



Rola mikrobiomu w procesie nowotworzenia i progresji raka oraz jego potencjał bioterapeutyczny – przegląd aktualnej wiedzy

Role of microbiome in tumorigenesis, cancer progression, and its biotherapeutic potential – review of current knowledge

Michał Siwek^{1,A-D}✉, Dominika Nowak^{1,A-B}, Magdalena Anna Próchnicka^{1,E-F}, Adam Janusz Zarzycki^{1,C,E}, Patrycja Długosz^{1,B-C}

¹ Stażysta, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Siwek M, Nowak D, Próchnicka MA, Zarzycki AJ, Długosz P. Rola mikrobiomu w procesie nowotworzenia i progresji raka oraz jego potencjał bioterapeutyczny – przegląd aktualnej wiedzy. Med Srodow. doi:10.26444/ms/211754

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Choroby nowotworowe stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny, co potwierdzają globalne statystyki. Trudności terapeutyczne, takie jak oporność na leczenie i złożoność mikrośrodowiska guza, skłaniają do poszukiwania nowych strategii w zakresie terapii. W tym kontekście rośnie zainteresowanie mikrobiomem człowieka jako czynnikiem wpływającym na progresję i odpowiedź na leczenie nowotworów. Celem pracy jest przedstawienie stanu wiedzy na temat wpływu mikrobiomu na rozwój nowotworów oraz omówienie mechanizmów tych interakcji.

Opis stanu wiedzy. Mikrobiom człowieka odgrywa kluczową rolę w onkologii za sprawą złożonych mechanizmów. Badania wskazują na dwojaki charakter jego oddziaływania. Z jednej strony, dysbioza i obecność patogennych bakterii, jak *Fusobacterium nucleatum* w raku jelita grubego czy *Helicobacter pylori* w raku żołądka, sprzyjają kancerogenezie przez indukcję stanu zapalnego, produkcję genotoksyn i supresję odpowiedzi immunologicznej. Z drugiej strony, bakterie takie jak *Akkermansia muciniphila* czy *Bifidobacterium* wykazują działania ochronne m.in. dzięki temu, że przyczyniają się do tworzenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i modulują układ odpornościowy. Obecność korzystnych mikroorganizmów powiązana jest z lepszą odpowiedzią na immunoterapię (np. inhibitory PD-1) w leczeniu raka płuca czy czerniaka. Zależności te dotyczą także nowotworów skóry, w przypadku których *Staphylococcus epidermidis* może działać ochronnie, a *Staphylococcus aureus* – prokancerogenicznie.

Podsumowanie Skład mikrobioty może służyć jako biomarker prognostyczny odpowiedzi na leczenie onkologiczne. Celowana modulacja mikrobiomu – za pomocą diety, probiotyków, prebiotyków czy przeszczepienia mikrobioty kałowej (FMT) – staje się obiecującą strategią wspomagającą standardowe terapie przeciwnowotworowe, torując drogę dla rozwoju bardziej spersonalizowanej onkologii.

Słowa kluczowe

mikrobiom, nowotwory, immunoterapia, kancerogeneza, immunomodulacja

■ Abstract

Introduction and Objective. Cancer is one of the greatest challenges of modern medicine. Therapeutic difficulties, such as treatment resistance and the complexity of the tumour microenvironment are driving the search for new strategies. There is growing interest in the human microbiome as a factor influencing cancer progression and response to treatment. The aim of this study is to present the state of knowledge on the effect of microbiome on cancer development and to discuss the mechanisms of these interactions.

Brief description of the state of knowledge. Human microbiome plays a key role in oncology through complex mechanisms. Research points to the dual nature of its interactions. On the one hand, dysbiosis and the presence of pathogenic bacteria, such as *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer, or *Helicobacter pylori* in gastric cancer, promote carcinogenesis through induction of inflammation, production of genotoxins and suppression of the immune response. On the other hand, bacteria such as *Akkermansia muciniphila* or *Bifidobacterium* show protective effects through, among other things, short-chain fatty acids and modulation of the immune system. The presence of beneficial microorganisms has been linked to a better response to immunotherapy (e.g. PD-1 inhibitors) in the treatment of lung cancer or melanoma. These relationships also apply to skin cancer, where *Staphylococcus epidermidis* may have a protective effect, and *Staphylococcus aureus* a pro-cancerogenic effect.

Summary. The composition of the microbiota can serve as a predictive biomarker of response to cancer treatment. Targeted modulation of the microbiome – through diet, probiotics, prebiotics or faecal microbiota transplantation (FMT) – is emerging as a promising strategy to support standard cancer therapies, paving the way for the development of more personalised oncology.

Key words

immunomodulation, immunotherapy, carcinogenesis, microbiome, tumours

✉ Autor do korespondencji: Michał Siwek, Stażysta, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-090, Lublin, Polska
E-mail: michal.siwek21371488@gmail.com

WSTĘP I CEL PRACY

Według najnowszych szacunków Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) w 2022 roku na świecie odnotowano ok. 20 mln nowych zachorowań na nowotwory oraz 9,7 mln zgonów z ich powodu. Prognozy na 2025 rok dla Stanów Zjednoczonych przewidują ponad 2 mln nowych diagnoz i ponad 600 tys. zgonów z powodu nowotworów [1–3].

W USA prognozuje się 618 120 zgonów z powodu nowotworów w 2025 roku, co odpowiada ok. 1700 zgonom dziennie. Mimo spadku wskaźników śmiertelności od lat 90. XX wieku, dzięki m.in. redukcji palenia, rozwojowi metod wczesnego wykrywania i terapii, utrzymują się znaczące różnice w śmiertelności między populacjami wyodrębnionymi ze względu na pochodzenie etniczne oraz w grupach różniących się statusem społecznym. Wśród rdzennych Amerykanów i osób czarnoskórych odnotowuje się dwukrotnie lub trzykrotnie wyższe wskaźniki śmiertelności z powodu niektórych nowotworów niż w populacji osób o białej skórze [1].

W ostatnich dekadach obserwuje się spadek zachorowalności na nowotwory u mężczyzn, ale wzrost u kobiet, co powoduje zbliżanie się wskaźników zachorowalności dotyczącej jednej i drugiej płci. Szczególnie u kobiet w wieku 50–64 lat oraz poniżej 50. roku życia wskaźniki zachorowalności przewyższają już te dotyczące mężczyzn z tych samych grup wiekowych. Wśród osób poniżej 65. roku życia zachorowalność na raka płuca u kobiet przewyższyła zachorowalność u mężczyzn [2].

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) podkreśla, że ok. 1 na 5 osób na świecie zachoruje na nowotwór w ciągu życia, a ok. 1 na 9 mężczyzn i 1 na 12 kobiet umrze z jego powodu. Jednocześnie większość krajów nie zapewnia pełnego finansowania podstawowej opieki onkologicznej i paliatywnej, co utrudnia skuteczne leczenie i opiekę nad pacjentami onkologicznymi [3].

Leczenie nowotworów wiąże się z istotnymi trudnościami. Wynikają one m.in. z oporności genetycznej, adaptacji komórek do leczenia, jak też złożoności mikrośrodowiska guza. Komórki nowotworowe wykorzystują szlaki metaboliczne (np. związane z IGF-1R) do uniknięcia apoptozy wywołanej chemioterapią. W raku piersi niska ekspresja antygenów MHC (ang. *major histocompatibility complex*) na komórkach nowotworowych ogranicza rozpoznanie przez limfocyty T i B, zmniejszając efektywność terapii celowanych. W raku jelita grubego mutacje w genach KRAS/NRAS lub BRAF uniemożliwiają zastosowanie leków celowanych w EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*), dlatego mając na względzie skuteczność terapii, warto zindywidualizować leczenie.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zainteresowania rolą mikrobiomu w kontekście nowotworów, zarówno w aspekcie patogenetycznym, jak i potencjału terapeutycznego. Badania wykazały, że mikroorganizmy zasiedlające organizm człowieka, a zwłaszcza mikrobiota jelitowa, odgrywają istotną rolę w modulowaniu mikrośrodowiska nowotworu (ang. *tumor microenvironment*, TME), wpływając na rozwój, progresję oraz odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe [4].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu mikrobiomu na rozwój wybranych typów nowotworów oraz omówienie kluczowych mechanizmów leżących u podstaw tych interakcji.

OPIS STANU WIEDZY

Mikrobiom człowieka i jego rola w nowotworzeniu

Ludzki mikrobiom jest złożonym i dynamicznym ekosystemem mikroorganizmów, w którym dominują bakterie z pięciu głównych gromad: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Fusobacteria*. *Firmicutes* i *Bacteroidetes* są najliczniejsze i stanowią ponad 90% całkowitej populacji bakteryjnej w przewodzie pokarmowym. *Firmicutes*, obejmujące m.in. rodzaje *Lactobacillus* i *Clostridium*, są kluczowe w fermentacji błonnika i produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych SCFA (ang. *short-chain fatty acids*), takich jak maślan, które wspierają integralność bariery jelitowej oraz działają przeciwzapalnie [5]. *Bacteroidetes*, reprezentowane przez rodzaje *Bacteroides* i *Prevotella*, specjalizują się w rozkładaniu złożonych polisacharydów i metabolizmie składników pokarmowych, przyczyniając się do wytwarzania SCFA, takich jak propionian i octan, które odgrywają ważną rolę w procesach energetycznych i mają działanie immunomodulujące. *Actinobacteria* i rodzaj *Bifidobacterium* są ważne dla metabolicznego i odpornościowego aspektu zdrowia gospodarza, biorąc udział w fermentacji oligosacharydów oraz syntezie witamin. *Proteobacteria*, choć mniej obfite, stanowią wiele gatunków bakterii tlenowych i względnie beztlenowych, które są częścią normalnej jelitowej mikroflory, ale w warunkach dysbiozy mogą również funkcjonować jako oportunistyczne patogeny [6]. *Fusobacteria*, obecne głównie w jelicie grubym, uczestniczą w utrzymaniu równowagi mikrobiologicznej i mogą być zaangażowane w procesy zapalne w przewodzie pokarmowym. Interakcje między tymi gromadami są złożone i dynamiczne. Na przykład *Firmicutes* i *Bacteroidetes* tworzą sojusz (tzw. FBA-gildia) przeciwko *Actinobacteria*, co wskazuje na konkurencyjne, ale i współzależne relacje w mikrobiomie jamy ustnej i jelita. Bakterie z gromady *Firmicutes* pełnią funkcje w wyspecjalizowanych niszach metabolicznych, które uzupełniają się z funkcjami *Bacteroidetes*, zapewniając stabilność ekosystemu jelitowego [7]. Skład mikrobiomu różni się w zależności od lokalizacji w organizmie. W przewodzie pokarmowym dominują *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Fusobacteria*. Na skórze przeważają *Actinobacteria*, *Firmicutes* i *Proteobacteria*, z mniejszym udziałem *Bacteroidetes*. W innych miejscach, jak pochwa, dominują *Firmicutes* [8].

Mikrobiom jelitowy odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej organizmu, co ma istotne znaczenie w kontekście terapii przeciwnowotworowych. Szczególne znaczenie mają bakterie takie jak *Bifidobacterium* i *Akkermansia muciniphila*, które mogą wzmocnić działanie inhibitorów punktów kontrolnych (np. anty-PD-1, ang. *anti-Programmed cell death protein 1*; anty-PD-L1, ang. *anti-Programmed death-ligand 1*) [9]. Badania wykazały, że obecność tych bakterii może zwiększać aktywność komórek dendrytycznych oraz promować infiltrację limfocytów T CD8+ w obrębie guza, co przekłada się na poprawę efektów leczenia i ograniczenie wzrostu nowotworu. Na przykład w badaniu dotyczącym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że obecność *A. muciniphila* w mikrobiocie jelitowej była związana z lepszą odpowiedzią na terapię inhibitorami punktów kontrolnych oraz dłuższym przeżyciem całkowitym. Oprócz działania immunomodulacyjnego, bakterie jelitowe uczestniczą w produkcji metabolitów o właściwościach przeciwnowotworowych. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), takie jak

maślan, powstające w wyniku fermentacji błonnika przez bakterie z gromad *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, wykazują zdolność do hamowania proliferacji komórek nowotworowych, modulowania ekspresji genów oraz wspierania odpowiedzi immunologicznej [10]. Maślan może również wpływać na ekspresję genów supresorowych nowotworów, takich jak p21, oraz hamować szlaki sygnałowe związane z rozwojem nowotworów, takie jak szlak Wnt. Mikrobiom pełni również funkcję ochronną poprzez konkurencję z bakteriami prokancerogennymi. Obecność korzystnych drobnoustrojów może ograniczać wzrost patogenów sprzyjających nowotworzeniu, takich jak *Fusobacterium nucleatum*, związanych m.in. z rakiem jelita grubego. *F. nucleatum* może promować rozwój nowotworów poprzez aktywację szlaku β -kateniny, indukując stanu zapalnego oraz hamowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza [11]. Badania wykazały, że wysokie stężenie *F. nucleatum* w tkankach nowotworowych jest związane z gorszym rokowaniem oraz mniejszą skutecznością chemioterapii. Podsumowując, mikrobiota jelitowa wpływa na procesy nowotworowe poprzez immunomodulację, syntezę metabolitów przeciwnowotworowych oraz hamowanie mikroorganizmów sprzyjających karcynogenezie. Mechanizmy te stwarzają podstawy do rozwoju nowych strategii terapeutycznych, w tym wspomagania immunoterapii i zastosowania bakterii onkolitycznych w leczeniu nowotworów. Dalsze badania nad interakcjami między mikrobiomem a nowotworami mogą przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych i spersonalizowanych metod leczenia [12].

MIKROBIOM A KONKRETNE TYPY NOWOTWORÓW

Rak jelita grubego

Istotną rolę w patogenezie raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) pełni dysbioza jelitowa, czyli naruszenie równowagi mikrobioty jelitowej. Badania wykazały zwiększoną obecność bakterii takich jak *Fusobacterium nucleatum* i enterotoksyczne szczepy *Bacteroides fragilis* w tkankach nowotworowych pacjentów z CRC. *F. nucleatum* promuje procesy nowotworowe poprzez indukację przewlekłego stanu zapalnego, aktywację szlaku Wnt/ β -kateniny oraz supresję odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Z kolei *B. fragilis* produkuje toksynę BFT, która uszkadza nabłonek jelitowy i inicjuje karcynogenezę. Natomiast niektóre bakterie wykazują działanie ochronne. *Enterococcus hirae* i *Blautia sp.* korzystnie wpływają na układ odpornościowy i mogą hamować rozwój nowotworu poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej [13, 14].

Rak żołądka

Mikrobiom jamy ustnej i żołądka odgrywa ważną rolę w rozwoju raka żołądka (ang. *gastric cancer*, GC). Podczas karcynogenezy obserwuje się zwiększoną obecność bakterii jamy ustnej w żołądku, co sugeruje migrację mikroorganizmów z jamy ustnej do przewodu pokarmowego. Zmiany te mogą prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego i uszkodzenia błony śluzowej żołądka, sprzyjającego rozwojowi nowotworu. Ponadto zaburzenia mikrobioty po resekcji żołądka mogą mieć wpływ na skład mikrobiomu jelitowego, co ma dalsze konsekwencje dla zdrowia pacjenta [15, 16].

Rak płuc

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) obserwuje się zmiany w mikrobiomie jelitowym i płucnym. Szczególnie istotna jest zmniejszona obecność bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), takich jak *Akkermansia muciniphila*. *A. muciniphila* jest związana z poprawą odpowiedzi na immunoterapię oraz z lepszym rokowaniem u pacjentów z NSCLC. Modulacja mikrobiomu poprzez dietę, probiotyki lub przeszczepienie mikrobioty jelitowej może poprawić skuteczność leczenia immunoterapeutycznego u pacjentów z NSCLC [17, 18].

Rak nosogardzieli

Rak nosogardzieli (ang. nasopharyngeal carcinoma, NPC) jest związany ze znacznymi zmianami w lokalnej mikrobiocie. Badania wykazały zauważalny spadek obecności bakterii z rodzaju *Pseudomonas* i *Acinetobacter* u pacjentów z NPC, przy jednoczesnym wzroście liczebności rodzajów takich jak *Granulicatella*, *Porphyromonas* czy *Haemophilus*. Bakterie *Pseudomonas* i *Acinetobacter* są znane z produkcji metabolitów o działaniu przeciwnowotworowym, takich jak egzotoksyna A i L-asparaginaza, które mogą hamować rozwój nowotworu. Zmniejszenie ich liczebności może osłabiać naturalne mechanizmy obronne organizmu, chroniące go przed rozwojem nowotworu w obrębie nosogardzieli [19].

Nowotwory skóry

Mikrobiom skóry odgrywa kluczową rolę w ochronie przed rozwojem nowotworów skórnych. *Staphylococcus epidermidis*, powszechny komensal skóry, produkuje związek 6-HAP, który hamuje proliferację komórek nowotworowych poprzez inhibicję aktywności polimerazy DNA, nie wpływając jednocześnie na zdrowe komórki. Z kolei nadmiar *Staphylococcus aureus* może sprzyjać rozwojowi nowotworów skóry poprzez indukację stanów zapalnych i produkcję toksyn, które to uszkadzają komórki skóry [20].

Podsumowując, mikrobiom odgrywa istotną rolę w patogenezie różnych typów nowotworów. Zarówno obecność patogennych bakterii, jak i brak korzystnych mikroorganizmów może wpływać na rozwój i progresję choroby nowotworowej. Zrozumienie tych zależności otwiera nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne w onkologii. Zbiorcze zestawienie gatunku bakterii z typem nowotworu oraz profilem działania prezentujemy w tab. 1.

MECHANIZMY DZIAŁANIA BAKTERII W NOWOTWORACH

Immunomodulacja przez bakterie

Mikrobiota jelitowa ma kluczowe znaczenie dla modulacji układu odpornościowego gospodarza, co wpływa na odpowiedź przeciwnowotworową. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), takie jak maślan, propionian i octan, produkowane przez bakterie fermentujące błonnik, odgrywają istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. SCFA wpływają na różnicowanie i funkcjonowanie limfocytów T regulatorowych (Treg), poprzez indukację ekspresji czynnika transkrypcyjnego FOXP3, co prowadzi do zwiększenia populacji komórek Treg i ograniczenia stopnia odpowiedzi zapalnej [21]. Ponadto SCFA modulują aktywność komórek

Tabela 1. Zestawienie poszczególnych gatunków bakterii z ich profilem działania w danych typach nowotworów

Bakteria	Typ nowotworu	Profil działania
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Rak jelita grubego	Prokancerogenne: promuje zapalenie, zmaga odporność na chemioterapię, sprzyja progresji guza
Enterotoksynotwórczy <i>Bacteroides fragilis</i>	Rak jelita grubego	Prokancerogenne: wywołuje przewlekły stan zapalny, degraduje barierę jelitową
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Czerniak, rak jelita grubego	Antykancerogenne: wzmacnia odpowiedź immunologiczną, wspomaga immunoterapię
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Rak płuca, czerniak, rak jelita grubego	Antykancerogenne: poprawia odpowiedź na immunoterapię, działa przeciwzapalnie
<i>Enterococcus hirae</i>	Rak jelita grubego	Antykancerogenne: stymuluje odpowiedź komórek T, korzystnie wpływa na mikrośrodowisko guza
<i>Blautia</i> spp.	Rak jelita grubego	Antykancerogenne: związana z korzystnym przebiegiem choroby
<i>Helicobacter pylori</i>	Rak żołądka, chłoniak żołądka (MALT)	Prokancerogenne: produkuje toksyny (CagA, VacA), wywołuje przewlekły stan zapalny
Bakterie jamy ustnej (<i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i>)	Rak żołądka (po gastrektomii)	Prokancerogenne: kolonizują żołądek, zaburzają florę, nasilają dysbiozę
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rak jelita grubego, nosogardzieli	Antykancerogenne: wywołuje immunogenną śmierć komórek nowotworowych
<i>Acinetobacter</i> spp.	Rak nosogardzieli	Antykancerogenne: poprawia metabolizm, hamuje wzrost nowotworu
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Nowotwory skóry	Antykancerogenne: produkuje 6-HAP – hamuje proliferację komórek nowotworowych
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nowotwory skóry	Prokancerogenne: może nasilać stan zapalny i kancerogenezę
<i>Escherichia coli</i> (szczep kolibaktynowe)	Rak jelita grubego	Prokancerogenne: produkuje kolibaktynę – toksynę uszkadzającą DNA

dendrytycznych i makrofagów, wpływając na prezentację antygenów i produkcję cytokin. W badaniach wykazano, że SCFA mogą zwiększać infiltrację limfocytów T CD8+ w mikrośrodowisku guza, co przekłada się na silniejszą odpowiedź przeciwnowotworową. Dodatkowo bakterie takie jak *Bifidobacterium* i *Akkermansia muciniphila* mogą wzmacniać skuteczność immunoterapii nowotworów, zwłaszcza terapii inhibitorami punktów kontrolnych (anti-PD-1, anti-PD-L1), poprzez modulację mikrobioty jelitowej i układu odpornościowego [22].

Produkcja metabolitów o działaniu przeciwnowotworowym

Bakterie jelitowe produkują różnorodne metabolity, które mogą wpływać na rozwój nowotworów. SCFA, takie jak maślan, propionian i octan, wykazują właściwości przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. Maślan, produkowany głównie przez bakterie z rodzaju *Faecalibacterium*, działa jako inhibitor deacetylaz histonowych (HDAC), co prowadzi do zmian w ekspresji genów, hamowania proliferacji komórek nowotworowych i indukcji apoptozy. SCFA wpływają również na metabolizm komórek nowotworowych, hamując szlaki metaboliczne związane z glikolizą i promując różnicowanie komórek. W badaniach wykazano, że SCFA mogą blokować proliferację komórek macierzystych nowotworów, opóźniając lub hamując rozwój nowotworu poprzez modulację ekspresji genów i szlaków sygnałowych związanych z nowotworzeniem [23].

Wpływ bakterii na genom i epigenetykę komórek nowotworowych

Niektóre bakterie wytwarzają toksyny i enzymy, które bezpośrednio wpływają na genom i epigenetykę komórek gospodarza, sprzyjając nowotworzeniu. Na przykład *Escherichia coli* produkuje kolibaktynę, genotoksynę zdolną do indukowania pęknięć w DNA komórek gospodarza, co prowadzi do mutacji i niestabilności genomowej, związanej z rozwojem raka jelita grubego [24].

Innym przykładem jest *Helicobacter pylori*, bakteria

związana z rakiem żołądka. *H. pylori* produkuje toksyny, takie jak CagA i VacA, które wpływają na ekspresję genów przez indukcję metylacji DNA i zmianę ekspresji mikroRNA, prowadząc do zaburzeń w naprawie DNA i promując karcynogenezę. Dodatkowo niektóre bakterie produkują toksyny, takie jak cytoletalny toksyna dystensyjna (CDT), która działa jako DNaza, uszkadzając DNA, zatrzymując cykl komórkowy i w efekcie powodując apoptozę komórek gospodarza, co może sprzyjać nowotworzeniu [25].

Mikrobiom w mikrośrodowisku guza

P. aeruginosa wywołuje nekroptyczną śmierć komórek nowotworowych poprzez aktywację szlaku RIP3-MLKL, co prowadzi do uwolnienia HMGB1 (ang. *high mobility group box 1*) – białka sygnalizującego uszkodzenie komórek DAMP (ang. *damage-associated molecular patterns*). HMGB1 stymuluje dojrzewanie komórek dendrytycznych (DC), które prezentują antygeny nowotworowe limfocytom T, inicjując specyficzną odpowiedź przeciwnowotworową. W modelach mysich infekcja *P. aeruginosa* wykazała efekt terapeutyczny w postaci hamowania wzrostu guza i indukcji długotrwałej odporności, nawet przy braku bakterii w późniejszych stadiach choroby [26, 27]. Bakteria redukuje populację supresorowych komórek mieloidalnych (MDSC) i M2 makrofagów, jednocześnie zwiększając infiltrację cytotoksycznych limfocytów T (CTL) oraz produkcję cytokin prozapalnych (np. IFN- γ , TNF- α). Na przykład modyfikowany szczep PA-MSHA (z ekspresją fimbrii MSHA) wykazuje działanie przeciwnowotworowe w raku piersi i płuc, indukując apoptozę komórek nowotworowych poprzez aktywację kaspaz.

A. muciniphila poprawia skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych (np. PD-1) w modelach raka wątrobowokomórkowego (HCC) związanego z MAFLD (ang. *metabolic associated fatty liver disease*). Niskie poziomy tej bakterii w jelitach korelują z opornością na terapię PD-1 i gorszym przeżyciem chorych. Odpowiada za to mechanizm, w którym *A. muciniphila* zmniejsza stężenie LPS i kwasów żółciowych we krwi, redukując infiltrację MDSC i promując polaryzację makrofagów w kierunku fenotypu M [28].

Białko Amuc_2172, produkowane przez *A. muciniphila*, acetyluje histon H3 w lizynie 14 (H3K14ac), zwiększając ekspresję białka szoku cieplnego HSP70 w komórkach nowotworowych. HSP70 aktywuje cytotoksyczne limfocyty T, które niszczą komórki guza.

Eksperymentalne podanie Amuc_2172 w nanonośnikach hamowało wzrost alloprzeszczepów raka jelita grubego u myszy, zwiększając infiltrację CTL [29].

Znacząca w tym kontekście jest również synergia z chemioterapią. W raku jelita grubego *A. muciniphila* wzmacnia działanie schematu 5-fluorouracyl + oksaliplatyna. Metabolity bakteryjne – dipeptydy zawierające aminokwasy rozgałęzione (BCAA) – modulują mikrośrodowisko guza, zwiększając wrażliwość na lek [30].

PODSUMOWANIE

Współczesna onkologia stoi przed wieloma wyzwaniami, takimi jak rosnąca oporność nowotworów na leczenie, złożoność mikrośrodowiska guza oraz potrzeba indywidualizacji terapii. W tym kontekście coraz większe zainteresowanie budzi mikrobiom człowieka – złożony ekosystem mikroorganizmów zasiedlających ciało, głównie w obrębie jelit. Mikrobiota jelitowa wpływa nie tylko na metabolizm i odporność, ale także na skuteczność oraz toksyczność leczenia onkologicznego. Składa się ona przede wszystkim z bakterii należących do gromad *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Fusobacteria*, które tworzą dynamiczny system regulujący wiele funkcji gospodarza. Bakterie jelitowe produkują szereg metabolitów, z których szczególnie istotne są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), takie jak maślan, propionian i octan. Wykazują one działanie przeciwzapalne, wzmacniają barierę nabłonkową jelit, a także wpływają na dojrzewanie komórek immunologicznych i regulację ekspresji genów. Dzięki tym właściwościom SCFA mogą hamować rozwój nowotworów poprzez promowanie apoptozy komórek nowotworowych, redukcję stresu oksydacyjnego oraz modulację odpowiedzi immunologicznej. Badania wykazały, że obecność niektórych bakterii, takich jak *Bifidobacterium* czy *Akkermansia muciniphila*, może zwiększać skuteczność immunoterapii nowotworowej, w tym inhibitorów punktów kontrolnych, takich jak przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1. Z kolei obecność bakterii potencjalnie patogennych, takich jak *Fusobacterium nucleatum* czy enterotoksyczne szczepy *Bacteroides fragilis*, wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju nowotworów poprzez indukowanie przewlekłego stanu zapalnego, uszkodzenie bariery jelitowej oraz tłumienie odpowiedzi przeciwnowotworowej.

W przypadku raka jelita grubego, jednego z najlepiej poznanych przykładów, zaburzenia mikrobioty odgrywają kluczową rolę w kancerogenezie. Obecność *Fusobacterium nucleatum* wiąże się ze wzrostem oporności na leczenie i wzmożoną agresywnością nowotworu. Inne bakterie, jak *Enterococcus hirae* i *Blautia*, mogą działać ochronnie, promując odpowiedź immunologiczną i hamując proliferację komórek nowotworowych. W raku żołądka obserwuje się zmiany w składzie mikroflory, w tym obecność bakterii jamy ustnej, które mogą kolonizować żołądek i sprzyjać przewlekłemu zapaleniu. Zmiany te nasilają się po gastrektomii i mogą mieć wpływ na długoterminowe zdrowie pacjenta. Także w innych nowotworach zauważa się istotny udział mikrobiomu. W raku płuca obniżona liczebność korzystnych

bakterii, zwłaszcza *Akkermansia muciniphila*, może negatywnie wpływać na skuteczność immunoterapii. W raku nosogardzieli spadek bakterii zdolnych do produkcji metabolitów o działaniu przeciwnowotworowym, jak *Pseudomonas* czy *Acinetobacter*, może osłabiać zdolność organizmu do przeciwdziałania rozwojowi guza. W przypadku nowotworów skóry natomiast *Staphylococcus epidermidis* produkuje związek 6-HAP, który hamuje proliferację komórek nowotworowych, podczas gdy *Staphylococcus aureus* może wykazywać działanie prokancerogenne.

Mikrobiota wpływa na układ odpornościowy poprzez różne mechanizmy. SCFA wspomagają aktywację komórek T, dojrzewanie komórek dendrytycznych i nasilają infiltrację limfocytów CD8+ w guzach. Jednocześnie bakterie jelitowe mogą stymulować odpowiedź immunologiczną nie tylko lokalnie w jelitach, ale również ogólnoustrojowo. Oprócz immunomodulacji mikrobiom wpływa na metabolizm leków, ekspresję genów i epigenetykę. Bakterie takie jak *E. coli* produkują toksyczne metabolity (np. kolibakteryne), które uszkadzają DNA komórek nabłonkowych, co może inicjować proces nowotworzenia. Podobnie *Helicobacter pylori* poprzez swoje toksyny (CagA, VacA) destabilizuje genom gospodarza i wywołuje przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, co sprzyja rozwojowi raka żołądka. Mikrobiom oddziałuje również na mikrośrodowisko guza (TME), modulując jego immunogenność i wpływając na obecność komórek immunosupresyjnych. Niektóre bakterie, jak *Pseudomonas aeruginosa*, mogą wywoływać immunogenną śmierć komórek nowotworowych, sprzyjając prezentacji antygenów i aktywacji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Mikroorganizmy wpływają również na obecność cytokin, chemokin oraz regulatorów wzrostu, które warunkują progresję nowotworu lub jego zahamowanie.

Coraz więcej dowodów wskazuje, że skład mikrobiomu może służyć jako biomarker predykcyjny skuteczności terapii przeciwnowotworowych, a jego modyfikacja – poprzez dietę, probiotyki, przeszczepienie mikrobioty kałowej (FMT) czy terapię bakteriami onkolitycznymi – może wspierać proces terapeutyczny nowotworów. Rozwój personalizowanej onkologii uwzględniającej profil mikrobioty pacjenta staje się zatem kierunkiem rozwoju, oferującym szansę na skuteczniejsze, mniej toksyczne i bardziej spersonalizowane terapie onkologiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025;75(1):10–45.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/en> (access: 2025.06.07).
3. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services> (access: 2025.06.07).
4. Wawrety W, Kedziora A. Role of bacteria in cancers and their therapeutic potential: Review of current knowledge. *Iran J Basic Med Sci.* 2025;28(3):273–282.
5. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:135.
6. Ghosh S, Pramanik S. Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. *Arch Microbiol.* 2021;203:5281–5308.
7. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14.

8. Pan X, Raaijmakers JM, Carrión VJ. Importance of Bacteroidetes in host-microbe interactions and ecosystem functioning. *Trends Microbiol.* 2023;31(9):959–971.
9. Stącel M. Wybrane doniesienia dotyczące postępu w terapiach komórkowych zaprezentowane podczas 37. Międzynarodowego Kongresu zorganizowanego przez International Society of Blood Transfusion (ISBT) w Kuala Lumpur, 4–8 czerwca 2022 roku. *J Transfusion Med Hemostasis.* 2024;17(1):33–37.
10. Chmielewska I, Szczurek M. Wpływ mikroflory jelitowej na skuteczność immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli — opis przypadku i przegląd literatury. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2018;4(4):275–281.
11. Derosa L, Routy B, Thomas AM, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nature Med.* 2022;28(2):315–324.
12. Feitelson MA, Arzumanyan A, Medhat A, et al. Short-chain fatty acids in cancer pathogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2023;42:677–698.
13. Garavaglia B, Sgrignani J, Trovato B, et al. Butyrate inhibits colorectal cancer cell proliferation through autophagy degradation of β -Catenin regardless of APC and β -Catenin mutational status. *Biomedicines.* 2022;10(5):1131.
14. Dougherty MW, Jobin C. Intestinal bacteria and colorectal cancer: etiology and treatment. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2185028.
15. Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell.* 2017;170(3):548–563.e16.
16. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):195–206.
17. Purcell RV, Pearson J, Aitchison A, et al. Colonization with enterotoxigenic Bacteroides fragilis is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0171602.
18. Li Y, Wang Z, Wang Y. Oral microbiota and gastric cancer: recent highlights and knowledge gaps. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:11332296.
19. Zhao H, Zhang Y, Wang Y, et al. The human oral–nasopharynx microbiome as a risk screening tool for nasopharyngeal carcinoma. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1013920.
20. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. A commensal strain of Staphylococcus epidermidis protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018;4(2).
21. Derosa L, Routy B, Fidelle M, et al. Gut Akkermansia muciniphila predicts response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer. *Cell Rep.* 2022;39(3):110711.
22. Nawal H. Exploring the role of the gut microbiome in modulating response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Inter J Clin Biochem Res.* 2025;11(4):223–228.
23. Wang G, Yu Y, Wang Y-Z, et al. Role of SCFAs in gut microbiome and glycolysis for colorectal cancer therapy. *J Cellular Physiol.* 2019;234(10):17023–17049.
24. Zhao Y, Wang C, Goel A. Role of gut microbiota in epigenetic regulation of colorectal Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021 Jan;1875(1):188490.
25. Nikulina LM, Solovyova GA. The role of highly toxigenic CagA and VacA strains of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. Review. *Сучасна Гастроентерологія,* 2022;3–4:42–49.
26. Qi JL, He JR, Jin SM, et al. P. aeruginosa Mediated Necroptosis in Mouse Tumor Cells Induces Long-Lasting Systemic Antitumor Immunity. *Front Oncol.* 2021; 10: 610651.
27. Pang Z, Gu MD, Tang T. Pseudomonas aeruginosa in Cancer Therapy: Current Knowledge, Challenges and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2022;12:891187.
28. Wu XQ, Ying F, Chung KPS, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila complements the efficacy of PD1 therapy in MAFLD-related hepatocellular carcinoma. *Cell Rep Med.* 2025;6(1):101900.
29. Jiang Y, Xu Y, Zheng C, et al. Acetyltransferase from Akkermansia muciniphila blunts colorectal tumorigenesis by reprogramming tumour microenvironment. *Gut.* 2023;72:1308–1318.
30. Hou X, Zhang P, Du H, et al. Akkermansia Muciniphila Potentiates the Antitumor Efficacy of FOLFOX in Colon Cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:725583.