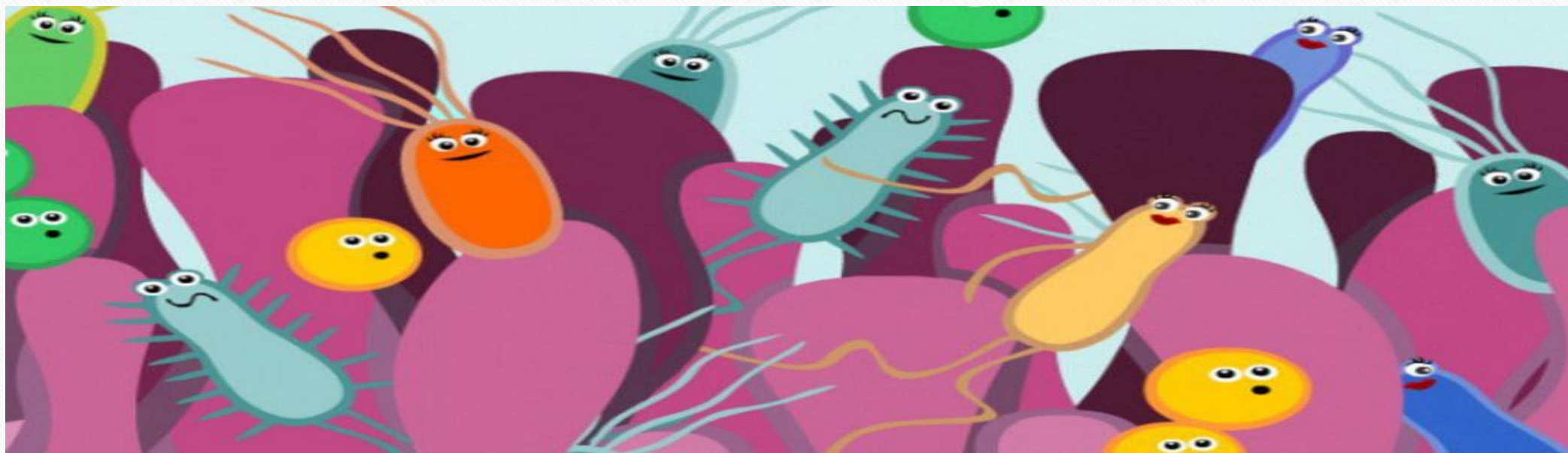


Галузевий науково-практичний онлайн-семінар до Всесвітнього дня боротьби проти раку
МАЙБУТНЄ БЕЗ РАКУ. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДОГЛЯДУ ТА ЛІКУВАННЯ ОНКОХВОРИХ

ВПЛИВ МІКРОБІОТИ НА РОЗВИТОК ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

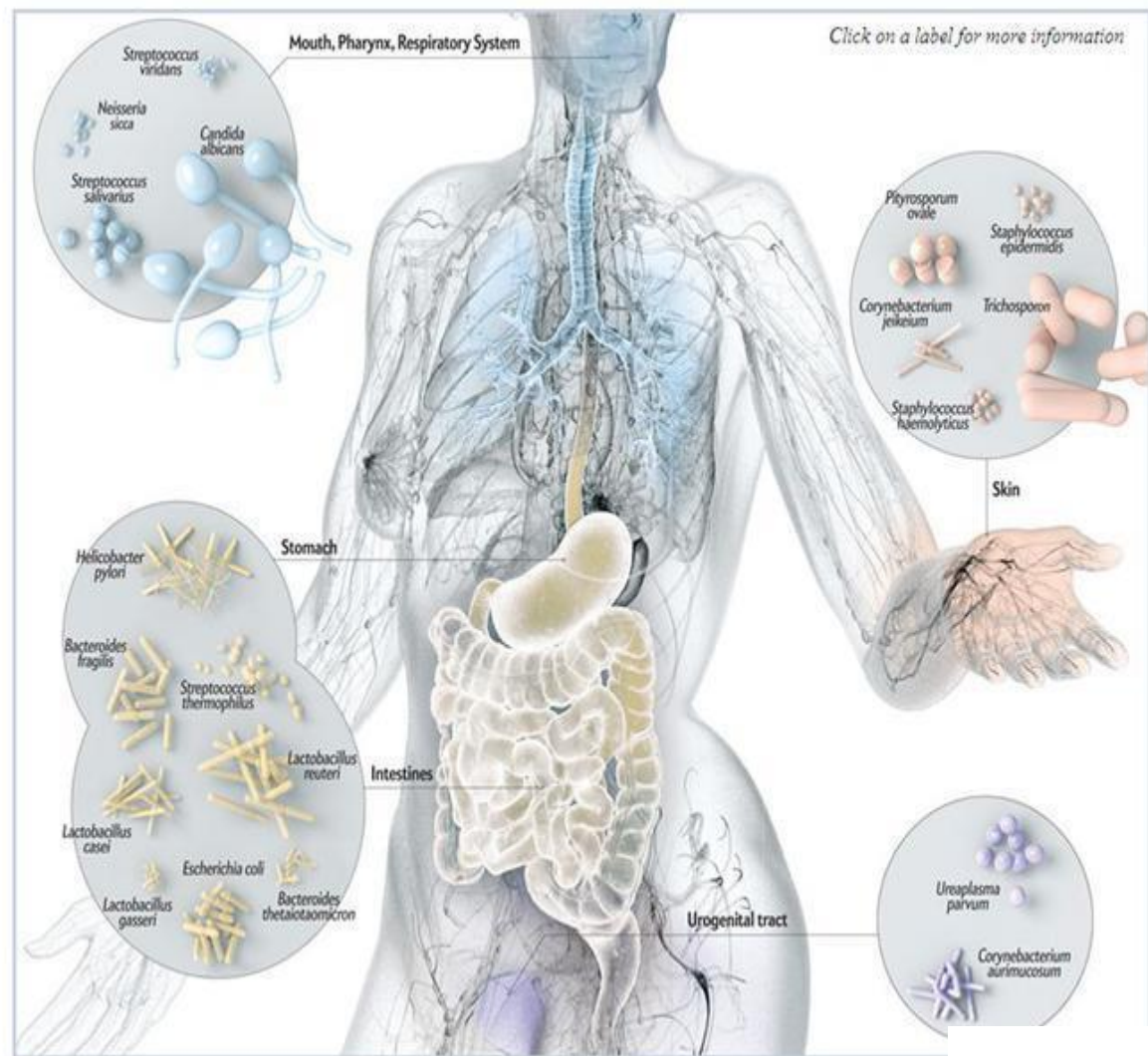


Доцент кафедри нормальної та патологічної фізіології

Миронченко Світлана

Мікробіота –
сукупність живих
мікроорганізмів
(бактерій, вірусів,
найпростіших та ін.)
в організмі людини

Мікробіом - це
сукупність
геномів
мікробіоти



2008-2013р.р. - науковий проєкт Human Microbiome Project (HMP), Національні інститути охорони здоров'я (National Institutes of Health — NIH), США

- Організм людини налічує приблизно 2200 видів, які загалом належать до 12 різних філумів.
- **5 основних філумів бактерій:**
 - **Firmicutes,**
 - **Bacteroidetes,**
 - **Actinobacteria,**
 - **Proteobacteria**
 - **Fusobacteria**

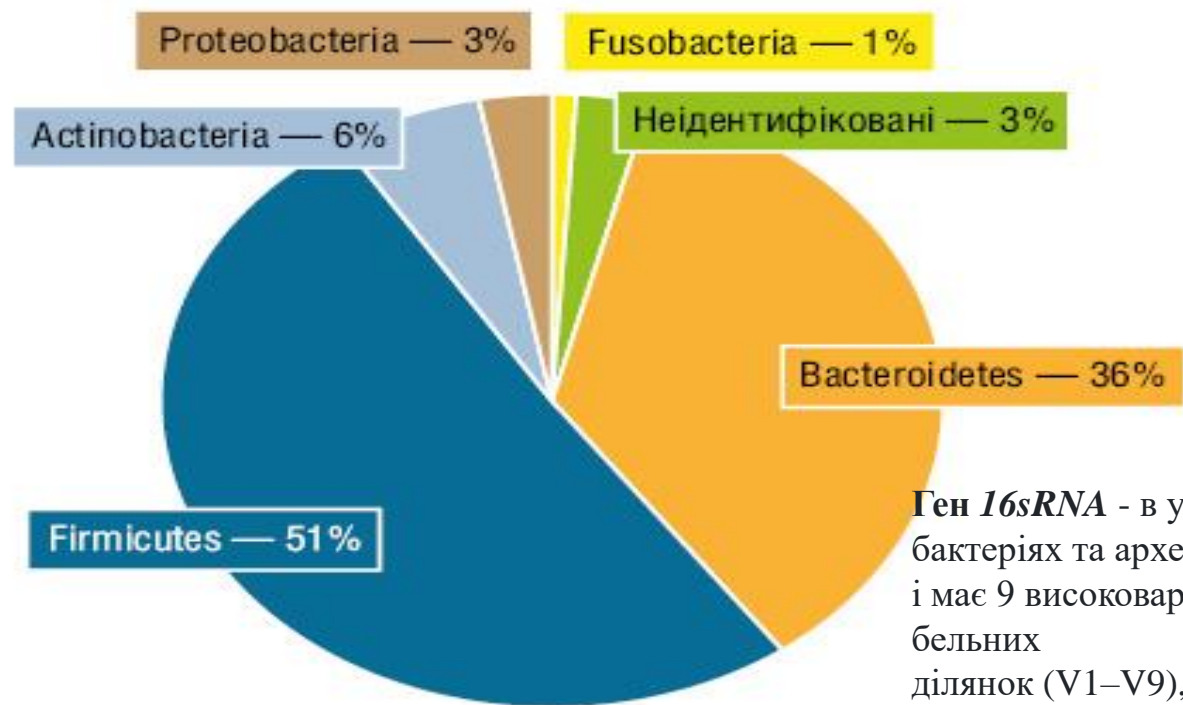
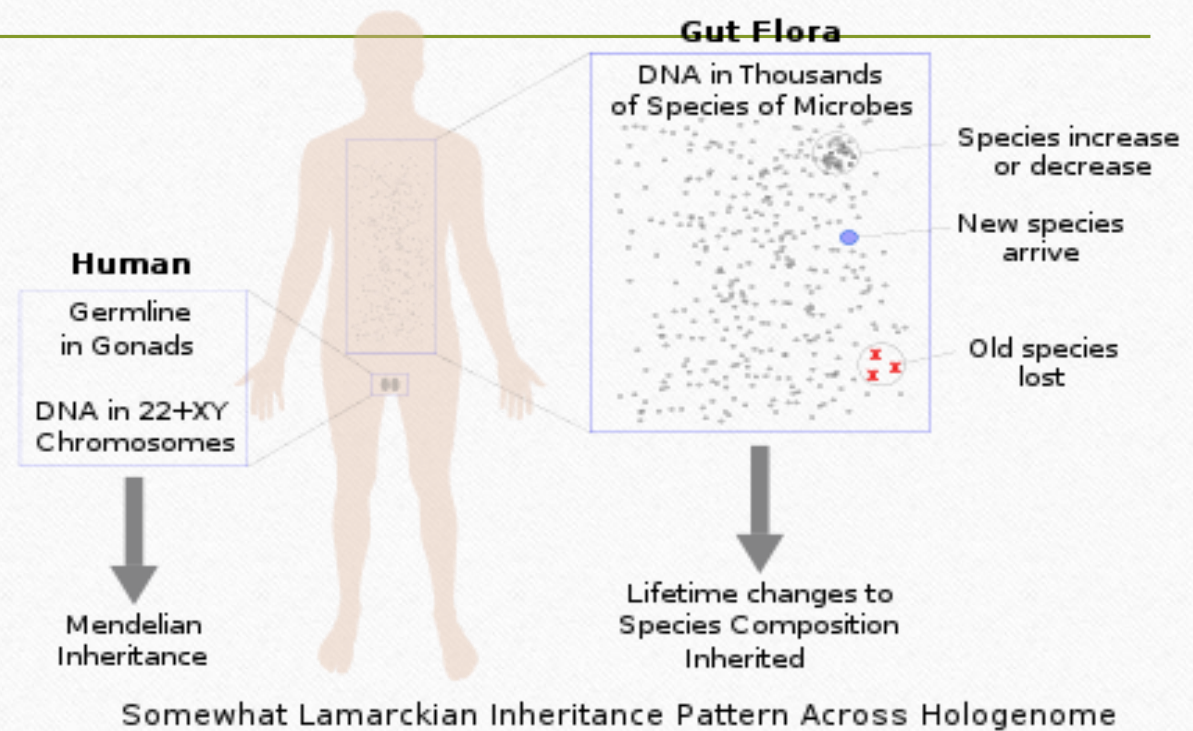


Рис. Таксономічний розподіл представників мікробіоти організму людини

Холобіонт - макроорганізм з усіма мікроорганізмами, що його населяють.

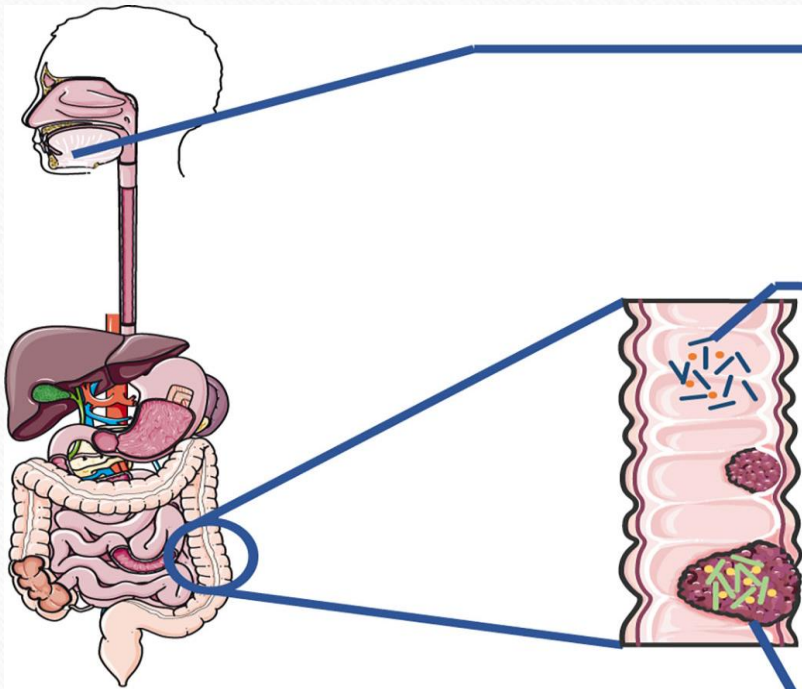


Мікробіота організму людини, особливо мікробіота кишечника, впливає на імунну, нервову та систему метаболізму.

Таблиця. Захворювання, асоційовані з порушеннями кишкового бар'єра

Зв'язок	Гастроінтестинальна патологія	Патологія інших органів та систем
Встановлений зв'язок	ЗЗК Целіакія Посттрансплантаційні ускладнення	Цукровий діабет 1 типу ВІЛ/СНІД
Можливий зв'язок	СПК Харчова алергія	Аутизм Екзема
Докази наявності зв'язку обмежені	НАЖХП Цироз печінки Гострий панкреатит	Псоріаз Хвороба Паркінсона Фіброміалгія Депресія Хронічна втома Астма
ЗЗК – запальні захворювання кишечника; СПК – синдром подразненого кишечника; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки		

Взаємодія між пухлиною і мікробіотою є складною, багатофакторною і обопільною.



Microbiome in a non-adjacent environment

- Structure: Detected bacteria from colon tumor tissue are similar with oral-characteristic Gram-negative bacteria

Microbiome in the tumor microenvironment

- Structure: Less species diversity
Lower abundance of *Clostridia*
Increased carriage of *Fusobacterium*
- Function: From fiber degradation to utilization of host carbohydrates and amino acids
- Metabolism: Polyamines and lipopolysaccharide enriched

Microbiome inside tumor tissue

- Structure: *Fusobacterium nucleatum* is significantly higher
- Metabolism: branched amino acid and lipid metabolism

Асоціація певних видів бактерій з пухлинними захворюваннями людини

Тип пухлини	Асоційовані види бактерій	Механізм дії	
		прямий	непрямий
Аденокарцинома шлунка	<i>Helicobacter pylori</i>	Пошкодження ДНК, індуковане дією цитотоксинів (VacA чи CagA) — активація MAPK-сигнальних шляхів, активація β -катеніну, порушення p53	Розвиток хронічного запалення, утворення активних форм кисню (reactive oxygen species — ROS), імуносупресія
Рак підшлункової залози	<i>Helicobacter pylori</i>	Не досліджений	Гіпохлоргідрія, надмірний ріст бактерій, транспорт <i>N</i> -нітрозамінів у кровотік
Рак підшлункової залози	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Не досліджений	Запалення, хронічним процесом зумовлене інфекційним
Рак жовчного міхура	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhi	Залежна від T3SS активація PI3K — АКТ та MAPK сигналізу, епігенетичні зміни, AvrA-залежна активація β -катеніну	Запалення, хронічним процесом зумовлене інфекційним

Асоціація певних видів бактерій з пухлинними захворюваннями людини

Тип пухлини	Асоційовані види бактерій	Механізм дії	
		прямий	непрямий
Рак товстого кишечника	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Опосередкована залученням β -катеніну активація запалення та мітозу	Імуномодулювання
Рак товстого кишечника	Enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i>	Активація β -катеніну та сигналізації з залученням MAPK	Продукція ROS та реактивних форм азоту (reactive nitrogen species — RNS), які спричиняють пошкодження ДНК
Рак товстого кишечника	<i>Enterococcus faecalis</i>	Не досліджений	Продукція ROS, дія активованих макрофагів
Аденокарцинома легенів, дрібноклітинна карцинома легенів	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Не досліджений	Не досліджений

Асоціація певних видів бактерій з пухлинними захворюваннями людини

Тип пухлини	Асоційовані види бактерій	Механізм дії	
		прямий	непрямий
Аденокарцинома лененів	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Не досліджений	Не досліджений
Карцинома шийки матки	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Порушення р53, модифікація клітинного метаболізму, активація MAPK-залежної сигналізації	Хронічне запалення, дія ROS
Рак яєчника	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Не досліджений	Запалення, зумовлене хронічним інфекційним процесом
Рак простати	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Зниження рівня р53, пошкодження ДНК	Не досліджений

Асоціація певних видів бактерій з пухлинними захворюваннями людини

Тип пухлини	Асоційовані види бактерій	Механізм дії	
		прямий	непрямий
Шкірні прояви лімфоми маргінальної зони	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Не досліджений	Неконтрольована імунна реакція
Карцинома стравоходу	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Гальмування апоптозу, маніпулювання циклінами та циклін-залежними кіназами	Запалення, зумовлене хронічним інфекційним процесом

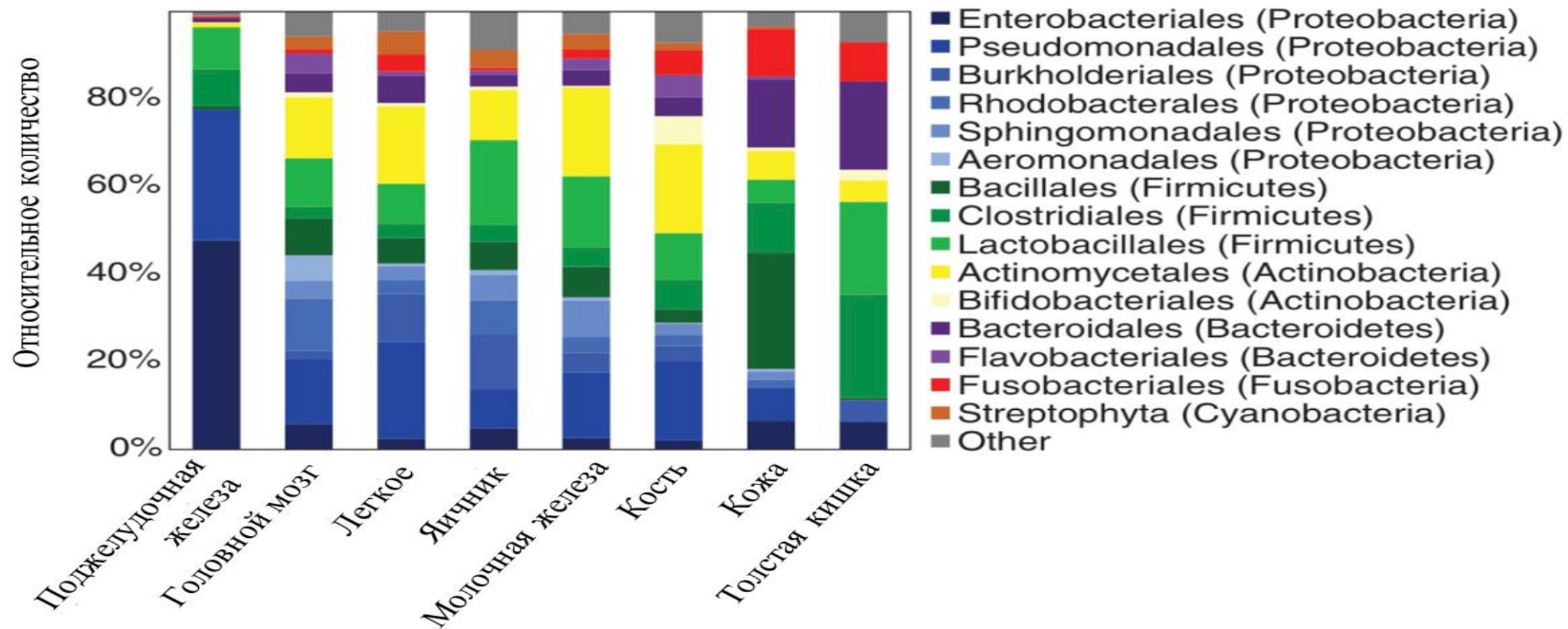
Аналізуючи властивості мікробіоти щодо індукції розвитку пухлин, C.S. Plottel та M.J. Blaser описали три типи впливу: А, В та С



Рис. Принципові типи впливу мікробіоти на розвиток пухлин у людини

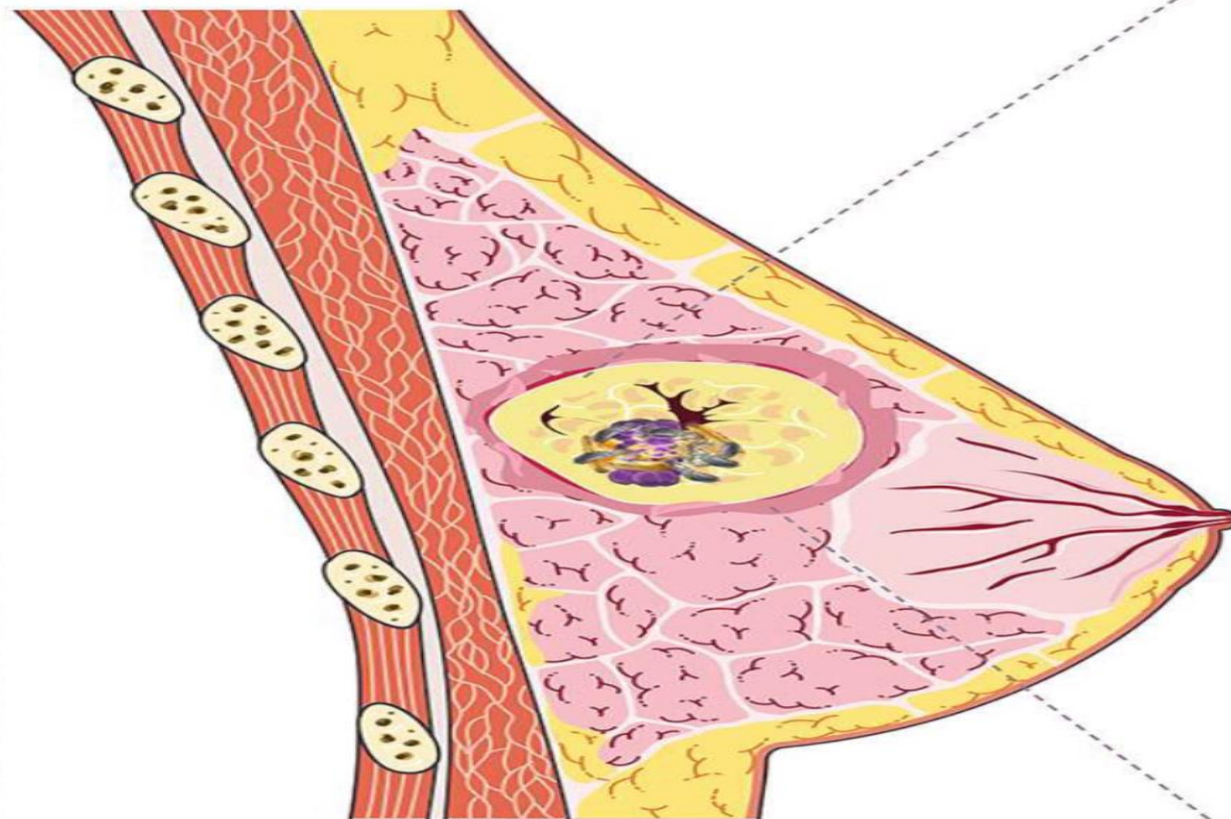
Клітини всередині клітин: бактерії, що мешкають в пухлинах





Deborah Nejman, Ilana Livyatan, Garold Fuks, Nancy Gavert, Yaara Zwang, et. al.. (2020). [The human tumor microbiome is composed of tumor type–specific intracellular bacteria](#). *Science*. 368, 973-980;

Рак молочної залози

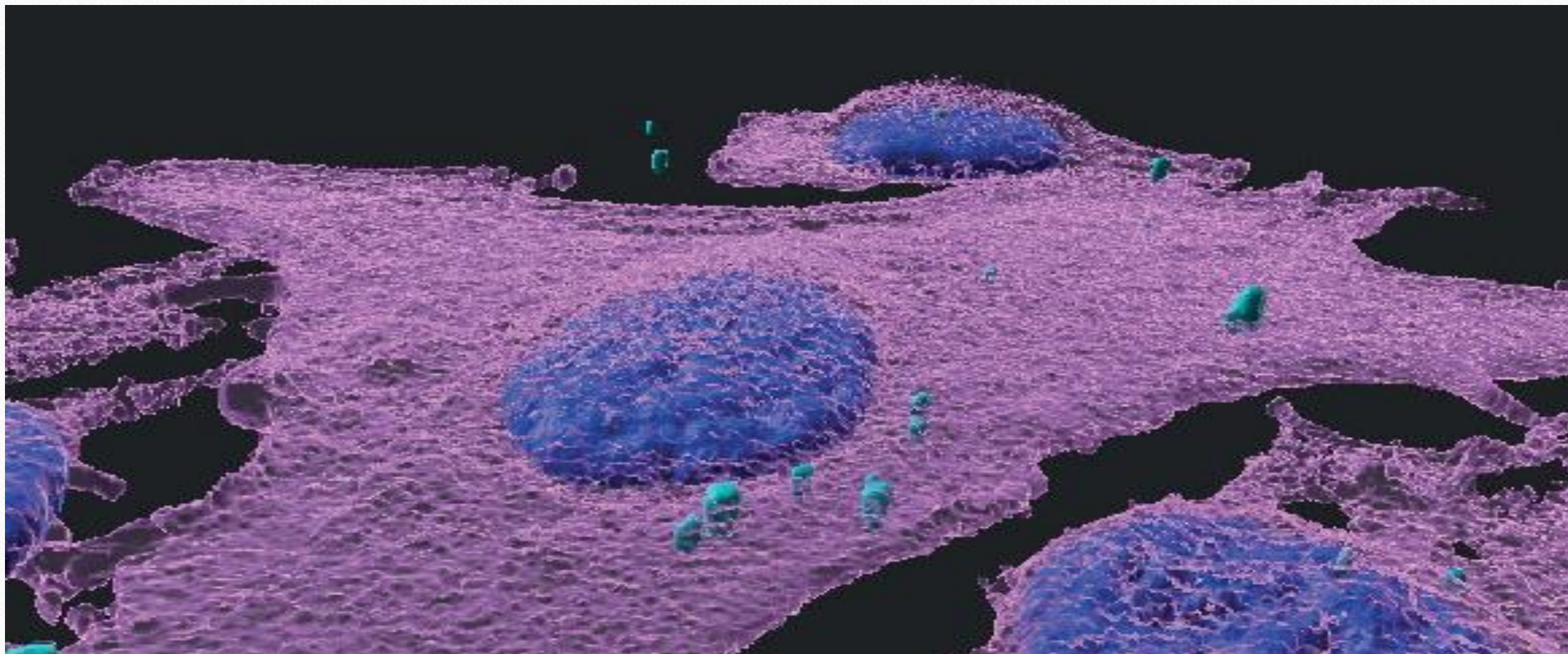


↑ Относительное количество
Enterobacteriaceae
Propionibacteriaceae
Bacillus
Staphylococcus
Corynebacterium
Actinomyces
Arcanobacterium
Providencia
Brucella
Mobiluncus
Propinibacterium
Geobacillus
Rothia
Peptinophilus
Capnocytophaga
Hepadnaviruses
Flaviviruses

↓ Относительное количество
Fusobacterium
Atopobium
Gluconacetobacter
Hydrogenophaga
Lactobacillus

- Молочна залоза має власну мікробіоту, причому розвиток онкологічного захворювання призводить до значної зміни її складу.

зв'язок імунотерапії із мікробіомом



- **3D імунофлуоресцентне зображення клітин меланому (пурпурні), інфікованих бактеріями (бірюзові); ядра клітини блакитного кольору.**

Weizmann Institute of Science.

Висновки

- Близько 20% пухлин виникають внаслідок дії інфекційних агентів: вірусів, бактерій, найпростіших, мікроскопічних грибів.
- Індивідуальна чутливість до розвитку пухлинних захворювань та ефективність лікування онкопатології значною мірою визначаються композицією власної мікробіоти.
- **Особливі композиції мікробіоти кишечника та безпосередньо тканини пухлини відіграють ключову роль у стимуляції або гальмуванні активності ефекторних імунних клітин у мікрооточенні пухлини, що визначає протипухлинну імунну відповідь пацієнта.**
- Відновлення/збагачення мікробіоти шляхом зміни дієти, вживання пробіотиків чи пребіотиків, застосування бактеріофагів чи трансплантації фекальної мікрофлори (Fecal Microbiota Transplantation) має суттєвий вплив на зниження токсичності хіміо- та радіотерапії, а також підвищення ефективності цих методів лікування.

Дякую за увагу!