

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/ $\beta$ -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).