

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 β -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 β -glukuronidáz (13).

Kromě již výše popsaných mechanismů může střevní mikrobiom ovlivňovat také absorpci