

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Probiotika nové generace

Bakalářská práce

**Tereza Brousilová
Výživa a potraviny**

**Vedoucí práce: prof. Ing. Eva Vlková, Ph.D.
Konzultant: Ing. Kristýna Horváthová**

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Probiotika nové generace" jsem vypracovala 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 autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 20. 4. 2022

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala paní prof. Ing. Evě Vlkové PhD. za trpělivost, velmi cenné rady, odborné konzultace a čas, který mi po čas psaní této bakalářské práce věnovala. Další velké poděkování patří mé rodině a nejbližším přátelům za jejich poskytnutou podporu.

Probiotika nové generace

Souhrn

Probiotika jsou živé nepatogenní mikroorganismy, které se konzumují za účelem zlepšení střevní mikrobiální rovnováhy. Jsou součástí fermentovaných potravin, doplňků stravy anebo jsou to samostatná léčiva. Probiotické výrobky často obsahují kvasinky, laktobacily a bifidobakterie. Tyto mikroorganismy mají často obecné nespecifické účinky, jako je například tvorba kyselin, ustálení narušené střevní mikrobioty a konkurenční vyloučení patogenů. Tradiční probiotika často nejsou typickou součástí trávicího traktu a nejsou schopna trávicí trakt trvale kolonizovat. Mikroorganismy, které byly izolovány z trávicího traktu a svým působením specificky ovlivňují konkrétní patologický jev nebo fyziologický stav, jsou nazývány jako probiotika nové generace.

Cílem této práce bylo sestavit literární rešerši z nejnovějších vědeckých studií týkajících se probiotik nové generace. Zvláštní pozornost jsem zaměřila na popis specifických mechanismů účinku těchto mikroorganismů na lidské zdraví. Zajímala jsem se o specifické účinky různých kmenů bifidobakterií, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium butyricum*, *Bacteroides* spp., *Parabacteroides goldsteinii*, *Christensenella minuta*, *Streptococcus dentisani*, *Lactobacillus paraplantum* a *Flavonifractor plautii*. Například bifidobakterie jsou již dlouho používány jako tradiční probiotika, najdeme však mezi nimi i kmeny s konkrétními specifickými účinky. Jedním z příkladů je kmen *Bifidobacterium longum* APC1472, který je schopen přispět ke snížení tělesné hmotnosti a ke snížení tukových zásob u obézních myší. U *Christensenella minuta* DSM 22607 bylo zjištěno, že má silnou protizánětlivou aktivitu a dokáže tak chránit střevní epitel proti jeho porušení. Kmen *Lactobacillus paraplantum* PS128 dokázal zmírnit symptomy deprese, úroveň únavy a zlepšit kvalitu spánku během fáze hlubokého spánku. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 se používá jako probiotikum při průjmech po antibiotické léčbě, ale bylo zjištěno, že tento kmen je také schopen spolu s antidepresivy zlepšit úzkostné stavy u pacientů trpících velkou depresivní poruchou. Probiotika lze užívat i jako podpůrnou terapii při alergiích, atopických ekzémech, průjmech a také zánětlivých střevních onemocněních. V těchto případech by však skladba probiotika měla být regulována, protože některé probiotické kmeny mohou svou aktivitou (jde zejména o schopnost degradovat mucin, hlen chránící střevní sliznici) působit negativně, a to zejména v akutních fázích onemocnění, proto je na místě konzultace s ošetřujícím lékařem.

Probiotika nové generace zahrnují mnoho kmenů, které mají různé specifické účinky a mohou pomoci léčit obezitu, ulcerózní kolitidu, Crohnovu chorobu, chronické deprese, Alzheimerovu chorobu, rakovinu mléčné žlázy a další. Nicméně je zapotřebí dalších studií, které objasní přesné mechanismy účinku probiotik nové generace. Nezbytné je rovněž provedení klinických testů a splnění legislativních požadavků, aby bylo možné probiotika nové generace používat jako léčiva.

Klíčová slova: probiotika; specifické účinky; mechanismus; zdraví; individuální probiotika.

New Generation Probiotics

Summary

Probiotics are live, non-pathogenic microorganisms that are consumed to improve gut microbial balance. They are part of fermented foods, dietary supplements, or medicines. Probiotic products often contain yeast, lactobacilli and bifidobacteria. These microorganisms often have general non-specific effects such as acid production, stabilization of disturbed gut microbiota and competitive exclusion of pathogens. Traditional probiotics are often not a natural part of the gastrointestinal microbiota and are not able to colonise the gastrointestinal tract. Microorganisms that have been isolated from the gastrointestinal tract and have a specific effect on a particular pathological phenomenon or physiological condition are referred to as next-generation probiotics.

The aim of this thesis was to compile a literature search of recent scientific studies on new generation probiotics. Specific properties and mechanisms of action of different strains of bifidobacteria, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium butyricum*, *Bacteroides* spp., *Parabacteroides goldsteinii*, *Christensenella minuta*, *Streptococcus dentisani*, *Lactobacillus paraplatum* and *Flavonifractor plautii* were described. For example, bifidobacteria have long been used as traditional probiotics, but there are also strains with specific effects. One example is *Bifidobacterium longum* strain APC1472, which is able to contribute to weight loss and to reduce fat stores in obese mice. *Christensenella minuta* DSM 22607 has been found to have strong anti-inflammatory activity and is thus able to protect the intestinal epithelium against disruption. *Lactobacillus paraplatum* strain PS128 was able to alleviate symptoms of depression, fatigue levels and improve sleep quality during the deep sleep phase. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 has been used as a probiotic for diarrhea after antibiotic treatment, but this strain has also been found to be able to improve anxiety states in patients suffering from major depressive disorder along with antidepressants. Probiotics can also be used as a supportive therapy for allergies, atopic eczema, diarrhoea and also inflammatory bowel disease. However, in these cases, the composition of the probiotic should be regulated, because certain probiotic strains may have a negative effect due to their activity (in particular their ability to degrade mucin, the mucus that protects the intestinal mucosa), especially in the acute stages of the disease, so consultation with the doctor is advisable.

New generation probiotics include many strains that have a variety of specific effects and may help treat obesity, ulcerative colitis, Crohn's disease, chronic depression, Alzheimer's disease, mammary cancer and more. However, further studies are needed to elucidate the exact mechanisms of action of next-generation probiotics. Clinical trials and compliance with regulatory requirements are also necessary before next-generation probiotics could be used as medicines.

Keywords: probiotics; specific effects; mechanism; health; individual probiotics.

Obsah

1 Úvod	9
2 Cíl práce.....	10
3 Literární rešerše.....	11
3.1 Střevní mikrobiota	11
3.1.1 Složení střevní mikrobioty.....	12
3.1.2 Funkce střevní mikrobioty	12
3.2 Probiotika	14
3.2.1 Historie probiotik.....	14
3.2.2 Obecné vlastnosti probiotik	15
3.3 Probiotika nové generace	17
3.3.1 <i>Bifidobacterium</i> spp.....	19
3.3.2 <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	20
3.3.3 <i>Roseburia intestinalis</i>	21
3.3.4 <i>Eubacterium hallii</i>	21
3.3.5 <i>Akkermansia muciniphila</i>	21
3.3.6 <i>Clostridium butyricum</i>	22
3.3.7 <i>Bacteroides</i> spp.....	23
3.3.8 <i>Parabacteroides goldsteinii</i>	23
3.3.9 <i>Christensenella minuta</i>	24
3.3.10 <i>Streptococcus dentisani</i>	24
3.3.11 <i>Lactobacillus paraplantarum</i>	25
3.3.12 <i>Flavonifractor plautii</i>	25
3.4 Koncept probiotik na míru.....	25
3.5 Prebiotika.....	26
3.6 Synbiotika	27
3.7 Fekální bakterioterapie	27
4 Závěr	29
5 Seznam literatury	30

1 Úvod

Probiotika jsou živé nepatogenní mikroorganismy, které se podávají za účelem zlepšení mikrobiální rovnováhy, zejména v gastrointestinálním traktu (GIT). Probiotické výrobky často obsahují kvasinky *Saccharomyces boulardii* nebo bakterie, zejména rody *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, a jsou regulovány jako doplňky stravy, potravin (Williams 2010) nebo jako léčiva (Hoffman et al. 2008).

Lidská střevní mikrobiota je komplexní ekosystém, který hraje zásadní roli při udržování střevního a systémového zdraví (Satokari 2019). Neustále se rozšiřující znalosti o významu střevní mikrobioty pro lidské zdraví zvýšily zájem o používání nových bakterií jako probiotik (Saarela 2019). Bylo prokázáno, že probiotika přispívají ke snížení rizika vzniku trávicích poruch nebo zlepšují jejich průběh, jako je například průjem a některé zánětlivé střevní poruchy spojené s *Clostridium difficile*. Jsou účinná při léčbě akutních průjmů při léčbě antibiotiky. Dále bylo prokázáno, že zmírňují průběh alergických onemocnění, jako je atopická dermatitida (ekzém) či alergická rýma u kojenců. Kromě těchto všech účinků mohou být probiotika používána jako podpůrná terapie při léčbě různých, nejen metabolických poruch (Plaza-Diaz et al., 2019). Tato probiotika mají velmi specifické účinky na hostitele a jsou označována jako probiotika nové generace neboli probiotika příští generace (NGP z anglického názvu Next-Generation Probiotics). NGP jsou mikroorganismy, které byly izolovány z trávicího traktu a svým působením specificky ovlivňují konkrétní patologický jev (Hiippala et al. 2018).

2 Cíl práce

Cílem práce je vytvořit ucelený literární přehled o probioticích nové generace. Zvláštní pozornost bude zaměřena na popis specifických mechanismů účinku těchto mikroorganismů na lidské zdraví. Dalším cílem bude kriticky zhodnotit koncept tzv. probiotik na míru.

3 Literární rešerše

3.1 Střevní mikrobiota

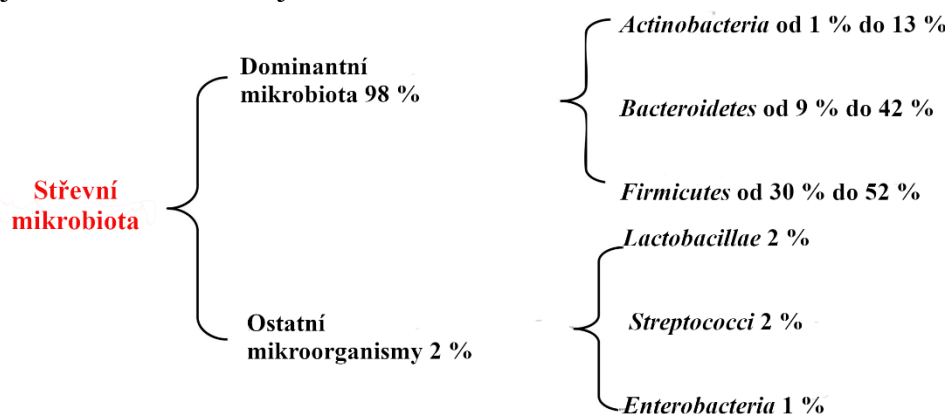
Odhaduje se, že se střevní mikrobiota skládá z přibližně 100 bilionů mikroorganismů, které zahrnují bakterie, kterých je více než 1 000 druhů, archea, viry, prvoky a houby (Sakkas et al. 2020). Tato mikrobiální komunita mezi sebou a svým hostitelem interaguje, což má vliv na fyziologii a zdraví hostitele (Riaz Rajoka et al. 2017). Složení střevní mikrobioty je u každého člověka jedinečné, a díky tomu ji lze přirovnat k otisku prstu. Lidská střevní mikrobiota se začíná utvářet během porodu, kdy začíná masivní kolonizace trávicího traktu mikroorganismy. Její vývoj je velmi intenzivní do věku tří let, kdy se začíná podobat dospělé mikrobiotě. Dále už je střevní mikrobiota poměrně stabilní, pokud nedojde k nějakému zásadnímu ovlivnění například častým užíváním antibiotik. Zastoupení jednotlivých mikroorganismů je významně ovlivněno stravovacími návyky hostitele. Utváření střevní mikrobioty během prvních tří let ovlivňuje například fakt, zda je dítě krmeno mateřským mlékem anebo umělou stravou. To, co si můžeme představit pod dospělou, zdravou střevní mikrobiotou, je soubor různorodých mikroorganismů, jež hostiteli napomáhají zajišťovat odolnost proti vnějším vlivům. Na složení střevní mikrobioty má vliv imunitní systém, genetika, strava, věk, etnicita, kulturní a životní návyky, geografické a enviromentální faktory, stres, obezita, konzumace probiotik a prebiotik, užívání antibiotik a metabolická onemocnění (Tuddenham & Sears 2015; Sakkas et al. 2020).

Ve chvíli, kdy přijímáme potravu, si z ní bere živiny nejen naše tělo, ale i naše střevní mikrobiota, což jí umožňuje přežití a zároveň produkci metabolitů, které pak následně ovlivňují i metabolismus a další fyziologické funkce hostitele. Nová metoda, která studuje metabolity mikrobů, nazývaná metabolomika, je využívána k identifikaci metabolitů v krvi a jiných bio tekutinách. Bylo zjištěno, že v krvi cirkuluje mnoho různých metabolitů, které produkují mikroby. Tyto metabolity ovlivňují fyziologii hostitele a pochopitelně mají vliv i na lidské zdraví (Kappel & Federici 2019).

V momentu, kdy však dojde k porušení rovnovážného stavu střevní mikrobioty, neboli k dysbióze, může dojít ke vzniku gastrointestinálních poruch, včetně průjemových onemocnění, ulcerózní kolitidy a dalších zánětlivých střevních onemocnění, diabetu mellitu 2. typu, obezity atd. (Grover et al. 2012).

3.1.1 Složení střevní mikrobioty

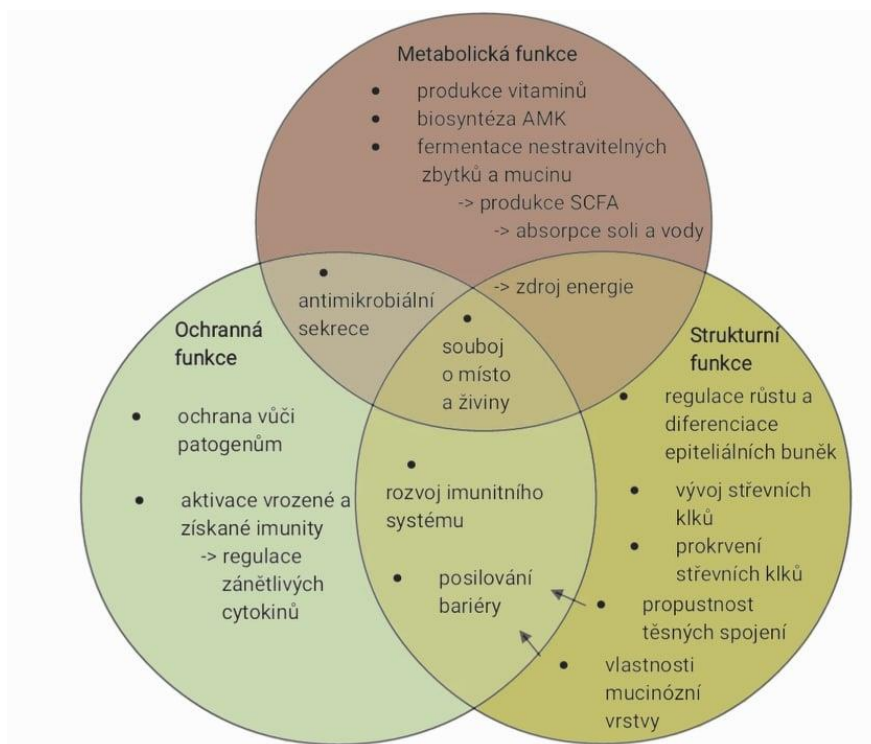
Střevní mikrobiota se skládá se z bakterií, archea, hub, prvoků a virů, jak již bylo zmíněno výše. Lidská střevní mikrobiota se dělí na aerobní a anaerobní mikrobiální společenství. Dominantní bakterie v lidském gastrointestinálním traktu (GIT) jsou rozděleny do tří řádů: řád *Bacteroides* (např. *Porphyromonas*, *Prevotella*), řád *Firmicutes* (např. *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacteria*) a řád *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*). Ostatní bakterie, jako *Lactobacilli*, *Streptococci* a *Escherichia coli*, se vyskytují v malém množství. Bylo zjištěno, že řády *Bacteroides* a *Firmicutes* jsou dominantní bakteriální populace v GITu viz Obr. 1 (Riaz Rajoka et al. 2017). Nicméně je důležité si uvědomit, že složení lidské střevní mikrobioty je u každého člověka jedinečné.



Obrázek 1: Složení střevní mikrobioty (Riaz Rajoka et al. 2017)

3.1.2 Funkce střevní mikrobioty

Funkce střevní mikrobioty lze rozdělit na tři základní oblasti a to metabolickou, ochrannou a strukturní. Mezi metabolické funkce se řadí produkce vitaminů, biosyntéza aminokyselin (AMK), fermentace nestravitelných zbytků a mucinu, se kterou souvisí produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), které jsou zdrojem energie pro hostitele, ale zároveň mají antimikrobiální aktivitu. O těchto kyselinách je pojednáno níže. Do strukturní funkce se řadí regulace růstu a diferenciaci epitelálních buněk, vývoj střevních klků a jejich prokrvení, propustnost těsných spojů a vlastnosti hlenové vrstvy. Mezi poslední funkci, ochrannou, patří antimikrobiální sekrece, odolnost vůči kolonizaci patogeny, stimulace vrozené a získané imunity, se kterou souvisí regulace zánětlivých cytokinů, rozvoj imunitního systému a posilování střevní bariéry (Prakash et al. 2011). Důležité je si uvědomit, že jednotlivé funkce se mohou mezi sebou prolínat, viz Obr. 2. Další funkcí střevní mikrobioty je podpora detoxikace. V játrech jsou vytvářeny toxické metabolity, které jsou žlučí odvedeny do střev, kde jsou pak neutralizovány střevními bakteriemi. Nedávné studie prokázaly přímé propojení střevní mikrobioty, trávicího systému, nervového systému a mozku. Toto propojení má přímý vliv hned na několik funkcí: (i) regulaci chuti, (ii) změnu nálad, (iii) vznik depresí. Jak již bylo zmíněno střevní mikrobiota zajišťuje biosyntézu vitaminů, konkrétně vitaminu K, B₁₂ (kobalamin), B₃ (niacin) a B₆ (pyridoxin). Dále zajišťuje biosyntézu steroidních hormonů a neurotransmiterů (Lynch & Pedersen 2016).



Obrázek 2: Funkce střevní mikrobioty (Prakash et al. 2011)

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem jsou primární metabolity střevní mikrobioty, které slouží jako zdroj energie pro další bakterie a významně ovlivňují svého hostitele. SCFA vznikají při fermentaci nestravitelných sacharidů v tlustém a slepém střevě (Sakkas et al. 2020). Data z posledních let ukázaly, že SCFA hrají klíčovou roli při prevenci a léčbě metabolických poruch, střevních poruch a některých typů rakoviny. Klinické studie prokázaly, že podávání SCFA pozitivně ovlivnilo léčbu ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby a průjmu souvisejícího s podáváním antibiotik (Besten et al. 2013).

Acetát je nejjednodušší SCFA, která je produkována ve střevě převážně anaerobními mikroorganismy. Bylo zjištěno, že acetát hraje důležitou roli při zmírňování zánětu, který způsobila *Escherichia coli* O157:H7, a při ochraně před patogenními mikroorganismy (Fukuda et al. 2011). Další SCFA je butyrát, který by se dal považovat za jednu z nejdůležitějších SCFA, která je produkována jako metabolit střevními bakteriemi. Butyrát funguje jako hlavní zdroj energie pro kolonocyty (buňky epitelu sliznice tlustého střeva), ovlivňuje jejich růst a diferenciaci a hraje důležitou roli při udržování homeostázy tlustého střeva. Má také různé fyziologické účinky, jako například ovlivnění slizniční imunity nebo střevní bariérové funkce. Bylo prokázáno, že butyrát hraje důležitou roli při modulaci imunitních a zánětlivých reakcí, zajišťuje snížení oxidačního stresu, inhibuje karcinogenezi a v neposlední řadě může podporovat pocit sytosti (Fu et al. 2018; Hamer et al. 2008). Lidé s metabolickými a zánětlivými onemocněními mají často ve střevě nižší hladiny bakterií produkujících butyrát. Kasahara a kol. (2018) ve své studii na myším modelu zjistili, že podávání butyrátu snižuje endotoxémii (přítomnost toxinů v krvi) a rozvoj aterosklerózy. Jejich výsledky dále ilustrují, jaký vliv má strava a střevní mikrobiota na kardiovaskulární onemocnění. Výsledky ukázaly, že při úmyslném zvýšení počtu bakterií produkujících butyrát

ve střevech mohou tyto bakterie poskytnout ochranu proti ateroskleróze. Týká se to například bakterií *Roseburia intestinalis* nebo *Faecalibacterium prausnitzii*.

3.2 Probiotika

Probiotika jsou živé mono či směsné kultury mikroorganismů, které, pokud jsou podávány v dostatečném množství, poskytují zdravotní přínos hostiteli (Hill et al. 2014). Probiotika zlepšují rovnováhu složení střevní mikrobioty svými specifickými účinky (Isolauri et al. 2004). Jedná se tedy o přesně definované mikroorganismy, které jsou přidávány do potravin nebo potravinových doplňků (Binda et al. 2020). Probiotika mohou být také součástí léčiv a sloužit tak k léčbě nebo prevenci chorobných stavů, k udržení zdraví a ke snížení rizika budoucího onemocnění (Hoffman et al. 2008). Je důležité si uvědomit, že probiotické výhody spojené s jedním druhem nebo kmenem nemusí nutně platit i pro ostatní. Probiotika se skládají z kvasinek *Saccharomyces boulardii* a bakterií mléčného kvašení jako je *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*. Tyto rody probiotik nejsou typickou součástí střevní mikrobioty, ale jsou to mikroorganismy, které najdeme převážně ve fermentovaných výrobcích (Williams 2010). Je několik kritérií, která musí být splněna, aby mikroorganismy mohly být označeny jako probiotika. Probiotické kmeny musejí být (i) charakterizovány na kmenovou úroveň, (ii) musí být bezpečné pro použití, pro které jsou zamýšleny, (iii) bezpečnost musí být ověřena alespoň jednou pozitivní klinickou zkouškou na lidech provedenou podle obecně uznávaných vědeckých standardů a (iv) musí zůstat živé v daném produktu po celou dobu jeho trvanlivosti (Binda et al. 2020).

3.2.1 Historie probiotik

Již dlouho před tím, než lidé vůbec věděli, co to probiotika jsou, byly v hojné míře konzumovány fermentované výrobky, jako je pivo, chléb, víno, kefir, kumis a sýr. Fermentace tenkrát nesloužila jako prostředek ke konzumaci prospěšných bakterií, ale byl to způsob uchování potravin na delší dobu. Tento způsob konzervace je využíván i v dnešní době s tím rozdílem, že dnes se již ví, že prostřednictvím fermentovaných potravin do těla dostáváme prospěšné bakterie (Zhang et al. 1999).

Slovo probiotikum doslova znamená pro život. Tento pojem poprvé zavedl německý vědec Werner Kollath již v roce 1953, aby tak označil účinné látky, které jsou nezbytné pro zdravý vývoj. V roce 1965 tento termín použili Lilly a Stillwell v jiném kontextu, a to k produkci látek vylučovaných jedním organismem, které stimulují růst druhého organismu. Probiotika přesněji definoval v roce 1992 Fuller, který řekl, že probiotika jsou živý mikrobiální doplněk krmiva, který příznivě ovlivňuje hostitelské zvíře a zlepšuje tím jeho střevní mikrobiální rovnováhu.

V historii probiotik byly velmi důležité průkopnické studie budoucího nositele Nobelovy ceny Ilji Metchnikoffa. Metchnikoff byl ruský vědec, který pracoval v Pasteurově institutu v Paříži. Louis Pasteur identifikoval mikroorganismy zodpovědné za proces fermentace, zatímco Metchnikoff se nejprve pokusil zjistit možný účinek těchto mikroorganismů na lidské zdraví. Metchnikoff zkoumal dlouhověkost bulharských venkovanů, která by mohla mít

spojitost s pravidelnou konzumací fermentovaných mléčných výrobků, jako je jogurt. Zjistil, že nepravděpodobnější příčinou jejich dlouhověkosti je *Lactobacillus bulgaricus*, který je součástí výše zmíněného jogurtu. Později uvedl hypotézu, že laktobacily mohou působit proti hnilobným účinkům GIT (McFarland 2015).

3.2.2 Obecné vlastnosti probiotik

Použití probiotik je přirozený způsob, jak obnovit zdravou střevní rovnováhu (Langella et al. 2019). Probiotika užíváme buď preventivně, anebo za účelem zlepšení střevní rovnováhy po jejím narušení. Narušení střevní rovnováhy nastává nejčastěji po antibiotické léčbě, při průjmu nebo zácpě, při plísňovém onemocnění pokožky, úst, pohlavních orgánů, v případě výskytu ekzému, v případě oslabeného imunitního systému, při alergiích a intolerancích, při zánětlivých a autoimunitních onemocněních střev, při špatné funkci jater, slinivky a žlučníku, při diabetu nebo také během těhotenství a kojení (Sanders et al., 2018). Probiotika jsou obecně považována za bezpečná a tělo je dobře snáší. Měla by se ale používat s opatrností u pacientů, kteří jsou velmi nemocní nebo mají poškozený imunitní systém, protože se u nich můžou objevit vzácné systémové infekce (Williams 2010).

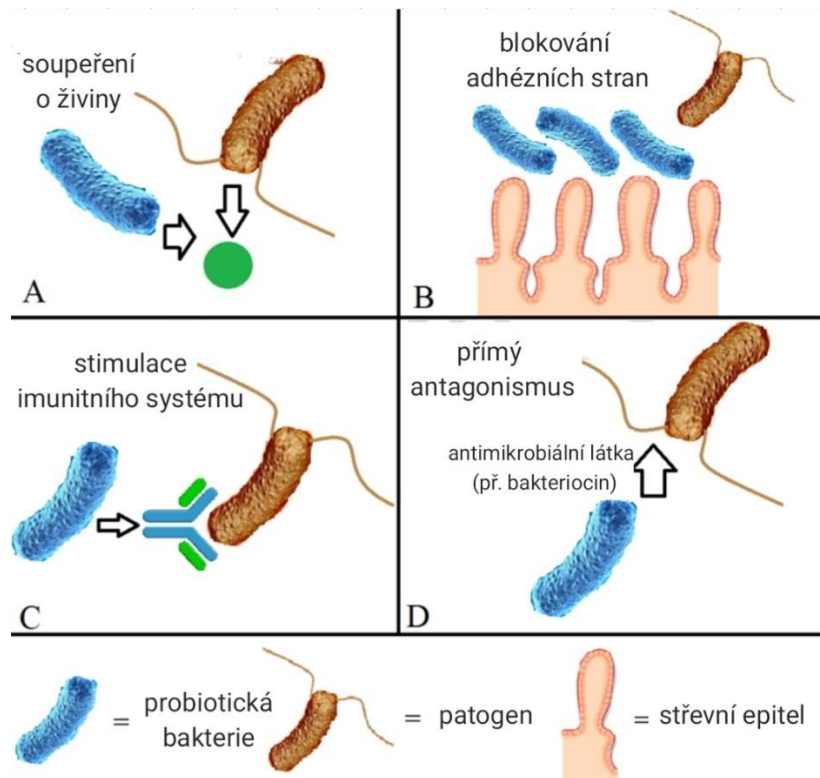


Obrázek 3: Rozdělení probiotických vlastností podle četnosti výskytu (Hill et al. 2014)

Probiotické vlastnosti jsou kmenově specifické a lze je rozdělit podle výskytu viz Obr. 3. Jedním ze základních účinků je tvorba kyselin a mastných kyselin s krátkým řetězcem, o jejichž účinku je pojednáno výše. Hlavní vlastností probiotik je vliv na vývoj střevní mikrobioty tak, aby byla ve správné rovnováze s patogeny, které také osidlují lidský GIT. Nejde jen o správnou rovnováhu, ale také o obnovu narušené střevní mikrobioty například po již zmíněné antibiotické léčbě. Další funkcí, která výrazně souvisí se správnou rovnováhou, je

schopnost probiotik působit proti aktivitě střevních patogenů, které se do GIT mohou dostat prostřednictvím kontaminovaných potravin nebo jednoduše z vnějšího prostředí. Probiotika mohou účinně inhibovat rozvoj patogenních bakterií. Některé probiotické mikroorganismy jsou přirozenými producenty vitaminů skupiny B, patří sem *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium adolescentis* a *Bifidobacterium pseudocatenulatum*. Probiotika také zvyšují účinnost imunitního systému, zlepšují vstřebávání vitaminů a některých minerálních látek. Probiotika díky své schopnosti vytvářet společné shluky mohou vytvářet ochranný epitel, který brání patogenům kolonizovat GIT. Probiotické organismy podporují enzymatickou aktivitu tím, že mohou produkovat některé enzymy, jako je esteráza, lipáza a koenzymy A, Q, NAD a NADP. Některé další produkty jejich metabolismu mohou vykazovat antibiotické, protirakovinné a imunosupresivní vlastnosti. Jiné probiotické mikroorganismy, jako například *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* mohou zase produkovat tzv. dekonjugované žlučové kyseliny, které mají silnější antibakteriální účinek než žlučové soli hostitele (Markowiak & Ślizewska 2017). V poslední řadě zde máme vzácně se vyskytující kmenově-specifické účinky probiotik. Patří sem probiotika s neurologickými, imunologickými a endokrinologickými účinky a probiotika, která produkují specifické bioaktivní látky (Hill et al. 2014). V posledních letech je věnována velká pozornost probiotikům, která mají vliv na neurologická onemocnění. V souvislosti s nimi je popisována tzv. osa mikrobiota-střevo-mozek. Jedná se o obousměrnou komunikaci mezi centrálním nervovým systémem a střevem (Umbrello & Esposito 2016). Imunologické účinky byly objeveny u kmenů *Lactobacillus paraplantarum* 11-1 a *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11. Tyto kmeny mají například schopnost aktivovat vrozenou imunitu viz níže. Endokrinologické účinky pak nalezneme například u *Christensenella minuta* DSM 33407 nebo u *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11. Oba tyto kmeny mají vliv na hladinu glukózy v krvi.

Nicméně všechny bakterie, které jsou označené za probiotika, by měly být schopné přilnout na střevní epitel hostitele, měly by mít antagonistické účinky proti patogenním mikroorganismům viz Obr. 4 a měly by celkově pozitivně ovlivňovat zdraví hostitele (Hill et al. 2014).



Obrázek 4: Mechanismus fungování probiotik
 (https://www.wikiskripta.eu/w/Probiotika,_prebiotika,_synbiotika)

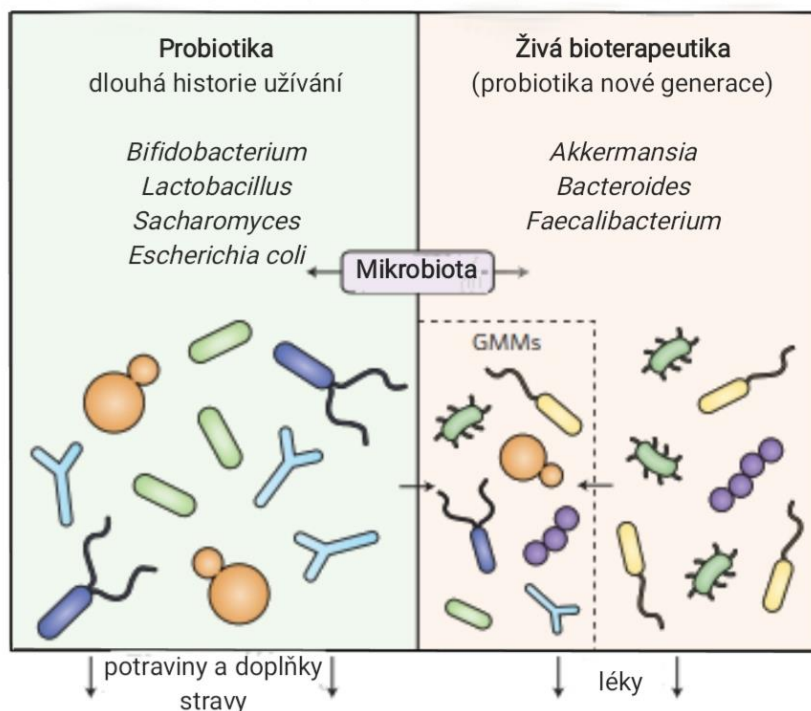
3.3 Probiotika nové generace

Probiotika, která jsou běžně dostupná na trhu, jsou získávána z poměrně úzkého spektra organismů. S rozvíjejícími se znalostmi o složení a funkcích střevní mikrobioty a možnostmi pokročilých technologií používaných pro jejich výzkum, se rozvíjí potenciál využívání nových probiotických kmenů se specifickými vlastnostmi, které jsou nazývány jako probiotika nové generace. Na rozdíl od klasických probiotik, která známe jako doplňky stravy nebo jako součást fermentovaných a funkčních potravin majících často obecné nesespecifické účinky (O'Toole et al. 2017), byly u těchto mikroorganismů popsány kmenově velmi specifické účinky na hostitele (Plaza-Diaz et al. 2019). Tyto mikroorganismy jsou také označovány jako probiotika příští generace nebo mohou být řazeny mezi bioterapeutika. Jsou to mikroorganismy, které byly izolovány z trávicího traktu, mají tedy zvýšenou schopnost trávicí trakt kolonizovat, a svým působením specificky ovlivňovat konkrétní patologický jev nebo fyziologický stav. Tyto mikroorganismy by mohly být prodávány jako léčiva (doplňková nebo podpůrná léčba), protože se nezaměřují na podporu zdravé střevní mikrobioty jako klasická probiotika, ale ovlivňují konkrétní fyziologické funkce (O'Toole et al. 2017; Satokari 2019). Základní rozdíly mezi klasickými probiotiky a probiotiky nové generace naznačuje Obr. 5.

Mezi tyto mikroorganismy patří bifidobakterie, které jsou již dlouho používány jako klasická probiotika, ale mohou to být i nové, zatím nepopsané kmeny. Dále sem patří *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* a *Eubacterium hallii*, které metabolizují dietární vláknina a jako hlavní producenti mastných kyselin s krátkým řetězcem poskytují energetické zdroje pro enterocyty (buňky tlustého střeva) a ve střevě mají protizánětlivé účinky. Dalším zástupcem je bakterie *Akkermansia muciniphila*, která příznivě působí

při metabolických onemocněních a posiluje bariérovou funkci GIT. Nedávno byly objeveny účinky druhů *Bacteroides*, které by měly produkovat imunomodulační molekuly, konkrétně druh *Bacteroides fragilis* vykazuje protinádorové a protizánětlivé účinky. *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella copri*, *Christensenella minuta* a *Parabacteroides goldsteinii* ovlivňují inzulinovou rezistenci a mohou tak působit proti obezitě (Hiippala et al. 2018). Můžeme sem také zařadit například již dlouho známý druh *Lactobacillus paraplantarum*, který je schopen aktivovat vrozenou imunitu a zlepšit uzdravování po infekci patogenem *Pseudomonas aeruginosa* (Nishida et al. 2017). Zhao a kol. (2017) popisují *Clostridium butyricum* jako dalšího potenciálního kandidáta na NGP. Z jejich studie na brojlerech vyplývá, že by druh *Clostridium butyricum* mohl být vhodnou alternativou jako prevence před infekcí *Salmonella enteritidis*. V další studii bylo zjištěno, že druh *Streptococcus dentisani* by mohl sloužit jako perorální probiotikum proti zubnímu kazu (López-López et al. 2017). V jedné z dalších studií, provedené na myším modelu, byla popsána schopnost bakterie *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* zlepšit u myších novorozenců odolnost vůči patogenu *Streptococcus pneumoniae*, který způsobuje pneumokokovou meningitidu (Kanmani et al. 2017). Podle nové studie by probiotika nové generace mohla mít svůj potenciál i v léčbě, dnes často velmi vyskytovaného onemocnění SARS CoV-2 (Gautier et al. 2021).

Uvedené mikroorganismy mohou být zařazeny do skupiny tzv. živých bioterapeutických produktů (LBP z anglického názvu Live Biotherapeutic Products). Definice LBP, kterou vytvořil Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, zní: „LBP jsou definovány jako biologické produkty, které: (1) obsahují živé organismy jako jsou bakterie; (2) jsou použitelné pro prevenci, léčbu nebo vyléčení nemocného člověka; (3) nejsou vakcínou“ (O’Toole et al. 2017). Nejdůležitějším rodům a druhům bakterií, které mají specifické účinky a mohly by být používány jako probiotika nové generace, se věnují následující kapitoly.



Obrázek 5: Rozdíly mezi probiotiky a probiotiky nové generace (O’Toole et al. 2017)

3.3.1 *Bifidobacterium* spp.

Rod *Bifidobacterium* patří do kmene *Actinobacterie* (Biavati & Mattarelli 2015) a obsahuje kolem 100 uznaných druhů. Tento rod byl původně izolován z trávicího traktu lidí nebo zvířat (savců a včel). Několik dalších druhů bylo původně izolováno z dalších zdrojů, jako je mléko nebo odpadní voda (Bottacini et al. 2017). Bifidobakterie jsou hlavní bakteriální skupinou ve stolici kojenců, kteří se narodili vaginální cestou a jsou krmeni mateřským mlékem (Bunesova et al. 2018). Studie ukázaly, že bifidobakterie mají schopnost degradovat oligosacharidy a z nich produkovat acetát a laktát, čímž způsobí rozvoj jiných mikroorganismů a tím i jejich metabolitů. Jde například o podporu produkce butyrátu u *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes caccae* a *Roseburia intestinalis*. Tento proces, kdy jeden mikroorganismus podporuje svými metabolity růst jiných mikroorganismů, se nazývá cross feeding. Podrobné znalosti o metabolických schopnostech a cross feedingu by mohly otevřít možnost pracovat se složením střevní mikrobioty požadovaným směrem, a to pomocí správně nastavené konzumace vlákniny (Hiippala et al. 2018).

Schellekens a kol. (2021) zkoumali na myším modelu schopnost kmene *Bifidobacterium longum* APC1472 zmírnit patologické stavy související s obezitou, kterou vyvolala dieta s vysokým obsahem tuků. Zjistili, že kmen *B. longum* APC1472 přispěl ke snížení tělesné hmotnosti, ke snížení tukových zásob a ke zvýšené toleranci myši na glukózu. Po těchto zjištěních se pokusili zjistit účinky kmene *B. longum* APC1472 na lidského obézního jedince. Po dobu dvanácti týdnů podávali obézním jedincům kmen *B. longum* APC1472 a zaměřili se na změnu jejich tělesné hmotnosti, na změnu obvodu pasu a boků a na biomarkery spojené s obezitou, jako je například hladina glukózy v krvi. Po uplynutí dvanácti týdnů však nedošlo k žádným výrazným změnám. Bonfrate a kol. (2020) ve své studii použili jiný kmen *B. longum*, konkrétně BB36, spolu s kmenem *Lactobacillus rhamnosus* HN 001 a vitamínem B₆, a analyzovali jejich vliv na jedince se syndromem dráždivého tračníku (IBS), který často doprovází zácpa nebo průjem. Výsledky jejich studie byly jednoznačné. Kmen *B. longum* BB36, spolu s kmenem *Lactobacillus rhamnosus* HN 001 a vitamínem B₆, zmírnily symptomy a závažnost onemocnění. Dále byly tyto kmeny spolu s vitamínem B₆ schopny zlepšit průchod tráveniny střevem v případě pacientů se zácpou. U pacientů s průjmem obnovily propustnost střevní stěny a zlepšily vstřebatelnost látek přes střevní stěnu. Na závěr přispěly k ustálení rovnováhy střevní mikrobioty.

V jiné studii byl přidáno do mléka kmen *Bifidobacterium infantis* 35624. Toto mléko spolu s chemoterapeutickým lékem podávali myším s karcinomem mléčné žlázy a sledovali vliv *B. infantis* 35624 spolu s chemoterapeutickým lékem na vzniklé nádory. Zjistili, že myším nevznikají nové metastázy a již vzniklé nádory se nezvětšují. Jejich výsledky ukazují na vyšší protinádorové účinky chemoterapeutika podávaného společně s *B. infantis* 35624, než při podávání chemoterapeutika samotného (Akbaba et al. 2022).

Tian a kol. (2020) použili na myším modelu kmen *Bifidobacterium breve* CCFM1025, aby zjistili jeho vliv na chronické depresivní symptomy, které byly vyvolány stresem. Chronicky stresovaným samcům podávali *B. breve* CCFM1025 po dobu pěti týdnů. Po uplynutí této doby zjistili, že léčba pomocí *B. breve* CCFM1025 výrazně zmírnila symptomy deprese. Dále zjistili, že kmen *B. breve* CCFM1025 pomohl přeměnit pozměněnou střevní mikrobiotu zpět na původní „zdravou“ střevní mikrobiotu. Data z jejich studie jasně ukazují

na antidepresivní účinky *B. breve* CCFM1025. V další studii byl podáván pacientům se schizofrenií kmen *Bifidobacterium breve* A-1 po dobu čtyř týdnů a byl zkoumán jeho vliv na úzkostné a depresivní symptomy, které se u tohoto onemocnění vyskytují. Výsledky po čtyřech týdnech ukázaly jasné zlepšení zdravotního stavu pacientů. U pacientů po léčbě *B. breve* A-1 došlo k méně častému výskytu a také ke zmírnění úzkostných a depresivních stavů souvisejících se schizofrenií (Okubo et al. 2019). Kmen *B. breve* A-1 zkoumali ve své studii také Kobayashi a kol. (2017), ale na rozdíl od předchozí studie zkoumali jeho účinky na myších trpících Alzheimerovou chorobou. Po určité době zjistili, že kmen *B. breve* A-1 zmírňuje časté změny nálad, které jsou pro toto onemocnění typické, a zároveň se u nemocných myší zlepšila i paměť. Ve druhé fázi studie podávali nemocným myším usmrcené kmeny *B. breve* A-1 spolu acetátem. Ty měly ve výsledku velmi podobný účinek jako živé *B. breve* A-1. Po několika měsících provedli novou studii, tentokrát na starších lidech, ve které navázali na svoji výše zmíněnou studii. Účastníci studie trpěli poruchou paměti. Po dobu dvanácti týdnů jim podávali *B. breve* A-1. Po uplynutí této doby bylo zjištěno, že kmen *B. breve* A-1 sice nemá přímý vliv na dané onemocnění, ale dokáže zlepšit tzv. „okamžitou paměť“ (Kobayashi et al. 2019).

V jiné studii byl na myším modelu zkoumán probiotický kmen *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 a mechanismy jeho působení u ulcerózní kolitidy. Kmen *B. bifidum* ATCC byl podáván myším s ulcerózní kolitidou po dobu dvaceti sedmi dnů. Na konci tohoto období bylo zjištěno, že kmen *B. bifidum* ATCC zmenšuje rozsah zánětu, obnovuje vrstvu hlenu v tlustém střevě, částečně pomáhá k obnově střevní diverzity a zároveň funguje jako antioxidant (Din et al. 2020). Yang a kol. (2021) ve své studii hodnotili na myším modelu účinky *Bifidobacterium bifidum* FSDJN705 spolu s *Bifidobacterium breve* FHNFQ23M3 na infekci způsobenou enterotoxigenní *Escherichia coli*. Výsledky jejich studie ukázaly, že *B. bifidum* FSDJN705 spolu s *B. breve* FHNFQ23M3 dokážou zmírnit příznaky průjmu, který způsobila *E. coli*. Oba kmeny snížily množství vody ve stolici, obnovily strukturu klků ve střevě a snížily množství fekálních SCFA. Oba kmeny také významně napomohly k obnovení střevní mikrobioty.

3.3.2 *Faecalibacterium prausnitzii*

Faecalibacterium prausnitzii je anaerobní bakterie, která je jednou z nejhojnějších bakterií ve zdravé lidské mikrobiotě (Martín et al. 2017) a zároveň je nejdůležitější bakterií produkující butyrát v tlustém střevě lidí. *F. prausnitzii* je považována za biologický indikátor lidského zdraví, což znamená, že když dojde k jejímu poklesu v lidském střevě, dochází častěji ke vzniku zánětlivých onemocnění. V několika studiích bylo zjištěno, že dokud lidé trpí zánětlivými onemocněními střev nebo kolorektálním karcinomem, množství *F. prausnitzii* ve střevech klesá (Ferreira-Halder et al. 2017). Sledování množství *F. prausnitzii* by mohlo posloužit jako pomocný biologický indikátor při diagnostice onemocnění střev, tedy zejména zda se jedná o syndrom dráždivého tračníku (IBS) nebo o chronické střevní záněty (IBD), kam patří ulcerózní kolitida (UC) a Crohnova choroba (CD). Tento druh by také mohl být užitečným potenciálním biologickým indikátorem pro pomoc při rozlišování, zda se jedná o ulcerózní kolitidu nebo Crohnovu chorobu (Lopez-Siles et al. 2017). Další studie ukázala, že při rozeznávání IBD od IBS by se mohlo využít metody, která zjistí množství *F. prausnitzii* ve střevech. Přesný postup zatím není známý a je stále v procesu zkoumání. Podle studie je

při IBD množství *F. prausnitzii* nižší než u IBS. Když byla pozornost zaměřena na rozeznávání CD od UC, bylo zjištěno, že množství *F. prausnitzii* ve střevech je u CD nižší než u UD (Lopez- Siles et al. 2014).

3.3.3 *Roseburia intestinalis*

Roseburia intestinalis je grampozitivní anaerobní bakterie produkující butyrát, která byla poprvé izolována z lidských výkalů (Duncan et al. 2002). Druhy rodu *Roseburia* patří mezi nejhojnější bakterie lidského střeva produkující butyrát a představují až 5,0 % jeho celkové mikrobiální populace.

V jedné studii byla zkoumána stolice neléčených pacientů s CD. Ve stolici byl odhalen pokles v množství a rozmanitosti střevní mikrobioty včetně *R. intestinalis*. Kvůli tomuto zjištění, byl poté zkoumán vliv *R. intestinalis* na modelu myši kolitidy. Bylo zjištěno, že navýšení *R. intestinalis* sníží množství výskytu hned několika projevů zánětlivých střevních onemocnění: (i) syndrom krátkého střeva, (ii) poškození epitelu střevní sliznice, (iii) prostoupení slizničních lymfocytů. Studie došla k závěru, že bakterie *R. intestinalis* potlačuje patogenezí CD, tím že vylučuje protein flagelin, který vyvolá protizánětlivé reakce (Shen et al. 2018). O pár měsíců později tyto výsledky potvrdil i Luo a kol. (2019) ve své studii na myším modelu kolitidy.

3.3.4 *Eubacterium hallii*

Eubacterium hallii je grampozitivní anaerobní bakterie (Wade 2015), která má schopnost využívat glukózu a fermentační meziproducty, jako je laktát a acetát, které pak využije k tvorbě butyrátu a vodíku (Engels et al. 2016).

Udayappan a kol. (2016) zkoumali na myším modelu vliv *E. hallii* na inzulínovou rezistenci. Bakterie *E. hallii* byla podávána obézním a diabetickým myším. Navýšení *E. hallii* způsobilo zlepšení jejich citlivosti na inzulín a vedlo i ke zlepšení celkového stavu myši. Bunesova a kol. (2018) ve své studii prokázali, že když bifidobakteriím vybraných druhů poskytnou mucin, tak ty díky svým metabolitům způsobí zvýšenou tvorbu *E. hallii*. Výsledné metabolity *E. hallii* (acetát, butyrát, propionát a formiát) mají pozitivní vliv na hostitele a ostatní mikroby v lidském střevě. V jiné studii byl zkoumán vliv *E. hallii* na 2-amino-1-methyl-6-fenylimidazo(4,5-b) pyridin (PhIP). PhIP je nejhojněji se vyskytující aromatický amin, který se vyskytuje v dobře tepelně upraveném mase a který může přispívat k jeho karcinogenitě. Bylo zjištěno, že bakterie *E. hallii* je schopna přeměnit tento potenciálně karcinogenní amin na jeho nezávadnou formu a přispět tak k jeho detoxikaci v lidském tlustém střevě. *E. hallii* může také produkovat pseudovitamin B₁₂, který pak využijí jiné bakterie, například *Akkermansia muciniphila* (Fekry et al. 2016).

3.3.5 *Akkermansia muciniphila*

Akkermansia muciniphila je gramnegativní, anaerobní, mucin degradující bakterie (Ottman et al. 2017). Ačkoliv byla popisována jako přísně anaerobní bakterie. Bylo zjištěno, že je schopna tolerovat množství kyslíku v prostředí, anebo nízké hladiny kyslíku mohou stimulovat její růst. Typový kmen *A. muciniphila* MucT byl původně izolován ze zdravého

dospělého člověka pomocí média s obsahem žaludečního mucinu (Ouwerkerk et al. 2016). Bakterie *A. muciniphila* je schopna odbourávat mucin, což z ní u zdravého člověka dělá velmi užitečnou bakterii, díky které se neustále obnovuje mucinózní vrstva ve střevech. Problémem by tato bakterie mohla být u nemocného člověka, který trpí na nějaké onemocnění gastrointestinálního traktu. V tento moment pro něj nebude odbourávání mucinu prospěšné, protože obnovu mucinózní vrstvy má zpomalenou a střevní epitel by mohly snadněji narušit patogenní mikroorganismy. Mucin *A. muciniphila* štěpí a využívá ho jako zdroj energie a živin. Metabolity, jako je acetát, propionát a 1,2-propandiol, které *A. muciniphila* produkuje přispívají k podpoře růstu jiných mikroorganismů v trávicím traktu (Belzer et al. 2017). Dále bakterie *A. muciniphila* může využít pseudovitamin B₁₂, který je produkován jinými bakteriemi, například bakterií *E. halii*, aby mohla produkovat propionát. Jinak řečeno mezi bakteriemi probíhá již zmiňovaný cross feeding. Bakterie *A. muciniphila* také produkuje sulfatázy, díky nimž může být schopna využít síru ze sirovodíku k syntéze sirných aminokyselin a díky tomu omezit možnou toxicitu bakterií, které redukuje sulfáty (Ottman et al. 2017).

Bylo zjištěno, že u lidí trpících na různé nemoci se vyskytuje menší množství *A. muciniphila* (X. Zhang et al. 2013). Několik studií poskytlo slibné důkazy o pozitivním vlivu *A. muciniphila* na metabolické poruchy, jako je obezita a diabetes. (Ottman et al. 2017). V jedné studii byla izolována *A. muciniphila*. Zjistilo se, že přítomnost této bakterie nepřímou souvisí s tělesnou hmotností u hlodavců a lidí. V této studii bylo prokázáno, že množství *A. muciniphila* se snížilo u obézních a diabetických myši 2. typu a správná prebiotická výživa zase množství *A. muciniphila* vrátila do normálního stavu, což způsobilo zlepšení metabolických procesů. Kromě toho studie prokázala, že léčba prostřednictvím *A. muciniphila* napravila metabolické poruchy vyvolané dietou s vysokým obsahem tuků (Everard et al. 2013). Nedávno bylo také prokázáno, že bakterie chrání před aterosklerózou tím, že zmírňuje zánět vyvolaný metabolickou endotoxémií (přítomností toxinů v krvi) a přispívá k obnovení střevní bariéry (Li et al. 2016). První klinická studie naznačuje, že živá nebo pasterizovaná *A. muciniphila* je bezpečná bakterie pro použití u obézních lidí a je slibným kandidátem na probiotika nové generace (Plovier et al. 2016).

3.3.6 *Clostridium butyricum*

Clostridium butyricum je přísně anaerobní, grampozitivní sporotvorná bakterie produkující butyrát. *C. butyricum* je součástí komenzální střevní mikrobioty lidí i zvířat. Rod *Clostridium* má probiotické vlastnosti, avšak některé kmeny mohou být patogenní a mohou způsobovat například nekrotizující kolitidu u předčasně narozených dětí (Cassir et al. 2016; Saarela 2019).

Kmen *C. butyricum* MIYAIRI 588 se používá jako probiotikum při průjmech po antibiotické léčbě. Ve studii na potkanech bylo zjištěno, že tento kmen *C. butyricum* MIYAIRI 588 dokáže opravit porušené metabolické pochody, které jsou jednou z příčin vzniku nealkoholového ztučnění jater (Seo et al. 2013). V jiné studii zase Miyaoka a kol. (2018) zjistili, že kmen *C. butyricum* MIYAIRI 588 v kombinaci s antidepresivy dokáže významně zlepšit úzkostné stavy u pacientů trpících velkou depresivní poruchou, kteří nereagují na standardní léčbu. V dřívější studii bylo objeveno, že kmen *C. butyricum* MIYAIRI 588 dokáže inhibovat

toxin, který vytváří patogenní bakterie *Clostridium difficile*. Ta je zodpovědná za velkou část průjmu a kolitidy spojenou s antibiotickou léčbou (Woo et al. 2011).

U kmene *C. butyricum* AQQF01000149 byl zkoumán jeho ochranný mechanismus proti *Salmonella enteritidis* u skupiny brojlerů. Zjistilo se, že při perorálním podávání *C. butyricum* AQQF01000149 došlo po několika dnech ke zmenšení počtu životaschopných *Salmonella enteritidis*. Ze studie vyplývá, že kmen *C. butyricum* AQQF01000149 by mohl být podáván jako vhodná alternativa pro prevenci před infekcí způsobenou *Salmonella enteritidis* (Zhao et al. 2017).

3.3.7 *Bacteroides* spp.

Bacteroides spp. se ve vysokých počtech vyskytuje v trávicím traktu dospělých lidí. Jeden z nejhojnějších druhů je *Bacteroides fragilis* (Hiippala et al. 2018). *Bacteroides fragilis* je obligátní anaerobní gramnegativní tyčinka. Na svého hostitele může mít jak pozitivní, tak negativní účinky (Erturk-Hasdemir & Kasper 2018).

Dalším zástupcem NGP z rodu *Bacteroides* je *Bacteroides vulgatus*. Li a kol. (2021) během své studie na myším modelu kolitidy použili několik kmenů *Bacteroides vulgatus*. Pouze jediný kmen, konkrétně kmen *B. vulgatus* 7K1, byl schopný zmírnit příznaky kolitidy. V další studii byl zkoumán potencionální vliv kmene *B. vulgatus* ATCC 8482 na postmenopauzální osteoporózu. Bylo zjištěno, že kmen *B. vulgatus* ATCC 8482 snížil úbytek kostní hmoty a destrukci mikrostruktury v bederním obratli u myší po odstranění vaječníků. Toto zjištění naznačuje, že by kmen *B. vulgatus* ATCC 8482 mohl pomoci při léčbě postmenopauzální osteoporózy (Yuan et Shen 2021). Yoshida a kol. (2018) ve své studii zjistili, že u pacientů s onemocněním koronárních tepen se vyskytuje významně nižší množství *Bacteroides vulgatus* a *Bacteroides dorei*. Na myším modelu poté použili žaludeční sondu s živými *B. vulgatus* a *B. dorei*. Druhy *B. vulgatus* a *B. dorei* zeslabily tvorbu aterosklerózy u myší náchylných k této nemoci. Dále tyto kmeny výrazně snížily endotoxémii, což vedlo k účinnému potlačení protizánětlivé imunitní reakce. Jelikož ateroskleróza souvisí i se vznikem ischemické choroby, mohlo by sloužit použití druhů *B. vulgatus* a *B. dorei* jako prevence před vznikem tohoto závažného onemocnění.

3.3.8 *Parabacteroides goldsteinii*

Byl zkoumán vliv polysacharidů, které se nacházejí v mycelium *Hirsutella sinensis*, na množství *Parabacteroides goldsteinii* ve střevech. Bylo zjištěno, že polysacharidy mycelia *H. sinensis* podporují růst druhu *P. goldsteinii*, a tím zvyšují i jeho množství ve střevech. V další fázi studie byl zjišťován vliv kmene *P. goldsteinii* ATCC BAA-1180 na myším modelu obezity. Výsledky studie ukázaly, že kmen *P. goldsteinii* ATCC BAA-1180 pomohl ke zlepšení symptomů souvisejících s obezitou. Konkrétně tento kmen přispěl ke snížení hladiny zánětu, ke snížení inzulinové rezistence, ke zvýšení propustnosti střevní stěny a ke zvýšení termogeneze tukové tkáně. V kombinaci s polysacharidy mycelia *H. sinensis* by mohl být kmen *P. goldsteinii* ATCC BAA-1180 slibným synbiotikem k léčbě obezity a diabetu 2. typu (Wu et al. 2019). Lai a kol. (2022) zkoumali další kmen *P. goldsteinii* MTS01, konkrétně jeho účinky na chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) vyvolanou na myším modelu. CHOPN je globální onemocnění, které je charakterizováno narušením normálního dýchání. To,

že mikrobiota dýchacího traktu je spojena s CHOPN, se vědělo již dávno. V této studii bylo zjištěno, že existuje propojení této nemoci, střevní mikrobioty a plic, neboli tzv. osa CHOPN – střevní mikrobiota – plíce. Dále bylo prokázáno, že kmen *P. goldsteinii* MTS01 zlepšuje příznaky souvisejí s CHOPN, zmírňuje střevní zánět, zvyšuje buněčnou mitochondriální a ribozomální aktivitu v tlustém střevě a přispívá k inhibici zánětu plic.

3.3.9 *Christensenella minuta*

Christensenella minuta je gramnegativní striktně anaerobní bakterie, která žije v lidském střevě. *C. minuta* byla poprvé objevena skupinou vědců v roce 2011 (Morotomi et al. 2011). Ve studii byl zkoumán nový kmen *Christensella minuta* DSM 22607, který by mohl pomoci s léčbou chronických autoimunitních onemocnění, které postihují trávicí trakt. Zjistilo se, že ačkoliv je *C. minuta* DSM 22607 přísný anaerob, je také schopna tolerovat nízké hladiny kyslíku. Dále bylo objeveno, že kmen *C. minuta* DSM 22607 disponuje silnou protizánětlivou aktivitou a je schopen chránit střevní epitel proti jeho porušení. Na závěr bylo na dvou odlišných zvířecích modelech akutní kolitidy zjištěno, že kmen *C. minuta* DSM 22607 zabránil poškození střev, snížil projevy zánětu tlustého střeva a podpořil hojení střevní sliznice. Díky všem těmto účinkům má *C. minuta* DSM 22607 potenciální využití v bioterapiích (Kropp et al. 2021).

V jiné studii Mazier a kol. (2021) zkoumali další nový kmen *Christensella minuta*, konkrétně DSM 33407. Na modelu obézních myší, jejichž obezita byla vyvolaná dietou, zkoumali potenciál *C. minuta* DSM 33407 působit proti tomuto fyziologickému stavu. Zaměřili se na změny metabolismu lipidů v játrech, které kmen *C. minuta* DSM 33407 způsobil. Data naznačovala, že kmen *C. minuta* DSM 33407 dokázal chránit před obezitou a reguloval další mechanismy, jako je například hladina glykémie. Dále tento kmen reguloval metabolismus jaterních lipidů tím, že silně inhiboval *de novo* lipogenezi. Tento kmen byl dále schopen chránit střevní epitel proti jeho porušení jako *C. minuta* DSM 22607. Výsledky ukazují, že by kmen *C. minuta* DSM 33407 mohl být v budoucnu využíván pro podporu léčby obezity a metabolických poruch, které s ní souvisí. Ačkoliv má druh *C. minuta* mnoho pozitivních účinků na hostitele, bylo nedávno zjištěno, že by mohl mít i patogenní potenciál (Alonso et al. 2017).

3.3.10 *Streptococcus dentisani*

V roce 2013 byly skupinou vědců popsány dva nové bakteriální kmeny, *Streptococcus dentisani* 7746 a 7747. Jsou to grampozitivní aerobní bakterie, které byly izolovány ze zubního plaku jedinců, kteří neměli žádný zubní kaz (Camelo-Castillo et al. 2014; López- López et al. 2017). López-López a kol. (2017) ve své studii odhalili, že *Streptococcus dentisani* 7746 a 7747 se vyskytují v dutině ústní u 98 % zdravých jedinců bez zubního kazu. Jelikož jsou kmeny *S. dentisani* 7746 a 7747 schopny inhibovat růst hlavních orálních patogenů prostřednictvím produkce bakteriocinů a tlumit kyselá pH, které je hlavní příčinou tvorby zubního kazu, jedná se o bakterie vhodné pro použití v prevenci proti tomuto poškození zubů.

V další studii byl zjištěn podobný pozitivní účinek *S. dentisani* jako ve studii předchozí. Díky těmto zjištěním se došlo k závěru, že kmen *S. dentisani* 7746 je pomocí kompetitivních, adherentních a vytěšňovacích mechanismů schopen inhibovat růst a uchycení parodontálních patogenů, které způsobují parodontální onemocnění. Účinky *S. dentisani* 7746 je však zapotřebí ještě ověřit v klinických studiích (Esteban-Fernández et al. 2019).

3.3.11 *Lactobacillus paraplantarum*

Kmen *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 má protizánětlivé a imunosupresivní účinky (Nikolic et al. 2012). Byl zkoumán jeho potenciál zlepšit stav jater a ledvin u diabetických potkanů. Studie odhalila, že *L. paraplantarum* BGCG11 má zmírňující hypoglykemický účinek, který napomáhá zlepšit narušenou rovnováhu v poškozených játrech a ledvinách diabetických potkanů. Dále *L. paraplantarum* BGCG11 přispívá ke snížení fibrotických procesů. Tato zjištěná data dělají z *L. paraplantarum* BGCG11 potencionální terapeutické probiotikum, které by mohlo být využíváno při léčbě diabetu a dalších patologických stavů, které jsou spojeny s nerovnováhou metabolismu, zánětem a fibrózou (Mihailović et al. 2017). Nishida a kol. (2017) ve své studii izolovali kmen *Lactobacillus paraplantarum* 11-1 z nálevu rýžových otrub a z kimchi. U *L. paraplantarum* 11-1 objevili nejen jeho schopnost stimulovat vrozenou imunitu, ale i schopnost zabránit infekci patogenem *Pseudomonas aeruginosa*, který napadá pacienty s oslabenou imunitou a způsobuje u nich zápal plic. V další studii byla testována účinnost dvanácti kandidátních probiotických kmenů z rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* na chování a neuroendokrinní reakce myši s chronickým stresem. Zjistilo se, že kmeny *Lactobacillus paraplantarum* LP12407, *Lactobacillus paraplantarum* LP12418, *Lactobacillus paraplantarum* LP12151, *L. paracasei* Lpc-37 zabránily rozvoji úzkosti a deprese související se stresem (Stenman et al. 2020). V nedávné studii byla zaměřena pozornost na *Lactobacillus paraplantarum* PS128, byly zkoumány jeho účinky na depresivní symptomy a kvalitu spánku u osob s nespavostí. Po měsíci bylo zjištěno, že kmen *L. paraplantarum* PS128 zmírnil symptomy deprese, úroveň únavy a zlepšil kvalitu spánku během fáze hlubokého spánku. Tyto změny souvisely se změnou mozkových vln, což znovu dokazuje propojení střevní mikrobioty a mozku (Ho et al. 2021).

3.3.12 *Flavonifractor plautii*

Flavonifractor plautii je grampozitivní anaerobní bakterie izolovaná z lidských výkalů (Carrier et al. 2010). Bylo prokázáno, že *F. plautii* souvisí s metabolismem katechinů ve střevě. Katechiny patří do skupiny antioxidantů, které můžeme najít v zeleném nebo černém čaji (Ozidal et al. 2016). Přesná funkce *F. plautii* však zatím není známá. Byla provedena studie na myším modelu, ve které byl podáván myším zelený čaj. Po osmi dnech došlo ke zvýšení množství *F. plautii*. Dále byl pak myším s akutní kolitidou podáván konkrétní kmen *F. plautii* ATCC 29863, aby byly prozkoumány jeho fyziologické účinky na hostitele. Výsledky ukázaly, že kmen *F. plautii* ATCC 29863 dokázal snížit úroveň zánětu ve střevech (Mikami et al. 2021). Účinky stejného kmene byly sledovány u obézních myši. Bylo zjištěno, že kmen *F. plautii* ATCC 29863 zmírňuje zánětlivé reakce v tukové tkáni, které jsou častými komplikacemi u diabetu a hypertenze (Mikami et al. 2020). Tato zjištění dělají z *F. plautii* ATCC 29863 další potencionální kmen, který by se dal využít jako bioterapeutikum.

3.4 Koncept probiotik na míru

Jak již bylo zmíněno, složení střevní mikrobioty je u každého jedince individuální. To je podle odborníků jeden z mnoha důvodů, proč jsou někteří lidé více náchylní k různým onemocněním než jiní (Lozupone et al. 2012). Dále může také docházet z mnoha příčin

k narušení střevní rovnováhy. Střevní dysbióza pak může způsobovat různá onemocnění, jako je například: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, střevní infekce a obezita (Grover et al. 2012). Složení střevní mikrobioty lze ovlivnit nejen pomocí probiotik v podobě doplňků stravy a stravou samotnou, ale také pomocí tzv. individuálních probiotik nebo jinak řečeno probiotik na míru. Mechanismus tohoto konceptu je víceméně prostý. Po zaplacení programu pro přípravu individuálních probiotik dojde v domácím prostředí k odběru vzorku střevní mikrobioty speciálním setem. Vzorek je poté zaslán do laboratoře, kde je provedena analýza složení střevní mikrobioty. Po vyhodnocení analýzy je odborníky připravena speciální směs probiotik, která doplní údajně chybějící bakterie a je užívána většinou po dobu dvanácti měsíců, každé tři měsíce dochází k obnově složení. Po uplynutí této doby by mělo dojít k nárůstu chybějících bakterií (Ryšávka Petr 2017).

Firmy, které tuto službu nabízejí, používají k analýze střevní mikrobioty moderní sekvenční metody. Výsledky těchto metod však bývají velmi nedostatečné, protože dokáží zařadit bakterie pouze do vyšších taxonomických skupin a jejich přesnější zařazení neposkytují. Jak již bylo zmíněno výše, bakterie se rozdělují podle mechanismů, které se vyskytují buď téměř u všech bakterií nebo jsou druhově či kmenově specifické. Samotná analýza poskytuje informaci o složení střevní mikrobioty, nikoliv však o jejich funkcích. Absence jedné skupiny bakterií nemusí nutně znamenat i absenci funkce, kterou plní, protože tuto roli mohou zastávat jiné mikroorganismy střevní mikrobioty. Dle České mikrobiomové společnosti jsou probiotika pro člověka prospěšná, ale vždy je lepší hledat nějaké přirozené zdroje, které jsou součástí pestré stravy (Česká mikrobiomová společnost 2021).

3.5 Prebiotika

Pro správnou funkci střevní mikrobioty je důležitá konzumace prebiotik, ať už prostřednictvím pestré stravy anebo formou doplňků stravy. Prebiotika jsou nestravitelné složky potravy, které mají příznivý vliv na rozvoj pozitivních mikroorganismů, které kolonizují střevní mikrobiotu člověka, a mohou ovlivnit jeho zdraví. Aby nestravitelná složka potravy mohla být definována jako prebiotikum, musí projít v nezměněném stavu horní částí trávicí soustavy až do střev, kde je následně využita mikroorganismy, které mají pozitivní vliv na zdraví jedince. Někdy ovšem nemusí být působení prebiotik zcela selektivní. Prebiotické látky nalezneme hlavně v rostlinné stravě, a to nejčastěji v podobě oligosacharidů.

Oligosacharidy jsou chemické látky neboli polymery, které se skládají z 2 až 10 cukerných jednotek. Nejznámější a nejpoužívanější jsou fruktooligosacharidy (FOS), které jsou složeny z fruktózy, a galaktooligosacharidy (GOS), které obsahují galaktózoové jednotky. FOS se přirozeně nacházejí například v cibuli, česneku, banánech, rajčatech a průmyslově se vyrábějí štěpením inulinu, který se nachází v hlízách čekanky, topinambur a sladkých brambor. Inulin má rovněž prebiotické účinky, ale studie ukazují, že mikroorganismy umí lépe využít FOS než inulin. GOS se přirozeně vyskytují v malém množství v mléce a průmyslově se vyrábí z laktózy. Mezi GOS se mohou zařazovat i oligosacharidy rafinózoové řady, jejichž základem je trisacharid rafinóza. Na tyto oligosacharidy jsou bohaté především luštěniny a sója, proto jsou někdy nazývány také jako sójové oligosacharidy. Další oligosacharidy, které jsou považovány za prebiotika, jsou například rezistentní škrob, xylooligosacharidy, arabinooligosacharidy,

ale i synteticky vyráběné laktulóza, polydextróza, izomaltooligosacharidy a další (Pandey et al. 2015).

3.6 Synbiotika

Synbiotika představují kombinaci probiotik a prebiotik. Jde tedy o soubor mikroorganismů a specifických látek, které slouží jako výživa pro mikroorganismy, se kterými jsou kombinovány. Zároveň prebiotická složka ze synbiotik podporuje i mikroorganismy nacházející se v trávicím traktu. Existuje však i jiný typ synbiotik, kdy prebiotická složka nepodporuje probiotickou složku, ale podporuje až mikroorganismy v trávicím traktu. Jsou to tzv. komplementární synbiotika. Synbiotikum může být například jogurt s přidávkem fruktooligosacharidů nebo mléčná kojenecká náhrada, která obsahuje jak prebiotické látky, tak probiotické mikroorganismy (Pandey et al. 2015).

3.7 Fekální bakterioterapie

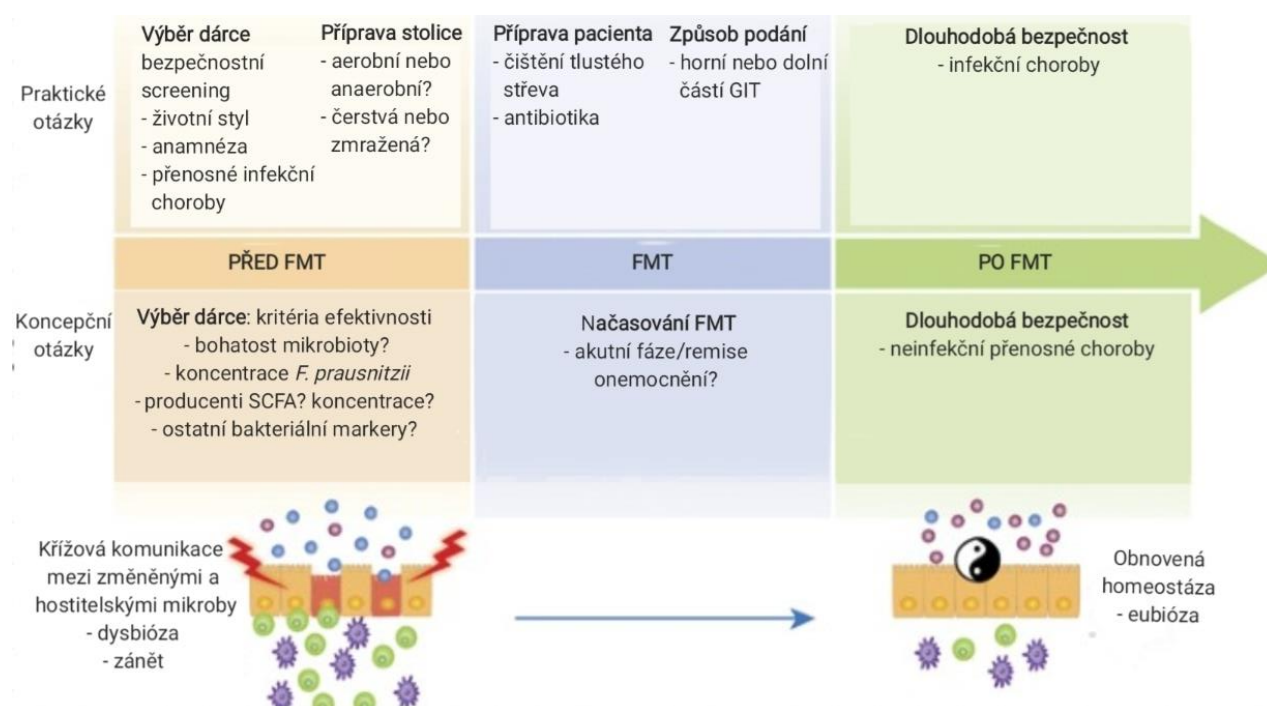
Fekální bakterioterapie nebo také transplantace fekální mikrobioty (FMT) je přenos stolice od zdravého a náležitě vyšetřeného člověka na člověka, který má určitým způsobem pozměněnou mikrobiotu tlustého střeva jinak nazývanou dysbióza. Dysbióza může vést k různým onemocněním, která již byla zmíněna výše. Tato metoda byla poprvé popsána čínským lékařem ve 4. století. Čínský lékař, podával perorálně výkaly pacientům, kteří měli otravu jídlem nebo těžké průjmy. Jasným výsledkem bylo zlepšení stavu těchto pacientů a záchrana jejich života (Zhang et al. 2012). Modernější popisy na lidech byly zdokumentovány v roce 1958 panem Eisemanem, který podával fekální klystýr 4 pacientům, u kterých později došlo ke zlepšení jejich zdravotního stavu. Dnes se fekální bakterioterapie běžně používá u pacientů, kteří trpí infekcí způsobenou patogenní bakterií *Clostridioides difficile*. FMT je u této infekce ověřenou a účinnou léčebnou metodou, která může zachránit život. U ostatních nemocí, jako je ulcerózní kolitida nebo syndrom dráždivého tračníku, je FMT v České republice možná pouze v rámci klinických studií na vybraných pracovištích.

Nejprve je důležité najít zdravého dárce se zdravou střevní mikrobiotou. Vhodným a zdravým dárcem bývají nejčastěji příbuzní či známý pacienta. Dárce musí být zcela zdravý a musí žít zdravým životním stylem. Tento jedinec pak musí absolvovat mnoho vyšetření. Na označení – „zdravý dárce“, dosáhnou pouhá 3 % lidí. Přesná definice zdravého dárce, respektive zdravé střevní mikrobioty, neexistuje a pravděpodobně ani nikdy existovat nebude, protože každý člověk má zcela jedinečnou mikrobiotu. Zpracovaná homogenizovaná stolice se poté aplikuje do střev, a to buď hluboko do tenkého střeva prostřednictvím sondy nebo endoskopu, nebo je možné ji podat do tlustého střeva nálevem nebo pomocí koloskopu. Další způsob podání je použití kapslí, které se polykají. Průběh fekální bakterioterapie naznačuje Obr. 6.

Cílem fekální bakterioterapie je přeměnit pozměněnou střevní mikrobiotu na mikrobiotu zdravou. Je to účinná léčebná metoda, která se používá ve chvílích, kdy organismus nereaguje na standartní léčbu dané nemoci. Bylo zjištěno, že po fekální bakterioterapii dochází k přeměně mikrobiální populace na populaci, která je velmi podobná dárcovské populaci (Vindigni & Surawicz 2017). Nejde však o zcela trvalou změnu střevní mikrobioty. Fekální

bakterioterapie je pouze způsob, jak pomoci pacientovi s dysbiózou střevní mikrobioty rychleji a efektivněji, než jak by se dělo při pouhém dlouhodobém užívání probiotik. Trvalejší změny střevní mikrobioty lze dosáhnout pouze při komplexní změně životního stylu se zařazením pohybu a s navýšením konzumace fermentovaných potravin (kimchi, kysaná zelenina, kefir, acidofilní mléko) a vlákniny z přirozených zdrojů. Je důležité si uvědomit, že se v žádném případě nejedná o druh probiotické léčby.

V současné době se v České republice, konkrétně ve Fakultní Thomayerově nemocnici, provádí experimentální léčba fekální bakterioterapií u pacientů se syndromem dráždivého tračníku, kterým trpí až 10 % populace. Syndrom dráždivého tračníku je spojen s bolestí břicha související s vyprazdňováním, velkými průjmy a častými střevními infekcemi. Ve spojitosti s tímto onemocněním se mohou vyskytovat i mimostřevní potíže (Canavan et al. 2014, Skálová Andrea 2021).



Obrázek 6: Průběh fekální bakterioterapie (<https://www.nature.com/articles/mi201667>)

4 Závěr

Neustále roste počet vědeckých studií popisujících specifické účinky potenciálně probiotických kmenů, které mají specifické účinky na lidské zdraví. Jako probiotika nové generace jsou nejčastěji popisovány kmeny druhů *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium halii*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium butyricum*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Christensenella minuta*, *Streptococcus dentisani*, *Streptococcus dentisani*, *Flavonifractor plautii* a několik druhů z rodu *Bifidobacterium* a *Bacteroides*. Mezi jejich specifické účinky patří produkce specifických bioaktivních látek, neurologické účinky, imunologické účinky a endokrinologické účinky. Proto mohou být používány například při léčbě obezity, ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby, chronické deprese a rakoviny mléčné žlázy. Nicméně je zapotřebí dalších studií, které objasní přesné mechanismy účinku probiotik nové generace. Nezbytné je rovněž provedení klinických testů a splnění legislativních požadavků, aby bylo možné probiotika nové generace používat jako léčiva.

5 Seznam literatury

- Akbaba M, Gökmen GG, Kışla D, Nalbantsoy A. 2022. In vivo investigation of supportive immunotherapeutic combination of *Bifidobacterium infantis* 35624 and doxorubicin in murine breast cancer. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* **1**:1–9.
- Alonso BL, Irigoyen von Sierakowski A, Sáez Nieto JA, Rosel AB. 2017. First report of human infection by *Christensenella minuta*, a gram-negative, strictly anaerobic rod that inhabits the human intestine. *Anaerobe* **44**:124–125.
- Belzer C, Chia LW, Aalvink S, Chamlagain B, Piironen V, Knol J, Vos WM. 2017. Microbial metabolic networks at the mucus layer lead to diet-independent butyrate and vitamin B12 production by intestinal symbionts. *mBio* **8** (5) (e00770-17) DOI: 10.1128/MBIO.00770-17.
- Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. 2013. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research* **54** (9):2325–2340.
- Biavati B, Mattarelli P. 2015. *Bifidobacterium*. Pages 1–57 in Trujillo ME, Dedysh S, DeVos P, Hedlund B, Kämpfer P, Rainey FA, Whitman WB, editors. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. Hoboken, New Jersey.
- Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders, ME, Tremblay A, Ouwehand AC. 2020. Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in Microbiology* **11**:1662.
- Bonfrate L, di Palo DM, Celano G, Albert A, Vitellio P, de Angelis M, Gobbetti M, Portincasa P. 2020. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. *European Journal of Clinical Investigation* **50** (3) (e13201) DOI: 10.1111/EJI.13201.
- Bottacini F, van Sinderen D, Ventura M. 2017. Omics of bifidobacteria: research and insights into their health-promoting activities. *Biochemical Journal* **474** (24):4137–4152.
- Bunesova V, Lacroix C, Schwab C. 2018. Mucin cross-feeding of infant *Bifidobacteria* and *Eubacterium hallii*. *Microbial Ecology* **75** (1):228–238.
- Camelo-Castillo A, Benítez-Páez A, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R, Mira A. 2014. *Streptococcus dentisani* sp. nov., a novel member of the mitis group. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* **64** (1):60–65.
- Canavan C, West J, Card T. 2014. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology* **6** (1):71.
- Carrier JP, Bedora-Faure M, K'ouas G, Alauzet C, Mory F. 2010. Proposal to unify *Clostridium orbiscindens* Winter et al. 1991 and *Eubacterium plautii* (Séguin 1928) Hofstad and Aasjord 1982, with description of *Flavonifractor plautii* gen. nov., comb. nov., and reassignment of *Bacteroides capillosus* to *Pseudoflavonifractor capillosus* gen. nov., comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* **60** (3):585–590.
- Cassir N, Benamar S, la Scola B. 2016. *Clostridium butyricum*: from beneficial to a new emerging pathogen. *Clinical Microbiology and Infection* **22** (1):37–45.
- Česká mikrobiomová společnost. 2021. Česká mikrobiomová společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Available from <https://www.mikrobiom-cms.cz> (accessed 03/2022).
- Din AU, Hassan A, Zhu Y, Zhang K, Wang Y, Li T, Wang Y, Wang G. 2020. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **79**:108353.

- Duncan SH, Hold GL, Barcenilla A, Stewart CS, Flint HJ. 2002. *Roseburia intestinalis* sp. nov., a novel saccharolytic, butyrate-producing bacterium from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* **52** (5):1615–1620.
- Engels C, Ruscheweyh HJ, Beerenwinkel N, Lacroix C, Schwab C. 2016. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. *Frontiers in Microbiology* **7**:713.
- Erturk-Hasdemir D, Kasper DL. 2018. Finding a needle in a haystack: *Bacteroides fragilis* polysaccharide A as the archetypical symbiosis factor. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1417** (1):116–129.
- Esteban-Fernández A, Ferrer MD, Zorraquín-Peña I, López-López A, Moreno-Arribas MV, Mira A. 2019. In vitro beneficial effects of *Streptococcus dentisani* as potential oral probiotic for periodontal diseases. *Journal of Periodontology* **90** (11):1346–1355.
- Everard A, et al. 2013. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110** (22):9066–9071.
- Fekry MI, Engels C, Zhang J, Schwab C, Lacroix C, Sturla SJ, Chassard C. 2016. The strict anaerobic gut microbe *Eubacterium hallii* transforms the carcinogenic dietary heterocyclic amine 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Environmental Microbiology Reports* **8** (2):201–209.
- Ferreira-Halder CV, Faria AV de S, Andrade SS. 2017. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **31** (6):643–648.
- Fu X, Liu Z, Zhu C, Mou H, Kong Q. 2018. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **59**:130–152.
- Fukuda S, et al. 2011. *Bifidobacteria* can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* **469** (7331):543–547.
- Gautier T, Gall SD le, Sweidan A, Tamanai-shacoori Z, Jolivet-gougeon A, Loréal O, Bousarghin L. 2021. Next-generation probiotics and their metabolites in COVID-19. *Microorganisms* **9** (5):941.
- Grover S, Rashmi HM, Srivastava AK, Batish VK. 2012. Probiotics for human health –new innovations and emerging trends. *Gut Pathogens* **4** (1):1–14.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. 2008. The role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **27** (2):104–119.
- Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. 2018. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients* **10** (8):988.
- Hill C, et al. 2014. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **11** (8):506–514.
- Ho YT, Tsai YC, Kuo TBJ, Yang CC. H. 2021. Effects of *Lactobacillus plantarum* ps128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial *Nutrients* **13** (8):2820.

- Hoffman FA, Heimbach JT, Sanders ME, Hibberd PL. 2008. Executive summary: scientific and regulatory challenges of development of probiotics as foods and drugs. *Clinical Infectious Diseases* **46** (2):53–57.
- Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. 2004. Probiotics. Best practice & research clinical gastroenterology **18** (2):299–313.
- Kanmani P, Clua P, Vizoso-Pinto MG, Rodriguez C, Alvarez S, Melnikov V, Takahashi H, Kitazawa H, Villena J. 2017. Respiratory commensal bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* superinfection. *Frontiers in Microbiology* **8**:1613.
- Kappel BA, Federici M. 2019. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* **20** (4):399–406.
- Kasahara K, et al. 2018. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nature Microbiology* **3** (12):1461–1471.
- Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. 2019. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial Microbes* **10** (5):511–520.
- Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, Kondo T, Abe K, Xiao JZ. 2017. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer’s disease. *Scientific Reports* **7** (1):1–10.
- Kropp C, le Corf K, Relizani K, Tambosco K, Martinez C, Chain F, Rawadi G, Langella P, Claus SP, Martin R. 2021. The keystone commensal bacterium *Christensenella minuta* DSM 22607 displays anti-inflammatory properties both in vitro and in vivo. *Scientific Reports* **11** (1):1–12.
- Lai HC, Lin TL, Chen TW, Kuo YL, Chang CJ, Wu TR, Shu CC, Tsai YH, Swift S, Lu CC. 2022. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide. *Gut* **71** (2):309–321.
- Langella P, Guarner F, Martín R. 2019. Editorial: Next-generation probiotics: from commensal bacteria to novel drugs and food supplements. *Frontiers in Microbiology* **10**:1973.
- Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. 2016. *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in apoe^{-/-} mice. *Circulation* **133** (24):2434–2446.
- Li S, Wang C, Zhang C, Luo Y, Cheng Q, Yu L, Sun Z. 2021. Evaluation of the effects of different *Bacteroides vulgatus* strains against DSS-induced colitis. *Journal of Immunology Research* (e9117805) DOI: 10.1155/2021/9117805.
- López-López A, Camelo-Castillo A, Ferrer MD, Simon-Soro Á, Mira A. 2017. Health-associated niche inhabitants as oral probiotics: the case of *Streptococcus dentisani*. *Frontiers in Microbiology* **8**:379.
- Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. 2017. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *The ISME Journal* **11** (4):841–852.
- Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Busquets D, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Aldeguer X, Garcia-Gil LJ. 2014. Mucosa-associated *Faecalibacterium prausnitzii* and *Escherichia coli* co-abundance can distinguish IBS and IBD phenotypes. *International Journal of Medical Microbiology* **304** (3–4):464–475.

- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. 2012. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* **489** (7415):220–230.
- Luo W, et al. 2019. *Roseburia intestinalis* supernatant ameliorates colitis induced in mice by regulating the immune response. *Molecular Medicine Reports* **20** (2):1007–1016.
- Lynch SV, Pedersen O. 2016. The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine* **375** (24):2369–2379.
- Markowiak P, Ślizewska K. 2017. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* **9** (9):1021.
- Martín R, et al. 2017. Functional characterization of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from healthy volunteers: a step forward in the use of *F. prausnitzii* as a next-generation probiotic. *Frontiers in Microbiology* **8**:1226.
- Mazier W, et al. 2021. A new strain of *Christensenella minuta* as a potential biotherapy for obesity and associated metabolic diseases. *Cells* **10** (4):823.
- McFarland LV. 2015. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clinical Infectious Diseases* **60**:85–90.
- Mihailović M, et al. 2017. Oral administration of probiotic *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 attenuates diabetes-induced liver and kidney damage in rats. *Journal of Functional Foods* **38**:427–437.
- Mikami A, Ogita T, Namai F, Shigemori S, Sato T, Shimosato T. 2020. Oral administration of *Flavonifractor plautii* attenuates inflammatory responses in obese adipose tissue. *Molecular Biology Reports* **47**(9): 6717–6725.
- Mikami A, Ogita T, Namai F, Shigemori S, Sato T, Shimosato T. 2021. Oral administration of *Flavonifractor plautii*, a bacteria increased with green tea consumption, promotes recovery from acute colitis in mice via suppression of IL-17. *Frontiers in Nutrition* **7**:376.
- Miyaoka T, et al. 2018. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial. *Clinical Neuropharmacology* **41** (5):151–155.
- Morotomi M, Nagai F, Watanabe Y. 2011. Description of *Christensenella minuta* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces, which forms a distinct branch in the order *Clostridiales*, and proposal of *Christensenellaceae* fam. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* **62** (1):144–149.
- Nikolic M, López P, Strahinic I, Suárez A, Kojic M, Fernández-García M, Topisirovic L, Golic N, Ruas-Madiedo P. 2012. Characterisation of the exopolysaccharide (EPS)-producing *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 and its non-EPS producing derivative strains as potential probiotics. *International Journal of Food Microbiology* **158** (2):155–162.
- Nishida S, Ishii M, Nishiyama Y, Abe S, Ono Y, Sekimizu K. 2017. *Lactobacillus paraplantarum* 11-1 isolated from rice bran pickles activated innate immunity and improved survival in a silkworm bacterial infection model. *Frontiers in Microbiology* **8**:436.
- Okubo R, et al. 2019. Effect of *Bifidobacterium breve* A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: a proof-of-concept study. *Journal of Affective Disorders* **245**:377–385.
- O’Toole PW, Marchesi JR, Hill C. 2017. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology* **2** (5):1–6.

- Ottman N, Geerlings SY, Aalvink S, de Vos WM, Belzer C. 2017. Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **31** (6):637–642.
- Ouwerkerk JP, van der Ark KCH, Davids M, Claassens NJ, Finestra TR, de Vos WM, Belzer C. 2016. Adaptation of *Akkermansia muciniphila* to the oxic-anoxic interface of the mucus layer. *Applied and Environmental Microbiology* **82** (23):6983-6993.
- Ozdal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. 2016. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients* **8** (2):78.
- Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. 2015. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology* **52** (12):7577–7587.
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. 2019. Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition* **10** (1):49–66.
- Plovier H, 2016. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine* **23** (1):107–113.
- Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C, Tomaro-Duchesneau C, Coussa-Charley R. 2011. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics: Targets and Therapy* **5**:71-86.
- Riaz Rajoka MS, Shi J, Mehwish HM, Zhu J, Li Q, Shao D, Huang Q, Yang H. 2017. Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Science and Human Wellness* **6** (3):121–130.
- Ryšávka P. 2017. Expert na probiotika. *Novinky.cz*. Available from <https://expertnaprobiotika.cz/probiotika-namichana-na-miru-novy-objev-ceskych-vedcu-na-podporu-imunity> (accessed 03/2022).
- Saarela MH. 2019. Safety aspects of next generation probiotics. *Current Opinion in Food Science* **30**:8–13.
- Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, Gerou I, Gartzonika C. 2020. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Medicina* **56** (2):88.
- Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, Hutkins R. 2018. Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin* **43** (3):212–225.
- Satokari R. 2019. Modulation of gut microbiota for health by current and next-generation probiotics. *Nutrients* **11** (8):1921.
- Schellekens H, et al. 2021. *Bifidobacterium longum* counters the effects of obesity: partial successful translation from rodent to human. *eBioMedicine* **63**:103176.
- Seo M, Inoue I, Tanaka M, Matsuda N, Nakano T, Awata T, Katayama S, Alpers DH, Komoda T. 2013. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 improves high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Digestive Diseases and Sciences* **58** (12):3534–3544.
- Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yang J, Yuan W, Yang Z, Wu S, Luo W, Tan B, Wang X. 2018. Insights into *Roseburia intestinalis* which alleviates experimental colitis pathology by inducing anti-inflammatory responses. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **33** (10):1751–1760.
- Skálová A. 2021. Prolekáře. *MeDitorial*. Available from <https://www.prolekare.cz/novinky/mudr-jiri-vejmelka-siroka-diverzita-strevni-mikrobioty-ma-obrovsky-potencial-126804> (accessed 03/2022).

- Stenman LK, Patterson E, Meunier J, Roman FJ, Lehtinen MJ. 2020. Strain specific stress-modulating effects of candidate probiotics: a systematic screening in a mouse model of chronic restraint stress. *Behavioural Brain Research* **379**:112376.
- Tian P, O’Riordan KJ, Lee Y, Wang G, Zhao J, Zhang H, Cryan JF, Chen W. 2020. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of Stress* **12**:100216.
- Tuddenham S, Sears CL. 2015. The intestinal microbiome and health. *Current Opinion in Infectious Diseases* **28** (5):464.
- Udayappan S, et al. 2016. Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice. *npj Biofilms and Microbiomes* **2** (1):1–10.
- Umbrello G, Esposito S. 2016. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *Journal of Translational Medicine* **14** (1):1–11.
- Vindigni SM, Surawicz CM. 2017. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology Clinics of North America* **46** (1):171–185.
- Wade WG. 2015. *Eubacterium*. Pages 1–36 in Trujillo ME, Dedysch S, DeVos P, Hedlund B, Kämpfer P, Rainey FA, Whitman WB, editors. *Bergey’s Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. Hoboken, New Jersey.
- Williams NT. 2010. Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy* **67** (6):449–458.
- Woo TDH, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki A, Hanawa T, Kurata S, Yonezawa H, Kamiya S. 2011. Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *Journal of Medical Microbiology* **60** (11):1617–1625.
- Wu TR, Lin CS, Chang CJ, Lin TL, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, Lu CC, Young JD, Lai HC. 2019. Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutiella sinensis*. *Gut* **68** (2):248–262.
- Yang B, Huang Z, He Z, Yue Y, Zhou Y, Ross RP, Stanton C, Zhang H, Zhao J, Chen W. 2021. Protective effect of *Bifidobacterium bifidum* FSDJN7O5 and *Bifidobacterium breve* FHNQ23M3 on diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Food & Function* **12** (16):7271–7282.
- Yoshida N, et al. 2018. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation* **138** (22):2486–2498.
- Yuan S, Shen J. 2021. *Bacteroides vulgatus* diminishes colonic microbiota dysbiosis ameliorating lumbar bone loss in ovariectomized mice. *Bone* **142**:115710.
- Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. 2012. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation. *American Journal of Gastroenterology* **107** (11):1755.
- Zhang J, Harbottle G, Wang C, Kong Z. 1999. Oldest playable musical instruments found at Jiahu early neolithic site in China. *Nature* **401** (6751):366–368.
- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, Chen Y, Ji L. 2013. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLOS ONE* **8** (e71108) DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0071108.
- Zhao X, Yang J, Wang L, Lin H, Sun S. 2017. Protection mechanism of *Clostridium butyricum* against *Salmonella enteritidis* infection in broilers. *Frontiers in Microbiology* **8**:1523.