

Mikrobiom in imunoterapija Microbiome and immunotherapy

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izveček

Črevesna mikrobiota ima ključno vlogo tako pri vzdrževanju človekovega zdravja kot razvoju boleznih, predvsem kroničnih in tudi raka. Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je učinkovito pri različnih rakih pri različnih rakih, kot so melanom, pljučni rak, rak ledvic, vendar le v eni tretjini bolnikov. Modulacija črevesne mikrobiote s ustrezno prehrano, probiotiki s prebiotiki, kot tudi z genetsko modifikacijo mikrobiote in fekalno transplantacijo črevesne mikrobiote poveča protitumorski imunski odziv in s tem učinkovitost imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Ključne besede: črevesna mikrobiota, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, modulacija mikrobiote, fekalna transplantacija črevesne mikrobiote

Abstract

The gut microbiota plays a key role in maintaining human health and in the development of diseases, especially chronic diseases and cancer. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors is effective in a variety of cancers such as melanoma, lung cancer, kidney cancer, but only in one third of patients. Modulation of the gut microbiota by appropriate nutrition, probiotics with prebiotics, as well as by genetic modification of the microbiota and faecal microbiota transplantation increases the anti-tumour immune response and thus the efficacy of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors.

Keywords: gut microbiota, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, microbiota modulation, faecal transplantation of gut microbiota

1. Uvod

Črevesni mikrobiom (GM) se nanaša na genetsko sestavo vseh mikrobov, ki obstajajo v človeškem prebavnem traktu, vključno z bakterijami, virusi, kvasovkami, protozoji, glivami in arhejami. GM vsebuje približno 100 bilijonov mikroorganizmov, ki kodirajo več kot tri milijone genov, kar predstavlja 150-krat večji genom, kot je genom človeškega telesa. Proizvajajo na tisoče metabolitov, ki nadomeščajo ali modulirajo številne funkcije človeškega gostitelja. Pokazalo se je, da sestavine GS vplivajo na in gostiteljevim imunskim sistemom na načine, ki vplivajo na fiziološko homeostazo in razvoj bolezni. Normalno človeško GM sestavljata dve glavni skupini, in sicer Bacteroidetes in Firmicutes. Razvoj GM se začne že zgodaj, v neonatalni dobi, ko naj vplivajo materini dejavniki. Različni dejavniki nato vplivajo na kolonizacijo GM, vključno z načinom poroda, materinimi in dojenčkovo perinatalno izpostavljenost antibiotikom, v nadaljnjem življenju način življenja, s prehrano in razvadami, vplivom okolja, geografske lege, boleznimi in zdravili, vključno z antibiotiki, in s starostjo pogojenimi dejavniki kot npr. menopavza. Vsi ti dejavniki določajo sestavo in raznovrstnost črevesne mikrobiote.

2. Črevesna mikrobiota (ČM) in imunski odziv

ČM ima 3 glavne funkcije, strukturno, metabolno in zaščitno, povezano z imunskim sistemom posameznika. Porušeno ravnovesje ČM v disbiozi. Vodi nastanek različnih kroničnih bolezni, kardiovaskularnimi, avtoimunske in nevrološkimi, metabolnimi, in tudi raka. Za motnje občutljivega ravnovesja komezalnih bakterij v disbioza, je značilna manjša raznolikost in manjša stabilnost bakterij. Takšno neravnovesje lahko vodi do oslabiljenega lokalnega, loko-regionalni in sistemski imunski odziv zaradi porušitve sluzničnih pregrad, sprememb v signalnih poteh, izločanju citokinov,... Kako kompleksna

je interakcija med črevesnim mikrobiomom, imunskim sistemom posameznika in tumorskim mikrobiomom, lahko vidimo v primeru nastanka karcinoma debelega črevesja.

Podatki iz predkliničnih in kliničnih raziskav dokazujejo, da lahko črevesna mikrobiota modulira protitumorsko odpornost in vpliva na učinkovitost sistemske onkološke terapije, predvsem pa imunoterapije, z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Nekateri sevi ČM delujejo imunostimulativno in se obogatijo med učinkovito imunoterapijo s posledičnim objektivnim odgovorom na zdravljenje, drugi sevi so imunosupresivni in se obogatijo med neučinkovito imunoterapijo.

Dešifriranje osnovnih mehanizmov razkriva, da črevesna mikrobiota na različne načine reprogramira imunogenost tumorskega mikrookolja (TME) in s tem poveča protitumorski imunski odziv s prirojenim in pridobljenim imunskim odzivom z vključevanjem prirojenih in/ali prilagodljivih imunskih celic. Zlasti eden od glavnih načinov ki ga črevesna mikrobiota uporablja za modulacijo protitumorske imunosti, so metaboliti, majhne molekule ki se lahko razširijo z začetne lokacije v črevesju ter vplivajo na lokalni in sistemski protitumorski imunski odziv za spodbujanje učinkovitosti ZIKT. Mehanistično raziskovanje zagotavlja nova spoznanja za razvoj racionalnih na mikrobioti temelječih terapevtskih strategij z manipulacijo črevesne mikrobiote, kot so fekalna transplantacija mikrobiote (FMT), probiotiki, in specifičnih mikrobnih metabolitov, da bi povečali učinkovitost ZIKT.

S sedanjim zdravljenjem številnih vrst raka ne moremo pozdraviti, predvsem zaradi sposobnosti raka, da se izogne imunskemu nadzoru, ki so posledica oslabljenega delovanja imunskega sistema. V zadnjih nekaj letih je raziskovanje uravnavanja imunskega odziva s pomočjo imunskih kontrolnih točk privedlo do preboja na področju terapevtskega na področju onkologije, kar je prineslo upanje mnogim bolnikom z rakom. Imunoterapija raka ponovno aktivira imunsko funkcijo imunskih celic z blokiranjem imunskih kontrolnih točk, s čimer ponovno vzpostavi protitumorsko delovanje imunskih celic. Vsi bolniki ne odgovorijo na zdravljenje z imunoterapijo, objektivni odgovor dosežemo pri eni tretjini bolnikov, s kombinirano imunoterapijo pri okoli polovici bolnikov. Z imunskim sistemom povezani neželeni učinki so pogost zaplet pri blokadi kontrolnih točk, ki jih lahko povzročijo fiziološke vloge imunskih kontrolnih točk pri uravnavanju adaptivne imunosti in preprečevanju avtoimunosti. Rezistenca na imunoterapijo z ZIKT in z njimi povezani imunsko pogojeni neželeni učinki so posledica neravnovesju imunskega sistema, ki ga povzročajo ZIKT. Raziskave o črevesni mikrobioti so razjasnile odnos med presnovno in imunsko interakcijo med mikrobioto in gostiteljem. Tako se v prihodnosti pričakuje, da bo črevesna mikrobiota postala biomarker za napovedovanje učinkovitosti ZIKT. Metoda sekvenciranja 16S rRNA ali DNK oz. metagenomike nam omogoča pridobitev več informacij o samem črevesnem mikrobiomu in razkrile nekatere možne imunske funkcije črevesne mikrobiote, kot na primer, da lahko črevesna mikrobiota učinkovito poseže v delovanje imunoterapije z ZIKT in zmanjša pojavnost neželenih učinkov. Črevesna mikrobiota ne le uravnava imunsko delovanje telesa, temveč tudi optimizira terapevtski učinek zaviralcev imunskih kontrolnih točk in tako zmanjšuje možnost neželenih učinkov, zato lahko z manipuliranjem črevesne mikrobiote povečamo učinkovitost zaviralcev imunskih kontrolnih točk in zaobidemo rezistenco nanje ter in zmanjšamo pojav neželenih učinkov zdravljenja.

Rezultati prospektivnih kliničnih raziskav iz leta 2019 in 2020 so potrdili pomembno povezavo med črevesno mikrobioto in učinkovitostjo ZIKT pri različnih rakih, kot so nedrobnocelični karcinom pljuč, melanom, ledvični karcinom in drugih. Hkrati pa so tudi analize iz retrospektivnih kliničnih raziskav pokazale povezavo antibiotikov z zmanjšanim preživetjem in oslabljenim odzivom na ZIKT pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji, kar potrjuje vzročno povezavo med disbiozo, ki jo povzročajo antibiotiki, in slabo terapevtsko učinkovitostjo ZIKT.

3. Modulacija črevesne mikrobiote

Imamo več možnosti modulacije črevesne mikrobiote za povečanje učinkovitost imunoterapije z ZIKT. Ena najpomembnejših je modulacija s prehrano in načinom življenja, ki vključuje telesno aktivnost, opustitev škodljivih razvad in izogibanje določenim zdravilom, kot so npr. antibiotiki. Nadalje vnos probiotikov z mikrobioto, ki z aktivacijo določenih imunskih celic poveča imunski odziv in tako učinkovitost imunoterapije, in vnos genetsko modificirane mikrobiote ali njenih metabolitov s koristnimi lastnostmi, ki povečajo učinkovitost imunoterapije. Eden od učinkovitejših načinov pa je fekalna transplantacija črevesne mikrobiote bolnikov s popolnim odgovorom na imunoterapijo, bolnikom, tako imenovanim »non-responders«, ki niso odgovorili na imunoterapijo, po predhodni pripravi.

V poteku je več kliničnih raziskav faze 1 in 2 z modulacijo črevesne mikrobiote FMT za povečanje učinkovitosti imunoterapije in za preprečitev pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov imunoterapije.

V prihodnosti bosta pomembni dve glavni strategiji modulacije črevesne mikrobiote v onkologiji, s prehransko modulacijo in primerno selekcijo mikrobiote za določitev najprimernejše sestave za najboljši terapevtski učinek. Pomembno je interdisciplinarno sodelovanje različnih strok za načrtovanje predkliničnih in nato kliničnih raziskav faze 1, 2 in 3 s pomočjo umetne inteligence in nato prenos rezultatov in znanj raziskav v redno klinično prakso.

3. Zaključek

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka, kot tudi moduliranju odgovora na sistemsko onkološko zdravljenje, predvsem imunoterapije z ZIKT in z imunoterapijo povezanih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Določanje napovednega pomena podpisa mikrobiote z metagenomskim sekvenciranjem in bioinformatiko, in genetsko modificiranje mikrobiote bo imelo v prihodnosti pomembno vlogo v zdravljenju raka.

Literatura

- Lee KA, Luong MK, Shaw H, Nathan P, Bataille V, Spector TD. The gut microbiome: what the oncologist ought to know. *Br J Cancer*. 2021 Oct;125(9):1197-1209.
- Li W, Deng Y, Chu Q, Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett*. 2019 Apr 10; 447:41-47.
- Dai Z, Fu J, Peng X, Tang D, Song J. Intestinal Microbiota: The Driving Force behind Advances in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 30;14(19):4796.
- Dai Z, Zhang J, Wu Q, Fang H, Shi C, Li Z, et al. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy. *Cell Common Signal*. 2020 Jun 10;18(1):90.
- Stancu AL. Gut Microbiome and the Response to Immunotherapy in Cancer. *Discoveries (Craiova)*. 2018 Sep 30;6(3): e84.
- Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Faecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):602-609.
- Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol*. 2022 Apr 29;15(1):47.
- Bredin P, Naidoo J. The gut microbiome, immune check point inhibition and immune-related adverse events in non-small cell lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2022 Jun;41(2):347-366.
- Liang H, Jo JH, Zhang Z, MacGibeny MA, Han J, Proctor DM, et al. Predicting cancer immunotherapy response from gut microbiomes using machine learning models. *Oncotarget*. 2022 Jul 19; 13:876-889.