

zánětem (CKS, hypertenze). SCFA mají protizánětlivý efekt spočívající především v potlačení produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou interferon- γ , TNF alfa (tumor necrosis factor alpha), IL-12 (interleukin 12) (12) a zvýšením produkce protizánětlivých cytokinů (například IL-10) skrze řadu nitrobuněčných mechanismů. Například butyrát snižuje krevní tlak, především diastolický, cestou aktivace G proteinů (typ GPCR41), což bylo prokázáno i v malé randomizované studii, kde pacienti měli signifikantně nižší diastolický krevní tlak a v mikrobiomu vyšší zastoupení bakterie *Akkermansia muciniphila*. Obecně mají SCFA efekt vazodilatační, antifibrotický, upravují endoteliální dysfunkci, ovlivňují sympatikus a snižují tepovou frekvenci nebo se podílejí na snížení sérové koncentrace cholesterolu. Je známo rozdílné složení mikrobiomu u hypertoniků (zvířecí modely i lidské kohorty) a laboratorně byla pozorována hypertenze u bezmikrobních myší, kterým byl transferován „hypertenzní“ mikrobiom (12).

Na rozdíl od SCFA s protizánětlivým efektem je další významný metabolit, TMAO (trimethylamin N oxid), prozánětlivý a protrombotický faktor asociovaný s vyšší prevalencí KV onemocněními a mortalitou (10, 13). Trimethylamin N oxid je vedlejším produktem mikrobiálního metabolismu fosfatidylcholinu, cholinu, karnitinu a betainu, které jsou hojně zastoupeny v tzv. západní stravě. Známé jsou efekty TMAO například v procesu aterosklerózy (migrace makrofágů s následnou diferenciací v pěnové buňky, změny metabolismu cholesterolu, narušení kinetiky žlučových kyselin). Z klinického hlediska je opakovaně, byť ne ve všech studiích, prokázán vztah mezi zvýšenými hodnotami TMAO a vyšším výskytem KV příhod včetně akutních koronárních syndromů, srdečního selhávání, ischemické cévní mozkové příhody nebo KV úmrtí. V jedné starší studii měli pacienti s vysokou koncentrací TMAO po koronární intervenci v tříletém sledování i při dobré kontrole tradičních rizikových faktorů 2,5 vyšší riziko KV úmrtí (14).

Některé bakterie (*Eubacterium coprostanoligenes*, *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp. a *Bifidobacterium* spp.) metabolizují cholesterol ve střevě na nevstřebatelný koprostanol, což vede ke snížení sérové koncentrace cholesterolu (15). Studie na zvířecích modelech i lidských populacích ukazují možnou cestu ve snížení koncentrace cholesterolu, a tedy i KV rizik modifikací mikrobiomu s vyšším zastoupením těchto bakterií. Žlučové kyseliny, jako vedlejší produkt metabolismu cholesterolu, mají již dlouhodobě prokázáný efekt v oblasti KV onemocnění na remodelaci myokardu, změny elektrofyziologické a vztah k maligním arytmiím (15).

Fenylacetylglutamin je taktéž produkován střevními bakteriemi a v posledních letech je popsán jeho negativní vliv na kardiovaskulární příhody. Významný je zde protrombogenní potenciál se zvýšeným rizikem in-stent restenóz s potenciálním ovlivněním této komplikace v budoucnu pomocí modifikace střevního mikrobiomu (15).

Gastroenterologie a hepatologie

Dlouhodobě známý a studovaný je vztah střevního mikrobiomu a IBD (Inflammatory Bowel Disease, idiopatické střevní záněty). Na roli mikrobiomu ukazuje zvyšující se prevalence IBD v zemích Asie, Afriky, Blízkého východu nebo Jižní Ameriky (toto platí celosvětově, i pro Evropu), pravděpodobně v souvislosti s industrializací a souvisejícími

změnami v životním stylu, stravování, použitím ultra zpracovaných potravin, emulgátorů a vlivů změn zevního prostředí (16). Řada studií porovnávajících složení mikrobiomu pacientů s IBD se zdravými kontrolami ukázala odlišnosti a možný vztah absence nebo naopak přítomnosti některých kmenů bakterií. Zajímavé jsou práce, ukazující vyšší riziko rozvoje IBD u lidí užívajících širokospektrá antibiotika (17). Kromě vlivu mikrobiomu nebo jeho metabolitů na imunitní systém se v poslední době hovoří také o vlivech epigenetických. Epigenetické mechanismy zasahují a ovlivňují buňky na úrovni transkriptů působením vnějších faktorů. Nedochozí ke změnám na úrovni DNA, ale dochází ke změnám fenotypu (7). Jedná se například o modifikaci histonů, metylaci DNA (DNAm), změny struktury chromatinu nebo posttranslační změny. U jednovaječných dvojčat je konkordance IBD méně než 50 %, což ukazuje na vlivy vnějšího prostředí a v genomových analýzách je známo více než 160 lokusů zvyšujících riziko rozvoje nemoci při epigenetickém ovlivnění s podílem cesty střevního mikrobiomu.

Riziko rozvoje, progresse onemocnění, reakce na léčbu ovlivňuje mikrobiom u kolorektálního karcinomu, stejně jako u řady dalších nádorů, včetně karcinomu pankreatu (mikrobiom dutiny ústní), kde může mikrobiom sloužit jako biomarker (6). I přes nálezy řady konkrétních bakterií, vyskytujících se ve větší míře u pacientů s kolorektálním karcinomem se pravděpodobně bude jednat spíše o skupiny bakterií, které mohou mít vztah k rozvoji adenomů a nádorů. Odlišnosti ve kmenech hub nebyly zaznamenány. Naopak některé bakterie produkující laktát (*Lactobacillus*, *Streptococcus thermophilus*) mohou mít antikancerogenní efekt. K dalším nemocem s pravděpodobným vztahem k mikrobiomu patří vředová choroba gastroduodena (okolnosti selhání eradikační léčby, komplikace), syndrom dráždivého tračníku nebo NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), dnes nazývaná preferenčně MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). V oblasti jater se někdy mluví o ose střeva-játra a v řadě studií byly zjištěny odlišnosti ve složení mikrobiomu, jeho metabolitů, vzájemných interakcí a vlivů epigenetických souvisejících s rozvojem a progresí MASLD včetně rizika hepatocelulárního karcinomu (18).

Nefrologie

V oblasti onemocnění ledvin je významnou sférou zájmu problematika chronické renální insuficience (CKD, Chronic Kidney Disease) a její progresse. Klíčové jsou zde produkty střevních bakterií, především TMAO, p-kresylsulfát a indoxylsulfát, které patří mezi uremické toxiny. Tyto střevní produkty metabolismu cholinu, tryptofanu, tyrosínu a dalších přispívají k uremické toxicitě a jsou asociovány se zvýšenou KV morbiditou a mortalitou (19, 20).

Stejně jako nadbytek některých druhů bakterií je evidován i nedostatek jiných typů bakterií (např. *Faecalibacterium prausnitzii*) produkujících butyrát, který má renoprotektivní účinky, což bylo potvrzeno na myším modelu, kde intervencí byl takto abnormální mikrobiom upraven (20). Řada studií prokazuje odlišné složení střevního mikrobiomu u mnoha renálních onemocnění (glomerulární i tubulární) s potenciálními cíli pro ovlivnění průběhu choroby, ale reálný klinický dopad zatím nemají (21). Obdobně i efekt ovlivnění složení střevního mikrobiomu je pozorován především u myších modelů, například s indukovaným