

Literatura:

Colasante, M. A., 2018: *Iridaceae presenti in Italia (Iridaceae Present in Italy)*. Roma: Sapienza, 415 str.

Dakskobler, I., 2020: *Rastlinske posebnosti Banjšic v zahodni Sloveniji. Proteus (Ljubljana)*, 82 (2): 408–424.

Dakskobler, I., Seliškar, A., Vreš, B., 2021: *Phytosociological analysis of Gladiolus palustris sites in northwestern, western and southwestern Slovenia. Folia biologica et geologica (Ljubljana)*, 62 (1): 59–159.

Jogan, N., Bačič, T., Frajman, B., Leskovar, I., Naglič, D., Podobnik, A., Rozman, B., Strgulc – Krajšek, S., Trčak, B., 2001: *Gradivo za Atlas flore Slovenije. Miklavž na Dravskem polju: Center za kartografijo favne in flore*, 443 str.

Peljhan, J., 2005: *Prispevek k poznavanju flore jugovzhodnega dela Trnovskega gozda in zahodnega dela*

Hrušice. Hladnikia (Ljubljana), 18: 11–22.

Seliškar, A., 2004: *Gladiolus palustris Gaudin – močvirski meček. V: Čušin, B., in sod.: Natura 2000 v Sloveniji, Rastline. Ljubljana: Založba ZRC, ZRC SAZU*, str. 97–101.

Seliškar, T., Vreš, B., Seliškar, A., 2003: *FloVegSi 2.0. Računalniški program za urejanje in analizo bioloških podatkov. Ljubljana: Biološki inštitut ZRC SAZU*.

Velikonja, E., 2012: *Rastejo pri nas. Rastline Trnovskega gozda. Predmeja: Samozaložba*, 252 str.

Wraber, T., 1975: *Gladiolus imbricatus L. v Sloveniji. Biološki vestnik (Ljubljana)*, 23: 119–126.

Wraber, T. 2007: *Iridaceae – perunikovke. V: Martincič, A. (ur.): Mala flora Slovenije. Ključ za določanje praprotnic in semenk. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije*, 751–756.

Celična biologija in medicina • Vpliv mikrobiote sečnega mehurja na nastanek sečnega mehurja

Vpliv mikrobiote sečnega mehurja na nastanek in zdravljenje raka sečnega mehurja

Taja Železnik Ramuta, Mateja Erdani Kreft

Kaj je mikrobiota in ali je urin sterilen?

Mikrobioto sestavljajo bakterije, glive, arheje, protozoji in virusi, ki naseljujejo določeno okolje. Mikrobiota, ki naseljuje različne dele telesa, pomembno vpliva na fiziološke funkcije človeka, še posebej na presnovo, nevrološke in spoznavne funkcije, hematopoezo ter imunski sistem (Dzutsev, Goldszmid, Viaud, Zitvogel, Trinchieri, 2015). Po drugi strani na sestavo mikrobiote pomembno vplivajo genom posameznika, kolonizacija z mikroorganizmi ob rojstvu in način poroda (carski rez, naravni potek poroda), življenjski slog posameznika, prebojele bolezni ter izpostavljenost antibiotikom (Roy, Trinchieri, 2017). Struktura mikrobiote se precej spreminja v prvih letih življenja, medtem ko se v odraslem obdobju le ob večjih spremembah življenjskega sloga, diete ali bolezni in načina zdravljenja bolezni (Roy, Trinchieri, 2017). Do nedavnega

je sečni mehur veljal za enega izmed redkih sterilnih okolij v telesu. S pojavom novih, predvsem molekularnih metod, pa se je pokazalo, da imajo tudi sečila (urinarni trakt) lastno mikrobioto.

Mikrobiota sečnega mehurja se med posamezniki razlikuje

Mikrobioto sečnega mehurja najpogosteje sestavljajo bakterije iz debel Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes in Proteobacteria. V sečnem mehurju pri moških so najpogosteje navzoče bakterije iz rodov *Streptococcus*, *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Campylobacter*, *Veillonella*, *Anaerococcus* in *Finegoldia* (Bučević Popović, Šitum, Chow, Chan, Roje, Terzić, 2018), pri ženskah pa iz rodov *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium* in *Enterobacteriaceae* (Thomas-White, Forster, Kumar, Van Kuiken, Putonti, Stares in sod., 2018;

Aragón, Herrera-Imbroda, Queipo-Ortuño, Castillo, Del Moral, Gómez-Millán in sod., 2018; Lewis, Brown, Williams, White, Jacobson, Marchesi in sod., 2013). Zaradi anatomskih razlik med spoloma, predvsem krajše sečnice pri ženskah, ni presenetljivo, da je sestava mikrobiote pri moških in ženskah različna.

Rak sečnega mehurja je na svetu deseto, v Sloveniji pa dvanajsto najpogostejše rakavo obolenje z naraščajočo pogostnostjo

Rak je bolezen, ki nastane zaradi nepopravljive spremembe v celičnem jedru, specifičnih mutacij genov, bodisi v telesnih ali v spolnih celicah. Spremenjene gene (mutacijo) lahko podedujemo ali pa nastanejo za časa življenja. Zaradi nepopravljive spremembe se celice nenadzorovano delijo, vraščajo v sosednja tkiva, potujejo po mezigovnicah v bezgavke, kasneje jih kri lahko zanese v oddaljene organe, kjer nastanejo zasevki. Od začetne spremembe celice do takrat, ko je bolezen mogoče zaznati, bodisi kot tvorbo ali spremembo v delovanju organov, mine več let, lahko tudi desetletij (Hanahan, Weinberg, 2000).

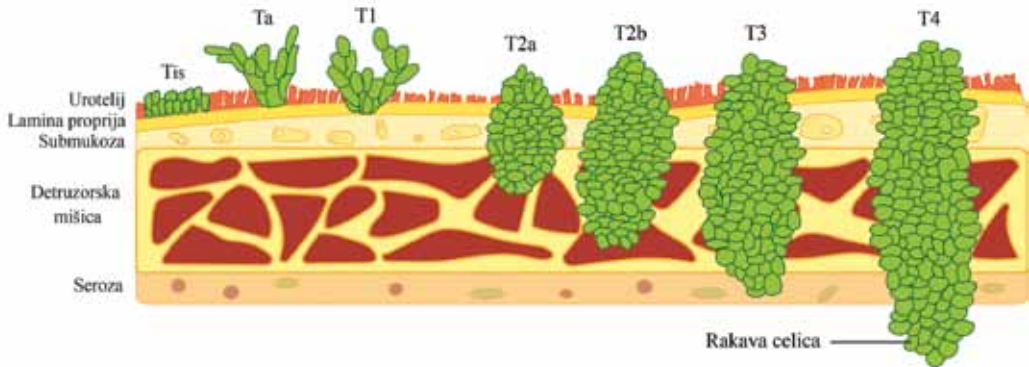
Rak sečnega mehurja je peto najpogostejše rakavo obolenje v Evropi in deseto najpogo-

stejše rakavo obolenje na svetu (Bray, Ren, Masuyer, Ferlay, 2013; Sung, Ferlay, Siegel, Laversanne, Soerjomataram, Jemal in sod., 2021). Primarno gre za bolezen starejših, povprečna starost bolnika ob diagnozi je 73 let (Murphy, Karnes, 2014). Bolezen trikrat pogosteje prizadene moške kot ženske, poleg tega pa je pojavnost raka sečnega mehurja trikrat do štirikrat večja v razvitih državah (Ferlay, Soerjomataram, Dikshit, Eser, Mathers, Rebelo in sod., 2015). Po podatkih *Registra raka za Slovenijo* je v letih od 2013 in 2017 za rakom sečnega mehurja zbolelo v povprečju 352 ljudi na leto, medtem ko je zaradi te bolezni preminulo 194 ljudi na leto (*Register raka RS*, dostopano 31. 5. 2021).

Ob začetni diagnozi večina rakavih obolenj sečnega mehurja sodi med mišično neinvazivne, pri čemer so tumorji omejeni na mukozo (urotelij, to je epitelij sečnega mehurja, ki meji na urin) ali vraščajo (invadirajo) v lamino proprijo, vendar pa ne vdirajo v detruzorsko mišico (Tis, Ta, T1; preglednica 1, slika 1). Mišično neinvazivna oblika raka sečnega mehurja je povezana z visoko stopnjo ponovljivosti, saj se bolezen ponovno pojavi kar v sedemdeset odstotkih primerov v prvih petih letih, najpogosteje že v prvem letu po začetnem zdravljenju. Sčas-

Preglednica 1: *Opredelitev stadijev raka sečnega mehurja (Cancer Research UK, 2018).*

Okrajšava	Opis stadija
TIS	Neinvazivni urotelijski karcinom (tumor <i>in situ</i>)
Ta	Neinvazivni papilarni karcinom
T1	Tumor vrašča v lamino proprijo
T2	Tumor vrašča v detruzorsko mišico
T2a	Tumor vrašča v notranjo plast detruzorske mišice
T2b	Tumor vrašča v zunanjo plast detruzorske mišice
T3	Tumor raste skozi detruzorsko mišico in se vrašča v maščobno tkivo
T4	Tumor se je razširil iz maščobnega tkiva v sosednje organe ali strukture



Slika 1: Opredelitev stadijev raka sečnega mehurja.

ma lahko bolezen napreduje tudi v mišično invazivno obliko (T2a, T2b; preglednica 1, slika 1), ko tumor vrašča v detruzorsko mišico. Kljub zdravljenju se takšna bolezen v nekaterih primerih razširi v oddaljene organe (T3, T4; preglednica 1, slika 1) (Burger, Catto, Dalbagni, Grossman, Herr, Karakiewicz in sod., 2013; Knowles, Hurst, 2015).

Mikrobiota sečnega mehurja pri bolnikih z rakom

Raziskovalni skupini pod vodstvom Janaša Terzića in Jiaronga Zenga sta ugotovili, da obstajajo značilne razlike v sestavi mikrobiote med zdravimi posamezniki in bolniki z rakom sečnega mehurja (preglednica 2) (Bučević Popović, Šitum, Chow, Chan, Roje, Terzić, 2018; Wu, Zhang, Zhao, Chen,

Chen, Huang in sod., 2018; Zeng, Zhang, Chen, Li, Wen, Zhao in sod., 2020). Poleg tega so ugotovili, da so določeni rodovi v večji meri zastopani pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni v primerjavi z drugimi bolniki z rakom sečnega mehurja. Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev in napredovanje raka sečnega mehurja so pokazali povečano zastopanost bakterij iz rodov *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides*, *Micrococcus* in *Brachy bacterium*. Ti rodovi bi lahko služili tudi kot potencialni biomarkerji (biooznačevalci), na podlagi katerih bi napovedali potek bolezni (Wu, Zhang, Zhao, Chen, Chen, Huang in sod, 2018).

Pogosto je z razvojem bolezni povezano tudi zmanjšanje raznovrstnosti (diverzitete) mikrobiote. To ne drži povsem za mikro-

Preglednica 2: Rodovi, ki so v večji meri zastopani pri zdravih posameznikih in bolnikih z rakom sečnega mehurja. Povzeto po Bučević Popović in sod., 2018.

Zdravi posamezniki	Bolniki z rakom sečnega mehurja
<i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Corynebacterium</i>	<i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Actinobaculum</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Geobacillus</i> , <i>Facklamija</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Sphingobacterium</i> , <i>Campylobacter</i>
	Bolniki z visokim tveganjem za ponovitev bolezni
	<i>Herbaspirillum</i> , <i>Porphyrobacter</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Marmoricola</i>

bioto sečnega mehurja, saj so na primer pri bolnikih z intersticijskim cistitisom zasledili zmanjšanje mikrobne raznovrstnosti, medtem ko se je ta pri bolnikih z urgentno urinarno inkontinenco in s kroničnim prostatitisom povečala, pri bolnikih z nevropatičnim ali s čezmerno aktivnim sečnim mehurjem pa razlik niso zasledili (Bučević Popović, Šitum, Chow, Chan, Roje, Terzić, 2018). Kaj se zgodi z raznovrstnostjo mikrobiote v primeru raka sečnega mehurja, še ni jasno, saj sta do sedaj dve študiji ugotovili, da pride do povečanja mikrobne raznovrstnosti. (Wu, Zhang, Zhao, Chen, Chen, Huang in sod, 2018; Zeng, Zhang, Chen, Li, Wen, Zhao in sod., 2020). Za razliko od tega pa je ena študija pokazala, da med bolniki z rakom sečnega mehurja in zdravimi posamezniki ni razlik v mikrobni raznovrstnosti (Bučević Popović, Šitum, Chow, Chan, Terzić, 2018).

Zgodnje odkrivanje raka sečnega mehurja je ključnega pomena

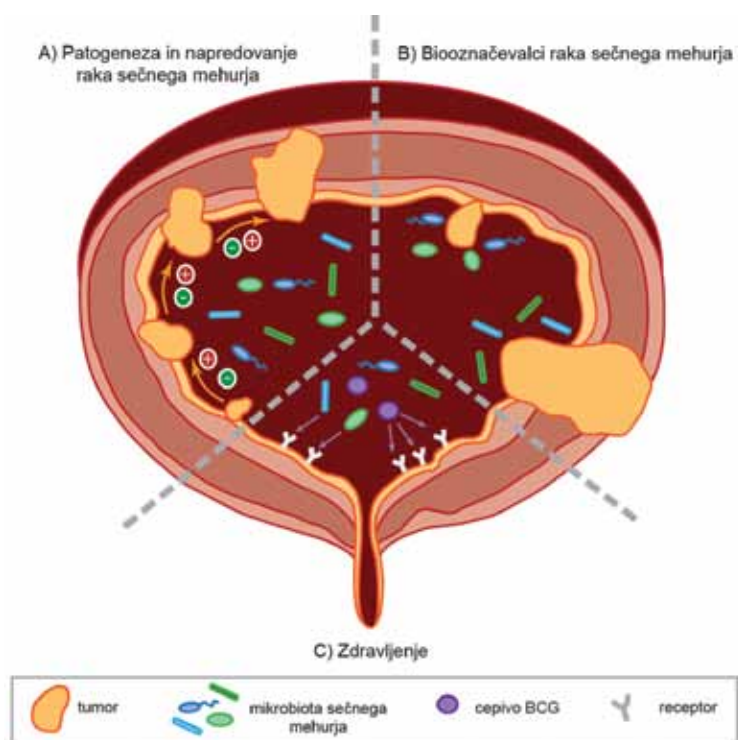
Preživetje bolnikov z rakom sečnega mehurja v Sloveniji še vedno zaostaja za evropskim povprečjem. Statistični podatki kažejo, da se možnost preživetja manjša z vsako razvojno fazo raka in zato sta zgodnje odkrivanje raka ter postavitev diagnoze izrednega pomena za uspešno zdravljenje. Vseživljenjski stroški zdravljenja na bolnika so med vsemi rakavimi obolenji najvišji, saj obstaja velika verjetnost ponovitve bolezni, stroški nadzorovanja stanja pa so visoki (Leal, Luengo-Fernandez, Sullivan, Witjes, 2016; Cox, Saramago, Kelly, Porta, Hall, Tan in sod., 2020). Zato je zelo pomembno, da rakavo obolenje odkrijejo pravočasno in da se zdravljenje začne, dokler je še v zgodnji fazi, kar bolnikom poveča možnost preživetja in zmanjša možnost ponovitve.

Mikrobiota pomembno vpliva na učinkovitost zdravljenja raka

Mikrobiota vpliva na gostiteljevo presnovo in imunski sistem. Zaradi disbioze, to

je spremenjena mikrobiota v primeru neke patološke spremembe v človeškem telesu, se spremeni normalna, fiziološka interakcija med človeškimi celicami ter mikrobioto. To lahko vodi v porušenje epitelijskih pregrad in povzročitev vnetja, kar lahko prispeva k nastanku ter napredovanju raka (Roy, Trinchieri, 2017). Znano na primer je, da bakterija *Fusobacterium nucleatum* v debelem črevesu spodbuja izločanje citokinov, ki sprožijo vnetje, kar spodbuja mitotske delitve (proliferacijo) rakavih celic. Po drugi strani pa *F. nucleatum* zavira aktivnost imunskih celic, s čimer prispeva k nastanku tumorskega mikrookolja, ki je ugodno za preživetje in proliferacijo rakavih celic (Shang, Liu, 2018; González-Sánchez, DeNicola, 2021). V zadnjem času je bilo ugotovljeno, da mikrobiota ne vpliva le na patogenezo raka sečnega mehurja, tako da lahko spodbuja ali zavira njegov razvoj in napredovanje, temveč lahko vpliva tudi na farmakinetiko, protirakavo delovanje in toksičnost kemoterapevtika, zaradi česar dobiva pomembno vlogo tudi pri iskanju učinkovitejšega zdravljenja raka (slika 2). Mikrobiota namreč lahko spremeni strukturo zdravila (biotransformacija) in tudi zmanjša absorpcijo določenih zdravil ter celo vpliva na izražanje genov, ki uravnavajo presnovo zdravila (Roy, Trinchieri, 2017). Pomen vpliva mikrobiote na aktivnost kemoterapevtikov je pokazala tudi raziskava, ki so jo izvedli Lehouritis in sodelavci (2015). Testirali so učinkovitost 30 kemoterapevtikov v prisotnosti po Gramu negativne bakterije *Escherichia coli* in po Gramu pozitivne bakterije *Listeria welshimeri*. Ugotovili so, da je bila učinkovitost kar ene tretjine kemoterapevtikov zavrta (inhibirana) z eno ali obema od uporabljenih bakterijskih vrst, medtem ko se je učinkovitost ene petine kemoterapevtikov v prisotnosti bakterij izboljšala, na polovico kemoterapevtikov pa mikrobiota ni imela vpliva (Lehouritis, Cummins, Stanton, Murphy, McCarthy, Reid in sod., 2015).

Pri raziskovanju vpliva mikrobiote na rakave



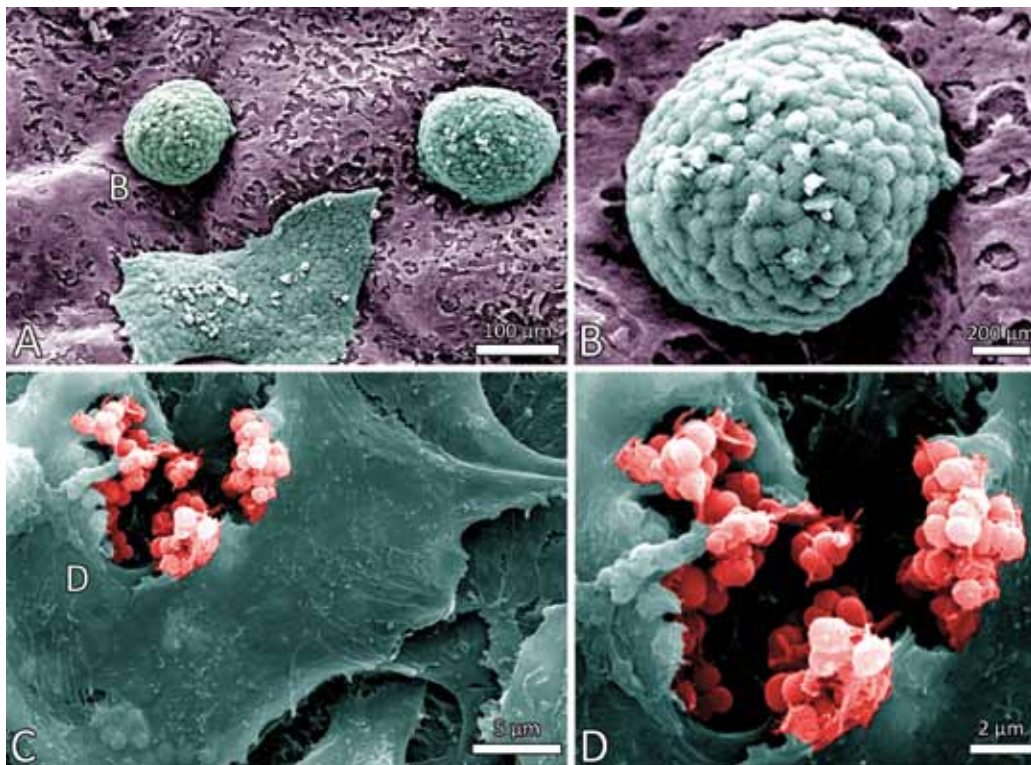
Slika 2: Povezanost mikrobiote in raka sečnega mehurja. (A) Mikrobiota lahko vpliva na patogenezo raka sečnega mehurja, in sicer lahko spodbuja (+) ali zavira (-) njegov razvoj in napredovanje. (B) Različna sestava mikrobiote je lahko povezana z različnimi vrstami tumorjev. (C) Mikrobiota lahko inaktivira cepivo BCG, ki se uporablja pri zdravljenju mišično neinvazivnega raka sečnega mehurja, ali zmanjša njegovo učinkovitost. Privrejeno po Bajic in sod., 2019.

celice in različnih učinkovin na mikrobioto sečnega mehurja uporabljamo modele celičnih kultur, ki omogočajo vpogled v različne celično-biološke mehanizme in študije interakcij med mikroorganizmi ter evkariontskimi celicami (slika 3) (Ramuta, Tratnjek, Janev, Seme, Starčič Erjavec, Kreft, 2021). Ker se mikrobiota sečnega mehurja med posamezniki lahko razlikuje, predvidevamo, da lahko heterogenost odziva na kemoterapevtike vsaj delno pripišemo tudi razlikam v sestavi mikrobiote med posamezniki (Lehouritis, Cummins, Stanton, Murphy, McCarthy, Reid in sod., 2015).

Ali lahko probiotiki pomagajo pri zdravljenju raka sečnega mehurja?

Poraja se vprašanje, če bi lahko z modulacijo mikrobiote prispevali k preprečevanju raka sečnega mehurja ali njegovi ponovitvi. Prve raziskave kažejo, da uporaba probiotikov lahko vsaj delno prepreči ali omili toksičnost kemoterapevtikov. Pri bolnicah z

rakom materničnega vratu, ki so prejemale probiotično kombinacijo liofiliziranih živih bakterijskih sevov *Lactobacillus acidophilus* in *Bifidobacterium bifidum*, so dokazali, da je uporaba probiotikov zmanjšala toksični učinek radioterapije in kemoterapevtika cisplatin na črevesne celice (Chitapanarux, Chitapanarux, Traisathit, Kudumpee, Tharavichitkul, Lorvidhaya, 2010). Japonski raziskovalci so tudi dokazali, da so imeli posamezniki, ki so med kemoterapijo uživali probiotične pripravke z bakterijo *L. casei*, za petnajst odstotkov manjše tveganje za ponovni pojav raka sečnega mehurja v primerjavi s posamezniki, ki med kemoterapijo probiotikov niso uživali (Naito, Koga, Yamaguchi, Fujimoto, Hasui, Kuramoto in sod., 2008). Uporaba probiotikov tudi prispeva k izboljšanju telesne teže bolnikov s kaheksijo, presnovnim sindromom, pri katerem pride do mišične atrofije, izgube telesne teže in maščobnega tkiva in ki je pogost pojav pri bolnikih z rakom (Varian, Gou-



Slika 3: Modeli raka sečnega mehurja in vitro, na katerih na Inštitutu za biologijo celice Medicinske fakultete Univerzi v Ljubljani preučujemo vplive bakterij na epitelijske (urotelijske) celice sečnega mehurja. (A, B) Benigne papilarne rakave urotelijske celice, rastoče na nosilcu iz humane amnijske membrane. (C, D) Proti meticilinu odporne bakterije *Staphylococcus aureus*, ki vdirajo v maligne, mišičnoinvazivne rakave urotelijske celice. Slikano z vrstičnim elektronskim mikroskopom (Tescan Vega 3).

reshetti, Poutahidis, Lakritz, Levkovich, Kwok in sod., 2016).

Po drugi strani pa bodo potrebne dodatne študije, ki bodo preučile, ali je uporaba probiotikov v različnih okoliščinah res popolnoma varna. Vprašanje varnosti uporabe probiotikov se poraja na primer pri bolnikih, ki se zdravijo na oddelkih za intenzivno nego. Idan Yelin je s sodelavci leta 2019 objavil študijo v prestižni reviji *Nature Medicine*, v kateri so pokazali, da je sicer pri zelo majhnem deležu bolnikov (1,1 odstotka bolnikov), ki so med zdravljenjem na oddelku za intenzivno nego prejeli probiotike, prišlo do vdora probiotične bakterije *Lactobacillus rhamnosus* v kri (Yelin, Flett, Merakou, Mehrotra, Stam, Snestrud in sod., 2019).

Zaključki

Mikrobiota ima pomembno vlogo pri zdravju človeka, zato je ključno predpisovanje antibiotikov. Ne samo da čezmerna raba antibiotikov prispeva k porastu in širjenju odpornosti patogenih bakterij proti antibiotikom, ampak vpliva tudi na našo normalno mikrobioto. Nekateri antibiotiki lahko celo poškodujejo človeške celice, saj na primer fluorokinoloni spodbujajo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, ki poškodujejo molekule DNA, proteine in lipide v človeških celicah ter vodijo celice v programirano celično smrt (apoptozo) (Yadav, Talwar, 2019; Kohanski, Tharakan, London, Lane, Ramnathan, 2017).

Glede na trenutno znane podatke menimo,

da so v prihodnosti nujne dodatne študije, ki bodo še podrobneje preučile mikrobioto sečnega mehurja pri ljudeh in ovrednotile te podatke glede na klinično sliko bolnika. Ti rezultati, vključeni v vsakodnevno klinično prakso, bodo tako lahko pomembno prispevali k izboljšanju zdravljenja raka sečnega mehurja kot tudi k preprečevanju njegove ponovitve.

Slovarček:

Mikrobiota. Bakterije, glive, arheje, protozoji in virusi, ki naseljujejo izbrani življenjski prostor.

Probiotiki. Živi mikroorganizmi, ki imajo ob zaužitju v zadostnih količinah ugoden vpliv na zdravje gostitelja.

Urotelij. Večskladni epitelij sečnega mehurja, ki ga gradi več skladov urotelijskih celic in tvori krvno-urinsko pregrado.

Krvno-urinska pregrada. Pregrada med urinom, ki je potencialno toksičen in kancerogen, in krvjo.

Literatura:

Alfano, M., Canducci, F., Nebuloni, M., Clementi, M., Montorsi, F., Salonia, A., 2016: *The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer.* *Nature Reviews Urology*, 13 (2): 77–90. Epub 2015/12/15. doi: 10.1038/nrurol.2015.292. PubMed PMID: 26666363.

Aragón, I. M., Herrera-Imbroda, B., Queipo-Ortuño, M. I., Castillo, E., Del Moral, J. S., Gómez-Millán, J., in sod., 2018: *The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease.* *European Urology Focus*, 4 (1): 128–38. Epub 2016/11/14. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001. PubMed PMID: 28753805.

Bray, F., Ren, J. S., Masuyer, E., Ferlay, J., 2013: *Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.* *International Journal of Cancer*, 132 (5): 1133–45. Epub 2012/07/04. doi: 10.1002/ijc.27711. PubMed PMID: 22752881.

Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P., in sod., 2013: *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer.* *European Urology*, 63 (2): 234–41. Epub 2012/07/25. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. PubMed PMID: 22877502.

Bučević Popović, V., Šitum, M., Chow, C. T., Chan, L. S., Roje, B., Terzić, J., 2018: *The urinary microbiome associated with bladder cancer.* *Scientific Reports*, 8 (1):

12157. Epub 2018/08/14. doi: 10.1038/s41598-018-29054-w. PubMed PMID: 30108246; PubMed Central PMCID: PMC6092344.

Chitapanarux, I., Chitapanarux, T., Traisathit, P., Kudumpee, S., Tharavichitkul, E., Lorvidhaya, V., 2010: *Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients.* *Radiation Oncology*, 5: 31. Epub 2010/05/05. doi: 10.1186/1748-717X-5-31. PubMed PMID: 20444243; PubMed Central PMCID: PMC2874795.

Cox, E., Saramago, P., Kelly, J., Porta, N., Hall, E., Tan, W. S., in sod., 2020: *Effects of Bladder Cancer on UK Healthcare Costs and Patient Health-Related Quality of Life: Evidence From the BOXIT Trial.* *Clinical Genitourinary Cancer*, 18 (4): e418–e42. Epub 2019/12/14. doi: 10.1016/j.clgc.2019.12.004. PubMed PMID: 32144049; PubMed Central PMCID: PMC67427321.

Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L., Trinchieri, G., 2015: *The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy.* *European Journal of Immunology*, 45 (1): 17–31. Epub 2014/11/13. doi: 10.1002/eji.201444972. PubMed PMID: 25328099.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., in sod., 2015: *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* *International Journal of Cancer*, 136 (5): E359–86. Epub 2014/09/16. doi: 10.1002/ijc.29210. PubMed PMID: 25220842.

González-Sánchez, P., DeNicola, G. M., 2021: *The microbiome(s) and cancer: know thy neighbor(s).* *Journal of Pathology*. Epub 2021/03/15. doi: 10.1002/path.5661. PubMed PMID: 33723873.

Hanahan, D., Weinberg, R. A., 2000: *The hallmarks of cancer.* *Cell*, 100 (1): 57–70. PubMed PMID: 10647931.

Kiraly, O., Gong, G., Olipitz, W., Muthupalani, S., Engelward, B. P., 2015: *Inflammation-induced cell proliferation potentiates DNA damage-induced mutations in vivo.* *PLOS Genetics*, 11 (2): e1004901. Epub 2015/02/03. doi: 10.1371/journal.pgen.1004901. PubMed PMID: 25647331; PubMed Central PMCID: PMC4372043.

Knowles, M. A., Hurst, C. D., 2015: *Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity.* *Nature Reviews Cancer*, 15 (1): 25–41. doi: 10.1038/nrc3817. PubMed PMID: 25533674.

Kohanski, M. A., Tharakan, A., London, N. R., Lane, A. P., Ramanathan, M., 2017: *Bactericidal antibiotics promote oxidative damage and programmed cell death in sinonasal epithelial cells.* *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7 (4): 359–64. Epub 2017/01/24. doi: 10.1002/alr.21914. PubMed PMID: 28117948; PubMed



Taja Železnik Ramuta, rojena leta 1990, je pridobila bolonjsko diplomu in magisterij iz mikrobiologije ter doktorat znanosti iz biomedicine. Na Inštitutu za biologijo celice Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani se ukvarja s preučevanjem vpliva pripravkov iz humane amnijske membrane na rakave urotelijske celice in uropatogene bakterije.



Mateja Erdani Kreft je redna profesorica za področje biologije celice in je kot visokošolski učitelj zaposlena na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Njene raziskave se osredotočajo na področje celične biologije, genetike, tkivnega inženirstva in regenerativne medicine. V slovenski raziskovalni prostor je prenesla metodo korelativne mikroskopije, ki združuje svetlobno in elektronsko mikroskopijo in tako omogoča preučevanje istih bioloških struktur s prednostmi obeh mikroskopij. Vodi in sodeluje pri več nacionalnih in mednarodnih raziskovalnih projektih ter projektih z industrijo, zlasti na področju vzpostavljanja biomimetičnih modelov in vitro in njihove uporabe za testiranje potencialnih zdravilnih učinkovin.

Central PMCID: PMCPMC5386800.

Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Sullivan, R., Witjes, J. A., 2016: *Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union*. *European Urology*, 69 (3): 438–47. Epub 2015/10/25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.024. PubMed PMID: 26508308.

Lebouritis, P., Cummins, J., Stanton, M., Murphy, C. T., McCarthy, F. O., Reid, G., in sod., 2015: *Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs*. *Scientific Reports*, 5: 14554. Epub 2015/09/29. doi: 10.1038/srep14554. PubMed PMID: 26416623; PubMed Central PMCID: PMCPMC4586607.

Lewis, D. A., Brown, R., Williams, J., White, P., Jacobson, S. K., Marchesi, J. R., in sod., 2013: *The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3: 41. Epub 2013/08/24. doi: 10.3389/fcimb.2013.00041. PubMed PMID: 23967406; PubMed Central PMCID: PMCPMC3744036.

Murphy, C. R., Karnes, R. J., 2014: *Bladder Cancer in Males: A Comprehensive Review of Urothelial Carcinoma of the Bladder*. *Journal of Men's Health*, 18–27.

Naito, S., Koga, H., Yamaguchi, A., Fujimoto, N., Hasui, Y., Kuramoto, H., in sod., 2008: *Prevention of recurrence with epirubicin and lactobacillus casei after transurethral resection of bladder cancer*. *Journal of Urology*, 179 (2): 485–90. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.031. PubMed PMID: 18076918.

Ramuta, T., Tratnjek, L., Janev, A., Seme, K., Starčič Erjavec, M., Kreft, M. E., 2021: *The Antibacterial Activity of Human Amniotic Membrane against Multidrug-Resistant Bacteria Associated with Urinary Tract Infections: New Insights from Normal and Cancerous Urothelial Models*. *Biomedicines*, 9 (2). Epub 2021/02/20. doi: 10.3390/biomedicines9020218. PubMed PMID: 33672670.

Roy, S., Trinchieri, G., 2017: *Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy*. *Nature Reviews Cancer*,