Fekální mikrobiální transplantace – nová možnost ovlivnění výsledků terapie onkologických pacientů

Fecal microbiota transplantation – new possibility to influence the results of therapy of cancer patients

Křížová Ľ.[1], Benešová I.[2], Špaček J.[1], Petruželka L.[1], Vočka M. [1]

[1] Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
[2] Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Střevní mikrobiom je zcela zásadní pro fungování lidského těla, ovlivňuje nejen metabolizmus a trávení, ale také imunitní a neurobehaviorální systém. Složení lidského střevního mikrobiomu je v posledních letech předmětem zájmu řady vědeckých týmů po celém světě, čemuž napomáhá i rychlý rozvoj metod molekulární genetiky. Dysbalance střevního mikrobiomu (tzv. dysbióza) může napomáhat rozvoji řady patologických stavů, jako jsou autoimunitní nemoci, nebo se může uplatňovat v procesu kancerogeneze. Výzkum mikrobiomu v onkologii se zatím nejvíce zaměřuje na vliv složení střevního mikrobiomu na účinnost terapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. Ukazuje se, že rozdíly v relativním zastoupení jednotlivých bakteriálních kmenů a celková diverzita mikrobiomu u pacientů léčených inhibitory kontrolních bodů souvisí s účinností této terapie. Řada projektů se v současné době zabývá možností manipulace se složením střevního mikrobiomu, a to zejména pomocí fekální mikrobiální transplantace (FMT). Dvě publikované klinické studie potvrdily, že pomocí této metody je možné překonat u maligního melanomu rezistenci na terapii inhibitory kontrolních bodů a po provedené FMT navodit opět klinickou odpověď. Jedním z problémů tohoto klinického výzkumu je výrazná diverzita ve složení mikrobiomu v různých populacích. Proto je klíčová znalost mikrobiálního složení v konkrétní populaci. V rámci výzkumného programu Onkologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze již několik let probíhá program zkoumání složení střevního mikrobiomu u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, renálním karcinomem a maligním melanomem v průběhu terapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. ***Cíl:*** Cílem sdělení je přiblížit aktuální dostupné informace o významu fekální transplantace v onkologii a také představit náš aktuálně probíhající výzkumný projekt.

Klíčová slova

fekální mikrobiální transplantace – mikrobiom – imunoterapie – inhibitory kontrolních bodů – imunitní reakce – karcinom plic – maligní melanom – renální karcinom

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

MUDr. Ľudmila Křížová
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: ludmila.krizova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 6. 2022
Přijato/Accepted: 2. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2022436

Summary

Background: The intestinal microbiome is essential for the function of the human body, it affects not only metabolism and digestion, but also the immune and neurobehavioral systems. The composition of the human intestinal microbiome has been of interest to many scientific teams around the world in recent years, aided by the rapid development of molecular genetics methods. Intestinal microbiome imbalance (so-called dysbiosis) can help develop several pathological conditions such as autoimmune diseases or can be involved in the process of carcinogenesis. Microbiome research in oncology has so far focused most on the effect of intestinal microbiome composition on the effectiveness of checkpoint inhibitors. Differences in the relative proportions of individual bacterial strains and the overall microbiome diversity in patients treated with checkpoint inhibitors appear to be related to the efficacy of this therapy. Many projects are currently studying the possibility of manipulating the composition of the intestinal microbiome, especially by means of fecal microbial transplantation (FMT). Two published clinical studies have confirmed that it is possible to overcome resistance to checkpoint inhibitor therapy in malignant melanoma with this method and to re-establish a clinical response after FMT. One of the problems of this effort is the significant diversity in the composition of the microbiome in different populations. Therefore, knowledge of the microbial composition in a particular population is of key importance. The Department of Oncology of the 1st Faculty of Medicine at Charles University and the General University Hospital in Prague is part of this effort, where a program to investigate intestinal microbiome composition in patients with non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma and malignant melanoma during checkpoint inhibitor therapy has been running for several years. ***Purpose:*** The aim of the publication is to demonstrate the current information and the importance of fecal transplantation in oncology and also to present our currently ongoing research project.

Key words

fecal microbial transplantation – microbiome – immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – immune reaction – lung cancer – malignant melanoma – renal cell carcinoma

Úvod

Význam střevního mikrobiomu je studován řadu let a jeho neoddiskutovatelná role v trávení a metabolizmu je dobře známa již dlouho. Zásadní průlom v této oblasti však nastal relativně nedávno v souvislosti s rozvojem metod molekulární genetiky, které umožnily detailní studium složení velmi heterogenní mikroflóry, vztahy mezi jednotlivými mikroorganizmy a také jejich metabolickou aktivitu. Postupně se tak začíná odkrývat velmi komplexní systém lidského mikrobiomu, nejen toho střevního, a tím se také začíná objasňovat jeho význam pro lidské zdraví a imunitní systém. Narušení střevního mikrobiomu (dysbióza) je spojováno s různými patologickými, zejména autoimunitními stavy, typickým příkladem jsou idiopatické střevní záněty [1]. Některé mikrobiální druhy vyskytující se ve střevním mikrobiomu jsou asociovány s kancerogenezí, a to nejen nádorů gastrointestinálního traktu [2,3]. Zároveň se intenzivně zkoumá vliv mikrobiomu na účinnost protinádorové léčby a její nežádoucí účinky [4,5]. I když přibývají stále nové informace o významu mikrobiomu v onkologii, je zatím nejvíce preklinických a klinických dat o vlivu složení mikrobiomu na efektivitu imunoterapie, resp. léčbu inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (checkpoint inhibitory). Recentně byly publikovány výsledky pilotních klinických studií, které se snaží složením mikrobiomu manipulovat pomocí fekální transplantace, a ovlivnit tím efektivitu imunoterapie [6,7]. V tomto článku uvádíme aktuální dostupné informace o významu fekální transplantace v onkologii a představujeme náš aktuálně probíhající výzkumný projekt. Ten se zabývá vlivem složení mikrobiomu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), maligním melanomem a renálním karcinomem na probíhající imunoterapii. U části pacientů je také prováděna manipulace mikrobiomu před zahájením imunoterapie cestou fekální mikrobiální transplantace (FMT).

Střevní mikrobiom

Díky své konstantní teplotě, anaerobním podmínkám a hojnosti substrátu střevo tvoří unikátní prostředí pro mikrobiotu – společenství mikroorganizmů. Střevní mikrobiom je definován jako kolektivní genom mikroorganizmů ve střevě, jenž ovlivňuje různé fyziologické funkce v lidském těle vč. metabolizmu, imunitního a neurobehaviorálního systému [8,9]. Střevní mikroflóra zajišťuje trávení nestravitelných částí potravy, syntetizuje nutriční faktory (např. vitamin K) a detoxikuje některé potenciálně škodlivé látky [10]. Mikrobiota napomáhá metabolizmu léčiv, zabraňuje kolonizaci patogenních mikroorganizmů a hraje důležitou roli ve funkci střevní bariéry [11].

Kromě dominantních bakterií jsou součástí střevního mikrobiomu houby (mykobiom), viry (virom) a archea (archaeom). Jejich funkční role, vliv na fyziologii a patofyziologii ani jejich interakce mezi sebou navzájem a hostitelem nejsou zatím prozkoumány tak jako u bakteriální složky střevního mikrobiomu [12], u kterého jsou ale naše znalosti i přes intenzivní výzkum prozatím také značně limitované [13]. Podle současných znalostí je 95 % střevního mikrobiomu tvořeno čtyřmi kmeny: *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* a *Verrucomicrobia* [14]. Nicméně konkrétní složení a množství mikrobioty je velice rozdílné v různých částech zažívacího traktu i střeva; počet bakterií osciluje od 10^1 na gram obsahu v jícnu a žaludku až po 10^{12} na gram obsahu v tlustém střevě [15]. Kromě rozdílu ve složení v různých částech střeva jsou informace o tom, že existuje také axiální rozdíl ve složení mikrobiomu – tedy od lumen k povrchu sliznice střeva [16].

Většinu střevního viromu tvoří bakteriofágy a pouze minoritu zastupují eukaryotické viry. Odhaduje se, že bylo identifikováno pouhé 1 % viromu. Střevní mykobiom je výrazně méně diverzifikovaný a tvoří malou složku celého střevního mikrobiomu. Většina studií uvádí

nejvyšší zastoupení *Ascomytes*, následovaných *Zygomycotes* a *Basidiomycotes* [18]. Nejméně prozkoumanou skupinou střevního mikrobiomu je archaeom, který tvoří převážně methanogenní *Archea*, z nichž pouze několik bylo dosud izolováno [19].

Pro formování složení střevní mikrobioty je rozhodujících prvních 1 000 dní života člověka, mezi nejdůležitější faktory patří způsob porodu, strava (mateřské mléko vs. umělá výživa) a podávání antibiotik [20]. Novorozenci narození přirozeným porodem mají mikrobiotu podobnou vaginální mikrobiotě matky, která obsahuje prospěšné bakterie, zatímco mikrobiota novorozenců narozených císařským řezem odráží kožní mikrobiotu matky [21,22]. Mateřským mlékem se přenáší prospěšné *Bifidobacterie*, která posilují střevní bariéru; mateřské mléko zároveň obsahuje pro člověka nestravitelné oligosacharidy podporující růst *Bifidobacterií*, které je metabolizují. S přechodem na pevnou stravu dochází k formování komplexního diverzifikovaného střevního mikrobiomu dospělého typu [23], k jehož ovlivnění dochází skrze složení stravy, životní styl a užívání léků, např. antibiotik nebo inhibitorů protonové pumpy [24,25].

Jednou z limitací studia mikrobiomu je jeho značná diverzita napříč populací a ještě větší rozdíly mezi populacemi. Většina dat a studií pochází z rozvinutých zemí s městským životním stylem, v terminologii studia mikrobiomu jsou tyto státy nazývány akronymem WEIRD z anglického Western, Educated, Industrialized, Rich and Democratic countries, ale ukazuje se, že závěry z nich nelze aplikovat globálně. Např. *Bacteroides* se vyskytuje dominantně u lidí z USA, Číny, Španělska a Dánska, ale málo u lidí z Malawi, Peru, Ruska nebo Švédska, zatímco *Prevotella* je dominantní v Malawi, Peru a Venezuele ve srovnání s USA a Kanadou [26].

Vliv střevního mikrobiomu na terapii inhibitory kontrolních bodů

Jak již bylo zmíněno výše, složení mikrobiomu a přítomnost, resp. nepřítomnost určitých druhů bakterií má významný vliv na účinnost terapie inhibitory kontrolních bodů. Klinicky významný článek Gopalakrishnana et al přinesl data o složení orálního a střevního mikrobiomu u více než 100 pacientů s maligním melanomem podstupujících imunoterapii. Byly popsány významné rozdíly v diverzitě a složení střevního mikrobiomu pacientů odpovídajících na léčbu (tzv. respondérů) ve srovnání s pacienty neodpovídajícími na terapii (s tzv. non-respondéry). U respondérů byla obecně vyšší diverzita bakterií a relativně větší zastoupení bakterie *Ruminococcaceae*. Předpokládá se, že toto příznivé složení mikrobiomu vede ke zvýšení systémové a protinádorové imunitní reakce zprostředkované zvýšenou prezentací antigenu a zlepšenou funkci efektorových T buněk v mikroprostředí nádoru [27]. Další práce zkoumající výsledky inhibitorů kontrolních bodů v léčbě maligního melanomu ukázala, že respondéři měli celkově vyšší diverzitu a také vyšší abundanci rodů *Ruminococcaceae/Faecalibacterium*. Naproti tomu non-respondéři měli nízkou diverzitu s vysokým relativním výskytem *Bacteroidales*. V této práci prováděli FMT od pacientů na bezmikrobní myši, kterým následně inokulovali maligní melanom a léčili je imunoterapií. Myši, které dostaly při transplantaci mikrobiom od respondérů, měly lepší odpověď na imunoterapii [28]. Výsledky výzkumu ukazují, že se složení mikrobiomu u respondérů na imunoterapii je odlišné u různých inhibitorů kontrolních bodů. U pacientů s maligním melanomem, kteří byli léčeni ipilimumabem nebo nivolumabem byla pozorována lepší odpověď na léčbu, pokud měli střevní mikrobiom obohacený o *Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides thetaiotamicron* a *Holdemania filiformis*. Oproti tomu respondéři při terapii pembrolizumabem měli střevní mikrobiom obohacený o bakterii *Dorea formicogenerans*. Společným prvkem všech respondérů bylo vyšší zastoupení Bacteroides caccae [29]. Fakt, že ve složení mikrobiomu respondérů a non-respondérů je signifikantní rozdíl, potvrdila i metaanalýza čtyř metagenetických studií. Střevní mikrobiom respondérů byl obohacen o *Ruminococcaceae, Faecalibacterium, Ruminococcus bicirculans* a *Barnesiella intestinihominis,* střevní mikrobiom non-respondérů byl obohacen o *Bacteroides thetaiotaomicron, Adlercreutzia,* bakterie *Mogiumfidolifaciens, Mogiiumfidolifaciens* [30]. U pacientů s NSCLC a karcinomem ledviny byla odpověď na inhibitory kontrolních bodů asociována s relativním výskytem bakterie *A. muciniphila* ve střevním mikrobiomu. Zároveň bylo popsáno nežádoucí působení antibiotik, které byly podávány 2 měsíce před zahájením terapie inhibitory kontrolních bodů nebo v jejím průběhu. Jejich podávání vedlo ke zhoršené odpovědi na imunoterapii. Na myších modelech bylo prokázáno, že pokud byla po antibiotické terapii provedena perorální suplementace bakterie *A. muciniphila,* efektivita imunoterapie se opět zlepšila [6]. Právě vliv užívání antibiotik na účinnost imunoterapie lze považovat za nepřímý důkaz naznačující, že složení mikrobiomu a jeho změny hrají zásadní roli. Nejméně v 11 publikovaných studiích byl pozorován negativní účinek antibiotik na výsledek imunoterapie u různých nádorových onemocnění [31].

Neméně podstatné je, že na modelu bezmikrobních myší, kterým byl transplantován mikrobiom od respondérů a následně inokulovány nádorové buňky NSCLC, byla pozorována větší efektivita imunoterapie. Zároveň nebyl pozorován rozdíl v přežití myší po FMT od respondérů nebo non-respondérů, pokud jim byl inokulován nádor a nebyly léčeny imunoterapií. Samotné příznivé složení mikrobiomů se tedy projeví až při terapii inhibitory kontrolních bodů [6].

Problém s interpretací aktuálně dostupných prací spočívá v tom, že jejich výsledky jsou velmi rozdílné. Zdá se, že některé bakteriální kmeny, jako je např. *Firmicutes*, jsou obecně spojeny s lepší odpovědí na imunoterapii, ale jednoznačné závěry nelze provést. Máme k dispozici hodně preklinických dat, ale výsledků klinických studií je málo. První dvě klinické studie fáze I byly publikovány v lednu 2021 a obě se zabývaly FMT u pacientů s maligním melanomem léčených inhibitory kontrolních bodů. V obou byla prováděna FMT u pacientů rezistentních na imunoterapii, aby se zjistilo, zda je možné rezistenci překo-

Tab. 1. Testování krve a stolice pro kontrolu dárců na potenciálně přenosné onemocnění [37].

Obecný krevní test
cytomegalovirus
virus Epstein-Barrové
virus hepatitidy A
virus hepatitidy B
virus hepatitidy C
virus hepatitidy E
syfilis
HIV-1 a HIV-2
Entamoeba histolytica
kompletní krevní obraz s diferenciálem + sedimentace
C-reaktivní protein, albumin, kreatinin a elektrolyty, aminotransferázy, bilirubin, gama-glutamyltransferáza, alkalická fosfatáza
Obecné vyšetření stolice
detekce *Clostridium difficile*
detekce střevních patogenů, vč. *Salmonella, Shigella*
Campylobacter, Escherichia coli O157 H7, *Yersinia,* enterokoky rezistentní na vankomycin, *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin, gramnegativní multirezistentní bakterie
norovirus
antigeny a/nebo kyselé rychlé barvení pro *Giardia lamblia* a *Criptosporidium parvum*
prvoci (vč. *Blastocystis hominis*) a helminti
test na okultní krvácení ve stolici

HIV – virus lidské imunodeficience

nat změnou střevní mikroflóry. V první studii provedli FMT u 15 pacientů a pro šest z nich to mělo jednoznačný klinický přínos. Autoři uvádějí, že FMT v kombinaci s inhibitory kontrolních bodů změnila střevní mikrobiom a přeprogramovala mikroprostředí nádoru, a tím byla překonána rezistence vůči terapii inhibitory kontrolních bodů [32]. Ve druhé studii prováděli reindukci imunoterapie v kombinaci s FMT u 10 pacientů s anti-PD-1 refrakterním metastatickým melanomem a klinickou odpověď pozorovali u tří pacientů (1× kompletní remise, 2× parciální remise) [33]. Aktuálně probíhá několik desítek prospektivních klinických studií, na základě jejichž výsledků budeme schopni lépe pochopit vztah mezi imunoterapií, mikrobiomem a antibiotiky.

Fekální transplantace

FMT je metoda, kdy se aplikuje mikrobiální eluát ze stolice dárce do gastrointestinálního systému příjemce s cílem změnit složení příjemcova střevního mikrobiomu. Zatím jedinou standardní indikací je perzistující infekce *C. difficile,* ale pokusů o využití i v jiných oborech, vč. onkologie, přibývá [18]. FMT může být podávána do horního gastrointestinálního traktu cestou nasogastrické sondy nebo do proximální části tenkého střeva pomocí gastrofibroskopie. Výrazně méně často se FMT provádí formou enterosolventních kapslí. Pokud se FMT aplikuje do dolního zažívacího traktu, je prováděna kolonoskopicky do oblasti vzestupného tračníku nebo pomocí retenčních klystýrů. Nejčastější ze všech vyjmenovaných metod podání je kolonoskopické podání [34]. Zatím neexistuje jednoznačný protokol na přípravu bakteriálního eluátu k transplantaci. Rozdíl v efektivitě podání čerstvého nebo (z důvodu skladování) zmrazeného bakteriálního eluátu nebyl pozorován [35].

FMT je poměrně bezpečná metoda, dle systematického review, které analyzovalo data z let 2000–2020 byl výskyt nežádoucích účinků po proběhlé FMT 19 %, z toho 1,4 % závažných. Nejčastěji se jednalo o průjmy (10 %) a břišní diskomfort (7 %), nicméně byly hlášeny i závažné multirezistentní infekce, které byly velmi vzácně i fatální. Podle této práce byly závažné nežádoucí účinky častější při provedení FMT do horního gastrointestinálního traktu [36].

Výběr vhodného dárce stolice je pro úspěšnou léčbu FMT kruciální. Pro výběr dárců stolice na FMT z indikace infekce *C. difficile* existuje doporučený evropský konsenzus, na základě kterého by měli být dárci vybíráni. Doporučuje se použití vstupního dotazníku a u vhodných dárců se dále přistupuje k podrobnému screeningu infekčních nemocí z krve a stolice (tab. 1), tak aby se snížilo riziko přenosu infekce z dárce na příjemce. Dárce podstupuje vyšetření krevního obrazu a biochemie z krve [37]. Z těchto obecných doporučení je možné vycházet i v onkologii a aplikovat je na potenciální dárce stolice pro onkologické pacienty.

Podle metaanalýzy dostupných dat neexistuje žádný významný rozdíl ve výsledku a úspěšnosti FMT v léčbě klostridiové infekce mezi anonymním dárcem a konkrétním vybraným dárcem (např. rodinný příslušník) [38]. Proto se začínají vytvářet ve větších centrech banky se vzorky stolice od anonymních dárců. Nicméně v onkologických indikacích ještě není stanoveno, jaký dárce je nejvhodnější, zda se má aplikovat stolice od zdravého dárce bez onkologického onemocnění nebo od dárce se stejnou onkologickou diagnózou, který dobře odpovídá na terapii (respondér). Dosud publikované klinické studie fáze I, které testovaly FMT u pacientů s melanomem jako dárce stolice pro FMT, volily pacienty se stejnou onkologickou diagnózou, v jedné studii byli pouze dva dárci a oba měli kompletní remisi maligního melanomu po terapii inhibitory kontrolních bodů po dobu minimálně 1 roku [32], ve druhé studii bylo sedm dárců s melanomem, kteří měli na této terapii kompletní nebo parciální remisi [33].

Popis výzkumného projektu

Na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze aktuálně probíhá výzkumný projekt se zaměřením na zjišťování složení a manipulaci fekálního mikrobiomu onkologických pacientů. Projekt má dvě hlavní klinická ramena – observační a intervenční. V intervenčním rameni se provádějí fekální transplantace u pacientů s NSCLC před zahájením imunoterapie. Načasování FMT je tedy jiné než v dosud publikovaných pracích, kde se k FMT přistupuje až při progresi na imunoterapii. Jako donoři stolice pro přípravu eluátu jsou vybíráni pacienti s NSCLC, kteří měli dlouhodobou nebo významnou odpověď na terapii inhibitory kontrolních bodů. FMT je prováděna pomocí gastrofibroskopie, a to do proximální části ten-

kého střeva za vizuální kontroly, čímž se snižuje riziko vzniku případných nežádoucích událostí, jako je aspirace. Pacienti jsou připravováni den před výkonem prokinetiky a laxativy. FMT je velmi dobře tolerována a nevyskytly se doposud žádné závažné nežádoucí příhody spojené s tímto výkonem.

V druhém, observačním rameni jsou u pacientů s NSCLC, maligním melanomem a karcinomem ledviny sledovány změny ve složení mikrobiomu v průběhu terapie inhibitory kontrolní bodů.

Závěr

Studium střevního mikrobiomu je aktuálně jedna z nejdynamičtějších oblastí medicínského výzkumu, čemuž odpovídá i exponenciální růst prací, které se tomuto tématu věnují. I přes tento zájem je stále více otázek než odpovědí a je třeba vyčkat dalších výsledků. Jedním z úskalí výzkumu mikrobiomu je mezipopulační diverzita a pouze omezená možnost aplikovat výsledky mezinárodních studií na konkrétní populace. Proto jsou důležité lokální projekty mapující složení mikrobiomu v konkrétní populaci. Takový projekt probíhá v rámci výzkumu na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy ve Všeobecné fakultní nemocnici a jeho výsledky lze předpokládat v roce 2024. Jsme přesvědčeni, že jedině kombinace lokálních dat s mezinárodními údaji při meziinstitucionální kooperaci může přinést relevantní výsledky a může vést k používání FMT v klinické praxi.

Dedikace

Práce byla realizována za podpory Cooperatio, Oncology and Haematology, a Ministerstva zdravotnictví ČR pod grantovým číslem VES NV19-03-00179.

Literatura

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet 2012; 13(4): 260–270. doi: 10.1038/nrg3182.
2. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R et al. Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma. JAMA Oncol 2015; 1(5): 653–661. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1377.
3. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. Cancer Discov 2018; 8(4): 403–416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
4. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. Nat Commun 2016; 7: 10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
5. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol 2017; 28(6): 1368–1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
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. doi: 10.1126/science.aan3706.
7. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. Lancet Oncol 2019; 20(2): e77–e91. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30952-5.
8. Valdes AM, Walter J, Segal E et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ 2018; 361: k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
9. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol 2013; 11(4): 227–238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
10. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope. Genes Dis 2014; 1(2): 132–139. doi: 10.1016/j.gendis.2014.08.001.
11. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol 2015; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
12. Matijašić M, Meštrović T, Paljetak HČ et al. Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. Int J Mol Sci 2020; 21(8): 2668. doi: 10.3390/ijms21082668.
13. Rudi K, Zhao L. Grand challenges in understanding gut microbes. Front Microbiol 2021; 12: 752829. doi: 10.3389/fmicb.2021.752829.
14. Bajer L, Kverka M, Kostovcik M et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4548–4558. doi: 10.3748/WJG.V23.I25.4548.
15. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006; 7(7): 688–693. doi: 10.1038/SJ.EMBOR.7400731.
16. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol 2015; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/WJG.V21.I29.8787.
17. Lee CZ, Zoqratt MZHM, Phipps ME et al. The gut virome in two indigenous populations from Malaysia. Sci Rep 2022; 12(1): 1824. doi: 10.1038/s41598-022-05656-3.
18. Chin VK, Yong VC, Chong PP et al. Mycobiome in the Gut: a multiperspective review. Mediators Inflamm 2020; 2020: 9560684. doi: 10.1155/2020/9560684.
19. Chibani CM, Mahnert A, Borrel G et al. A catalogue of 1,167 genomes from the human gut archaeome. Nat Microbiol 2022; 7(1): 48–61. doi: 10.1038/s41564-021-01020-9.
20. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(26): 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
21. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. ISME J 2020; 14(2): 635–648. doi: 10.1038/s41396-019-0553-2.
22. Yan W, Luo B, Zhang X et al. Association and occurrence of bifidobacterial phylotypes between breast milk and fecal microbiomes in mother–infant dyads during the first 2 years of life. Front Microbiol 2021; 12: 669442. doi: 10.3389/fmicb.2021.669442.
23. Vacca M, Raspini B, Calabrese FM et al. The establishment of the gut microbiota in 1-year-aged infants: from birth to family food. Eur J Nutr 2022; 61(5): 2517–2530. doi: 10.1007/s00394-022-02822-1.
24. Martinez JE, Kahana DD, Ghuman S et al. Unhealthy lifestyle and gut dysbiosis: a better understanding of the effects of poor diet and nicotine on the intestinal microbiome. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 667066. doi: 10.3389/fendo.2021.667066.
25. Power SE, O'Toole PW, Stanton C et al. Intestinal microbiota, diet and health. Br J Nutr 2014; 111(3): 387–402. doi: 10.1017/S0007114513002560.
26. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. Front Microbiol 2017; 8: 1162. doi: 10.3389/FMICB.2017.01162/BIBTEX.
27. 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. doi: 10.1126/science.aan4236.
28. Wargo JA, Gopalakrishnan V, Spencer C et al. Association of the diversity and composition of the gut microbiome with responses and survival (PFS) in metastatic melanoma (MM) patients (pts) on anti-PD-1 therapy. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15). doi: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3008.
29. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. Neoplasia 2017; 19(10): 848–855. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004.
30. Limeta A, Ji B, Levin M et al. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. JCI Insight 2020; 5(23): e140940. doi: 10.1172/JCI.INSIGHT.140940.
31. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G et al. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? Ann Oncol 2019; 30(10): 1572–1579. doi: 10.1093/annonc/mdz206.
32. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science 2021; 371(6529): 602–609. doi: 10.1126/SCIENCE.ABB5920/SUPPL_FILE/ABB5920_TABLES9.CSV.
33. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science 2021; 371(6529): 595–602. doi: 10.1126/science.abf3363.
34. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46(5): 479–493. doi: 10.1111/APT.14201.
35. Lee CH, Steiner T, Petrof EO et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(2): 142–149. doi: 10.1001/JAMA.2015.18098.
36. Marcella C, Cui B, Kelly CR et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. Aliment Pharmacol Ther 2021; 53(1): 33–42. doi: 10.1111/APT.16148.
37. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017; 66(4): 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
38. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013; 108(4): 500–508. doi: 10.1038/AJG.2013.59.