

Alicja Walesiak, Jarosław Biliński

Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Przeszczepianie szpiku a przeszczepianie stolca. Rola mikrobiomu jelitowego u biorców przeszczepu szpiku

## Bone marrow and stool transplantation: what are the connections? The role of fecal microbiome in bone marrow transplant recipients

### STRESZCZENIE

Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHCT) jest metodą stosowaną w leczeniu nowotworów hematologicznych. Mikrobiota jelitowa (wszystkie drobnoustroje bytujące w przewodzie pokarmowym) została uznana jako czynnik patogenetyczny wielu jednostek chorobowych. Zmiany ilościowe i jakościowe w składzie gatunkowym mikrobioty jelitowej (dysbioza) wpływają na wyniki alloHCT w kontekście trzech najczęstszych przyczyn niepowodzenia terapii wśród pacjentów poddawanych alloHCT: infekcji, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) i nawrotu choroby podstawowej. Okres okołoprzeszczepowy wiąże się ze stanem dysbiozy, która umożliwia kolonizację przewodu pokarmowego przez bakterie antybiotykooporne (ARB). Kolonizacja ARB sprzyja infekcjom krwiopochodnym wywołanym przez ARB oraz ma znaczący wpływ na przeżycie pacjentów po alloHCT: ponad dwukrotnie skraca całkowite przeżycie (OS) i ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko zgonu. Spadek bioróżnorodności mikrobioty jelitowej i wzrost gęstości *Enterococcus* spp. w przewodzie pokarmowym w okresie okołoprzeszczepowym korelują z rozwinieniem GvHD,

a obecność *Blautia* spp. ze zmniejszoną śmiertelnością z powodu GvHD i dłuższym OS. Potencjalne mechanizmy powyższych uwzględniają stymulację komórek immunokompetentnych przez fragmenty drobnoustrojów oraz ochronny wpływ metabolitów bakteryjnych na integralność bariery jelitowej. Obecność *Eubacterium limosum* w mikrobiocie jelitowej, poprzez modulację zjawiska przeszczep przeciwko białaczkę (GVL) zmniejsza ryzyko nawrotu lub progresji choroby podstawowej. Przeszczepianie mikrobioty jelitowej (FMT), dzięki zdolności do przywrócenia stanu eubiozy u biorcy, staje się innowacyjną metodą walki z powikłaniami po alloHCT: obok dużego bezpieczeństwa, wykazuje dużą skuteczność w eradykacji szczepów antybiotykoopornych kolonizujących przewód pokarmowy pacjentów z chorobami hematologicznymi oraz zaczyna znajdować zastosowanie w leczeniu ciężkiej steroidoopornej/zależnej GVHD, która jest obciążona brakiem skutecznej terapii oraz szczególnie złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 4, 128–137

**Słowa kluczowe:** mikrobiota jelitowa, transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, bakterie antybiotykooporne

### ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) is a method used to treat hematological neoplasms. Intestinal microbiota (community of all microorganisms within the gastrointestinal tract) has been defined as a pathogenetic factor in various diseases. Quantitative and qualitative changes in intestinal microbiota composition (dysbiosis) influence clinical outcomes of alloHCT in terms of three main causes of treatment failure in patients undergoing alloHCT: infections, graft-versus-host disease

(GvHD) and relapse/progression of underlying disease. Peri-transplant period is characterized by host's dysbiosis, which enables colonization of the gastrointestinal tract by antibiotic-resistant bacteria (ARB). ARB colonization promotes bloodstream infections caused by ARB and significantly influences patients' survival undergoing alloHCT: decreases overall survival (OS) over 2-fold and increases the risk of death over 3-fold. A decrease in biodiversity of intestinal microbiota and a relative shift towards *Enterococci* correlates with GvHD development, whereas increased abundance of *Blautia* spp. is associated with reduced GvHD lethality and improved OS. Stimu-

#### Adres do korespondencji:

Jarosław Biliński,  
Klinika Hematologii, Onkologii  
i Chorób Wewnętrznych WUM  
ul. Banacha 1A  
02–097 Warszawa  
tel. 22 599 28 18,  
faks: 22 599 14 18  
e-mail: jaroslaw.bilinski@gmail.com

lation of immunocompetent cells by molecular patterns of microbes and protective effect of bacterial metabolites on intestinal barrier integrity are postulated. Higher abundance of *Eubacterium limosum* is associated with a decreased risk of relapse or progression of underlying disease. Fecal microbiota transplantation (FMT), due to its ability to restore host's eubiosis, is emerging as an innovative tool in treating post-alloHCT complications. FMT has been proven safe, successful in eradicating ARB colonization

from gastrointestinal tract and is used increasingly to treat severe, steroid resistant/refractory GvHD, which still lacks effective treatment method and involves high mortality and particularly poor prognosis.

**Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 4, 128–137**

**Key words: gut microbiota, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, graft-versus-host disease, antibiotic resistant bacteria**

## WSTĘP

Transplantacja komórek krwiotwórczych (HCT, *hematopoietic cell transplantation*), allogenicznych lub autologicznych (odpowiednio alloHCT i autoHCT) jest jedną z głównych (obok chemio-, radio- czy immunoterapii) metod stosowanych w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego. Pomimo znaczącego postępu w wynikach leczenia obejmujących transplantację szpiku, nie u wszystkich chorych udaje się uzyskać długotrwałe remisje i wyleczenie z choroby podstawowej. Trzy główne przyczyny niepowodzenia terapii w tej grupie pacjentów obejmują nawrót choroby podstawowej, powikłania immunologiczne i powikłania infekcyjne. Główną przyczyną zgonów wśród pacjentów hematoonkologicznych poddawanych alloHCT pozostaje nawrót choroby podstawowej (55%), natomiast wśród przyczyn zgonów niezwiązanych ze wznową choroby podstawowej (NRM, *non-relapse mortality*), stanowiących 45%, najczęściej występują powikłania immunologiczne w postaci choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) oraz powikłania infekcyjne. Odsetek NRM wzrasta i jest spowodowany między innymi narastającym problemem antybiotykooporności [1]. Choć w ciągu ostatnich dekad śmiertelność związana z infekcjami o etiologii bakteryjnej znacząco zmalała dzięki profilaktyce oraz strategii wczesnego stosowania dożyłnej szerokospektralnej antybiotykoterapii, nowym wyzwaniem staje się szerzenie się szczepów wielolekoopornych, szczególnie bakterii Gram ujemnych (Gram–), które uodparniają się na wiele skutecznych doraźnych antybiotyków stosowanych empirycznie [2].

Ostatnia dekada przyniosła ogromną liczbę doniesień na temat znaczenia mikrobioty jelitowej (czyli wszystkich drobno-

ustrojów komensalnych, symbiotycznych i pasożytów bytujących w przewodzie pokarmowym i budujących swoistą i unikatową strukturę ekologiczną), jej właściwego składu jakościowego i ilościowego (eubiozy) dla prawidłowego funkcjonowania organizmu gospodarza. Dysbioza (tj. zmniejszona różnorodność mikroorganizmów bądź zmiana w składzie gatunkowym w porównaniu ze stanem eubiozy [3]), poprzez wpływ na interakcje pomiędzy mikrobiotą jelitową, komórkami nabłonkowymi jelita i układem immunologicznym gospodarza, powiązana została z wieloma jednostkami chorobowymi, m.in. z chorobami zapalnymi jelit, zespołem metabolicznym, nowotworami czy chorobami neuropsychiatrycznymi [4]. Naturalną konsekwencją tych odkryć stało się poszukiwanie metod walki z dysbiozą, a jedną z nich stało się przeszczepianie mikrobioty jelitowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*), czyli przeniesienie zawiesiny kału pobranego od zdrowego dawcy do dysbiotycznego jelita biorcy, celem przywrócenia prawidłowego składu mikrobiomu jelitowego u biorcy [5].

W niniejszym artykule opisano aktualną wiedzę na temat znaczenia mikrobioty jelitowej u pacjentów hematoonkologicznych poddawanych HCT, w kontekście trzech najczęstszych przyczyn niepowodzenia terapii i powikłań w tej grupie pacjentów: zakażeń, GvHD i nawrotu choroby podstawowej.

## MIKROBIOTA JELITOWA A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO INFEKCYJNE

Najczęściej obserwowanymi zakażeniami u pacjentów z chorobami hematoonkologicznymi są infekcje przenoszone drogą krwi (BSI, *bloodstream infections*). Około 80%

pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego doświadcza gorączki neutropenicznej [6], a 15–60% biorców alloHCT doświadcza BSI, które wiążą się ze śmiertelnością od 12%, do aż 95% w przypadku szczepów antybiotykoopornych [7, 8]. Odsetek nosicielstwa bakterii antybiotykoopornych (ARB, *antibiotic resistant bacteria*) wśród pacjentów poddawanych alloHCT wynosi 31% [9].

W świetle najnowszych badań najczęstszym czynnikiem sprawczym infekcji ogólnoustrojowych są patogeny kolonizujące niejadalne części ciała człowieka (infekcje endogenne), a przewód pokarmowy stanowi największy rezerwuuar mikroorganizmów i zawiera około 90% wszystkich bakterii bytujących w i na ciele człowieka [10, 11]. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego, u których uszkodzone śluzówki jelita oraz nakładająca się neutropenia w przebiegu chemio-, radio- czy immunoterapii umożliwiają bakteriom translokację przez ścianę jelita do krwiobiegu. Samet i wsp. [11] wykazali, że BSI u pacjentów z białaczką w 73% nie mają udokumentowanego klinicznie źródła pochodzenia, a *E. coli* powodujące BSI pochodzą przede wszystkim właśnie z jelita [11].

Już od lat 50. XX wieku sugerowano, że bakterie komensalne mogą zapobiegać infekcjom bakteriami patogennymi. Odpowiednio, w latach 50. i 60. Bohnhoff i wsp. [12] oraz Freter i wsp. [13] udowodnili, że podawanie szerokospektralnych antybiotyków, poprzez eliminację bakterii bezwzględnie beztlenowych, zwiększa liczbę i nasila intensywność zakażeń *Vibrio cholerae* i *Salmonella enterica*. Na podstawie późniejszych badań, w których podawanie antybiotyków skutkowało ekspansją bakterii tlenowych lub tych, których nie pokrywało spektrum stosowanego antybiotyku (jak *Enterococci* czy *Enterobacteriaceae*) udowodniono, że w tak zubożonym środowisku (dysbiotycznym) w łatwy sposób zagnieźdżały się ARB [14, 15]. Na tej podstawie wykrystalizowało pojęcie „oporności kolonizacji”, czyli zdolności „prawidłowej” mikrobioty jelitowej (eubiozy) do zapobiegania kolonizacji przewodu pokarmowego bakteriami egzogennymi bądź ekspansją bakterii patogennych bytujących w przewodzie pokarmowym w niskim mianie. Mechanizmy

prowadzące do oporności kolonizacji są upatrywane w bezpośredniej konkurencji między mikroorganizmami lub produkcji substancji hamujących wzrost bakterii patogennych, bądź pośrednio, poprzez stymulację układu odpornościowego gospodarza [16].

Naturalny zatem wydaje się związek mikrobioty jelitowej, jej składu gatunkowego i obecności ARB z częstością występowania BSI wywołanymi przez ARB, jednak bezpośrednio potwierdzenie tej hipotezy możliwe było dopiero w 2012 roku, kiedy Tauri i wsp. [14] wykazali, że okres okołoprzeszczepowy u pacjentów poddawanych alloHCT wiąże się ze zmniejszoną bioróżnorodnością mikrobioty jelitowej, oraz że dochodzi do dominacji (definiowanej jako co najmniej 30% składu mikrobioty) pojedynczych gatunków bakterii, między innymi *Enterococcus* [14]. Na tej podstawie można wnioskować, że kondycjonowanie i/lub antybiotyki stosowane w okresie okołoprzeszczepowym, i/lub samo przeszczepienie szpiku prowadzą do stanu dysbiozy u gospodarza. W tej samej pracy badacze udowodnili zwiększone ryzyko (nawet 9-krotnie) wystąpienia bakteriemii Gram(–) u pacjentów z dominacją jelitową (co najmniej 30% w ogólnej populacji wszystkich bakterii) bakterii Gram(–) [14].

Dwa lata później okazało się, że opisany spadek bioróżnorodności i dominacja pojedynczych szczepów ma znaczący wpływ na wyniki alloHCT: całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) 3 lat od alloHCT w grupach o niskiej, średniej i dużej bioróżnorodności gatunkowej mikrobioty jelitowej ( $p = 0.019$ ) wyniosło odpowiednio 36%, 60%, i 67% [17]. W 2016 roku grupa badawcza autorów niniejszej pracy po raz pierwszy wykazała bezpośredni wpływ nosicielstwa ARB w przewodzie pokarmowym na śmiertelność po alloHCT. U pacjentów skolonizowanych ARB, w stosunku do pacjentów nieskolonizowanych, występowało więcej epizodów bakteriemii (24% v. 8%) oraz przypadków śmiertelnych spowodowanych czynnikami infekcyjnymi (67% v. 26%). Kolonizacja ARB zwiększała NRM (42% v. 24%), skracła OS ponad dwukrotnie (34% v. 74%) po 2 latach od alloHCT, oraz została zidentyfikowana jako czynnik zwiększający ponad trzykrotnie ryzyko zgonu [9].

Ryzyko związane z nosicielstwem ARB w przewodzie pokarmowym oraz rzadkie występowanie spontanicznej dekolonizacji (jedynie u 9% pacjentów mediana czasu do dekolonizacji wynosi 144 dni [18]) skłania naukowców do ciągłego poszukiwania metod skutecznej eradykacji nosicielstwa ARB i profilaktyki przeciwnieinfekcyjnej. Selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego za pomocą doustnych antybiotyków to jedno ze współczesnych podejść. Choć dane z badań klinicznych z randomizacją dokumentują jej krótkotrwałą skuteczność, wykazują również szybkie nawroty kolonizacji ARB po zaprzestaniu antybiotykoterapii [19, 20]. Jednak największe obawy dotyczą wykształcania się bakterii opornych na skuteczne do tej pory antybiotyki, między innymi kolistynę [21], która niejednokrotnie stanowi lek ostatniej szansy u pacjentów hematologicznych. Właśnie z tych powodów selektywna dekontaminacja w celu eradykacji ARB z przewodu pokarmowego nie jest obecnie zalecana [22].

Przeszczepianie mikrobioty jelitowej staje się innowacyjną i obiecującą metodą eradykacji ARB z przewodu pokarmowego. Inspiracją do rozpoczęcia badań z użyciem FMT w eradykacji nosicielstwa ARB u pacjentów chorych na choroby układu krwiotwórczego było wykazanie przez Van Nooda i wsp. [23] ogromnej przewagi FMT nad standardową terapią antybiotykową u chorych na ciężkie, nawracające infekcje *C. difficile*. Skuteczność FMT wynosiła 81% (dla pojedynczego zabiegu FMT) lub 94% (przy powtórnym zabiegu FMT) v. 31% dla wankomycyny w monoterapii; ( $p < 0,01$ ), a działania niepożądane FMT były w pełni akceptowalne, przejściowe i o słabym stopniu nasilenia. Kolejnym przełomem, i pierwszym badaniem w tym zastosowaniu było odkrycie przez Ubedę i wsp. [24] skuteczności FMT w eradykacji enterokoków opornych na wankomycynę (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) na modelu mysim, co mogło sugerować, że podobnie jak w przypadku infekcji *C. difficile* przywrócenie prawidłowego składu flory jelitowej doprowadzi do wykształcenia „oporności kolonizacji” i eradykacji kolonizacji szczepów antybiotkoopornych.

W 2017 roku zespół badawczy autorów niniejszej pracy opisał jedną z pierwszych prób zastosowania FMT w celu eradykacji bakterii antybiotkoopornych [25]. Następnie w 2017 roku autorzy niniejszej pracy jako pierwsi na świecie **opisali prospektywne badanie kliniczne** z zastosowaniem FMT u chorych na choroby układu krwiotwórczego w celu dekolonizacji ARB z ich przewodu pokarmowego. Zabieg wiązał się z wysoką skutecznością (60% całkowitej dekolonizacji, 80% częściowej dekolonizacji bakterii antybiotkoopornych) i bezpieczeństwem u wymienionych pacjentów. Stosowanie antybiotyków do pierwszego tygodnia od FMT wiązało się ze znacznie niższą skutecznością (79% v. 36%,  $p < 0,05$ ). Co więcej, wynik badania pokazał wpływ składu przeszczepianego materiału na skuteczność eradykacji *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 (*New-Delhi metallo- $\beta$ -lactamase*). Większa gęstość gatunków *Barnesiella* spp., *Bacteroides* spp. i *Butyricimonas* spp. w materiale użytym do FMT oraz większa bioróżnorodność materiału korelowały ze skuteczną dekolonizacją *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 [26]. Najnowsze badanie Battipagli i wsp. z zastosowaniem FMT w celu eradykacji ARB z przewodu pokarmowego potwierdziło 60-procentową skuteczność procedury i jej bezpieczeństwo u pacjentów poddawanych alloHCT [27].

## **MIKROBIOTA JELITOWA A BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOLOGICZNE**

Jak wspomniano, obok zakażeń to właśnie GvHD pozostaje główną przyczyną zgonów z przyczyn NRM wśród biorców alloHCT [1]. Pierwsza linia leczenia ostrej GvHD, tj. steroidoterapia wykazuje skuteczność u jedynie 40–70% pacjentów, a steroidooporna/zależna ostra GvHD wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem — tylko 45% pacjentów odpowiada na jakiegokolwiek leczenie drugiej linii [28], a OS wynosi jedynie 5–30% [29, 30]. Ostra GvHD dotyczy przede wszystkim skóry, wątroby i przewodu pokarmowego [31]. Ciężka ostra GvHD z zajęciem przewodu pokarmowego pozostaje dużym wyzwaniem klinicznym — zajęcie przewodu pokarmowego jest obserwowane



we wszystkich przypadkach śmiertelnych z powodu ostrej GvHD [32].

W świetle najnowszych badań, skomplikowane interakcje między ogromną ilością mikroorganizmów zawartych w mikrobiocie jelitowej a śluzówką jelita i układem immunologicznym gospodarza mają ogromne znaczenie w procesach zarówno odpowiedzi, jak i tolerancji immunologicznej [33]. Pojawiają się sugestie, że mikrobiota jelitowa ma wpływ na systemową odpowiedź immunologiczną gospodarza i może się przyczyniać do rozwoju GvHD [9, 17, 27, 34–38], natomiast bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy oraz jego mechanizmy nadal pozostają przedmiotem dociekań naukowców.

W patofizjologii aGvHD uwzględnia się trzy etapy:

1. Uszkodzenie śluzówki przez kondycjonowanie przed alloHCT oraz aktywacja komórek prezentujących antygeny (APC, *antigen-presenting cells*) gospodarza.
2. Aktywacja limfocytów T dawcy poprzez zaktywowane APC biorcy.
3. Faza efektorowa, w której następuje niszczenie organów docelowych poprzez zaktywowane limfocyty T, inne komórki immunokompetentne i czynniki zapalne [39]. Uszkodzenie śluzówki jelita podczas kondycjonowania wydaje się mieć szczególne znaczenie w patogenezie aGvHD z powodu ogromnego ładunku mikroorganizmów zawartych w mikrobiocie jelitowej. Przerwanie ciągłości bariery jelitowej umożliwia translokację mikroorganizmów i metabolitów bakteryjnych (np. endotoksyny bakterii Gram–), których fragmenty (jako wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*) oraz alarminy (DAMP, *danger associated molecular patterns*) są rozpoznawane przez komórki nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Poprzez cząsteczki PAMP oraz DAMP następuje nasilona aktywacja komórek APC gospodarza, a co za tym idzie, zwiększona aktywność limfocytów T dawcy i silniejsze niszczenie organów docelowych [33, 40].

Pierwsze doniesienia na temat udziału i wpływu mikrobioty jelitowej na rozwój GvHD pochodzą z lat 70., kiedy w bada-

niach na myszach zaobserwowano dłuższe przeżycie i mniejsze nasilenie GvHD dzięki podawaniu antybiotyków i eradykacji mikrobioty jelitowej [41]. Dalsze badania na myszach i z udziałem ludzi nie potwierdziły jednak skuteczności dekontaminacji jelita, a nawet sugerowały wzrost śmiertelności z powodu GvHD po zastosowaniu szeroko spektralnej antybiotykoterapii. Obecnie, za pomocy najnowszych technologii sekwencjonowania genomowego poszukuje się zmian w składzie mikrobioty jelitowej przed i po alloHCT oraz analizuje wpływ obecności i ilości konkretnych gatunków na tolerancję immunologiczną po alloHCT [36]. Jak opisano wyżej, okres okołoprzeszczepowy wiąże się ze zmniejszoną bioróżnorodnością mikrobioty, a spadek ten koreluje ze skróconym OS [14, 17]. Holler i wsp. [35] potwierdzili te wyniki oraz dodatkowo wykazali zmiany w składzie mikrobioty jelitowej po alloHCT, charakteryzowane głównie przez wzrost gęstości *Enterococcus* spp. Wzrost ten korelował z rozwinęciem GvHD z zajęciem przewodu pokarmowego – odsetek *Enterococcus* spp. wynosił 21% i 46% w grupie pacjentów, którzy, odpowiednio, nie rozwinęli oraz rozwinęli GvHD z zajęciem przewodu pokarmowego. Podczas aktywnej GvHD odsetek ten wzrastał nawet do 74%. Jenq i wsp. [34] zaobserwowali, że u biorców alloHCT większa bioróżnorodność mikrobioty jelitowej korelowała ze zmniejszoną śmiertelnością z powodu GVHD, a obecność bakterii z gatunku *Blautia* wiązała się ze zmniejszoną śmiertelnością z powodu GvHD i dłuższym OS.

Postuluje się, że jednym z mechanizmów, w którym mikrobiota jelitowa moduluje odpowiedź immunologiczną po alloHCT są metabolity produkowane przez komensalne bakterie, przede wszystkim indole oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acids*). Indole oraz ich pochodne, produkowane przez komensalne bakterie przy użyciu tryptofanu, wzmacniają integralność bariery nabłonkowej w jelicie i zmniejszają nasilenie zapalenia w jelicie [42]. W badaniach eksperymentalnych, administracja indoli do jelita myszy ograniczała uszkodzenie nabłonka jelitowego po kondycjonowaniu,

redukowała translokację bakterii przez ścianę jelita oraz zmniejszała produkcję cytokin zapalnych w mechanizmie mediowanym przez interferon typu I, przyczyniając się do zmniejszenia nasilenia i śmiertelności z powodu GvHD [43]. Z kolei SCFA (przede wszystkim kwas masłowy) stanowią ważne źródło energii dla kolonocytów [44]. Mathewson i wsp. [45] wykazali, że okres okołoprzeszczepowy u myszy poddawanych alloHCT wiąże się z obniżeniem stężenia kwasu masłowego w jelicie. Dożołądkowa administracja kwasu masłowego poprawiała integralność bariery jelitowej i zmniejszała nasilenie i śmiertelność z powodu GvHD w modelach mysich. Co więcej, modyfikacja wyjściowego składu mikrobioty jelitowej gospodarza w postaci dodania szczepów *Clostridium* produkujących kwas masłowy również osłabiała GvHD.

Obecnie podejmuje się próby leczenia ostrej, steroidoopornej/zależnej GVHD za pomocą FMT, w których uzyskuje się obiecujące wyniki. Obecnie ukazało się 5 publikacji na ten temat, obejmujących łącznie 37 pacjentów. Większość ośrodków osiągała remisję na poziomie 70%, a działania niepożądane były akceptowalne [46–50]. Mimo dużego odsetka remisji nie udało uzyskać się wydłużenia OS, jednak należy pamiętać, że badana grupa wyjściowo cechowała się bardzo złym rokowaniem. Sugeruje się, że FMT powinna być wprowadzona wcześniej, jako prewencja lub wczesna interwencja w przebiegu aGvHD [51].

## **MIKROBIOTA JELITOWA A BEZPIECZENSTWO NOWOTWOROWE**

Mimo coraz większej dostępności nowoczesnych terapii i tendencji spadkowej, nawrót choroby podstawowej wciąż pozostaje główną przyczyną śmierci u pacjentów po alloHCT [1]. Skuteczność alloHCT w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego przypisuje się zarówno cytotoksycznemu efektowi chemioterapii i/lub radioterapii kondycjonującej przed alloHCT, jak i eliminacji rezydualnych złośliwych komórek dzięki zjawisku nazywanym przeszczep-przeciw-białaczce (GVL, *graft-versus-leukemia*). Zjawisko GVL zachodzi dzięki

rozpoznawaniu i niszczeniu rezydualnych komórek nowotworowych biorcy przez limfocyty T dawcy [52]. Układ immunologiczny gospodarza bierze zatem udział w dwóch kluczowych zjawiskach po alloHCT — GVHD oraz GVL, które pośrednio może wpływać na nawrót/progresję choroby. Skoro, jak opisano powyżej, mikrobiota jelitowa poprzez modulację układu immunologicznego gospodarza wpływa na GvHD, to czy może również mieć związek ze zjawiskiem GVL?

Pierwsze doniesienia naukowe na temat związku mikrobioty jelitowej z nawrotami choroby nowotworowej dotyczą guzów litych i sugerują, że mikrobiota jelitowa, poprzez modulację systemowej odpowiedzi immunologicznej oraz mikrośrodowiska guza, bierze udział w odpowiedzi przeciwnowotworowej. Badania nad identyfikacją poszczególnych gatunków bakterii komensalnych odpowiedzialnych za połączenie jelitowej i antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej dały początek nowo powstającej dziedzinie „onkomikrobiotyki” (OMBs, „Oncomicrobiotics”) [53]. Viaud i wsp. [54] na modelach mysich odkryli zjawisko modulacji wpływu cyklofosfamidu na układ odpornościowy przez mikrobiotę jelitową. Cyklofosfamid zmieniał skład mikrobioty jelitowej oraz indukował translokację bakterii Gram dodatnich (Gram +) do obwodowych narządów limfatycznych, gdzie bakterie te stymulowały powstawanie limfocytów pomocniczych 17 (Th17). Myszy pozbawione mikrobioty jelitowej lub leczone uprzednio antybiotykami przeciwko bakteriom Gram + wykazywały słabszą odpowiedź limfocytów Th17, a ich guzy były odporne na cyklofosfamid. Transfer limfocytów częściowo przywracał skuteczność cyklofosfamidu. Z kolei Sivan i wsp. [55] porównali wzrost czerniaka u myszy z różnym składem mikrobioty jelitowej i zaobserwowali różnice w spontanicznej odporności antynowotworowej, która była eliminowana przez transfer mikrobioty między myszami. Zidentyfikowano *Bifidobacterium* jako gatunek skorelowany z odpowiedzią antynowotworową. Doustna administracja *Bifidobacterium* skutkowała lepszą kontrolą wzrostu guza i zwiększała skuteczność przeciwciał monoklonalnych przeciwko PD-L1 (*programmed death li-*

*gand 1*) [55]. Co więcej, Vetizou i wsp. [56] zidentyfikowali kluczową rolę *Bacteroidetes* w stymulacji układu odpornościowego przez przeciwciała blokujące CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*). Myszy, których mikrobiota jelitowa była pozbawiona tego gatunku, nie odpowiadały na blokadę CTLA-4.

Odkrycia w guzach litych przyczyniły się do hipotezy, że mikrobiota jelitowa może wpływać na odporność przeciwnowotworową poprzez modulację efektu GVL również w nowotworach układu krwiotwórczego. W 2017 roku Peled i wsp. [57] znaleźli związek między zawartością i ilością danego gatunku bakterii w mikrobiocie jelitowej a nawrotem i/lub progresją choroby podczas dwuletniej obserwacji po alloHCT. Większa zawartość *Eubacterium limosum* wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu/progresji choroby (współczynnik ryzyka HR = 0,82 na dziesięciokrotny wzrost liczby bakterii, p = 0,009). Obecność w mikrobiocie jelitowej tej grupy bakterii została skorelowana z mniejszą częstością nawrotu/progresji choroby podstawowej (odpowiednio 19,8% oraz 33,8% u pacjentów z i bez *Eubacterium limosum* podczas dwuletniej obserwacji po alloHCT). Co ciekawe, korelacja między zawartością bakterii a mniejszym ryzykiem nawrotu/progresji była najsilniejsza u pacjentów otrzymujących materiał bogaty w limfocyty T, czyli takich, u których zjawisko GVL odgrywa większą rolę. Sugeruje to wpływ składu mikrobioty jelitowej na zjawisko GVL.

## PODSUMOWANIE

Ostatnia dekada przyniosła ogromny i dynamiczny postęp w rozumieniu zależności między mikrobiotą jelitową a zdrowiem gospodarza. W świetle najnowszych badań zmiany w składzie jakościowym i ilościowym mikrobioty jelitowej wpływają na wyniki alloHCT w kontekście trzech najczęstszych i najgroźniejszych powikłań dotyczących pacjentów poddawanych alloHCT: infekcji, GvHD i nawrotu choroby podstawowej. Wiedzy na temat tych zależności i ich potencjalnych mechanizmów wciąż przybywa.

Kondycjonowanie, intensywne antybiotykoterapia w okresie okołoprzeszczepowym

oraz samo przeszczepienie alloHCT prowadzi do stanu dysbiozy u gospodarza, która umożliwia i ułatwia kolonizację przewodu pokarmowego przez ARB. Sama kolonizacja przewodu pokarmowego przez ARB sprzyja BSI wywołanym przez ARB oraz ma znaczący wpływ na przeżycie pacjentów po alloHCT: zwiększa NRM, skraca OS i zwiększa ryzyko zgonu ponad trzykrotnie [9]

Mikrobiota jelitowa wpływa na zjawiska immunologiczne po alloHCT, zarówno na GvHD, jak i na zjawisko GVL. Spadek bioróżnorodności mikrobioty jelitowej i wzrost zawartości *Enterococcus* spp. w okresie okołoprzeszczepowym korelują z rozwinięciem GvHD [35]. Z kolei obecność bakterii z gatunku *Blautia* wiąże się ze zmniejszoną śmiertelnością z powodu GvHD i dłuższym OS [34]. Hipotezy dotyczące mechanizmów, w których mikrobiota jelitowa moduluje odpowiedź immunologiczną gospodarza, dotyczą bezpośredniej stymulacji APC gospodarza przez fragmenty drobnoustrojów oraz ochronnego wpływu metabolitów bakteryjnych na barierę jelitową [40, 43, 45]. Wyniki badań wykazujących brak skuteczności przeciwciał blokujących CTLA-4 (stosowanych w immunoterapii guzów litych, np. ipilimumab w czerniaku) u pacjentów niezawierających *Bacteroidetes* w mikrobiocie jelitowej [56] są przykładem na udział mikrobioty jelitowej w odpowiedzi przeciwnowotworowej. Również w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego postuluje się dobroczynny efekt obecności w mikrobiocie jelitowej *Eubacterium limosum*, która poprzez modulację zjawiska GVL zmniejsza ryzyko nawrotu lub progresji choroby podstawowej [57].

„Onkomikrobiotyka” zajmuje się identyfikacją poszczególnych gatunków bakterii komensalnych odpowiedzialnych za połączenie jelitowej i antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej [53]. Być może w przyszłości, wyniki analizy molekularnej składu mikrobioty jelitowej będą mogły służyć w praktyce klinicznej jako biomarker powikłań po alloHCT, a modyfikacja składu mikrobioty jelitowej zostanie ukierunkowana na konkretne gatunki bakterii, które staną się celem terapeutycznym umożliwiającym zmniejszenie częstości powikłań, zapobieganie nawrotom i wydłużenie OS po alloHCT.

Obecnie, dzięki zdolności do przywrócenia składu i różnorodności mikrobioty jelitowej do stanu eubiozy, FMT staje się jednak innowacyjną metodą walki z powikłaniami po alloHCT. Przeszczepianie mikrobioty jelitowej charakteryzuje się dużym bezpieczeństwem oraz minimalnym odsetkiem istotnych klinicznie działań niepożądanych. Skuteczność tej metody w eradykacji szczepów antybiotykoopornych kolonizujących przewód pokarmowy pacjentów z chorobami hematologicznymi sprawia, że FMT wyłania się jako nowoczesna metoda walki z narastającym problemem antybiotykooporności, który stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Dodatkowo, FMT zaczyna znajdować zastosowanie w leczeniu ciężkiej serydoopornej/zależnej GVHD, która obarczona jest brakiem skutecznej terapii oraz szczególnie złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością. Analiza molekularna pokazuje, że skład materiału przeszczepowego (mikrobiomu jelitowego dawcy kału) może mieć znaczenie w przypadku eliminacji określonych szczepów bakterii antybiotykoopornych. Wiedzy na temat pożądanego lub niepożądanego działania poszczególnych gatunków w mikrobiocie jelitowej ciągle przybywa. Być może w przyszłości możliwe będzie wykorzystanie jej w postaci personalizacji procedury FMT i dostosowania składu materiału przeszczepowego do konkretnych biorców i wskazań klinicznych, co może przyczynić się do dalszego zwiększania skuteczności tej metody.

## PIŚMIENNICWO

- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010; 363(22): 2091–2101, doi: [10.1056/NEJMoa1004383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004383), indexed in Pubmed: [21105791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21105791/).
- Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21(6): 451–458, doi: [10.1097/MOH.000000000000088](https://doi.org/10.1097/MOH.000000000000088), indexed in Pubmed: [25295742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25295742/).
- Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014; 63(8): 1275–1283, doi: [10.1136/gutjnl-2013-304833](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304833), indexed in Pubmed: [24021287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24021287/).
- Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine*. 2019; 44: 716–729, doi: [10.1016/j.ebiom.2019.05.066](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.066), indexed in Pubmed: [31201141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201141/).
- Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015; 149(1): 223–237, doi: [10.1053/j.gastro.2015.05.008](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.008), indexed in Pubmed: [25982290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982290/).
- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2016; 7(3): 280–297, doi: [10.1080/21505594.2016.1156821](https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821), indexed in Pubmed: [27002635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002635/).
- Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al. Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010; 95(9): 1612–1615, doi: [10.3324/haematol.2009.020867](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.020867), indexed in Pubmed: [20305140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305140/).
- Kim SB, Min YH, Cheong JW, et al. Incidence and risk factors for carbapenem- and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Scand J Infect Dis*. 2014; 46(2): 81–88, doi: [10.3109/00365548.2013.857042](https://doi.org/10.3109/00365548.2013.857042), indexed in Pubmed: [24325335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325335/).
- Bilinski J, Robak K, Peric Z, et al. Impact of Gut Colonization by Antibiotic-Resistant Bacteria on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(6): 1087–1093, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.009), indexed in Pubmed: [26900084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900084/).
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402): 207–214, doi: [10.1038/nature11234](https://doi.org/10.1038/nature11234), indexed in Pubmed: [22699609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699609/).
- Samet A, Sledzińska A, Krawczyk B, et al. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the bloodstream. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32(11): 1393–1400, doi: [10.1007/s10096-013-1886-9](https://doi.org/10.1007/s10096-013-1886-9), indexed in Pubmed: [23649557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649557/).
- Bohnhoff M, Miller CP, Martin WR. Resistance of the mouse's intestinal tract to experimental salmonella infection. II. Factors responsible for its loss following streptomycin treatment. *J Exp Med*. 1964; 120: 817–828, doi: [10.1084/jem.120.5.817](https://doi.org/10.1084/jem.120.5.817), indexed in Pubmed: [14247722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14247722/).
- FRETER R. The fatal enteric cholera infection in the guinea pig, achieved by inhibition of normal enteric flora. *J Infect Dis*. 1955; 97(1): 57–65, doi: [10.1093/infdis/97.1.57](https://doi.org/10.1093/infdis/97.1.57), indexed in Pubmed: [13242854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13242854/).



14. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(7): 905–914, doi: [10.1093/cid/cis580](https://doi.org/10.1093/cid/cis580), indexed in Pubmed: [22718773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718773/).
15. Thijm HA, van der Waaij D. The effect of three frequently applied antibiotics on the colonization resistance of the digestive tract of mice. *J Hyg (Lond)*. 1979; 82(3): 397–405, doi: [10.1017/s0022172400053924](https://doi.org/10.1017/s0022172400053924), indexed in Pubmed: [109500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/109500/).
16. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(11): 790–801, doi: [10.1038/nri3535](https://doi.org/10.1038/nri3535), indexed in Pubmed: [24096337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096337/).
17. Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014; 124(7): 1174–1182, doi: [10.1182/blood-2014-02-554725](https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554725), indexed in Pubmed: [24939656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24939656/).
18. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata EMC. Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10): 1375–1381, doi: [10.1086/598194](https://doi.org/10.1086/598194), indexed in Pubmed: [19348593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348593/).
19. Huttner B, Haustein T, Uçkay I, et al. Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(10): 2375–2382, doi: [10.1093/jac/dkt174](https://doi.org/10.1093/jac/dkt174), indexed in Pubmed: [23719234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23719234/).
20. Rieg S, Küpper MF, de With K, et al. Intestinal decolonization of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 475, doi: [10.1186/s12879-015-1225-0](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1225-0), indexed in Pubmed: [26511929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511929/).
21. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, et al. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(7): 3224–3229, doi: [10.1128/AAC.02634-12](https://doi.org/10.1128/AAC.02634-12), indexed in Pubmed: [23629703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23629703/).
22. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(7): 807–817, doi: [10.1016/j.cmi.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.005), indexed in Pubmed: [30708122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708122/).
23. van Nood E, Vriee A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368(5): 407–415, doi: [10.1056/NEJMoa1205037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037), indexed in Pubmed: [23323867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323867/).
24. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010; 120(12): 4332–4341, doi: [10.1172/JCI43918](https://doi.org/10.1172/JCI43918), indexed in Pubmed: [21099116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21099116/).
25. Biliński J, Grzesiowski P, Muszyński J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Inhibits Multidrug-Resistant Gut Pathogens: Preliminary Report Performed in an Immunocompromised Host. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64(3): 255–258, doi: [10.1007/s00005-016-0387-9](https://doi.org/10.1007/s00005-016-0387-9), indexed in Pubmed: [26960790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960790/).
26. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(3): 364–370, doi: [10.1093/cid/cix252](https://doi.org/10.1093/cid/cix252), indexed in Pubmed: [28369341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369341/).
27. Battipaglia G, Malard F, Rubio MT, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*. 2019; 104(8): 1682–1688, doi: [10.3324/haematol.2018.198549](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198549), indexed in Pubmed: [30733264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733264/).
28. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, et al. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(3): 406–413, doi: [10.1016/j.bbmt.2011.06.012](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.06.012), indexed in Pubmed: [21736868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21736868/).
29. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(8): 1150–1163, doi: [10.1016/j.bbmt.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.04.005), indexed in Pubmed: [22510384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510384/).
30. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Adv Hematol*. 2011; 2011: 601953, doi: [10.1155/2011/601953](https://doi.org/10.1155/2011/601953), indexed in Pubmed: [22110505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110505/).
31. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990; 76(8): 1464–1472, indexed in Pubmed: [2207321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2207321/).
32. Castilla-Llorente C, Martin PJ, McDonald GB, et al. Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(7): 966–971, doi: [10.1038/bmt.2014.69](https://doi.org/10.1038/bmt.2014.69), indexed in Pubmed: [24777184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777184/).
33. Riwes M, Reddy P. Microbial metabolites and graft versus host disease. *Am J Transplant*. 2018; 18(1): 23–29, doi: [10.1111/ajt.14443](https://doi.org/10.1111/ajt.14443), indexed in Pubmed: [28742948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742948/).
34. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(8): 1373–1383, doi: [10.1016/j.bbmt.2015.04.016](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.016), indexed in Pubmed: [25977230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977230/).
35. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving

- allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(5): 640–645, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.01.030](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.01.030), indexed in Pubmed: [24492144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492144/).
36. Köhler N, Zeiser R. Intestinal Microbiota Influence Immune Tolerance Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Intestinal GVHD. *Front Immunol*. 2018; 9: 3179, doi: [10.3389/fimmu.2018.03179](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03179), indexed in Pubmed: [30705680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705680/).
  37. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330–339, doi: [10.1136/gutjnl-2015-309990](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990), indexed in Pubmed: [26338727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338727/).
  38. Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MRM. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood*. 2017; 129(8): 927–933, doi: [10.1182/blood-2016-09-691394](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-691394), indexed in Pubmed: [27940475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940475/).
  39. Ghimire S, Weber D, Mavin E, et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol*. 2017; 8: 79, doi: [10.3389/fimmu.2017.00079](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00079), indexed in Pubmed: [28373870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373870/).
  40. Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, et al. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood*. 1997; 90(8): 3204–3213, indexed in Pubmed: [9376604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9376604/).
  41. van Bekkum DW, Roodenburg J, Heidt PJ, et al. Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora. *J Natl Cancer Inst*. 1974; 52(2): 401–404, doi: [10.1093/jnci/52.2.401](https://doi.org/10.1093/jnci/52.2.401), indexed in Pubmed: [4150164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4150164/).
  42. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, et al. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(1): 228–233, doi: [10.1073/pnas.0906112107](https://doi.org/10.1073/pnas.0906112107), indexed in Pubmed: [19966295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966295/).
  43. Swimm A, Giver CR, DeFilipp Z, et al. Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit graft-versus-host disease. *Blood*. 2018; 132(23): 2506–2519, doi: [10.1182/blood-2018-03-838193](https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-838193), indexed in Pubmed: [30257880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30257880/).
  44. Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12(6): 499–507, doi: [10.1046/j.1365-2036.1998.00337.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00337.x), indexed in Pubmed: [9678808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9678808/).
  45. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol*. 2016; 17(5): 505–513, doi: [10.1038/ni.3400](https://doi.org/10.1038/ni.3400), indexed in Pubmed: [26998764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26998764/).
  46. Kakhana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*. 2016; 128(16): 2083–2088, doi: [10.1182/blood-2016-05-717652](https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717652), indexed in Pubmed: [27461930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461930/).
  47. Qi X, Li X, Zhao Ye, et al. Treating steroid refractory intestinal acute graft-vs.-host disease with fecal microbiota transplantation: a pilot study. *Front Immunol*. 2018; 9: 2195, doi: [10.3389/fimmu.2018.02195](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02195), indexed in Pubmed: [30319644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319644/).
  48. Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft–host-disease. *Haematologica*. 2017; 102(5): e210–e213, doi: [10.3324/haematol.2016.154351](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.154351), indexed in Pubmed: [28154090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154090/).
  49. Lier Yv, Davids M, Haverkate N, et al. Fecal Microbiota Transplantation Can Cure Steroid-Refractory Intestinal Graft-Versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019; 25(3): S241, doi: [10.1016/j.bbmt.2018.12.237](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.237).
  50. Shouval R, Youngster I, Geva M, et al. Repeated Courses of Orally Administered Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Steroid Resistant and Steroid Dependent Intestinal Acute Graft Vs. Host Disease: A Pilot Study (NCT 03214289). *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 2121–2121, doi: [10.1182/blood-2018-99-110270](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110270).
  51. Shouval R, Geva M, Nagler A, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of acute graft-versus-host disease. *Clinical Hematology International*. 2019; 1(1): 28, doi: [10.2991/chi.d.190316.002](https://doi.org/10.2991/chi.d.190316.002).
  52. Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 225–230, doi: [10.1182/asheducation-2015.1.225](https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.225), indexed in Pubmed: [26637726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637726/).
  53. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*. 2016; 45(4): 931–943, doi: [10.1016/j.immuni.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.009), indexed in Pubmed: [27717798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717798/).
  54. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013; 342(6161): 971–976, doi: [10.1126/science.1240537](https://doi.org/10.1126/science.1240537), indexed in Pubmed: [24264990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264990/).
  55. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350(6264): 1084–1089, doi: [10.1126/science.aac4255](https://doi.org/10.1126/science.aac4255), indexed in Pubmed: [26541606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541606/).
  56. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015; 350(6264): 1079–1084, doi: [10.1126/science.aad1329](https://doi.org/10.1126/science.aad1329), indexed in Pubmed: [26541610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541610/).
  57. Peled JU, Devlin SM, Staffas A, et al. Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15): 1650–1659, doi: [10.1200/JCO.2016.70.3348](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3348), indexed in Pubmed: [28296584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296584/).