

**A SZÖVET ÉS A VELELET MIKROBIM
ÖSSZETÉTEL ÉS A HUMÁN BÉTA-DEFENSIN
TERMELÉS VIZSGÁLATA HÓLYAGARCINÓMÁS
BETEGEKEN**

Doktori értekezés

Mansour Bassel

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Ostorházi Eszter, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Buzogány István, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Mária Takács, Ph.D., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság

Elnök: Dr. Kovalszky Ilona, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Ágoston Péter, Ph.D., részlegvezető főorvos
Dr. Riesz Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2023

1. Bevezetés

A hólyagrák (BC) a tizedik leggyakrabban diagnosztizált rák világszerte. Az incidencia a világ dél-európai régiójában a legmagasabb, de az országokat külön-külön vizsgálva a Görögországra vonatkozó adatok a férfiak körében kiemelkedőek, míg nők körében Magyarországon a legmagasabb az incidencia. A daganatos infiltráció mélysége alapján a BC-t nem izom-invazív BC-re (NMIBC) és izom-invazív BC-re (MIBC) osztják. A rákkeltő anyagok – például dohányfüst, aromás aminok, policiklusos aromás szénhidrogének és klórozott szénhidrogének – exogén expozíciója hozzájárul a BC kialakulásához. A keringő rákkeltő vegyületek és metabolitjaik a vesén keresztül ürülnek ki, és rövidebb-hosszabb időt töltenek a hólyagban összegyűlt vizeletben. A vizelettel kiválasztódó vegyszerek és a hólyagban jelenlévő mikrobák kölcsönhatása rákkeltő anyagok semlegesítéséhez, vagy káros anyagcseretermékek képződéséhez vezethet. A húgyhólyagban jelenlévő baktériumok és metabolitjaik is a BC kialakulásához és progressziójához vezető számos tényezők közé tartoznak. A BC jelenlegi kezelési lehetőségeinek első lépése a hólyagdaganatok transzuretrális rezekciója (TURBT). A TURBT célja a rákos szövet eltávolítása, így szövettani minta vétele is, a pontos diagnózis és stádium meghatározás érdekében. A szövettani vizsgálat eredményétől függően további kezelési lehetőségek között szerepel a neoadjuváns kemoterápia, a radikális cystectomy, a sugárterápia, a kemoterápia, a *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vagy a checkpoint inhibitorok alkalmazása. A BCG daganatellenes hatása nemcsak az immunrendszer aktiválása,

hanem közvetlenül a rákos sejtekre is hat, oxidatív stresszt, nekrozist vagy apoptózist okoz. A BCG terápia után lokális vagy szisztémás mellékhatások a betegek kb. 70%-ánál jelentkeznek, a betegek 25-45%-ánál a kezelés már kezdetben sikertelen, további 40%-uknál pedig a kezdeti javulás után kiújulás jelentkezik. A BCG terápia sikertelenségének okát számos in vitro és in vivo vizsgálattal kutatták, bebizonyosodott, hogy a humán béta-defenzin 2 (hBD2) szintjének emelkedése a tumorsejtek környezetében csökkenti vagy megakadályozza a hólyagráksejtek BCG felvételét. A ciszplatin kezelésre nem reagáló hólyagrákban vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő betegek kezelésére a mai napig öt immuncheckpoint inhibitor (ICI) került jóváhagyásra. Az immunellenőrző pontok, mint az immunrendszer normál része, védelmet nyújtanak az egészséges testi sejtek elpusztításával szemben, az ellenőrzőpont-gátlók pedig reaktiválják a T-sejtek funkcióit a daganatos sejtekkel szemben. Sajnos a betegek mindössze 20-40%-a reagál kedvezően az ICI-re. Számos tanulmány kimutatta a kapcsolatot a bél mikrobiom összetétele és az ICI hatékonysága között.

Vizsgálataink előtt csak kevés kutatási eredmény állt rendelkezésre a mikrobiom összetételéről hólyagrákban. Az eredmények többsége a BC-vel kapcsolatos vizelet-mikrobiomra vonatkozott; akkoriban csak egy kutatócsoport jellemezte a hólyagfal rákos elváltozásaihoz kapcsolódó mikrobiomot. Legjobb tudásunk szerint előttünk senki sem hasonlította össze az azonos időpontban katéteren keresztül vett vizelet és a daganatos szövetminták mikrobiom összetételét.

A hBD-k és a BC közötti kapcsolatra vonatkozó korábbi kutatási eredményeket csak a hBD1 és a hBD2 esetében találtak. A hBD1-ről ismert, hogy a vizelet magasabb hBD1 tartalma gátolja a hólyagrák növekedését, valamint exogén szintetikus hBD1 gátolja a húgyhólyagrák sejtek migrációját és proliferációját. A hBD2 és a BC kapcsolatára vonatkozó korábbi kutatási eredmények azt írták le, hogy az emelkedett hBD2 szint gátolja a BCG kezelés sikerét.

Az irodalomban nem találtunk olyan korábbi kutatási eredményt, amely a mikrobiom és a hBD szint közötti összefüggést vizsgálta volna a BC esetében.

2. Célkitűzés

1. Célunk volt, hogy új és reprodukálható módszert dolgozzunk ki jóindulatú prosztatata megnagyobbodás (BPH) vagy hólyagrákban szenvedő betegek vizeletéből és eltávolított húgyhólyag nyálkahártya szövetmintáiból származó mikrobiom elemzésére.

2. Célunk volt annak megállapítása, hogy egy adott beteg tumorszövetmintájának távoli pontjain eltér-e a mikrobiom összetétele, vagy ez mindig az adott betegre jellemző.

3. A szöveti és vizelet mikrobiom eredményeinek összehasonlításával célunk volt megvizsgálni, hogy a vizeletminta alkalmas-e a hólyagdaganat mikrobiom jellemzésére.

4. Célunk az volt, hogy meghatározzuk, mely baktérium nemzetségek kötődnek, tartoznak jobban a szövetekhez és melyek a vizelethez.

5. Célul tűztük ki a rákos és egészséges szövettani minták mikrobiom összetételének összehasonlítását annak érdekében, hogy

meghatározzuk, mely taxonok kapcsolódnak az összes szövetmintához, és mely taxonok csak a rákos szövetmintákhoz.

6. Célunk az volt, hogy megállapítsuk, van-e különbség a hBD1, hBD2 és hBD3 szintek között egészséges egyének, jóindulatú prosztata megnagyobbodású vagy hólyagrákos betegek vizeletében.

7. Célunk volt a hBD1, hBD2 és hBD3 expresszió mértékének meghatározása hólyagkarcinómában és egészséges nyálkahártya szövetmintákban.

8. Célunk volt összefüggést találni a tumorszövet mintákra jellemző mikrobiom összetétel és az adott mintához tartozó defenzin szint között.

3. Módszerek

A kutatás minden vizsgálatát a Helsinki Nyilatkozat etikai normáinak megfelelően végeztük. A mintavételi és adatkezelési protokollok a Markhot Ferenc Egyetemi Oktatókórház (MFEO) irányelvei és előírásai szerint történtek. Minden kutatást jóváhagyott az MFEO Etikai Bizottsága és a Semmelweis Egyetem Regionális Etikai Bizottsága; az engedélyszámok SE RKEB 100/2018 és SE-RKEB 100-1/2018/2021. A vizsgálat valamennyi résztvevője írásos beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez, és lehetővé tette anonimizált teszteredményeinek közzétételét.

Az első vizsgálati periódusban 10 BC-ben szenvedő betegről egyidejűleg szövettani és vizeletmintákat gyűjtöttünk a mikrobiom vizsgálata céljából. A második vizsgálati időszakban 55 BC betegről és 12 jóindulatú prosztata megnagyobbodásban szenvedő betegről

vettünk szövet- és vizeletmintákat mikrobiom és defenzin mérés céljából. A defenzinszint negatív kontrolljaként 34 egészséges önkéntes (HV) vizeletmintáját is összegyűjtöttük. A kizárási kritérium minden vizsgálati csoportban az volt, ha a páciens a vizsgálatot megelőző két hónapban fertőzésen esett át vagy antibiotikumot vagy probiotikumot szedett. Transzurethrális rezekció során vettünk húgyhólyagrakban és jóindulatú prosztatata megnagyobbodásban szenvedő betegektől vizelet- és szövetmintát. A mintavétel során a lehető legnagyobb gondot fordítottunk a szennyeződés elkerülésére. Egészséges önkéntesek spontán ürített közepsugar vizeletét vizsgáltuk.

A vizeletmintákat szétosztottuk hagyományos rutin tenyésztéshez, mikrobiom elemzéshez és hBD vizsgálatokhoz. A baktérium kimutatási küszöb a hagyományos rutin tenyésztéssel 100 telepképző egység volt milliliterenként (CFU/ml).

A DNS izolálást a ZymoBIOMICS DNA Miniprep Kit (Zymo Research Corp., Irvine, USA) segítségével végeztük emésztett szövetekből és natív vizeletmintákból. Az emésztett szövetmintákból a teljes RNS-t az innuPREP RNA Mini Kit 2.0 (Analytik Jena GmbH, Jena, Németország) segítségével izoláltuk.

A bakteriális DNS-t a bakteriális 16S rRNS gén V3-V4 régióját lefedő, jelölt primerekkel amplifikáltuk, a PCR termék könyvtárakat Illumina MiSeq platformon (Illumina, San Diego, CA, USA) MiSeq Reagent Kit v3 használatával szekvenáltuk. A nyers szekvenálási adatokat az Illumina BaseSpace-ről nyertük ki, és a CosmosId bioinformatikai platform segítségével elemeztük.

A hBD mRNS expressziójának szintjét qPCR-rel mértük a BC és BPH szövetmintákból qTOWER 3G-n (Analytic Jena GmbH, Jena, Németország), PrimeScript RT reagenskészlettel (Takara Bio, San José, USA). Az mRNS expressziójának relatív változásait kettős delta Ct ($\Delta\Delta Ct$) módszerrel számítottuk ki, a referencia expresszált housekeeping gén a glicerin-aldehid 3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) volt. A hBD1, 2, 3 vizeletmennyiségét ELISA módszerrel detektáltuk, SEB373Hu/ hBD1, SEA072Hu / hBD2 és SEE132Hu/hBD3 kitek használatával (Cloud-Clone Corp., Houston, USA) BC és BPH betegek valamint egészséges önkéntesek mintáiból.

A vizelet defenzin szintje, a defenzin expressziós ráta és a baktérium taxonok abundanciája közötti különbség szignifikancia szintjei megállapítására a Mann-Whitney U statisztikai teszttel számoltunk. A kohorszok közötti statisztikai szignifikanciát a Chao1 Alpha diverzitás Wilcoxon Rank Sum tesztje és a Jaccard Beta diverzitás PERMANOVA analízise határozta meg, ehhez a CosmosID statisztikai elemzést támogató alkalmazást használtuk.

4. Eredmények

Hagyományos aerob tenyésztési módszerekkel egyetlen beteg vizeletében sem mutattunk ki baktériumot. Mivel a kimutatási határ 10^2 CFU/ml volt, így sem a határ alatti mennyiségű baktériumok, sem a hagyományos aerob módszerrel nem tenyészthető baktériumok (pl. *Ureaplasma sp*) nem voltak kimutathatók. Bár egyetlen vizeletmintából sem tenyészett ki baktérium, a fennálló fertőzés jelenléte nem volt kizárható kilenc BC szövetmintában, ahol 1-1

baktérium nemzetség kivételesen nagy abundanciával volt jelen a második vizsgálatban. A következő nemzetségek voltak magas arányban ezekben a mintákban: BC10: *Streptococcus* (69%), BC17: *Corynebacterium* (93%), BC24, 36: *Gardnerella* (59%, 92%), BC31, 32: *Staphylococcus* (57%, 97%), BC40, 50: *Ureaplasma* (95%, 93%) és BC46: *Lactobacillus* (94%). Azokat a mintákat, amelyekben feltételezhetően fennálló fertőzés volt, kizártuk a további összehasonlító mikrobiom elemzésekből és a defenzin expressziós vizsgálatokból.

A vizelet- és szövetminták mikrobiomjának összehasonlító vizsgálatakor, az alfa-diverzitás értékek között nem találtunk szignifikáns különbséget az összes vizelet és az összes szövetminta összehasonlításakor. Ugyanígy, a női betegek összes mintáját összehasonlítva az összes férfi mintával nem mutatott szignifikáns különbséget az alfa-diverzitásban a nemzetség szintjén. A férfi és női vizeletminták alfa diverzitása szintén nem mutatott szignifikáns különbséget, de a női és férfi szövettani minták mikrobiomja szignifikánsan különbözött a Shannon alfa diverzitás alapján.

Négy beteg szövetmintáját feldaraboltuk, és két egymástól távol eső darabot külön emésztettünk enzimatikusan. A DNS izolálását, a PCR-t, a könyvtár-készítést, a szekvenálást és az elemzési eljárásokat párhuzamosan végeztük. A nemzetségek abundanciájában nem volt eltérés az alany két különböző szövetmintájának vizsgálatakor, a mikrobiom analízis eredményei egyrészt reprodukálhatók voltak, másrészt szigorúan jellemzőek voltak egy adott személy szövetmintájára. Ugyanazon beteg vizeletmintájában a nemzetségek abundanciája eltért a szövetben mutatott eredményektől.

Míg a Jaccard β diverzitási főkoordináta-analízis (PCoA) során az azonos betegektől származó duplikátum szövetminták közel azonos β diverzitási eredményeket mutattak; ezek a vizeletminta eredményektől távol helyezkedtek el.

A vizeletmintákban a legnagyobb mennyiségben kimutatott törzs a *Firmicutes* volt, 33%-os abundanciával, ezt követik a *Proteobacteria* (29%), az *Actinobacteria* (23%), a *Cyanobacteria* (7%) és a *Bacteroidetes* (4%). Ezzel szemben a szövetminták sorrendje a következő volt: *Firmicutes* (34%), *Actinobacteria* (23%), *Proteobacteria* (22%), *Bacteroidetes* (15%) és *Cyanobacteria* (8%). A vizeletmintákban leggyakrabban előforduló nemzetségek a *Corynebacterium* (12%), *Escherichia-Shigella* (8,7%), *Staphylococcus* (7,8%), *Streptococcus* (6,1%) és *Gardnerella* (5,2%) voltak. A szövetmintákban a leggyakrabban előforduló nemzetségek a *Lactobacillus* (9,5%), *Bacteroides* (8,8%), *Staphylococcus* (4,2%) és *Akkermansia* (4,0%) voltak. Az *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Clostridium sensu stricto*, *Enterobacter* és *Klebsiella* nemzetségek figyelemremélően magasabb medián abundanciát mutattak a szövetekben, mint a vizeletmintákban. Ezen öt nemzetség együttes előfordulása jellemző, de nem általános minden mintára.

A BC és BPH szövetminták mikrobiomjának vizsgálatok a különbség mind az alfa-diverzitás értékek, mind a béta diverzitás értékek összehasonlításakor szignifikáns volt. Nem adódott szignifikáns különbség a *Firmicutes* törzsek abundanciája között (45% vs. 46%) a két kohorszban, de a *Proteobacteria* (23% vs. 16%; $p = 0,006$) és az *Actinobacteria* (13% vs. 4%; $p < 0,001$) szignifikánsan magasabb abundanciával szerepeltek a BC csoportban, mint a BPH

csoportban. Az egyetlen törzs, amely nagyobb abundanciával rendelkezett a BPH csoportban, mint a BC csoportban, a *Bacteroidetes* volt (30% vs. 11%, $p < 0,001$). Bár a *Cyanobacteria* törzs mindkét csoportban csak alacsony medián abundanciával jelent meg (2% vs. 0,2%), az abundancia érték szignifikánsan magasabb volt a BC csoportban ($p = 0,011$). A nemzetség szintjén a legszembetűnőbb különbség a BC és BPH csoportok között a *Bacteroides* (3,22% vs. 21,54%; $p < 0,001$), a *Faecalibacterium* (1,92% vs. 7,79%; $p < 0,001$) a *Staphylococcus* (7,89% vs. 0,59%; $p < 0,001$) és a *Corynebacterium* (3,83% vs. 0,63%; $p = 0,001$) mennyiségében volt. Ahogyan a *Cyanobacteria* törzs abundanciájában is szignifikáns különbség volt, úgy a törzsbe tartozó *Oxyphotobacteria* abundanciája is szignifikánsan magasabb volt a BC csoportban (2,11% vs. 0,07%; $p = 0,024$).

A betegek klinikai adatai alapján a Jaccard β diverzitás PCoA analízis nem igazolt szignifikáns különbséget a betegcsoportok mikrobiom összetétele között a diagnosztizált hypertonia vagy diabetes mellitus, a dohányzási szokások, illetve a tumor fokozata és stádium szerinti besorolása szerint. Az egyetlen szignifikáns különbség a férfi és női betegek kohorszai között volt megfigyelhető.

A medián hBD1 szint 12,59 ng/ml (IQR: 12,04) volt a BPH csoportban, 12,33 ng/ml (IQR: 4,09) a HV csoportban és 20. 28 ng/ml (IQR: 21,44) a BC csoportban. Nem volt lényeges különbség a vizelet defenzin szintje között a BPH és az egészséges kontroll csoportok között, a p érték 0,65. A hBD2 medián mennyisége 30,45 pg/ml (IQR: 21,93) volt BPH-ban, 31,59 pg/ml (IQR: 28,88) HV-ben és 151,69 pg/ml (IQR: 560,89) a BC csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a vizelet hBD2 mennyisége között a BPH és a HV

csoportban. A hBD3 szintje a BPH-csoportban 151,96 pg/ml (IQR: 202,36), 186,44 pg/ml (IQR: 198,95) a HV-csoportban és 653,73 pg/ml (IQR: 1321) volt a BC-csoportban. A BPH és HV csoportban a vizelet hBD3 mennyisége sem mutatott szignifikáns különbséget. Röviden összefoglalva: a BC betegek vizeletében a hBD1-2-3 szint szignifikánsan magasabb volt, mint a BPH vagy HV betegeké, de az utóbbi két csoport eredményei nem mutattak szignifikáns különbséget egymáshoz képest.

Abból a tényből kiindulva, hogy a BPH-s betegek vizeletében mért hBD-szintje megegyezett a HV-betegekével, a BPH-hólyagszövetek hBD-expresszióit egészséges kontroll expresszióknak tekintettük. A hBD1 mRNS expressziója a kimetszett rákos szövetek 58%-ában megemelkedett. A tumorminták 2%-ában az expresszió az egészséges szövet által termelt mRNS-szint nyolcszorosára nőtt. A hBD1 mRNS expressziójának emelkedett szintje nem járt együtt a vizelet hBD1 szintjének emelkedésével, és még a tumorszövetben tapasztalt magas mRNS expresszió mellett is előfordult alacsony vizelet hBD1 szint. Véleményünk szerint, bár a tumorszövet nagy mennyiségű hBD1-et termelt, a környező nyálkahártya genetikailag meghatározott módon alacsony szintű hBD1-et termelt, így összességében a hBD1 szintjének csak mérsékelt emelkedése volt megfigyelhető a vizeletben.

A megnövekedett hBD2 mRNS expressziót a rákos szövetek 74%-ában igazoltuk, a hBD2 mennyisége pedig a BC betegek 78%-ánál nőtt a vizeletben. A hBD2 mRNS expressziója az egészséges érték maximum nyolcszorosára nőtt, de a vizeletben mérhető hBD2 mennyisége akár 1000-szerese is lehet az átlagos egészséges szintnek.

A tumorszövet megnövekedett hBD3 expressziója (az egészségeshez képest akár 40-szeres) és a vizeletben mérhető hBD3 szint között még jelentősebb volt az eltérés (több mint 2500-szorosa az egészséges szintnek). A rákszövet mRNS expressziója a minták 50%-ában emelkedett, míg a hBD3 mennyisége minden vizeletmintában megsokszorozódott. Véleményünk szerint nemcsak a tumorszövet termelte a hBD2-t és a hBD3-at, hanem a többi egészséges húgyhólyag nyálkahártya sejt hBD2-3-termelése is fokozta a vizeletben mérhető hBD2 és hBD3 magas szintjét.

Az egészséges sejtekben a hBD1 termelés mértéke genetikailag meghatározott, a környezetben megjelenő mikrobák ezt nem befolyásolják. Ugyanakkor egyéni érzékenységtől függ, hogy a mikrobák milyen hBD1-szinten képesek túlélni. Csak az alacsonyabb hBD1 vizelet szintű betegek mikrobiomja tartalmazott *Oxyphotobacteria* nemzetséget, amelyről bebizonyosodott, hogy anyagcseretermékeivel rákkeltő hatású. Nem találtunk más nemzetséget, amelynek abundanciája kizárólag a hBD1, hBD2 vagy hBD3 mennyiségétől függött volna. A hBD2 és hBD3 termelődését a környezeti mikrobiom is befolyásolja, de számos más tényezővel együtt a hBD2 és a hBD3 szintje is szelektál a kolonizáló mikrobák között. Vizsgálatunk alapján az egészséges szövetekre jellemzőbb baktériumnemzetségek, mint a *Bacteroides*, a *Faecalibacterium* és a *Parabacteroides*, a hBD2 és hBD3 szint növekedésével csökkenő abundanciával volt jelen a tumorszövetben. Nem találtunk összefüggést a *Blautia*, *Lachnospira* vagy *Oxyphotobacteria* mennyisége és a hBD2-hBD3 szintek változása között. A magas hBD2 és hBD3 szintekkel összefüggésben a tumorszövetek domináns

nemzetségei – a *Staphylococcus* és a *Corynebacterium* – nagy mennyiségben voltak jelen a BC betegek mikrobiomjában.

5. Következtetések

A BC terápiás kudarcainak kutatása során mind a mikrobiom összetétele, mind a hBD-szintek különbsége már bizonyítottan fontos ok-okozati tényező. Jelen kutatásunkkal egyrészt helyes kutatási módszert kerestünk a BC-hez társuló mikrobiom vizsgálatára, másrészt a hBD és a mikrobiom változások kapcsolatának vizsgálatával olyan ismereteket próbálunk szerezni, amelyek hozzájárulhatnak a jövőben sikeresebb egyéni terápiák tervezéséhez. Vizsgálataink új megfigyelései a célkitűzésekre válaszul a következők:

1. Kutatócsoportunk által kidolgozott módszer alkalmas a mikrobiom vizelet- és szövetmintákból történő vizsgálatára is.

2. A mikrobiom összetétele a tumorszövet minta távoli pontjain nem különbözik, az adott betegre jellemző.

3. Megállapítottuk, hogy a vizelet mikrobiom nem tükrözi a szövetekben kimutatható mikrobiom összetételét, és az azt alkotó taxonok nemcsak arányaikban, hanem minőségükben is különböznek a két mintatípus között. Megállapítottuk tehát, hogy a non-invazív vizeletmintavétel bár kedvezőbb a betegnek, mégsem alkalmas a BC és a mikrobiom összetétel közötti kapcsolat vizsgálatára.

4. Első vizsgálatunk alapján a vizeletmintákban a leggyakrabban előforduló nemzetségek a *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* és *Staphylococcus* voltak, a

szövetmintákban pedig az *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Clostridium sensu stricto*, *Enterobacter* és *Klebsiella* nemzetségek voltak jelen nagyobb mennyiségben.

5. Második vizsgálatunk, amely a BPH (egészséges) és BC betegek szövettani mintáit hasonlította össze, megállapította, hogy a szövethez kapcsolódó baktériumok közül a *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia* és *Faecalibacterium* nemzetségeket találtuk gyakrabban az egészséges szövetben, míg a *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium* és *Lachnospira* nemzetség volt nagyobb mennyiségben a daganatszövetben.

6. A BC betegek vizeletében a hBD1 szint nem emelkedett a tumorszövet megnövekedett expressziós tevékenységével; ezért arra a következtetésre jutottunk, hogy ezeknél a betegeknél a hBD1 termelése a nem daganatos nyálkahártyában genetikailag alacsonyabb, mint egy átlagos egészséges emberben.

7. A hBD2 és hBD3 expressziója a tumorszövetben is megemelkedett az egészséges szinthez képest, de a hBD2 és hBD3 szintje a BC betegek vizeletében a vártnál sokkal nagyobb mértékben emelkedett. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a nem daganatos nyálkahártya indukálható defenzin termelése is hozzájárult ehhez a növekedéshez.

8. A daganatszövetben kimutatható mikrobiom összetétel és a vizeletben mérhető defenzin szint összefügg egymással. A rákkeltő *Oxiphotobacteria* csak alacsony defenzin-1 szinten volt jelen. A hBD2 és hBD3 szintek növekedésével párhuzamosan nőtt azon baktérium nemzetségek száma is, amelyek gyakrabban fordulnak elő daganatokban, mint egészséges szövetekben.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. **Mansour B**, Monyok A, Makra N, Gajdacs M, Vadnay I, Ligeti B, et al. Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci Rep.* 2020;10(1):11042.

2. **Mansour B**, Monyok A, Gajdacs M, Stercz B, Makra N, Penzes K, et al. Bladder Tissue Microbiome Composition in Patients of Bladder Cancer or Benign Prostatic Hyperplasia and Related Human Beta Defensin Levels. *Biomedicines.* 2022;10(7).

Egyéb közlemények

3. Monyók Á, Sereg R, Vass I, Vadnay I, Kis Z, Lovasné Avató J, **Mansour B**. Nem izominvazív hólyagtumoros betegek analízise klinikopatológiai szempontól Heves megyében. *Magyar Urológia.* 2022;34(2):58-62.

4. Erdélyi B, **Mansour B**, Kovács I, Kovács P, Monyók Á, Vadnay I, Lovasné Avató J, Tóth E. Nem izominvazív hólyagdaganatok fizikai tulajdonságainak és a WHO 1973 és 2004/2016 grading rendszereinek szerepe a daganatok kiújulásának előrejelzésében. *Magyar Urológia.* 2022;34(2):63-70.