

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: ОТ ГИПОТЕЗ ОНКОГЕНЕЗА К НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Е. В. Глазунова, А. С. Курносов, О. А. Злобовская ✉

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Колоректальный рак (КРР) — одно из самых распространенных злокачественных новообразований, занимающее лидирующие позиции по смертности от рака. Основная проблема КРР — диагностика заболевания на поздних стадиях (около 50% случаев выявляют на III и IV стадиях), что приводит к высокой летальности. Одним из ключевых факторов риска КРР являются дисбиотические нарушения кишечной микробиоты. С целью объяснить взаимосвязь дисбиоза и канцерогенеза были сформулированы три гипотезы возникновения КРР: «Alpha-bug», «Keystone pathogen hypothesis» и «Driver-Passenger». Модель «Driver-Passenger» наиболее перспективна и разделяет бактерии на «драйверы» рака, запускающие воспаление и повреждение клеток, и «бактерии-пассажиры», моделирующие микроокружение опухоли, усиливающие ее рост и усугубляющие дисбиоз. Драйверы и пассажиры могут выступать маркерами различных стадий онкогенеза. Колоноскопия поверхности прямой и ободочной кишки — наиболее эффективный метод для обнаружения КРР, в том числе на ранних стадиях заболевания. Однако повсеместное применение данной процедуры ограничивается связанным с ней дискомфортом для пациентов и риском возможных последствий. Неинвазивное исследование микробиоты на основе модели «Driver-Passenger» может стать безопасной и доступной альтернативой инвазивной диагностике в ходе профилактического скрининга, позволяя повысить выживаемость за счет вовлечения большего числа пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, микробиом, диагностика, гипотезы канцерогенеза, персонализированная медицина, неинвазивные исследования, выживаемость

Вклад авторов: Е. В. Глазунова — анализ литературы, сбор данных, написание рукописи; А. С. Курносов — редактирование рукописи; О. А. Злобовская — идея рукописи, редактирование рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Анатольевна Злобовская
ул. Погодинская, д. 10, с. 1, г. Москва, Россия, 119121; OZlobovskaya@cspfmba.ru

Статья получена: 15.10.2024 **Статья принята к печати:** 25.10.2024 **Опубликована онлайн:** 30.10.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.046

GUT DYSBIOSIS AND COLORECTAL CANCER: FROM ONCOGENESIS HYPOTHESES TO NON-INVASIVE DIAGNOSTICS

Glazunova EV, Kurnosov AS, Zlobovskaya OA ✉

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignant neoplasms that occupies the leading position in terms of cancer mortality. The main problem of CRC is that the disease is diagnosed at the advanced stages (about 50% of cases identified are stage III and IV CRC), which results in high mortality. Dysbiotic gut microbiota alterations represent one of the key risk factors of CRC. Three hypotheses of CRC emergence were formulated in order to explain the relationship between dysbiosis and carcinogenesis: "alpha-bug", keystone pathogen, and driver-passenger hypotheses. The driver-passenger model is the most promising, it divides bacteria into "drivers" of cancer triggering inflammation and cell damage and the passenger bacteria modeling tumor microenvironment, accelerating tumor growth, and exacerbating dysbiosis. Drivers and passengers can be markers of various carcinogenesis stages. Colonoscopy involving examination of the surface of the rectum and colon is the most effective method to detect CRC, including the early stage disease. However, the wide use of this procedure is limited by the fact that it is associated with discomfort for patients and the risk of possible sequelae. Non-invasive microbiota assessment based on the driver-passenger model can become a safe and affordable alternative to the invasive diagnostics during preventive screening, since it makes it possible to improve survival rate due to involvement of a larger number of patients.

Keywords: colorectal cancer, inflammatory bowel diseases, microbiota, microbiome, diagnostics, carcinogenesis hypotheses, personalized medicine, non-invasive studies, survival

Author contribution: Glazunova EV — literature review, data acquisition, manuscript writing; Kurnosov AS — manuscript editing; Zlobovskaya OA — manuscript concept, manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga A. Zlobovskaya
Pogodinskaya, 10, str. 1, Moscow, 119121, Russia; OZlobovskaya@cspfmba.ru

Received: 15.10.2024 **Accepted:** 25.10.2024 **Published online:** 30.10.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.046

Статистика КРР

Колоректальный рак (КРР) — это злокачественное новообразование различных отделов толстой или прямой кишки и один из наиболее распространенных видов патологических опухолевых процессов (10% от всех случаев рака) [1]. КРР занимает второе-третье место в ряду наиболее частых причин смертности от раковых заболеваний: около 1,1–2 млн новых случаев (600–935 тыс. смертей в год) [2].

По прогнозам, обнаружение новых случаев КРР в западных странах к 2030 г. составит 2,2 млн человек,

а к 2040 г. на 3,2 млн заболевших придется около 1,6 млн смертей ежегодно [1, 3]. Наибольшая смертность зарегистрирована в Восточной Европе [1]. Среди взрослых лиц моложе 50 лет отмечается тенденция к увеличению случаев КРР, особенно рака прямой и ободочной кишки, и последующих смертельных исходов [3, 4], что наряду с общей динамикой вызывает обеспокоенность.

Динамика заболеваемости КРР в Российской Федерации соответствует мировой тенденции. За период 2011–2021 гг. среднегодовой прирост обнаружения рака ободочной и прямой кишки составляет 2,14% и 1,47% соответственно [5]. За 2021 г. рак различных

отделов кишечника составил суммарно 12,2% от всех злокачественных новообразований [4]. Данный тренд можно объяснить не только истинным ростом заболеваемости, но и, вероятно, повышением качества скрининга [1].

Одновременно с ежегодным увеличением случаев КРР у лиц молодого возраста на 1–2,4%, наблюдается устойчивое снижение заболеваемости и смертности среди людей в возрасте ≥ 65 лет, что связано с повышением участия группы риска в регулярном профилактическом скрининге и еще раз подтверждает необходимость разработки новых стратегий ранней диагностики и профилактики [3, 4].

Прогноз течения и исхода заболевания зависит от диагностированной стадии. Приблизительно 50% случаев выявления КРР приходится совокупно на III и IV стадии заболевания, что приводит к высокой летальности в первый год после обнаружения [1, 4]. Ранняя диагностика опухоли (на стадиях 0, I или II) сопровождается 80%-й выживаемостью в течение пяти лет, которая снижается до 10% при более поздней диагностике [6].

Большинство случаев КРР имеют спорадический характер и только 20–30% обусловлены наследственными синдромами [3]. Преваляирование случаев спорадического рака над наследственным косвенно подтверждает доминирование различных факторов окружающей среды как основной причины начала и развития канцерогенеза [2].

Факторы риска

Возникновение и развитие КРР — многофакторный и многоэтапный процесс, представляющий собой сложное взаимодействие окружающей среды, образа жизни, генетических, эпигенетических и других факторов [2]. Среди прочих факторов риска выделяют возраст, западный тип питания (особенно употребление большого количества красного мяса), курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, диабет и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [3]. Дисбиотические нарушения микробиоты также рассматривают как ключевой фактор риска КРР. Ежегодно мировое научное сообщество публикует новые данные, подтверждающие патогенное и канцерогенное влияние дисбиотического микробного сообщества [2, 3, 6–10].

Дисбиоз стимулирует возникновение и развитие каскада разнообразных воспалительных реакций кишечника, вплоть до ВЗК, которые вместе с прямым воздействием патогенных и оппортунистических микроорганизмов признаны одной из основных причин КРР [2, 6]. Пациенты с диагностированным ВЗК имеют более высокий риск развития КРР: вероятность развития составляет 8,3–20% [11].

Таким образом, комплексный подход к изучению онкогенеза кишечника предполагает анализ трехстороннего взаимодействия между кишечной микробиотой, иммунной системой слизистой оболочки и эпителиальными клетками толстой кишки [7, 8].

Гипотезы КРР и микробиота

С целью понимания потенциального механизма канцерогенеза под влиянием микробиоты, а также развития дисбиотических нарушений в этом процессе, были последовательно предложены три модели: «Alpha-bug», «Keystone pathogen hypothesis» и «Driver-Passenger».

Модель «Alpha-bug»

В основу этой модели легла гипотеза, предложенная Sears CL и Pardoll DM и возникшая в результате исследований энтеротоксигенного подтипа *Bacteroides fragilis* (ETBF) [7]. Согласно модели, бактерии, обладающие уникальными факторами вирулентности, не только непосредственно запускают хроническое воспаление и канцерогенез и негативно воздействуют на иммунную систему, но и способствуют дисбиозу, вытесняя комменсальные бактерии, обладающие противоопухолевым действием. Такие бактерии получили название «альфа-жуки» (alpha-bugs).

Различные исследователи дополняли модель «Alpha-bug» следующими таксонами: *Escherichia coli* pks+, *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium* spp., *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*S. bovis* biotype I) [2].

Модель «Keystone pathogen hypothesis»

В рамках своей модели Hajishengallis G. и соавторы указывают на несколько недостатков гипотезы «Alpha-bug»: смещение фокуса только на отдельные токсигенные виды, исключение из рассмотрения влияния комменсалов (т. е. отсутствие комплексного подхода), анализ онкогенеза начиная с дисбиотической стадии. Предложенная ими модель рассматривает «ключевых» бактерий, степень воздействия которых на организм хозяина непропорционально превышает их численность. Эти «ключевые» минорные бактерии влияют на гомеостаз, на состав микробиоты, инициируют воспалительные процессы и дисбиоз. Гипотеза дополняет список организмов, входящих в модель «Alpha-bug», следующими видами: *B. thetaiotaomicron*, *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Methanobrevibacter smithii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Proteus mirabilis* [10].

Модель «Driver-Passenger»

Модель «Driver-Passenger», предложенная Tjalsma H. и соавторами, расширяет и объединяет первые две концепции, рассматривая канцерогенез как сложный процесс, индуцируемый бактериями-драйверами (drivers) и прогрессирующий под влиянием бактерий-пассажира (passengers). Драйверы вызывают воспаление и повреждение клеток эпителия, способствуя началу КРР, и создают благоприятную среду для развития оппортунистических и комменсальных пассажиров. Пассажиры более адаптированы к среде микроокружения опухоли, способствуют дальнейшему прогрессированию канцерогенеза, могут подавлять рост драйверов и усугублять дисбиотические нарушения микробиоты [12].

Функциональная роль бактерий-драйверов демонстрирует значительное сходство с характеристиками alpha-bug и «keystone» бактерий, что ожидаемо предполагает общих кандидатов. В качестве таких бактерий исследователи предлагают: *B. thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium bifidum*, *E. coli* (филотип B2 и pks+), *E. faecalis*, *Eubacterium rectale*, ETBF, *P. endodontalis*, *Ruminococcus gnavus*; *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.; *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Ruminococcaceae*.

Таксоны *Clostridium septicum*, *P. gingivalis*, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *Proteus* spp., *Fusobacterium* spp., а также другие патотипы *E. coli* можно выделить в отдельную подгруппу «driver-passenger», так как они сочетают

свойства обеих групп. Например, виды *Fusobacterium spp.* имеют высокое сродство к эпителиальным клеткам кишечника, в особенности к клеткам опухоли. *F. nucleatum* способен формировать биопленки в том числе и с другими видами, например *C. difficile*, *Candida albicans*, *E. faecalis*, *P. gingivalis*, *Streptococcus spp.* [3].

С поздними стадиями канцерогенеза ассоциирована группа, выполняющая функцию пассажиров: *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. stomatis*, *Saccharomyces cerevisiae*; *Aspergillus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Collinsella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Mucor spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Roseburia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*; *Streptococcaceae*. И драйверы, и пассажиры обнаруживают доказанные ассоциации с определенными этапами и механизмами канцерогенеза, с повышенным уровнем различных интерлейкинов и Th17-опосредованным иммунным ответом, с некоторыми подтипами КРР, с мутационным статусом опухолевых клеток и клеток аденом [3, 13].

На сегодняшний день модель «Driver-Passenger» — комплексная концепция, наиболее приближенно отражающая динамические, функциональные и временные взаимодействия внутри микробного сообщества на различных этапах КРР, в сравнении с другими гипотезами. Ограничения данной модели состоят в гетерогенности и многофункциональности микробиоты, состав и количество которой вариативны в зависимости от многих факторов, и не учитывают на данный момент влияния комменсальных видов архей и паразитарных инфекций [12].

Дальнейшие исследования помогут уточнить микробиом-ассоциированные механизмы развития и прогрессии КРР для создания более универсальной модели онкогенеза.

Дисбиотические нарушения археома

Археи (Archaea) — минорные комменсальные представители микробиома, метаболизирующие различные соединения, которые образуются в процессе анаэробного разложения органических веществ бактериями кишечника. В течение всего онкогенеза наблюдается дисбиоз археома: истощение метаногенной составляющей и увеличение содержания галофильных видов [14]. Роль архей требует дальнейшего изучения в контексте гипотезы «Driver-Passenger».

Паразитарная инфекция как драйвер КРР

К распространенным паразитарным инвазиям желудочно-кишечного тракта относятся: амебиаз (*Entamoeba*

histolytica), аскаридоз (*Ascaris lumbricoides*), балантидиаз (*Balantidium coli*), бластоцистоз (*Blastocystis spp.*), криптоспоририоз (*Cryptosporidium sp.*), лямблиоз (*Giardia lamblia*), стронгилоидоз (*Strongyloides sp.*), трихоцефалез (*Trichuris trichiura*), цистоизоспороз (*Cystoisospora belli*), циклоспориаз (*Cyclospora cayetanensis*), шистосомоз (*Schistosoma sp.*), энтеробиоз (*Enterobius vermicularis*). Некоторых из них классифицируют как нормобиоту, однако в подавляющем большинстве данные организмы доказанно влияют на развитие воспаления и дисбиоза. Они выделяют токсичные метаболиты, изменяют pH, конкурируют за ресурсы, иницируют иммунный ответ, увеличивают проницаемость стенки кишечника и влияют на баланс между симбионтами и патогенами (даже после терапии). Таким образом, они могут функционировать как драйверы, что требует дальнейшего анализа [15].

Диагностика КРР

В связи со статистикой КРР, разработка новых стратегий ранней диагностики и профилактики становится все более актуальной задачей современной медицины.

Физикальное обследование, диагностическая визуализация, эндоскопический осмотр, анализ биопсии и исследование кала на скрытую кровь являются основными методами диагностики и выявления КРР. На сегодняшний день колоноскопия — лучший способ раннего обнаружения КРР [1]. Однако инвазивность этой процедуры ограничивает ее широкое применение.

В контексте приведенных данных состояние микробиоты кишечника можно рассматривать как альтернативный диагностический и прогностический маркер КРР. Анализ микробиоты может помочь в решении о необходимости колоноскопии, а также в определении стадии заболевания, возможности неблагоприятного развития, исхода и формирования метастазов [7, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивное исследование микробиоты кишечника, базирующееся на модели «Driver-Passenger», — удобный и безопасный профилактический метод первичной диагностики, повышающий вероятность положительного исхода в случае обнаружения дисбиотических нарушений и выявления КРР по следам данного скрининга. Его повсеместное применение в медицинской практике может способствовать снижению заболеваемости и смертности за счет увеличения потока желающих пройти скрининг. Разработка подобных неинвазивных методов диагностики является актуальным социально значимым направлением.

Литература

- World Health Organization. 2024. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/>
- Yu YN, Fang JY. Gut Microbiota and Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Tumors*. 2015; 2 (1): 26–32.
- Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020; 11: 615056.
- Bakulin IG, Zharkov AV, Zhuravleva MS, Serkova MYu. Colorectal cancer screening: current status and future prospects. *Profil Meditsina*. 2023; 26 (12): 12.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024; 276 р. Доступно по ссылке: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med*. 2019; 69: 93–106.
- Sears CL, Pardoll DM. Perspective: Alpha-Bugs, Their Microbial Partners, and the Link to Colon Cancer. *J Infect Dis*. 2011; 203 (3): 306–11.

8. Yadav D, Sainatham C, Filippov E, Kanagala SG, Ishaq SM, Jayakrishnan T. Gut Microbiome–Colorectal Cancer Relationship. *Microorganisms*. 2024; 12 (3): 484.
9. Wang Z, Dan W, Zhang N, Fang J, Yang Y. Colorectal cancer and gut microbiota studies in China. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2236364.
10. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10 (10): 717–25.
11. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48 (4): 526–35.
12. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10 (8): 575–82.
13. Li J, Zhang A hua, Wu F fang, Wang X jun. Alterations in the Gut Microbiota and Their Metabolites in Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Prospects. *Front Oncol*. 2022; 12: 841552.
14. Coker OO, Wu WKK, Wong SH, Sung JJY, Yu J. Altered Gut Archaea Composition and Interaction With Bacteria Are Associated With Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020; 159 (4): 1459-1470.e5.
15. Abdel Hamed EF, Mostafa NE, Farag SM, Ibrahim MN, Ibrahim BH, Rashed HE, et al. Human protozoa infection and dysplasia in ulcerative colitis: a neglected aspect in a prominent disease. *Parasitol Res*. 2023; 122 (11): 2709–18.

References

1. World Health Organization. 2024. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/>
2. Yu YN, Fang JY. Gut Microbiota and Colorectal Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2015; 2 (1): 26–32.
3. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020; 11: 615056.
4. Bakulin IG, Zharkov AV, Zhuravleva MS, Serkova MYu. Colorectal cancer screening: current status and future prospects. *Profil Meditsina*. 2023; 26 (12): 12.
5. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOL im. P. A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2024; 276 p. Dostupno po ssylke: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Russian.
6. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med*. 2019; 69: 93–106.
7. Sears CL, Pardoll DM. Perspective: Alpha-Bugs, Their Microbial Partners, and the Link to Colon Cancer. *J Infect Dis*. 2011; 203 (3): 306–11.
8. Yadav D, Sainatham C, Filippov E, Kanagala SG, Ishaq SM, Jayakrishnan T. Gut Microbiome–Colorectal Cancer Relationship. *Microorganisms*. 2024; 12 (3): 484.
9. Wang Z, Dan W, Zhang N, Fang J, Yang Y. Colorectal cancer and gut microbiota studies in China. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2236364.
10. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10 (10): 717–25.
11. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48 (4): 526–35.
12. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10 (8): 575–82.
13. Li J, Zhang A hua, Wu F fang, Wang X jun. Alterations in the Gut Microbiota and Their Metabolites in Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Prospects. *Front Oncol*. 2022; 12: 841552.
14. Coker OO, Wu WKK, Wong SH, Sung JJY, Yu J. Altered Gut Archaea Composition and Interaction With Bacteria Are Associated With Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020; 159 (4): 1459-1470.e5.
15. Abdel Hamed EF, Mostafa NE, Farag SM, Ibrahim MN, Ibrahim BH, Rashed HE, et al. Human protozoa infection and dysplasia in ulcerative colitis: a neglected aspect in a prominent disease. *Parasitol Res*. 2023; 122 (11): 2709–18.