

Molekulárny mechanizmus karcinogenézy indukovanej prostredníctvom baktérií

Kamila Bernátová¹, Ondrej Pös^{1,2,3}

¹Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovensko

²Geneton, s. r. o., Bratislava, Slovensko

³Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava, Slovensko

Mikroorganizmy ovplyvňujú množstvo fyziologických, ale aj patofyziologických procesov vo svojich hostiteľských organizmoch. Hoci bola hypotéza účasti baktérií na indukcii a progresii rakoviny pôvodne zavrhnutá, výskumy čoraz častejšie potvrdzujú presný opak. Aj keď je množstvo priamo karcinogénnych baktérií veľmi malé a stále nie je úplne objasnený vzťah týchto prokaryotických organizmov a rakoviny, je známe, že baktérie sú schopné podnietiť vznik alebo uľahčiť rozvoj tumorigenézy viacerými spôsobmi. Cieľom tohto článku je opísať mechanizmy, ktorými baktérie môžu indukovať karcinogenézu alebo jej rozvoj, a sumarizovať výsledky dosiaľ uskutočnených experimentov, ktoré sa zaoberajú touto problematikou.

Kľúčové slová: rakovina, mikrobióm, infekcia, zápal, dysbióza

Molecular mechanism of bacterial-induced carcinogenesis

Microorganisms affect many physiological but also pathophysiological processes in their host organisms. Although the hypothesis of the involvement of bacteria in the induction and progression of cancer was initially rejected, scientific evidence is increasingly confirming the exact opposite. Although the number of directly carcinogenic bacteria is minimal and the relationship between these prokaryotic organisms and cancer is still not fully understood, it is known that bacteria can stimulate the onset or facilitate the development of tumorigenesis in several ways. This article describes the mechanisms by which bacteria can induce carcinogenesis or its progression and summarises the results of experiments dealing with this issue.

Keywords: cancer, microbiome, infection, inflammation, dysbiosis

NewsLab, 2021; roč. 12 (2): 83 – 87

Úvod

Medzi prvé asociácie baktérií s rakovinou patrí teória z roku 1772, ktorá predpokladala účasť *Mycobacterium tuberculosis* na vzniku malignít. Teória založená na pozorovaní bronchogénnych karcinómov v miestach zjazvených v dôsledku tuberkulózy bola takisto podporená pozorovaním vyššieho výskytu aktívnej tuberkulózy práve u pacientov s rakovinou pľúc oproti bežnej populácii. Neskôr však bola táto teória vyvrátená, pretože sa ukázalo, že pľúcne nádory boli lokalizované inde, nie v mieste zjazvenia po tuberkulóze⁽¹⁾. V roku 1890, William Russell pozoroval vo vzorkách nádorov objekty, ktoré nazval *fuchsin bodies*. I keď tieto objekty sám ďalej neskúmal, naznačil, že mohlo ísť o baktérie⁽²⁾. Následne začali pribúdať spojitosti ďalších baktérií s rôznymi typmi nádorov, ale v roku 1963 skupina vedcov z Národného inštitútu rakoviny v Spojených štátoch amerických odmietla akékoľvek hypotézy tohto typu, pretože usúdili, že dané baktérie boli pozorované v nádorovom tkanive len ako dôsledok kontaminácie alebo sekundárnej infekcie. O šesť rokov neskôr bola táto hypotéza zamietnutá a vedci sa opäť vrátili ku skúmaniu tohto spojenia. Najlepšie opísaný vzťah je medzi baktériou *Helicobacter pylori* a rakovinou žalúdka. Ďalej boli pomerne podrobne opísané spojenia medzi *Streptococcus bovis* a rakovinou hrubého čreva, *Chlamydia pneumoniae* a rakovinou pľúc a tiež spojenie *Bartonella species* s tvorbou cievnych nádorov⁽³⁾.

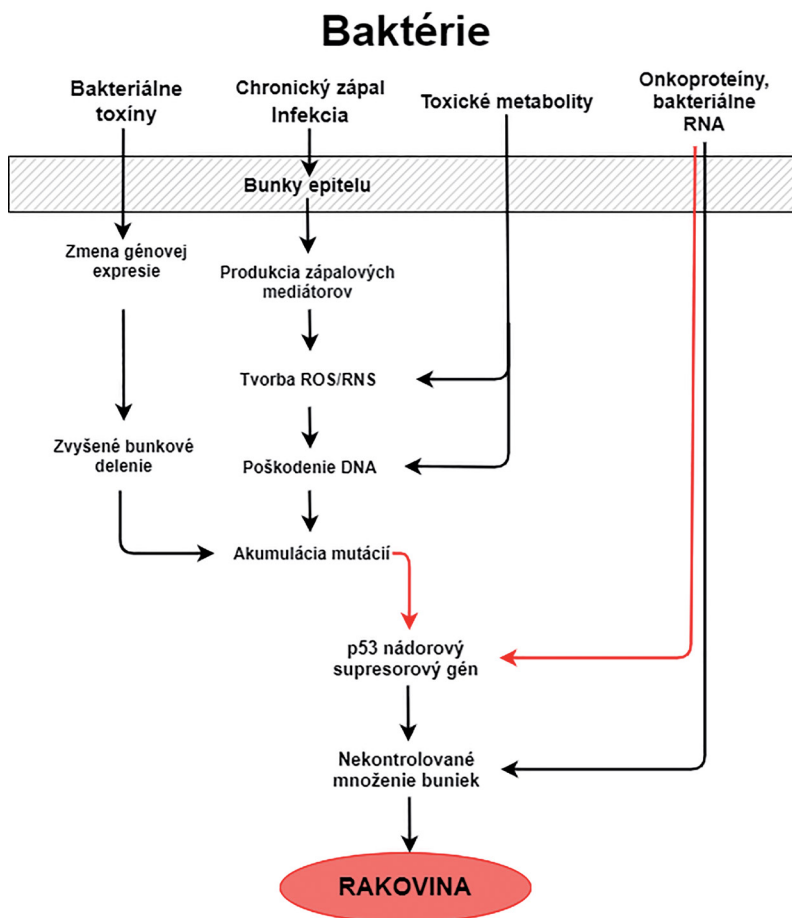
Molekulárne mechanizmy karcinogenézy

Spojitosť medzi baktériami a rakovinou nie je ani v súčasnosti úplne preskúmaná, ale podstatne promovanou je hypotéza, ktorá sa skladá z dvoch častí: 1. Chronický zápal spôsobený perzistentnou bakteriálnou infekciou môže viesť ku vzniku rakoviny; 2. Bakteriálne toxíny a sekundárne metabolity produkované pri chronickej bakteriálnej infekcii môžu indukovať karcinogenézu⁽⁴⁾. Okrem toho však boli objavené aj ďalšie spôsoby, konkrétne dysbióza a bakteriálne RNA, ktoré takisto môžu byť účastné na karcinogenéze (obrázok 1).

Chronický zápal

Imunitný systém cicavcov deteguje prítomnosť mikrobiálnej infekcie pomocou viacerých receptorov, z ktorých najvýraznejšími sú *toll-like* receptory (TLR) rozoznávajúce molekulárne vzory asociované s patogénmi (angl. *pathogen-associated molecular patterns*). Po ich aktivácii dochádza k produkcii prozápalových cytokínov a ďalších zápalových mediátorov, pričom krátkodobý akútny zápal je pre organizmus prospešná reakcia, ktorej cieľom je obnovenie poškodeného tkaniva a odstránenie patogénnych agensov z tela. Ak sa nepodari odstrániť príčinu vyvolávajúcu zápal, akútny zápal prerastie do chronického zápalu, ktorý je pre organizmus škodlivý, vyvoláva oxidačné poškodenie DNA a narúša kľú-

Obrázok 1. Možné spôsoby účasti baktérií na procese karcinogenézy (ROS – reaktívne formy kyslíka, RNS – reaktívne formy dusíka, červené šípky – inhibícia, čierne šípky – aktivácia).



čové kaskády regulujúce rast a rozmnožovanie buniek, čím môže dôjsť k malígnej transformácii buniek v organizme⁽⁵⁾.

Bakteriálne toxíny

Toxíny tvoria širokú skupinu biologicky aktívnych látok, ktoré produkujú organizmy s cieľom poškodiť iné organizmy, a tým prispieť k vlastnému prežitiu v danom prostredí. Pri pôsobení väčšiny skúmaných bakteriálnych toxínov dochádza najčastejšie k narušeniu signálnych dráh MAPK/ERK (mitogénom aktivovanej proteínkinázy/extracelulárnymi signálmi regulovanej kinázy) a tiež dráhy Wnt/ β -katenín (angl. *wingless-related integration site*). Obe tieto dráhy sú zapojené v regulácii bunkovej adhézie, elongácie, proliferácie a tiež v regulácii expresie tumorových supresorových génov. Pri ich narušení sú deregulované všetky tieto deje, dochádza najmä k inhibícii tumorových supresorov a zvýšenej expresii regulačných génov *c-MYC* a *cyklínu D*. Expresia *c-MYC* a *cyklínu D* sa zvyšuje tým, že sa rozrušuje komplex transmembránového proteínu s funkciou tumorového supresora E-kadherínu a proteínu riadiaceho bunkové adhézie a transkripciu génov β -katenínu, kde β -katenín následne prechádza do jadra a spôsobuje zvýšenie bunkového delenia^(6,7,11,13). Väčšina toxínov takisto iniciuje vo svojich hostiteľských bunkách zápalové reakcie vedúce k produkcii reaktívnych foriem kyslíka a dusíka, ktoré poškodzujú DNA, ovplyvňujú imunitné reakcie hostiteľa vo svoj prospech a vyhýbajú sa tak deštrukcii. Mnohé toxíny sú známe tým, že zvyšujú epiteliálnu

permeabilitu, čím uľahčujú kolonizáciu nielen sebe, ale aj iným patogénom a sú schopné inhibovať proces apoptózy a mechanizmy opráv poškodenej DNA^(6,7,9,11-13). K týmto toxínom patrí toxín *Bacteroides fragilis*, gén A asociovaný s cytotoxínmi a vakuolizujúci cytotoxín A, oba produkované *Helicobacter pylori*, ďalej sem patrí toxín *Pasteurella mutocida*, cytoletálne toxíny a dentilizín produkovaný baktériami *Treponema species*, *Fusobacterium* adhezín A, *Fusobacterium* proteín apoptózy 2, toxíny *Escherichia coli*, konkrétne kolibaktín, cytotoxické nekrotizujúce faktory a α -hemolizín a toxín produkovaný baktériou *Salmonella enterica*, proteín avirulencie A. *Pasteurella mutocida* toxín sa vyznačuje navyše schopnosťou ovplyvňovať regulačné G-proteíny, o ktorých je známe, že sú pri rakovinovom bujení zapojené do procesu angiogenézy, migrácie buniek a apoptózy⁽¹⁰⁾. Gén A asociovaný s cytotoxínmi podporuje proces epitelovo-mezenchýmového prechodu, keď bunky nadobúdajú zvýšenú invázivnosť a schopnosť migrácie, čím dochádza k podpore metastáz a bunky tiež nadobúdajú vlastnosti rakovinových kmeňových buniek, ktorými sú schopnosť obnovovať sa a diferencovať na veľké množstvo buniek⁽⁸⁾. *Bacteroides fragilis* toxín tiež naruša reguláciu metylómov, otvára chromaín a zvyšuje jeho prístupnosť pre transkripčné faktory a zvyšuje metyláciu promótorov nízkoexprimovaných génov⁽⁶⁾. Na zvyšovanie nestability genómu hostiteľov sú takisto účastné toxíny *Escherichia coli* a cytoletálne toxíny, pretože podporujú akumuláciu mutácií a vznik chromozómových aberácií⁽¹³⁾.

Tabuľka 1. Bakteriálne metabolity a ich vplyvy na hostiteľské bunky, ktoré majú potenciálne karcinogénny účinok alebo sú účastné na progresii rakoviny, a produkujúce kmene (ROS – reaktívne formy kyslíka, RNS – reaktívne formy dusíka).

Metabolity:	Vplyv na hostiteľskú bunku:	Produkujúce bakteriálne kmene:
• masné kyseliny s krátkym reťazcom (acetát, propionát, butyrát) • sekundárne žľčové kyseliny (kyselina deoxycholová, kyselina lithocholová) • xenobiotiká, nekonjugovaný estrogén • N-nitrózo zlúčeniny, amoniak, polyamíny • sírovodík • acetaldehyd • konjugované linolové kyseliny	• stimulácia proliferácie buniek a progresie rakoviny(15,16) • ovplyvnenie funkcií a stavby črevného epitelu, iniciácia zápalu, podpora proliferácie, invázie buniek, generovania ROS a RNS, poškodenie DNA, inhibícia p53, modifikácia črevnej mikroflóry, uľahčenie translokácie baktérii (17,18,19,20,21) • generovanie ROS, podpora metastáz, zmena expresie génov(22,23) • alkylácia DNA, poškodenie črevnej sliznice, oxidačný stres(24) • rozpad bunkových bariér, poškodenie DNA, generovanie ROS, inhibícia metylácie DNA(24) • poškodenie DNA, generovanie ROS, degradácia kyseliny listovej(25) • ovplyvňovanie G-proteínov(26)	• <i>Bacteroidetes</i> a <i>Firmicutes</i> • <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i>, a <i>Proteobacteria</i> • <i>Actinobacteria</i>, <i>Bacteroidetes</i> a <i>Firmicutes</i> • <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i> a <i>Proteobacteria</i> • <i>Proteobacteria</i> • <i>Proteobacteria</i> • <i>Actinobacteria</i> a <i>Firmicutes</i>

Bakteriálne metabolity

Hlavnou dráhou signalizácie medzi hostiteľom a mikrobiómom je bakteriálna produkcia metabolitov, ktoré vstupujú do obehu a pomocou cirkulácie putujú do orgánov, kde ovplyvňujú rôzne biologické funkcie. Výsledný účinok metabolitov (**tabuľka 1**) na organizmus môže byť ochranný, ale dokážu vytvoriť aj predispozíciu na vznik rakoviny. Zmeny koncentrácie alebo typu metabolitov môžu byť spôsobené rôznymi faktormi, ako je napríklad strava, životný štýl alebo bakteriálna dysbióza⁽¹⁴⁾.

Bakteriálne RNA

Jedným z najnovšie objavených spôsobov komunikácie medzi baktériami a ich hostiteľmi je výmena informácií prostredníctvom regulačných RNA. Bakteriálne RNA sa považujú za molekulárny vzor asociovaný s patogénom, ktorý je účastný v reakciách ľudského hostiteľského organizmu na infekciu. RNA je v bakteriálnych bunkách v nadbytku a môže sa z nich uvoľniť po lýze buniek, ale môžu ju vylučovať aj živé baktérie prostredníctvom membránových vezikúl (MV), ktorých hlavnou úlohou je prenos a ochrana RNA pred degradáciou⁽²⁷⁾. Experimenty s uropatogénnou *E. coli* ukázali, že táto baktéria je schopná produkovať MV, ktoré obsahujú bakteriálne mRNA, rRNA, tRNA a malé nekódujúce RNA. Autorom tejto práce sa podarilo demonštrovať, že uvedené molekuly dokážu vstúpiť do hostiteľských buniek, kde by mohli ovplyvňovať dôležité biologické funkcie⁽²⁸⁾. Alternatívnym spôsobom na doručenie bakteriálnych RNA do buniek hostiteľa je ich produkcia intracelulárnymi baktériami, ku ktorým patrí napríklad *Listeria monocytogenes*. Pri kultivácii buniek s touto baktériou boli detegované jej RNA v cytosole hostiteľských buniek⁽²⁹⁾. Ďalším spôsobom, ako sa môžu bakteriálne RNA dostať do hostiteľskej bunky, je ich uvoľnenie z baktérií, ktoré zostávajú zachytené vo fagozóme⁽³⁰⁾.

Dosiaľ bola opísaná prítomnosť bakteriálnych RNA v cytosole, endozomálnych a fagozomálnych častiach a dokonca

aj v jadre hostiteľských buniek. Bakteriálna RNA v ľudských bunkách aktivuje TLR vrodenej imunity, ktoré aktivujú kaskády imunitného systému. Zároveň sa predpokladá, že by mohli mať schopnosť ovplyvniť metabolické a apoptotické funkcie aj imunitnú odpoveď hostiteľa vo svoj prospech⁽²⁷⁾. V súčasnosti sa čoraz viac výskumov zaoberá otázkou, či bakteriálne RNA dokážu regulovať expresiu génov hostiteľa, keďže je známe, že približne 60 % ľudských génov má expresiu regulovanú pomocou svojich mikroRNA (miRNA)⁽³¹⁾. Jedným z potenciálnych spôsobov, ako by bolo toto možné, je väzba bakteriálnych sRNA (malé RNA), ktoré sú obdobou ľudských miRNA, na hostiteľské miRNA na základe komplementarity, čím by pôsobili ako antisense RNA. Keďže majú oveľa väčšiu dĺžku než eukaryotické RNA, je potrebné eliminovať tento rozdiel, čo by sa teoreticky dalo ich fragmentáciou v hostiteľovi⁽³²⁾. Jeden z experimentov potvrdzujúcich túto hypotézu využil dve endogénne sRNA z *Escherichia coli* (*E. coli*), ktoré sú produkované, ak je baktéria vystavaná stresu. Konkrétne šlo o OxyS a DsrA sRNA, pričom bol ich účinok skúmaný na modelovom organizme *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). Zistilo sa, že OxyS narušila chemosenzorické vlastnosti *C. elegans* inhibíciou expresie chemosenzorického génu *che-2* a DsrA zas obmedzila životnosť *C. elegans* potlačením expresie génu diacylglycerol lipázy *F42G9.6*, čím sa vo výslednom efekte *E. coli* chránila pred požiarením *C. elegans*⁽³³⁾.

Výskumná skupina Tanooka a kol. uskutočnila experiment, v ktorom sa zaoberali otázkou, či cudzie bakteriálne gény môžu vyvíjať onkogénnu aktivitu prostredníctvom interferencie s hostiteľskými RNA, ak sú endogénne exprimované. Vychádzali z toho, že miRNA dokážu regulovať expresiu onkogénov prostredníctvom interakcie s ich mRNA v oblasti UTR (neprekľadaný úsek RNA). Spomedzi rôznych druhov interferujúcich RNA má endogénne exprimovaná kompetitívna RNA „špongiový efekt“ na nahradenie funkcie miRNA. Na základe tohto je teda možné predpokladať, že aj endogénne exprimovaná cudzia RNA bakteriálneho pôvodu môže spôsobiť

Tabuľka 2. Detegované bakteriálne zmeny pri rôznych typoch rakoviny (↑ zvýšený výskyt oproti zdravým kontrolám, ↓ znížený výskyt oproti zdravým kontrolám).

Typ rakoviny:	Detegované bakteriálne zmeny:
Rakovina žalúdka	<i>Helicobacter pylori</i> ; ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Nitrospirae</i> , <i>Burkholderia fungorum</i> a <i>Lachnospiraceae</i> (40)
Adenokarcinóm pažeráka	↓ <i>Helicobacter pylori</i> ; ↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> a <i>Spirochaetes</i> (41)
Rakoviny hrubého čreva	↑ <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> a <i>Porphyromonas</i> spp.; ↓ <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Roseburia</i> spp. a <i>Bifidobacterium</i> spp.(42)
Rakovina pečene	↓ <i>Lachnospiraceae</i> ; ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Fusobacteriaceae</i> a <i>Veillonellaceae</i> (43)
Rakovina pankreasu	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> ; ↑ <i>Enterobacter</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Enterococcus</i> a <i>Escherichia coli</i> (21)
Rakovina pľúc	↑ <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Acinetobacter junii</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a <i>Chlamydia pneumoniae</i> (44, 45)
Rakovina prsníka	↑ <i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i> (pks+), dysbióza baktérií tráviaceho traktu(46)
Rakovina vaječníkov	<i>Abiotrophia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Geobacillus</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Erysipelothrix</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> a <i>Peptoniphilus</i> (47)
Rakovina maternice	↑ <i>Atopobium vaginae</i> a <i>Porphyromonas</i> spp.(48)

rakovinu, ak sa uplatní efekt špongie a bakteriálna RNA ovplyvní expresiu onkogénov. Pri tomto experimente bol použitý enterobakteriálny plazmidový gén *mucAB* a jeho genomický homolog *umuDC* z *E. coli*. V bunkách, do ktorých boli vnesené gény *mucAB* a *umuDC*, bola pozorovaná deregulácia viacerých génov, pričom najviac bola pozorovaná deregulácia onkogénu *Nedd9*. Na základe týchto pozorovaní autori vyslovili hypotézu, že mRNA génov *mucAB/umuDC* kompetitívne interferuje s miRNA-145, ktorá pôsobí regulačne na danú oblasť, čím zvyšujú expresiu *Nedd9*, čo vedie k malígnej transformácii buniek. Tieto zistenia indikujú, že ak má RNA sekvenciu komplementárnu k určitej miRNA, dokáže s ňou interagovať a ovplyvniť expresiu génov, ktoré sú pod kontrolou danej miRNA, pričom interagujúca RNA môže byť cudzieho pôvodu⁽³⁴⁾.

Ďalšou skupinou zaujímavých RNA sú dlhé nekódujúce RNA (lncRNA), ktorým sa začala venovať pozornosť len nedávno a od sRNA sa odlišujú svojou dĺžkou. Je o nich známe, že pokrývajú relatívne veľkú časť genómu a zistilo sa, že rovnako ako miRNA alebo sRNA dokážu ovplyvniť expresiu svojich cieľových génov. Experimenty ukázali, že baktérie počas infekcie dokážu meniť expresiu hostiteľských lncRNA s cieľom deregulácie imunitných reakcií hostiteľa voči patogénu. Rovnako aj baktérie produkujú lncRNA, ktoré im pomáhajú odolávať bunkovým antibakteriálnym aktivitám, no zatiaľ neboli identifikované žiadne bakteriálne lncRNA, ktoré by sa podieľali na epigenetických zmenách alebo na zmenách stability a regulácie hostiteľských mRNA⁽³⁵⁾.

Dysbióza

Črevný mikrobióm zložito interaguje s hostiteľským organizmom nielen na lokálnej, ale aj vzdialenej úrovni. Zdravé a vyvážené zloženie črevnej mikrobioty je esenciálne pre zachovanie črevnej bariéry, imunity a metabolizmu. Väčšinu zdravej intestinálnej mikrobioty tvoria baktérie z dvoch kmeňov: *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Vo fekálnej mikrobióte

zdravých jedincov boli najviac detegované štyri bakteriálne kmene, ktorými sú *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* a *Actinobacteria*⁽³⁶⁾. Bakteriálna dysbióza, zmeny v zložení a podiele mikrobiómu, sa spája s mnohými chorobami, ktorými sú metabolické ochorenia, psychiatrické poruchy, ale aj neoplastické choroby. Pri nádorových ochoreniach je dysbióza spájaná s rakovinou močových ciest, krčka maternice, prostaty, kože, prsníkov, dýchacích ciest, lymfatických uzlín a hrubého čreva⁽¹⁴⁾. Na základe rastúcich dôkazov o tom, že dysbióza môže súvisieť s karcinogenezou, bolo vyslovených päť hypotéz, ako by k tomu mohlo dôjsť: 1. *alfa-bug*⁽³⁷⁾; 2. vodič spolujazdec; 3. efekt biofilmu⁽³⁸⁾; 4. dynamická rovnováha črevnej mikrobioty; 5. náhodný vedľajší efekt⁽³⁹⁾.

Tabuľka 2 znázorňuje detegované alternácie v mikrobióme jedincov pri rôznych typoch rakoviny. Hoci existuje veľa dôkazov o spojení bakteriálnej dysbiózy a karcinogenézy, stále zostáva otáznosť, či rakovina vzniká ako dôsledok zmien mikrobioty alebo zmeny v „normálnej“ mikrobióte sú spôsobené vznikom a progresiou karcinogenézy⁽¹⁴⁾.

Záver

Hoci väčšina mechanizmov stále chýba úplné objasnenie, terajšie poznatky jasne potvrdzujú účasť bakteriálnej infekcie na indukcii a progresii rakoviny. Ďalšie výskumy zaoberajúce sa týmto spojením by mohli viesť k jeho úplnému pochopeniu, čo by predstavovalo dôležitý pokrok vedúci k zefektívneniu riešenia jedného z najväčších zdravotných problémov dnešnej doby.

Podakovanie

Táto práca vznikla za podpory Operačného programu Integrovaná infraštruktúra na základe projektu ITMS: 313011V446 spolufinancovaného Európskym fondom regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. Onuigbo WI, 1975. Some nineteenth century ideas on links between tuberculous and cancerous diseases of the lung. *Br. J. Dis. Chest* 69, 207–210.
2. Russell W, 1890. An Address on a Characteristic Organism of Cancer. *Br. Med. J.* 2, 1356–1360.
3. Nath G, Gulati AK, Shukla VK. 2010. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *World J. Gastroenterol.* 16, 5395–5404.
4. Lax AJ, Thomas W. 2002. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol.* 10, 293–299.
5. Kawai T, Akira S. 2009. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int. Immunol.* 21, 317–337.
6. Allen J, Hao S, Sears CL, Timp W. 2019. Epigenetic Changes Induced by Toxin. *Infect. Immun.* 87. <https://doi.org/10.1128/IAI.00447-18>
7. Alipour M. 2021. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J. Gastrointest. Cancer* 52, 23–30.
8. Dongre A, Weinberg RA. 2019. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 69–84.
9. Ansari S, Yamaoka Y. 2020. Virulence Factor Cytotoxin-Associated Gene A (CagA)- Mediated Gastric Pathogenicity. *Int. J. Mol. Sci.* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21197430>
10. Zywiets A, Gohla A, Schmelz M, Schultz G, Offermanns S. 2001. Pleiotropic effects of Pasteurella multocida toxin are mediated by Gq-dependent and -independent mechanisms. involvement of Gq but not G11. *J. Biol. Chem.* 276, 3840–3845.
11. Lax A. 2012. The Pasteurella multocida toxin: a new paradigm for the link between bacterial infection and cancer. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 361, 131–144.
12. Blazkova H, Krejčíková K, Moudry P, et al. 2010. Bacterial intoxication evokes cellular senescence with persistent DNA damage and cytokine signalling. *J. Cell. Mol. Med.* 14, 357–367.
13. Silbergleit M, Vasquez AA, Miller CJ, et al. 2020. Oral and intestinal bacterial exotoxins: Potential linked to carcinogenesis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 171, 131–193.
14. Kovács T, Mikó E, Ujlaki G, et al. 2020. The Microbiome as a Component of the Tumor Microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1225, 137–153.
15. Belcheva A, Irrazabal T, Robertson SJ, et al. 2014. Gut microbial metabolism drives transformation of MSH2-deficient colon epithelial cells. *Cell* 158, 288–299.
16. Singh V, Yeoh BS, Chassaing B, et al. 2018. Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer. *Cell* 175, 679–694.e22.
17. Stadler J, Stern HS, Yeung KS, et al. 1988. Effect of high fat consumption on cell proliferation activity of colorectal mucosa and on soluble faecal bile acids. *Gut* 29, 1326–1331.
18. Qiao D, Gaitonde SV, Qi W, Martinez JD. 2001. Deoxycholic acid suppresses p53 by stimulating proteasome-mediated p53 protein degradation. *Carcinogenesis* 22, 957–964.
19. Pai R, Tarnawski AS, Tran T. 2004. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Mol. Biol. Cell* 15, 2156–2163.
20. Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. 2011. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors. *Trends Mol. Med.* 17, 564–572.
21. Kiss B, Mikó E, Sebő É, et al. 2020. Oncobiosis and Microbial Metabolite Signaling in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancers* 12.
22. Gandhi N, Das GM. 2019. Metabolic Reprogramming in Breast Cancer and Its Therapeutic Implications. *Cells* 8.
23. Kim DH, Jin YH. 2001. Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Arch. Pharm. Res.* 24, 564–567.
24. Reis SAD, da Conceição LL, Peluzio M. do C.G. 2019. Intestinal microbiota and colorectal cancer: changes in the intestinal microenvironment and their relation to the disease. *J. Med. Microbiol.* 68, 1391–1407.
25. Salaspuro M. 1997. Microbial metabolism of ethanol and acetaldehyde and clinical consequences. *Addict. Biol.* 2, 35–46.
26. Tsvetkova SA, Koshel EI. 2020. Microbiota and cancer: host cellular mechanisms activated by gut microbial metabolites. *Int. J. Med. Microbiol.* 310, 151425.
27. Simonov D, Swift, S, Blenkiron C, Phillips AR. 2016. Bacterial RNA as a signal to eukaryotic cells as part of the infection process. *Discoveries (Craiova)* 4, e70.
28. Blenkiron, C., Simonov, D., Muthukaruppan, A., Tsai, P., Dauros, P., Green, S., Hong, J., Print, C.G., Swift, S., Phillips, A.R., 2016. Uropathogenic Escherichia coli Releases Extracellular Vesicles That Are Associated with RNA. *PLoS One* 11, e0160440.
29. Hagmann CA, Herzner AM, Abdullah Z, et al. 2013. RIG-I detects triphosphorylated RNA of Listeria monocytogenes during infection in non-immune cells. *PLoS One* 8, e62872.
30. Cervantes JL, La Vake CJ, Weirnerman, B, et al. 2013. Human TLR8 is activated upon recognition of Borrelia burgdorferi RNA in the phagosome of human monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 94, 1231–1241.
31. Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. 2009. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 19, 92–105.
32. Shabalina SA, Spiridonov NA, Kashina A. 2013. Sounds of silence: synonymous nucleotides as a key to biological regulation and complexity. *Nucleic Acids Res.* 41, 2073–2094.
33. Liu H, Wang X, Wang H-D, et al. 2012. Escherichia coli noncoding RNAs can affect gene expression and physiology of Caenorhabditis elegans. *Nat. Commun.* 3, 1073.
34. Tanooka H, Inoue A, Takahashi R-U, et al. 2020. Bacterial SOS Genes Promote Mouse Tumors by Activating Oncogenes via a miR-145 Sponge. *Mol. Cancer Res.* 18, 1271–1277.
35. Wen Y, Chen H, Luo F, Zhou H, Li Z. 2020. Roles of long noncoding RNAs in bacterial infection. *Life Sci.* 263, 118579.
36. Weng M-T, Chiu Y-T, Wei P-Y, et al. 2019. Microbiota and gastrointestinal cancer. *J. Formos. Med. Assoc.* 118 Suppl 1, S32–S41.
37. Sears CL, Pardoll DM. 2011. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *J. Infect. Dis.* 203, 306–311.
38. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. 2012. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat. Rev. Microbiol.* 10, 575–582.
39. Van Raay T, Allen-Vercos E. 2017. Microbial Interactions and Interventions in Colorectal Cancer. *Microbiol Spectr* 5.
40. Weng M-T, Chiu Y-T, Wei P-Y, et al. 2019. Microbiota and gastrointestinal cancer. *J. Formos. Med. Assoc.* 118 Suppl 1, S32–S41.
41. Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. 2009. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 137, 588–597.
42. Rezasoltani S, Asadzadeh Aghdahi H, Babiri, H, et al. 2018. The association between fecal microbiota and different types of colorectal polyp as precursors of colorectal cancer. *Microb. Pathog.* 124, 244–249.
43. Yu L-X, Schwabe RF. 2017. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 527–539.
44. Shirazi MSR, Al-Alo KZK, Al-Yasiri MH, Lateef ZM, Ghasemian A. 2020. Microbiome Dysbiosis and Predominant Bacterial Species as Human Cancer Biomarkers. *J. Gastrointest. Cancer* 51, 725–728.
45. Tsay J-CJ, Wu BG, Badri MH, et al. 2018. Airway Microbiota Is Associated with Upregulation of the PI3K Pathway in Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198, 1188–1198.
46. Parida S, Sharma D. 2019. The power of small changes: Comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 1871, 392–405.
47. Banerjee S, Tian T, Wei Z, et al. 2017. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 8, 36225–36245.
48. Walther-Antônio MRS, Chen J, Multinu F, et al. 2016. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 8, 122.

Bc. Kamila Bernátová

Katedra molekulárnej biológie,
Prírodovedecká fakulta UK v Bratislave
Mlynská dolina
Ilkovičova ulica 6, 842 15 Bratislava 4
e-mail: kamila.bernatova@gmail.com