

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-60-62

Цитирование: Карасев И.А., Малихова О.А., Давыдкина Т.С. Роль кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака. Обзор литературных данных. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 60–62

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.

И.А. Карасев, О.А. Малихова, Т.С. Давыдкина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Для корреспонденции: ronc-karasev@yandex.ru

Резюме: Толстая кишка демонстрирует самую высокую бактериальную плотность и разнообразие на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, что может указывать на важную роль пристеночного микробиома в патогенезе колоректального рака (КРР). Механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, остаются важным и не изученным предметом обсуждения в области биологии рака. Исследования данной группы пациентов группы и экспериментальные данные на лабораторных животных связали дисбиоз кишечника с конкретными видами бактерий, которые способствуют онкогенезу. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для анализа механизмов и роли микроорганизмов в колоректального рака, которые могут быть использованы в терапевтических и прогностических целях.

Цель данного обзора является обобщение литературных и экспериментальных данных о том, что дисбиоз толстой кишки является важным прогностическим критерием в развитии опухолей толстой кишки.

Ключевые слова: пристеночная микробиота, дисбиоз, колоректальный рак, канцерогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно, в мире фиксируется более 1 млн новых случаев колоректального рака и 440 тыс. смертельных исходов. Заболеваемость раком ободочной и прямой кишки достигла 11,6 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. — среди женщин, а раком прямой кишки — 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. у женщин [1]. В России за минувшие 50 лет количество первичных случаев колоректального рака выросло в 7 раз.

Этиологические факторы КРР, помимо генетических мутаций, хронического воспаления, воздействия канцерогенов включают эпигенетический дисбаланс, изменение характера питания, дисфункцию иммунной системы. [2] В последние годы все больше исследований в контексте посвящения патогенеза КРР микробиоте, под которой подразумевается популяция микроорганизмов (бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы), заселяющих наш организм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль и механизмы влияния нормальной микрофлоры на организм человека исследуются в течении нескольких столетий. На данный момент не вызывает сомнений тот факт, что микробиота отражает целую биологическую экосистему, которая интенсивно взаимодействует с хозяином.

Активные фундаментальные исследования позволили определить состав и большинство функции кишечной микробиоты. Текущие оценки предполагают, что желудочно-кишечный тракт содержит столько же бактериальных тол, сколько клеток, составляющих организм человека. [3].

Слизистую оболочку толстой кишки регулярно колонизирует колоссальное число микробных ассоциаций (17 семейств, 45 родов, более 1000 видов). Большая часть из них — это облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и др.) — вплоть до 90%; еще 8–9% — это факультативные аэробы (лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки и др.). На часть факультативной и транзитной микрофлоры (кловидии, клебсиеллы, протей, стафилококки и др.) приходится не более 1–2% [4].

Нормобиоценоз толстой кишки выполняет ряд значимых для человека функций: резистентность, иммунологическую защиту; принимает участие в метаболических процессах, синтезирует определенные витамины, медиаторы и др. При угнетении зубиоза толстой кишки (прием антибиотиков; острые кишечные инфекции, иммунодефицитные состояния, паразитозы и др.) в толстой кишки начинают размножаться, а потом и доминировать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, — формируется толстокишечный дисбиоз разной степени [5].

Основная масса микробиоты толстой кишки, владея возможностью к адгезии, располагается пристеночно, образуя микроколонию, защищенные от внешних влияний экзо-полисахаридно-муциновой биопленкой. Наимень-

шая часть микроорганизмов остается в просвете толстой кишки. [6].

С внедрением методики секвенирования 16S РНК кишечной микробиоты получены достоверные данные связи дисбиоза с канцерогенезом. По результатам исследования [7], микробиота больных колоректальным раком содержит существенно меньше разновидностей бактерий, чем у здоровых лиц. Сравнительная населенность кишечного тракта *Clostridium* у здоровых добровольцев составила 77,8%, а у пациентов с колоректальным раком — 68,6% [8,9]. В то же время, у больных с злокачественными опухолями отмечалось достоверно повышенное содержание *Fusobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Кроме того при сравнительной оценке представленности бактерий вида *Firmicutes* авторами выявлено значительное сокращение присутствия *Clostridium* и *Coprococcus* в группе лиц с колоректальным раком по сравнению со здоровой популяцией. Непосредственно этот тип бактерий отвечает за ферментативное преобразование углеводов и пищевых волокон в бутират, который обладает противовоспалительной активностью и угнетает канцерогенез. Итоги исследования говорят о том, что дисбаланс микробного сообщества является важным фактором риска бактериального канцерогенеза [10,11].

Главными механизмами неопластической трансформации клеток хозяина считаются синтез кишечными бактериями патологических метаболитов и продукция генотоксинов (токсических активных форм кислорода и реактивного азота), в следствии которой нарушаются механизмы репарации и процессы апоптоза [12].

Хроническое воспаление считается ведущим условием развития КРР, ряд исследований показали, что 5 летний накопительный риск наличия воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) составляет 33% — 54% [13,14].

Прослеживается связь с воспалительными медиаторами, таким как фактор некроза опухоли, цитокины — IL6, IL1b, которые активируют транскрипционный ядерный фактор (NF-κB), который тесно связан с канцерогенезом колоректального рака [15]. Помимо этого, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), риск формирования КРР в 2–4 раза выше, чем без воспалительного агента [16,17]. Больные с распространенным и активным колитом имеют более серьезный риск развития рака по сравнению с пациентами с ограниченным и менее интенсивным колитом. [18,19]

Достоверно установлено, что снижение биологического многообразия и богатства микробной составляющей с повышением разновидностей *Fusobacterium* (*Fn*), *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteobacteria*, *Prevotella* и *Clostridium* отмечалось у пациентов с КРР [20,21].

***Fusobacterium* (*Fn*)**

Fn чаще при злокачественных новообразованиях толстой кишки по сравнению с доброкачественными поражениями (гиперпластические полипы 24% и сидячие

зубчатые аденомы 35%) [22]. Содержание *Fusobacterium* увеличивается от прямой кишки (2,5%) до слепой кишки (11%), этот бактериальный штамм может в большей степени быть ассоциирован с расположением опухоли [23].

В другом клиническом исследовании *Fn* был обнаружен в ткани КРР в 76 (13%) из 598 случаев и связан с плотностью CD3+Т-клеток, подтверждая идею о том, что механизмы заболевания включают регуляцию иммунных реакций [24]. Примечательно, что КРР-ассоциированная микробиота, включая *Fn*, может быть обнаружена в метастазах [24,25,26].

В то время как *Fn* является одним из наиболее распространенных пристеночных бактериальных штаммов слизистой оболочки у пациентов с КРР, а его значение подтверждается как клиническими, так и доклиническими исследованиями, данные по *E. coli* главным образом основаны на доклинических исследованиях. [27] *E. coli* является комменсалом в кишечнике, некоторые штаммы приобрели способность к стимулированию воспаления слизистой оболочки кишечника. Одной из основных способностей *E. coli* является возможность продуцировать токсины, такие как колибактин с онкогенным потенциалом [28,29]

Интересно, что патогенные штаммы *E. coli*, экспрессирующие колибактин, были более распространены при запущенном заболевании, а колонизация штамма *E. coli*, ассоциированного с раком толстой кишки, у мышей *Apc^{Min/+}* приводила к заметному увеличению числа эпителиальных опухолей, что позволяет предположить, что некоторые штаммы *coli* действительно могут способствовать онкогенезу [30,31]

В значительной степени экспериментальные данные подтверждают роль *Bf*. В канцерогенезе КРР *Bf* составляет около 1–2% комменсальной микробиоты у здоровой популяции. *Bf*-полученный токсин (BFT) вызывает воспалительную диарею и связанный с воспалением онкогенез [32]. Исследование [33,34] выявили, что энтеротоксигенный *Bf* (ETBF), также вызывает колит и участвует в образовании опухолей толстой кишки у мышей *Apc^{Min/+}*. [35].

ВЫВОД

На сегодняшний день все больше сведений свидетельствуют о том, что кишечная микробиота является одним из ведущих факторов, сопряженных с канцерогенезом колоректального рака. Механизмы, с помощью которых бактерии оказывают влияние на слизистую оболочку толстой кишки, трудны и не до конца изучены. Несомненно, что трансформация слизистой оболочки и деформация ее клеточных структур — это поэтапный и многофакторный процесс, ассоциированный с генетическими механизмами, воспалительными процессами, воздействием канцерогенов, дисрегуляцией иммунной системы и дисбиозом микробиома.

Комбинированное использование эпигенетических, микробиологических и метаболических технологий позволят в будущем достичь революционного прорыва в лечении, профилактике и прогнозировании развития КРР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хакимова Г.Г., Трякин А.А., Заботина Т.Н., Цуканов А.С., Алиев В.А., Гуторов С.Л. Роль кишечной микробиоты при иммунотерапии рака толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2019;9 (2):5–11.
2. Neish AS. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology* 2009;136:65–80.
3. Li J., Jia H., Cai X. et al.; MetaHIT Consortium, Bork P Wang J MetaHIT Consortium // *Nat Biotechnol.* 2014 Aug. Vol. 32 (8). P. 834–841.
4. Humphries A, Daud A. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. *Hum Vaccin Immunother* 2018: 1–14.
5. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. Vol. 101 (44). P. 15718–15723.
6. Dejea, C. M. et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science* 359, 592–597 (2018).
7. Clarke S.F. et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights // *Gut. Microb.* 2012. Vol. 3 (3). P. 186e202.
8. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101 (44):15718–15723.
9. Coker O.O. et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer // *Gut.* — 2018 Nov 24. — pii: gutjnl-2018–317178
10. Shibolet O, Podolsky DK. TLRs in the gut. Negative regulation of Toll-like receptors and intestinal homeostasis: addition by subtraction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:1469–73.
11. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy // *Eur. J. Immunol.* — 2015. — 45 (1). — P. 17.
12. Pignone M. Is population screening for colorectal cancer cost-effective? // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005 Jul;2 (7):288–9
13. Yu J, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017; 66: 70–8.
14. Wong SH, et al. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut* 2017; 66: 1441–8.
15. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. М., 2004. — 25 с.
16. Захараш М.П., Харченко Н.В., Музыка С.В. Скрининг предраковых заболеваний и рака толстой кишки. Методические рекомендации. Киев. Медицина 2010. — с. 18
17. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., и др. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2018. — 153 (5). — С. 133–139.
18. T. Tahara, E. Yamamoto, H. Suzuki, R. Maruyama, W. Chung, J. Garriga, J. Jelinek *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res.* 74, 1311–1318 (2014).
19. Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 28; 20 (48):18121–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18121.
20. Kauppila JH, Karttunen TJ, Saarnio J et al. Short DNA sequences and bacterial DNA induce esophageal, gastric, and colorectal cancer cell invasion. *APMIS* 2013;121:511–22.
21. Hooper LV. Epithelial cell contributions to intestinal immunity. *Adv Immunol* 2015;126:129–72.
22. Ito M., Kanno S., Noshio K., et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway // *Int. J. Cancer.* — 2015. — 137 (6). — P. 1258–1268.
23. Rubinstein M. R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesion // *Cell Host Microbe.* — 2013. — 14 (2). — P. 195–206.
24. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain — Gut— Microbe Communication in Health and Disease. *Front Physiol* 2011;2:94
25. Lundberg J. O., Weitzberg E., Cole J. A. et al. Nitrate, bacteria and human health // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2004. — 2 (7). — P. 593–602.
26. Ye X., Wang R., Bhattacharya R., et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies *Animalis* influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors // *Cancer Prev. Res.* — 2017. — 10 (7). — P. 398–409.
27. K. Mima, Y. Cao, A. T. Chan, Z. R. Qian, J. A. Nowak, Y. Masugi, Y. Shi, M. Song and etc., *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue according to tumor location. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 7, e200 (2016).
28. K. Mima, Y. Sukawa, R. Nishihara, Z. R. Qian M. Yamauchi, K. Inamura, *Fusobacterium nucleatum* and T cells in colorectal carcinoma. *JAMA Oncol.* 1, 653–661 (2015).
29. Irrazabal T., Belcheva A., Girardin S. E. et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer // *Molecular Cell.* — 2014. — 54 (2).
30. Uronis J. M., Muhlbauer M., Herfarth H. H., et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal susceptibility // *PloS One.* — 2009. — 4 (6). — e6026.
31. C. L. Sears, D. M. Pardoll Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *J. Infect. Dis.*, 203 (2011), pp. 306–311
32. W. S. Garrett, G. M. Lord, S. Punit, G. LugoVillarino, S. K. Mazmanian, S. Ito, J. N. Glickman, L. H. Glimcher Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell*, 131 (2007), pp. 33–45
33. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 35: 828–38.
34. M. E. Hope, G. L. Hold, R. Kain, E. M. El-Omar Sporadic colorectal cancer — role of the commensal microbiota. *FEMS Microbiol. Lett.* 244, 1–7 (2005).
35. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63 Suppl 2:28–40.