

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

HANA PÁPAYOVÁ

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

Fekální mikrobiální transplantace

Bakalářská práce

2024

Hana Pápayová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Hana Pápayová**
Osobní číslo: **C21210**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Fekální mikrobiální transplantace**
Téma práce anglicky: **Fecal Microbiota Transplantation**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na fekální mikrobiální transplantaci.
2. V úvodu práce se zaměřte na důvody použití fekální mikrobiální transplantace a dále na obecný postup provedení fekální mikrobiální transplantace a na kritéria výběru dárců stolice.
3. Z odborných studií v ČR a ve světě uveďte příklady využití fekální mikrobiální transplantace především za posledních deset let.
4. Dále se ve studiích zaměřte na dosažené výsledky léčby a jejich hodnocení příp. budoucnost využití fekální mikrobiální transplantace.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petra Motková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Fekální mikrobiální transplantace jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 19. 06. 2024

Hana Pápayová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Na prvním místě bych ráda poděkovala mé vedoucí práce Ing. Petře Motkové, PhD. za její cenné rady, připomínky a trpělivost během celého procesu. V neposlední řadě bych ráda poděkovala mé rodině a přátelům za jejich trpělivost a pochopení v době, kdy jsem se této práci věnovala.

ANOTACE

Práce je věnována fekální mikrobiální transplantaci. Shrnuje klíčové aspekty fekální mikrobiální transplantace a zdůrazňuje její význam v moderní medicíně. První kapitola je zaměřena na provedení, účinnost a výběr vhodného dárce. Druhá část práce specifikuje konkrétní příklady onemocnění, při kterých se fekální mikrobiální transplantace používá.

KLÍČOVÁ SLOVA

fekální mikrobiální transplantace, mikrobiota, rekurentní *Clostridioides difficile* infekce, zánětlivé střevní onemocnění, metabolické poruchy

TITLE

Fecal microbial transplantation

ANNOTATION

The work is devoted to fecal microbial transplantation. This work summarizes the key aspects of fecal microbial transplantation and highlights its promising importance in modern medicine. The first chapter is focused on the implementation, effectiveness and selection of a suitable donor. The second part deals with specific examples of diseases in which fecal microbial transplantation is used.

KEYWORDS

fecal microbial transplantation, microbiota, recurrent *Clostridioides difficile* infection, inflammatory bowel disease, metabolic disorders

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD	11
1. Fekální mikrobiální transplantace	12
1.1 Střevní mikrobiota	12
1.1.1 Složení střevní mikrobioty u kojenců	12
1.1.2 Faktory ovlivňující střevní mikrobiotu u dítěte	13
1.1.2.1 Mateřské mléko	13
1.1.2.2 Císařský řez	13
1.1.3 Složení střevní mikrobioty u dospělého	14
1.2 <i>Clostridioides difficile</i>	14
1.2.1 Patogeneze	15
1.3 Vývoj fekální mikrobiální transplantace	18
1.4 Provedení fekální mikrobiální transplantace	19
1.4.1 Transplantace prostřednictvím gastrointestinálního traktu	19
1.4.2 Transplantace prostřednictvím kolonoskopie	19
1.4.3 Transplantace prostřednictvím klystýru	20
1.4.4 Zpracování stolice do kapslí	20
1.4.4.1 Transplantace prostřednictvím enterosolventních kapslí	20
1.4.5 Příprava extraktu stolice	21
1.4.6 Zmrazení stolice	22
1.5 Dárci	23
1.5.1 Bezpečnost a rizika	23
1.5.2 Vztah mezi dárcem a příjemcem	25
1.5.2.1 Příbuzný dárcce	25
1.5.2.2 Anonymní univerzální dárcce	25
1.5.3 Nevhodný dárcce	25
1.5.4 Laboratorní vyšetření dárcce	26
2 Využití	27
2.1 Léčba gastrointestinálních onemocnění	27
2.1.1 Autoimunitní onemocnění	27
2.1.2 Zánětlivé onemocnění střev	27
2.1.2.1 Rekurentní infekce <i>Clostridioides difficile</i>	28
2.1.2.2 Ulcerózní kolitida	29
2.1.2.3 Crohnova choroba	30
2.1.2.4 Pouchitida	31

2.1.3	Funkční poruchy střev	32
2.1.3.1	Syndrom dráždivého tračníku	32
2.2	Léčba negastrointestinálních onemocnění	34
2.2.1	Lupus	34
2.2.2	Neurologické onemocnění	35
2.2.2.1	Parkinsonova nemoc	35
2.2.3	Metabolické onemocnění	36
2.2.3.1	Obezita	36
2.2.3.2	Diabetes mellitus 1. typu	37
3	Úspěšnost léčby	39
3.1.1	Hodnocení dlouhodobých výsledků	39
3.1.2	Zhodnocení vedlejších účinků a komplikací	39
3.2	Budoucnost využití fekální mikrobiální transplantace	40
3.2.1	Vývoj nových metod a technik aplikace	41
3.2.1.1	Personalizované protokoly	41
3.2.1.2	Využití modifikovaných mikrobioty	41
3.3	Evropská centra pro fekální mikrobiální transplantaci	42
	Závěr	43
	Citace	44

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Průběh intoxikace tlustého střeva toxiny <i>Clostridioides difficile</i> (Kordus <i>et al.</i> , 2022).....	17
Obrázek 2 Příprava stolice (de Groot <i>et al.</i> , 2017)	21
Obrázek 3 Rozdíly čerstvé a zmrazené stolice (upraveno a převzato z Núñez <i>et al.</i> , 2022).....	22

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CARP	Chronická antibiotická refrakterní pouchitida
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
CD	Crohnova choroba
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> infekce
CRP	C-reaktivní protein
FMT	Fekální mikrobiální transplantace
GDH	Glutamátdehydrogenázy
GIT	Gastrointestinální trakt
IBD	Zánětlivé onemocnění
IBS	Syndrom dráždivého tračníku
ME/CFS	Chronický únavovým syndromem a syndromem dráždivého tračníku
PCDAI	Pediatrický index aktivity Crohnovy choroby
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PDAI	Index aktivity onemocnění pouchitidy
PN	Parkinsonova nemoc
PPI	Inhibitory protonové pumpy
RA	Revmatoidní artritida
rCDI	Rekurentní kolitida <i>Clostridioides difficile</i>
RS	Roztroušená skleróza
SLE	Systémový lupus <i>erythematoses</i>
T1DM	Diabetes mellitus 1. typu
TcdA	Toxin A
TcdB	Toxin B
UC	Ulcerózní kolika

ÚVOD

Fekální mikrobiální transplantace představuje revoluční terapeutický přístup s mimořádným potenciálem pro léčbu široké škály onemocnění. Tato inovativní metoda spočívá v přenosu fekálního materiálu od zdravého dárce k pacientovi, za účelem obnovy narušené rovnováhy mikrobioty. Díky tomuto postupu dochází k obnovení rovnováhy mikrobioty a zmírnění symptomů spojených s daným onemocněním.

Mikrobiota, komplexní ekosystém mikroorganismů sídlících v lidském střevě, hraje klíčovou roli v udržování zdraví a ovlivňuje řadu fyziologických procesů, od trávení a vstřebávání živin až po imunitní regulaci a mentální pohodu. Poruchy mikrobioty, označované jako dysbióza, jsou spojovány s rozvojem rozličných onemocnění, včetně rekurentní *Clostridioides difficile* infekce, zánětlivých střevních onemocnění, metabolických poruch, neurologických poruch a dalších.

Existuje několik metod fekální mikrobiální transplantace, včetně perorální, rektální a nasogastrické aplikace. Klíčovým aspektem fekální mikrobiální transplantace je pečlivý výběr dárců fekálního materiálu. Dárci musí splňovat přísná kritéria, která zahrnují důkladné screeningové vyšetření pro vyloučení infekčních onemocnění a dalších zdravotních rizik. Bezpečnostní profil fekální mikrobiální transplantace je obecně příznivý.

1. Fekální mikrobiální transplantace

1.1 Střevní mikrobiota

Mikrobiota představuje komplexní soubor mikroorganismů kolonizujících specifické prostředí. V lidském organismu se jedná o souhrn bakterií, hub, archeí, virů a prvoků žijících v trávicím traktu, s největší koncentrací v tlustém střevě. V posledních letech se střevní mikrobiota stala předmětem intenzivního výzkumu, jelikož se ukazuje, že hraje klíčovou roli v udržování zdraví a prevenci proti rozvoji řady onemocnění (Jandhyala *et al.*, 2015).

Lidské střevo obsahuje komplexní ekosystém s více než 100 biliony mikroorganismů. U dospělých jedinců dominují dva kmeny bakterií, *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Mezi hlavní funkce střevní mikrobioty patří trávení, přičemž napomáhá strávit komplexní sacharidy a další živiny, které lidské enzymy nedokážou rozložit. Dále střevní mikrobiota stimuluje vývoj a regulaci imunitního systému, čímž napomáhá chránit organismus před infekcí. Střevní mikrobiota také napomáhá a přispívá k vývoji mozku a nervového systému prostřednictvím komunikace přes tzv. osu střevo-mozek, čímž ovlivňuje neurologické funkce a duševní zdraví (Belizário and Napolitano, 2015).

1.1.1 Složení střevní mikrobioty u kojenců

Střevní mikrobiota kojenců se odlišuje od mikrobioty dospělých jak skladbou, tak mírou interindividuální variability. U kojenců prochází mikrobiota dynamickým vývojem, který je ovlivněn řadou faktorů a má významný dopad na jejich zdraví (Derrien *et al.*, 2019). Střevní mikroflóra novorozence se začíná vyvíjet ihned po narození, první bakterie však kolonizují střeva dítěte ještě v děloze matky (Ronan *et al.*, 2021). Některé studie ovšem uvádí, že v prvních dnech po narození je střevo kojence sterilní. Následně dochází k rychlé kolonizaci bakteriemi, které pocházejí z matky, prostředí a potravy. Způsob porodu, typ stravy a expozice antibiotikům jsou hlavními faktory, které ovlivňují skladbu a diverzitu mikrobioty v tomto raném období (Derrien *et al.*, 2019).

Proces osídlování střevní mikroflóry novorozence začíná prasknutím plodového vaku, čímž se k dítěti otevírá cesta pro mikroorganismy z okolního prostředí. U přirozeného porodu prochází novorozenec porodními cestami matky, kde dochází k prvnímu masivnímu kontaktu s vaginální mikrobiotou (Ronan *et al.*, 2021). Vývoj stabilní populace bakterií probíhá ve dvou klíčových fázích. První fáze probíhá v období laktace, kde převážně dominují bakterie *Bifidobacterium*, které se do novorozence dostávají z matčina mléka (Tanaka *et al.*, 2017). V prvních dnech po narození se ve střevě nachází také fakultativně anaerobní bakterie jako je

například *Escherichia coli* a zástupci čeledi *Enterobacteriaceae*. Tyto bakterie ve střevě spotřebovávají kyslík, čímž se střevo stává anaerobním a tím umožňuje růst striktně anaerobních bakterií, jako jsou *Bifidobacterium*, *Clostridioides* a *Bacteroides* (Matamoros *et al.*, 2013). V průběhu prvních měsíců a let života se mikrobiota stává komplexnější a diverzifikovanější, s dominancí bakterií, které jsou důležité pro zdraví, jako jsou *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* a *Ruminococcus* (Matamoros *et al.*, 2013; Tanaka *et al.*, 2017)

1.1.2 Faktory ovlivňující střevní mikrobiotu u dítěte

1.1.2.1 Mateřské mléko

Mateřské mléko obsahuje probiotika, zejména oligosacharidy. Oligosacharidy v mléce jsou potravou prospěšných bakterií, jako například *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*, které podporují zdraví střev. Také obsahují probiotika, které se přímo podílí na kolonizaci střev kojence a posilují jeho mikrobiotu. Mateřské mléko se nejen podílí na budování střevní mikrobioty, ale i na vývoji imunitního systému. Imunitní faktory jako jsou protilátky a cytokiny, chrání kojence před infekcemi a stimulují vývoj jeho imunitního systému. Mateřské mléko obsahuje protizánětlivé složky, které snižují pravděpodobnost vzniku zánětu ve střevě a podporují novorozeneckou zdraví (Cacho and Lawrence, 2017).

1.1.2.2 Císařský řez

Porod císařským řezem narušuje přirozený proces kolonizace střevní mikrobioty u novorozence. Eliminuje možnost vertikálního přenosu bakterií z matky na dítě, což vede k odchylce ve vývoji mikrobioty, zejména v prvních 6 měsících života. Studie ukázala, že porod císařským řezem vede ke zvýšenému riziku chronických imunitních onemocnění, jakožto zánětlivému onemocnění střev, revmatoidní artritidě, celiakii a diabetu 1. typu (Dominguez-Bello *et al.*, 2016).

1.1.3 Složení střevní mikrobioty u dospělého

Dominantní kmeny mikrobioty jsou *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, dále následují *Actinobacteria* a *Verrucomicrobia* (Jandhyala *et al.*, 2015). U lidské populace je složení střevní mikroflóry závislé na potravě, kterou jedinec přijímá. Podle potravy, můžeme střevní mikroflóru rozdělit do tří skupin enterotypů. Podle enterotypů lze poznat jaký mikroorganismus dominuje ve střevní mikroflóře. U prvního enterotypu strava obsahuje hodně bílkovinových produktů a živočišných tuků. Jedná se o typ *Bacteroides*. U druhého typu *Prevotella* je strava bohatá na sacharidy. Enterotyp třetího druhu nazýváme *Ruminococcus* a je rovněž závislý na tom, co daný jedinec jí. Všechny tři druhy enterotypů svoji základní strukturu nemění, ta je pouhou charakteristikou životního stylu jednotlivců (Buccigrossi 2013). Střevní mikrobiota se v různých fázích života liší. Například struktura střevní mikrobioty v období od prvního do třetího trimestru těhotenství prochází celou řadou změn, přičemž v průběhu času dochází k nárůstu proteobakterií a aktinobakterií (Cong and Zhang, 2018).

1.2 *Clostridioides difficile*

Clostridioides difficile (*C. difficile*) je grampozitivní, sporulující, anaerobní tyčinka, která se běžně vyskytuje jako saprofyt v prostředí a u zvířat. U lidí kolonizuje tračník asymptomaticky u 1–15 % populace, u hospitalizovaných a zdravotníků se toto riziko zvyšuje na 25–50 %. Vlastní patogenesi *C. difficile* můžeme rozdělit do 3 fází (Mada and Alam, 2024).

První fází je alterace mikroflóry tlustého střeva. Nejčastějším spouštěčem je léčba širokospektrými antibiotiky, která narušují přirozenou diverzitu střevní mikrobioty. Zástupci rodu *Clostridioides* zejména *C. difficile* jsou k antibiotikům rezistentní, množí se a snadněji se dostávají do kontaktu s epitelem tlustého střeva. Mezi rizikové faktory patří porušená motilita střeva, imobilita, snížená kyselost žaludku, vyšší věk, sekundární imunodeficiencie.

Do druhé fáze spadá klinická manifestace, jedná se o toxiny A a B produkované *C. difficile* způsobující průjemy, pseudomembranózní kolitidu, sepsi, paralytický ileus a toxické megakolon.

Třetí fází je snížená obranyschopnost střeva. Po ukončení léčby infekce *Clostridioides difficile* (CDI) existuje vysoké riziko rekurence. Antibiotika používaná k léčbě CDI dále narušují střevní mikrobiotu. *C. difficile* přežívá ve střevě jako spory a po obnově mikroflóry se mohou znovu aktivovat. CDI je častá u hospitalizovaných pacientů a pacientů užívajících antibiotika. Riziko infekce se zvyšuje s věkem a u pacientů s poruchami imunity. Diagnóza CDI se provádí laboratorním testem na toxiny *C. difficile* (Stebel *et al.*, 2020).

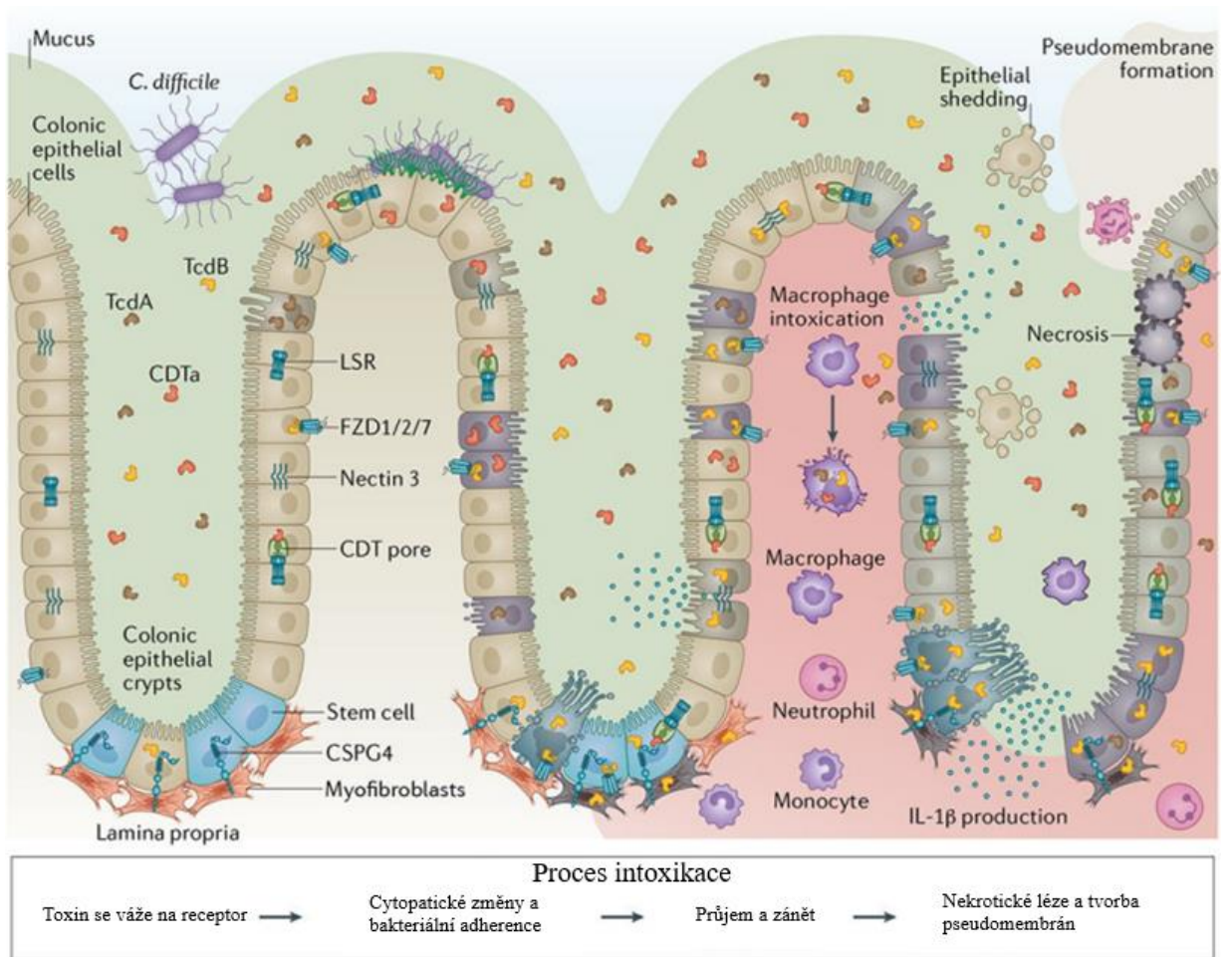
Mikrobiota střev hraje ústřední roli v imunitě a energetickém metabolismu jedince. Užívání antibiotik s sebou nese vždy nežádoucí účinky, mezi něž patří oslabení střevní mikrobioty a jejich užívání je z pravidla doprovázeno užíváním probiotik. Z tohoto důvodu se vědci snaží o nalezení šetrnějších léčebných metod. Z tohoto důvodu byla navržena fekální mikrobioterapie, spočívající v podání fekálního materiálu zdravého jedince pacientovi postiženého infekcí CDI. Tato metoda byla nazvána fekální mikrobiální transplantací (FMT), bakterioterapií, či infuzí fekální suspenze do gastrointestinálního traktu (GIT) jiné osoby, za účelem vyléčení konkrétního onemocnění. FMT se hojně využívá například při léčbě syndromu dráždivého tračníku (IBS), dále pak u zánětlivých onemocnění střev či idiopatické zácpy (Khoruts and Weingarden, 2014).

1.2.1 Patogeneze

Infekce může vznikat díky přenosu spor, které jsou odolné vůči antibiotikům, kyselinám a teple. Při této infekci hrají velkou roli žlučové kyseliny, ve kterých se spouští klíčení spor. Žlučové kyseliny jsou transformované a produkovány v játrech. U člověka žlučové kyseliny podporují trávení a správný chod střev, přičemž ve střevech ovlivňují bakteriální mikroflóru. Žlučové kyseliny rozdělujeme do dvou druhů, na primární a sekundární. Primární žlučové kyseliny, vznikají v hepatocytech jater multifázovou syntézou z cholesterolu. Po konjugaci s glycinem nebo taurinem se vylučují žlučí do tenkého střeva, kde napomáhají emulgaci a vstřebávání tuků. Sekundární žlučové kyseliny, vznikají dekonjugací a dehydroxylací primárních žlučových kyselin střevní mikroflórou v tlustém střevě. Mezi hlavní sekundární žlučové kyseliny patří kyselina deoxycholová a kyselina lithoxolová. Sekundární žlučové kyseliny se částečně vstřebávají zpět do krve a částečně vylučují stolicí. Primární žlučové kyseliny, jako je například kyselina cholová nebo kyselina chenodeoxycholová, podporují klíčení spor, a naopak sekundární kyseliny tento proces inhibují. Při studii bylo zjištěno, že u zdravých jedinců se vyskytuje vyšší koncentrace sekundárních kyselin, a naopak pro pacienty s CDI je příznačná vyšší koncentrace primárních kyselin. Infekce může začít v moment, kdy se naruší střevní mikroflóra a *C. difficile* začne dominovat a kolonizovat tlusté střevo. *C. difficile* produkuje enzymy a toxin A (TcdA) a toxin B (TcdB), které poškozují buněčný cytoskelet, narušují těsná spojení, a vedou k lokálnímu zánětu (Czepiel *et al.*, 2019). Tyto toxiny, pokud jsou vylučovány v tlustém střevě mohou společně narušit epitel tlustého střeva a způsobit sekreci tekutiny, zánět a poškození tkáně, což jsou charakteristické znaky CDI. Při produkci toxinů spouští řada bakterií genetický program pro sporulaci, tj. tvorbu spory, což je dormantní stadium s vysokou odolností proti vnějším vlivům, včetně kyslíku. Spora umožňuje

bakteriím přežít v nepříznivém prostředí a následně ve vhodných podmínkách může dojít ke klíčení spor a ke vzniku vegetativních buněk. Účinky TcdA a TcdB na hostitele vedou k inaktivaci Rho GTPáz, která vede ke změně ve struktuře aktivního cytoskeletu, sekreci cytokinů, zastavení buněčného cyklu, a nakonec k buněčné smrti. Ztráta cytoskeletární struktury a narušení fokálních adhezí a těsných spojů v epiteliálních buňkách přispívá ke snížení počtu bakterií, což je příčinou průjmů v tlustém střevě (Kordus *et al.*, 2022).

Na obrázku 1 vidíme přesný průběh intoxikace tlustého střeva toxiny *C. difficile*. *C. difficile* produkuje velké klostridiové toxiny A (hnědá barva) a B (žlutá barva) a také transferázu. TcdA se váže na glykoproteiny a vstupuje do hostitelských buněk. TcdB váže FZD1/2/7 (modře) na bazolaterální straně hostitelského epitelu, nektin 3 (modře) na buněčných spojích. Zvyšují se koncentrace TcdA, TcdB a *C. difficile* transferáza (CDT) v hostitelských buňkách což způsobí narušení fokálních adhezí a těsných spojů a také ztrátu polaritu a rozpad cytoskeletu. Tyto účinky vrcholí zakulacením buněk, apoptózou kmenových buněk tlustého střeva a vylučováním epiteliálních buněk či edémem. Při poškození epitelové buňky dochází k uvolnění cytokinů, které do tkáně přitahují neutrofilů a další imunitní buňky. Odumřelé epitelové buňky a imunitní buňky přispívají ke vzniku pseudomembranózních plaků, které jsou charakteristickým znakem pseudomembranózní kolitidy způsobené *C. difficile* (Kordus *et al.*, 2022).



Obrázek 1 Průběh intoxikace tlustého střeva toxiny *Clostridioides difficile* (Kordus et al., 2022)

1.3 Vývoj fekální mikrobiální transplantace

První pokusy přenosu stolice jednoho člověka na druhého byly zaznamenány již ve 4. století v Číně. Suspenzi ze stolice nazývali „žlutou polévkou“ a podávali jí při otravách z jídla či při těžkých průjmech. S postupem času začali, za pomoci této metody, vytvářet produkty, které zabraňovaly gastrointestinálním potížím, při příznacích horečky nebo bolesti břicha.

V 16–17. století italský chirurg Acquapendente, vyvinul metodu „transfaunace“. Princip metody spočíval v přenosu trusu zdravého zvířete na nemocné, přičemž výsledkem bylo zlepšení střevní mikroflóry a zlepšení trávení (de Groot *et al.*, 2017).

V 18. století na tyto myšlenky navázal Christian Paullini, který ve svém díle „Heilsame Dreck-Apotheke“ popsal potenciál lidské stolice pro lékařské účely (de Groot *et al.*, 2017).

S použitím fekální mikrobiální transplantace se setkáváme poprvé v roce 1958, jednalo se o případ pseudomembranózní enterokolitidy spojené s průjmem, kterou se lékaři rozhodli léčit fekálním klystýrem (Evrensel and Ceylan, 2016).

V navazujících letech se tým vedený americkým Dr. Eisemanem zabýval výzkumem obnovy stabilní střevní mikroflóry za účelem zlepšení anamnézy pacientů. Čtyři pacienti trpící pseudomembranózní kolitidou byli léčeni fekálními klystýry. Výsledky testů byly uspokojivé. V průběhu dvou dekád od úvodních testů bylo do studie zahrnuto dalších šestnáct subjektů. Rekonvalescence za pomoci FMT dosáhla 94 % a to i přes špatné prognózy (de Groot *et al.*, 2017).

Další záznamy o využití FMT pocházejí z roku 1981 a od této chvíle je evidován zvýšený zájem o tento druh léčby klystýrem (Evrensel and Ceylan, 2016).

1.4 Provedení fekální mikrobiální transplantace

1.4.1 Transplantace prostřednictvím gastrointestinálního traktu

Příprava příjemce záleží na tom, zda se jedinec podrobil antibiotické léčbě a také na způsobu provedení transplantace. Jestliže jedinec užíval antibiotika je možné FMT provést až po uplynutí 48 hodin od poslední dávky. Při transplantaci prostřednictvím gastrointestinálního traktu je zapotřebí, aby pacient před výkonem 6–8 hodin lačnil. V rámci medikamentózní přípravy pacienta na výkon se podává ráno a večer omeprazol 20–40 mg, jenž je inhibítor protonové pumpy (Polívková a kol., 2018). Inhibitory protonové pumpy jsou neúčinnější inhibitory žaludeční sekrece využívané v léčbě onemocnění spojených s hyperaciditou v proximální části trávicího traktu. Mechanismem jejich účinku je inhibice H^+/K^+ ATPázy v parietálních buňkách sliznice žaludku. Tento enzym rozděluje H^+ ionty extracelulárně a po jejich spojení s Cl^- vzniká kyselina chlorovodíková. Zablokováním protonové pumpy je potlačena tvorba kyseliny chlorovodíkové bez ohledu na stav regulace povrchových receptorů parietálních buněk čili omezuje tvorbu žaludečních šťáv pro snazší průběh FMT (Polívková a kol., 2018).

1.4.2 Transplantace prostřednictvím kolonoskopie

Transplantace prostřednictvím kolonoskopie se provádí u pacientů trpících CDI. Pacientovi se nejprve provede laváž čili vyplachování celého střeva roztokem polyethylen glykolu, za účelem odstranění střevního obsahu a případných toxinů. Tato procedura se provádí před každou kolonoskopií, aby byla zajištěna co nejpříjemnější viditelnost a přístup ke střevnímu traktu. V průběhu kolonoskopie se provede infuze čerstvé stolice od vhodného dárce do slepého střeva pacienta (Polívková a kol., 2018). Tři dny před výkonem FMT se doporučuje pacientovi brát antibiotika v podobě vankomycinu či fidaxomicinu. Vysazení antibiotik se provádí den před výkonem FMT. Po ukončení antibiotické léčby je potřeba provést výplach střev, jinak dochází k selhání FMT u refrakterní *C. difficile* (Jamal *et al.*, 2023).

1.4.3 Transplantace prostřednictvím klystýru

Transplantace se provádí dvěma způsoby, buďto za pomoci lahvičky s klystýrem nebo prostřednictvím klystýrového sáčku. V obou případech je možnost, aby si je pacient aplikoval sám. U pacientů, co nepojmou větší objem roztoku dárcovské stolice, je vhodná metoda použití lahvičky s klystýrem, která se podává jednou až dvakrát denně. Příprava pro tuto metodu spočívá v přípravě roztoku se stolicí o objemu 50–60 ml, posléze aplikujeme do konečníku, přičemž je pacient polohován na levém boku. Na rozdíl od lahvičky s klystýrem se metoda pomocí klystýrového sáčku provádí pomaleji, z důvodu většího množství dárcovského roztoku o přibližném objemu 300 ml, který se pouští pomalu po kapkách. Doporučuje se tyto metody aplikovat před spánkem, aby se podpořila retence roztoku (Brandt and Aroniadis, 2013).

1.4.4 Zpracování stolice do kapslí

Lyofilizovaný produkt se připravuje za použití několika kroků. Nejprve se musí vzorek stolice naředit a nechat homogenizovat. Poté se provádí filtrace z důvodu odstranění přebytečné organické hmoty a dochází k předběžnému smíchání fekální mikroflóry s kryoprotektantem před lyofilizací a přenesením lyofilizovaného prášku do kapslí. Tento postup byl navržen tak, aby oddělil mikroorganismy od neživotaschopného materiálu stolice pomocí účinného, dobře řízeného, reprodukovatelného procesu a koncentroval je ve formě, která si zachová jejich životaschopnost a dokáže být podávána prostřednictvím malého počtu jednotkových dávek (Zain *et al.*, 2022).

1.4.4.1 Transplantace prostřednictvím enterosolventních kapslí

Tato metoda je srovnatelná s výsledky pomocí sond do tenkého střeva či kolonoskopií do tračníku. Jedinou nevýhodou této metody je, že pacient musí polykat velké množství těchto tablet, aby byla léčba úspěšná (Stebel *et al.*, 2020)

Studie hodnotící vliv orálních kapslí oproti kolonoskopické transplantaci fekální mikrobioty vůči recidivující CDI se zúčastnilo 105 dospělých pacientů s onemocněním rekurentní kolitidy *Clostridioides difficile* (rCDI), z nichž 53 podstoupilo léčbu kapslemi a 52 podstoupilo kolonoskopii, zjistila, že FMT prostřednictvím perorálních tobolek byla stejně účinná jako kolonoskopie. Po dobu 12 týdnů byla úspěšnost léčby 96,2 %. Bylo zjištěno, že FMT prostřednictvím kapslí není méně úspěšná než podání kolonoskopií (Kao *et al.*, 2017).

1.4.5 Příprava extraktu stolice

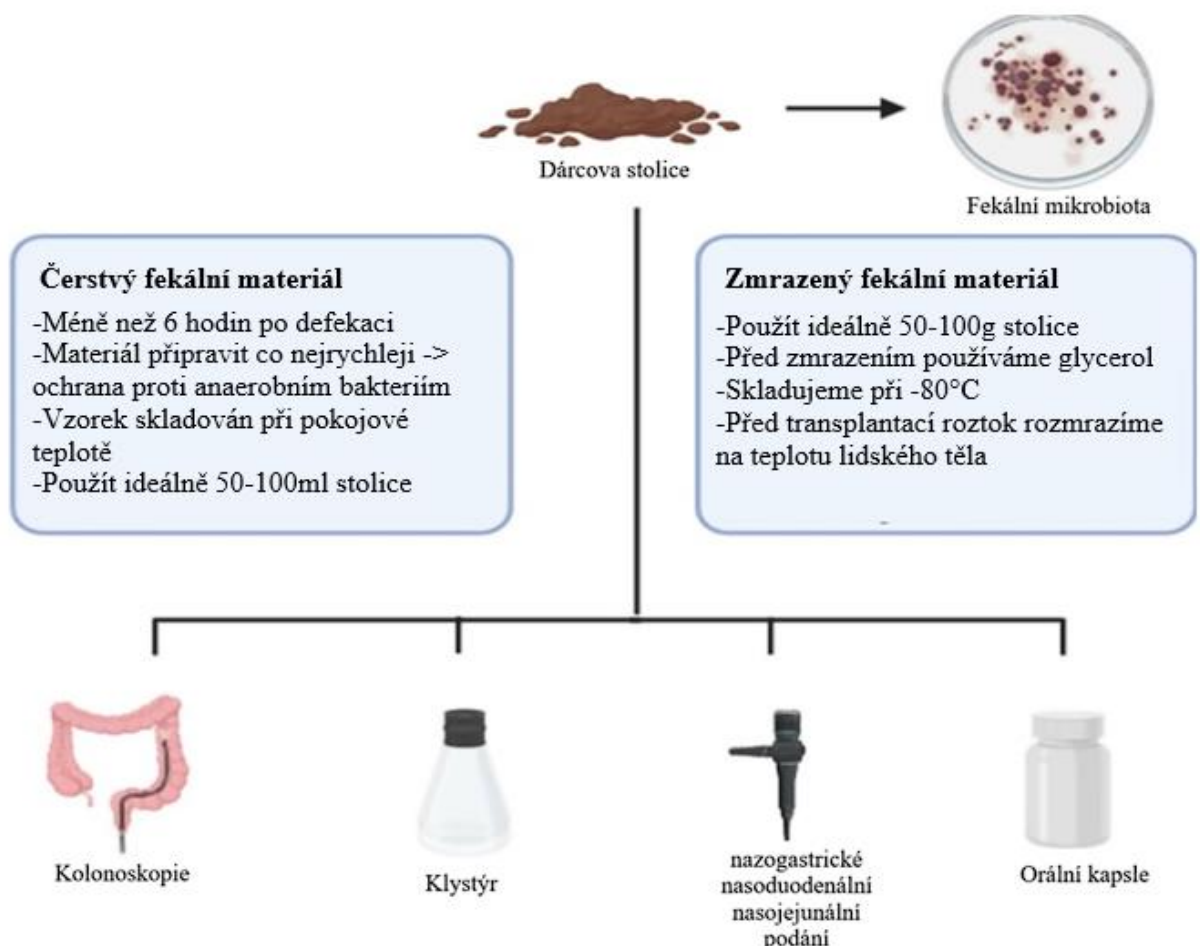
Vzorek stolice by měl být zpracován co nejdříve po defekaci, nejpozději do šesti hodin, aby se zamezilo odumírání bakterií ve vzorku. Vzorky jako takové zdravotní personál neváží, avšak udává se, že adekvátní množství by se mělo pohybovat na škále mezi padesáti až sto gramy. Pokud vzorek nepřekročí spodní hranici padesáti gramů, je velká šance že by FMT mohla selhat (Yang *et al.*, 2023). K homogenizaci stolice se použije sterilní fyziologický roztok o objemu 200–500 ml, kterým se stolice zředí přibližně v poměru 1:4 až 1:5. Množství přidaného roztoku závisí na aplikační cestě a objemu potřebného pro léčebnou aplikaci. Aplikační cesta a objem, jenž je vyžadován pro léčbu určují množství použitého roztoku, při klyzmatickém podání je adekvátní, aby byl roztok hustší, protože vyšší hustota zaručuje větší přilnavost na sliznici střeva, naopak při použití sondy je příhodnější použít roztok o nižší hustotě, který zamezí ucpání sondy. Homogenizace směsi se provede pomocí tyčového nebo stolního mixéru, vyhrazeného k těmto účelům (obr. 2). Následně se směs filtruje přes 2-3 vrstvy gázy nebo filtr o podobné velikosti pórů, k odstranění nestrávených zbytků potravy a dalších nežádoucích příměsí. Z důvodu časově náročné přípravy vzorku, se začíná stolice od vhodného dárce připravovat a standardizovat předem. Připravený vzorek se uchovává ve vyhrazených bankách (Khoruts and Weingarden, 2014).



Obrázek 2 Příprava stolice (de Groot *et al.*, 2017)

1.4.6 Zmrazení stolice

Zmrazení stolice se využívá v případech, pokud hrozí selhání FMT, nebo je nutná opakovaná transplantace. Zmrazením stolice se nesnižuje účinnost FMT a výsledky jsou tak srovnatelné s čerstvou stolicí. Před zmrazením je potřeba stolicí smíchat s roztokem glycerolu tak, aby výsledný roztok obsahoval 10 % glycerolu. Glycerol zamezuje tvorbě krystalů ledu a tím chrání bakterie vně stolice. Roztok musí být uchováván při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, tato teplota je ideální pro zastavení růstu mikroorganismů, ale zároveň může probíhat inhibice některých bakteriálních enzymů. Pro použití zmrazeného roztoku při FMT je nutné tento roztok vložit do vody o teplotě $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ na dvě hodiny, po uplynutí se musí roztok ihned podat pacientovi. Opětovné zmrazení roztoku vede ke znehodnocení (Tang *et al.*, 2017). Rozdíly zmrazené stolice a čerstvé stolice vidíme na obrázku 3 (Núñez *et al.*, 2022).



Obrázek 3 Rozdíly čerstvé a zmrazené stolice (upraveno a převzato z Núñez *et al.*, 2022)

1.5 Dárci

Dárci jsou vybíráni na základě komplexního screeningu, fyzikálního vyšetření stolice, moči a krve. Dárci, co trpí anamnézou autoimunitních, neurologických a psychických onemocnění či atopickým onemocněním jsou ze seznamu vhodných dárců vyřazeni (Khoruts and Weingarden, 2014). Od roku 2019 bylo zavedeno u dárců povinné vyšetření na SARS-CoV-2 aby se tak vyhnulo přenosu viru během pandemie COVID-19. V roce 2022, kdy Světová zdravotnická organizace (WHO) prohlásila vypuknutí viru opičích neštovic byla zavedena přísnější screeningová kritéria pro dárcovskou stolicí (Jamal *et al.*, 2023). Ze studie Cravena *et al.* (2017) pouze 5 z 46 potenciálních dárců splnilo kritéria pro dárcovskou stolicí, přičemž pouze jeden z těchto 5 dárců byl nakonec považován za vhodného. Tato studie tedy dokazuje, že nalezení vhodného dárcovce je velmi náročné (Craven *et al.*, 2017).

To potvrzuje i studie, které se zúčastnilo 116 potenciálních dárců, v poměru 52 mužů a 64 žen s průměrným věkem 39,5 let. Studie probíhala v období září 2013 do března 2014 a pouhých dvanáct uchazečů ze 116 o dárcovství, splnilo parametry screeningových testů. Tyto testy jsou složeny z testů stolice, krve a testů na protilátky. Celkem 47 pacientů odmítlo účast ve studii kvůli její časové náročnosti (6 týdnů). Dalších 25 pacientů bylo vyloučeno z důvodu současně probíhajících onemocnění, pobytu v zahraničí, nesplnění věkových kritérií, užívání probiotik/antibiotik, z neznámých důvodů nebo pozitivního testu stolice na přítomnost patogenních mikroorganismů (*Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis*, *Giardia intestinalis*, *Norovirus*) nebo toxinů *C. difficile* či leukocytů/erytrocytů. Patnáct pacientů (40 %) selhalo při testování stolice z důvodu přítomnosti patogenních mikroorganismů. Výsledky zdůrazňují nutnost pečlivého screeningu dárců stolice pro FMT (Paramsothy *et al.*, 2015).

1.5.1 Bezpečnost a rizika

Fekální mikrobiální transplantace je obecně považována za bezpečnou proceduru s krátkodobými vedlejšími účinky, jako jsou průjem, bolesti břicha a nadýmání, které obvykle ustupují samy. Přenos živých mikroorganismů na příjemce s onemocněním představuje potenciální riziko samo o sobě. Riziko se snižuje pečlivým výběrem a screeningem dárců. Selhání v procesu mohou vést k následkům, jako je například šíření bakterií z darované stolice, což způsobilo infekce u několika pacientů. Zvyšuje se také riziko neinfekčních stavů u příjemce jako jsou například metabolické poruchy nebo neuropsychiatrické stavy (Merrick *et al.*, 2020). V současné době není stanovena jednoznačná délka sledování pacientů po aplikaci FMT, po kterou by byly vyhodnocovány dlouhodobé nežádoucí účinky. Evropský

konsenzus navrhl, aby doba sledování po FMT u pacientů s CDI byla alespoň 8 týdnů a obsah sledování musí zahrnovat klinická a analytická data (Wang *et al.*, 2019).

Ve studii, která probíhala v letech 2008–2010 bylo zahrnuto 42 pacientů, kteří trpěli průjmovým onemocněním. Pacienti byli náhodně rozděleni do tří skupin. První skupina, kde bylo 16 pacientů, dostávala 500 mg vankomycinu 4x denně po dobu 4 dní, dále dostávala výplach střev a infuze roztoku stolice od dárce. Druhá skupina, kde bylo 13 pacientů dostávala 500 mg vankomycinu 4x denně po dobu 14 dní. A třetí skupina dostávala rovněž 500 mg vankomycinu 4x denně po dobu 14 dní s výplachem střev. Primárním cílem u všech skupin bylo vymizení průjmu a prevence relapsu po 10 týdnech. U výsledku první skupiny bylo zjištěno, že u 13 z 16 pacientů došlo k ústupu průjmu už po první infuzi. Po infuzi došlo také ke změně střevní mikrobioty, u pacientů se zvýšila diverzita bakterií ve stolici, podobně jako u zdravých dárců. Zvýšil se také počet bakterií kmene *Bacteroidota* a zároveň se snížil počet druhů *Proteobacteria*. U 2 ze 3 pacientů, u kterých 1. infuze nefungovala, došlo k ústupu průjmu po 2. infuzi. Ve druhé skupině, která dostávala pouze dávku vankomycinu, bylo prokázáno že u 4 pacientů z 13 došlo k úplnému vymizení infekce *C. difficile*. Ve třetí skupině s vankomycinem a výplachem střev bylo prokázáno u 3 pacientů z 13 rovněž vymizení *C. difficile*. Vedlejší účinky byly zjištěny pouze u první skupiny s infuzí kde se vyskytl mírný průjem a křeče v břišní oblasti v den, kdy se podala infuze. Infuze stolice vedla k rychlému vymizení průjmu u 81% pacientů (van Nood Els *et al.*, 2013).

1.5.2 Vztah mezi dárce a příjemcem

1.5.2.1 Příbuzný dárce

Při metodě příbuzenského dárce je velkou výhodou to, že dárce má většinou stejné stravovací návyky jako pacient, či mají podobnou nebo stejnou genetiku. Proto můžeme očekávat podobné složení fyziologické střevní mikrobioty. Jeden z dalších důležitých aspektů je, že pacient a dárce žijí v podobném prostředí, a proto je riziko přenosu bakterií velmi malé, neboť jsou vystaveni stejným epidemiologickým rizikům. Výběr příbuzného dárce může přinášet psychické uvolnění, jelikož je možné, aby si jej pacient vybral sám (Polívková a kol., 2018). Příbuzenský vztah dárce-příjemce není podmínkou pro screening dárců. Dárci s genetickou příbuzností a bez genetické příbuznosti nepřinášejí žádný rozdíl v účinnosti FMT u refrakterních pacientů s Crohnovou chorobou (Ding *et al.*, 2020).

1.5.2.2 Anonymní univerzální dárce

Na rozdíl od příbuzenského dárce se u anonymního dárce musí dělat podrobnější vyšetření, aby se tak vyhnulo riziku infekce. Anonymní dárce poskytuje extrakt více pacientům, nejen jednomu jako je tomu u příbuzenského dárce. Extrakt od dárce se zmrazí a uloží ve speciálních bankách k tomu určeným (Polívková a kol., 2018).

1.5.3 Nevhodný dárce

Dárci stolice pro fekální mikrobiální transplantaci musí splňovat přísná kritéria, aby se zajistila bezpečnost a účinnost zákroku. Z darování jsou vyloučeni jedinci, kteří v posledních 3 měsících užívali antibiotika, trpí chronickým průjmem nebo zácpou, užívají nelegální drogy, vedou rizikový sexuální život, nedávno opustili vězení nebo navštívili oblast s endemickým průjmem. Tyto faktory představují potenciální riziko přenosu infekčních chorob na příjemce FMT. Lékaři posuzují každý případ individuálně a zohledňují i další faktory, jako je celkový zdravotní stav dárce, anamnéza a životní styl (Aroniadis and Brandt, 2014). Další kritéria pro vyloučení dárce je například hepatitida typu B a C, infekce horních cest dýchacích, které patří mezi nejčastěji se vyskytující přenosná onemocnění. Pokud pacient trpí nebo v současné době trpěl syndromem dráždivého tračníku, chronické zácpy či chronického průjmu nebo jiného vnitřního gastrointestinálního onemocnění, je dárce ihned vyloučen. Dárce nesmí trpět onemocněními jako je například roztroušená skleróza, atopické onemocnění např. středně těžké astma, ekzém či eozinofilní onemocnění trávicího traktu (Wang *et al.*, 2019).

1.5.4 Laboratorní vyšetření dárce

Screening zájemců o darování stolice zpravidla začíná vyplněním rozsáhlého dotazníku týkajícího se rizikových faktorů infekčních onemocnění a faktorů potenciálně narušujících střevní mikroflóru. Po úspěšném absolvování dotazníku jsou zájemci podrobeni základním vyšetřením; vyšetření stolice a krve (Aroniadis and Brandt, 2014).

Vzorky stolice pro fekální transplantaci prochází komplexním vyšetřením zahrnujícím parazitologii pomocí mikroskopie a polymerázové řetězové reakce (PCR), virologii a bakteriologii kde se provádí detekce patogenních mikroorganismů (Bénard *et al.*, 2022). Podrobněji stolicí vyšetřujeme na přítomnost *C. difficile* a dalších střevních patogenních bakterií jako je *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* a *Yersinia* (Wang *et al.*, 2019).

Dalším vyšetřením je vyšetření krve, které provádí hodnocení kompletního krevního obrazu s diferencíálem, rychlost sedimentace C-reaktivního proteinu a erytrocytů, stanovují se hodnoty bilirubinu, kreatinu, močoviny, glykémie, albuminu (Aroniadis and Brandt, 2014).

V rámci vyšetření dárce musejí projít komplexním vyšetřením, které zahrnuje testy na HIV (protilátky proti HIV-1 a HIV-2), HTLV (protilátky proti HTLV-1 a HTLV-2), virové hepatitidy B, C, D a E a syfilis (protilátky proti *Treponema pallidum*). Cílem je vyloučit dárce s infekčními chorobami přenosnými fekální transplantací a zajistit tak bezpečnost a účinnost zákroku pro příjemce. (Wang *et al.*, 2019).

2 Využití

2.1 Léčba gastrointestinálních onemocnění

2.1.1 Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění se dá specifikovat jako vlastní poškození tkání v důsledku autoimunitní reakce. Prolomení autotolerance je základním příznakem autoimunitního onemocnění. Autotolerance je mechanismus imunitního systému, který zajišťuje rozlišení mezi buňkami organismu a cizími buňkami, které následně eliminuje (Lukešová, 2016). Střevní mikrobiota hraje klíčovou a nezbytnou roli v modulaci imunitního systému. Změny v jejím složení a funkci jsou spojovány s řadou autoimunitních onemocnění jako je například zánětlivé onemocnění střev (IBD), Crohnova choroba (CD), ulcerózní kolitida (UC), roztroušená skleróza (RS) a revmatoidní artritida (RA).

Ve střevech dochází také ke zvýšení produkce cytokinů, která vede k zánětu, jenž může trvale poškodit orgány. Dalším mechanismem, který napomáhá autoimunitnímu onemocnění jsou molekulární mimikry. Jedná se o molekuly jednoho organismu náhodně podobající se molekule jiného organismu (hostitele), přičemž dochází k tomu, že imunitní systém napadá zdravé tkáně. Tento jev se vyskytuje například u onemocnění RA, kde autoprotilátky napadají protein citrullinovaný v kloubech, který se podobá bakteriálnímu proteinu. Mezi faktory podporující rozvoj autoimunitních onemocnění patří i mikrobiální metabolity, konkrétně mastné kyseliny s krátkým řetězcem. Tyto látky ovlivňují vývoj a aktivaci imunitních buněk a tak se podílejí na vzniku autoimunitního onemocnění (Yang *et al.*, 2023).

2.1.2 Zánětlivé onemocnění střev

Zánětlivé onemocnění střev (IBD) je skupina chronických onemocnění zahrnující ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu. Přesná příčina IBD není objasněna, ale předpokládá se, že se na ní podílí genetické faktory, faktory prostředí, dysregulovaný imunitní systém a střevní mikrobiota. Pacienti s IBD mají charakteristické složení střevní mikrobioty, které se liší od zdravých jedinců. Vyznačuje se sníženou diverzitou, nárůstem potenciálně patogenních bakterií a snížením počtu bakterií s protizánětlivými vlastnostmi (König *et al.*, 2017). U pacientů s IBD je vidět znatelně nižší výskyt bakterií z čeledi *Christensenellaceae*, z čeledi *Coriobacteriaceae* a *Faecalibacterium prausnitzii* a naopak vyšší výskyt *Actinomyces*, *Veillonella* a *Escherichia coli* (Yang *et al.*, 2023).

Parigi *et al.* (2023) ve své studii hodnotili povědomí, postoj a praktické zkušenosti gastroenterologů týkající se modulace střevní mikrobioty jako terapeutického přístupu při léčbě gastrointestinálních onemocnění, s důrazem na IBD. Byl proveden online dotazníkový průzkum mezi gastroenterology pocházejícími z 35 různých zemí. Dotazník shromažďoval informace o povědomí respondentů o střevní mikrobiotě a IBD, jejich postojích k modulaci mikrobioty a jejich zkušenostech s probiotiky, antibiotiky a FMT. Průzkumu se zúčastnilo 325 gastroenterologů. Většina respondentů (87 %) si byla vědoma významu střevní mikrobioty v patogenezi IBD a 72 % z nich uznávalo potenciální terapeutický přínos modulace mikrobioty. Postoje k antibiotické terapii u IBD se liší. I když existuje mírná shoda ohledně jejich přínosu při navození remise (54 %), jejich účinnost při udržování remise je méně jasná (32 %). Fekální mikrobiální transplantace je vnímána jako slibná terapie pro některé gastrointestinální poruchy (74 %). Jejímu širšímu používání však brání obavy o bezpečnost (62 %), dlouhodobou účinnost (56 %) a nedostatek definitivních vědeckých důkazů (53 %) (Parigi *et al.*, 2023).

2.1.2.1 Rekurentní infekce *Clostridioides difficile*

Rekurentní kolitida *Clostridioides difficile* (rCDI) představuje závažný klinický problém, jelikož se jedná o opakovaný výskyt kolitidy po prvotní léčbě. Rekurentní kolitida *C. difficile* je nejčastějším tzv. nosokomiálním onemocněním, infekcí spojenou se zdravotnickou péčí (HAI), a vyskytuje se u 20–30 % pacientů po prodělané infekci *C. difficile*. Představuje tak významný rizikový faktor pro prodloužení hospitalizace. Hlavním faktorem pro rozvoj rCDI je narušení střevní mikrobioty, které může být způsobeno užíváním antibiotik. Širokospektrá antibiotika cílí nejen na patogenní bakterie, ale i na prospěšné bakterie ve střevní mikroflóře. To narušuje rovnováhu mikrobioty a umožňuje přemnožení *C. difficile*, které je přirozeně přítomno ve střevě u malého procenta zdravých lidí. To umožňuje *C. difficile* se nekontrolovatelně množit a produkovat toxiny. Mezi další faktory, které mohou predisponovat k rCDI, patří věk nad 65 let, oslabený imunitní systém, předchozí infekce *C. difficile*, zánětlivé onemocnění střev, chemoterapie. Klinické projevy rCDI se obvykle objevují do 2–8 týdnů po ukončení antibiotické léčby. Hlavními symptomy jsou průjem a bolesti břicha přecházející v křeče, horečka a zvýšený počet bílých krvinek (Allegretti *et al.*, 2020).

V letech 2015–2018 byla FMT provedena u 172 pacientů, kteří měli mikrobiologicky potvrzenou CDI. Mikrobiologická diagnostika byla založena na průkazu glutamátdehydrogenázy (GDH) a volných toxinů *C. difficile* ve stolici pomocí enzymové imunoanalýzy. Průměrný věk pacientů byl 75,7 let. Z toho bylo 109 žen a 63 mužů. Ve sledovaném období 12 pacientů podstoupilo FMT dvakrát a 3 pacienti třikrát, avšak nebyl

dodržení osmítýdenní interval mezi dávkami, proto byla každá FMT hodnocena samostatně. Léčba selhala ve 44 případech, zatímco 128 případů bylo bez recidivy CDI. Úspěšnost FMT byla 77 % u žen a 75 % u mužů. Průměrný věk pacientů bez recidivy po FMT byl 77,4 let. Pacienti, u kterých došlo k selhání léčby, měli průměrný věk 80,1 let. Testování výsledků ukázalo, že míra úspěšnosti měla inverzní vztah k věku, který byl statisticky významný (Stebel *et al.*, 2020).

2.1.2.2 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida (UC) je chronické zánětlivé onemocnění střev charakterizované zánětem sliznice tlustého střeva, který se vyskytuje na rozhraní mezi lumenálním obsahem a slizničním imunitním systémem. Ulcerózní kolitida je celosvětově stále běžnější a má vysokou míru přetrvávajících nebo recidivujících symptomů charakterizovaných krvavým průjmem, anémií a bolestmi břicha. Pacienti s UC mají změněné složení střevní mikrobioty známé jako dysbióza, charakterizované sníženou diverzitou mikrobioty, poklesem kmene *Bacteroidota* a *Firmicutes* spolu s odpovídajícím zvýšením počtu *Proteobacteria* (Rees *et al.*, 2022).

V letech 2013–2016 proběhla studie zkoumající vliv fekální mikrobiální transplantace u pacientů s ulcerózní kolitidou. Celkem 73 pacientů s aktivní UC dostalo buď FMT od zdravého dárce (dFMT), nebo FMT z vlastní stolice (aFMT). Studie byla pozorována po dobu 12 týdnů. Cílem bylo zhodnotit, zda je FMT od dárce efektivnější než autologní FMT. Výsledky ukázaly, že FMT od dárce vedla k remisi bez steroidů v 8. týdnu u 13 % pacientů, zatímco u pacientů s autologní FMT to bylo 0 %. Po 12 měsících si remisi udrželo 5 % pacientů z dFMT skupiny. Je však důležité zmínit, že ve skupině s dFMT se vyskytlo více závažných nežádoucích reakcí, jako je zhoršení kolitidy, infekce *C. difficile* a pneumonie. V obou skupinách se vyskytly i mírnější nežádoucí účinky, jako je zhoršení kolitidy, infekce a změny hmotnosti. Závěrem lze říci, že FMT od dárce představuje slibnou léčebnou možnost pro pacienty s UC, kteří nereagují na standardní léčbu. Je však nutné brát v úvahu rizika závažných nežádoucích reakcí. FMT by proto měla být zvažována pouze u pacientů s refrakterní UC a nízkým rizikem komplikací (Costello *et al.*, 2019).

Byla provedena paralelní studie pacientů s aktivní UC bez infekčního průjmu. Účastníci byli na začátku studie náhodně rozděleni do skupin, které dostávaly 50 ml FMT prostřednictvím klystýru od anonymních dárců nebo placebo 50 ml vodním klystýrem jednou týdně po dobu 6 týdnů. Pacienti, lékaři a vyšetřovatelé byli vůči skupinám zaslepeni. Primárním výsledkem byla remise UC definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 s endoskopickým Mayo skóre 0 v týdnu 7. Pacienti poskytli vzorky stolice na začátku studie a během každého týdne FMT pro analýzu

mikrobioty. Studii podstoupilo 70 pacientů. Devět pacientů, kteří dostávali FMT a 2, kteří dostávali placebo, byli v remisi po 7 týdnech. Mezi skupinami nebyl žádný významný rozdíl v nežádoucích účincích. Sedm z 9 pacientů v remisi po FMT dostalo fekální materiál od jediného dárce. Tři ze 4 pacientů s UC \leq 1 rok vstoupili do remise ve srovnání s 6 z 34 pacientů s UC $>$ 1 rok. Stolice od pacientů dostávajících FMT měla větší mikrobiální diverzitu ve srovnání s výchozí hodnotou než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (Moayyedi *et al.*, 2015).

2.1.2.3 Crohnova choroba

Crohnova choroba je chronické, nevléčitelné onemocnění trávicího traktu, které postihuje stále více lidí. Přesná příčina CD není známá, ale předpokládá se, že je důsledkem komplexní interakce mezi genetickou predispozicí, faktory prostředí a dysbiózou střevní mikrobioty. U pacientů s CD dochází k narušení střevní bariéry, která umožňuje průnik bakteriálních antigenů do sliznice. To spouští prozánětlivou kaskádu, ve které reagují imunitní buňky na mikrobiální antigeny a uvolňují prozánětlivé cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), interleukinový faktor 17A (IL-17AF) a interleukin 12 (IL-12). Tyto cytokiny vedou k zánětu a poškození střevní sliznice, což se projevuje průjmem, bolestí břicha, únavou a horečkou. Současná léčba CD se zaměřuje na potlačení imunitní reakce a zmírnění zánětu. Používají se kortikosteroidy, aminosalicyláty a imunosupresiva, které dokáží navodit remisi a zlepšit kvalitu života pacientů. Nicméně tato léčba neřeší základní příčinu CD, tedy dysbiózu střevní mikrobioty (Sarrabayrouse *et al.*, 2020).

Vlivem FMT u pacientů s CD byla provedena studie, do které bylo zahrnuto 9 pacientů ve věku $16,2 \pm 2,9$ let. U 7 pacientů byla dárkyní stolice matka a u zbylých dvou otec. V době transplantace 4 pacienti užívali methotrexát, 1 azathioprin, 1 merkaptopurin, 3 mesalamin a 1 pacient nebyl na žádné medikaci. Dva týdny po FMT dosáhlo 7 z 9 pacientů klinické remise dle skóre pediatrického indexu aktivity Crohnovy choroby (PCDAI). V 6. a 12. týdnu bylo stále v remisi 5 z 9 pacientů, kteří nedostávali další terapii. Průměrné skóre PCDAI se 2 týdny po FMT snížilo z $19,7 \pm 7,2$ na $6,4 \pm 6,6$ a 6 týdnů po FMT na $8,6 \pm 4,9$. U všech pacientů došlo ke zlepšení/normalizaci CRP při sledování ve 2. týdnu. Většina nežádoucích účinků byla mírná, s výjimkou jednoho pacienta se středně silnou bolestí břicha. Mezi další nežádoucí účinky patřily bolesti břicha, nadýmání, průjem, plynatost, ucpaný nos, rinorea a bolest v krku. Fekální mikrobiální transplantace se ukázala jako bezpečná a účinná u pacientů s Crohnovou chorobou, s 56% mírou remise v 12. týdnu u pacientů, kteří nedostávali další terapii (Suskind *et al.*, 2015).

2.1.2.4 Pouchitida

Idiopatický zánět ileálního pooperačního pouzdra (IPIP) je zánětlivé onemocnění postihující vak z kliček tenkého střeva u pacientů po chirurgickém odstranění tlustého střeva. Etiologie IPIP není zcela objasněna, ale předpokládá se, že důležitou roli hraje dysbióza střevní mikrobioty. Léčba IPIP zahrnuje konzervativní antibiotickou léčbu. V posledních letech se objevily studie sledující terapeutický potenciál FMT u pacientů s IPIP. Účinnost FMT se zdá být závislá na způsobu podání transplantátu. Podání FMT nasojejunální sondou do tenkého střeva vedlo v klinických studiích k remisi u 80 % pacientů. Naopak zavedení dvou infuzí FMT do ileálního pooperačního pouzdra endoskopicky dosáhlo pouze 5% míry klinické odpovědi. Kombinace klyzmatu (dolní cesta) a následného dvoutýdenního podávání enterosolventních kapslí (horní cesta) byla předčasně ukončena kvůli nízké míře odpovědi pacientů. Nejefektivnějším způsobem podání FMT se zdá být nasojejunální sonda (Haifer *et al.*, 2020).

Studie autorů Fang *et al.* (2016) proběhla u 39letého muže s chronickou ulcerózní kolitidou a artritidou, u kterého se po totální kolektomii v roce 2011 rozvinula chronická antibiotická refrakterní pouchitida (CARP). Standardní léčba antibiotiky nepomohla. Po FMT došlo do 3 měsíců k ústupu symptomů, frekvence stolice se snížila z 20ti na 5krát denně, zmizelo krvácení z konečníku a klinické skóre modifikovaného indexu aktivity onemocnění pouchitidy (mPDAI) se snížilo z 6 na 0. Došlo také ke zlepšení skóre zánětlivé onemocnění střev (SIBDQ) a Clevelandské globální kvality života (CGQL) z 30 na 52 a z 0,47 na 0,75. U zdravého člověka by se skóre mělo pohybovat v rozmezí 70–100 bodů. Tato kazuistika ukazuje, že FMT dokáže zmírnit nežádoucí příznaky pro pacienty s CARP, kteří nereagují na standardní léčbu (Fang *et al.*, 2016).

Pilotní studie Kousgaard *et al.* (2020) zahrnovala 9 pacientů s chronickou pouchitidou, FMT jim byla podávána formou klystýru po dobu 14 dní od 5 dárců stolice. Stav pacientů byl hodnocen pomocí indexu aktivity pouchitidy (PDAI) a změny ve střevní mikrobiotě byly analyzovány ve vzorcích stolice. Výsledek byl takový, že 4 z 9 pacientů dosáhli klinické remise po 30 dnech a 3 pacienti zůstali v remisi po 6 měsících. Klinické příznaky pouchitidy se po FMT zlepšily, ale celkové skóre PDAI se mezi zařazením do studie a 30. dnem nezměnilo. FMT vedla k významným změnám v mikrobiotě a ke zvýšení mikrobiální diverzity u 6 pacientů, s podobností k mikrobiotě dárců (Kousgaard *et al.*, 2020).

2.1.3 Funkční poruchy střev

2.1.3.1 Syndrom dráždivého tračníku

Syndrom dráždivého tračníku (IBS) je funkční porucha trávicího traktu charakterizovaná bolestí břicha a změnou frekvence nebo formy stolice. IBS je běžné onemocnění s prevalencí okolo 5 %, nejčastěji se vyskytuje u mladých dospělých ve věku 18–34 let. Příčina výskytu IBS není zcela jednoznačná, pravděpodobně se jedná o multifaktoriální onemocnění. Mezi faktory patří viscerální hypersenzitivita což znamená zvýšená citlivost trávicího traktu na distenzi. Velkou roli může hrát také stres, při kterém dochází ke změnám autoimunitního nervového systému. IBS se může rozvinout po prodělané gastroenteritidě či při změně střevní mikrobioty. Ke klinickým příznakům zahrnujeme bolest břicha, změnu frekvence stolice, průjem, zácpu či střídání obojího. Rozdělujeme čtyři druhy IBS. První je IBS–D (průjem), IBS–C (zácpa), IBS–M (střídání průjmů a zácpy), IBS–U (neklasifikovaný). Léčba je komplexní a zaměřuje se na zmírnění symptomů, jedná se především o úpravu stravování a vyhýbaní se spouštěčům symptomu. Může se rovněž upřednostnit i léčba léky včetně antipasmodik či antidepressiv (Farmer, 2024).

Do studie Johnsen *et al.* (2018) bylo zařazeno 90 pacientů s IBS ve věku 18–75 let, kteří splňovali kritéria a jejichž symptomy byly hodnoceny jako středně těžké až těžké podle skórovacího systému pro hodnocení závažnosti syndromu dráždivého střeva (IBS-SSS) (skóre ≥ 175). Celkové skóre se vypočítá sečtením skóre za všechny otázky týkající se stavu pacienta jako je například „Jak silná je vaše bolest břicha“. Skóre 0–175 naznačuje mírnou IBS, skóre 176–299 naznačuje středně závažnou IBS a skóre 300–450 naznačuje závažnou IBS. Pacienti byli náhodně přiřazeni do aktivní FMT skupiny nebo do placebo FMT skupiny. Cílovým parametrem bylo zmírnění symptomů o více než 75 bodů hodnocených pomocí IBS-SSS 3 měsíce po FMT. Po 3 měsících dosáhlo zmírnění symptomů o více než 75 bodů 36 (65 %) pacientů v aktivní FMT skupině ve srovnání s 12 (43 %) pacienty v placebo FMT skupině. FMT byla obecně dobře snášena. V aktivní FMT skupině byl pozorován jeden případ přechodné nevolnosti u tří pacientů, jeden v aktivní FMT skupině a dva v placebo FMT skupině, se vyskytly intermitentní bolesti břicha, které samovolně vymizely. Žádné závažné nežádoucí účinky nebyly FMT připsány. Tato studie naznačuje, že FMT může být účinnou a bezpečnou léčbou pro pacienty s IBS s průjmem nebo s průjmem a zácpou (Johnsen *et al.*, 2018).

Studie autorů Kenyon *et al.* (2019) hodnotila účinnost FMT u pacientů s chronickým únavovým syndromem (ME/CFS) a syndromem dráždivého tračníku. Do studie bylo zařazeno 42 pacientů s ME/CFS a IBS. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. V první skupině pacienti obdrželi 10 FMT vzorků, každý od jiného dárce. Vzorky byly zpracovány za anaerobních podmínek a aplikovány pomocí pediatrického rektálního katetru. Druhá skupina byla léčena standardním perorálním přístupem, včetně nutričních prostředků jako jsou například vitamíny a minerály, probiotika a úprava životosprávy. Účinnost léčby byla hodnocena na základě procentuálního zlepšení symptomů před a po léčbě. U skupiny s FMT bylo zlepšení symptomů na hodnotách 75 % na rozdíl od druhé skupiny kde došlo ke zlepšení pouze u 25 %. Tato studie naznačuje, že FMT může být účinnou léčbou pro pacienty s ME/CFS a IBS (Kenyon *et al.*, 2019).

2.2 Léčba negastrointestinálních onemocnění

2.2.1 Lupus

Systémový lupus *erythematoses* (SLE) je autoimunitní onemocnění s mnoha různými projevy. Imunitní nerovnováha je hlavním rysem SLE a zahrnuje abnormální diferenciaci a aktivaci T buněk a nadměrnou produkci autoprotiátok B buňkami. K léčbě SLE se běžně používají glukokortikoidy a imunosupresiva, ale jejich účinnost je omezená a mohou mít nežádoucí účinky. Proto se hledají nové biologické léčebné postupy jako je například FMT. FMT může obnovit střevní mikrobiotu a zmírnit příznaky SLE (Zhang *et al.*, 2023).

Ve studii Zhang *et al.* (2023) se lékaři zabývali účinností FMT u pacientů se SLE. Zahrnuli 14 pacientů se SLE, z nichž 8 reagovalo na FMT a 6 nereagovalo. Vědci analyzovali DNA z periferní krve a sérum pacientů. Zjistili, že hladina S-adenosylmethioninu (SAM) se po FMT u reagujících pacientů zvýšila. Dále se u reagujících pacientů zvýšila metylace DNA v celém genomu, v oblastech promotoru genů interleukinu-17 gamma (IFN- γ), interferonu-indukovatelného proteinem s helikázovou oblastí 1 (IFIH1), endosomálního mikroglobulinu implikujícímu protein 8 (EMC8) a ripartitní motiv obsahující 58 (TRIM58). U pacientů, kteří na FMT nereagovali se metylace IFIH1 nezměnila, naznačuje to, že FMT nedokázala dostatečně upravit imunitní reakci pacienta na virové infekce. To by mohlo být způsobeno nedostatečnou změnou složení mikrobioty střev, která je zodpovědná za modulaci imunitní funkce. Vědci dále provedli multiomickou analýzu, která zahrnovala data o mikrobiotě, metabolitech a metylaci DNA. Analýza ukázala vztah mezi mikrobiotou, metabolitem a metylací po FMT. Nakonec bylo zjištěno, že kyselina hexanová, mastná kyselina, může upregulovat globální metylaci mononukleárních buněk periferní krve u pacientů s SLE. Tato studie ukazuje, že FMT u pacientů se SLE vede ke změnám v metylaci DNA a může obnovit abnormální hypometylacii. Tyto změny mohou být zodpovědné za zlepšení symptomů SLE po FMT (Zhang *et al.*, 2023).

2.2.2 Neurologické onemocnění

2.2.2.1 Parkinsonova nemoc

Parkinsonova choroba (PN) je progresivní, chronické a neurodegenerativní onemocnění, které se vyznačuje motorickými symptomy, jako je třes, ztuhlost a hypokineze. Kromě motorických symptomů se u pacientů s PN často vyskytují i gastrointestinální potíže, zvláště zácpa, která se může objevit i před motorickými symptomy. Etiologie PN není plně objasněna, ale předpokládá se, že je důsledkem kombinace genetických faktorů a vlivů prostředí. V posledních letech se stále více pozornosti věnuje roli střevní mikrobioty v patogenezi PN. Výzkumy ukazují, že střevní mikrobiota hraje důležitou roli v motorických deficitech, aktivaci mikroglií a patologii α -synukleinu, které jsou klíčové pro vývoj PD (Xue *et al.*, 2020).

U 71letého pacienta se před 7 lety objevil klidový třes a bradykineze, která nejprve postihovala horní končetiny a následně se rozšířila do dolních končetin. Kromě výše uvedených příznaků pacient trpěl více jak 3 roky zácpou (vyprázdnění vyžadující více než 30 min). Pacient v roce 2017 podstoupil FMT prostřednictvím 200 ml fekální suspenze podané přes TET zkumavky. Tento postup byl opakován 3x jednou denně. Během pozorování pacienta v době 3 měsíců od provedení FMT bylo pozorováno snížení třesu a zkrácení doby vyprazdňování z 30 min na 5 min. Po odebrání vzorku stolice od pacienta bylo zjištěno, že struktura mikrobioty byla podobná struktuře dárce už po 1. týdnu FMT. I přes to, že se jednalo o první pokus o léčbu PN pomocí FMT, došlo u pacienta k výraznému zmírnění zácpy a třesu (Huang *et al.*, 2019).

Ve studii, která proběhla v období od září 2017 do března 2019 bylo vybráno 15 vhodných pacientů s PN kteří podstoupili FMT. Celkem bylo 11 mužů a 4 ženy, jejichž věk byl cca 61 let. Z těchto 15 pacientů dostalo 10 FMT prostřednictvím kolonoskopie a zbylých 5 podstoupilo FMT prostřednictvím nosní jejunální sondy. Pacienti chodili na kontrolu po 1 a 3 měsících. V této studii byla sledována účinnost FMT na zlepšení motorických schopností, kvality spánku, dále také na úpadek depresí a úzkostí. Po třech měsících výzkumu bylo zjištěno, že podání FMT prostřednictvím kolonoskopie bylo účinnější než nosní sondou. U pacientů, kteří podstoupili kolonoskopii došlo ke zlepšení motorických schopností, snížení deprese a úzkosti. U dvou pacientů došlo k uspokojujícím výsledkům, které přetrvávaly až 24 měsíců. U všech 5 pacientů, kteří podstoupili FMT nosní sondou, byly zaznamenány mírné nežádoucí účinky jako je průjem, bolest břicha a plynatost. Všechny tyto nežádoucí účinky po několika dnech odezněly. Na rozdíl od kolonoskopie zde nedošlo ke zlepšení motorických schopností pacientů. V této studii bylo prokázáno že podání FMT prostřednictvím kolonoskopie u pacientů s PN

významně snížilo úzkosti, depresi a kvalitu spánku, přičemž nevznikli žádné nebezpečné nežádoucí účinky (Xue *et al.*, 2020).

Ve studii, která proběhla v prosinci 2017 do listopadu 2019 bylo zařazeno 6 pacientů s lehkou nebo střední diagnostikou PN. Po dobu 6 měsíců byli pacienti léčeni FMT prostřednictvím kolonoskopie. Pacienti byli ve věkovém rozmezí 47–73 let s mediánem trvání PN pěti let. Tři pacienti byli navíc léčeni se zácpou. Po 6 měsících bylo viditelné značné zlepšení jak v motorických, tak nemotorických symptomů PN a zlepšení symptomů zácpy. Postup FMT byl bezpečný, pouze u jednoho pacienta došlo k nežádoucím účinkům, které po několika dnech odezněly samy (Segal *et al.*, 2021).

2.2.3 Metabolické onemocnění

2.2.3.1 Obezita

Obezita je chronické onemocnění a celosvětový problém ohrožující zdraví. Je spojována s řadou metabolických poruch, inzulínovou rezistencí, hypertenzí a dyslipidemií. Tyto komplikace vedou k závažným onemocněním jako je například diabetes 2. typu, kardiovaskulární choroby, nealkoholické ztučnění jater a zkrácení délky doby života. Základem pro úspěšnou léčbu je změna životního stylu, zahrnující zdravou stravu a pravidelnou fyzickou aktivitu. Problematika obezity je komplexní a zahrnuje i další aspekty jako jsou například psychologické faktory spojované s depresemi, úzkostí či poruchami příjmu potravy. Dále hrají roli socioekonomické faktory což vede k obezitě z důvodu dostupnosti nezdravé stravy a omezeným možnostem pohybové aktivity. Genetické faktory neboli genetické predispozice hrají taktéž roli v rozvoji obezity, ale nejsou rozhodující (Zecheng *et al.*, 2023).

V posledních letech se ukázalo, že obezita je spojena se změnami ve střevní mikrobiotě, což naznačuje, že zacílení mikrobioty prostřednictvím FMT je možností léčby. Mikrobiota formuje imunitu hostitele a činí nestravitelnou vlákninu stravitelnou a tím stimuluje příjem energie. Trávením těchto živin mikrobiota stimuluje produkci důležitých metabolitů, jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem, zároveň zvyšuje uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 a moduluje dráhy žlučových kyselin, což usnadňuje trávení tuků a olejů (Fuhri Snethlage *et al.*, 2021).

Střevní mikrobiota může přispívat k obezitě prostřednictvím anorexigenního střevního hormonu glukagonu podobného peptidu 1 (GLP1) a žlučových kyselin, které ovlivňují metabolismus lipidů. Pro tuto studii bylo vybráno 22 obézních pacientů bez diagnózy diabetu, nealkoholické steatohepatitidy nebo metabolického syndromu. Účastníci byli rozděleni náhodně do dvou skupin. První skupina 11 pacientů dostávala FMT v kapslích a druhá skupina dostávala

stejný počet kapslí s placebem. Pacienti byli sledováni až do 26. týdne od prvního podání kapsle do těla z důvodu bezpečnosti. Vzorok stolice a séra se pacientům odebíraly na počátku studie a v týdnech 1, 4, 6, 8 a 12 po podání první dávky FMT nebo placebo. Vzorok stolice a séra byly analyzovány pomocí kapalinové chromatografie nebo hmotnostní spektrofotometrií. Na konci studie nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v nežádoucích účincích mezi pacienty, kteří dostávali FMT kapsle a mezi těmi, kteří dostávali placebo kapsle. U pacientů, kteří dostávali kapsle s FMT, došlo k trvalému poklesu hladin kyseliny taurocholové ve stolici. Hodnoty žlučových kyselin se začaly podobat profilům dárce. V ani jedné skupině nebyly zaznamenány žádné změny BMI ve 12. týdnu. Výsledkem studie bylo, že kapsle FMT od štíhlého dárce jsou bezpečné ale nesnižují BMI u obézních metabolicky nekompromitovaných pacientů. Kapsle FMT byly dobře tolerovány a vedly k trvalým změnám ve střevní mikrobiotě a profilech žlučových kyselin, které byly podobné těm u štíhlého dárce (Allegretti *et al.*, 2020).

2.2.3.2 Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) je chronické autoimunitní onemocnění, které se charakterizuje nedostatkem inzulínu, což způsobuje zvýšení glukózy v krvi. Za nedostatek inzulínu může destrukce β -buněk zprostředkované T-buňkami. Diagnóza diabetu je založena na stanovení koncentrace glukózy v krvi na lačno. Normální hodnoty glukózy se pohybují v rozmezí 3,6–5,6 mmol/l (DiMeglio *et al.*, 2018).

Pokud pacient při odběru krve na lačno má hodnoty glukózy nad 7,0 mmol/l, provádí se orální glukózový toleranční test (oGTT). Hodnotí se, do jaké míry je organismus schopen udržet glykémii v určitých mezích v daném časovém úseku po standardní dávce glukózy. Tři dny před provedením testu je strava u pacienta bez omezení sacharidů. Po nočním lačnění pacient ráno vypije 250–300 ml vodného roztoku obsahujícího 75 g glukózy během 5–10 min. Krev se pacientovi odebere po hodině od vypití roztoku a také po dvou hodinách. Pokud se po dvou hodinách hodnota glukózy pohybuje v rozmezí 8–11 mmol/l je pacient považován za diabetika a podrobuje se dalšímu vyšetření (Ito *et al.*, 2000).

U pacientů s T1DM byl pozorován pozměněný profil střevní mikrobioty s nízkým výskytem bakterií produkujících kyselinu máselnou. FMT se ukázala jako slibná terapeutická možnost pro zlepšení kontroly glykémie a zachování funkce β -buněk.

U 24letého muže byl před 1 rokem diagnostikován T1DM. Pacient měl špatnou hladinu glukózy na lačno po subkutánní injekci inzulínu. Od února roku 2021 opakovaně navštěvoval nemocnici kvůli symptomům diabetické ketoacidózy, jako jsou bolesti břicha, nevolnost a zvracení. Ani po standardní léčbě se tyto symptomy nezlepšovaly. V srpnu roku 2022 byl

pacient hospitalizován na endokrinologickém oddělení a následně převezen na gastroenterologické oddělení s těžkou malnutricí, jeho BMI bylo 11,8. Gastrointestinální symptomy, včetně zácpy, přetrvávaly i po standardní léčbě. Vzhledem k selhání konvenční terapie se lékaři rozhodli pro FMT. Fekální mikrobiální suspenze byla skladována při -80 °C a před aplikací se suspenze ohřála. Transplantace FMT proběhla dvakrát. Během léčby FMT nebyly zaznamenány žádné nežádoucí reakce. Po transplantaci FMT došlo k výraznému zlepšení gastrointestinálních symptomů pacienta, včetně nevolnosti, zvracení a zácpy. Hmotnost a BMI pacienta se zvýšily. Hladina glukózy nalačno se normalizovala a dávka inzulínu se snížila. Nutriční stav pacienta se taktéž zlepšil. Analýza střevní mikroflóry ukázala změny v hojnosti bakterií po FMT byl pozorován nárůst bakterií produkujících kyselinu máselnou, jako je například *Blautia* a *Ruminococcus*, a naopak bylo zaznamenáno snížení počtu bakterií *Bacteroides*, *Parabacteroides* a *Akkermansia muciniphila*. Změny v mikrobiotě po FMT naznačují, že tato metoda může ovlivnit metabolismus glukózy, trávení a psychiku. Nárůst bakterií produkujících kyselinu máselnou může vést ke zlepšení kontroly glykémie a funkce β -buněk (Xie *et al.*, 2022).

3 Úspěšnost léčby

3.1.1 Hodnocení dlouhodobých výsledků

Práce autorů Yau *et al.* (2024) zmiňuje registr FMT v Hong Kongu, který zahrnuje 123 pacientů sledovaných po dobu 30 měsíců. Cílem studie bylo zhodnotit dlouhodobou bezpečnost FMT v reálném klinickém prostředí. Výsledky ukázaly, že FMT po 12 měsících se ukázala jako bezpečná forma léčby s nízkým rizikem vzniku nových zdravotních stavů. U pacientů s recidivující CDI vedla FMT k významně vyšší míře přežití než antibiotická léčba. Nejčastějšími nežádoucími účinky FMT byly průjem a bolesti břicha. Autoři zdůrazňují, že se jedná o první a největší registr FMT v Asii a data byla získána v reálném klinickém prostředí s dlouhodobým sledováním pacientů. Výsledky studie tak podporují používání FMT v klinické praxi a poskytují ujištění pacientům, kteří uvažují o této léčbě (Yau *et al.*, 2024).

3.1.2 Zhodnocení vedlejších účinků a komplikací

Většina studií uvádí nízké riziko vedlejších účinků spojených s FMT. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou gastrointestinální poruchy, jako je průjem, zvracení, bolest břicha, zácpa a nadýmání. Vzácně se mohou vyskytnout závažnější vedlejší účinky, jako je infekce, sepse, alergické reakce a imunitní reakce. Kromě vedlejších účinků se mohou vyskytnout i komplikace spojené s FMT, jako jsou předčasný porod, potraty, vrozené vady. Riziko vedlejších účinků a komplikací při FMT lze snížit pečlivým výběrem pacientů, dodržováním správných postupů transplantace a pečlivým sledováním pacientů po transplantaci (Rapoport *et al.*, 2022).

Byla provedena systematická analýza literatury publikované mezi lednem 2000 a dubnem 2020, která se zabývala nežádoucími účinky FMT. Z 8 000 nalezených studií bylo po vyloučení duplicit vybráno 129 relevantních prací. Tyto studie zahrnovaly 4241 pacientů, kteří podstoupili celkem 5688 cyklů FMT. Jednalo se o 20 randomizovaných kontrolovaných studií, 29 prospektivních kohortních studií, 25 retrospektivních studií, 55 kazuistik. Doba sledování po FMT se pohybovala od 1 týdne do 68 měsíců. Zařazené publikace zastupovaly autory z 26 zemí s nejvíce zprávami z Asie (53 studií), Severní Ameriky (49 studií) a Evropy (26 studií). Nejčastější indikací pro FMT byla rekurentní nebo refrakterní *Clostridioides difficile*, následovala ulcerózní kolitida, Crohnova choroba a syndrom dráždivého tračníku. Nežádoucí účinky související s FMT se vyskytly u 19 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o průjem (10 %) a břišní diskomfort, bolest nebo křeče (7 %). Závažné nežádoucí příhody související s FMT, včetně infekcí a úmrtí, byly hlášeny u 1,4 % pacientů. Čtyři z pěti úmrtí souvisejících s FMT byla hlášena u pacientů, kteří dostávali FMT horní gastrointestinální cestou. FMT se zdá být

vysoce bezpečnou procedurou, avšak jeho metodika by měla být dále vylepšována, aby se snížily jak nežádoucí účinky spojené s podáním, tak i nežádoucí účinky související s mikrobiotou (Marcella *et al.*, 2021).

3.2 Budoucnost využití fekální mikrobiální transplantace

Fekální mikrobiální transplantace se v posledních letech stává stále stabilnějším terapeutickým přínosem pro léčbu gastrointestinálních poruch, jako je rekurentní *C. difficile* infekce a ulcerózní kolitida. Vzhledem k rostoucímu pochopení úzké souvislosti mezi střevní mikrobiotou a celkovým zdravím se FMT hodnotí i v kontextu široké škály dalších indikací, které přesahují oblasti gastrointestinálního traktu. FMT se ukazuje jako prospěšná při léčbě symptomů autismu, Parkinsonovy choroby a Alzheimerovy choroby. Předpokládá se, že modulací střevní mikrobioty lze ovlivnit produkci transmiterů a zánětlivých procesů v mozku (Tan *et al.*, 2021).

Další výzkum v oblasti FMT se zaměřuje na metabolické poruchy, kde FMT prokázala slibné výsledky při snížení inzulínové rezistence a také ke zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu. Závěry ukazují, že z FMT mají benefit osoby s obezitou a dalšími metabolickými poruchami (Zecheng *et al.*, 2023).

U autoimunitních onemocnění se FMT používá jako potenciální léčba Crohnovy choroby, roztroušené sklerózy a lupusu. Fekální mikrobiální transplantace se jeví jako slibná terapeutická strategie pro nápravu dysbiózy střevní mikrobioty, která je spojována s rozvojem autoimunitních poruch (Wang *et al.*, 2023). FMT je dále potencionální léčbou pro úzkostné poruchy, deprese a obsedantně-kompulzivní poruchu (Koppenol *et al.*, 2022).

3.2.1 Vývoj nových metod a technik aplikace

Dr. Vincent Thomas představil inovativní přístup k monitorování mikrobioty, který by mohl zásadním způsobem ovlivnit personalizovanou medicínu. Dr. Thomas a jeho tým pracují na zdokonalení průtokové cytometrie, která umožňuje rychlé a komplexní profilování mikrobioty. Tato metoda umožňuje analýzu bohatosti a rozmanitosti bakterií, životaschopnosti, poměru gram pozitivních a gram negativních bakterií, a dokonce i identifikaci specifických druhů. Výzkum naznačuje, že složení mikrobioty hraje klíčovou roli v reakci na imunoterapii. Sledování mikrobioty během léčby může pomoci s výběrem dárců, optimalizovat terapii a monitorovat výsledky. Průtoková cytometrie má potenciál stát se cenným nástrojem pro stratifikaci pacientů a longitudinální monitorování v personalizované medicíně. Tato technologie by mohla otevřít cestu k účinnějším léčebným postupům a zlepšit výsledky pacientů. (Servetas *et al.*, 2022).

3.2.1.1 Personalizované protokoly

Klíčem k personalizované FMT je hluboké pochopení individuálního mikrobiomu pacienta. Vědci analyzují složení střevních bakterií pacienta pomocí metod jako je sekvenování DNA a funkční metagenomika. Tyto analýzy jim umožňují identifikovat specifické bakterie, které jsou pro zdraví pacienta důležité. Na základě analýzy mikrobiomu pacienta vybírají vědci vhodné dárce stolice s bakteriálním složením, které doplňuje a podporuje zdravý mikrobiom pacienta. Výhody metody jsou zvýšení účinnosti a trvalejší zlepšení stavu pacienta. Personalizace FMT snižuje riziko nežádoucích účinků. S hlubším pochopením mikrobiomu a s rozvojem sofistikovaných protokolů má FMT potenciál transformovat medicínu a zlepšit zdraví pacientů. Standardizace personalizovaných protokolů je cílem moderní medicíny (Zheng *et al.*, 2022).

3.2.1.2 Využití modifikovaných mikrobioty

Tradiční FMT zahrnuje transplantaci fekálního materiálu od zdravého dárce pacientovi, čímž se obnovuje zdravá střevní mikrobiota. Vědci však nyní vyvíjejí možnosti modifikace dárcovského vzorku stolice před jeho podáním, aby se dosáhlo personalizovanější a účinnější léčby. Existuje několik způsobů, jak lze modifikovat mikrobiotu pro FMT. Prvním způsobem, jak lze modifikovat mikrobiotu je její obohacení o specifické bakteriální kmeny. Analýza mikrobioty pacienta může identifikovat bakterie, které mu chybí nebo které jsou u něj v nízké koncentraci. Dárcovský vzorek stolice lze obohatit o tyto prospěšné bakterie kultivací v laboratoři nebo přidáním bakteriálních suspenzí. Cílem je vytvořit mikrobiotu, která je pro

pacienta optimální a může mu pomoci k uzdravení nebo ke zmírnění příznaků onemocnění. Druhým způsobem, jak modifikovat mikrobiotu je odstranění škodlivých bakterií. Dárcovský vzorek stolice může obsahovat i patogenní bakterie nebo bakterie, které by mohly být pro pacienta škodlivé. Tyto bakterie jako je například *C. difficile* nebo *Escherichia coli* lze odstranit pomocí antibiotik nebo jinými metodami. Cílem je vytvořit mikrobiotu, která je bezpečná a minimalizuje riziko nežádoucích účinků. Mezi výhody modifikované mikrobioty patří zvýšená účinnost při léčbě specifických onemocnění, protože jsou vybrány a upraveny tak, aby odpovídaly individuálním potřebám pacienta. Další výhodou je snížené riziko nežádoucích účinků. Odstraněním škodlivých bakterií z dárcovského vzorku stolice se snižuje riziko nežádoucích účinků FMT. Využití modifikovaných mikrobiot pro je FMT slibným přístupem k léčbě široké škály onemocnění (Panchal *et al.*, 2018).

3.3 Evropská centra pro fekální mikrobiální transplantaci

Centra FMT v Evropě fungují s vysokými bezpečnostními standardy a dodržují mezinárodní konsensuální směrnice i formální nebo neformální předpisy zdravotnických úřadů. Existují ale velké rozdíly ve screeningu dárců, výrobě a dodávání FMT mezi evropskými centry. Centralizovaná centra FMT by mohla zlepšit bezpečnost a dostupnost FMT. Pro rozšíření FMT v Evropě je stěžejní sdílení definic a porovnávání výsledků center zabývajících se FMT. Tyto výsledky by mohly indikovat úroveň rozvoje centra FMT, podporovat opatření kvality pro audit, usnadňovat zlepšování a pomáhat při identifikaci překážek šíření. Regulace FMT se v Evropě liší a značně ovlivňuje národní chování a přístup k FMT. Společný evropský legislativní rámec pro FMT je nezbytný a může zahrnovat kritéria pro uplatňování standardů pro tkáň a buňky a potenciálně také legislativu o léčivech. Použití FMT se pravděpodobně zavede jako standardní léčba pro rCDI a další indikace. Centra FMT však musí být flexibilní a přizpůsobivá, aby se vypořádala s neočekávanými událostmi, jako je pandemie COVID-19, která donutila centra FMT dočasně ukončit činnost a zavést další opatření pro screening dárců (Baunwall *et al.*, 2021).

Studie z roku 2021 zahrnovala 31 center FMT z 17 evropských zemí. Cílem studie byl průzkum klinického využití FMT. Bylo provedeno 1874 FMT výkonů, z nichž více než polovina pro léčbu rCDI. Autoři uvádí, že hlášený počet FMT pro rCDI pokrývá pouze 10 % ročních případů. Centralizovaná centra FMT by mohla zlepšit bezpečnost a dostupnost. Kapsle FMT jsou slibnou alternativou k tradičním způsobům podávání FMT (Wortelboer and Herrema, 2021).

Závěr

Fekální mikrobiální transplantace se v posledních letech jeví jako slibná terapeutická metoda pro léčbu široké škály onemocnění, s důrazem na poruchy gastrointestinálního traktu.

Z dostupných studií vyplývá, že fekální mikrobiální transplantace může být účinná při léčbě rekurentní infekce *Clostridioides difficile*, s mírou vyléčení až 90 %. Fekální mikrobiální transplantace se také ukazuje jako slibná léčba pro ulcerózní kolitidu, Crohnovu chorobu, metabolický syndrom, obezitu a neurologická onemocnění, jako je Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba.

Mechanismy účinku fekální mikrobiální transplantace nejsou plně objasněny, ale pravděpodobně zahrnují modulaci střevní mikrobioty, imunitní reakce a zánětlivé procesy.

Fekální mikrobiální transplantace je stále experimentální léčba a je nutné provést další výzkum, aby se plně objasnily její dlouhodobé účinky a bezpečnost. Mezi slibné trendy patří vývoj personalizovaných protokolů s využitím modifikovaných mikrobiot, zavádění kapslových forem fekální mikrobiální transplantace a standardizace postupů v Evropě.

Fekální mikrobiální transplantace má potenciál stát se revolučním léčebným způsobem pro širokou škálu onemocnění a zlepšit zdraví pacientů po celém světě.

Citace

ALLEGRETTI, J. R., KASSAM, Z., MULLISH, B. H., CHIANG, A., CARELAS, M., HURTADO, J., MARCHESI, J. R., MCDONALD, J. A. K., PECHLIVANIS, A., BARKER, G. F., BLANCO, J. M., WONG, W. F., GARCIA-PEREZ, I., GERARDIN, Y., SILVERSTEIN, M., KENNEDY, K., THOMPSON, CH. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2020, 18(4), 855-863. [cit. 2024-06-18]. ISSN 15423565. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.006>.

ARONIADIS, O. C., BRANDT, L. J. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2014,10(4), 230–237. [cit. 2024-04-04]. ISSN 1554-7914. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073534/>

BAUNWALL, S. M. D., TERVEER, E. M., DAHLERUP, J. F., ERIKSTRUP, CH., ARKKILA, P., VEHRESCHILD, M., IANIRO, G., GASBARRINI, A., SOKOL, H., KUMP, P., SATOKARI, R., LOOZE, D., VERMEIRE, S., NAKOV, R., BREZINA, J., HELMS, M., KJELDSSEN, J., KOUSGAARD, S. J., TRANG-POISSON, C., SCANZI, J., LINK, A., STALLMACH, A., KUPCINSKAS, J., JOHNSEN, P. H., GARBORG, K., RODRÍGUEZ, E. S., SERRANDER, L., BRUMMER, R. J., GALPÉRINE, K. T., GOLDENBERG, S. D., MULLISH, B. H., WILLIAM, H. R. T., IQBAL, T. H., PONSIOEN, C., KUIJPER, J., CAMMAROTA, G., KELLER, J. J., HVAS, CH. L. The use of faecal microbiota transplantation (FMT) in Europe. *The Lancet Regional Health – Europe* [online]. 2021, 9, 100181 [cit. 2024-06-18]. ISSN 26667762. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100181>.

BELIZÁRIO, J. E. a NAPOLITANO, M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2015, 6, 1050. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>.

BÉNARD, M. V., DE BRUIJN, C.M. A., FENNEMAN, A. C., WORTELBOER, K., ZEEVENHOVEN, J. Challenges and costs of donor screening for fecal microbiota transplantations. *Plos one* [online]. 2022, 17(10), e0276323. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276323>.

BRANDT, L. J., ARONIADIS, O. C., An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2013. 78(2), 240-249. [cit. 2024-06-18]. ISSN 00165107. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.03.1329>.

BUCCIGROSSI, V., NICASTRO, E., GUARINO, A., Functions of intestinal microflora in children. *Current Opinion in Gastroenterology* [online]. 2013, 29(1), 31-38. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0267-1379. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32835a3500>.

CACHO, N. T., LAWRENCE, R. M. Innate Immunity and Breast Milk. *Frontiers in Immunology* [online]. 2017, 8, 584. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00584>.

CONG, J., ZHANG, X. How human microbiome talks to health and disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. [online]. 2018, 37(9). 1595-1601. [cit. 2024-06-18] ISSN 0934-9723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3263-1>.

COSTELLO, S. P., HUGHES, P. A., WATERS, O., BRYANT, R.V., VINCENT, A. D. Effect of Sunscreen application under maximal use conditions on plasma concentration of sunscreen active ingredients: A randomized clinical trial. *JAMA* [online]. 2019, 321(2). 2082-2091 [cit. 2024-06-18]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20046>.

CRAVEN, L. J., PARVATHY, N. S., TAT-KO, J., BURTON, J. P., SILVERMAN, M. S., Extended screening costs associated with selecting donors for fecal microbiota transplantation for treatment of metabolic syndrome-associated diseases. *Open Forum infectious Diseases* [online]. 2017, 4(4), ofx243. [cit. 2024-06-18]. ISSN 2328-8957. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx243>.

CZEPIEL, J., DRÓZDŹ, M. PITUCH, H., KUIJPER, E. J., PERUCKI, W., MIELIMONKA, A., GOLDMAN, S., WULTANSKA, D., GARLICKI, A., BIESIADA, G. *Clostridium difficile* infection: review, *Springer link* [online]. 2019, 38(7), 1211-1221. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0934-9723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>.

DE GROOT, P. F., FRISSEN, M. N., DE CLERCQ, N. C., NIEUWDORP, M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* [online]. 2017, 8(3), 253-267. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>.

DERRIEN, M., ALVAREZ, A., DE VOS, W. M. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology* [online]. 2019, 27(12), 997-1010. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0966842X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>.

DIMEGLIO, L. A, EVANS-MOLINA, C., ORAM, R. A. Type 1 diabetes. *The Lancet* [online]. 2018, 391(10138), 2449-2462. [cit. 2024-06-18]. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5).

DING, X., YANG, X., WANG, H. Methodology, efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in treating inflammatory bowel disease. *Medicine in Microecology* [online]. 2020, 6, 100028. [cit. 2024-06-18] ISSN 25900978. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100028>.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G., DE JESUS-LABOY, K. M., SHEN, N., COX, L. M, AMIR, A., GONZALEZ, A., BOKULICH, N. A., SONG, S. J., HOASHI, M., RIVERA-VINAS, J., MENDEZ, K., KNIGHT, R., CLEMENTE, J. C. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine* [online]. 2016, 22(3), 250-253. [cit. 2024-06-18] ISSN 1078-8956. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nm.4039>.

EVRENSEL, A., CEYLAN, M. E. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* [online]. 2016, 14(3), 231-237. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1738-1088. Dostupné z: <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.3.231>.

FANG, S., KRAFT, C. S., DHERE, T., SRINIVASAN, J., BEGLEY, B., WEINSTEIN, D., SHAFFER, V. O. Successful treatment of chronic pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *International Journal of Colorectal Disease* [online]. 2016, 31(5), 1093-1094. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0179-1958. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2428-y>.

FARMER, A. D., Irritable bowel syndrome. *Medicine* [online]. 2024, 52(4), 207-210. [cit. 2024-06-18]. ISSN 13573039. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2024.01.010>.

SNETHLAGE, C. M. F., NIEUWDORP, M., HANSEN, N. M. J. Faecal microbiota transplantation in endocrine diseases and obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021, 35(3), 101483. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1521690X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101483>.

HAIFER, C., LEONG, R. W., PARAMSOTHY, S. The role of faecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2020, 55, 8-16. [cit. 2024-06-18]. ISSN 14714892. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.08.009>.

HUANG, H., XU, H., LUO, Q., HE, J., LI, M. Fecal microbiota transplantation to treat parkinson's disease with constipation. *Medicine* [online]. 2019, 98(26), e16163. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016163>.

ITO, CH., MAEDA, R., ISHIDA, S., HARADA, H., INOUE, N., SASAKI, H. Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. 2000, 49(2-3), 181-186. [cit. 2024-06-18]. ISSN 01688227. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(00\)00156-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(00)00156-X).

JAMAL, R., MESSAOUDENE, M., DE FIGUIEREDO, M., ROUTY, B. Future indications and clinical management for fecal microbiota transplantation (FMT) in immuno-oncology. *Seminars in Immunology* [online]. 2023, 67, 101754. [cit. 2024-06-18]. ISSN 10445323. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101754>.

JANDHYALA, S. M. Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*. 2015, 21(29), 8787-8797. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.

JOHNSEN, P. H., HILPÜSCH, F., CAVANAGH, J. P., LEIKANGER, I. S., KOLSTAD, C., VALLE, P. CH., GOLL, R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The lancet Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2018, 3(1), 17-24. [cit. 2024-06-18]. ISSN 24681253. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30338-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2).

KAO, D., ROACH, B., SILVA, M., BECK, P., RIOUX, K. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *JAMA* [online]. 2017, 318(20), 1985–1993. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17077>.

KENYON, J.N., COE, S., IZADI, H., A retrospective outcome study of 42 patients with Chronic Fatigue Syndrome, 30 of whom had Irritable Bowel Syndrome. Half were treated with oral approaches, and half were treated with Faecal Microbiome Transplantation [online]. *Human Microbiome Journal*. 2019, 13, 100061. [cit. 2024-06-18]. ISSN 24522317. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100061>.

KHORUTS, A., WEINGARDEN, A. R. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. *Immunology letters* [online]. 2014, 162(2), 77-81. [cit. 2024-06-18]. ISSN 01652478. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.07.016>.

KÖNIG, J., SIEBENHAAR, A., HÖGENAUER, C., ARKKILA, P., NIEUWDORP, M., NORÉN, T., PONSIOEN, C. Y., ROSIEN, U., ROSSEN, N. G., SATOKARI, R., STALLMACH, A., VOS, W., KELLER, J., BRUMMER, R. J. Consensus report: faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2017, 45(2), 222-239. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0269-2813. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/apt.13868>.

KOPPENOL, E., TERVEER, E. M., VENDRIK, K. E.W., VAN LINGEN, E., VERSPAGET, H.W., KELLER, J. J., KUIJPER, J., GILTAY, E. J. Fecal microbiota transplantation is associated with improved aspects of mental health of patients with recurrent *Clostridioides difficile* infections. *Journal of Affective Disorders Reports* [online]. 2022, 9, 100355. [cit. 2024-06-18]. ISSN 26669153. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100355>.

KORDUS, S. L., THOMAS, A. K., LACY, D. B. *Clostridioides difficile* toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. *Nature Reviews Microbiology* [online]. 2022, 20(5), 285-298. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1740-1526. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00660-2>.

KOUSGAARD, S. J.t, MICHAELSEN, T. Y., NIELSEN, H. L., KIRK, K. F., BRANDT, J., ALBERTSEN, M., THORLACIUS-USSING, O. Clinical results and microbiota changes after faecal microbiota transplantation for chronic pouchitis: a pilot study. Online. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. 2020, 55(4), 421-429. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0036-5521. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1748221>.

LUKEŠOVÁ, Š., Imunology, autoimmune diseases. *Medicina pro praxi* [online]. 2016, 13(4), 171-174. [cit. 2024-06-18]. ISSN 12148687. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/med.2016.037>.

MADA, P. K., ALAM, U.M. *Clostridioides difficile* Infection. In: *StatPearls* [online]. [Treasure Island \(FL\): StatPearls Publishing](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/), 2024 [cit. 2024-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>

MARCELLA, C., CUI, B., KELLY, C. R., IANIRO, G., CAMMAROTA, G. ZHANG, F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2021, 53(1), 33-42. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0269-2813. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/apt.16148>.

MATAMOROS, S., GRAS-LEGUEN, C., LE VACON, F., POTEL, G., DE LA COCHETIERE, M. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiology* [online]. 2013, 21(4), 167-173. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0966842X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>.

MERRICK, B., ALLEN, L., MASIRAH M ZAIN, N., FORBES, B., SHAWCROSS, D. L., GOLDENBERG, S. D. Regulation, risk and safety of faecal microbiota transplant. *Infection Prevention in Practice* [online]. 2020, 2(3), 100069. [cit. 2024-06-18]. ISSN 25900889. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100069>.

MOAYYEDI, P., SURETTE, M. G., KIM, P. T., LIBERTUCCI, J., WOLFE, M., ONISCHI, C., ARMSTRONG, D., MARSHALL, J. K., KASSAM, Z., REINISCH, W., LEE, CH. H. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* [online]. 2015, 149(1), 102-109. [cit. 2024-06-18]. ISSN 00165085. Dostupné z: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001>.

NEWBURG, D. S., WALKER, W A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatric Research* [online]. 2007, 61(1), 2-8. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0031-3998. Dostupné z: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18>.

NÚÑEZ F., P., QUERA, R., BAY, C., THOMSON, P. Fecal microbiota transplant, its usefulness beyond *Clostridioides difficile* in gastrointestinal diseases. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)* [online]. 2022, 45(3), 223-230. [cit. 2024-06-18]. ISSN 24443824. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2021.05.005>.

PANCHAL, P., BUDREE, S., SCHEELER, A., MEDINA, G., SENG, M., WONG, W. F., ELIOTT, R., MITCHELL, T., KASSAM, Z., ALLEGRETTI, J. R., ODMAN, M. Scaling safe access to fecal microbiota transplantation: past, present, and future. *Current Gastroenterology Reports* [online]. 2018, 20(4). [cit. 2024-06-18]. ISSN 1522-8037. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0619-8>.

PARAMSOTHY, S., BORODY, T. J., LIN, E., FINLAYSON, S., WALSH, A. J., DOUGLAS, S., BOGAERDE, J., LEONG, R. W. L., CONNOR, S., WATSON, N., MITCHELL, H. M., KAAKOUSH, N., KAMM, M. A. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflammatory Bowel Diseases* [online]. 2015, 21(7), 1600-1606. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1078-0998. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000405>.

PARIGI, T. L., VIEUJEAN, S., PARIDAENS, K., DALGAARD, K., PEYRIN-BIROULET, L., DANESE, S. Efficacy, safety, and concerns on microbiota modulation, antibiotics, probiotics, and fecal microbial transplant for inflammatory bowel disease and other gastrointestinal conditions: results from an international survey. *Microorganisms* [online]. 2023, 11(11), 2806. [cit. 2024-06-18]. ISSN 2076-2607. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112806>.

POLÍVKOVÁ, S., VOJTILOVA L., HUSA P., BENEŠ, J. Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy. *Infektologie* [online]. 2018. [cit. 2024-04-07]. Dostupné z: <https://infektologie.cz/DPFMT18.htm>

RAPOPORT, E. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology* [online]. 2022. 35,1-14 [cit. 2024-06-18]. ISSN 17927463. Dostupné z: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0695>.

REES, N. P., SHAHEEN, W., QUINCE, CH., TSELEPIS, C., HORNIBLOW, R. D., SHARMA, N., BEGGS, A. D., IQBAL, T. H., QURAIISHI, M. N. Systematic review of donor and recipient predictive biomarkers of response to faecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis. Online. *EBioMedicine* [online]. 2022, 81, 104088. [cit. 2024-06-18]. ISSN 23523964. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104088>.

RONAN, V., YEASIN, R., CLAUD, E. C. Childhood development and the microbiome—the intestinal microbiota in maintenance of health and development of disease during childhood development. *Gastroenterology* [online]. 2021, 160(2), 495-506. [cit. 2024-06-19]. ISSN 00165085. Dostupné z: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.065>.

SARRABAYROUSE, G., LANDOLFI, S., POZUELO, M., WILLAMIL, J., VARELA, E., CLARK, A., CAMPOS, D., HERRERA, C., SANTIAGO, A., MACHIELS, K., VERMEIRE, S., MARTÍ, M., ESPIN, E., MANICHANH, CH. Mucosal microbial load in Crohn's disease: A potential predictor of response to faecal microbiota transplantation. *EBioMedicine* [online]. 2020, 51, 102611. [cit. 2024-06-18]. ISSN 23523964. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.102611>.

SEGAL, A., ZLOTNIK, Y., MOYAL-ATIAS, K., ABUHASIRA, R., IFERGANE, G. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease a case series. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [online]. 2021, 207, 106791. [cit. 2024-06-18]. ISSN 03038467. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106791>.

SERVETAS, S. L., DASCHNER, P. J., GUYARD, C., THOMAS, V., AFFAGARD, H., SERGAKI, CH., SOKOL, H., WARGO, J. A., WU, G. D. SABOT, P. Evolution of FMT from early clinical to standardized treatments. *Biologicals*. [online]. 2022, 76, 31-35. [cit. 2024-06-18]. ISSN 10451056. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2022.01.004>.

STEBEL, R., VOJTILOVÁ, L., HUSA, P. Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy. *Vnitřní lékařství* [online]. 2020, 66(2), 24-28. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0042773X. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/vnl.2020.037>.

SUSKIND, D. L., BRITTNACHER, M. J., WAHBEH, G., SHAFFER, M. L., HAYDEN, H. S., QIN, X., SINGH, N., DAMMAN, CH. J., HAGER, K. R., NIELSON, H., MILLER, S. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015, 21(3), 556-563. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1078-0998. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000307>.

TAN, Q., ORSSO, C. E., DEEHAN, E. C., KUNG, J. Y., TUN, H. M., WINE, E., MADSEN, K. L., ZWAIGENBAUM, L., HAQQ, A. M. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Research* [online]. 2021, 14(9), 1820-1836. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1939-3792. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/aur.2560>.

TANAKA, M., NAKAYAMA, J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International* [online]. 2017, 66(4), 515-522. [cit. 2024-06-19]. ISSN 13238930. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>.

TANG, G., YIN, W., LIU, W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* [online]. 2017, 88(4), 322-329. [cit. 2024-06-18]. ISSN 07328893. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.007>.

VAN NOOD, E., VRIEZE, A., NIEUWDORP, M., FUENTES, S., ZOETENDAL, E. G., VOS, W. M., VISSER, C., E., KUIJPER, M. D., BARTELSMAN, J., TIJSSEN, J., SPEELMAN, P., DIJKGRAAF, M., KELLER, J. J. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine* [online]. 2013, 368(5), 407-415. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>.

WANG, J., KUO, CH., KUO, F., WANG, Y., HSU, W., WANG, J., WU, D. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association* [online]. 2019, 118(1), 23-31. [cit. 2024-06-18]. ISSN 09296646. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>.

- WANG, M., XIE, X., ZHAO, S., MA, X., WANG, Z., ZANG, Y. Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Immunology* [online]. 2023, 14. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136343>.
- WORTELBOER, K., HERREMA, H. Shedding light on dark matter – faecal microbiota transplantation in Europe. *The Lancet Regional Health – Europe* [online]. 2021, 9, 100187. [cit. 2024-06-18]. ISSN 26667762. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100187>.
- XIE, Y., JING, X., CHEN, X., CHEN, L., ZHANG, S. CAI, X. Fecal microbiota transplantation treatment for type 1 diabetes mellitus with malnutrition: a case report. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [online]. 2022, 13. [cit. 2024-06-18]. ISSN 2040-6223. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/20406223221117449>.
- XUE, L., YANG, X., TONG, Q., SHEN, P., MA, S., WU, S., ZHENGL, J. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease. *Medicine* [online]. 2020, 99(35), e22035. [cit. 2024-06-18]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022035>.
- YANG, R., CHEN, Z., CAI, J.. Fecal microbiota transplantation: Emerging applications in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2023, 141, 103038. [cit. 2024-06-18]. ISSN 08968411. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103038>.
- YAU, Y. K., LAU, L. H. S., LUI, R. N. S., WONG, S. H., GUO, C. L., MAK, J. W. Y., CHING, J. Y. L., KAMM, M. A., RUBIN, D. T., CHAN, P. K. S., NG, S. CH. Long-term safety outcomes of fecal microbiota transplantation: Real-world data over 8 years from the Hong Kong FMT Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2023. 22(3), 611-620. [cit. 2024-06-18]. ISSN 15423565. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.09.001>.
- ZAIN, N. M. M., TER LINDEN, D., LILLEY, A. K., ROYALL, P. G., TSOKA, S., BRUCE, K. D., MASON, J., HATTON, G. B., ALLEN, E., GOLDENBERG, S. D., FORBES, B. Design and manufacture of a lyophilised faecal microbiota capsule formulation to GMP standards. *Journal of Controlled Release* [online]. 2022, 350, 324-331. [cit. 2024-06-18]. ISSN 01683659. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.08.012>.
- ZECHENG, L., DONGHAI, L., RUNCHUAN, G., YUAN, Q., QI, J., YIJIA, Z., SHUAMAN, R., XIAOQI, L., YI, W., NI, M., YIJIN, Q., LIANG, P., JUN, W. Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta analysis and systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. 2023. 202, 110803. [cit. 2024-06-18]. ISSN 01688227. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110803>.
- ZHANG, B., ZHOU, W., LIU, Q., HUANG, C., HU, Z., ZHENG, M., XIN. Y., ZHAO, M., LU, Q. Effects of fecal microbiota transplant on DNA methylation in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2023, 141, 103047. [cit. 2024-06-18]. ISSN 08968411. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103047>.

ZHENG, L., JI, Y., WEN, X., DUAN, S. Fecal microbiota transplantation in the metabolic diseases: Current status and perspectives. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2022, 28, (23), 2546-2560. [cit. 2024-06-18]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2546>.