

Mikrobiom jako biomarker pro časný záchyt nádorových onemocnění – potenciál a limitace

Microbiome in early cancer detection – biomarker potential and limitations

Budinská E.

RECETOX, PŘF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Analýza mikrobiomu ve výzkumu (nejen) rakoviny zažívá podobný boom jako před 25 lety zavedení mikročipů pro analýzu genové exprese nádorů. Asociační studie mikrobiomového složení stolice, stěrů z nádorové tkáně nebo nádorových biopsií onkologických pacientů již byly provedeny u většiny typů nádorových onemocnění a jejich počet nadále narůstá. Screeningové postupy využívající neinvazivní nebo minimálně invazivní vzorkování, zejména analýzu stolice, slin, moči, bukalních a rektálních stěrů, jsou z klinického hlediska – mimo jiné díky jednodušší logistice a možnosti opakovaného odběru – nejperspektivnější. Tyto typy vzorků jsou v mikrobiomových studiích běžně využívány, což činí mikrobiom pro screening i diagnostiku mimořádně atraktivní. **Cíl:** Tento přehledový článek si klade za cíl shrnout současné poznatky o potenciálu mikrobiomu v oblasti časného záchytu nádorových onemocnění se zaměřením na jeho klinickou využitelnost a limity v kontextu populační prevence.

Klíčová slova

biomarker – mikrobiota – screening – metagenom

Summary

Background: Microbiome analysis in cancer research has experienced a surge in interest comparable to the introduction of microarrays for tumor gene expression profiling 25 years ago. Associative studies investigating the composition of the microbiome in stool, tumor tissue swabs and tumor biopsies of oncology patients have been conducted across most cancer types, and their number continues to grow. Screening approaches based on non-invasive or minimally invasive sampling, including the analysis of stool, saliva, urine, and buccal and rectal swabs, are from a clinical perspective among the most promising, owing in part to simpler logistics and the possibility of repeated sampling. These types of specimens are commonly used in microbiome studies, making the microbiome an attractive target for both screening and diagnostic applications. **Aim:** This review aims to summarize current knowledge regarding the potential of the microbiome in the early detection of cancer, emphasizing its clinical applicability and limitations in the context of population-based prevention.

Key words

biomarker – microbiota – cancer screening – metagenome

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. Mgr. Eva Budinská, Ph.D.

RECETOX

Přírodovědecká fakulta

Masarykova univerzita

Kamenice 753/5

625 00 Brno

e-mail:

eva.budinska@recetox.muni.cz

Přijato/Accepted: 3. 3. 2026

doi: 10.48095/ccko2026563

Úvod

Screening nádorových onemocnění představuje jednu z klíčových strategií sekundární prevence, jejímž cílem je zachytit onemocnění v časných, klinicky léčitelných stádiích. U řady nádorových diagnóz jsou však současné screeningové přístupy omezeny invazivitou, nízkou účastí populace nebo nedostatečnou citlivostí pro časná stadia onemocnění. To vede k intenzivnímu hledání doplňkových neinvazivních biomarkerů využitelných v populačním měřítku. Rozvoj sekvenčních technologií umožnil detailní charakterizaci mikrobiálních komunit vč. dříve obtížně kultivovatelných mikroorganismů a poskytl nové nástroje pro studium jejich vztahu k lidskému zdraví a nemoci. Zvýšený zájem o mikrobiom v onkologii tak odráží širší posun v chápání nádorových onemocnění jako výsledku komplexních interakcí mezi hostitelem, jeho imunitním systémem a mikrobiálními komunitami [1]. Tento koncept byl v roce 2022 formalizován zařazením mikrobiomu mezi tzv. hallmarks of cancer jako polymorfní, vysoce heterogenní složky nádorového mikroprostředí [2]. Řada studií ukázala, že složení mikrobiálních komunit se u pacientů s nádorovým onemocněním systematicky liší od zdravé populace a že tyto rozdíly lze detekovat v neinvazivně nebo minimálně invazivně odebraných vzorcích, jakými jsou stolice, sliny či různé typy stěrů [3]. Mikrobiom tak představuje biologickou informaci úzce spjatou s konkrétními orgánovými systémy a zároveň dostupnou pro opakované testování, což z něj činí atraktivního kandidáta pro vývoj nových screeningových biomarkerů.

Mikrobiom jako biomarker – biologické a metodické předpoklady

Na rozdíl od genomických nebo proteomických markerů, které jsou výhradně hostitelského původu, představuje mikrobiom komplexní biologický systém tvořený samostatnými mikroorganismy, jejichž složení a funkce vznikají v průběhu dlouhodobé interakce s hostitelem a jeho prostředím [4]. Z klinického hlediska proto mikrobiom nepředstavuje klasický statický biomarker, ale spíše integrační biologický otisk aktuálního fyziologického stavu organismu.

Současné mikrobiomové studie využívají tři základní typy informací – přítomnost a abundanci konkrétních mikrobiálních taxonů, celkovou diverzitu mikrobiální komunity a odhad jejího funkčního potenciálu. Zatímco diverzita i predikovaný funkční potenciál se u některých diagnóz ukazují jako málo diskriminativní pro screeningové aplikace, nejlepších výsledků je dosahováno při identifikaci přítomnosti specifických taxonů. Tento přístup je však zatížen zásadním interpretačním omezením, neboť samotná detekce taxonu neposkytuje informaci o jeho biologické aktivitě, metabolické funkci ani o jeho interakcích s hostitelem.

Biologická relevance mikrobiomu je přirozeně vyšší u orgánových systémů s vysokou mikrobiální zátěží, zejména u trávicího traktu, ale také u pohlavních orgánů, močového ústrojí a dýchacích cest. I zde je však třeba zdůraznit, že neinvazivní vzorky, jako je stolice, obvykle odrážejí spíše nepřímé systémové biologické změny spojené s přítomností onemocnění než lokální změny nádorové tkáně. Z pohledu klinického screeningu však není klíčovou otázkou kauzální vztah mikrobiomu k nádorovému onemocnění, ale stabilita a reprodukovatelnost signálu v jeho časně fázi. Z tohoto důvodu se výzkum mikrobiomových biomarkerů neomezuje pouze na nádory vznikající v mikrobiálně bohatých prostředích, ale zahrnuje i diagnózy orgánů, které nejsou fyziologicky přímo osídleny rozsáhlými mikrobiálními komunitami, jako např. pankreatu, prsní žlázy či centrálního nervového systému. Ani v těchto případech však skutečnost, že mikrobiom poskytuje převážně nepřímou informaci, sama o sobě screeningové využití neomezuje.

Limity mikrobiomového screeningu

Navzdory rychlému nárůstu publikovaných mikrobiomových studií zůstává převod asociací mezi mikrobiomem a nádorovým onemocněním do klinicky využitelných screeningových biomarkerů výrazně obtížný. Většina prací sice popisuje statisticky významné rozdíly v abundanci jednotlivých mikrobiálních taxonů mezi pacienty a zdravými

kontrolami, tyto rozdíly však často postrádají dostatečnou robustnost a reprodukovatelnost pro praktické použití [5].

Zásadním omezením je vysoká interindividuální variabilita mikrobiomu, jehož složení je dlouhodobě ovlivňováno dietou, věkem, pohlavím, geografickým prostředím, životním stylem i komorbiditami [6]. Metagenomické studie navíc ukazují, že i běžné střevní druhy, jakými jsou *Faecalibacterium prausnitzii* nebo *Bacteroides vulgatus*, vykazují výrazné geografické rozdíly na úrovni jednotlivých kmenů [7]. Současný vědecký konsenzus proto opouští koncept jednoho univerzálního „zdravého mikrobiomu“, a to i v rámci relativně homogenních populací [8,9].

Dalším limitem je skutečnost, že biologicky relevantní posuny mikrobiomu směrem k onemocnění mohou být u jednotlivce subtilní ve srovnání s přirozenou variabilitou mezi jedinci. Jednorázové odběry, typické pro populační screening, proto nemusí tyto změny zachytit. Longitudinální sledování změn vůči individuálnímu výchozímu stavu by mohlo poskytovat citlivější indikátor patologických procesů, avšak jeho zavedení by vyžadovalo systematické odběry již v období nízkého rizika onemocnění, což představuje významnou logistickou i ekonomickou výzvu.

Často opomíjeným omezením jsou také limity samotné detekce a interpretace mikrobiálních dat. Významná část mikrobiální diverzity zůstává dosud necharakterizována a taxonomická anotace je nutně limitována aktuálním stavem referenčních databází. Výsledky analýzy mikrobiomu jsou navíc citlivé na použitý typ vzorku, způsob jeho uchování, volbu extrakčních kitů [10], sekvenční přístup [11] i následné bioinformatické postupy [12], což dále komplikuje interpretaci nálezů a jejich reprodukovatelnost. Identifikace robustních, klinicky využitelných mikrobiálních biomarkerů proto vyžaduje velké soubory vzorků a zejména metaanalytické přístupy, které umožňují integraci dat napříč nezávislými studiemi. Namísto snahy identifikovat univerzální „one size fits all“ mikrobiální biomarkery se z tohoto pohledu jako perspektivnější jeví vývoj biomarkerů specifických pro geograficky, populačně či klinicky vymezené skupiny.

Kolorektální karcinom jako modelová diagnóza

Kolorektální karcinom v současnosti představuje nejlépe prostudovanou diagnózu z hlediska využití mikrobiomu pro screeningové účely. Na rozdíl od většiny ostatních nádorových onemocnění zde existují rozsáhlé kohorty a metaanalytické studie umožňující systematické hodnocení robustnosti mikrobiálních markerů. Jednou z nejkompexnějších prací v této oblasti je recentní studie publikovaná v *Nature Medicine* [13], která zahrnovala metaanalýzu metagenomických dat 3 741 vzorků stolice z 18 nezávislých kohort. Modely strojového učení, založené na střevním mikrobiomu, dosáhly vysoké diskriminační schopnosti při odlišení pacientů s karcinomem od zdravých kontrol (AUC ~ 0,85), srovnatelné s výkonností testů na okultní krvácení ve stolici (fekální imunochemický test – FIT). Modely zároveň umožnily částečně rozlišit klinické stadium a anatomickou lokalizaci nádoru. Podobně jako FIT testy však vykazovaly omezenou schopnost detekce adenomů, zejména nekrvácivých prekancerózních lézí. Klinicky konzistentním a reprodukovatelným nálezem této studie bylo potvrzení dřívějších pozorování [14,15], že u pacientů s kolorektálním karcinomem se ve výrazně vyšší míře a abundanci vyskytují typicky orální bakterie s patogenním potenciálem (např. *Fusobacterium nucleatum* nebo *Parvimonas micra*). Výsledky tak podporují hypotézu ektopické kolonizace střeva potenciálními orálními patogeny jako biologicky relevantního fenoménu spojeného s nádorovým onemocněním a zároveň poukazují na možnou roli orálního zdraví v kontextu prevence kolorektálního karcinomu. Příklad kolorektálního karcinomu tak ilustruje jak potenciál, tak současné limity mikrobiomu jako screeningového markeru – mikrobiom poskytuje robustní populační signál, který může přispět ke stratifikaci rizika, avšak zatím nemůže nahradit koloskopii jako referenční diagnostickou metodu.

Diskuze

Ačkoliv výzkum mikrobiomu v onkologii v posledních letech výrazně akceleroval, je nutné zdůraznit jeho silně interdisci-

plinární charakter. Vyžaduje úzkou spolupráci kliniků, patologie, molekulární biologie, mikrobiologie, bioinformatiky a statistiky, přičemž selhání v kterémkoliv z těchto oblastí může zásadně ovlivnit interpretaci výsledků. Kritické hodnocení publikovaných studií je proto nezbytné, zejména s ohledem na metodiku odběru vzorků, analytické postupy a biologickou interpretaci zjištěných asociací. Rizika nedostatečně kontrolovaných analýz ilustruje studie Poore et al., která prezentovala údajně vysoce přesné mikrobiomové prediktory pro desítky nádorových diagnóz, odvozené ze sekvenčních dat krve a nádorových tkání [16]. Následné nezávislé analýzy však odhalily systematické chyby v taxonomickém přiřazování sekvenčních čtení, vč. biologicky nepravděpodobných nálezů, což vedlo ke stažení práce [17]. Tento případ názorně ukazuje, že ani vysoká predikční přesnost sama o sobě nemůže nahradit biologickou plauzibilitu a metodickou robustnost. Z pohledu budoucí klinické aplikace je diskutována zejména možnost využití biologických vzorků odebraných v rámci již existujících screeningových programů, např. FIT, pro dodatečnou analýzu mikrobiálního složení [18]. Takový přístup by teoreticky mohl snížit logistické nároky spojené se zaváděním nových odběrových postupů a umožnit postupnou integraci mikrobiomové informace jako doplňkové vrstvy k etablovaným screeningovým strategiím. Je však nutné zdůraznit, že tento koncept zatím zůstává na úrovni výzkumu a nebyl klinicky validován.

Pokud by se mikrobiomové přístupy měly v budoucnu uplatnit v populačním screeningu, je pravděpodobné, že by vycházely spíše z cílených analytických metod, jakými jsou multiplexní qPCR panely nebo jiné formy cílené detekce vybraných mikrobiálních taxonů, než z komplexních metagenomických analýz. Jejich přínos by však musel být hodnocen v kontextu celkové efektivity screeningového programu, tedy nikoliv pouze podle ceny samotného testu, ale podle schopnosti zvýšit záchyt klinicky relevantních nádorů a optimalizovat indikaci invazivních vyšetření. Tyto otázky zůstávají otevřené a budou vyžadovat

prospektivní klinické i zdravotně-ekonomické studie.

Závěr

Mikrobiom představuje slibný, avšak metodologicky i interpretačně náročný zdroj informací pro onkologickou prevenci. V současnosti je jeho screeningový potenciál nejlépe podložen u kolorektálního karcinomu, kde rozsáhlé kohorty a metaanalytické přístupy prokazují existenci robustního populačního signálu. Tento signál však zatím nedosahuje dostatečné citlivosti pro spolehlivý záchyt časných prekancerózních lézí a zatím nemůže nahradit zavedené diagnostické metody.

U většiny ostatních nádorových diagnóz zůstává využití mikrobiomu převážně ve fázi výzkumu, přičemž hlavní limity spočívají ve vysoké interindividuální variabilitě, omezené reprodukovatelnosti výsledků a nedostatečné standardizaci metodických postupů. Budoucí klinická aplikace mikrobiomových přístupů bude proto v první fázi pravděpodobně směřovat k cíleným analytickým metodám a k jejich integraci s existujícími screeningovými programy.

Klíčovou výzvou do budoucna proto není další rozšiřování asociačních studií, ale systematická validace mikrobiomových markerů napříč dobře definovanými populacemi a realistické vymezení oblastí, v nichž může mikrobiom přispět ke zvýšení efektivity populačního screeningu.

Dedikace

Autoři děkují výzkumné infrastruktuře RECETOX RI (č. LM2023069) financované Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a Operačnímu programu Výzkum, vývoj a vzdělávání – projektu CETOCOEN EXCELLENCE (č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_043/0009632) za poskytnuté zázemí. Tato práce byla podpořena z programu Evropské unie Horizon 2020 (grant č. 857560, CETOCOEN Excellence) a z programu Horizon Europe (grant č. 101096888, DISCERN). Názory uvedené v tomto dokumentu jsou výhradně názory autorů a nemusí odpovídat stanoviskům Evropské unie ani agentury HADEA. Evropská unie ani poskytovatel grantu nenesou odpovědnost za použití zde uvedených informací. Tato práce byla podpořena také z projektu SALVAGE (CZ.02.01.01/00/22_008/0004644) financovaného MŠMT – spolufinancováno Evropskou unií.

Literatura

1. Dohlman AB, Pan X, Zitvogel L et al. The multi-kingdom cancer microbiome. *Nat Microbiol* 2025; 10(10): 2369–2383. doi: 10.1038/s41564-025-02103-7.

2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12(1): 31–46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
3. Helmink BA, Khan MA, Hermann A et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019; 25(3): 377–388. doi: 10.1038/s41591-019-0377-7.
4. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol* 2014; 35(11): 538–548. doi: 10.1016/j.it.2014.08.002.
5. McGuinness AJ, Stinson LF, Snelson M et al. From hype to hope: considerations in conducting robust microbiome science. *Brain Behav Immun* 2024; 115: 120–130. doi: 10.1016/j.bbi.2023.09.022.
6. Asnicar F, Manghi P, Fackelmann G et al. Gut microorganisms associated with health, nutrition and dietary interventions. *Nature* 2026; 650(8101): 450–458. doi: 10.1038/s41586-025-09854-7.
7. Andreu-Sánchez S, Blanco-Míguez A, Wang D et al. Global genetic diversity of human gut microbiome species is related to geographic location and host health. *Cell* 2025; 188(15): 3942.e9–3959.e9. doi: 10.1016/j.cell.2025.04.014.
8. Joos R, Boucher K, Lavelle A et al. Examining the healthy human microbiome concept. *Nat Rev Microbiol* 2025; 23(3): 192–205. doi: 10.1038/s41579-024-01107-0.
9. Najmanová L, Vídeňská P, Cahová M. Healthy microbiome – a mere idea or a sound concept? *Physiol Res* 2022; 71(6): 719–738. doi: 10.33549/physiol-res.934967.
10. Videnska P, Smerkova K, Zwinsova B et al. Stool sampling and DNA isolation kits affect DNA quality and bacterial composition following 16S rRNA gene sequencing using MiSeq illumina platform. *Sci Rep* 2019; 9(1): 13837. doi: 10.1038/s41598-019-49520-3.
11. Roume H, Mondot S, Saliou A et al. Multicenter evaluation of gut microbiome profiling by next-generation sequencing reveals major biases in partial-length metabarcoding approach. *Sci Rep* 2023; 13(1): 22593. doi: 10.1038/s41598-023-46062-7.
12. Gulyás G, Kakuk B, Dörmö Á et al. Cross-comparison of gut metagenomic profiling strategies. *Commun Biol* 2024; 7(1): 1445. doi: 10.1038/s42003-024-07158-6.
13. Piccinno G, Thompson KN, Manghi P et al. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. *Nat Med* 2025; 31(7): 2416–2429. doi: 10.1038/s41591-025-03693-9.
14. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25(6): 968–976. doi: 10.1038/s41591-019-0458-7.
15. Zwinsová B, Petrov VA, Hrivňáková M et al. Colorectal tumour mucosa microbiome is enriched in oral pathogens and defines three subtypes that correlate with markers of tumour progression. *Cancers (Basel)* 2021; 13(19): 4799. doi: 10.3390/cancers13194799.
16. Poore GD, Kopylova E, Zhu Q et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature* 2020; 579(7800): 560–574. doi: 10.1038/s41586-020-2095-1. Retraction in: *Nature* 2024; 631(8021): 694. doi: 10.1038/s41586-024-07656-x.
17. Gihawi A, Ge Y, Lu J et al. Major data analysis errors invalidate cancer microbiome findings. *mBio* 2023; 14(5): e0160723. doi: 10.1128/mbio.01607-23.
18. Jørgensen AB, Almer L, Brandstrup B et al. Fecal microbiomes from screening sampling tubes are stable despite varying sampling and storage conditions. *Sci Rep* 2025; 15(1): 26951. doi: 10.1038/s41598-025-12506-5.