Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака

С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

***Контакты:** Софья Олеговна Кочкина sofia.kochkina@yandex.ru*

В статье представлен обзор литературы о влиянии микробиома организма в развитии онкологических заболеваний. Приведены данные о наиболее часто встречающихся бактериях у больных раком толстой кишки: Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilis и некоторых штаммов Escherichia coli. Трансплантация фекальной микробиоты – это экспериментальный новый подход, включающий обмен кишечной микробиотой между людьми. Идентификация онкогенных штаммов бактерий значительно расширит наши возможности в диагностике и предотвращении развития злокачественных образований толстой кишки.

***Ключевые слова:** колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, микробиом, трансплантация фекальной микробиоты*

***Для цитирования:** Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):11–7.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-11-17

Role of human microbiota in the development of colorectal cancer

S.O. Kochkina, S.S. Gordeev, Z.Z. Mamedli

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

This literature review analyzes the role of human microbiome in cancer development. We provide the data on the most common bacteria found in patients with colon cancer: Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilis, and some strains of Escherichia coli. Fecal microbiota transplantation is a new experimental method of introducing healthy bacterial flora into a recipient with intestinal diseases. The identification of oncogenic bacterial strains will significantly enhance our ability to diagnose and prevent colorectal cancer.

***Key words:** colorectal cancer, inflammatory bowel disease, microbiome, fecal microbiota transplantation*

***For citation:** Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Role of human microbiota in the development of colorectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(3):11–7.*

Введение

Исследователи предполагают, что в развитии онкологических заболеваний, помимо экологических и генетических факторов риска, также играют важную роль микробы, обитающие в организме человека. Наиболее яркими примерами таких микроорганизмов являются *Helicobacter pylori*, участвующий в развитии рака желудка, и вирус папилломы человека, связанный с развитием рака шейки матки [1]. Взаимодействие микроорганизмов и их хозяев чрезвычайно сложное, существует множество молекулярных механизмов, с помощью которых они влияют на онкогенез, прогрессию опухоли и реакцию на противоопухолевую терапию [2–5]. Бактерии могут повреждать ДНК хозяина непосредственно с помощью генотоксинов, таких как колибактин, продуцируемый некоторыми штаммами *Escherichia coli*, или косвенно, генерируя реактивные окислительные вещества [2, 3].

В настоящее время широко распространено мнение о том, что воспаление или воспалительные заболевания кишечника тесно связаны с колоректальным раком (КРР), а именно раком толстой кишки, ассоциированным с колитом [6]. Воспалительные заболевания кишечника включают 2 основных клинических подтипа: язвенный колит и болезнь Крона, каждый из которых увеличивает риск возникновения ассоциированного с этими заболеваниями КРР до 20 % [7–9]. Повышенный уровень встречаемости КРР у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника зависит от тяжести заболевания, продолжительности и вида лечения. Воспаление, кишечная микробиота, специфические генетические мутации и другие триггеры окружающей среды – все это рассматривается как этиологические факторы рака толстой кишки. Однако молекулярные механизмы, с помощью которых микробиота опосредует хроническое воспаление

с последующим развитием КРР, до конца не изучены. В этом обзоре будет рассмотрена роль микробиома человека в развитии рака толстой кишки.

Для изучения микрофлоры человека применяются бактериоскопический, бактериологический и генетический (полимеразная цепная реакция, ПЦР), являющийся наиболее точным, методы. Появление секвенирования нового поколения и современной биоинформатики привело к значительному увеличению исследований взаимосвязей между микробиомом кишечника, развитием рака и ответом на лечение [10, 11]. Такие исследования трудно интерпретировать без экспериментальных данных *in vivo* [12–14], но эти трудности можно преодолеть с помощью улучшенных методов изоляции и культивирования микроорганизмов [15, 16].

Микробиом при колоректальном раке

Микробиота кишечника – сложное сообщество более чем 100 трлн микробных клеток, включающее преимущественно виды *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Actinobacteria* [17, 18]. Кишечная микробиота выполняет целый ряд функций, полезных для хозяина, от защиты от патогенов, иммунной модуляции и снабжения питательными веществами до участия в процессах метаболизма [19]. Из-за разнообразия бактерий, которые могут колонизировать кишечную стенку, эмпирически сложно определить состав здоровой или связанной с заболеванием кишечной микробиоты, но все больше данных свидетельствуют о том, что изменения в составе кишечной микробиоты могут вносить вклад в здоровую или патологическую среду кишечника [20].

Около 90 % всей микробиоты составляют бактерии родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, преимущественно представленные труднокультивируемыми облигатными анаэробами. В европейской популяции наиболее часто встречающимися и многочисленными представителями *Firmicutes* являются *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерии родов *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Coprococcus*, к основным представителям кишечных *Bacteroidetes* относятся бактерии родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Odoribacter*, *Barnesiella* и *Alistipes* [5, 10]. Единично в кишечной микрофлоре взрослых людей встречаются бактерии типов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [5, 11], еще меньшую часть составляют *Fusobacteria*, *Verrucombicrobia*, а также метаногенные археи типа *Euryarchaeota* [5, 12].

В исследованиях ассоциаций метагенома (MGWAS), в которых сравнивали кал здоровых людей и пациентов с тубулярной аденомой толстой кишки или КРР, выявлены микробные гены и штаммы, характерные для рака толстой кишки [21, 22]. Опухоли толстой кишки также несут в себе значительно более высокую концентрацию *Proteobacteria* и более низкую концентрацию *Bacteroidetes* [48].

С КРР ассоциированы различные штаммы бактерий, такие как *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* и некоторые штаммы *Escherichia coli* [23, 24].

Fusobacterium nucleatum может способствовать прогрессии опухоли с вовлечением различных прямых и опосредованных через воспалительную реакцию механизмов. В частности, взаимодействие адгезина FadA данных бактерий с поверхностным белком Е-кадгерином запускает каскад β-катенинзависимых онкогенных и провоспалительных сигналов [25].

G. Nakatsu и соавт. в своем исследовании оценивали микробные сообщества в образцах слизистой оболочки кишечника человека на разных стадиях опухолевого процесса [26]. Авторы наблюдали связь КРР с определенным микробиомом, в котором преобладают *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, а также другие потенциально патогенные оральные таксоны и новые бактерии, такие как *Gemella* или *Peptostreptoccoccus*.

J. Ahn и соавт. в своем исследовании типа «случай – контроль» продемонстрировали снижение бактериального разнообразия в кале, истощение популяции грамположительных бактерий рода *Clostridia* и увеличение *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas* у больных КРР [27]. K.S. Viljoen и соавт. также обнаружили, что опухоль толстой кишки была связана с присутствием *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis* и энтеропатогенной *Escherichia coli*. *Fusobacterium* были самыми распространенными бактериями, обнаруженными в 82 % образцов с опухолями, а также единственными бактериями, встречаемость которых была значительно выше в опухоли по сравнению с нормальными образцами [28].

Выявлено увеличение экспрессии *Fusobacterium nucleatum* в опухолевой ткани как при дисплазии высокой степени, так и при установленном КРР, и, что особенно важно, у пациентов с низким уровнем экспрессии *Fusobacterium nucleatum* отмечена лучшая выживаемость [29]. Эти бактерии также были связаны с увеличением $CD3^+$-Т-клеток в опухолевой ткани [30]. Используя ПЦР-диагностику биоптатов слизистой оболочки кишки, K. Mima и соавт. выявили *Fusobacterium nucleatum* в 76 (13 %) из 598 образцов КРР (стадии I–IV) в рамках известных когортных исследований США в 19 (3,4 %) из 558 проанализированных случаев [30]. Ученые из Японии K. Nosho и соавт. в своем когортном исследовании 2016 г. продемонстрировали наличие *Fusobacterium nucleatum* у 8,6 % больных КРР [31]. Ряд исследователей пытались принять оценку бактерий в фекалиях в качестве нового биомаркера для неинвазивной диагностики КРР. Действительно, комбинация определенных бактериальных штаммов может выступать в качестве нового неинвазивного диагностического маркера, особенно в сочетании с иммунохимическим анализом кала на скрытую кровь. Таким образом, улучшенные

диагностические характеристики определения только бактерий *Fusobacterium nucleatum* (чувствительность 92,8 %, специфичность 79,8 %) и 4 видов бактерий: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides clarus*, *Roseburia intestinalis*, *Clostridium hathewayi* (чувствительность 92,8 %, специфичность 81,5 %) были достигнуты в сочетании с иммунохимическим анализом кала на скрытую кровь для выявления КРР [32, 33].

Bacteroides fragilis – другие бактерии человека, обнаруживаемые в кишечнике большинства людей. Токсин *Bacteroides fragilis* (BFT) вызывает диарею [34, 35]. В исследовании S. Wu и соавт. была подтверждена роль энтеротоксигенных *Bacteroides fragils* (ETBF) в развитии колита и рака толстой кишки у мышей. При этом преобладали воспалительные Т-клетки, а нейтрализация IL-17 и IL-23 снижала воспаление и образование опухолей [34]. Другими бактериями, ассоциированными с КРР, являются *Escherichia coli*, некоторые штаммы которых могут вызывать воспаление кишечника через продукцию токсинов, таких как колибактин, обладающий онкогенным потенциалом [36]. Ассоциированные с выработкой слизи *Escherichia coli* значительно чаще встречаются в ткани опухоли толстой кишки, коррелируют со стадией опухоли и прогнозом [37]. A. Cougnoux и соавт. в своем исследовании *in vitro* и *in vivo* (модель ксенотрансплантата) с использованием кишечных эпителиальных клеток, инфицированных *Escherichia coli* или изогенным мутантом, *Escherichia coli* отрицательным, показали, что колибактинэкспрессирующая кишечная палочка усиливает рост опухоли как в ксенотрансплантате, так и в моделях рака толстой кишки на мышах [38]. Этот эффект был вызван колибактином, вызывающим клеточное старение, и сопровождался продукцией фактора роста гепатоцитов. Роль *Escherichia coli* в развитии КРР также была подтверждена Q. Feng и соавт. при помощи ПЦР в исследовании с участием 148 пациентов (47 больных раком толстой кишки, 44 пациента с прогрессирующими аденомами и 57 здоровых лиц в контрольной группе): 11 % образцов от больных раком толстой кишки содержали более 20 % *Escherichia coli* (2 образца от здоровых лиц из контрольной группы, 2 от пациентов с аденомами, 5 из группы больных раком толстой кишки) [22].

Методы определения микробиома

Культуральные методы в микробиологии остаются важными для изучения микробного разнообразия, для селективного выделения представителей основных функциональных групп, в том числе патогенных микроорганизмов. Минусами являются их трудоемкость, длительность, высокая стоимость.

Масс-спектрометрия – метод идентификации молекул путем измерения отношения их массы к заряду в ионизированном состоянии. Программное обеспечение прибора оценивает время пролета частиц и преобразует эту информацию в спектр молекулярных масс (масс-спектр). Масс-спектр сравнивается со спектрами из базы данных, происходит идентификация микроорганизмов на основании сведений о массах характеристических белков. Таким образом, мы получаем достоверную идентификацию до уровня подвидов, автоматическую идентификацию клинических изолятов в течение нескольких минут, универсальный единый протокол пробоподготовки для всех микроорганизмов.

MALDI (Matrix Assisted Laser Desorpson/Ionizason) – ионизация вещества с помощью матрицы и лазерного излучения. На подложку масс-спектрометра наносят биоматериал из колонии бактерий, он смешивается с раствором матрицы, и при испарении растворителя образуется совместный кристалл из них. Образец помещают в прибор, в котором создается вакуум, и подвергают воздействию лазерных импульсов, в результате чего кристаллы матрицы испаряются, а содержимое микробных клеток ионизируется. Под действием электрического поля ионизированные белки движутся к детектору с ускорениями, обратно пропорциональными их атомным массам.

Молекулярно-генетические методы. При проведении ПЦР одновременно происходят амплификация, детекция и количественное определение специфической последовательности ДНК в образце, автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов.

Наиболее распространенными методиками определения микробиома организма являются секвенирование генов 16S рибосомной РНК (рРНК) и секвенирование всего генома (WGS). Секвенирование – общее название физико-химических методов определения аминокислотных остатков в белках и последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах. Секвенирование гена 16S рРНК использует данные о нуклеотидных последовательностях выделенных чистых культур. Ген 16S рРНК выбран как универсальный маркер для видовой идентификации: он имеется в геномах всех прокариот и обладает относительно малой изменчивостью.

Прочтение последовательности осуществляется с помощью постановки ПЦР с праймерами под ген 16S рРНК с последующей очисткой ДНК и секвенированием. Далее последовательность сравнивается с компьютерной базой данных с использованием алгоритма BLAST.

Анализ результатов секвенирования библиотек 16S рРНК и метагеномов бактериальных популяций, населяющих кишечник здоровых людей разных возрастов, показал высокий уровень встречаемости целого ряда умеренно представленных новых бактериальных филотипов, относящихся в основном к 3 филумам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* [39]. Метод секвенирования гена 16S рРНК является «золотым стандартом» точности видовой идентификации бактерий.

Механизмы влияния микробиоты на канцерогенез

Важную роль в развитии КРР играет хроническое воспаление. Предположительно существуют следующие способы, с помощью которых бактерии способствуют развитию КРР:

1) потеря барьерной функции поверхностного эпителия при КРР приводит к индуцированию комменсальными бактериями воспаления, способствующего образованию опухолей;
2) патогенные бактерии способствуют возникновению воспаления толстой кишки и канцерогенезу;
3) бактерии, несущие генотоксические маркеры, способствуют накоплению генетических повреждений в эпителиальных клетках кишечника;
4) изменения в составе бактерий или метаболизме регулируют процесс развития опухоли толстой кишки [40].

Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* являются одними из наиболее частых анаэробов, вызывающих заболевания кишечника человека [41]. Их специфическим фактором вирулентности является токсин *Bacteroides fragilis*, который расщепляет Е-кадгерин на эпителии кишечника, повышает проницаемость эпителия и вызывает диарею и воспалительные заболевания кишечника [41, 42]. Отмечена частая встречаемость *Bacteroides fragilis* и его токсина в опухолевых тканях, что свидетельствует о худшем прогнозе заболевания [42–45]. На модели канцерогенеза толстой кишки было показано, что заражение мышей человеческими энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* вызывает колит и ускоряет развитие опухолей в зависимости от индукции IL-17A. Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* индуцируют выработку IL-17 как в клетках Th17, так и в γδ-Т-клетках [46]. Секретируемые энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* частицы стимулируют кишечный эпителий к образованию экзосомоподобных наночастиц, содержащих повышенные уровни сфингозин-1-фосфата, CCL20 и простагландина Е2 (PGE2) [47]. CCL20 и PGE2 необходимы для рекрутирования и пролиферации клеток Th17, которые, в свою очередь, способствуют развитию рака толстой кишки, секретируя IL-17 и родственные цитокины [47]. IL-17A поддерживает рост и устойчивость трансформированных эпителиальных клеткок толстой кишки и способствует накоплению моноцитарных миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), которые экспрессируют аргиназу-1 и NOS2 и подавляют пролиферацию Т-клеток [48–50]. Токсин *Bacteroides fragilis* также стимулирует сперминоксидазу (SMO) в эпителиальных клетках толстой кишки, что приводит к SMO-зависимой генерации АФК и индукции повреждения ДНК [51]. Обработка мышей ингибитором SMO снижает ETBF-индуцированный онкогенез толстой кишки [51]. Регуляторные Т-клетки (Treg) усиливают воспалительные реакции и, как правило, ингибируют канцерогенез, но в случае канцерогенеза, индуцированного энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis*, они способствуют развитию рака [52, 53]. Клетки Treg ограничивают вызванный энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* колит, но также способствуют размножению клеток Th17 и сверхэкспрессии промотирующего опухоль IL-17, ограничивая доступность IL-2 в опухолевой среде [53]. Снижение опухолевой нагрузки коррелирует со снижением продукции IL-17A, которая может быть восстановлена с помощью блокады IL-2 [53].

Fusobacterium nucleatum являются анаэробными грамположительными комменсалами и связаны с периодонтитом, неблагоприятными исходами беременности, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника и КРР [54]. При сравнении тканей КРР с подобранными нормальными тканями было обнаружено, что *Fusobacterium nucleatum* преобладают в тканях тубулярных аденом и рака толстой кишки [28, 44, 55–57]. Имеются данные о том, что присутствие *Fusobacterium* в тканях КРР свидетельствует о худшем прогнозе заболевания у пациентов [43, 58]. Наличие *Fusobacterium* при КРР также коррелирует с повышенной экспрессией IL-17A и TNF-α, которые способствуют канцерогенезу [55]. FadA-адгезиновый белок из *Fusobacterium nucleatum* избирательно связывается с Е-кадгерином и активирует передачу сигналов β-catenin в эпителиальных клетках толстой кишки [59]. Это взаимодействие усиливает экспрессию онкогенных и провоспалительных генов как у мышей, так и у людей, больных раком толстой кишки [59]. Кроме того, белок *Fusobacterium nucleatum* Fap2 связывается с иммуноингибирующим рецептором TIGIT, ингибируя активацию Т-клеток и опосредованное NK-клетками уничтожение опухолевых клеток [60].

Peptostreptococcus anaerobius являются грамположительными анаэробными бактериями, которые входят в состав кишечной флоры полости рта и кишечника. Количество бактерий *Peptostreptococcus anaerobius* значительно выше в кале у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы [60]. *Peptostreptococcus anaerobius* активируют TLR2 и TLR4 на эпителиальных клетках толстой кишки и повышают внутриклеточную выработку реактивных окислительных веществ, которые способствуют синтезу холестерина и пролиферации клеток [60].

Другие потенциальные бактерии, влияющие на развитие рака, включают сульфидогенные бактерии, которые связаны с продукцией сероводорода и повышенным риском возникновения язвенного колита и КРР [61].

В дополнение к этим патогенным бактериям, которые вызывают воспаление тканей и КРР, патогенная сальмонеллезная инфекция у людей также

может быть хронической и способствовать развитию колит-ассоциированного рака [62]. Заражение мышей сальмонеллой индуцирует передачу сигналов β-catenin и способствует возникновению рака толстой кишки [62]. Развитие колитассоциированного рака зависит от белка сальмонеллы AvrA и коррелирует с активацией факторов транскрипции STAT3 в опухолевых клетках [63].

Это свидетельствует о том, что патогенные бактерии способствуют возникновению КРР путем индукции воспаления толстой кишки. Хроническое воспаление вызывает повторные циклы повреждения и регенерации тканей и генерирует окислительный стресс, который приводит к накоплению повреждений ДНК в эпителиальных клетках, что в конечном итоге вызывает развитие опухоли в кишечнике.

Enterococcus faecalis – грамположительные кишечные комменсалы, которые продуцируют внеклеточный супероксид. Совместное культивирование *Enterococcus faecalis* приводило к образованию анеуплоидии, тетраплоидии и γ-H2AX в клетках рака толстой кишки и эпителиальных клетках [64]. Инфекция *Enterococcus faecalis* индуцирует выработку в макрофагах супероксида, который повреждает ДНК в эпителиальных клетках. Супероксид также действует на макрофаги и усиливает экспрессию COX-2 в этих клетках, что приводит к увеличению числа генетических мутаций в совместно культивируемых клетках млекопитающих.

Адгезивно-инвазивная кишечная палочка также способствует выработке активных форм кислорода клетками рака толстой кишки [64]. Геномный остров поликетидсинтазы (pks), который кодирует продукцию колибактина в *Escherichia coli*, обусловливает прямую генотоксическую роль *Escherichia coli* в возникновении КРР. Инфицирование мышей *Escherichia coli*, имеющей остров pks, вызывает повреждение ДНК в энтероцитах мышей [65]. Остров pks участвует в канцерогенезе в кишечнике, но не в воспалении стенки кишки [65, 66]. Колибактин, генотоксичный метаболит, генерируемый генами, кодируемыми pks, способствует SUMO-конъюгации с белком-супрессором опухолей p53 и старению клеток, за которым следует продуцирование HGF и усиление пролиферации опухолевых клеток [67]. Фармацевтическое ингибирование ClbP уменьшало повреждение ДНК на эпителиальных клетках толстой кишки и вызванный *Escherichia coli* онкогенез [67]. Интересно, что хроническое воспаление, вызванное снижением уровня IL-10 у мышей, изменяет состав микробиоты в просвете кишечника и избирательно увеличивает популяцию бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [66, 68]. Увеличение популяции штаммов pks + *Escherichia coli* также обнаружено у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и КРР и соответствует худшим прогнозам течения заболевания [66, 68, 69].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты – это новый экспериментальный подход, включающий обмен кишечной микробиотой между людьми. До настоящего времени трансплантация фекальной микробиоты использовалась только для лечения инфекции *Clostridium difficile* и проходила исследования при лечении воспалительных заболеваний кишечника и ожирения у людей [70, 71]. Кроме того, трансплантация фекальной микробиоты успешно использовалась в клиническом пилотном исследовании для лечения заболеваний кишечника типа «трансплантат против хозяина», возникающих после трансплантации аллогенных стволовых клеток [72]. Доклинические исследования на мышах позволили предположить, что трансплантация фекальной микробиоты может снизить риск возникновения КРР [73], однако остается неясным, способна ли она уменьшить канцерогенез и прогрессирование онкологических заболеваний у людей. По сравнению с другими манипуляциями с микробиомом трансплантация фекальной микробиоты обладает важным преимуществом: она обеспечивает передачу всей сбалансированной экосистемы, что увеличивает вероятность получения долгосрочного микробиома.

Заключение

В современных исследованиях продемонстрированы различные причины возникновения рака толстой кишки, такие как генетика, иммунные реакции, пищевой рацион и микробиом. Микробиом играет ключевую роль в формировании иммунной системы и поддержании здоровья хозяина. Действительно, бактерии могут инициировать воспаление и канцерогенез на восприимчивом генетическом фоне, доказывая свою роль в развитии КРР в испытаниях на животных. Хроническое воспаление имеет решающее значение как для дисбиоза, так и для развития опухолей. Остается неясным, является ли дисбиоз у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или КРР причиной или следствием. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль бактерий в развитии КРР. Идентификация онкогенных штаммов бактерий значительно расширит наши возможности в диагностике и предотвращении развития злокачественных образований толстой кишки.

В настоящее время перспективным направлением для изучения профилактики КРР является трансплантация фекальной микробиоты, демонстрирующая в исследованиях на мышах снижение риска возникновения рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
2. Garrett W.S. Cancer and the microbiota. Science 2015;348:80–6.
3. Gagnaire A., Nadel B., Raoult D. et al. Collateral damage: insights into bacterial mechanisms that predispose host cells to cancer. Nat Rev Microbiol 2017;15:109–28.
4. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. Nat Rev Cancer 2017;17:271–85.
5. Zitvogel L., Daillère R., Roberti M.P. et al. Anticancer effects of the microbiome and its products. Nat Rev Microbiol 2017;15:109–28.
6. Lasry A., Zinger A., Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer. Nat Immunol 2016;7(3):230–40.
7. Dalal S.R., Chang E.B. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. J Clin Invest 2014;24(10):4190–6.
8. Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. Gut 2004;53(1):1–4.
9. Kaiko G.E., Stappenbeck T.S. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. Trends Immunol 2014;5(11):538–48.
10. Gilbert J.A., Quinn R.A., Debelius J. et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. Nature 2016;535:94–103.
11. Zitvogel L., Ayyoub M., Routy B., Kroemer G. Microbiome and anticancer immunosurveillance. Cell 2016;165:276–87.
12. Nakatsu G., Li X., Zhou H. et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. Nat. Commun 2015;6:8727.
13. Yu G., Gail M.H., Consonni D. et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. Genome Biol 2016;17(1):163.
14. Guerrero-Preston R., Godoy-Vitorino F., Jedlicka A. et al. 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment. Oncotarget 2016;7:51320–34.
15. Hieken T.J., Chen J., Hoskin T.L. et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. Sci Rep 2016;6:30751.
16. Rahbar A., Peredo I., Solberg N.W. et al. Discordant humoral and cellular immune responses to cytomegalovirus (CMV) in glioblastoma patients whose tumors are positive for CMV. Oncoimmunology 2015;4:e982391.
17. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006;7(7):688–93.
18. Hakansson A., Molin G. Gut microbiota and inflammation. Nutrients 2011;3(6):637–82.
19. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol 2015;21(29):8787–803.
20. Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. Ther Adv Gastroenterol 2013;6(4):295–308.
21. Wang J., Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. Nat Rev Microbiol 2016;14(8):508–22.
22. Feng Q., Liang S., Jia H. et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Nat Commun 2015;6:6528.
23. Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C.S. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. Genome Res 2012;22:292–8.
24. Castellarin M., Warren R.L., Freeman J.D. et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome Res 2012;22:299–306.
25. Leung A., Tsoi H., Yu J. *Fusobacterium* and *Escherichia*: models of colorectal cancer driven by microbiota and the utility of microbiota in colorectal cancer screening. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9(5):651–7.
26. Nakatsu G., Li X., Zhou H. et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. Nat Commun 2015;6:8727.
27. Ahn J., Sinha R., Pei Z. et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2013;105:1907–11.
28. Viljoen K.S., Dakshinamurthy A., Goldberg P., Blackburn J.M. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between *Fusobacterium spp.*, enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. PLoS One 2015;10:e0119462.
29. Flanagan L., Schmid J., Ebert M. et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1381–90.
30. Mima K., Sukawa Y., Nishihara R. et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. JAMA Oncol 2015;1:653–61.
31. Nosho K., Sukawa Y., Adachi Y. et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. World J Gastroenterol 2016;22:557–66.
32. Liang Q., Chiu J., Chen Y. et al. Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. Clin Cancer Res 2017;23:2061–70.
33. Ai L., Tian H., Chen Z. et al. Systematic evaluation of supervised classifiers for fecal microbiota-based prediction of colorectal cancer. Oncotarget 2017;8:9546–56.
34. Wu S., Rhee K.J., Albesiano E. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nature Med 2009;15:1016–22.
35. Sears C.L., Geis A.L., Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. J Clin Invest 2014;124:4166–72.
36. Denizot J., Desrichard A., Agus A. et al. Diet-induced hypoxia responsive element demethylation increases CEACAM6 expression, favouring Crohn's disease-associated *Escherichia coli* colonisation. Gut 2015;64:428–37.
37. Bonnet M., Buc E., Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by *Escherichia coli* and colorectal cancer risk. Clin Cancer Res 2014;20:859–67.
38. Cougnoux A., Dalmasso G., Martinez R. et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. Gut 2014;63:1932–42.
39. Wylie K.M., Truty R.M., Sharpton T.J. et al. Novel bacterial taxa in the human microbiome. PloS One 2012;7(6):e35294.
40. Kang M., Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. Seminars in immunology. Academic Press, 2017. Vol. 32. Pp. 3–13.
41. Goulas T., Arolas J.L., Gomis-Ruth F.X. Structure: function and latency regulation of a bacterial enterotoxin potentially derived from a mammalian adamalysin/ADAM xenolog. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(5):1856–61.
42. Purcell R.V., Pearson J., Aitchison A.et al. Colonization with enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. PLoS One 2017;12(2):pe0171602.
43. Wei Z., Cao S., Liu S. et al. Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism. Oncotarget 2016;7(29):46158–72.
44. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I. et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing analyses. Oncol Rep 2016;35(1):325–33.
45. Boleij A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C. et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. Clin Infect Dis 2015;60(2):208–15.
46. Housseau F., Wu S., Wick E.C. et al. Redundant innate and adaptive sources of IL17 production drive colon tumorigenesis. Cancer Res 2016;76(8):2115–24.

47. Deng Z., Mu J., Tseng M., Wattenberg B. et al. Enterobacteria-secreted particles induce production of exosome like S1P-containing particles by intestinal epithelium to drive Th17-mediated tumorigenesis. Nat Commun 2015;6:6956.
48. Wang K., Kim M.K., di Caro G. et al. Interleukin-17 receptor a signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. Immunity 2014;41(6):1052–63.
49. Chae W.J., Gibson T.F., Zelterman D. et al. Ablation of IL-17A abrogates progression of spontaneous intestinal tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(12):5540–4.
50. Hyun Y.S., Han D.S., Lee A.R. et al. Role of IL-17A in the development of colitis-associated cancer. Carcinogenesis 2012;33(4):931–6.
51. Goodwin A.C., Destefano Shields C.E., Wu S. et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(37):15354–9.
52. Irrazabal T., Martin A. T-regulatory cells gone bad: an oncogenic immune response against enterotoxigenic *B. fragilis* infection leads to colon cancer. Cancer Discov 2015;5(10):1021–3.
53. Geis A.L., Fan H., Wu X. et al. Regulatory T-cell response to enterotoxigenic bacteroides fragilis colonization triggers IL17-dependent colon carcinogenesis. Cancer Discov 2015;5(10):1098–9.
54. Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. Curr Opin Microbiol 2015;23:141–7.
55. Ye X., Wang R., Bhattacharya R. et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies animalis influences pro-inflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors. Cancer Prev Res (Phila) 2017;10(7):398–409.
56. Yu J., Chen Y., Fu X. et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* may play a role in the carcinogenesis of proximal colon cancer through the serrated neoplasia pathway. Int J Cancer 2016;139(6):1318–26.
57. Kostic A.D., Chun E., Robertson L. et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host Microb 2013;14(2):207–15.
58. Mima K., Nishihara R., Qian Z.R. et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. Gut 2016;65(12):1973–80.
59. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesion. Cell Host Microb 2013;14(2):195–206.
60. Tsoi H., Chu E.S.H., Zhang X. et al. Peptostreptococcus anaerobius induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice. Gastroenterology 2017;152(6):1419–33.
61. Yazici C., Wolf P.G., Kim H. et al. Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer. Gut 2017;66(11):1983–94.
62. Lu R., Wu S., Zhang YG. et al. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway. Oncogenesis 2014;3:e105.
63. Lu R., Wu S., Zhang Y.G. et al. Salmonella protein AvrA activates the STAT3 signaling pathway in colon cancer. Neoplasia 2016;18(5):307–16.
64. Elatrech I., Marzaioli V., Boukemara H. et al. *Escherichia coli* LF82 differentially regulates ROS production and mucin expression in intestinal epithelial T84 cells: implication of NOX1. Inflamm Bowel Dis 2015;21(5):1018–26.
65. Tomkovich S., Yang Y., Winglee K. et al. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon carcinogenesis. Cancer Res 2017;77(10):2620–32.
66. Arthur J.C., Perez-Chanona E., Mühlbauer M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. Science 2012;338(6103):120–3.
67. Cougnoux A., Delmas J., Gibold L. et al. Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoural effects induced by colibactin-producing bacteria. Gut 2016;65(2):278–85.
68. Arthur J.C., Gharaibeh R.Z., Mühlbauer M. et al. Microbial genomic analysis reveals the essential role of in flammation in bacteria-induced colorectal cancer. Nat Commun 2014;5:4724.
69. Bonnet M., Buc E., Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by *Escherichia coli* and colorectal cancer risk. Clin Cancer Res 2014;20(4):859–67.
70. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. Cell 2015;163: 1326–32.
71. Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015;149:102–9.
72. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W. et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft versus-host disease of the gut. Blood 2016;128:2083–8.
73. Bel S., Elkis Y., Elifantz H. et al. Reprogrammed and transmissible intestinal microbiota confer diminished susceptibility to induced colitis in $TMF^{-/-}$ mice. Proc Natl Acad Sci USA 2014;11:4964–9.

ORCID авторов/ORCID of authors
С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: https://orcid.org/0000-0003-2245-214X
З.З. Мамедли/Z.Z. Mamedli: https://orcid.org/0000-0002-9289-1247

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 02.07.2019. **Принята к публикации:** 15.08.2019.
Article received: 02.07.2019. **Accepted for publication:** 15.08.2019.