

# Střevní mikrobiota a karcinom pankreatu

## Gut microbiome and pancreatic cancer

Eid M.<sup>1</sup>, Martínek A.<sup>2</sup>, Dolina J.<sup>3</sup>, Uvírová M.<sup>4</sup>, Dítě P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Interní kardiologická klinika LF OU a FN Ostrava

<sup>3</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> UCB Laboratoř CGB Ostrava

### Souhrn

**Východiska:** Incidence karcinomu pankreatu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) má zejména v rozvinutých zemích zvyšující se tendenci. V roce 2021 bylo celosvětově diagnostikováno 496 000 nových případů PDAC. Incidence v ČR je jedna z nejvyšších na světě a za rok 2018 bylo zachyceno 2 332 nových pacientů. Vzhledem k absenci symptomů v časných stádiích je přibližně 50 % pacientů vstupně diagnostikováno se vzdálenými metastázemi. Mortalita je nepatrně nižší než incidence a navzdory výrazným pokrokům v onkologickém výzkumu zůstává PDAC stále fatální diagnózou. Zajímavým přístupem, a to nejen u PDAC, je studium mikrobiomu. Ten je definován jako soubor všech mikroorganismů (mikrobiota, tedy bakterie, houby, viry archea a protozoa) a jejich genomu v určitém prostředí. Za fyziologických podmínek je střevní mikrobiom v symbióze s osídleným organismem, a udržuje tak rovnováhu metabolismu, slizniční imunomodulaci a reguluje proces trávení. Při dysregulaci počtu či funkce střevních mikroorganismů nastává dysbióza. Ta pak vede ke vzniku metabolických a kardiovaskulárních chorob, k poruchám nervového systému, indukci zánětů střeva či kancerogenezi. Mikrobiota mohou indukovat kancerogenezi několika způsoby, a to zejména vyvoláním zánětlivé odpovědi, snížením schopnosti imunitního systému eliminovat poškozené buňky a v neposlední řadě mohou metabolity mikrobů vést k deregulaci genomu osídleného organismu. Tato deregulace vede k aktivaci proapoptotických a proliferativních proteinů. Dosavadní výzkum prokazuje, že na rozvoji PDAC se může podílet právě střevní či orální mikrobiom. Jednou z nejvíce studovaných bakterií je *Porphyromonas gingivalis*. I u dalších bakterií, jako jsou *Fusobacterium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Prevotella* či *Rothia*, byla prokázána role při vzniku PDAC. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je poukázat na jeden z možných mechanismů vzniku PDAC. Ten by mohl být ovlivnitelný, což může znamenat snížení incidence a zlepšení prognózy tohoto agresivního onemocnění.

### Klíčová slova

mikrobiom – bakterie – karcinom pankreatu – dysbióza

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Michal Eid**  
Interní hematologická  
a onkologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: eid.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2023

Přijato/Accepted: 28. 11. 2023

doi: 10.48095/ccko202420

## Summary

**Background:** The incidence of pancreatic cancer (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) is increasing, especially in developed countries. In 2021, 496,000 new PDAC cases were diagnosed worldwide. In the Czech Republic, the incidence is one of the highest in the world, with 2,332 new PDAC patients diagnosed in 2018. Due to the absence of symptoms in the early stages, approximately 50% of patients are initially diagnosed with distant metastases. Mortality is slightly lower than the incidence count and, despite significant advances in cancer research, PDAC remains a fatal diagnosis. However, microbiome seems to be an interesting approach, and not only in PDAC patients. Microbiome is defined as the set of all microorganisms (microbiota, i.e. bacteria, fungi, viruses, archaea, and protozoa) and their genome in a certain environment. In a physiological setting, the gut microbiome is in symbiosis with the host organism, maintaining the balance of metabolism, mucosal immunomodulation and regulating the digestion process. When dysregulation of the number or function of intestinal microorganisms occurs, dysbiosis is developed. It may lead to metabolic and cardiovascular diseases, nervous system disorders, induction of intestinal inflammation, or carcinogenesis. Microbiota can induce carcinogenesis in multiple ways, such as by activating an inflammatory response, reducing the immune system's ability to eliminate damaged cells, and deregulation of the host genome by microbial metabolites. This deregulation may lead to an activation of pro-apoptotic and pro-proliferative proteins. To date, research shows that the gut or oral microbiome may be involved in the development of PDAC. One of the most studied bacteria is *Porphyromonas gingivalis*. Other bacteria, such as *Fusobacteria*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Prevotella*, and *Rothia*, have also been shown to play a role in PDAC. **Purpose:** The aim of this review article is to point out one of the possible mechanisms of cancerogenesis in PDAC patients and its therapeutic influence to reduce the incidence and improve the prognosis of this aggressive disease.

## Key words

microbiome – bacteria – pancreatic carcinoma – dysbiosis

## Úvod

Incidence pankreatického adenokarcinomu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) významně narůstá, a to zejména ve vyspělých západních zemích. Dle databáze GLOBOCAN 2021 bylo celosvětově diagnostikováno 496 000 nových případů PDAC a 466 000 úmrtí na tuto chorobu. Křivka mortality tedy prakticky kopíruje křivku incidence. Ve Spojených státech jde o čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění. Navíc se predikuje, že po roce 2030 bude PDAC již na druhém místě [1]. Incidence v ČR je bohužel jednou z nejvyšších na světě s absolutním počtem 2 332 nových diagnóz za rok 2018. I když je incidence PDAC stále výrazně nižší než u jiných častých malignit, jako jsou karcinomy střev, plic, prsu či prostaty, je PDAC považován za fatální diagnózu [2]. Chemorezistence a radiorezistence tohoto onemocnění vede k velmi špatné prognóze a za poslední dekády nedošlo k významnému navýšení 5letého přežívání, které zůstává nadále nejnižší napříč onkologickými diagnózami [3].

PDAC je tedy velmi agresivní onemocnění, u něhož je jedinou potenciálně kurativní léčbou chirurgická resekce. Ta je však možná pouze u 15–20 % nově diagnostikovaných pacientů. Důvodem je absence symptomů onemocnění v časném, tedy v resekalibilním stadiu. Většina pacientů je diagnostikována s pokročilou chorobou. Přibližně 30 % pacientů

je diagnostikováno v hraničně resekalibilním či lokálně pokročilém stadiu, kdy je preferována předoperační chemoterapie či chemoradioterapie s cílem zmenšení nádorové masy (tzv. down-stagingu), včasné eradikace mikrometastáz a v neposlední řadě dosažení radikální (R0) resekce. Polovina pacientů je vstupně diagnostikována bohužel s metastatickým onemocněním [4]. Na agresivitu PDAC ukazuje i fakt, že toto onemocnění velmi časně metastazuje. Haeno et al. prezentovali data z autopsií, ze kterých je patrné, že tumory o velikosti 1 cm mají pravděpodobnost mikrometastatické diseminace až v 28 % případů a u tumorů velikosti 3 cm je to až 94 % [5].

Jako „klasické“ rizikové faktory jsou uváděny věk, nadměrná konzumace alkoholu, diabetes mellitus, obezita, faktory genetické a chronická pankreatitida [6]. Nicméně PDAC vzniká často jako sporadické onemocnění a screening ve formě endosonografie pankreatu je v současné době vyhrazen pouze pro vysoce rizikové jedince, kteří jsou např. nosiči zárodečné mutace predisponující ke vzniku PDAC (mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *PALB2* či *ATM*) nebo mají diagnostikovanou chronickou pankreatitidu. Velmi zajímavou a do budoucna slibnou screeningovou metodou se jeví detekce změn sérového lipidomu (dysregulace sfingomyelinů, ceramidů a (lyso)fosfatidyl-

cholinů s dlouhým řetězcem) pomocí hmotnostní spektrometrie. Tato tekutá biopsie dokáže s vysokou senzitivitou a specificitou (pro oboje > 90 %) detekovat časná stadia PDAC, a mohla by tak překonat v klinické praxi běžně užívaný tumor marker CA 19-9 [7].

Z výše zmíněného tedy vyplývá, že v časných stadiích je PDAC obtížně diagnostikovatelné, a tedy ve finále i obtížně léčitelné onemocnění. Současný výzkum má za cíl snížit incidenci, detekovat chorobu v časném a operabilním stadiu a hledat nové léčebné přístupy s nižší toxicitou a vyšší efektivitou. Jednou z perspektivních oblastí u pacientů s PDAC je studium mikrobiomu a jeho vlivu na vznik a prognózu tohoto stále fatálního onemocnění.

## Role mikrobiomu u PDAC

Mikrobiomem se rozumí soubor všech mikroorganismů (mikrobiota, tedy bakterie, houby, viry archea a protozoa) a jejich genomu v určitém prostředí. Střevní mikrobiom je optimálně v symbióze s osídleným organismem a podílí se na udržení rovnováhy metabolismu, na slizniční imunomodulaci, regulaci procesu trávení a střevní struktury. Významné změny v počtu či funkci střevních mikroorganismů vedou k dysbióze, čímž dochází k porušení této rovnováhy. To může zapříčinit vznik metabolických a kardiovaskulárních chorob, poruchy nervového systému, indukce zánětů střeva či

kancerogenezi [8–10]. Role bakterií v onkogenezi je studována již od roku 1984, kdy byla popsána souvislost mezi *Helicobacterem pylori* a karcinomem žaludku [11]. Nyní je zřejmé, že mikrobiota mohou vést ke kancerogenezi několika způsoby, a to indukci zánětlivé odpovědi, snížením schopnosti imunitního systému eliminovat poškozené buňky a v neposlední řadě mohou metabolity mikrobů vést k deregulaci genomu osídleného organismu [10]. Máme k dispozici celou řadu důkazů potvrzujících, že se určité bakteriální kmeny podílejí na vzniku a progresi různých typů nádorového onemocnění, jako jsou např. *Streptococcus anginosus* a *Peptostreptococcus anaerobius* u nádorů hlavy a krku [12], *Enterococcus faecalis* a *Fusobacteria* u nádorů střev [13,14] nebo *Porphyromonas gingivalis* u nádoru pankreatu [15].

Ren et al. v roce 2017 [16] a Fan et al. v roce 2018 [17] poprvé vyslovili domněnku o existenci vztahu mezi střevním mikrobiomem a PDAC. U osob s PDAC existuje rozdílná skladba střevní mikrobioty oproti zdravým jedincům [18]. Taktéž bylo prokázáno, že makrofágy mohou být aktivovány některými antigeny střevní mikrobioty. To má za následek zvýšenou indukci sekrece interleukinu-6 (IL-6), aktivátoru transkripce 3 (STAT-3) anebo nukleárního faktoru kappa B. Přetrvávající STAT-3 aktivace řídí progresi pankreatických nádorových buněk přes up-regulaci antiapoptotických a proliferativních proteinů, jako jsou Bcl-XL, Mcl-1, survivin, c-Myc a cyclin D1. Navíc aktivovaný STAT-3 v epitelálních buňkách může zvyšovat sekreci prozánětlivých mediátorů a stejně tak může indukovat expresi matrixové metalopeptidázy 7, která podporuje růst nádorových buněk a jejich případné metastazování [19,20]. Bakteriální reflux z duodena do pankreatu přes papilu a pankreatický ductus nebo zvýšení mikrobiální translokace přes porušenou střevní stěnu vedou ke kolonizaci pankreatické tkáně. Tímto způsobem se pak může vytvářet zánětlivé mikroprostředí, které mimo jiné indukuje i mutace v genech *KRAS* (Kirsten rat sarcoma virus) či *p53* v pankreatických buňkách. Tyto mutace považujeme za hlavní řídicí mutace v kancerogenezi PDAC [21,22].

Nejen střevní mikrobiom, ale i bakteriální osídlení dutiny ústní a periodontální onemocnění jsou považovány za vysoké riziko vzniku PDAC, a to až u 60 % osob. Jako dominantní je v těchto případech označena přítomnost již zmíněné bakterie *Porphyromonas gingivalis*. Protilátky proti této bakterii jsou až 2× vyšší než u jedinců bez pankreatického karcinomu [22]. Tento nálezn významně podpořila i studie zdravých dobrovolníků EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Předpokládá se, že tyto onkobakterie mohou být přenášeny cévním řečištěm do vzdálených orgánů, kde mohou vést ke vzniku onkologické choroby. *Porphyromonas gingivalis* však může kromě PDAC zapříčinit i jiné malignity, jako jsou kolorektální karcinom, karcinom jícnu a karcinom hlavy a krku [23–25]. Naopak vysoký titr protilátek proti nepatogenním komenzálním orálním bakteriím, jako jsou *Fusobacterium* nebo *Lepotrichia*, je považován za protektivní faktor snižující riziko vzniku PDAC oproti pacientům s nízkým titrem [17]. Diskutován je i možný vztah mezi pozitivitou *Helicobacter pylori* a PDAC [26]. *Helicobacter pylori* je schopen produkovat cytotoxin asociované proteiny, které v zánětlivé tkáni vyvolávají oxidativní stres a poškození DNA hostitele. Tím se zvyšuje riziko buněčné kancerogeneze. U PDAC je tento vztah stále spíše kontroverzním [27].

Slinivka břišní tedy není sterilním orgánem. Geller et al. popsal přítomnost bakterií u zdravých jedinců – dárců orgánů – i u osob s PDAC [28]. V této studii byly bakterie detekovány u 75 % pacientů s PDAC a pouze u 15 % nenádorových vzorků pankreatu. Ve více než 50 % pozitivních nálezů se jednalo o *Enterobacteriaceae* a *Pseudomonadaceae*. Tyto bakterie lze běžně prokázat na sliznici duodena zdravých osob [21]. Různé typy PDAC mají svůj specifický mikrobiální profil. Nejman et al. pozorovali, že bakterie tumorózní tkáně jsou predominantně lokalizovány intracelulárně, a to jak v buňkách nádorových, tak i v buňkách imunitního systému, jako jsou makrofágy [18]. Kromě pankreatického parenchymu lze detekovat přítomnost bakterií i v cystických formacích pan-

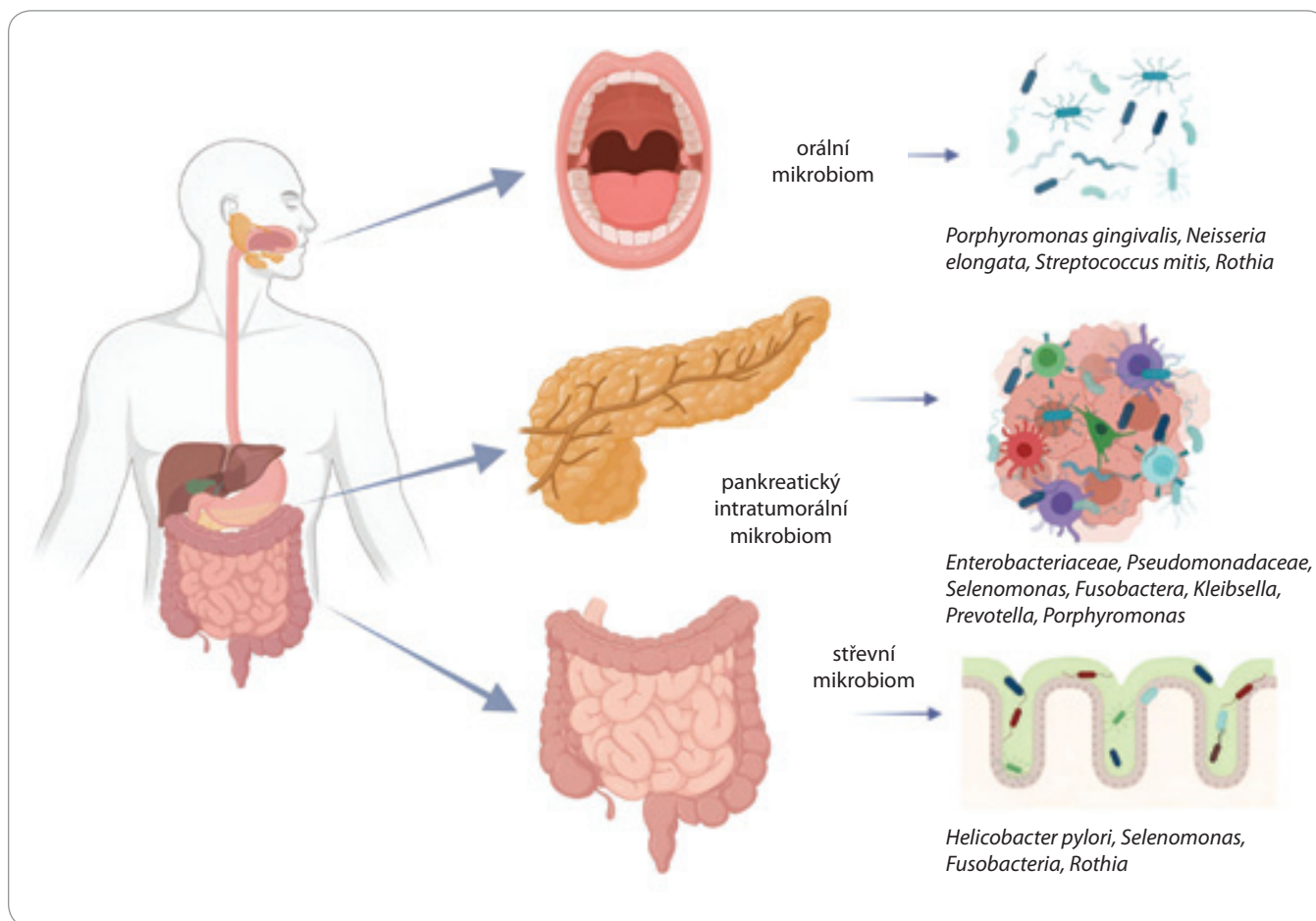
kreatu [29]. Zvláště vysoký záchyt byl v intraduktálních a mucinózních neoplaziích (IPMN), a to ve srovnání s non-IPMN cystickými nálezy.

Některé studie srovnávaly složení mikrobiomu u onkologických pacientů v dutině ústní, pankreatu, duodenu a ve stolici. Bylo zjištěno, že právě u pacientů s PDAC jsou zvýšeně zastoupené určité bakteriální druhy oproti jiným typům tumorů, a to následovně: *Selenomonas* v pankreatu, duodenu a stolici; *Porphyromonas* v pankreatu a dutině ústní; *Fusobacteria* v pankreatu a duodenu; *Enterobacter*, *Klebsiella* a *Prevotella* byly zvýšeně zastoupeny v pankreatu a stolici; a konečně *Rothia* v duodenu a dutině ústní (obr. 1) [30–33].

### Vliv rizikových faktorů na mikrobiom a vznik PDAC

Vztah střevní mikroflóry a rizikových faktorů PDAC je dlouhodobě znám. Životní styl, stravovací návyky, kouření nebo alkohol jsou faktory významnými. Tyto rizikové faktory ovlivňují skladbu mikrobiálního osídlení střeva [30]. Současně se zvyšuje proporcionální zastoupení patologických bakterií oproti střevním bakteriím „užitečným“. Především nadměrný příjem alkoholu je spojen se změnami skladby střevní flóry [34], kdy dochází nejen k přerůstání bakterií, ale i k dysbióze tenkého a tlustého střeva [25]. Kromě toho aldehydy, jako metabolity alkoholu, vytváří toxické komplexy. Tyto jsou nejenom příčinou poruchy zevní pankreatické sekrece, ale také příčinou fibrotizace pankreatické tkáně. Všechny tyto procesy jsou významnými faktory vzniku chronické pankreatitidy. Nezdavý styl stravování a obecně špatná skladba potravin ovlivňují skladbu pankreatické šťávy. To může umožnit průnik intestinálních bakterií přes Vaterovu papilu do pankreatického vývodu a event. až do pankreatické tkáně. Vzniká tak abnormální pankreatický mikroenvironment, který může být příčinou inaktivace tumor-supresorových genů, následně abnormální aktivace onkogenů a vzniku PDAC [35].

Obezita je považována za významný rizikový faktor kancerogeneze také u PDAC. V experimentu byla dlouhodobá obezita u myší, trvající déle než



**Obr. 1. Mikrobiom v různých orgánových systémech. K rozvoji PDAC může přispět porušení rovnováhy bakteriálního osídlení (dysbióza). Upraveno dle [10].**

10 let, spojena s nízkou mikrobiální diverzitou. U obézních osob je množství *Bacteroides* v mikrobiotě trávicího traktu významně redukováno, ale zastoupení grampozitivních *Firmicutes* je o 20 % vyšší než u normální zdravé populace. Tato dysregulace střevní mikrobioty může být součástí metabolických komplikací prostřednictvím řady mechanismů, jako jsou poruchy regulace imunity, poruchy střevní hormonální regulace nebo aktivace prozánětlivých mechanismů [36]. Významným faktorem u obézních osob je infiltrace tělesného tuku mikrobiální flórou. Hormonální regulace, inzulínová rezistence, IL-6 a zvláště sekrece proteinu atrahujícího monocyty jsou zodpovědnými za infiltraci tukové tkáně zánětlivými elementy. Tyto faktory tak mohou vést k zánětlivým procesům v lidském těle a podílet se na vzniku nádorových buněk, jak bylo prokázáno v klinice i experimentu [37,38].

Diabetes mellitus 2. typu je velmi často spojen se střevní dysbiózou, kdy dochází k převaze přítomnosti např. *Lactobacillus* nebo *Bacteroides* a významnému potlačení přítomnosti např. *Firmicutes* [39]. Střevní mikroflóra ovlivňuje diabetes mellitus prostřednictvím vlivu na metabolismus žlučových kyselin a metaanalytická studie Songa et al. prokázala velmi těsnou korelaci mezi diabetem a PDAC. Hyperglykemie je významným faktorem pankreatické kancerogeneze z důvodu ovlivnění sekrece inzulínu a aktivace inzulínového růstového faktoru 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1), což může rovněž indukovat tvorbu a rozvoj nádorových elementů [40,41]. Navíc platí, že hyperglykemie výrazně navozuje imunosupresi v nádorovém mikroprostředí pomocí up-regulace aerobní glykolýzy, čímž napomáhá rozvoji a progresi PDAC [42].

Zřejmě hlavním rizikem vzniku PDAC je přítomnost chronické pankreatitidy.

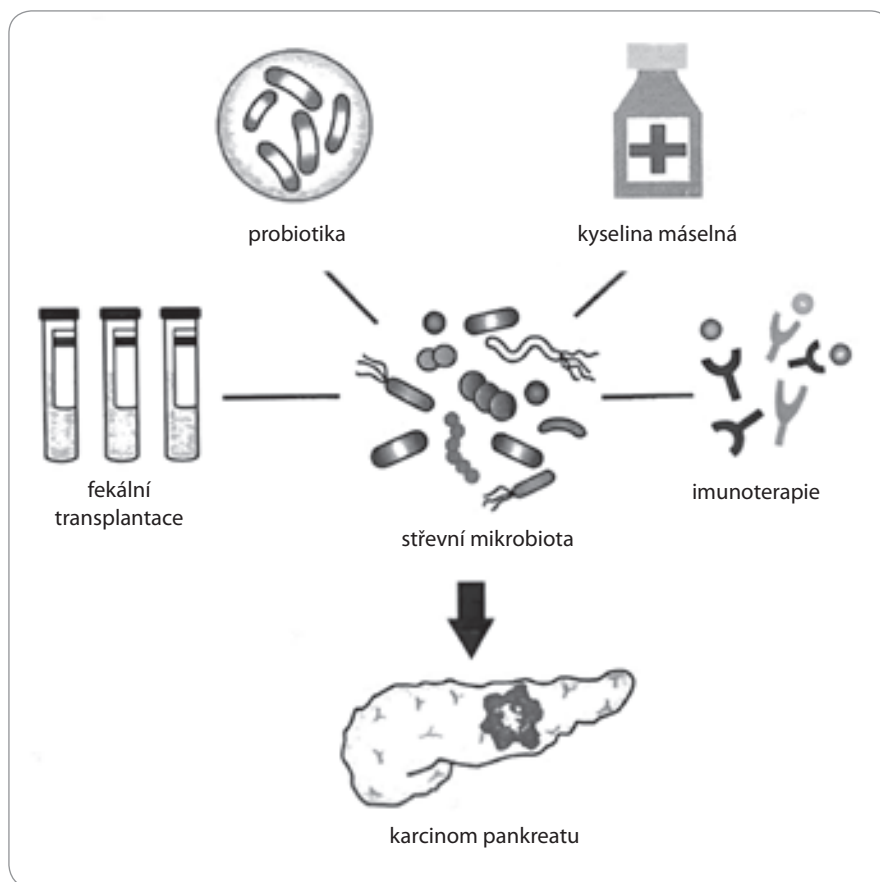
Asi 5 % nemocných s chronickou pankreatitidou se může vyvíjet až do PDAC a riziko vzniku PDAC je až 13× vyšší než u běžné populace [36]. Diverzita mikrobiálního osídlení gastrointestinálního traktu nemocných s chronickou pankreatitidou je významně redukována [40]. Avšak asi u 13 % osob s pankreatitidou dochází k masivnímu nárůstu počtu střevních bakterií, tzv. symptomu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO). Tento stav je charakterizován jako malabsorbční syndrom spojený s inflamací sliznice tenkého střeva [44]. SIBO může být příčinou aktivační mutace v genu *KRAS*. Pankreatitida a současně přítomná mutace *KRAS* jsou tedy dva společné rizikové faktory pro vznik PDAC. Jejich role je zásadní v indukci pankreatické intraepiteliální neoplazie a invazivního karcinomu [45].

Střevní mikrobiota může být považována za možný biomarker PDAC [46]. Jako potenciální biomarkery diagnostiky časného PDAC ve slinách jsou uváděny *Streptococcus mitis* a *Nisseria elongata*, a to se senzitivitou diagnostiky pankreatického karcinomu 96,4 % a specificitou 82,1 % [47]. Dále je popsán nález mikrobiálních extracelulárních vezikul ve vzorcích krve u pacientů se změněnou mikrobiální skladbou stolice [48]. I přes jistou naději pro budoucnost nejsou v současné době biomarkery mikrobioty pro klinické využití standardně použitelné.

### Modifikace mikrobiomu v terapii PDAC

Novou součástí komplexní terapie pankreatického karcinomu by tedy mohla být logicky úprava střevní mikroflóry. Fekální transplantace, antibiotika, probiotika či prebiotika, imunoterapie nebo použití kyseliny máselné jsou nejčastěji uváděnými alternativami (obr. 2). Fekální transplantace se již v klinické praxi používá u pacientů s refrakterní střevní infekcí *Clostridium difficile* nebo v terapii intestinálních onemocnění, jako jsou idiopatické střevní záněty [49]. Riquelme et al. [50] zkoumal roli fekálních transplantací u pacientů s PDAC. S pomocí 16S rRNA genového sekvenování byla provedena analýza složení nádorového mikrobiomu u krátce a dlouze přežívajících pacientů s touto chorobou. Z této analýzy vyplynulo, že vyšší zastoupení *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas*, *Streptomyces* a *Bacillus clausii* v nádoru bylo spojeno s lepší prognózou. Dále bylo zjištěno, že při vyšším zastoupení prvních tří jmenovaných rodů byla pozorována vyšší denzita CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T lymfocytů v nádorové tkáni. Předpokládá se tedy, že tyto rody mohou aktivovat protinádorovou imunitní odpověď. Autoři taktéž prováděli fekální transplantace mikrobiomu. Střevní mikrobiom dlouze žijících pacientů s PDAC navodil po transplantaci u myši nesoucí tumor protinádorovou odpověď a aktivoval protinádorovou imunitu. Tento jev naopak nebyl pozorován po fekální transplantaci střevního mikrobiomu pacientů s krátkým přežíváním.

Aplikace antibiotik s cílem regulace střevní mikroflóry má řadu limitací, vč.



Obr. 2. Úprava střevního mikrobiomu je možná několika způsoby a může napomoci v terapii či prevenci pankreatického karcinomu. Upraveno dle [58].

narůstající rezistence anebo nemožnosti dosažení terapeutických hladin k eliminaci intracelulární bakterie [51]. Preklinický výzkum prokázal, že bakterie osídlující vlastní nádorovou tkáň pankreatu mohou metabolizovat cytostatikum gemcitabin a přeměňovat jej na jeho neaktivní formu, čímž snižují efekt této terapie [30]. Retrospektivní analýza dat pacientů s metastatickým PDAC, kteří užívali během terapie makrolidy, prokázala delší parametry přežívání oproti pacientům bez anamnézy těchto antibiotik [51]. U tetracyklinů však byl prokázán negativní efekt u pacientů s resekabilním a časným onemocněním a bylo pozorováno signifikantní snížení celkového přežívání [52].

V homeostáze střevních mikrobů, regulaci imunitního systému a inhibici nádorové progresy hrají významnou roli probiotika [53]. Díky své adhezenci k epiteliálním buňkám střevní sliznice vedou k inhibici růstu, proliferace a kolonizace bakteriálních střevních pato-

genů. Zvláště významnou roli zde hraje *Bifidobacterium*, které se může nejen podílet na inhibici nádorového růstu, ale zajišťuje i vysokou produkci některých z nádorových supresorových metabolitů. V klinické praxi nejčastěji používaná probiotika, kterými jsou *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, inhibují růst *Enterobacteriaceae* a stimulují imunitní systém, který významně ovlivňuje nádorové buňky. Recentní randomizovaná studie fáze I pak potvrdila přínos probiotik s obsahem *Clostridium butyricum* u pacientů s karcinomem ledviny léčených imunoterapií [54]. Přestože se probiotika vyznačují řadou terapeutických efektů, jsou nutná další data z klinických studií, a to nejen u pacientů s PDAC, s cílem jasně stanovit jejich místo v průběhu léčby chemoterapeutiky [55].

Imunoterapie se v léčbě PDAC používá velmi zřídka, kdy je indikována pouze pro pacienty s vysokou mutační náloží (> 10 mut/Mb), mikrosatelitní instabilitou nebo s mutací v genech pro opravu

chybného párování bází, v tzv. mismatch repair genech (tedy celkově přibližně u 1 % všech pacientů).

Za perspektivní metodu upravující mikrobiom jsou dnes považovány bakteriofágy. Jedná se o viry infikující bakterie a využívající je pro své rozmnožování. Dokážou taktéž velmi selektivním způsobem odstranit určité typy bakteriálních kmenů pomocí lyzy. Tento postup má oproti antibiotikům nespornou výhodu zejména v tom, že si bakterie k bakteriofágům nemohou vytvořit rezistenci. Bakteriofágy tak mohou inhibovat aktivitu onkobakterií v nádorovém mikrobiomu, které se jinak podílí na uvolňování prozánětlivých cytokinů a mohou stimulovat proliferaci nádorových buněk [56,57].

Terapeutická efektivnost a využitelnost podávání kyseliny máselné se jeví jako nadějný postup, ale zatím se významněji klinicky neuplatňuje, a to i přes velmi zajímavé nálezy experimentálních studií, jako je inhibice invazivity a tvorby metastáz pankreatického karcinomu pomocí regulace exprese integrinu beta 4 nebo některých nádorových antigenů [59].

## Závěr

PDAC je onemocněním neobyčejně závažným. Pouze diagnostika v časném stadiu nemoci přináší významný terapeutický efekt. Nicméně navzdory resekčnímu výkonu dochází u většiny pacientů k návratu choroby. Proto systematické studium a následná využitelnost poznatků z oblasti molekulárně biologických mechanismů regulujících střevní mikrobiotu patří mezi požadavky zásadní. Modifikace mikrobiální skladby může být považována za potenciální biomarker v diagnostice časného stadia PDAC. Lze očekávat, že studium vztahu střevní mikrobioty a PDAC může být v budoucnu jednou z nových možností, jak pozitivně ovlivnit prognózu pacientů s touto chorobou.

## Dedikace

Práce byla podpořena grantem MUNI/A/1558/2023 a dále grantem AZV NU23-08-00241

## Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

tality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

2. ÚZIS ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2021. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/fi/008435/zdrroccc2021.pdf>.

3. Li J, Li Y, Chen C et al. Recent estimates and predictions of 5-year survival rate in patients with pancreatic cancer: a model-based period analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1049136. doi: 10.3389/fmed.2022.1049136.

4. Bratlie SO, Wennerblom J, Vilhav C et al. Resectable, borderline, and locally advanced pancreatic cancer – „the good, the bad, and the ugly“ candidates for surgery? *J Gastrointest Oncol* 2021; 12(5): 2450–2460. doi: 10.21037/jgo-2020-slacp-04.

5. Haeno H, Gonen M, Davis MB et al. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell* 2012; 148(1–2): 362–375. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.060.

6. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(7): 493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.

7. Wolrab D, Jirásko R, Cifková E et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun* 2022; 13(1): 124. doi: 10.1038/s41467-021-27765-9.

8. Belkaid Y, Hand TW. Role of microbiota in immunity and inflammation cells. *Cell* 2014; 157(1): 121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.

9. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J* 2020; 287(5): 833–855. doi: 10.1111/febs.15217.

10. Abdul Rahman R, Lamarca A, Hubner RA et al. The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(15): 3779. doi: 10.3390/cancers13153779.

11. Marshall BJ, Warren RW. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390): 1311–1315. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6.

12. Rai AK, Panda M, Das AK et al. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol* 2021; 203(1): 137–152. doi: 10.1007/s00203-020-02011-w.

13. Lennard KS, Goosen RW, Blackburn JM. Bacterially-associated transcriptional remodelling in a distinct genomic subtype of colorectal cancer provides a plausible molecular basis for disease development. *PLoS One* 2016; 11(11): e0166282. doi: 10.1371/journal.pone.0166282.

14. Zwinsová B, Brychtová V, Hrivňáková M et al. Role of the microbiome in the formation and development of colorectal cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(4): 261–269. doi: 10.14735/amko2019261.

15. Reitano E, deAngelis N, Gavriilidis P et al. Oral bacterial microbiota in digestive cancer patients: a systematic review. *Microorganisms* 2021; 9(12): 2585. doi: 10.3390/microorganisms9122585.

16. Ren Z, Jiang J, Xie H et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. *Oncotarget* 2017; 8(56): 95176–95191. doi: 10.18632/oncotarget.18820.

17. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* 2018; 67(1): 120–127. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.

18. Nejman D, Livyatan I, Fuks G et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020; 368(6494): 973–980. doi: 10.1126/science.aay9189.

19. Fukuda A, Wang SC, Morris JP et al. Stat3 and MMP7 contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression. *Cancer Cell* 2011; 19(4): 441–455. doi: 10.1016/j.ccr.2011.03.002.

20. Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2011; 19(4): 456–469. doi: 10.1016/j.ccr.2011.03.009.

21. Sethi V, Vitiello GA, Saxena D et al. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. *Gastroenterology* 2019; 156(7): 2097–2115.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.045.

22. Wei MY, Shi S, Liang C et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 97. doi: 10.1186/s12943-019-1008-0.

23. Wang X, Jia Y, Wen L et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes colorectal carcinoma by activating the hematoopoietic NLRP3 inflammasome. *Cancer Res* 2021; 81(10): 2745–2759. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3827.

24. Meng F, Li R, Ma L et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes the motility of esophageal squamous cell carcinoma by activating NF-κB signaling pathway. *Microbes Infect* 2019; 21(7): 296–304. doi: 10.1016/j.micinf.2019.01.005.

25. Utispan K, Pugdee K, Koontongkaew S. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced macrophages modulate proliferation and invasion of head and neck cancer cell lines. *Biomed Pharmacother* 2018; 101: 988–995. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.033.

26. Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C et al. *Helicobacter pylori* in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010; 10(4): 462–466. doi: 10.1159/000264677.

27. Tijeras-Raballand A, Hilmi M, Astorgues-Xerri L et al. Microbiome and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45(2): 101589. doi: 10.1016/j.clinre.2020.101589.

28. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* 2017; 357(6356): 1156–1160. doi: 10.1126/science.aah5043.

29. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaa H et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut* 2019; 68(12): 2186–2194. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317458.

30. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6): 1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.

31. 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(2): 370–383. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0542.

32. Kohi S, Macgregor-Das A, Dbouk M et al. Alterations in the duodenal fluid microbiome of patients with pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(2): e196–e227. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.006.

33. Masi AC, Oppong YEA, Haugk B et al. Endoscopic ultrasound (EUS) – guided fine needle biopsy (FNB) formalin fixed paraffin-embedded (FFPE) pancreatic tissue samples are a potential resource for microbiota analysis. *Gut* 2021; 70(5): 999–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322457.

34. Grandner C, Adolph TE, Wieser V et al. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018; 67(5): 891–901. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313432.

35. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159(4): 789–799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.

36. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(4): 276–285. doi: 10.1038/nrc1046.

37. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1461(1): 37–52. doi: 10.1111/nyas.14107.
38. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* 2013; 216(1): T1–T15. doi: 10.1530/JOE-12-0498.
39. Hakkak R, Korourian S, Foley SL et al. Assessment of gut microbiota populations in lean and obese Zucker rats. *PLoS One* 2017; 12(7): e0181451. doi: 10.1371/journal.pone.0181451.
40. Craciun CI, Neag MA, Catinean A et al. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines* 2022; 10(2): 308. doi: 10.3390/biomedicines10020308.
41. Song S, Wang B, Zhang X et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0134321. doi: 10.1371/journal.pone.0134321.
42. Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: the impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition* 2018; 51–52: 80–85. doi: 10.1016/j.nut.2017.12.005.
43. Wu C, Li M, Chen W. Characteristics of gut microbiota in cerulein-induced chronic pancreatitis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 285–294. doi: 10.2147/DMSO.S291822.
44. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(3): 349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
45. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4(5): 697–705. doi: 10.1177/2050640616630117.
46. Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007; 11(3): 291–302. doi: 10.1016/j.ccr.2007.01.012.
47. Bartolini I, Nannini G, Risaliti M et al. Impact of microbiota-immunity axis in pancreatic cancer management. *World J Gastroenterol* 2022; 28(32): 4527–4539. doi: 10.3748/wjg.v28.i32.4527.
48. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61(4): 582–588. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300784.
49. Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: an updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 29–30: 100642. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100642.
50. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell* 2019; 178(4): 795–806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
51. Imbuluzqueta E, Gamazo C, Ariza J et al. Drug delivery systems for potential treatment of intracellular bacterial infections. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2010; 15(2): 397–417. doi: 10.2741/3627.
52. Mohindroo C, Hasanov M, Rogers JE et al. Antibiotic use influences outcomes in advanced pancreatic adenocarcinoma patients. *Cancer Med* 2021; 10(15): 5041–5050. doi: 10.1002/cam4.3870.
53. Hasanov M, Mohindroo C, Rogers J et al. The effect of antibiotic use on survival of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): e15773. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e15773.
54. Meng C, Bai C, Brown TD et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2018; 16(1): 33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
55. Derosa L, Zitvogel L. A probiotic supplement boosts response to cancer immunotherapy. *Nat Med* 2022; 28(4): 633–634. doi: 10.1038/s41591-022-01723-4.
56. Duckworth DH, Gulig PA. Bacteriophages: potential treatment for bacterial infections. *BioDrugs* 2002; 16(1): 57–62. doi: 10.2165/00063030-200216010-0006.
57. Kabwe M, Dashper S, Bachrach G et al. Bacteriophage manipulation of the microbiome associated with tumour microenvironments—can this improve cancer therapeutic response? *FEMS Microbiol Rev* 2021; 45(5): fuab017. doi: 10.1093/femsre/fuab017.
58. Yang O, Zhang J, Zhu Y. Potential roles of gut microbiota in pancreatic cancerogenesis and therapeutics. *Front Cel Infect Microbiol* 2022; 12: 872019. doi: 10.3389/fcimb.2022.872019.
59. Farrow B, Rychahou P, O'Connor KL et al. Butyrate inhibits pancreatic cancer invasion. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(7): 864–870. doi: 10.1007/s11605-003-0031-y.