

# Mikrobiom a farmakoterapie: od mechanismů k důsledkům

Lenka Jourová<sup>1</sup>, Eva Anzenbacherová<sup>1</sup>, Pavel Anzenbacher<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Střevní mikrobiom se významně podílí na regulaci fyziologických procesů a v některých případech ovlivňuje i výsledek farmakoterapie – od variability účinnosti běžně užívaných léčiv až po moderní imunoterapie. Interakce mezi mikrobiálními metabolity, jaterními enzymy a imunitním systémem mohou rozhodnout o úspěchu či selhání léčby. Pochopení těchto mechanismů otevírá cestu k novým přístupům, které mohou zvýšit účinnost léčiv, snížit riziko nežádoucích účinků a přiblížit personalizovanou medicínu klinické praxi. Tento článek přináší stručný přehled současných poznatků o vztahu mezi mikrobiomem a metabolismem léčiv a naznačuje jejich možné terapeutické využití.

**Klíčová slova:** mikrobiom, metabolismus léčiv, cytochromy P450, farmakoterapie, fekální mikrobiální transplantace.

## The microbiome and pharmacotherapy: from mechanisms to consequences

The gut microbiome plays a significant role in the regulation of physiological processes and, in certain cases, may also influence the outcome of pharmacotherapy – from variability in the efficacy of commonly used drugs to the results of modern immunotherapies. Interactions between microbial metabolites, host hepatic enzymes, and the immune system may determine whether a treatment succeeds or fails. Understanding these mechanisms opens the way to novel approaches that can enhance drug efficacy, reduce the risk of adverse effects, and bring personalized medicine closer to clinical practice. This article provides a concise overview of current knowledge on the interplay between the microbiome and drug metabolism and highlights its potential therapeutic applications.

**Key words:** microbiome, drug metabolism, cytochrome P450, pharmacotherapy, fecal microbiota transplantation.

## Úvod

Mikrobiom je v posledních letech jednou z nejdiskutovanějších a nejrychleji se rozvíjejících oblastí biomedicínského výzkumu. Jeho vliv se neomezuje jen na trávení a metabolismus živin, ale zasahuje i do regulace imunity, zánětu, metabolismu léčiv a řady dalších procesů (1). To, co bylo ještě nedávno doménou základního výzkumu, dnes začíná nacházet cestu do klinické praxe. V roce 2022 a 2023 schválil americký Úřad

pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) první dva léky cílené na modulaci mikrobiomu – přípravek Rebyota a perorální kapsle Vowst – určené k léčbě recidivující infekce bakteriemi *Clostridioides difficile* (2, 3). Velké farmaceutické firmy i investoři do této oblasti vkládají miliardy dolarů. Desítky dalších přípravků zaměřených na mikrobiom jsou navíc ve fázi klinických studií. Pro klinického lékaře to znamená jedině: intervence cílené na mikrobiom již nejsou vzdálenou vizí, ale po-

## 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 18<sup>th</sup> 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 projekty GAČR (23-056455) a Interním studentským grantem Univerzity Palackého v Olomouci (IGA\_LF\_2025\_008).

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):56-60

<https://doi.org/10.36290/far.2026.001>

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 1. 2026

Mgr. Lenka Jourová, Ph.D.

lenkajourova@seznam.cz

stupně se stávají realitou, která dříve či později ovlivní i běžnou praxi v gastroenterologii, onkologii, imunologii a dalších oborech. Přestože lze očekávat, že širší uplatnění těchto postupů v České republice přijde s jistým odstupem, už nyní je vhodné porozumět principům působení mikrobiomu a možnostem jeho terapeutické modulace. Zvláštní pozornost si zaslouží interakce mikrobiomu s léčivými, protože mikrobiom může významně ovlivnit jejich účinnost, rychlost eliminace i riziko toxicity (4). Současně je třeba mít na paměti, že mikrobiom neovlivňuje pouze antibiotika, ale také řada dalších běžně užívaných léčiv, která mění jeho složení i funkci. Znepokojující je, že mohou přispívat ke vzniku antimikrobiální rezistence a k šíření rezistentních patogenů (5).

Vzájemné vztahy mezi mikrobiomem a léčivými tak významně přispívají k výsledku farmakoterapie, i když zdaleka nejsou jediným faktorem odpovědným za variabilitu léčebné odpovědi. Často na nich však závisí, proč jeden pacient na stejnou terapii reaguje a jiný nikoliv. Tento vliv je dobře patrný u onkologické léčby, zvláště imunoterapie, kde složení střevního mikrobiomu spolurozhoduje o účinnosti i toxicitě léčby. V této oblasti se podařilo dosáhnout významných úspěchů, kdy byla prokázána souvislost mezi mikrobiálním profilem pacienta a odpovědí na protinádorovou terapii (6). Tyto úspěchy naznačují, že kombinace intervencí cílených na mikrobiom s konvenční farmakoterapií se v budoucnu stane běžnou součástí léčebné praxe.

## Mikrobiom – skrytý orgán s metabolickým potenciálem

Ještě před několika desetiletími byl střevní mikrobiom chápán převážně jako zdroj patogenních bakterií a rizikových infekcí, proti nimž byla hlavní strategií antibiotická terapie. Současný výzkum však ukazuje, že jde o komplexní ekosystém, který představuje integrální součást lidského organismu a významně se podílí na udržení homeostázy a regulaci celé řady fyziologických procesů. Průlomové projekty Human Microbiome Project (HMP) a METAGENOMICS OF THE HUMAN INTESTINAL TRACT (MetaHIT) prokázaly, že mikrobiom nemocných jedinců se výrazně liší od mikrobiomu zdravých (1, 7). Tyto odlišnosti bývají označovány jako dysbióza – stav, kdy je narušena rovnováha mezi prospěšnými a potenciálně

patogenními mikroby, což vede k poruše metabolismu i imunitních funkcí (8).

Neméně zásadní význam měly experimenty s gnotobiotickými myši, které potvrdily, jak nezbytný je mikrobiom pro správný vývoj imunity, metabolickou rovnováhu i celkové zdraví organismu. Tyto myši jsou chovány ve sterilních podmínkách, a buď zcela postrádají mikrobiom (germ-free; GF), nebo jsou kolonizovány přesně definovanou bakteriální komunitou. Díky tomu lze zkoumat účinky jednotlivých bakteriálních druhů i jejich kombinací na organismus hostitele a objasňovat mechanismy, jimiž tyto mikroby působí (9). Právě experimenty s GF modely a první sekvenční studie odstartovaly současnou éru výzkumu, která odhaluje roli mikrobiomu v udržení zdraví i rozvoji nemocí a zároveň otevírá nové možnosti jeho využití v medicíně.

Zkoumání mikrobiomu však představuje nemalou výzvu, protože se jedná o ekosystém vysoce dynamický a metabolicky aktivní, reagující na řadu vnitřních i vnějších faktorů, jako je strava, prostředí nebo podávaná léčiva. Právě tato proměnlivost však otevírá prostor pro jeho cílenou modulaci a terapeutické využití. Není však dosud jasné, zda změny mikrobiomu pouze odrážejí stav organismu, nebo zda samy aktivně přispívají k rozvoji nemocí. Jisté je, že mikrobiom není pasivní účastník, ale prostřednictvím své bohaté enzymatické výbavy produkuje široké spektrum metabolitů. Látky jako mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), sekundární žlučové kyseliny, deriváty aminokyselin včetně neurotransmiterů pak zasahují do regulace metabolismu, imunity, zánětu i nervové signalizace (10). Tento rozmanitý metabolický repertoár zároveň vysvětluje, proč mikrobiom významně spolurozhoduje i osud mnoha léčiv v organismu.

Vztah mikrobiomu a léčiv je komplexní a oboustranný – a rozhodně ne bezvýznamný. V konečném důsledku může rozhodovat o tom, zda bude terapie účinná, či naopak selže, a zda se projeví nežádoucí účinky (11). Jinými slovy lékaři při volbě farmakoterapie uvažují o komorbiditách, současně užívaných léčiv, věku, pohlaví, genetických predispozicích a funkci jater či ledvin pacienta. Stejně významně však může reakci na léčiva ovlivnit i mikrobiom spolu se stravou, přičemž rostoucí množství dat ukazuje, že tyto faktory mohou

mít klinický význam. Pokud má jeho modulace vstoupit do běžné klinické praxe, musíme porozumět tomu, jak mikrobiom interaguje se současně podávanými léčivými.

## Mechanismy interakcí mikrobiomu s léčivými

Ačkoli jsou hlavním orgánem metabolismu léčiv játra, k prvnímu kontaktu s nimi dochází zejména u perorálně podávaných léčiv v GIT. Právě zde se léčiva setkávají s hustotou bakteriální populací vybavenou širokým spektrem enzymů schopných je chemicky přeměňovat. Proto se další pozornost soustřeďuje na střevní mikrobiom, který hraje zásadní roli v přímých interakcích s léčivými a zároveň nepřímo ovlivňuje procesy v celém organismu.

### Přímé interakce

Příklady několika přímých interakcí jsou dobře zdokumentované. Typickým mechanismem je mikrobiální azoredukce, při níž vznikají farmakologicky aktivní metabolity z původně neúčinných látek. Prvním léčivem, u něhož byl tento mechanismus objasněn, byl **prontosil**. Jeho aktivace na sulfanilamid závisí na bakteriálních azoreduktázách. Stejný princip se uplatňuje i u sulfasalazinu, který se používá k terapii idiopatických střevních zánětů. Tento lék se dostává v neaktivní formě až do distálního tračníku, kde je redukčně rozštěpen na kyselinu 5-aminosalicylovou (5-ASA) a sulfapyridin. Protizánětlivý účinek zprostředkovává právě 5-ASA. Tyto příklady ukazují, že střevní mikrobiota může být pro terapeutickou účinnost některých léčiv naprosto zásadní. Příkladem, kdy mikrobiom naopak léčivo inaktivuje, je kardiotonikum digoxin. Ten může být redukován bakterií *Eggerthella lenta* na neúčinné metabolity dihydrodigoxin a dihydrodigoxigenin. Výsledný efekt na hladiny digoxinu a jeho účinnost se liší mezi pacienty podle individuálního složení jejich střevního mikrobiomu (12). U irinotekanu (CPT-11) má mikrobiální metabolismus dokonce toxické důsledky. Bakteriální  $\beta$ -glukuronidázy štěpí jeho glukuronid zpět na aktivní formu. Tím se zpomaluje eliminace léčiva a dochází k poškození střevní sliznice, průjmům a rozvoji dysbiózy. Tyto nežádoucí účinky lze zmírnit inhibicí bakteriálních  $\beta$ -glukuronidáz (13).

Kromě již výše popsáných mechanismů může střevní mikrobiom ovlivňovat také absorpci

léčiv. Dochází k tomu jednak přímou biochemickou přeměnou léčiva, která mění jeho rozpustnost a tím i dostupnost pro vstřebávání, jednak nepřímo prostřednictvím úprav složení žlučových kyselin, jež určují rozpouštění lipofilních látek ve střevním lumen. Dalším mechanismem je ovlivnění integrity střevní bariéry a exprese transportních proteinů (např. P-glykoproteinu, OATP, MRP), což reguluje přístup léčiva do cirkulace. Mikrobiální enzymy, zejména  $\beta$ -glukuronidázy, navíc umožňují dekonjugaci léčiv nebo jejich metabolitů a jejich opětovné vstřebávání v rámci enterohepatálního oběhu, jak bylo výše zmíněno na příkladu irinotekanu.

Přesná kvantifikace podílu mikrobiomu na metabolismu konkrétního léčiva je však složitá, zejména tam, kde hostitel i mikrobiom provádějí stejnou metabolickou transformaci. Příklady léčiv podléhajících mikrobiální modifikaci ve střevě jsou uvedeny v tabulce 1. Nicméně spektrum léčiv, u nichž se prokazuje podíl střevního mikrobiálního metabolismu, je velmi široké a stále narůstá (14). Rostoucí zájem o mikrobiální biotransformace léčiv podporil vývoj nástroje MicrobeRX, který využívá rozsáhlé databáze lidských i mikrobiálních enzymových reakcí k predikci biotransformací léčiv. Validace proběhla porovnáním predikovaných metabolitů s metabolity dříve identifikovanými v biologických vzorcích a uloženými v referenčních databázích. Při aplikaci na více než tisícovku perorálně podávaných léčiv vykázal MicrobeRX vysokou shodu s těmito expe-

rimentálně doloženými metabolity a prokázal tak svůj potenciál pro systematické mapování interakcí mezi mikrobiomem a farmakoterapií (15). Aby však bylo možné tyto poznatky klinicky využít, bude nutné provést systematické studie u pacientů, standardizovat hodnocení mikrobiálních funkcí a složení a vytvořit z toho jasná doporučení pro úpravu farmakoterapie.

### Nepřímé interakce

Právě metabolity vznikající činností mikrobiomu/hostitele, ať už ze stravy nebo z léčiv, jsou zodpovědné za neobvyklou šíři účinků střevního mikrobiomu. Mohou zasahovat prakticky do všech metabolických pochodů a regulovat imunitní systém, centrální nervovou soustavu i endokrinní funkce. Ovlivňují zánětlivé dráhy, integritu střevní bariéry, energetický metabolismus i metabolismus léčiv. Mohou například konkurovat léčivu na stejném vazebném místě hostitelských biotransformačních enzymů. Tragickým případem, kdy mikrobiální metabolity zásadně zasáhly do výsledku léčby, je současné podávání antivirotika **sorivudinu** a cytostatika 5-fluorouracilu. V 90. letech v Japonsku tato interakce vedla k selhání orgánů a úmrtí několika pacientů. Příčinou byla akumulace toxických hladin 5-fluorouracilu, protože bakteriální metabolit sorivudinu (E)-5-(2-bromovinyl)uracil inhiboval jeho odbourávání (16).

Mikrobiální metabolity mohou proniknout přes střevní bariéru do portálního oběhu a ná-

sledně do jater, kde ovlivňují expresi jaderných receptorů, jako jsou aryl-hydrokarbonový receptor (AhR) či pregnanový X receptor (PXR). Ty pak regulují činnost cytochromů P450 (CYP) a dalších enzymů zapojených do metabolismu léčiv. CYP představují klíčové enzymy zajišťující úvodní fázi biotransformace léčiv u člověka, přičemž izoformy z rodin CYP1, CYP2 a CYP3 se podílejí na metabolismu 70–80% všech klinicky užívaných léčiv a zároveň podmiňují značnou variabilitu odpovědi pacientů na léčbu (17). Genetické vlivy, rozdíly mezi pohlavími či účinky stravy a kouření na aktivitu CYP jsou poměrně dobře známy. Například grapefruitová šťáva inhibicí CYP3A4 zvyšuje biologickou dostupnost statinů, blokátorů kalciových kanálů či cyklosporinu, zatímco třezalka tečkovaná jeho indukci účinnost řady léčiv snižuje. Zvýšení aktivity CYP1A2 skrze indukci AhR kouřením pak urychluje metabolismus teofylinu, klozapinu či olanzapinu, a u kuřáků proto bývá nutné podávat vyšší dávky (18).

Studie na GF myších ukázaly, že také absence střevního mikrobiomu mění expresi i aktivitu některých jaterních CYP. CYP3A4, u člověka nejhojněji zastoupený ve střevě i v játrech a podílející se na metabolismu přibližně 50% všech léčiv, vykazoval u GF myši výrazně nižší hladiny mRNA, proteinu i enzymatické aktivity. Pozoruhodným zjištěním bylo, že kolonizace GF myši jediným bakteriálním kmenem stačila k výrazné modulaci exprese jaterních enzymů CYP, což podtrhuje citlivost těchto regulačních drah na mikrobiální podněty (19). Tyto výsledky

**Tab. 1.** Příklady léčiv metabolizovaných bakteriemi střevního mikrobiomu (40)

Klinické využití	Léčivo	Mikrobiální enzymatický proces	Vliv na léčivo	Bakteriální druh
Antibiotika	Prontosil	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Metronidazol	redukce	degradace/zvýšená eliminace	neznámý
	Chloramphenicol	tvorba aminu a hydrolyza	zvýšená toxicita	neznámý
Protizánětlivá léčiva	Sulfasalazin	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Olsalazin	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Sulindac	redukce sulfoxidu	zvýšená aktivita	neznámý
Analgetika	Paracetamol (acetaminofen)	O-sulfatace; štěpení C-S vazby	zvýšená toxicita	neznámý
	Fenacetin	acetaminofen-3-cysteinu deacetylase	snížená aktivita	neznámý
Kardiotonika	Digoxin	redukce	snížená aktivita	<i>Eggerthella lenta</i>
Antipsychotika	Risperidon	štěpení isoxazolu nebo hydroxylace	vyvolání příznaků Parkinsonovy choroby	neznámý
	L-DOPA	dehydroxylace	snížená aktivita	neznámý
	Zonisamid	redukce	neznámý	neznámý
Hypolipidemika	Lovastatin	hydrolyza	změna farmakokinetiky	neznámý
Hypnotika	Nitrazepam	nitroredukce	indukce teratogenity	<i>Clostridium leptum</i>
Antiulcerotika	Omeprazol	redukce sulfoxidu	produkce sulfidových metabolitů	neznámý
Antihelminatika	Levamisol	otevření thiazolového kruhu	zvýšená aktivita	<i>Bacteroides</i> a <i>Clostridium spp.</i>
Chemoterapeutika	Irinotekan	hydrolyza $\beta$ -glukuronidu	zvýšená toxicita	bakterie produkující $\beta$ -glukuronidázy
	Gemcitabin	deaminace cytidinu	inaktivace léčiva	<i>Gammaproteobacteria</i> <i>Escherichia coli</i>

dále podpořila identifikace celé řady mikrobiálních metabolitů, které působí jako ligandy zmíněných jaderných receptorů a prostřednictvím nich modulují expresi CYP ve střevě i v játrech (20, 21). Účinek těchto ligandů se však může lišit – různé molekuly navozují odlišnou transkripční odpověď, což se promítá nejen do regulace enzymů biotransformace léčiv, ale i do modulace zánětlivých drah. Samotný zánět přitom představuje významný faktor ovlivňující expresi a aktivitu enzymů CYP, a tedy i metabolismus léčiv (22). Tyto poznatky otevírají možnost terapeuticky cíleného využití vybraných ligandů, které by mohly podpořit žádoucí metabolické či imunomodulační účinky (23).

Patří mezi ně například butyrát, který je díky svým protizánětlivým účinkům a schopnosti obnovovat střevní bariéru považován za slibného kandidáta v terapii střevních zánětů (24). V modelu DSS-indukované kolitidy u myši prokázal pozitivní vliv na zánět, ale současně ovlivnil expresi jaterních CYP, zejména CYP3A (25). V *in vitro* experimentech pak bylo potvrzeno, že moduluje expresi a aktivitu CYP1A1/2 prostřednictvím AhR (26). Mikrobiomem navozené změny v expresi a aktivitě biotransformačních enzymů mohou dokonce přispívat k rozdílu ve farmakokinetice léčiv. Bylo prokázáno, že u GF myši i u GF myši kolonizovaných probiotickými bakteriemi se farmakokinetika léčiv liší oproti kontrolním zvířatům (27, 28).

## Intervence cílené na mikrobiom a metabolismus léčiv

Přes významný rozvoj cílené a biologické léčby zůstává řada chronických onemocnění obtížně léčitelná nebo jen částečně reagující na stávající terapii. Patří sem zejména idiopatické střevní záněty (IBD) a další autoimunitní choroby, ale také některá nádorová a neurodegenerativní onemocnění. V těchto případech se pozornost stále více obrací k modulaci střevního mikrobiomu jako k možnému terapeutickému

cestě. Do budoucna tak může narůstat význam kombinace intervencí cílených na mikrobiom a konvenční farmakoterapie, a s ní i potřeba zohlednit jejich možné interakce.

## Fekální mikrobiální transplantace

Z intervencí cílených na mikrobiom je dosud jedinou rutinně používanou metodou v klinické praxi fekální mikrobiální transplantace (FMT). Jedná se o přenos stolice od zdravého dárce do GIT pacienta s cílem obnovit střevní mikrobiotu a její funkce (29). Její účinnost byla jednoznačně prokázána u recidivujících infekcí bakteriemi *Clostridioides difficile*, kde se v kombinaci s antibiotickou léčbou stala standardní léčebnou možností (30). Intenzivně se zkoumá také u pacientů s IBD, výsledky jsou však zatím variabilní a ukazují, že odpověď může záviset na složení dárcovské mikrobioty i individuálních charakteristikách příjemce (31).

V posledních letech se pozornost obrací i k dalším indikacím, především k imunoterapii nádorů. Ukázalo se, že složení střevního mikrobiomu souvisí s odpovědí pacientů na inhibitory kontrolních bodů imunity, přičemž specifické bakteriální druhy a mikrobiální profily jsou spojeny s vyšší pravděpodobností léčebného účinku (32, 33). Na tyto poznatky navázaly první klinické studie, které ukázaly, že transplantace stolice od pacientů reagujících na léčbu (respondérů) může u původně nereagujících nemocných obnovit účinnost imunoterapie (6). Následně prospektivní kohortní studie u nádorů žlučových cest identifikovala mikrobiální a metabolické biomarkery spojené s odpovědí na imunoterapii (34), zatímco recentní přehled shrnující řadu experimentálních prací ukázal, že střevní mikrobiom může aktivně modulovat účinnost inhibitorů kontrolních bodů imunity (35). V roce 2024 byly navíc vyvinuty nové bioinformatické nástroje pro sledování uchycení mikrobiomu dárce u příjemce (tzv. engraftmentu), které umožňují přesně vyhod-

notit, nakolik se po FMT přenesené mikrobiální společenství skutečně stabilně udrží – a tím lépe vysvětlit rozdíly v odpovědi pacientů na imunoterapii (36).

## Probiotika

Také probiotická léčba, díky své schopnosti obnovovat rovnováhu mezi střevním mikrobiomem a imunitním systémem, představuje slibnou cestu jak k prevenci onemocnění, tak k posílení účinnosti konvenční farmakoterapie. Střevní mikrobiom hraje zásadní roli v regulaci imunitní tolerance a prevenci abnormální imunitní aktivity. Předpokládá se, že v dětství existuje kritické období, během něhož může časná cílená kolonizace definovanými probiotickými kmeny přispět ke snížení rizika rozvoje autoimunitních onemocnění v pozdějším věku (37).

Pro časné intervence je slibným kandidátem dobře prozkoumaný probiotický kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN), který posiluje integritu střevní bariéry, moduluje imunitní odpověď a brání dysbióze. U GF myši bylo prokázáno, že osídlení střev EcN v raném období po narození navozuje kolonizační rezistenci vůči *Escherichia coli* O6:K13:H1 a chrání před rozvojem experimentálně navozené kolitidy (38). Současně metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s ulcerózní kolitidou dokládají, že probiotika mohou podpořit i terapii a přispět k udržení remise, zejména při kombinaci s 5-ASA (39).

## Závěr

Výzkum v posledních letech jasně ukazuje, že střevní mikrobiom představuje významný faktor ovlivňující účinnost i bezpečnost farmakoterapie. Přestože jsme zatím na začátku klinického využití těchto poznatků, rychle narůstající množství dat naznačuje příslib nových strategií, které by mohly podpořit účinnost stávajících léčiv a zároveň snížit riziko jejich nežádoucích účinků.

## LITERATURA

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-810.
2. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first fecal microbiota product [Internet]. Silver Spring: FDA; 2022 Nov 30. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-fecal-microbiota-product>.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first orally administered fecal microbiota product for the prevention of recurrence of *C. difficile* infection [Internet]. Silver Spring:

4. Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res*. 2017;179:204-222.
5. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-628.
6. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome

7. Qin J, Li R, Raes J, et al. MetaHIT Consortium A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65.
8. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135.
9. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the

mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):110-120.

10. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(2):77-94.

11. Lei W, Zhou K, Lei Y, et al. Gut microbiota shapes cancer immunotherapy responses. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025;11(1):143.

12. Haider HJ, Gootenberg DB, Chatman K, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science.* 2013;341(6143):295-298.

13. Roberts AB, Wallace BD, Venkatesh MK, et al. Molecular insights into microbial  $\beta$ -glucuronidase inhibition to abrogate CPT-11 toxicity. *Mol Pharmacol.* 2013;84(2):208-217.

14. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature.* 2019;570(7762):462-467.

15. Ruiz-Moreno AJ, Del Castillo-Izquierdo Á, Tamargo-Rubio I, et al. MicroBeRX: a tool for enzymatic-reaction-based metabolite prediction in the gut microbiome. *Microbiome.* 2025;13(1):78.

16. Okuda H, Ogura K, Kato A, et al. A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(2):791-799.

17. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(5-6):737-747.

18. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3671-3722.

19. Jourová L, Anzenbacher P, Lišková B, et al. Colonization by non-pathogenic bacteria alters mRNA expression of cytochromes P450 in originally germ-free mice. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;62(6):463-469.

20. Nieves KM, Hirota SA, Flannigan KL. Xenobiotic receptors and the regulation of intestinal homeostasis: harnessing the chemical output of the intestinal microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(2):G268-G281.

21. Dvořák Z, Sokol H, Mani S. Drug Mimicry: Promiscuous Receptors PXR and AhR, and Microbial Metabolite Interactions in the Intestine. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(12):900-908.

22. Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab Rev.* 1997;29(4): 1129-1188.

23. Puccetti M, Pariano M, Wojtylo P, et al. Turning Microbial AhR Agonists into Therapeutic Agents via Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):506.

24. Recharla N, Geesala R, Shi XZ. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients.* 2023;15(10):2275.

25. Jourova L, Satka S, Frybortova V, et al. Butyrate Treatment of DSS-Induced Ulcerative Colitis Affects the Hepatic Drug Metabolism in Mice. *Front Pharmacol.* 2022a;13:936013.

26. Jourova L, Anzenbacherova E, Dostal Z, et al. Butyrate, a typical product of gut microbiome, affects function of the AhR gene, being a possible agent of crosstalk between gut microbiome, and hepatic drug metabolism. *J Nutr Biochem.* 2022b;107:109042.

27. Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, et al. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli* Nissle 1917 on amidarone absorption in rats. *PLoS One.* 2014;9(2):e87150.

28. Jourova L, Anzenbacher P, Matuskova Z, et al. Gut microbiota metabolizes nabumetone in vitro: Consequences for its bioavailability in vivo in the rodents with altered gut microbiome. *Xenobiotica.* 2019;49(11):1296-1302.

29. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):240-249.

30. Perez E, Lee CH, Petrof EO. A Practical Method for Pre-

paration of Fecal Microbiota Transplantation. *Methods Mol Biol.* 2016;1476:259-267.

31. Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: From microbiome to clinic. *Cell Host Microbe.* 2023;31(5):712-733.

32. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103.

33. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):104-108.

34. Zhu C, Wang Y, Zhu R, et al. Gut microbiota and metabolites signatures of clinical response in anti-PD-1/PD-L1 based immunotherapy of biliary tract cancer. *Biomark Res.* 2024;12(1):56.

35. Xia L, Zhu X, Wang Y, et al. The gut microbiota improves the efficacy of immune-checkpoint inhibitor immunotherapy against tumors: From association to cause and effect. *Cancer Lett.* 2024;598:217123.

36. Herman C, Bolyen E, Simard A, et al. Assessing microbiome engraftment extent following fecal microbiota transplant with q2-fmt. *PLoS Comput Biol.* 2025;21(7):e1013299.

37. Reynolds HM, Bettini ML. Early-life microbiota-immune homeostasis. *Front Immunol.* 2023;14:1266876.

38. Hudcovic T, Hermanova P, Kozakova H, et al. Priority order of neonatal colonization by a probiotic or pathogenic *Escherichia coli* strain dictates the host response to experimental colitis. *Front Microbiol.* 2024;15:1393732.

39. Estevinho MM, Yuan Y, Rodríguez-Lago I, et al. Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(7):960-981.

40. Jourová L, Anzenbacher P. Léky a mikrobiom. In: Tlaskalová-Hogenová Helena, Ekllová Danka a kol. (eds). *Mikrobiom a zdraví.* Praha: Grada; 2024. s. 372-381.

# INZERCE