

Onkobiózis és mikrobiális metabolikus jelátvitel pancreas-adenocarcinomában

Kiss Borbála dr.¹, Mikó Edit dr.², Sebő Éva dr.⁴, Tóth Judit dr.¹, Ujlaki Gyula², Szabó Judit dr.³, Karen Uray², Bai Péter dr.^{2,5}, Árkosy Péter dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Onkológiai Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Debrecen; ⁴Kenézy Emlőcentrum, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Debrecen;

⁵MTA-DE Lendület Sejtmetabolizmus Laboratórium, Debrecen

Correspondence: arkosy.peter@med.unideb.hu

A hasnyálmirigy-adenocarcinoma az egyik legmagasabb halálozású daganat, medián ötéves túlélése 7-8%, korai diagnosztikája, eredményes kezelése kihívást jelent. A daganatos betegségekhez, így a pancreasrákhoz is gyakran társul a mikrobiom összetételének megváltozása (dysbiosis), amelyet onkobiózisnak nevezünk. Maga a pancreas is gyakran kolonizálódik (pl. többek között *Helicobacter pylori*val és *Malassezia*-fajokkal). Az onkobiomok összetétele eltér a rövid és hosszú túlélők esetén. Amennyiben pancreas-adenocarcinomás hosszú túlélők mikrobiomját ültetik hasnyálmirigy-adenocarcinoma állatmodellbe, az egerek túlélése meghosszabbodik. Az onkobiom modulálja a daganatos elfajuláshoz vezető gyulladásos folyamatot pancreas-adenocarcinomában. Az összefoglalóban a bakteriális metabolitok (rövid láncú zsírsavak, másodlagos epesavak, poliaminok, indolszármazékok) szerepét mutatjuk be a pancreas-adenocarcinoma patogenezisében, kitérve arra, hogy a betegségben a bakteriális metabolizmus és a bakteriális metabolom szabályozása is felborul. További metabolitok és anyagcsere-útvonalak felfedezése várható a közeljövőben, tovább bővítve ezen patogenetikai útvonal nyújtotta diagnosztikus és terápiás lehetőségeket hasnyálmirigy-adenocarcinomában.

KULCSSZAVAK: pancreas-adenocarcinoma, onkobiom, mikrobiom, epesavak, bakteriális metabolitok

Molecular links between the oncobiome and pancreatic adenocarcinoma

Adenocarcinoma of the pancreas is one of the tumors with the highest mortality. Its' median five year survival is only 7-8%. Pancreatic adenocarcinoma is often advanced upon diagnosis, thus its early detection is an unmet medical need. Microbiome dysbiosis, termed oncobiosis can often be revealed in malignancies, likewise in pancreatic adenocarcinoma, where the oral, duodenal, ductal, and fecal microbiome converts to dysbiotic. Colonization by *Helicobacter pylori* and *Malassezia*, among others in the dysbiotic pancreas can be frequently observed. The pancreatic adenocarcinoma oncobiomes differ in long and short-term survivors. Survival is extended in pancreatic adenocarcinoma animal models when long-survivor oncobiomes were transplanted. In pancreatic adenocarcinoma, the inflammation plays an important role in carcinogenesis. Pancreatic oncobiome is shown to modulate the inflammatory cascades behind cancerization. This review is a brief summary of the studies about the oncobiotic processes in the pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma. Changes in the metabolome during the neoplastic process are also mentioned along with some important types of bacterial metabolites (e.g. short chain fatty acids, secondary bile acids, polyamines, indole-derivatives). More diagnostically and therapeutically relevant metabolites and metabolic pathways are to be revealed in the near future.

KEYWORDS: pancreas-adenocarcinoma, oncobiome, microbiome, bile acids, bacterial metabolite

1. Pancreas-adenocarcinoma, a terápiás kihívás

A pancreas-adenocarcinoma (PA) főként a ductusokból ered, gyakrabban a pancreasfejen alakul ki. Halálzási rátája mindkét nemben a legmagasabb (1), előfordulási gyakorisága emelkedik (2). A PA öt éves túlélése körülbelül 7-8%. Mivel a daganat tünetmentesen progrediál a helyileg előrehaladott és metasztatikus stádiumba, gyakran későn születik diagnózis, a kuratív sebészi reszekció a betegek 15-25 százalékában lehet elvégezni, a szisztémás kezelés is kevésbé eredményes az előrehaladott esetekben (1). A PA mind diagnosztikai, mind terápiás szempontból kihívást („unmet medical need”) jelent.

A kuratív sebészi eltávolításra nem alkalmas esetekben szisztémás kemoterápiát alkalmazhatunk monoterápia vagy kombinált kezelés formájában (3). Új ígéretes terápiás szerekkel – pl. PARP- (poli[ADP-ribóz] polimeráz) inhibitorokkal – folynak kísérletek (4). A szisztémás kemoterápia radioterápiával való kiegészítéséről kevés olyan bizonyíték áll rendelkezésre, amely alkalmazását támogatná. A PA kezelésének multidiszciplináris szemléletben kell megvalósulnia (5).

A PA környezeti rizikófaktorai közé tartozik a dohányzás, az alkoholizmus, a krónikus vagy visszatérő pancreatitis, az elhízás és a diabetes mellitus (6). A PA-hoz társuló genetikai mutációkat is kimutattak (7). A PA esetek 80 százalékában KRAS-mutációkat találtak (8). Közelmúltbeli kutatások egyéb, PA-hoz köthető mutációkat azonosítottak, beleértve a BRCA1 (breast cancer type 1 susceptibility gén), TP53 (p53 tumorsuppresszor gén), és számos egyéb DNS-hibajavításban szerepet játszó enzimek génjeiben (7).

2. A mikrobiom onkobiótikus transzformációja

Daganatos betegségekben a mikrobiom sajátos módon megváltozik, amelyet onkobiomnak nevezünk (9). Ismereteink szerint az onkobiomnak patogenetikai szerepe van a daganat kialakulásában. A gazdaszervezet és a mikrobiom között bonyolult, nem teljesen feltárt kölcsönhatás alakul ki: a gazdaszervezet magatartásával, táplálkozásával, immunrendszerével befolyásolhatja a mikrobiom összetételét, tömegét; a mikrobiom metabolitokat termel, jelenléte aktiválhatja az immunrendszert, visszahat a gazdaszervezetre (10). Hanahan és Weinberg (11, 12) megalkotta a „cancer hallmark” („daganat védjegy”) kifejezést, amely mindazon biológiai folyamatok összességét jelenti, amely elindítja a daganatos elfajulást, és elősegíti a daganatos sejtek megállíthatatlan szaporodását. Az onkobiom közvetlen vagy érintőleges szerepet játszik minden „cancer hallmark” szabályzásában. Az onkobiom fokozza a genominstabilitást és -mutációkat, a sejtek energetikai rendszerének szabályozási zavarát, a tumorigén gyulladás kialakulását, az immundestrukció elkerülését, a tumorsejtek mozgását, invázióját, a metasztázisképződést, elősegíti az érújdonképződést (10).

A hosszan fennálló gyulladás az oxidatív stressz révén DNS-károsodáshoz és genominstabilitáshoz vezet. A mu-

tációk halmozódása növeli a daganatos átalakulás rizikóját (13–15). A diszbiotikus mikrobiom hatására helyi gyulladások alakulhatnak ki, ez PA esetén a karcinogenezis előmozdítója (16–20). Az oxidatív stressz fokozódása viszont citosztatikus is lehet bizonyos neopláziákban, így pl. emlőrákban (15, 21). Az onkobiózis okozta oxidatív stressz hozzájárulhat a daganatos betegségek iniciációjához, de később citosztatikus hatása is lehet.

Az onkobiom immunológiai tulajdonságai különböznek a normál mikrobiomtól (eubiom); az onkobiózis megváltoztatja az immunrendszert (22). Az immunrendszer tolerogén viselkedése meggátolja a daganatsejtek korai eliminációját (22). Immunogénebb mikrobiom mellett hatásosabb lehet az immunterápia/céltartó kezelés (23), azonban a tartós, erős gyulladás fokozhatja a karcinogenezist (16–20, 24). A baktériumok fizikai jelenléte kulcsfontosságú a folyamatban, az immunmoduláns hatású bakteriális metabolitok szintén lényegesek (25).

Az onkobiótikus transzformáció elősegíti a daganatsejtek proliferációját, invázióját és a metasztázisképződést (10, 15). Az onkobiózis megváltoztatja a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) expresszióját, befolyásolja a tumorvaszkularizációt (25). Ezek az onkobiózis és onkobiótikus bakteriális metabolitok által befolyásolt legfontosabb folyamatok.

A bakteriális metabolitok hatnak a daganatsejtek redox egyensúlyára és metabolizmusára (21, 25). Egyensúlyi helyzetben cytostasis alakul ki, amely az epithelialis-mesenchymalis átmenet újraprogramozásával csökkenti a daganatos őssejtképződést (10). Ezen lépések befolyásolják daganatsejt-növekedést, -vándorlást és az áttétképződést (10).

Az onkobiózis okai között az életmódbeli tényezők, a dohányzás, az étrend, az elhízás, a diurnális ritmus megváltozása, az öregedés, a 2-es típusú diabetes vagy a testmozgás hiánya kiemelkedőek. Ezen tényezők némelyike a pancreas-adenocarcinoma önálló rizikófaktorai is. Más daganatokban az antibiotikum- és probiotikumhasználat szintén összefügg a karcinogenezissel (26).

3. Onkobiom pancreas-adenocarcinomában

A mikrobiom és a PA közötti kapcsolat ötlete először akkor merült fel, amikor felfedezték, hogy a *Helicobacter pylori* kolonizáció pancreatitishez társul (27). Azóta több hasonló összefüggést mutattak ki a szájüreg (28), a bélrendszer (29), a pancreas (18, 30, 31) és a széklet (20,32) mikrobiomja, a mycobium (33) és a PA között.

Jelenlegi ismereteink szerint a szájüregi-, gyomor- és bélmikrobiom alkotórészei gyulladást kelthetnek. A gyulladás a karcinogenezis rizikófaktorai a pancreasban. Az állat- és humán kísérletsorozat alapján a szájüregi, a gasztrikus és a duodenális flóra kolonizálhatja az epevezetékét, a ductus pancreaticust és a pancreast (16, 29, 31, 34–45). PA-ban jellegzetesen megváltozik a szájüregi (28, 46–53) és a duodenális mikrobiom (29). Az epeutak kolonizációja *Enterobacter*, *Enterococcus*, *E. coli* fajokkal (43) vagy a pancreas kolonizációja (18, 30, 33, 54–59) kockázati tényezők

1. táblázat: A humán onkobiom vizsgálatának főbb eredményei pancreas-adenocarcinómában

Mintatípus és mintaméret	Módszer	Mikrobiom-változások	Megjegyzések	Ref.
Szájüregi mikrobiom				
10, reszekábilis pancreas-adenocarcinómában szenvedő beteg és 10 illesztett egészséges kontroll szájüregi mikrobiomesszéje, 28 reszekábilis PA-beteg, 28 illesztett egészséges kontrollszemély és 27 krónikuspancreatitis-minta validáció céljából.	HOMIM hibridizációs array	<i>Streptococcusok</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Campylobacter</i> és <i>Prevotella</i> emelkedett a pancreas-adenocarcinoma betegekben.	<i>Neisseria elongata</i> és <i>Streptococcus mitis</i> biomarkereként validálva PA-ban.	(28)
Diagnózis előtt vett vérminták 405 PA-esetből és 416 illesztett kontrollból, a European Prospective Investigation into Cancer és Nutrition study keretében gyűjtve.			A szérumban magas <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATTC 53978 elleni antitesttiter esetén a PA-rizikó 2-szeres emelkedést mutat. Ellenben azoknak az egyéneknek, akiknek a kommenzális flóra ellen volt magas titerben antitestjük, alacsonyabb rizikójuk volt PA-ra, mint azoknak, akik titerre alacsony volt.	(47)
8 PA-beteg és 22 egészséges kontroll.	16S rDNS-amplifikáció és -szekvenálás.	A PA-csoport magasabb <i>Leptotrichia</i> -, alacsonyabb <i>Porphyromonas</i> - és <i>Neisseria</i> -szinttel rendelkezett. A diverzitásban nem volt különbség. A <i>Leptotrichia/Porphyromonas</i> arány szignifikánsan magasabb volt pancreas-adenocarcinomás betegekben.		(48)
149 orodigestív daganat, köztük 6 PA-eset.			<i>Treponema denticola</i> chymotrypsinszerű proteináza, amely indukálhatja a mátrix metalloproteinázokat, megtalálható volt a pancreas-adenocarcinómában immunhisztokémiával vizsgálva.	(49)
361 frissen felfedezett PA-beteg és 371 illesztett kontrollszemély két prospektív kohorszvizsgálatból (American Cancer Society Cancer Prevention Study II és National Cancer Institute Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial).	Szájmosófolyadék-mintákból DNS-izolálás történt; a 16S rRNS V3-V4 gént amplifikálták és szekvenálták (Roche 454 FLX Titanium Pyrosequencing system).	A <i>Porphyromonas gingivalis</i> és <i>Aggregatibacter actinomycetem-comitans</i> hordozása magasabb PA-rizikót jelent. <i>Fusobacteria</i> és genusa, a <i>Leptotrichia</i> csökkentette a PA kockázatát. Az <i>Alloprevotella</i> genus megnövelte a PA-rizikót.		(50)
30 I. stádiumú pancreasfejen adenocarcinomás beteg és 25 egészséges kontroll.	Nyelvkaparékot gyűjtöttek, és V3-V4 16S rDNS-t amplifikáltak és szekvenáltak.	A <i>Leptotrichia</i> , a <i>Fusobacterium</i> , a <i>Rothia</i> , az <i>Actinomyces</i> , a <i>Corynebacterium</i> , az <i>Atopobium</i> , a <i>Peptostreptococcus</i> , a <i>Catonella</i> , az <i>Oribacterium</i> , a <i>Filifactor</i> , a <i>Campylobacter</i> , a <i>Moraxella</i> és a <i>Tannerella</i> felülreprezentált, míg a <i>Haemophilus</i> , a <i>Porphyromonas</i> és a <i>Paraprevotella</i> alulreprezentált volt PA-betegekben.	<i>Haemophilus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Leptotrichia</i> , és <i>Fusobacterium</i> fajok aránya a mintában alkalmas volt arra, hogy a betegeket az egészséges személyeket elkülönítsük, vagyis diagnosztikai markerként alkalmazható.	(51)
280 PA-esetből nyálminta (29 st. I, 160 st. II, 37 st. III, és 54 st. IV pancreastumoros beteg), amelyekből 273-at vizsgáltak a studyban (vs. 285 kontroll).	A 16S rRNA gén V4 régiója PCR-amplifikálva, majd szekvenálás (Illumina MiSeq.).	A <i>Haemophilus</i> genus marginális összefüggést mutatott a PA-rizikóval. Az <i>Enterobacteriaceae</i> , a <i>Lachnospiraceae</i> , a <i>Bacteroidaceae</i> és a <i>Staphylococcaceae</i> pozitív korrelációban voltak a PA-kockázattal.		(53)
<i>Helicobacter pylori</i> kolonizáció (szeropozitivitás)				
PA-esetek (n=87) életkor, nem, „time for baseline” vonatkozásában illesztve a kontrollokhoz (n=263).	<i>H. pylori</i> -szero-lógia ELISA módszerrel a tárolt szérummintákból.		A <i>H. pylori</i> -szeropozitivitás nem volt összefüggésben a PA-val a teljes kohorszban (adjusted OR: 1,25 [0,75–2,09]). Viszont statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a sohasem dohányzók (OR: 3,81 [1,06–13,63] alkoholfogyasztásra korrigálva), és borderline statisztikailag szignifikáns asszociáció volt a kevés alkoholt fogyasztóknál (OR: 2,13 [0,97–4,69] dohányzásra korrigálva).	(27)

1. táblázat folytatása

110+40 PA-páciens.	Antipeptid-antitest immunreaktivitása szérumban. Az antitest képes felismerni a <i>Helicobacter pylori</i> plazminogénkötő proteinjét (PBP) és az ubikvitin-protein ligáz E3 alegységét (UBR2).		Az antitest szeropozitív volt a PA-betegek 4,5-10%-ában.	(34)
761 beteg vs. 794, korban és nemben megfeleltetett kontroll reprezentatív vénás vérmintája.	<i>H. pylori</i> -antitest-szeropozitivitás és a CagA-virulencia proteinjének meghatározása IgG enzimkötött immunoabszorbens assay módszerrel.		A <i>H. pylori</i> - és CagA-szeronegatív egyénekkel összehasonlítva a CagA-szeropozitív egyénekben csökkent PA-kockázatot észleltek (korrigált OR: 0,68; 95% CI: 0,54–0,84), viszont a CagA-negatív <i>H. pylori</i> -szeropozitivitás némileg magasabb PA-kockázatot jelenthet (OR: 1,28; 95% CI: 0,76–2,13).	(35)
A duodenális mikrobiom változása				
14 pancreasfejcarcinomás beteg és 14 egészséges kontroll. A duodenum-nyálkahártya endoszkópos biopsziája.	A 16S rRNS gén pyroszekvenálása a V3-V4 régió amplifikációja után. A ritkítási görbék nem értek platóba.	Az <i>Acinetobacter</i> , az <i>Aquabacterium</i> , az <i>Oceanobacillus</i> , a <i>Rahnella</i> , a <i>Massilia</i> , a <i>Delftia</i> , a <i>Deinococcus</i> és a <i>Sphingobium</i> nagyobb számban volt jelen a PA-betegek duodenális nyálkahártyáján, míg az egészséges kontrollszemélyek patkóbél-mikrobiomjában a <i>Porphyromonas</i> , a <i>Paenibacillus</i> , az <i>Enhydrobacter</i> , az <i>Escherichia</i> , a <i>Shigella</i> és a <i>Pseudomonas</i> volt jellemző. A két csoport alfa- és betadiverzitása nem különbözött egymástól.	PA-betegekben magasabb incidenciájú a <i>H. pylori</i> -kolonizáció.	(29)
A pancreas-mikrobiom változása				
283 pancreas ductalis adenocarcinoma (PDAC-) beteg.	FFPE szövetmintából genomi DNS extrakciója, <i>Fusobacterium</i> species kimutatása TaqMan-próba segítségével.		A PA-mintákban a <i>Fusobacterium</i> species detektálási aránya 8,8% volt; ám a tumor <i>Fusobacterium</i> -statusa semmilyen klinikai vagy molekuláris eltéréshez nem társult. Többváltozós Cox-regressziós analízissel összehasonlítva magasabb daganatspecifikus mortalitás volt megfigyelhető a <i>Fusobacterium</i> -species-pozitív csoportban a negatívhoz képest.	(54)
Humán FFPE PA-minták (n=27).	A16S RNS gén V1-V3 hipervariábilis régióinak Illumina-szekvenálása.	Az egészséges, pancreatitis és PA-szövetekben az <i>Acinetobacter</i> , az <i>Afiptia</i> , a <i>Corynebacterium</i> , a <i>Delftia</i> , az <i>Enterobacter</i> , az <i>Enterococcus</i> , az <i>Escherichia</i> , a <i>Klebsiella</i> , a <i>Propionibacterium</i> , a <i>Pseudomonas</i> , a <i>Rastoria</i> , a <i>Sphingomonas</i> , a <i>Staphylococcus</i> és a <i>Streptococcus</i> eltérő jelenlétet mutatott.	A pancreasban a mikrobiom nem különbözött az egészséges, pancreatitis és PA-állapotokban. Tenyészthető baktériumok voltak jelen az emberi pancreasban $\sim 1 \times 10^5$ (aerobic) és $\sim 1 \times 10^5$ (anaerob) cfu/g szövet középértékű koncentrációban 48 óra tenyésztést követően.	(30)
Pancreasnedv PA- (n=20) és duodenalis daganat/epeúti daganat (n=16) betegekből.	16S rRNS gén-PCR révén azonosították a baktérium-specieseket.	Az <i>Enterococcus faecalis</i> kapcsolatba hozható a pancreas karcinogenezissel.	Az <i>E. faecalis</i> jelen van a daganatos betegek hasnyálmirigyszövetében. A krónikus pancreatitis betegekben magasabb az <i>E. faecalis</i> -tok poliszacharidja elleni antitestek szintje.	(55)
Pancreas-adenocarcinomás betegek (n=32) vs. illesztett egészséges személyek (n=31). Székletet és pancreaszövetet vizsgáltak.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén V3-V4 hipervariábilis régióinak szekvenálása.	A PA-betegek mintáiban nagy mennyiségű <i>Proteobacteria</i> volt jelen bél-daganatos betegekhöz képest.		(18)

1. táblázat folytatása

105 alany bevásárolva, akik közül 27 PA-beteg, 57 személynél intraductalis papillaris mucinosa neoplasia igazolódott és 21 személynek benignus léziója volt	Pancreasciszta-bennékből teljes bakteriális 16S kópiaszám-meghatározás és 16S DNS-szekvenálás.	A <i>Fusobacterium nucleatum</i> és a <i>Granulicatella adiacens</i> összefüggésbe hozható a high-grade diszpláziával. Hálózatanalízis során a hálózat csomópontjai az <i>Actinobacteria</i> (<i>Cutibacterium acnes</i>), a <i>Bacteroidetes</i> , a <i>Firmicutes</i> (<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Granulicatella adiacens</i>) és a <i>Proteobacteria</i> (<i>Klebsiella aerogenes</i>) voltak.	A 16S readok száma emelkedik a precancerosus és daganatos esetekben.	(52)
Humán székletmintákat és hasnyálmirigy-szövetmintákat gyűjtöttek egészséges önkéntesektől és PDAC vagy (benignus) endokrin pancreastumor miatt műtét előtt álló betegektől steril körülmények között.	PCR-amplifikációt követően a 18S RNS gén ITS1 régiójának Illumina-szekvenálása.	A gombával infiltrált PA-daganatokban fel volt dúsulva a <i>Malassezia</i> spp.	A mannózkötő lektin (MBL) kötődhet a gombasejtek falának glikáinjaihoz, és aktiválhatja a komplement kaskádját, amely feltétele az onkogén progresszióknak.	(33)
Hosszú (n=22) és rövid (n=21) túlélő PA-betegek.	Tumor- és székletmintából PCR-amplifikációt követően a 16S rDNS gén V4 régiójának Illumina-szekvenálása (MiSeq platform).	Az intratumoralis mikrobiom-mintázat (<i>Pseudoxanthomonas-Streptomyces-Saccharopolyspora-Bacillus clausii</i>) erősen meghatározza a hosszú távú túlélést.	A hosszú távú túlélést segítő mikrobiom transzplantálható.	(56)
50 PA-beteget választottak be. Azokban az esetekben, amikor az epeúti stentet műtét előtt ültették be, a stentet eltávolították, és abból tenyésztést indítottak. A többi esetben epe- és pancreasnedvtörlet és epeúti szövet, valamint pancreaszövet nyérése és tenyésztése történt.	Hagyományos tenyésztés.	A minták 96%-ában voltak baktériumok észlelhetőek, az összes minta 90%-a polimikrobiális volt. A leggyakrabban azonosított fajok az alábbiak: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> species, <i>Candida</i> species, és <i>Streptococcus milleri</i> .		(57)
152 olaszországi pancreas- és epeúti betegségben szenvedő beteg, akik közül 72 betegnél találtak pancreasfejdaganatot.	Hagyományos tenyésztés.	A leggyakrabban azonosított baktériumok pancreasfejdaganatos betegekben: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , és <i>P. aeruginosa</i> , ritkábban, <i>Alcaligenes</i> spp., <i>Serratia</i> spp. és <i>Enterococcus</i> spp.	Bár a pancreasfejdaganatos betegeket külön nem vizsgálták, csak ezen betegek voltak jelen a legrövidebb túlélésű betegcsoportban, így ezt a populációt is vizsgálni lehetett. <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> és <i>P. aeruginosa</i> nagy százalékban volt rezisztens a harmadik generációs cefalosporinokra, aminoglikozidokra és a kinoloncsoportra, főként a levofloxacinra, de ugyan-ezek a baktériumok érzékenyek voltak a carbapenemekre.	(58)
50 pancreas-adenocarcinomás beteg, 34 egyéb szervi beteg (i. e. kontroll). Összesen 189 szövetminta (pancreas ductus, duodenum, pancreas), 57 törlet (epevezeték, jejunum, gyomor), és 12 székletminta.	A 16S rRNS gén V3-V4 hipervariábilis régiójának szekvenálása (Illumina MiSeq).	<i>Lactobacillus</i> ssp. szignifikánsan több volt a nem daganatos egyéneknél a tumorosokkal összehasonlítva, míg a <i>Fusobacterium</i> spp relatív dúsulása is magasabb volt a daganatosok közt a nem daganatosokhoz képest.		(59)
Székletmikrobiom				
Prospektív vizsgálat, 85 PA-eset és 57 illesztett egészséges kontroll.	MiSeq szekvenálás.	A <i>Bacteroidetes</i> törzs szignifikánsan dúsult, míg a <i>Firmicutes</i> és <i>Proteobacteria</i> csökkent a PA-betegekben az egészséges kontrollszemélyekhez képest.	A bél mikrobiális diverzitása csökkent PA-ban. Az alfa-diverzitás csökkent. Bizonyos patogének és LPS-termelő baktériumok jelenléte fokozódott. A probiotikumok és a butiráttermelő baktériumok száma csökkent. A mikrobiomban tapasztalt változások markerként használhatóak az adenocarcinoma detektálására és az obstruktív és nem obstruktív formák elkülönítésére.	(20)
PA-betegek (n=32) és illesztett egészséges személyek (n=31) széklet- és hasnyálmirigy-szövet-vizsgálata.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén V3-V4 hipervariábilis régiójának szekvenálása.	<i>Proteobacteria</i> nagyobb számban volt jelen a PA-betegekben az egészséges kontrollokhoz képest.		(18)

1. táblázat folytatása

Hosszú (n=22) és rövid (n=21) túlélő betegek vizsgálata. Intratumor- és széketmikrobiomok szekvenálása.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén V4 hipervariábilis régióinak szekvenálása; MiSeq platform (Illumina).	Intratumoralis mikrobiom-mintázat azonosítható PA-betegekben (<i>Pseudoxanthomonas-Streptomyces-Saccharopolyspora-Bacillus clausii</i>), ami nagyban megjósolhatja a hosszú távú túlélést.	A hosszú távú túlélést segítő mikrobiom transzplantálható. (56)
30 PA-beteg, 6 rákmegelőző lézióval rendelkező beteg, 13 egészséges alany, 16 nem alkoholos zsírmájás egyén vizsgálata.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén szekvenálása Illumina MiSeq platformon, és LEfSe lineáris diszkriminancia-analízis (LDA) történt.		A mikrobiomok mintázata segíthet elkülöníteni a PA-betegeket az egészséges személyektől és a társbetegségekkel rendelkező egyénektől (NAFLD stb.), és segítheti az elkülönítést a PA különböző etiológiájú formái között. (72)

PA szempontjából. A hepatotróp vírusok (Hepatitis B, C; transzfúzióval átvitt torque teno vírus) PA-ban játszott onkogén szerepét klinikai körülmények között megfigyelték, bár a pontos molekuláris mechanizmusok jelenleg még ismeretlenek (43).

A mycobium onkogén szerepet játszik a PA-ban. Egérmodellben megfigyelték, hogy a gombák a bél lumenéből a pancreasba képesek vándorolni. Pancreas-szövetmintákat vizsgálva megállapították, hogy a PA-mintákban 3000-szer több gomba van jelen, mint nem tumoros hasnyálmirigyszövetben. A PA-mintákban a gombák faji összetétele is eltér; kiemelkedő a *Malasseziák* magas száma. A *Malassezia* fajok praoteoglikán falához kötődő mannózkötő lektin (MBL) aktiválja a komplement kaskádát, a létrejövő gyulladás pedig elősegíti a daganatos elfajulást (33).

Kras-mutáns (Tp53) egérmodellben a táplálék-mikrobiom be tud jutni a hasnyálmirigybe (18). A pancreas elleni bakteriális invázió patogenetikai szerepét alátámasztja a PA-incidencia csökkenése gnotobiotikus (ismert mikrobiomösszetételű) és antibiotikumkezelt egerekben (30).

Egy ausztrál kutatócsoport pancreatoduodenectomián átesett PA-betegek perioperatív antibiotikumprofilaxisát vizsgálta. A kis esetszámon végzett tanulmányban számos baktérium kolonizációját tudták kimutatni a műtéti területen és a korábban behelyezett epeúti stentekből, főként *Enterobacter*, *Enterococcus*, és *Candida* specieseket. Eredményeik alapján 5 napig tartó kombinált antibiotikus és antimikotikus (amoxicillin/klavulánsav + aminoglikozid + fluorokinolon) profilaxist javasoltak, ám a kis betegszám miatt az egyes fajok és a műtéti infekciók, valamint a túlélés vonatkozásában következtetést levonni nem tudtak (57). Az egyes antibiotikumok szerepe eltérő lehet. Humán adatbázis adatainak elemzése alapján a rekurrens penicillin alkalmazása megnövelte a PA kockázatát (60). Más antibiotikumok, kombinációk (streptomycin, gentamicin, bacitracin és ciprofloxacín [30], ampicillin, vancomycin, neomycin és metronidazol [61]) védő hatásúak voltak egérmodellekben (62). A széketmikrobiom-transzplantáció tovább módosítja a betegségre való fogékonyságot (18, 56).

A PA-onkobiomra vonatkozó főbb megállapításokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. Nincs egyetértés abban, hogy a mikrobiom diverzitása hogyan változik PA-ban.

Az alfa-diverzitás (Shannon-index) a nyelvmikrobiomban növekszik (51). A nyálmikrobiom alfa-diverzitása nem változik, a béta-diverzitás PA-betegek és kontrollok között eltérő volt (53). A PA-betegek duodenumában alacsonyabb alfa-index (OTU diverzitás) felé mutató tendenciát figyeltek meg (29). A PA-betegek és kontrollok mikrobiomjának alfa-diverzitása (Chao1, Shannon) különbözött, de a változás nem volt konzekvens (18, 52, 30). A hasnyálmirigy-mycobium alfa-diverzitása (OTU, Shannon) csökkent PA esetén (33). A hosszú túlélők alfa-diverzitás-indexe magasabb a rövid túlélőknél (56). A széketmikrobiom alfa-diverzitása a PA-betegekben két vizsgálatban is alacsonyabb (20, 59).

Néhány baktériumfaj erősen asszociálható PA-hoz. A szájüregi mikrobiomban található *Porphyromonas gingivalis* (29, 47, 48, 50, 63), *Helicobacter pylori* (27, 34, 35), *Enterobacter*, *Enterococcus* (29, 55, 57, 58), *Fusobacteria* (54, 59, 64), *E. coli* (29, 58) állománya növekszik PA-betegekben. Egy, ezernél is több betegben intratumoralis DNS-t és a szérumban található szabad DNS-t vizsgáló klinikai vizsgálatban a tumorokban magasabb számú *Fusobacteriumot* észleltek az egészséges szövetekhez képest (64). Gombafajok (pl. *Malassezia*) szintén magasabb arányban észlelhetők betegekben (33). A nyálmikrobiom összetétele megváltozik pancreas-adenocarcinomban, jellegzetes bakteriális mintázatok alakulnak ki (pl. *Neisseria elongata* és *Streptococcus mitis*), bizonyos baktériumcsoportok dúsulása és mások eltűnése a későbbiekben diagnosztikai eszköz lehet (28). Különböző PA-rizikótényezők a mikrobiom megváltozásával járnak, mint a dohányzás, a rossz szájhygiéné vagy a fogak elvesztése (43), valamint a viszszatéró pancreatitis. A pancreatitisben észlelt baktériummennyiség kevesebb, mint PA-ban.

A hasnyálmirigy bakteriális inváziója leginkább tartós gyulladást idéz elő. A természetes és az adaptív immunitás részt vesz a baktériumok felismerésében és a gyulladós reakció levezényelésében (16, 17). A Th1, a Th2 és a Th17 válaszokat egyaránt kimutatták (18, 19). PA-ban a lipopoliszacharid- (LPS-) termelő baktériumok (pl. *Prevotella*, *Hallella* és *Enterobacter* [20]) aránya emelkedik. Az LPS kötődhet toll-like receptorokhoz; TLR2-höz, TLR4-hez és TLR9-hez PA-ban (65). A TLR-aktiváció beindítja a tumorigén STAT3 és NF-κB útvonalakat, amelyek serkentik a sejtproliferációt, és gátolják az apoptosist (16).

A mikrobiom direkt immunogenitása mellett endokrinszerű funkcióját is leírták daganatokban (26, 66–68), így PA-ban is. A baktériumok által termelt bakteriális metabolitok bejutnak a szisztémás keringésbe, és távoli daganatsejtek fejti ki a hatásukat (26, 69, 70). Az onkobiom anyagcseréje jelentősen megváltozik PA-ban (20), és a szekretált bakteriális metabolitok mennyisége, a szekretom összetétele is átalakul. Több bakteriális metabolit szekréciója és receptorokon keresztüli jelátvittele megváltozik PA-ban, ezt részletesen az alábbi összefoglaló közlemény (71), illetve a 2. táblázat tárgyalja.

4. Klinikai döntéstámogatás, diagnosztikus felhasználás

A szájüregi (28, 47, 51, 53, 73), bél- (20), hasnyálmirigy- (64) és széklet- (72) onkobiomok összetétele eltér a megfelelő egészséges mikrobiomoktól PA-ban, mely diagnosztikára használható. A szájüregi mikrobiom esetében a *Neisseria elongata* (28), a *Streptococcus mitis* (28), a *Haemophilus* (51), a *Porphyromonas* (51), a *Leptotrichia* (51) és a *Fusobacterium* (51) fajok validált biomarkerei a PA-nak (28). A PA-rizikóval összefüggést mutat a szájüregben a *Haemophilus*, az *Enterobacteriaceae*, a *Lachnospiraceae*, a *Bacteroidaceae* és a *Staphylococcaceae* genusok pozitív korrelációt mutat-

tak a PA-kockázattal (53). Segítségükkel meg lehet becsülni a daganat kialakulásának esélyét (47) és a túlélést (18, 56). Az etiológia vizsgálata (72), a mortalitás predikciója (54), az obstruktív/non obstruktív forma (20) elkülönítése is lehetséges.

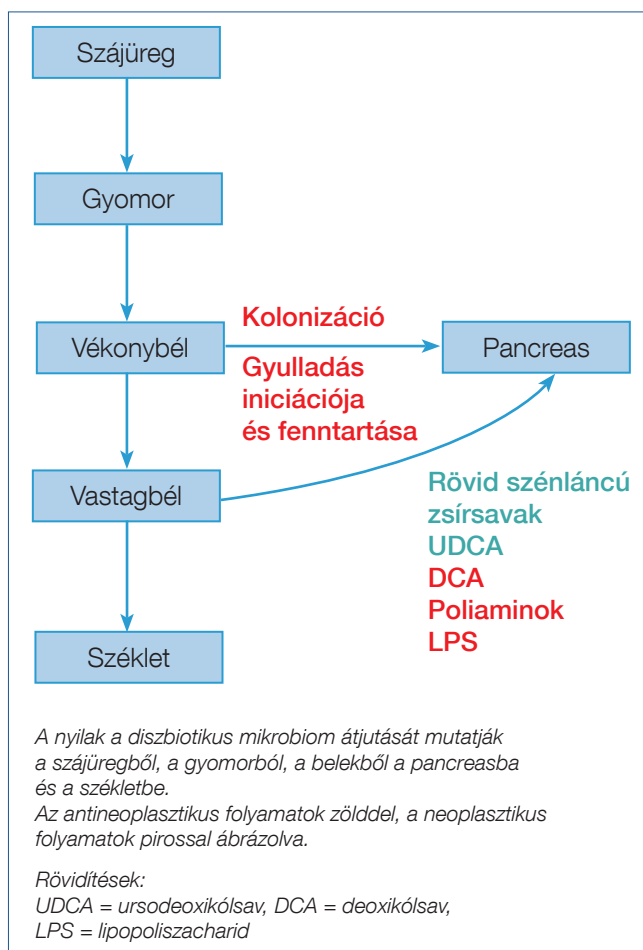
A legtöbb klinikai vizsgálat alacsony betegszámmal történt (néhány tíztől néhány száz betegig), és emiatt az eredmények interpretációja nagyobb populáción korlátozott értékű. Több ezer tumor bakteriális DNS-adatait elemezve a tumorokban detektált baktériumszám különbözött a nem tumorosan átalakult szövetekétől, ráadásul jellegzetes, jövőbeni diagnosztikára alkalmas eltérésmin-tázatokat azonosítottak (64). A mintázatokat a szérumban is kimutatták szabad DNS formájában, tehát a szérumot is lehetne használni diagnosztikus célra (64). A könnyen hozzáférhető szájtörlet vagy székletminta is alkalmas lehet a PA korai diagnosztikájára (47, 53, 72).

A PA diagnosztikája a kurábilis stádiumban igen nehéz, azonban az onkobiomikus transzformáció kimutatása révén a hasnyálmirigy-adenocarcinoma korán diagnosztizálható, ami jelentős előnnyel jár a betegek számára. A sebészi eltávolítás előtti premedikáció során használt antibiotikumokat a pancreasmikrobiom alapján is meg lehet választani, amely szintén befolyásolja a betegség lefolyását (57).

2. táblázat: PA-ban azonosított bakteriális szignálmolekulák

Metabolitcsalád	Metabolit	Receptor
Rövid szénláncú zsírsavak	<ul style="list-style-type: none"> • Acetát • Butirát • Propionát 	<ul style="list-style-type: none"> • Szabad zsírsav receptorok (FFAR-ok)
Másodlagos epesavak	<ul style="list-style-type: none"> • Litokólsav • Deoxikólsav • Urzodezoxikólsav 	<ul style="list-style-type: none"> • Farnesoid X receptor (FXR) • Liver X receptor (LXR) • Takeda G Protein-Coupled Receptor 5/G-protein-coupled bile acid receptor (TGR5) • Konstitutív androsztán receptor (CAR) • D-vitamin receptor (VDR) • Pregnán X receptor (PXR)
Diaminok, poliaminok	<ul style="list-style-type: none"> • Kadaverin • Putreszcin • Spermin • Spermidin 	Többek között a trace amine associated receptor (TAAR) család
Bakteriális lipopoliszacharidok	–	<ul style="list-style-type: none"> • Toll-like receptor 2, 4, 9 • MyD88
Triptofán metabolitok	<ul style="list-style-type: none"> • Triptamin • Indolpiruvát • Indol • Indikán • Indol acetaldehid • Indol ecetsav • Skatol • Indol piruvát • Indol laktát • Indol akrilsav 	<ul style="list-style-type: none"> • Aril-hidrokarbon receptor (AHR) • Pregnán X receptor (PXR)

1. ábra: Az onkobiózis szerepe pancreas-adenocarcinomában (vázlat)



5. Jövőbeni irányok

Az onkobiózis komplex folyamat PA-ban, amely több mikrobiom-kompartmentet érint, beleértve a szájüregi, a gyomor-, a duodenalis, a ductalis, a hasnyálmirigy-, a bél- és a székletmikrobiomokat. A pancreas bakteriális kolonizációja gyulladást kelt, és valószínűsíthetően megkönnyíti a tumoriniciációt, a progressziót, valamint befolyásolja a tumor agresszivitását, grádusát. Nagyszámú, sokféle bakteriális metabolit kerül a keringésbe, a tumor mikroenvironmentébe, amelyek direkt hatást fejtenek ki a PA-sejtek viselkedésére (1. ábra, 2. táblázat).

A bakteriális metabolitok szerepe a közelmúltban lett hangsúlyos a mikrobiomkutatások területén. Egyéb daganatokban a mikrobiom szerepe gyorsan teret nyert, és új kezelési lehetőségeket nyitott meg (74). A mikrobiom metabolizmusának in silico rekonstrukciója és vizsgálata, és egyéb közvetett adat alapján a bakteriális metabolom jelentős változáson megy keresztül. Valószínűsíthető, hogy a jövőben további metabolitokat azonosítanak és jellemeznek.

Az onkobiózis oki szerepet játszik a PA kialakulásában. Más betegségek kapcsán végzett tanulmányok igazolják, hogy a pre-, a pro- és az antibiotikumok hatnak az adott betegség lefolyására. Ezek miatt feltételezhető, hogy ha az onkobiomot prebiotikumokkal, probiotikumokkal és

Rövidítések

- ▶ AHR = aril-hidrokarbon receptor
- ▶ BRCA1 = breast cancer type 1 susceptibility gén
- ▶ CAR = konstitutív androsztán receptor
- ▶ DCA = deoxikólsav
- ▶ FFAR = szabad zsírsavreceptorok
- ▶ FFPE = formalyin fixed, paraffin embedded
- ▶ FXR = farnezoid X receptor
- ▶ KRAS = Kirsten ras oncogene
- ▶ LDA = lineáris diszkriminációs analízis
- ▶ LPS = lipopoliszacharid
- ▶ LXR = liver X receptor
- ▶ MBL = manózkötő lektin
- ▶ MyD88 = myeloid differentiation primary response 88
- ▶ NAFLD = nem alkoholos zsírmáj
- ▶ NF-κB = nukleáris faktor κB
- ▶ OR = odds ratio
- ▶ OTU = operational taxonomical unit
- ▶ PA = pancreas-adenocarcinoma
- ▶ PARP = poli(ADP-ribóz) polimeráz
- ▶ PBP = plazminogénkötő protein
- ▶ PDAC = pancreas ductalis adenocarcinoma
- ▶ PXR = pregnán X receptor
- ▶ STAT3 = signal transducer and activator of transcription 3
- ▶ TAAR = trace amine associated receptor
- ▶ TGR5 = Takeda G protein-coupled receptor 5/G-protein-coupled bile acid receptor
- ▶ TLR = toll-like receptor
- ▶ TP53 = p53 tumorsuppresszor gén
- ▶ UDCA = ursodeoxikólsav
- ▶ VDR = D-vitamin receptor
- ▶ VEGF = vaszkuláris endothelialis növekedési faktor

antibiotikumokkal megváltoztatjuk, az a PA lefolyását is befolyásolhatja: a jövőben egyénre szabhatjuk a diétát és az orvosi beavatkozásokat. A PA-ban létrejövő onkobiom mélyebb megismerésével megnyújthatjuk a betegek túlélését.

Munkánkat támogatta: NKFIH (K123975; PD124110; FK128387; GINOP-2.3.2-15-2016-00006; EFOP-3.6.2-16-2017-0006; K120669; Magyar Tudományos Akadémia: Bolyai-ösztöndíj; NKFIH-1150-6/2019; ÚNKP-19-4-DE-79. A tanulmány alapjául szolgáló kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium által meghirdetett Tématerületi Kiválóság Program (TKP2020-IKA-04) támogatta.

Irodalom

1. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26: v56–68.
2. Pei X, Song F, Wang Z. Emerging incidence trends and application of curative treatments of pancreatic cancer in the USA. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e17175.
3. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25: 845–847.
4. Lowery MA, Kelsen DP, Capanu M, et al. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2018; 89: 19–26.
5. Silvestris N, Longo V, Cellini F, et al. Neoadjuvant multimodal treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 309–324. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.016.
6. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015; 42: 8–18.
7. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature.* 2015; 518: 495–501.
8. Hashimoto D, Arima K, Yokoyama N, et al. Heterogeneity of KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas.* 2016; 45: 1111–1114.
9. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800–812.
10. Kovacs T, Miko E, Ujlaki G et al. The Microbiome as a Component of the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1225: 137–153.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100: 57–70.
13. Lau A, Villeneuve NF, Sun Z et al. Dual roles of Nrf2 in cancer. *Pharmacol Res* 2008; 58: 262–270. doi:10.1016/j.phrs.2008.09.003.
14. Jezierska-Drutel A, Rosenzweig SA, Neumann CA. Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. *Adv Cancer Res* 2013; 119: 107–125.
15. Smolková K, Mikó E, Kovács T et al. NRF2 in regulating cancer metabolism. *Antioxid Redox Signal* 2020; 33: 966–997. doi: 10.1089/ars.2020.8024.
16. Pagliari D, Saviano A, Newton EE, et al. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 7946431.
17. Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med.* 2012; 209: 1671–1687.
18. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov.* 2018; 8: 403–416.
19. Sethi V, Kurtom S, Tarique M, et al. Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. *Gastroenterology.* 2018; 155: 33–37.
20. Ren Z, Jiang J, Xie H et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. *Oncotarget.* 2017; 8: 95176–95191.
21. Kovács P, Csonka T, Kovács T et al. Lithocholic acid, a metabolite of the microbiome, increases oxidative stress in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2019; doi: 10.3390/cancers11091255.
22. Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, et al. Microbiome and Anticancer Immunovigilance. *Cell.* 2016; 165: 276–287.
23. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018; 359: 97–103.
24. 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: 3662–3675.
25. 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: 958–974.
26. 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.
27. Lindkvist B, Johansen D, Borgstrom A, et al. A prospective study of Helicobacter pylori in relation to the risk for pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008; doi: 10.1186/1471-2407-1188-1321.
28. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012; 61: 582–588.
29. Mei QX, Huang CL, Luo SZ, et al. Characterization of the duodenal bacterial microbiota in patients with pancreatic head cancer vs. healthy controls. *Pancreatology.* 2018; 18: 438–445.
30. Thomas RM, Gharraibeh RZ, Gauthier J, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis.* 2018; 39: 1068–1078.
31. tic Cancer: An Evidence-based Association? *J Clin Gastroenterol* 2018; 52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017; S82–S85, doi:10.1097/MCG.0000000000001092.
32. Mendez R, Kesh K, Arora N, et al. Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2019; 1.
33. Akyut B, Pushalkar S, Chen R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature.* 2019; 574: 264–267.
34. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2135–2142.
35. Risch HA, Lu L, Kidd MS, et al. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 172–178.
36. Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4449–4454.
37. Rabelo-Goncalves EM, Roesler BM, Zeitone JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2968–2979.
38. Chen XZ, Wang R, Chen HN et al. Cytotoxin-Associated Gene A-Negative Strains of Helicobacter pylori as a Potential Risk Factor of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis Based on Nested Case-Control Studies. *Pancreas.* 2015; 44: 1340–1344.
39. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015; 44: 186–198.
40. Ertz-Archambault N, Keim P, Von Hoff D. Microbiome and pancreatic cancer: A comprehensive topic review of literature. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 1899–1908.
41. Tenti P, Aguzzi A, Riva C. Ovarian mucinous tumors frequently express markers of gastric, intestinal, and pancreatobiliary epithelial cells. *Cancer.* 1992; 69: 2131–2142.
42. Ogrendik M. Periodontal Pathogens in the Etiology of Pancreatic Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2017; 3: 125–127.
43. Wei MY, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol Cancer* 2019; 18: 97. doi:10.1186/s12943-019-1008-0.
44. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 2014; 20: 195–202. doi:10.1097/PPO.0000000000000045.
45. Mima K, Nakagawa S, Sawayama H, et al. The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers. *Cancer Lett.* 2017; 402: 9–15.
46. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, et al. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 312–316.
47. Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut.* 2013; 62: 1764–1770.
48. Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, et al. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *PeerJ.* 2015; 3: e1373.
49. Nieminen MT, Listyarifah D, Hagstrom J, et al. Treponema denticola chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *Br J Cancer.* 2018; 118: 428–434.
50. 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: 120–127.
51. Lu H, Ren Z, Li A, et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J Oral Microbiol* 2019; 11: 1563409, doi:10.1080/20002297.2018.1563409.
52. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaan H, et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut.* 2019; 68: 2186–2194.
53. Vogtmann E, Han Y, Caporaso JG, et al. Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran. *Cancer Med.* 2020; 9: 797–806.
54. Mitsuhashi K, Noshio K, Sukawa Y, et al. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget.* 2015; 6: 7209–7220.
55. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 506: 962–969.
56. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell.* 2019; 178: 795–806.
57. Swan CD, Nahm C, Samra JS, et al. Microbiology of pancreatoduodenectomy and recommendations for antimicrobial prophylaxis. *ANZ J Surg* 2019; 19: 15560.
58. Di Carlo P, Serra N, D'Arpa F, et al. The microbiota of the bilio-pancreatic system: a cohort, STROBE-compliant study. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 1513–1527.
59. Del Castillo E, Meier R, Chung M, et al. The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28: 370–383.
60. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation – Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer* 2015; 51: 2655–2664. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.015.
61. Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity.* 2012; 37: 326–338.
62. Leal-Lopes C, Velloso FJ, Campopiano JC, et al. Roles of Commensal Microbiota in Pancreas Homeostasis and Pancreatic Pathologies. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 284680.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.