

Wpływ mikrobioty jelitowej na leczenie i jego powikłania u chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Streszczenie w języku polskim

Mikrobiota jelitowa stanowi ogół mikroorganizmów (bakterii, archeonów, wirusów, grzybów i innych drobnoustrojów) zasiedlających przewód pokarmowy człowieka lub innego organizmu. Z kolei mikrobiom jelitowy jest to zbiór materiału genetycznego wszystkich mikroorganizmów obecnych w jelitach, obejmujący ich geny i produkty genowe.

W ostatnich dekadach rozwój badań nad mikrobiotą jelitową doprowadził do przełomowego zrozumienia roli, jaką odgrywa zespół drobnoustrojów zamieszkujących jelita w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej i w etiopatogenezie wielu chorób, w tym nowotworów hematologicznych. Pierwsze obserwacje wskazujące na związek między składnikami mikrobioty a układem immunologicznym pojawiły się już na początku XXI wieku, jednak dopiero wraz z rozwojem technik sekwencjonowania następnej generacji (NGS) i metagenomiki możliwe stało się precyzyjne scharakteryzowanie różnorodności gatunkowej oraz funkcjonalnej mikrobioty jelitowej u pacjentów.

W przypadku szpiczaka plazmocytoowego (MM), nowotworu wywodzącego się z komórek plazmatycznych, badania mikrobioty jelitowej wciąż znajdują się na wczesnym etapie. Dotychczasowe prace dotyczyły analizy zmian mikrobiomu pod wpływem zastosowanego leczenia oraz wpływ tych zmian na rokowania chorych. U chorych z MM, młodszych i w dobrej formie klinicznej uznana metodą leczenia jest konsolidacja uzyskanej remisji poprzez zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej podaniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT).

Niniejsza rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech powiązanych tematycznie publikacji naukowych, ukazujących kompleksowe oddziaływanie mikrobioty jelitowej na progresję choroby, wyniki leczenia i powikłania – w szczególności powikłania związane z auto-SCT.

Rola mikrobioty jelitowej w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej jest dobrze udokumentowana w chorobach zapalnych jelit oraz chorobach autoimmunologicznych. Liczne badania eksperymentalne wykazały, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), produkty fermentacji wytwarzane przez bakterie z rodzajów *Clostridium* i *Bacteroides*, pełnią kluczową funkcję w utrzymaniu integralności bariery jelitowej, stymulują produkcję cytokin przeciwzapalnych (m.in. IL-10) oraz wspomagają różnicowanie komórek Treg (komórki regulatorowe), co przeciwdziała nadmiernej aktywacji limfocytów Th17. Z drugiej strony, przewlekła dysbioza charakteryzuje się często spadkiem populacji bakterii produkujących SCFA i wzrostem bakterii z rodzajów *Enterobacteriaceae* czy *Streptococcus*. Prowadzi to do przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej, nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych

(m.in. IL-6, TNF- α) oraz potencjalnego stymulowania proliferacji klonalnej limfocytów B. W przypadku MM jest to szczególnie istotne, ponieważ rozwój choroby poprzedza stan MGUS (gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu), w którym klonalne plazmocyty ulegają kolejnym mutacjom w rejonach zmiennych immunoglobulin (IgH) w odpowiedzi na antygeny zewnętrzne. Istnieje hipoteza wskazująca na możliwość inicjacji bądź przyspieszenia progresji choroby poprzez antygeny bakteryjne dostępne w świetle przewodu pokarmowego.

Cykl publikacji zawiera dwie prace oryginalne i dwie prace pogładowe.

W pierwszej pracy pt. *Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma* (<https://doi.org/10.1038/s41598-024-82589-z>) pokazano wpływ kolonizacji przewodu pokarmowego przez bakterie antybiotykooporne (ARB) przed auto-SCT na ryzyko powikłań infekcyjnych po wykonaniu procedury. Według obecnych danych kolonizacja ARB jest markerem zubożonej mikrobioty jelitowej. Ta z kolei może być zaangażowana w rozwój i progresję dyskrazji plazmocytowych. Praca przedstawia analizy przeprowadzone na 138 pacjentach, którzy zostali poddani łącznie 141 procedurom auto-SCT. Pacjenci skolonizowani ARB w przewodzie pokarmowym mieli znacznie wyższe ryzyko infekcji we wczesnym okresie po auto-SCT w porównaniu do grupy bez kolonizacji (52 vs. 26%, $P = 0,02$). Pomimo braku istotności statystycznej, zaobserwowano tendencję do krótszego przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów skolonizowanych.

Kolejna praca pt. *Ice-cream used as cryotherapy during high-dose melphalan conditioning reduces oral mucositis after autologous hematopoietic stem cell transplantation* (<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02002-x>) przedstawia rolę stosowania lodów jako profilaktyki rozwoju toksycznego uszkodzenia śluzówek jamy ustnej po auto-SCT. Autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę 74 pacjentów, dowodząc, że spożywanie lodów podczas infuzji wysokodawkowanego melfalanu pozwala znacząco zmniejszyć odsetek uszkodzenia śluzówek jamy ustnej (OM). Metoda ta jest lepiej tolerowana niż tradycyjne płukanie ust zimnymi płynami. Częstość występowania OM w grupie otrzymującej lody wyniosła 28,84%, podczas gdy w grupie, która lodów nie otrzymywała wyniosła 59,09%. Prawdopodobnie zmniejszenie częstości występowania OM wpłynęło na skrócenie okresu hospitalizacji i obniżenie kosztów leczenia powikłań. Wspomniana praca wskazuje szerzej na wpływ roli integralności śluzówki przewodu pokarmowego na częstość występowania powikłań po auto-SCT. Mikrobiota jelitowa jest jednym z kluczowych czynników dla zachowania integralności bariery jelito-krew.

W kolejnej pracy pt. *The Role of the Crosstalk Between Gut Microbiota and Immune Cells in the Pathogenesis and Treatment of Multiple Myeloma* (doi: 10.3389/fimmu.2022.853540) szczegółowo opisano rolę mikrobioty jelitowej i jej zmiany na przestrzeni całego życia, ze szczególnym uwzględnieniem jej wpływu na formowanie układu odpornościowego. W szczególności skupiono się na opisie przewlekłej stymulacji antygenowej limfocytów B jako mechanizmu rozwoju MM. Ukazano złożony system interakcji pomiędzy limfocytami B, mikrobiotą, komórkami dendrytycznymi, makrofagami, neutrofilami, komórkami plazmatycznymi i komórkami nabłonka jelit. Wskazana publikacja podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat czynników inicjujących rozwój MM podkreślając rolę jaką pełnią mikroorganizmy w tym procesie.

Celem kolejnej pracy pt. *The Role of the Gut Microbiome in Pathogenesis, Biology, and Treatment of Plasma Cell Dyscrasias* (doi: 10.3389/fonc.2021.741376) było pokazanie czynników odpowiedzialnych za progresję dyskrasji plazmocytowych na szlaku od MGUS, przez SMM (szpiczak tłący się) ostatecznie do MM. Dodatkowo wskazano na wpływ mikrobioty jelitowej na odpowiedź na terapię u chorych z MM. Przedyskutowano rolę mikrobioty w rozwoju i progresji MM, odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MM oraz potencjalną rolę przeszczepienia mikrobioty jelitowej (FMT) jako procedury modyfikującej ryzyko progresji bądź uwrażliwienia opornych na leczenie komórek.

Przedstawione wyniki prac oryginalnych i podsumowanie stanu wiedzy na czas opublikowania prac poglądowych przedstawiają razem spójny model wieloetapowego wpływu mikrobioty jelitowej na przebieg MM. Pierwszym etapem jest ukształtowanie mikrobiomu jelitowego na najwcześniejszych etapach życia i jego wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego w późniejszych etapach. Drugim – przewlekła stymulacja antygenowa limfocytów B antygenami bakteryjnymi i tworzenie mikrośrodowiska sprzyjającego rozwojowi MGUS i progresji z MGUS do MM. Trzecim – promowanie określonego profilu wydzielanych cytokin i metabolitów w trakcie leczenia co wpływa na jego wyniki i rokowania chorych. Czwartym – potencjalny wpływ modyfikacji mikrobioty jelitowej na redukcję powikłań auto-SCT bądź nawet profilaktykę progresji MGUS do MM.

Podsumowując, niniejszy cykl badań stanowi wkład w zrozumienie roli mikrobioty jelitowej w patogenezie, leczeniu i powikłaniach MM oraz wskazuje na praktyczne interwencje, które mogą znacząco poprawić wyniki leczenia i jakość życia chorych. Przedstawione powyżej prace łączą badania podstawowe z klinicznymi zastosowaniami ich wyników.

Marcin Janicki

Bilinski