БИОХИМИЯ, 2023, том 88, вып. 7, с. 1069 – 1084

УДК 57.052

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ОРКЕСТР МИКРОБИОТИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ В СЦЕНАРИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Обзор

© 2023 О.П. Шатова[1,2]*, А.А. Заболотнева[1], А.В. Шестопалов[1,3]

[1] *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, биологический факультет, кафедра биохимии, 117997 Москва, Россия; электронная почта: shatova.op@gmail.com*

[2] *Российский Университет Дружбы Народов, 117198 Москва, Россия*

[3] *Национальный медицинский исследовательский центр Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, 117997 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 25.01.2023
После доработки 09.03.2023
Принята к публикации 09.03.2023

Механизмы канцерогенеза имеют необычайно сложный характер. Множество игроков обусловливают сценарий злокачественной трансформации клеток, опухолевый рост и метастазирование. В последние десятилетия все больше внимания уделяется роли симбиотической человеку микробиоты в регуляции метаболизма и функционирования иммунной системы организма хозяина. Такой симбиоз макроорганизма и его микроорганизмов объединили в понятие холоорганизма. В процессе коэволюции участников холоорганизма формировались пути их взаимодействия, а метаболиты микробиоты приобрели особую роль – сигнальных молекул и основных регуляторов молекулярных взаимодействий в холоорганизме. Вовлекаясь в сигнальные пути хозяина, бактериальные метаболиты оказались обязательными участниками как физиологических, так и патологических процессов, включая опухолевый рост. При этом эффекты сигнальных метаболитов зачастую имеют разнонаправленный характер, проявляющийся в воздействии как на функции клеток хозяина, так и на метаболическую активность и состав микробиома. В настоящем обзоре рассматривается роль некоторых микробиотических метаболитов в индукции и профилактике процесса злокачественной трансформации клеток в организме хозяина, а также их влияние на эффективность противоопухолевой терапии. Мы постарались обратить внимание читателя на роль некоторых компонентов молекулярного оркестра микробных метаболитов в инициации и прогрессии опухолевого роста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, канцерогенез, сигнальные метаболиты, рак.

DOI: 10.31857/S0320972523070023, **EDN:** FUVBHO

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярные механизмы канцерогенеза и патогенеза злокачественных новообразований имеют сложный и вместе с тем индивидуальный характер [1]. Множество факторов, включая генетические и эпигенетические особенности, возраст, образ жизни, особенности диеты, наличие вредных привычек, воздействие условий среды (действие ультрафиолетового или ионизирующего излучения, химических субстанций и др.), определяют инициацию злокачественной трансформации клеток и способствуют прогрессивному росту опухоли [1]. Нарастающее количество публикаций подчеркивает ключевую роль молекулярно-генети-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ВтЖК – вторичные желчные кислоты; ДК – дендритные клетки; ДХК – дезоксихолевая кислота; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС – липополисахарид; ЛХК – литохолевая кислота; ОСК – опухолевые стволовые клетки; AhR – арилгидрокарбоновые рецепторы; CAR – конститутивный андростановый рецептор; FXR – ядерный фарнезоидный Х-рецептор; GPR41 и GPR43 – рецепторы, ассоциированные с G-белком; IDO1 – индоламинпиррол-2,3-диоксигеназа 1 (Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase); NKT-клетки – естественные клетки-киллеры; TGR5 (GPBAR1) – ассоциированный с G-белком рецептор желчных кислот 1; TLR – толл-подобный рецептор (toll-like receptor); Treg – регуляторные Т-клетки.

* Адресат для корреспонденции.

ческих исследований при подборе таргетной терапии [2]. В последние годы появляется все больше доказательств способности микробиоты оказывать влияние на злокачественную трансформацию клеток на метаболомном и молекулярно-генетическом уровнях. Все больше исследований посвящается изучению влияния симбиотической микробиоты на метаболизм хозяина. Развиваясь в процессе эволюции параллельно организму хозяина, микробиота во многом формировала фенотипы наших предков [3]. Сопряжение метаболизма макроорганизма и микробиоты, а также унификация сигнальных молекул, используемых для коммуникации и регуляции совместного метаболизма холоорганизма, привели к значимой вовлеченности микроорганизмов, а точнее – их метаболитов, в патогенез многих заболеваний человека. В первую очередь, к таким заболеваниям относятся метаболические расстройства – ожирение, неалкогольная жировая инфильтрация печени, дислипидемии, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа [4]. Однако развитие ряда онкозаболеваний также ассоциировано с воздействием микроорганизмов [5]. Несмотря на то что Международное агентство по исследованию рака (IACR) в настоящее время выделяет только 11 инфекционных агентов (вирусы Эпштейн-Барра, гепатита B и C, саркомы Капоши (герпес-вирус 8-го типа), иммунодефицита человека (ВИЧ), папилломавирус типа 16, человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1 (HTLV-1), *Helicobacter pylori*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* и *Schistosoma haematobium*), относящихся к первой группе канцерогенных возбудителей (то есть микробов, запускающих процесс злокачественной трансформации в клетках организма-хозяина) [6], участие других микроорганизмов, входящих в экосистему комменсальной микробиоты, является не менее значимым в процессе канцерогенеза. Способы, с помощью которых микробиота влияет на процесс злокачественной трансформации клеток, будь то повышение или снижение риска развития заболеваний для хозяина, можно разделить на три основные группы: (1) изменение баланса между пролиферацией и гибелью клеток хозяина, (2) модуляция функций иммунной системы и (3) влияние на образование метаболитов, синтезируемых организмом хозяина, поступающих с пищей и образуемых самой микробиотой [6].

В настоящем обзоре мы задались целью кратко рассмотреть роль комменсальной микробиоты, а именно ее метаболитов, в индукции и профилактике процесса канцерогенеза в организме хозяина, а также их влияние на эффективность противоопухолевой терапии.

МИКРОБИОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК МУТАГЕНЫ И РЕГУЛЯТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА

В процессе эволюции у многих микроорганизмов возникли механизмы повреждения ДНК, позволяющие уничтожать конкурентов и, таким образом, выживать в микробном мире. Однако в клетках хозяина эти микробные защитные факторы могут выступать в роли мутагенов, тем самым способствуя канцерогенезу. Примерами могут служить колибактин, экспрессируемый *Escherichia coli* группы B2, а также другими энтеробактериями [6], токсин *Bacteroides fragilis* (Bft), продуцируемый энтеротоксигенными *B. fragilis*, и цитолетальный токсин растяжения (CDT), продуцируемый многими грамотрицательными бактериями, такими как *E. coli*, *Shigella dysentery* и *H. pylori* [7]. Известно, что и колибактин, и CDT могут вызывать повреждения двухцепочечной ДНК, хромосомную нестабильность и промотировать процесс сенесценции в эукариотических клетках [8, 9]. Токсин Bft, напротив, действует косвенно стимулируя образование активных форм кислорода (АФК), которые, образуясь в высоких концентрациях, повреждают ДНК хозяина, опережая действие механизмов ее репарации [7].

Некоторые белки, экспрессируемые комменсальными микроорганизмами, могут активировать сигнальные пути, регулирующие пролиферацию, выживание, миграцию эукариотических клеток. Примером такого фактора является белок CagA, кодируемый цитотоксин-ассоциированным геном A (*CagA*, cytotoxin associated gene) и экспрессируемый онкогенными штаммами *H. pylori* типа 1; по сути, он является фактором вирулентности *H. pylori* [10]. Проникая в цитоплазму клеток хозяина, CagA аберрантно активирует β-катенин, тем самым запуская сигнальный путь Wnt и приводя к активации транскрипции генов, участвующих в поддержании стволовых свойств клеток, пролиферации, миграции, иными словами – процессах, необходимых для поддержания злокачественного роста. Схожим образом представитель микробиоты полости рта *Fusobacterium nucleatum*, связанный с развитием колоректальной аденомы и аденокарциномы человека, экспрессирует белок FadA

(Adhesin A), который является фактором адгезии на поверхности бактериальных клеток, но одновременно с этим может связывать E-кадгерин хозяина, что приводит к активации β-катенина [11]. Штаммы *Salmonella typhi* секретируют белок AvrA – эффекторный белок, обусловливающий взаимодействие бактериального патогена с организмом хозяина, который также может активировать передачу сигналов через β-катенин и связан с развитием гепатобилиарного рака [12].

Феномен активации сигнального пути Wnt/β-катенина отражает процесс конвергентной эволюции микробиоты и клеток хозяина и, вероятно, связан с приспособительными реакциями микроорганизмов для создания новой ниши обитания. Но, с другой стороны, присутствие бактерий, потенцирующих рак, и их способность взаимодействовать с E-кадгерином в развивающихся опухолях указывает на то, что нарушение барьерной функции тканей хозяина является критическим шагом в развитии некоторых типов злокачественных опухолей. В подтверждение вышесказанному можно привести тот факт, что производство аммиака *H. pylori* разрушает плотные клеточные соединения, нарушает клеточную целостность и, соответственно, повреждает эпителий желудка. Недавно сообщалось, что уреаза способствует росту опухоли и ее метастатическому распространению, индуцируя ангиогенез, и играет ключевую роль в прогрессировании рака желудка [10]. Таким образом, до 20% случаев онкопатологий связаны с мутагенными воздействиями патогенных бактерий, и еще больше – с дисбалансом кишечной микробиоты (дисбиозом) [13].

ОНКОГЕННАЯ РОЛЬ МИКРОБНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

Другим путем воздействия микробиоты на процесс злокачественной трансформации клеток организма-хозяина является модуляция работы иммунокомпетентных клеток. В процессе коэволюции системы «хозяин–микробиота» возникали не только взаимовыгодные отношения, но и формировались барьеры, не допускающие патологического воздействия симбионтов на макроорганизм. Опухолевая трансформация и воспалительные заболевания могут возникать тогда, когда барьеры разрушаются, а микробы и иммунная система оказываются в таких условиях и средах, в которых они не эволюционировали совместно. Как только барьеры нарушены, микробные метаболиты могут особенным образом влиять на иммунные реакции в развивающемся микроокружении опухоли, оказывая провоспалительное и/или иммуносупрессивное воздействие. С другой стороны, результатом длительного сосуществования симбиотических микро- и макроорганизмов является продукция бактериальными клетками протективных (противовоспалительных и противоопухолевых) молекул, позволяющих защитить организм хозяина от роста злокачественной опухоли, тем самым обеспечив совместное выживание всего холоорганизма.

Желчные кислоты. Вторичные желчные кислоты (ВтЖК) являются важными метаболитами, образующимися в результате кишечной микробной ферментации первичных желчных кислот. К основным ВтЖК относятся дезоксихолевая кислота (ДХК), литохолевая кислота (ЛХК) и урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В кишечнике ВтЖК могут влиять на структуру микробиотических сообществ [14, 15]. Ряд исследований продемонстрировал, что ВтЖК выступают в роли важнейших регуляторных молекул, которые могут активировать множество сигнальных путей [16, 17]. Под действием ВтЖК может происходить индукция пролиферации опухолевых клеток и ингибирование их апоптоза, стимуляция инвазии и метастазирования, а также индукция трансформации злокачественных клеток в опухолевые стволовые клетки (ОСК) [16]. Более того, ВтЖК способствуют канцерогенезу, регулируя функцию иммунных клеток [17]. Примечательно, что пищевой рацион с высоким содержанием жиров повышает относительную численность сульфатредуцирующих бактерий (таких как *Desulfovibrio vulgaris*), которые образуют проканцерогенные ЛХК и ДХК [18].

ВтЖК реализуют свои эффекты через ядерный фарнезоидный X-рецептор (FXR), рецептор 1 желчных кислот, связанный с G-белком (GPBAR1, иначе TGR5), рецептор витамина D (VDR), прегнан X-рецептор (PXR) и конститутивный андростановый рецептор (CAR) [19, 20]. При этом первичные желчные кислоты в основном активируют FXR, а ВтЖК активируют TGR5 [21]. Активация TGR5 приводит к увеличению пролиферации клеток кишечника, способствует повреждению ДНК и индуцирует клеточную сенесценцию, приводя к формированию секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP) [21]. Более того, ВтЖК, воздействуя на TGR5, могут ингибировать функции естественных клеток-киллеров (NKT-клеток), B-клеток, дендритных клеток (ДК) и макрофагов.

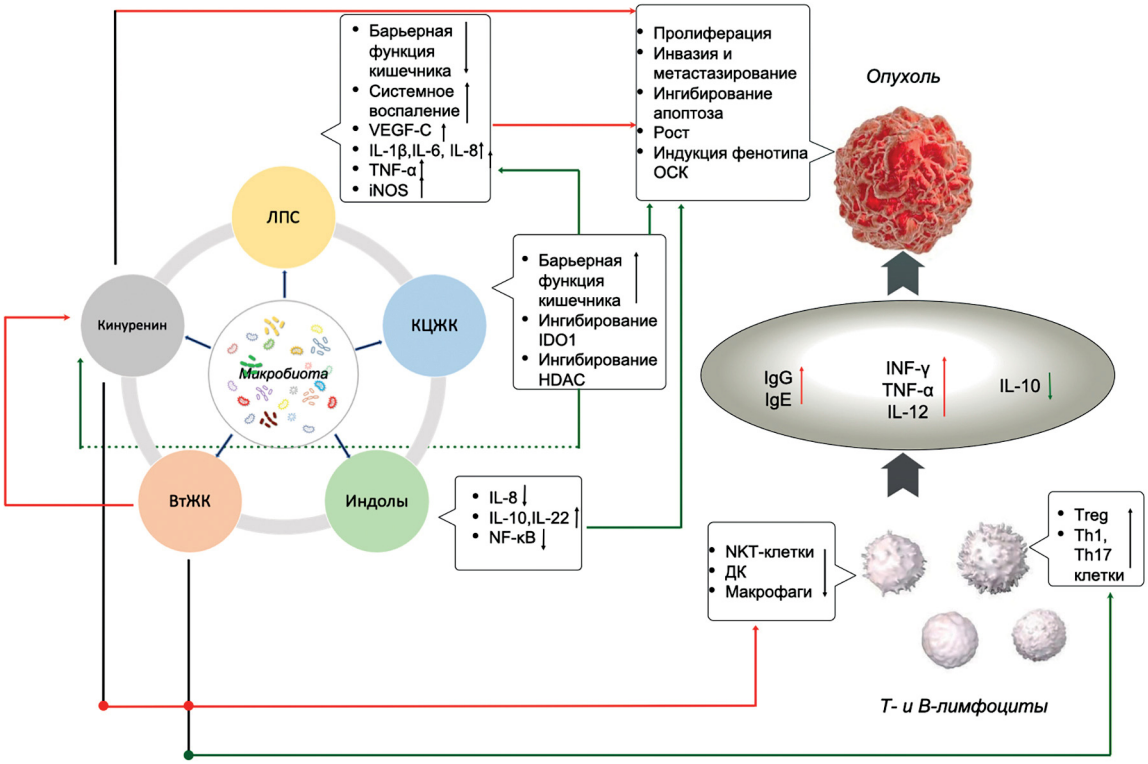
Так, ДХК и ЛХК могут ингибировать активацию макрофагов селезенки и кишечника, которая индуцируется толл-подобным рецептором-4 (TLR4) [22]. Они также могут ингибировать секрецию интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и индуцировать поляризацию противоопухолевых макрофагов M1 на проканцерогенные макрофаги M2 [23]. ДХК и ЛХК подавляют секрецию TNF-α и IL-12, тем самым ингибируя функцию ДК [19]. ВтЖК могут ингибировать функцию В-клеток, которые проявляют противоопухолевое действие за счет секреции антител, а также фагоцитоза и активации системы комплемента [24]. ДХК и ЛХК могут ингибировать секрецию IL-6 и подавлять созревание В-клеток, тем самым снижая уровни иммуноглобулинов (IgE и IgG) [22]. Известно, что NKT-клетки секретируют IFN-γ и TNF-α для стимуляции апоптоза опухолевых клеток [25]. Однако ДХК и ЛХК ингибируют секрецию IFN-γ и TNF-α, тем самым подавляя и функцию NKT-клеток [23]. Кроме того, ДХК и ЛХК могут стимулировать секрецию IL-10 NKT-клетками, что приводит к подавлению секреции TNF-α и активности Т-лимфоцитов [26]. ВтЖК могут усиливать функцию регуляторных Т-клеток (Treg), которые, как известно, способствуют формированию иммуносупрессивного микроокружения и прогрессированию опухоли. Foxp3 является одним из ключевых факторов транскрипции семейства белков FOX, контролирующих развитие и функцию Treg [27]. Производное ЛХК – изоаллоЛХК – может увеличивать экспрессию Foxp3 в наивных $CD4^+$ Т-клетках за счет повышения продукции АФК в митохондриях [28]. Установлено, что ВтЖК могут связываться не только с TGR5, но и с FXR – ядерными рецепторами, экспрессирующимися главным образом в кишечнике, печени и иммунных клетках [22]. Макрофаги и ДК экспрессируют как TGR5, так и FXR, тогда как NKT-клетки экспрессируют только FXR. Активация этих рецепторов желчными кислотами заставляет макрофаги продуцировать больше IL-10 и меньше IL-6 и IFN-γ, ДК – продуцировать меньше TNF-α и IL-12, а естественные клетки-киллеры – продуцировать меньше остеопонтина [22].

Таким образом, сигнальная функция ВтЖК связана с более высоким риском развития колоректального рака, а также некоторых внекишечных опухолей – рака печени, поджелудочной железы, пищевода, рака легкого и желудка [29–33].

Однако следует отметить, что в национальном когортном исследовании на Тайване были показаны онкопротективные свойства синтетической УДХК в отношении развития колоректального рака [34].

Липополисахарид (ЛПС). ЛПС с его внутренним компонентом, липидом А, является наиболее эффективным защитным токсином клеточной стенки грамотрицательных бактерий и обусловливает провоспалительное действие на организм хозяина [35]. Просвет кишечника – среда обитания многих триллионов комменсальных бактерий – является основным резервуаром ЛПС в организме человека [36]. Интересно, что воздействие ЛПС на апикальные, но не базолатеральные, рецепторы эпителиальных клеток кишечника индуцирует их апоптоз посредством активации каспазы-3 и стимулирует разрушение плотных соединений ZO-1 (каркасный белок плотного соединения zonula occludens-1), тем самым повышая проницаемость эпителия. При транспортировке в плазме крови ЛПС связывается либо с ЛПС-связывающим белком (LBP), либо с липопротеинами плазмы и вызывает системное воспаление [37]. ЛПС участвует в онкогенном процессе посредством множества механизмов. ЛПС может стимулировать TNF-α, что впоследствии приводит к рекрутированию внутриклеточного ядерного фактора транскрипции-κB (NF-κB) с последующим высвобождением хемокинов и воспалительных цитокинов, включая IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α, а также повышению уровня экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и, соответственно, уровня прооксиданта – NO [38]. TNF-α отвечает за активацию различных сигнальных путей внутри клеток, ведущих к некрозу или апоптозу, поэтому играет ключевую роль в устойчивости к инфекциям и раку [39]. Активация TLR4-зависимого сигнального пути FAK/MyD88/IRAK4 контролирует вызванное ЛПС воспаление кишечника и проницаемость плотных соединений [39].

При этом было установлено, что повышение ЛПС в сыворотке крови увеличивает не только риск развития рака предстательной железы, но и повышает скорость метастазирования опухолевых клеток [40]. Так, при колоректальном раке были обнаружены статистически значимые отличия в концентрации ЛПС в ткани опухоли без метастазов и с метастазами в регионарные лимфатические узлы [36, 41]. ЛПС значительно увеличивает подвижность опухолевых клеток и способствует лимфангиогенезу. Кроме того, установлено, что ЛПС дозозависимо увеличивает экспрессию ангио- и лимфогенного фактора – фактора роста эндотелия сосудов С (VEGF-C).



Молекулярный оркестр микробиотических метаболитов в инициации и прогрессии опухолевого роста

Также было показано, что сигнальные пути TLR4/NF-κB/JNK были активированы ЛПС для непосредственного повышения экспрессии VEGF-C [41]. Выступая в качестве триггера воспалительных реакций, ЛПС был связан с патогенезом рака, включая развитие опухолей тучных клеток желудочно-кишечного тракта [42] (рисунок).

В ряде исследований было продемонстрировано, что различные микробные метаболиты – агонисты TLR4, действующие путем активации сигнальных путей, ассоциированных с TLR4, играют ключевую роль в регуляции выживания и прогрессирования роста опухолевых клеток при раке толстой кишки, поджелудочной железы, печени и молочной железы [43, 44]. Так, гиперэкспрессия TLR4 была установлена при колоректальном раке: это способствовало повышению пролиферации клеток, защите злокачественных клеток от апоптоза, повышению инвазии и метастазирования, а также созданию благоприятного для опухоли клеточного микроокружения. Более того, в последние годы все больше внимания уделяется изучению регуляции передачи сигналов через TLR4 в контексте онкогенеза, связанного с колитом [44].

Триптофан и его катаболиты. Метаболизм триптофана (Trp) через кинурениновый путь и микробное превращение Trp в индольные соединения имеет основополагающее значение для здоровья хозяина и особенно критичен при канцерогенезе толстой кишки [45]. Микробное сообщество является ключевой частью микроокружения опухоли и влияет на инициацию злокачественной трансформации, прогрессию опухолевого роста и ответ на лечение. Изменения в метаболизме Trp начинаются на ранней стадии опухолевого роста как адаптивный механизм, позволяющий злокачественным клеткам избегать иммунного надзора и метастазировать [46].

Одним из ключевых ферментов, ограничивающих скорость катаболизма Trp, является индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), который присутствует у *Firmicutes* [47]. Наиболее активно *IDO1* экспрессируется у родов *Clostridium*, *Lachnoclostridium*, *Ruminoclostridium* и *Roseburia* [47]. Активирующее влияние на экспрессию IDO1 оказывают провоспалительные цитокины – IFN-γ, TNF-α, простагландины, липополисахариды [48]. IDO1 превращает Trp в N-формилкинуренин с его последующей быстрой трансформацией в кинуренин, первый стабильный катаболит в данном пути. Затем из кинуренина образуются различные метаболиты, которые регулируют активность иммунных клеток [48].

Кинуренин регулирует иммунный гомеостаз в организме хозяина [49]. Эти эффекты

реализуются за счет уменьшения количества активированных Т-клеток, ДК и NKT-клеток, а также индукции апоптоза клеток Th1 для контроля чрезмерной воспалительной реакции [45]. Каждый нижестоящий метаболит кинуренина выполняет определенные функции. Кинуреновая кислота вызывает противовоспалительный ответ благодаря своим антиоксидантным свойствам, в то время как пиколиновая кислота проявляет противоопухолевую активность, подавляя активацию Т-клеток и c-Myc (протоонкогенный белок Myc, фактор транскрипции). При этом сам c-Myc ускоряет поглощение Trp в раковых клетках толстой кишки путем усиления экспрессии транспортеров Trp (SLC7A5 и SLC1A5) [45].

Кроме того, 3-гидроксиантралиновая и хинолиновая кислоты могут действовать как токсины, в том числе при раке толстой кишки [46]. Установлено, что при опухолевом росте повышаются активность IDO1, арилформамидазы и уровень кинуренина [50]. Важно отметить, что сывороточные концентрации кинуренина у онкобольных выше, по сравнению со здоровыми людьми. В то же время экспрессия и активность ферментов дальнейшего превращения кинуренина не изменяется при опухолевом росте, что позволяет предположить, что кинуренин является доминантным метаболитом обмена Trp, повышенным при колоректальном раке [50].

Повышенные уровни кинуренина способствуют онкогенезу преимущественно двумя путями: 1) часть продуцируемого кинуренина может непосредственно индуцировать инактивацию Т-клеток и апоптоз, что приводит к уклонению от иммунного надзора; 2) оставшийся кинуренин может конститутивно активировать арилгидрокарбоновые рецепторы (AhR), что активирует транскрипцию генов, ответственных за ускользание опухоли от иммунного надзора, а также пролиферацию и метастазирование злокачественно трансформированных клеток. Таким образом, сигнальный путь кинуренин/AhR является одним из основных факторов, способствующих развитию рака толстой кишки [46, 50].

При этом следует указать, что повышение системного уровня кинуренина характерно для больных с опухолями различной локализации. Многие исследователи связывают этот факт со стимуляцией экспрессии IDO1 провоспалительными цитокинами, уровень которых повышается в организме при злокачественном опухолевом росте. Более того, у больных раком толстой кишки было обнаружено снижение содержания индола и повышение микробиотической продукции кинуренина в кале [45]. Примечательно, что введение кинурениназы, фермента, который разрушает кинуренин, останавливает рост опухоли [51].

Недавно было показано, что добавки бутирата способствует снижению экспрессии IDO1 – таким образом, можно предположить, что комменсальные бактерии контролируют метаболизм Trp и, соответственно, образование кинуренина через обмен короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [47].

Из индольных производных обмена Trp наиболее представленными в кишечнике являются: индол-3-ацетамид, индол-3-ацетальдегид, индол-3-пируват, индол-3-альдегид, индол-3-ацетат, триптамин, индол-3-пропионовая кислота и индол-3-акриловая кислота. Индол и производные индола, помимо того, что являются критическими компонентами бактериального метаболизма, играют важную связующую и сигнальную роль между функциями хозяина и микробиоты. В микробных сообществах кишечника продукция индола влияет на образование спор, стабильность плазмид, образование биопленки, устойчивость к антибиотикам, деление клеток и вирулентность [52]. В организме хозяина индолы активируют сигнальные пути, которые приводят к изменениям барьерной функции кишечного эпителия, снижают проницаемость, способствуют иммунной толерантности, вытесняют патогены, уменьшают воспаление и контролируют выработку муцина [53]. Индольные соединения также могут действовать через AhR, обладая как про-, так и противовоспалительным действием [54]. Индолы могут снижать экспрессию провоспалительных факторов – IL-8 и NF-κB, и способствовать экспрессии противовоспалительных цитокинов, включая IL-10. Кроме того, индольные соединения регулируют гомеостаз кишечника посредством индукции секреции IL-22, что улучшает барьерную функцию, однако в контексте опухолевого роста (поздние стадии заболевания) продукция IL-22 может способствовать прогрессивному развитию новообразования [55] (рисунок). Большинство индолов и их производных оказывают защитные эффекты против воспалительных заболеваний кишечника, которые зачастую предшествуют развитию рака [52].

При изучении противоопухолевого влияния *Lactobacillus gallinarum* было установлено, что данные микроорганизмы гиперпродуцируют Trp и индол-3-лактат и, таким образом, подавляют рост клеток колоректального рака [56]. Также на клеточных культурах было

показано, что обработка опухолевых клеток индол-3-лактатом увеличивала их апоптоз, а применение агонистов AhR уменьшало противоопухолевое действие индол-3-лактата.

Было установлено, что избыточное употребление пищевого холестерина снижает количество нормальных представителей микробиоты кишечника – *Bacteroides* и *Bifidobacterium*, что сопровождается снижением индол-3-пропионата и развитием жировой инфильтрации печени и в конечном счете – развитием гепатоцеллюлярной карциномы [57].

Короткоцепочечные жирные кислоты. КЦЖК являются важными посредниками метаболического сопряжения между кишечной микробиотой и организмом-хозяином. КЦЖК могут воздействовать не только на толстую кишку, но и на различные органы и системы через системный кровоток.

В недавних эпидемиологических исследованиях было установлено, что развитие рака желудка и молочной железы коррелирует с низким содержанием КЦЖК в кале [58]. Также недавние клинические исследования продемонстрировали, что концентрация КЦЖК в стуле больных с колоректальным раком ниже по сравнению со здоровыми людьми. Исследователи объясняют данное наблюдение снижением содержания бактерий, синтезирующих КЦЖК, таких как *Lachnospiraceae*, *Roseburia* spp., *Bifidobacterium* spp., у больных с раком данной локализации [59].

Установлено, что КЦЖК могут значительно снизить риск развития злокачественного новообразования путем ингибирования роста и миграции клеток, подавления гистоновых деацетилаз (HDAC) и индукции апоптоза [60]. К основным КЦЖК относятся бутират, ацетат и пропионат [61]. Установлено, что после внутриклеточного связывания бутирата с HDAC их ферментативная активность подавляется, что приводит к гиперацетилированию гистонов и изменению экспрессии генов. Также бутират может подавлять рост опухолевых клеток путем активации остановки клеточного цикла и апоптоза. Так, в исследовании на мышах, которых колонизировали диким типом бутират-продуцирующих бактерий и которых вскармливали специальной диетой, содержащей пищевые волокна, установили подавление опухолевого роста при условии применения азоксиметана и декстрансульфата натрия в качестве терапевтических средств [62]. Согласно результатам этого исследования, гликолитический метаболизм опухолевых клеток приводит к снижению метаболизма бутирата и его усиленному накоплению в ядре. Высокие внутриядерные уровни бутирата увеличивали ацетилирование гистонов и приводили к усилению апоптоза и снижению клеточной пролиферации. С другой стороны, в мышиной модели онкогенеза кишечника, вызванного мутациями в генах регулятора сигнального пути Wnt (Apc) и опухолевого супрессора, ответственного за репарацию ДНК (Msh2), микробиота и бутират оказывали стимулирующее действие на опухолевый рост [63]. Основным эффектом бутирата в этой модельной системе было стимулирование гиперпролиферации *Msh2*-дефицитных эпителиальных клеток. Таким образом, эффекты КЦЖК обусловлены их способностью специфически активировать определенные сигнальные пути и зависят от генетических особенностей трансформированных клеток и от концентрации бутирата. Эти исследования еще раз указывают на значимость правильной интерпретации результатов анализа микробиома и геномики опухолевых клеток для формирования адекватных диетических рекомендаций для снижения риска развития злокачественных новообразований.

Бутират может влиять на другие процессы, участвующие в эпигенетической регуляции, включая фосфорилирование и метилирование гистонов, метилирование ДНК и гиперацетилирование негистоновых белков [13]. Установлено, что диета с бутиратом натрия уменьшает диарею за счет снижения проницаемости кишечника, так как повышает экспрессию белков плотных контактов – клаудина-3 и окклюдина [64].

Наиболее важными микробными группами, продуцирующими бутират, являются *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectal* [65]. Бутират используется митохондриями колоноцитов, что помогает поддерживать здоровый энергетический баланс данных клеток и способствует их пролиферации [66]. Кроме того, бутират индуцирует экспрессию гена *P21*, ингибируя сигнальный путь транскрипционного фактора AP-1 и увеличивая фосфорилирование протоонкогена c-Fos и митоген-активируемой киназы ERK1/2 [67]. Бутират-зависимая активация пути Akt/mTOR в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы приводит к активации экспрессии аутофагических белков (беклина 1, ATG 5, LC3-II) и аутофагии, индуцированной АФК [68, 69].

Кроме того, бутират подавляет экспрессию микроРНК-92a (miR-92a) через c-Myc, что снижает пролиферацию клеток рака толстой кишки и стимулирует апоптоз [7]. Тогда как гиперэкспрессия miR-92a при раке толстой кишки способствует росту и инвазии

путем нацеливания на kruppel-подобный фактор 4 (KLF4) и нижестоящий p21, а снижение miR-92a может вызывать апоптоз раковых клеток [7].

КЦЖК способны опосредовать иммунорегуляцию через Treg, поэтому проявляют противовоспалительные и антиканцерогенные эффекты [21].

Ацетат и пропионат могут связываться с рецепторами, которые ассоциированы с G-белком – GPR41 и GPR43. Как и в случае с бутиратом, стимулированные через GPR41/43 ацетатом и пропионатом клетки могут запускать сигнальный путь, предотвращающий воспаление и снижающий риск злокачественной трансформации. Противовоспалительные эффекты КЦЖК, обусловленные активацией GPR41/43, показаны на клетках почечного эпителия человека. Так, согласно результатам исследования, КЦЖК снижали стимулирующую TNF-α продукцию хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1) за счет ингибирования фосфорилирования p38 и JNK. Также было показано, что регуляция воспаления в клеточных линиях человека (HeLa, HEK293) может осуществляться за счет десенсибилизации GPR41/43 под влиянием β-аррестинов. В случае GPR43 β-аррестин блокировал деградацию комплекса NF-κB с белком-ингибитором IκB и ядерную транслокацию NF-κB, что приводило к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов – IL-6 и IL-1β [70].

Суммируя все вышеизложенное, можно отметить, что КЦЖК могут активировать различные клеточные механизмы, связанные с профилактикой канцерогенеза. Это влияние связано с регуляцией сигнальных путей, факторов транскрипции и состояния эпигенома. КЦЖК могут выступать не только как лиганды для трансмембранных рецепторов, но и способны проникать в клетку и напрямую взаимодействовать с внутриклеточными мишенями. Однако важно учитывать, что эффекты КЦЖК могут меняться на противоположные (проканцерогенные) при наличии определенных генетических особенностей опухолевых клеток, а также в зависимости от концентрации КЦЖК в опухолевом микроокружении (рисунок).

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ НА УСПЕХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Микробиота кишечника значимо влияет на эффективность химиотерапии. В химиотерапевтической практике для лечения некоторых злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта используется препарат на основе платины – оксалиплатин. На его эффективность влияет взаимодействие микробиоты кишечника и иммунной системы хозяина. Микробиота кишечника стимулирует миелоидные клетки для производства АФК на высоком уровне, а возникающий в результате их действия внутриопухолевый окислительный стресс усиливает повреждения ДНК, связанные с оксалиплатином, что и приводит к гибели опухолевых клеток [71]. Другим примером зависимого от воздействия микробиоты химиопрепарата является циклофосфамид – алкилирующий агент, используемый при гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях. Циклофосфамид может повреждать эпителий тонкой кишки, это приводит к нарушению барьерной функции, что, в свою очередь, делает возможным транслокацию кишечных комменсальных микроорганизмов во вторичные лимфоидные органы, где микробы вызывают повышение пула опухоль-ассоциированных антиген-специфических Th17-лимфоцитов [72]. Лечение антибиотиками предотвращает такую транслокацию микробиоты и связанную с ней поляризацию Т-клеток, тем самым ослабляя эффективность противоопухолевой химиотерапии [73].

Успех иммунотерапии (а именно цитокиновой терапии, таргетной иммунотерапии и вакцинотерапии) является одним из самых значимых достижений современной онкологии [74]. Учитывая тесные взаимодействия микробиоты и иммунной системы, вполне ожидаемо, что микробиотические метаболиты влияют на ответ клеток хозяина на иммунотерапию. В качестве одного из доказательств может служить снижение эффективности иммунотерапии CpG-олигонуклеотидами у мышей с подкожными опухолями, опосредованное дисбиозом, возникающим при применении антибиотиков [71]. Учитывая тот факт, что иммунотерапия обладает эффективностью при меланоме, раке мочевого пузыря, почки и легкого, но не при раке толстой кишки (которая наиболее плотно заселена бактериями) [1, 2, 75], особенно остро стоит вопрос о том, каким образом микробиота способствует успеху иммунотерапии.

В исследованиях на мышах было показано, что присутствие таких представителей микробиоты кишечника, как *Bifidobacterium* spp., было способно усиливать эффективность анти-PD1 иммунотерапии [76], тогда как *Bacteroides thetaiotaomicron* и *B. fragilis* были связаны

с усилением эффектов ингибиторов CTLA-4 (клеточный рецептор суперсемейства иммуноглобулинов) [76, 77]. Кроме того, противоопухолевая эффективность анти-PD-1/L1 терапии была связана с несколькими бактериями, включая *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Clostridia* spp. и *Bifidobacterium* spp. [78]. Эти эффекты отчасти обусловлены воздействием микробных метаболитов, таких как бутират и пропионат. Однако несмотря на то, что в некоторых случаях высокие уровни КЦЖК в кале были связаны с более длительной выживаемостью без прогрессирования или усиленным противоопухолевым ответом, высокие системные уровни КЦЖК, напротив, ассоциированы с плохим ответом на лечение (т.е. неэффективностью терапии) [79]. Бутират также может ограничивать способность дендритных клеток индуцировать опухольспецифичные Т-клетки и Т-клетки памяти, тем самым ограничивая эффективность иммунотерапии против CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) [80]. Альтернативные пути взаимодействия «микробиом–хозяин» в контексте иммунотерапии злокачественных опухолей включают прямую стимуляцию ДК в лимфатических узлах *Akkermansia muciniphila* [81] или *Bacteroides* spp. посредством индукции противоопухолевого иммунного ответа Th1 и $CD8^+$ Т-клеток [77].

Более того, микробиота кишечника, вероятно, влияет и на токсичность иммунотерапии, учитывая развитие тяжелого колита у некоторых пациентов, получающих таргетную терапию [82] (например, антитела к CTLA-4 и PD-L1), и значимую роль кишечных микробов в его патогенезе.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ОРКЕСТР МИКРОБИОТИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Безусловно, различные метаболиты микробиоты кишечника оказывают разнонаправленные эффекты в зависимости от их концентрации и наличия и представленности их специфических мишеней – рецепторов. Однако, на наш взгляд, в «метаболомном звездном небе», которое, вне сомнения, отличается у здоровых людей и у больных со злокачественными новообразованиями, имеются свои характерные «созвездия» – специфические молекулярные сдвиги, которые, согласно «эффекту домино», вовлекаются в слаженный и необратимый патологический механизм канцерогенеза.

В результате нарушений физиологии хозяина и состава микробиотического сообщества при инициации канцерогенеза комменсалы могут оказывать патогенное влияние, что приводит к усилению воспаления в кишечнике у хозяина, а также к образованию биопленки [83]. Увеличение *Enterococcus faecalis* и *E. coli* усиливают выработку воспалительных сигнальных молекул (IFN-γ и IL-4) в клетках кишечника, способных индуцировать повышенную экспрессию IDO1 и изменять метаболизм организма больного [84]. *F. nucleatum* вызывает значительно большую экспрессию провоспалительного цитокина TNF-α, что приводит к гиперактивации IDO1 [84]. *F. nucleatum* и *Peptostreptococcus anaerobius* могут прикрепляться к опухолевым клеткам через белки адгезии к клеточной поверхности, активируя путь PI3k/Akt, ведущий к повышенной пролиферации клеток [11]. Следует отметить, что оба вида микроорганизмов также могут продуцировать высокие уровни индолов в результате катаболизма Trp. Следовательно, микробиом является ключевым фактором воспаления именно за счет изменения метаболизма Trp [45].

Важным, в том числе микробиотическим, онкометаболитом является кинуренин. Его образование, как было описано выше, зависит от уровня экспрессии и активности IDO1. В то же время установлено, что экспрессия IDO1 зависит от содержания КЦЖК [47]. Экспериментально подтверждено, что бутират и в меньшей степени пропионат, изобутират, изовалерат и валериат подавляют активность IDO1 в бактериальных супернатантах. При этом снижение уровней КЦЖК в кале и в плазме крови является плохим прогностическим признаком в прогрессии опухоли. Отмечено и снижение уровней Trp и микробных индольных катаболитов, которые выполняют множество протективных функций [47].

Следует отметить различные иммуномодулирующие эффекты бактериальных метаболитов, напрямую влияющие на избегание опухолью иммунного ответа или, напротив, на нацеливание иммунных клеток против клеток опухоли. Так, известно, что макрофаги после активации ЛПС играют важную роль в стимуляции образования и активности инфламмасомы, продуцирующей большие количества провоспалительных цитокинов CCL2, TNF-α, IL-12 и IL-6. В исследовании Nastasi et al. [85] было показано, что бутират и пропионат играют решающую роль в модулировании иммунных ответов в зрелых ДК человека. Согласно результатам исследования, пропионат

и бутират проявляли способность значительно снижать экспрессию и секрецию IL-6. Кроме того, бутират и пропионат снижали индуцированную ЛПС экспрессию генов и продукцию белков IL-12B (IL-12p40), общего компонента для образования как IL-12p40, так и IL-23 [86]. Эти данные позволили авторам выдвинуть гипотезу о том, что обе КЦЖК обусловливают наивную поляризацию Т-клеток, уменьшая провоспалительные функции Th1 и Th17 и, следовательно, сдвигая баланс в сторону формирования противовоспалительных популяций, таких как Treg, при этом ставя под угрозу продукцию IL-12 и IL-23. Кроме того, оказалось, что активность бутирата и пропионата является избирательной, поскольку эти КЦЖК воздействовали на экспрессию первичных генов ответа на ЛПС, (в частности, генов семейства TNF-α и CCL2), в то время как другие гены (например, гены человеческого лейкоцитарного антигена *HLA-DR*, кодирующего рецептор главного комплекса гистосовместимости класса II, *CD86*, *IL1A*, *IL1B*) не были подвержены влиянию или даже активировались под воздействием КЦЖК [85].

Кишечная щелочная фосфатаза обезвреживает ЛПС, катализируя дефосфорилирование активной (токсичной) части липида А, тем самым предотвращая местное воспаление, а также транслокацию активного ЛПС в системный кровоток [37]. Активность данного фермента сильно зависит от уровня свободных аминокислот L-ряда и особенно от уровня L-фенилаланина (Phe) [87]. Дисбиоз и повышение уровня Phe, тирозина (Tyr) и Trp характерно для микробиоты, которая формирует микробиотическое окружение раковых клеток [88]. В свою очередь, повышение уровня Phe приводит к ингибированию кишечной щелочной фосфатазы, что логично приводит к нарушению дефосфорилирования ЛПС и его активной транслокации в системный кровоток. Через TLR4 и NF-κB ЛПС формирует провоспалительный и проканцерогеннный статус. Провоспалительные цитокины являются регуляторами активности катаболизма Trp и образования кинуренина. Данная биогенная молекула подавляет иммунный надзор за злокачественной трансформацией клеток. В свою очередь, КЦЖК выступают с защитной функцией, подавляя регуляторный фермент образования кинуренина [47]. Однако возникший, видимо, первично проонкогенный дисбиотический профиль характеризуется снижением числа микроорганизмов, ответственных за продукцию бутирата и других КЦЖК [89]. Кроме того, проонкогенный дисбиотический профиль характеризуется повышением образования ВтЖК, которые являются факторами агрессии в опухолевой трансформации клеток. Так, ВтЖК ингибируют TLR4-зависимую активацию макрофагов селезенки и кишечника [22] и, таким образом, одновременно с кинуренином подавляют работу иммунокомпетентных клеток и создают благоприятные для иммуносупрессии профили сигнальных молекул и их целевых путей (рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактически все ткани и органы человеческого организма оказываются под влиянием комменсальной микробиоты, населяющей его. Молекулярное сопряжение между бактериальными и эукариотическими клетками, длительно формировавшееся в процессе эволюции, привело к созданию сложной сети взаимодействий, имеющей множество пересечений в виде сигнальных путей, работа которых определяется как метаболитами микробиоты, так и клетками хозяина. Ожидаемо, микробиота оказывает влияние не только на поддержание физиологических функций, но и вовлечена в патогенез множества заболеваний человека, не исключая злокачественный рост. Неслучайно состояние дисбиоза и полиморфного микробиома признано одной из ключевых особенностей канцерогенеза [90]. Выступая в качестве мутагенов или сигнальных молекул, аберрантно модулирующих работу сигнальных путей хозяина, микробиотические метаболиты могут инициировать злокачественную трансформацию, способствовать прогрессии роста опухоли и ее метастазированию. С другой стороны, многие метаболиты обладают онкопротективным действием, направляя работу иммунной системы хозяина против опухоли или напрямую стимулируя апоптоз и сенесценцию злокачественно трансформированных клеток. Эффективность противоопухолевой терапии также во многом зависит от состава микробиома, а трансплантация микробиоты рассматривается как один из многообещающих подходов к повышению успеха лечения и выживаемости онкологических пациентов [91]. Однако, несмотря на лавинообразное увеличение числа исследований, посвященных роли микробиоты в канцерогенезе, точные механизмы действия микробных метаболитов на организм хозяина остаются непонятными. Мы видим, что некоторые метаболиты (например, бутират) оказывают плейотропные и разнонаправленные эффекты на разные типы

клеток в зависимости от состояния дифференцировки, определенного генетического фона, концентрации самого метаболита. Более того, эффекты таких регуляторных молекул зачастую находятся под влиянием других сигнальных метаболитов, продуцируемых микробиотой, и опухолевого микроокружения. Изучая возможные варианты действия микробных факторов, в перспективе кажется возможным использование модулирующего потенциала таких метаболитов для борьбы со злокачественными опухолями и повышения эффективности лечения.

Вклад авторов. О.П. Шатова, А.А. Заболотнева – концепция и написание работы; А.В. Шестопалов – редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств госбюджета.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попова О. П., Шегай П. В., Иванов А. А., Данилова Т. И., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д. (2008) Молекулярные механизмы развития рака предстательной железы: корреляция уровней EGF, HGF и VEGF с клинико-морфологическими параметрами, *Мол. Мед.*, **4**, 40-46.
2. Zolotovskaia, M. A., Sorokin, M. I., Petrov, I. V., Poddubskaya, E. V., Moiseev, A. A., Sekacheva, M. I., Borisov, N. M., Tkachev, V. S., Garazha, A. V., Kaprin, A. D., Shegay, P. V., Giese, A., Kim, E., Roumiantsev, S. A., and Buzdin, A. A. (2020) Disparity between inter-patient molecular heterogeneity and repertoires of target drugs used for different types of cancer in clinical oncology, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1580.
3. Dominguez-Bello, M. G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R., and Blaser, M. J. (2019) Role of the microbiome in human development, *Gut*, **68**, 1108-1114, doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
4. Agus, A., Clément, K., and Sokol, H. (2021) Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders, *Gut*, **70**, 1174-1182, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
5. Matson, V., Chervin, C. S., and Gajewski, T. F. (2021) Cancer and the microbiome – influence of the commensal microbiota on cancer, immune responses, and immunotherapy, *Gastroenterology*, **160**, 600-613, doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.041.
6. Oh, J. K., and Weiderpass, E. (2014) Infection and cancer: global distribution and burden of diseases, *Ann. Glob. Health*, **80**, 384-392, doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.013.
7. Fang, Y., Yan, C., Zhao, Q., Xu, J., Liu, Z., Gao, J., Zhu, H., Dai, Z., Wang, D., and Tang, D. (2021) The roles of microbial products in the development of colorectal cancer, *Bioengineered*, **12**, 720-735, doi: 10.1080/21655979.2021.
8. Chagneau, C. V., Payros, D., Tang-Fichaux, M., Auvray, F., Nougayrède, J. P., and Oswald, E. (2022) The pks island: a bacterial Swiss army knife? Colibactin: beyond DNA damage and cancer, *Trends Microbiol.*, **30**, 1146-1159, doi: 10.1016/j.tim.2022.05.010.
9. Dougherty, M. W., and Jobin, C. (2021) Shining a light on colibactin biology, *Toxins (Basel)*, **13**, 346, doi: 10.3390/toxins13050346.
10. Ansari, S., and Yamaoka, Y. (2019) *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity, *Toxins (Basel)*, **11**, 677, doi: 10.3390/toxins11110677.
11. Guo, P., Tian, Z., Kong, X., Yang, L., and Shan, X., (2020) FadA promotes DNA damage and progression of *Fusobacterium* nucleatum-induced colorectal cancer through up-regulation of chk2, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **39**, 202, doi: 10.1186/s13046-020-01677-w.
12. Tabowei, G., Gaddipati, G. N., Mukhtar, M., Alzubaidee, M. J., Dwarampudi, R. S., Sheena, M., Bichenapally, S., Khachatryan, V., Muazzam, A., Hama, C., Velugoti, L., and Lubna, M. (2022) Microbiota dysbiosis a cause of colorectal cancer or not? *Cureus*, **14**, e30893, doi: 10.7759/cureus.30893.
13. Tsvetikova, S. A., and Koshel, E. I. (2020) Microbiota and cancer: host cellular mechanisms activated by gut microbial metabolites, *Int. J. Med. Microbiol.*, **310**, 151425, doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151425.
14. Visekruna, A., and Luu, M. (2021) The role of short-chain fatty acids and bile acids in intestinal and liver function, inflammation, and carcinogenesis, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 703218, doi: 10.3389/fcell.2021.703218.
15. Režen, T., Rozman, D., Kovács, T., Kovács, P., Sipos, A., Bai, P., and Miko, E. (2022) The role of bile acids in carcinogenesis, *Cell. Mol. Life Sci.*, **79**, 243, doi: 10.1007/s00018-022-04278-2.
16. Mikó, E., Kovács, T., Sebő, É., Tóth, J., Csonka, T., Ujlaki, G., Sipos, A., Szabo, J., Mehes, G., and Bai, P. (2019) Microbiome microbial metabolome cancer cell interactions in breast cancer familiar, but unexplored, *Cells*, **8**, 293, doi: 10.3390/cells8040293.

17. Cai, J., Sun, L., and Gonzalez, F. J. (2022) Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis, *Cell Host Microbe*, **30**, 289-300, doi: 10.1016/j.chom.2022.02.004.
18. Wells, J. E., and Hylemon, P. B. (2000) Identification and characterization of a bile acid 7α-dehydroxylation operon in *Clostridium* sp. strain TO-931, a highly active 7α-dehydroxylating strain isolated from human feces, *Appl. Environ. Microbiol.*, **66**, 1107-1113, doi: 10.1128/AEM.66.3.1107-1113.2000.
19. Biagioli, M., Marchianò, S., Carino, A., di Giorgio, C., Santucci, L., Distrutti, E., and Fiorucci, S. (2021) Bile acids activated receptors in inflammatory bowel disease, *Cells*, **10**, 1281, doi: 10.3390/cells10061281.
20. Cai, X., Young, G. M., and Xie, W. (2021) The xenobiotic receptors PXR and CAR in liver physiology, an update, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1867**, 166101, doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166101.
21. Meng, C., Bai, C., Brown, T. D., Hood, L. E., and Tian, Q. (2018) Human gut microbiota and gastrointestinal cancer, *Genom. Proteom. Bioinform.*, **16**, 33-49, doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
22. Fiorucci, S., Biagioli, M., Zampella, A., and Distrutti, E. (2018) Bile acids activated receptors regulate innate immunity, *Front. Immunol.*, **9**, 1853, doi: 10.3389/fimmu.2018.01853.
23. Fiorucci, S., Carino, A., Baldoni, M., Santucci, L., Costanzi, E., Graziosi, L., and Biagioli, M. (2021) Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases, *Dig. Dis. Sci.*, **66**, 674-693, doi: 10.1007/s10620-020-06715-3.
24. Davis, S. K., Selva, K. J., Kent, S. J., and Chung, A. W. (2020) Serum IgA Fc effector functions in infectious disease and cancer, *Immunol. Cell Biol.*, **98**, 276-286, doi: 10.1111/imcb.12306.
25. Yang, P., Peng, Y., Feng, Y., Xu, Z., Feng, P., Cao, J., Chen, Y., Chen, X., Cao, X., Yang, Y., and Jie, J. (2021) Immune cell-derived extracellular vesicles – new strategies in cancer immunotherapy, *Front. Immunol.*, **12**, 771551, doi: 10.3389/fimmu.2021.771551.
26. Mirlekar, B. (2022) Tumor promoting roles of IL-10, TGF-β, IL-4, and IL-35: Its implications in cancer immunotherapy, *SAGE Open Med.*, **10**, 20503121211069012, doi: 10.1177/20503121211069012.
27. He, B., Liu, Y., Hoang, T. K., Tian, X., Taylor, C. M., Luo, M., Tran, D. Q., Tatevian, N., and Rhoads, J. M. (2019) Antibiotic-modulated microbiome suppresses lethal inflammation and prolongs lifespan in Treg-deficient mice, *Microbiome*, **7**, 145, doi: 10.1186/s40168-019-0751-1.
28. Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., Ha, S., Nelson, B. N., Kelly, S. P., Wu, L., Zheng, Y., Longman, R. S., Rastinejad, F., Devlin, A. S., Krout, M. R., Fischbach, M. A., Littman, D. R., and Huh, J. R. (2019) Author correction: bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation, *Nature*, **576**, 143-148, doi: 10.1038/s41586-019-1785-z.
29. Hertli, S., and Zimmermann, P. (2022) Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host, *Mol. Microbiol.*, **117**, 1297-1307, doi: 10.1111/mmi.14905.
30. Ma, C., Han, M., Heinrich, B., Fu, Q., Zhang, Q., Sandhu, M., Agdashian, D., Terabe, M., Berzofsky, J. A., Fako, V., Ritz, T., Longerich, T., Theriot, C. M., McCulloch, J. A., Roy, S., Yuan, W., Thovarai, V., Sen, S. K., Ruchirawat, M., Korangy, F., Wang, X. W., Trinchieri, G., and Greten, T. F. (2018) Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells, *Science*, **360**, eaan5931, doi: 10.1126/science.aan5931.
31. Liu, X., Chen, B., You, W., Xue, S., and Qin, H. (2018) The membrane bile acid receptor TGR5 drives cell growth and migration via activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway in non-small cell lung cancer, *Cancer Lett.*, **412**, 194-207, doi: 10.1016/j.canlet.2017.10.017.
32. Chen, M., Ye, A., Wei, J., Wang, R., and Poon, K. (2020) Deoxycholic acid upregulates the reprogramming factors KFL4 and OCT4 through the IL-6/STAT3 pathway in esophageal adenocarcinoma cells, *Technol. Cancer Res. Treat.*, **19**, 194-207, doi: 10.1016/j.canlet.2017.10.017.
33. Yasuda, H., Hirata, S., Inoue, K., Mashima, H., Ohnishi, H., and Yoshiba, M. (2007) Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **354**, 154-159, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.168.
34. Huang, W. K., Hsu, H. C., Liu, J. R., Yang, T. S., Chen, J. S., Chang, J. W., Lin, Y. C., Yu, K. H., Kuo, C. F., and See, L. C. (2016) The association of ursodeoxycholic acid use with colorectal cancer risk, *Medicine (Baltimore)*, **95**, e2980, doi: 10.1097/MD.0000000000002980.
35. Heinbockel, L., Weindl, G., Martinez-de-Tejada, G., Correa, W., Sanchez-Gomez, S., Bárcena-Varela, S., Goldmann, T., Garidel, P., Gutsmann, T., and Brandenburg, K. (2018) Inhibition of lipopolysaccharide- and lipoprotein-induced inflammation by antitoxin peptide Pep19-2.5, *Front. Immunol.*, **9**, 1704, doi: 10.3389/fimmu.2018.01704.
36. Sahoo, D. K., Borcherding, D. C., Chandra, L., Jergens, A. E., Atherly, T., Bourgois-Mochel, A., Ellinwood, N. M., Snella, E., Severin, A. J., Martin, M., Allenspach, K., and Mochel, J. P. (2022) Differential transcriptomic profiles following stimulation with lipopolysaccharide in intestinal organoids from dogs with inflammatory bowel disease and intestinal mast cell tumor, *Cancers (Basel)*, **14**, 3525, doi: 10.3390/cancers14143525.

37. Ghosh, S. S., Wang, J., Yannie, P. J., and Ghosh, S. (2020) Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development, *J. Endocr. Soc.*, **4**, bvz039, doi: 10.1210/jendso/bvz039.
38. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., Alessi, M. C., and Burcelin, R. (2007) Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance, *Diabetes*, **56**, 1761-1772, doi: 10.2337/db06-1491.
39. Nighot, M., Al-Sadi, R., Guo, S., Rawat, M., Nighot, P., Watterson, M., and Ma, T. (2017) Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) activation of myosin light chain kinase expression, *Am. J. Pathol.*, **187**, 2698-2710, doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.005.
40. Jain, S., Dash, P., Minz, A. P., Satpathi, S., Samal, A. G., Behera, P., Satpathi, P., and Senapati, S. (2019) Lipopolysaccharide (LPS) enhances prostate cancer metastasis potentially through NF-κB activation and recurrent dexamethasone administration fails to suppress it *in vivo*, *Prostate*, **79**, 168-182, doi: 10.1002/pros.23722.
41. Zhu, G., Huang, Q., Huang, Y., Zheng, W., Hua, J., Yang, S., Zhuang, Z., Wang, J., and Ye, J. (2016) Lipopolysaccharide increases the release of VEGF-C that enhances cell motility and promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis through the TLR4–NF-κB/JNK pathways in colorectal cancer, *Oncotarget*, **7**, 73711-73724, doi: 10.18632/oncotarget.12449.
42. Hand, T. W., Vujkovic-Cvijin, I., Ridaura, V. K., and Belkaid, Y. (2016) Linking the microbiota, chronic disease, and the immune system, *Trends Endocrinol. Metab.*, **27**, 831-843, doi: 10.1016/j.tem.2016.08.003.
43. Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., and Li, Y. (2021) Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **6**, 263, doi: 10.1038/s41392-021-00658-5.
44. Guo, J., Liao, M., and Wang, J. (2021) TLR4 signaling in the development of colitis-associated cancer and its possible interplay with microRNA-155, *Cell Commun. Signal.*, **19**, 90, doi: 10.1186/s12964-021-00771-6.
45. Venkateswaran, N., and Conacci-Sorrell, M. (2020) Kynurenine: an oncometabolite in colon cancer, *Cell Stress*, **4**, 24-26, doi: 10.15698/cst2020.01.210.
46. Wyatt, M., and Greathouse, K. L. (2021) Targeting dietary and microbial tryptophan-indole metabolism as therapeutic approaches to colon cancer, *Nutrients*, **13**, 1189, doi: 10.3390/nu13041189.
47. Martin-Gallausiaux, C., Larraufie, P., Jarry, A., Béguet-Crespel, F., Marinelli, L., Ledue, F., Reimann, F., Blottiere, H., and Lapaque, N. (2018) Butyrate produced by commensal bacteria down-regulates indolamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO-1) expression via a dual mechanism in human intestinal epithelial cells, *Front. Immunol.*, **9**, 2838, doi: 10.3389/fimmu.2018.02838.
48. Savitz, J. (2020) The kynurenine pathway: a finger in every pie, *Mol. Psychiatry*, **25**, 131-147, doi: 10.1038/s41380-019-0414-4.
49. Shestopalov, A. V., Shatova, O. P., Karbyshev, M. S., Gaponov, A. M., Moskaleva, N. E., Appolonova, S. A., Tutelyan, A. V., Makarov, V. V., Yudin, S. M., and Roumiantsev, S. A. (2021) "Kynurenine switch" and obesity, *Bull. Sib. Med.*, **20**, 103-111, doi: 10.20538/1682-0363-2021-4-103-111.
50. Venkateswaran, N., Lafita-Navarro, M. C., Hao, Y. H., Kilgore, J. A., Perez-Castro, L., Braverman, J., Borenstein-Auerbach, N., Kim, M., Lesner, N. P., Mishra, P., Brabletz, T., Shay, J. W., DeBerardinis, R. J., Williams, N. S., Yilmaz, O. H., and Conacci-Sorrell, M. (2019) MYC promotes tryptophan uptake and metabolism by the kynurenine pathway in colon cancer, *Genes Dev.*, **33**, 24-26, doi: 10.15698/cst2020.01.210.
51. Triplett, T. A., Garrison, K. C., Marshall, N., Donkor, M., Blazeck, J., Lamb, C., Qerqez, A., Dekker, J. D., Tanno, Y., Lu, W. C., Karamitros, C. S., Ford, K., Tan, B., Zhang, X. M., McGovern, K., Coma, S., Kumada, Y., Yamany, M. S., Sentandreu, E., Fromm, G., Tiziani, S., Schreiber, T. H., Manfredi, M., Ehrlich, L. I., Stone, E., and Georgiou, G. (2018) Reversal of indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated cancer immune suppression by systemic kynurenine depletion with a therapeutic enzyme, *Nat. Biotechnol.*, **36**, 758-764, doi: 10.1038/nbt.4180.
52. Hendrikx, T., and Schnabl, B. (2019) Indoles: metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation, *J. Intern. Med.*, **286**, 32-40, doi: 10.1111/joim.12892.
53. Chew, S. S., Tan, L. T., Law, J. W., Pusparajah, P., Goh, B. H., Ab Mutalib, N. S., and Lee, L. H. (2020) Targeting gut microbial biofilms – a key to hinder colon carcinogenesis? *Cancers (Basel)*, **12**, 2272, doi: 10.3390/cancers12082272.
54. Alexeev, E. E., Lanis, J. M., Kao, D. J., Campbell, E. L., Kelly, C. J., Battista, K. D., Gerich, M. E., Jenkins, B. R., Walk, S. T., Kominsky, D. J., and Colgan, S. P. (2018) Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor, *Am. J. Pathol.*, **188**, 1183-1194, doi: 10.1016/j.ajpath.2018.01.011.
55. Busbee, P. B., Menzel, L., Alrafas, H. R., Dopkins, N., Becker, W., Miranda, K., Tang, C., Chatterjee, S., Singh, U., Nagarkatti, M., and Nagarkatti, P. S. (2020) Indole-3-carbinol prevents colitis and associated microbial dysbiosis in an IL-22-dependent manner, *JCI Insight*, **5**, e127551, doi: 10.1172/jci.insight.127551.

56. Sugimura, N., Li, Q., Chu, E. S., Lau, H. C., Fong, W., Liu, W., Liang, C., Nakatsu, G., Su, A. C., Coker, O. O., Wu, W. K., Chan, F. K., and Yu, J. (2022) *Lactobacillus gallinarum* modulates the gut microbiota and produces anti-cancer metabolites to protect against colorectal tumourigenesis, *Gut*, **71**, 2011-2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323951.
57. Zhang, X., Coker, O. O., Chu, E. S., Fu, K., Lau, H. C., Wang, Y. X., Chan, A. W., Wei, H., Yang, X., Sung, J. J., and Yu, J. (2021) Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites, *Gut*, **70**, 761-774, doi: 10.1136/gutjnl-2019-319664.
58. Mirzaei, R., Afaghi, A., Babakhani, S., Sohrabi, M. R., Hosseini-Fard, S. R., Babolhavaeji, K., Khani, A. A., Yousefimashouf, R., and Karampoor, S. (2021) Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention, *Biomed. Pharmacother.*, **139**, 111619, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111619.
59. Yusuf, F., Adewiah, S., Syam, A. F., and Fatchiyah, F. (2019) Altered profile of gut microbiota and the level short chain fatty acids in colorectal cancer patients, *J. Physics Conf. Ser.*, **1146**, 012037, doi: 10.1088/1742-6596/1146/1/012037.
60. Yang, Q., Ouyang, J., Sun, F., and Yang, J. (2020) Short-chain fatty acids: a soldier fighting against inflammation and protecting from tumorigenesis in people with diabetes, *Front. Immunol.*, **11**, 590685, doi: 10.3389/fimmu.2020.590685.
61. Sivaprakasam, S., Bhutia, Y. D., Yang, S., and Ganapathy, V. (2018) Short-chain fatty acid transporters: role in colonic homeostasis, *Compr. Physiol.*, **8**, 299-314, doi: 10.1002/cphy.c170014.
62. Donohoe, D. R., Holley, D., Collins, L. B., Montgomery, S. A., Whitmore, A. C., Hillhouse, A., Curry, K. P., Renner, S. W., Greenwalt, A., Ryan, E. P., Godfrey, V., Heise, M. T., Threadgill, D. S., Han, A., Swenberg, J. A., Threadgill, D. W., and Bultman, S. J. (2014) A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner, *Cancer Discov.*, **4**, 1387-1397, doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0501.
63. Belcheva, A., Irrazabal, T., Robertson, S. J., Streutker, C., Maughan, H., Rubino, S., Moriyama, E. H., Copeland, J. K., Surendra, A., Kumar, S., Green, B., Geddes, K., Pezo, R. C., Navarre, W. W., Milosevic, M., Wilson, B. C., Girardin, S. E., Wolever, T. M., Edelmann, W., Guttman, D. S., Philpott, D. J., and Martin, A. (2014) Gut microbial metabolism drives transformation of msh2-deficient colon epithelial cells, *Cell*, **158**, 288-299, doi: 10.1016/j.cell.2014.04.051.
64. Feng, W., Wu, Y., Chen, G., Fu, S., Li, B., Huang, B., Wang, D., Wang, W., and Liu, J. (2018) Sodium butyrate attenuates diarrhea in weaned piglets and promotes tight junction protein expression in colon in a GPR109A-dependent manner, *Cell. Physiol. Biochem.*, **47**, 1617-1629, doi: 10.1159/000490981.
65. Li, H. B., Xu, M. L., Xu, X. D., Tang, Y. Y., Jiang, H. L., Li, L., Xia, W. J., Cui, N., Bai, J., Dai, Z. M., Han, B., Li, Y., Peng, B., Dong, Y. Y., Aryal, S., Manandhar, I., Eladawi, M. A., Shukla, R., Kang, Y. M., Joe, B., and Yang, T. (2022) *Faecalibacterium prausnitzii* attenuates CKD via butyrate-renal GPR43 axis, *Circ Res.*, **131**, e120-e134, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320184.
66. Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., Thangaraju, M., Prasad, P. D., Manicassamy, S., Munn, D. H., Lee, J. R., Offermanns, S., and Ganapathy, V. (2014) Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis, *Immunity*, **40**, 128-139, doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007.
67. Pudlo, N. A., Urs, K., Kumar, S. S., German, J. B., Mills, D. A., and Martens, E. C. (2015) Symbiotic human gut bacteria with variable metabolic priorities for host mucosal glycans, *mBio*, **6**, e01282-15, doi: 10.1128/mBio.01282-15.
68. Pant, K., Saraya, A., and Venugopal, S. K. (2017) Oxidative stress plays a key role in butyrate-mediated autophagy via Akt/mTOR pathway in hepatoma cells, *Chem. Biol. Interact.*, **273**, 99-106, doi: 10.1016/j.cbi.2017.06.001.
69. Singh, S., Singh, P. K., and Kumar, A. (2022) Butyrate ameliorates intraocular bacterial infection by promoting autophagy and attenuating the inflammatory response, *Infect. Immun.*, **14**, e0025222, doi: 10.1128/iai.00252-22.
70. Tian, Y., Xu, Q., Sun, L., Ye, Y., and Ji, G. (2018) Short-chain fatty acids administration is protective in colitis-associated colorectal cancer development, *J. Nutr. Biochem.*, **57**, 103-109, doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.03.007.
71. Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A., Salcedo, R., Back, T., Cramer, S., Dai, R.M., Kiu, H., Cardone, M., Naik, S., Patri, A. K., Wang, E., Marincola, F. M., Frank, K. M., Belkaid, Y., Trinchieri, G., and Goldszmid, R. S. (2013) Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment, *Science*, **342**, 967-970, doi: 10.1126/science.1240527.
72. Daillère, R., Vétizou, M., Waldschmitt, N., Yamazaki, T., Isnard, C., Poirier-Colame, V., Duong, C. P. M., Flament, C., Lepage, P., Roberti, M. P., Routy, B., Jacquelot, N., Apetoh, L., Becharef, S., Rusakiewicz, S., Langella, P., Sokol, H., Kroemer, G., Enot, D., Roux, A., Eggermont, A., Tartour, E., Johannes, L., Woerther, P. L., Chachaty, E., Soria, J. C., Golden, E., Formenti, S., Plebanski, M., Madondo, M., Rosenstiel, P., Raoult, D., Cattoir, V., Boneca, I. G.,

Chamaillard, M., and Zitvogel, L. (2016) *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects, *Immunity*, **45**, 931-943, doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.

73. Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Daillère, R., Hannani, D., Enot, D. P., Pfirschke, C., Engblom, C., Pittet, M. J., Schlitzer, A., Ginhoux, F., Apetoh, L., Chachaty, E., Woerther, P. L., Eberl, G., Bérard, M., Ecobichon, C., Clermont, D., Bizet, C., Gaboriau-Routhiau, V., Cerf-Bensussan, N., Opolon, P., Yessaad, N., Vivier, E., Ryffel, B., Elson, C. O., Doré, J., Kroemer, G., Lepage, P., Boneca, I. G., Ghiringhelli, F., and Zitvogel, L. (2013) The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide, *Science*, **342**, 971-976, doi: 10.1126/science.1240537.
74. Bagchi, S., Yuan, R., and Engleman, E. G. (2021) Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Disease*, **16**, 223-249, doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
75. Lichtenstern, C. R., Ngu, R. K., Shalapour, S., and Karin, M. (2020) Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer, *Cells*, **9**, 1310, doi: 10.3390/ijms18061310.
76. Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., Benyamin, F. W., Lei, Y. M., Jabri, B., Alegre, M. L., Chang, E. B., and Gajewski, T. F. (2015) Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy, *Science*, **350**, 1084-1089, doi: 10.1126/science.aac4255.
77. Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., Rusakiewicz, S., Routy, B., Roberti, M. P., Duong, C. P., Poirier-Colame, V., Roux, A., Becharef, S., Formenti, S., Golden, E., Cording, S., Eberl, G., Schlitzer, A., Ginhoux, F., Mani, S., Yamazaki, T., Jacquelot, N., Enot, D. P., Bérard, M., Nigou, J., Opolon, P., Eggermont, A., Woerther, P. L., Chachaty, E., Chaput, N., Robert, C., Mateus, C., Kroemer, G., Raoult, D., Boneca, I. G., Carbonnel, F., Chamaillard, M., and Zitvogel, L. (2015) Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota, *Science*, **350**, 1079-1084, doi: 10.1126/science.aad1329.
78. Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., and Wargo, J. A. (2018) The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy, *Cancer Cell*, **33**, 570-580, doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.
79. Hayase, E., and Jenq, R. R. (2021) Role of the intestinal microbiome and microbial-derived metabolites in immune checkpoint blockade immunotherapy of cancer, *Genome Med.*, **13**, 107, doi: 10.1186/s13073-021-00923-w.
80. Coutzac, C., Jouniaux, J. M., Paci, A., Schmidt, J., Mallardo, D., Seck, A., Asvatourian, V., Cassard, L., Saulnier, P., Lacroix, L., Woerther, P. L., Vozy, A., Naigeon, M., Nebot-Bral, L., Desbois, M., Simeone, E., Mateus, C., Boselli, L., Grivel, J., Soularue, E., Lepage, P., Carbonnel, F., Ascierto, P. A., Robert, C., and Chaput, N. (2020) Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer, *Nat. Commun.*, **11**, 2168, doi: 10.1038/s41467-020-16079-x.
81. Routy, B., le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P., Alou, M. T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M. P., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragón, L., Jacquelot, N., Qu, B., Ferrere, G., Clémenson, C., Mezquita, L., Masip, J. R., Naltet, C., Brosseau, S., Kaderbhai, C., Richard, C., Rizvi, H., Levenez, F., Galleron, N., Quinquis, B., Pons, N., Ryffel, B., Minard-Colin, V., Gonin, P., Soria, J. C., Deutsch, E., Loriot, Y., Ghiringhelli, F., Zalcman, G., Goldwasser, F., Escudier, B., Hellmann, M. D., Eggermont, A., Raoult, D., Albiges, L., Kroemer, G., and Zitvogel, L. (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors, *Science*, **359**, 91-97, doi: 10.1126/science.aan3706.
82. Gedye, C., van der Westhuizen, A., and John, T. (2015) Checkpoint immunotherapy for cancer: superior survival, unaccustomed toxicities, *Intern. Med. J.*, **45**, 696-701, doi: 10.1111/imj.12653.
83. Sadrekarimi, H., Gardanova, Z. R., Bakhshesh, M., Ebrahimzadeh, F., Yaseri, A. F., Thangavelu, L., Hasanpoor, Z., Zadeh, F. A., and Kahrizi, M. S. (2022) Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: special focus on intestinal microflora, *J. Transl. Med.*, **20**, 301, doi: 10.1186/s12967-022-03492-7.
84. Waclawiková, B., and el Aidy, S. (2018) Role of microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression, *Pharmaceuticals*, **11**, 63, doi: 10.3390/ph11030063.
85. Nastasi, C., Candela, M., Bonefeld, C. M., Geisler, C., Hansen, M., Krejsgaard, T., Biagi, E., Andersen, M. H., Brigidi, P., Odum, N., Litman, T., and Woetmann, A. (2015) The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells, *Sci. Rep.*, **5**, 16148, doi: 10.1038/srep16148.
86. Oppmann, B., Lesley, R., Blom, B., Timans, J. C., Xu, Y., Hunte, B., Vega, F., Yu, N., Wang, J., Singh, K., Zonin, F., Vaisberg, E., Churakova, T., Liu, M., Gorman, D., Wagner, J., Zurawski, S., Liu, Y., Abrams, J. S., Moore, K. W., Rennick, D., de Waal-Malefyt, R., Hannum, C., Bazan, J. F., and Kastelein, R. A. (2000) Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities

similar as well as distinct from IL-12, *Immunity*, **13**, 715-725, doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4.

87. Jafari, B., Ospanov, M., Ejaz, S. A., Yelibayeva, N., Khan, S. U., Amjad, S. T., Safarov, S., Abilov, Z. A., Turmukhanova, M. Z., Kalugin, S. N., Ehlers, P., Lecka, J., Sévigny, J., Iqbal, J., and Langer, P. (2018) 2-Substituted 7-trifluoromethyl-thiadiazolopyrimidones as alkaline phosphatase inhibitors. Synthesis, structure activity relationship and molecular docking study, *Eur. J. Med. Chem.*, **144**, 116-127, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.068.
88. Xu, H., Liu, L., Xu, F., Liu, M., Song, Y., Chen, J., Zhan, H., Zhang, Y., Xu, D., Chen, Y., Lu, M., and Chen, D. (2022) Microbiome-metabolome analysis reveals cervical lesion alterations, *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, **54**, 1552-1560, doi: 10.3724/abbs.2022149.
89. Eslami, M., Sadrifar, S., Karbalaei, M., Keikha, M., Kobyliak, N. M., Yousefi, B. (2020) Importance of the microbiota inhibitory mechanism on the Warburg effect in colorectal cancer cells, *J. Gastrointest. Cancer*, **51**, 738-747, doi: 10.1007/s12029-019-00329-3.
90. Hanahan, D. (2022) Hallmarks of cancer: new dimensions, *Cancer Discov.*, **12**, 31-46, doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
91. Zhang, J., Wu, K., Shi, C., and Li, G. (2022) Cancer immunotherapy: fecal microbiota transplantation brings light, *Curr. Treat. Options Oncol.*, **23**, 1777-1792, doi: 10.1007/s11864-022-01027-2.

MOLECULAR ORCHESTRA OF MICROBIOTIC METABOLITES IN THE SCENARIO OF CARCINOGENESIS

Review

O. P. Shatova[1,2]*, A. A. Zabolotneva[1], and A. V. Shestopalov[1,3]

[1] *Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997 Moscow, Russia; e-mail: shatova.op@gmail.com*

[2] *Peoples's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198 Moscow, Russia*

[3] *Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997 Moscow, Russia*

The mechanisms of carcinogenesis are extremely complex. Many players determine the scenario of malignant cell transformation, tumor growth and metastasis. In recent decades, more and more attention has been paid to the role of the symbiotic human microbiota in the regulation of metabolism and the functioning of the immune system of the host organism. Such a symbiosis of a macroorganism and its microorganisms was combined into the concept of a holoorganism. In the process of coevolution of the participants of the holoorganism, the ways of their interaction were formed, and the metabolites of the microbiota acquired a special role – signaling molecules and the main regulators of molecular interactions in the holoorganism. Being involved in the signaling pathways of the host, bacterial metabolites turned out to be obligatory participants in both physiological and pathological processes, including tumor growth. At the same time, the effects of signaling metabolites often have a multidirectional character, manifested in the impact both on the functions of the host cells and on the metabolic activity and composition of the microbiome. This review discusses the role of some microbiotic metabolites in the induction and prevention of the process of malignant transformation of cells in the host organism, as well as their influence on the effectiveness of anticancer therapy. We have tried to draw the reader's attention to the role of some components of the molecular orchestra of microbial metabolites in the initiation and progression of tumor growth.

Keywords: microbiota, carcinogenesis, signaling metabolites, cancer