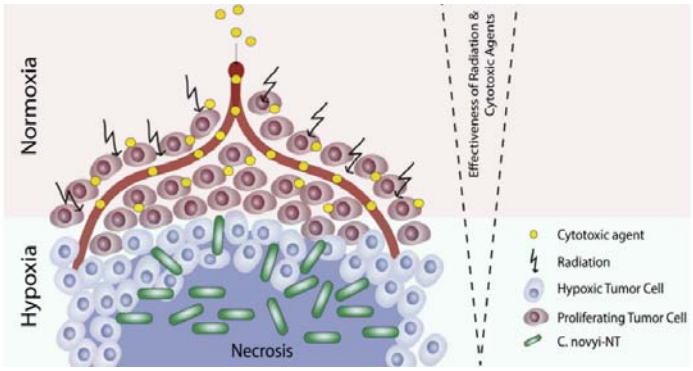
Бактериология, 2024, том 9, №4, с. 5–7
Bacteriology, 2024, volume 9, No 4, p. 5–7

К вопросу об использовании бактерий и их метаболитов для терапии онкологических заболеваний



В настоящее время хорошо известно использование некоторых вирусов для лечения онкологических заболеваний. Это так называемые онколитические вирусы, которые избирательно поражают раковые клетки отдельных видов опухолей. В отношении бактерий такие работы известны в гораздо меньшей степени, хотя имеют не меньшую перспективу практического использования.

Наиболее распространенными методами лечения рака являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия в различных сочетаниях. Использование потенциала бактерий и продуктов их синтеза для лечения рака стало предметом интенсивных исследований в последнее время в области бактериологии. Бактерии могут быть генетически модифицированы с помощью современных генно-инженерных подходов, включая методы генетического редактирования и синтетической биологии. Основной задачей в данной стратегии является создание бактериальных штаммов или консорциумов из бактерий разных видов, способных точно проникать в ткань опухоли, колонизировать и разрушать ее, не нанося существенного вреда окружающим тканям и организму в целом. Задача нетривиальная, учитывая, что такого рода воздействия происходят в сложной среде *in vivo*.

В настоящее время хорошо известно, что многие бактерии связаны с факторами, способствующими развитию опухолей, и канцерогенезом. Некоторые из них могут играть положительную роль в лечении рака. Некоторые виды бактерий, в т.ч. *Clostridia*, *Shigella*, *Lactococcus*, *Bifidobacteria*, *Listeria*, *Salmonella*, *Vibrio* и *Escherichia coli*, обладают высоким потенциалом для использования в лечении рака. Они также обладают мощным противоопухолевым действием. Опухолевые клетки могут снижать способность иммунной системы бороться с заболеваниями, но некоторые бактерии могут положительно влиять на нее.

Наиболее важными компонентами иммунной системы, которые оказывают значительное влияние на подавление злокачественных и аномальных клеток, являются $CD8^+$ Т-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки, дендритные клетки и регуляторные Т-клетки, которые содержат биомаркер FOXP3. Все упомянутые клетки оказывают значительное влияние на подавление репликации раковых клеток и их уничтожение. $CD8^+$ Т-клетки признаны наиболее влиятельными компонентами иммунной системы, подавляющими рост злокачественных клеток.

Некоторые возбудители бактериальных инфекций, в частности вызванных кишечной палочкой, могут быть использованы для подавления опухолевых тканей. Эти инфекции улучшают и ускоряют дифференцировку $CD8^+$ Т-киллеров, что приводит к синтезу интерферона-γ и увеличению экспрессии главного комплекса гистосовместимости I типа на раковых клетках. Этот интегративный механизм в конечном итоге может изменить проникновение $CD8^+$ Т-клеток в опухолевую ткань.

Бактерии и их метаболиты способны повышать иммунитет организма против злокачественных клеток. Бактерии могут противодействовать раковым клеткам несколькими способами: поглощать и уменьшать количество необходимых питательных веществ для метаболизма раковых клеток в окружающей опухоль среде; генерировать и размножаться в некротических областях, создавая гипоксические условия для неопластических клеток; доставлять противораковые препараты; уничтожать злокачественные клетки, формируя структуры по типу биопленок. Кроме того, бактерии могут вызывать клеточный апоптоз с помощью других механизмов, таких как поглощение свободной чужеродной ДНК, а также повышать свою эффективность при лечении рака и удалении опухолей.

Бактериоботы – это устройства на основе бактерий с аналогичной структурой, которые можно использовать для воздействия на определенные клетки (например, для доставки лекарств или их уничтожения) в

свободной или гранулированной форме. Для повышения эффективности бактериоботов бактерии могут быть инкапсулированы/гранулированы в биоразлагаемые и биосовместимые микрогранулы, которые безопасны для клеток человека. Микрогранулы защищают бактерии от опсонизации и других физиологических изменений, которые могут происходить в организме. ГНЦ ПМБ имеет опыт использования микрокапсул для создания рекомбинантных субъединичных вакцин, одна из которых, против чумы, запатентована и зарегистрирована. Наличие опыта, оборудования и технологий в данной сфере позволит расширить ее использование в области онкологии.

Salmonella Typhimurium использовалась в составе микробота, причем для инкапсуляции бактерий применялись биосовместимые гранулы альгината, а затем жгутики *S. Typhimurium* прикреплялись к микрогранулам в качестве движущей силы. Эксперименты показали, что эти роботизированные бактерии способны эффективно воздействовать на опухоль. Непатогенные кишечные палочки применялись в качестве живых нанороботов для лечения рака, когда они были оснащены синтезированными нанобиосенсорами, связанными с сверхэкспрессированным фактором роста эндотелия сосудов, что позволяло обнаруживать опухолевые клетки и связываться с ними.

Споры бактерий могут активизироваться и прорастать в вегетативную форму при благоприятных условиях, например в гипоксических участках в некротической ткани опухолей. Эти особенности делают анаэробные спорообразующие бактерии идеальным выбором для воздействия на раковые клетки. Генетически модифицированные штаммы *Clostridium novyi*-NT не содержат токсинов и не вызывают побочных эффектов у хозяина. Лизис клеток в опухолевых тканях наблюдается у мышей с раком матки при внутриматочном введении спор *Clostridium histolyticum* или внутривенном введении *Clostridium sporogenes*. Споры бактерий используются в качестве носителей для доставки противораковых соединений, цитотоксических пептидов, терапевтических белков и генетических конструкций.

Измененный штамм *S. Typhimurium* можно использовать в качестве носителя для доставки лекарств в целевые ткани и в качестве инструмента для внесения изменений в гены, кодирующие белки, подавляющие рост опухолей, с помощью генной терапии. С его помощью созданы генетически модифицированные бактерии для лечения рака, когда два гена (*msbB* и *purI*) были полностью удалены из дикого штамма, что эффективно ослабило бактерию, сделав ее зависимой от внешних источников пуриновых нуклеотидов для выживания только в опухоли.

Listeria monocytogenes синтезирует листериолизин, являющийся фактором вирулентности и могущий способствовать выживанию бактерий, препятствует образованию фаголизосом в клетках хозяина, может перфорировать мембрану фагосомы, помогая бактериям выходить из фагосом и проникать во внутриклеточное пространство. Бактерия имеет широкий спектр применения, например в качестве носителя для доставки вакцины с противоопухолевым ответом. Различные виды этого противоопухолевого вектора находятся на I и II стадиях клинических испытаний для лечения рака простаты и колоректального рака.

Бифидобактерии могут воздействовать на опухолевые клетки, влияя на иммунный ответ организма, и оказывать противораковое действие, изменяя микробиоту кишечника и синтезируя противораковые молекулы. Споры некоторых видов *Clostridium* (анаэробные бактерии) проникают в гипоксичные ядра опухолей и способны воздействовать на раковые клетки и опухоли с частичным их лизисом. Использование непатогенной кишечной палочки для программируемого лизиса в микроокружении опухоли с высвобождением закодированного наноантитела-антагониста CD47 позволило вызвать значительную регрессию опухоли, активацию Т-клеток и предотвращение метастазирования.

Бактериальные пептиды, выделяемые бактериями и обладающие противораковыми свойствами, в настоящее время интенсивно изучаются. Из наиболее важных с противоопухолевыми свойствами следует отметить аренамиды, галиторалины, идоглобомиды А и В, луцентамицины, миксирины, уруктхапельстатин, энтап, Pep27anal2 и рибосомный белок *Helicobacter pylori*.

Перспективными противораковыми препаратами являются бактериоцины – низкомолекулярные микробные пептиды. Бовицин HC5, низин А, педиоцины, ферментицин HV6b, колицины и пиоцин S2 являются важнейшими молекулами с противоопухолевыми свойствами. Эта группа бактериальных метаболитов изучается в ГНЦ ПМБ уже более двух десятилетий с целью получения антибактериальных продуктов. Накоплен большой арсенал штаммов (более 3000) с такими свойствами, разработаны технологии получения и очистки продуктов. Данный опыт и уникальная коллекция непременно должны быть использованы для поиска антиопухолевых молекул.

Интерес к бактериальным токсинам лежит не только в сфере разработок препаратов для диагностики и купирования токсических состояний, но и в области их возможного использования в качестве противоопухолевых препаратов. Так, дифтерийный токсин, выделяемый *Corynebacterium diphtheria*, вызывает подавление метастазирования и пролиферацию опухоли, снижение ангиогенеза в месте локализации опухоли, индукцию апоптоза, ингибирование гепарин-связывающего эпидермального фактора роста, благодаря чему оказывает противораковое действие и проявляет противоопухолевые свойства. *Clostridium difficile* синтезирует два ток-

сина: цитотоксин (TcdB) и энтеротоксин (TcdA). TcdB проявляет противораковую активность, стимулируя синтез провоспалительных хемокинов и цитокинов, подавляя размножение опухолевых клеток и вызывая некроз и апоптоз, а также способствует формированию долгосрочного противоопухолевого иммунитета к различным линиям раковых клеток и линиям клеток рака толстой кишки. Шигатоксин 1 (Stx-1) вырабатывается *E. coli* и вызывает гемолитико-уремический синдром. Одновременно у него есть мембранный рецептор Globotriaosylceramide (Gb3), который экспрессируется в широком спектре линий раковых клеток человека с множественной лекарственной устойчивостью. Токсин продемонстрировал противоопухолевую активность и может останавливать клеточный цикл в клеточной линии HCT116 рака толстой кишки. Экзотоксин A *Pseudomonas aeruginosa* выполняет функцию ADB-рибозилирования и ингибирует активность фактора элонгации-2, ингибирует синтез белка, вызывая апоптоз в раковых клетках. В сочетании с эпидермальным фактором роста человека и интерлейкином-4 токсин показал мощную противоопухолевую активность в клеточных линиях рака поджелудочной железы PaCa-2.

Бактериальных ферментов, перспективных в качестве противоопухолевых средств, не так много, что, по-видимому, связано с недостаточностью исследований в этой сфере. Известен бактериальный фермент аргининдезаминаза-I, который синтезируют *Mycoplasma hominis* или *M. arginine*. Фермент расщепляет и преобразует аргинин в цитруллин, что приводит к высвобождению аммония. При конъюгировании с полиэтиленгликолем он оказывает противораковое действие, вызывая апоптоз и снижая физиологический метаболизм опухолевых клеток, а также подавляет рост опухолевых клеток и вызывает аутофагию. Испытания препарата находятся на II клинической фазе для лечения карциномы печени.

Одним из направлений является использование природных интратуморальных бактерий, изолированных из биопсий солидных опухолей мышиной колоректальной карциномы у живых мышей: интратуморальная бактерия *Proteus mirabilis* и пурпурная фотосинтетическая бактерия *Rhodopseudomonas palustris*. Их использование может преодолеть недостатки современной иммунотерапии рака на основе бактерий. Этот бактериальный консорциум может расти и размножаться в целевой опухолевой среде, что эффективно вызывает разрушение опухолевых клеток, а иммунные клетки проникают в опухоль и вызывают сильные противораковые реакции в целевых опухолях. Композитный искусственный каркас (скаффолд) из полидиметилсилоксана, инкапсулирующий активируемый светом TiO_2, в экспериментах по лечению рака молочной железы существенно усилил терапевтический эффект в сингенных и ортотопических моделях. Это направление можно рассматривать как пока наиболее перспективное из всех приведенных выше вариантов использования бактерий в онкологии.

Далее приведу несколько ссылок на статьи, материал которых использован для подготовки данного сообщения: https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.156378, https://doi.org/10.1007/s40487-021-00177-x, https://doi.org/10.1038/s12276-019-0297-0, https://doi.org/10.1186/s13027-018-0180-y, https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189112. В этих публикациях описаны все современные проблемы, связанные с использованием бактерий в онкологии, даны ссылки на подробное описание используемых методологий.

Развитие технологий генной инженерии, особенно генного редактирования, позволило более оптимистично рассматривать возможность использования бактерий в онкологии. Здесь следует привести несколько основных механизмов воздействия бактерий на клетку.

1. Бактерии, внедренные в опухоль, потребляют доступный кислород и питательные вещества и могут привести к гибели раковых клеток.

2. Бактерии могут синтезировать различные химические соединения, которые оказывают противоопухолевое действие.

3. Бактерии можно использовать в качестве носителя противораковых препаратов.

4. Стимуляция иммунной системы бактериями часто приводит к иммунотерапевтическому эффекту.

5. После уничтожения опухолевых клеток использованные бактерии можно удалить, чтобы предотвратить нежелательные последствия.

В любом случае, даже при разработке высокоэффективного и целевого способа лечения онкозаболеваний с помощью бактерий, терапия будет комплексной, сочетающейся с другими средствами и методами, и такие разработки ведутся именно в этом направлении.

Современные достижения отечественной бактериологии, связанные с фундаментальными вопросами функционирования и взаимодействия клеток бактерий с другими организмами, создание баз данных, включающих в себя полный геном и фенотип микроорганизмов из обширных коллекционных фондов живых культур, формирование интерактивных каталогов и поисковых систем позволяют на новом уровне подойти к решению вопроса об использовании бактерий и их метаболитов в онкологии, надеяться на расширение работ в данной области и получение положительных практических результатов.

Главный редактор, академик РАН И.А.Дятлов