

Význam mikrobiomu u hematoonkologických pacientů

Lucie Dlouhá

I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF a VFN, Praha

Role některých konkrétních bakterií, jako je např. *Helicobacter pylori*, v etiologii a patogenezi lymfomu je již dlouho známá, ale v posledních letech se ukazuje význam mikrobiomu (tvořen 10^{13} až 10^{18} mikroby, které osidlují lidské tělo). Vliv celého mikrobiomu spočívá v regulaci imunitního systému ať přímým působením, nebo prostřednictvím produkovaných metabolitů. Z přibývajících dat vyplývá, že složení střevní mikrobioty se podílí na celé řadě onemocnění včetně nádorových. U pacientů s hematologickými malignitami je často pozorována snížená druhová diverzita a rozdílné složení mikrobioty oproti zdravým kontrolám. Některé bakterie jsou také spojovány s komplikacemi či s odpovědí na léčbu. Význam těchto bakterií roste zejména s širším použitím imunoterapie, v jejíž efektivitě hraje důležitou roli funkční imunitní systém. V následujících řádcích se zaměříme na úlohu střevní mikrobioty v etiologii a v patogenezi hematologických malignit a také na jeho roli v ovlivnění protinádorové terapie u těchto nádorů.

Klíčová slova: mikrobiom, mikrobiota, hematoonkologie, nádor.

The importance of the microbiome in hematooncology patients

The role of particular bacteria such as *Helicobacter pylori* in the etiology and pathogenesis of lymphoma has been well known, but in recent years the importance of the microbiome complex (made up of 10^{13} to 10^{18} microbes that inhabit the human body) has also become apparent. Its effect is mediated by the regulation of the immune system, either by direct action or through produced metabolites. Accumulating data suggest that the composition of the gut microbiota impacts a wide range of diseases, including cancer. Patients with hematological malignancies often show reduced species diversity and different microbiota composition compared to healthy controls. Some bacteria are also associated with complications or response to treatment. Nowadays, the importance of the microbial effect is increasing, particularly with the wider use of immunotherapy, where the treatment efficacy relies on a functional immune system. In this review, we focus on the role of the gut microbiota in the etiology and pathogenesis of hematological malignancies and its role in impacting anticancer therapy.

Key words: microbiome, microbiota, hematooncology, cancer.

Úvod

Role některých bakterií, jako jsou *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* a *Chlamydia psittaci*, v etiopatogenezi extranodálního lymfomu marginální zóny ze slizniční lymfoidní tkáň

(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) je již poměrně dlouho dobře známa, ale lidské tělo je domovem 10^{13} až 10^{18} mikrobů, z nichž většina žije ve střevě. Střevní mikrobiota a jejich produkce bioaktivních metabolitů se podílí na udržování střevní homeostázy, integrity

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tato práce byla podpořena grantem NU22-03-00370.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):116-120

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.021>

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 1. 3. 2024

MUDr. Lucie Dlouhá

lucie.dlouha@vfn.cz

střevního epitelu, pomáhá odolávat útokům patogenů a reguluje vývoj imunitního systému a imunitní reakce, a tím přispívá k udržení zdraví organismu (1, 2).

I fyziologicky je střevní mikrobiota velmi rozmanitá a skládá se především z bakterií kmene Firmicutes, Bacteroidetes, Actinomycetes a Proteobacteria (1). Symbióza mezi mikrobiotou a hostitelem zahrnuje více symbiotických vztahů včetně mutualistických (prospěšné soužití pro oba organismy), parazitických (jeden organismus využívá druhý organismus) a komenzálních (pro jeden organismus prospěšné, druhý organismus není ovlivněn). Některé mikroby mohou přecházet z jednoho vztahu do jiného podle stavu aktivace hostitele, lokalizace či podle dalších okolních mikrobů. Komenzálové mohou kontrolovat mikroby s patogenním potenciálem prostřednictvím různých mechanismů – soutěžením o nutrienty či produkcí antimikrobiálních molekul s přímým vlivem na patogeny, či nepřímým vlivem na zpevnění střevní bariéry (2). Střevní mikrobiota konzumuje nestrávenou potravu, jako je vláknina přijatá hostitelem, a následné metabolické reakce dávají vznik řadě metabolitů. Jedny z nejvýznamnějších jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids, SCFA). Z SCFA je nejvíce poznatků ohledně butyrátu, který má přímý účinek na střevní sliznici a slouží jako zdroj energie pro střevní epitelální buňky, dále extracelulárně i intracelulárně působí přes receptory, jako jsou GPR43, GPR41 a GPR109A, a reguluje genovou expresi epigeneticky inhibicí histonových deacetyláz (HDAC) (1–3).

Role mikrobiomu při vzniku nádorových onemocnění

Složení mikrobioty bylo již dříve studováno u různých onemocnění, jako jsou např. obezita, diabetes mellitus II. typu, zánětlivá onemocnění střeva, ale v posledních letech přibývá rovněž dat ohledně mikrobioty u pacientů s nádorovými onemocněními (4). Recentní randomizovaná studie prokázala několik kauzálních asociací a identifikovala další potencionální rizikové složení střevní mikrobioty a vzniku solidních nádorů (5).

Při vzniku malignity hraje důležitou roli imunitní systém, na jehož vývoji se významně podílí střevní slizniční homeostáza. Pro střevní slizniční homeostázu je důležitá rovnováha CD4+ T buněk, zejména T regulačních lymfocytů (Treg) a T pomocných lymfocytů 17 (Th17). Tuto rovnováhu ovlivňuje i butyrát produkovaný komenzály. Butyrát se podílí inhibicí HDAC na zvyšování acetylace histonu H3 v promotoru a v konzervovaných nekódujících sekvencích (lokus 1) FOXP3, a tak následně spouští upregulaci FOXP3, která vede k diferenciaci Treg (mj. i k produkci IL-10) a k jejich správnému vývoji a funkci. Butyrát podporuje i „druhou“ stranu rovnováhy diferenciaci prozánětlivých Th17 (a jejich produkci IL-17 a IL-22) také prostřednictvím inhibice HDAC, která ale vede ke snížené expresi dráhy IL-6/STAT/IL-17 (6). Subpopulace Th17 je důležitá pro udržení obranné linie ve střevě, díky jejichž ochranné funkci nedochází k mikrobiální translokaci. Předpokládá se také, že složení mikrobioty bude hrát roli na diferenciaci jednotlivých subtypů Th17 (1–3, 7).

Mikrobiom může přispívat k rozvoji malignity i tím, že ovlivňuje stabilitu genomu, odolnost vůči buněčné smrti a proliferační signalizaci. Mikroby mohou jednak poškodit DNA, ale také disponují proteiny, které se zapojují do hostitelské dráhy zapojené do karcinogeneze, jako je např. signální dráha Wnt/ β -katenin, která ovlivňuje mj. i buněčnou proliferaci, a tato dráha je změněna u mnoha malignit. Tyto poznatky naznačují, že ztráta vhodných hranic a udržení bariéry mezi hostitelem a mikrobem je kritickým krokem ve vývoji nádorů (8).

V následujících řádcích se zaměřujeme na úlohu střevní mikrobioty v etiologii a v patogenezi hematologických malignit a také na jeho roli v ovlivnění protinádorové terapie u těchto nádorů.

Mikrobiom a hematologické malignity

Předpokládá se souvislost hematologických onemocnění a střevní dysbiózy, která vede k omezené schopnosti mikrobioty modulovat zánětlivé procesy. Tím dochází k narušení střevní homeostázy (9). Mikrobiotu ovlivňuje celá řada dalších faktorů – způsob

porodu, kojení, dieta, životní styl, prostředí a užívané léky. Následující přehled se zabývá rozdíly mezi střevní mikrobiotou pacientů s nově diagnostikovanými hematologickými malignitami v porovnání se zdravými kontrolami. Z výsledků těchto prací však není zřejmé, zda se jedná o korelaci, či kauzalitu. V současné době byly publikovány studie zkoumající mikrobiální složení tumorů či složení střevní mikrobioty u hematoonkologických pacientů a jejich zdravých dvojčat či studie zkoumající vliv konkrétních bakterií na karcinogenezi, ale studie zabývající se celou škálou různých složení střevní mikrobioty či velké randomizované prospektivní studie zatím chybí.

Lymfoidní malignity

U pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií (ALL) byla prokázána snížená druhová diverzita střevní mikrobioty oproti zdravým kontrolám a na základě profilů mikrobioty bylo možné rozlišit pacienty od kontrol, ale konkrétní bakterie se v jednotlivých studiích liší. Příkladem asociovaných bakterií s ALL může být rod *Faecalibacterium*, který byl u pacientů snížen a jeho četnost negativně korelovala s hladinou interleukinu 6 a CRP (9, 10).

U pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) byla rovněž prokázána snížená druhová diverzita střevní mikrobioty a byla pozorována deplece čeledí *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*. Několik studií také ukazuje, že zvýšené hladiny Th17 jsou u CLL nepříznivým prognostickým faktorem (7). Rovněž zajímavou studií byla retrospektivní studie od Pflug et al., která ukázala, že pacienti s CLL, kteří dostávali anti-Gram pozitivní antibiotika, dosáhli významně nižší celkové míry odpovědi, kratšího přežití bez progresu a celkového přežití. Pacienti, kteří ale dostávali antibiotika, museli častěji přerušit chemoimunitoterapii (fludarabin, cyklofosfamid +/- rituximab). Otázkou tak bohužel stále zůstává, jakou roli hrají antibiotika na celkovou odpověď, jelikož určité zkeslení může být dáno i tím, jací pacienti dostali anti-Gram pozitivní antibiotika a jestli se nejednalo o pacienty se závažnějšími infekcemi (11).

Dosud bylo také publikováno pět studií zabývajících se složením mikrobioty u pacientů s lymfomy, nejčastěji v těchto studiích byli zastoupeni pacienti s difúzním velkobuněčným B-lymfomem. Největší z těchto studií na 189 pacientech ukázala sníženou druhovou diverzitu a lišící se složení střevní mikrobioty oproti zdravým kontrolám. U pacientů byl zachycen zejména vyšší výskyt bakterií čeledi *Enterobacteriaceae* (oportunní patogen) oproti zdravým kontrolám, četnost těchto bakterií navíc korelovala s výskytem febrilní neutropenie a odpovědí na terapii R-CHOP. Febrilní neutropenie je potenciálně život ohrožující komplikací, která často vede k odkladu či redukcii terapie. V uvedené studii bylo také reportováno, že pacienti, kteří měli epizodu febrilní neutropenie, měli také signifikantně horší přežití bez progresu oproti pacientům, kteří ji neprodělali, a 70 % pacientů ve febrilní neutropenii mělo redukovanou terapii. Hojnost *Enterobacteriaceae* byla také signifikantně významně spojena se vstupní hladinou prozánětlivých cytokinů (IL-6 a IFN- γ), což by mohlo naznačovat, že zjištěné změny střevní mikrobioty mohou být spojené s předléčebným zánětlivým stavem, což by mohlo mít potenciální vliv na odpověď (12).

Pacienti s mnohočetným myelomem (MM) měli také sníženou diverzitu proti kontrolám a dle různých studií se u těchto pacientů objevovala ve střevní mikrobiotě např. vyšší četnost druhů *Pseudomonas aeruginosa* (možný původce vzniku bakteriálních infekcí během terapie) a *Clostridium leptum*. *Clostridium leptum* je producentem butyrátu skrze zapojení do střevního metabolismu glukózy, což naznačuje dysregulaci metabolismu glukózy ve střevním traktu pacientů s MM. Pianko et al. prokázali vyšší četnost bakterie druhu *Eubacterium hallii* u pacientů s MM, kteří po indukční terapii (různé režimy imunoterapie bez/včetně autologní transplantace periferních kmenových buněk) dosáhli negativy minimální reziduální nemoci (MRD) oproti těm, kteří byli MRD pozitivní. *E. hallii* je producentem butyrátu, čímž se může podílet mj. na regulaci osy Treg/Th17 (9, 13).

Myeloidní malignity

V oblasti myeloidních malignit bylo publikováno poměrně málo studií zabývajících se složením střevní mikrobioty a vzniku těchto malignit. Nejvíce je výzkum v této oblasti zaměřen na změny mikrobioty v souvislosti s allogenní transplantací (viz níže). Je známo, že složení mikrobioty by mohlo být zodpovědné za „zánětlivý stav“ u pacientů s myeloproliferativním onemocněním, u kterých by to tak mohlo podporovat rozvoj onemocnění, a rovněž se také předpokládá vztah mezi JAK2 mutací a mikrobiotou (14). Podle výzkumu je u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) vyšší výskyt kmenů *Actinobacteria*, *Acidobacteria*, *Chloroflexi* a rodu *Streptococcus* a snížený výskyt kmene *Tenericutes*. Streptokoky mají zásadní význam v procesu fermentace cukrů a produkují kyselinu mléčnou, jejíž produkce by mohla mít vliv na progresi CML (9). U pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) bylo popsáno také rozdílné složení střevní mikrobioty oproti zdravým kontrolám – u pacientů s MDS byla vyšší četnost výskytu druhů *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus luteiae*, *Clostridium citroniae* a *Gemmiger formicilis*, zatímco výskyt *Prevotella copri* byl ve srovnání s kontrolami nižší (15). Stejně jako v předchozích případech i u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) byla popsána snížená druhová diverzita a dále snížená četnost rodu *Faecalibacterium* (významný producent butyrátu). Studie na myších s AML ukázala asociaci poškození střeva se zvýšenou hladinou lipopolysacharidu v krvi a na pokusech in vitro a in vivo exacerbaci progresu AML při zvýšení lipopolysacharidu. Tato studie také prokázala pozitivní vliv butyrátu na opravu poškození střevní bariéry (9, 16).

Mikrobiom a protinádorová terapie

Chemoterapie

V oblasti vlivu chemoterapie na střevní mikrobiotu u hematologických pacientů je nejvíce dat o vlivu vysokodávkované chemoterapie podané v průběhu autologní transplantace periferních kmenových buněk (autologous stem cell transplantation,

ASCT). Po několika menších jednocentrových studiích na toto téma přišla studie autorů Khan et al., která je stále dosud největší publikovanou studií zabývajících se tímto tématem. Autoři studovali střevní mikrobiotu u 534 pacientů (celkem 1 161 vzorků) s diagnózou lymfomu, MM či amyloidózy. Vzorky pacientů odebrané před transplantací měly nižší diverzitu než vzorky zdravých kontrol a vzorky pacientů s lymfomem pak měly nižší diverzitu než u pacientů s MM, během transplantace pak diverzita dále klesala. Větší diverzita (nad medián) během přijímání neutrofilů byla asociována s dvouletým nižším rizikem progresu i úmrtí. Vyšší zastoupení rodu *Enterococcus* ve střevní mikrobiotě během přijímání bylo asociováno s vyšším rizikem mortality (ale ne s progresí). Po transplantaci byl pozorován návrat ke složení střevní mikrobioty jako před transplantací (17).

Allogenní transplantace

Allogenní transplantace krvetvorných buněk je jednou z velmi účinných léčebných strategií leukemie, ale i dalších hematologických malignit. Jednotlivé části v rámci allogenní transplantace, ať už je to chemoterapie, radioterapie, širokospektrá antibiotika či imunosuprese, mění složení střevní mikrobioty, snižují zastoupení střevních komenzálů a poškozují střevní bariéru tvořenou intestinálními epitelálními buňkami. Významnou i život ohrožující komplikací stále zůstává nemoc štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GVHD) s incidencí 40–60 %, která snižuje nejenom kvalitu života pacientů, ale i jejich přežití. GVHD je způsobena aktivací T lymfocytů přítomných v dárcovském štěpu, které rozpoznávají hostitelské antigeny jako cizí, což vede k imunitnímu útoku v různých orgánech příjemce. Snížená diverzita střevní mikrobioty u pacientů po allogenní transplantaci vede k signifikantně vyššímu riziku rozvoje i úmrtí v důsledku GVHD, rovněž je spojena s kratším celkovým přežitím těchto pacientů. Studie také ukázaly, že GVHD je spojena se sníženým výskytem specifických bakterií, včetně Firmicutes (*Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Eubacteriaceae* a *Peptostreptococcaceae*), Bac-

teroidetes (*Bacteroides* a *Parabacteroides*) a Actinobacteria, jakož i zvýšením početnosti Proteobacteria (*Gammaproteobacteria* a *Enterobacteriales*), Verrucomicrobia (*Akkermansia*) a oportunních patogenů patřících mezi Firmicutes (*Lactobacillus*, *Staphylococcaceae* a *Enterococcus*). Pozorována byla také významně snížená produkce SCFA při nástupu akutní GVHD (aGVHD), přičemž butyrát by tak mohl být potenciálním diagnostickým markrem pro rozpoznání aGVHD. Na druhou stranu Golob et al. však poznamenali, že ačkoli butyrát může pomoci zabránit vzniku aGVHD, jakmile aGVHD nastane a začne postupovat, může vysoká hladina butyrátu zhoršit zotavení intersticiálních epitelálních buněk a ve skutečnosti aGVHD zhoršit, studie také zjistila, že přítomnost bakterií produkujících butyrát během 21 dnů po nástupu těžké aGVHD byla spojena se zvýšeným rizikem steroid-rezistentní GVHD a chronické GVHD (1).

Terapie pomocí T lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem

Terapie pomocí T lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T-lymphocytes/cells, CAR-T lymfocyty) je rovněž zkoumána v souvislosti se střevní mikrobiotou – studovanými otázkami jsou především: asociace střevní mikrobioty s efektem protinádorové terapie, s toxicitou terapie (se syndromem z uvolněných cytokinů, s neurotoxicitou), s ovlivněním efektivity léčby předchozí antibiotickou terapií před podáním CAR-T lymfocytů, výběr antibiotika při febrilní neutropenii s ohledem na střevní mikrobiotu a případnou efektivitu protinádorové terapie. Ačkoli je tato léčba považována za velmi úspěšnou v rozšíření možností imunoterapie nádorových onemocnění, více než polovina pacientů, kteří dostávají infuze CAR-T lymfocytů, na ni nereaguje, zatímco u jiných se objevují významné nežádoucí účinky, což společně ukazuje na

potřebu optimalizace léčby pomocí CAR-T lymfocytů pro konkrétního pacienta. Smith et al. zkoumali vliv antibiotik (konkrétně piperacilin/tazobactamu, meropenemu a imipenem/cilastatinu) v rámci retrospektivní studie podaných maximálně měsíc před podáním terapie CAR-T lymfocytů u pacientů léčených pro B-lymfom či ALL a zjistili, že podání těchto antibiotik je asociováno s horší odpovědí na terapii a s vyšší neurotoxicitou. Na menší prospektivní kohortě poté identifikovali druhy ze třídy klostridií, které byly spojeny s kompletní odpovědí v den 100 po převodu. Asociaci podání širokospektrých antibiotik a kratší doby do progresu či celkového přežití ukázala i následná práce Stein-Thoeringer et al. Kohortou hematatoonkologických pacientů s největším zastoupením pacientů s diagnózou MM podstupujících terapii pomocí CAR-T lymfocytů se zabývali Hu et al., kteří pozorovali longitudinální změny střevní mikrobioty během terapie. Závažnost syndromu z uvolněných cytokinů korelovala se sníženým výskytem rodu *Bifidobacterium*. Hojnější rody *Prevotella*, *Collinsella*, *Bifidobacterium* a *Sutterella* byly prokázány u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (complete response, CR) oproti těm, kteří dosáhli parciální remise (partial response, PR) (18).

Léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů

Léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors, ICI) je využívána v onkologii solidních nádorů, a proto zatím většina dat pochází z výzkumu v této oblasti. Z hematatoonkologického hlediska jsou nejzajímavější data ohledně PD-1 inhibitorů, konkrétně o nivolumabu a pembrolizumabu. Klinický výzkum i výzkum na zvířatech zaměřené na osu PD-1/PD-L1 prokázaly korelaci klinické odpovědi na ICI s relativním výskytem *Akkermansia muciniphila* (vyšší četnost byla spojena s lepší odpovědí u pacientů se solidními nádory včetně melanomu).

Předpokládaným mechanismem je modulace léčebné odpovědi prostřednictvím změn v metabolismu glycerofosfolipidu bakterií *Akkermansia muciniphila* s následným vlivem na expresi cytokinů jako IFN- γ a IL-2. To modifikuje mikroprostředí nádoru a snižuje riziko selhání terapie protilátkami proti PD-1. Nežádoucím účinkem léčby pomocí ICI je i kolitida, u pacientů s vyšší četností bakterií kmene *Bacteroidetes* byl nižší výskyt této komplikace, jiná studie poté ukázala vyšší výskyt kolitidy v souvislosti s vyšší četností rodu *Faecalibacterium* a dalších bakterií z kmene Firmicutes. Studie na zvířatech či malém počtu pacientů naznačují možné zvýšení efektivity terapie pomocí fekální bakterioterapie u recipientů neodpovídajících na terapii, kdy dárce stolice je pacient na terapii odpovídající (19).

Závěr

V posledních letech roste výzkum v oblastech mikrobiomu, a to zejména střevního, a nově objevená data budou přispívat v poznání etiologie a patogeneze nejenom hematatoonkologických malignit. Současná data naznačují, že vedle jednotlivých zástupců mikrobů je velmi důležitá druhová diverzita, která může hrát roli ve vzniku onemocnění i v ovlivnění efektu terapie. Rovněž zajímavou oblastí je vliv mikrobioty na efektivitu imunoterapie a také na její toxicitu. Sledování složení mikrobioty, metabolitů bakterií či dalších markerů spojených s narušením střevní bariéry může přinést prognostický význam. V této oblasti se začíná rozvíjet i klinický výzkum včetně prospektivních studií. Běžící či nedávno ukončené studie se zabývají praktickým ovlivněním mikrobioty, jako je např. optimalizace antibiotické léčby febrilní neutropenie i s ohledem na její efekt na střevní mikrobiotu a potenciální efektivitu protinádorové léčby či zkoumající roli fekální bakterioterapie. Jak dokážeme ale poznatky ohledně mikrobiomu využít v praxi, zůstává zatím nezodpovězenou otázkou.

LITERATURA

1. Yue X, Zhou H, Wang S, et al. H. Gut microbiota, microbiota-derived metabolites, and graft-versus-host disease. *Cancer Med.* 2024 Jan 18. doi: 10.1002/cam4.6799. Epub ahead of print. PMID: 38239049.

2. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-141.

3. Masetti R, Zama D, Leardini D, et al. Microbiome-Derived Metabolites in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1197.

4. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2022;130(12):690-705.

5. Long Y, Tang L, Zhou Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2023;21(1):66.
6. Zhou L, Zhang M, Wang Y, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):1926-1940.
7. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446-450.
8. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348(6230):80-86.
9. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, et al. Role of the gut microbiota in hematologic cancer. *Front Microbiol.* 2023;14:1185787.
10. Huang X, Cai H, Zhao Y, et al. The Gut Microbiome and Acute Leukemia: Implications for Early Diagnostic and New Therapies. *Mol Nutr Food Res.* 2023;e2300551.
11. Pflug N, Kluth S, Vehreschild JJ, et al. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. *Oncoimmunology.* 2016;5(6):e1150399.
12. Yoon SE, Kang W, Choi S, et al. The influence of microbial dysbiosis on immunochemotherapy-related efficacy and safety in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(18):2224-2238.
13. Pianko MJ, Devlin SM, Littmann ER, et al. Minimal residual disease negativity in multiple myeloma is associated with intestinal microbiota composition. *Blood Adv.* 2019;3(13):2040-2044.
14. Morales ML, Ferrer-Marín F. Deepening Our Understanding of the Factors Affecting Landscape of Myeloproliferative Neoplasms: What Do We Know about Them? *Cancers.* 2023;15(4):1348.
15. Jiang H, Zhao X, Zang M, et al. Gut Microbiome and Plasma Metabolomic Analysis in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:1482811.
16. Wang R, Yang X, Liu J, et al. Gut microbiota regulates acute myeloid leukaemia via alteration of intestinal barrier function mediated by butyrate. *Nat Commun [Internet].* 2022 [cited 2024 Jan 30];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9085760/>.
17. Khan N, Lindner S, Gomes ALC, et al. Fecal microbiota diversity disruption and clinical outcomes after auto-HCT: a multicenter observational study. *Blood.* 2021;137(11):1527-1537.
18. Asokan S, Cullin N, Stein-Thoeringer CK, et al. CAR-T Cell Therapy and the Gut Microbiota. *Cancers.* 2023;15(3):794.
19. Jiang H, Zhang Q. Gut microbiota influences the efficiency of immune checkpoint inhibitors by modulating the immune system (Review). *Oncol Lett.* 2024;27(2):87.