

**Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda  
Polskiej Akademii Nauk  
Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych  
Laboratorium Mikrobiologii Lekarskiej**

Aleksandra Czajkowska

**Zmiany składu mikrobiomu jelitowego,  
poziomu markerów endotoksyny i metabolitów bakteryjnych  
w przebiegu nowotworów u myszy**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem  
dr hab. Bogumiły Szponar, prof. IITD PAN

Wrocław 2023

## Streszczenie

Monitorowanie zmian zachodzących w składzie i aktywności metabolicznej mikrobiomu jelitowego w czasie rozwoju nowotworu było prowadzone na modelu nowotworu prostaty i na modelach nowotworu jelita grubego MC38 u myszy. Dodatkowo jako czynnik promujący utrzymanie bądź przywrócenie homeostazy mikrobiomu jelitowego wprowadzono paszę z wysoką zawartością skrobi ziemniaczanej bądź  $\alpha$ -celulozę. Mikrobiom był badany za pomocą sekwencjonowania NGS, przez oznaczanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) i ich receptorów GPR41, GPR109A i HADC oraz pomiar stężenia 3-hydroksylowych kwasów tłuszczowych (3-OH FAs), chemicznych markerów lipopolisacharydu (endotoksyny) bakterii Gram-ujemnych.

W przebiegu nowotworu prostaty u myszy na podstawie analizy poziomu metabolitów bakteryjnych oraz markerów LPSu wykazano znaczną zmienność mikrobiomu jelitowego w czasie procesu chorobowego. Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oznaczane w kale było istotnie wyższe u osobników z nowotworem w odniesieniu do grupy kontrolnej, a dynamika zmian mikrobiomu była największa w fazie intensywnego wzrostu guzów.

Na modelu nowotworu jelita grubego myszy MC38 stwierdzono zaburzenia homeostazy mikrobiomu jelitowego związane z progresją choroby, wykazano także, że czynnikiem generującym największą zmienność mikrobiomu jelitowego było wprowadzenie diety wysokobłonnikowej ( $\alpha$ -celulozy lub skrobi ziemniaczanej). Zwiększona zawartość błonnika ( $\alpha$ -celulozy) w paszy korelowała z obniżonym stężeniem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (za wyjątkiem kwasu mlekowego) i markerów LPSu; sugeruje to łagodzenie procesu zapalnego i spowolnienie translokacji LPSu z jelita do krwioobiegu. Obserwowano wzrost poziomu *Bacteroidetes* i *Verrucomicrobia* oraz obniżenie *Actinobacteria* i *Firmicutes*. Obecność  $\alpha$ -celulozy w paszy promowała wzrost *Akkermansia muciniphila* i hamowała *Lactobacillus reuterii*.

Zwiększona zawartość błonnika (skrobi ziemniaczanej) w paszy korelowała ze wzrostem stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u myszy zdrowych i myszy z nowotworem MC38, było także związane ze wzrostem poziomu *Bifidobacterium*, *Parvibacter*, przedstawicieli *Coriobacteriaceae* i *Ruminococcaceae*, *Faecalibaculum* oraz rodziny *Clostridiales vadin BB60 group* i rzędu *Rhodospirillales*.

Uzyskane korelacje składu taksonomicznego, stężenia metabolitów bakteryjnych oraz markerów LPS potwierdziły wartość tych oznaczeń jako uzupełniających sekwencjonowanie NGS w poszukiwaniu interakcji zachodzących w mikrobiomie jelitowym podczas rozwoju nowotworu.