

Mikrobiota człowieka jako czynnik modulujący rozwój nowotworów – mechanizmy interakcji i perspektywy terapeutyczne

Dominika Nowickow

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii

Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

E-mail: d.nowickow.759@studms.ug.edu.pl

tutor: dr hab. Katarzyna Węgrzyn

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii

Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Zakład Biologii Molekularnej

Słowa kluczowe: mikrobiota, kancerogenność, Helicobacter pylori, immunoterapia, składniki odżywcze

Wstęp

Od wielu milionów lat, bakterie stanowią najliczniejszą grupę organizmów żywych na Ziemi. Są one obecne wszędzie – w glebie, w powietrzu, w wodzie, a także wewnątrz organizmów żywych – w tym w nas. Można by powiedzieć, że w ludzkim organizmie wytworzył się „osobny świat”, do którego należą różnorodne mikroorganizmy – głównie bakterie, ale nie brakuje w nim też grzybów, pierwotniaków, archeonów (El-Sayed i in., 2021). W ludzkim organizmie znajdują się również wirusy, które nie są zaliczane do organizmów żywych. Populacja mikroorganizmów obecnych w danym środowisku to mikrobiota [1]. Istotnym pojęciem, często mylnym z mikrobiotą, jest mikrobiom. Mikro-

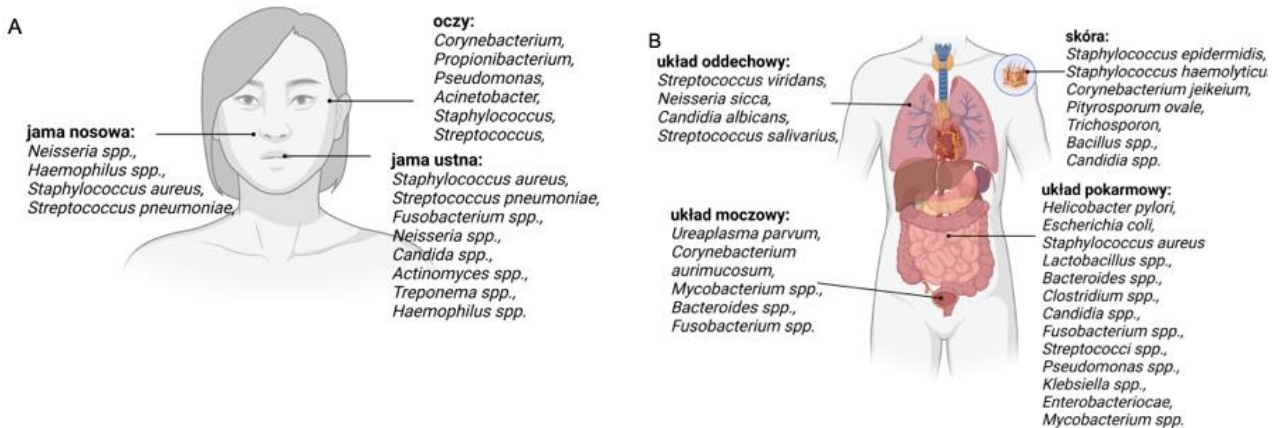
biom odnosi się do całkowitego zestawu genów mikroorganizmów obecnych w danym środowisku.

Nie od dziś wiadomo, że mikrobiota obecna wewnątrz nas, wpływa na nasze zdrowie i samopoczucie [1]. Jednak jak poznać jakie mikroorganizmy zamieszkują wnętrze ludzkiego ciała? W latach 90. XX wieku zaczęto korzystać z technik sekwenjonowania genomu, co pozwoliło na dokładniejsze poznanie świata mikroorganizmów obecnych w organizmie człowieka. Jednak momentem kluczowym w rozwoju nauki nad mikrobiotą ludzką było rozpoczęcie projektu HMP – Human Microbiome Project w 2008 roku (Peterson i in., 2009). Głównymi założeniami tego projektu były:

- identyfikacja i charakterystyka ludzkiego mikrobiomu,
- opracowanie referencyjnego zestawu sekwencji genomu drobnoustrojów,

- zbadanie związku między chorobami a zmianami w ludzkim mikrobiomie.

Dzięki HMP utworzono „mapę” mikrobioty zamieszkującej organizm człowieka (Ryc.1.).



Ryc. 1. Schematy przedstawiające rozmieszczenie naturalnie występujących mikroorganizmów w organizmie człowieka (na podstawie: Prescott i in., 1999; Science Photo Library, b.d.; wykonano w programie BioRender)

Schematy przedstawione na Ryc. 1 ukazują główne gatunki bakterii zamieszkujące dane obszary ludzkiego organizmu. Może nasunąć się pytanie, skąd bakterie wzięły się wewnątrz ciała? Odpowiedź nie jest jednoznaczna i definitywna. Wiadome jest jednak, że ważną rolę w kolonizacji naszego organizmu przez bakterie odgrywa poród naturalny. Rodzące się dziecko, przechodząc przez drogi rodne kobiety, otrzymuje od niej zestaw pewnych bakterii. Podczas porodu poprzez cesarskie cięcie, dziecko natomiast nie otrzymuje od matki tych mikroorganizmów, przez co może być ono narażone na wystąpienie różnych chorób np. astmy [2]. Bakterie otrzymujemy też od matki, podczas karmienia piersią. Mikrobiom jelitowy zmienia się szybko w ciągu pierwszych lat życia, a stabilizuje się do czasu gdy osiągamy wiek około 3 lat. Część mikroorganizmów natomiast jest po prostu pobierana z otoczenia. Jednak należy pamiętać o tym, że nasz mikrobiom może zmieniać się przez całe życie w zależności od środowiska w jakim się znajdujemy, spożywanego pokarmu, poziomu

stresu, czy też rodzaju przyjmowanych leków. Mówi się, że na jedną komórkę ludzkiego organizmu przypada 1,3 komórki bakterii. Liczba komórek bakterii w nas jest zatem ogromna i wynosi blisko 40 bilionów (Sender i in., 2016). Zaburzenie składu mikrofory w organizmie może prowadzić do wielu chorób oraz może wpływać na ogólne samopoczucie (Di Vincenzo i in., 2024). Dysbioza mikrofory, czyli stan zaburzenia równowagi mikrobiologicznej w organizmie, ma też znaczenie w przebiegu chorób już istniejących. Przede wszystkim dobra znajomość mikrobiomu człowieka otworzyła drzwi do poprawionej diagnostyki chorób oraz ich leczenia. Manipulacje mikroorganizmami to jest np. przeszczep kału, suplementacja probiotyków, mogą znajdować zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych i monitorowaniu ich przebiegu. Oczywiście badania nad wpływem mikroorganizmów na powstanie i przebieg nowotworu ciągle trwają i nie możemy kategorycznie stwierdzić, czy obecność danego mikrobu wywoła chorobę czy też nie. Niemniej jednak Międzynarodowa

Agencja Badań nad Rakiem (IARC) ustanowiła podział substancji i czynników rakotwórczych na cztery grupy (de Martel i in., 2020). Do grupy 1 należą substancje, które są rakotwórcze dla ludzi. Wśród nich znalazło się aż 8 mikroorganizmów, wirusów lub przywr, bytujących wewnątrz organizmu ludzkiego. Mikroorganizmem należącym do grupy 1 jest *Helicobacter pylori*. Natomiast wirusy grupy 1 to: wirus Epsteina-Barra, HBV, HCV, HIV-1, HPV, HTLV, wirus mięsaka Kaposiego.

Mechanizm powstawania nowotworów i czynniki wirulencji mikroorganizmów

Mechanizm kancerogenezy jest wysoce skomplikowany i wpływa na niego wiele czynników. Czynniki te mogą być zarówno genetyczne jak i środowiskowe. Ogólny proces powstawania nowotworu można podzielić na trzy główne etapy [3]. Pierwszym z nich jest inicjacja, podczas której dochodzi do zmian w materiale genetycznym, na skutek działania czynników zewnętrznych takich jak np. promieniowanie UV, wpływ substancji chemicznych lub czynników wewnętrznych np. błędów podczas replikacji DNA. Kolejnym etapem jest promocja. Aby doszło do rozwoju nowotworu, mutacjom muszą towarzyszyć zmiany inicjujące podziały i wzrost komórek. Takie zmiany to np. przewlekły stan zapalny obecny w organizmie. Ostatnim, trzecim etapem niezbędnym do powstania nowotworu jest progresja. Etap ten obejmuje zachodzenie kolejnych mutacji w stale dzielących się komórkach oraz powstawanie naczyń krwionośnych wokół komórek zmienionych nowotworowo – w celu dostarczenia do nich składników odżywczych [3].

Większość zdrowych komórek budujących organizm znajduje się w fazie G0 cyklu komórkowego – są aktywne metabolicznie, ale nie dzielą się (Randy Y. C. Poon, 2015). Kiedy jednak dojdzie do zmiany inicjującej

nowotwór, cykl komórkowy zostaje aktywowany i komórki dotknięte zmianą zaczynają przechodzić przez jego kolejne fazy. Dochodzi wtedy do replikacji materiału genetycznego i proliferacji. Cykl komórkowy jest regulowany przez wiele białek. Jeżeli dojdzie do mutacji w genie kodującym białka regulatorowe cyklu, może on zostać zaburzony i komórka może ulegać niekontrolowanemu podziałom. Istotną cechą komórek nowotworowych jest to, że posiadają one aktywną telomerazę (Buseman i in., 2012). Jest to enzym który pełni funkcję odbudowy końcowych sekwencji chromosomów (telomerów) podczas replikacji DNA. Komórki nienowotworowe mają określoną liczbę podziałów (limit Hayflick'a) i wynosi ona około 50-60 podziałów na komórkę. Dzięki aktywnej telomerazie chromosomy komórek nowotworowych są odbudowywane przez co komórki te mogą stale proliferować. Umożliwia to nieśmiertelność replikacyjną komórek nowotworowych, co stanowi jedną z cech charakterystycznych nowotworu (Hanahan & Weinberg, 2011). Wyróżniamy 14 cech charakterystycznych nowotworu, tzw. hallmarks of cancer. Jedną z nich jest wyżej wspomniana nieśmiertelność replikacyjna. Ponadto wśród cech charakterystycznych nowotworu można wyróżnić na przykład: indukcję stanu zapalnego promującego nowotwory, aktywację inwazji i tworzenia przerzutów, indukcję angiogenezy, niestabilność genomu i mutacje, odporność na proces śmierci komórkowej, deregulację energetyki komórki, unikanie supresorów wzrostu, sygnalizację podtrzymywania proliferacji oraz unikanie odpowiedzi immunologicznej ze strony komórek gospodarza (Hanahan i Weinberg, 2011).

Związek bakterii z nowotworami może dotyczyć ich bezpośredniego udziału w procesach rozwoju choroby. Bakterie mogą być też przyczyną infekcji wtórnej na skutek osłabionego układu odpornościowego osoby dotkniętej chorobą nowotworową (Ray i in., 2023). Bakterie chorobotwórcze posiadają

zdolność wywołania infekcji w organizmie gospodarza, dzięki czynnikom wirulencji. Są to specyficzne właściwości lub produkty wytwarzane przez mikroorganizmy. Przykładowe czynniki wirulencji mikroorganizmów to:

- bezpośrednie wydzielanie toksyn,
- stymulacja zapalna komórek układu odpornościowego,
- wpływ na komórki nabłonkowe (adhezja, zaburzenia integralności tkanki),
- zaburzenie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Przykładem bakterii wydzielającej toksynę, powiązaną z rozwojem nowotworu, jest *Helicobacter pylori*. Mikroorganizm ten odgrywa ważną rolę w przypadku nowotworu żołądka. Bakterie chorobotwórcze mają też zdolność do ukrywania się przed układem odpornościowym człowieka – jak np. *Mycobacterium tuberculosis*. Prątek gruźlicy posiada na swojej powierzchni kwasy mykolowe i mykozydy, które uniemożliwiają rozpoznanie tych bakterii przez makrofagi. Należy pamiętać, że nie zawsze w wyniku wydzielania pewnej substancji przez bakterie, dochodzi do powstania stanu zapalnego i rozwoju choroby. Przykładowo *Staphylococcus epidermidis* wydziela związek, który może nawet hamować proliferację komórek nowotworowych – a więc może chronić to organizm człowieka przed rozwojem nowotworu (Woo i in., 2022).

Helicobacter pylori – cichy zabójca w żołądku. Związek bakterii z nowotworem żołądka

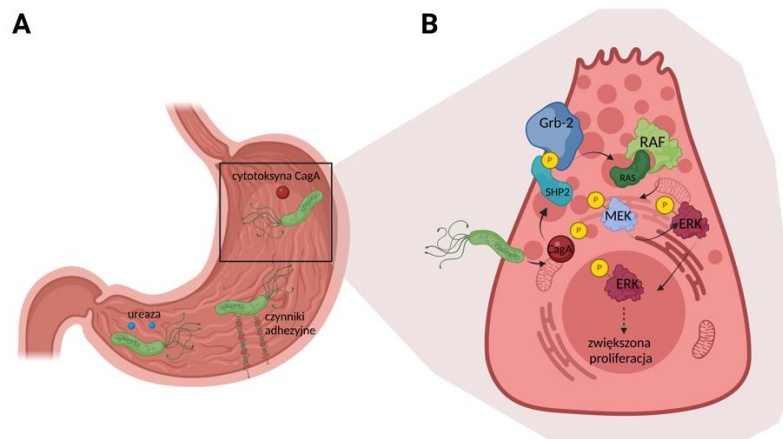
Helicobacter pylori jest gram-ujemną bakterią zaliczaną do pałeczek, która posiada kilka wici (Matsunaga, 2018). Według IARC *H. pylori* jest zaliczany do organizmów kancero-

gennych. *H. pylori* u ludzi zasiedla powierzchnię komórek nabłonkowych błony śluzowej części przedodźwiernikowej żołądka, dwunastnicę i rzadziej błonę wyścielającą przełyk. Obecność *H. pylori* w organizmie zwiększa ryzyko wystąpienia wrzodów trawiennych, czy zapalenia żołądka typu B – które może prowadzić np. do powstania nowotworu. Związek pomiędzy zakażeniem *H. pylori*, a rozwojem raka żołądka został dobrze zbadany. W krajach rozwiniętych częstość występowania infekcji waha się od 25% do 50% (Waleed Aziz i in., 2019). *H. pylori* odpowiada za ponad 60% przypadków nowotworu żołądka.

Jak przebiega infekcja H. pylori?

W żołądku panuje kwaśne pH, które nie jest sprzyjającym środowiskiem do życia dla *H. pylori*. (Dzierżanowska, 2008). Mikroorganizm ten przystosował się jednak do życia w niskim pH, dzięki wytwarzaniu ureazy – enzymu rozkładającego mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla. Powstający amoniak neutralizuje kwaśne pH dzięki czemu bakteria jest zdolna do życia w środowisku kwasowym (Ryc. 2) *H. pylori* wiąże się do komórek nabłonkowych żołądka za pomocą czynników adhezyjnych takich jak np. BabA, SabA, OipA, AlpA, AlpB (Ryc. 2), (Fagoonee i Pellicano, 2019). Adhezja jest kluczowym etapem pozwalającym na dalszą kolonizację żołądka przez bakterię. Jedną z toksyn wydzielanych przez *H. pylori* jest cytotoksyna CagA (Ryc. 2) (Espinoza i in., 2018). Po jej wnikięciu do wnętrza komórki gospodarza, CagA może ulec fosforylacji (Maleki Kakelar i in., 2019).

Tak ufosforylowane CagA może oddziaływać z białkami komórki gospodarza, co zakłóca sygnalizację komórkową. Zakłócona sygnalizacja komórkowa może prowadzić do silnej odpowiedzi zapalnej. Komórki nabłonka żołądka zaczynają wówczas produkować cytokiny prozapalne, które przycią-



Ryc. 2A. Czynniki wirulencji *H. pylori* – wydzielanie ureazy, czynniki adhezyjne za pomocą których bakteria przyłącza się do komórek żołądka, wydzielanie cytotoksyny CagA.

2B: Schemat przedstawiający przebieg reakcji w komórce pod wpływem ufosforylowanej cytotoksyny CagA, wydzielonej przez *H. pylori*. Cytotoksyna CagA po fosforylacji oddziałuje z białkiem SHP2 związanym z Grb-2, co następnie aktywuje szlak RAS/MEK/ERK. Aktywne ERK (ufosforylowane) wnika do jądra i oddziałuje tam na czynniki transkrypcyjne, odpowiedzialne za indukcję ekspresji genów, które odpowiadają za proliferację komórki

(na podstawie Mimuro i in., 2002; wykonano w programie BioRender)

gają do miejsca infekcji komórki układu odpornościowego (neutrofile, makrofagi, limfocyty). Ufosforylowana CagA może również oddziaływać z białkiem SHP2 związanym z Grb-2, co powoduje aktywację szlaku Ras/MEK/ERK (Ryc. 2). Aktywny szlak Ras/MEK/ERK prowadzi do nadmiernej proliferacji komórek (Mimuro i in., 2002). Końcowym skutkiem wszystkich zachodzących reakcji jest zwiększona proliferacja komórek o zaburzonej sygnalizacji komórkowej. To z kolei może prowadzić do powstania komórek zmienionych nowotworowo. W komórce gospodarza może znajdować się również CagA, który nie uległ fosforylacji (Zhang i in., 2017). Takie nieufosforylowane białko może oddziaływać ze związkami z grupy kadheryn.

Kadheryny to białka, które uczestniczą w oddziaływaniach między komórkami, umożliwiają przyleganie komórek do siebie. Oddziaływanie CagA z kadherynami może zaburzyć więc integralność komórek w tkance oraz sygnalizację między komórkami.

H. pylori produkuje również cytotoksynę wakuolizującą VacA. VacA jest białkiem zbudowanym z dwóch domen: p33 i p55 (Fahimi i in., 2018). Domena p55 jest odpowiedzialna za wiązanie białka z receptorami na powierzchni komórek. Natomiast domena p33 tworzy kanał zbudowany z sześciu podjednostek. Białko VacA może mieć różny wpływ na komórki gospodarza (Chauhan i in., 2019). Może ono powodować zmiany w przepuszczalności błon komórkowych, zakłócenia w sygnalizacji komórkowej oraz wakuolizację

komórek. Wakuolizacja komórek polega na osmotycznym pęcznieniu komórek, co w konsekwencji może nawet doprowadzić do ich pęknięcia.

H. pylori posiada białka na swojej zewnętrznej błonie. Z badań wynika, że trzy z tych białek mają związek z nowotworem żołądka (Cover, 2016). Te białka to HomB, HopQ i HopH (OipA). Białko HopH powoduje zaburzenie sygnalizacji komórkowej, która prowadzi do indukcji ekspresji genów zapalnych. W trakcie stanu zapalnego wytwarzane są reaktywne formy tlenu (w celu zwalczania patogenów). Reaktywne formy tlenu mogą jednak niszczyć strukturę DNA, a to z kolei może stymulować powstawanie nowotworu (Kay i in., 2019). Białko HopQ wiąże się z antygenem obecnym na powierzchni komórki nabłonkowej żołądka i umożliwia transport toksyny CagA do jej wnętrza (Koniger, 2016). Wiązanie białka HomB z antygenami na powierzchni komórek nabłonkowych żołądka według badań związane jest prawdopodobnie z indukcją stanu zapalnego (Oleastro i in., 2008).

Związek mikroorganizmów żyjących w płucach z rozwojem nowotworu płuc

Przez długi czas w świecie naukowym uważano, że środowisko płuc jest środowiskiem sterylnym i nie zawiera w sobie mikroorganizmów (Yu i in., 2016). Pogląd ten był powszechnie głoszony, ponieważ badacze mieli trudności w hodowli mikroorganizmów specyficznych dla środowiska dolnych dróg oddechowych. Jak się później okazało, bakterie znajdujące się w płucach są trudno-kulturowane i do identyfikacji poszczególnych mikroorganizmów potrzebne były bardziej zaawansowane techniki (Zhao i Shen, 2010). Techniki te to np. sekwencjonowanie 16S RNA i PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) - dopiero po ich rozwoju wykazano, że

w drogach oddechowych występują mikroorganizmy (Charlson i in., 2011). Co więcej dowiedziono, iż górne drogi oddechowe zawierają znacznie więcej mikrobów niż dolne drogi oddechowe. Jest to spowodowane szybszym usuwaniem bakterii z dolnych dróg oddechowych. Zapewniają to liczne mechanizmy fizjologiczne organizmu (Dickson i in., 2014). Dzięki temu dolne drogi oddechowe mogą efektywniej pełnić swoją funkcję, czyli przeprowadzać wymianę gazową. Główne gatunki bakterii zamieszkujące drogi oddechowe człowieka przedstawione są na rycinie 1.

Nowotwór płuc jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem i charakteryzuje się wysoką śmiertelnością wśród pacjentów. Rak płuc może być wywołany różnymi czynnikami np. czynnikami chemicznymi, infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi – mogą one prowadzić do bliznowacenia tkanki płuc i zwiększać ryzyko rozwoju nowotworu, przewlekłym stanem zapalnym (Kovaleva i in., 2019). Istnieją różne podtypy nowotworu płuc. Między sobą różnią się one np. występowaniem różnych mikroorganizmów. Przykładowo w nowotworze płaskonabłonkowym (SCLC w przypadku płuc, *Squamous cell lung cancer*) wykrywane są mikroorganizmy, których nie znajdziemy w przypadku gruczolakoraka, np. takie jak *Acidovorax*, *Klebsiella*, *Rhodoferrax*, *Comamonas* (Greathouse i in., 2018). Badania nad nowotworem płuc stanowią aktualnie wyzwanie dla medycyny. Dotychczas istnieje niewiele prac ukazujących bezpośredni wpływ obecności niektórych bakterii na rozwój choroby. Naukowcy przeprowadzili jednak serie badań z których wynikało, że pacjenci dotknięci nowotworem płuc wykazują inny mikrobiom niż pacjenci zdrowi (Morgan i Huttenhower, 2012). Główną różnicą była zwiększona liczba bakterii należących do gromad: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Acinobacteria*, *Bacteroides*, u pacjentów z nowotworem płuc. Sama zmiana w środowisku bakteryjnym płuc jest ważnym

indykatorem nowotworów złośliwych. Ostatnie badania wykazały różnice pomiędzy składem mikrobiomu u pacjentów z guzem łagodnym, a z guzem złośliwym. Aby wykazać te różnice badacze posłużyli się sekwencjonowaniem NGS (sekwencjonowanie nowej generacji) 16S RNA (Lee i in., 2016). Różnorodność mikrobioty płuc jest więc ważnym czynnikiem towarzyszącym nowotworom złośliwym. Wyróżniamy dwa rodzaje różnorodności – alfa i beta [4]. Różnorodność alfa mówi o tym ile i jakie gatunki znajdują się w próbce, natomiast różnorodność beta wykazuje jak różne są próbki wobec siebie. W przypadku nowotworu płuc różnorodność alfa znacznie spada, natomiast różnorodność beta nie różni się znacząco od pacjentów zdrowych (Yu i in., 2016). Wykazano też, że mikroorganizmy znajdujące się w płucach u osób dotkniętych nowotworem powodują powstanie przewlekłego stanu zapalnego. Stan zapalny jest związany ze stałym wydzielaniem czynników prozapalnych takich jak np. cytokiny. Czynniki te ułatwiają wzrost i rozprzestrzenianie się (przerzutowanie) guza. Przewlekły stan zapalny może zostać wywołany na przykład przez bakterię – *Mycobacterium tuberculosis* – prątek gruźlicy (Kovaleva i in., 2019). *M. tuberculosis* na swojej powierzchni zawiera kwasy mykolowe i unikatowe glikopeptydolipidy – mykozydy. Mykozydy zapobiegają rozpoznaniu komórek bakterii przez makrofagi. Gdy komórka *M. tuberculosis* zostanie rozpoznana i dojdzie do fagocytozy, bakteria może nadal (wewnątrz endosomu) kontynuować swoje funkcje życiowe. Przewlekły stan zapalny wywołany przez *M. tuberculosis* może prowadzić do rozwoju zwłóknienia tkanki w obrębie płuc. Natomiast zwłóknienie tkanki najczęściej prowadzi do rozwoju nowotworu. Badania histologiczne wykazały znaczny związek pomiędzy rozwojem nowotworu płuc, a zwłóknieniem wywołanym przez *M. tuberculosis* (Cukic, 2017). Z wywołaniem przewlekłego stanu zapalnego w płucach

związanych jest jeszcze wiele innych bakterii np. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (Sethi i Murphy, 2001).

Związek mikrobiomu skóry z nowotworem skóry

Skóra jest największym narządem obecnym w organizmie człowieka, a jej powierzchnia wynosi od około 1,5 do 2 m². Jest to ważny komponent układu odporności nieswoistej. Można powiedzieć, że skóra jest pierwszą linią obrony organizmu (Grice i Segre, 2011). Stanowi fizyczną barierę przed patogenami, a warstwa rogowa naskórka zapobiega wnikaniu mikroorganizmów do wnętrza ciała. Na skórze znajduje się ogromna liczba mikroorganizmów. Dodatkowo skóra posiada zdolności regeneracyjne, które umożliwiają zasklepianie ran. Jest to ważny aspekt chroniący przed przewlekłym stanem zapalnym, który jest jednym z czynników rozwoju nowotworów.

Rak skóry dzieli się na dwa typy: czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (NMSC). Czerniak złośliwy jest najbardziej śmiertelnym nowotworem wywodzącym się z melanocytów. Każdy czerniak jest nowotworem złośliwym. Najczęściej występujące, nieczerniakowe nowotwory to rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy. Charakterystyczną cechą tych nowotworów jest to, że rozwijają się one w górnych warstwach skóry [5]. Najczęściej znajdującą się na skórze bakterią jest *Staphylococcus epidermidis*. Jest to istotny mikroorganizm pod względem chociażby ochrony przed patogenami lub też rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych u osób chorych na raka (Nakatsuji i in., 2018). Obecność *S. epidermidis* może hamować rozwój i namnażanie mikroorganizmów patogennych. Substancje wydzielane przez komórki (sekretem) *S. epidermidis* mogą hamować stan zapalny skóry poprzez aktywację limfocytów T regulatorowych. Ponadto niektóre szczepy

S. epidermidis mogą produkować 6-N-hydroksyaminopurynę. Związek ten jest inhibitorem polimerazy DNA - enzymu odpowiedzialnego za powielanie DNA (Nakatsuji i in., 2018). Inhibicja procesu replikacji DNA uniemożliwia podział komórkom, a co za tym idzie, komórki nowotworowe tracą zdolność do proliferacji i rozprzestrzeniania się. Co więcej naukowcy odkryli, że dożylne wstrzyknięcie 6-N-hydroksyaminopuryny, wytwarzanej przez *S. epidermidis* może hamować rozwój komórek zmienionych nowotworowo. To potwierdza ochronny wpływ *S. epidermidis*. W przypadku nowotworów skóry badacze odkryli związek między chorobą, a występowaniem *Staphylococcus aureus* (Kullander i in., 2009). Obecność *S. aureus* była zwiększona przede wszystkim wtedy, gdy organizm dotknięty był rogowaceniem słonecznym. Rogowacenie słoneczne to łuszczące się nawarstwienia rogowe o suchej i nierównej powierzchni, które są płaskie lub nieco wypukłe (James i in., 2020). Zmiany te powstają pod wpływem promieni UV działających na skórę. Rogowacenie słoneczne najczęściej występuje w częściach ciała najbardziej narażonych na działanie słońca (twarz, przedramiona...). Zmiany te mogą powodować przekształcenie się komórek zdrowych do komórek nowotworowych. W przypadku zmian skórnych wywołanych rogowaceniem słonecznym obserwuje się zwiększoną kolonizację tych obszarów przez *S. aureus* (Kullander i in., 2009). Należy pamiętać, że gdy bariera skórna nie jest naruszona, nie obserwuje się nadmiernej kolonizacji *S. aureus*, która mogłaby mieć znaczenie w procesach nowotworzenia. Zatem można powiedzieć, że obecność *S. aureus* ma związek z procesem kancerogenezy wywodzącego się z rogowacenia słonecznego. Nadmierną kolonizację skóry przez *S. aureus* obserwuje się też w przypadku zaburzonej bariery skórnej np. w wyniku blizn i ran (Kobayashi i in., 2015). Jednak czasem w przypadku choroby (raka

płaskonabłonkowego – SCC lub rogowacenia słonecznego) liczba danej bakterii zamieszkującej skórę może ulec zmniejszeniu. Tak dzieje się w przypadku *Cutibacterium* (Wood i in., 2018). Bakterie te zamieszkują najczęściej obszary skórne bogate w łój. Za przyczynę ich mniejszej liczebności podaje się fakt, że w przypadku rogowacenia słonecznego i SCC dochodzi do intensywnego łuszczenia skóry. Intensywne łuszczenie skóry powoduje zmniejszoną dostępność sebum. Zmniejszona liczebność *Cutibacterium* objawia się podwyższeniem pH skóry i zmniejszeniem jej wilgotności. Zatem bakterie odgrywają istotną rolę w procesach rozwoju nowotworów skórnych – pełnią funkcję ochronną (jak w przypadku *S. epidermidis*), jak i prokancerogenną (np. *S. aureus*). Można więc wysnuć wniosek, że badania nad naturalną mikrobiotą skóry mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia procesów kancerogenezy oraz mogą skutkować wydajniejszą terapią tych chorób.

Dieta a skład mikroflory jelitowej człowieka

Dieta, najprościej mówiąc jest sposobem odżywiania. Wyróżniamy cztery główne typy diet: podstawowa, alternatywna, terapeutyczna, doświadczalna (Gawęcki, 2011). Dieta podstawowa to sposób odżywiania powszechny w danej społeczności. Dieta alternatywna wyklucza spożywanie danej grupy produktów np. wegetarianizm. Dietę terapeutyczną stosuje się gdy z przyczyn zdrowotnych jest potrzeba rezygnacji z danych składników, dieta ta najczęściej ma uzasadnienie medyczne. Natomiast dieta doświadczalna to żywienie skomponowane specjalnie do prowadzenia badań naukowych. Badania nad zmianami żywienia wykazały, że zmiana diety np. wykluczenie produktów zwierzęcych, może zmienić skład mikrobioty w ciągu zaledwie 24h od momentu rozpoczęcia. Do stanu wyjściowego mikrobiota

wraca w ciągu około 48h od momentu zaprzestania stosowania danego żywienia (David i in., 2014). Ponadto zbadano, że dieta wysokotłuszczowa lub wysokocukrowa powoduje zaburzenia w równowadze składu mikroorganizmów przewodu pokarmowego w krótkim czasie. Podobnie działa ogólny

stres organizmu, czy stan zapalny (Earley i in., 2015). Do prawidłowego funkcjonowania nasz organizm wymaga dostarczania wraz z dietą pewnych niezbędnych składników odżywczych. Są to białka, tłuszcze, węglowodany, witaminy, minerały, błonnik.

Tabela 1. Wpływ poszczególnych związków dostarczanych wraz z pożywieniem na modyfikację mikrobioty jelitowej (na podstawie Singh i in., 2017)

Związek	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Lactobacilli</i>	Różnorodność mikrobiomu
Białka zwierzęce	–	–	↑	↑	Wzrost
Białka roślinne	↑	–	–	↑	Wzrost
Tłuszcze nasycone	↑	↑	–	↓	Brak danych
Tłuszcze nienasycone	↑	–	–	↑	Brak danych
Cukry strawne (laktoza)	↑	↓	↓	↑	Brak danych
Błonnik (prebiotyki)	↑	–	↓	↑	Wzrost
Probiotyki	↑	–	–	↑	Wzrost

↑ - wzrost liczebności, ↓ - spadek liczebności, „–” - brak danych

Białka

Badania nad wpływem białka w diecie na mikrobiotę przewodu pokarmowego sięgają już 1977 roku. Dalsze badania nad wpływem białka dostarczanego z pożywienia na skład mikrobioty wykorzystały przede wszystkim sekwencjonowanie 16S RNA. Różny typ białka ma inny wpływ na skład mikrobioty (David i in., 2014). Białko zwierzęce zwiększa ilość mikroorganizmów takich jak *Alistipes*, *Bilophila*, *Clostridia* (De Filippo i in., 2010).

Zmniejsza natomiast ilość *Roseburia*. Natomiast białko pochodzenia roślinnego (np. białko grochu) głównie zwiększa ilość bakterii *Lactobacilli* i *Bifidobacterium* (Romond i in., 1998). Zwiększona ilość tych bakterii skutkuje zwiększeniem ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w przewodzie pokarmowym (Kim, 2014). Produkty uboczne przemian metabolicznych SCFA takie jak maślan, propionian lub octan, są źródłem energii dla komórek nabłonka jelitowego – dzięki

czemu można powiedzieć, że SCFA wzmacniają barierę śluzową jelit. Ponadto krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i produkty ich przemian, wykazują silne działanie przeciwzapalne, które niezbędne jest do regeneracji komórek i utrzymania zdrowej bariery jelitowej

Tłuszcze

Powszechnie uważane jest, że dieta bogata w tłuszcze nasycone (takie, które organizm jest w stanie sam syntetyzować) i tłuszcze nienasycone trans (tłuszcze zawierające układ wiązania nienasyconego trans) prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (Spady i in., 1993). Udowodniono, że dieta wysokotłuszczowa zwiększa liczbę mikroorganizmów beztlenowych i ogólnie liczbę bakterii. Czynnikiem istotnym w procesie kancerogenezy jest właśnie spożycie tłuszczów. Niektóre tłuszcze są metabolizowane przez bakterie flory jelitowej do rakotwórczych produktów ubocznych. Jednak tłuszcze takie jak np. oleje rybne, wielonasycone kwasy tłuszczowe omega-3, mogą chronić przed powstawaniem raka jelita grubego (Volpato i Hull, 2018). Kwasy tłuszczowe omega-3 mają właściwości przeciwzapalne. Istnieje coraz więcej dowodów na pozytywny wpływ kwasów omega-3 na leczenie nowotworu jelita grubego. Kwasy te np. indukują ścieżki proapoptotyczne komórek zmienionych nowotworowo.

Węglowodany

Cukry są najlepiej zbadaną grupą związków pod względem ich wpływu na modyfikacje mikrobiomu jelitowego. Sztuczne substancje słodzące np. sacharyna mogą być bardziej niezdrowe niż cukry pochodzenia naturalnego i mogą powodować znaczniejsze zmiany w mikrobiocie jelit. U myszy karmionych sacharyną zaobserwowano dysbiozę jelitową ze zwiększoną liczebnością *Bacteroides* i zmniejszoną liczebnością *Lactobacillus*

reuteri (Suez i in., 2014). Ważnym elementem diety jest błonnik (de Vrese M i Schreizeimer, 2008). Błonnik należy do węglowodanów niestrawnych, czyli takich, które nie są rozkładane enzymatycznie w jelicie cienkim. Trafiając do jelita grubego, błonnik ulega fermentacji przez mikroorganizmy bytujące w jelicie grubym. Mikroorganizmy wykorzystują więc błonnik, czego skutkiem jest dostarczenie gospodarzowi energii i źródła węgla (po rozkładzie błonnika). To sprawia, że błonnik zaliczany jest do tzw. prebiotyków, czyli niestrawnych składników żywieniowych, korzystnie wpływających na zdrowie gospodarza przez selektywną stymulację wzrostu mikroorganizmów lub aktywności niektórych z nich. Tabela 1 przedstawia wpływ danej grupy związków na mikrobiotę jelitową.

Probiotyki i prebiotyki

Prebiotyki to niestrawne substancje obecne w pożywieniu w celu stymulacji rozwoju prawidłowej flory bakteryjnej jelit. Do prebiotyków zaliczamy np. inulinę, oligofruktozę czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe i wspomniany powyżej błonnik. [6]. Dobrym źródłem prebiotyków jest np. soja [7]. Natomiast probiotyki to wyselekcjonowane kultury bakterii lub drożdży, które podawane doustnie również stymulują rozwój prawidłowej flory bakteryjnej. Metabolity, produkowane przez bakterie probiotyczne, mogą wpływać szkodliwie na bakterie chorobotwórcze. Bakterie probiotyczne wydzielają np. kwasy organiczne, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i bakteriocyny. Bakteriocyny to substancje o charakterze białkowym, które mogą powodować zahamowanie wzrostu innych bakterii lub doprowadzić do ich śmierci. Bakteriocyny produkowane przez bakterie probiotyczne są bezpieczne dla ludzi i nie wpływają negatywnie na organizm ludzki (Kumar Yadav i in., b.d.). Innym mechanizmem działania probiotyków jest zwiększanie konkurencji na powierzchni komórek nabłonka jelit poprzez blokowanie miejsc przylegania patogenom.

To powoduje, że zmniejsza się ilość możliwych interakcji patogenów z komórkami gospodarza. Ponadto konkurencja występuje również w przypadku walki o dostępność składników odżywczych. Probiotyki mogą też przeprowadzać detoksykację czynników rakotwórczych, wytwarzanych przez drobnoustroje chorobotwórcze. Najbardziej znanymi bakteriami o właściwościach probiotycznych są bakterie rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Bogatymi w probiotyki produktami spożywczymi są wszelkie produkty fermentowane (ogórk kiszony, kapusta kiszona) oraz jogurt naturalny, kefir czy maślanka. Produkty te są naturalnym siedliskiem bakterii probiotycznych (Kumar Yadav i in., b.d.). Według WHO probiotyki należą do jednego z wielu systemów obrony immunologicznej organizmu ludzkiego. Są one szczególnie istotne w leczeniu chorób jelit.

Znaczenie naturalnej mikrobioty człowieka w terapii przeciwnowotworowej

Do leczenia nowotworów możliwe jest zastosowanie różnych metod: operacja chirurgiczna (usunięcie guza), chemioterapia, radioterapia, immunoterapia oraz hormonoterapia [8]. Chemioterapia opiera się na używaniu syntetycznych związków chemicznych w celu zwalczania chorób nowotworowych (Janiec i Krupińska, 2002). Radioterapia natomiast w celu leczenia chorób nowotworowych wykorzystuje promieniowanie jonizujące. Promieniowanie jonizujące powoduje powstawanie uszkodzeń DNA komórek nowotworowych, które prowadzą do ich śmierci. Natomiast w przypadku hormonoterapii wykorzystuje się czynniki hormonalne, które poprzez zmianę środowiska hormonalnego, hamują wzrost nowotworów (Kordek, 2007). Terapia ta ma zastosowanie głównie w przypadku nowotworów hormonozależnych (np. raka jajnika, piersi, tarczycy, gru-

zołu krokowego). Natomiast immunoterapia opiera się przede wszystkim na wykorzystaniu modulacji odpowiedzi immunologicznej, przeciw powstającym komórkom nowotworowym. Głównym celem immunoterapii jest stymulacja układu odpornościowego osoby chorej do ataku komórek zmienionych nowotworowo. Powszechnie przyjmuje się, że progresja nowotworu zależy przede wszystkim od cech komórek nowotworowych oraz od mikrośrodowiska guza. W skład mikrośrodowiska guza wchodzi komórki odpornościowe (limfocyty T, limfocyty B, komórki NK, makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne), komórki śródbłona, fibroblasty, adipocyty, komórki gwiaździste oraz macierz zewnątrzkomórkowa i egzosomy (Anderson i Simon, 2020).

Układ odpornościowy człowieka może eliminować wirusy onkogenne i patogeny, które wywołują przewlekły stan zapalny. Ponadto układ odpornościowy ma zdolność do rozpoznawania komórek nowotworowych i usuwania ich (Swann i Smyth, 2007). Podczas walki układu odpornościowego z chorobą, komórki nowotworowe przechodzą przez trzy fazy: fazę eliminacji, równowagi i ucieczki. Podczas fazy ucieczki układ odpornościowy traci kontrolę nad komórkami nowotworowymi, co prowadzi do ich zwiększonej proliferacji w wyniku czego powstają guzy i przerzuty (Ribatti, 2017). Dane wskazują, że mikroorganizmy znajdujące się w jelitach mają silny wpływ na skuteczność immunoterapii nowotworów (Hekmatshoar i in., 2019). Powszechnie stosowaną immunoterapią jest wykorzystywanie przeciwciał monoklonalnych: anty-PD-1 i anty-PD-L1. PD-1 jest białkiem receptorowym, programowanej śmierci komórki (Szczyrek i in., 2021). Występuje ono na komórkach T, B, NK i komórkach supresorowych pochodzenia mieloidalnego. Białko to ulega ekspresji w odpowiedzi na reakcję zapalną. Funkcją tego białka to ograniczanie aktywności limfocytów T (CD4-,

CD8+) oraz komórek NK – przez co dochodzi do tłumienia odpowiedzi immunologicznej. Aktywacja PD-1 jest regulowana przez jego interakcję z PD-L1, czyli ligandem zaprogramowanej śmierci. PD-L1 jest obecny na większości komórek, jednak ulega szczególnie silnej ekspresji na komórkach odpornościowych (Szczyrek i in., 2021). Ponadto, PD-L1 obecny jest na powierzchni komórek nowotworowych jak i w ich mikrośrodku, co umożliwia tym komórkom pozostanie w ukryciu przed układem odpornościowym gospodarza. Zablokowanie PD-1 lub PD-L1 zwiększa aktywację i ekspansję limfocytów. Mikrobiota jelitowa wpływa na działanie układu odpornościowego poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej. Natomiast układ odpornościowy ma znaczący wpływ na skład mikrobioty jelitowej. Jest to więc zależność dwukierunkowa. Mikrobiom odgrywa istotną rolę w zwiększaniu lub zmniejszaniu skuteczności immunoterapii. Przykładowo, gdy zmniejszeniu ulega różnorodność i liczebność mikrobiomu jelitowego, spada liczba produkowanych cytokin prozapalnych (Bertrand i in., 2015). To skutkuje obniżeniem wydajności inicjacji reakcji zapalnej. Jednak inne badania wykazały znaczny wpływ mikrobioty jelitowej na skuteczność immunoterapii nowotworów, chemioterapii i radioterapii (Hekmatshoar i in., 2019). Mikrobiom jelitowy przyczynia się do rozwoju tkanek limfoidalnych – obwodowych węzłów chłonnych, śledziony oraz reguluje subpopulację limfocytów w narządach odpornościowych (Fessler i in., 2019). Rozwój tkanek limfoidalnych odnosi się do procesu powstawania, dojrzewania i organizacji struktur układu odpornościowego, odpowiedzialnych za produkcję i przechowywanie komórek odpornościowych. Prawidłowa mikrobiota jelitowa zapobiega kolonizacji przewodu pokarmowego przez patogeny, które mogłyby wywołać przewlekły stan zapalny. Mikrobiom może być wykorzystany do wspomagania terapii przeciwnowotworowych (Buchta Rosean i in.,

2019). Bakterie mogą chociażby zmniejszać skutki uboczne chemioterapii, czy stan zapalny. Za zmniejszenie stanu zapalnego, który sprzyja rozwojowi nowotworów odpowiedzialne są np. SCFA (krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe) wytwarzane przez bakterie. Ponadto bakterie takie jak *Akkermansia muciniphila* mogą wspomagać terapię immunologiczną przeciwko nowotworom. *Akkermansia muciniphila* jest naturalnym składnikiem mikrobioty jelitowej (Collado i in., 2007). Bakteria ta odgrywa ważną rolę w utrzymaniu integralności bariery jelitowej. Jedną z głównych zalet terapii bakteryjnej w leczeniu raka jest jej zdolność do celowania konkretnie w tkanki nowotworowe. Przykładowo wykorzystuje się bakterie bezwzględnie beztlenowe – *Clostridium* i *Bifidobacterium* – które nie mogą przetrwać w środowisku zawierającym tlen. Ze względu na panujące warunki niedotlenienia w tkankach nowotworowych, które nie występują w większości narządów organizmu człowieka, wstrzyknięcie sporów bakterii spowoduje ich wzrost tylko w tkance nowotworowej. *Clostridium* spp. wytwarza toksyny, które mogą zaburzać strukturę błony komórkowej lub zakłócać funkcje wewnątrzkomórkowe komórek nowotworowych (Steadtke V i in., 2016). Ponadto bakterie rodzaju *Clostridium* mogą zabijać komórki nowotworowe poprzez indukowanie apoptozy lub autofagii. Toksyny i indukcja śmierci komórkowej nie są sprzyjającymi warunkami wzrostu dla komórek nowotworowych.

Literatura:

- Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. W *Current Biology* (T. 30, Numer 16, s. R921–R925). Cell Press.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- Bertrand, A., Kostine, M., Barnetche, T., Truchetet, M. E., & Schaeffer, T. (2015).

- Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: Systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 13(1).
<https://doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8>
- Buchta Rosean, C., Feng, T. Y., Azar, F. N., & Rutkowski, M. R. (2019). Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies. *W Advances in Cancer Research* (T. 143, s. 255–294). Academic Press Inc.
<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2019.03.005>
- Buseman, C. M., Wright, W. E., & Shay, J. W. (2012). Is telomerase a viable target in cancer? *W Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* (T. 730, Numery 1–2, s. 90–97).
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.07.006>
- Charlson, E. S., Bittinger, K., Haas, A. R., Fitzgerald, A. S., Frank, I., Yadav, A., Bushman, F. D., & Collman, R. G. (2011). Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(8), 957–963.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC>
- Chauhan, N., Tay, A. C. Y., Marshall, B. J., & Jain, U. (2019). *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *W Helicobacter* (T. 24, Numer 1). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/hel.12544>
- Collado, M. C., Derrien, M., Isolauri, E., De Vos, W. M., & Salminen, S. (2007). Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(23), 7767–7770.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01477-07>
- Cover, T. L. (2016). *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *W mBio* (T. 7, Numer 1). American Society for Microbiology.
<https://doi.org/10.1128/mBio.01869-15>
- Cukic, V. (2017). The Association Between Lung Carcinoma and Tuberculosis. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 71(3), 212–214.
<https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.212-214>
- Danuta Dzierżanowska. (2008). *Antybiotyko terapia praktyczna*. Alfa-Medica Press. s. 307–309
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563.
<https://doi.org/10.1038/nature12820>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Colli, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691–14696.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e180–e190.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
- de Vrese M, & Schrezeimer J. (2008). Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*.
- Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *W Internal and Emergency Medicine* (T. 19, Numer 2, s. 275–293). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.

- <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., & Huffnagle, G. B. (2014). Towards an ecology of the lung: New conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. W *The Lancet Respiratory Medicine* (T. 2, Numer 3, s. 238–246). Lancet Publishing Group.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70028-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70028-1)
- Earley, Z. M., Akhtar, S., Green, S. J., Naqib, A., Khan, O., Cannon, A. R., Hammer, A. M., Morris, N. L., Li, X., Eberhardt, J. M., Gamelli, R. L., Kennedy, R. H., & Choudhry, M. A. (2015). Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PLoS ONE*, 10(7).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129996>
- El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (b.d.). *Microbiota's role in health and diseases*.
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z/>
- Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H, & Matsmura I. (2018). Gastric microbiota: an emerging player in Helicobacter pylori-induced gastric malignancies. *Cancer Lett*.
- Fagoonee S, & Pellicano R. (2019). Helicobacter pylori: molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. *Infect Dis Ther.*, 399–408.
- Fahimi F, Sarhaddi S, Fouladi M, Samadi N, Sadeghi J, & Golchin A. (2018). Phage display-derived antibody fragments against con-served regions of VacA toxin of Helicobacter pylori. *Appl Microbiol Biotechnol*.
- Fessler, J., Matson, V., & Gajewski, T. F. (2019). Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy. W *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (T. 7, Numer 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0574-4>
- Greathouse, K. L., White, J. R., Vargas, A. J., Bliskovsky, V. V., Beck, J. A., von Muhlinen, N., Polley, E. C., Bowman, E. D., Khan, M. A., Robles, A. I., Cooks, T., Ryan, B. M., Padgett, N., Dzutsev, A. H., Trinchieri, G., Pineda, M. A., Bilke, S., Meltzer, P. S., Hokenstad, A. N., ... Harris, C. C. (2018). Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biology*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/s13059-018-1501-6>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. W *Nature Reviews Microbiology* (T. 9, Numer 4, s. 244–253).
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. W *Cell* (T. 144, Numer 5, s. 646–674).
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hekmatshoar, Y., Rahbar Saadat, Y., Hosseiniyan Khatibi, S. M., Ozkan, T., Zununi Vahed, F., Nariman-Saleh-Fam, Z., Pourghassem Gargari, B., Sunguroglu, A., & Zununi Vahed, S. (2019). The impact of tumor and gut microbiotas on cancer therapy: Beneficial or detrimental? W *Life Sciences* (T. 233). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116680>
- Jan Gawęcki. (2011). *Żywnienie Człowieka*. Polskie Wydawnictwo Naukowe.
- Kay, J., Thadhani, E., Samson, L., & Engelward, B. (2019). Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. W *DNA Repair* (T. 83). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102673>
- Kim, C. H. (2014). Regulation of T Cells by SCFAs. W *IMMUNE NETWORK* (T. 14, Numer 6).
- Kobayashi, T., Glatz, M., Horiuchi, K., Kawasaki, H., Akiyama, H., Kaplan, D. H., Kong, H. H., Amagai, M., & Nagao, K. (2015). Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*, 42(4), 756–766.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>

- Koniger V. (2016). *Helicobacter pylori* exploits human CEACAMs via HopQ for adherence and translocation of CagA. *Nat Microbiol.*
- Kovaleva, O. V., Romashin, D., Zborovskaya, I. B., Davydov, M. M., Shogenov, M. S., & Gratchev, A. (2019). Human Lung Microbiome on the Way to Cancer. W *Journal of immunology research* (T. 2019, s. 1394191). NLM (Medline).
<https://doi.org/10.1155/2019/1394191>
- Kullander, J., Forslund, O., & Dillner, J. (2009). *Staphylococcus aureus* and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18(2), 472–478.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0905>
- Kumar Yadav, M., Kumari, I., Singh, B., Kant Sharma, K., & Kumar Tiwari, S. (b.d.). *MINI-REVIEW Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics.*
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
- Lee S. H., Sung Y, & Yong D. (2016). Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer*.
- Maleki Kakelar, H., Barzegari, A., Dehghani, J., Hanifian, S., Saeedi, N., Barar, J., & Omid, Y. (2019). Pathogenicity of *Helicobacter pylori* in cancer development and impacts of vaccination. W *Gastric Cancer* (T. 22, Numer 1, s. 23–36). Springer Tokyo.
<https://doi.org/10.1007/s10120-018-0867-1>
- Matsunaga S. (2018). Alternations in metabolic pathways in gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*. *Microb Pathog.*
- Mimuro, H., Suzuki, T., Tanaka, J., Asahi, M., Haas, R., & Sasakawa, C. (2002). Grb2 Is a Key Mediator of *Helicobacter pylori* CagA Protein Activities The intracellular CagA has been shown to undergo tyrosine (Tyr) phos. W *Molecular Cell* (T. 10).
- Morgan, X. C., & Huttenhower, C. (2012). Chapter 12: Human Microbiome Analysis. *PLoS Computational Biology*, 8(12).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002808>
- Nakatsuji, T., Chen, T. H., Butcher, A. M., Trzoss, L. L., Nam, S.-J., Shirakawa, K. T., Zhou, W., Oh, J., Otto, M., Fenical, W., & Gallo, R. L. (2018). *HEALTH AND MEDICINE A commensal strain of Staphylococcus epidermidis protects against skin neoplasia.*
- Oleastro M, Cordeiro R, Ferrand J, Nunes B, Lehours P, & Carvalho-Oliveira I. (2008). Evaluation of the clinical significance of HomB a novel candidate marker of *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J Infect Dis*.
- Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J. A., Bonazzi, V., McEwen, J. E., Wetterstrand, K. A., Deal, C., Baker, C. C., Di Francesco, V., Howcroft, T. K., Karp, R. W., Lunsford, R. D., Wellington, C. R., Belachew, T., Wright, M., Giblin, C., ... Guyer, M. (2009). The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*, 19(12), 2317–2323.
<https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>
- Prescott i in. (1999). *Microbiology 4E*. McGraw-Hill.
- Radziśław Kordek. (2007). *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. VIA MEDICA. s. 96
- Randy Y. C. Poon. (2015). Cell cycle control. *Module in Biomedical Sciences*.
- Ray, A., Moore, T. F., Pandit, R., Burke, A. D., & Borsch, D. M. (2023). An Overview of Selected Bacterial Infections in Cancer, Their Virulence Factors, and Some Aspects of Infection Management. W *Biology* (T. 12, Numer 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/biology12070963>
- Ribatti, D. (2017). Oncotarget 7175 www.im-pactjournals.com/oncotarget The con-

- cept of immune surveillance against tumors: The first theories. W *Oncotarget* (T. 8, Numer 4). www.impactjournals.com/oncotarget/
- Romond M. B., Ais A, Guillemot F, Bounouader R, Cortor A, & Romond C. (1998). Cell-free whey from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 used to modify the colonic microflora of healthy subjects. *J Dairy Sci*.
- Science Photo Library. (b.d.). *Human Microbiome Poster*.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Sethi, S., & Murphy, T. F. (2001). Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: A state-of-the-art review. W *Clinical Microbiology Reviews* (T. 14, Numer 2, s. 336–363). <https://doi.org/10.1128/CMR.14.2.336-363.2001>
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. W *Journal of Translational Medicine* (T. 15, Numer 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Spady D. K, Woollett L. A, & Dietschy J. M. (1993). Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr*.
- Steadtke V, Roberts N. J., Bai R. Y., & Zhou S. (2016). Clostridium novyi-NT in cancer therapy. *Genes dis* 3.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaïss C. A, & Maza O. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*.
- Swann, J. B., & Smyth, M. J. (2007). Immune surveillance of tumors. W *Journal of Clinical Investigation* (T. 117, Numer 5, s. 1137–1146). <https://doi.org/10.1172/JCI31405>
- Szczyrek, M., Bitkowska, P., Chunowski, P., Czuchryta, P., Krawczyk, P., & Milanowski, J. (2021). Diet, microbiome and cancer immunotherapy—a comprehensive review. W *Nutrients* (T. 13, Numer 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13072217>
- Volpato, M., & Hull, M. A. (2018). Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 37(2–3), 545–555. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9744-y>
- Waldemar Janiec, & Jolanta Krupińska. (2002). *Farmakodynamika, podręcznik dla studentów farmacji*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. s. 916
- Waleed Aziz, Z., Hashim Saleem, S., & Abdulmajed Al-Nuaimy, H. (2019). *Helicobacter pylori in Gastric biopsy: A Histochemical and Immunohistochemical Assessment* (T. 41, Numer 2).
- William D. James, Elston D, James R. Treat, Misha A Rosenbach, & Neuhaus I. Andrews. (2020). Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. *Elsevier*.
- Woo, Y. R., Cho, S. H., Lee, J. D., & Kim, H. S. (2022). The Human Microbiota and Skin Cancer. W *International Journal of Molecular Sciences* (T. 23, Numer 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23031813>
- Wood, D. L. A., Lachner, N., Tan, J. M., Tang, S., Angel, N., Laino, A., Linedale, R., Cao, K. A. L., Morrison, M., Frazer, I. H., Soyer, H. P., & Hugenholtz, P. (2018). A natural history of actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma microbiomes. *mBio*, 9(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01432-18>
- Yu, G., Gail, M. H., Consonni, D., Carugno, M., Humphrys, M., Pesatori, A. C., Caporaso, N. E., Goedert, J. J., Ravel, J., & Landi, M. T. (2016). Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biology*, 17(1).

<https://doi.org/10.1186/s13059-016-1021-1>

Zhang, X. Y., Zhang, P. Y., & Aboul-Soud, M. A. M. (2017). From inflammation to gastric cancer: Role of Helicobacter pylori. W *Oncology Letters* (T. 13, Numer 2, s. 543–548). Spandidos Publications.
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.5506>

Zhao, L., & Shen, J. (2010). Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. *Journal of Biotechnology*, 149(3), 183–190.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2010.02.008>

Źródła internetowe:

[1] - <https://lifescience.pl/blog/mikrobiota-i-jej-wplyw-na-organizm-czlowieka/> [dostęp: grudzień 2024]

[2] - <https://www.theguardian.com/news/2018/mar/26/the-human-microbiome-why-our-microbes-could-be-key-to-our-health> [dostęp: grudzień 2024]

[3] - <http://laboratoria.net/artykul/23623.html> [dostęp: grudzień 2024]

[4] - https://biomcare-com.translate.google.com/info/key-terms-in-microbiome-pro-jects/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=pl&x_tr_hl=pl&x_tr_pto=rq [dostęp: grudzień 2024]

<https://www.sonomedszczecin.pl/raki-skory/> [dostęp: grudzień 2024]

[5] - <https://www.sonomedszczecin.pl/raki-skory/> [dostęp: grudzień 2024]

[6] - https://zdrowegeny.pl/poradnik/prebiotyki-probiotyki-na-jelita?gad_source=1&gbraid=0AAAAADWDaQf_7uJFdCh-ZZHvqByJFc3kzR&gclid=Cj0KCQjwlvW2BhDyARIsADnle-LnHqT_gGTeM-FIxoKfi04Jo61lLp2WBUqfPwX0JZIYyScMzoKnQGBsaAskzEALw_wcB [dostęp: grudzień 2024]

[7] - <https://dietetycy.org.pl/synbiotyki/> [dostęp: grudzień 2024]

[8] - <https://www.sarcoma.pl/baza-wiedzy/abc-pacjenta-onkologicznego/wyswietl-haslo,metody-leczenia> [dostęp: grudzień 2024]

Notka o autorce: *Studentka III roku studiów licencjackich biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG i GUMed. Głównym zainteresowaniem jest medyczna gałąź biotechnologii – onkologia i embriologia.*