

A fertőzések és a mikrobiom szerepe a glioblasztóma viselkedésében és
prognózisában: klinikai és molekuláris összefüggések vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Berényi György

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágothai János Idegtudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Sipos László, PhD, osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Vastagh Ildikó, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Lakatos Botond, Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Ungvári Zoltán, PhD, kutatóprofesszor

Tagok: Dr. Sipos Ildikó, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Kádár Béla, Ph.D., tudományos segédmunkatárs

Budapest
2026

1. Bevezetés

1. 1 Glioblasztómákról általánosságban

A glioblasztóma (GBM) a leggyakoribb primer rosszindulatú agydaganat felnőttkorban. A betegek medián túlélési ideje, még a teljes műtéti eltávolítást és a hagyományos sugár- és kemoterápiát követően is, alig haladja meg az egy évet, és az öt éves túlélési arány nem éri el az 5%-ot. Előrelépést hozott 2005-ben a Stupp-protokoll bevezetése. Ennek eredményeként a medián túlélés 12,3 hónapról 14,6 hónapra nőtt, míg a kétéves túlélési arány 12%-ról 26%-ra emelkedett.

A jelenlegi komplex terápiák sikertelensége miatt egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az új kezelési lehetőségek, különösen az immunterápia, amely a szervezet saját immunválaszának fokozásával igyekszik elpusztítani a daganatos sejteket. Érdekes módon baktériumfertőzések más daganattípusokban, például szarkómák és hólyagrák esetén is immunmoduláló hatásúak lehetnek, vagyis elősegíthetik az immunrendszer aktiválódását, ami potenciálisan kedvező hatással lehet a tumor kontrolljára. Ez alapján felmerült, hogy a műtét utáni bakteriális fertőzések serkenthetik a HGG (high grade glioma, magas malignitású glioma) betegek immunrendszerét és javíthatják túlélési esélyeiket.

Az utóbbi években növekvő tudományos érdeklődés mutatkozik amellett, hogy megértsük, miként befolyásolhatják a fertőzések a daganatos betegek kimenetelét. Bizonyos fertőzéseket más tumorok kezelésében összefüggésbe hoztak a fokozott és hatékonyabb immunválasszal, ami arra enged következtetni, hogy ezek a mechanizmusok gliómák esetén is szerepet játszhatnak.

1. 2 Glioblasztómák molekuláris jellemzése

A legutóbbi 2021-es WHO-osztályozás a központi idegrendszeri (KIR) daganatok esetében kiemelt hangsúlyt fektet a molekuláris jellemzőkre a diagnózis felállításában. A KIR WHO 4-es grádusú daganatok a legagresszívebb és legrosszindulatúbb agydaganatok közé tartoznak, ideértve a glioblasztóma IDH-wildtype (izocitrát dehidrogenáz – vad típus) KIR WHO 4-es grádusú, valamint az asztrocitóma IDH-mutáns KIR WHO 4-es grádusú formáit (5). A disszertációban mindkét daganatot magas malignitású gliómának (HGG- High grade Glioma) fogjuk nevezni. **(1. ábra).**

Az immunválaszok és daganatsejtek kapcsolatában felmerült továbbá a bélmikrobiota szerepe, mely hatással lehet az agydaganatok progressziójának erősítésére vagy gyengítésére. A bélbaktériumok immunválasz-módosító hatása jól ismert. Egyrészt a bélbaktériumok által termelt rövid szénláncú zsírsavak és egyéb metabolitok képesek átjutni a vér-agy gáton (BBB), és befolyásolhatják a neuroinflammációt, valamint a daganatos mikrokörnyezetet. Másrészt a

bélflóra egyensúlyának felborulása (diszbiózis) fokozott proinflammatorikus citokin-termeléshez vezet, amely hozzájárulhat a neuroinflammációhoz – ez utóbbi ismert tényezője az agydaganatok progressziójának. Emellett kimutatták, hogy a bélflóra diszbiózisa krónikus gyulladást idézhet elő a vér-agy gát károsításán keresztül, amely elősegítheti a daganatsejtek könnyebb migrációját vagy proliferációjuk fokozódását.

Tanulmányok kimutatták, hogy az agydaganatos betegek bélmikrobiom-profilja eltér az egészséges egyénétől. Ez a bélflóra-diszbiózis hozzájárulhat a daganatnövekedéssel társuló gyulladásos környezet kialakulásához.

Az agydaganat mikroökönyezete (tumor microenvironment, TME) egy összetett és dinamikus ökoszisztéma, amely kulcsszerepet játszik a daganat kialakulásában, előrehaladásában és a kezelésre adott válaszbán. Új bizonyítékok arra utalnak, hogy az agydaganatokban jelen lévő baktériumok maguk is hozzájárulhatnak a TME kialakulásához. Ezek az intratumorális baktériumok képesek kölcsönhatásba lépni a daganatsejtekkel és az immunrendszer komponenseivel, ezáltal befolyásolhatják a daganatok viselkedését és a terápiás válaszokat (6,7). Például bizonyos baktériumtörzseket azonosítottak metasztatikus agydaganatokban, amelyek kapcsolatba hozhatók az immunrendszer veleszületett válaszaival – mindez aktív gazdaszervezeti reakciót jelez ezekre a mikrobákra (8).

2. Célkitűzések

2.1. A klinikai sebfertőzések hatásának vizsgálata a HGG-s betegek túlélésére

Az utóbbi években egyre fokozódik az érdeklődés annak feltárása iránt, hogy a fertőzések miként befolyásolhatják a daganatos betegségek kimenetelét. Egyes fertőzéseket összefüggésbe hoztak bizonyos daganattípusokban megfigyelt kedvezőbb immunválasszal, ezek alapján felmerült annak lehetősége, hogy ezek a mechanizmusok a gliomák kezelésében is szerepet játszhatnak. Irodalmi adatok alapján az eredmények megoszlanak, melyet a későbbiekben részletesen kifejtünk.

Vizsgálatunk célja meghatározni, hogy a klinikai fertőzések milyen hatást gyakorolnak az intézetünkben az elmúlt 15 év (2010-2025) során kezelt HGG-s betegek túlélésére. A posztoperatív fertőzések és a túlélési mutatók közötti kapcsolat elemzésével hozzájárulni kívánunk annak vizsgálatához, hogy a fertőzések miként erősíthetik a HGG-betegek immunválaszt.

2.2. Agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzése

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az agydaganatos betegek bélmikrobiomja eltér az egészségesekétől: míg egyes patogén baktériumok (pl. *Fusobacterium*, *Porphyromonas*) arány megnőtt, addig a jótékony törzsek (pl. *Bifidobacterium*) aránya jelentősen csökken. Ez a diszbiózis hozzájárulhat a daganatnövekedést támogató gyulladásos környezet kialakulásához. Az agydaganat mikrokörnyezete dinamikus ökoszisztéma, amelyet az intratumorális baktériumok is alakíthatnak, kölcsönhatásban állva a daganatsejtekkel és az immunrendszerrel, ezáltal befolyásolva a daganat biológiáját és a terápiás válaszokat.

Vizsgálatunk célja öt véletlenszerűen kiválasztott agydaganatos beteg esetében a tumor- és tumorhoz közeli szövetek mikro- és mikrobiotájának összevetése a bél- és vérmintákban kimutatott mikrobiota- és mikobiota-profilokkal.

3. Módszerek

3.1. Alkalmazott módszerek a klinikai sebfertőzések hatásának a HGG-s betegek túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálatára

3.1.1 Betegek kiválasztása és kezelési protokoll

A retrospektív vizsgálatban az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben, illetve annak jogutódjában, a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján 2010. január és 2024. december között kezelt betegek klinikai adatait elemeztük. A vizsgálatba olyan felnőtt betegek kerültek bevonásra, akiknél ebben az időszakban biopszia vagy tumorrezekció alapján glioblasztóma (IDH-negatív, CNS WHO 4-es grádus) vagy IDH-mutáns asztrocitóma (CNS WHO 4-es grádus) került diagnosztizálásra, azaz magas grádusú glioma (HGG). A műtétet követően valamennyi beteg egységes, standardizált kezelést kapott, amely kemoirradiációból (60 Gy) és adjuváns temozolamidból állt a Stupp-protokollnak megfelelően (5).

3.1.2 Adatgyűjtés és beteg kohorsz vizsgálat

Összesen 2008 beteg dokumentációját vizsgáltuk meg. Közülük 26 betegnél igazoltunk posztoperatív sebfertőzést mikrobiológiai eredményekkel és klinikai tünetekkel alátámasztva. A betegkiválasztás folyamatát az **2. ábra** szemlélteti. Hosszútávú túlélőnek tekintettük azokat a betegeket, akik túlélése a diagnózis felállítása után több mint három év volt.

3.1.3. Statisztikai elemzés

A vizsgálat legfontosabb kimeneti pontja az átlag túlélés (overall survival - OS) vizsgálata volt, azaz a diagnózis felállítása és a betegelhalálkozásának időpontja közötti időintervallum, függetlenül a halálozás okától. A másodlagos kimenetként a progressziómentes túlélést (progression free survival - PFS) határoztuk meg.

A kontrollcsoportba csak olyan betegek kerültek beválasztásra, akiket glioblasztómás IDH-normál (wildtype) vagy asztrocitómás IDH-mutáns CNS WHO 4-es fokozatú daganattal diagnosztizáltak.

3.2. Alkalmazott módszerek az agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzésére

3.2.1. Vizsgálati terv

Prospektív vizsgálatunk során 2024 szeptemberében a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján öt, véletlenszerűen kiválasztott, agydaganat miatt műtéti ellátásra szoruló beteget vontunk be. A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai jellemzőit az **1. táblázat** mutatja be

1 táblázat A mikrobiom vizsgálathoz kiválasztott betegek jellemzői

Beteg azonosító	Nem	Kor	Diagnózis	Rövidítés
P1	férfi	48 év	Glioblasztóma grade 4 (NOS)	P1_GBM
P2	nő	74 év	Glioblasztóma grade 4 (NOS), IDH mutáns	P2_GBM
P3	férfi	47 év	Anaplasztikus meningeoma grade 3	P3_AM
P4	nő	63 év	Metasztatikus emlő carcinoma, ER, HR, Her2 pozitív	P4_MBC
P5	férfi	72 év	Metasztatikus májdaganat	P5_MHC

Minden agydaganatból nyert mintákat – a tumorból és a tumor közeli (tumor-adjacent) szövetből – steril körülmények között külön-külön dolgoztunk fel, így összesen tíz mintát kaptunk az öt betegről **3. ábra**. A műtét előtt vér- és széklet mintákat is gyűjtöttünk, szintén aseptikus szabályok szerint.

3.2.2 DNS kivonás

A DNS kivonását vérmintákból a NucleoSpin Blood, Mini kit-tel, míg a tumorból, a tumor melletti szövetből (tumor adjacent tissue - TAT) és az anorektális bélmintákból a ZymoBIOMICS DNA Miniprep Kit-tel végeztük.

3.2.3 16S rRNS mikrobiom analízis

A bakteriális DNS-t jelölt primerekkel amplifikáltuk, amelyek a bakteriális 16S rRNS gén V3–V4 régióját fedik le. A PCR reakciókat és a DNS tisztításokat az Illumina protokollja szerint végeztük.

3.2.3 ITS alapú mikrobiom analízis

Az ITS mikrobiom vizsgálatot a standard Illumina fungális metagenomikai protokoll szerint végeztük, néhány módosítással. A minták szállító puffereiből és a negatív kontrollokból sem a DNS kivonás, sem az ITS PCR nem eredményezett kimutatható DNS mennyiséget.

3.2.4 Statisztikai analízis

A különböző kohorszok közötti statisztikai különbségeket mikrobiom és mikrobiom alfa-diverzitás esetén Shannon-index, míg béta-diverzitás esetén Jaccard-index alapján határoztuk meg.

4. Eredmények

4.1 High Grade Gliomás betegek esetében a túlélés és a sebfertőzés kapcsolata

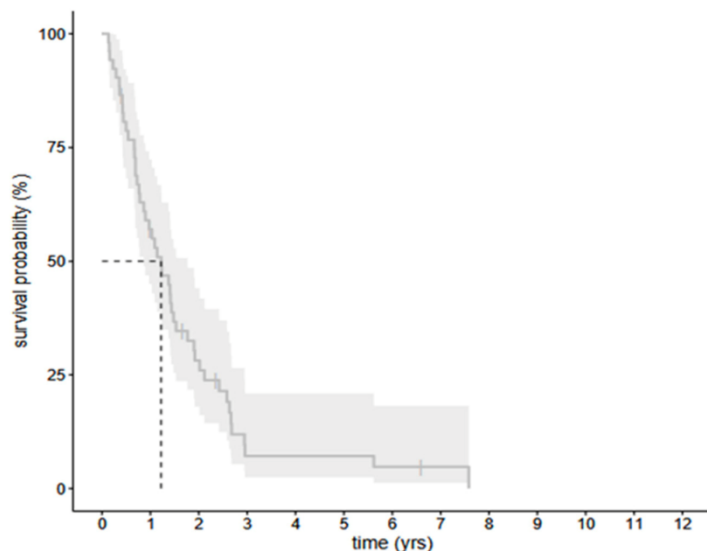
4.1.1. A fertőzött HGG-betegek és az életkor szerint illesztett kontroll populáció jellemzői

2010. január és 2024. december között összesen 2008 betegnél diagnosztizáltunk magas grádusú gliomát (HGG). A vizsgálati betegcsoport 908 nőből és 1091 férfiből állt, az átlagéletkor 61 év volt. Közülük 26 betegnél (1,29%) alakult ki klinikailag igazolt fertőzés, az ő átlagéletkoruk 56 év volt.

A fertőzött betegek klinikai jellemzőit az életkor szerint illesztett kontroll csoporttal hasonlítottuk össze (**2. táblázat**). Posztoperatív fertőzések – úgymint sebfertőzés (SSI), intracerebrális tályog (SSI-IC), meningitis (SSI-MEN) és kraniotómiához társuló fertőzés (SSI-CRAN) – kizárólag a fertőzött betegek körében fordultak elő, a beválasztási kritériumoknak megfelelően.

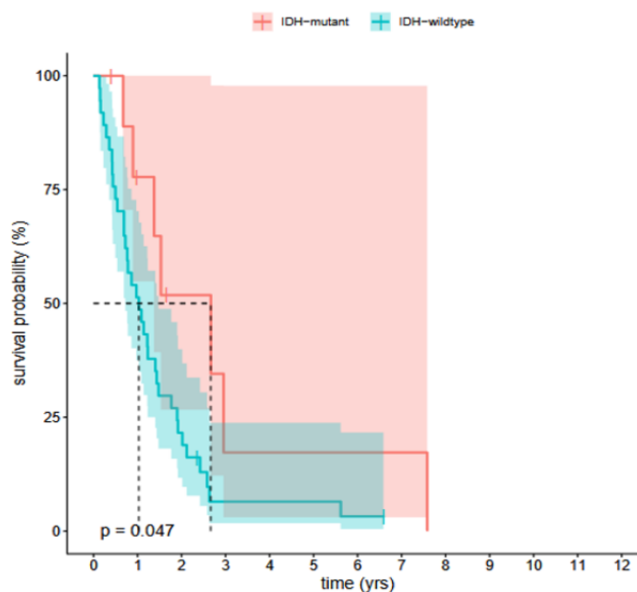
4.1.2. Az 56 HGG-vel diagnosztizált kohorsz betegek túlélési adatai – a fertőzött és a nem fertőzött csoportok együttvéve

A kiválasztott 56 HGG beteg – beleértve a fertőzött betegeket és a nem fertőzött eset-kontroll betegeket – átlagos túlélését (OS) a **4. ábra** mutatja, beleértve a konfidencia intervallumokat is.



4. ábra – HGG betegek átlagos túlélése (OS). A szürke területek a konfidencia intervallumokat jelzik.

A teljes vizsgálat során, összesen 56 HGG-beteg (fertőzött és nem fertőzött együttesen) esetében hasonlítottuk össze az átlagos túlélést (overall survival - OS) a hisztológiai és patológiai paraméterek. Az OS szignifikánsan kedvezőbb volt az IDH-mutáns, CNS WHO 4-es grádusú asztrocitómában szenvedő betegeknél, függetlenül attól, hogy a fertőzött vagy a nem fertőzött csoportba tartoztak (**5. ábra**).



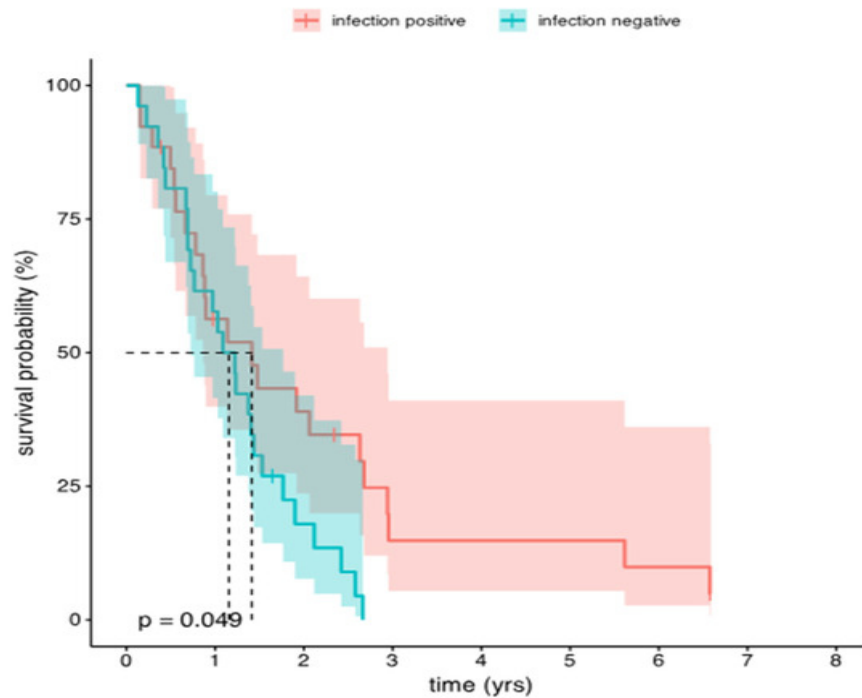
5. ábra - Az OS az IDH-mutáns, CNS WHO 4-es grádusú asztrocitómában szenvedő betegeknek

Ezzel szemben az ATRX státusz és a Ki-67 értékek alapján végzett összehasonlítás nem mutatott szignifikáns különbséget a betegek túlélése között (**6. ábra**).

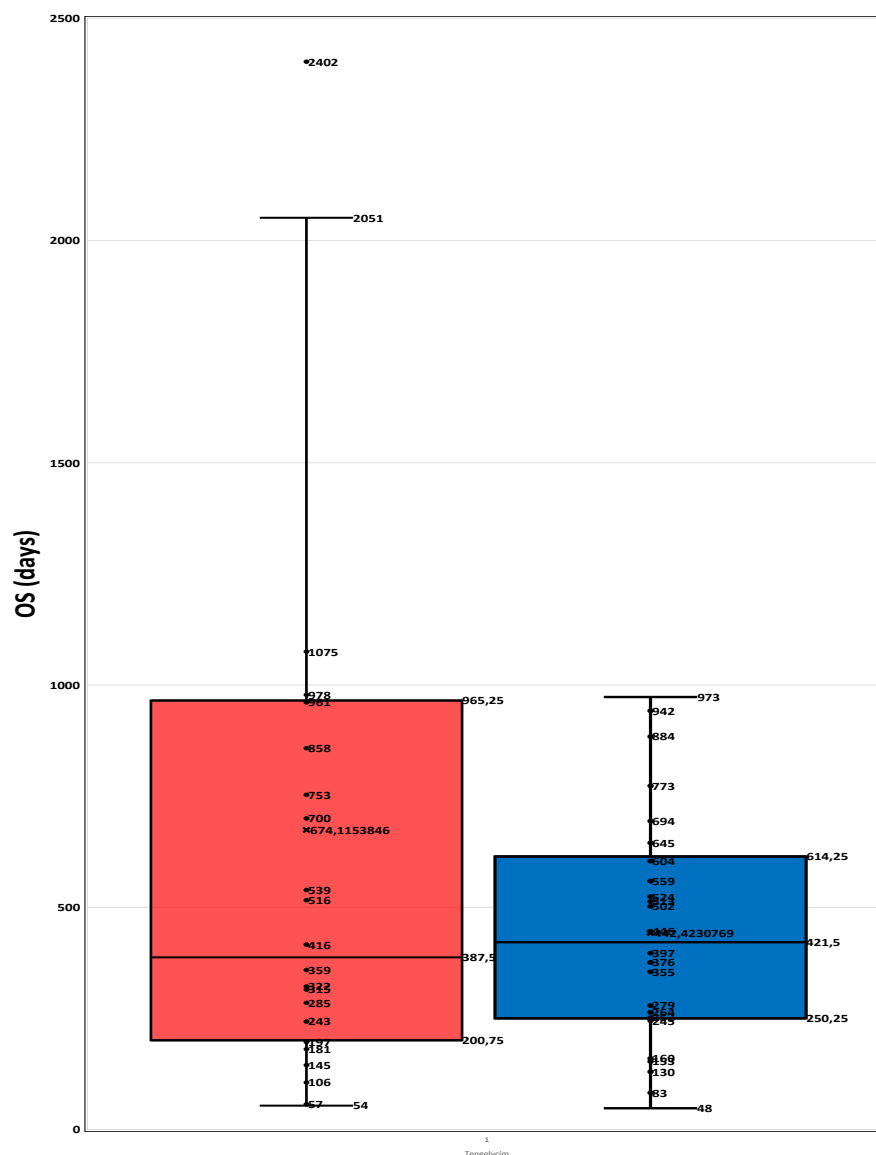
4.1.3. A túlélési adatok összehasonlítása a fertőzött és nem fertőzött HGG-betegek csoportok esetében

4.1.3.1. Átlagos túlélés elemzése a fertőzött és nem fertőzött HGG-betegek között

Az átlagos túlélést (OS) összehasonlítottuk a kiválasztott HGG betegek körében a fertőzött és a nem fertőzött csoportok között. Meglepő módon az OS szignifikánsan kedvezőbb volt a fertőzött csoportban a nem fertőzött, életkor szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest ($p = 0,049$). A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében is különbség volt megfigyelhető: a fertőzött betegek medián PFS-értéke 343 nap volt, míg a kontrollcsoportban 309 nap (**2. táblázat**). Mivel az OS tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a fertőzött és a nem fertőzött HGG-betegek között (**7. ábra**), a medián, az átlag és az egyéni OS-értékeket is részletesen elemeztük (**8. ábra**). Érdekesség, hogy a medián OS a fertőzött csoportban rövidebb volt (388 nap), mint a kontrollcsoportban (422 nap), ugyanakkor az átlagos OS magasabbnak bizonyult a fertőzött betegek esetében (674 nap vs. 442 nap). Az egyéni OS-értékek vizsgálata (**8. ábra**) azt mutatja, hogy a fertőzött csoportban a szórás igen nagy volt, és kimutatható volt egy klaszter olyan esetekkel, amelyeknél az OS nem érte el sem a medián, sem az átlagos OS-értéket. A többi fertőzött eset ezzel szemben lényegesen hosszabb túlélést mutatott (**3. táblázat**). Ezzel ellentétben a nem fertőzött illesztett csoportban az OS szórása jóval szűkebb volt, és a medián, valamint az átlagértékek közelebb álltak egymáshoz. A nem fertőzött csoportban az egyéni OS-értékek egyenletes eloszlást mutattak a szórásstartományon belül (**8. ábra**).



7. ábra - A sebfertőzéssel diagnosztizált csoport OS (fertőzés pozitív, piros vonal) és a nem fertőzött kontroll csoportok (fertőzés negatív, zöld vonal) a HGG betegeknél. A Kaplan–Meier túlélési görbék szignifikáns különbséget mutatnak a HGG betegek között. A Kaplan–Meier túlélési görbék szignifikáns különbséget mutatnak a túlélésben a klinikai fertőzésben szenvedő betegek (piros vonal) és a kontroll csoport között ($p = 0,049$). A piros és zöld területek a konfidencia intervallumokat jelzik.

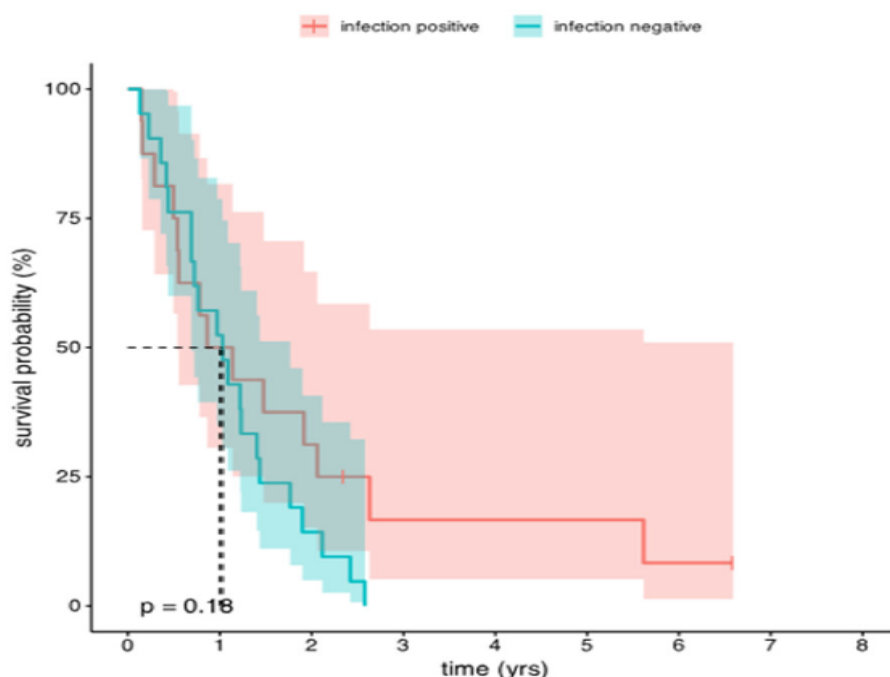


8. ábra - ■ Infected ■ Non-infected A

fertőzött és nem fertőzött eset-kontroll csoport teljes OS és az egyes OS értékei. A fertőzött (piros) és a nem fertőzött eset-kontroll (kék) OS adatai láthatóak. Az egyes mezőkben lévő középső vonal a medián OS-t (50 percentilis) jelöli. Az egyes mezőkben lévő középső vonal a medián OS percentilist jelöli, míg a mezőben lévő kis vonal az átlagos OS értéket jelzi.

4.1.3.2. Az OS elemzése a fertőzött és nem fertőzött HGG-csoportok esetében az IDH mutációs státusz alapján

A vizsgált HGG kohorszban az IDH-mutációt hordozó betegek esetében – az irodalmi adatokkal összhangban – szignifikánsan jobb összes túlélés (OS) volt megfigyelhető.

A**IDH-wildtype****4.1.3.2. A posztoperatív fertőzésben szenvedő HGG betegek mikrobiológiai eredményei**

A sebváladék-tenyésztés 12 HGG-betegnél (46%) hozott pozitív bakteriológiai eredményt; 11 esetben (42%) nem volt kimutatható baktérium, három betegnél pedig egyáltalán nem történt mikrobiológiai mintavétel. Hét betegnél egyetlen baktérium volt felelős a fertőzésért, közülük hat esetben a kórokozó a bőr természetes flórájából származott. Öt betegnél több baktérium együttes jelenlétét észleltük a sebfertőzés hátterében (**3. táblázat**).

4.1.4. Három hosszú túlélő (>3 év) HGG beteg esettanulmánya

Három eset kerül bemutatásra, ahol a betegek sebészi rezekciókon, radio-kemoterápián és adjuváns kemoterápiában részesültek és a betegek túlélése több mint 3 év volt. A korai tumor progresszió és a műtét utáni szövődmények ellenére mindhárom beteg elhúzódó, tünetmentes túlélést ért el.

Esetismertetés I.

Egy 70 éves nőbeteg neurológiai góctünetekkel jelentkezett Intézetünkben. A műtét előtti MRI vizsgálat bal oldali parietalis térfoglaló folyamatot igazolt (**10A. ábra**). A szövettani vizsgálat glioblastomát igazolt. A státusz rögzítő MRI stabil állapotot mutatott, reziduális tumorra vagy recidívára utaló jel nélkül (**10 B. ábra**). A betegség progressziója miatt (**10 C. ábra**). TMZ-

reindukciót javasoltunk, de a beteg ezt elutasította. 2024 végére a beteg és családja jelezte, hogy a műtéti seb környezetéből kb. 1,5 éve váladék ürül (**10 D, E ábra**). A sebváladékból *Enterobacter cloacae* és *Peptoniphilus* fajokat tenyészttek ki..A beteg ágyhoz kötött maradt, állapota nem javult, ezért további idegsebészeti beavatkozás nem jött szóba. A tumor progresszió ellenére a beteg a diagnózist követően több mint öt évig élt, meghaladva a medián túlélést.

Esetismertetés II.

Egy 30 éves férfi betegnél 2011-ben jelentkeztek neurológiai góc tünetek, melynek hátterében a jobb temporalis lebenyben térfoglaló elváltozás igazolódott. Temporális craniotomia és tumor eltávolítás történt. A szövettani vizsgálat astrocytomát igazolt IDH-mutáns, CNS WHO 4 grádus besorolással. 2012-ben tumorprogresszió miatt ismételt műtetre került sor. 2018 májusában rutin CT- és MRI-vizsgálat jobb temporalis régióban tumorrecidívát igazolt (**11 A ábra**). 2018-ban fronto-temporalis kraniotomia történt, a műtét után gennyes váladék jelent meg a sebben, ami fertőzést vetett fel (**11 B ábra**). 2018 júniusában harmadik műtéti beavatkozásra került sor. A beteg Avastin kezelést kapott. A teljes túlélés (OS) 80 hónap volt, a progressziómentes túlélés (PFS) pedig 71 hónap, ami viszonylag hosszú túlélését jelent.

Esetismertetés III.

A 37 éves nőbetegnél műtét előtti CT bal oldali occipitalis térfoglaló folyamatot mutatkozott (**12 A ábra**). Biopsziát követően 2014 szeptemberében tumorrezekció történt. A szövettani vizsgálat IDH-wildtype glioblasztómát igazolt. A további progresszió miatt 2019 szeptemberében második műtetre került sor. 2019 decemberében fertőzés miatt lumbális drain beültetésre került sor, és empirikus antibiotikum-kezelés zajlott. A kontroll MRI (**12 C ábra**). ismételt tumorprogressziót igazolt, ezért 2020 februárjában harmadik operációra került sor. A teljes túlélés (OS) 68 hónap volt, a progressziómentes túlélés (PFS) pedig 60 hónap.

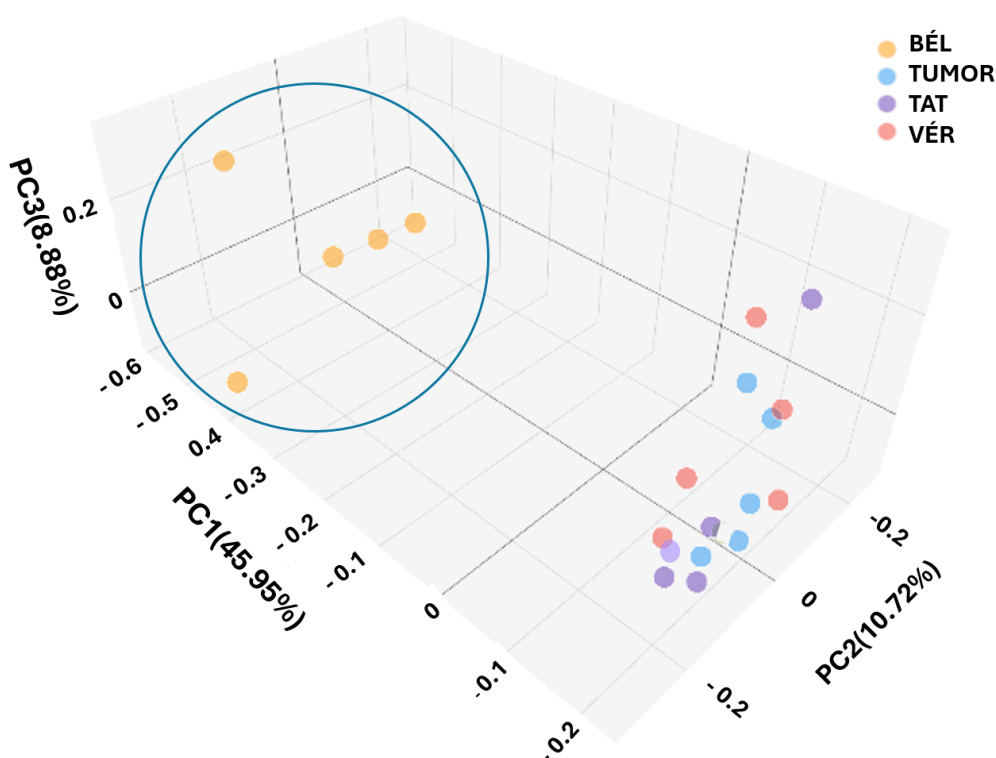
4.2 Agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzése

4.2.1. A betegek jellemzői

Öt agydaganatos beteg került véletlenszerűen kiválasztásra 2024 szeptemberében. A betegek diagnózisa glioblasztóma (glioblasztóma - GBM), anaplasztikus meningeóma (anaplastic meningeoma - AM), emlődaganat áttét (metastatic breast cancer - MBC), és hepatocelluláris carcinoma metasztázisát (metastatic hepatic cancer - MHC) volt: P1_GBМ, P2_GBМ, P3_AM, P4_MBC és P5_MHC.

4.2.2. A betegminták mikrobiom-diverzitásának vizsgálata

A betegek mintáinak – bélrendszer, vér, tumorhoz közeli szövet (TAT) és tumor –bakteriális mikrobiom alfa diverzitását a Shannon-index segítségével számítottuk. A legmagasabb bakteriális alfa diverzitás a bélmintákban volt megfigyelhető. A vér-, tumorhoz közeli szövet- és tumormintákban az alfa diverzitás alacsonyabb volt. Szignifikáns különbséget találtunk a bélminták és az összes többi mintatípus között: tumor ($p = 0,009$), tumorhoz közeli szövet ($p = 0,014$) és vér ($p = 0,009$) minták esetében a Shannon-index alapján, ahogyan az az 1. ábrán látható. A béta-diverzitás alapján a bélminták szignifikánsan eltértek a többi mintatípustól, amit a 14. ábrán látható főkomponens-analízis is megerősített.



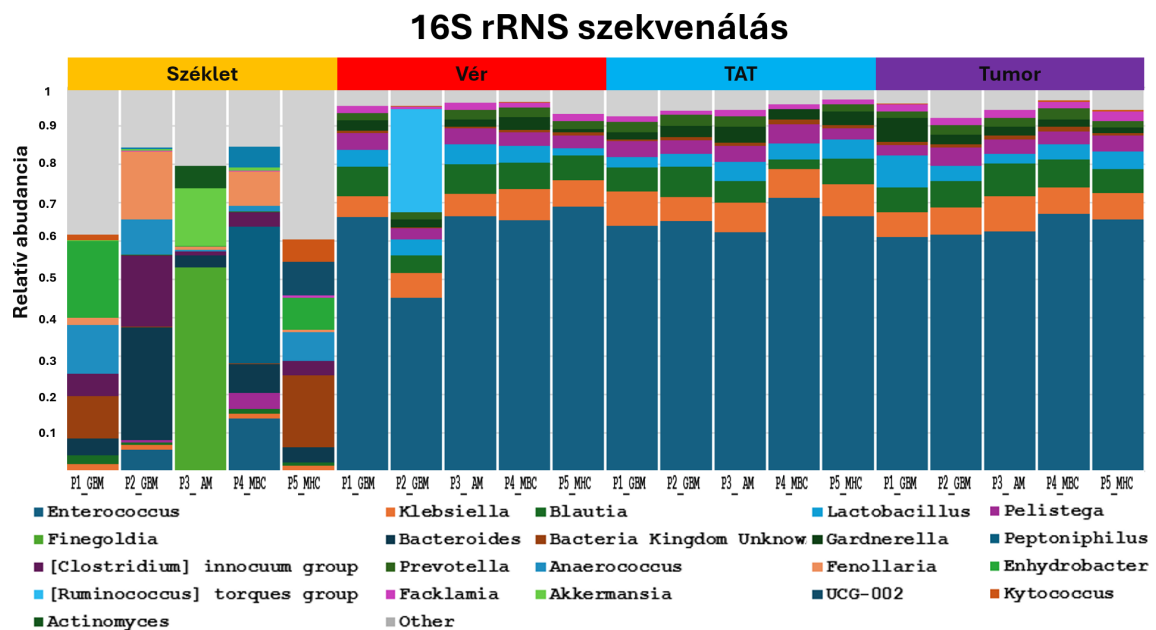
14. ábra A mikrobiom főkoordináta-analízise Jaccard-módszerrel. A bélmintákat külön csoportosítottuk és barna körrel jelöltük.

4.2.2.1. A microbiota minták konzisztenciája

A tumor mintákban a leggyakoribb baktérium törzsek összességében a *Firmicutes* voltak, 83,79%-os aránnyal, őket követte a *Proteobacteria* (12,44%) és a *Bacteroidota* (0,9%).

A tumor-, a tumor körüli szövet-, a vér- és a bélminták leggyakoribb nemzetségei a 15. ábrán láthatók. A tumor, a tumor körüli szövet és a vérminták leggyakoribb nemzetségei összességében az *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Blautia*, *Lactobacillus*, a *Clostridium innocum* csoport és a

Ruminococcus voltak. A bélmintákban a leggyakoribb nemzetségek a következők voltak: *Pelistega*, *Finegoldia*, *Fenollaria*.



15. ábra A baktériumok nemzetségének gyakorisága a különböző betegekből és mintákból 16S rRNA szekvenálással.

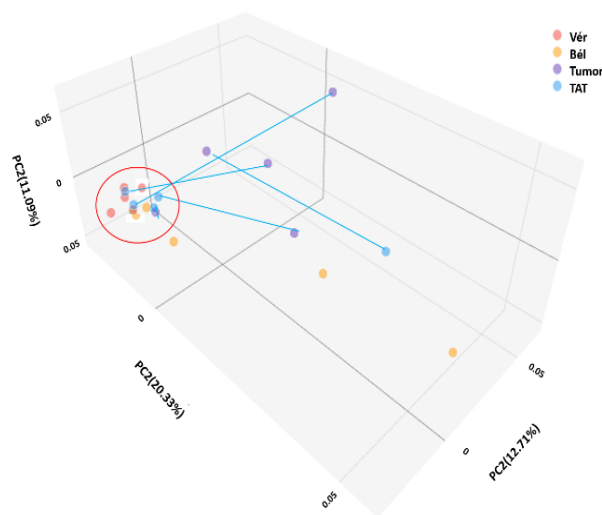
A hőtérkép a gyakori baktériumok együttes előfordulási csoportjait mutatja, amelyek egyes nemzetségekben növekedést, másokkal pedig csökkenést mutatnak. Az összes mintában a leggyakoribb baktériumnemzetségek korrelációját a **16. ábra** mutatja. Két baktériumcsoportot figyeltünk meg. Az egyik csoportba az *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Blautia* spp., *Ruminococcus* spp. és *Lactobacillus* és *Clostridium innocuum* tartoztak. A másik csoportba a *Prevotella* spp. és a *Gardnerella* spp. és *Actinomyces* spp. tartozot

4.2.3. A betegminták mikrobiota-diverzitása

A gomba-, mikrobiom- és alfa-diverzitást a Shannon-index segítségével számítottuk ki. A minták alfa-diverzitásában nem volt szignifikáns különbség. A különböző minták béta-diverzitását a Jaccard-módszerrel számítottuk ki. A minták diverzitásában nem volt szignifikáns különbség. (17. ábra)

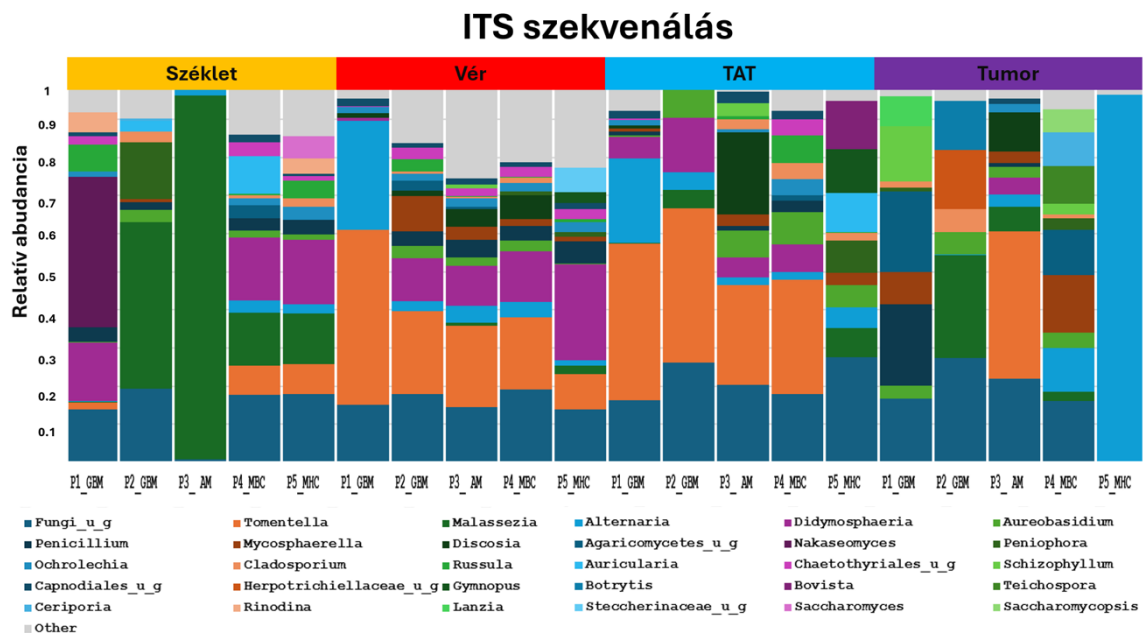
4.2.3.1. A minták mikrobiom struktúrája

A minták mikrobiom elemzése azt mutatta, hogy az ugyanazon betegtől származó tumor- és tumor-szomszédos szövetminták összetétele általában nagyon eltérő volt (18. ábra). A tumor-szomszédos szövetminták nagy hasonlóságot mutattak a vérmintákkal. Ezzel szemben a bélminták jelentősen különböztek egymástól és más mintáktól.



18. ábra A különböző minták mikrobiomjának elemzése. A vérmintákat pirossal, a bélmintákat sárgával, a tumormintákat lilával és a tumorhoz közeli szövetet (TAT) kézzel jelöltük. A kék vonalak ugyanazon betegtől származó tumor- és tumorhoz közeli szövetmintákat jelzik. A piros kör a nagyon hasonló minták csoportját jelzi.

Nagyobb variabilitást találtunk a bélben a gombák meghatározása során nemzetség szintjén, jellegzetes vonásokat nem észleltünk. *Malassezia* négy mintában volt jelen (P1_GBM, P3_AM, P4_MBC és P5_MHC). A vér és tumorhoz közeli szövet több hasonlóságot mutatott (19. ábra), a leggyakoribb nemzetség a *Tomentella*, *Alternaria* és *Didymosphaeria* volt. Nemzetségek szintjén a tumor minták között jelentős különbségek mutatkoztak. A P5_MHC tumor szövetében a mycotoxin termelő *Alternaria* volt az egyetlen gomba. A P4_MBC tumor mintájában az *Alternaria* és *Mycosphaerella* nemzetségek voltak a leggyakoribbak. A többi beteg esetében - P1_GBM, P1_GBM, P3_AM - *Alternaria* nem volt detektálható a tumor szövetben, ezzel szemben a *Malassezia* és a *Agaricomycetes* nemzetségek gyakoriak voltak. (19. ábra)



19. ábra A különböző betegekből és mintákból származó gombák nemzetségszintű gyakorisága ITS szekvenálás alapján.

A **20. ábra** a betegekhez kapcsolódó különböző minták és a különböző gombafajok gyakoriságát mutatja. Általánosságban elmondható, hogy a P1_GBM, P2_GBM, P3_AM és P4_MBC betegeknél a vér és a tumorhoz közeli szövet (TAT) abundancia mintázatai hasonlóak voltak, míg a P5_MHC beteg esetében eltérő mintázatok figyelhetők meg.

A P3_AM tumor gomba tulajdonságai hasonlóak voltak a vér és a TAT mintázataihoz; azonban más betegeknél (P1_GBM, P2_GBM, P4_MBC, és P5_MHC) a tumor gomba tulajdonságok eltértek a TAT-ban és a vérben találhatóaktól. A P4_MBC és P5_MHC betegek bél- és vérösszetétele hasonló volt. A *Tomentella* gombafaj hasonló összetétele mutatkozott a vérben és a TAT-ban a P1_GBM, P2_GBM, P3_AM és P4_MBC betegeknél.

5. Megbeszélés

A régmúltban a fertőzések a morbiditás és mortalitás fő okai voltak, és gyakorlatilag minden műtétet követően előfordultak (10). Bár a fertőzéseket általában károsnak tartjuk, mivel bonyolítják a kezelést és növelik a morbiditást, egyes megfigyelések arra utalnak, hogy bizonyos HGG-betegekben paradox módon meghosszabbíthatják a túlélést.

Jól ismert, hogy az IDH-mutáció jelenléte jelentősen befolyásolja a túlélést és a kezelési kimenetelt HGG-betegek esetében (3,13,14), melyet kutatásunk is megerősített. Eredményeink

azt mutatták, hogy a sebészeti területhez köthető infekcióval járó HGG-betegek esetében az átlagos OS jelentős mértékben nőtt. A medián OS kissé alacsonyabb volt a fertőzött csoportban, mint a kontrollban. Ez egybeesik korábbi megfigyelésekkel is. Úgy tűnik, hogy a fertőzés időpontja és mélysége kulcsfontosságú tényezők a túlélés szempontjából.

Vizsgálatunkban szintén három olyan beteget azonosítottunk, akik hosszú távú túlélést értek el, és a kezdeti diagnózist követően évekkel később fertőzés alakult ki.

A mikrobiológiai vizsgálatok széles kórokozó-spektrumot mutattak, amelyek között leggyakrabban *S. aureus* és *S. epidermidis* fordult elő.

A baktériumok antitumor mechanizmusai sokrétűek: közvetlen citotoxikus hatás, a tumor mikrokörnyezetének módosítása, immunválasz aktiválása, a sejtszignál-transzdukció gátlása, az extracelluláris mátrix átalakítása, a neoangiogenezis gátlása vagy a tumor anyagcseréjének befolyásolása.

Az immunológiai hatás szintén kulcsfontosságú lehet a tumorprogresszió szabályozásában. Megfigyeléseink alapján úgy tűnik, hogy a később kialakuló infekciók esetén kedvezőbb túlélés várható. Felvetődik ugyanakkor a kérdés, hogy vajon a kórokozó fajtája vagy a mikrobák száma is befolyásolja-e ezt a jelenséget. További vizsgálatok szükségesek olyan biomarkerek kidolgozásához, amelyek mennyiségileg jellemzik az infekció kiterjedtségét, illetve képesek kimutatni és osztályozni a klinikailag „láthatatlan”, szubklinikus gyulladásokat is HGG-betegekben.

A vizsgálat egyik korlátja, hogy a beválasztási kritériumok alapján olyan betegek, akik hosszan túléltek, ugyanakkor klinikailag igazolható fertőzésük nem volt, nem kerültek be a vizsgálatba. Hasonlóan a korábbi vizsgálatokhoz, a fertőzésekből izolált baktériumok részletesebb vizsgálata (pl. teljes genom szekvenálás) nem történt meg.

Jelen tanulmányunk célja az volt, hogy felmérjük, milyen mértékben hasonló, illetve milyen korrelációt mutat egymással a bél-, vér-, tumorszövet- és tumor-melletti szövet (TAT) mikrobiom az agy-bél tengely szempontjából. A bél mikrobiommal kapcsolatos legújabb közlemények elsősorban a bakteriális összetételre összpontosítanak, miközben a mikrobiom vizsgálatát elhanyagolják.

Bár az egészséges egyének vér mikrobiomjának jelenléte még vitatott, különböző betegségekben a nyálkahártya integritásának károsodása elősegítheti a mikrobák átjutását a vérkeringésbe. Előzetes eredmények alapján feltételezhető, hogy a vér mikrobiom összetétele összefügg a különböző tumorokkal, ugyanakkor nem a tumor stádiumával.

Ezzel szemben az elsődleges központi idegrendszeri daganatok vér mikrobiom összetétele eddig ismeretlen volt, és mindeddig nem vizsgálták. Tudomásunk szerint jelen vizsgálat az első, amely a vér mikrobiomját glioblasztóma és anaplasztikus meningeoma esetén elemzi.

Vizsgálatunkban öt beteget vizsgáltunk, közülük kettő szolid tumor metasztázissal rendelkezett. Előzetes eredményeink alapján a három elsődleges agydaganatos beteg vér mikrobiomja nagyon hasonló profilt mutatott: elsősorban *Enterococcus* spp. dominált. Mivel ezek a baktériumok jellegzetesen a bélflóra tagjai, feltételezzük, hogy a bélhám integritásának károsodása révén kerültek a vérkeringésbe. Mivel az elsődleges és áttétet adó agydaganatokban is hasonló vér mikrobiom profil figyelhető meg, feltételezzük, hogy a vér mikrobiomja inkább az agydaganat jelenlétére utalnak, és nem annak típusára. Feltételezzük, hogy a bélhám és a BBB integritása összefügg egymással, valamint, hogy a vér-, tumor- és TAT-minták között összefüggés áll fenn. A vér mikrobiomról — különösen daganatos betegek esetén — eddig nem készült vizsgálat, még kevésbé központi idegrendszeri daganatok esetén.

Az utóbbi időben a tumorokban jelen lévő baktériumok szerepe is előtérbe került. A baktériumok a tumorokban főként a tumor-, illetve immunsejtekben intracellulárisan helyezkednek el.

Előzetes adataink — a kis betegszám miatt — nem teszik lehetővé annak megállapítását, hogy az intratumorális baktériumok vagy gombák oki szerepet játszanak-e a tumor kialakulásában vagy csupán a már kialakult tumor infekciójáról van szó (50-52). Az intratumorális baktériumok a környező normál-szövetből is származhatnak, amit korábban is megfigyeltek (49), ami megmagyarázza a tumor és TAT mikrobiomja közötti nagyfokú hasonlóságot. Mi is hasonló trendet találtunk a tumor és TAT baktérium-összetétele között.

Számos tanulmány igazolta, hogy a tumor és a tumor-melletti normál szövet (TAT) mikrobiomja bakteriális szempontból hasonló, ami a mi eredményeink alapján is megfigyelhető. Hasonló jelenséget figyeltünk meg saját előzetes eredményeinkben is: bár csak öt agydaganatos betegből származó klinikai mintát vizsgáltunk, mind az öt esetben a TAT mikrobiomja eltért a tumor mikrobiomjától – ez a minta hasonló volt ahhoz, amit emlőrák esetén is leírtak. Továbbá egy érdekes megfigyelés volt a TAT és a vér mikrobiom magas fokú hasonlósága.

Ismert, hogy a daganatos szövetekben a baktériumokon kívül különféle gombák is jelen lehetnek (50,54). Öt vizsgált esetünkben a tumorokban kimutatott gombák közül az *Alternaria* nem minden esetben dominált, de *Cladosporium*, *Discosia* és *Didymosphaeria* nagyobb mennyiségben volt jelen. A *Tomentella* szerepe egyelőre ismeretlen. A tumor- és TAT-mikrobiom közötti eltérés azonban felveti annak lehetőségét, hogy a gombák esetében eltérő patomechanizmus állhat fenn. A baktérium-gomba interakciókról széles körben beszámoltak és ezek gyakran klinikai jelentőséggel bírnak. E kölcsönhatások természetének megértése kulcs lehet polimikrobiális infekciók megelőzéséhez és kezeléséhez, valamint akár potenciális daganattellenes hatások kiaknázásához. A mikrobák közötti egyensúly (dysbiosis) felborulása számos lokális vagy szisztémás gombás fertőzéshez és egyéb krónikus betegséghez vezethet (67). E kölcsönhatások tanulmányozása új terápiás célpontok azonosításához is hozzájárulhat.

6. Következtetések

Az agydaganatok és a mikrobiom illetve mikrobiom közötti kapcsolat vizsgálata új kutatási irány, amely egyre világosabban mutatja, hogy a daganaton belüli és a bélben jelenlévő mikrobaközösségek befolyásolhatják a tumor biológiáját, progresszióját és a kezelésre adott választ. Míg a baktériumok szerepét szélesebb körben kutatták, addig a gombaközösségek vizsgálata eddig háttérbe szorult. A bél-agy tengely fontos szerepet játszhat az agydaganatok kialakulásában, progressziójában, kezelésre adott válaszában és a bél-vér-TAT-tumor útvonal szerepe különösen hangsúlyos. Kimutattuk, hogy a vér mikrobiomja korrelál a tumor és a TAT mikrobiomjával, addig a vér és a TAT mikrobiom hasonlósága nem szolgáltat információt a tumor mikrobiomról illetve a tumor mikrobiomja egyedi mintázatot követ, amely független a mikrobiomtól és potenciálisan önálló biológiai hatással bír. Ez arra utalhat, hogy a gombák jelenléte a tumorokban nem pusztán kísérőjelenség, hanem aktív tényező lehet a daganatok kialakulásában és viselkedésében és a vér mikrobiom és mikrobiom potenciális biomarker szerepét agydaganatos betegekben. További vizsgálatok szükségesek azonban annak tisztázására, hogy a mikrobiom „célzott” módosítása hogyan javíthatja az agydaganatos betegek túlélési esélyeit.

Ezzel párhuzamosan a posztoperatív sebfertőzések (SSI-k) vizsgálata a HGG-s betegekben rávilágított a fertőzések kétarcú természetére. Míg egyes esetekben a fertőzés életveszélyes komplikációként rontja a túlélést, máskor immunológiai válaszokat válthat ki, amelyek a daganatellenes hatás irányába mutatnak, sőt bizonyos esetekben szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezhetnek.

A mikrobiális tényezők – beleértve a baktériumokat, gombákat és opportunistá fertőzéseket – tehát sokkal összetettebb és heterogénebb módon befolyásolják az agydaganatok kimenetelét, mint azt korábban feltételeztük. A daganaton belüli mikrobiom pontos funkciójának tisztázása, valamint a fertőzések immunológiai hatásmechanizmusainak feltárása nemcsak a patomechanizmusok jobb megértését szolgálja, hanem új terápiás stratégiák kidolgozásához is hozzájárulhat a jövőben.

Mindkét vizsgálatunk megerősíti, hogy a mikrobiális tényezők –baktériumok, gombák vagy opportunistá fertőzések – kétarcú szerepet játszhatnak az agydaganatok patogenezisében és a betegség klinikai kimenetelében. A mikrobiom és mikrobiom sajátos mintázata, valamint a fertőzések túlélésre gyakorolt heterogén hatásai egyaránt azt jelzik, hogy a daganatok és a mikrobák közötti kapcsolat rendkívül összetett.

9. Saját publikációs jegyzék

Az eddig megjelent publikációk össz IF: 13,04

9.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények, ezek kumulált impaktfaktora: 9,4:

1. **Berényi, G.**; Szabó, D.; Agócs, G.; Andrassy B., B.; Fedorcsák, I.; Eröss, L.; Sipos, L. Impact of Infection on Survival Outcomes in High-Grade Gliomas: A Retrospective Analysis of 26 Cases in Our Fifteen-Year Experience—Janus Faced Phenomenon. *Cancers* 2025, 17, 1348. <https://doi.org/10.3390/cancers17081348>, **IF:4,5 Q1**

2. Sipos, L.; Banczerowski, P.; Juhász, J.; Fedorcsák, I.; **Berényi, G.**; Makra, N.; Dunai, Z.A.; Szabó, D.; Eröss, L. Brain Tumors and Beyond: Multi-Compartment Microbiome and Mycobiome Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 991. <https://doi.org/10.3390/ijms26030991>, **IF:4,9 Q1/D1**

9.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények, ezek kumulált impaktfaktora: 3,64:

1. Czigléczi, Gábor; Padányi, Csaba; **Berényi, György**; Banczerowski, Péter. Csigolyaelcsúszás kombinált endoszkópos és percutan műtéti kezelése: technikai ismertető. *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 78: 7-8 pp. 257-261. , 5 p. (2025). **IF: 0,6**
2. **Berényi, György** ; Markia, Balázs; Banczerowski, Péter. Aneurysmás csontcysta gyermek-idegsebészeti megoldása a háti gerinc magasságában. *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 77 : 1-2 pp. 69-72. , 4 p. (2024). **IF: 0,6**
3. **Berényi, György**; NAGY, Zoltán; BANCZEROWSKI, Péter. Treatment of lumbar disc herniation with unilateral biportal endoscopic technique: clinical experience and early results. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE PROCEEDINGS / CLINICAL NEUROSCIENCE PROCEEDINGS* 9 : 6 p. 201 (2024) **IF: 0,6 ***
4. Czigléczi, Gábor; **Berényi, György**. Ultrahangvezérelt dekompreszió kéztőalagút-szindróma kezelésére. *ORVOSI HETILAP* 165 : 9 pp. 346-350. , 5 p. (2024). **IF: 0,9**
5. Vraukó, Eszter; **Berényi, György**; Vajda, János; Mangel, Tünde; Nardai, Sándor; Várallyay, Péter. Haemangioblastoma presenting with acute subarachnoid haemorrhage – The importance of differential diagnosis, a case report. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE PROCEEDINGS / CLINICAL NEUROSCIENCE PROCEEDINGS* 9 : 6 p. 266 (2024) **IF: 0,6 ***
6. Czigléczi, Gábor; Németh, Fanni; **Berényi, György**; Banczerowski, Péter. Spinalis meningeomák műtéti kezelését befolyásoló tényezők és a sebészi kezelés hosszú távú eredményei. *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE/CLINICAL NEUROSCIENCE* 72 : 3-4 pp. 93-97. , 5 p. (2019) **IF: 0,337**