

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-64-71

**Цитирование:** Ковалева О. В., Подлесная П. А., Грачев А. Н. Роль микробиоты в канцерогенезе. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 64–71.

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

О. В. Ковалева, П. А. Подлесная, А. Н. Грачев

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: [ovkovaleva@gmail.com](mailto:ovkovaleva@gmail.com)

Последнее десятилетие может по праву называться десятилетием микробиома. Развитие технологий позволило изучить микробиом различных органов и тканей организма человека и выявить взаимосвязь микробиома и широкого спектра заболеваний, в том числе онкологических. Так каким же образом микробиом может влиять на развитие и прогрессию опухолей? Бактерии могут взаимодействовать с клетками как непосредственно, так и с помощью секретируемых факторов. Также они могут вызывать локальное неспецифичное воспаление, что при переходе его в хроническую форму способно привести к злокачественной трансформации. Помимо влияния непосредственно на эпителиальные клетки, бактерии взаимодействуют с резидентными клетками иммунной системы, а именно макрофагами, и влияют на их свойства. Таксономическая идентификация микроорганизмов в опухоли позволяет находить новые прогностические маркеры, выбирать стратегию терапии или изучать взаимодействие данных микроорганизмов с организмом хозяином. На сегодняшний день показано, что качественный и количественный состав микробиома имеет клиническое и прогностическое значения для опухолей различных типов. Для внедрения этих результатов фундаментальных исследований необходима разработка комплексных диагностических подходов, включающих анализ особенностей опухолевых клеток, иммунофенотип стромальных клеток и состав опухолевого микробиома.

**Ключевые слова:** микробиом, строма, опухоль, прогноз

## ВВЕДЕНИЕ

Организм человека содержит огромное количество микроорганизмов, видовое разнообразие которых чрезвычайно велико. Микроорганизмы присутствуют на всех слизистых оболочках организма и участвуют в многочисленных физиологических процессах. Совокупность микроорганизмов, населяющих организм человека (микробиом), оказывает значительное влияние на его здоровье. Современные исследования показывают корреляцию между особенностями состава микробиома и различными заболеваниями, включая аутоиммунные заболевания, ожирение и даже расстройства психики [1].

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению микробных сообществ, ассоциированных с онкологическими заболеваниями различных нозологий. Накапливается все больше информации о механизмах взаимодействия микроорганизмов и опухолей, участии бактерий в индукции онкологических процессов и их клиническом значении. На сегодняшний день взаимодействие микробиома человека с развитием онкологических заболеваний получило новое название — онкобиом. За последнее десятилетие множество научных работ было посвящено изучению роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии злокачественных опухолей желудка, и такую связь можно считать доказанной. Также множество работ посвящено

исследованию вклада микробного сообщества кишечника и патогенных микроорганизмов в развитие колоректального рака и других опухолей ЖКТ. Изучение развития рака легкого под воздействием бактериальной составляющей долгое время оставалось в тени, однако сейчас обнаружены некоторые закономерности между данным видом рака и микробиомом [2]. Несмотря на то, что в литературе встречается подтверждение участия микроорганизмов в развитии онкологических заболеваний легких, механизмы такого взаимодействия изучены достаточно фрагментарно. Микроорганизмы могут индуцировать онкогенез посредством выработки бактериальных токсинов или других агентов, а также вызывать хронические воспалительные процессы, что, в свою очередь, часто является фактором, способствующим развитию заболеваний. В данном обзоре систематизированы литературные данные, посвященные вкладу микроорганизмов в развитие опухолей, а также возможным механизмам, его опосредующих.

## ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ

Известно, что развитие опухоли часто сопровождается воспалительными процессами. С того момента, как стерильность легких был опровергнута, появилось большое

количество исследований, посвященных резидентному микробиому данного органа и его участию в функционировании легкого, как в норме, так и при патологии [3–5]. Причем микроорганизмы могут принимать как непосредственное участие в опухолевой трансформации, так и создавать негативный неспецифический воспалительный фон. Постоянное присутствие низкого количества определенных бактерий может подавлять острый воспалительный ответ, тем самым способствуя развитию макрофагальной толерантности. Проведены немногочисленные исследования, в которых показано, что толерантные макрофаги характеризуются повышенной фагоцитарной активностью. Однако в опухоли этого может не происходить под воздействием различных молекул, секретируемых опухолевыми клетками. Таким образом формируются опухоль-специфические макрофаги, характеризующиеся с одной стороны иммунологической толерантностью, а с другой стороны отсутствием способности к цитотоксической активности.

## ПРЯМОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ

Механизмы возможного влияния бактерий на развитие и прогрессию рака известны достаточно давно. Безусловно, наиболее известным примером является бактерия *Helicobacter pylori*, наличие которой приводит к гастриту, язве желудка и онкологическим заболеваниям [6]. Ключевую роль в этом процессе играет токсин *H. pylori*, кодируемый геном *cagA*. Этот токсин (наиболее известный как *CagA*) действует на клетки эпителия желудка и облегчает проникновение бактериальных клеток в стенки желудка. Примечательно, что не все штаммы *H. pylori* производят *CagA*. Штаммы, способные к синтезу этого токсина, принято называть положительными. Исследования показывают, что у людей, инфицированных *CagA*-положительными штаммами, риск развития некардиального рака желудка вдвое превышает риск у людей, инфицированных *CagA*-отрицательными штаммами [7]. Интересно отметить специфичность и направленность канцерогенеза, вызванного *H. pylori*. Исследователи из Швеции продемонстрировали, что у людей, инфицированных положительными штаммами (группа повышенного риска развития рака желудка), наблюдается пониженный риск развития аденокарциномы пищевода, по сравнению с людьми, зараженными негативными по *CagA* штаммами [8]. Для колоректального рака показано, что адгезин *FadA Fusobacterium nucleatum* связывается с E-кадгерином и активирует Wnt/ $\beta$ -катенин сигнальный путь, способствующий канцерогенезу [9]. Также *Fusobacterium nucleatum* способна ингибировать апоптоз в опухолевых клетках посредством различных механизмов (Toll-подобные рецепторы, микроРНК) тем самым способствуя развитию опухолей [10].

Онкогенная роль *H. pylori* не ограничивается раком желудка. В последнее время накапливается все больше свидетельств того, что данный микроорганизм может индуци-

ровать развитие онкологических процессов в легких [11]. Потенциально *H. pylori* может воздействовать на легкие несколькими способами. Важную роль отводят липосахаридам, которые являются основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Иммунная система человека реагирует на липосахариды выработкой таких провоспалительных факторов, как IL-1, IL-6, TNF. В результате, воспалительные процессы, вызванные *H. pylori*, могут иметь системный характер. Следствием таких ситуаций может стать хронический бронхит — состояние, нередко сопровождающее развитие рака легкого [12]. Кроме того, легкие и желудочно-кишечный тракт содержат клетки, продуцирующие такие гормоны, как гастрин. Поэтому, повышенная концентрация гастрина в плазме крови, опосредованная активностью *H. pylori* в желудке, потенциально может привести к развитию рака легкого [11].

Комменсальный микробиом легких играет чрезвычайно важную роль в поддержании иммунного гомеостаза слизистой оболочки легких. Нарушения в микроокружении легких могут существенно сказываться на восприимчивости к заболеваниям, включая развитие онкологии. Группой Cheng et. al. на мышинной модели показано, что у группы животных, получавших пероральные антибиотики, нарушалась работа  $\gamma\delta$ T17 Т-клеток (Th17), ответственных за выработку интерлейкина-17 (IL17). В результате нарушения нормальной работы  $\gamma\delta$ T17 животные были более восприимчивы к искусственно-индуцированной B16/F10 меланоме и легочной карциноме Льюиса (LLC) и имели более короткую продолжительность жизни. При этом обнаружено, что при введении антибиотиков в легких не появлялось резистентных штаммов, а общее число микроорганизмов существенным образом снижалось. Таким образом, авторы показывают, что комменсальная микробиота легких является ключевым фактором для поддержания нормальной работы клеток иммунной системы (в частности,  $\gamma\delta$ T17 клеток) [13]. Индуктором воспалительных процессов у пациентов с ХОБЛ также может являться патогенный микроорганизм *H. influenza*. Данные авторов указывают на то, что эпителиальный IL-17C стимулирует инфильтрацию нейтрофилов и воспаление в микроокружении опухоли. Они предполагают, что данный механизм может быть обусловлен патологическим микробиомом, присутствующим у пациентов с ХОБЛ, и связан с усиленным ростом опухолей [14].

Немалую роль в патологических процессах играют бактериальные токсины. Известно, что такие токсины как цитолептический дистилляционный токсин (CDT), цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF), токсин *Bactaroides fragilis*, вызывают нарушения в работе системы репарации ДНК, что также может индуцировать канцерогенез [15–17]. В другом исследовании *in silico* показано, что токсин микроцистин *Cyanobacteria* коррелировал со снижением CD36 и повышением уровня *PARP1*. Эти данные были подтверждены на модели клеточной линии HMPЛ (A427) и бактерия-положительных образцах опухолей легкого [18]. Другие исследователи показали, что активация TLR4 с помощью,

инактивированной нагреванием *E. coli*, усиливает адгезию и миграцию клеток НМРЛ *in vitro* и метастазирование *in vivo*. Эти эффекты частично опосредуются p38 MAPK и ERK1/2 -зависимыми сигнальными путями [19].

Помимо бактериальных токсинов и непосредственно биомассы бактерий, описаны и другие более общие механизмы, потенциально опосредующие их влияние на канцерогенез. Так, негативное влияние активных форм кислорода (АФК) на ДНК широко известно и достаточно изучено. Недавние исследования показали, что при изменении состава микробиома и дисбиозе в ряде случаев может возрасти концентрация АФК. Это может привести к нарушениям в структуре ДНК хозяина и способствовать канцерогенезу. Примечательно, что опухоли, содержащие мутации в гене *TP53*, обладают уникальным микробным консорциумом. Последние исследования показывают, что мутации в гене *TP53* коррелируют с присутствием в микроокружении представителей рода *Acidovorax*. Также, повышенный уровень *Acidovorax* наблюдается у курящих людей. Вероятно, курение приводит к формированию благоприятных условий для роста и развития *Acidovorax*, что, что является дополнительным фактором, индуцирующим мутагенез [20].

Одним из возможных и недавно описанных механизмов влияния микробиома на развитие и прогрессию опухолей является межклеточное взаимодействие посредством экстраклеточных везикул. Так, бактериальные экстраклеточные везикулы грамотрицательной бактерии *E. coli* содержат большое количество различных молекул, включая LPS, белки, способствующие адгезии и инвазии, а также нуклеиновые кислоты [21]. Показано, что экстраклеточные бактериальные везикулы могут участвовать в процессе развития ХОБЛ [22]. Таким образом, экстраклеточные везикулы, продуцируемые бактериями, могут способствовать активации эпителиальных и иммунных клеток легких. В случае нормального состава микробиома они могут принести пользу хозяину, способствуя толерантности слизистой оболочки к патогенам и защите от заболеваний [23]. Однако в случае дисбиоза легких, экстраклеточные бактериальные везикулы могут индуцировать воспалительные заболевания легких, потенциально ассоциированные с онкологией.

## ОПОСРЕДОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ

Влияние микробиома на строму опухоли значительно более многогранно. Каким же образом может происходить взаимодействие микробиологического и иммунологического компонентов опухолевой стромы? В зависимости от количества бактерии могут вносить свой вклад в развитие уже сформировавшихся опухолей как путем непосредственного влияния на опухолевые клетки, так и посредством влияния на опухолевое микроокружение.

## Цитотоксическая активность макрофагов

Одним из основных типов клеток, реагирующих на патоген, являются макрофаги. Макрофаги обладают цитотоксической активностью и могут уничтожать опухолевые клетки как прямым, так и косвенным способом, путем привлечения других клеток (например, некоторых Т-лимфоцитов). Прямая цитотоксичность требует активации макрофагов по Th-1 пути за счет продуктов бактериального происхождения или цитокинов. Основными механизмами прямой цитотоксической активности макрофагов являются синтез монооксида азота, активных форм кислорода, фагоцитоз [24]. Hibbs и соавторы впервые показали, что окись азота вырабатывается клетками иммунной системы [25]. Окись азота образуется в результате ферментативных реакций с использованием НАДФН, L-аргинина и молекулярного кислорода. Центральным ферментом данного процесса является NO синтаза (NOS). Помимо монооксида азота, макрофаги способны синтезировать широкий спектр АФК, включая супероксидный анион радикал, перекись водорода [26]. Основными источниками АФК являются НАДФН-оксидазы (NOX, NOX1-NOX-5), двойные оксидазы 1 и 2 (DUOX-1, DUOX2). Генерация АФК в фагосомах (NOX-2 является наиболее активным продуцентом) — процесс врожденного иммунитета, нацеленный на уничтожение патогенных микроорганизмов. Активация NOX2 осуществляется посредством контакта иммуногенов с Fc-рецепторами макрофагов [27]. Ферменты NOX4 и DUOX обеспечивают продукцию супероксид аниона [28]. Стоит заметить, что несмотря на то, что механизмы прямой цитотоксической активности достаточно вариативны, их эффективность в значительной степени зависит от свойств конкретной опухоли.

Важную роль в устранении опухолевых клеток играет антителозависимая цитотоксическая активность (АЗЦА) макрофагов. Этот процесс включает выработку иммунными клетками (В-лимфоцитами) антител к опухолевым клеткам, после чего макрофаги идентифицируют и элиминируют опухолевые клетки, покрытые такими антителами. В этот процесс вовлечены высокоаффинные Fcγ-рецепторы моноцитов и макрофагов, которые связываются антителами человека к клеткам опухоли. Опосредованная IgE цитотоксическая активность проявляется в повышении уровня TNF и CD80, а также MCP-1 (CCL2). В настоящее время разрабатываются новые методики терапии, базирующиеся на применении антител типа IgE [29]. Все классы Fcγ-рецепторов экспрессируются макрофагами, что обуславливает их высокую способность к антителозависимому фагоцитозу. Этот механизм лежит в основе терапии онкологических заболеваний посредством моноклональных антител [30].

Другой механизм цитотоксической активности опосредуется лигандом TRAIL (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10), вызывающим апоптоз. TRAIL и его рецепторы экспрессируются во многих типах нормальных клеток, включая иммунные клетки. TRAIL влияет на актив-

ность NF-κB и экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и ETA-α в макрофагах. В совокупности, механизмы, индуцированные TRAIL, стимулируют противоопухолевую активность макрофагов [31]. TRAIL является перспективной противоопухолевой мишенью, поскольку эта молекула специфически индуцирует апоптоз в различных опухолевых клетках. С TRAIL также связана повышенная экспрессия микро-РНК 146, которая индуцирует противоопухолевую активность [32, 33].

Определенный вклад в супрессию опухолей вносит перекрестное взаимодействие макрофагов с натуральными киллерами. Zhou и соавторы показали, что стимуляция макрофагов Poly I: С индуцирует активацию NKG2D-лигандов и секрецию IL-15, IL-12, IFN-β макрофагами. Взаимодействие NKG2D со специфичными рецепторами способствует активации NK-клеток, которые распознают опухолевые клетки с последующим усилением секреции цитотоксических соединений и IFN-γ. Сами макрофаги защищаются от цитолиза NK-клетками посредством экспрессии лиганда Qa-1 [34].

Однако несмотря на то, что цитотоксическая активность макрофагов является мощным фактором, сдерживающим инициацию и прогрессию опухоли, однако, в ряде случаев ее недостаточно для контроля опухолевого процесса. Более того, цитотоксическая активность макрофагов может способствовать инициации и прогрессии опухоли. Это обусловлено как отбором опухолевых клеток, устойчивых к цитотоксической активности макрофагов, так и снижением или потерей цитотоксической активности последних.

Способность опухолевых клеток к выработке устойчивости к цитотоксической активности макрофагов обусловлена генетической нестабильностью и гетерогенностью опухоли. Показано, что такие провоспалительные цитокины, как IL-6, TNF, IFN-γ, а также протеазы, реактивные формы кислорода и окись азота оказывают мутагенный эффект на опухолевые клетки и их микроокружение [35, 36]. Также известно, что TNF может способствовать дедифференцировке опухолевых клеток с образованием так называемых опухолевых стволовых клеток, характеризующихся потерей поверхностных антигенов, распознаваемых иммунными клетками. Известно, что под действием TNF опухолевые клетки меланомы теряли экспрессию gp100, распознаваемого цитотоксическими Т-клетками, с одновременным повышением уровня экспрессии рецептора фактора нейротрофинов NGFR, способствующего росту и пролиферации опухолевых клеток [37, 38].

Таким образом, цитотоксическая активность макрофагов, направленная на элиминирование опухоли, одновременно может способствовать ее прогрессии.

#### «Толерантность» макрофагов

О присутствии в опухоли макрофагов, потерявших способность отвечать на провоспалительный стимул, указывают неудачные попытки изменить фенотип МАО

с М2 на М1. Существуют данные, указывающие на способность макрофагов формировать толерантность в ответ на действие провоспалительных факторов [39]. Толерантность иммунного ответа — это феномен, при котором клетки под воздействием микробных компонентов теряют восприимчивость к последующим аналогичным воздействиям. Наиболее изученной является толерантность к липополисахариду, который связывается с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и приводит к эпигенетическим изменениям, которые, в свою очередь, препятствуют экспрессии провоспалительных цитокинов при повторной стимуляции клеток [40, 41]. Предполагается, что толерантность к LPS является результатом эволюции и служит для защиты организма хозяина от повреждения в результате сильного воспаления [39]. Толерантность к LPS может, однако, быть патологической в условиях, когда организм подвержен воздействию патогена в течение продолжительного времени. Потеря восприимчивости клеток к повторному воздействию эндотоксина характеризуется пониженной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF и IL-6 [42, 43]. Толерантность формируется в результате взаимодействия многих факторов, участвующих в передаче сигнала от Toll-подобных рецепторов. Исследования показали, что в толерантных макрофагах наблюдается снижение активности митоген-активируемой протеинкиназы MAPK и транскрипционного фактора NF-κB в результате изменений в структуре TLR-адаптерных белков и, как следствие, происходит обратная регуляция последующих сигнальных молекул, таких как IL-1 рецептор-ассоциированная киназа М (IRAK-M), SH2-содержащая инозитолфосфатаза (SHIP) и MAPK-фосфатаза 1 (MKP-1) [44–47]. Последние работы продемонстрировали, что в макрофагах при индукции толерантности происходит ремоделирование хроматина, которое блокирует доступ факторов транскрипции к ряду генов, чьи продукты участвуют в передаче сигнала от TLR [48]. Однако, не только TLR играют роль в формировании толерантности. Было продемонстрировано, что существует толерантность к TNF, заключающаяся в потере восприимчивости клеток к повторной стимуляции TNF, которая следовала после продолжительной инкубации клеток с этим цитокином [49]. Интересно, что наблюдалась перекрестная толерантность между TNF и LPS, при которой клетки теряли восприимчивость к TNF после стимуляции LPS, и наоборот [50]. Ifrim с соавторами систематически исследовали роль других рецепторов в индукции толерантности. Оказалось, что взаимодействие клеток с лигандами, связывающимися с NOD-подобными рецепторами (NOD1 и NOD2), а также с рецептором дектин 1, индуцируют обратный эффект: повторное взаимодействие моноцитов с патогенным вызывало не пониженную, а повышенную провоспалительную активацию клеток по сравнению с первичным воздействием. Такой феномен был назван «тренировка врожденного иммунитета», что является полной противоположностью толерантности. Интересно также, что в некоторых случаях низкие концентрации лигандов к TLR не только отменяли



толерантность, но и меняли его в сторону тренировки, тем самым заставляя моноциты поддерживать воспалительный статус [39]. Отмена толерантности заключается в одинаковой секреции провоспалительных цитокинов как при первичной, так и при повторной стимуляции клеток. Такой эффект способны оказывать, например, интерфероны альфа и гамма: они не до конца изученным образом блокируют ремоделирование области хроматина, ответственной за формирование толерантности [51, 52]. Таким образом, можно заключить, что существуют разнообразные факторы, способные модулировать толерантность в ту или иную сторону.

## ВЛИЯНИЕ СТРОМЫ И МИКРОБИОМА НА ТЕРАПИЮ ОПУХОЛЕЙ

Современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться клинического ответа при широком спектре злокачественных опухолей. Первоначально эффективность их применения была показана у больных метастатической меланомой и НМРЛ, в дальнейшем к этому списку добавился почечно-клеточный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря и др. Опыт применения ингибиторов «контрольных точек иммунитета» демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма. Отсутствие непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности. Результаты применения современных иммунотерапевтических препаратов показывают, что достигнутый клинический ответ может сохраняться в течение длительного времени после завершения курса лечения.

Практически у всех современных иммунотерапевтических препаратов отмечена выраженная в разной степени противоопухолевая активность, а также хорошая переносимость по сравнению с химиотерапией и таргетными препаратами, что связано с отсутствием прямого повреждающего действия на клетки. Несмотря на перечисленные преимущества иммунотерапии, некоторые механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, остаются неизвестными. У ряда пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам и в последующем наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Это стимулирует поиск прогностических и, в первую очередь, предиктивных маркеров для выделения группы больных, иммунотерапевтическое лечение которых будет эффективным [53–56].

В Российской Федерации на сегодняшний день одобрены к использованию несколько препаратов, пять из которых направлены на ингибирование *PD-1/PD-*

*L1* взаимодействия: ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб. Первые два препарата представляют собой гуманизированные моноклональные антитела к *PD-1*, в то время как три других препарата — гуманизированные моноклональные антитела к *PD-L1*. В настоящее время в клинических исследованиях продолжается изучение возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии путем применения различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими методами лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию.

Можно ли предсказать успех анти-*PD-1/PD-L1* терапии?

Учитывая, что механизм действия иммунологических препаратов направлен на разрушение системы *PD-1/PD-L1*, прежде всего наиболее важным условием их применения является определение у больных соответствующих мишеней: рецептора *PD-1* или его лиганда *PD-L1*. Следует отметить, что большинство работ как раз и направлено на изучение экспрессии *PD-1* и *PD-L1* в опухоли пациентов.

Помимо экспрессии *PD-1/PD-L1*, предполагаемым маркером ответа опухоли на иммунотерапию может являться нарушение системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) с накоплением большого количества соматических мутаций в опухоли, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой [57]. Интересно отметить, что опухоли с микросателлитной нестабильностью отличаются хорошим ответом на иммунотерапию и, помимо этого, характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Клинические исследования показывают, что наличие инфильтрации опухоли CD8+ T-клетками может являться одним из необходимых условий для реализации клинического эффекта иммунотерапевтических препаратов.

На сегодняшний день известно, что результаты терапии онкологических пациентов тесно связаны с его микробиомом. Также известно, что изменения состава микробиома (например, вызванное приемом антибиотиков) крайне сильно способны изменить ответ на иммунотерапию и свести к минимуму ее потенциальные возможности. Показано снижение эффективности иммунотерапии ингибиторами «контрольных точек» у больных почечно-клеточным раком (ПКР) и раком легкого, получавших антибактериальную терапию за месяц до начала противоопухолевого лечения. Для стандартных цитотоксических препаратов описаны противоречивые результаты. С одной стороны, описана неэффективность цисплатина и оксалиплатина на «стерильных» мышах, что свидетельствует о необходимости наличия нормального микробиотического окружения для эффективной терапии [58]. С другой стороны, для рака поджелудочной железы описаны механизмы приобретения клетками опухоли лекарственной устойчивости к действию цитостатиков под воздействием микробиологической составляющей [59]. Описанные выше механизмы иллюстрируют различное воздействие микробиологической составляющей опухоли на ее развитие и течение. Также очевидно участие компонентов

иммунной системы во всех вышеописанных процессах. Комплексное понимание положительного и отрицательного вклада микробов в развитие и терапию рака будет способствовать разработке более эффективных подходов к противоопухолевой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение резидентного микробиома представляет собой весьма трудную и интересную задачу. Альтернативой может являться анализ слюны и мокроты, однако, это не исключает возможную контаминацию образцов микроорганизмами, заселяющими ротовую полость и верхние дыхательные пути. На сегодняшний день, очевидно, что микробиом легких непосредственно связан с различными респираторными заболеваниями. Также, стоит отметить, что спектр условно-патогенных микроорганизмов, активность которых возрастает существенным образом при развитии в легких онкологических заболеваний, достаточно широк, и этот список ежегодно пополняется новыми видами. Все это создает предпосылки для дальнейшего изучения состава микробиома легких и его значения при развитии опухолей. Механизмы взаимодействия бактерий и опухолевых клеток частично изучены, однако все полученные данные фрагментарны и узкоспецифичны. Для понимания общих механизмов влияния бактерий не только на возникновение, но и на прогрессирование опухолей и ответа их на терапию, несомненно требуется проведения дальнейших исследований на больших выборках и с применением новых методологических подходов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yu G, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, Caporaso NE, Goedert JJ, Ravel J, and Landi MT. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features // *Genome Biol.* 2016. Vol. 17, N 1 : P. 163 <http://doi.org/10.1186/s13059-016-1021-1>.
2. Dong Q, Chen ES, Zhao C, and Jin C. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12, N : P. 679829 <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679829>.
3. Beck JM, Young VB, and Huffnagle GB. The microbiome of the lung // *Transl Res.* 2012. Vol. 160, N 4 : P. 258–66 <http://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>.
4. Kovaleva OV, Romashin D, Zborovskaya IB, Davydov MM, Shogenov MS, and Gratchev A. Human Lung Microbiome on the Way to Cancer // *J Immunol Res.* 2019. Vol. 2019, N : P. 1394191 <http://doi.org/10.1155/2019/1394191>.
5. Kovaleva O, Podlesnaya P, Rashidova M, Samoilova D, Petrenko A, Zborovskaya I, Mochalnikova V, Kataev V, Khlopko Y, Plotnikov A, and Gratchev A. Lung Microbiome Differentially Impacts Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Depending on Tumor Stroma Phenotype // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8, N 9 : P. <http://doi.org/10.3390/biomedicines8090349>.
6. Fox JG, and Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // *J Clin Invest.* 2007. Vol. 117, N 1 : P. 60–9 <http://doi.org/10.1172/JCI30111>.
7. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, and Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 125, N 6 : P. 1636–44 <http://doi.org/>.
8. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK, and Nyren O. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96, N 5 : P. 388–96 <http://doi.org/>.
9. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, and Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin / beta-catenin signaling via its FadA adhesin // *Cell Host Microbe.* 2013. Vol. 14, N 2 : P. 195–206 <http://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012>.
10. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, and Fang JY. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy // *Cell.* 2017. Vol. 170, N 3 : P. 548–63 e16 <http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>.
11. Gocyk W, Niklinski T, Olechnowicz H, Duda A, Bielanski W, Konturek PC, and Konturek SJ. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer // *Med Sci Monit.* 2000. Vol. 6, N 6 : P. 1085–92 <http://doi.org/>.
12. Kanbay M, Kanbay A, and Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: a review of the literature // *Respir Med.* 2007. Vol. 101, N 2 : P. 203–9 <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.04.022>.
13. Cheng M, Qian L, Shen G, Bian G, Xu T, Xu W, Shen G, and Hu S. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a gamma delta T17 immune cell-dependent mechanism // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74, N 15 : P. 4030–41 <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2462>.
14. Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, Wolf L, Wolf A, Ritzmann F, Kamyschnikow A, Herr C, Menger MD, Spieker T, Wiewrodt R, Bals R, and Beisswenger C. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth // *Oncogene.* 2017. Vol. 36, N 29 : P. 4182–90 <http://doi.org/10.1038/ncr.2017.28>.
15. Travaglione S, Fabbri A, and Fiorentini C. The Rho-activating CNF1 toxin from pathogenic *E. coli*: a risk factor for human cancer development? // *Infect Agent Cancer.* 2008. Vol. 3, N : P. 4 <http://doi.org/10.1186/1750-9378-3-4>.
16. Nesic D, Hsu Y, and Stebbins CE. Assembly and function of a bacterial genotoxin // *Nature.* 2004. Vol. 429, N 6990 : P. 429–33 <http://doi.org/10.1038/nature02532>.
17. Yaghoobi H, Bandehpour M, and Kazemi B. Apoptotic Effects of the B Subunit of Bacterial Cytolethal Distending Toxin on the A549 Lung Cancer Cell Line // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016. Vol. 17, N S3 : P. 299–304 <http://doi.org/>.

18. Apopa PL, Alley L, Penney RB, Arnaoutakis K, Steliga MA, Jeffus S, Bircan E, Gopalan B, Jin J, Patumcharoenpol P, Jenjaroenpun P, Wongsurawat T, Shah N, Boysen G, Ussery D, Nookaew I, Fagan P, Bebek G, and Orloff MS. PARP1 Is Up-Regulated in Non-small Cell Lung Cancer Tissues in the Presence of the Cyanobacterial Toxin Microcystin // *Front Microbiol.* 2018. Vol. 9, N : P. 1757 <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01757>.
19. Chow SC, Gowing SD, Cools-Lartigue JJ, Chen CB, Berube J, Yoon HW, Chan CH, Rousseau MC, Bourdeau F, Giannias B, Roussel L, Qureshi ST, Rousseau S, and Ferri LE. Gram negative bacteria increase non-small cell lung cancer metastasis via Toll-like receptor 4 activation and mitogen-activated protein kinase phosphorylation // *Int J Cancer.* 2015. Vol. 136, N 6 : P. 1341–50 <http://doi.org/10.1002/ijc.29111>.
20. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky VV, Beck JA, von Muhlinen N, Polley EC, Bowman ED, Khan MA, Robles AI, Cooks T, Ryan BM, Padgett N, Dzutsev AH, Trinchieri G, Pineda MA, Bilke S, Meltzer PS, Hokenstad AN, Stickrod TM, Walther-Antonio MR, Earl JP, Mell JC, Krol JE, Balashov SV, Bhat AS, Ehrlich GD, Valm A, Deming C, Conlan S, Oh J, Segre JA, and Harris CC. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // *Genome Biol.* 2018. Vol. 19, N 1 : P. 123 <http://doi.org/10.1186/s13059-018-1501-6>.
21. Lee EY, Bang JY, Park GW, Choi DS, Kang JS, Kim HJ, Park KS, Lee JO, Kim YK, Kwon KH, Kim KP, and Cho YS. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli* // *Proteomics.* 2007. Vol. 7, N 17 : P. 3143–53 <http://doi.org/10.1002/pmic.200700196>.
22. Kim JH, Lee J, Park J, and Cho YS. Gram-negative and Gram-positive bacterial extracellular vesicles // *Semin Cell Dev Biol.* 2015. Vol. 40, N : P. 97–104 <http://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.006>.
23. Choi Y, Park H, Park HS, and Kim YK. Extracellular Vesicles, a Key Mediator to Link Environmental Microbiota to Airway Immunity // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017. Vol. 9, N 2 : P. 101–6 <http://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.2.101>.
24. Brune B, Dehne N, Grossmann N, Jung M, Namgaladze D, Schmid T, von Knethen A, and Weigert A. Redox control of inflammation in macrophages // *Antioxid Redox Signal.* 2013. Vol. 19, N 6 : P. 595–637 <http://doi.org/10.1089/ars.2012.4785>.
25. Hibbs JB, Jr., Taintor RR, and Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity : role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite // *Science.* 1987. Vol. 235, N 4787 : P. 473–6 <http://doi.org/10.1126/science.2432665>.
26. Lambeth JD, Kawahara T, and Diebold B. Regulation of Nox and Duox enzymatic activity and expression // *Free Radic Biol Med.* 2007. Vol. 43, N 3 : P. 319–31 <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.028>.
27. Leto TL, Morand S, Hurt D, and Ueyama T. Targeting and regulation of reactive oxygen species generation by Nox family NADPH oxidases // *Antioxid Redox Signal.* 2009. Vol. 11, N 10 : P. 2607–19 <http://doi.org/10.1089/ARS.2009.2637>.
28. Li B, Bedard K, Sorce S, Hinz B, Dubois-Dauphin M, and Krause KH. NOX4 expression in human microglia leads to constitutive generation of reactive oxygen species and to constitutive IL-6 expression // *J Innate Immun.* 2009. Vol. 1, N 6 : P. 570–81 <http://doi.org/10.1159/000235563>.
29. Josephs DH, Nakamura M, Bax HJ, Dodev TS, Muirhead G, Saul L, Karagiannis P, Ilieva KM, Crescioli S, Gazinska P, Woodman N, Lombardelli C, Kareemaghay S, Selkirk C, Lentfer H, Barton C, Canevari S, Figini M, Downes N, Dombrowicz D, Corrigan CJ, Nestle FO, Jones PS, Gould HJ, Blower PJ, Tsoka S, Spicer JF, and Karagiannis SN. An immunologically relevant rodent model demonstrates safety of therapy using a tumour-specific IgE // *Allergy.* 2018. Vol. 73, N 12 : P. 2328–41 <http://doi.org/10.1111/all.13455>.
30. Weiskopf K, and Weissman IL. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer // *MAbs.* 2015. Vol. 7, N 2 : P. 303–10 <http://doi.org/10.1080/19420862.2015.1011450>.
31. Gao J, Wang D, Liu D, Liu M, Ge Y, Jiang M, Liu Y, and Zheng D. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces the expression of proinflammatory cytokines in macrophages and re-educates tumor-associated macrophages to an antitumor phenotype // *Mol Biol Cell.* 2015. Vol. 26, N 18 : P. 3178–89 <http://doi.org/10.1091/mbc.E15-04-0209>.
32. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, and Baltimore D. NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006. Vol. 103, N 33 : P. 12481–6 <http://doi.org/10.1073/pnas.0605298103>.
33. Wang D, Liu D, Gao J, Liu M, Liu S, Jiang M, Liu Y, and Zheng D. TRAIL-induced miR-146a expression suppresses CXCR4-mediated human breast cancer migration // *FEBS J.* 2013. Vol. 280, N 14 : P. 3340–53 <http://doi.org/10.1111/febs.12323>.
34. Zhou Z, Zhang C, Zhang J, and Tian Z. Macrophages help NK cells to attack tumor cells by stimulatory NKG2D ligand but protect themselves from NK killing by inhibitory ligand Qa-1 // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 5 : P. e36928 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036928>.
35. Benimetskaya L, Loike JD, Khaled Z, Loike G, Silverstein SC, Cao L, el Khoury J, Cai TQ, and Stein CA. Mac-1 (CD11b / CD18) is an oligodeoxynucleotide-binding protein // *Nat Med.* 1997. Vol. 3, N 4 : P. 414–20 <http://doi.org/10.1038/nm0497-414>.
36. Canli O, Nicolas AM, Gupta J, Finkelmeier F, Goncharova O, Pesic M, Neumann T, Horst D, Lower M, Sahin U, and Greten FR. Myeloid Cell-Derived Reactive Oxygen Species Induce Epithelial Mutagenesis // *Cancer Cell.* 2017. Vol. 32, N 6 : P. 869–83 e5 <http://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.004>.
37. Landsberg J, Kohlmeyer J, Renn M, Bald T, Rogava M, Cron M, Fatho M, Lennerz V, Wolfel T, Holzel M, and Tuting T. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation // *Nature.* 2012. Vol. 490, N 7420 : P. 412–6 <http://doi.org/10.1038/nature11538>.
38. Zhou X, Hao Q, Liao P, Luo S, Zhang M, Hu G, Liu H, Zhang Y, Cao B, Baddoo M, Flemington EK, Zeng SX, and Lu H. Nerve growth factor receptor negates the tumor suppressor p53 as a feedback regulator // *Elife.* 2016. Vol. 5, N : P. <http://doi.org/10.7554/eLife.15099>.
39. Ifrim DC, Quintin J, Joosten LA, Jacobs C, Jansen T, Jacobs L, Gow NA, Williams DL, van der Meer JW, and Netea MG. Trained immunity or tolerance : opposing functional programs induced in human monocytes after engagement of various pattern rec-



- ognition receptors // *Clin Vaccine Immunol*. 2014. Vol. 21, N 4 : P. 534–45 <http://doi.org/10.1128/CVI.00688-13>.
40. Dobrovolskaia MA, Medvedev AE, Thomas KE, Cuesta N, Toshchakov V, Ren T, Cody MJ, Michalek SM, Rice NR, and Vogel SN. Induction of in vitro reprogramming by Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 agonists in murine macrophages : effects of TLR "homotolerance" versus "heterotolerance" on NF-kappa B signaling pathway components // *J Immunol*. 2003. Vol. 170, N 1 : P. 508–19 <http://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.508>.
41. Dobrovolskaia MA, and Vogel SN. Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS // *Microbes Infect*. 2002. Vol. 4, N 9 : P. 903–14 [http://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01613-1](http://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01613-1).
42. Medvedev AE, Sabroe I, Hasday JD, and Vogel SN. Tolerance to microbial TLR ligands : molecular mechanisms and relevance to disease // *J Endotoxin Res*. 2006. Vol. 12, N 3 : P. 133–50 <http://doi.org/10.1179/096805106X102255>.
43. Biswas SK, and Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance : new mechanisms, molecules and clinical significance // *Trends Immunol*. 2009. Vol. 30, N 10 : P. 475–87 <http://doi.org/10.1016/j.it.2009.07.009>.
44. Sly LM, Rauh MJ, Kalesnikoff J, Song CH, and Krystal G. LPS-induced upregulation of SHIP is essential for endotoxin tolerance // *Immunity*. 2004. Vol. 21, N 2 : P. 227–39 <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.010>.
45. Piao W, Song C, Chen H, Diaz MA, Wahl LM, Fitzgerald KA, Li L, and Medvedev AE. Endotoxin tolerance dysregulates MyD88- and Toll / IL-1R domain-containing adapter inducing IFN-beta-dependent pathways and increases expression of negative regulators of TLR signaling // *J Leukoc Biol*. 2009. Vol. 86, N 4 : P. 863–75 <http://doi.org/10.1189/jlb.0309189>.
46. Kobayashi K, Hernandez LD, Galan JE, Janeway CA, Jr., Medzhitov R, and Flavell RA. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling // *Cell*. 2002. Vol. 110, N 2 : P. 191–202 [http://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00827-9](http://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00827-9).
47. Nimah M, Zhao B, Denenberg AG, Bueno O, Molkentin J, Wong HR, and Shanley TP. Contribution of MKP-1 regulation of p38 to endotoxin tolerance // *Shock*. 2005. Vol. 23, N 1 : P. 80–7 <http://doi.org/10.1097/01.shk.0000145206.28812.60>.
48. Foster SL, Hargreaves DC, and Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications // *Nature*. 2007. Vol. 447, N 7147 : P. 972–8 <http://doi.org/10.1038/nature05836>.
49. Zwergal A, Quirling M, Saugel B, Huth KC, Sydlik C, Poli V, Neumeier D, Ziegler-Heitbrock HW, and Brand K. C / EBP beta blocks p65 phosphorylation and thereby NF-kappa B-mediated transcription in TNF-tolerant cells // *J Immunol*. 2006. Vol. 177, N 1 : P. 665–72 <http://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.665>.
50. Park SH, Park-Min KH, Chen J, Hu X, and Ivashkiv LB. Tumor necrosis factor induces GSK3 kinase-mediated cross-tolerance to endotoxin in macrophages // *Nat Immunol*. 2011. Vol. 12, N 7 : P. 607–15 <http://doi.org/10.1038/ni.2043>.
51. Chen J, and Ivashkiv LB. IFN-gamma abrogates endotoxin tolerance by facilitating Toll-like receptor-induced chromatin remodeling // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. Vol. 107, N 45 : P. 19438–43 <http://doi.org/10.1073/pnas.1007816107>.
52. Shi L, Song L, Maurer K, Sharp J, Zhang Z, and Sullivan KE. Endotoxin tolerance in monocytes can be mitigated by alpha2-interferon // *J Leukoc Biol*. 2015. Vol. 98, N 4 : P. 651–9 <http://doi.org/10.1189/jlb.4A0914-450RR>.
53. Shoji S, Nakano M, Sato H, Tang XY, Osamura YR, Terachi T, Uchida T, and Takeya K. The current status of tailor-made medicine with molecular biomarkers for patients with clear cell renal cell carcinoma // *Clin Exp Metastasis*. 2014. Vol. 31, N 1 : P. 111–34 <http://doi.org/10.1007/s10585-013-9612-7>.
54. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, Hunger S, Krishnamurthi SS, Lassman AB, Markham MJ, Mayer E, Neuss M, Pal SK, Richardson LC, Schilsky R, Schwartz GK, Spriggs DR, Villalona-Calero MA, Villani G, and Masters G. Clinical Cancer Advances 2016 : Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, N 9 : P. 987–1011 <http://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>.
55. Barata PC, and Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma : Current status and future directions // *CA Cancer J Clin*. 2017. Vol. 67, N 6 : P. 507–24 <http://doi.org/10.3322/caac.21411>.
56. Liu KG, Gupta S, and Goel S. Immunotherapy : incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 10 : P. 17313–27 <http://doi.org/10.18632/oncotarget.14388>.
57. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, and Diaz LA, Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372, N 26 : P. 2509–20 <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
58. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, and Goldszmid RS. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science*. 2013. Vol. 342, N 6161 : P. 967–70 <http://doi.org/10.1126/science.1240527>.
59. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K, Thaiss CA, Reuben A, Livny J, Avraham R, Frederick DT, Ligorio M, Chatman K, Johnston SE, Mosher CM, Brandis A, Fuks G, Gurbatri C, Gopalakrishnan V, Kim M, Hurd MW, Katz M, Fleming J, Maitra A, Smith DA, Skalak M, Bu J, Michaud M, Trauger SA, Barshack I, Golan T, Sandbank J, Flaherty KT, Mandinova A, Garrett WS, Thayer SP, Ferrone CR, Huttenhower C, Bhatia SN, Gevers D, Wargo JA, Golub TR, and Straussman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // *Science*. 2017. Vol. 357, N 6356 : P. 1156–60 <http://doi.org/10.1126/science.aah5043>.