozdější alergie další faktory jako infekce v dětství, podávání antibiotik či vakcinace? Podle hygienické hypotézy by v oblasti prevence alergie měla časná expozice infekci příznivě vliv, nicméně v praxi to neznámá vystavovat děti schválně infekci. Spíše se tím myslí dlouhodobá expozice infekčním činitelům, jakou mají třeba děti na farmách, kde žijí i se žijí v těsném soužití se zvířaty a s bakteriemi.

Vakcinace je rozvinutým programem, který má velké benefity, a nebyla zatím předložena přímá souvislost mezi rozvinutím vakcinačního kalendáře a rozvojem alergií. V této oblasti je třeba se řídit zdravým rozumem, podporovat zdravou a odpovídající stravu, léčit onemocnění podle jejich tíže a etiologie, nepodávat antibiotika zbytečně. Není třeba vystavovat děti infekci, ale naprosto sterilní prostředí, ve kterém byly vychovávány děti například v 50. letech minulého století, také není přínosem.

## ■ Kdy a komu by měla být podávána probiotika – těhotným, novorozencům, rizikovým skupinám, po léčbě ATB, u nespecifických střevních zánětů... Máme pro to nějaká kritéria?

Jednoznačný konsensus není a je třeba postupovat individuálně i ohledně formy i dávků. V žádném případě nelze zjednodušovat a podávat probiotika všem těhotným, všem novorozencům, eventuálně dalším skupinám, nicméně jsou stavy, kdy je podávání probiotik prospěšné. V běžném životě je velmi přínosné nastavení stravy s racionálním přísunem probiotik v běžné podobě, nejlépe v jogurtech se správnými parametry. V případě očekávaného léčebného účinku je třeba tuto otázku a její detaily probrat s odborníkem.

## ■ Lze kromě jogurtů doporučit další potraviny, které by obsahovaly přirozený zdroj probiotik? Fermentované salámy, sýry...

V případě jogurtů jsou parametry definovány nejlépe a je možné odhadnout dávkou i frekvenci podávání. V dalších formách toto již možné není a těžko lze doporučit pravidelnou konzumaci fermentovaného salámu v dostatečné dávce tak,

aby dosáhla odpovídajícího množství. Probiotika je nutné užívat opakovaně a pravidelně, neosidluji totiž střevo dlouhodobě.

## ■ Doporučujete užívání probiotik pro úpravu střevních funkcí, jako je chronická zácpa, dráždivý tračník, nadýmání...?

Jistě, tyto situace jsou velmi vhodné pro aplikaci probiotik, vždy ale po vyloučení závažných možných příčin takového stavu. Jinak platí stejná pravidla, jaká jsou uvedena výše – je třeba probiotika včlenit do správného stravovacího režimu, v dostatečných dávkách a četnosti používání.

## ■ Jaká je úloha probiotik v prevenci kolorektálního karcinomu, nádorů GIT, eventuálně jiných druhů rakoviny? Jsou nějaké studie? Tyto studie se objevují stále častěji. Určité efekty jsou pozorovány, jsou již i studie na myších modelech, ale jedná se o situace, kdy je jednoznačný efekt v prevenci samotné nemoci nesnadno dokazatelný pro mnohočetnost příčin vzniku nádorů. Celá oblast se věnuje probiotikům jako doplňkové léčbě při poruchách spojených s léčbou nádorů, s chemoterapií a radioterapií. Opětovně je třeba zdůraznit dlouhodobý zdravý životní styl.

## ■ Může být nějaká souvislost mezi „špatnou“ střevní flórou a poruchami příjmu potravy? Tato souvislost zcela jistě existuje, jen je těžké ji v detailech pochopit. Bakterie navíc oproti svým funkcím ve výživě a v imunitní odpovědi mohou ovlivňovat i nervový systém a zasahují do komplexní patogenezě i těchto poruch.

## ■ Co vás osobně nejvíce zaujalo na poslední „Danone konferenci“? Kterým směrem se nyní ubírá výzkum probiotik?

Nejvíce mě zaujaly studie o takzvaném „mikrobiomu“, což je souhrnné složení střevní flóry člověka (obdobně jako je genom soubor všech jeho genů). Taktéž se odkrývají základy molekularní podstaty interakce mezi patogenem a imunitním systémem, což je fascinující.

(akt)

**Institut Danone** je nezávislou nadací s cílem podporovat nutriční výzkum, zlepšit kvalitu výživy veřejnosti a sloužit jako zdroj informací pro odbornou i laickou veřejnost. V následujících číslech bychom se chtěli věnovat právě oblasti probiotik – mikrobiálních součástí potravy – z pohledu různých odborností.

**Slovo probiotikum** je odvozeno z řeckých výrazů pro (= příznivý) a bios (= život), tedy látka příznivých pro život a zdraví člověka.

## Actimel a jeho pozitivní účinky na zdraví člověka

Actimel® je fermentovaný mléčný výrobek obsahující bakterie *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus* - dvě typické jogurtové kultury - a specifický probiotický kmen unikátní pro výrobek Actimel® - *Lactobacillus casei* DN-114 001 (v běžné komunikaci nazývaný jako *Lactobacillus casei* IMUNITASS).

*L. casei* IMUNITASS přežívá v prostředí žaludku a tenkého střeva a prochází tak až do tračníku, kde může přechodně modifikovat stěvní mikroflóru.

### Příznivé účinky výrobku Actimel® na přirozenou obrannou schopnost

Výrobky Actimel® a *Lactobacillus casei* IMUNITASS byly sledovány v řadě studií in vivo a u lidí, které pomohly objasnit blahodárné účinky na přirozenou obrannou mechanizmu v gastrointestinálním traktu. Tyto studie prokázaly vliv uvedených výrobků na optimalizaci bariérové funkce stěvní flóry, epitelu a střevního imunitního systému. Studie podporují a rozšiřují závěry z klinických studií týkajících se zdravotních účinků výrobku Actimel®. Důkazy získané v těchto studiích podporují příznivý účinek konzumace výrobku Actimel® na zdraví lidí:

#### příznivý vliv na stěvní mikroflóru<sup>(1)</sup>:

Studie provedená na dětech ve věku 10 až 18 měsíců (n=12), kterým byl podáván jeden jogurt s *L. casei* denně po 30 dnů (+ 8denní období pozorování)



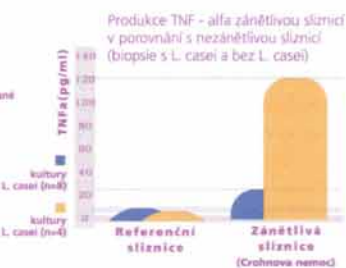
#### zlepšení funkce stěvního epitelu<sup>(2)</sup>:

- Příznivý nárůst enterocytů
- Vyšší mitotický index ve sliznici jejunu
- Vyšší aktivita enzymů (laktázy, aminopeptidázy...)

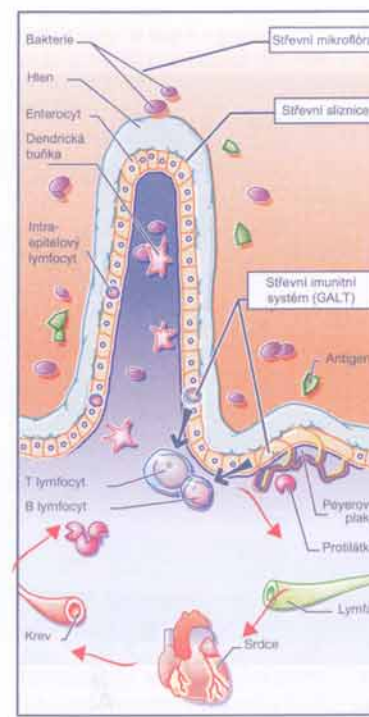
#### modulace imunitního systému.

- Na NK buňky<sup>(3)</sup> Kompenzace negativních účinků vyvolaných fyzickou námahou

- Na produkci TNF-alfa, znaku zánětu<sup>(4)</sup> Kompenzace negativních účinků vyvolaných fyzickou námahou



(1) Guerin-Danan C, Chatauret C, Pedone C, Popot F, Vassade P, Bouley C, Szyll O, Andreux C. (1998): Mléko zakysané jogurtovými kulturami a kulturou *Lactobacillus casei* v porovnání s jogurtem a se sterilizovaným mlékem: vliv na složení mikroflóry zdravých dětí. J. Clin Nutr 62: 111-113  
(2) Thonon K, et al. (1998): Strava doplněná jogurtem nebo mlékem zakysaným kmenem *Lactobacillus casei* DN-114001 stimuluje růst a aktivitu některých enzymů v tenkém střevě. Digestion 59: 349-359  
(3) Puzi F et al. (2002): Účinek fermentovaného mléka obsahujícího *Lactobacillus casei* na imunitní reakci při těžkému cvičení. Sports Med. Training and Rehabil. 6(2): 1-15  
(4) De Weert et al.: Zlepšení produkce TNF-alfa při Crohnově chorobě může být lokálně modulováno probiotickými bakteriemi. AGA 2001.



### Prokázaná účinnost:

V klinických a preklinických studiích byl prokázán příznivý vliv výrobku Actimel® na četnost, závažnost a délku průměrného onemocnění

1. Nárůst populace laktobacilů v mikroflóře stolice
2. Snížení výskytu příjmu
3. Menší množství rotaviru ve stolici



Další klinické důsledky výše popsaných účinků se v současnosti ještě ověřují; dostupné údaje však prokazují, že konzumace Actimelu® je prospěšná pro přirozenou obrannou schopnost organismu.