

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 možné terapeutické 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

- influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-97.
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