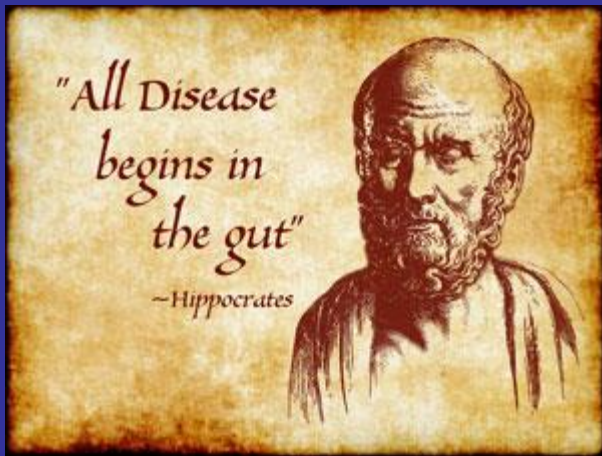
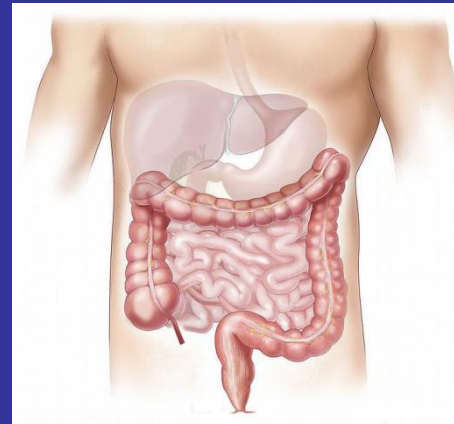


# Přirozená mikroflóra, mikrobiota, mikrobiom

ÚLM



460 - 370 BC



# Definice

· Mikrobiota – specifická komunita mikroorganismů přebývajících uvnitř nebo na povrchu těla člověka zahrnující bakterie, archea, viry, houby a parazity

Mikrobiom - celek všech mikroorganismů, jejich genomu a interakcí v organismu. Může se dělit podle lokalizace (střevní, ústní, kožní...)

pokud tedy mluvíme o lidské mikrobiotě, mluvíme na úrovni organismů  
pokud mluvíme o lidském mikrobiomu, mluvíme na úrovni genů

Human Microbiome:  
The totality of microbes, their genomes and  
environmental interactions in & on the human  
organism



Joshua Lederberg, PhD (1925-2008)  
American molecular biologist  
1958 Nobel laureate

# Mikrobiota v číslech

- Mikroorganismy tvoří zhruba 1 – 3 % hmotnosti člověka
- 100 bilionů (  $10^{12}$  ) x 10 bilionů buněk lidského těla
- 2 – 20 milionů genů x 20 000 našich genů
- ...jsme jen z 10 % lidští , geneticky jen 1%
- **Jsme víc člověk nebo mikrobi ?**

# Člověk jako superorganismus...

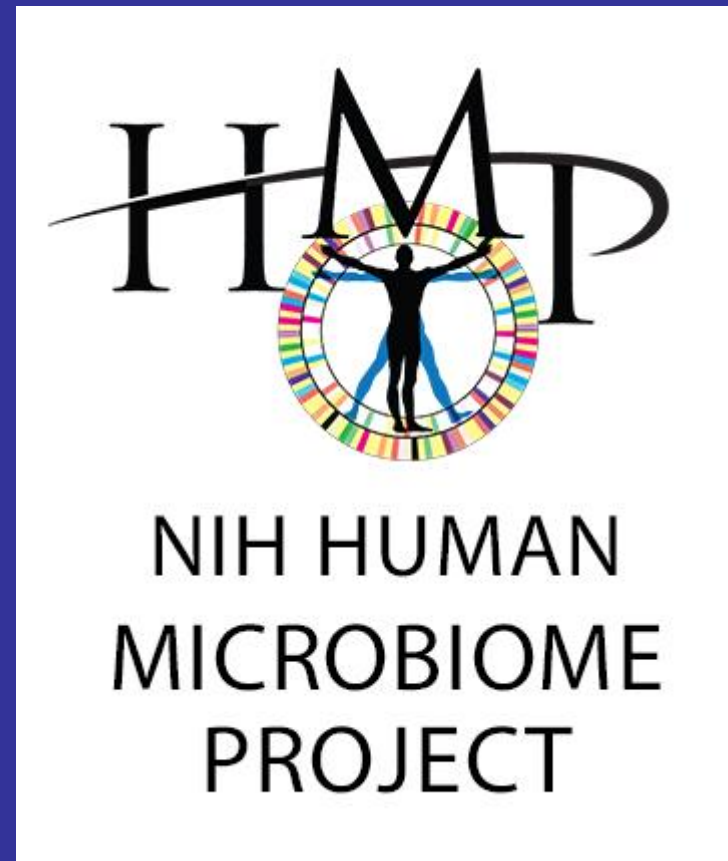
- Mikrobiom savců se vyvinul v průběhu milionů let do současného stavu symbiózy
- Lidský metagenom je výsledkem interakce mikrobiálních a lidských genů

Evoluce člověka není jen příběhem člověka, ale rovněž příběhem našich interakcí s viry, bakteriemi a houbami, kteří v nás všichni sídlí

# Human Microbiome Project

<http://hmpdacc.org/overview/about.php>

- (HMP) byl založen v roce 2008
- úkolem je podrobná znalost lidského mikrobiomu a jeho roli pro zdraví a nemoci člověka.



# Normální mikrobiota



- Vysoká stabilita složení
- Jedinečnost mikrobiální komunity každého člověka je vysoce stabilní v průběhu času
- Pouze některé transientní druhy
- Rozdíly mikrobioty u jednoho člověka v průběhu času se ukázaly malé, menší než rozdíly mezi různými lidmi
- 3 základní enterotypy ... (obezita přenosná transplantací stolice )



# Hlavní lokality výskytu mikrobiomu a jeho hmotnost...

## Meet your microbiome

The bacteria that call you home

### NOSE

Mass of microbes **10g**

Typical resident *Streptococcus*

### MOUTH

Mass of microbes **20g**

Typical resident  
*Streptococcus* (cheek),  
*Neisseria* (teeth)

### VAGINA

Mass of microbes **20g**

Typical resident *Lactobacillus*

### SKIN

Mass of microbes **200g**

Typical resident  
*Staphylococcus* (oily areas),  
*Corynebacteria* (moist areas)

### GUT

Mass of microbes **1000g**

Typical resident  
*Bacteroidetes*

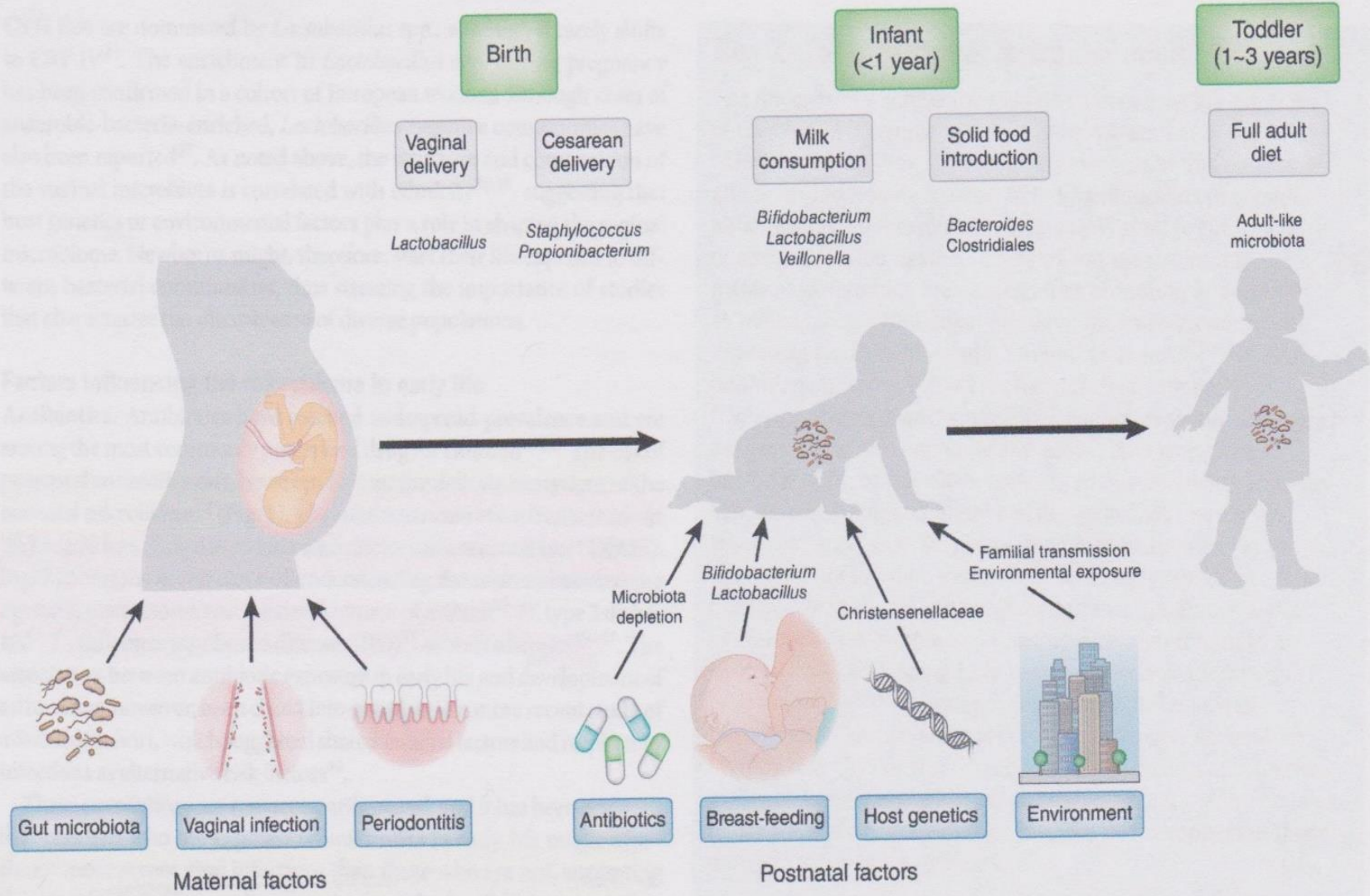
MICROBIAL CELLS  
OUTNUMBER YOUR  
OWN CELLS 10 TO 1  
AND HAVE A TOTAL  
MASS OF

**>1.2kg**

# Vývoj mikrobiomu

- Formování od počátku života
- Typ porodu
- Geografický výskyt
- Hygienické návyky
- Kontakt se zvířaty
- Stravování
- Léky
- Stres....

Stabilizace kolem 3 let,  
....ve stáří klesá  
druhová rozmanitost –  
diversita



# Porod

- Vaginální : mikrobiom se vyvíjí především podle na vaginálního
- Císařský řez : kožní mikroflóra + zevní prostředí nemocnice
- Kojení : bakterie z GIT matky

# Rizika sec. Cesarea

- Alergická rhinitida
- Astma
- Celiakie
- Diabetes
- IBD (IBD Inflammatory Bowel Disease)

PLoS Biol, 2013, Vol 11(8):

## Mikrobiom a domácí mazlíčci

- Pestrost mikrobioty je vyšší u tříměsíčních dětí s domácími zvířaty než u dětí bez nich.
- děti z rodin s domácími mazlíčky (v 70% případů se jedná o psy) měly vyšší hladiny dvou typů bakterií ze skupiny Firmicutes – Ruminococcus a Oscillospira, které jsou asociovány s nižším rizikem alergických onemocnění a s nižším rizikem vzniku obezity
- hojnost rodu Ruminococcus redukuje risk alergií....

Fall, T., Ingelsson, E., Lundholm, C., Örtqvist, A.K., Fang, F., Hedhammar, Å., Kämpe, O., (2015) Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma. *JAMA Pediatrics*, November 2015, 169(11):e153219

# Střevní mikrobiom - funkce

- Metabolismus živin
- Imunomodulace
- Tvorba vitamínů ( vit. H, folát)
- Enterohepatální oběh žlučových kyselin
- Metabolismus cholesterolu
- Ovlivnění střevní motility
- Vliv na psychiku, chování



**Zde je  
Firmikutovo**



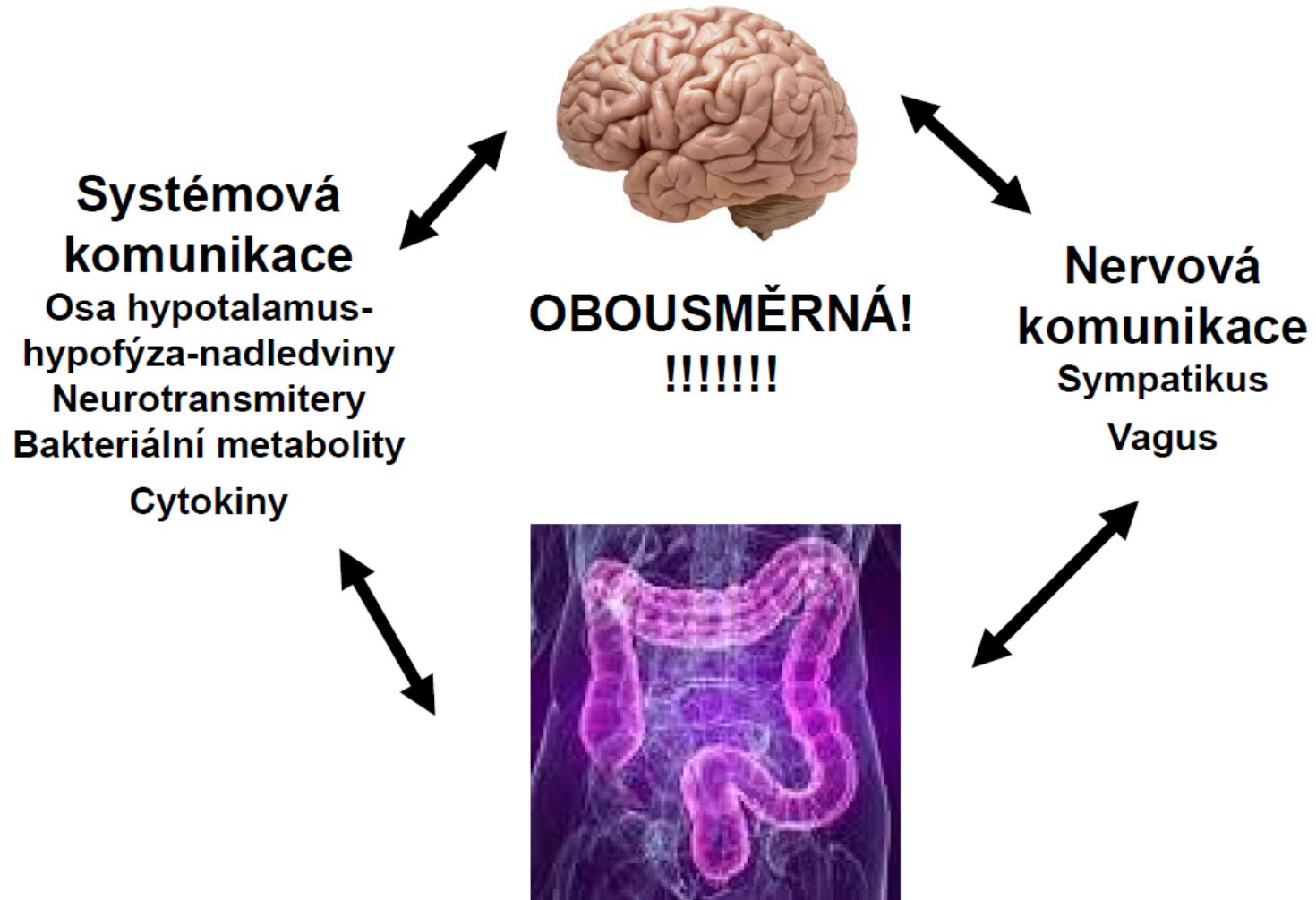
**Prevotella**

**Obezita:** ↓ Bacteroidetes a ↑ Firmicutes

**Kolorektální karcinom:** Streptococcus bovis,  
Helicobacter pylori, Bacteroides fragilis, Enterococcus  
faecalis, Clostridium septicum, Fusobacterium sp.



# Střevní mikrobiom a CNS





- **Mikrobi chtějí žrát, jako všechno živé a dirigují naše chutě, aby si smlsli, naviguje naši ruku vybírající jídlo. Oni jsou na vině, když jdete do lednice pro zdravou stravu a vaše vynořivší se ruka místo brokolice třímá klobásu. Na druhé straně, moudrý filosof řekl, že pro klidný život je pohodové trávení důležitější než geniální mozek...MUDr. Radkin Honzák**

# Mikrobiom a mozek

- Emoční řídicí systémy jsou rychlejší než celý slavný rozum – také jsou tu déle – mají širší záběr a přestože jsou méně přesné, prosadí se nad racionálním rozhodnutím mnohonásobně. V posledních deseti letech se nám ale situace značně zkomplikovala. **K dosavadním třem řídicím systémům, nervovému, endokrinnímu a imunitnímu, které mají paměť a exekutivu, přibyl jeden ve tmě ukryvaný a dosud málo probádaný, střevní mozek s celou soustavou střevního mikrobiomu. Zkratka – duše v břiše....** MUDr. Honzák

# Osa GIT-mozek-mikrobiom

- mikrobiota GIT interagují s CNS
- psychické zdraví a dokonce neurologický vývoj mohou utvářet a naopak být utvářeny složením a chováním těchto bakterií
- Produkce serotoninu a dopaminu
- Syndrom dráždivého trakčníku ( Irritable bowel syndrome) ,zácpa nebo průjmy často koexistují s psychiatrickými problémy - úzkost a posttraumatický stres.
- studiu u lidí postižených IBS ukazují, že dávka probiotických bakterií může zmírnit bolestivý dyskomfort a psychiatrické symptomy

- Eisenstein, M., (2016) Microbiome: Bacterial broadband. *Nature* 533, S104–S106 (19 May 2016) doi:10.1038/533S104a. Published online 18 May 2016

# Diverzita

- Diverzita mikrobů na daném místě těla je definována jako počet druhů a jejich zastoupením různých druhů a tato diverzita může být spojena s některými nemocemi.
  - nízká diverzita v GIT s obezitou a idiopatickými střevními záněty (IBD Inflammatory Bowel Disease)
  - vysoká diverzita ve vagíně s bakteriálními vaginózami

# The Normal Microbiota

Humans are like mobile warm-blooded coral reefs, home to vast numbers of microbial ecosystems that are rich in biodiversity.

The vast majority of microbes are harmless or beneficial.



# Gut Microbiota: European vs. rural Burkino Fasan Children

PNAS, 2010, Vol 107(33): 14691-14696

- Exposure to the large variety of environmental microbes associated with a high-fiber diet could increase the potentially beneficial bacterial genomes, enriching the microbiome
- Reduction in microbial richness is possibly one of the undesirable effects of globalization and of eating generic, nutrient-rich, uncontaminated foods



## ... co může mít má mikrobiom na svědomí ...



- střevní infekce nebo selhání protektivní role pestrého střevního mikrobiomu?
- ateroskleróza nebo alterovaný střevní mikrobiom?
- depresivní syndrom nebo alterovaný střevní mikrobiom?
- poruchy autistického spektra nebo alterace střevního mikrobiomu v kritické fázi jeho vývoje?
- náš hlad nebo hlad naší střevní mikrobioty?



# Co ovlivňuje složení mikrobiomu ?

- Enterotyp
- Porod
- Excesivní hygiena
- Dieta
- Stres ( sociální, emocionální)
- Medikace : ATB, nesteroidní antirevmatika, inhibitory protonové pumpy
- Toxiny ( potrava )
- Věk
- Pohybová aktivita
- Chirurgie ...

# Jsme více člověk nebo mikrobi?



- Nejedná se o soutěž
- Jsme komplexní po staletí utvářené složité ekosystémy.
- = ČLOVĚK A JEHO MIKROBIOTA

# Symbiotické interakce s mikroorganismy

- Dynamické vztahy – různé formy a kvalita
- Tři hlavní kategorie :
- **Komensalismus** – neškodná přítomnost, zdroj živin, ochrana, může mít prospěch i hostitel – vazba na receptory – prevence před patogenní flórou
- **Mutualismus** – oboustranný benefit
- **Parazitismus** – jednostranný benefit, který může přecházet v poškozování hostitele...

# Onemocnění vyvolané fyziologickou flórou

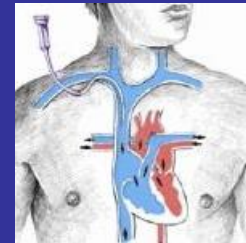
- Poškození kůže, epitelu a dalších ochranných bariér..poranění, popálení, perforace střeva
- Přítomnost cizího tělesa
- Proniknutí fyziologické flóry mimo přirozenou lokalizaci
- Potlačení imunitních mechanismů – terapie, základní onemocnění
- Oslabení hostitele jinou infekcí – chřipka...
- Potlačení fyziologické flóry antibiotiky – *Clostridium difficile*, *Candida* spp.

# Fyziologické osídlení kůže

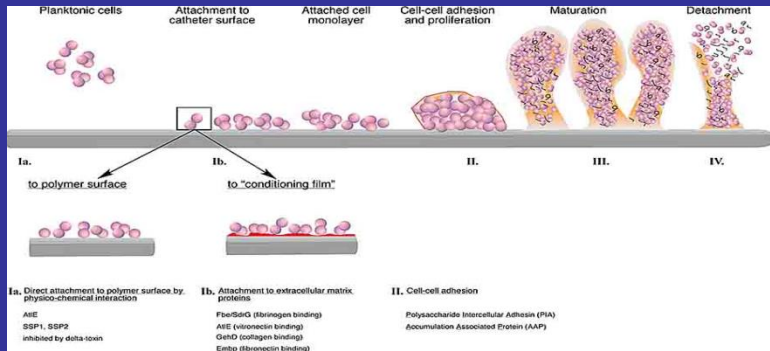
- Povrch, hlubší vrstvy pokožky, mazové potní žlázy, folikuly...
- Ochranná vrstva před okolními mikroorganismy, nízké pH : 4,2 -5,5, antibakteriální mastné kyseliny, koncentrace NaCl, lysozym...
- Složení : stafylokoky (koaguláza negativní...), koryneformní bakterie, propionibakterie, kvasinky

# Kožní bakterie – jako původce infekcí

- Katetrové infekce – flóra kůže a podkoží se může uplatnit jako původce systémové infekce
- Uchycení na povrchu nebo endoluminálně
- Tvorba biofilmu
- Uvolňování bakterií do krevního oběhu – systémová reakce
- Stafylokoky jako nejčastější původci (*Staphylococcus epidermidis*, *hemolyticus*, *warneri*...)
- Antibiotická léčba neúčinná – výměna nebo trvalé odstranění katetru je často jediné účinné



# Kolonizace cévních katétrů



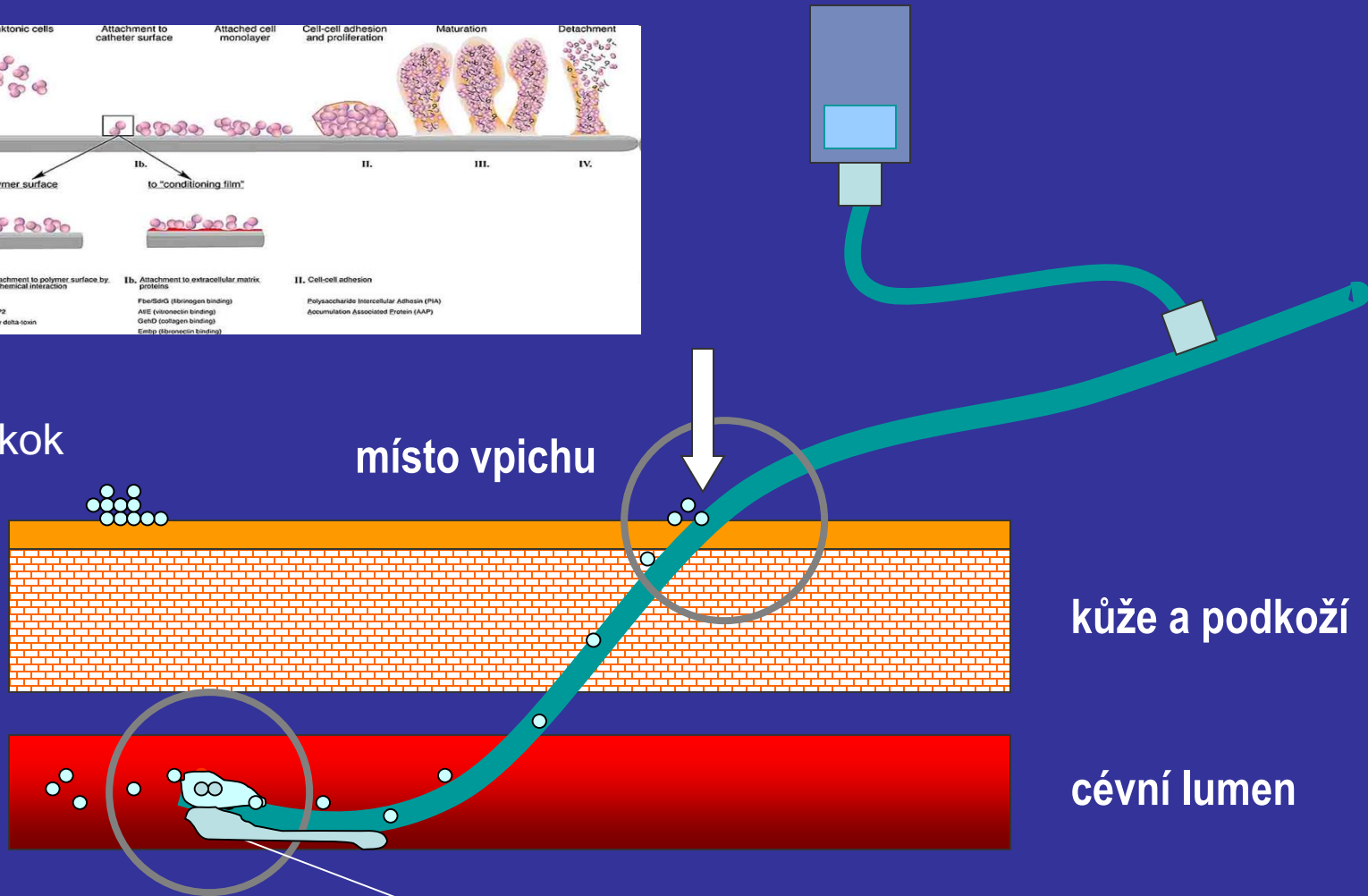
stafylokok

místo vpichu

kůže a podkoží

cévní lumen

biofilm



# Fyziologické osídlení dutiny ústní

- Streptokoky, nepatogenní neisserie, hemofily, stafylokoky; v dentálních chobotech anaeroby
- Zubní plak – biofilm
- Ochrana před patogenní flórou
- Také zdroj genů rezistence



# Flóra dutiny ústní jako původce infekcí

- Fokální infekce – poranění, infekce po stomatologických zákrocích, gingivitidy, periodontitidy
- Zubní kaz – *Streptococcus mutans, sobrinus* – fermentace cukrů za vzniku kyselin-demineralizace skloviny a dentinu...
- **Celkové infekce – viridující streptokoky – bakterémie – endokarditida, mozkový absces...**
- Aspirační pneumonie

# Horní cesty dýchací

- Sliznice nosní dutiny – koaguláza negativní stafylokoky, koryneformní bakterie, *S.aureus* (30-40%)
- Tonsily – viz dutina ústní
- Rozlišit ve výsledku bakteriologického vyšetření přirozenou a patogenní flóru je základ pro posouzení významnosti nálezu !!
- Patogenní – tonsily , nosohltan : *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytický str.sk/A), *Neisseria meningitidis* a *gonorrhoeae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*....ostatní výjimečně, třeba individuálně posoudit...

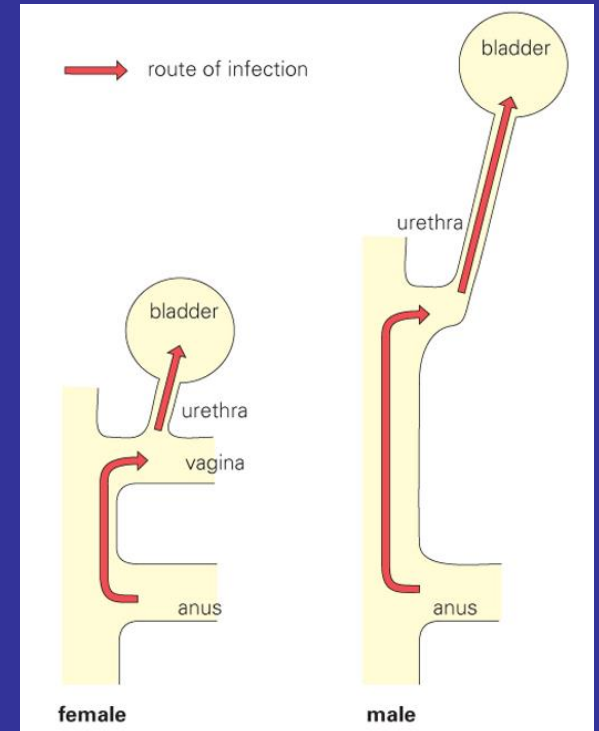
# Fyziologické osídlení ženského genitálního traktu

- Změny s věkem
- Před pubertou : anaeroby, enterobakterie
- Laktobacily (Döderleinův bacil) – fermentace glykogenu z vaginální sliznice – mléčná kyselina,  $H_2O_2$ , pH 4-5...potlačení antibiotiky, hormonální nerovnováhou..vyšší vnímavost k infekcím- kandidové vulvovaginitidy
- Kolonizace *Streptococcus agalactiae* – riziko novorozeneckých infekcí...
- po menopauze úbytek laktobacilů...



# Močové ústrojí

- Pouze konečná část uretry cca do hloubky 2 cm
- U žen možnost ascendentního průniku – močové infekce (*Escherichia coli*, stafylokoky...)
- Katetrizace močového měchýře – rizikový faktor rozvoje infekce (biofilm)
- Moč sterilní, odběr středního proudu....



# Rizika CDI ( C.difficile infection)

- Antibiotika – 90%
- Věk
- Imunosuprese
- Imobilita
- Chirurgické výkony ( GIT)
- Inhibitory protonové pumpy...

# Léčba a prevence CDI

- Antibiotika – vankomycin, fidaxomycin, metronidazol
- Immunoglobuliny
- Fekální bakterioterapie – obnova mikrobiomu
- FMT – Faecal microbiota transplantation

# FMT u rekurentních infekcí vyvolaných *Clostridium difficile*

- Aplikace stolice sondou
- Konsensuálně doporučený postup pro prevenci rekurencí CDI
- 90 % úspěšnost
- Vyšetření dárců nutné ( příbuzní, universální dárci...)

# FMT – faecal microbiota transplantation



- 4. století n.l. – Čína – žlutá polévka
- 1958 USA (PMC)

DNES :

- Metoda volby pro vícečetné rekurence CDI
- Perspektiva : IBD, metabolické poruchy, autoimunitní onemocnění, alergie, hyperlipidémie..
- Kapsle – zmrazený nebo lyofilizovaný obsah
- [www.openbiom.org](http://www.openbiom.org)....



# Freeze-dried, Capsulized Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection

## To the Editor:

Recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection (RCDI), with a recent increased incidence, is one of the most difficult and escalating challenges in CDI.<sup>1</sup> A fecal microbiota transplantation (FMT) has been accepted as the first-line therapy for RCDI,<sup>2</sup> it is prudent to consider less-invasive and more convenient means of administering FMT. The majority of



Research

Preliminary Communication

## Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection

Ilan Youngster, MD, MMSc; George H. Russell, MD, MSc; Christina Pindar, BA; Tomer Ziv-Baran, PhD;  
Jenny Sauk, MD; Elizabeth L. Hohmann, MD

