

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 možnosti 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 podstupující terapie 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 patogenese 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.