

В.Ф. Чехун¹
Н.Ю. Лук'янова¹
Ю.В. Швець²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

²ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Ключові слова: мікробіота, пухлинні захворювання, хіміотерапія, імунотерапія, взаємодія мікробіоти та пухлини.

ВПЛИВ МІКРОБІОТИ НА РОЗВИТОК ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

У представленому огляді проаналізовано та узагальнено сучасні наукові дані щодо ключових механізмів, за якими мікробіота бактеріального походження впливає на пухлинний процес та ефективність протипухлинної терапії. Сучасні технології досліджень геному дозволили реалізувати науковий проєкт *Human Microbiome Project* (2008–2013). Завдяки цьому проєкту було отримано уточнені дані щодо кількості та різноманіття складу мікробіоти організму людини. Також стало відомо, що ряд захворювань людини, включаючи запальні стани кишечника, метаболічні, алергічні та аутоімунні хвороби, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні хвороби та психічні розлади, а також онкологічні процеси, асоційовані з певним видовим складом мікробіоти кишечника. Наведено сучасні дані щодо механізмів, за якими бактерії певних видів сприяють утворенню чи гальмують розвиток пухлин людини та експериментальних тварин. Крім того, доведено, що метаболічна активність мікробіоти впливає на ефективність хіміо-, радіо- та імунотерапії при злоякісному рості. Оцінка стану мікробіоти надає важливу інформацію щодо прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу та чутливості пухлини до терапії. Оскільки дієта є ключовим фактором впливу на склад та функції мікробіоти, розробка індивідуальних програм дієтичного харчування онкологічних хворих є одним з пріоритетних напрямків сучасних клінічних спостережень.

Спалах інфекції COVID-19 вкотре продемонстрував людству, наскільки важливу роль відіграють мікроорганізми в житті кожної людини і суспільства в цілому. Ще Антоні ван Левенгук у XVII–XVIII ст. вперше дослідив, що організм людини є своєрідною екосистемою, заселеною безліччю різноманітних «анімаль-кульок». Проте реальну кількість і різноманіття бактерій — представників мікробіоти організму людини, було важко оцінити протягом тривалого часу. У 2008 р. за ініціативи Національних інститутів охорони здоров'я (National Institutes of Health — NIH), США, було започатковано дослідницький проєкт *Human Microbiome Project* (HMP) з метою визначення кількісного і якісного складу мікробіоти організму людини. Цей проєкт тривав 6 років, у ньому брали участь десятки наукових мікробіологічних лабораторій і сотні вчених. Основною його метою було дослідити нормофлору здорової людини «західної популяції». Для дослідження відібрано до 300 добровольців віком 18–40 років з відсутністю серйозних захворювань. Досліджували мікробіоту 5 основних біотопів: ротової порожнини, носових ходів, шкіри, кишечника та уrogenітального тракту [1, 2].

У зазначеному проєкті, окрім традиційних підходів мікробіологічних досліджень, було використано сучасні генетичні технології, що базуються на визначенні послідовностей гена *16sRNA* та секвенуванні геному всіх бактерій загалом (метагеномний підхід) [3, 4].

Ген *16sRNA* наявний в усіх бактеріях та археях і має 9 високоваріабельних ділянок (V1–V9), що дозволяє відрізнити різні таксономічні групи мікроорганізмів.

Завдяки HMP було визначено, що різноманіття всіх бактерій в організмі людини налічує приблизно 2200 (а точніше, за даними на сьогодні, — 2172) видів, які загалом належать до 12 різних філумів. Найбільше представлені 5 основних філумів бактерій: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria та Fusobacteria (рис. 1) [3, 5].

Найбільш різноманітним за складом бактерій біотопом є ротова порожнина. Тільки у складі зубної бляшки нараховують приблизно 1000 видів бактерій. Найбільш густонаселений біотоп — товстий кишечник, проте різноманіття бактерій тут значно менше, ніж у ротовій порожнині, оскільки умови проживання більш одноманітні, жорстко анаеробні. Загалом за кількістю в організмі людини переважають анаероби. Досліджено, що співвідношення клітин бактерій до еукаріотичних клітин організму людини становить 1,3:1. Отже, загальна кількість бактерій в організмі людини не набагато більша, ніж кількість власних клітин [6]. Мікробіота становить приблизно 1–3% маси тіла людини.

Необхідно розуміти, що протягом мільйонів років коєволюції бактерії мікробіоти максимально пристосувалися до життя в організмі людини, а організм, у свою чергу, пристосувався до мікробіоти. У цьому сенсі необхідно визнати, що представни-

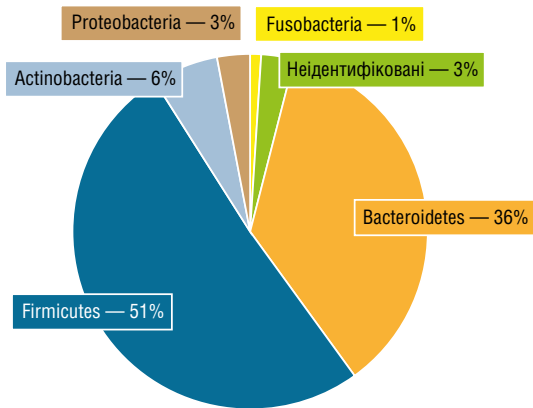


Рис. 1. Таксономічний розподіл представників мікробіоти організму людини

ки видів багатоклітинних організмів еволюціонують як цілі екосистеми, заселені мікроорганізмами. Так, було запропоновано термін «голобіонт», що визначає макроорганізм з усіма мікроорганізмами, що його населяють.

Мікробіота організму людини, особливо мікробіота кишечника, чинить суттєвий вплив на кілька ключових фізіологічних функцій і систем, які регулюють гомеостаз макроорганізму: імунну, нервову та систему метаболізму. Ці ефекти реалізуються через прямі міжклітинні контакти та за рахунок утворення метаболітів, які прямо продукуються бактеріями, або бактерії їх утворюють з макромолекул мікрооточення. Виявлено приблизно 300 таких метаболітів, багато з яких мають ефект сигнальних молекул, що діють локально та на відстані, впливаючи на різні фізіологічні процеси макроорганізму. 50% усіх метаболітів плазми крові людини мають бактеріальне походження. Саме через це мікробіоту кишечника називають окремим ендокринним органом. Тому будь-яке порушення нормальної взаємодії між мікробіотою та організмом людини асоційоване з певними патологічними станами.

Сучасні дослідження ще більше розширили список захворювань, додавши до нього нейродегенеративні хвороби та психічні розлади [7–11]. Зараз активно досліджується зв'язок між мікробіотою і розвитком онкологічних захворювань людини. У ході вивчення цього питання вчені головним чином фокусуються на дослідженні мікробіоти кишечника та ротової порожнини, які є найбільш численними і різноманітними та чинять суттєвий вплив на весь організм в цілому. Також досліджують безпосереднє мікрооточення пухлини, яке в більшості випадків містить мікроорганізми. Останнім часом стало відомо, що пухлини людини у своєму мікрооточенні містять цілі асоціації бактерій певних видів. Ці асоціації за своїм складом відрізняються від таких у здоровій тканині і здійснюють безпосередній вплив на канцерогенез. Наприклад, показано, що пухлинні захворювання ротової порожнини, легені, кишечника, вагіни людини асоційовані з мікробіоценозами відповідних органів [12, 13].

Мікробіота кишечника людини реагує на хіміо-, радіо-, гормональну та імунотерапію і змінюється під час/після лікування. Ці зміни можуть підсилювати чи ослаблювати ефект проведеної терапії. Взаємодія між пухлиною і мікробіотою є складною, багатофакторною і обопільною. Пухлинний процес, який прогресує, впливає на мікробіоту, адже розвиток пухлини відбувається на фоні імуносупресії та загальних змін метаболізму організму людини. Крім того, ріст пухлини супроводжується інвазією та метастазуванням, що також може призводити до інвазії бактерій, які містяться у тканині пухлини. На сьогодні ще точно не відомо, що відбувається раніше: пухлинний процес і асоційовані з ним зміни мікробіоти, чи, навпаки, зміни мікробіоти індукують розвиток пухлин.

ВЛАСТИВОСТІ МІКРОБІОТИ ЩОДО ІНДУКЦІЇ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

Отримано багато доказів, що умовно-патогенні представники нормофлори спричиняють розвиток пухлинних захворювань людини (таблиця) [13, 14]. У 1994 р. вперше Міжнародним агентством з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) було визнано, що *Helicobacter pylori* індукує розвиток гастриту та раку шлунку [15, 16]. Далі було показано, що *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae* асоційовані з пухлинами уrogenітальної системи, інфікування *Chlamydia pneumoniae* та *Mycobacterium tuberculosis* пов'язане з пухлинами дихальних шляхів, а асоціація бактерій *H. pylori*, *Campylobacter jejuni* та *Chlamydia psittaci* сприяє розвитку лімфоми маргінальної зони селезінки [17].

Дія мікробіоти щодо індукування розвитку пухлин може бути прямою чи опосередкованою. Прямий механізм дії реалізується за рахунок безпосереднього впливу самих бактерій чи їх екзопродуктів на клітини епітелію слизових оболонок. До речі, пряма дія екзопродуктів бактерій може бути локальною чи системною. Локальний вплив реалізується безпосередньо в ділянці контакту бактерії зі слизовою оболонкою. Системна дія зумовлена активністю таких метаболітів нормофлори, що всмоктуються у кров і діють на відстані. Опосередкований механізм дії мікробіоти залучає також активність імунної системи. Бактерії ініціюють розвиток хронічного запалення, що є передумовою канцерогенезу. Аналізуючи властивості мікробіоти щодо індукції розвитку пухлин, С.С. Plottel та М.Ж. Blaser [16] описали три типи впливу: А, В та С (рис. 2).

До прямих механізмів (типу В) відносять порушення бактеріями ДНК та зміни сигнальних шляхів при пошкодженні ДНК (DNA Damage Response — DDR), а також сигнальних каскадів, що забезпечують такі фундаментальні фізіологічні функції клітини, як проліферація, диференціювання та апоптоз.

Певні штами представника нормофлори тонкого і товстого кишечника *Escherichia coli* продукують

Асоціація певних видів бактерій з пухлинними захворюваннями людини [13]

Тип пухлини	Асоційовані види бактерій	Механізм дії	
		прямий	непрямий
Аденокарцинома шлунка	<i>Helicobacter pylori</i>	Пошкодження ДНК, індуковане дією цитотоксинів (VacA чи CagA) – активація MAPK-сигнальних шляхів, активація β-катеніну, порушення p53	Розвиток хронічного запалення, утворення активних форм кисню (reactive oxygen species – ROS), імуносупресія
Рак підшлункової залози	<i>Helicobacter pylori</i>	Не досліджений	Гіпохлоргідрія, надмірний ріст бактерій, транспорт N-нітрозамінів у кровотік
Рак підшлункової залози	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Не досліджений	Запалення, зумовлене хронічним інфекційним процесом
Рак жовчного міхура	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhi	Залежна від T3SS активація PI3K – АКТ та MAPK сигналіну, епігенетичні зміни, AvrA-залежна активація β-катеніну	Запалення, зумовлене хронічним інфекційним процесом
Рак товстого кишечника	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Опосередкована залученням β-катеніну активація запалення та мітозу	Імуномодулювання
Рак товстого кишечника	Enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i>	Активація β-катеніну та сигналізації з залученням MAPK	Продукція ROS та реактивних форм азоту (reactive nitrogen species – RNS), які спричиняють пошкодження ДНК
Рак товстого кишечника	<i>Enterococcus faecalis</i>	Не досліджений	Продукція ROS, дія активованих макрофагів
Аденокарцинома легенів, дрібно-клітинна карцинома легенів	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Не досліджений	Не досліджений
Аденокарцинома легенів	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Не досліджений	Не досліджений
Карцинома шийки матки	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Порушення p53, модифікація клітинного метаболізму, активація MAPK-залежної сигналізації	Хронічне запалення, дія ROS
Рак яєчника	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Не досліджений	Запалення, зумовлене хронічним інфекційним процесом
Рак простати	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Зниження рівня p53, пошкодження ДНК	Не досліджений
Шкірні прояви лімфоми маргінальної зони	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Не досліджений	Неконтрольована імунна реакція
Карцинома стравоходу	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Гальмування апоптозу, маніпулювання циклінами та циклін-залежними кіназами	Запалення, зумовлене хронічним інфекційним процесом

токсин колибактин (colibactin), який індукує пошкодження ДНК клітин організму хазяїна. Дія цього токсину призводить до розвитку у клітинах епітелію кишечника генетичної нестабільності та підвищеного рівня мутацій.

Інший цитолетальний токсин (Cytolethal Distending Toxin – CDT) продукують бактерії філуму Proteobacteria, що належать до видів *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter hepaticus*, *Shigella dysenteriae* та *Salmonella* Typhi. Цей токсин шляхом ретроградного транспорту через апарат Гольджі, ендоплазматичний ретикулум переноситься у ци-

тозоль і в ядро клітин, де він спричиняє подвійно-ниткові пошкодження ДНК (Double Strand Breaks). Цікаво, що одна із субодиниць токсину, CDT – В, структурно та функціонально подібна до ДНКаз I ссавців. Активність цього токсину призводить до зупинки клітинного циклу у G1-S-фазі у клітинах епітелію та ендотелію, у G1-S та G2-M-фазах у фібробластах та апоптозу в гематопоетичних клітинах. Отже, еволюційне значення цього токсину полягає у пошкодженні в першу чергу імунних клітин. Проте порушення ДНК в клітинах епітелію можуть далі призводити до їх злоякісної трансформації. Крім

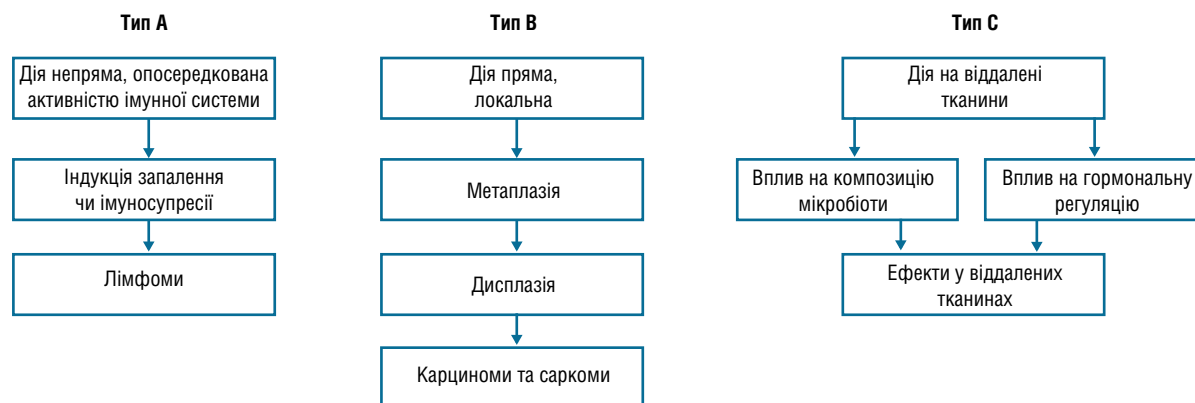


Рис. 2. Принципові типи впливу мікробіоти на розвиток пухлин у людини [16]