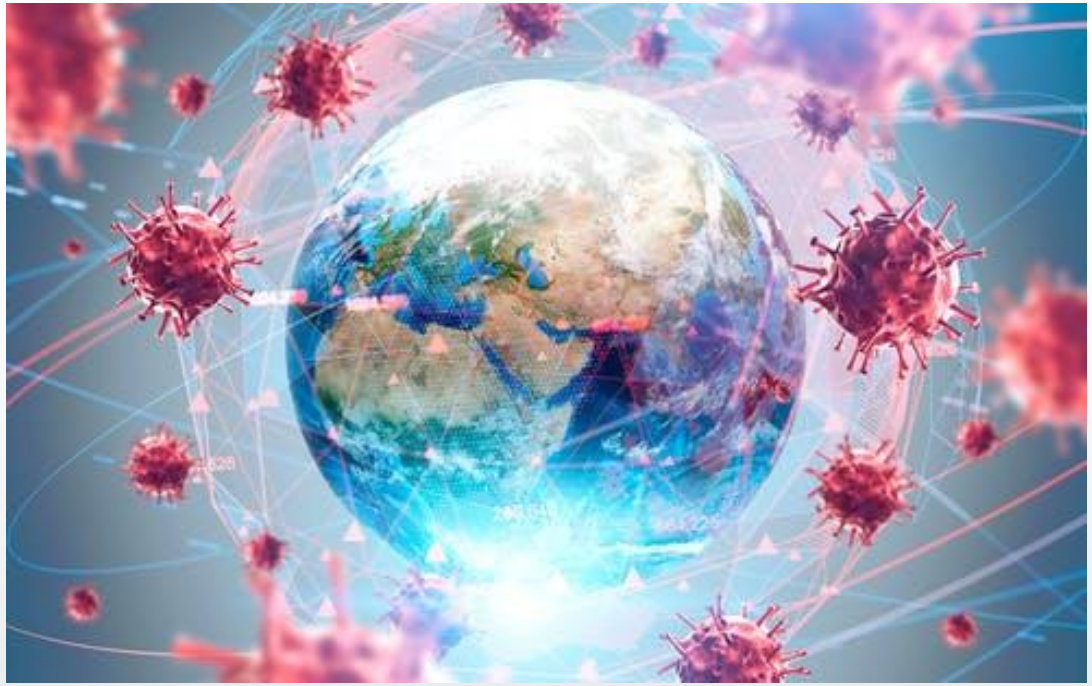


Role mikrobioty v boji proti COVID-19

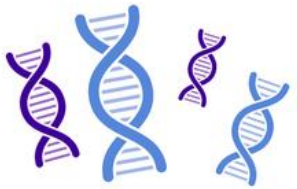
Habilitační přednáška

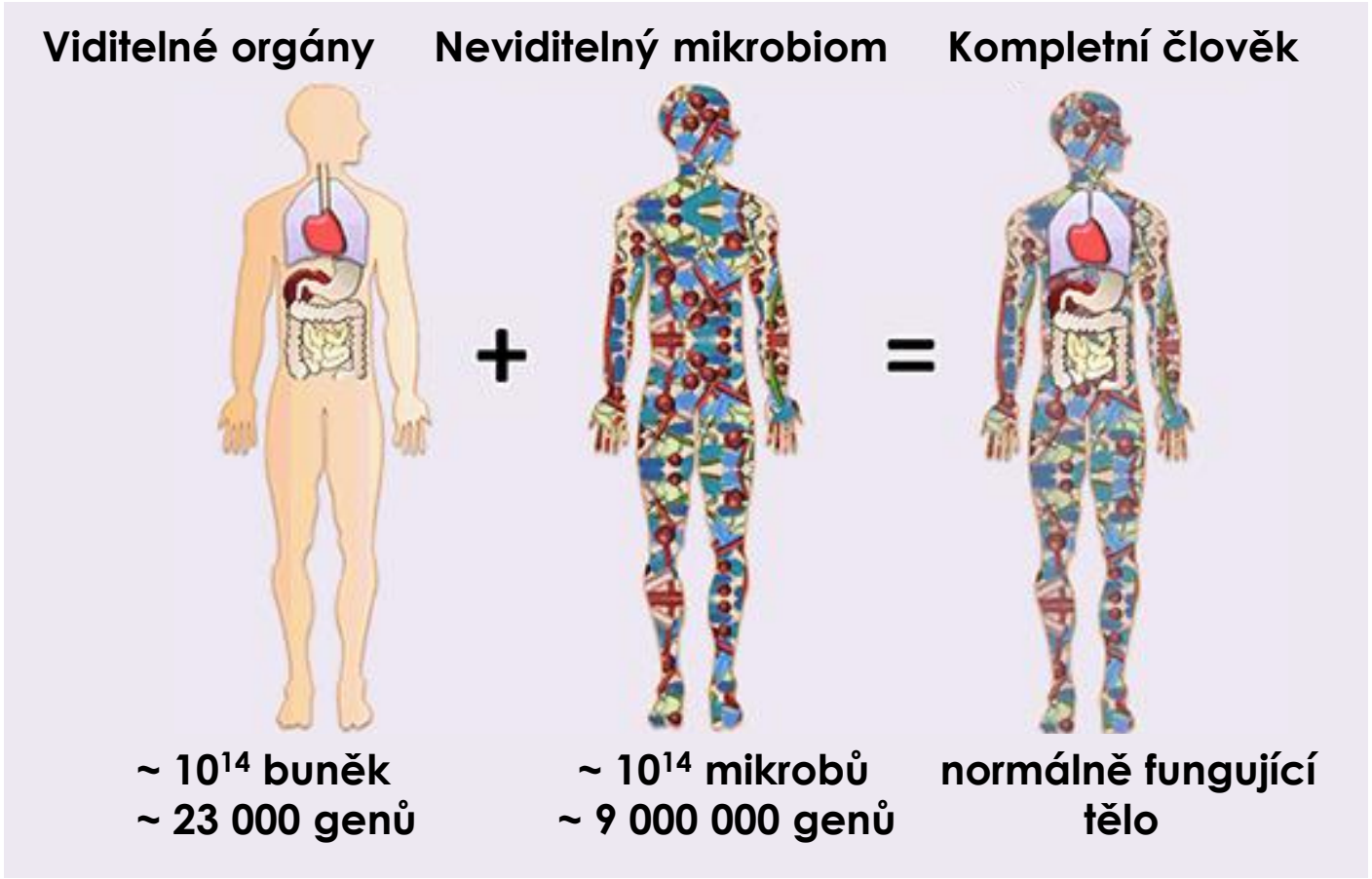
Ing. Šárka Musilová, Ph.D.

Mikrobiota vs. Mikrobiom

Soubor mikrobiálních komunit kolonizujících konkrétní stanoviště

Kolektivní genom všech mikrobiálních buněk kolonizujících určité stanoviště

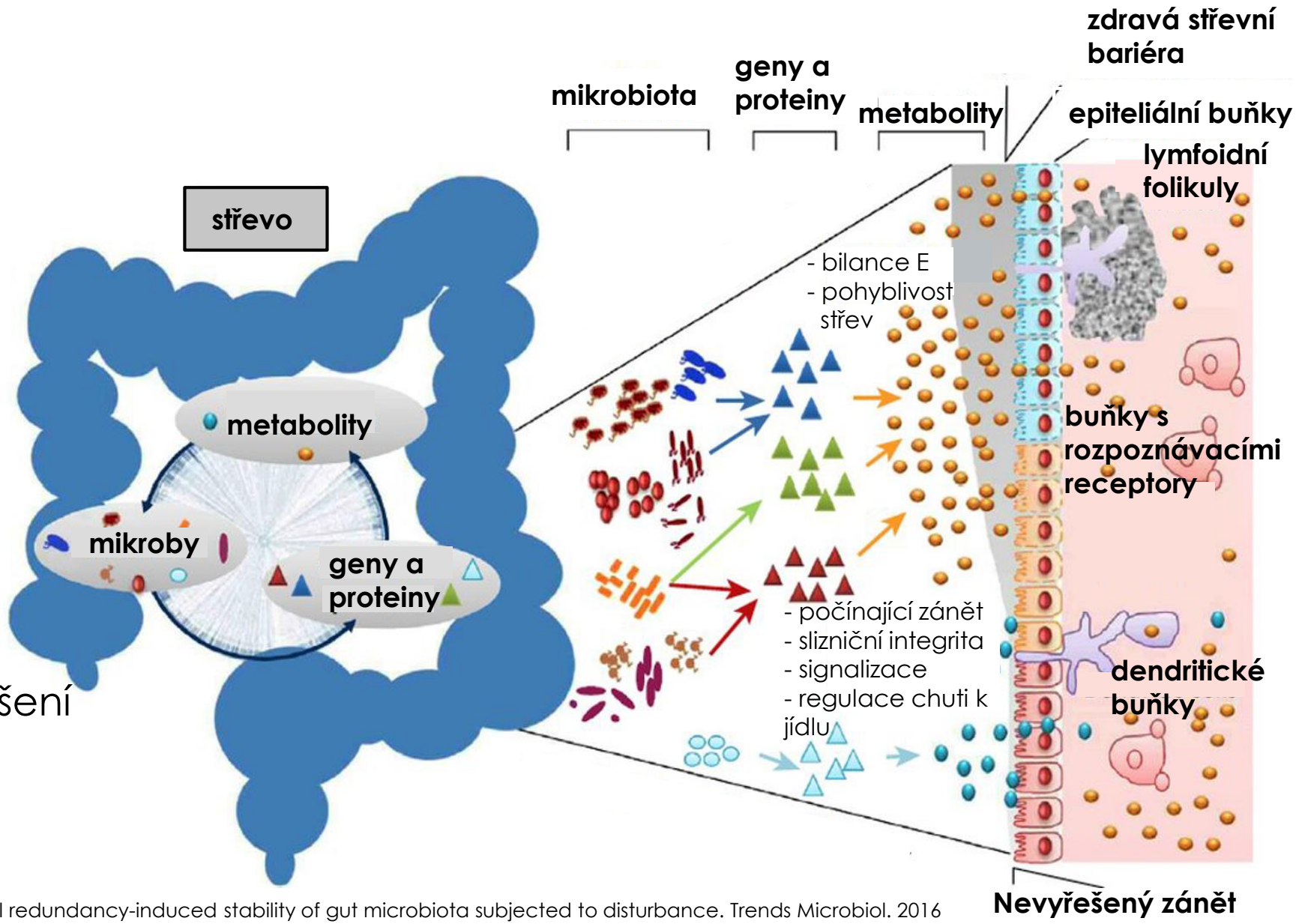




Appanna 2018, The Human Microbiome: The Origin; https://doi.org/10.1007/978-981-10-7684-8_1

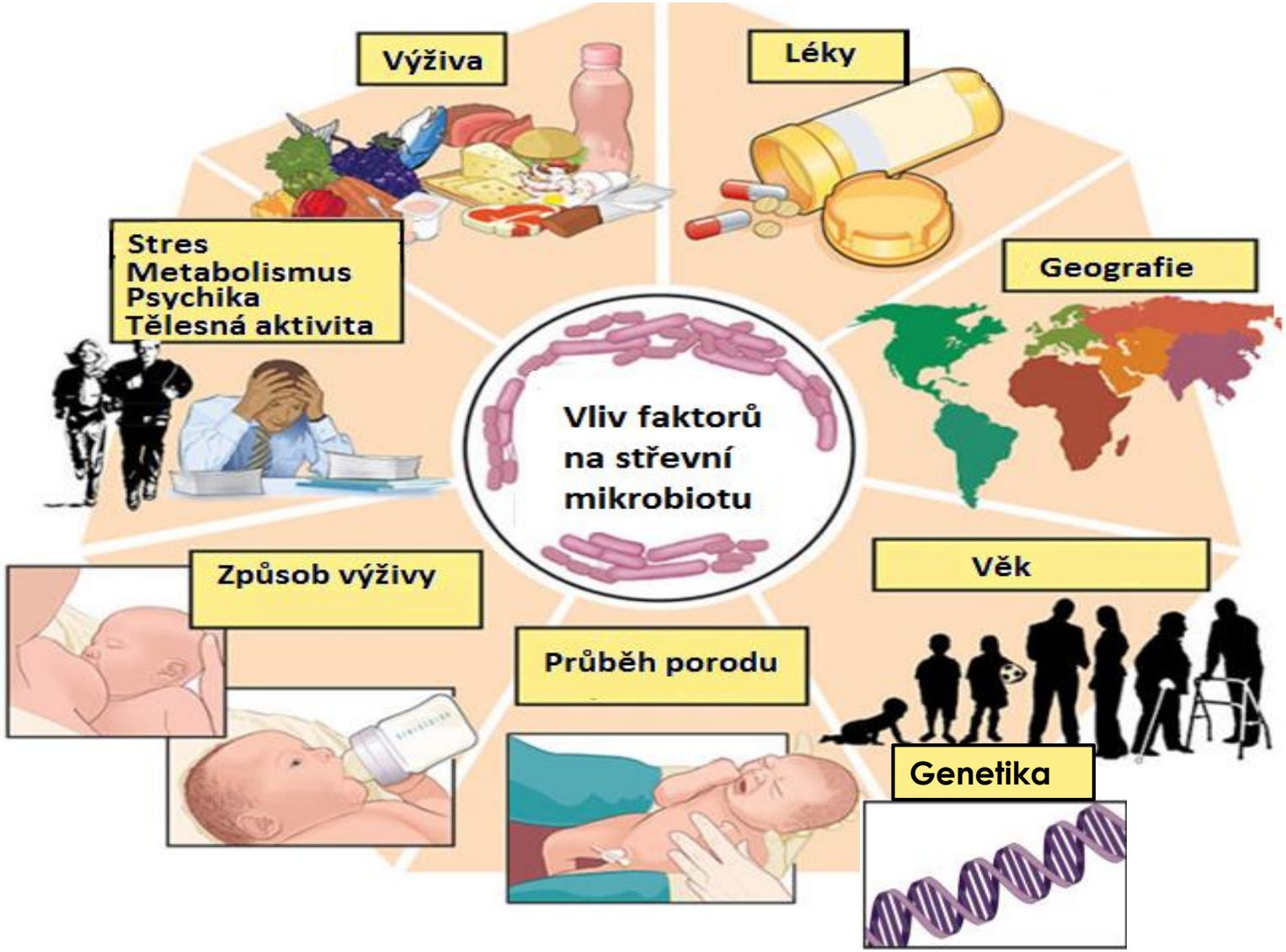
Střevní mikrobiota – dynamický systém

- Dominantní MO
  - *Clostridium*
  - *Eubacterium*
  - *Faecalibacterium*
  - *Bacteroides*
  - *Bifidobacterium*
- Vzácné MO
  - *Streptococcus*
  - *Escherichia coli*
  - *Enterobacteriaceae*
- Tranzitní MO
  - Baterie mléčného kvašení
  - Kvasinky



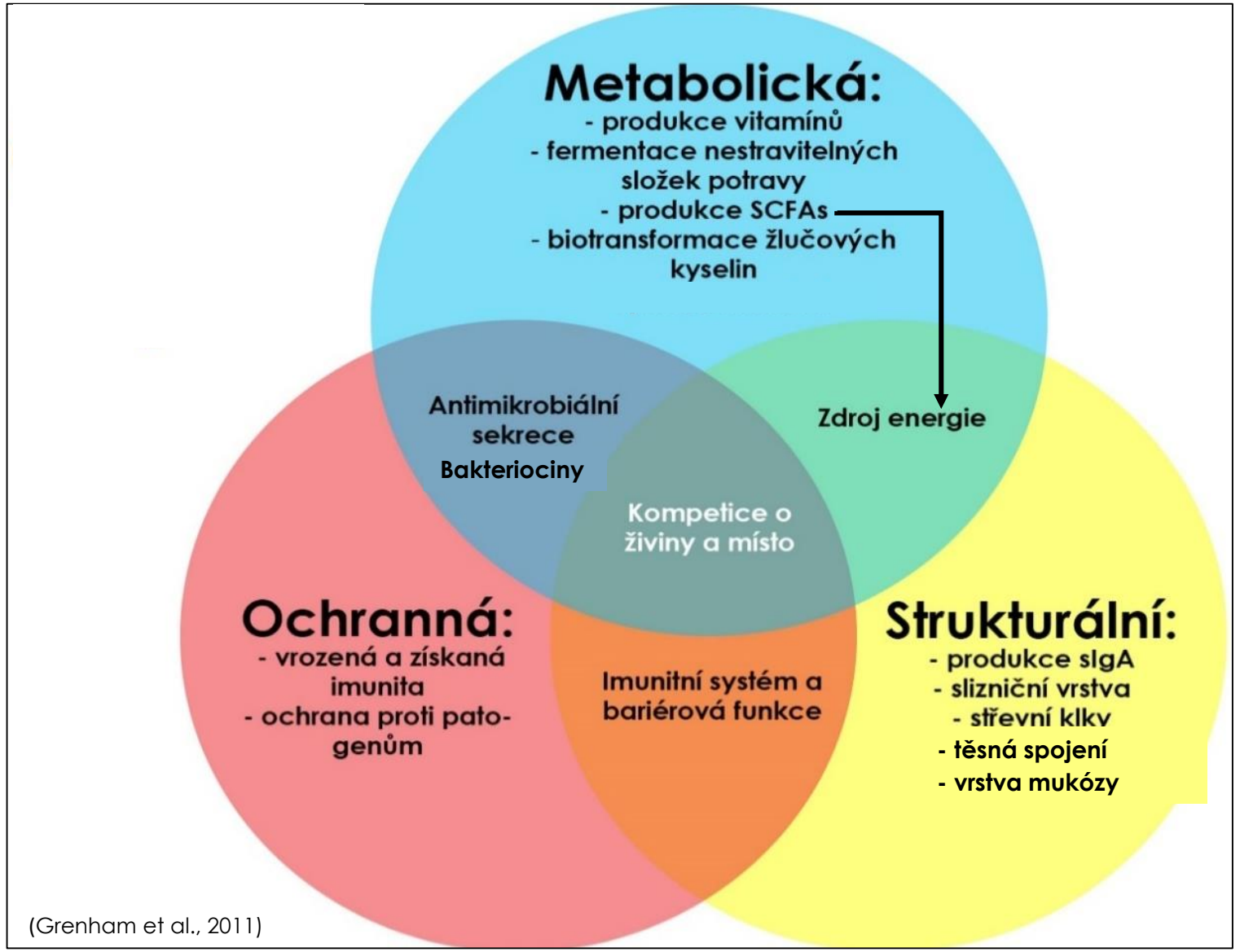
Moya A, Ferrer M. Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. Trends Microbiol. 2016

Faktory ovlivňující střevní mikrobiotu



Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2015

Funkce střevní mikrobioty

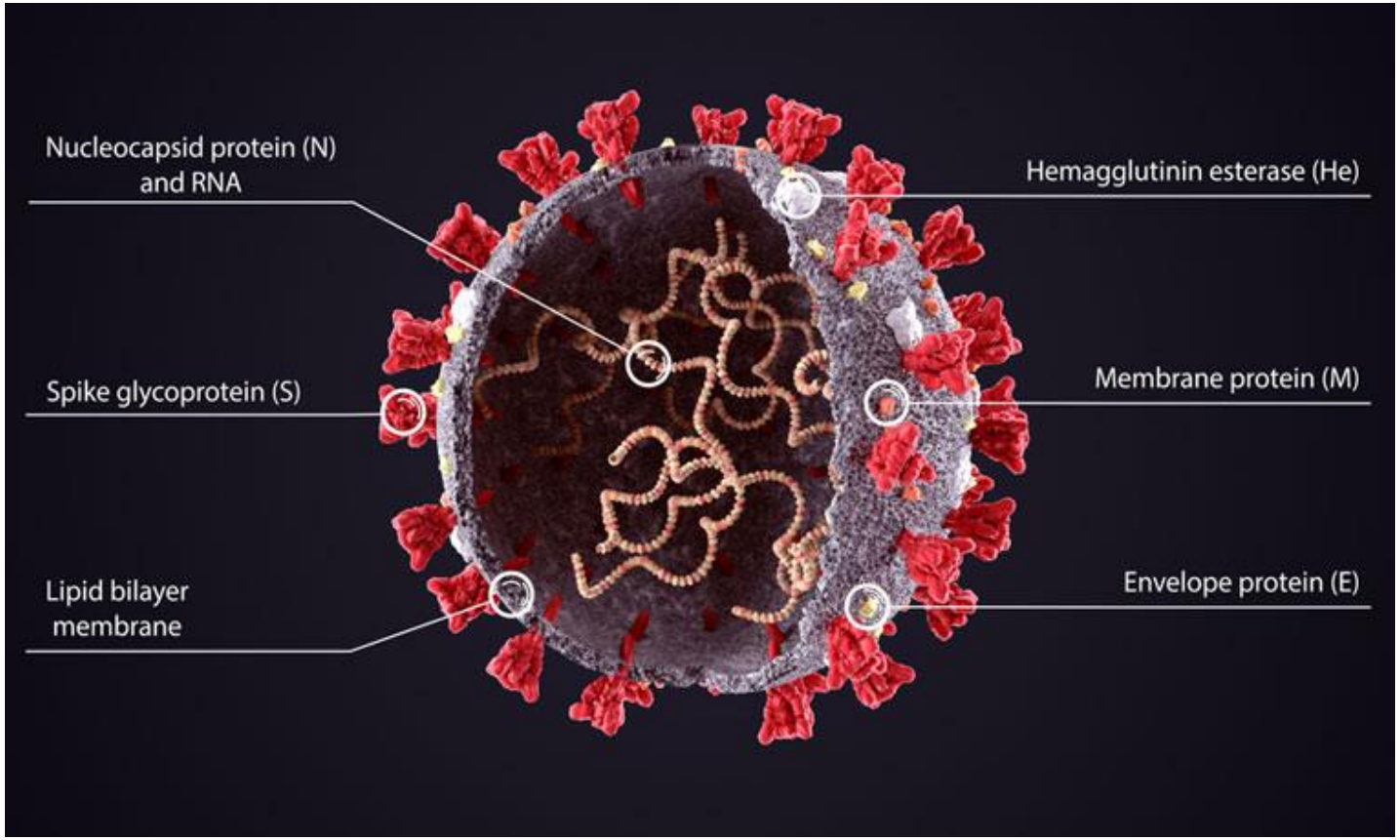


(Grenham et al., 2011)

Virus SARS – CoV-2

„Virus je špatná zpráva zabalená do bílkoviny“ Peter Medawar

- Způsobuje onemocnění COVID 19 = CORONAVIRUS DISEASE 2019
- Taxonomické zařazení
  - Říše: Riboviria
  - Řád: Nidovirales
  - Čeleď: Coronaviridae
  - Podčeleď: Orthocoronavirinae
  - Rod: Betacoronavirus
  - Poddruh: Sarbecovirus
  - Druh: SARS – CoV-2
- RNA složená z 29891 nukleotidů
- Kódujících 9860 AMK



https://www.drugtargetreview.com

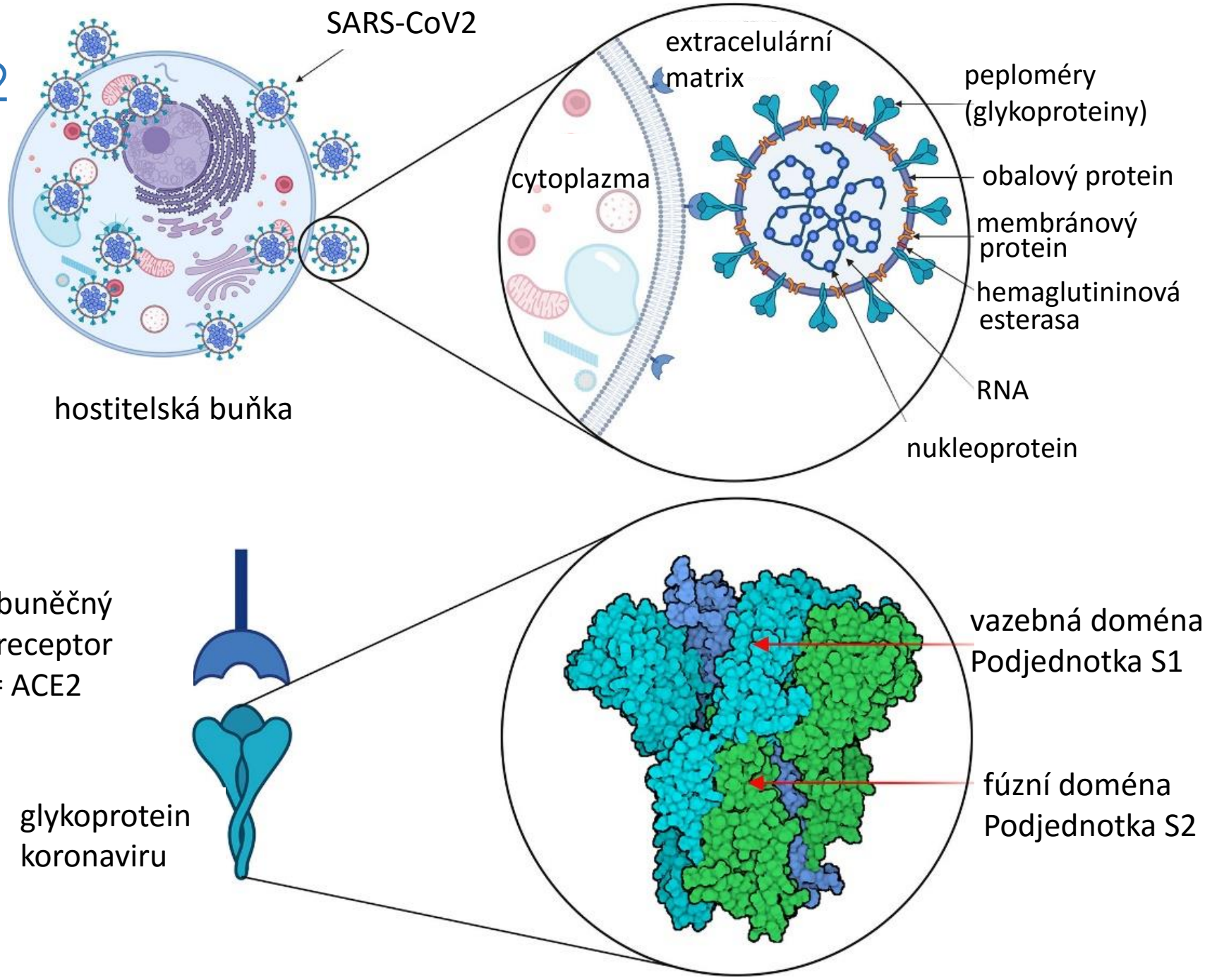
Relativní velikost částic

Stabilita SARS CoV-2

- 21 dní
  (hleny, sliny, sput, slzy, krev, moč, sperma)
- 24 hodin
  (stolice, mléko)
- S rostoucí teplotou klesá

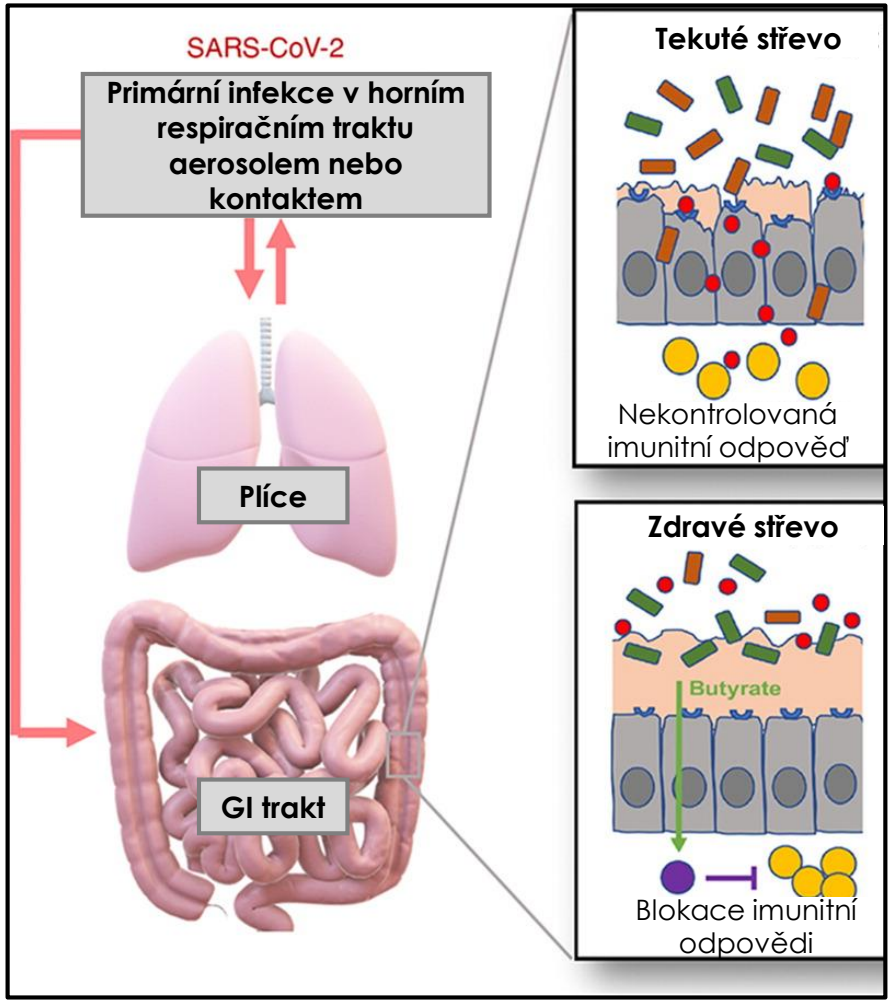
https://www.visualcapitalist.com/visualizing-relative-size-of-particles/

Průnik viru SARS-CoV2 do buňky

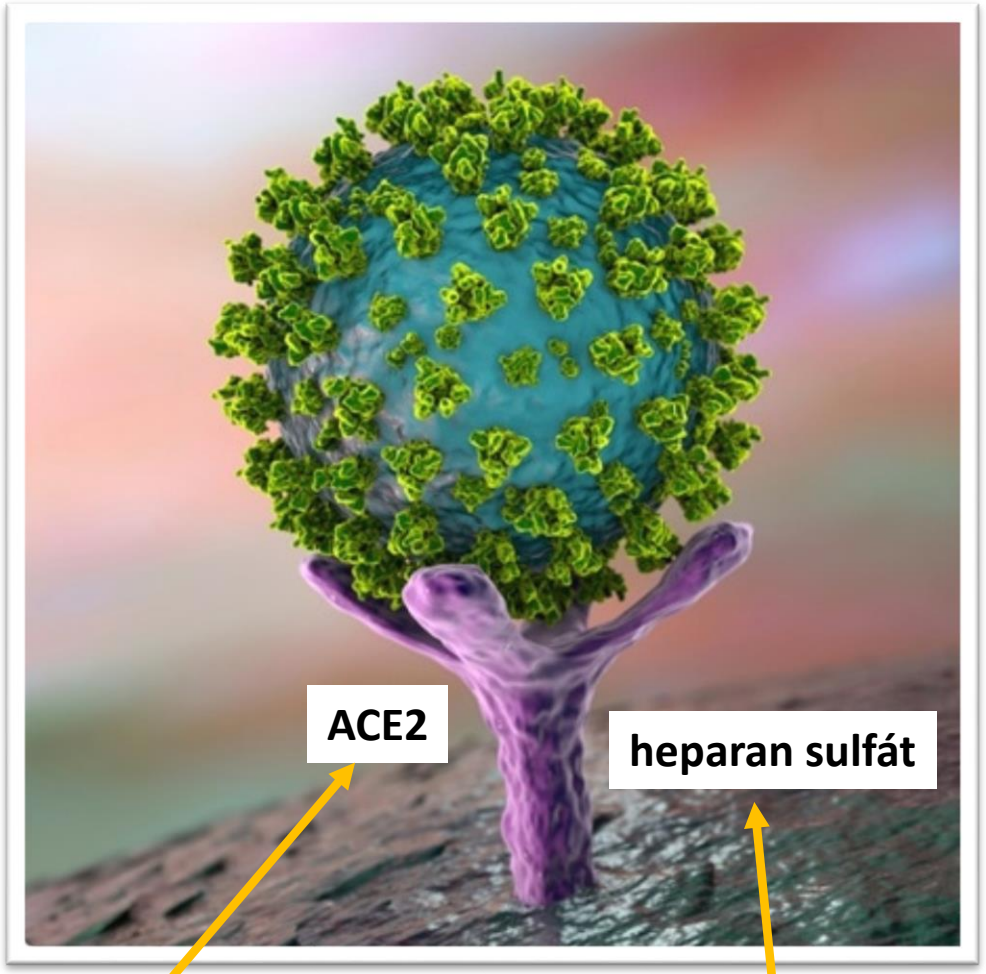


Vodnar et al. 2020, Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota

Vazba SARS-CoV2 na ACE2 protein



HS Kim - Mbio, 2021 - Am Soc Microbiol



Receptor

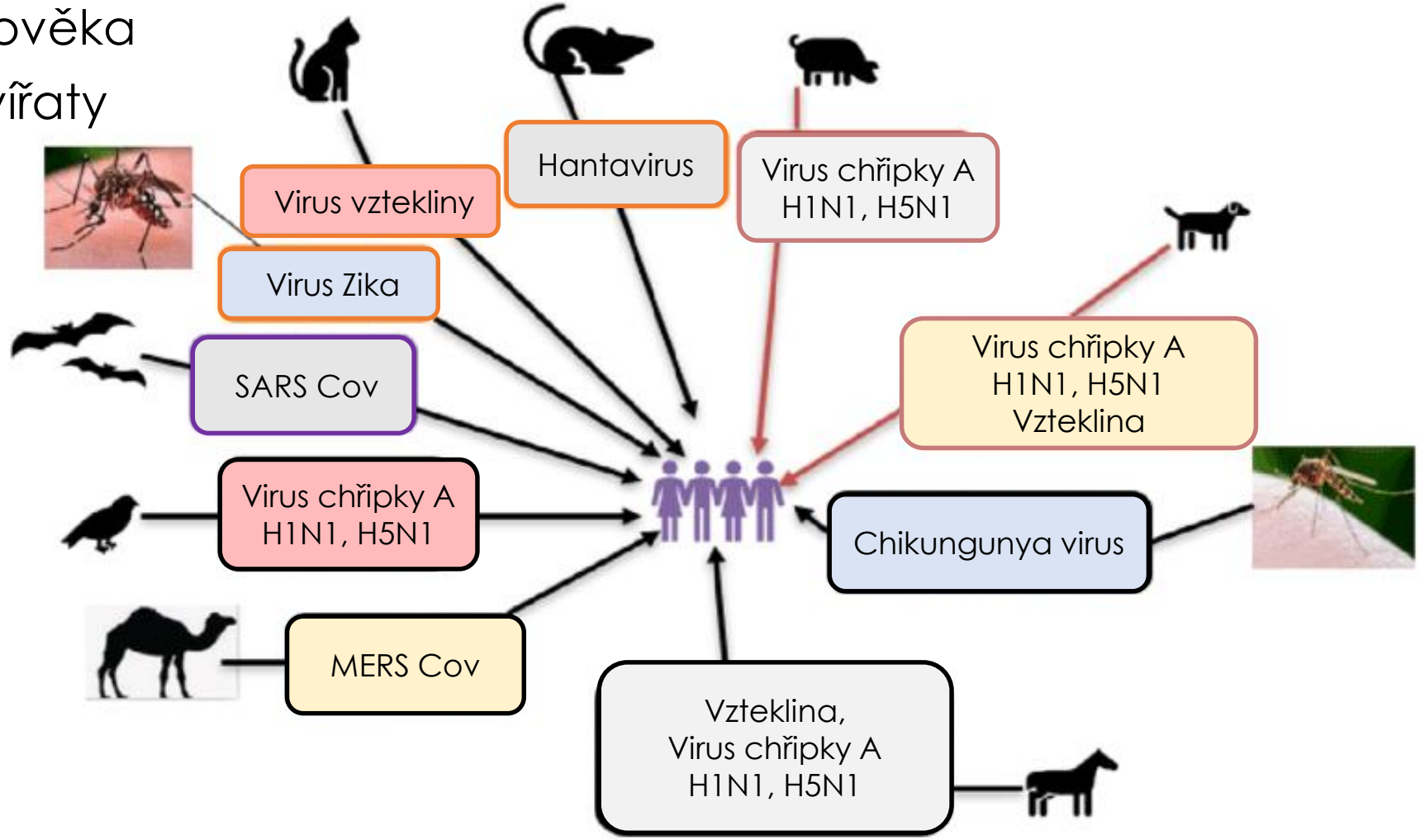
Ko-recepor

- Odstranění pomocí enzymů
- Heparin – jako návnada

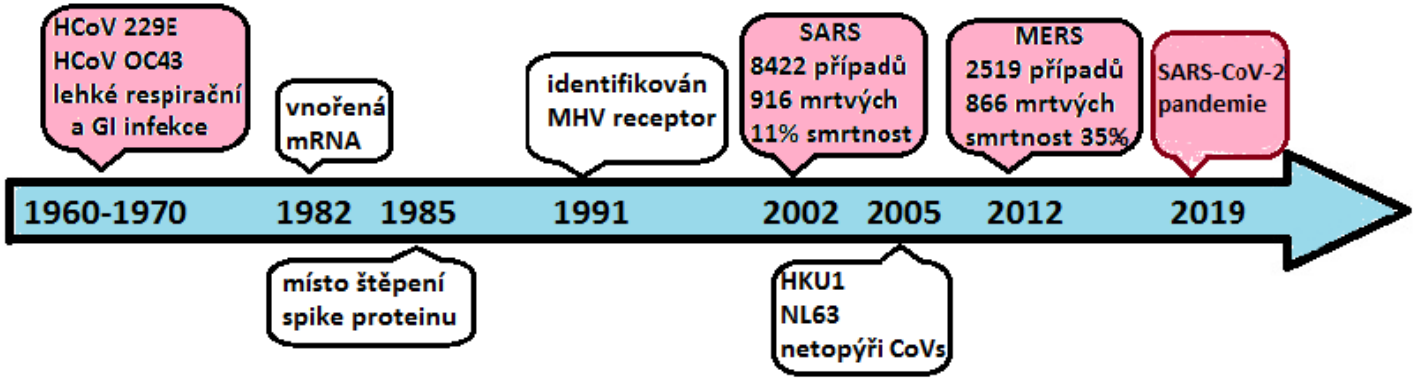
Zoonózy

- Viry způsobují ½ všech infekčních nemocí
- 99 % viru z člověka na člověka
- Pouze 1 % ze zvířat na člověka
- Těsný způsob života se zvířaty
- Ničení přirozených ekologických nik
- Přenos fekálně-orální cestou

Primární zdroje zoonóz

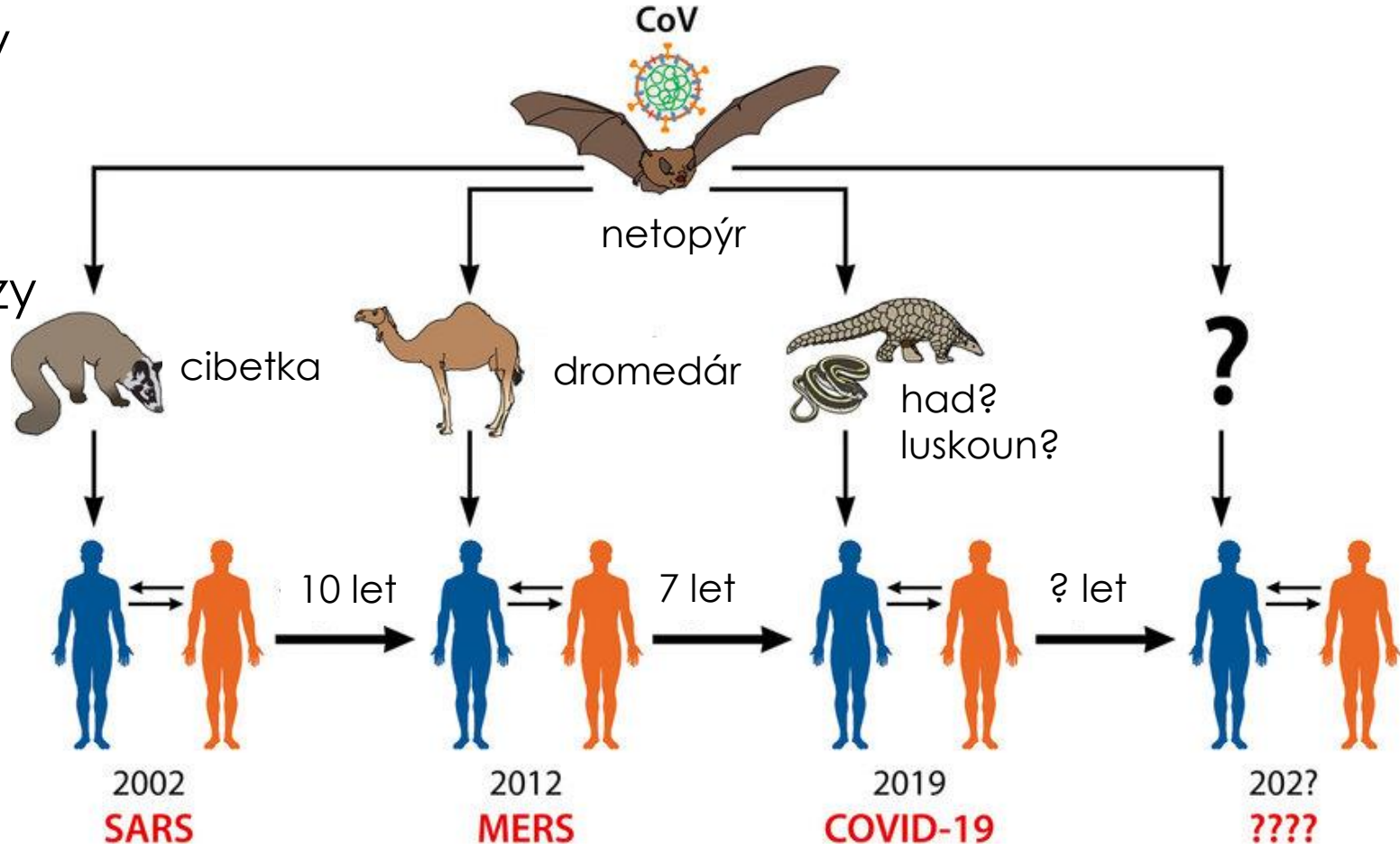


https://www.clinmedjournals.org/articles/ijva/international-journal-of-virology-and-aids-ijva-7-067.php?jid=ijva



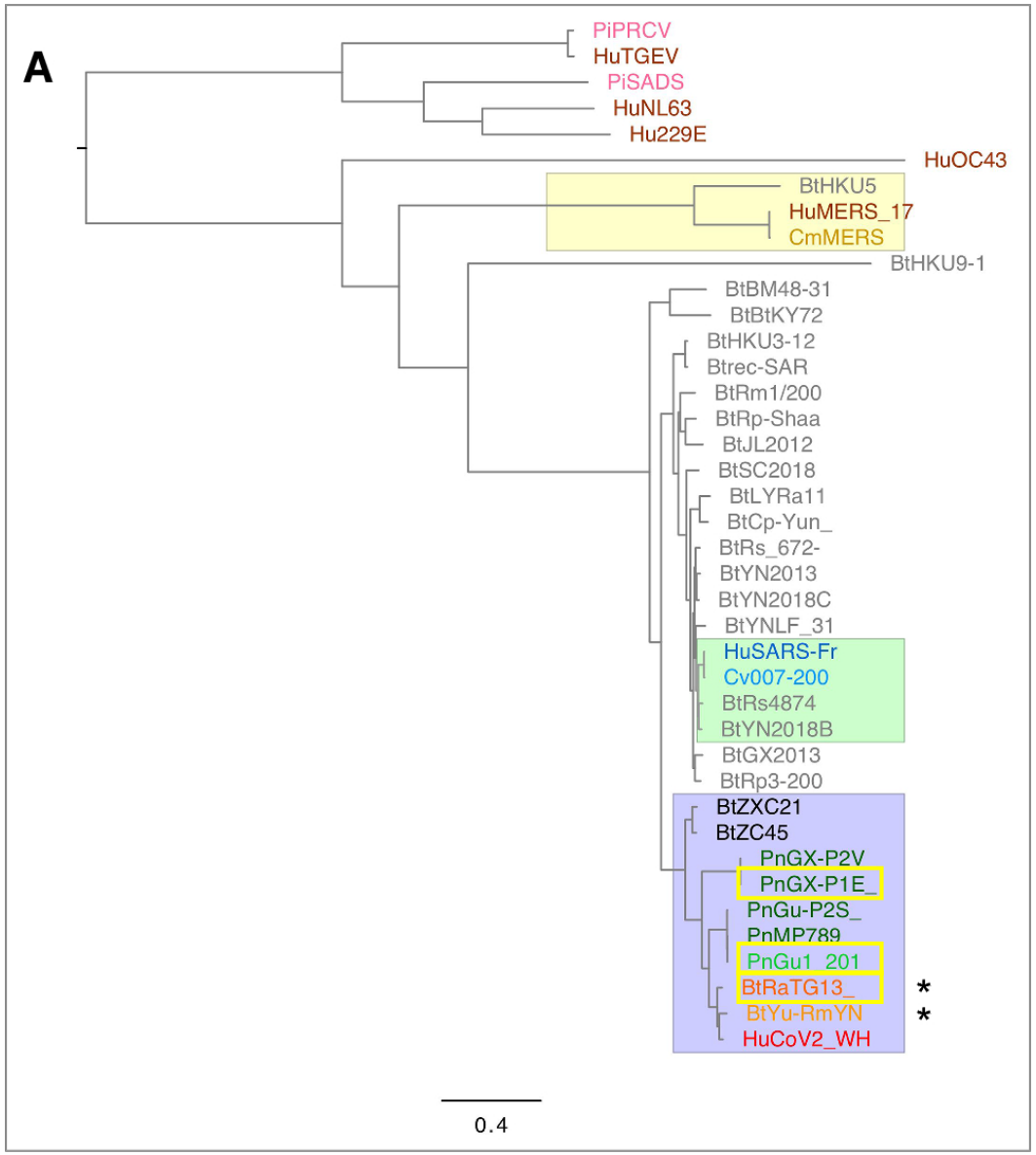
Původ SARS CoV2

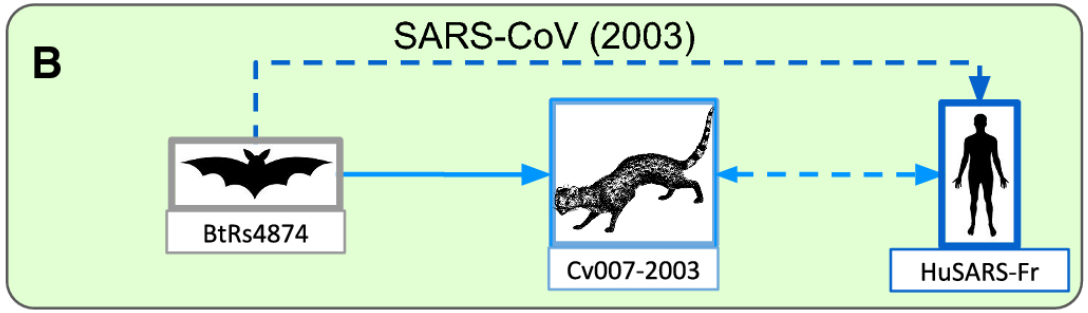
- Překročení mezidruhové bariéry
- Přenos viru ze zvířat na člověk
- Zdrojem divoká zvířata - zoonózy

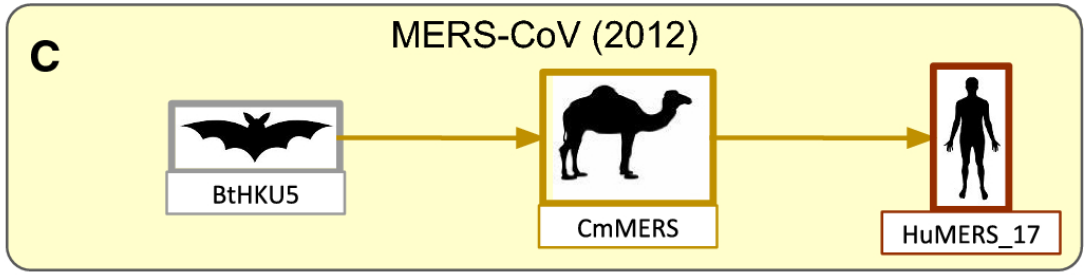


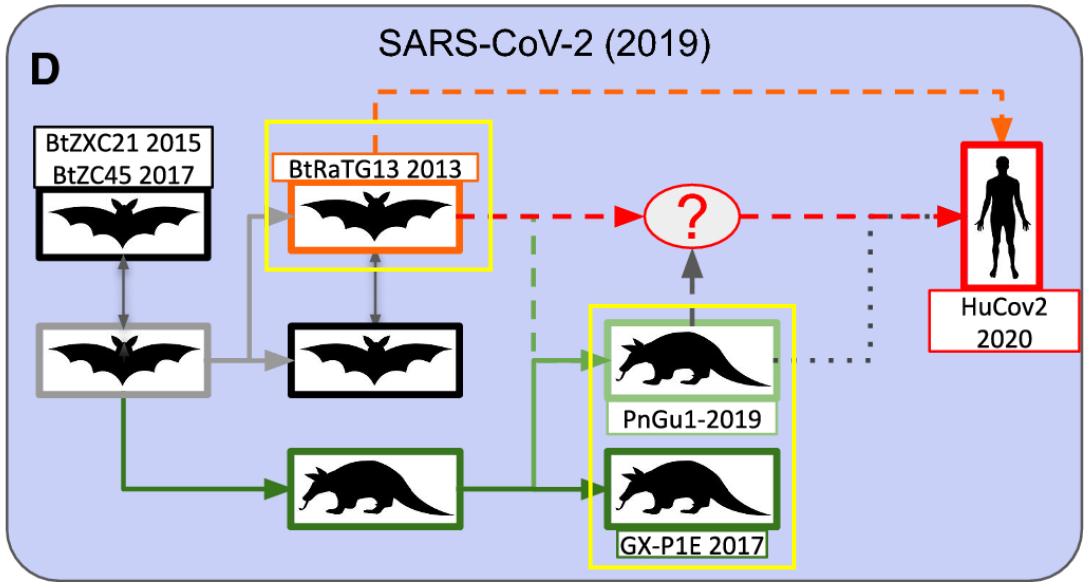
Dhama et al. 2019 - Coronavirus Disease 2019–COVID-19

Fylogeneze a výskyt koronavirů









Sallard et al. 2020-Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review

Původ SARS-CoV2 ?

- Od roku **2017** je v centru Wu-chanu **1. laboratoř BSL 4**
- Při dostavbě v roce 2017 dle vědců nedostatečné zabezpečení
- Virologický institut ve Wuchanu – velká **sbírka koronavirů**
- WHO pátrá po původu viru až 28. 1. 2021 – **rok poté**
- **Chybí transparentnost**
- SARS-CoV-2 se **váže pevněji** na lidský buněčný **ACE2** než na cílové receptory jiných druhů (Nikolai Petrovsky)
- SARS-CoV-2 se **vyvinul přirozeně** ve volné přírodě, **než** byl přenesen do laboratoře ke studiu, aby následně **unikl**?

Únik viru z laboratoře?

Rok poté….

Kde se nacházíte: IROZHLAS.cz / Zprávy ze světa | Související témata: Wu-chan Čína Světová zdravotnická organizace Peking koronavirus pátrání karanténa

Tým zdravotnické organizace může začít v Číně pátrat po původu covidu-19. Skončila mu karanténa

Mezinárodnímu týmu odborníků Světové zdravotnické organizace (WHO), kteří před 14 dny přijeli do čínského města Wu-chan pátrat po původu onemocnění covid-19, skončila povinná karanténa. Vědci ve čtvrtek opustili hotel a nastoupili do autobusu, napsala agentura AP, podle níž však zatím není jasné, kam se skupina expertů vydala.

Wu-chan 10:58 28. ledna 2021

Základní informace o koronaviru →

ZPRÁVY, KTERÉ JSTE NEČETLI

Byl výbuch ve Vrbětici útokem na zboží? „Totální nesmysl, jde o akt státního terorismu," tvrdí Žáček

Proces s Chauvinem: Nejde o stíhání policie, ale obžalovaného, řekl v závěrečné řeči státní zástupce

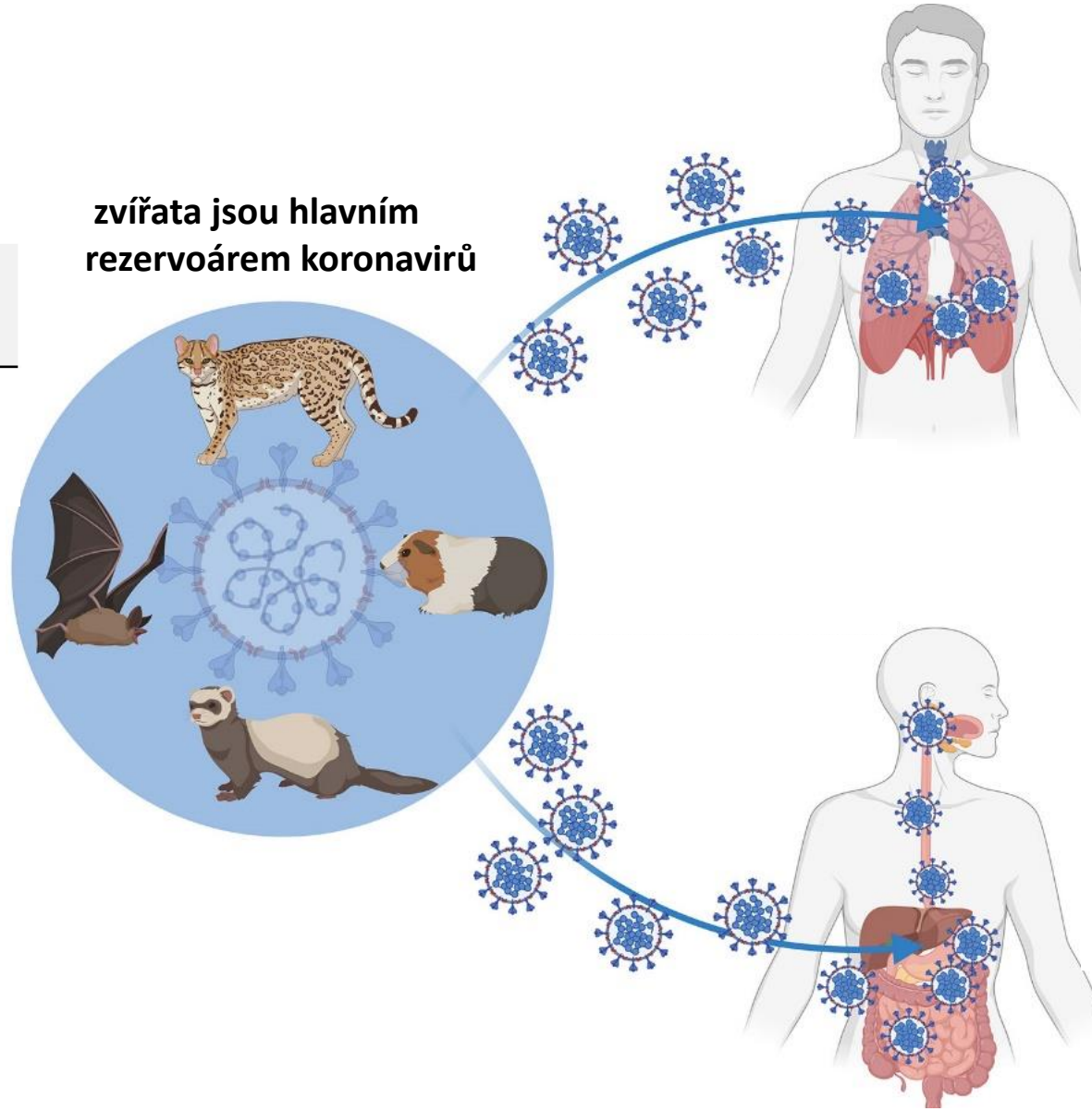
11 dní, které předcházely odhalení ruských špionů: utajená schůzka, odvolání ministra, cesta pro

COVID – 19

- Onemocnění způsobené koronavirem SARS-CoV-2

Ke dni 8. 6. 2021	Potvrzené případy	Potvrzená úmrtí
Celosvětově	173 331 478	3 735 571
ČR	1 664 382	30 202

- 223 zasažených zemí
- Celosvětová pandemie
- 90 % původců infekčních chorob vstupuje sliznicemi
- Virus napadá nosohltan → plic do krve → endotelitida
- Cíl viru



COVID-19 příznaky respirační infekce
tlak na hrudi, dušnost, hypoxie, ztráta čichu, ucpaný nos, suchý kašel, cytokinová bouře, horečka, virová pneumonie

COVID-19 příznaky gastrointestinální infekce
Zvracení, vodnatý průjem, bolesti břicha

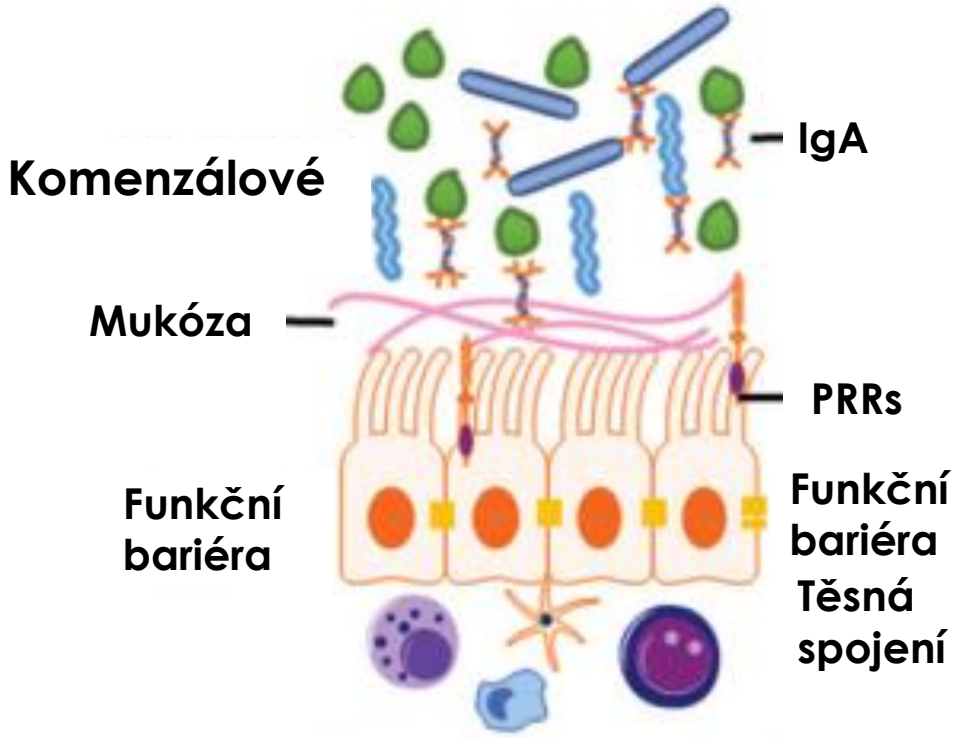
Vodnar et al. 2020 - COVID-19 Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota

Dysbióza

Příčina **Důsledek**

- Narušení homeostázy
- Ztráta diverzity mikrobioty
- Zvýšený počet patobiontů
- Pokles prospěšných MO
- Syndrom tekutého střeva

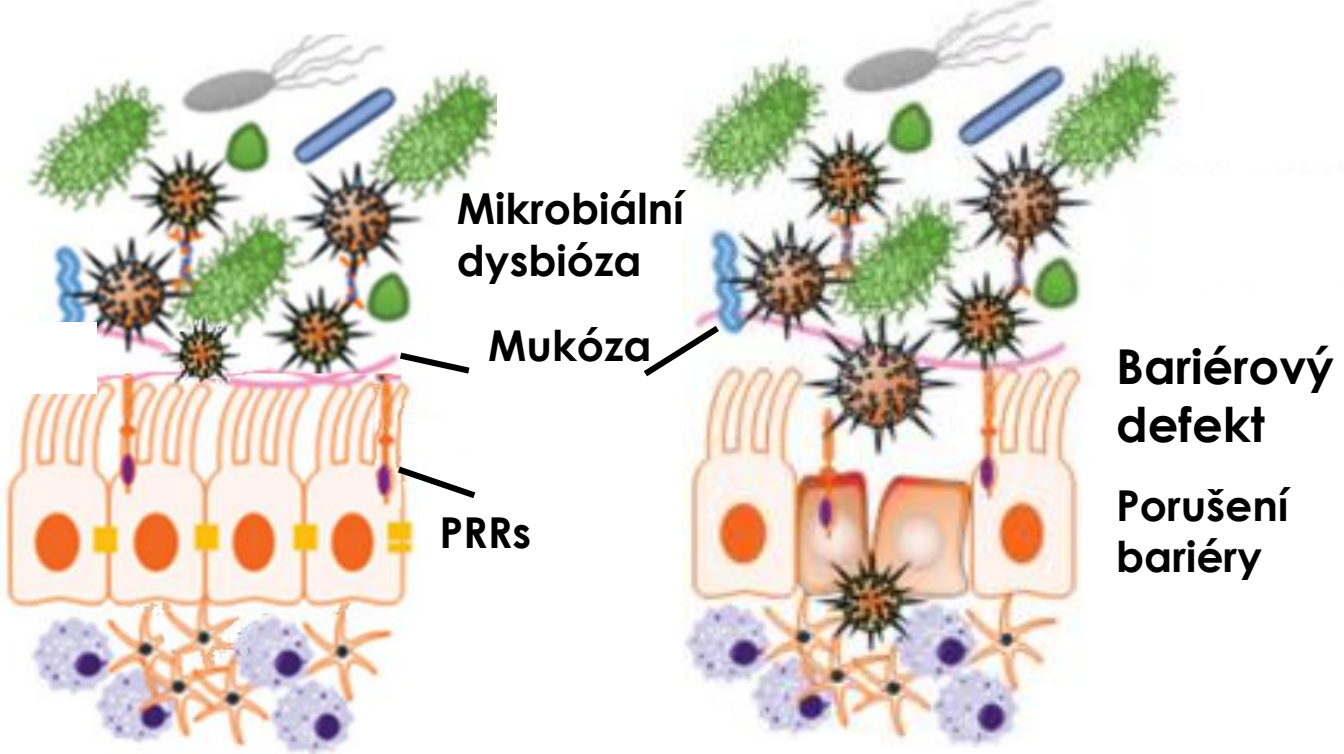
Střevní homeostáza



Tolerantní imunitní odpověď

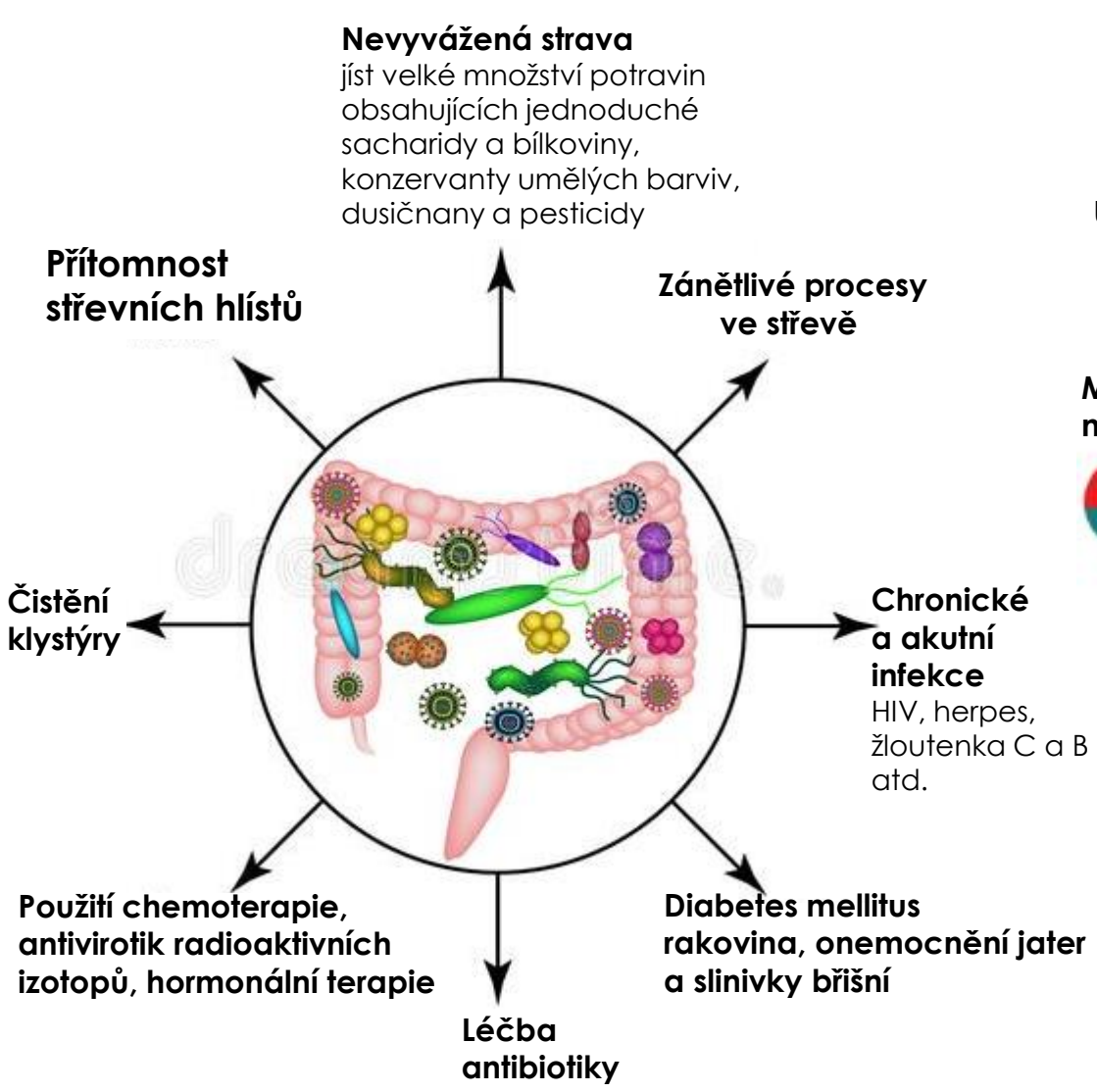
Dysbióza

tekuté střevo

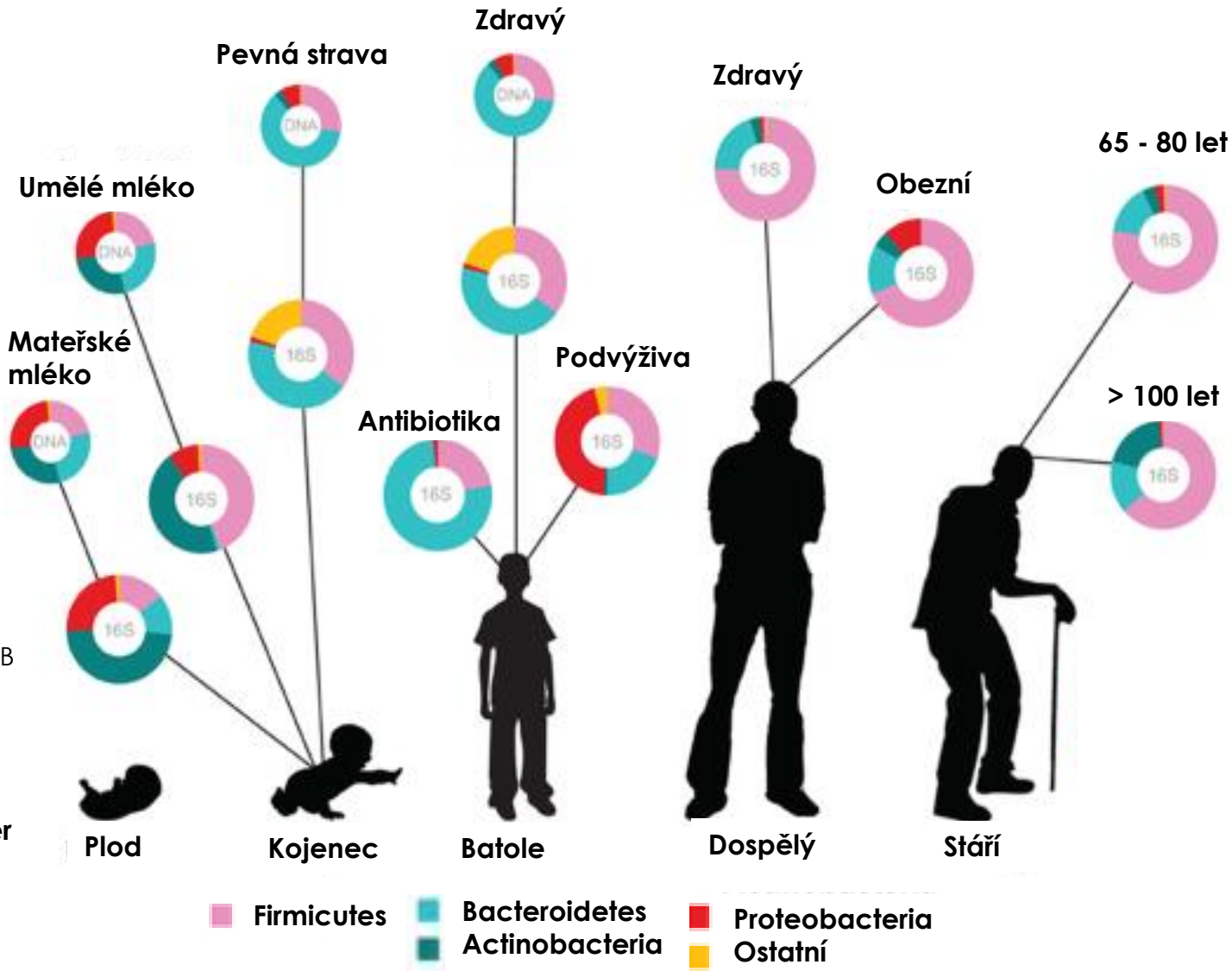


Dysregulace imunitní odpovědi

Proměnlivost a dysbióza střevní mikrobioty

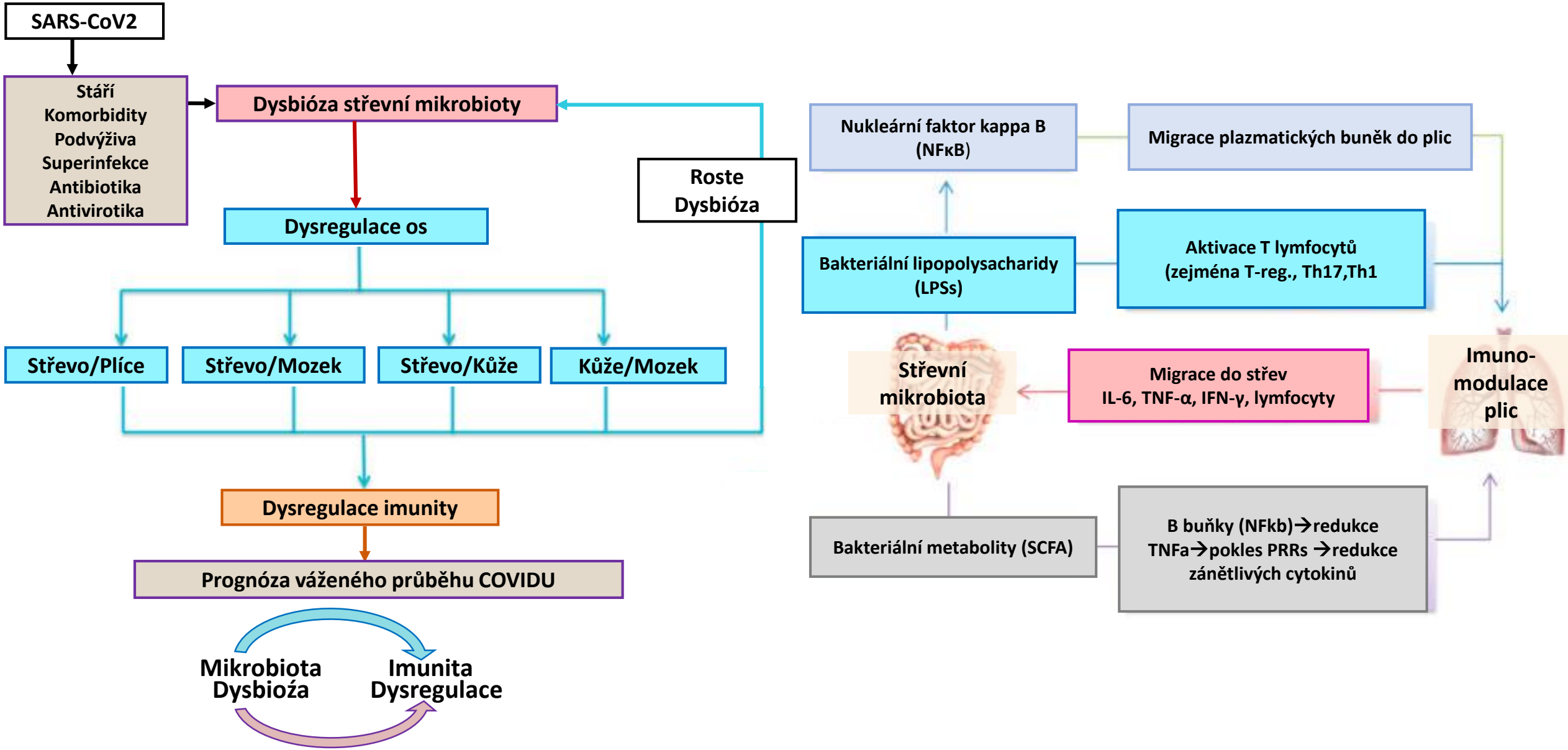


https://www.news-medical.net/health/Preventing-Dysbiosis.aspx



Ottman et al. 2012, Front Cell Infect Microbiol

Modulace plic střevní mikrobiotou a naopak



Santacroce et al. 2020: Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

Zdravý člověk

Převládající komenzálové

Eubacterium, Roseburia, Faecalibacterium prausnitzii, Lachnospiraceae

snížení střevní permeability
producenti těkavých mastných kyselin
zachování imunity
protizánětlivé vlastnosti

Pacient s COVID-19

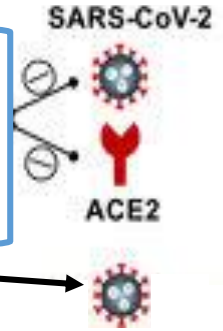
Symbiotiční komenzálové↓

Eubacterium ventriosum, Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia, Lachnospiraceae

Oportunní patogeny↑

Clostridium hathewayi, Actinomyces viscosus, Bacteroides nordii

Bacteroides dorei
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides massiliensis
Bacteroides ovatus
Erysipelotrichaceae

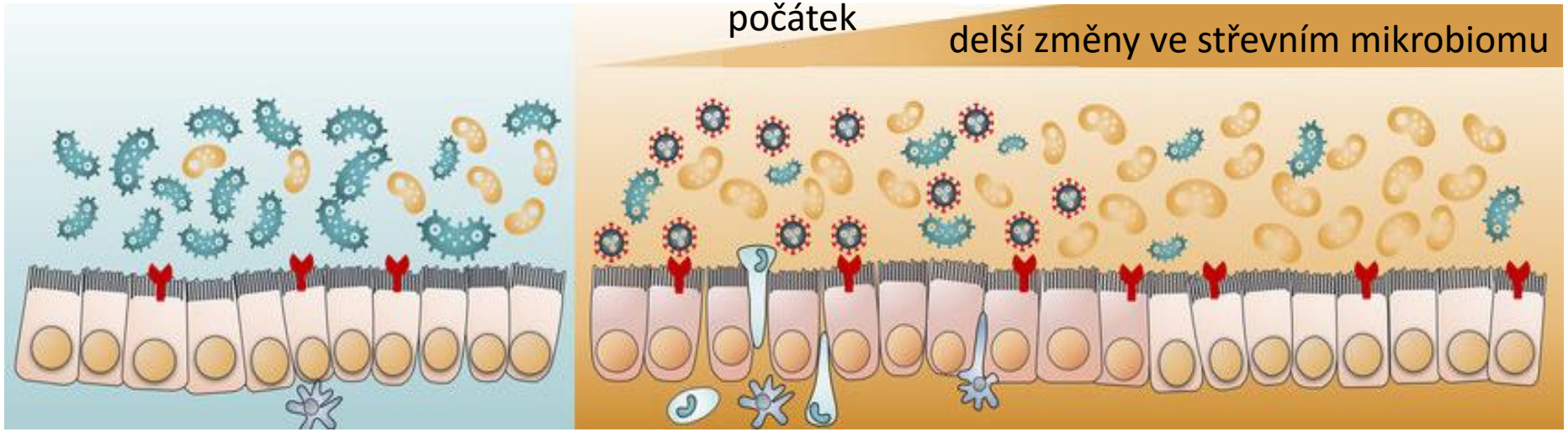


Alistipes onderdonkii
Bacteroides ovalus

Vážnost COVIDU 19

Clostridium ramosum
Clostridium hathewayi
Coprobacillus

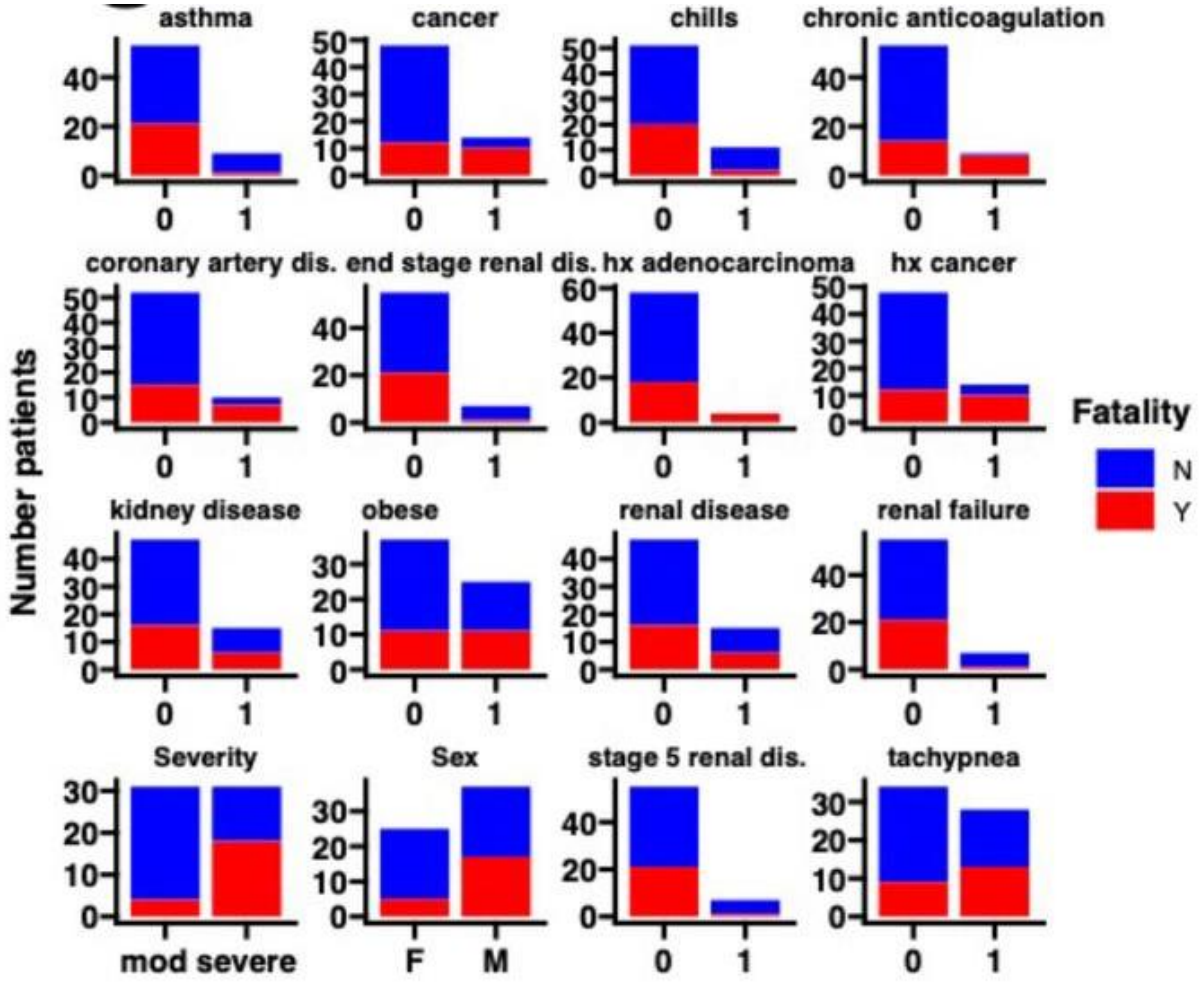
Vážnost COVIDU 19

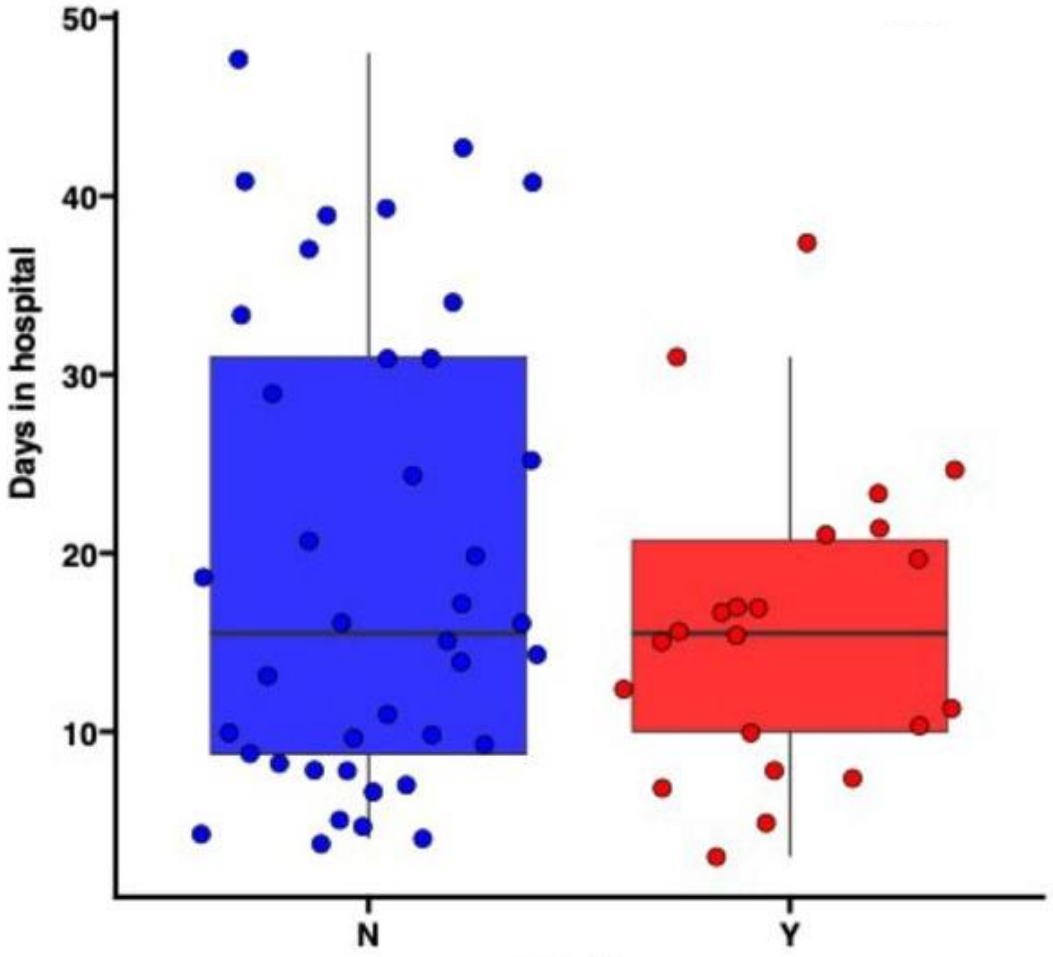


Zuo et al. 2020, Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization

Indikátory vážnosti průběhu COVIDU

- Orální mikrobiotě – *Porphyromonas endodontalis*
- Střevní mikrobiotě – *Enterococcus faecalis*

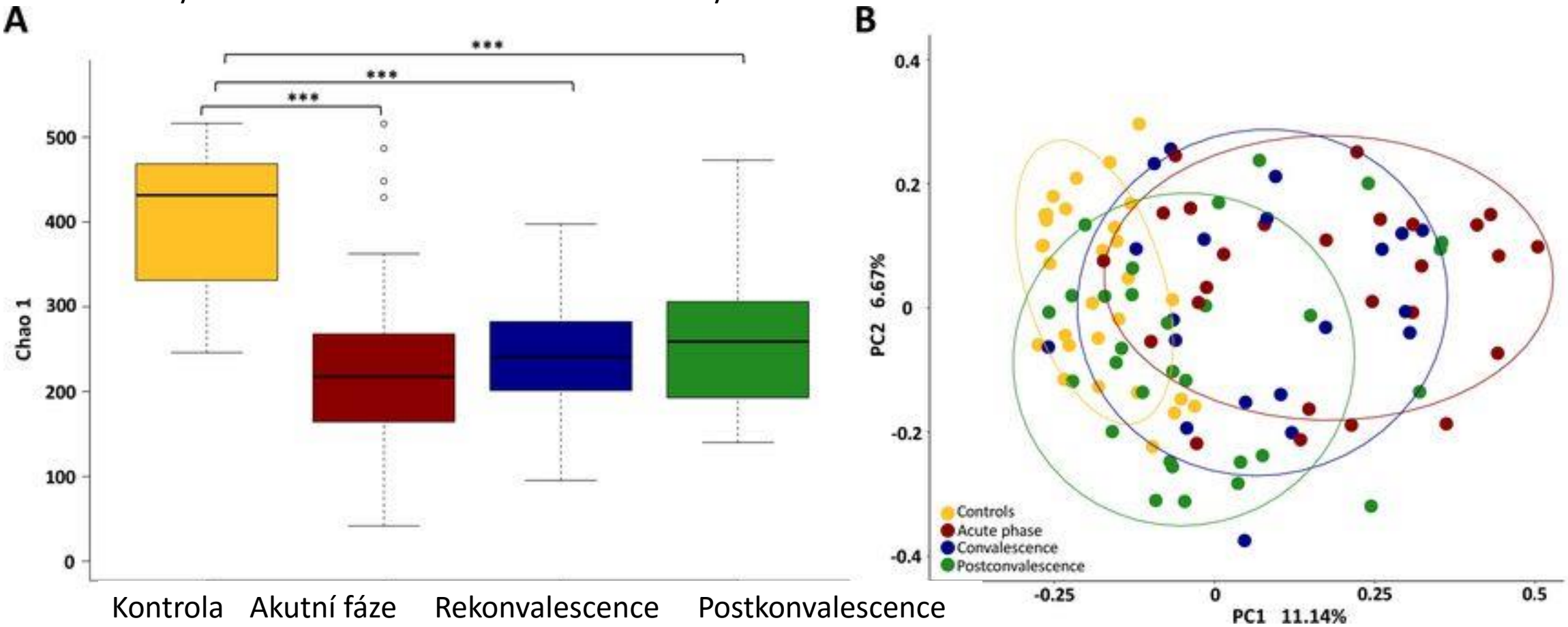




Ward et al. 2021, The intestinal and oral microbiomes are robust predictors of covid-19 severity the main predictor of covid-19-related fatality

Pokles diverzity mikrobioty po COVIDU

Změny fekálních mikrobiálních komunit v různých stádiích



Kontrola | Akutní fáze | Rekonvalescence 2 týdny po hospitalizaci | Postkonvalescence 6 měsíců po hospitalizaci

Chen et al. 2021: BMJ Journal Gut

Střevní mikrobiota a COVID

- **Mírný průběh COVIDU** - přítomnost **bifidobakterií, laktobacilů, *Faecalibacterium prausnitzi***
- Těžší průběh infekce SARS-CoV-2 spojen s **nižším relativním množstvím producentů butyrátu** (Ruminococcaceae a Lachnospiraceae)
  - **nízký počet** producentů butyrátu (***Faecalibacterium prausnitzii,*** *Roseburia*) byl → **negativně korelován** se **závažností** COVID-19
  - významně vyšším relativním množstvím oportunních bakterií, včetně *Streptococcus* (ze třídy Bacilli), Rothia, Actinomyces, Ruminococcus (gnavus a torques) a ***Bacteroides (dorei a vulgatus*) → mohou způsobovat lokální a systémové záněty**
- přítomnost **oportunních patogenů** (včetně *Collinsella aerofaciens, Streptococcus infantis* a *Morganella morganii*) ve vzorcích stolice pacientů s COVID-19 s **vysokou infekčností** SARS-CoV-2.
- **Střevní dysbióza** (porušená střevní mikrobiota) = **ztráty prospěšných mikrobů** ↑potenciálně škodlivých mikrobů a ↓ **mikrobiální rozmanitosti**
- **Změny v mikrobiotě přetrvávají ještě 6 měsíců po prodělaném COVIDU**

Bakterioterapie při COVIDU

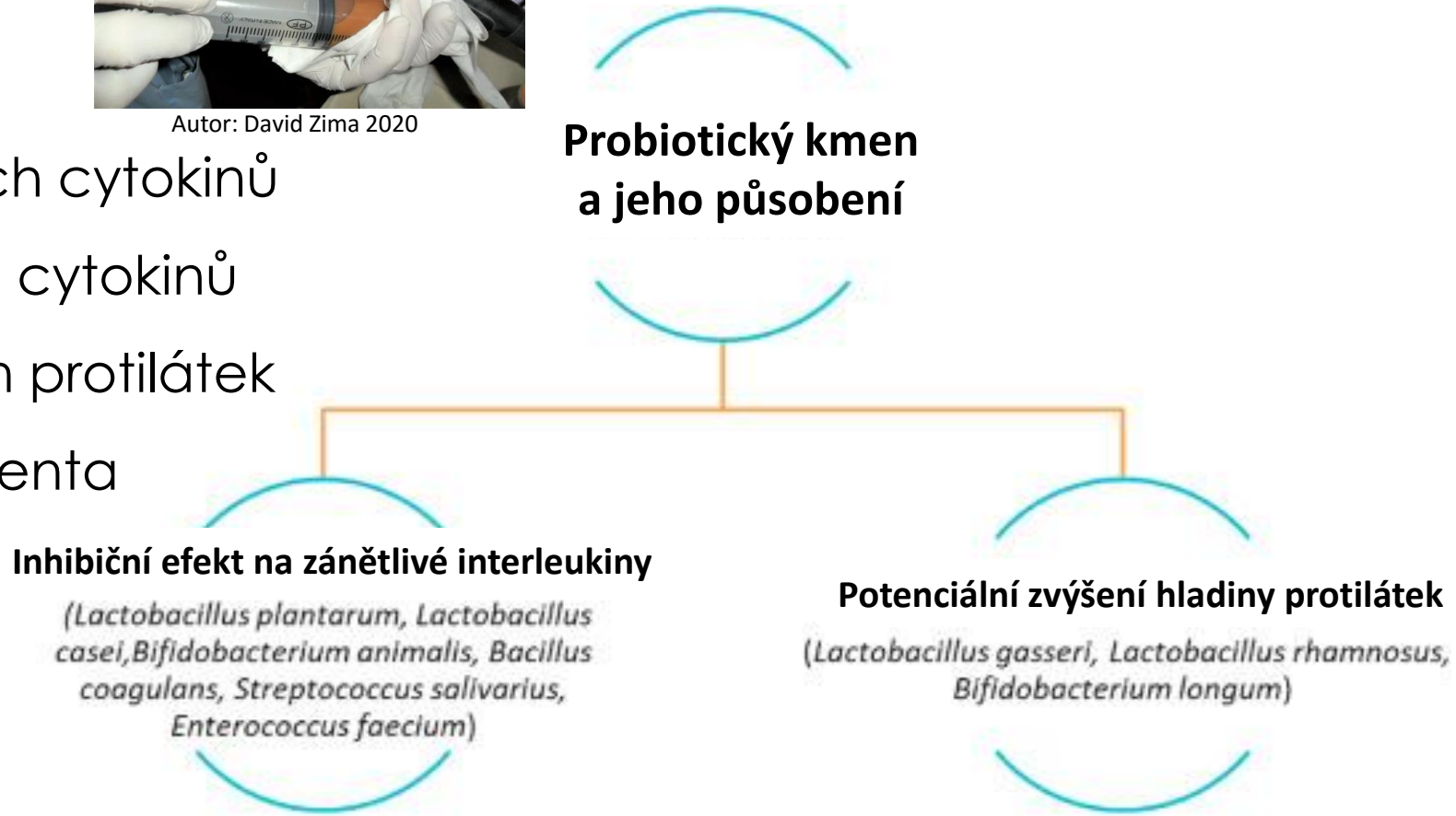
Fekální transplantace

- doplnění zdravé mikrobioty do dysbiotického střeva

Autor: David Zima 2020

Probiotiky

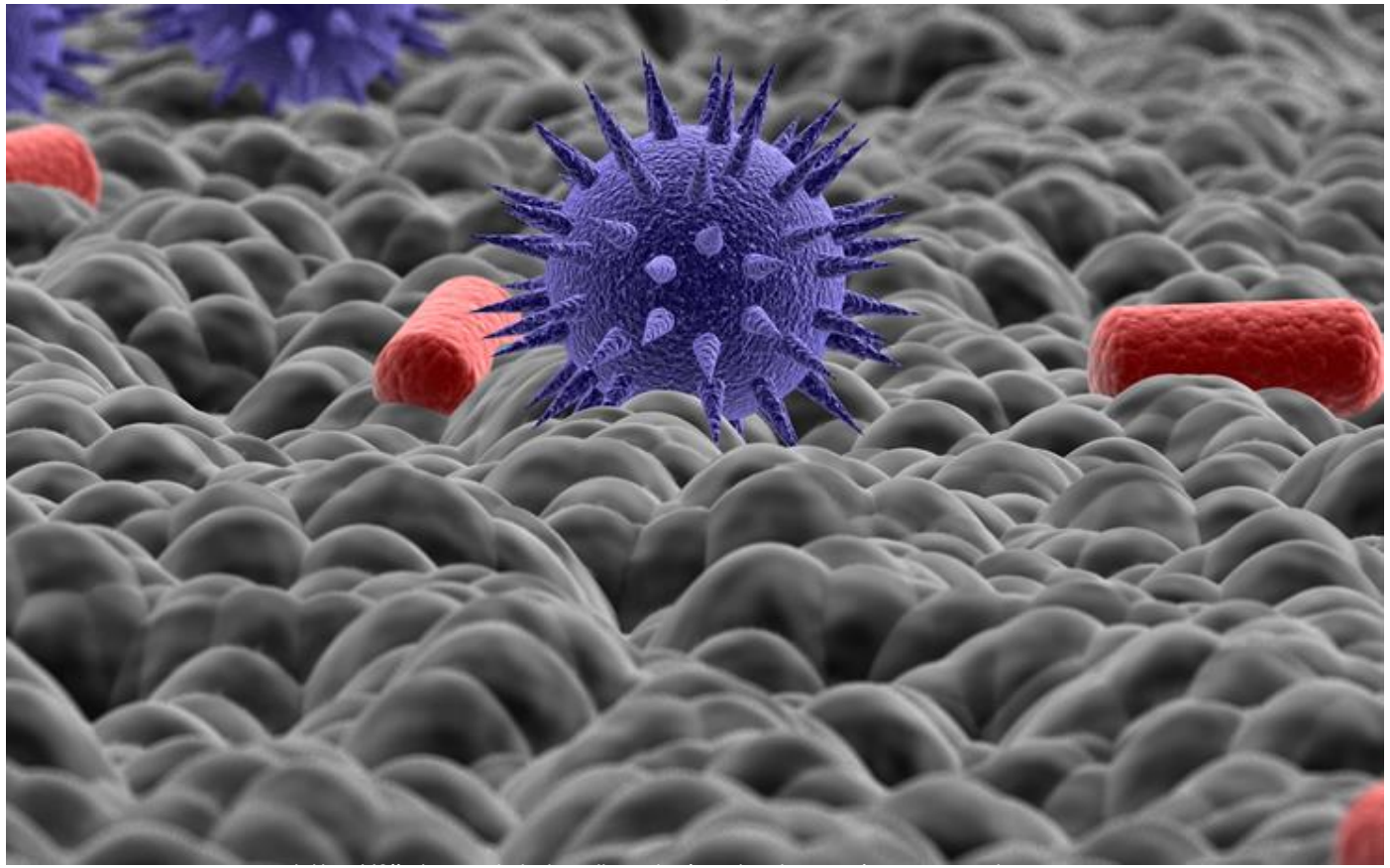
- Zvýšení hladiny protizánětlivých cytokinů
- Snížení hladiny prozánětlivých cytokinů
- Zlepšuje produkci antivirových protilátek
- Zlepšení stavu klinického pacienta
- Snížení virové zátěže



Santacroce et al. 2020: Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

Mikrobiota

- Možná si ani neuvědomujeme…



- Jak moc její přítomnost a diverzita ovlivňuje nás jako hostitele?!
- Přemýšleli jste někdy nad tím co jíte a koho si tím krmíte?

Děkuji za pozornost