

na anti-PD-L1 protilátku, dále došlo k výrazně vyšší infiltraci nádoru CD8⁺ T-lymfocyty (45). V následujících studiích bylo prokázáno celé spektrum bakterií, které se mohou podílet na příznivé střevní mikroflóře pro adekvátní imunologickou odpověď na check-point inhibitory (46). Poměrně revoluční jsou ale práce poukazující na možnost „transplantace stolice“, resp. přenos střevního mikrobiomu od pacientů s dobrou odpovědí na check-point inhibitory pacientům bez terapeutické odpovědi, a tak se pokusit zvrátit nepříznivé imunologické chování těchto pacientů (47). Z klinických a preklinických studií, kde byl hodnocen střevní mikrobiom, vyplývá, že např. terapie širokospektrými antibiotiky před léčbou či v úvodu terapie check-point inhibitory může výrazně nepříznivě ovlivnit jak stav mikrobiomu pacienta, tak i terapeutickou odpověď (48).

Samotný mechanismus funkce a stimulační imunitního systému cestou střevního mikrobiomu je poměrně komplikovaný a zatím i nedostatečně prostudovaný jev. Práce doposud publikované na toto téma přinášejí poměrně zajímavé informace, které však bude nutné ověřit ve velkých multicentrických studiích. Z prvních experimentálních a preklinických studií vyplývá, že pacienti léčení anti-PD-1, kteří měli přítomné bakterie rodu *Faecalibacterium*, mají větší poměr cirkulujících CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytů. U pacientů, kteří terapeutickou odpověď nevykazovali, byly přítomné bakterie rodu *Bacteroides*, navíc u těchto pacientů byly vyšší hodnoty cirkulujících Treg lymfocytů s méně aktivovanou expresí zánětlivých cytokinů (49). V další práci bylo prokázáno, že skupina pacientů s terapeutickou odpovědí měla opět odlišný mikrobiom (převážně zastoupení *Faecalibacterium*) oproti pacientům bez odpovědi (převážně *Bacteroides*). Navíc pacienti s terapeutickou odpovědí měli vyšší hladinu CD25 (a řetězec receptoru pro IL-2) a nižší zastoupení cirkulujících Treg lymfocytů a nižší zastoupení $\alpha 4 \beta 7$ T-lymfocytů (50). V myším melanomovém modelu bylo po podání střevního mikrobiomu od pacientů s therapeutic

kou odpovědí na check-point inhibitory dosaženo vyšší infiltrace TILs s CD8⁺ T-lymfocyty oproti myším, kde byl podán mikrobiom od pacientů bez terapeutické odpovědi. V myších s mikrobiomem od pacientů s odpovědí bylo prokázáno vyšší zastoupení vrozených efektorových buněk (CD45⁺, CD11b⁺, Ly6G⁺) s odpovídající deplecí v myeloidních buňkách (CD11b⁺, CD11c⁺). V nádorech u myši s mikrobiomem od pacientů bez odpovědi byl vyšší počet Th (pomocných) 17 lymfocytů (49, 51). Poměrně zásadní je práce Tanoue a jeho spolupracovníků, kteří studovali složení střevního mikrobiomu od zdravých jedinců a podařilo se jim identifikovat soubor 11 kmenů (7 *Bacteroidales* a 4 druhů jiných než *Bacteroidales*), které následně naočkovali do myšího modelu. V tomto modelu poté došlo ke zvýšení CD8⁺ T-lymfocytů v epitelu tlustého střeva, ale navíc byla pozorována významná up-regulace genů regulujících INF- γ , konkrétně CXCL9 a CXCL10. Tento střevní mikrobiom byl navíc schopen potencovat efekt anti-PD-1 a anti-CTLA-4 v myším modelu karcinomu tlustého střeva, kde byla patrná exprese INF- γ a infiltrát CD8⁺ T-lymfocytů s expresí granzymu B v nádorovém stromatu. Granzym B je efektorovou molekulou cytotoxických T-lymfocytů a DC s vysokou expresí HLA molekul I. třídy (52). Tyto práce podporují domněnku, že specifický mikrobiom má schopnost buď imunostimulační nebo imunosupresivní a podílí se na „výchově“ a utváření vrozené i adaptabilní imunity se schopností těchto buněk následně prostupovat do mikroprostředí nádoru (52).

Další předpoklad efektu vychází z domněnky, že může existovat podobnost mezi střevním mikrobiomem a nádorovými neoantigeny, kdy střevní mikroflóra stimuluje imunitní systém s podporou usnadněné infiltrace nádoru TILs (53). Jednou z možných hypotéz je i metabolický efekt střevního mikrobiomu, který může ovlivnit protinádorovou imunitní odpověď i v jiných místech než ve stěně střevní. Stimulace imunitního systému vychází z metabolitů specifické střevní mikro-

flóry. U pacientů s melanomem a s terapeutickou odpovědí byla detekována např. kyselina anakardová (a 82 dalších metabolitů) (54).

I když je studium problematiky střevního mikrobiomu v biologii melanomu relativně novým trendem, jedná se pravděpodobně o významný faktor, který ovlivňuje imunitní systém pacienta i případnou terapeutickou odpověď na check-point inhibitory. Zásadní může být role mikrobiomu v překonání mechanismů rezistence na imunoterapii. Z doposud publikovaných studií bude zásadní a zcela revoluční zvládnutí techniky „transplantace mikrobiomu“, který je spojený s terapeutickou odpovědí pacientům bez terapeutické odpovědi a následnému případnému navození terapeutické odpovědi i u těchto pacientů.

Závěr

Imunoterapie check-point inhibitory patří mezi revoluční mezníky terapie onkologických onemocnění a právem byla za jejich objevení v roce 2018 udělena Nobelova cena za medicínu (James P. Allison za CTLA-4 a Tasuku Honzō za PD-1). Terapeutické odpovědi jsou u melanomu poměrně různorodé a nadále je celá řada pacientů, kteří na tato léčiva nevykazují žádnou nebo jen minimální terapeutickou odpověď. Významným problémem je ale i selhání terapie v průběhu léčby po úvodní, mnohdy i velice dobré, terapeutické odpovědi. Studium mechanismů rezistence je klíčové k nalezení nových terapeutických postupů a léčebných kombinací, které by dokázaly tuto formu terapie posílit a ještě více zefektivnit (55). Na druhé straně studium mechanismů rezistence přináší cenné znalosti, které poukazují na molekuly (biomarkery) s prediktivním potenciálem jak terapeutické odpovědi, tak i možné recidivy onemocnění (56).

Práce byla podpořena:

Centrum nádorové ekologie –

Výzkum nádorového mikroprostředí v organismu podporujícího růst a šíření nádoru.

Registrační číslo:

CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000785.

LITERATURA

1. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, et al. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. 2020;34(4):463-476. doi:10.1007/s40259-020-00425-y.

2. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, et al. Primary and acquired resistance to immune check-point inhibitors in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(6):1260-1270. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2267.

3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466.