

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Česká zemědělská
univerzita v Praze**

**Role probiotik při zánětlivém onemocnění
gastrointestinálního traktu**

Bakalářská práce

**Jaroslav Blažej
Výživa a potraviny**

Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

© 2020 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Role probiotik při zánětlivém onemocnění gastrointestinálního traktu" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autoruvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17.7.2020

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval Ing. Ivo Doskočilovi, Ph.D. za trpělivost, cenné rady a pomoc při zpracování bakalářské práce.

Role probiotik při zánětlivém onemocnění gastrointestinálního traktu

Souhrn

Tato bakalářská práce se zabývá literárním přehledem nejnovějších poznatků o využití probiotické terapie při léčbě zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu, mezi které patří Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. Literární rešerše je rozdělena do tří částí, kdy v první části je rozebrána anatomie lidského gastrointestinálního traktu, ve druhé části je shrnuta Crohnova choroba a Ulcerózní kolitida od patofyziologie, přes extraintestinální vlivy až po léčbu. V poslední části jsou zmíněny výsledky různých studií o vlivu probiotik při léčbě zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu.

Zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu jsou skupinou chronických imunitně zprostředkovaných zánětlivých onemocnění, jíž postihují gastrointestinální trakt v celé jeho délce. Dva hlavní fenotypy jsou Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. Liší se u sebe místem propuknutí a hloubkou do které zasahují, avšak pro obě je typické střídání období remise a klinického relapsu. Crohnova choroba je typická tvorbou transmurálního zánětu v celé délce gastrointestinálního traktu, zatímco Ulcerózní kolitida je charakterizována neustálým mukózním zánětem začínajícím v konečniku a proximálně se rozrůstajícím. Obě tyto choroby jsou výsledkem souhry několika faktorů. Od genetických faktorů, přes vlivy prostředí až po narušení homeostázy střevní mikrobioty a abnormální imunitní reakce, která vyústí v chronický zánět. V konvenční léčbě se užívají imunosupresiva, kortikosteroidy, antibiotika, aminosalicyláty a biologické látky které potlačují produkci protizánětlivých látek. Díky systémovým vedlejším účinkům u většiny léků, je snaha nalézt jiné možnosti pro léčbu.

Jelikož jedním z faktorů při vývoji střevních zánětlivých onemocnění je střevní mikrobiom, byl zkoumán vliv probiotik při léčbě. Probiotika jsou mikroorganismy, jenž poskytují hostiteli zdravotní benefity, pokud jsou dodávány ve správném množství. Zároveň musí vykazovat určité vlastnosti. Preferují se probiotika lidského původu, které musí být schopné přežít v podmínkách s nízkým pH, přítomností žlučových kyselin a enzymů. Měly by být bez vektorů přenašejících antibiotické rezistence a patogenitu. Dál musí vykazovat antagonistický vliv proti patogenním organismům. Jejich vliv byl zkoumán v celé řadě studií. Mezi druhy, u kterých se nejvíce zkoumal vliv jsou *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Escherichia coli* Nissle 1917 a *Saccharomyces boulardii*. Výsledky u některých studií vykazovaly pouze malé účinky při udržovacích terapiích a žádné účinky při terapiích k navození remise. Některé studie dokonce uváděly zhoršení stavu spojeným s užíváním probiotik. I když léčba probiotik vykazuje malé účinky při léčbě, je snaha o zlepšení terapií a zvýšení probiotických vlastností. Jednou z možností je kombinace probiotik s prebiotikami, či geneticky upravované druhy, jenž vykazují větší účinnost z důvodu produkce protizánětlivých látek. Další možností je transplantace fekální mikrobioty od zdravého dárce.

Klíčová slova: Probiotika; zánětlivá onemocnění střev; Crohnova nemoc; Ulcerózní kolitida; střevní epitel

The role of probiotics during inflammatory gastrointestinal tract diseases

Summary

This bachelor thesis aims to review the current knowledge about utilization of probiotic therapy during treatment of inflammatory diseases of gastrointestinal tract, such as Ulcerative colitis and Crohn disease. The literature review comprises of three parts: in the first part, the human gastrointestinal tract anatomy is discussed; in the second part, Crohn disease and Ulcerative colitis is examined regarding pathophysiology, extraintestinal manifestations, and treatment; results of various research studies concerning utilization of probiotics in treatment of inflammatory diseases of gastrointestinal tract are discussed in the last part.

Inflammatory diseases of gastrointestinal tract are a group of immune-mediated inflammatory diseases affecting gastrointestinal tract in its entire length. The two main phenotypes are Ulcerative colitis and Crohn disease. They differ in the initiation point and in the affected depth, however the alternation of remission period and clinical relapse is typical for both. Transmural inflammation across the entire length of gastrointestinal tract is the characteristic of Crohn disease, while Ulcerative colitis is indicated by incessant mucose inflammation initiated in rectum and proximally spreading. Both the diseases are a result of coincidence of multiple factors: genetic, environmental, disruption of intestinal-microbiota homeostasis, or abnormal immune reaction resulting in chronic inflammation. During the conventional treatment are applied immunosuppressants, corticosteroids, antibiotics, aminosalicylates, and biological substances suppressing production of anti-inflammatory substances. Regarding the systemic side-effects resulting from use of most drugs, the strive for new modes of treatment is obvious.

Since intestinal microbiome is one of the factors affecting progression of inflammatory diseases, the effect of probiotics is studied. Probiotics are microorganisms providing their host health benefits, if delivered in adequate amount. At the same time, they need to possess certain features. Preferred are probiotics of human origin, able to survive in low pH environment, and in an environment of bile acids and enzymes. They should possess no antibiotic resistance nor pathogenic vectors. Furthermore, they should be antagonistic towards pathogenic organisms. The effect of probiotics was examined in a number of studies. Among the most thoroughly investigated species are *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Escherichia coli* Nissle 1917, and *Saccharomyces boulardii*. The results of some studies showed only low effect during maintenance therapy and no effect during remission induction therapy. Some studies even indicated negative effects of probiotics application. Even though the probiotics therapy shows only minor effect for treatment, the effort to improve the therapy as well as properties of probiotics continues. One of the ways is a combination of probiotics with prebiotics or genetically modified species showing enhanced effect due to production of anti-inflammatory substances. Another possibility is fecal microbiota transplantation from a healthy donor.

Keywords: Probiotics; inflammatory intestinal diseases; Crohn disease; Ulcerative colitis; intestinal

Obsah

1 Úvod.....	- 1 -
2 Cíl práce.....	- 2 -
3 Literární rešerše.....	- 3 -
3.1 Gastrointestinální trakt.....	- 3 -
3.1.1 Horní gastrointestinální trakt	- 3 -
3.1.2 Dolní Gastrointestinální trakt	- 6 -
3.1.3 Mikrobiální osídlení GIT	- 8 -
3.2 Probiotika.....	- 9 -
3.2.1 <i>Lactobacillus</i>	- 10 -
3.2.2 <i>Bifidobacterium</i>	- 11 -
3.2.3 <i>Streptococcus</i>	- 11 -
3.2.4 <i>Enterococcus</i>	- 12 -
3.3 Zánětlivá onemocnění GIT.....	- 12 -
3.3.1 Crohnova choroba	- 14 -
3.3.1.1 Enviromentální faktory	- 15 -
3.3.1.2 Genetické faktory	- 15 -
3.3.1.3 Střevní bariéra	- 15 -
3.3.1.4 Imunitní faktory	- 16 -
3.3.1.5 Změny mikrobiomu při Crohnově chorobě	- 17 -
3.3.1.6 Léčba.....	- 18 -
3.3.2 Ulcerózní kolitida	- 21 -
3.3.2.1 Genetické faktory	- 22 -
3.3.2.2 Enviromentální faktory	- 22 -
3.3.2.3 Střevní bariéra	- 22 -
3.3.2.4 Imunitní faktory	- 23 -
3.3.2.5 Změny mikrobiomu při Ulcerózní kolitidě	- 23 -
3.3.2.6 Léčba.....	- 24 -
3.3.3 Vliv probiotik při léčbě Ulcerózní kolitidy.....	- 25 -
3.3.4 Role probiotik při léčbě Crohnovy choroby.....	- 25 -
4 Závěr	- 27 -
6 Literatura.....	- 29 -

1 Úvod

Zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu jsou chronická, relabující a zánětlivá onemocnění, která zahrnují Crohnovu chorobu a Ulcerózní kolitidu. Přesná příčina vzniku je zatím neznámá, avšak současné teorie mluví o souhře více faktorů. Jde o proces abnormální reakce imunitního systému na střevní mikrobiom u geneticky vnímavého hostitele. Jako terapie se běžně volí léky s protizánětlivým účinkem. Jedná se o meslazin, kortikosteroidy, imunosupresiva a biologické látky. Střevní mikrobiom obsahuje 10^{13} mikroorganismů, z toho 10^{12} je lokalizováno v tlustém střevě. Nejpočetnějšími kmeny jsou *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, jinými, méně početnými kmeny jsou *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* a *Cyanobacteria*. Z pokusů na myších modelech bylo prokázáno, jak důležitou roli hrají mikroorganismy v patogenezi IBD. Pro samotný průběh onemocnění je typická zmenšená diverzita kmenů *Bacteroidetes* a *Firmicutes* (Orel & Trop 2014). Tyto kmeny jsou důležité pro správnou činnost střevní bariéry. Produkují mastné kyseliny s krátkým řetězcem, jež slouží jako zdroj energie pro buňky střevního epitelu a vykazují silně protizánětlivé vlastnosti. Naopak dochází k navýšení množství u kmenů *Actinobacteria* a *Enterobacteria*, ty zahrnují mnoho patogenních mikroorganismů. V důsledku této asociace mezi střevní mikrobiotou a IBD, se zkoumaly možné terapeutické účinky použití probiotik a prebiotik (Plaza-Diaz et al. 2019). Probiotika jsou mikroorganismy poskytující hostiteli zdravotní benefity, pokud jsou podávány v dostatečném množství. Mělo by platit, že jsou převážně lidského původu, bez vektorů, jež jsou schopny přenášet rezistenci na antibiotika a patogenitu. Dále by měli být schopné přežít v podmínkách s nízkým pH, žlučovými kyselinami a enzymy. Musí také vykazovat antagonismus proti patogenům a zlepšovat imunitní odpověď. Zájmy o terapii pomocí prospěšných mikroorganismů vzrostly díky menším vedlejším účinkům oproti konvenční léčbě (Ghouri et al. 2014).

2 Cíl práce

Hypotéza: Probiotika mají pozitivní roli při zánětlivém onemocnění střev a hrají významnou úlohu při terapii.

Cílem práce je vytvoření literárního přehledu o roli probiotik při zánětlivém onemocnění střev a jejich možném využití jako prevence, případně následné terapie.

3 Literární rešerše

3.1 Gastrointestinální trakt

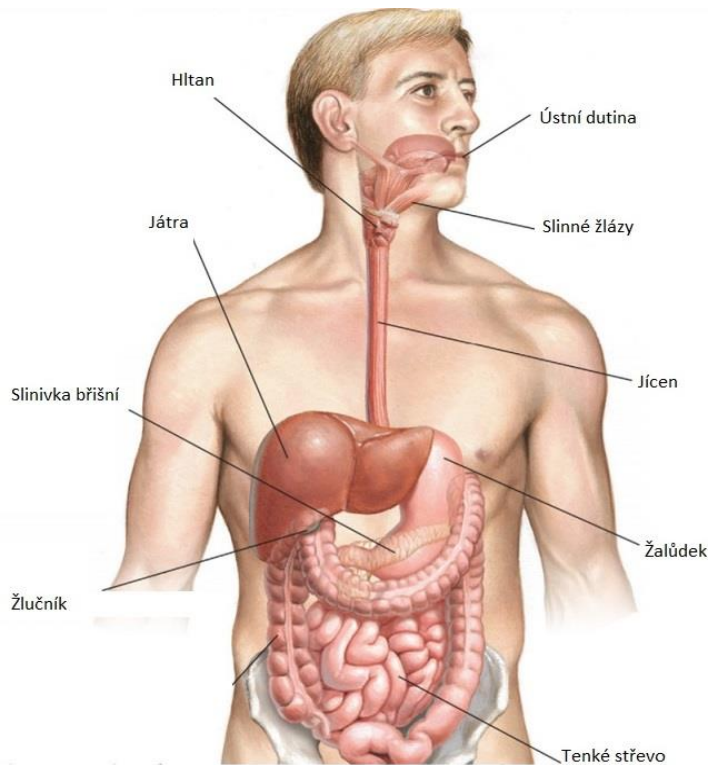
Gastrointestinální trakt (GIT) je jeden z nejdůležitějších orgánových systémů v lidském těle. Zprostředkovává řadu významných funkcí pro správné fungování organismu – zpracování potravy, vstřebávání živin a vyloučení odpadních látek. Působí i jako bariéra vůči škodlivým patogenům. K této funkci napomáhá vrstva prospěšných mikroorganismů zvaná mikrobiom (Saffrey 2014). GIT je dlouhá dutá trubice rozdělena do několika oddílů. Každý z těchto oddílů má svoji vlastní specifickou stavbu, přizpůsobenou k jeho funkci. Z anatomického hlediska jí lze rozdělit na dva oddíly: horní a dolní část. Základní struktura celého systému je vesměs podobná a dělí se do čtyř hlavních vrstev (Treuting et al. 2018a). První vrstva je vnitřní sliznice neboli mukóza, dále submukóza, *muscularis externa* a povrchová vazivová vrstva (Chaudhry & Peterson 2019).

3.1.1 Horní gastrointestinální trakt

Funkcí horního GIT je pomocí hladkého svalstva, zprostředkovávající peristaltiku, transfér potravy do dalších oddílů trávicí trubice. Dále zprostředkovává enzymatické trávení a vstřebávání živin. Skládá se z pěti částí: ústní dutina, slinné žlázy, jícen, žaludek a tenké střevo (Obr. 1) (Treuting et al. 2018a).

V ústní dutině dochází k smyslové analýze potravy před polykáním. Poté přichází na řadu mechanické zpracování účinkováním zubů, jazyka a tvrdého patra. Dále dojde ke smíchání materiálu se slinami. Ty jsou produkovány třemi páry slinných žláz (Ogobuiro & Tuma 2019). První pár příušních žláz produkuje sliny s velkým obsahem amyláz potřebných ke štěpení polysacharidů. Další páry jsou žlázy podjazykové a podčelistní slinné žlázy. Ty produkují větší množství mucinu, sloužící pro lepší polykání a jako ochrana před poškozením sliznice. Za den lidský organismus vytvoří 1,0 až 1,5 litru slin. Základní složkou slin je voda, které obsahují 99,4 %. Zbytek tvoří elektrolyty, pufrý, glykoproteiny, enzymy a odpadní látky. V ústní dutině začíná omezené trávení sacharidů a lipidů (Ogobuiro & Tuma 2019).

Jícen je dutý dynamický orgán, oddělený od hltanu a žaludku pomocí dvou svěračů. Nepochází zde k žádnému trávení ani vstřebávání živin, slouží pouze k pohánění potravy do žaludku a střev. Jedná se o peristaltiku, která je zprostředkovávána hladkým svalstvem a řízena autonomním nervovým systémem (Montagnani & Di Meglio 2019). Je zde zachována čtyřvrstevná struktura, pouze povrchová vazivová vrstva (seróza) je zde nahrazena adventitiální vrstvou, tvořenou pojivovou tkání s množstvím elastických vláken, jež jej spojují s okolními strukturami (Zhang et al. 2018).



Obrázek 1: Stavba gastrointestinálního traktu (Treuting et al. 2018a)

Jícen poté přechází v žaludek. Dutý a svalnatý orgán sloužící k hromadění, mechanickému a chemickému trávení potravy a následnému dávkování malého a fyziologicky vhodného množství tráveniny do dvanáctníku. Stavba stěny je velmi podobná ostatním oddílům GIT. V prázdném stavu je submukóza a mukóza složená do řady záhybů (*rugae gastricae*), které mu umožňují zvětšit svůj objem za plného stavu až 50× z původního objemu. Žaludek se skládá ze čtyř částí-česlo (*cardia*), žaludeční klenba (*fornicus gastricus*), tělo a vrátník (*pylorus*) (Mahadevan 2014).

V žaludku je zajištěna sekrece látek potřebných k procesům trávení a vstřebávání. V první řadě jde o žaludeční kyseliny. Ty jsou vylučované v žaludeční klenbě a slouží k chemickému trávení a neutralizaci některých škodlivých mikroorganismů obsažených v potravě. Skládají se z kyseliny chlorovodíkové a enzymu pepsinu. Aby nedocházelo k poškození, je vnitřní povrch sliznice potažen jednovrstevným cylindrickým epitelem, jehož buňky produkují hlen na ochranu před kyselým prostředím. Dále žaludek produkuje ve svých parietálních buňkách vnitřní faktor, což je glykoprotein, hrající důležitou roli při vstřebávání vitamínu B12 (Treuting et al. 2018b).

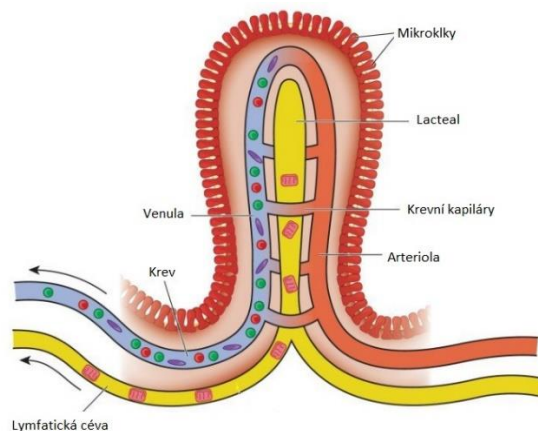
Horní část žaludku (česlo, klenba, tělo) se po přijetí potravy zvětší, čímž dovoluje požití velkého množství potravy. V dolní části (vrátník) pomocí rytmického stahování, dochází k rozmělnění potravy a jejímu promíchání s žaludečními šťávami. Tuto směs poté nazýváme chym. I když hlavní funkce žaludku není vstřebávání živin, dokáže přijmout některé látky. Jsou to ve vodě rozpustné vitamíny, léky a kofein. Rychlost distribuce chymu do dvanáctníku silně závisí na typu potravy, ale v průměru se pohybuje kolem 2-4 hodin (Chaudhry & Peterson 2019).

K rovnoměrnému dávkování chymu do dvanáctníku slouží na distálním konci žaludku vrátníkový svěrač, ke kterému je chym přiváděn vrátníkovým kanálem. Tento kanál poté přechází v další část GIT a tou je tenké střevo (Wilson & Stevenson 2017).

Tenké střevo hraje důležitou roli ve vstřebávání živin a ochraně organismu před nežádoucími mikroorganismy. Je to trubice dlouhá 3–5 metrů, ale pouze 2,5 centimetrů široká. Celé tenké střevo je díky mezenterii připevněno k zadní straně dutiny břišní. Ta je navíc protkána velkým množstvím nervů a krevních cév, zásobující tenké střevo živinami. Zahrnuje celkem tři oddíly. První a zároveň nejkratší je dvanáctník (*duodenum*). Tento úsek měří pouze 20–25 cm a nejčastěji má tvar podkovy. Dochází zde k přidání a aktivaci pankreatických enzymů, potřebných ke štěpným procesům, k sekreci žluči z jater a následného promíchání s chymem. Proto se také ve dvanáctníku odehrává valná většina trávicích procesů (Collins & Bhimji 2018). Aby byla chráněna citlivá slizniční vrstva proti autodigesti, obsahuje Brunnerovy žlázy produkující hlen, který je primárně určen jako ochranná bariéra, napomáhá však i lepšímu průchodu chymu. V oblasti Treitzova ligamenta se mění dvanáctník v lačník (*jejunum*). Tento úsek je dlouhý 2,5 m. Hlavní funkcí lačníku je vstřebávání živin, a to hlavně aminokyselin, mastných kyseliny a sacharidů. Další částí je kyčelník (*ileum*), kde probíhá absorpce látek nezpracovaných v předchozích částech. Dochází zde i k resorpci žlučových kyselin k opětovnému použití. Charakteristickým znakem pro kyčelník je výskyt Peyerových plátů, které jsou důležitou součástí střevní lymfatické tkáně. Každý plát je složen z přibližně 300 lymfoidních folikulů. Ty jsou hlavně v distálním kyčelníku a slouží k zabránění vstupu bakterií do krevního řečiště. Epitel pokrývající tyto pláty obsahuje specializované M-buňky, které ze střeva transportují různé antigeny do lymfatické tkáně. Peyerovy pláty jsou neaktivnější u mladých lidí a s postupem věku jejich aktivita klesá. Což má za následek i snížení aktivity imunitního systému střeva u starších lidí. Přesné místo, kde přechází lačník v kyčelník nejde rozlišit, a proto je tato část označována společným názvem *jejunoileum*. Histologicky však lačník odlišit jde. Neobsahuje Brunnerovy žlázy, které jsou přítomny ve dvanáctníku a nenaleznem zde ani Peyerovy pláty, které lze zase najít v kyčelníku. Celé tenké střevo je zakončeno ileocekální chlopní. Tato chlopeň zabraňuje zpětnému toku tráveniny bohaté na bakterie (Mazziotti et al. 2014; Welcome 2019).

Tenké střevo stále zachovává čtyř vrstvenou stavbu, typickou pro GIT. Vnější povrchová vrstva se skládá z epitelu, mezotelu a pokrývá lačník, kyčelník a část dvanáctníku. Buňky epitelu mají vysokou rychlost regenerace, jejich výměna trvá od 3 do 5 dnů. Svalová vrstva je složena ze dvou vrstev. Vnější podélná, která zprostředkovává zkracování a protahování střevní stěny, poté vnitřní kruhová vrstva hladkého svalstva, která je silnější a má na starosti zúžení. Mezi svalovými vrstvami leží nervy a tím umožňují svalům spolupracovat při posunu jídla v proximálním až distálním směru. Submukóza obsahuje vrstvu pojivové tkáně, ve které vedou důležité krevní cévy, nervy a lymfatické cévy. Vnitřní sliznice je navržena tak, aby docházelo k co nejúčinnější absorpci za pomoci spirálovitých záhybů (*plicae circulares*) a klků, (Obr. 3) vyčnívajících do lumenu a tím zvyšují povrchovou plochu pro styk s tráveninou. Klky jsou tvořeny slizničním vazivem (*lamina propria mucosae*) a na povrchu potaženy jednovrstevným cylindrickým epitelem (*lamina epithelialis*), v epitelu najdeme enterocyty, vysoké sloupcovité buňky, jenž mají na svém vrcholu žíhanou kutikulu, tvořenou mikroklky. Dále se zde vyskytují pohárkové buňky a enteroendokrinní buňky které mají zejména sekreční funkci. V mezerách mezi klky jsou situovány Lieberkühnovy krypty na jejichž povrchu lze nalézt také buňky

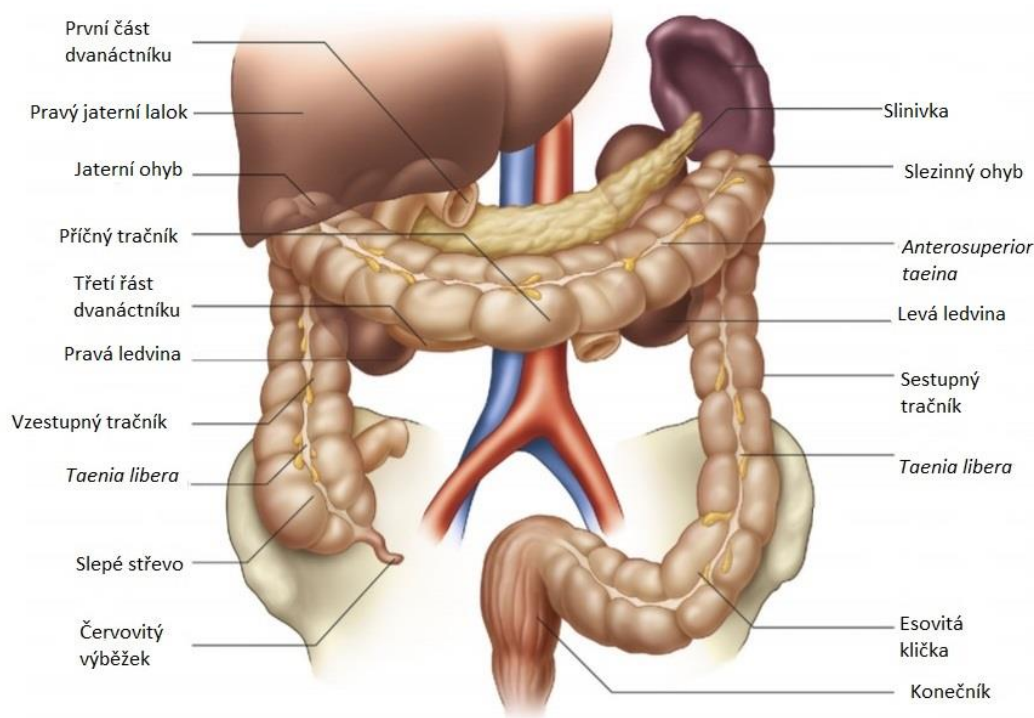
se sekreční funkcí. Jedná se o již výše zmíněné a Panethovy buňky, obsahující velké množství sekrečních granulí, naplněných antimikrobiálními látkami, jako je například lysozym. Jsou typické svojí dlouhou životností a omezením pouze na tenké střevo (Miranda-Bautista et al. 2017; Collins & Bhimji 2018).



Obrázek 2: Stavba klu (Nigam et al. 2019)

3.1.2 Dolní Gastrointestinální trakt

Dolní GIT obvykle označován jako tlusté střevo, začíná u slepého střeva a končí konečníkem (Obr. 2). Obvykle měří 1,5 m a je 4,5 cm tlusté. Hlavními funkcemi tlustého střeva jsou zpětná absorpce vody, sodíku a chloridů z poměrně tekutého chymu, vytváření a vstřebávání vitamínů, bakteriální fermentaci nestrávených organických zbytků a pohyb nevyužitých zbytků ke konečníku, kde je vyloučen. Tento odpadní materiál nazýváme stolice (Kahai & Ilobo 2019).



Obrázek 3: Stavba dolního gastrointestinálního traktu (Mahadevan 2017)

Tlusté střevo se rozděluje do několika částí – slepé střevo, tračník a konečník. Do slepého střeva (*caecum*) ústí tenké střevo, které je oddělené ileocekální chlopní. Je 6 cm dlouhé a k jeho spodní straně je připevněn malý červovitý výběžek obsahující lymfatickou tkáň, což naznačuje, že hraje určitou imunitní roli. Díky jeho úzkému a zkroucenému tvaru je tento výběžek také dobrým místem pro hromadění a množení střevních bakterií. Na opačné straně slepého střeva se souvisle spojuje s tračníkem, jenž je anatomicky rozdělen do několika částí. Prvně trávenina postupuje vzestupným tračníkem, které se nachází na pravé straně břicha. Poté se ohýbá v oblasti jater a mění se na tračník příčný vedoucí do levé části břicha. Nad slezinou dochází k dalšímu ohybu odkud vede již sestupný tračník. Před dalším ohybem již přichází na řadu poslední část a tou je esovitá klička (Mahadevan 2017).

Role vzestupného tračníku je vstřebat přebytečnou vodu, živiny a zpevnit chym tak, aby se z něj stala stolice. Sestupný tračník už funguje jako takový zásobník pro stolicí, čekající na její vyprázdnění do konečníku. Esovitá klička se pak stahuje a zvyšuje tím tlak uvnitř tlustého střeva, čímž dochází k pohybu stolice (Azzouz & Sharma 2018).

Vnitřní povrch sliznice je složením velmi podobný tenkému střevu. Je potažen jednovrstevným cylindrickým epitelem, skládající se z buněk enterocytů, které nemají tak hustý kartáčový lem jako ve střevě tenkém, z pohárkových buněk a Panethových buněk, které se však nevyskytují ve velkém množství. V *lamina propria mucosae* jsou zasazeny Lieberkühnovy krypty, které jsou zde daleko hlubší a jsou vystlány cylindrickým epitelem. Jako reakce před mikroorganismy je v *lamina propria mucosae* výskyt většího množství lymfocytů a lymfatických uzlíků. Na rozdíl od tenkého střeva je však povrch sliznice hladký, jelikož nejsou tvořeny klky (Miranda-Bautista et al. 2017). *Muscularis externa* je tvořena dvěma vrstvami hladkého svalstva, vnitřní kruhové a vnější podélné. Ty přispívají k motilitě střev. Pro tračník a slepé střevo je charakteristické to, že podélná svalová vlákna se sloučila do tří pásů o šířce 1,5 cm zvaných *teniae*. Tyto pásy jsou kratší než střevo samotné, čímž udávají typický vakovitý tvar. V tlustém střevě jsou dva typy pohybů – haustrální kontrakce a hromadný pohyb. Haustra jsou střevní výdutě, které mu dávají jeho segmentovaný vzhled. Hausrální kontrakce je spuštěna chymem a slouží k pohybu do další haustry. Hromadné pohyby jsou silnější a pomáhají k přesunu chymu do konečníku (Nigam et al. 2019).

Absorpce vody probíhá v reakci na osmotický gradient vytvořený absorpcí elektrolytů. Sodné ionty jsou přijímány pumpami na bázi sodíku a draslíku. Draslík je přijímán nebo vylučován na základě koncentrace v lumenu. Chloridové ionty jsou vyměňovány za ionty bikarbonátu přes elektrochemický gradient. Antiperistaltické kontrakce přesouvají chym zpět k ileocekální chlopní a tím zpomalují tranzit chymu a dávají více času tlustému střevu k absorpci vody a elektrolytů (Azzouz & Sharma 2018). Velmi důležitou roli hraje tlusté střevo v produkci některých vitamínů, a to díky miliardám bakterií střevního mikrobiomu v něm obsažených. Tyto bakterie fermentací neztrávených zbytků potravy produkují vitamíny K a B, které potom prostupují do krevního řečiště. Jelikož tlusté střevo neprodukuje své vlastní trávicí enzymy, zprostředkovávají chemické trávení pouze tyto bakterie rozkladem polysacharidů. Mají však ještě za úkol chránit střevo před škodlivými bakteriemi z vnějšího prostředí.

Z každých 500 ml tráveniny, které každý den vstupují do slepého střeva, se asi 150 ml stane stolicí. Obsahuje bakterie, odumřelé buňky epitelu ze střevní sliznice, nestrávené zbytky, vlákninu a vodu, jež napomáhá pohybu. Stolice obsahuje však i malé množství tuků a bílkovin. Její charakteristická barva je způsobena sterkobilinem a urobilinem, tedy produkty rozkladu

hemoglobinu ze zaniklých červených krvinek. Jakmile stolice naplní konečník, stěna se stáhne a vyšle impuls k počátku defekace. Řiť zjistí, zda je materiál plynný či pevný a podle toho reaguje. Pokud je pevný dochází k otevření análního svěrače a dojde k vyprázdnění. Svěrač je však z příčně pruhovaného svalstva a lze jej ovládat vůlí, a tak oddálit defekaci do vhodnější doby (Nigam et al. 2019).

3.1.3 Mikrobiální osídlení GIT

Lidský gastrointestinální trakt je domovem rozličného společenství mikroorganismů, které hrají podstatnou roli ve zdraví a nemoci. Toto společenství se skládá z více jak 1000 heterogenních druhů bakterií, virů, archeí a hub. Předpokládá se, že počet bakteriálních buněk, pouze ve střevech, je až 10× větší, než počet lidských buněk (Gill et al. 2006).

Jedinec se zprvu rodí se sterilním GIT, avšak mikrobiální osídlení získává již při průchodu porodními cestami. Z toho důvodů lze pozorovat rozdíl ve složení mikrobioty mezi novorozenci narozených vaginální cestou a císařským porodem. U dětí s normálním průběhem porodu byly nalezeny dominantní bakterie rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, tedy rody vyskytující se v pochvě a řazeny mezi bakterie mléčného kvašení. Tyto bakterie slouží později ke štěpení pro kojence nestravitelných oligosacharidů obsažených v mateřském mléce (Zivkovic et al. 2011; Ojo-Okunola et al. 2018). Zatímco u dětí narozených císařským řezem převládají rody vyskytující se obvykle na kůži, a to především rod *Staphylococcus* (Dominguez-Bello et al. 2010). Později s věkem u novorozenců roste kolonizace a druhová rozmanitost v závislosti na mnoha faktorech. Zisk specifických druhů se získává při interakci s prostředím, při konzumaci potravin a při styku s jinými lidmi či zvířaty. Předpokládá se, že dosažení zralé střevní mikrobioty podobné dospělému člověku je dosaženo ve třech letech života (Yatsunen et al. 2012). Zkraje vývoje je nejdůležitějším faktorem pro vývoj strava, a to především mateřské mléko. To bylo považováno také za sterilní, avšak Zivkovic et al. (2011) zjistili, že obsahuje množství probiotických bakterií, včetně druhů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Je známo, že kojené děti mají imunologickou výhodu oproti dětem krmených průmyslově vyráběným mlékem, a to díky těmto prospěšným bakteriím, které vhodně doplňují bakterie již získané při přirozeném vaginálním porodu a dohromady tak tvoří zdravou počáteční mikrobiotu hrající důležitou roli v budoucím životě dítěte. Podporují vnitřní prostředí v jeho protizánětlivém účinku a snižují tak riziko chronických zánětlivých onemocnění, které jsou například astma či atopická dermatitida (Ojo-Okunola et al. 2018).

GIT je mikrobiálně osídlen v celé své délce, avšak složení je v každé oblasti odlišné v důsledku odlišných podmínek, převážně rozdílné hodnoty pH hrají důležitou roli. Studie mikrobiomu osidlující distální část jícnu dokázaly poměrně omezenou pestrost s dominantním druhem *Streptococcus* (Pajecki et al. 2002). Pokud je zvýšené mikrobiální zastoupení v jiných částech GIT, je to spojeno s mnoha benefity pro lidské zdraví. Avšak v této části jícnu je s tím spojené zvýšené riziko výskytu chronických zánětů (Pei et al. 2004). V žaludku je díky silně kyselému prostředí druhová variabilita ovlivněna a dokážou zde přežít pouze některé vyjímky. Dominantně to jsou rody *Lactobacillus* a *Helicobacter pylori*. Druhůzmiňovaný hraje roli ve tvorbě žaludečních vředů a v horších případech i nádorového onemocnění. *H. pylori* působí negativně i na některé bakteriální druhy a pokud je infekce přítomna, je diverzita značně snížena (Yang et al. 2013). V tenkém střevě byla popsána mikrobiota díky analýzám vyvedeného

obsahu po ileostomii, tedy uměle vytvořeného vývodu ze střeva. Bylo zjištěno, že se složení dynamicky mění v rámci několika dnů, dokonce i v průběhu jednoho dne. Tento jev je s největší pravděpodobností vysvětlen přerušovaným dodáváním tráveniny. Odlišné mikrobiální složení lze pozorovat i v určitých částech tenkého střeva. Z analýzy odpadní mikrobioty byly nejaktivnějšími členy rody *Streptococcus* a *Veillonella* (Kastl et al. 2020). I když je zde mikrobiom daleko rozmanitější než v předešlých oddílech, stále zde působí některé faktory snižující hustotu osídlení. Jde v první řadě o nízké pH z důvodu přítomnosti žlučových kyselin. Dále výskyt antimikrobiálních peptidů, imunoglobulinu A, trávicích enzymů či do značné míry i rychlý tok lumenálního obsahu. V proximálně–distálním směru, od dvanáctníku přes lačnick a kyčelník se však populace zvětšují díky zpomalení pohybu tráveniny a nižší koncentraci žlučových kyselin (Sekirov et al. 2010). Nejbohatěji osídlenou částí je tlusté střevo, kde se vyskytuje valná část odhadovaného množství mikrobiální biomasy. Je to zapříčiněné významně sníženou enzymatickou aktivitou a vhodnějším prostředím, jelikož pH je zde mírně kyselé až neutrální a pohybuje se v rozmezí 5,5 až 7,0. Díky absenci Peyerových plátů, které řídí imunitní odpovědi v tenkém střevě, toleruje imunitní systém větší hustotu mikroorganismů. Podstatná většina slizničních bakterií je řazena do kmenů *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. Další významné kmeny jsou *Actinobacteria*, *Proteobacteria* a *Fusobacteria*. Fylogeneticky může být bakteriální struktura popsána jako vějířovitá s velkou rozmanitostí kmenů představující několik hlubokých evolučních linií. Ke střevní mikrobiotě patří také jiné mikroorganismy. I když v ne tak početném množství, se zde vyskytují zástupci domény *Archea*, především druhy *Methanobrevibacter smithii* a *Methanosphaera stadtmanae*. Dále lze pozorovat houby a viry, jejichž funkce ještě není zcela známa, avšak pravděpodobně hrají důležitou roli v evoluci a ekologii tohoto ekosystému. Analýzy vzorků biopsií vykazují malé rozdíly v diverzitě napříč celým tlustým střevem, což naznačuje relativně jednotný nebo dobře smíšený systém (Eckburg et al. 2005; Walter & Ley 2011).

3.2 Probiotika

Jedná se o živé nepatogenní mikroorganismy, které v dostatečném množství mají pozitivní vliv na zdraví hostitele. K nejčastějším probiotikům patří *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus* a *Saccharomyces boulardii*. Majoritní podíl z těchto probiotických kmenů vyskytujících se v GIT byl získán z odběrů lidské stolice. Avšak dobrými zdroji pro výzkum jsou i některé živočišné druhy. Potravinovým zdrojem těchto mikroorganismů jsou fermentované potraviny či mléčné výrobky (George Kerry et al. 2018). Jejich cesta přes GIT však není lehká, obsahuje množství fyziologických překážek (nízké pH, žlučové soli, enzymy), které mohou ovlivnit jejich životnost (Liu et al. 2018). Lze je suplementovat i ve formě tablet při léčbě antibiotiky jako doplňkovou léčbu, jelikož dochází k usmrcení i těchto prospěšných mikroorganismů. Mohou se však užívat i z preventivních důvodů a k navození pozitivní rovnováhy u střevní mikrobioty. Kritéria pro probiotika zahrnují toleranci k žaludečním šťávám a žluči, adherenci k epiteliálním povrchům, perzistenci v lidském GIT, stimulaci imunity, antagonistickou aktivitu vůči střevním patogenům a schopnost modulovat a stabilizovat střevní mikrobiotu (Dobson et al. 2012).

Tabulka 1: Mikroorganismy využívané v současné době jako probiotika (George Kerry et al. 2018).

Probiotické bakteriální rody		Druhy
1.	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. bulgaris</i>
2.	<i>Propionibacterium</i>	<i>P. jensenii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
3.	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. productus</i>
4.	<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. laterosporus</i>
5.	<i>Lactococcus</i>	<i>L. lactis</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. plantarum</i> ,
6.	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
7.	<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
8.	<i>Streptococcus</i>	<i>S. sanguis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i>
9.	<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i>
10.	<i>Bacteroides</i>	<i>B. uniformis</i>
11.	<i>Akkermansia</i>	<i>A. muciniphila</i>
12.	<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>

3.2.1 *Lactobacillus*

Patří mezi jeden z nejdůležitějších rodů probiotických bakterií, který zahrnuje více jak 150 druhů. Řadí se do kmene *Firmicutes* a jedná se o grampozitivní, fakultativně anaerobní tyčinky, které netvoří spory. Již mnoho staletí se využívají pro tvorbu fermentovaných potravin. Dokáží totiž fermentovat glukózu či jiné sacharidy na mléčnou kyselinu.

Jejich výskyt je potvrzen na mnoha místech lidského těla. Nejhojněji se však nacházejí v GIT. Množství se odvíjí od věku hostitele a umístění. Ve výkalech u dospělých jedinců tvoří jen 0,01 % až 0,06 % (10^5 až 10^8 KTJ/ g) všech bakteriálních rodů a převážně se objevují druhy *Lactobacillus gasseri*, *L. reuteri*, *L. crispatus* a *L. ruminis*. U novorozenců je fekální mikrobiota více proměnlivá, jelikož se rychleji mění typ přijímané potravy (Zhang et al. 2018).

K prosazení výhod v hostitelském zažívacím traktu, je důležitá optimální adaptace mikroorganismu na prostředí. Nejprve musí uplatnit specifické strategie přežití jako reakce na nepříznivé fyziologické překážky při průchodu GIT a poté se úspěšně uchytit na sliznici v tlustém střevě. Důležitým faktorem je však i synergická interakce s ostatními probiotickými kmeny. Objevují se také v ženském urogenitálním traktu, kde pomáhají proti patogenním infekcím. Pro hostitele představují celou řadu zdravotních benefitů. Mohou pozitivně ovlivňovat tělesnou hmotnost, dále zlepšují biologickou dostupnost makro a mikroživin, které hostitel nemůže metabolizovat z důvodu nedostačující fyziologické funkce střev. Sami také syntetizují nezbytné vitamíny jako B2 či B12 (Crittenden et al. 2003; Schwarzer et al. 2016). Pomoc při udržování mikrobiální homeostázy hostitelského prostředí je nejvýznamějším účinkem. Inhibují invazi patogenních mikroorganismů, jelikož s nimi svádí boj o adhezi k hostitelské slizniční vrstvě pomocí antipatogenních mechanismů. Vytvářením metabolitů, jako jsou mléčná kyselina, fenylmléčná kyselina a bakteriociny, působí přímo proti bakteriím, virům a houbám (Chew et al. 2015). U virů způsobují inhibici replikace a stimulují imunitní odpověď, proto mohou účinně pomáhat při léčbě infekčních onemocnění způsobených adenoviry (Smith & Nemerow 2008). Produkci mléčné kyseliny dochází ke snížení hodnoty pH a tím k vytvoření kyselého prostředí nevhodné pro patogenní bakterie. Tímto způsobem je redukována bakterie *Salmonella typhimurium* (De Keersmaecker et al. 2006).

Důvodem pro vznik chronického zánětu velmi často bývá hyperpermeabilní epiteliální bariéra v GIT. Působení probiotik napomáhá menší propustnosti, speciálně druh *L. plantarum* zvyšuje sekreci mucinu z epitelových buněk. Dále pak dva rozpustné proteiny produkované druhem *L. rhamnosus* GG zmírňují poškození střeva inhibicí apoptózy epitelových buněk a brání poškození epiteliální bariéry způsobené oxidačními činidly (Seth et al. 2008).

3.2.2 *Bifidobacterium*

Rod *Bifidobacterium* je zařazen do kmene *Actinobacteria* a obsahuje více jak 50 druhů. Jsou to grampozitivní, nepravidelně tvarované, nesporotvorné anaerobní mikroorganismy. Jde o dominantní bakteriální populace v lidském GIT. I zde závisí početnost populace na věku a místě hodnocení. Početnost obvykle klesá s věkem. Při zkoumání vzorků stolice dospělého člověka se jednalo o poměrně malé množství z celkového společenství (Hidalgo-Cantabrana et al. 2018). Dominantní zastoupení mají v trávicím traktu kojenců ve věku 3 až 4 měsíců. Je to díky oligosacharidům v mateřském mléce, které nejsou stráveny a přechází do tlustého střeva kde dochází k jejich fermentaci. Mateřské mléko je i zdrojem živých mikroorganismů převážně Bifidobakterií (Fernández et al. 2013). Patří mezi nejlépe porozuměné střevní bakteriální rody s jejich procesy ve využití mléčných oligosacharidů. Některé druhy mají glykosylhydrolasy, pomocí nichž štěpí specifické vazby mezi molekulami. Typickým představitelem této skupiny je *B. bifidum*. Ten spolu s *B. breve* a *B. longum subsp. infantis* tvoří nejpočetnější druhy u kojenců (Zivkovic et al. 2011). Ve svém genomu mají zakódované informace pro tvorbu enzymů potřebných k využití oligosacharidů. Zatímco u druhů (*B. adolescentis*) vyskytujících se u dospělých jedinců tyto sekvence chybí a jsou nahrazeny geny pro tvorbu enzymů štěpících komplexní sacharidy obsažené v potravě (Duranti et al. 2014). Dalším charakteristickým enzymem rodu *Bifidobacterium* je Fruktózo-6-fosfoketoláza, jež je zodpovědná za degradaci glukózy. Bifidobakterie mohou představovat významný zdroj některých látek. Jedná se o glutamovou a asparagovou kyselinu, riboflavin, thiamin, vitamíny B2, B6 a biotin (LeBlanc et al. 2013).

Mnohé druhy rodu *Bifidobacterium* mají příznivý vliv na zdraví hostitele. Jedním z možných mechanismů zprostředkovávání těchto vlivů, je syntetizování exopolysacharidu (EPS). Jde o strukturně různorodé heteropolymery sestávající se z opakujících mono- či oligosacharidových podjednotek spojených pomocí glykosidických vazeb. EPS má více funkcí. Pomáhá při růstu, při obraně bakterie vůči žlučovým kyselinám či snižuje imunitní odpověď hostitele (Fanning et al. 2012).

Bifidobakterie jsou účinné při zmírňování příznaků charakteristických pro zácpu. Zlepšují bolesti břicha, plynatost a zabraňují neobvyklé fermentaci zbytků potravy. Druhy *B. infantis* a *B. lactis* v kombinaci s jinými probiotickými druhy snižují míru příznaků akutní gastroenteritidy u kojenců. Jedna studie poukázala na pomocný účinek při asimilaci cholesterolu prostřednictvím nadregulace genů kódujících údajné transportéry a reduktázy (Zanotti et al. 2015).

3.2.3 *Streptococcus*

Dalším zástupcem kmene *Firmicutes* jsou bakterie rodu *Streptococcus*. Již z názvu lze definovat, že se jedná mikroorganismy kokovitého tvaru, jsou grampozitivní, fakultativně

anaerobní a ve většině případů nepohyblivé bakterie. Přeměňují sacharidy na primární produkt, a to mléčnou kyselinu. V některých případech fermentují i látky jiné povahy. Jde převážně o aminokyseliny. Jedná se o velmi druhově pestrý rod ve vztahu k hostitelskému organismu. Variabilita sahá od benigních nepatogenních druhů až k těm, které mohou způsobovat život ohrožující infekce. K druhům s pozitivním účinkem na lidské zdraví patří *S. thermophilus* a *S. salivarius*. V lidském organismu jde o běžně se vyskytující druhy v ústní dutině, horních cestách dýchacích a v tlustém střevě (Wescombe et al. 2009).

Streptokoky jsou producenty bakteriocinů, což jsou ribosomálně syntetizovaná proteinová antibiotika, která potlačují jiné bakterie. Fungují, avšak v malém rozsahu a zabíjejí pouze bakterie příbuzné. Druh *S. salivarius*, jenž se primárně vyskytuje v ústní dutině a horních dýchacích cestách, produkuje bakteriocin zvaný Salivaricin B, ten eliminuje druh *S. pyogenes*, způsobující vážné infekce dýchacích cest (Wescombe et al. 2012).

S. thermophilus je hojně využíván v potravinářském průmyslu k výrobě jogurtů a sýrů. Bylo prokázáno v několika *in vivo* studiích mnoho pozitivních zdravotních účinků. Jde o zlepšení intolerance na laktózu a slouží jako prevence proti infekčním průjmům. Produkci termofilinů působí antimikrobiálně či vykazuje protizánětlivé a antioxidační vlastnosti (Uriot et al. 2017).

3.2.4 *Enterococcus*

Grampozitivní koky rodu *Enterococcus* patří spolu s rody *Lactobacillus* a *Streptococcus* k bakteriím mléčného kvašení. V současné době je popsáno kolem 40 druhů, avšak jejich počty se hlubším zkoumáním stále zvyšují. Stanovištěm jejich výskytu je půda, povrch rostlin a gastrointestinální trakt lidí a zvířat. Díky přítomnosti enterokoků u zvířat dochází v některých případech ke kontaminaci mléka či masa během porážky. Jsou významné při technologické výrobě sýrů a fermentovaných uzenin, kde jsou zprostředkovatelem typické chuti a aroma. Dále při výrobě kvašených druhů zeleniny, u oliv pomáhají při rozkladu hořkých oleuropeinových sloučenin. Díky toleranci k vysokým hodnotám pH a solí je lze objevit na povrchu masných výrobků a mohou způsobit jejich znehodnocení (Franz et al. 2011).

Některé druhy se využívají i jako probiotika, suplementovaná ve formě farmaceutických přípravků. Jiné zas jsou spojovány s infekcemi, například močových cest. Tyto druhy často nesou antibioticky rezistentní a virulenní faktory.

Probiotické druhy jsou doporučené užívat při léčbě různých typů onemocnění. Suplementují se při syndromu dráždivého tračníku, průjmeh spojených s užíváním antibiotik či ke zlepšení zdraví. Je dokázaný vliv při snižování hladiny cholesterolu a imunitní regulace.

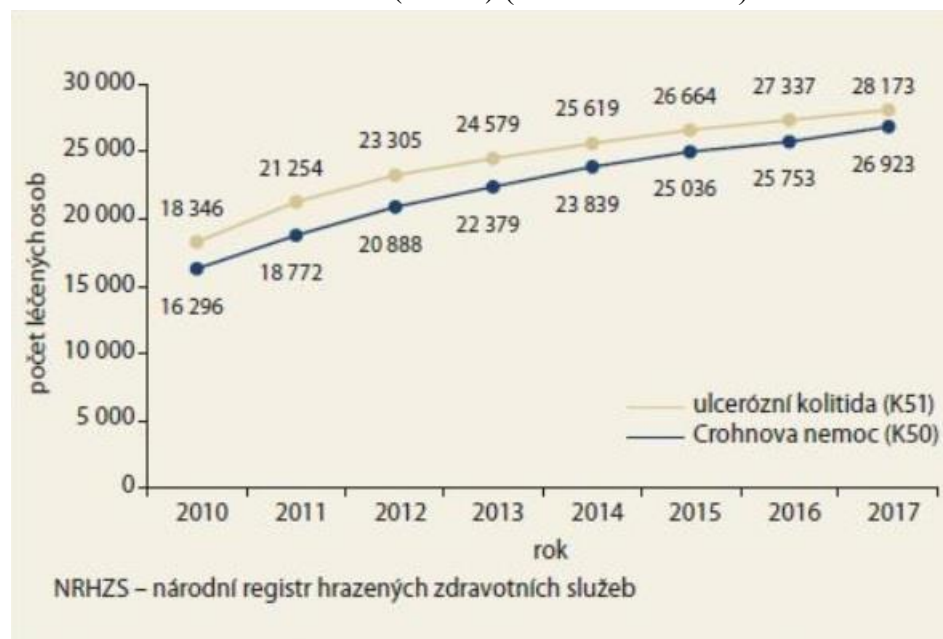
Z lékařského a potravinářského hlediska jsou nejvýznamnějšími zástupci *E. faecium* a *E. faecalis*. Dominantní zastoupení v lidském GIT z rodu *Enterococcus* zaujímá *E. faecalis*. Jeho množství ve stolici se pohybuje v rozmezí 10^5 až 10^7 KTJ/g (Hanchi et al. 2018).

3.3 Zánětlivá onemocnění GIT

Zánětlivá onemocnění střev (IBD – Inflammatory bowel disease) jsou imunitně zprostředkovaná onemocnění, mezi něž patří Crohnova choroba a ulcerózní kolitida. Jsou charakterizovány chronickým a nevléčitelným zánětem GIT, jež je vyznačován střídáním fází propuknutí a klidu. Kromě toho jsou také doprovázeny extraintestinálními projevy, ať už to

jsou poruchy jater, plic či problémy pohybového aparátu. Velmi často se projevují již v brzkém věku, avšak mohou postihovat jedince všech věkových skupin (Cantorna et al. 2014). Předpokládá se, že jde o nešťastnou souhru genetických, imunitních a enviromentálních faktorů, která vede k abnormální imunitní reakci proti populacím střevního mikrobiomu u geneticky citlivých jedinců. Epidemiologické údaje napovídají možnou souvislost mezi IBD a enviromentálními faktory, jako je používání antibiotik a následné nedoplnění vhodných probiotik, mikrobiální expozice v raném věku a strava (Hviid et al. 2011; Wallace et al. 2014; Miyoshi & Chang 2017). Ukázalo se, že průmyslová aditiva přidávaná do potravin negativně ovlivňují střevní mikrobiom a stává se tak více prozánětlivý (Chassaing et al. 2017).

Jak už tedy vyplývá, charakteristickým rysem IBD jsou defekty střevní bariéry. Poruchy mohou ovlivnit různé úrovně ochranných mechanismů, včetně poškozené produkce antimikrobiálních peptidů, defektní vrstvy hlenu, změn v procesu autofagie či zvýšené propustnosti epiteliální bariéry a tím zapříčinit nedostatečnou ochranu proti mikrobiální adhezenci. Tato výsledná nerovnováha mezi mikroby a ochrannými mechanismy umožňuje více bakteriím přímý kontakt s imunitním ústrojím sliznice hostitele. V důsledku toho se nadměrně spouští obranné imunitní reakce, které vyústí až v tvorbu zánětů (Antoni et al. 2014). IBD jsou celosvětově rozšířená onemocnění a jejich výskyt ve pravidelně zvyšuje. V České republice je hlášen každoroční nárůst u Crohnovy choroby 4,5 % a u Ulcerózní kolitidy 3,5 %. V roce 2017 zde bylo léčeno více než 55 000 lidí s IBD (Graf 1) (Dušek et al. 2019).

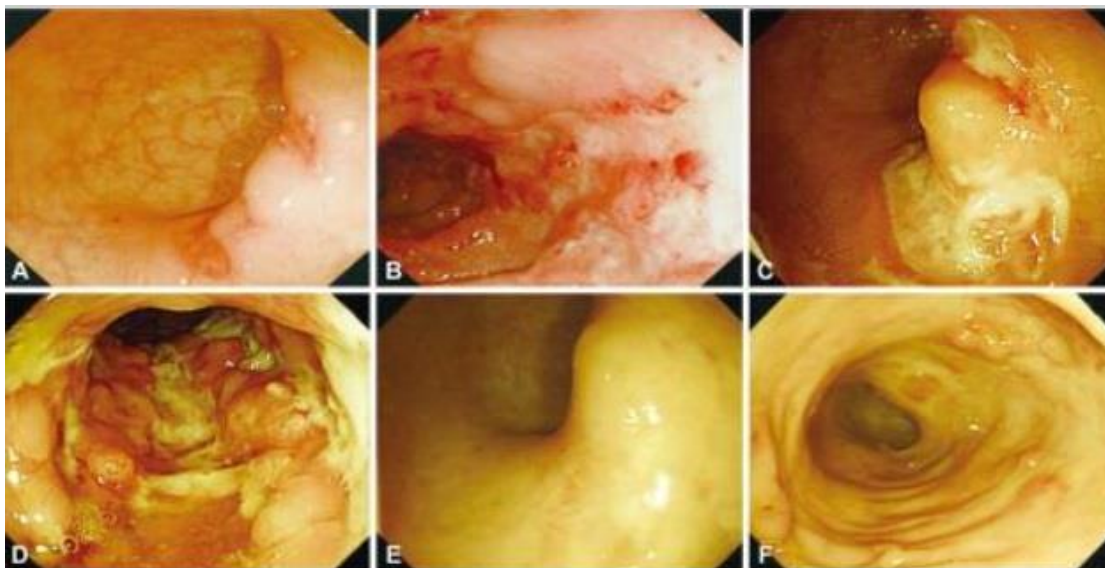


Graf 1: Počet osob léčených s Ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou v časovém vývoji (Dušek et al. 2019).

3.3.1 Crohnova choroba

Granulomatózní zánětlivé onemocnění střev, které je charakteristické svým výskytem v celé délce GIT od úst až po konečník. Onemocnění má progresivní, ničivý průběh a je doprovázeno mnoha mimostřevními projevy. V průběhu onemocnění se střídají periody remise a přerušované stavy klinického relapsu, zapříčiněného opakujícím se střevním zánětem. I když je známo, že na výskyt má vliv více faktorů, je dosud přesná příčina neznámá. Souhra těchto faktorů má za následek abnormální imunitní odpověď a oslabenou bariérovou funkci střevního epitelu. Existují různé fenotypy onemocnění – zánětlivé, omezující, pronikavé. Postižení mohou mít pouze jeden fenotyp, avšak dochází i k jejich kombinaci. U většiny pacientů také postupují od zánětlivého fenotypu k omezujícímu či pronikajícímu (Sakuraba et al. 2014). Celosvětově se počty nakažených rapidně zvyšují, a to především v rozvinutějších zemích. Proto je také největší výskyt zaznamenán v zemích Severní Ameriky a Západní Evropy. S postupnou industrializací se však počty nakažených zvyšují i v ostatních zemích světa. Bohužel v současné době není znám lék, který by pacienta zcela vyléčil a u většiny je vyžadován chirurgický zákrok (Torres et al. 2017).

Charakteristický je nesouvislý zánět prostupující celou tloušťkou střevní stěny a zánětlivá odpověď spojená s lymfoidními agregáty a granulomy (Obr. 4). Příznaky onemocnění jsou specifické a mohou záviset na umístění a závažnosti. Nejběžnějšími příznaky jsou průjem či bolesti břicha, které jsou dále doprovázeny únavou, horečkou, zimnicí, zvracením, hubnutím a anémií. Příznačná bývá tvorba píštěl spojená s dalšími komplikacemi. Mohou se tvořit píštěle spojující různá místa GIT navzájem a doprovázeny až krvavým průjmem či místo zánětu s močovým měchýřem, projevovány infekcí močových cest. Dalšími typy jsou enterovaginální, při kterých dochází k průchodu stolice do pohlavních orgánů nebo píštěle enterokutánní, kdy dochází propojení střeva s kůží (Roda et al. 2020).



Obr 4: Vícenásobná aftózní eroze a lineární vřed s normální okolní sliznicí (A, B). Spojené ulcerace (C, D), Změny po 5měsíční terapii kombinací steroidů a imunosupresiv (Jung 2012).

3.3.1.1 Enviromentální faktory

Západní životní styl, jenž nahradil život na venkově, je spojen s vyšším výskytem IBD včetně Crohnovy choroby. Jde o kombinaci více faktorů, změna stravovacích návyků, nadměrné užívání léčiv protizánětlivých účinků, zvýšené hygienické navyky a oddělení kontaktu člověka s přírodou. Jedním z nejvíce probádaných rizik je kouření, u kterého se předpokládá, že má vliv na expresi genu NOD2, který slouží k rozpoznávání bakterií na povrchu sliznice (Roda et al. 2020). Dalším rizikem, jsou léky. I když jsou používány při léčbě, nadměrné nebo špatné využití narušuje střevní mikrobiom. Terapeutické využití antibiotik u těhotných žen a dětí v brzkém věku je nedílným faktorem iniciace onemocnění, jelikož děti ovlivňují složení střevní mikrobioty. Je proto doporučováno doplnění antibiotické léčby vhodnými probiotiky. Dalšími léky potencionálně spojenými se zvýšeným rizikem je u žen antikoncepce, dále aspirin či nesteroidní protizánětlivé léky (Bokulich et al. 2016).

Přechod z tradiční na moderní stravu, zahrnující snížené množství vlákniny a větší množství nasycených tuků spolu s látkami zlepšující vlastnosti jednotlivých komponentů či celé potraviny, má negativní důsledek na zdraví jedince (Mak et al. 2019). Jde o emulgátory, které pozměňují střevní mikrobiotu, dále umělá sladidla či oxid titaničitý, jenž se používá jako umělé barvivo. Existují i potraviny, které mají protektivní vliv. Zvýšený příjem ryb a potravin s vysokým obsahem zinku vykazuje ochranné účinky (Zuo et al. 2018). Další teorií je otázka zvýšených nároků na hygienu. V pozdějším věku může nedostatečná expozice enterickým patogenům spolu s nadměrnou hygienou v dětství zapříčinit vývoj nepřiměřené imunologické odpovědi proti novým patogenům (Molodecky & Kaplan 2010).

3.3.1.2 Genetické faktory

Genetické faktory hrají v patogenezi Crohnovy choroby větší roli než u Ulcerózní kolitidy. Výskyt choroby v rodině zvyšuje riziko v 15 % případů.

Bylo objeveno přes 200 genů, jež jsou spojeny s výskytem IBD. Z toho 37 zvyšuje právě riziko Crohnovy choroby. Nejvýznamnějším a prvně objeveným genem je NOD2 nacházející se na chromozomu 16. Dle počtu mutací v tomto genu se i přímo úměrně zvyšuje riziko rozvoje. Je identifikováno dalších 37 genů jež mají spojitost s Crohnovou chorobou. Ať už jde o geny související s tvorbou hlenové vrstvy či geny zapojené do vrozené imunity jako jsou ATG16L1, LRRK2, TH17 nebo IL23R. Mutace a polymorfismus v těchto genech pak hrají roli ve špatné funkci vrozené imunitní odpovědi a intestinální bariéře. Jelikož však genetické faktory nedokáží vysvětlit fenotyp onemocnění, není genetické hodnocení využíváno v praxi (Torres et al. 2017).

3.3.1.3 Střevní bariéra

U pacientů s Crohnovou chorobou dochází k dysregulaci mnohočetných imunitních drah. Jednovrstevný epitel obsahuje buňky specializované k produkci hlenu a antimikrobiálních faktorů, jenž slouží k ochraně proti střevním patogenům a antigenům v potravinách. Střevní bariéra musí být v neustálé homeostáze se střevním obsahem. Narušení jakékoliv funkce může vést ke vzniku zánětů (Welcome 2019).

Prvním velkým obranným mechanismem je hlen, jenž je produkován díky pohárkovým buňkám. Střevní hlen je uspořádán dvěma vrstvami, z vnitřní vrstvy, která je pevná a sterilní a vnější vrstvy. Vnější vrstva je relativně propustná a je osídlena komenzálními mikroorganismy s kterými tvoří komplexní vztah. Pokud se tento vztah naruší a dochází k větší propustnosti hlenu jako celku, dostávají se do kontaktu se střevním epitelem mikrobiální produkty či xenobiotika, čímž je podněcováno narušení odpovědi imunitního systému. Jedním z důvodů může být chybná sekrece mucinu v důsledku chybné mutace genu MUC2 (Geremia et al. 2014).

Ve funkci bariéry působí variace genu NOD2 k identifikaci mikroorganismů a ovlivnění funkcí buněk epitelu. Vadné exprese tohoto genu jsou spojeny s jejím špatným mechanismem (Rehman et al. 2011).

Druhou překážkou pro patogeny je střevní epitel. Je konstituován z enterocytů, pohárkových buněk a Panethových buněk. Celistvost je udržována pomocí těsných, adherentních spojů a desmozomů, které formují mezibuněčný apikální komplex. Hlavní složkou těchto spojů je laminin, jehož tvorba je kódovaná genem LAMB1. Jednotlivé buňky jsou specializované na tvorbu antimikrobiálních látek, zejména defensinů. Pro Crohnovu chorobu je ve většině případů typická chybná exprese těchto peptidů, zvláště β -defensinů. Další funkcí buněk epitelu je proces autofagie, kdy se nebezpečný cytoplazmatický materiál inaktivuje v lysozomech a brání tak šíření invazivních bakteriálních druhů. Chyby v genech související s autofagií jsou rizikové faktory u Crohnovy choroby (Benjamin et al. 2013).

3.3.1.4 Imunitní faktory

Nejdůležitější roli v patogenezi hraje střevní imunitní systém. I když se přesně neví mechanismus vzniku, většina teorií společně zahrnuje imunitní odpověď a narušenou imunitní toleranci. Využití imunopresivních látek k navození remise potvrzuje významnou pozici imunity v patogenezi Crohnovy choroby.

Jedná z teorií spočívá v šíření patogenů, jako například *E. coli*, střevními epitelálními buňkami a následné chybné imunitní odpovědi, kdy imunitní buňky – monocyty, neutrofilové a přirozené zabíječské buňky (NK-buňky) - nedokáží eliminovat patogenní bakterie a ty dále stimulují slizniční buňky k imunitní odpovědi. Touto imunitní odpovědí se rozumí abnormální aktivace Th1 a Th17 lymfocytů, které jsou zodpovědné za tvorbu granulomů (Seksik 2010). Jiné antigeny zas mohou podněcovat CD4 a T buňky k diferenciaci na cytotoxické T lymfocyty (CTL), které dále uvolňují interleukin-17, pomocí něhož jsou stimulovány Th17 buňky k výrobě interferonu- α a transformujícího růstového faktoru. Ty pak dále mohou způsobovat trvalou záněť a fibrózu (Calderón-Gómez et al. 2016).

Jiná teorie spočívá ve vytvoření těžké lokální odpovědi. Při vstupu antigenu do těla dochází ke stimulování lymfoidní tkáně, tělo se tak dostává do citlivého stavu a reaguje i na antigeny komenzálních bakterií střevního traktu v místě porušení bariéry sliznice, kde se poté vytvoří záněť (Li & Shi 2018).

Ať už je jakákoliv studie pravdivá či ne, je dokázáno, že chronické záněty u Crohnovy choroby jsou způsobené nadměrnou funkcí T lymfocytů, a to ve valné většině CD4+T lymfocytů, které produkují prozánětlivé cytokiny TNF- α a interferon- γ (INF- γ). CD4+T lymfocyty se dále dělí do čtyř hlavních podskupin, T helper 1 (Th1), Th2, Th17 a Treg. Hlavní pozici při porušení imunitní rovnováhy zaujímá Th1 zprostředkováním zánětlivých

reakcí. Treg je poměrně nově objevenou podskupinou T lymfocytů. Produkují vysoké hladiny IL-10 a nízkou hladinu IL-2. Dále mohou produkovat TGF- β a potlačovat tak střevní zánět, skrz regulaci zvýšené produkce IL-10. Naopak Th17 buňky podporují střevní zánět vylučováním IL-22, IL-17 a TNF- α . Treg mají tedy pozitivní vliv při zánětech sliznice, avšak díky zvýšené hladině IL-6 dochází k jejich diferenciaci na Th17 a produkci IL17. Tento cytokin má negativní vliv na funkci epiteliální vrstvy a může být potenciálním důvodem zánětu (Kumar 2014).

Součástí vrozené imunity jsou buňky důležité při vzniku lymfoidní tkáně (Lti). Jejich ztráta vede k narušení exprese ROR γ t proteinu a nedochází k tvorbě lymfatických uzlin a lymfoidních folikulů. Lti buňky jsou tedy velmi důležité ve správné funkci střevní imunitní bariéry. Lti buňky jsou děleny do tří kategorií, ILC1, kam patří i NK buňky, ILC2 a ILC3. U ILC3 bylo pomocí myších modelů dokázáno, že produkují IL17 a IL22, jež mohou pomáhat Panethovým buňkám ve vylučování antimikrobiálních peptidů a tím zabránit v kontaktu bakterií se střevním epitelem. Dále IL22 tím, že napomáhá proliferaci epitelových buněk, zlepšuje integritu bariéry. Jeho nedostatek je spojen s poškozením slizniční bariéry a vyvoláním abnormální imunitní reakci (Li & Shi 2018).

Je tedy uváděno, že Th17 buňky produkující prozánětlivé cytokiny (IL-17, IL-22, IL-21 a TNF- α) chrání tělo proti extracelulární bakteriální infekci, avšak zvýšené vylučování zánětlivých markerů vede ke Crohnově chorobě (Bettelli et al. 2006).

Dalším mechanismem zapojeným do patofyziologie Crohnovy choroby je oxidační stres. U chronického střevního zánětu dochází k zvýšené produkci reaktivní formy kyslíku (ROS) a reaktivní formy dusíku (RNS), což má za následek oxidační a nitrosační stres. Předpokládá se, že nerovnováha mezi hodnotou ROS a antioxidační aktivity je spojena s IBD. K ROS se řadí H₂O₂, OH, O₂ a další. Vznikem O₂, dochází k jeho interakci s molekulárními komplexy a způsobuje oxidační poškození (Balmus et al. 2016). K zabránění poškození slouží exogenní antioxidanty, ať už vitamín C či karotenoidy a antioxidační enzymy-superoxiddismutáza (SOD), kataláza a glutathionperoxidáza (GPX). Porušením mechanismů vychytávajících volné radikály, například nedostatkem přijímaných antioxidantů z potravy, je způsobena oxidační nerovnováha. Pro Crohnovu chorobu je typické snížení hladiny antioxidačních enzymů ve sliznici (Alzoghaibi 2013).

Za produkci ROS a RNS jsou zodpovědné aktivované neutrofilie a makrofágy. Koncentrace obou volných radikálů souvisí se závažností onemocnění. U pacientů s Crohnovou chorobou byly detekovány nízké koncentrace antioxidantů v plazmě, ať už se jedná o vitamín C či β -karoten. Tyto antioxidanty potlačovaly koncentrace volných radikálů v buňkách hladkého svalstva (Waško-Czopnik & Paradowski 2012). Výskyt volných radikálů je nebezpečný faktor pro funkci buněčné membrány. Reagují totiž s mastnými kyselinami a proteiny, ze kterých je membrána konstituována. Dále mohou způsobovat mutaci a poškození DNA (Bouzid et al. 2013).

3.3.1.5 Změny mikrobiomu při Crohnově chorobě

U Crohnovy choroby je z rozborů stolice dokázáno, že dochází k trvalým změnám mikrobiomu. Celková diverzita je narušená snížením množství mikroorganismů kmene *Firmicutes*. Ať už jde o zástupce rodu *Lactobacillus* či *Clostridium*. U pacientů s Crohnovou

chorobou k redukovanému stavu u bakterie druhu *C. leptum*, jejímž produktem je protizánětlivý butyrát. Omezení produkovaného butyrátu na střevní sliznici může poškodit toleranci hostitele vůči střevní mikrobiotě a vyvolat tak tvorbu zánětů.

Díky změnám ve složení, konkrétně nárůstu kmene *Bacteroides* a *E. coli* a snížení počtu kmene *Firmicutes*, jež je do jisté míry způsobené životním stylem, se zvyšuje riziko infekce invazivní *E. coli*, hrající určitou roli v patogenezi.

Změny v diverzitě lze nalézt i hub. Vyšší výskyt je objeven u druhů *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* a *Alternaria cerevisiae* (Nagalingam & Lynch 2012).

3.3.1.6 Léčba

Cílem léčebných terapií je dosáhnout stavu klinické a endoskopické remise bez užívání steroidních léků s nadějí prevence proti komplikacím a chirurgickým zákrokům (Feuerstein & Cheifetz 2017). Většinou se dělí na fázi indukční, při které je hlavním cílem dosažení remise a fázi udržovací. Léčba se nadále volí dle rizikového profilu pacienta a závažnosti onemocnění. Kdy za cíl je dáno utlmit zánět a příznaky s ním spojené, ať už jde o tvorbu píštělí či zúžení. Při léčbě se nejčastěji používá těchto pět typů léků – kortikosteroidy, antibiotika, biologické látky, aminosalicyláty a imunosupresiva (Torres et al. 2017).

3.3.1.6.1 Kortikosteroidy

Před nástupem biologické terapie byly tyto látky nejúčinnější při akutním vzplanutí Crohnovy choroby u dětí či dospělých. Používají se u případů mírně až středně závažných, avšak dokážou navodit stádium remise i u středně těžkých forem Crohnovy choroby situované v ileocekální části, tlustém střevu či jícnu. Kortikosteroidy svým působením snižují transkripci genů podílejících se na produkci zánětlivých cytokinů – interleukin (IL)-1, IL-6 a TNF. Inhibují expresi adhezivních molekul v zanícené tkáni a zabraňují proliferaci T-lymfocytů. Je nutné užívat tyto léky pouze k navození remise a nejsou vhodné k udržovací léčbě, jelikož v udržovací fázi již nejsou účinné a mají za následek mnohé vedlejší účinky. Způsobují cukrovku, nadváhu, vysoký tlak, strie, sníženou funkci nadledvinek, šedý zákal a v některých případech i výskyt vážných infekcí, především abdominálních a pánevních abscesů. Dále mohou zapříčínovat úbytek kostní tkáně a zvyšovat tak riziko zlomenin, proto je důležité při delší léčbě suplementovat vápníkem a vitamínem D na počátku terapie a v jejím průběhu. Kromě toho nejsou účinné u léčby perianální Crohnovy choroby. U některých pacientů však dochází po vysazení kortikosteroidů k návratu stádia vypuknutí a musí se znovu přistoupit k terapii (Lichtenstein et al. 2006; Vavricka et al. 2014; Feuerstein & Cheifetz 2017).

K nejběžněji užívaným medikamentům patří Prednison, který je považován za jeden z nejúčinnějších terapeutik k navození remise u středních až těžkých typů onemocnění. Po začátku terapie, jakmile se dostaví klinické zlepšení, by mělo docházet k postupnému snižování dávky až do úplného odstavení během 8–10 týdnů (Vavricka et al. 2014).

Dalším významným zástupcem je Budesonid, který se rychle metabolizuje v játrech a nemá tak rozsáhlé vedlejší účinky související s kortikosteroidy. Je doporučeno ho využívat pouze pro léčbu mírné až středně těžké formy Crohnovy choroby situované do kyčelníku a vzestupného tračníku, jelikož má slabší účinek než Prednison. Využívá se i ve formě rektální pěny pro pacienty s horší tolerancí rektálních nálevů (Rezaie et al. 2015).

3.3.1.6.2 Antibiotika

Jelikož jsou jedním z faktorů ovlivňující vznik Crohnovy choroby změny v mikrobiálním složení, užívá se pro léčbu antibiotická terapie. Antibiotika mají schopnost snižovat koncentrace lumenálních a na sliznici adherujících bakterií, eliminovat agresivní bakteriální druhy a některá antibiotika vykazují imunosupresivní účinek, tedy potlačují funkci imunitního systému (Lahad 2015). Terapie je určena pro mírné až středně závažné formy onemocnění, a to pouze situované v tlustém střevě. V tenkém střevě není léčba účinná, což je vysvětlováno větším výskytem střevních bakterií v tlustém střevě. Další případ, kdy jsou antibiotika využívána, je při perianálních obtížích, při výskytu píštělí či abscesů. Je prokázáno, že nedochází k úplnému zacelení, avšak pomáhají snižovat bolest při defekaci a snižují sekreci z píštěl. Využití antibiotické terapie z mnoha studií vychází jako nepříliš účinné a pro léčbu ostatních typů nevhodné (Khan et al. 2011). Terapie je dlouhodobá a měla by trvat nejméně osm týdnů. Přináší však i mnoho vedlejších účinků, zejména zvýšené riziko infekce *Clostridium difficile*. Tato infekce může vyvolat opětovné příznaky Crohnovy choroby (Scribano & Prantera 2013).

Mezi nejčastěji používaná antibiotika patří Metronidazol, Ciprofloxacin a Rifaximin. Metronidazol je řazen do skupiny Nitroimidazolových chemoterapeutik a je využíván při léčbě perianálních potíží a podáván také u pacientů po chirurgickém zákroku, kde má pomoci zabránit recidivě. Dlouhodobé užívání je však spojeno se vznikem intolerance, rezistence a Periferní polyneuropatie (Mak et al. 2019). Ciprofloxacin je Fluorochinolin zvláště účinný proti *Escherichia coli* a bakteriím rodu *Enterobacteriaceae*. Kromě baktericidního účinku dokáže uplatnit imunosupresivní účinek na lidské T-lymfocyty potlačením exprese interleukinu (Kamiński et al. 2010; Su et al. 2015). Je určen převážně pro léčbu perianálních komplikací.

V klinické praxi se tyto léky užívají buď jako monoterapie či ve vzájemné kombinaci, kdy se jejich účinek zvyšuje. Díky jejich systémovým vedlejším účinkům je však jejich užívání kontroverzní a Evropská organizace pro Crohnovu chorobu a Ulcerózní kolitidu považuje tato léčiva vhodná pouze pro léčbu septických komplikací Crohnovy choroby (Scribano & Prantera 2013). V jedné randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pilotní studii se neprokázalo, zda je Ciprofloxacin či Metronidazol při léčbě perianálních píštělí účinnější než placebo při vyvolání remise u otevřených drenáží. Avšak u pacientů léčených Ciprofloxacinem byla míra remise fistuly o 40 % vyšší než u pacientů léčených Metronidazolem a placebem (Thia et al. 2009).

3.3.1.6.3 Imunosupresiva

Imunosupresivní léčba spočívá v potlačování funkce imunitního systému a tím snižuje tvorbu zánětů. Užívají se především k udržení stavu remise. K často indikovaným lékům patří Azathioprin a 6-Merkaptopurin. Jsou to látky příbuzné a řazené do skupiny Thiopurinových antimetabolitů. Azathioprin je proléčivo a do aktivní formy se převede pomocí neenzymatických reakcí po požití. Oba tyto léky mají dlouhou dobu nástupu účinku, někdy až 12 týdnů či dokonce déle. Z výsledků několika studií bylo dokázáno, že nejsou účinnější než placebo při navození remise. Jsou tedy vhodné spíše pro udržovací léčbu. Avšak Azathioprin v kombinaci s jinými léčivy, jako například Infliximab, lze aplikovat k indukci remise u aktivní formy Crohnovy choroby (Lim et al. 2016; Torres et al. 2017).

Azathioprin a 6-Merkaptopurin mohou pomoci ke snížení užívání steroidních léčiv a tím zamezit jejich celé řadě vedlejších účinků. Avšak i s imunosupresivní léčbou jsou spojené některé vzácné komplikace. U pacientů může být způsoben zánět slinivky břišní, či je zvýšené riziko tvorby lymfomu. Dále mohou potlačovat tvorbu červených krvinek (Chande et al. 2013).

3.3.1.6.4 Aminosalicyláty

Jedná se o léčiva, využívaná již delší dobu pro léčbu zánětlivých onemocnění střev. Speciálně u Crohnovy choroby se aplikují pouze u mírně aktivní formy onemocnění. Působí lokálně na sliznici GIT, kde působí protizánětlivě a imunomodulačně, jelikož blokují produkci interleukinů a faktoru nádorové nekrózy (Lim et al. 2016).

První užívaný medikament v klinické praxi byl Sulfasalazin, který je složen z derivátu kyseliny aminosalicylové neboli mesalazinu a k němu pomocí diazo vazby připevněného sulfonamidu sulfapyridinu. Účinnou látkou v tomto komplexu je mesalazin. Ten se však velmi dobře vstřebává již v proximální části tenkého střeva a pro lepší funkci je k němu připojen sulfapyridin, který funguje jako nosič. K přerušení této vazby dochází až v tlustém střevě, a to za pomoci mikrobiální činnosti.

S terapií Sulfasalazinem jsou spojeny některé nežádoucí vedlejší účinky. Častý je výskyt nevolnosti, zvracení a u mužů způsobuje snížení počtu spermií. Důvodem těchto komplikací je sulfapyridin. Proto se v dnešní době užívá samotný Mesalazin, farmaceuticky upravený pro lepší účinnost (Williams et al. 2011).

I když jsou Aminosalicyláty hojně využívány při léčbě mírné formy či udržení remise Crohnovy choroby. Pro navození remise nebo léčbě závažnější formy je jejich účinnost jen velmi slabá v porovnání s ostatními léky, například kortikosteroidy (Lahad 2015).

3.3.1.6.5 Biologické látky

Jednou z nejnovějších metod léčby je užití biologických látek. Po příchodu této terapie došlo k obrovskému posunu v léčbě IBD, jelikož dochází k rychlé reakci a následnému navození remise (Sigall Boneh et al. 2017). Jedná se o látky biologického původu, tedy nejsou vyráběny synteticky jako ostatní medikamenty.

Cytokiny hrají důležitou roli v patogenezi Crohnovy choroby, jelikož jsou jedním z důvodů vzniku zánětů. Jedním z těchto prozánětlivých cytokinů je Faktor nádorové nekrózy (TNF), známý též jako TNF- α . Je produkován především makrofágy, monocyty či žírnými buňkami a podílí se na regulaci imunitního systému. Avšak má i odvrácenou stranu účinků. Je zapojen do celé řady autoimunitních onemocnění. Jelikož je TNF- α začleněn mezi důležité prvky při výskytu Crohnovy choroby, bylo důležité eliminovat jeho škodlivé působení. Proto byly vyvinuty protilátky Anti-TNF, které mají tu vlastnost, že dokážou neutralizovat tento cytokin či blokovat prozánětlivé signály a zamezit tím jeho škodlivému působení (Mitoma et al. 2018). I když jde o nejúčinnější činidlo pro léčbu, je jejich využití omezeno pouze pro pacienty, kteří neměli pozitivní odezvu na předešlou léčbu kortikosteroidy.

Mezi účinné zástupce pro navození a udržení remise u Crohnovy choroby patří Infliximab, Adalimumab a Certolizumab pegol, jenž je v České republice povolen pouze pro léčbu Revmatoidní artritidy.

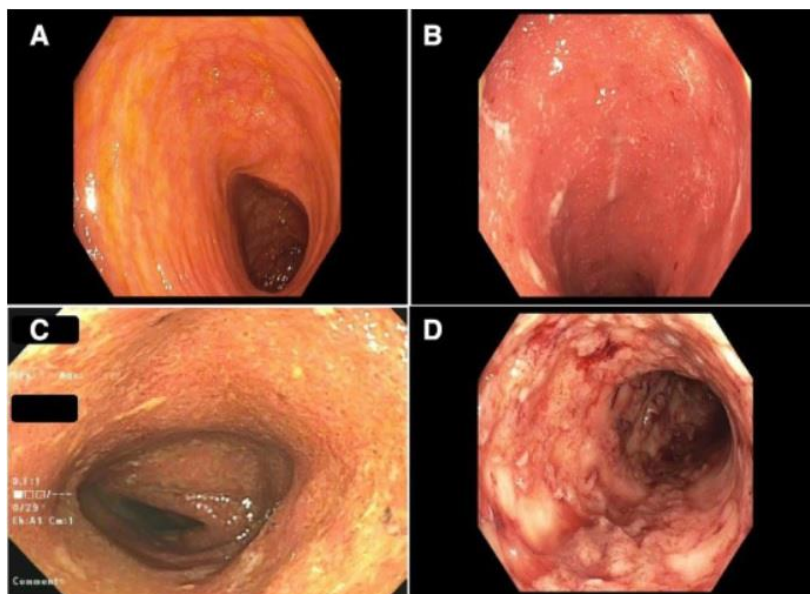
Infliximab je monoklonální chimérická protilátka Anti-TNF podávána intravenózně. V organismu se pak váže na TNF- α a zabraňuje mu v signalizaci pro jeho receptory na povrchu některých buněk. Léčba vede k pozitivní klinické odpovědi, a také k endoskopickému zlepšení (Adegbola et al. 2018). U choroby v perianální části docházelo i k uzavření drenážních píštělí. Při udržovací terapii část pacientů zůstává v remisi i déle než jeden rok (Sands et al. 2004). Pro větší účinek je často aplikována kombinovaná léčba Infliximabu spolu s Azathioprinem (Colombel et al. 2010).

Adalimumab je také monoklonální protilátka, která se zpravidla používá k redukci příznaků Crohnovy choroby, k dosažení a udržení klinické remise u středně těžké až akutní formy choroby. Terapie nastupuje však až u pacientů, kteří nemohli využít konvenční léčbu, přestali reagovat na Infliximab či si vytvořili intoleranci (Lahad 2015).

I léčba pomocí těchto biologických látek není zcela bez vedlejších účinků. Hrozí zvýšené riziko infekčních onemocnění, ať už je to Tuberkulóza či hepatitida. Jedná se i o zvýšené riziko výskytu lymfomu. Toto riziko je větší, pokud se jedná o kombinovanou léčbu s thiopuriny. Komplikace s výskytem lymfomu se především týká mladších pacientů, zvláště mužů (Viget et al. 2008)

3.3.2 Ulcerózní kolitida

Druhým významným zástupcem chronických zánětlivých onemocnění je Ulcerózní kolitida. Od Crohnovy choroby se odlišuje místem vzniku, postihuje pouze tlusté střevo a konečník. Dále je rozdíl, do jaké hloubky zánět zasahuje, zde se jedná pouze o povrchovou slizniční a podslizniční vrstvu. Ulcerózní kolitida je častěji se vyskytující onemocnění než Crohnova choroba. Projevení nastává ve většině případů mezi 15 až 30 rokem života. Patogeneze není zcela přesně vysvětlena, je zapojeno vícero faktorů. Jde o disbiózu střevní mikrobioty spojenou s poruchami imunitního systému, enviromentální vlivy a genetické faktory. Při průběhu onemocnění dochází ke střídání relapsujícího a remitujícího stavu. Diagnostika nastává při kombinaci různých projevů. Často spojenými projevy jsou krvácivý průjem, bolesti břicha a rektální tenesmus. Vytvořený zánět je typický svojí zrnitostí, krvácením a ulceracemi, což znamená tvorbou vředů (Obr. 5). Z histologického hlediska dochází k nepravidelnému slizničnímu povrchu, úbytku hustoty krypt a transmukosální zánět bez pravých granulomů (Da Silva et al. 2014). Pro rozdělení podtypů Ulcerózní kolitidy se využívá Montrealská klasifikace. Dle rozsahu onemocnění dochází k rozdělení na Proktitidu, levostranou kolitidu a Pankolitidu. Dle závažnosti se rozděluje na fázi klinické remise, lehkou kolitidu, při které má pacient čtyři či méně krvavých stolic během dne, středně závažnou kolitidu a těžkou kolitidu. U těžké formy má pacient šest a více krvavých stolic v průběhu dne. Je také spojena s většími systémovými projevy. Extraintestinální potíže mohou postihovat celou řadu míst v těle. Prvním symptomem je tvorba otoků, které mohou dospět do fáze nutné k hospitalizaci pacienta. Dále se vyskytují kožní problémy, jako je *erythema nodosum*, *pyoderma gangrenosum* a aftózní stomatitidy. Méně časté jsou plicní, cévní a renální komplikace. S Ulcerózní kolitidou je spojeno riziko výskytu kolorektálního karcinomu, které se postupně zvyšuje. U pacientů po dvou letech je riziko zvýšené o 2%, po 20 letech to je 8 % a po 30 letech dokonce 18 % (Gajendran et al. 2019).



Obr. 5 Kolonoskopické snímky zdravého střeva (A), lehké kolitidy (B), středně závažné kolitidy (C), těžké kolitidy (D) (Gajendran et al. 2019)

3.3.2.1 Genetické faktory

Vrozené predispozice k iniciaci Ulcerózní kolitidy hrají určitou roli. Dle studie Henriksen et al. (2007) byla pozitivní anamnéza detekována u 10 % pacientů. Důležité však je, že tito jedinci měli časnější nástup onemocnění oproti pacientům bez výskytu v rodině. Na průběh a intenzitu onemocnění to však nemělo žádný vliv. Zajímavé je, že Židovská populace vykazuje zvýšenou frekvenci propuknutí u příbuzných o 4,5 % oproti 1,6% šanci u lidí nežidovského původu. Čím je to způsobené není v současné době objasněné. Odhalenými prediktory pro těžkou formu Ulcerózní kolitidy byly polymorfismy v genech *IL1B*, *HSP708* a *HLA-DR29* (Kopylov et al. 2016).

3.3.2.2 Enviromentální faktory

Zvláštní roli zde hraje kouření, u něhož bylo dokázáno protektivního účinku. Dokonce bylo zjištěno, že během 2 až 5 let po přestání se zvýšilo riziko výskytu. Kouření má vliv i u propuknutí v pozdějším věku, kdy se zvětšují šance na mírný průběh onemocnění a sníženou potřebu imunosupresivních léčiv (Higuchi et al. 2012). Určitý vliv v patogenezi Ulcerózní kolitidy je pozorován u apendektomie, tedy chirurgické odstranění appendixu. Pacienti, u kterých došlo k tomuto chirurgickému zákroku, vykazovali sníženou míru recidivy a potřeby imunosupresivní terapie (Matsushita et al. 2005).

3.3.2.3 Střevní bariéra

Narušení střevní bariéry, jakožto jednoho z hlavních faktorů v patogenezi Ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby, způsobuje dysfunkce jednoho či kombinace více mechanismů formulující správné fungování tohoto obranného systému. Jak už bylo zmíněné výše u Crohnovy choroby, lumenální strana střevní bariéry je v permanentním kontaktu se střevním mikrobiomem. V tom se vyskytují jak komenzální bakterie, tak i patogenní bakterie. Ty jsou

však imunitním systémem rozpoznány a potlačeny. Slouží k tomu řada obranných mechanismů. Buňky střevního epitelu spolu s ochrannou vrstvou mucinu jsou první složkou při boji s patogeny. Pod střevním epitelem lze ještě nalézt Peyerovy pláty obsahující B a T-lymfocyty. Počínající bakteriální invaze je rozpoznána za pomoci vzor rozpoznávajících receptorů (PRR), jenž se nacházejí v membráně buněk střevního epitelu. Podskupinou PRR jsou Toll-like receptory (TLR), jenž obsahují dalších 10 tříd v celém GIT. Ty se dělí dle typů určovacích složek. Celý proces rozpoznávání funguje v podobě komunikace mezi TLR a mikroorganismy. Poté dojde k tvorbě zánětu pomocí prozánětlivých cytokinů. Má to však za následek zvýšení propustnosti membrány a šance proniknutí pro mikroorganismy. Jelikož se v tlustém střevě vyskytuje celá řada komenzálních bakterií, je potřeba odlišit tyto prospěšné bakterie od patogenních. Rozlišování je založeno na faktoru virulence, jenž obsahují patogenní bakterie a stimulují tak vrozenou imunitní odpověď. Komenzální bakterie zase mutují své molekulární vzorce a unikají TLR. Dále pak oslabují dráhu nukleárního faktoru (NF)- κ B, jenž indikuje tvorbu TNF- α (Feuerstein & Cheifetz 2014).

Nepropustnost bariéry je z části způsobená těsnými spoji mezi buňkami střevního epitelu. Defekty jsou spojovány s vnímavostí jednonukleotidových polymorfismů v genech kódujících HNF4A, což je transkripční faktor regulující sestavení apikálního spojovacího komplexu. Dále v genech CDH1, jenž zprostředkovává tvorbu Kadherinu, LAMB1 a GNA12 kódující GTP fosfohydrolázu, jenž se spolúčastní při tvorbě spojů (Geremia et al. 2014).

3.3.2.4 Imunitní faktory

Nadměrná zánětlivá odpověď je charakteristická pro IBD, avšak Crohnova choroba a Ulcerózní kolitida mají dvě rozličné formy střevního zánětu. Pro Ulcerózní kolitidu je signifikantní neobvyklá reakce Th2 (Cötanø et al. 2015). Th2 sekretují cytokiny IL-4, IL-5 a IL-13. Ty dále exprimují transkripční faktor GATA3. Hlavní funkcí Th2 je se zapojovat do ochrany před makroparazity zvýšením kontrakcí hladkého svalstva a zvýšením hlenové sekrece. Následnou produkcí cytokinů dochází k procesům hojení tkáně. Jde tedy o důležitý prvek v udržování homeostáze. Avšak pokud nastane anormální imunitní reakce vůči patogenům, může dojít k chronickému zánětu. Podnět k diferenciaci Th2 poskytují IL-4, IL-25 a IL-33 jež jsou produkovány při narušení epiteliální bariéry. IL-33 je cytokin, jenž funguje jako alarmující médium při poranění sliznice a zprostředkovává hojení. Je řazen do skupiny IL-1. Při vstupu do buňky dochází k jeho v jádře vazbě na receptor ST2 (Bamias & Cominelli 2015). Při pokusech na myším modelu, kdy se narušila tato vazba a IL-33 nebyl vázán v jádře a byl lokalizován pouze v cytoplazmě, docházelo k multiorgánovému zánětu. Když však došlo k vazbě na ST2, zánět zanikl. Znamená to tedy, že pokud je IL-33 izolován v jádře, dochází k zabránění uvolňování a zánětlivé funkci. Na druhou stranu, když byla tato vazba přerušena IL-33 unikl z buňky a způsoboval lokální zánět. Je tedy potřebné lépe pochopit jeho fungování a vliv při chronických zánětlivých onemocněních (Bessa et al. 2014).

3.3.2.5 Změny mikrobiomu při Ulcerózní kolitidě

Důležitým faktorem v patogenezi Ulcerózní kolitidy je střevní mikrobiom. Při porušení homeostázy dochází k přerůstání patogenních mikroorganismů ve střevním lumenu. Ty poté produkují enterotoxiny a tím zvyšují propustnost střevní sliznice. Poté napadají a poškozují

epitelové buňky vedoucí k narušení funkce bariéry. Vytváří se zánět, který zhošuje stav sliznice. Funkce střevní bariéry nadále klesá a mikrobiom se stále přeměňuje, což vede k dalšímu poškození a zhoršující se imunitní odpovědi (Gajendran et al. 2019).

Mikrobiální diverzita je u pacientů značně snížena. Oproti zdravým jedincům jde až o 25% ztrátu, převážně u kmenů *Firmicutes* a *Bacteroides*. Naproti tomu u rodu *Actinomyces* byl zaznamenán nárůst. Nejvýznamější bakterií u které dochází k poklesu je druh *Faecalibacterium prausnitzii*, jenž tvoří 6-8% zastoupení v mikrobiomu. Jedná se o jeden z hlavních producentů butyrátu ve střevě, díky čemuž působí protizánětlivě a má významný vliv na zdraví střev. Bylo prokázáno, že početnost korelovala s aktivitou onemocnění. Dalšími producenty butyrátu jejichž počty jsou značně omezeny jsou *Clostridium coccoides*, *C. leptum*., *Roseburia hominis* a *Eubacterium rectale*. Mezi druhy, které naopak vykazují zvýšené počty určitý vliv při patogenezi jsou *Listeria monocytogenes*, což je intracelulární patogen často přenášený na jiná místa, a *Candida albicans*. U druhu *Bacteroides fragilis* se předpokládá, že pomocí svých produktů, zvyšuje expresi protizánětlivého IL-10. Má však i svá negativa, jelikož dochází k občasnému poškození střevní tkáně. Invazivní a prozánětlivé druhy rodu *Fusobacterium* byly izolované a určeny jako možné patogeny. *C. difficile* se vyskytovala u pacientů léčených antibiotiky a pomocí vylučovaného toxinu poškozovala střevní sliznici. Infekce touto bakterií je u pacientů léčených imunosupresivou a antibiotiky poměrně častá a může způsobit i relaps nemoci (Zhang et al. 2017).

3.3.2.6 Léčba

Způsob léčby je odvozený ze závažnosti a rozsahu onemocnění. Hlavním cílem je navození a udržení remise, potlačení vedlejších systémových komplikací a zlepšení kvalitu života.

Léčba pacientů u indukční a udržovací terapie s nízkým rizikem kolektomie využívá orální a lokální mesazalinovou terapii. Dále se využívá orálních a topických steroidů, jako jsou budesonid a prednison. Při navození remise, jako udržovací terapie, se zůstává pouze u mesazalinové terapie a u kortikosteroidů dochází k postupnému snižování. Pokud pacient nereaguje na léčbu, přistupuje se na terapii steroidy v kombinaci buď s thiopuriny či biologickými látkami. Při udržovací terapii se ve většině případů pokračuje s lékem, který navodil zlepšení. Steroidy jsou postupně odstraněny. Pokud však pacient nereaguje na léčbu, přistupuje se ke zvýšení množství dávky, či změně léčiva na biologické látky. Princip zvýšení dávky je aplikován i pokud pacient přestal reagovat na anti-TNF léky (Abraham et al. 2017). Dalším způsobem je změna na Vedolizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka, která zabraňuje migraci leukocytů do zanícené střevní tkáně. Indukční a udržovací terapie u vysoce rizikových pacientů zahrnuje počáteční použití kortikosteroidů Infliximabu nebo Cyklosporinu. U úspěšně navozené remise pomocí kortikosteroidů se jako udržovací terapie volí léčba thiopuriny, anti-TNF protilátkami či vzájemná kombinace. Pokud kortikosteroidy neprokazují zlepšení je zvolen v první řadě Infliximab. Při udržování remise by se v této terapii pokračovalo. Jestli léčba Infliximabem selže, je doporučeno provedení kolektomie. U té se buď odstraní část nebo celé tlusté střevo. Poslední možná terapie, je pomocí Cyklosporinu, u kterého po navození remise musí dojít ke změně terapie pomocí thiopurinů, Vedolizumabu či anti-TNF protilátek. Při neúspěchu léčby Cyklosporinem se přistupuje ke

kolektomii. K chirurgickému zákroku se rovnou přistupuje, pokud pacient trpí toxickým megakolonem, perforací tlustého střeva či těžkým kolorektálním krvácením (Dassopoulos et al. 2015).

3.3.3 Vliv probiotik při léčbě Ulcerózní kolitidy

Lze předpokládat, že probiotika díky vylučování protizánětlivých faktorů mohou potlačovat růst patogenních mikroorganismů a tím zlepšovat funkci střevní slizniční bariéry a imunitního systému. Dalšími mechanismy v ochraně bariéry jsou konkurenční boje o adhezni místa a živiny, podpora imunitní tolerance střevní sliznice a interference se zánětlivou odpovědí. U léčby Ulcerózní kolitidy mohou být prospěšné tím, že snižují hladinu prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α a IL-1 a zároveň zvyšují protizánětlivý faktor IL-10, čímž se zlepšují symptomy (Sireswar et al. 2019). Studie u pacientů s Ulcerózní kolitidou ve věku 12 až 16 let ukázala, že při léčbě probiotiky byla snížena míra recidivy po dobu 1 roku oproti kontrolní skupině (Sarowska et al. 2013). Přidání *Lactobacillus reuteri* při léčbě mesazalinem vedlo ke snížení zánětu rektální sliznice. Přidáním *Saccharomyces boulardii* k terapii mesazalinem bylo podpořeno vyvolání klinické remise u pacientů s mírnou až středně závažnou kolitidou. Orální podání *F. prausnitzii* pomáhá navodit remisi (Siaw & Hart 2013). Avšak některé výsledky dokázaly, že probiotika ovlivňují střevní peristaltiku a dochází k průjmům, zvýšené frekvenci stolice i aktivity onemocnění. Některé studie zkoumaly účinnost probiotického doplňku VSL3, jenž obsahuje koncentrované množství probiotických bakterií kmenů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Streptococcus*, v kombinaci s balsalazidem a mesalazinem. Po 8týdenní terapii mírně až středně aktivní Ulcerózní kolitidy byla vyvolána remise pomocí kombinace VSL3 a balsalazid daleko účinnější, než samotně podávaný balsalazid či mesalazin (Tursi et al. 2004). Bibiloni et al. (2005) zkoumali míru aktivity a bezpečnost u navození remise pomocí VSL3. Po 6týdenní terapii došlo k remisi u 53 % pacientů, u 24 % pacientů byla zaznamenána odezva, u 9 % nebyla zaznamenána žádná odezva a u dalších 9 % došlo ke zhoršení stavu. Nebyly uváděny žádné klinické nežádoucí účinky související s VSL3. Jiným zkoumaným přípravkem byl BIO-THREE, jenž obsahuje *S. faecalis*, *C. butyricum* a *B. mesentericus*, při léčbě mírně až střední kolitidy, pokud pacient nereagoval na konvenční terapii. Po 4týdenní terapii nastala remise u 45 % pacientů a u 40 % nedošlo k žádné odpovědi (Tsuda et al. 2007). Jako probiotikum se využívá i nepatogenní druh *E. coli* Nissle 1917, který zabraňuje kolonizaci patogenních bakterií a snižuje poškození sliznice. Byla zkoumána účinnost *E coli* při udržovací terapii. V průběhu 12 měsíců byla pacientům podávána tato bakterie jednou denně. Druhá skupina pacientů dostávala tři dávky mesalazinu denně. Ve skupině s *E coli* byl výskyt relapsu zaznamenán u 36,4 % pacientů oproti 33,9 % pacientům užívající mesalazin (Rembacken et al. 1999).

3.3.4 Role probiotik při léčbě Crohnovy choroby

Při zkoumání vlivu probiotik je málo důkazů, jež objasňují pozitivní výsledky probiotické terapie. Zvláště dobře prostudovaný druh využívaný při léčbě je *L. rhamnosus GG*. Ten však nevykazuje účinek při navození remise. Prantera et al. (2002) provedli pokus, kdy pacienti po chirurgickém zákroku dostávali k preventivní léčbě *L. rhamnosus GG*, další pak pouze placebo po dobu 52 týdnů. Po uplynuté době došli k závěru, že vyšší procento pacientů trpělo recidivou,

pokud dostávali *L. rhamnosus* GG. I z dalších studií vyplývá, že tento druh není účinný při udržovací terapii ani při doplňkové léčbě. Výnamný účinek vykazuje spojení probiotik a prebiotik. Ve studii 10 pacientů kterým byla podávána kombinace probiotik (*L. casei* B. *longum*) a psyllia, se ukázala možnost využívat vysoké dávky synbiotik při léčbě aktivní Crohnovy choroby. Na léčbu reagovalo 6 pacientů, u jednoho došlo pouze k částečné odpovědi a u tří nebyla zaregistrována (Fujimori et al. 2007). V jiné studii bylo pozorována efektivita synbiotika *B. longum* a Synergy 1 u aktivní choroby. Oproti placebo po 6 měsících došlo ke značnému zlepšení. Chermesh et al. (2007) použili Synbiotic 2000, které se skládá ze 4 probiotik a 4 prebiotik. Pozorován nebyl žádný významný rozdíl v hodnotě klinického relapsu. Bylo uváděno, že je léčba neúčinná v důsledku špatně zvolených kombinací probiotik a prebiotik, malým počtem subjektů a nedostatečným dávkováním. Po neúspěších pozorovaných při léčbě pomocí probiotik došlo k přesměrování zaměření na geneticky modifikované probiotické organismy. Probiotika druhé generace dokáží produkovat protizánětlivé proteiny. Pro zvýšení účinků byly vybrány druhy, které příznivě ovlivňují slizniční imunitu. Del Carmen et al. (2014) geneticky upravili druh *S. thermophilus*, který nesl plazmidem kódované katalázy a superoxidodismutázy. Při pokusech na myších bylo pozorováno snížené poškození a změněný profil produkce protizánětlivých cytokinů. Geneticky upravený *L. lactis* vylučoval IL-10 a u myši způsoboval významné ochranné účinky spojené s permeabilitou a imunitní aktivací. Navzdory pozitivním výsledkům na zvířecích modelech je na místě opatrnost, jelikož jsou stále ve stádiu vývoje. Zobrazují však alternativní přístupy a budoucí trendy v léčbě IBD. Důležité je vyřešit otázku bezpečnosti a biologické izolace, protože horizontální přenos genů mezi členy mikrobioty je zprostředkováván podmínkami v lidském GIT. To může vést k náhodným mutacím, netěsným expresím či přirozené dostupnosti esenciálních metabolitů. Proto je nutné důkladné vědecké prozkoumání před uvedením do klinické praxe (Sireswar et al. 2019).

Transplantace fekální mikrobioty (FMT) je proces kdy se od zdravého dárce vezme vzorek stolice, jenž se upraví na homogenní roztok a je aplikován do GIT pacienta. Podstatou je rekonstrukce střevní mikrobioty a zlepšení onemocnění díky normalizaci abnormální imunitní odpovědi, zvýšení neurotransmitterové aktivity a energetického metabolismu. Dále má vliv na propustnost střevní sliznice a její mikrobiální osídlení. Podporuje imunitní odpověď k vyvolání syntézy IgA, IgG a IgM, snižuje hodnotu pH a zvyšuje adhezi bakterií. Hlavním úkolem je však léčba poruch imunitního systému inhibicí sekrece prozánětlivých cytokinů a podporou diferenciací Th1 buněk, adhezi leukocytů a faktorů stimulujících imunitu. Díky produkci butyrátu zlepšuje propustnost střevní bariéry. Butyrát slouží jako zdroj energie pro epitelové buňky (Shen et al. 2018). FMT je velmi úspěšná při léčbě infekcí *C. difficile*. Jako terapie slouží i u Ulcerózní kolitidy, avšak vykazuje nekonzistentní účinnost. Klinické studie prokázaly rozdíly v účinnosti závislé na typu onemocnění, způsobu a intenzitě dávkování a dárcích (Moayyedi et al. 2015). Dle nedávné meta-analýzy se ukázalo, že klinická remise nastala u 30,4 % pacientů léčených pomocí FMT. Nebyly zjištěny rozdíly v počtu transplantací ani místem aplikace. I když míra remise Ulcerózní kolitidy nebyla ideální, docházelo ke zlepšení kvality života. Bakteriální diverzita se po FMT zvýšila a druhové složení bylo velmi podobné jako u dárce. Postupem času se však složení mikrobiomu vrátí do stavu před transplantací. Je proto potřeba prozkoumat ideální počet transplantací a interval mezi nimi (Sun et al. 2016).

4 Závěr

Prvním velkým úkolem je úplné pochopení patogeneze zánětlivých střevních onemocnění a role střevní mikrobioty. Už teď je ale známo, že má důležitý vliv na funkci střevní bariéry a intenzitu imunitní odpovědi. V důsledku změněného životního stylu dochází ke značným změnám v diverzitě střevního mikrobiomu a narůstání patogenních mikroorganismů. Po narušení homeostázy dochází u geneticky vnímavých jedinců k nadměrné imunitní odpovědi a tvorbě chronického zánětu. IBD jsou spojeny i s celou řadou extraintestinálních projevů.

V akutních případech dochází i k chirurgickým zákrokům, ať už to je částečná či úplná resekce určité části GIT.

U probiotik, jelikož vykazují určitý potenciál pro budoucí terapeutické využití, je nutné porozumět mechanismům prospěšného účinku. Jelikož z dostupných studií vyplývá, že probiotika mají zanedbatelný vliv při léčbě IBD pomocí zkoumaných bakteriálních druhů, je nutné provést další studie s novými druhy. Nové strategie spočívají v kombinaci probiotik s prebiotiky, jež vykazují zvýšení účinků při léčbě IBD. Další terapeutickou možností je transplantace fekální mikrobioty, u které bylo zjištěno, že ovlivňuje složení mikrobiomu a má tak pozitivní vliv. Na druhou stranu, tyto změny jsou pouze dočasné a účinek není také značně velký u IBD. Je proto třeba dalšího zkoumání při různých variantách a frekvencích transplantace.

6 Literatura

- Abraham BP, Ahmed T, Ali T. 2017. Inflammatory bowel disease: Pathophysiology and current therapeutic approaches. *Handbook of Experimental Pharmacology* **239**:115–146. Springer New York LLC. Available from https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2016_122 (accessed July 15, 2020).
- Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. 2018, August 1. Anti-TNF therapy in Crohn's disease. MDPI AG. Available from www.mdpi.com/journal/ijms (accessed July 8, 2020).
- Alzoghbi MA. 2013, October 21. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. Baishideng Publishing Group Inc. Available from [/pmc/articles/PMC3801366/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3801366/?report=abstract) (accessed July 16, 2020).
- Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. 2014. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* **20**:1165–1179. Baishideng Publishing Group Inc.
- Azzouz LL, Sharma S. 2018. Physiology, Large Intestine. Page StatPearls. StatPearls Publishing. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939634> (accessed March 24, 2020).
- Balmus I, Ciobica A, Trifan A, Stanciu C. 2016, January 1. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. Medknow Publications. Available from [/pmc/articles/PMC4763525/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4763525/?report=abstract) (accessed July 13, 2020).
- Bamias G, Cominelli F. 2015. Role of type 2 immunity in intestinal inflammation. Lippincott Williams and Wilkins. Available from [/pmc/articles/PMC4668267/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4668267/?report=abstract) (accessed July 15, 2020).
- Benjamin JL, Sumpter R, Levine B, Hooper L V. 2013. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host and Microbe* **13**:723–734. Cell Press.
- Bessa J, Meyer CA, de Vera Mudry MC, Schlicht S, Smith SH, Iglesias A, Cote-Sierra J. 2014. Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation. *Journal of Autoimmunity* **55**:33–41. Academic Press. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24786898/> (accessed July 15, 2020).
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. 2006. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* **441**:235–238. Nature. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648838/> (accessed July 13, 2020).
- Bokulich NA et al. 2016. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine* **8**:343ra82. American Association for the Advancement of Science. Available from www.ScienceTranslationalMedicine.org (accessed July 16, 2020).
- Bouzig D, Gargouri B, Mansour R, Amouri A, Tahri N, Lassoued S, Masmoudi H. 2013. Oxidative stress markers in intestinal mucosa of Tunisian inflammatory bowel disease patients. *Saudi Journal of Gastroenterology* **19**:131–135. Saudi J Gastroenterol. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680711/> (accessed July 13, 2020).
- Calderón-Gómez E et al. 2016. Commensal-Specific CD4+ Cells From Patients With Crohn's Disease Have a T-Helper 17 Inflammatory Profile. *Gastroenterology* **151**:489-500.e3. W.B. Saunders. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267052/> (accessed July 12, 2020).
- Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. 2014. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Experimental Biology and Medicine*

239:1524–1530. SAGE Publications Inc.

- Cătănă CS, Neagoie IB, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. 2015. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* **21**:5823–5830. WJG Press. Available from [/pmc/articles/PMC4438016/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4438016/?report=abstract) (accessed July 14, 2020).
- Chande N, Tsoulis DJ, Macdonald JK. 2013, April 30. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. John Wiley and Sons Ltd. Available from www.cochranelibrary.com (accessed July 3, 2020).
- Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. 2017. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* **66**:1414 LP – 1427. Available from <http://gut.bmj.com/content/66/8/1414.abstract>.
- Chaudhry SR, Peterson DC. 2019. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Stomach. Page StatPearls. StatPearls Publishing. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29493959> (accessed February 24, 2020).
- Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D, Gelber M, Halpern Z, Bengmark S, Eliakim R. 2007. Failure of Synbiotic 2000 to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* **52**:385–389.
- Chew SY, Cheah YK, Seow HF, Sandai D, Than LTL. 2015. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *Journal of Applied Microbiology* **118**:1180–1190. Blackwell Publishing Ltd. Available from <http://doi.wiley.com/10.1111/jam.12772> (accessed July 9, 2020).
- Collins JT, Bhimji SS. 2018. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. Page StatPearls. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083773> (accessed March 6, 2020).
- Colombel JF et al. 2010. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* **362**:1383–1395. Massachusetts Medical Society. Available from <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0904492> (accessed July 8, 2020).
- Crittenden RG, Martinez NR, Playne MJ. 2003. Synthesis and utilisation of folate by yoghurt starter cultures and probiotic bacteria. *International Journal of Food Microbiology* **80**:217–222. Elsevier.
- Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. 2014, July 28. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. WJG Press. Available from [/pmc/articles/PMC4110577/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4110577/?report=abstract) (accessed July 15, 2020).
- Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. 2015. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* **149**:238–245. W.B. Saunders. Available from <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.036> (accessed July 15, 2020).
- De Keersmaecker SCJ, Verhoeven TLA, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. 2006. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiology Letters* **259**:89–96. Oxford Academic. Available from <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6968.2006.00250.x> (accessed July 9, 2020).
- del Carmen S, de LeBlanc A de M, Martin R, Chain F, Langella P, Bermúdez-Humarán LG, LeBlanc JG. 2014. Genetically engineered immunomodulatory Streptococcus thermophilus strains producing antioxidant enzymes exhibit enhanced anti-inflammatory activities. *Applied and Environmental Microbiology* **80**:869–877. American Society for Microbiology. Available from <http://aem.asm.org/> (accessed July 15, 2020).
- Dobson A, Cotter PD, Paul Ross R, Hill C. 2012, January 1. Bacteriocin production: A

- probiotic trait? American Society for Microbiology. Available from <http://aem.asm.org/> (accessed July 10, 2020).
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**:11971–11975. National Academy of Sciences.
- Duranti S, Turroni F, Lugli GA, Milani C, Viappiani A, Mangifesta M, Gioiosa L, Palanza P, van Sinderen D, Ventura M. 2014. Genomic characterization and transcriptional studies of the starch-utilizing strain *Bifidobacterium adolescentis* 22L. *Applied and Environmental Microbiology* **80**:6080–6090. American Society for Microbiology. Available from <http://pfam.sanger.ac.uk/> (accessed July 9, 2020).
- Dušek L, Ngo O, Májek O, Mužík J, Kubát J, Blaha M, Jarkovský J, Lukáš M. 2019. Part 2 – Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the Czech population: Available data sources, prevalence of treated patients and overall mortality. *Gastroenterologie a Hepatologie* **73**:163–166. Galen s.r.o.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. 2005. Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **308**:1635–1638. American Association for the Advancement of Science.
- Fanning S, Hall LJ, van Sinderen D. 2012. *Bifidobacterium breve* UCC2003 surface exopolysaccharide production is a beneficial trait mediating commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Gut Microbes* **3**:420–425. Landes Bioscience. Available from <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/gmic.20630> (accessed July 9, 2020).
- Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. 2013, March. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease.
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. 2014, November 1. *Ulcerative colitis: Epidemiology, diagnosis, and management*. Elsevier Ltd.
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. 2017, July 1. *Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management*. Elsevier Ltd.
- Franz CMAP, Huch M, Abriouel H, Holzapfel W, Gálvez A. 2011, December 2. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. Elsevier.
- Fujimori S, Tatsuguchi A, Gudis K, Kishida T, Mitsui K, Ehara A, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Sakamoto C. 2007. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* **22**:1199–1204. Blackwell Publishing. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2006.04535.x> (accessed July 15, 2020).
- Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. 2019, December 1. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. Mosby Inc.
- George Kerry R, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin HS, Das G. 2018, July 1. Benefaction of probiotics for human health: A review. Elsevier Taiwan LLC.
- Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. 2014, January 1. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. Elsevier.
- Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. 2014. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* **7**:473–487. Dove Medical Press Ltd. Available from </pmc/articles/PMC4266241/?report=abstract> (accessed July 15, 2020).
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA,

- Fraser-Liggett CM, Nelson KE. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* **312**:1355–1359. American Association for the Advancement of Science.
- Hanchi H, Mottawea W, Sebei K, Hammami R. 2018, August 3. The genus *Enterococcus*: Between probiotic potential and safety concerns-an update. *Frontiers Media S.A.* Available from www.frontiersin.org (accessed July 10, 2020).
- Henriksen M, Vatn MH, Moum B. 2007. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow. *journals.lww.com*. Available from <https://www.researchgate.net/publication/6262938> (accessed July 14, 2020).
- Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. 2018. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. Pages 73–98 *Bugs as Drugs*. ASM Press, Washington, DC, USA. Available from <http://doi.wiley.com/10.1128/9781555819705.ch3> (accessed July 9, 2020).
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. 2012. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *American Journal of Gastroenterology* **107**:1399–1406. NIH Public Access. Available from [/pmc/articles/PMC3667663/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/) (accessed July 14, 2020).
- Hviid A, Svanström H, Frisch M. 2011. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* **60**:49–54. Available from <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2010.219683> (accessed May 9, 2020).
- Jung SA. 2012. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: What is the role of colonoscopy? *Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy*. Available from [/pmc/articles/PMC3429747/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/) (accessed July 16, 2020).
- Kahai P, lobo stany. 2019. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. *Page StatPearls*. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261962> (accessed March 10, 2020).
- Kamiński MM, Sauer SW, Klemke C-D, Süß D, Okun JG, Krammer PH, Gülow K. 2010. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Control T Cell Activation by Regulating IL-2 and IL-4 Expression: Mechanism of Ciprofloxacin-Mediated Immunosuppression. *The Journal of Immunology* **184**:4827–4841. The American Association of Immunologists.
- Kastl AJ, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. 2020, January 1. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. Elsevier Inc.
- Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. 2011. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* **106**:661–673. Nature Publishing Group.
- Kopylov U et al. 2016. Genetic Predictors of Benign Course of Ulcerative Colitis—A North American Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium Study. *Inflammatory Bowel Diseases* **22**:2311–2316. Lippincott Williams and Wilkins. Available from <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/22/10/2311-2316/4561684> (accessed July 14, 2020).
- Kumar V. 2014, January 1. *Innate lymphoid cells: New paradigm in immunology of inflammation*. Elsevier.
- Lahad A. 2015. Current therapy of pediatric Crohn’s disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* **6**:42. Baishideng Publishing Group Inc.
- LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. 2013, April 1. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Elsevier Current Trends*.

- Li N, Shi RH. 2018, January 7. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. Baishideng Publishing Group Co., Limited. Available from [/pmc/articles/PMC5757119/?report=abstract](#) (accessed July 12, 2020).
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. 2006. Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **4**:621–630. W.B. Saunders.
- Lim WC, Wang Y, Macdonald JK, Hanauer S. 2016, July 3. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. John Wiley and Sons Ltd. Available from [www.cochranelibrary.com](#) (accessed July 6, 2020).
- Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. 2018. Probiotics in Disease Prevention and Treatment. *Journal of Clinical Pharmacology* **58**:S164–S179. Blackwell Publishing Inc. Available from [/pmc/articles/PMC6656559/?report=abstract](#) (accessed July 9, 2020).
- Mahadevan V. 2014, November 1. Anatomy of the stomach. Elsevier Ltd.
- Mahadevan V. 2017, March 1. Anatomy of the caecum, appendix and colon. Elsevier Ltd.
- Mak WY, Hart AL, Ng SC. 2019, June 1. Crohn's disease. Elsevier Ltd.
- Matsushita M, Takakuwa H, Matsubayashi Y, Nishio A, Ikehara S, Okazaki K. 2005. Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology* **11**:4869–4874. WJG Press. Available from [/pmc/articles/PMC4398739/?report=abstract](#) (accessed July 14, 2020).
- Mazziotti S, Blandino A, Ascenti G, D'Angelo T. 2014. MR enterography. Page MR Enterography. Springer-Verlag Italia s.r.l., Milano. Available from <http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-5675-6> (accessed March 8, 2020).
- Miranda-Bautista J, Bañares R, Vaquero J. 2017. The Gastrointestinal System: Anatomy and Sources of Oxidative Stress. Pages 3–20 *Gastrointestinal Tissue: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Elsevier Inc.
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. 2018. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* **101**:56–63. Academic Press.
- Miyoshi J, Chang EB. 2017, January 1. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. Mosby Inc.
- Moayyedi P et al. 2015. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* **149**:102–109.e6. W.B. Saunders.
- Molodecky NA, Kaplan GG. 2010, May. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. Millenium Medical Publishing. Available from [/pmc/articles/PMC2886488/?report=abstract](#) (accessed July 11, 2020).
- Montagnani S, Di Meglio F. 2019. Microscopic Anatomy and Histology of Esophagus. Pages 11–17 *Revisiting Barrett's Esophagus*. Springer International Publishing, Cham. Available from http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-92093-1_2 (accessed March 3, 2020).
- Nagalingam NA, Lynch S V. 2012. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* **18**:968–984. Lippincott Williams and Wilkins. Available from <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/18/5/968-984/4608110> (accessed July 12, 2020).
- Ogobuiro I, Tuma F. 2019. Physiology, Gastrointestinal. Page StatPearls. StatPearls Publishing. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725788> (accessed March 22, 2020).
- Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. 2018. Human Breast Milk Bacteriome in Health and Disease. *Nutrients* **10**:1643. MDPI AG. Available from [- 33 -](http://www.mdpi.com/2072-</p>
</div>
<div data-bbox=)

- 6643/10/11/1643 (accessed June 4, 2020).
- Orel R, Trop TK. 2014, September 7. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. WJG Press. Available from [/pmc/articles/PMC4155344/?report=abstract](#) (accessed July 15, 2020).
- Pajecki D, Zilberstein B, dos Santos MAA, Ubriaco JA, Quintanilha AG, Cecconello I, Gama-Rodrigues J. 2002. Megaesophagus microbiota: A qualitative and quantitative analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **6**:723–729. Springer. Available from [https://link.springer.com/article/10.1016/S1091-255X\(02\)00028-8](https://link.springer.com/article/10.1016/S1091-255X(02)00028-8) (accessed July 13, 2020).
- Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F, Blaser MJ. 2004. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**:4250–4255. National Academy of Sciences.
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. 2019. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition* **10**:S49–S66. Available from <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. 2002. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: A randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* **51**:405–409. BMJ Publishing Group. Available from www.gutjnl.com (accessed July 15, 2020).
- Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Häsler R, Ott S, Baines JF, Schreiber S, Rosenstiel P. 2011. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut* **60**:1354–1362. BMJ Publishing Group. Available from <https://gut.bmj.com/content/60/10/1354> (accessed July 16, 2020).
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR. 1999. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* **354**:635–639. Elsevier Limited.
- Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. 2015. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. Available from <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000296.pub4> (accessed May 12, 2020).
- Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. 2020. Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers* **6**:22. Available from <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>.
- Saffrey MJ. 2014. Aging of the mammalian gastrointestinal tract: A complex organ system. Kluwer Academic Publishers.
- Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, Naganuma M, Ogata H, Kanai T, Hibi T. 2014. Endoscopic and Pathologic Changes of the Upper Gastrointestinal Tract in Crohn's Disease. *BioMed Research International* **2014**:610767. Hindawi Publishing Corporation. Available from <https://doi.org/10.1155/2014/610767>.
- Sands BE et al. 2004. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* **350**:876–885. Massachusetts Medical Society . Available from <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa030815> (accessed July 8, 2020).
- Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Iłow B, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmiecik A. 2013. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wrocław Medical University* **22**:759–766. Poland.
- Schwarzer M et al. 2016. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* **351**:854–857. American Association for the Advancement of Science. Available from <http://science.sciencemag.org/> (accessed July 9, 2020).

- Scribano ML, Prantera C. 2013. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* **19**:648–653. Baishideng Publishing Group Inc.
- Seksik P. 2010. [Gut microbiota and IBD]. *Gastroenterologie clinique et biologique* **34 Suppl 1**:S44-51. France.
- Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. 2008. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- And MAP kinase-dependent mechanism. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* **294**:1060–1069. American Physiological Society. Available from <http://www.ajpgi.org> (accessed July 9, 2020).
- Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY. 2018, January 7. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. Baishideng Publishing Group Co., Limited. Available from [/pmc/articles/PMC5757125/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC5757125/?report=abstract) (accessed July 15, 2020).
- Siaw YH, Hart A. 2013. Commentary: is *Faecalibacterium prausnitzii* a potential treatment for maintaining remission in ulcerative colitis? *Alimentary pharmacology & therapeutics* **38**:551. England.
- Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H, Chermesh I, Ben Avraham S, Boaz M, Levine A. 2017. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* **11**:1205–1212. Available from <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx071>.
- Sireswar S, Ghosh I, Dey G. 2019, September 1. First and second generation probiotic therapeutics for Inflammatory Bowel Disease. Elsevier B.V.
- Smith JG, Nemerow GR. 2008. Mechanism of Adenovirus Neutralization by Human α -Defensins. *Cell Host and Microbe* **3**:11–19. Cell Press.
- Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. 2015. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases* **16**:58–66. Blackwell Publishing. Available from <http://doi.wiley.com/10.1111/1751-2980.12216> (accessed June 2, 2020).
- Sun D et al. 2016. Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* **95**. Lippincott Williams and Wilkins. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281075/> (accessed July 15, 2020).
- Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ. 2009. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases* **15**:17–24. Oxford Academic. Available from <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/15/1/17-24/4643397> (accessed June 2, 2020).
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. 2017, April 29. Crohn's disease. Lancet Publishing Group.
- Treuting PM, Arends MJ, Dintzis SM. 2018a. Upper Gastrointestinal Tract. Pages 191–211 *Comparative Anatomy and Histology*. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029008000117> (accessed February 24, 2020).
- Treuting PM, Arends MJ, Dintzis SM. 2018b. Lower Gastrointestinal Tract. Pages 213–228 *Comparative Anatomy and Histology*. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029008000129> (accessed February 21, 2020).

- Tsuda Y, Yoshimatsu Y, Aoki H, Nakamura K, Irie M, Fukuda K, Hosoe N, Takada N, Shirai K, Suzuki Y. 2007. Clinical effectiveness of probiotics therapy (BIO-THREE) in patients with ulcerative colitis refractory to conventional therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **42**:1306–1311. Taylor & Francis. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365520701396091> (accessed July 15, 2020).
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. 2004. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Medical Science Monitor* **10**:PI126–PI131. International Scientific Information, Inc. Available from <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/11819> (accessed July 16, 2020).
- Uriot O, Denis S, Junjua M, Roussel Y, Dary-Mouro A, Blanquet-Diot S. 2017, October 1. *Streptococcus thermophilus*: From yogurt starter to a new promising probiotic candidate? Elsevier Ltd.
- Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, Rogler G. 2014. Steroid Use in Crohn's Disease. *Drugs* **74**:313–324. Available from <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0183-y>.
- Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel J-F. 2008. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* **57**:549 LP – 558. Available from <http://gut.bmj.com/content/57/4/549.abstract>.
- Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. 2014. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* **20**:6–21. Baishideng Publishing Group Inc.
- Walter J, Ley R. 2011. The Human Gut Microbiome: Ecology and Recent Evolutionary Changes. *Annual Review of Microbiology* **65**:411–429. Annual Reviews.
- Waśko-Czopnik D, Paradowski L. 2012. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. Poland.
- Welcome MO. 2019. *Gastrointestinal physiology : development, principles and mechanisms of regulation*. : Springer.
- Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. 2012, December 12. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Medicine Ltd London, UK*. Available from <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fmb.12.113> (accessed July 10, 2020).
- Wescombe PA, Heng NCK, Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. 2009, September. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. Available from <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.09.61> (accessed July 10, 2020).
- Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. 2011, July 16. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. Available from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X11405250> (accessed July 8, 2020).
- Wilson R, Stevenson C. 2017. Anatomy and physiology of the stomach - Canadian Cancer Society. Pages 634–646 *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*. Elsevier Inc. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032340232300056X%0Ahttp://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/stomach/stomach-cancer/the-stomach/?region=on> (accessed March 6, 2020).
- Yang I, Nell S, Suerbaum S. 2013, September 1. *Survival in hostile territory: The microbiota of the stomach*. Oxford Academic.
- Yatsunencko T et al. 2012, June 14. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature Publishing Group*.

- Zanotti I et al. 2015. Evidence for cholesterol-lowering activity by *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 through gut microbiota modulation. Article in *Applied Microbiology and Biotechnology* **99**:6813–6829. Springer Verlag. Available from <https://www.researchgate.net/publication/274902377> (accessed July 10, 2020).
- Zhang SL, Wang SN, Miao CY. 2017, November 28. Influence of microbiota on intestinal immune system in Ulcerative colitis and its intervention. *Frontiers Media S.A.* Available from www.frontiersin.org (accessed July 15, 2020).
- Zhang X et al. (n.d.). The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury.
- Zhang Z, Lv J, Pan L, Zhang Y. 2018, October 1. Roles and applications of probiotic *Lactobacillus* strains. Springer Verlag. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s00253-018-9217-9> (accessed July 9, 2020).
- Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. 2011. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **108**:4653–4658. National Academy of Sciences.
- Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. 2018, July 1. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nature Publishing Group.* Available from <https://www.nature.com/articles/s41575-018-0003-z> (accessed July 12, 2020).