

# Vědecká studie

## Probiotikum *Bacillus subtilis* PXN® 21® chrání před agregací $\alpha$ -synucleinu u *C. elegans*

Tato studie, která byla publikována v časopise *Cell Reports* v lednu 2020, ukazuje, jak může spóry tvořící bakterie zpomalit nebo dokonce změnit akumulaci jednoho z hlavních proteinů spojeného s Parkinsonovou chorobou při použití osvědčeného modelu parazitického červa.<sup>1</sup>

### Pozadí:

Parkinsonova choroba (PCh) je globálně druhé nejrozšířenější neurodegenerativní onemocnění, hned za Alzheimerovou nemocí. Na světě je tato choroba diagnostikována asi u 10 miliónů lidí. Hlavními příznaky jsou třes, rigidita (ztuhlost) a bradykineze (extrémní zpomalení pohybu). Mnoho pacientů s PCh má také zkušenosti s kognitivními poruchami.

### Úvod:

$\alpha$ -synuklein je protein, který se hojně nachází v mozku člověka. U lidí s PCh se  $\alpha$ -synuklein chová podivně, tvoří toxické shluky. Nevíme úplně přesně příčinu tohoto chování, ale tyto shluky jsou důležité ve vývoji PCh.

Parkinsonovu chorobu v současnosti nelze léčit, ale některé léky mohou pomoci při zlepšení symptomů.  $\alpha$ -synuklein je v současné době hlavním objektem zkoumání v souvislosti s potencionální léčbou PCh. Nynější studie se zaměřují na omezení genové exprese  $\alpha$ -synucleinu nebo podporu při jeho odstranění/recyklaci s nadějí, že tyto procesy mohou zastavit - potencionálně změnit - poškození, které tyto usazeniny způsobují v mozku.

### Současná zjištění:



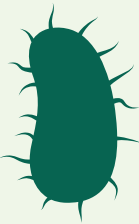
Ukazuje se, že lidský mikrobiom má potencionálně důležitou úlohu u PCh<sup>2</sup>. Zjistilo se, že střevní mikrobiom u pacientů s PCh se výrazně liší od mikrobiomu zdravých jedinců, se zvýšeným výskytem bakterií druhu *Akkermansia* a se sníženým výskytem druhu *Prevotellaceae*<sup>3</sup>. Zajímavostí je, že rozdíly ve střevním mikrobiomu korelovaly s klinickými příznaky PCh.

V současnosti je již poměrně velmi dobře zdokumentováno, že střevní bakterie mohou modulovat průběh onemocnění ve vzdálených orgánech, včetně různých neuropsychiatrických onemocnění, jako je úzkostná neuróza, deprese, bipolární afektivní nemoc nebo migréna<sup>4</sup>.

V jedné ze studií na myším modelu se zjistilo, že při fekální transplantaci, kdy dárcem byla myš s PCh, došlo u příjemce ke spuštění symptomů této nemoci, což naznačuje, že rozdíly v mikrobiotě nejsou pouze výsledkem onemocnění, ale ovlivňují i progresi této choroby<sup>5</sup>.

### Studie:

#### Protagonisté:

		
<b><i>Caenorhabditis elegans</i></b>	<b><i>Bacillus subtilis</i></b>	<b><i>Escherichia coli</i></b>
(Parazit/červ/ <i>C. elegans</i> )	( <i>B. subtilis</i> )	( <i>E. coli</i> )

Mikrobiotu člověka tvoří bilióny mikroorganismů, což značně komplikuje pochopení toho, jaké účinky mají jednotlivé druhy a kmeny<sup>6</sup>. Nicméně právě bakteriemi nakrmený červ, jako je *Caenorhabditis elegans*, nabízí možnost k vytvoření mnoha aspektů lidské fyziologie a tím možnost hlubšího pohledu na procesy, které probíhají u různých chorob.

K hodnocení účinků střevních bakterií na agregaci  $\alpha$ -synucleinu použil tým vyzkumníků z univerzit v Edinburghu a Dundee dobře prověřený (PCh) model *C. elegans* (kmen NL5901), který produkuje lidský  $\alpha$ -synuklein.

Červi byli krmeni různými bakteriemi: *E. Coli* (normální laboratorní strava pro *C. elegans*), *B. subtilis* PXN®21® (ADM Protexin Ltd.) nebo kombinací obou bakterií a v různých stádiích byla vyhodnocována úroveň agregace  $\alpha$ -synucleinu.

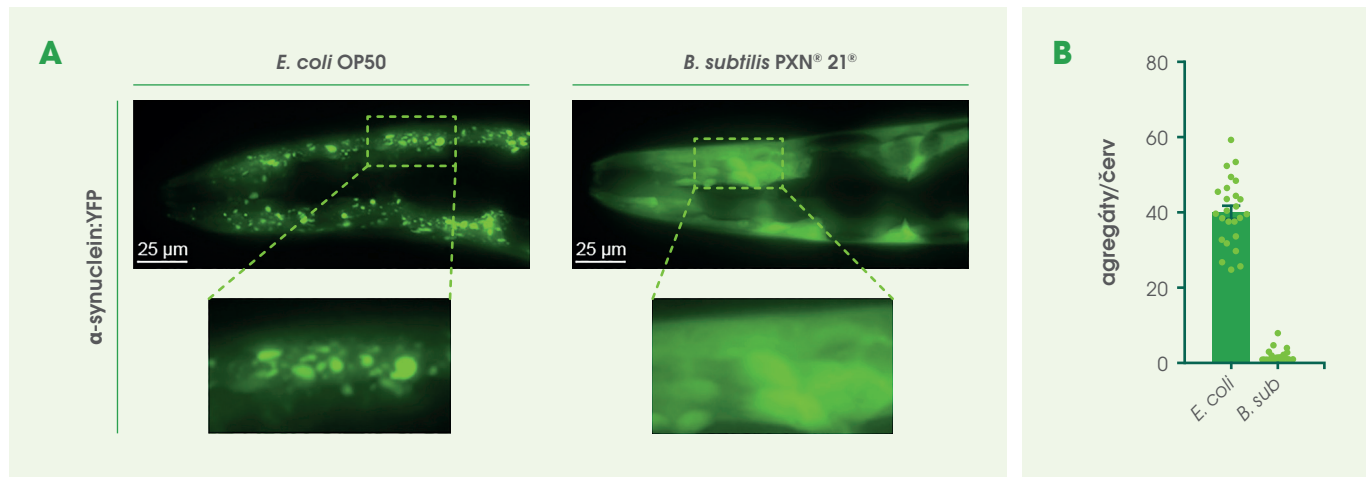


## Výsledky:

*C. elegans* krmený *E. Coli* akumuloval  $\alpha$ -synuklein již ve velmi časně fázi vývoje. Naopak, *C. elegans* krmený *B. subtilis* vykazoval téměř nulovou agregaci  $\alpha$ -synukleinu a to od larválního stádia až do časně dospělosti (obr. 1)

Červi, kteří byli krmeni *E. Coli* během larválního stádia (nejrannější fáze vývoje *C. elegans*) vykazovali signifikantní redukcí agregace  $\alpha$ -synukleinu, jakmile přešli na stravu obsahující pouze *B. subtilis*.

*B. subtilis* také zlepšil lokomoční defekty, spojené s toxickými shluky.



Obr. 1: *B. subtilis* PXN\*21\* potlačuje a mění agregaci  $\alpha$ -synukleinu v modelu *C. elegans* NL5901.

### Mechanismus účinku *B. subtilis*:

Je známo, že *B. subtilis* prodlužuje délku života a odolnost proti stresu u *C. elegans*<sup>7-9</sup>. Jedním z mechanismů, který *B. subtilis* používá k dosažení těchto efektů je zvýšená tvorba biofilmu - jedná se o hlenovitou matrix, kterou tato bakterie produkuje a ve které v komunitě žije, což jí umožňuje lépe komunikovat a sdílet potravu. Tvorba biofilmu je spojena se zvýšenou sekrecí oxidu dusnatého (NO) a se zvýšeným kolonie stimulačním faktorem (KSF), což jsou

dva bakteriální produkty nezbytné pro dlouhověkost *C. elegans*. Oxid dusnatý je také důležitý k udržování nízké hladiny agregace  $\alpha$ -synukleinu u červů krmených *B. subtilis*.

Studie u pacientů s PCh ukázaly, že narušení metabolismu určitých tuků (sfingolipidů) je spojeno s agregací  $\alpha$ -synukleinu. Tato studie prokázala, že *B. subtilis* reguluje cesty metabolismu lipidů a tím snižuje agregaci  $\alpha$ -synukleinu.

## Závěr:

*B. subtilis* PXN\*21\* probiotický kmen, určený pro lidskou výživu, potlačuje agregaci a efektivně odstraňuje již vytvořené shluky proteinu  $\alpha$ -synuklein v modelu *C. elegans*.

Tato bakterie uskutečňuje svou protektivní úlohu u  $\alpha$ -synukleinu změnou několika cest u hostitele, včetně tvorby biofilmu a ovlivňováním metabolismu sfingolipidů.

Tato zjištění položila velmi dobrý základ pro další výzkum silného potenciálu specifického kmene *B. subtilis* PXN\*21\* v klinických studiích.

***B. subtilis* potlačuje a mění agregaci  $\alpha$ -synukleinu v modelu *C. elegans* (synukleopatického/s Parkinsonovou chorobou). Protektivní účinek *B. subtilis* trvá po dobu celého života *C. elegans*.**

*Bacillus subtilis* PXN\*21\* je komerční kmen probiotické bakterie, který je použit ve více výrobcích značky Bio-Kult, např. ve výrobku Bio-Kult 14, Bio-Kult Migréa a Bio-Kult Mind.

### Reference:

- Goya ME, Xue F, Sampedro-Torres-Quevedo C, Arnaouteli S, Riquelme-Dominguez L, Romanowski A, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* Protects against  $\alpha$ -Synuclein Aggregation in *C. elegans*. *Cell Rep*. 2020 Jan 14;30(2):367-380.e7.
- Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. Vol. 29, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 773-80.
- Boerfien JM, Pereira PAB, Aho VTE, Scheperjans F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons, Dis*. 2019;9(s2):S297-312.
- Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clin Pract*. 2017 Sep 15;7(4).
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Vol. 8, *Genome Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2016.
- Brandt SS, Vik Å, Friedman L, Kolter R. Biofilms: The matrix revisited. Vol. 13, *Trends in Microbiology*. 2005. p. 20-6.
- Smolentseva O, Gusarov I, Gautier L, Shamovsky I, DeFrancesco AS, Losick R, et al. Mechanism of biofilm-mediated stress resistance and lifespan extension in *C. Elegans*. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
- Donato V, Ayala FR, Cogliati S, Bauman C, Costa JG, Leñini C, et al. *Bacillus subtilis* biofilm extends *Caenorhabditis elegans* longevity through downregulation of the insulin-like signalling pathway. *Nat Commun*. 2017 Jan 30;8.