

Bakterier i tarmen som mulige biomarkører for deteksjon av kolorektal kreft

Koblingen virus og kreft er kjent for de fleste. Nå viser det seg at også bakterier kan bidra i kreftutvikling. Særlig i forbindelse med kolorektal kreft ser vi at bakteriene spiller en rolle.

Av Gro Gundersen¹

Bioingeniør, MSc

Vahid Bemanian¹

Ph.d

Alexander Endres²

MD

Stephan Brackmann^{2,3}

MD, Ph.d

Hege Tunsjø⁴

Bioingeniør, Ph.d

1. Avdeling for tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus universitetssykehus. 2. Gastromedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus. 3. Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. 4. Institutt for naturvitenskapelige helsefag, OsloMet – storbyuniversitetet.

E-post: Hege Tunsjø; hetu@oslomet.no

Kolorektal kreft og tarmens mikrobiota

Kolorektal kreft (kreft i tykk- og endetarm) er en av de hyppigst forekommende kreftformene både i Norge og resten av verden (1, 2). Insidensen har vært høy i mange år, men med en nedgang det siste tiåret, spesielt i de vestlige land (3). I Norge har vi derimot sett en klar økning de siste ti årene og i 2012 og 2018 lå Norge på topp i verden med prosentvis flest antall tilfeller av kolorektal kreft hos kvinner. Tall fra Kreftregisteret viser at det i 2018 var 4428 nye tilfeller av tykk- og endetarmskreft i Norge (2).

Risikofaktorer for utvikling av kolorektal kreft er overvekt, kosthold, tobakk/alkoholforbruk, inaktivitet, arvelige faktorer, inflammatoriske tarm sykdommer (IBD) som ulcerøs colitt og Crohns sykdom – og kanskje den viktig-

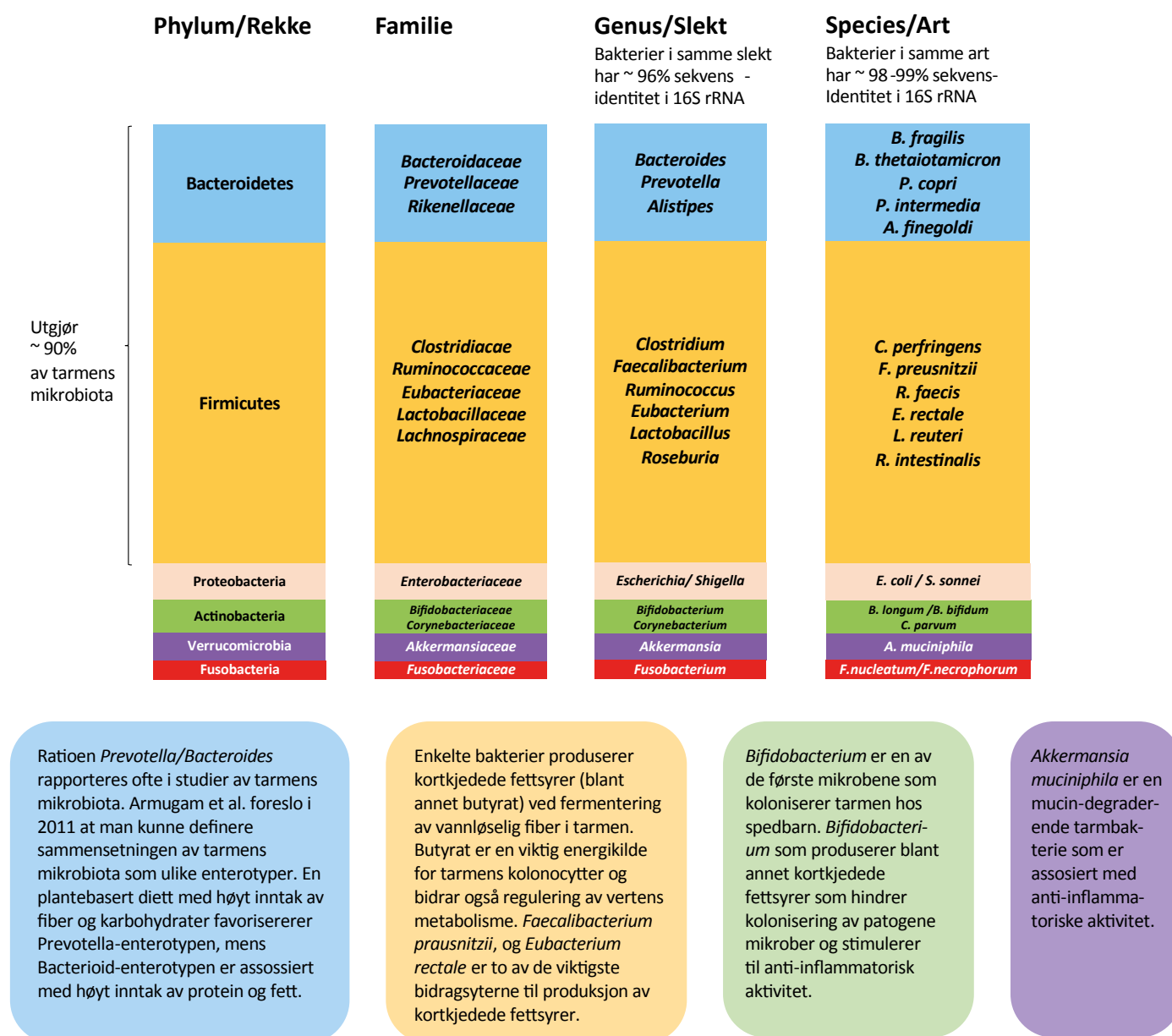
ste; alder. Personer over 50 år har betydelig økt risiko sammenlignet med personer under 50 år (2). Nyere forskning viser at det mikrobielle miljøet i tykktarmen (mikrobiotaen) også kan ha betydning for utvikling av kolorektal kreft. Selv om kunnskapsgrunnlaget for årsaks-sammenhenger fortsatt er mangelfullt, begynner man nå å få et bilde av hvilke mikrober som er sterkest assosiert med sykdommen. Ofte omtales en ubalanse, dysbiose, i tarmens mikrobiota som en risiko for flere tarmsykdommer, blant annet ved at enkelte mikrober kan stimulere til inflammasjon og forstyrre normal cellyklus (4,5). Risiko for sykdom kan også være knyttet til redusert mangfold av mikrober og manglende aktivitet av fordelaktige bakterier. En rekke mikrober er ansett som gunstige i tarmen, blant annet gjennom produksjon av kortkjedede fettsyrer som både gir energi til tarmslimhinnens celler og stimulerer til et anti-inflammatorisk miljø (6). Figur 1 gir en forenklet oversikt over bakterier som inngår i tarmens mikrobiota. Det er imidlertid vanskelig å definere en «normal» tarmflora ettersom de individuelle variasjonene er store, og det er også påvist geografiske forskjeller (7,8).

Overlevelsesmulighetene ved tykk- og endetarmskreft er sterkt knyttet til sykdomsstadium på diagnosetidspunktet og det er derfor avgjørende å oppdage sykdommen tidlig. Ikke-invasiv testing for kolorektal kreft utføres i dag med immu-

nokjemisk test for okkult blod (iFOBT) i feces, men testen er bare moderat sensitiv (9,10). Etablering av mikrobielle diagnostiske biomarkører for kolorektal kreft i feces kan bidra til å supplere iFOBT for seleksjon av pasienter til koloskopi, slik at diagnose kan stilles i tidlig sykdomsstadium. Målrettet behandling mot mikrober assosiert med kolorektal kreft er også løftet frem som nye behandlingsalternativer (11).

Metoder som benyttes i studier av mikrobiotaen

Den store interessen for tarmens mikrobiota har ført til mengder av publiseringer i løpet av det siste tiåret. Feltet er foreløpig lite standardisert, det benyttes ulike metoder og mikrober rapporteres på ulike taksonomiske nivåer (phylum/rekke, familie, genus/slekt og species/art, figur 1), noe som kan gjøre sammenligninger utfordrende. Det er derfor viktig å ha en oversikt over metoder som benyttes og kjenne til deres fordeler og begrensninger. Fordi det kun er en liten del av bakteriene i tarmen som er dyrkbare er det i hovedsak DNA-baserte metoder som dominerer, og det genetiske materialet i mikrobiotaen omtales som mikrobiomet. Metoden med best oppløsning er såkalt metagenomikk, der alt DNA i en prøve sekvenseres (figur 2). Metagenomikk er imidlertid dyrt og arbeidskrevende. Den klart vanligste metoden som har vært benyttet frem til nå er derfor amplifisering og sekvensering av regioner som er til stede, men variable, hos alle mikrober, for eksempel gener som koder for 16S rRNA. Dette er en effektiv metode som ikke krever store mengder DNA, og som kan gi en oversikt over bakteriesam-



FIGUR 1: Forenklet oversikt over noen av bakteriene som inngår i tarmens mikrobiota, presentert på ulike taksonomiske nivåer (6-8).

menesetningen i et miljø. Det er imidlertid en del variabler ved metoden som kan introdusere skjevhet mellom ulike protokoller. Genet som koder for 16S rRNA består av flere variable regioner, og valg av region for sekvensering har betydning for hvor godt metoden kan skille mellom ulike bakterier. Primere som benyttes til amplifisering av 16S rRNA har også stor betydning. En PCR som skal amplifisere flere bakterier vil alltid favorisere noen, slik at en korrekt gjengivelse av den bakterielle sammensetningen er vanskelig. Sinha et al gjorde i 2017 (12) en studie der

de sendte kjente bakteriesammensetninger til 15 laboratorier for å undersøke variasjon mellom laboratorier. Resultatene viste at type prøvemateriale hadde størst effekt på variasjonen, deretter valg av DNA-ekstraksjon, PCR og sekvenseringsteknologi, og til slutt bioinformatisk analyse. Flere av laboratoriene viste store avvik fra fasiten. Dette illustrerer at det tar tid å standardisere nye metoder og innføre gode kontrollrutiner. Det er fortsatt en vei å gå for mikrobiom-studier.

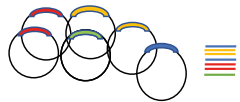
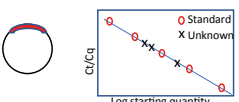
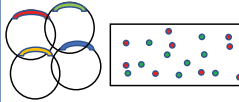
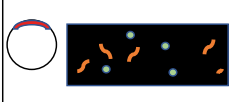
Gjentatte funn i mange ulike studier er imidlertid god indikasjon på at aktuell(e)

mikrobe(r) er assosiert med sykdom.

Figur 2 viser en oversikt over de vanligste metodene som benyttes i studier av tarmens mikrobiom.

Økt forekomst av *Fusobacterium nucleatum* i tarmen hos pasienter med kolorektal kreft

Flere internasjonale studier har vist økte mengder av bakteriene *Escherichia coli* og *Fusobacterium nucleatum* i tarmen hos pasienter med kolorektal kreft (13-15). Det har imidlertid vært mangelfull dokumentasjon fra norske pasienter. ➤

Ikke målrettet DNA-basert metode		Målrettede DNA-baserte metoder		
Metagenomikk 	16S rRNA / ITS amplicon massiv parallell sekvensering 	Målrettet kvantitativ PCR (qPCR) 	Mikromatrise – HITCHIP (Human instestinal tract chip) 	Fluorescens in situ hybridisering (FISH) 
Sekvenserer alt DNA i en prøve, etterfulgt av sekvens-sammenstilling. Definerer taksonomisk sammensetning til species- (art) og stammenivå. Kan sammenstille fullstendige genomer og identifisere funksjonelle gener. + Ikke begrenset av primer «bias», valg av variabel region eller konkurranse i PCR-reaksjon - Krever høyere biomasse - Tolererer lite kontaminerende DNA	Amplifiserer og sekvenserer DNA-regioner som er tilstede (men variable) hos alle bakterier. Definerer taksonomisk sammensetning til genus- (slekt) nivå. + Kan utføres med lav biomasse - Begrenset av primer «bias», valg av variabel region eller konkurranse i PCR-reaksjon - Kontaminerende DNA kan interferere	Kvantifiserer selekterte genera/species ved hjelp av spesifikke primere og fluorescerende prober. + Ikke begrenset av primer «bias» eller konkurranse i PCR-reaksjon + Kan utføres med lav biomasse og tolererer kontaminerende DNA - Kvantifiserer kun selekterte taksa	Amplifiserer 16S rRNA regionen som er tilstede (men variabel) hos alle bakterier, hybridiserer deretter amplicons til en mikromatrise med spesifikke prober. + Kan utføres med lav biomasse - Begrenset av primer «bias», valg av variabel region eller konkurranse i PCR-reaksjon - Kontaminerende DNA kan interferere - Identifiserer kun predefinerte taksa	Kvantifiserer selekterte taksa ved å benytte fluorescensmerkede DNA-prober som hybridiserer til en fiksert, intakt prøve. Mikroskopi eller flowcytometri benyttes for kvantifisering. + Kan utføres med lav biomasse og tolererer kontaminerende DNA - Arbeidskrevende - Kvantifiserer kun selekterte taksa

FIGUR 2: Oversikt over noen av de vanligste DNA-baserte metodene som benyttes for å studere tarmens mikrobiom.

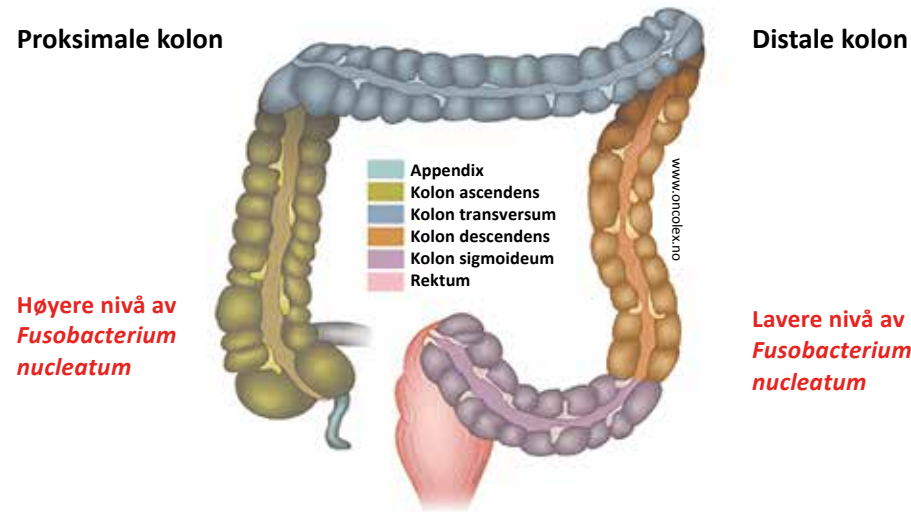
Ved Akershus universitetssykehus ble det mellom 2014 og 2017 utført en pilotstudie på et utvalg norske pasienter med kolorektal kreft (16).

Studiekohorten besto av 72 pasienter som var innkalt til koloskopi på bak-

grunn av symptomer eller funn ved CT-kolografi. Hver pasient samlet en fecesprøve i RNAlater RNA Stabilization buffer (Qiagen, Hilden, Germany) enten før tarmtømming eller én uke etter koloskopi. Under koloskopi ble det sam-

let biopsier (2 × 2 mm) fra ulike posisjoner i tarmen: 1) Kolon ascendens, 2) polypp eller tumorvev, 3) friskt vev nær tumor/polypp, 4) Kolon sigmoideum (figur 3). Etter undersøkelse og histologisk vurdering av patolog, ble pasientene inndelt i tre grupper; en gruppe med kolorektal kreft (n=25), en gruppe med adenomatøse polypper (n=25) og en kontrollgruppe uten patologiske funn (n=22). Median alder var 70 (kreft), 69 (polypp) og 57 år (kontroll).

Nivåer av genotoksiske *E. coli* og *F. nucleatum* ble undersøkt i feces- og biopsiprøver med kvantitativ PCR (qPCR). Utvalgte prøver ble videre studert med 16S rRNA amplicon-sekvensering med Illuminas NGS-teknologi (figur 2). PCR-resultatene viste ingen signifikant forskjell av *E. coli* toksingener mellom gruppene, verken i feces eller tarmbiopsier, mens nivåer av *F. nucleatum* var signifikant høyere i kreftgruppen sammenliknet med både kontroll- og polyppgruppen (figur 4). Relative mengder av *F. nucleatum* i hver prøve ble målt ved å benytte genet for 16S rRNA som referansen og beregning av ΔC_t -verdier ($C_{t_{F. nucleatum}} - C_{t_{16S rRNA}}$). Introduksjon av



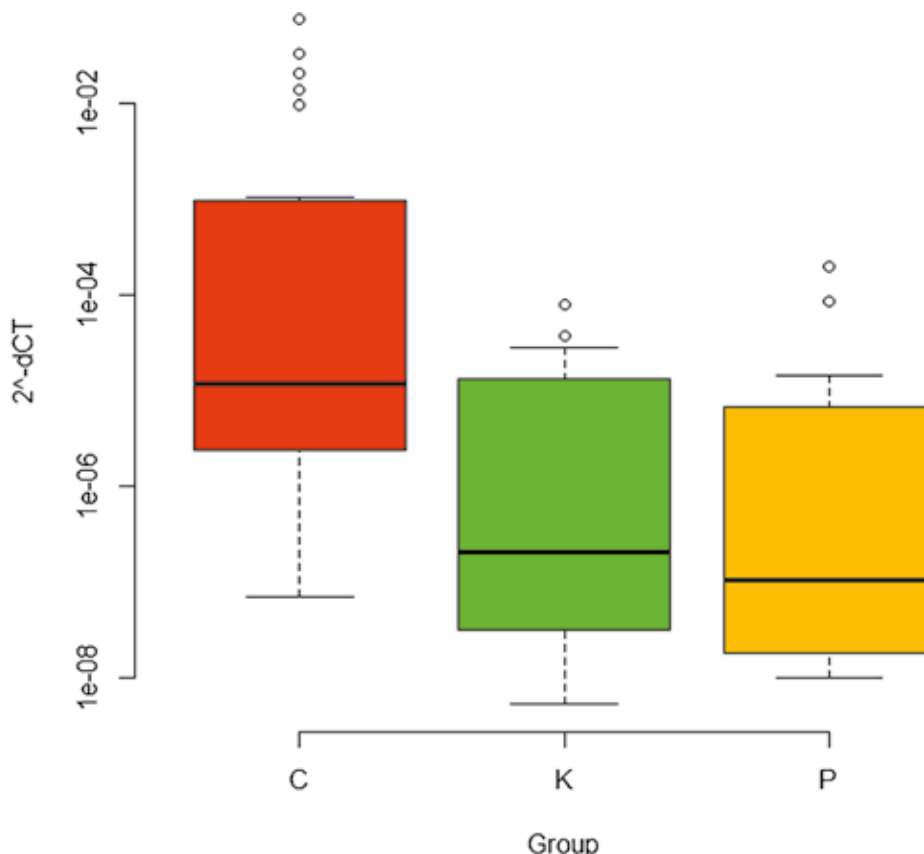
FIGUR 3: Det er vanlig å gjøre en todeling av kolon, i høyre (proksimale) kolon og venstre (distale) kolon. Det er kjent at kolorektal kreft i de ulike delene av kolon har ulike kliniske, patologiske og epidemiologiske kjennetegn. Figuren er gjengitt fra Oncolex med tillatelse.

en ΔC_t cutoff på 12 kunne identifisere de kreftpasientene som hadde høye nivåer av *F. nucleatum* i feces, og fanget opp 35% av kreftpasientene i denne studien. Dette tallet er høyere enn det som er rapportert internasjonalt. Sett i lys av den høye forekomsten av kolorektal kreft i Norge så er dette en interessant observasjon (3). De høye tallene i vår studie kan også skyldes et lavt antall prøver som er inkludert i studien, og en utvidelse av arbeidet er i gang for å få et bedre grunnlag for tolkning.

Høye nivåer av *F. nucleatum* i feces gjenspeilet også deteksjon av *F. nucleatum* i tumormaterialet fra kreftpasientene. *F. nucleatum* ble påvist oftere og i flere posisjoner når tumor var lokalisert i høyre del av tarmen sammenliknet med venstre del (figur 3). Dette er i tråd med andre studier som har vist at andelen «*F. nucleatum*-high»-tilfeller av kolorektal kreft gradvis øker fra rektum og oppover til øvre del av kolon (17, 18). Våre resultater indikerer også hyppigere forekomst av en rekke molekulære endringer i tumorcellene ved høye nivåer av *F. nucleatum*. Disse inkluderer mikrosatellitt instabilitet (MSI) som forårsakes av inaktivering av DNA reparasjonssystemet (DNA mismatch repair). I tillegg ble det vist hyppigere aktiverende mutasjoner i onkogenet BRAF (manuskript under arbeid).

Hva vet vi om *Fusobacterium nucleatum*?

Fusobacterium nucleatum er en invasiv, strikt anaerob, gram-negativ bakterie. Mikroben har evne til å skape inflammasjon i tarmen og forstyrre det mikrobielle miljøet i og rundt tumor (tumor microenvironment (TME)). Dette har betydning for årsaksmekanismer for kreft som er sterkt knyttet opp til de inflammatoriske forholdene i tumor. *F. nucleatum* har også evne til å adherere og invadere eukaryote celler ved hjelp av to viktige proteiner; FadA og Fap2, som er rikelig uttrykt på bakteriens celleoverflate. FadA kan binde til det ekstracellulære domenet av E-cadherin på overflaten av tarmens epitelceller. Dette resulterer i aktivering av Wnt-signalveien og fører til økt uttrykk av flere onkogener (19, 20). Fap2 bidrar blant annet til å binde til og transportere andre ikke-invasive bakterier inn i tarmcellene, slik at de kan bidra i den kar-



FIGUR 4. Høyere nivå av *F. nucleatum* ble funnet i fecesprøver i kreftgruppen (C) sammenliknet med kontrollgruppen (K) og polyppgruppen (P). Det ble ikke påvist noen forskjell mellom polypp- og kontrollgruppen. Boksplottet viser medianen og det interkvartile området av relative mengder av *F. nucleatum*. Figur er gjengitt fra (16).

sinogene prosessen (21). Figur 5 gir en oversikt over hvordan *F. nucleatum* kan påvirke tarmens epitelceller.

Til tross for hypoteser om at *F. nucleatum* kan initiere kolorektal kreftutvikling, påviste vi ingen forskjell i nivåer av *F. nucleatum* i feces mellom gruppen med adenomatøse polypper og kontrollgruppen (figur 4). En alternativ hypotese er derfor at *F. nucleatum* opptrer tidlig, men etter initiering av kreftutvikling og er en risikofaktor for progresjon til avansert kreft. Det er også mulig at kun en undergruppe av polypper er «kolonisert» med *F. nucleatum* og utvikles videre til kreft. Studier har vist at invasive *F. nucleatum* er detektert i levermetastaser, noe som kan antyde en persisterende assosiasjon med tumorceller gjennom ulike stadier av kolorektal kreftutvikling (22).

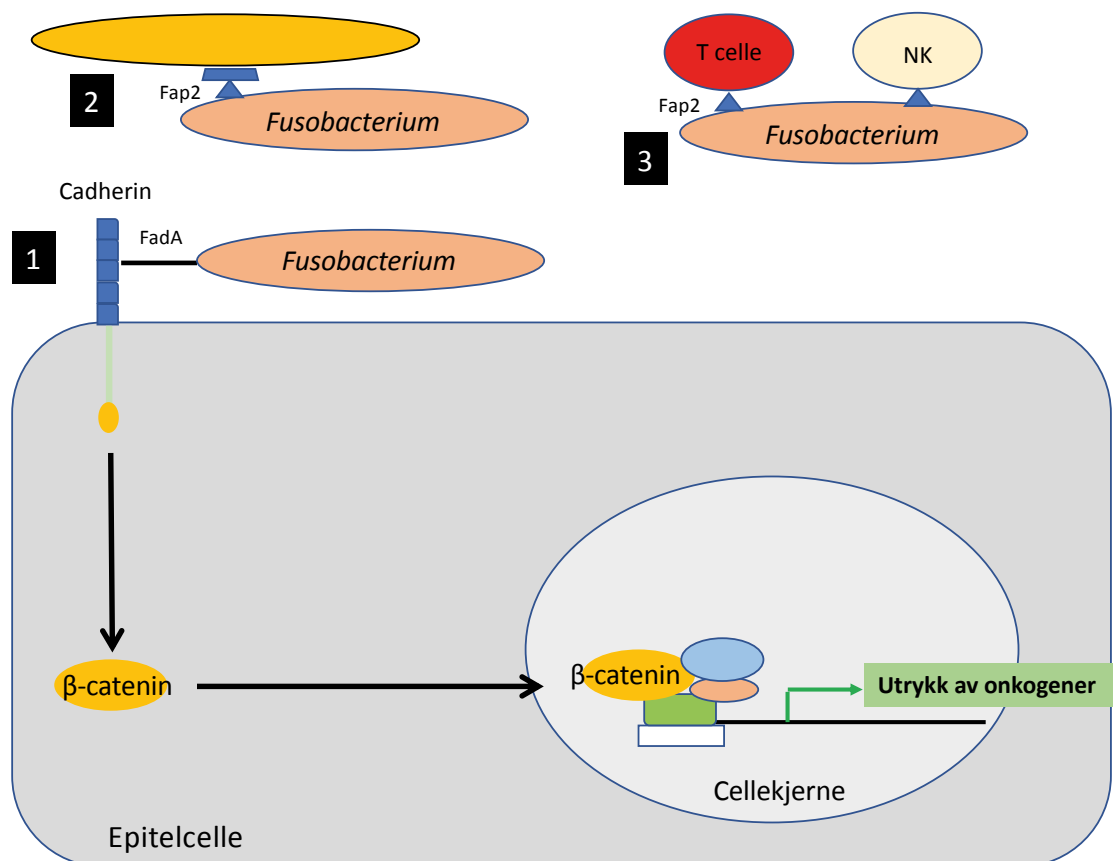
Er andre *Fusobacterium* spp assosiert med kolorektal kreft?

Egne upubliserte data indikerer at andre

Fusobacterium-arter enn *F. nucleatum* kan være overrepresentert i fecesprøver fra CRC-pasienter. Illumina MiSeq 16S rRNA amplicon-sekvenseringsdata indikerer at nær 50% av CRC-pasientene hadde økt forekomst av *Fusobacterium* på genusnivå (upubliserte data). Dette er en høyere andel enn det som ble påvist med qPCR som kun skal detektere *F. nucleatum*, og antyder at andre *Fusobacterium*-arter også kan være assosiert med kolorektal kreft. Det er foreløpig 14 arter og flere underarter i slekten *Fusobacterium*. Nylige studier har også foreslått at underarter av *F. nucleatum* bør klassifiseres som egne arter (23), noe som illustrerer at *Fusobacterium*-funnene i denne studien bør undersøkes nærmere og med metoder som gir enda bedre separasjon.

Nytteverdi av mikrobiomstudier

Selv om det mikrobielle miljøet i feces ikke er det samme som det man finner i tarmens slimhinne, kan det være



FIGUR 5: Sjematisk illustrasjon av hvordan *F. nucleatum* kan initiere kreftutvikling i tarmens epitelceller:

1: Via binding av FadA til E-cadherin på overflaten av tarmens epitelceller. Dette fører til aktivering av β -catenin/Wnt signalveien og aktivering av onkogener. Bindingen fører også til relokasjon av reseptoren og en mer permeabel cellevegg.

2: Yttermembranproteinet Fap2 kan bindes til andre bakterier og føre til akkumulering av disse i mikromiljøet rundt tumor.

3: Fap2 kan også bindes til spesifikke reseptorer på overflaten av immunceller (for eksempel T-celler eller NK celler) og bremse deres anti-tumor-aktivitet og samtidig inducere inflammasjon (19-21).

god korrelasjon mellom flere bakterier i feces og vevsprøver fra tarmslimhinne. Feces kan dermed benyttes som et ikke-invasivt materiale for undersøkelse av disse mikrobene. Vår studie har vist at høye nivåer av *F. nucleatum* i feces kan ha potensial som en biomarkør for estimering av kreftrisiko og for deteksjon av kolorektal kreft i tidlige stadier. Ettersom de høye nivåene av *F. nucleatum* kun gjaldt for 35 % av pasientene, vil den foreslåtte tilnærmingen kun identifisere en andel eller en mulig subgruppe av pasienter med kolorektal kreft. Dette er gjenstand for videre studier i vår forskningsgruppe.

Vi har så langt fokusert på tidlig deteksjon av kolorektal kreft ved hjelp av bakterieprofiler. Imidlertid kan mer kunnskap om bakterienes *mekanismer* for initiering og/eller progresjon av tykktarmskreft også anvendes for å utvikle nye behandlingsmetoder. Et medikament som retter seg mot FadA og som kan blokkere bindingen mellom bakterie og epitelcelle, ville kunne forhindre bakteriens evne til å etablere seg i tumorvevet, og dermed også hindre aktivering av intracellulære prosesser og metastasering (24).

En annen behandlingsmulighet kunne være å redusere mengden av bakterier

med antibiotika rettet mot *F. nucleatum*, som et tillegg til annen behandling (25). Ved en generell reduksjon av mengden *F. nucleatum* vil også den inflammatoriske situasjonen i tumor reduseres. Bekymring rettes allikevel mot effekten på normal tarmflora ved bruk av (bredspektret) antibiotika.

Det synes å være enighet om at tarmbakterier har stor betydning for utvikling av en rekke sykdommer, blant annet kolorektal kreft. Det gjenstår mye forskning på feltet, det vi vet i dag er trolig bare toppen av et isfjell. Vi ønsker å bidra til å drive dette feltet fremover.

Takk

En stor takk rettes til Genteknologisk seksjon, Avdeling for Tverrfaglig Laboriemedisin og Medisinsk Biokjemi og Avdeling for Gastromedisin, Åhus, for tilrettelegging og økonomisk støtte til prosjektet. Takk til bioingeniørstudenter ved OsloMet for bidrag i arbeidet.

Interessekonflikter

Ingen. ■

Referanser

1. American Institute for Cancer Research. Colorectal cancer statistics: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics> (25.03.2020).
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/> (15.02.2020).
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
4. Mima K, Ogino S, Nakagawa S, Sawayama H, Kinoshita K, Krashima R, et al. The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms. *Surg Oncol*. 2017;26(4):368-76.
5. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):653-61.
6. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294:1-8.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
8. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14.
9. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171.
10. Song LL, Li YM. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(11):793-800.
11. Van Raay T, Allen-Vercos E. Microbial Interactions and Interventions in Colorectal Cancer. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3).
12. Sinha R, Abu-Ali G, Vogtmann E, Fodor AA, Ren B, Amir A, Schwager E, et al. Assessment of variation in microbial community amplicon sequencing by the Microbiome Quality Control (MBQC) Project Consortium. *Nat Biotechnol*. 2017;35(11):1077-89.
13. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):292-8.
14. Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol*. 2013;66(2):462-70.
15. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1381-90.
16. Tunsjo HS, Gundersen G, Rangnes F, Noone JC, Endres A, Bemanian V. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in stool and colonic tissues from Norwegian colorectal cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1367-76.
17. Mima K, Cao Y, Chan AT, Qian ZR, Nowak JA, Masugi Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue according to tumor location. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(11):200.
18. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012;61(6):847-54.
19. Fardini Y, Wang X, Temoin S, Nithianantham S, Lee D, Shoham M, et al. *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. *Mol Microbiol*. 2011;82(6):1468-80.
20. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-15.
21. Warren RL, Freeman DJ, Pleasance S, Watson P, Moore RA, Cochrane K, et al. Co-occurrence of anaerobic bacteria in colorectal carcinomas. *Microbiome*. 2013;1(1):16.
22. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1381-90.
23. Kook JK, Park SN, Lim YK, Cho E, Jo E, Roh H, et al. Genome-Based Reclassification of *Fusobacterium nucleatum* Subspecies at the Species Level. *Curr Microbiol*. 2017;74(10):1137-47.
24. Zhou Z, Chen J, Yao H, Hu H. *Fusobacterium* and Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2018;8:371.
25. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369):1443-8.



NORDLANDSSYKEHUSET
NORDLÁNDIA SKIPPJVIESSO



Velkommen til Høstkonferansen i mikrobiologi 2020

Laboriemedisinsk avdeling ved Nordlandssykehuset Bodø inviterer til årets Høstkonferanse i mikrobiologi.

Dato: 23. og 24. september 2020

Hvor: Scandic Havet, Tollbugaten 5

Deltakeravgift: 3800,- inkludert lunsj og pauseservering

Festmiddag: Middag på Scandic Havet, kr 750,-

Vi oppfordrer til å bidra med poster/plakat! Frist for innsending av abstrakt: 22. august 2020

Les mer og meld deg på: nordlandssykehuset.no/mikrobiologi

Påmeldingsfrist:
18. juni 2020

Høstkonferansen i mikrobiologi 2020

