

## A MIKROBIOM ÉS A RÁK

*Microbiome and cancer*

Mikó Edit<sup>1</sup>, Bai Péter<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Orvosi Vegytani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

<sup>2</sup>MTA-DE Lendület Sejtmetabolizmus Kutatócsoport, Debreceni Egyetem

<sup>3</sup>Molekuláris Medicina Kutatóközpont, Debreceni Egyetem

**ÖSSZEFOGLALÓ** – Az emberi szervezet legtöbb szerve és kompartmentje nem steril, ezekben új generációs szekvenálási eljárásokkal bakteriális DNS vagy RNS mutatható ki. Az egy adott kompartmentben kimutatható baktérium örökítőanyag összességét metagenomnak, a transzkriptek összességét metatranszkriptomnak, a baktériumok összességét pedig mikrobiomnak nevezzük. A mikrobiom összetétele megváltozik neoplastikus betegségekben, amit onkobiózisnak nevezünk, az így kialakult fajösszetételt pedig onkobiomnak. A daganatok jelentős része kolonizálódik, és a daganatokban található baktériumok elősegítik a daganat növekedését, illetve fejlődését. A daganattól távoli kompartmentek (például bél) is áteshetnek onkobiótikus transzformáción. A bélmikrobiom onkobiótikus transzformációja során csökken a bélmikrobiom metabolikus kapacitása és több citosztatikus bakteriális metabolit szintézise lecsökken, ami a daganatsejtek proliferációjához és a metasztázisok képződéséhez vezet. A bélmikrobiom immunológiai tulajdonságai alapvetően meghatározzák azt, hogy az immunrendszer mennyiben tolerogén a daganatsejtekkel szemben, így elsődleges a daganatimmunitás szempontjából. Az onkobiózis önmagában nem indukál daganatokat, azonban elősegítheti növekedésüket és metasztázisképző képességüket. A baktériumoknak fontos szerepe van az antineoplastikus terápia sikerességében, illetve a mellékhatások kialakításában.

**Kulcsszavak:** mikrobiom, onkobiom, bakteriális kolonizáció, bakteriális metabolit, gyulladás

**SUMMARY** – Most compartments and organs of the human body are not sterile, bacterial DNA and RNA can be detected using next generation sequencing techniques. All bacterial DNA in a compartment is called the metagenome, all bacterial transcripts are termed metatranscriptome, while all bacterial species is coined the microbiome. The microbiome transforms in neoplastic diseases that is called the oncobiome. Most tumors are colonized by bacteria that supports tumor growth and development. Microbiome compartments distant to the tumors (as the microbiome of the gastrointestinal tract) can also undergo oncobiotic transformation. The metabolic capacity of the oncobiotic microbiome in the gastrointestinal tract is suppressed and the production of a large set of cytostatic and antimetastatic bacterial metabolites is blunted supporting cancer cells proliferation and metastasis. The microbiome of the gastrointestinal tract has pivotal role in setting the tolerance of the immune system against cancer cells, therefore, has prime importance in tumor immunity. Oncobiosis, by itself, cannot induce tumors, but can support tumor growth and metastasis formation. Bacteria have key role in the success of cytostatic therapy and in setting the side effect profile.

**Key words:** microbiome, oncobiome, bacterial colonisation, bacterial metabolite, inflammation

### Mi a mikrobiom, a diszbiózis, az eubiom és az onkobiom?

A patogén és szimbionta mikroflóra vizsgálatára sokrétű, azonban munkaigényes módszerek (tenyésztések, specifikus enzimreakciók, MALDI-TOF) állnak rendelkezésre,

amelyek már hosszú ideje szolgálják ki az orvosi diagnosztikai igényeket. Ezeket a módszereket forradalmasították az új generációs szekvenálási technikák és az ezek eredményeit feldolgozni képes szoftverek elterjedése. A szekvenálás során a mikroorganizmusok teljes genomjának vagy transzkriptomának a szekvenciáját nyerjük ki valamilyen komplex rendszerből (például széklet, béltartalom, bőrkaparék, bronchoalveolaris lavage, biopsziás anyag stb.) és a szekvenciák vizsgálatából nyert adatokkal jellemezzük az adott kompartmentet. Az ilyen komplex mintából kinyert és annotált DNS-szekvenciát metagenomnak, míg a ki-

---

#### Levelező szerző:

Dr. Mikó Edit,

Debreceni Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet;

4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

E-mail: miko.edit@med.unideb.hu

nyert és annotált RNS-szekvenciákat metatranszkriptomnak nevezzük. Az alkalmazott szekvenálási és adatfeldolgozási eljárásoktól függően egy metagenom- vagy metatranszkriptomvizsgálat felvilágosítást ad a fajösszetételről [választ ad „a ki lehet ott?” kérdésre] és a bakteriális enzimszisztéma összetételéről [választ ad „a mire lehet képes?” kérdésre]. Az ilyen vizsgálatok során elkészített elemzésekből származtatott fajösszetételt nevezzük mikrobiomnak. Kutatási célra ezek az eljárások hazánkban is elérhetők. Ezen módszerek kiegészítésére léteznek hibridizációs elvű módszerek [például PathoChip] (1), amelyek kevésbé verzatilisak a szekvenálási eljárásokhoz képest, hiszen csak célzott azonosításra képesek.

A mikrobiom vizsgálatok a hagyományos tenyésztési módszerekhez képest jelentősebben nagyobb felbontással tudják vizsgálni egy-egy kompartment baktérium-összetételét és biokémiai kapacitását. Ezzel az eljárással több – valószínűleg obligát anaerob – baktériumot is felfedeztek. Ezek a fajok a jelenleg elérhető tenyésztési módszerekkel nem maradtak életképesek, ezért nem voltak eddig ismertek. Nagyon fontos, és valószínűleg egyelőre alulértékelt, az a megfigyelés, hogy sokáig egészségesekben sterilnek ismert területeken [például alsó légutak, a vér vagy a bélrendszertől független belső szervek] is kimutathatók bakteriális DNS-szekvenciák, amelyek bizonyíthatóan nem szennyezésként kerültek a mintákba (2, 3).

Fontos kiemelni, hogy a mikrobiom megváltozása nem azonos egy fertőzéssel. Nem egy, esetleg újonnan bekerült patogén faj vagy törzs elszaporodásának (hasonlóan egy szimfonikus zenekarba hivatlanul bekeveredő modern elektromos gitárhoz) van patológiai jelentősége, hanem az adott kompartment baktérium-összetétele változik meg és ennek következtében alakul át a teljes mikrobiom működése (hasonlóan egy falsól

játszó, nem megfelelő számú és arányú zenészből álló szimfonikus zenekarhoz) és ez vezet patológiás folyamatokhoz. A mikrobiom összetételének patológiás átrendeződését diszbiózissal nevezzük.

A daganatos megbetegedések során fellépő diszbiózist onkobiózissal (onkobiom) nevezzük, aminek ellentéte az eubiózis (eubiom) (4). Onkobiózis lép fel a daganatos betegségek zömében és szinte mindig több kompartmentet érint. Mivel a vizsgálatok DNS- vagy RNS-alapúak és nem függenek a tenyésztési körülmények egyediségétől, az adott közegben nemcsak a baktérium-összetételről adnak felvilágosítást, hanem kimutatható velük a fungális kolonizáció, vírusok vagy akár paraziták jelenléte is (1, 5). A mikrobiom fogalom alatt *strictu sensu* az adott kompartment baktériumfaj összetételét és a baktériumok funkcionális működését értjük, azonban néha elkerülhetetlen a tágabb értelmezés. Kéziratunkban a szűkebb értelmezést alkalmazzuk, ahol a tágabb értelmezés szükséges, jelezzük.

Fontos hangsúlyozni az adatok interpretációja során, hogy a mikrobiom faj- vagy enzimszisztéma-vizsgálatok szekvenáláson alapulnak. A DNS-vizsgálatokban megjelenhet az elpusztult baktériumok örökítőanyaga, míg az RNS-alapú vizsgálatok esetében nem lehetünk biztosak abban, hogy a transzkriptek átíródtak és valós enzimatikus hatást fejtenek ki. Megerősítő, funkcionális vizsgálatok nélkül [például a kiszűrt baktériumfajok funkcionális vizsgálata alternatív kísérleti rendszerekben vagy a kiszűrt fajok tenyészhetőségének vizsgálata] ezért alapvetően fenotípusjellegűek, a funkcionális következtetéseket érdemes ennek tudatában kezelni.

Ugyanilyen okokból fontos, hogy rigorózan kontrolláljuk a lehetséges külső szennyezéseket, ugyanis vannak jellegzetes rendszertani csoportok, amelyek szennyezésként kerülnek a mintákba (2, 3). Az adatok interpretációját tovább nehezíti, hogy a mikrobiom összetételében jelentős egyéni, területi és rasszbeli különbségek vannak, amire tekintettel kell lenni az eredmények értékelésénél és a vizsgálatok tervezésénél. Léteznek referencia-metagenomtérképek elsősorban a bélrendszer mikrobiom-összetételére, azonban a ritkábban vizsgált területekre vagy a szöveti mikrobiomra nem állnak rendelkezésre ilyen adatbázisok (6, 7).

## Bonyolult és sokrétű kapcsolatok

Nagyon kevés a közvetlenül daganatkeltő baktériumok száma, körülbelül tíz fajra igaz, hogy közvetlenül daganatkeltő hatásúak lehetnek. Ezek közül a *Helicobacter pylori*-fertőzés és a gyomordaganatok közti kapcsolat a legismertebb. A daganatokhoz kapcsolódó onkobiózis és az onkobiózis által kiváltott karcinogén hatások sokkal gyakoribbak. Az onkobiózis által kiváltott hatások nem játszanak közvetlen szerepet a daganatsejtek megjelenésében, mint például az onkogén mutációk,

### Legfontosabb megállapítások

- A daganatos betegségeket a mikrobiom átalakulása, onkobiózis kíséri, ami szinte mindig több kompartmentet érint.
- Az onkobiom kolonizálhatja a daganatot és ott közvetlen hatásokat válthat ki a daganatsejtekben.
- A távoli kompartmentek onkobiózisa bakteriális metabolitok termelésén keresztül hormonszerű hatásokkal befolyásolja a távoli daganatok működését.
- A bélmikrobiom onkobiózisa finomhangolja az immunrendszer működését és ezen keresztül befolyásolja a daganatellenes immunválaszt.
- A mikrobiom befolyásolja a kemoterápiás szerek metabolizmusát és az immunterápia sikerességét.

hanem segítik a daganatok túlélését és növekedését. Ennek megértéséhez meg kell vizsgálnunk, milyen kölcsönhatások léteznek a daganatok és a mikrobiom között. Kéziratunkban a daganat kifejezés alatt a szolid és a vérképzőszervi daganatokat együttesen értjük. Az első megfigyelések arra, hogy a baktériumok és a daganatok megjelenése vagy fejlődése között létezik összefüggés, alapvetően régi megfigyelések, például az első emlődaganattal kapcsolatos megfigyelés 1971-ből származik [8].

A különböző neoplasiák daganatszövetként való működését tíz alapvető funkcionális hatásra (cancer hallmark) vezethetjük vissza, amit Hanahan és Weinberg osztályozott és javasolt [9]. Az eredeti angol „cancer hallmark” kifejezés nehezen átültethető a magyar nyelvbe, a daganatvédjegy kifejezéssel fordítható le. Jelenlegi tudásunk szerint az onkobiózis összefüggést mutat a növekedésgátlás hatékonyságának csökkenésével, az immunvédekezés hatékonyságával, az angiogenezissel, a genomi instabilitással, a sejtenergetika változásaival és markánsan az invázió és a metasztatizálás elősegítésével. A kutatói közösség már javasolta a mikrobiomváltozások felvételét a daganatvédjegyek közé, ami a kölcsönhatás fontosságára mutat rá.

A daganatok és a mikrobiom közti kölcsönhatások kétirányúak. A mikrobiom → daganat kapcsolatot alapvetően három kölcsönhatás határozza meg: 1. a daganatok, illetve a daganatok környezetének kolonizációja; 2. bakteriális bioaktív metabolitok szekréciója; illetve 3. indirekt immunológiai hatások. Ezek a hatások mindig egyszerre jelentkeznek és sokszor nehezen szétválaszthatók. A daganat → mikrobiom kölcsönhatások kevésbé ismertek.

### **A daganat és a daganat környezetének kolonizációja**

A colorectalis carcinoma kialakulása során a mucosa barrierfunkciója sérül és a sérülésben immunogén baktériumok telepsznek meg [10, 11]. A beinduló immunreakció szövetpusztuláshoz vezet, illetve a praecancerosus, vagy a neoplasticus laesiók továbbfejlődését okozza. A gyulladással járó választóanyagok fontosak az erősen immunogén, toxintermelő *E. coli* törzsek. A fejlődő és méretében növekvő daganatszövet baktériumokkal kolonizálódik. A termelő toxinok egy része (például colibactin) képes DNS-károsodást okozni, így hozzájárul a daganatok genomi instabilitásához is, hasonlóan a gyulladás során termelő reaktív intermedierekhez (például szuperoxid vagy hidrogén-peroxid).

A colorectalis carcinoma példáját könnyen tovább lehet vinni más olyan daganatokra, amelyek környezetében állandóan fellelhetők baktériumok, amelyek barrierkárosodás esetében könnyen gyulladást váltanak ki és így segítik elő a daganatok progresszióját [12]. Gyakran sterilnek vagy alacsony csíraszámúnak ismert területeken a kolonizáció a csíraszám patológiás

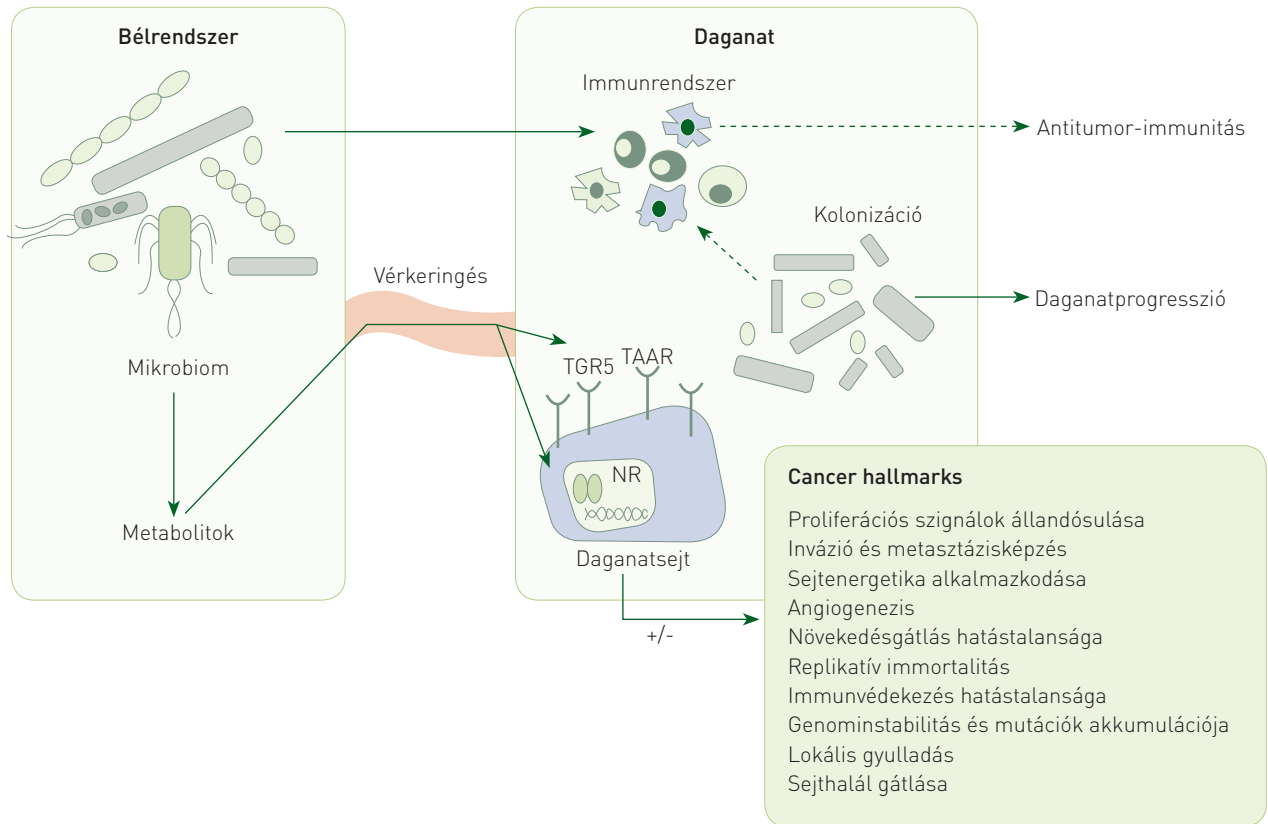
megemelkedésével jár. A máj és exocrin pancreas daganatai esetében a kolonizáció a vékonybél felől indul ki és a máj, illetve a pancreas vezetékrendszerén terjed [13, 14]. Ilyen hatások könnyen magyarázhatják olyan gyulladással járó, rosszindulatú daganatok kialakulásának valószínűségét emelő folyamatok kockázatemelő hatását, mint a pancreatitis [13]. A rossz szájhygiéna miatt fellépő orális diszbiózis kockázati tényező pancreas-adenocarcinómában, ami arra utal, hogy az orális baktériumok is részt vehetnek a kolonizációban [15], sőt pancreas-adenocarcinómában a fungális kolonizáció is szerepet játszik [5]. Az ovariumcarcinoma esetében a hüvely felől történik kolonizáció, ami érinti a felső ivartutakat, a daganatot és a peritoneumot is [16]. Ezeket a példákat kívül is számos, alapvetően az emberi DNS vizsgálatát célzó projektből származó daganatszekenálási adatsorból is kimutatható a baktérium-DNS jelenléte [2].

Léteznek olyan daganatok is, ahol a mikrobiom eredete nehezen tisztázható. Az emlő szövete és az emlődaganatok is kolonizálódnak. Az emlőszövet (és az emlődaganatok) mikrobiom-összetétele nem hasonlít az emlőt fedő bőr- vagy a bélmikrobiomra [17], jelenleg így nem azonosítható a kolonizáció kiindulási pontja. Magyarázattal szolgálhat a tejcsatornák kolonizációja, ami jellegzetes eltéréseket mutat emlődaganatos betegekben [18]. Az emlődaganatokban megjelenő baktériumok szerepéről más daganatokhoz képest már sokat tudunk. Bizonyított, hogy a bakteriális kolónia anyagcseréje gyökeresen átalakul, elsősorban a nitrogén- és aminosav-egyensúly változik meg, illetve megemelkedik a béta-glükuronidáz-aktivitás, ami a konjugált, kiválasztásra kerülő ösztrogéneket képes reaktiválni [18].

A daganatok kolonizációja a daganatok széles körében megtörténik, gyulladást okozó hatású DNS-károsodáson keresztül képes előremozdítani a daganatok fejlődését. A kolonizáció valószínűleg segítheti a daganatok metabolikus alkalmazkodását, illetve speciális, az egyes daganatokra jellemző promóter hatásai lehetnek, mint az emlődaganatok esetében a lokális ösztrogén-reaktiváció.

### **Bakteriális bioaktív metabolitok termelése**

Több daganat esetében megváltoznak a távoli, daganattal közvetlen kapcsolatban nem lévő mikrobiom kompartmentek is, például az emlődaganat esetében a bél és az urogenitalis rendszer mikrobiomja [19]. A distalis kompartmentek onkobiózisa szintén összefüggésbe hozható a daganatok fejlődésével. Funkcionális szempontból a legjobban jellemzett a bélmikrobiom onkobiózisa, más kompartmentek megváltozásának a funkcionális következményei kevésbé kutatottak. Fontos kiemelni, hogy a bélmikrobiom és az általa kiváltott hatások mikrobiom- (széklet) transzferrel átvihetők más egyénekre.



1. ábra. A mikrobiom–daganat kapcsolatok áttekintő képe

A bél mikrobiom a méretéből adódóan nagy metabolikus kapacitással bír, számos tápanyag lebontásában segít, illetve számos, a gazdaszervezet számára hasznos metabolitot alakít ki (például K-vitamin). A bél mikrobiom számos bioaktív metabolitot képes szintetizálni, amely később a keringési rendszerbe kerül és távoli célpontokon fejti ki a hatását. Ezek a hatások alapvetően hormonszerű hatásoknak tekinthetők, hiszen egy „szerv” (ezalatt itt a mikrobiomot értjük) szintetizál egy biológiailag aktív anyagot, amit a vérkeringés egy, a szintézis helyétől távoli pontra szállít, ahol receptorokhoz kötve fejti ki a hatását (1. ábra).

Számos bélmikrobiom-eredetű citosztatikus bakteriális metabolitot azonosítottunk emlőcarcinómában (19). Kémiai szerkezetüket tekintve ezek az anyagok nagyon heterogének: litokólsav (másodlagos epesav), kadaverin (dezaminált lizin), indolpropánsav és indoxilszulfát (triptofánmetabolitok). A szérumszintjük ritkán az alacsony mikromoláris (<10 µM), zömmel a szubmikromoláris (<1 µM) tartományba esik, és elsősorban sejtfelszíni receptorokon hatnak, kisebb részt magreceptorokon. A metabolitok pleiotrop hatásúak, enyhe oxidatív stresszt okoznak, illetve a daganatsejtek – egyelőre kevésbé jellemzett – metabolikus átprogramozásához vezetnek. Ezek az alapvető lépések vezetnek el a metabolitok által kiváltott citosztázishoz, a daganatös-

sejtek számának csökkenéséhez, az epithelialis-mesenchymalis tranzíció, a migráció és a metasztázisképzés gátlásához (19). A metabolitok csak a szöveti vagy szérumszintjük felett válnak toxikussá.

Emlődaganatos betegekben az onkobiom metabolikus kapacitása az eubiomhoz képest jelentősen csökken (20, 21), emiatt és az előbbieken említett metabolitok bioszintézise és a következményes citosztatikus hatás is csökken. Az onkobiom átalakulás oka jelenleg nem ismert. A daganatokon belül a daganatok stádiumának előrehaladásával, a gradus növekedésével vagy egyes rosszabb klinikai prognózisú daganatokban a metabolitok által aktivált receptorok és jelpályák expressziójának drasztikus csökkenését tapasztaltuk (22). Vagyis, nemcsak az onkobiom csökkenő bioszintetikus kapacitásával és az ezzel párhuzamosan megjelenő csökkent citosztatikus metabolit bioszintézissel kell számolni, hanem a daganatokból eltűnő citosztatikus szignalizációval is. Emlődaganat esetében a mikrobiom bioszintetikus kapacitásának legnagyobb mértékű csökkenése a korai stádiumokra jellemző (*in situ* carcinomák, I. stádium) (23).

Ahogy említettük, a bélhuzamon kívüli távoli kompartmentek onkobiózisának részvétele a daganatok patogenezisében szinte teljesen feltáratlan terület, azonban úgy tűnik, ezen területek onkobiózisa is sze-

repet játszhat a daganatfejlődés szabályozásában. Emlőcarcinoma esetében onkobiózis alakul ki az urogenitalis traktusban [24], *Bacteroides* és *Ruminococcaceae* eredetű bakteriális extracelluláris vesiculumokat lehet kimutatni a betegek vizeletéből, amelyek befolyásolják a tenyésztett emlőcarcinomasejtek működését [25].

### Indirekt immunológiai hatások

A tumorkolonizáció tárgyalása során láthattuk, mennyire fontos szerepet játszik az intratumor-baktériumok lokális immunogén hatása. Az immunrendszer aktivitásának és az aktivitás jellegének meghatározó szereplői a bélbaktériumok. Az immunrendszer sejtjeinek érésében központi szerepet játszik a bélrendszer és a bélbaktériumok. A bélrendszer mikrobiom-összetétele alapvető szereppel bír az immunrendszer (tumorel- lenes) tolerogenitásának finomhangolásában [26], így alapvető szerepe van a tumorimmunitás kialakításában, illetve a humanizált antitesteken alapuló célzott terápiák hatékonyságának beállításában (például melanoma-anti-PD1-terápia) [27]. Hasonlóan kísérletes emlőcarcinoma egérmodelljében antibiotikummal történő diszbiózis kialakítása után M2 polarizált macrophagok bevándorlását figyelték meg a daganatokba [28], illetve a bélmikrobiomban a *Helicobacter hepaticus* megjelenése a daganatok neutrofil infiltrációját váltotta ki [29], míg a *Lactobacillus acidophilus* orális adása az antitumorimmunitást segítette elő [30].

### Onkobiózis a metasztázisképzésben és a prognózisban

Az onkobiózis egy fontos megengedő faktora a daganatsejtek migrációjának és metasztázisképző képességének. Ahogy a fentiekben is leírtuk, az onkobiózis a carcinogenesis irányába befolyásol több olyan folyamatot, amely a sejtek szöveteken belüli mozgását, erekbe történő belépését, illetve a metasztázis képzését segíti elő. Kísérletes bizonyíték van arra, hogy az epithelialis-mesenchymalis tranzíció, a mátrixmetalloproteináz-9-termelés, a sejtmozgás fokozására, sőt emlődaganat-állatmodellekben kimutatható, hogy az előzetesen fennálló diszbiózis elősegíti a metasztázisképzést [28, 31–33]. Ovariumcarcinoma esetében feltételezhető, hogy a peritoneum bakteriális kolonizációja és a következményes gyulladás elősegítheti a daganat peritonealis szóródását [16]. Szintén fontos kiemelni, hogy a metasztázisképzésre való hajlam mikrobiom- (széklet) transzferrel átvihető más egyedekre [28].

A fennálló onkobiózis elősegítheti a betegség kiújulását. Emlőcarcinoma esetében a gyakori antibiotikum-fogyasztás, ami elnyújtott diszbiotikus állapothoz vezet, emeli a betegség kiújulásának esélyét [34]. Szintén emlődaganat esetében mutatható ki, hogy a daganatban a bakteriális metabolitok által aktivált szignalizáció elvesztése vagy az aktivitás csökkenése

a túlélési valószínűség romlásához vezet [22, 23, 35]. Pancreasadenocarcinómában a bélmikrobiom összetétele befolyásolja a túlélést emberben, a mikrobiom transzferálásával a túlélés hossza leképezhető egérmodellben [5].

### A mikrobiom és a kemoradioterápia közti kétirányú kapcsolatok

Komoly klinikai jelentőséggel bírnak a kemoradioterápia és a mikrobiom közti összefüggések. A citosztatikumok egy részének (például antraciklinek, egyes szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok, taxánok, ciszplatin stb.) antibiotikus vagy bakteriosztatikus hatása van, ami befolyásolja a mikrobiom összetételét [16, 19]. Kivételt képeznek a PARP-inhibitorok, amelyek a bélmikrobiom diverzitását növelik. Jelenleg nem ismert, hogy a mikrobiom összetételére gyakorolt hatás mennyiben befolyásolja a terápiát vagy a túlélést.

A szöveti barrierfunkciót befolyásoló citosztatikumok (például ciszplatin, antraciklinek) révén vagy radioterápia során a barrier sérülése miatt bakteriális transzlokáció léphet fel és mucositis alakulhat ki [16, 19]. A *Lactobacillus plantarum* probiotikumként történő alkalmazása védelmet nyújthat a mucositis ellen [19].

A mikrobiom enzimeit sokféle citosztatikum metabolizmusában képesek részt venni. Az 5-fluorouracil és a gemcitabint bakteriális enzimek is képesek aktiválni vagy inaktíválni (például *Gammaproteobacteria*) [19]. A daganatok kolonizációja *Salmonella typhimurium*-mal vagy *Porphyromonas gingivalis*-sal befolyásolhatja a paclitaxel hatékonyságát [16]. A ciszplatin vesekárosító mellékhatásait a *Lactobacillus salivarius* BP121 törzse képes csökkenteni az urémiás toxinok termelésének gátlásával [16]. A bakteriális béta-glükuronidáz enzimek, az ösztrogénreaktiváción kívül, képesek a topoizomeráz II gátlószereket is metabolizálni és így azok hatékonyságát és toxicitását befolyásolni [36]. Ezen adatok terápiás relevanciájára bizonyíték, hogy a mikrobiom összetétele befolyásolja az emlőcarcinómában alkalmazott neoadjuváns terápia sikerességét [37].

Az indirekt immunológiai hatások fejezetben leírtuk, hogy a mikrobiom összetétele és ennek az immunrendszer polarizációjára gyakorolt hatása alapvetően befolyásolja az immunterápiák hatékonyságát (például anti-PD1 terápia) [27].

### Terápiás döntések és terápiás lehetőségek

A mikrobiom és a daganatok közti kapcsolat sokoldalú, bonyolult és részleteiben még nem tisztázott. Egyértelműen látható, hogy mások a domináns kölcsönhatások egy elsődlegesen kolonizációval érintett daganat (például pancreasadenocarcinoma) és egy elsősorban distalis kapcsolatok által szabályozott daganat (például emlőcarcinoma) között, vagyis nehezen általánosíthatók az egyes daganatokon végzett megfi-



gyelések. Valószínűleg minden daganat esetében egyedi konzekvenciákat lehet levonni és a terápiás megfontolások is egyediek, sőt tágabb értelemben a mikrobiom összetételét érdemes figyelembe venni a személyre szabott gyógyászatban.

Az első felvetődő kérdés az antibiotikumok alkalmazása, alkalmazhatósága. Empirikus adatok nem minden daganat esetében léteznek, így nehéz általános irányelveket megfogalmazni. Emlőcarcinoma esetében antibiotikum-fogyasztási és állatkísérletes adatok arra mutatnak, hogy az antibiotikumok diszbiózist okoznak, ami mintegy kétszeresére növeli a daganatkockázatot. Az antibiotikumok közül a cefalosporinok (Cephalexin), illetve a tetraciklin-makrolid kombináció kedvezőtlen hatására van adat emlődaganatok esetében, azonban tulajdonképpen bármely antibiotikum túladagolása potenciálisan kockázatemelő hatású [38, 39]. Az első sorban kolonizáción alapuló daganatok esetében, mint a pancreasadenocarcinoma az antibiotikum adása potenciálisan jótékony hatású lehet [13]. Emlőcarcinoma esetében a probiotikumok vagy prebiotikumok adásának jótékony hatására létezik adat [19], azonban más daganatok esetében ezek hiányoznak. Várható, hogy nem azonos probiotikumok adása szükséges az egyes daganatokban.

Az életmódbeli eltérések, mint a dohányzás, mozgásszegénység stb., amelyek önmagukban daganatkockázati faktorok, szintén mikrobiomváltozásokkal járnak, amelyek szerepét egyelőre nem ismerjük. Több daganat esetében kimutatták, hogy a változatos, kiegyensúlyozott táplálkozás növeli a mikrobiom diverzitását [16, 19], ami, úgy tűnik, védőhatású a daganatok megjelenése ellen. A glioblastoma multiforme kezelésében lehet potenciálja a ketogén diétának, ami szintén markáns mikrobiomváltozásokat okoz [40].

Ahogy azt több alkalommal leírtuk, emlőcarcinoma [28] és pancreasadenocarcinoma [5] esetében a mikrobiomtranszfer elősegítheti a túlélést, ami felveti a humán daganatos betegségek esetében is a mikrobiomtranszfer lehetőségét, azonban ennek az eljárásnak a biztonságosságát nem vizsgálták. A mikrobiomváltozások alkalmasak lehetnek a daganatok diagnosztikájának kiterjesztésére is. Colorectalis carcinoma esetében létezik is a piacon ilyen megoldások (például Cologuard). A székletből történő diagnosztika előnye, hogy a beteg otthonában, nem invazív módon történik a mintavétel és a kiértékelés nem igényli a beteg személyes jelenlétét, ami a Covid-19-járvány során feltorlódo, szűrésre váró betegek számának ismeretében megfontolandó előny.

A mikrobiom fontos szerepet játszik a daganatok patogenezisében, úgy tűnik, egy önálló rizikófaktor, ami befolyásolja a daganatok kialakulásának sebességét, az agresszivitásukat és a metasztázisképző képességüket, és ezen keresztül befolyásolja a betegek túlélését. Több olyan módszer is rendelkezésre áll, amelyekkel a mikrobiom modulációján keresztül befolyásolhatjuk a

daganatok működését, azonban ezek klinikai alkalmazhatóságára egyelőre nincs erős bizonyíték. A jövőben várhatóan a mikrobiomra, onkobiomra vonatkozó ismereteink jelentősen bővülni fognak és így az ezeken alapuló módszerek fejlődése és klinikai bevezetése várható.

## Köszönetnyilvánítás

A mikrobiom–daganat kapcsolatot vizsgáló cikkek száma hatalmas, ezúton kérünk megértést minden szerzőtől, akinek a munkáit nem tudtuk idézni terjedelmi korlátok miatt.

Munkánkat támogatták az NKFIH K123975 (BP), GINOP-2.3.2-15-2016-00006 (BP), PD124110 (ME) és a FK128387 (ME) számú pályázatai. Ezekon kívül támogatóink a Bolyai János kutatási ösztöndíj (ME) és az ÚNKP-21-5-DE-462 (ME) számú pályázat. A tanulmány alapjául szolgáló kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium által meghirdetett Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-IKA-04) támogatta.

## Irodalom

1. Baldwin, DA, Feldman, M, Alwine, JC, et al. Metagenomic assay for identification of microbial pathogens in tumor tissues. *MBio* 2014;5(5):e01714.
2. Poore, GD, Kopylova, E, Zhu, Q, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature* 2020;579(7800):567-74.
3. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, et al. The microbiome and human cancer. *Science* 2021;371(6536):eabc4552.
4. Thomas RM, Jobin C. The Microbiome and Cancer: Is the 'Oncobiome' Mirage Real? *Trends in cancer* 2015;1(1):24-35.
5. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019;574(7777):264-7. .
6. Kim CY, Lee M, Yang S, et al. Human reference gut microbiome catalog including newly assembled genomes from under-represented Asian metagenomes. *Genome Medicine* 2021;13(1):134.
7. Almeida A, Nayfach S, Boland M, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nature Biotechnology* 2021;39(1):105-14.
8. Hill MJ, Goddard P, Williams RE. Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast. *Lancet* 1971;2(7722):472-3.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
10. Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annu Rev Microbiol* 2016;70:395-411. DOI: 10.1146/annurev-micro-102215-095513.
11. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, et al. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Letters* 2011;309(2):119-27.
12. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020;368(6494):973-80.
13. Kiss B, Mikó E, Sebő É, et al. Oncobiosis and Microbial Metabolite Signaling in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancers [Basel]* 2020;12(5):E1068.
14. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499(7456):97-101.

15. *Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, et al.* Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* 2018;67(1):120-27.
16. *Sipos A, Ujlaki G, Mikó E, et al.* The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiogenesis and to bacterial metabolite signaling. *Mol Med* 2021;27(1):33.
17. *Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, et al.* Microbiota of human breast tissue. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(10):3007-14.
18. *Chan AA, Bashir M, Rivas MN, et al.* Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Sci Rep* 2016;6:28061.
19. *Miko E, Kovacs T, Sebo E, et al.* Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. *Cells* 2019;8(4):E293.
20. *Wilmanski T, Rappaport N, Earls JC, et al.* Blood metabolome predicts gut microbiome alpha-diversity in humans. *Nat Biotechnol* 2019;37(10):1217-28.
21. *Kumari S, Malla RR.* Recent advances in metabolomics of triple negative breast cancer. *Breast J* 2020;26(3):498-501.
22. *Kovács P, Csonka T, Kovács T, et al.* Lithocholic acid, a metabolite of the microbiome, increases oxidative stress in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1255.
23. *Sári Z, Mikó E, Kovács T, et al.* Indolepropionic acid, a metabolite of the microbiome, has cytostatic properties in breast cancer by activating AHR and PXR receptors and inducing oxidative stress. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2411.
24. *Wang H, Altemus J, Niazi F, et al.* Breast tissue, oral and urinary microbiomes in breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(50):88122-38.
25. *An J, Kim JB, Yang EY, et al.* Bacterial extracellular vesicles affect endocrine therapy in MCF7 cells. *Medicine* 2021;100(18).
26. *Esterházy D, Canesso MCC, Mesin L, et al.* Compartmentalized gut lymph node drainage dictates adaptive immune responses. *Nature* 2019;569(7754):126-30.
27. *Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359(6371):97-103.
28. *Buchta Rosean C, Bostic RR, Ferey JCM, et al.* Preexisting Commensal Dysbiosis Is a Host-Intrinsic Regulator of Tissue Inflammation and Tumor Cell Dissemination in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2019;79(14):3662-75.
29. *Lakritz JR, Poutahidis T, Mirabal S, et al.* Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis. *Oncotarget* 2015;6(11):9387-96.
30. *Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, et al.* Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol* 2012;32(6):1353-9.
31. *Miko E, Vida A, Kovacs T, et al.* Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness. *Biochim Biophys Acta* 2018;1859(9):958-74.
32. *Chiba A, Bawaneh A, Velazquez C, et al.* Neoadjuvant Chemotherapy Shifts Breast Tumor Microbiota Populations to Regulate Drug Responsiveness and the Development of Metastasis. *Mol Cancer Res* 2020;18(1):130-9.
33. *Kovács T, Mikó E, Vida A, et al.* Cadaverine, a metabolite of the microbiome, reduces breast cancer aggressiveness through trace amino acid receptors. *Sci Rep* 2019;9(1):1300.
34. *Wirtz HS, Buist DS, Gralow JR, et al.* Frequent antibiotic use and second breast cancer events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(9):1588-99.
35. *Sári Z, Mikó E, Kovács T, et al.* Indoxylsulfate, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Effects in Breast Cancer via Activation of AHR and PXR Receptors and Induction of Oxidative Stress Cancers (Basel) 2020;12(10):2915.
36. *Wallace Bret D, Wang H, Lane Kimberly T, et al.* Alleviating Cancer Drug Toxicity by Inhibiting a Bacterial Enzyme. *Science* 2010;330(6005):831-5.
37. *Terrisse S, Derosa L, Iebba V, et al.* Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment. *Cell Death & Differentiation* 2021.
38. *Friedman GD, Oestreicher N, Chan J, et al.* Antibiotics and risk of breast cancer: up to 9 years of follow-up of 2.1 million women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2102-6.
39. *Kirkup B, McKee A, Makin K, et al.* Perturbation of the gut microbiota by antibiotics results in accelerated breast tumour growth and metabolic dysregulation. *bioRxiv* 2019: <https://doi.org/10.1101/553602>
40. *Montella L, Sarno F, Altucci L, et al.* A Root in Synapsis and the Other One in the Gut Microbiome-Brain Axis: Are the Two Poles of Ketogenic Diet Enough to Challenge Glioblastoma? *Front Nutr* 2021;8:703392.