

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-68-76>



## Роль кишечной микробиоты в колоректальном канцерогенезе (обзор литературы)

Сухина М.А., Лягина И.А., Сафин А.Л., Фролов А.С., Кашников В.Н.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия)

### РЕЗЮМЕ

Цель обзора литературы – показать возможные связи между кишечной микробиотой и канцерогенезом колоректального рака, описать проканцерогенные свойства микроорганизмов, связанных с возникновением или пролиферацией рака.

Кишечная микробиота играет ведущую роль в метаболизме, предоставляя важные метаболиты макроорганизму. В организме человека существует пространственная изменчивость в качественном и количественном составе микробиоты. Кишечная микробиота обеспечивает колониерезистентность организма человека, защищая его от колонизации условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

Все больше появляется данных о роли кишечной микробиоты в возникновении и развитии колоректального рака. Требуется углубленное исследование кишечника микробиома в различных популяциях, что позволит идентифицировать другие микроорганизмы, связанные с возникновением или пролиферацией КРР, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве биомаркеров для скрининга КРР и прогнозирования ответа на иммунотерапию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микробиота, колоректальный рак, биомаркеры, факторы патогенности, канцерогенез

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сухина М.А., Лягина И.А., Сафин А.Л., Фролов А.С., Кашников В.Н. Роль кишечной микробиоты в колоректальном канцерогенезе (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 1, с. 68-76. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-68-76>

## Role of intestinal microbiota in colorectal carcinogenesis (review)

Marina A. Sukhina, Irina A. Lyagina, Anton L. Safin, Sergey A. Frolov, Vladimir N. Kashnikov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia)

### ABSTRACT

The aim of the review is to show possible links between intestinal microbiota and colorectal carcinogenesis, to describe the pro-carcinogenic properties of microorganisms associated with the development or proliferation of colorectal cancer.

The gut microbiota plays a leading role in metabolism, providing important metabolites to the macroorganism. In humans, there is a spatial variability in the qualitative and quantitative microbiota composition. The intestinal microbiota provides the colony resistance, protecting it from colonization by opportunistic and pathogenic microorganisms.

There is more and more data on the role of the gut microbiota in the development of colorectal cancer. The profound study of the gut microbiome in various populations is required, which will allow to identify other microorganisms associated with the development or proliferation of colorectal cancer. It can be used as biomarkers for colorectal cancer screening and predicting the response to immunotherapy.

**KEYWORDS:** microbiota, colorectal cancer, biomarkers, pathogenicity factors, carcinogenesis

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

For citation: Sukhina M.A., Lyagina I.A., Safin A.L., Frolov S.A., Kashnikov V.N. Role of intestinal microbiota in colorectal carcinogenesis (review). *Koloproktologia*. 2021;20(1):68-76. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-68-76>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Сухина Марина Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (926) 838-99-27; e-mail: [marinamari272015@gmail.com](mailto:marinamari272015@gmail.com)

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Marina A. Sukhina, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia, tel.: +7 (926) 838-99-27; e-mail: [marinamari272015@gmail.com](mailto:marinamari272015@gmail.com)

Дата поступления – 18.01.2021  
Received – 18.01.2021

После доработки – 25.01.2021  
Revised – 25.01.2021

Принято к публикации – 15.03.2021  
Accepted for publication – 15.03.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является второй по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Все больше появляется данных о роли кишечной микробиоты в возникновении и развитии колоректального рака, поскольку в толстой кишке самая высокая бактериальная плотность (до  $10^{12}$  прокариотических клеток) [1]. В организме человека существует пространственная изменчивость в качественном и количественном составе микробиоты, которая определяется увеличением числа микроорганизмов, начиная с  $10^1$ - $10^3$  КОЕ/г в содержимом желудка, двенадцатиперстной кишке, до  $10^4$ - $10^7$  КОЕ/г в тонкой кишке; и в толстой кишке достигает  $10^9$ - $10^{12}$  КОЕ/г [2]. За последние десятилетия были проведены исследования по изучению механизмов влияния кишечной микробиоты на развитие КРР, в основе которых рассматривались повышенное высвобождение токсинов бактерий, уменьшение количества полезных метаболитов бактериального происхождения, нарушение эпителиального барьера, производство проканцерогенных соединений кишечным микробиомом [3, 4].

В 2004 году Kurzawski G. с соавторами впервые сообщили о связи между мутацией со сдвигом рамки (известной как 3020insC) в гене pod2 и повышенным риском развития КРР. Позже на моделях животных было показано, что дефицит цитозольного белка (Nod2) увеличивает восприимчивость мышей к химически индуцированному колиту и канцерогенезу, что связано с изменениями в составе кишечной микробиоты и усилением продукции IL6 [5]. В других исследованиях приводятся данные о дефиците нуклеотид-связывающих олигомеризующих доменных белков (Nod1), которые распознают диаминопимелиновую кислоту, присутствующую в пептидогликане клеточной стенки грамотрицательных бактерий, что приводит к увеличению количества колоректальных опухолей у мышей линии APC Min/+ и мышей, получавших азоксиметан-декстран сульфат натрия. В экспериментальных условиях лечение антибиотиками уменьшает частоту опухолей кишечника у мышей с дефицитом Nod1 в сравнении с нелечеными мышами [6]. Эти данные предполагают тесную связь между воспалением и модуляцией микробиоты в процессе колоректального туморогенеза.

### Кишечная микробиота и колоректальный рак

Установлено, что в 2012 году из 14 миллионов новых случаев злокачественных новообразований 2,2 мил-

лиона были связаны с инфекционными агентами [7]. При этом обнаружена явная зависимость от географии исследований: от 5% в высокоразвитых странах до более 50% в странах Африки к югу от Сахары, где 90% случаев рака, связанных с инфекцией, были вызваны *Helicobacter pylori* (770 000 случаев), вирусом папилломы человека (640 000 случаев), вирусами гепатита В (420 000 случаев), гепатита С (170 000 случаев) и Эпштейна-Барра (120 000 случаев) [7].

В 1995 году исследование, проведенное Moore W.E. с соавторами, обозначило 15 видов бактерий, ассоциированных с повышенным риском развития КРР, среди которых были два вида *Bacteroides* (*Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides stercoris*), два вида бифидобактерий (*Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium angulatum*), пять видов *Eubacterium* (*Eubacterium rectale 1 u 2*, *Eubacterium eligens 1 u 2*, *Eubacterium cylindroides*), три вида *Ruminococcus* (*Ruminococcus torques*, *Ruminococcus albus u Ruminococcus gnavus*), *Streptococcus hansenii*, *Fusobacterium prausnitzii u Peptostreptococcus productus*. В то же время авторами были отмечены пять видов бактерий, ассоциированных с более низким риском развития КРР (*Eubacterium spp.*, *Lactobacillus S06*, *Peptostreptococcus DZ2*, *Fusobacterium AB*) [8]. Авторы отмечали увеличение обсемененности представителями *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Mogibacterium* и *Klebsiella* у больных КРР, и снижение содержания представителей *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Lachnospira*, *Bifidobacterium* и *Anaerostipes*; при этом микробиота раковых тканей демонстрировала меньшее разнообразие по сравнению с микробиотой незлокачественных нормальных тканей [5]. Относительно недавно Gao Z. с соавторами показали, что преобладающим у пациентов с КРР типом является *Firmicutes*, тогда как у здоровых людей, в основном, преобладают микроорганизмы, относящиеся к *Proteobacteria*. Кроме того, относительно более высокая численность *Lactococcus* и *Fusobacterium* и более низкая численность *Pseudomonas* и *Escherichia-Shigella* наблюдалась в раковых тканях по сравнению с соседними доброкачественными тканями.

Недавние данные пиросеквенирования кишечной микробиоты, ассоциированной с КРР, выявили чрезмерную представленность группы *Bacteroides/Prevotella*, *Faecalibacterium* и *Fusobacterium* [9]. По данным Sobhani I. с соавторами, бактерии группы *Bacteroides* чрезмерно представлены в тканях пациентов с КРР (опухолевые ткани и связанные с ними нормальные слизистые оболочки) по сравнению с нормальными тканями от здоровых индивидумов. У пациентов с КРР на более ранней стадии

наблюдалось увеличение *Proteobacteria* и *Fusobacteria* и уменьшение *Bacteroides* в нормальной слизистой оболочке по сравнению со здоровыми людьми [9]. В образцах фекалий наблюдается увеличение представителей *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus gallolyticus*, *Enterococcus faecalis* и *Fusobacterium nucleatum* и уменьшение встречаемости *Bacteroides vulgatus* и *Faecalibacterium prausnitzii* в сравнении с образцами кала здоровых индивидуумов [10].

В 2015 году Viljoen K.S. с соавторами сообщили о значительном увеличении количества *Fusobacterium spp.* в образцах опухолей по сравнению с неопухоловой прилегающей слизистой оболочкой у пациентов с поздними стадиями КРР [11]. Изучение биоразнообразия кишечной микробиоты на животной модели КРР показали увеличение группы *Bacteroides* и *Proteobacteria* и уменьшение количества продуцирующих бутират бактерий, таких как *Roseburia* и *Eubacterium* в просвете кишки крыс с КРР по сравнению со здоровыми крысами, а свободные от микробов мыши линии APC Min<sup>+</sup>/IL10<sup>-/-</sup> почти не возникают опухоли по сравнению со стандартными мышами APC Min<sup>+</sup>/IL10<sup>-/-</sup>, что указывает на значительную роль микробиоты кишечника в канцерогенезе КРР [12].

Tjalsma H. с соавторами предложили бактериальную модель «водитель-пассажир», в которой слизистая оболочка кишечника пациентов с КРР могла быть колонизирована одним или несколькими микробами, называемыми «драйверами», из-за их проканцерогенных свойств приводящих к иницированию КРР. Среди таких «возбудителей» были описаны *Enterococcus faecalis*, некоторые штаммы *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *Citrobacter spp.* «Драйверные» бактерии обнаруживались в опухолевой ткани при ранних стадиях КРР и не обнаруживались по мере прогрессирования заболевания. Благодаря своим проканцерогенным эффектам, «бактерии-водители» могут влиять на микросреду в опухоли и способствовать появлению «бактерий-пассажиров», которые лучше подходят для новой среды. *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus gallolyticus* и *Clostridium septicum* рассматривались авторами как кандидаты в «драйверные бактерии» [13].

#### **Возможные механизмы действия «драйверных» микроорганизмов кишечной микробиоты при колоректальном канцерогенезе**

##### *Enterococcus faecalis*

Установлено, что у пациентов с КРР увеличено содержание грампозитивных факультативно-анаэробных комменсальных кокков *Enterococcus faecalis* в образцах фекалий, опухолевых и прилегающих тканях [14].

В исследованиях на животных моделях с использованием мышей линии IL10<sup>-/-</sup>, была показана способность *E. faecalis* вызывать и продлевать колит, вызывать дисплазию и возникновение карцином в толстой кишке. Также оказалось, что при заражении колитогенными *E. faecalis* мышей дикого типа кишечный эпителий экспрессировал иммуносупрессивный цитокин TGF- $\beta$ , таким образом активируя передачу сигналов Smad, а это было связано с потерей экспрессии белка толл-подобных рецепторов (TLR2) и ингибированием NF- $\kappa$ B-зависимой экспрессии провоспалительного гена.

Напротив, мыши линии IL10<sup>-/-</sup> были неспособны ингибировать TLR2-опосредованную экспрессию провоспалительных генов в кишечных колоноцитах при колонизации кишечника *E. faecalis* [15]. Помимо способности вызывать хроническое воспаление, *E. faecalis* продуцирует внеклеточный супероксид и перекись водорода. При введении крысам *E. faecalis* вызывал повреждение ДНК в колоноцитах [15]. Wang X. с соавторами показали, что *E. faecalis* способен поляризовать макрофаги, находящиеся в слизистой оболочке толстой кишки до фенотипа M1, которые вызывают анеуплоидию и хромосомную нестабильность в первичных эпителиальных клетках толстой кишки, обычно обнаруживаемые при раке [16]. Кроме того, первичные эпителиальные клетки толстой кишки мышей при многократном воздействии макрофагов, инфицированных *E. faecalis*, трансформируются с сильной экспрессией маркеров стволовых клеток (клеток-предшественников). У иммунодефицитных мышей восемь из 25 трансформированных клонов растут как низкодифференцированные карциномы [15]. Эти данные могут объяснить механизмы, с помощью которых *E. faecalis* оказывает влияние на колоректальный канцерогенез.

##### Группа *Bacteroides fragilis*

Это грамотрицательные неспорообразующие облигатно анаэробные бактерии. Являются обычными симбионтами человека, которые колонизируют всю толстую кишку и составляют лишь небольшую часть микробиоты кишечника. Существует два подтипа *B. fragilis*: нетоксигенный *B. fragilis* (NTBF) и энтеротоксигенный *B. fragilis* (ETBF). Последний был выделен из фекалий при диарее [17], имеет патогенный островок, называемый островком патогенности *B. fragilis* (BfPAI), который позволяет им продуцировать фрагилизин или BFT (*Bacteroides fragilis toxin*), являющийся энтеротоксином. BFT является секретируемым белком, кодируемым геном, входящим в состав островка патогенности в геноме *B. fragilis*. На основании частоты обнаружения *B. fragilis* в фекалиях больных КРР и обнаружения гена bft у 38% пациентов с КРР, в сравнении со здоровыми людьми, этот микроорганизм ассоциируют

с КРР [10, 18]. Поскольку 100% опухолей поздних стадий являются bft-положительными по сравнению с 72% при опухолях на ранних стадиях энтеротоксигенный *B.fragilis* связывают с поздней стадией КРР [18]. Но имеются данные других исследований, в которых *B.fragilis* ассоциируется с ранними стадиями заболевания [19]. Расщепление E-кадгерина под действием второй изоформы VFT способствует высвобождению  $\beta$ -катенина, перемещение которого в ядро, в свою очередь, приводит к синтезу протоонкогена C-myc и затем к усилению пролиферации клеток [20]. Таким образом, имеющиеся данные, свидетельствуют о роли VFT-индуцированного расщепления E-кадгерина в развитии колоректального рака.

#### *Fusobacterium nucleatum*

Грамотрицательная строго анаэробная палочка, ассоциированная с различными воспалительными процессами. Частота распространенности *F.nucleatum* увеличена в слизистой оболочке кишки у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми людьми и обнаруживается в более высоком титре в колоректальных опухолях; в соседних непораженных тканях обнаруживается редко [10, 21]. Введение *F.nucleatum* экспериментальным животным приводит к увеличению размера и количества опухолей, асцит, диарею, дилатации кишечника, спленомегалию, а также к сокращению выживаемости у мышей линии APC Min/+. Опухоли мышей APC Min/+, инфицированных *F.nucleatum*, демонстрируют высокие уровни ядерного антигена пролиферирующих клеток по сравнению с неинфицированными мышами APC Min/+, что указывает на усиление пролиферации клеток в присутствии *F.nucleatum*. Инфицирование *F. nucleatum* приводит к активации иммунного ответа, повышению уровня медиаторов воспаления в сыворотке инфицированных мышей APC Min/+ по сравнению с неинфицированной группой животных. Кроме того, *F.nucleatum* индуцирует экспрессию miRNA 21, несущую онкогенные свойства [22]. Анализ микроматрицы экспрессии генов показал активацию пути генов-мишеней, идущие от толл-подобных рецепторов и опосредованных включением адаптерного белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). При этом в результате активации ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), либо через другие пути формируется быстрый протективный ответ в раковых клетках толстой кишки при инфицировании *F.nucleatum*, а эксперименты *in vitro* подтвердили, что *F.nucleatum* регулирует экспрессию miRNA 21 через путь TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B [22]. На мышах линии APC Min/+ было показано, что *F.nucleatum* способен ускорять развитие опухоли, не вызывая колита, что сопровождается повышенной инфильтрацией

миелоидными клетками опухоли. Оценка иммунного микроокружения опухоли показала, что по сравнению с неинфицированной группой мыши APC Min/+, инфицированные *F.nucleatum*, проявляют повышенную долю миелоидных супрессорных клеток, которые играют важную роль в прогрессировании опухоли [23]. При ассоциированном с колитом КРР штаммы *Fusobacterium nucleatum* способны индуцировать карциногенез путем экспрессии фактора вирулентности FadA, являющегося молекулой поверхностной адгезии и облегчающего прикрепление микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника. FadA взаимодействует с мембранным E-кадгеринном, поддерживающим целостность межклеточных связей эпителиальных клеток, что приводит к потере контактов между клетками, возрастанию параклеточной проницаемости и проникновению в эпителий других бактерий, вызывающих реакцию иммунной системы. Кроме того, FadA способен активировать бета-катениновый сигнальный и экспрессию ряда генов, включая факторы транскрипции, маркеры стволовых клеток и факторы, стимулирующие пролиферацию эпителиальных клеток, а это может приводить к возникновению рака толстой кишки [23]. Поскольку *F.nucleatum* способны прикрепляться к слизистой оболочке кишечника и аденоматозным полипам, предполагается, что они способствуют как развитию КРР в нормальной слизистой оболочке, так и ускорению канцерогенеза в уже существующих аденомах. Повышенное содержание копий гена FadA, отмечаемое у пациентов с КРР, предложено рассматривать как маркер фактора риска КРР [23]. Эти данные позволяют предположить, что *F. nucleatum* может не только влиять на микросреду опухоли, но и иметь непосредственное влияние на опухоль.

#### *Streptococcus spp.*

Род *Streptococcus* относится к типу *Firmicutes*, представители которого характеризуются низким содержанием пар нуклеотидов гуанин-цитозин и строением клеточной стенки, характерным для грамположительных бактерий. Особого внимания заслуживают представители двух видов стрептококков: *Streptococcus bovis* и *Streptococcus gallolyticus* – грампозитивные кокки, факультативные анаэробы. Участие *Streptococcus bovis* и *Streptococcus gallolyticus* в различных клеточных и молекулярных модификациях, связанных с развитием КРР впервые установлена еще в 1951 году [24]. Эксперименты с использованием крыс, получавших азоксиметан, подтвердили высвобождение провоспалительных медиаторов после заражения *S.bovis*, что привело к увеличению количества аберрантных крипт у этих животных. У трех из шести крыс развились полипы, тогда как у неинфицированных крыс полипов не было обнаружено. *S.bovis* участвует в колоректальном канцерогенезе за счет усиления

маркеров пролиферации, что привело к увеличению числа гиперпролиферативных крипт. Он обнаружился в более высоком титре в опухолевых тканях по сравнению с неопухолевыми. Были показаны значительно более высокие уровни экспрессии мРНК провоспалительных медиаторов (IL1 $\beta$ , COX-2 и IL8) в тканях, инфицированных *S.bovis*, по сравнению с неинфицированными тканями, что указывает на возможную роль *S.bovis* в колоректальном карциногенезе, вызванном воспалением [25].

#### *Clostridium septicum*

Еще один микроорганизм, которому пророчат роль в развитии и распространении КРР, является представителем рода *Clostridium*, который входит в семейство *Clostridiaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*. К роду *Clostridium* относится более 100 видов, но в данный момент нас интересует вид *Clostridium septicum* в виду предполагаемой его роли в возникновении и распространении колоректального рака. *C.septicum* представляет собой облигатно анаэробную, но обладающую аэротолерантными свойствами грампозитивную спорообразующую палочку, которая обычно не присутствует в нормальной кишечной микробиоте человека. Одним из факторов вирулентности этого микроорганизма является продукция одновременно летального и гемолитического альфа-токсина [26]. В 2001 году было высказано предположение о связи *C.septicum* с развитием КРР, при этом прорастанию спор *C.septicum* способствует гипоксическая и кислая среда в опухоли [27]. Точные механизмы, лежащие в основе вклада этой бактерии в колоректальный канцерогенез, все еще плохо изучены. В одном из исследований была показана способность *C.septicum*, продуцирующего  $\alpha$ -токсин, вызывать активацию передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы, которая не регулируется при различных заболеваниях, включая рак. Эта активация связана с высвобождением провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), что может привести к созданию провоспалительной среды, благоприятной для развития рака, хотя прямой связи между *C.septicum* и КРР до настоящего времени не установлено [27].

#### *Helicobacter pylori*

В большинстве случаев язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты, рак желудка и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка этиологически связаны с инфекцией *H.pylori*, являющейся спиралевидной грамтрицательной бактерией, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки у чуть более чем 50% населения. Связь между инфицированием *H.pylori* и КРР остается спорным моментом, показывая более

высокую распространенность патогена у пациентов с аденомами и карциномами толстой кишки [28]. Yan Y. с соавторами показали положительную связь между *H.pylori* и КРР в том случае, когда эта бактерия была ассоциирована с кишечной метаплазией [29]. Несмотря на противоречивые данные, некоторые исследователи пытались прояснить механизм, лежащий в основе потенциальной связи между этим патогеном и КРР, рассматривалось несколько гипотез, включая выброс токсина или гормона, изменения кишечной микробиоты и хроническое воспаление. Индуцированное перепроизводство гастрина связано с повышенной экспрессией цикло-оксигеназы-2 и снижением апоптоза, которое происходит за счет увеличения экспрессии антиапоптотических белков над проапоптотическим белком [30]. Нарушение производства кислоты, вызванное избыточной выработкой гастрина, может быть связано с нарушением желудочного барьера, что может привести к существенным изменениям микробиоты кишечника и способствовать колонизации и росту колоректальных рак-ассоциированных бактерий, таких как *B.fragilis* и *E.feacalis*. Другая теория заключается в том, что продукция активных форм кислорода и активных форм азота *H.pylori* может привести к повреждению ДНК, что может способствовать колоректальному канцерогенезу [31]. Пациенты, у которых присутствуют штаммы *H.pylori*, несущие фактор вирулентности *CagA*, имеют повышенный риск развития рака желудка, а также КРР, по сравнению с теми, у кого такие штаммы отсутствуют [32]. *H.pylori* индуцирует секрецию нескольких провоспалительных медиаторов, таких как TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL6 и IL8, инфицированными клетками, что демонстрирует его вклад в индуцированный воспалением онкогенез [33].

#### *Escherichia coli*

Один из наиболее изученных, но противоречивых микроорганизмов, является грамотрицательной факультативно анаэробной комменсальной бактерией, принадлежащей к типу *Proteobacteria* (*Gamma*proteobacteria), порядку *Enterobacteriales*, семейству *Enterobacteriaceae* и роду *Escherichia*. Колонизирует кишечник человека вскоре после рождения. Вирулентные штаммы *E.coli* обладают патогенными свойствами, которые позволяют им участвовать в возникновении внутри- и внекишечных заболеваний. Эти штаммы *E.coli* можно разделить на восемь патотипов на основе их патогенных профилей: энтеропатогенная *E.coli* (EPEC), энтерогеморрагическая *E.coli* (EHEC), энтероинвазивная *E.coli* (EIEC), энтероагрегативная *E.coli* (EAEC), энтеротоксигенная *E.coli* (ETEC), диффузно-адгезивная *E.coli* (DAEC), адгезивно-инвазивная *E.coli* (AIEC) и энтероагрегативная *E.coli*, продуцирующая токсин Shiga (STEAEC) [34]. В образцах

пациентов с КРР исследования показали высокую распространенность штаммов *E.coli*, которые несут факторы вирулентности и продуцируют токсины, называемые цикломодулинами, способные вызывать повреждение ДНК и/или влиять на клеточный цикл эукариотических клеток и, следовательно, влиять на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [35]. Следует отметить существование корреляции между плохими прогностическими факторами КРР и колонизацией слизистой оболочки *E.coli* [36]. Штаммы *E.coli*, продуцирующие цикломодулин, более распространены на слизистой оболочке пациентов с 3-4 стадиями КРР по сравнению с пациентами с 1-й стадией. Возможно, что факт колонизации толстой кишки патогенной *E.coli* может быть использован в качестве нового и решающего прогностического маркера [36].

Были изучены четыре токсина *E.coli* на предмет их влияния на развитие КРР: фактор ингибирования цикла (CIF), цитотоксический некротизирующий фактор (CNF), токсин, увеличивающий цитотоксичность (CDT) и колибактин. CIF продуцируется некоторыми штаммами EPEC, способствует перестройке актинового цитоскелета и опосредует остановку клеточного цикла G2/M, характеризующуюся неактивным фосфорилированием циклин-зависимой киназы 1, ключевого звена в регуляции клеточного цикла [37]. CNF вызывает временную активацию циклооксигеназы-2 и семейства Rho GTPases (Rac, RhoA и Cdc42), которое регулирует многие аспекты динамики внутриклеточного актина и обнаруживаются в эукариотических клетках, участвует в развитии органелл, динамике цитоскелета, перемещении клеток и других общих клеточных функциях. Rho GTPases характеризуются как регуляторы актинового цитоскелета, их дисрегуляция приводит к изменениям цитоскелета и, следовательно, влияет на клеточный цикл [38]. Токсин, увеличивающий цитотоксичность, был впервые обнаружен в 1988 г. в культуре штаммов *E.coli*, выделенных от пациентов с диареей. Этот токсин был обнаружен у различных видов грамотрицательных бактерий и, как известно, обладает активностью ДНКазы и, следовательно, вызывает двухцепочечные разрывы ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз клеток, если двухцепочечные разрывы ДНК превышают репарационную способность клетки [39].

Колибактин – еще один генотоксин бактериального происхождения, впервые описанный в 2006 г. Nougayrède J.-P. с соавторами [39] и до сих пор не выделенный и не очищенный, представляет собой гибридный поликетид-нерибосомный пептид, продуцируемый сложным биосинтетическим механизмом, кодируемым островком патогенности поликетидсинтазы (pks). *In vitro* колибактин индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК в эукариотических клетках

с активацией сигнального каскада повреждений ДНК и остановкой клеточного цикла. Он способен вызывать хромосомную нестабильность с признаком хромосомной аберрации [39]. В 2015 году Vizcaino M.I. и Crawford J.M. успешно очистили соединение преколибактина и показали, что преколибактин способен индуцировать сшивание ДНК *in vitro*, но не двухцепочечные разрывы ДНК. Таким образом, авторы предположили, что двухцепочечные разрывы ДНК могут быть вызваны не колибактином, а скорее ответом инфицированных клеток млекопитающих на восстановление их ДНК [40]. Это свидетельствует о возможности *E.coli* влиять на прогрессирование КРР, сохраняясь в иммунных клетках и контролируя секрецию проопухолевых медиаторов. Эффект штаммов *E.coli*, несущих pks, на усиление кишечного онкогенеза подтвержден с использованием мышей линии APC Min +/- [36].

Проведенное в 2017 году клиническое исследование 88 пациентов с КРР показало значительное увеличение колонизации *E.coli* в фенотипе КРР с микросателлитной нестабильностью. *E.coli*, продуцирующая колибактин, чаще обнаруживается в микросателлитно-стабильном КРР, что позволяет предположить, что участие *E.coli*, несущей поликетидсинтазу, при КРР может зависеть от фенотипа КРР [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота активно вовлечена в морфогенез, различные метаболические процессы и поддержание гомеостаза макроорганизма. Развитие КРР происходит в условиях сложного взаимодействия микробиоты и регулярно поступающих пищевых компонентов и их метаболитов. Оба фактора могут играть активную роль в патогенезе КРР, но сама их сложность и множественность путей их взаимодействия затрудняют идентификацию ведущих механизмов канцерогенеза. Поскольку в основе возникновения КРР лежат мутационные изменения генома клеток эпителия толстой кишки, микробиота, возможно, связана как с формированием генотоксического стресса, способствующего генетическим и эпигенетическим изменениям кишечного эпителия, так и с поддержанием воспалительного состояния кишечника, которые вместе с окислительным и нитрозативным стрессами приводят к КРР. Развитие ассоциированного с колитом КРР является результатом сложного взаимодействия между хроническим воспалением и нарушением микробиоты кишки, приводящим к необратимым изменениям в клетках кишечного эпителия.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что требуется углубленное исследование кишечного микробиома в различных популяциях.

Следует рассмотреть возможность идентификации других микроорганизмов, связанных с возникновением или пролиферацией КРП, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве биомаркеров для скрининга КРП и прогнозирования ответа на иммунотерапию.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция: Сухина М.А.

Написание текста: Сухина М.А., Лягина И.А., Сафин А.Л.

Редактирование: Фролов А.С., Кашников В.Н.

### PARTICIPATION OF AUTHORS

Concept: Marina A. Sukhina

Text writing: Marina A. Sukhina, Irina A. Lyagina, Anton L. Safin

Editing: Sergey A. Frolov, Vladimir N. Kashnikov

### ORCID

Сухина М.А. (Marina A. Sukhina) – ORCID: 0000-0003-4795-0751, eLibrary SPIN: 9577-5290.

## ЛИТЕРАТУРА

- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65. DOI: 10.1038/nature08821
- Gao Z, Guo B, Gao R. et al. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol*. 2015. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020
- Van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ. et al. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr Rev*. 2017;75:286-305. DOI: 10.1093/nutrit/nuw067
- Kurzawski G, Suchy J, Kladny J. et al. The NOD2 3020insC mutation and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 2004;64:1604-1606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3791
- Zhan Y, Seregin SS, Chen J. et al. Nod1 Limits Colitis-Associated Tumorigenesis by Regulating IFN- $\gamma$  Production. *J Immunol*. 2016;196:5121-5129. DOI: 10.4049/jimmunol.1501822
- Plummer M, de Martel C, Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e609-e616. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
- Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol*. 1995;61:3202-3207
- McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A. et al. Fusobacterium Is Associated with Colorectal Adenomas. *PLoS ONE*. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0053653
- Wang T, Cai G, Qiu Y. et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 2012;6:320-329. DOI: 10.1038/ismej.2011.109
- Viljoen KS, Dakshinamurthy A, Goldberg P. et al. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between fusobacterium spp., enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. *PLoS ONE*. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0119462
- Zhu Q, Jin Z, Wu W. et al. Analysis of the Intestinal Lumen Microbiota in an Animal Model of Colorectal Cancer. *PLoS ONE*. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0090849
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR. et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:575-582. DOI: 10.1038/nrmicro2819
- Amarnani R, Rapose A. Colon cancer and enterococcus bacteremia co-affection: A dangerous alliance. *J Infect Public Health*. 2017. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.09.009
- Ruiz PA, Shkoda A, Kim SC. et al. IL-10 gene-deficient mice lack TGF-beta/Smad signaling and fail to inhibit proinflammatory gene expression in intestinal epithelial cells after the colonization with colitogenic Enterococcus faecalis. *J Immunol*. 2005;174:2990-2999. DOI: 10.4049/jimmunol.174.5.2990
- Wang X, Huycke MM. Extracellular superoxide production by Enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology*. 2007;132:551-561. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.040
- Zhang G, Svenungsson B, Kärnell A. et al. Prevalence of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in adult patients with diarrhea and healthy controls. *Clin Infect Dis*. 1999;29:590-594. DOI: 10.1086/598639
- Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM. et al. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:782-786. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x
- Purcell RV, Pearson J, Aitchison A. et al. Colonization with enterotoxigenic Bacteroides fragilis is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLoS ONE*. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0171602
- Wu S, Morin PJ, Maouyo D. et al. Bacteroides fragilis enterotoxin induces c-myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology*. 2003;2:392-400. DOI: 10.1053/gast.2003.50047
- Han YW. Fusobacterium nucleatum: A commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol*. 2015;23:141-147. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.013
- Yang Y, Weng W, Peng J. et al. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- $\kappa$ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology*. 2017;152:851-866. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018
- Kostic AD, Chun E, Robertson L. et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14:207-215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007
- Klein RS, Recco RA, Catalano MT. et al. Association of Streptococcus bovis with carcinoma of the colon. *N Engl J Med*. 1977;297:800-802. DOI: 10.1056/NEJM197710132971503
- Ellmerich S, Schöller M, Duranton B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by Streptococcus bovis. *Carcinogenesis*. 2000;21:753-756. DOI: 10.1093/carcin/21.4.753
- Ballard J, Bryant A, Stevens D. et al. Purification and characterization of the lethal toxin (alpha-toxin) of Clostridium septicum. *Infect Immun*. 1992;60:784-790
- Mirza NN, McCloud JM, Cheetham MJ. Clostridium septicum sepsis and colorectal cancer – A reminder. *World J Surg Oncol*. 2009;7:73. DOI: 10.1186/1477-7819-7-73
- Hong SN, Lee SM, Kim JH. et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: Cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2184-2194. DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x

29. Yan Y, Chen Y-N, Zhao Q. et al. Helicobacter pylori infection with intestinal metaplasia: An independent risk factor for colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1443-1449. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1443

30. Hartwich A, Konturek S, Pierzchalski P. et al. Helicobacter pylori infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16:202-210. DOI: 10.1007/s003840100288

31. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Helicobacter pylori: A ROS-inducing bacterial species in the stomach. *Inflamm Res.* 2010;59:997-1003. DOI: 10.1007/s00011-010-0245-x

32. Shmueli H, Passaro D, Figer A. et al. Relationship between Helicobacter pylori CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3406-3410. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05342.x

33. Wessler S, Krisch LM, Elmer DP. et al. From inflammation to gastric cancer – The importance of Hedgehog/GLI signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal.* 2017. DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4

34. Sousa CP. The versatile strategies of Escherichia coli pathotypes:

A mini review. *J Venom Anim Toxins Trop Dis.* 2006;12:363-373. DOI: 10.1590/S1678-91992006000300002

35. Maddocks ODK, Short AJ, Donnenberg MS. et al. Attaching and effacing Escherichia coli downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans. *PLoS ONE.* 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0005517

36. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by E. coli and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2014;20:859-867. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1343

37. Marchès O, Ledger TN, Boury M. et al. Enteropathogenic and enterohaemorrhagic Escherichia coli deliver a novel effector called Cif, which blocks cell cycle G2/M transition. *Mol Microbiol.* 2003;50:1553-1567. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03821.x

38. Flatau G, Lemichez E, Gauthier M. et al. Toxin-induced activation of the G protein p21 Rho by deamidation of glutamine. *Nature.* 1997;387:729-733

39. Nougayrède J-P, Homburg S, Taieb F. et al. Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science.* 2006;313:848-851. DOI: 10.1126/science.1127059

40. Vizcaino MI, Crawford JM. The colibactin warhead crosslinks DNA. *Nat Chem.* 2015;7:411-417. DOI: 10.1038/nchem.2221

## REFERENCES

- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014;383:1490-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65. DOI: 10.1038/nature08821
- Gao Z, Guo B, Gao R. et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol.* 2015. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020
- Van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ. et al. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr Rev.* 2017;75:286-305. DOI: 10.1093/nutrit/nuw067
- Kurzwaski G, Suchy J, Kładny J. et al. The NOD2 3020insC mutation and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res.* 2004;64:1604-1606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3791
- Zhan Y, Seregin SS, Chen J. et al. Nod1 Limits Colitis-Associated Tumorigenesis by Regulating IFN- $\gamma$  Production. *J Immunol.* 2016;196:5121-5129. DOI: 10.4049/jimmunol.1501822
- Plummer M, de Martel C, Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e609-e616. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
- Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol.* 1995;61:3202-3207.
- McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A. et al. Fusobacterium Is Associated with Colorectal Adenomas. *PLoS ONE.* 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0053653
- Wang T, Cai G, Qiu Y. et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 2012;6:320-329. DOI: 10.1038/ismej.2011.109
- Viljoen KS, Dakshinamurthy A, Goldberg P. et al. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between fusobacterium spp., enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. *PLoS ONE.* 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0119462
- Zhu Q, Jin Z, Wu W. et al. Analysis of the Intestinal Lumen Microbiota in an Animal Model of Colorectal Cancer. *PLoS ONE.* 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0090849
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR. et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:575-582. DOI: 10.1038/nrmicro2819
- Amarnani R, Rapose A. Colon cancer and enterococcus bacteraemia co-affectation: A dangerous alliance. *J Infect Public Health.* 2017. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.09.009
- Ruiz PA, Shkoda A, Kim SC. et al. IL-10 gene-deficient mice lack TGF-beta/Smad signaling and fail to inhibit proinflammatory gene expression in intestinal epithelial cells after the colonization with colitogenic Enterococcus faecalis. *J Immunol.* 2005;174:2990-2999. DOI: 10.4049/jimmunol.174.5.2990
- Wang X, Huycke MM. Extracellular superoxide production by Enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology.* 2007;132:551-561. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.040
- Zhang G, Svenungsson B, Kärnell A. et al. Prevalence of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in adult patients with diarrhea and healthy controls. *Clin Infect Dis.* 1999;29:590-594. DOI: 10.1086/598639
- Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM. et al. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:782-786. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x
- Purcell RV, Pearson J, Aitchison A. et al. Colonization with enterotoxigenic Bacteroides fragilis is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLoS ONE.* 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0171602
- Wu S, Morin PJ, Maouy D. et al. Bacteroides fragilis enterotoxin induces c-myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology.* 2003;2:392-400. doi: 10.1053/gast.2003.50047
- Han YW. Fusobacterium nucleatum: A commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol.* 2015;23:141-147. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.013
- Yang Y, Weng W, Peng J. et al. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- $\kappa$ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology.* 2017;152:851-866. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018
- Kostic AD, Chun E, Robertson L. et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013;14:207-215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007
- Klein RS, Recco RA, Catalano MT. et al Association of Streptococcus

- bovis with carcinoma of the colon. *N Engl J Med.* 1977;297:800-802. DOI: 10.1056/NEJM197710132971503
25. Ellmerich S, Schöller M, Duranton B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*. *Carcinogenesis.* 2000;21:753-756. DOI: 10.1093/carcin/21.4.753
26. Ballard J, Bryant A, Stevens D. et al. Purification and characterization of the lethal toxin (alpha-toxin) of *Clostridium septicum*. *Infect Immun.* 1992;60:784-790
27. Mirza NN, McCloud JM, Cheetham MJ. *Clostridium septicum* sepsis and colorectal cancer – A reminder. *World J Surg Oncol.* 2009;7:73. DOI: 10.1186/1477-7819-7-73
28. Hong SN, Lee SM, Kim JH. et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenomas: Cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:2184-2194. DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x
29. Yan Y, Chen Y-N, Zhao Q. et al. *Helicobacter pylori* infection with intestinal metaplasia: An independent risk factor for colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1443-1449. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1443
30. Hartwich A, Konturek S, Pierzchalski P. et al. *Helicobacter pylori* infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16:202-210. DOI: 10.1007/s003840100288
31. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: A ROS-inducing bacterial species in the stomach. *Inflamm Res.* 2010;59:997-1003. DOI: 10.1007/s00011-010-0245-x
32. Shmueli H, Passaro D, Figer A. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3406-3410. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05342.x
33. Wessler S, Krisch LM, Elmer DP. et al. From inflammation to gastric cancer – The importance of Hedgehog/GLI signaling in *Helicobacter pylori*-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal.* 2017. DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4
34. Sousa CP. The versatile strategies of *Escherichia coli* pathotypes: A mini review. *J Venom Anim Toxins Trop Dis.* 2006;12:363-373. DOI: 10.1590/S1678-91992006000300002
35. Maddocks ODK., Short AJ, Donnenberg MS. et al. Attaching and effacing *Escherichia coli* downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans. *PLoS ONE.* 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0005517
36. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2014;20:859-867. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1343
37. Marchès O, Ledger TN, Boury M. et al. Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* deliver a novel effector called Cif, which blocks cell cycle G2/M transition. *Mol Microbiol.* 2003;50:1553-1567. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03821.x
38. Flatau G, Lemichez E, Gauthier M. et al. Toxin-induced activation of the G protein p21 Rho by deamidation of glutamine. *Nature.* 1997;387:729-733.
39. Nougayrède J-P, Homburg S, Taieb F. et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science.* 2006;313:848-851. DOI: 10.1126/science.1127059
40. Vizcaino MI, Crawford JM. The colibactin warhead crosslinks DNA. *Nat Chem.* 2015;7:411-417. DOI: 10.1038/nchem.2221