

# *Paciorkowce grupy bovis i inne bakterie a nowotwory*

Ewa Sadowy

Narodowy Instytut Leków

XXVII Sympozjum Naukowe  
Postępy w Medycynie Zakazań  
Warszawa, 6-7 grudnia 2024 r.

# Rak jelita grubego (colorectal cancer, CRC)

- Trzeci co do częstości typ nowotworu (10% wszystkich nowotworów)
- ok. 1.9 mln nowych przypadków na świecie w 2020 r.
- Drugi co do częstości powód zgonu związany z nowotworem
- Powoduje ok. 0.9 mln zgonów w 2020 r.
- 1.5x częstszy u mężczyzn
- Głównie po 50 r. ż.
- Częstszy w krajach rozwiniętych

# Czynniki ryzyka CRC

- 15% czynniki dziedziczne (FAP: rodzinna polipowatość gruczolakowata; zespół Lyncha, HNPCC, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością; i in.)
- 85% przypadki sporadyczne, związane ze stylem życia (palenie, otyłość, cukrzyca, spożywanie czerwonego mięsa, nadmierne spożycie tłuszczów i alkoholu, brak aktywności fizycznej, dieta uboga w błonnik)

# Mikrobiom jelita grubego

- $10^{11}$  -  $10^{12}$  komórek bakterii w 1 ml
- 500-1000 gatunków
- 90% *Bacteroidetes* (Gram-ujemne bezwzględnie beztlenowe pałeczki) i *Firmicutes* (Gram-dodatnie)
- Dysbioza: trwałe zaburzenie składu mikrobiomu, prowadzące do zaburzeń zdrowia, np. CRC

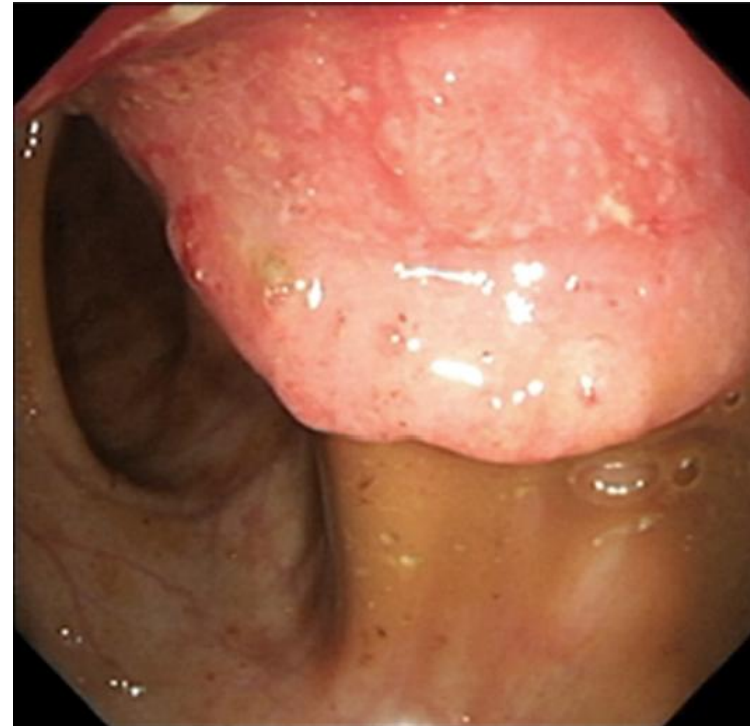
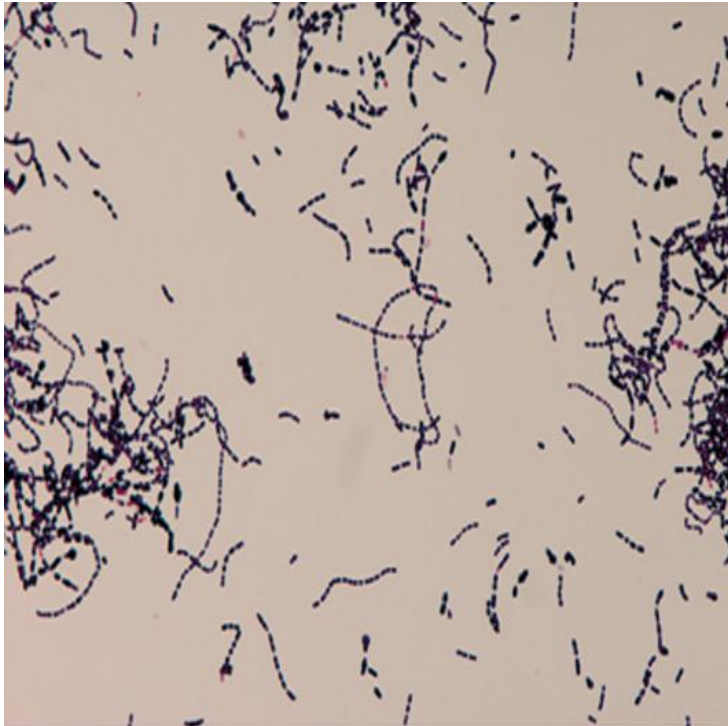
# Identyfikacja gatunków związanych z rozwojem CRC

- Dane epidemiologiczne
- Większa gęstość danego gatunku w tkance CRC niż w tkance zdrowej
- Przeciwciała w krwi pacjentów z CRC
- Identyfikacja czynników związanych z rozwojem CRC i mechanizmów ich działania
- Modele zwierzęce

# Bakterie związane z CRC

- 1966 r. pierwsze doniesienie o możliwym związku **paciorkowców grupy Bovis** z CRC
- Najistotniejszy: *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, **SGG** / biotyp I
- Bakteriemia SGG – 71% pacjentów z CRC vs. 17% dla pozostałych podgatunków gr. Bovis;
- W ok. 50% próbek z CRC jest obecne DNA SGG (8% zdrowe tkanki jelita grubego)
- ok. 70% pacjentów z CRC ma przeciwciała anty-SGG (17% osób zdrowych)

# *S. bovis* i CRC



Reminder of important clinical lesson

CASE REPORT

*Streptococcus bovis* prosthetic valve endocarditis  
associated with silent colonic carcinoma

Fatehi E Elzein,<sup>1</sup> M Yasin Akhtar,<sup>2</sup> Hatim Khairallah,<sup>2</sup> Ali Albenmoussa<sup>3</sup>

BMJ Case Rep 2017.  
doi:10.1136/bcr-2017-219488

# Bakterie związane z CRC

***Fusobacterium nucleatum***: wyższa gęstość (1.6-10.5x) u pacjentów z CRC; związany z późnymi stadiami CRC; związany z przerzutami do węzłów chłonnych; związany z nowotworami jamy ustnej, przełyku i żołądka



# Bakterie związane z CRC

Rodzaj *Clostridium*, zwł. ***C. septicum*** 71-85% pacjentów ze zgorzelą gazową ma nowotwór, najczęściej jest to CRC; bakteremia OR=50.0 (CI: 36.0-69.5) (*E. coli* OR=1)

**ETBF**, *Bacteroides fragilis* wytwarzający enterotoksynę BFT: gen *bft* wykrywany w kale 38% pacjentów z CRC (12% zdrowych); wykrywany w 100% CRC w stadium III/IV (późnym)

# Bakterie związane z CRC

***Helicobacter pylori***: metaanaliza wykazała wyższe ryzyko CRC u pacjentów, u których wykryto *H.pylori* (OR=1.7, 17 416 pacjentów z CRC / 55 811 osób zdrowych); obfite występowanie w zmienionych tkankach; charakterystyczny dla wczesnych etapów transformacji nowotworowej

# Bakterie związane z CRC

***Peptostreptococcus anaerobius*** (63% próbek z CRC)

***Enterococcus faecalis***: zwiększona gęstość u pacjentów z CRC

**CoPEC**, *Escherichia coli* wytwarzająca kolibaktynę



medonet

szukaj leku, choroby, informacji

---

**Rak jelita grubego a E. coli – naukowcy wpadli na trop**

# Bakteryjne czynniki rozwoju CRC

- SGG: ?
- *F. nucleatum*: adhezyna FadA, lektyna Fap2
- *C. septicum*: ?
- ETBF: enterotoksyna BFT (fragilizyna)
- *H. pylori*: CagA, VacA, LPS
- *P. anaerobius*: białko powierzchniowe PCWBR2
- *E. faecalis*: ROS
- CoPEC: kolibaktyna

# Oddziaływanie na komórki ludzkie

*Fusobacterium nucleatum*: adhezyna FadA:

- wiązanie powierzchniowej **E-kadheryny**

→ wzrost ekspresji genów poprzez beta-kateninę

→ produkcja czynników zapalnych NF-kB, IL-6, IL-8, IL-18, aktywacja protoonkogenów komórkowych c-myc i cykliny D1

*Fusobacterium nucleatum*: lektyna Fap2:

- hamowanie aktywności komórek NK

# Oddziaływanie na komórki ludzkie

enterotoksyna BFT (21 kDA) *Bacteroides fragilis*:

- trawienie **E-kadheryny**

→ utrata szczelności bariery jelitowej

→ wzrost poziomu wolnej beta-kateniny

- aktywacja transkrypcji protoonkogenu c-myc

- wzrost aktywności oksydazy sperminowej (SMO)

→ ROS

# Oddziaływanie na komórki ludzkie

*E. faecalis*:

- **stres oksydacyjny** (wzrost poziomu ROS) → uszkodzenie DNA, mutacje, niestabilność chromosomalna
- aktywacja metaloproteinazy MMP-9 → utrata szczelności bariery jelitowej

CoPEC: kolibaktyna

Działanie **genotoksyczne** (alkilacja DNA → pęknięcia w obu niciach)

# Oddziaływanie na jelito

- Uszkodzenia DNA
- Utrata szczelności bariery jelitowej
- Rozwój chronicznego stanu zapalnego
- Inicjacja i stymulacja komórkowych procesów onkogenezy
- Proces wielogatunkowy
- Tworzenie biofilmu

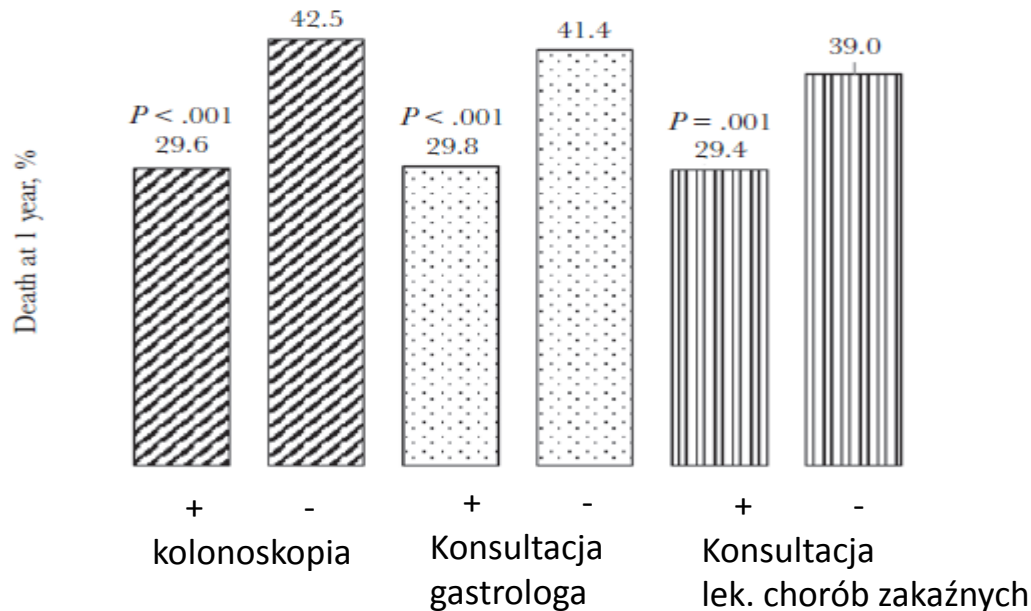
Hipotezy:

„alpha-bug” i „driver-passenger”



# Wnioski

przypadek IE/bakteriemii SGG, *C. septicum* ->  
należy wykonać kolonoskopię



Veterans Affairs Medical Center  
2002-2017  
1181 pacjentów z bakterią SGG

# Wnioski

- Potencjalna wartość diagnostyczna bakterii/genów/przeciwciał związanych z CRC
- Większości przypadków CRC można zapobiec