

Střevní mikrobiom ve vnitřním lékařství

Zdeněk Lys^{1,2}, Lukáš Štos², David Galis², Veronika Janošcová², Jan Václavík^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Střevní mikrobiom je dynamický ekosystém s mnoha fyziologickými úkoly nejen ve střevě samotném, ale i v interakci se systémem imunitním, endokrinním, nervovým a v komplexním fungování organismu vůbec. Narůstají poznatky role mikrobiomu v patofyziologii onemocnění prakticky v celém spektru vnitřního lékařství. Znalost postavení mikrobiomu a jeho metabolitů na pozadí genetických a epigenetických faktorů může mít významnou úlohu v diagnostice a léčbě řady chorob. I přes mnoho překážek k objasnění role mikrobiomu, jako je velká inter- i intraindividuální variabilita, množství faktorů vstupujících do interakcí, se objevují konkrétní informace s potenciálním dopadem na klinickou praxi. Jedná se kromě diagnostiky i o oblast predikce odpovědi na již používanou léčbu nebo naopak vliv běžně užívané medikace recipročně na střevní mikrobiom. V přehledovém článku se snažíme upozornit na významné a potenciálně praktické poznatky v této oblasti v oborech vnitřního lékařství.

Klíčová slova: mikrobiom, probiotika, fekální bakterioterapie, metabolity.

Gut microbiome in internal medicine

The gut microbiome is a dynamic ecosystem with many physiological tasks not only in the gut itself, but also in interaction with the immune, endocrine, and nervous systems, as well as in the complex functioning of the organism. Knowledge of the role of the microbiome in the pathophysiology of diseases is growing across the entire spectrum of internal medicine. Knowledge of the role of the microbiome and its metabolites in the context of genetic and epigenetic factors may play a significant role in the diagnosis and treatment of several diseases. Despite many obstacles to clarifying the role of the microbiome, such as high inter- and intra-individual variability and the number of factors involved in interactions, specific information with a potential impact on clinical practice is emerging. In addition to diagnostics, this also includes the prediction of responses to existing treatments or, conversely, the reciprocal effect of commonly used medications on the gut microbiome. In this review article, we attempt to highlight important and potentially practical findings in this area in the field of internal medicine.

Key words: microbiome, probiotics, fecal bacteriotherapy, metabolites.

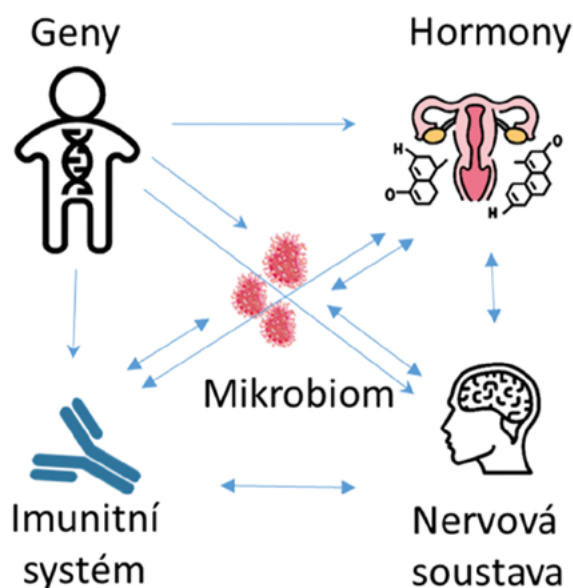
Úvod

Poznatky v oblasti lidského mikrobiomu jsou shromažďovány již od dob nizozemského přírodovědce a průkopníka mikroskopie Antoni van Leeuwenhoeka (1632–1723). Významným mezníkem byl vědecký projekt „Human Microbiome Project“ popisující komplexně lidský mikrobiom, jehož výsledky byly publikovány v roce 2007 (1). Od té doby poznatky o vztahu mikrobiomu a onemocnění v řadě oblastí medicíny narůstají a výzkumné projekty stále probíhají, přičemž jejich počet a komplexnost narůstá.

Definice mikrobiomu je jednak genetická, která hovoří o souboru genů všech mikroorganismů v určitém prostředí, nebo preferovanější definice ekologická, která zahrnuje nejen mikroorganismy, ale také jejich produkty a komplexní vztahy s okolním prostředím včetně vzájemných interakcí, viz obrázek 1 (2). V této souvislosti můžeme narazit i na řadu dalších termínů, jako je mikrobiota (dříve mikroflóra) jakožto výčet všech mikroorganismů (bakterie, viry, houby, prvoci), nebo dysbióza popisující situaci nerovnováhy ve složení a/nebo funkci mikrobiomu. Mikrobiom můžeme sledovat a zkoumat na mnoha

Obr. 1. Vztahy mikrobiomu v organismu (převzato z (2))

Vzájemné ovlivnění



úrovních (3). Jde o úroveň buněk (mikroskopie, kulturomika), úroveň genetické informace (metagenomika), genové exprese a proteinů (metatranskriptomika, metaproteomika) nebo oblast mikrobiálních metabolitů (metabolomika).

Střevní mikrobiom je tvořen dominantně dvěma hlavními kmeny bakterií. Jedná se o kmeny *Bacteroidetes* (nyní *Bacteroidota*) a *Firmicutes* (nyní *Bacillota*), které jsou víceméně asociovány se „zdravým“ složením střevního mikrobiomu a jejich kvantifikace se často vyjadřuje jako jejich poměr, tzv. F/B ratio. Z dalších kmenů jsou zastoupeny *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* nebo *Proteobacteria*. Nejméně zastoupená je skupina pathobiontů, tedy symbiotických bakterií, které v určitých podmínkách mohou působit patogenně, např. *Salmonella* spp., *Shigella* a *Escherichia coli* (4). Kromě střevního mikrobiomu existuje i řada dalších mikrobiomů přítomných v jiných částech organismu (mikrobiom ústní, kožní, urogenitální, respirační atp.).

Jak je již z úvodu zjevné, mikrobiom, včetně toho střevního, je komplexní systém, který se navíc v čase u jedince mění (intraindividuální variabilita), a to v souvislosti se zevními vlivy, stravovacími návyky, stresem a řadou dalších životních okolností, které činí celý výzkum v této oblasti velice náročným. V podstatě již určit, jak vypadá „zdravý“ střevní mikrobiom nelze s jistotou nikdy, protože se může měnit u jednoho jedince v různých obdobích a vlivem mnoha okolností (5). O to náročnější je hodnocení mikrobiomu u jednotlivých onemocnění, kde do hry vstupuje vliv nemoci a řady patofyziologických důsledků a komplikací chorob, stejně jako samotná léčba a její reciproční vliv na mikrobiom jako takový.

I přes tyto obtíže však narůstá objem dat v jednotlivých oborech a rozvíjí se snahy využít poznatky k diagnostice, predikci prognózy nemoci a odpovědi na léčbu nebo k léčbě samotné přímým ovlivněním mikrobiomu. Poznatky s možnou praktickou aplikací se kromě

ústředního mikrobiomu střevního objevují u řady závažných nemocí (karcinom pankreatu) například i u mikrobiomu dutiny ústní (6). Výzkum probíhá často na modelech zvířecích (myších), kde se hodnotí také efekty různých intervencí (FMT – fekální mikrobiální transfer), kdy se přenese stolice nemocných do sterilních zvířecích modelů. I přes rozšiřující se poznání jsou dosavadní výsledky rozporuplné a do rutinní klinické praxe se zatím nedostaly. Problémem je jednak výše zmíněná intra- i interindividuální variabilita, obrovské množství ovlivňujících interakcí a také řada epigenetických faktorů, které jsou dnes cílem výzkumných projektů (7). Do budoucna se jeví využití poznatků spíše k personalizované diagnostice a léčbě než plošnému podávání určitých bakterií či jejich produktů na jednu diagnózu, tak jak to známe dnes u léčby mnoha onemocnění.

V oblasti léčby se nabízí různá probiotika, prebiotika, postbiotika, synbiotika nebo FMT, jako již etablovaná metoda v léčbě střevních infekcí způsobených bakterií *Clostridioides difficile*, a kde jsou určitá data pro použití i u jiných onemocnění (IBD – Inflammatory Bowel Disease/ idiopatické střevní záněty, syndrom dráždivého tračníku). Ve vývoji je i řada probiotik uměle vytvořených, jedno-kmenová bioterapeutika („next generation probiotics“) nebo například použití bakteriofágů k selektivní eliminaci určitého typu střevní bakterie (8, 9).

V tomto článku jsme se zaměřili na příklady častých diagnóz a ukázky současných poznatků v některých oblastech. Záměrně jsme se v tomto případě vyvarovali toho, co můžeme nalézt v mnoha původních pracích, ale i metaanalýz a systematických review, tedy seznamů řady bakterií u různých onemocnění, které mají více či méně prokázanou souvislost s daným onemocněním. V základu je mnohdy nejasné, zda přerůstání či chybění určitých druhů je příčinou či důsledkem nemoci nebo jiných faktorů, rozsáhlé longitudinální studie nebo randomizované zaslepené studie v případě intervencí zde mnohdy chybí.

Kardiovaskulární onemocnění

Interakce mezi střevem a kardiovaskulárním systémem (KV) je na úrovni mikrobů, metabolitů střevních bakterií, autonomního nervového systému, neurohumorálních signálů nebo na úrovni imunitního systému do takové míry, že v roce 2024 byl vytvořen koncept tzv. osy střevo-srdce (10). Kromě role mikrobiomu v patofyziologii aterosklerózy, CKS chronického koronárního syndromu, srdečního selhávání, fibrilace síní a dalších chorob nebo vlivu na farmakokinetiku a farmakodynamiku podávaných léčiv nutno zdůraznit také dopady samotných chorob (hypoperfuze splanchniku, ischemie, kongesce) nebo jejich léčby (statiny, blokátory systému RAAS/renin–angiotenzin–aldosteron, srdeční glykosidy a další) recipročně na střevní mikrobiom, jeho složení a funkci (11).

Dysbalance ve složení střevního mikrobiomu a jeho metabolitů může zasahovat do patofyziologie řady kardiovaskulárních onemocnění. Významnou roli hrají například mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA – Short-Chain Fatty Acids), trimethylamin N oxid (TMAO), koprostanol, žlučové kyseliny, indoxylsulfát, fenylacetylglutamin nebo vitamin K. Příjem vlákniny ve stravě se podílí na udržení adekvátního podílu bakterií produkujících SCFA (především acetát, butyrát a propionát). V případě narušení rovnováhy a produkce SCFA dochází k ovlivnění především KV onemocnění v souvislosti se systémovým

zánětem (CKS, hypertenze). SCFA mají protizánětlivý efekt spočívající především v potlačení produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou interferon- γ , TNF alfa (tumor necrosis factor alpha), IL-12 (interleukin 12) (12) a zvýšením produkce protizánětlivých cytokinů (například IL-10) skrze řadu nitrobuněčných mechanismů. Například butyrát snižuje krevní tlak, především diastolický, cestou aktivace G proteinů (typ GPCR41), což bylo prokázáno i v malé randomizované studii, kde pacienti měli signifikantně nižší diastolický krevní tlak a v mikrobiomu vyšší zastoupení bakterie *Akkermansia muciniphila*. Obecně mají SCFA efekt vazodilatační, antifibrotický, upravují endoteliální dysfunkci, ovlivňují sympatikus a snižují tepovou frekvenci nebo se podílejí na snížení sérové koncentrace cholesterolu. Je známo rozdílné složení mikrobiomu u hypertoniků (zvířecí modely i lidské kohorty) a laboratorně byla pozorována hypertenze u bezmikrobních myší, kterým byl transferován „hypertenzní“ mikrobiom (12).

Na rozdíl od SCFA s protizánětlivým efektem je další významný metabolit, TMAO (trimethylamin N oxid), prozánětlivý a protrombotický faktor asociovaný s vyšší prevalencí KV onemocněními a mortalitou (10, 13). Trimethylamin N oxid je vedlejším produktem mikrobiálního metabolismu fosfatidylcholinu, cholinu, karnitinu a betainu, které jsou hojně zastoupeny v tzv. západní stravě. Známý jsou efekty TMAO například v procesu aterosklerózy (migrace makrofágů s následnou diferenciací v pěnové buňky, změny metabolismu cholesterolu, narušení kinetiky žlučových kyselin). Z klinického hlediska je opakovaně, byť ne ve všech studiích, prokázán vztah mezi zvýšenými hodnotami TMAO a vyšším výskytem KV příhod včetně akutních koronárních syndromů, srdečního selhávání, ischemické cévní mozkové příhody nebo KV úmrtí. V jedné starší studii měli pacienti s vysokou koncentrací TMAO po koronární intervenci v tříletém sledování i při dobré kontrole tradičních rizikových faktorů 2,5 vyšší riziko KV úmrtí (14).

Některé bakterie (*Eubacterium coprostanoligenes*, *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp. a *Bifidobacterium* spp.) metabolizují cholesterol ve střevě na nevstřebatelný koprostanol, což vede ke snížení sérové koncentrace cholesterolu (15). Studie na zvířecích modelech i lidských populacích ukazují možnou cestu ve snížení koncentrace cholesterolu, a tedy i KV rizik modifikací mikrobiomu s vyšším zastoupením těchto bakterií. Žlučové kyseliny, jako vedlejší produkt metabolismu cholesterolu, mají již dlouhodobě prokázaný efekt v oblasti KV onemocnění na remodelaci myokardu, změny elektrofyziologické a vztah k maligním arytmiím (15).

Fenylacetylglutamin je taktéž produkován střevními bakteriemi a v posledních letech je popsán jeho negativní vliv na kardiovaskulární příhody. Významný je zde protrombogenní potenciál se zvýšeným rizikem in-stent restenóz s potenciálním ovlivnění této komplikace v budoucnu pomocí modifikace střevního mikrobiomu (15).

Gastroenterologie a hepatologie

Dlouhodobě známý a studovaný je vztah střevního mikrobiomu a IBD (Inflammatory Bowel Disease, idiopatické střevní záněty). Na roli mikrobiomu ukazuje zvyšující se prevalence IBD v zemích Asie, Afriky, Blízkého východu nebo Jižní Ameriky (toto platí celosvětově, i pro Evropu), pravděpodobně v souvislosti s industrializací a souvisejícími

změnami v životním stylu, stravování, použitím ultra zpracovaných potravin, emulgátorů a vlivů změn zevního prostředí (16). Řada studií porovnávajících složení mikrobiomu pacientů s IBD se zdravými kontrolami ukázala odlišnosti a možný vztah absence nebo naopak přítomnosti některých kmenů bakterií. Zajímavé jsou práce, ukazující vyšší riziko rozvoje IBD u lidí užívajících širokospektrá antibiotika (17). Kromě vlivu mikrobiomu nebo jeho metabolitů na imunitní systém se v poslední době hovoří také o vlivech epigenetických. Epigenetické mechanismy zasahují a ovlivňují buňky na úrovni transkriptů působením vnějších faktorů. Nedochozí ke změnám na úrovni DNA, ale dochází ke změnám fenotypu (7). Jedná se například o modifikaci histonů, metylaci DNA (DNAm), změny struktury chromatinu nebo posttranslační změny. U jednovaječných dvojčat je konkordance IBD méně než 50 %, což ukazuje na vlivy vnějšího prostředí a v genomových analýzách je známo více než 160 lokusů zvyšujících riziko rozvoje nemocí při epigenetickém ovlivnění s podílem cesty střevního mikrobiomu.

Riziko rozvoje, progresu onemocnění, reakce na léčbu ovlivňuje mikrobiom u kolorektálního karcinomu, stejně jako u řady dalších nádorů, včetně karcinomu pankreatu (mikrobiom dutiny ústní), kde může mikrobiom sloužit jako biomarker (6). I přes nálezy řady konkrétních bakterií, vyskytujících se ve větší míře u pacientů s kolorektálním karcinomem se pravděpodobně bude jednat spíše o skupiny bakterií, které mohou mít vztah k rozvoji adenomů a nádorů. Odlišnosti ve kmenech hub nebyly zaznamenány. Naopak některé bakterie produkující laktát (*Lactobacillus*, *Streptococcus thermophilus*) mohou mít antikancerogenní efekt. K dalším nemocem s pravděpodobným vztahem k mikrobiomu patří vředová choroba gastroduodena (okolnosti selhání eradikační léčby, komplikace), syndrom dráždivého tračníku nebo NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), dnes nazývaná preferenčně MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). V oblasti jater se někdy mluví o ose střeva-játra a v řadě studií byly zjištěny odlišnosti ve složení mikrobiomu, jeho metabolitů, vzájemných interakcí a vlivů epigenetických souvisejících s rozvojem a progresí MASLD včetně rizika hepatocelulárního karcinomu (18).

Nefrologie

V oblasti onemocnění ledvin je významnou sférou zájmu problematika chronické renální insuficience (CKD, Chronic Kidney Disease) a její progresu. Klíčové jsou zde produkty střevních bakterií, především TMAO, p-kresylsulfát a indoxylsulfát, které patří mezi uremické toxiny. Tyto střevní produkty metabolismu cholinu, tryptofanu, tyrosinu a dalších přispívají k uremické toxicitě a jsou asociovány se zvýšenou KV morbiditou a mortalitou (19, 20).

Stejně jako nadbytek některých druhů bakterií je evidován i nedostatek jiných typů bakterií (např. *Faecalibacterium prausnitzii*) produkujících butyrát, který má renoprotektivní účinky, což bylo potvrzeno na myším modelu, kde intervencí byl takto abnormální mikrobiom upraven (20). Řada studií prokazuje odlišné složení střevního mikrobiomu u mnoha renálních onemocnění (glomerulární i tubulární) s potenciálními cíli pro ovlivnění průběhu choroby, ale reálný klinický dopad zatím nemají (21). Obdobně i efekt ovlivnění složení střevního mikrobiomu je pozorován především u myších modelů, například s indukovaným

ischemicko-reperfučním poškozením (22). Zajímavá je longitudinální studie u pacientů po transplantaci ledviny, která ukazuje na postupnou úpravu střevního mikrobiomu k více stabilní konstelaci jak stran zastoupení jednotlivých druhů, tak diverzity. Opětovné narušení mikrobiomu ve smyslu snížení diverzity a poklesu druhů produkujících SCFA bylo pozorováno před rozvojem rejekční epizody a otevírá potenciál k možné časnější predikci rozvoje rejekce (23).

Pneumologie

Vztah mikrobiomu a onemocnění plicních, a naopak dopady některých chorob plic na střevní mikrobiom jsou vyjádřeny analogicky k jiným systémům jako osa střevo-plíce (gut-lung axis) (24).

Narušení vývoje kolonizace především v prvních dvou letech života známými faktory, jako je porod císařským řezem, opakované užívání antibiotik, umělá kojenecká výživa, kratší doba kojení nebo tzv. přehnaně sterilní prostředí, je asociováno s vyšším rizikem vzniku alergií a astma bronchiale. V longitudinální kohortové kanadské studii byly identifikovány 4 druhy bakterií, jejichž adekvátní přítomnost v prvních 100 dnech života má ochranný efekt na rozvoj astma bronchiale. Jedná se o rody *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* a *Rothia* (FLVR). Bezmikrobním myším aplikované FLVR bakterie vedly k snížení alergického zánětu dýchacích cest s nálezem vyšších koncentrací acetátu (SCFA), který je asociován s pozitivním popisovaným efektem.

Kuřáci v porovnání s nekuřáky vykazují odlišné složení střevního mikrobiomu s vyšším zastoupením *Bacteroidetes* a nižším podílu *Firmicutes* a *Proteobacteria*. U lidí, kteří kouřit přestali, se po čase flora zpětně upravuje do složení popisovaného u nekuřáků. K výzkumu role mikrobiomu u CHOPN (Chronická Obstrukční Plicní Nemoc) byly použity různé zvířecí modely. Mezi nimi model, kde kouření cigaret jedinečným způsobem osvětluje potenciální vliv střevního mikrobiomu na progresi CHOPN. Zajímavé je, že transplantace fekální mikrobioty od pacientů s CHOPN (stadium GOLD III–IV), kteří vykazovali významně snížené hladiny SCFA, do myších modelů zhoršila stav plic. Pozoruhodné také je, že perorální podávání antibiotik prokázalo schopnost zmírnit CHOPN vyvolanou kouřením cigaret. Tato intervence vedla k významnému snížení progresi CHOPN související s kouřením. V této souvislosti se *Parabacteroides goldsteinii* ukázal jako klíčový ochranný druh proti progresi CHOPN.

Neurodegenerativní onemocnění

U pacientů vyššího věku se často setkáváme s atypickým průběhem řady onemocnění, odlišnou reakcí na léčbu, problematikou polymorbidity a polyfarmakoterapie, nežádoucích účinků a interakcí léčiv, sarkopenie nebo ztrátou funkčního stavu a s tím souvisejícími problémy sociálními. Významnou problematiku i z pohledu epidemiologického mají onemocnění neurodegenerativní v čele s demencí Alzheimerova typu (AD). Neustále se rozšiřují poznatky, ukazující nejen možný význam střevního mikrobiomu v patofyziologii nemocí, jako jsou demence, Parkinsonova choroba, afektivní poruchy nebo schizofrenie, ale také možný význam v časně diagnostice, zhodnocení prognózy nebo odpovědi na konkrétní léčiva (25).

K významnému nárustu poznatků dochází v oblasti demence Alzheimerova typu, kde se hovoří o ose střevo-mozek (microbiota-

gut-brain axis) (26). Již na úrovni zvířecích modelů je zjevný podíl mikrobioty na řadě patofyziologických mechanismů, a to jak přímou cestou, tak mechanismy nepřímými. Infekce centrálního nervového systému (přímá cesta) zahrnuje virové infekce (HSV 1, EBV, HHV 6 a 7 a další), bakteriální infekce (*Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* nebo *Porphyromonas gingivalis*), i infekce fungální a parazitární. Není jasné, zda jde o přímý efekt infekce na vzniku choroby nebo „jen“ její případné progrese. Mezi mechanismy patří přímá produkce amyloidu extracelulárně mikroorganismy, akcelerace lokální tvorby beta-amyloidu jako ochrany před některými bakteriemi a houbami nebo facilitace lokálních neurozánětlivých procesů. Z klinického hlediska je zajímavý výsledek studie, ukazující na snížení rizika nově vzniklé demence o 1/3 v horizontu 7 let u osob očkovanych proti viru VZ (*Varicella Zoster*) (27). V oblasti nepřímých mechanismů hraje dominantní roli vliv střevního mikrobiomu na zrání a funkce glií, jejichž dysfunkce může vést k akumulaci beta-amyloidu nebo akceleraci neuroinflamace zvýšenou lokální produkcí prozánětlivých cytokinů. V uvedených interakcích hrají roli i produkty bakterií ve formě SCFA a jejich role je zdá se rozdílná v závislosti na pohlaví. SCFA ovlivňují komplexně proces autofagie, který má zásadní roli při degradaci buněk, jejich částí a obnově nebo taktéž funkce glií. Dalším mechanismem je vliv střevního mikrobiomu na imunitní systém, skrze udržování rovnováhy mezi pro a protizánětlivými cytokiny.

V oblasti léčby je snaha o snížení rizika rozvoje nebo progresi AD cestou použití léčby antibiotiky (snížené riziko demence), FMT (kazuistické sdělení o zlepšení symptomů demence po podané léčbě) nebo prebiotik, probiotik a postbiotik (především cestou ovlivnění produkce SCFA).

Revmatologie, diabetologie a endokrinologie

Určitá role se předpokládá u diabetu mellitu 1. typu jakožto především autoimunitního onemocnění. Přechodná střevní dysbióza může narušit imunitní toleranci T lymfocytů k β buňkám pankreatu a podílet se na rozvoji tohoto onemocnění (28). U pacientů s DM 2. typu je hlavní rizikový faktor obezita, která je asociovaná s chronickým zánětem a inzulinorezistencí. U pacientů s DM 2. typu je vyšší permeabilita střevní sliznice, potravní lipopolysacharid akceleruje chronický zánět a je také narušeno složení střevní mikrobioty a její diverzita s významným snížením butyrát produkujících druhů. Pozitivní vliv léčby diabetu na mikrobiom je pozorován u metforminu, ale také u jiných antidiabetik včetně novější skupiny gliflozinů. U empagliflozinu jsou popsány změny mikrobiomu po zahájení léčby, které mohou přispívat ke komplexnímu

Tab. 1. Vliv léků na složení střevního mikrobiomu (kromě antibiotik) (dle intenzity – shora od největšího popsaného vlivu)

Aktuálně užívané léky pacientem	V minulosti užívané a již ukončené užívání léků (1–4 roky zpětně)
Beta blokátory Benzodiazepiny Glukokortikoidy Metformin Inhibitory protonové pumpy Antidepresiva Přímé inhibitory Xa ACE inhibitory	Benzodiazepiny Metformin Inhibitory protonové pumpy Antidepresiva

Zkratky: ACE (Angiotensin-Converting enzyme)

efektu gliflozinu nejen v léčbě diabetu, ale celkových kardiometabolických účinků (29). Do různé míry popsaný vliv mikrobiomu je u řady dalších onemocnění často s využitím zvířecích modelů v oblastech autoimunitních či endokrinních onemocnění (30).

Vliv léků na střevní mikrobiom

Nejen kauzální efekt střevního mikrobiomu jako celku na rozvoj a prognózu onemocnění, ale i efekt řady léčiv na složení střevního mikrobiomu může být zásadní a důležitý. První linií léčby DM 2. typu je stále metformin, jehož mechanismus účinku je komplexní a řada studií ukazuje taktéž na významnou interakci se střevním mikrobiomem, kterému lze částečně připsat i další potenciální efekty metforminu, které případně bude možno léčebně využít (imunomodulační a protizánětlivý efekt) (31).

Další oblastí zájmu je onkologická léčba, respektive její rozdílný efekt v závislosti na složení mikrobiomu. Při léčbě některých typů karcinomu plic nebo ledviny měly checkpoint inhibitory (nádorová imunoterapie) rozdílný efekt v závislosti na antibiotické léčbě, kterou pacienti dostávali poslední měsíc před zahájením terapie (32). Na zvířecích modelech pak cílená fekální bakterioterapie zlepšila odezvu na podávanou medikaci.

Na myších modelech bylo testována řada léků (kromě antibiotik) a další poznatky jsou také z dat epidemiologických. V nedávno publikované studii byly čtyři léky asociovány s vyšším rizikem infekce (digoxin,

klonazepam, pantoprazol, kvetiapin) a u mnoha dalších byly zjištěny změny ve složení mikrobiomu jako možný důsledek jejich užívání (33). Největší změny byly pozorovány u digoxinu a tyto poznatky mohou částečně odpovědět na otázku rozdílného efektu léčby u jednotlivých pacientů a případně vést ke snaze ovlivnit efekt léčby modifikací střevního mikrobiomu. V rozsáhlé retrospektivní studii dat v kombinaci s vyšetřením mikrobiomu střeva byl dopad léčiv na střevní mikrobiom zjištěn u 89,8 % sledovaných léčiv (34). Mezi tyto léky patřily beta blokátory, glukokortikoidy, antidepresiva, benzodiazepiny nebo inhibitory protonové pumpy.

Závěr

Střevní mikrobiom má zásadní roli ve zdraví i v patofyziologii mnoha onemocnění. I přes rozsáhlé výzkumné projekty stále nemáme konkrétní využití mikrobiomu v diagnostice či léčbě v každodenní praxi. Do budoucna se však rýsuje řada možných využití pro různé oblasti péče o pacienty. Vše pravděpodobně směřuje k personalizované léčbě, ve které se budou přístupy lišit i u pacientů se stejným onemocněním s ohledem na řadu individuálních faktorů, které vstupují do hry. Kromě možného použití vyšetření střevního mikrobiomu v diagnostice či hodnocení prognózy, je zajímavou oblastí i predikce odpovědi na léčbu, která se interindividuálně může lišit, jak je již ukázáno na nádorové imunoterapii.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Podpořeno MZ ČR-RVO-FNOs/2021. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Gordon JL, et al. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810. [Internet]. 2007 Oct 17 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature06244>.
2. Analýza mikrobiomu – úvod do problematiky. [Internet]. [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.mikrobiom-cms.cz/stanoviska-cms/analiza-mikrobiomu-uvod-do-problematiky/>.
3. Berg G, Rybakova D, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40168-020-00875-0>.
4. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 2020;8(11):1715. [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/11/1715/htm>.
5. Van Hul M, Cani PD, El-Omar EM, et al. What defines a healthy gut microbiome? *Gut*. 2024;73(11):1893-1908. [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Dec 8]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/73/11/1893>.
6. Meng Y, Wu F, Freedman ND, et al. Oral Bacterial and Fungal Microbiome and Subsequent Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Oncol*. 2025;11(11):1331-1340. [Internet]. 2025 Nov 1 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2839132>.
7. Guo X, Li J, Nie Y, et al. Gut microbiota and epigenetic inheritance: implications for the development of IBD. *Gut Microbes*. 2025;17(1). [Internet]. 2025 Dec 31 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2025.2490207>.
8. Yaqub MO, Jain A, Edison LK, et al. Microbiome-Driven Therapeutics: From Gut Health to Precision Medicine. *Gastrointest Disord*. 2025;7(1):7. [Internet]. 2025 Jan 15 [cited 2025 Dec 8]. Available from: <https://www.mdpi.com/2624-5647/7/1/7/htm>.
9. Porcari S, Ng SC, Elinav E, et al. The microbiome for clinicians. *Cell*. 2025;188(11):2836-2844. [Internet]. 2025 May 29 [cited 2025 Dec 8]. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0092867425004489>.
10. Kondapalli N, Katari V, Thodeti CK, et al. Microbiota in Gut-Heart Axis: Metabolites and Mechanisms in Cardiovascular Disease. *Compr Physiol*. 2025;15(3):e70024.
11. Tuteja S, Ferguson JF. Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(9):421-429.
12. Xu J, Moore BN, Pluznick JL. Short-Chain Fatty Acid Receptors and Blood Pressure Regulation: Council on Hypertension Mid-Career Award for Research Excellence 2021. *Hypertension*. 2022;79(10):2127-2137.
13. Schiattarella GG, Sannino A, Franzese A, et al. Gut microbe-generated trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948-2956.
14. Tang WHW, Wang Z, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-1584.
15. Nesci A, Carnuccio C, Santoro L, et al. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9087. [Internet]. 2023 May 1 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10219307/>.
16. Ullah H, Arbab S, Rehman SU, et al. Gut microbiota therapy in gastrointestinal diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1514636.
17. Hu KA, Gubatan J. Gut microbiome-based therapeutics in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Discov*. 2023;3(2):e182. [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ctd2.182>.
18. Ha S, Wong VWS, Zhang X, Yu J. Interplay between gut microbiome, host genetic and epigenetic modifications in MASLD and MASLD-related hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2025;74(1):141-152. [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/74/1/141>.
19. Laiola M, Koppe L, Quinquis B, et al. Toxic microbiome and progression of chronic kidney disease: insights from a longitudinal CKD-Microbiome Study. *Gut*. 2025;74(10):1624-1637. [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/74/10/1624>.
20. Li HB, Xu ML, Li L, et al. Faecalibacterium prausnitzii Attenuates CKD via Butyrate-Renal GPR43 Axis. *Circ Res*. 2022;131(9):E120-E134. [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.122.320184>.

INZERCE

21. Feng Z, Zhang Y, Chen D, et al. Causal relationship between gut microbiota and kidney diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023;14:1277554. [Internet]. 2023 Jan 12 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.gwas.mrcieu.ac.uk/>.
22. Kim MG, Cho WY, Park MS, et al. Altered gut microbiome plays an important role in AKI to CKD transition in aged mice. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1238960. [Internet]. 2023 Oct 31 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <http://www.bio-protocol.org/e1289>.
23. Holle J, Reitmeir R, Potapenko O, et al. Gut microbiome alterations precede graft rejection in kidney transplantation patients. *Am J Transplant.* 2025;25(8):1643-1656.
24. Kim YC, Sohn KH, Kang HR. Gut microbiota dysbiosis and its impact on asthma and other lung diseases: potential therapeutic approaches. *Korean J Intern Med.* 2024;39(5):746.
25. Tanevska E, Leyton CE, Seamark R. The usefulness of microbiome profiling for geriatric patients with neuropsychiatric conditions: a scoping review. *Transl Psychiatry.* 2025;15(1):420.
26. Seo D oh, Holtzman DM. Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Exp Mol Med.* 2024;56(1):86-94.
27. Eytting M, Xie M, Geldsetzer P, et al. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature.* 2025;641(8062):438-446.
28. Fliegerová KO, Mahayri TM, Jarošíková R, et al. Diabetes and gut microbiome. *Front Microbiol.* 2024;15:1451054.
29. Deng X, Zhang C, Wang P, et al. Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):1888-1896. [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac210>.
30. Shaheen WA, Quraishi MN, Iqbal TH. Gut microbiome and autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol.* 2022;209(2):161-174. [Internet]. 2022 Aug 19 [cited 2025 Dec 8]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cei/uxac057>.
31. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(8):460-476. [Internet]. 2023 May 2 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-023-00833-4>.
32. Routy B, Le Chatelier E, Daillière R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018;359(6371):91-97. [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aan3706>.
33. Kumar A, Sun R, Palm NW, et al. Identification of medication-microbiome interactions that affect gut infection. *Nature.* 2025;644(8076):506-515. [Internet]. 2025 Jul 16 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-025-09273-8>.
34. Aasmets O, Taba N, Metspalu M, et al. A hidden confounder for microbiome studies: medications used years before sample collection. *mSystems.* 2025;??? [Internet]. 2025 Oct 22 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/msystems.00541-2>.