

АКТУАЛЬНОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАКА

RELEVANCE OF THE INTERACTION OF BACTERIAL INFECTION AND CANCER

M. Chertkoeva
A. Gasarova
M. Munaeva
K. Kerimov
A. Aliyeva
M. Usmanova

Summary. Bacterial infections are often found in the etiology of human diseases due to the ubiquity of bacteria. Such infections contribute to the development of periodontal disease, bacterial pneumonia, typhoid fever, acute gastroenteritis, and diarrhea in susceptible hosts. These diseases can be managed with antibiotics/antimicrobial therapy in some hosts. However, other hosts may not be able to eliminate the bacteria, allowing them to persist for long periods of time and greatly increase the host's risk of developing cancer over time. Indeed, infectious pathogens are modifiable risk factors for cancer, and in this comprehensive review, we highlight the complex relationship between bacterial infections and the development of several types of cancer. Here, we describe how bacterial surface fragments, bacterial protein toxins, and bacterial effector proteins can induce host cell DNA damage and thus can interfere with important host cell signaling pathways involved in cell proliferation, apoptosis, differentiation, and immune signal transmission.

Keywords: bacteria, cancer, fragments, antibiotics, infectious pathogens.

Введение

Рак остается основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Рак возникает в результате ряда генетических и эпигенетических изменений, которые нарушают регулярный рост, контроль

Черткоева Майя Гивиевна
Доцент, кандидат медицинских наук ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Минздрава России
dosticmai@yandex.ru

Гасарова Аминат Руслановна
Врач-терапевт участковый, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кантышевская участковая больница»

gasarov@yandex.ru

Мунаева Мата Рамзановна
ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет»
Maxi56@mail.ru

Керимов Казбек Олегович
ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская медицинская академия»
Минздрава России
kazbek.kerimov.2000@mail.ru

Алиева Айтадж Рафиг кызы
МГМСУ им.А.И.Евдокимова
aytac28.01@mail.ru

Усманова Марьям Лом-Алиевна
Астраханский государственный медицинский университет
usmanova2205@icloud.com

Аннотация. Бактериальные инфекции часто встречаются в этиологии заболеваний человека из-за повсеместного распространения бактерий. Такие инфекции способствуют развитию заболеваний пародонта, бактериальной пневмонии, брюшного тифа, острого гастроэнтерита и диареи у восприимчивых хозяев. Эти заболевания могут быть устранены с помощью антибиотиков/противомикробной терапии у некоторых хозяев. Однако другие хозяева могут быть не в состоянии устранить бактерии, что позволяет им сохраняться в течение длительного времени и значительно увеличивает риск развития рака у носителя с течением времени. Действительно, инфекционные патогены являются модифицируемыми факторами риска рака, и в этом всестороннем обзоре мы подчеркиваем сложную взаимосвязь между бактериальными инфекциями и развитием нескольких типов рака. Здесь мы описываем, как фрагменты бактериальной поверхности, бактериальные белковые токсины и бактериальные эффекторные белки могут индуцировать ДНК клетки-хозяина и, таким образом, могут вмешиваться в важные пути передачи сигналов клетки-хозяина, участвующие в клеточной пролиферации, апоптозе, дифференцировке и иммунной передаче сигналов.

Ключевые слова: бактерии, рак, фрагменты, антибиотики, инфекционные патогены.

и выживание клеток. Это результат обширной и неконтролируемой пролиферации клеток. Эти клетки гетерогенны и постоянно эволюционируют, уклоняясь от иммунных ответов, развивая лекарственную устойчивость и рецидивы. Адекватное понимание биологических компонентов, провоцирующих прогрессирование рака,

может снизить смертность. Обширные усилия исследователей пришли к выводу, что внутренние факторы риска вызывают только 10–30 % случаев рака. Внешние факторы риска являются важными факторами прогрессирования рака [1].

Инфекционные патогены, такие как бактерии и вирусы, являются модифицируемыми причинами рака, на которые приходится 20 % всех опухолей человека. Патогены, связанные с раком, могут проявлять механизмы, которые включают персистентную инфекцию, уклонение от иммунного ответа, хроническое воспаление, ведущее к продолжению пролиферации клеток, и повышенный риск онкогенной трансформации даже у иммунокомпетентных людей. Тело человека является домом для многих микробов, образующих сложные экологические среды обитания и влияющих на физиологию здоровья и болезней человека, совокупность которых можно охарактеризовать как микробиом человека. Наиболее эффективным способом описания микробиома человека является сложная совокупность микроорганизмов, обнаруженных в различных частях тела, включая кожу, ротовую полость и слюну, дыхательную систему, репродуктивный тракт и желудочно-кишечный тракт. Эти микроорганизмы включают бактерии, эукариоты, археи, грибы и вирусы. Поскольку популяция бактерий в микробиоме значительно превышает численность других микроорганизмов, исследователи иногда просто называют микробиом бактериями [2].

Учитывая внутреннюю связь между людьми и бактериями, необходимо выделить конкретные бактериальные патогены, ответственные за заболеваемость раком, смертность и резистентность к лечению, чтобы помочь определить новые терапевтические подходы. Еще более убедительным доказательством связи между вирусными инфекциями и раком стали эксперименты, показавшие, что вирусы используют нишу клетки-хозяина для своего инфекционного цикла и в результате стимулируют гены, индуцирующие рост млекопитающих, оставляя клетки в раковом состоянии неконтролируемого клеточного деления. В настоящее время известно, как такие вирусы, как вирус гепатита В и вирус папилломы человека типов 5 и 8, вызывают клеточную трансформацию, индуцируя генетическую нестабильность посредством вирусной интеграции и посредством активации большого количества сигнальных путей и клеточных генов, участвующих в онкогенезе, пролиферации, воспалении и иммунные реакции [3].

Комменсальные бактерии колонизируют хозяина вскоре после рождения, образуя сначала небольшое сообщество, которое постепенно трансформируется в диверсифицированную экосистему. Со временем ассоциации хозяин–бактерия перерастают во взаимовыгодные отношения. Кишечник, например, обеспечивает пита-

тельными веществами резидентные бактерии, которые, в свою очередь, способствуют перевариванию пищи, усвоению питательных веществ и метаболизму неперевариваемых субстратов. В этом обзоре мы обсудим, как фрагменты бактериальной поверхности, бактериальные белковые токсины и бактериальные эффекторные белки взаимодействуют с клетками-хозяевами и как такие встречи могут привести к модификации основных сигнальных путей клеток-хозяев, участвующих в формировании рака [4].

Наружная поверхность бактерий непосредственно контактирует с клетками-хозяевами и состоит из сложных структур, включающих различные антигенные фрагменты, которые активируют врожденные и адаптивные иммунные реакции хозяина. Как следствие, патогенные бактерии развили широкий спектр модификаций внешней поверхности, которые обеспечивают ускользание от иммунитета, предоставляя значительные возможности для выживания. Чтобы отменить иммунное распознавание и клиренс, грамотрицательные бактерии покрывают свои сложные макромолекулы внешней поверхности богатой полисахаридами капсулой. Эти капсулы ограничивают активацию комплемента, экранируя более глубокие структуры на мембранах патогенных вариантов *Escherichia coli* (*E. coli*), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis* и др. и предотвращают поглощение профессиональными фагоцитами. Неинкапсулированные мутанты этих бактерий редко вызывают инвазивную инфекцию и сильно ослаблены в различных моделях инфекции из-за лучшего опсонофагоцитарного клиренса [5].

В дополнение к своим защитным капсулам многие бактериальные патогены модифицировали свои открытые на поверхности молекулы, включая липополисахариды (ЛПС), жгутики и пептидогликаны, чтобы ограничить иммунное распознавание. Например, *H. pylori* имеет поверхностные молекулы LPS, которые содержат «недоацелированные» молекулы липида А, которые являются плохим субстратом для Toll-подобного рецептора хозяина (TLR) 4 и, как таковые, уклоняются от врожденного иммунного восприятия. *Helicobacter pylori* также продуцирует модифицированные молекулы флагеллина, которые не распознаются TLR5, чтобы предотвратить TLR5-опосредованную секрецию интерлейкина (IL)-8 и последующую иммунную передачу сигналов. Сальмонелла тифимуриум (*S. typhimurium*) экспрессирует деацетилазу липида А PagL и пальмитоилтрансферазу липида А PagP для модификации липида А, что приводит к 100-кратному снижению опосредованной липидом А активации TLR4 и активации ядерного фактора-κβ (NF-κβ). Эти примеры иллюстрируют, как бактериальные патогены модифицируют свою внешнюю поверхность, чтобы избежать распознавания иммунной системой [6].

Патогенные бактерии, предпочитающие внутриклеточный образ жизни, экспрессируют поверхностные белки, которые способствуют как прикреплению, так и интернализации клеток-хозяев. Напр., патогенные виды семейства *Neisseria* экспрессируют множество поверхностных адгезинов, которые опосредуют селективное взаимодействие с определенными типами клеток, тем самым позволяя использовать специализированные ниши клеток-хозяев. Сходным образом, *fibronectin*-связывающие белки *Staphylococcus aureus* и *Borrelia burgdorferi* опосредуют взаимодействие между бактерией и клеткой-хозяином посредством образования тандемных β -молний, которые стимулируют поглощение бактерий нефагоцитирующими клетками [7].

В целом, поверхностно-опосредованные стратегии нападения направлены на облегчение выживания бактерий внутри хозяина как за счет уклонения от иммунитета, так и за счет вторжения в хозяина. Однако для дальнейшего контроля механизма клетки-хозяина молекулы бактериальной поверхности также манипулируют сигнальными каскадами клетки-хозяина и влияют на целостность клетки-хозяина, что может по совпадению индуцировать клеточные злокачественные новообразования. *CagL* представляет собой адгезин пилуса типа IV *H. pylori*, который обеспечивает прикрепление *H. Pylori* к эпителиальным клеткам желудка, а затем контролирует сигнальный каскад, который индуцирует активацию секреции гастрина. Это приводит к гипергастринемии, основному фактору риска развития аденокарциномы желудка. *CagL* связывает $\beta 5$ -интегрин, манипулируя, таким образом, интегрин-связанными киназными комплексами и нижестоящими путями быстро ускоренной фибросаркомы, митоген-активируемой протеинкиназной киназой и киназой, регулируемой внеклеточным сигналом. Внешний воспалительный белок *A. H. pylori* активирует EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и стимулирует передачу сигналов Akt и β -катенина, фенотип, наблюдаемый при ряде различных видов рака, включая рак желудка [8].

Подавляющее количество доказательств определило, что отношения между определенными бактериями и раком существуют. Задействованные бактериальные механизмы пока неясны. Эти пробелы в знаниях делают невозможным установление точного хода событий, посредством которых определенные бактерии могут вызывать, колонизировать или излечивать рак. Объем этого обзора широк, поэтому представлен широкий спектр отчетов. Будут обсуждаться недавние открытия, обнаружившие связь между определенными бактериальными инфекциями и развитием опухоли, а также генетические факторы, которые могут предрасполагать людей к «канцерогенным» инфекциям. Представлены механизмы, которые, как считается, связаны с канцерогенной, диагностической, профилактической или лечебной ролью бактерий [9–10].

Было показано, что некоторые бактерии могут вызывать хронические инфекции или продуцировать токсины, которые нарушают клеточный цикл, что приводит к изменению роста клеток. Возникающее в результате повреждение ДНК аналогично повреждению, вызванному канцерогенными агентами, поскольку измененные гены контролируют нормальное деление клеток и апоптоз. Процессы, способствующие потере клеточного контроля, могут быть инициаторами опухоли (непосредственно вызывающими мутации) или промоторами (облегчающими мутации). Онкогенез иницируется, когда клетки освобождаются от ограничений роста, более поздняя активация происходит, когда иммунная система уклоняется от участия в дальнейших мутациях и увеличивает потерю клеточного контроля. Поскольку опухоль пролиферирует, требуется повышенное кровоснабжение, что приводит к организации кровеносных сосудов или ангиогенезу. Последующая инвазия происходит, если опухоль разрушает окружающие ткани. Наихудшим исходом является метастазирование, которое возникает, когда клетки отделяются от опухоли и образуют опухоли на отдаленных участках. Иммунная система является важной линией защиты от опухолевого образования злокачественных новообразований, экспрессирующих уникальные антигены. Некоторые бактериальные инфекции могут ускользать от иммунной системы или стимулировать иммунные реакции, которые способствуют канцерогенным изменениям за счет стимулирующего и мутагенного действия цитокинов, высвобождаемых воспалительными клетками. К ним относятся активные формы кислорода (АФК), интерлейкин-8 (ИЛ-8), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), активные формы кислорода (АФК) и оксид азота. Хроническая стимуляция этих веществ наряду с факторами окружающей среды, такими как курение или восприимчивость хозяина, по-видимому, вносит значительный вклад в канцерогенез [11].

Бактериальные токсины могут убивать клетки или в сниженных количествах изменять клеточные процессы, которые контролируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку. Эти изменения связаны с канцерогенезом и могут либо стимулировать клеточные aberrации, либо ингибировать нормальный клеточный контроль. Ингибиторы клеточного цикла, такие как цитолетальные токсины растяжения и фактор, ингибирующий цикл, блокируют митоз и, как полагают, нарушают иммунную систему, ингибируя клональную экспансию лимфоцитов. Напротив, стимуляторы клеточного цикла, такие как цитотоксический некротизирующий фактор (CNF), способствуют клеточной пролиферации и препятствуют клеточной дифференцировке. Бактериальные токсины, нарушающие цикл эукариотических клеток-хозяев, были классифицированы как цикломодулины. Например, CNF является стимулятором клеточного цикла, высвобождаемым некоторыми бактериями, такими как кишечная палочка [12–13].

Заключение

Рак обычно определяется как неконтролируемый рост аномальных клеток, которые накопили достаточно повреждений ДНК, чтобы освободиться от нормальных ограничений клеточного цикла. Некоторые патогенные бактерии, особенно те, которые могут вызывать персистентную инфекцию, могут способствовать или инициировать аномальный рост клеток, уклоняясь от иммунной системы или подавляя апоптоз. Внутриклеточные патогены выживают, уклоняясь от способности хозяина идентифицировать их как чужеродные. Другие виды или их токсины могут изменять циклы клеток-хозяев или стимулировать выработку воспалительных веществ, связанных с повреждением ДНК. Хотя манипуляции

с клетками-хозяевами, вызванные бактериями, могут способствовать образованию рака, маловероятно, что сами бактериальные патогены получают какую-либо эволюционную выгоду от своего канцерогенного действия. Бактериально-индуцированное образование рака, скорее всего, является неблагоприятным последствием цикла бактериальной инфекции, поскольку рак обычно возникает спустя много времени после того, как бактерия и ее эффекторы покидают хозяина. Более того, манипуляции с бактериальными клетками-хозяевами, участвующие в индукции образования рака, обычно составляют только один шаг в многоступенчатом процессе, необходимом для реальной клеточной трансформации и образования рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П. и др. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 669–683.
2. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 4. С. 434–443.
3. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология. Фундаментальные и клинические аспекты // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 4. С. 401–409.
4. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. Иммунорегуляторные СЭ25+СЭ4+ Т-клетки // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5, № 2. С. 13–20.
5. Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний // Иммунология. 2006. № 6. С. 378–382.
6. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. 310с.
7. Курганова Е.В., Тихонова М.А., Ласкавая Е.Г. и др. Регуляторные Т-клетки при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников // Иммунология. 2009. № 6. С. 349–355.
8. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA (2015) Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 529: 43
9. Siegel RL, Jacobs EJ, Newton CC, Feskanich D, Freedman ND, Prentice RL, Jemal A (2015) Deaths due to cigarette smoking for 12 smoking-related cancers in the United States. *JAMA Intern Med* 175: 1574–1576
10. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P (2011) 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer* 105(Suppl 2): S66–S69
11. Houry JD, Tannir NM, Williams MD, Chen Y, Yao H, Zhang J, Thompson EJ, TCGA Network, Meric-Bernstam F, Medeiros LJ et al (2013) Landscape of DNA virus associations across human malignant cancers: analysis of 3,775 cases using RNA-seq. *J Virol* 87: 8916–8926
12. El-Serag HB (2012) Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142: 1264–1273.
13. Li Y, Kundu P, Seow SW, de Matos CT, Aronsson L, Chin KC, Karre K, Pettersson S, Greicius G (2012) Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APCMin/+ mice. *Carcinogenesis* 33: 1231–1238.

© Чертокоева Майя Гивиевна (docmicmai@yandex.ru); Гасарова Аминат Руслановна (gasarov@yandex.ru);
Мунаева Мата Рамзановна (Maxi56@mail.ru); Керимов Казбек Олегович (kazbek.kerimov.2000@mail.ru);
Алиева Айтадж Рафиг кызы (aytac28.01@mail.ru); Усманова Марьям Лом-Алиевна (usmanova2205@icloud.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»