

УДК 579.61

DOI:10.14427/jipai.2024.2.37

## Факторы патогенности бактерии рода *Campylobacter* и её роль в канцерогенезе

О.М. Соболева, А.С. Кравченко, Ю.В. Захарова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

## Factors of pathogenicity of bacteria of the genus *Campylobacter* and their role in carcinogenesis

O.M. Soboleva, A.S. Kravchenko, Yu.V. Zakharova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### Аннотация

Бактерии рода *Campylobacter* известны медицинскому сообществу в основном как весьма распространённый возбудитель гастроэнтеритов. Однако в последние годы в научной литературе встречается всё больше подтверждений тому факту, что данная бактерия играет существенную роль в развитии злокачественных опухолей пищеварительного тракта человека.

**Цель** – систематизация данных о факторах патогенности бактерий рода *Campylobacter* и механизмах канцерогенеза в организме человека под их влиянием.

В обзоре дана общая характеристика представителей рассматриваемого рода с указанием актуального таксономического положения и значения в инфекционной патологии человека. Приведено подробное описание имеющихся факторов патогенности, в том числе тех, которые имеют видоспецифичную и штаммоспецифичную принадлежность. Показана опосредованная роль *Campylobacter* в механизме канцерогенеза за счёт воздействия на отдельные звенья иммунной защиты организма человека (например, на пул провоспалительных цитокинов), что поддерживает хронический очаг воспаления и провоцирует дальнейшее злокачественное перерождение клеток. Рассмотрено прямое влияние цитолетального расширяющего токсина (CDT) кампилобактерий как существенного звена канцерогенеза. Приведены факты опухолеассоциированного взаимодействия *Campylobacter spp.* с другими бактериями пищеварительного тракта человека.

**Вывод.** Имеющиеся данные свидетельствуют о существенном вкладе отдельных факторов патогенности кампилобактерий в механизмы злокачественной неопластической трансформации клеток пищеварительного тракта человека. Существенная роль среди прочих звеньев патогенеза отводится CDT.

### Ключевые слова

*Campylobacter*, кампилобактерии, кампилобактериозы, факторы патогенности, канцерогенез.

### Summary

Bacteria of the genus *Campylobacter* are a known common cause of gastroenteritis. However, in recent years, there has been more and more evidence in the scientific literature that these bacteria play an essential role in the development of malignant tumors of the human digestive tract.

**The aim** is to systemize data on pathogenicity/virulence factors of *Campylobacter spp.* and its role in human carcinogenesis. The review provides a general description of the representatives of the genus in question, indicating their current taxonomic position and importance in human infectious pathology. A detailed description of known pathogenicity/virulence factors, including those with species-specific and strain-specific affiliation, is given. The indirect role of *Campylobacter spp.* in the mechanism of carcinogenesis has been shown due to the effect on individual links of the immune defense of the human body (e.g., on a pool of proinflammatory cytokines), which supports a chronic focus of inflammation and provokes further malignant cell degeneration. The direct effect of cytotoxic expanding toxin (CDT) of *Campylobacter* as an essential link in carcinogenesis is considered. The facts of tumor-associated interaction of *Campylobacter spp.* with other bacteria of the human digestive tract are presented.

**Conclusion.** The available data indicate a significant contribution of individual factors of *Campylobacter spp.* pathogenicity to the mechanisms of malignant neoplastic transformation of human digestive tract cells. CDT plays an essential role among other pathogenesis links.

### Keywords

*Campylobacter*, campylobacteriosis, pathogenicity factors, carcinogenesis.

## Введение

*Campylobacter jejuni* является одним из ведущих возбудителем бактериального пищевого гастроэнтерита во всём мире [1], вызывая, по некоторым оценкам, до 400-500 миллионов случаев диареи ежегодно [2]. У людей с ослабленной иммунной системой кампилобактерия иногда попадает в кровотоки и вызывает сепсис [3]. Некоторые из острых инфекций, вызванных данным патогеном, могут иметь серьёзные долгосрочные последствия, включая периферические невропатии, синдром Гийена-Барре и синдром Миллера-Фишера, а также функциональные заболевания пищеварительного тракта, такие как синдром раздражённого кишечника [4].

В последние годы вектор внимания учёных переключился на изучение взаимосвязи между кампилобактериями и развитием злокачественных опухолей в организме человека [5]. Общеизвестным фактом является существенная роль микробиоты кишечника, особенно её бактериальной составляющей, которую она играет в поддержании физиологических функций макроорганизма. Микробиота кишечника относительно уязвима и может трансформироваться под действием таких факторов, как образ жизни, диета и воспаление. И они же общепризнаны мировым медицинским сообществом как существенные факторы риска развития злокачественных новообразований различной локализации. Воспаление представляет собой мощное состояние, при котором изменяется микробный состав и биологическая активность. Поэтому давно высказываются предположения, что персистенция инфекции, приводящая к хроническому воспалению, и выработка определённых токсинов и метаболитов с канцерогенным потенциалом некоторыми бактериями участвуют в злокачественной трансформации того или иного органа. Таким образом, возможно как прямое, так и опосредованное влияние отдельных представителей микробиоты организма человека на канцерогенез. Факторы, с помощью которых микробиота влияет на развитие злокачественных опухолей, всё ещё до конца не изучены, но изменение стабильности генома (генетические и эпигенетические факторы) считается наиболее вероятной основой патогенеза [6]. Если будет обнаружено, что бактерии вызывают злокачественные новообразования, то искоренение таких инфекций может помочь в снижении заболеваемости некоторыми видами рака.

Поэтому **целью** данного обзора стала систематизация данных о факторах патогенности

бактерий рода *Campylobacter* и механизмах канцерогенеза в организме человека под их влиянием.

## Характеристика бактерий рода *Campylobacter*

Род *Campylobacter* (от греч. «*campylos*» – кривой, изогнутый; «*bakterion*» – палочка) представлен грамотрицательными спиралевидными микроаэрофильными бактериями. Род относится к типу *Campylobacterota* классу *Campylobacteria* (ранее тип *Proteobacteria* класс *Epsilonproteobacteria*) [7], включает в себя 59 видов и 16 подвидов [8], выделяемых от теплокровных животных и человека. В настоящее время количество идентифицированных видов продолжает увеличиваться, претерпевая актуализацию и таксономические преобразования. Необходимость совершенствования классификации основана на внутривидовой и внутривидовой генетической неоднородности кампилобактерий, установленной в ходе мультилокусного секвенирования изолятов *Campylobacter* [9]. Так, внутривидовое расхождение нуклеотидных последовательностей *C. jejuni* и *C. coli* составило 12%, что равно нуклеотидному расхождению *Salmonella enterica* и *E. coli* [10]. Несомненно, в дальнейшем этот процесс продолжится.

12 видов рода *Campylobacter* рассматриваются как патогенные: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*, *C. rectus*, *C. concisus* и др. [11]. Большинство кампилобактериозов человека вызываются *C. jejuni*, на втором месте по распространённости находится *C. coli* [12]. Другие виды встречаются либо в определённых группах риска, например, у людей с ослабленным иммунитетом (*C. fetus*), либо очень редко (*C. lari*), либо группируются в определённых географических районах (*C. upsaliensis*) [13].

Среди патогенных кампилобактерий встречаются как мезофилы, так и термофилы. Широкий температурный диапазон роста способствует их повсеместному распространению. Как комменсалы желудочно-кишечного тракта они присутствуют в кишечнике практически всех известных теплокровных животных и птиц, которые являются их природным резервуаром, а также в воде открытых водоёмов, контаминированных фекалиями животных и птиц [4]. Кампилобактерии неустойчивы по отношению ко многим неблагоприятным факторам окружающей среды, включая высыхание, высокую температуру, УФ-излучение, молекулярный кислород и высокую солёность. Вследствие этого кампилобактерия не способна развиваться вне организма-хозяина, тем не менее она может выживать в окружающей среде в течение длительного времени, особенно во влажной среде.

### Общее значение рода *Campylobacter* в инфекционной патологии человека

Роль *Campylobacter* в инфекционной патологии человека разнообразна. Несомненно, ведущее значение принадлежит данному роду как возбудителю острых кишечных инфекций: эти бактерии являются наиболее распространённой бактериальной причиной диареи пищевого происхождения у людей [14]. Кроме того, *Campylobacter* исследуется не только как возбудитель острых кишечных инфекций, связанных с инфицированной пищей животного происхождения, но и как оральный комменсал, обладающий патогенностью в отношении пищеварительного тракта человека на всём его протяжении. В последнее десятилетие возросла роль таких комменсалов ротовой полости человека, как *C. concisus* и *C. showae*. Указанные виды способны колонизировать нижележащие отделы пищеварительного тракта и вызывать хроническое воспаление. Оральные комменсалы не были обнаружены ни у одного здорового животного, поэтому рассматривается их исключительно незоонозное происхождение [15-17].

Постинфекционные осложнения включают синдром Гийена-Барре, реактивный артрит, воспалительные заболевания кишечника или синдром раздражённого кишечника. В редких случаях кампилобактерная бактериемия, возникающая у иммунокомпрометированных лиц, может привести к менингиту или сердечно-сосудистым заболеваниям [18]. Риск развития постинфекционных осложнений возрастает с увеличением тяжести начального гастроэнтерита.

В последние десятилетия всё больше научных исследований посвящается антибиотикорезистентности кампилобактерий. *Campylobacter* spp. устойчивы к широкому спектру антимикробных препаратов, включая хинолоны, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды и хлорамфениколы. Множественная лекарственная устойчивость данных патогенов является глобальной проблемой. *Campylobacter* имеет не только врождённые механизмы резистентности к определённым препаратам, но и хорошо адаптирован к приобретению чужеродных генов лекарственной устойчивости, включая *ermB*, *oprA*, *fexA* и *cfrC*, первичным источником которых служат обычно грамположительные бактерии [19].

Необходимо указать, что вектор многих современных исследований направлен на изучение роли кампилобактерий в развитии злокачественных новообразований различной локализации и их способности взаимодействовать с другими микроорганизмами в ходе канцерогенеза.

### Факторы патогенности *Campylobacter*

Для колонизации пищеварительного тракта хозяев *C. jejuni* имеет множество факторов адгезии, персистенции, инвазии, агрессии, токсины. После попадания внутрь макроорганизма *Campylobacter* колонизирует эпителий дистального отдела подвздошной или ободочной кишки, повреждая клетки хозяина посредством адгезии, бактериальных токсинов или опосредованно через индуцированную воспалительную реакцию [20]. Чтобы взаимодействовать с эпителиальными клетками пищеварительного тракта, патогенные микроорганизмы должны преодолеть защитный слой слизи, который постоянно обновляется. Проникновение становится возможным благодаря различным факторам вирулентности, таким как жгутики, позволяющие перемещаться от раздражителя или по направлению к нему, спиральной форме самой бактерии и наличию секретлируемых протеаз, упрощающих продвижение через слизь.

**Адгезины.** Исследования учёных привели к идентификации нескольких предполагаемых факторов связывания *C. jejuni*, включая периплазматический связывающий белок PEВ1 [21] и несколько белков, локализующихся на поверхности бактериальной клетки: фибронектин-связывающий белок внешней мембраны CadF [22], липопротеин JlpA [23], автотрансформатор CapA [24] и основной белок внешней мембраны MOMP [25].

Инвазия в эпителиоцит кишечника зависит от структуры клетки-хозяина. Белки патогена – фибронектин, клатрин и динеин – влияют на перестройку цитоскелета, эндоцитоз и везикулярный транспорт [26]. Эндоцитозные пузырьки, содержащие кампилобактерии, избегают слияния с лизосомами и проникают в околядерное пространство через динеин, индуцируя сигнальные пути. После инвазии *C. jejuni* может сохраняться в клетке в течение 72 часов.

**Пептидазы.** *C. jejuni* обладает целым рядом пептидаз и протеаз, которые имеют решающее значение для жизненного цикла болезнетворного микроорганизма и патогенеза. К ним относятся сериновые протеазы Cj1365c, Cj0511 и HtrA; протеазы группы AAA+ ClpP, Lon и FtsH; цинкзависимая протеаза PqqE, пролинаминопептидаза PcpP, олигопептидаза PcpF и пептидаза C26 [27]. Комплекс данных протеолитических ферментов вызывает повреждение тканей кишечника, способствуя клеточной инвазии и опосредуя расщепление важнейших факторов клетки-хозяина, таких как белки соединения эпителиальных клеток.

**Жгутики.** Подвижность, обусловленная жгутиками, жизненно важна для многих аспектов

патобиологии *C. jejuni*, включая колонизацию и инвазию клеток хозяина. Продemonстрировано, что мутанты-атрихи *C. jejuni* не только неподвижны, но и неспособны колонизировать кишечник экспериментальных животных [22], а также демонстрируют значительное снижение интернализации клеток хозяев [28]. Указанные факты свидетельствуют о том, что жгутики и/или связанная с ними подвижность являются необходимым условием колонизации макроорганизма. Важность жгутикового аппарата косвенно подтверждается и значительным числом генов, отвечающих за подвижность патогена: более 50 генов вовлечены в биогенез и сборку жгутиков [29].

Подвижность кампилобактерий неразрывно связана с положительным или отрицательным хемотаксисом. *Campylobacter* находит оптимальную среду в кишечном муциновом слое крипт на мышинных и куриных моделях, причём сами муцины, в частности, являются доминирующими хемоаттрактантами [цит. по: 26].

**Полисахариды.** Капсульный полисахарид (CPS – capsular polysaccharide) и липоолигосахарид (ЛОС) являются двумя преобладающими структурами клеточной стенки, определяющими вирулентность *C. jejuni*. Они участвуют в адгезии эпителиальных клеток, инвазии и устойчивости к белкам сывотки крови [29].

**Токсин.** Цитолетальный расширяющий токсин (CDT – cytolethal distending toxin) является единственным токсином *Campylobacter*, достаточно подробно изученным на сегодняшний день. Он вызывает диарею, нарушая деление и дифференцировку клеток в криптах кишечника [30]. Активность токсина определяется тремя субъединицами: CdtB является активным – токсичным – компонентом токсина, в то время как субъединицы CdtA и CdtC участвуют в связывании с клеткой хозяина и проникновении в неё [31]. CdtA и CdtC взаимодействуют с CdtB с образованием трёхстороннего CDT-холодоксина, необходимого для доставки ферментативно активной субъединицы CdtB [32]. CdtB транслоцируется в цитоплазму клетки хозяина и транспортируется через аппарат Гольджи в эндоплазматический ретикулум, а оттуда достигает ядра с помощью ретроградного транспортного механизма. CdtB проявляет активность, сходную с ферментом дезоксирибонуклеазой [33], и вызывает остановку клеточного цикла, что активирует механизмы апоптоза.

**Образование биоплёнки.** Как в условиях внешней среды, так и при колонизации тонкого отдела кишечника кампилобактерии способны образовывать биоплёнку – многовидовое со-

общество, многократно повышающее шансы на выживание по сравнению с автономным существованием. Высокий уровень кислорода, низкие концентрации субстрата и присутствие экзогенной ДНК стимулируют образование биоплёнки *C. jejuni*. Способность *Campylobacter* к образованию биоплёнки в тонком кишечнике зависит от жгутиковых O-связанных модификаций гликанов [34].

**Транспортные системы.** Кампилобактерии имеют несколько систем секреции, одна из них принадлежит к III типу (Т3SS) и представляет собой транспортную систему для непосредственной секреции в клетку-хозяина [цит. по: 26]. Система секреции VI типа (Т6SS) – контактно-зависимая система секреции, присутствующая у некоторых штаммов *Campylobacter*.

Во время колонизации организма хозяина *Campylobacter* подвергается иммунному ответу в желудочно-кишечном тракте, например, через воздействие факторов местного иммунитета – жёлчных кислот или развитие оксидативного стресса. Т6SS показывает неоднородное взаимодействие с защитными механизмами макроорганизма. В сравнении со штаммами *Campylobacter*, обладающими системами секреции III или IV типа, штаммы с Т6SS проявляют лучшую сопротивляемость воздействию активных форм кислорода и меньшую устойчивость к действию жёлчных кислот.

Установлено, что среди эффекторов системы секреции VI типа, по-видимому, присутствуют каталаза и супероксиддисмутаза, которые способствуют нейтрализации активных форм кислорода и уменьшению окислительного стресса. Показана повышенная способность к выживанию после воздействия оксидативного стресса у Т6SS-ассоциированных штаммов *Campylobacter* [35].

Функционирующая система Т6SS *Campylobacter jejuni* способствует выживанию микроорганизма при воздействии верхнего диапазона физиологических концентраций солей жёлчных кислот. Однако эти же изоляты *Campylobacter* проявляют сильное торможение роста при экстремальных концентрациях дезоксихолевой кислоты. Наличие Т6SS не влияет на мембранную проницаемость, поэтому повышенная чувствительность к дезоксихолевой кислоте связана с особенностями строения системы секреции и обусловлена повышенным притоком жёлчных кислот, ингибирующих рост клеток. По этой причине Т6SS-ассоциированные изоляты кампилобактерий не могут эффективно колонизировать те области кишечника, где отмечается высокая концентрация жёлчных кислот, например, тонкий отдел кишечника. Существует предположение,

что наличие T6SS является эволюционным приспособлением для изолированной колонизации толстого кишечника, где также успешно реализуется функция бактериального антагонизма T6SS.

Изоляты *Campylobacter*, ассоциированные с системой секреции VI типа, проявили повышенную адгезионную способность, так как Hcp – ключевой белок T6SS – играет важнейшую роль в усилении адгезии и инвазии клеток организма-хозяина [36].

Высказываемые ранее предположения о корреляции кровавой диареи и носительства T6SS среди штаммов кампилобактерий не подтверждены. На сегодняшний день нет сведений о клинических особенностях течения T6SS-ассоциированных кампилобактериозов. T6SS характеризуется большей распространённостью среди лиц с сопутствующей патологией, в особенности среди лиц, получающих иммуносупрессивную терапию [37].

### Механизмы канцерогенеза

Для рода *Campylobacter* установлена роль в развитии злокачественных новообразований ротовой полости, пищевода, желудка, поджелудочной железы, рака желчевыводящих путей; показана ведущая роль кампилобактерий при колоректальном раке [38–45]. В одном из исследований обнаружен рост популяции *Campylobacter* spp. при раке мочевого пузыря [46], что однако не доказывает первичность развития патогена перед неопластическим процессом.

Канцерогенность кампилобактерий основана на взаимодействии с иммунной системой организма хозяина через уклонение, подавление или модуляцию иммунного ответа, конечным результатом которого выступает иммуносупрессия на фоне хронического воспаления. Эффективность такого взаимодействия определяется набором факторов вирулентности, в том числе штаммоспецифичных [47]. Штаммоспецифичная вирулентность основывается на постоянно протекающем среди кампилобактерий процессе фазовой вариации, а также формировании новых генотипов в процессе мутаций и горизонтального переноса генов. При этом большой эффективный размер популяции позволяет даже при низкой частоте вариативных изменений воспроизводить их на регулярной основе [10]. Таким образом, канцерогенный потенциал будет, в том числе, определяться геномными перестройками отдельного штамма и эффективностью их адаптации к организму хозяина.

Одной из немногих структур *Campylobacter*, не подверженной вариациям, выступает система N-гликозилирования, закодированная геном *pgl*. Путь *pgl* является общим для всего рода,

однако каждый вид обладает своим набором гликозилтрансфераз. Пути N-гликозилирования определяют взаимодействие ЛОС со структурами организма хозяина за счёт модуляции поверхностного гликома. Было показано, что иммуноглобулиноподобные лектины, связывающие сиаловые кислоты (siglec-7, Sialic acid-binding Ig-like lectin 7), экспрессируемые на иммунных клетках человека, могут взаимодействовать с гликозилированным ЛОС [48]. В результате взаимодействия ЛОС и siglec-7 естественных клеток-киллеров (NK) и моноцитов иммунная система может подвергаться модуляции, так как siglec-7 является ингибирующим рецептором: он способен подавлять активность NK-клеток и моноцитов, что снижает резервы системы врождённого иммунитета. При этом в ходе взаимодействия siglec-7 и ЛОС кампилобактерий происходит выброс провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), что способствует пролонгации воспалительного процесса, вызванного *Campylobacter* [47]. С другой стороны, установлено, что ЛОС способен повышать экспрессию генов TLR-4 и NF- $\kappa$ B, что приводит к увеличению экспрессии воспалительных цитокинов. Этот процесс протекает без взаимодействия с рецепторами siglec-7 и не определяется фазовой вариацией поверхностного гликома. Обнаружение ЛОС кампилобактерий всегда является свидетельством протекающей бактериальной инвазии. В случае длительной инвазии (хронического воспаления) происходит перестройка цитокинового окружения и вырабатываются провоспалительные цитокины IL-17 и IL-23, которые являются медиаторами, повышающими риск развития и/или метастазирования рака [49–50]. В качестве одного из возможных механизмов неопластической трансформации эпителиальных клеток кишечника называется способность бактерий рода *Campylobacter* индуцировать макроорганизмом экспрессию генов циклооксигеназы (cyclooxygenase, COX-2) и IL-8 [51].

Выраженным канцерогенным действием обладает CDT кампилобактерий. Доказана связь между наличием CDT *Campylobacter* в организме гнотобиотических мышей и последующим развитием колоректального рака [52–53]. CDT проявляет ДНК-азную активность за счёт гомологичности активной субъединицы токсина с ферментом млекопитающих ДНК-азой I. Действие токсина приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, что запускает немедленную активацию репаративных систем клетки. В случае, когда эти механизмы не способны полностью

восстановить разрывы ДНК, клетка вступает в процесс апоптоза или получает длительную паузу своего клеточного цикла. При этом судьба клетки после заражения CDT определяется её типом. Известно, что наибольшую восприимчивость к действию цитолетального токсина проявляют клетки кроветворной линии, а также клетки эпителиального и мезенхимального происхождения.

Клетки кроветворной линии на короткий промежуток времени останавливают клеточный цикл, а затем подвергаются апоптозу. Установлено, что среди всех клеток крови к инфицированию CDT наибольшей чувствительной обладают Т-лимфоциты – основные клетки противоопухолевого иммунитета. Некоторые авторы предполагают, что такая повышенная чувствительность лимфоцитов к действию CDT может быть связана с его дополнительной фосфатазной активностью. Фосфатазная активность цитолетального токсина проявляется в условиях высоких внутриклеточных концентраций фосфотидилинозитолтрифосфата (PIP3) – продукта распада холестерина клеточных мембран. PIP3 определяет клональную экспансию лимфоцитов, которая прямо пропорциональна увеличению концентрации PIP3. Синтез CDT ведёт к истощению PIP3 и соответствующему замедлению экспансии иммунных клеток, а также к их последующей гибели путём апоптоза. Таким образом, имеется корреляция между уровнем PIP3 и степенью воздействия на иммунную систему [29,54].

Характер воздействия CDT на эпителиальные и мезенхимальные клетки различается в зависимости от концентрации токсина. Эпителиальные и мезенхимальные клетки, в отличие от клеток кроветворной линии, имеют сигнальные пути, участвующие в выживании. В результате этого они, подвергшись действию летальной концентрации CDT, длительно останавливают клеточное деление – происходит клеточное старение. У таких стареющих клеток формируется секреторный фенотип, который обеспечивает синтез большого количества факторов роста и провоспалительных цитокинов. Этот пул биологически активных соединений, способствуя выживанию и пролиферации трансформированных клеток, выступает одним из способов содействия канцерогенезу.

С другой стороны, инфицированные сублетальными дозами CDT эпителиальные и мезенхимальные клетки не подвергаются ни клеточному старению, ни апоптозу. В них формируется участок ограниченного повреждения ДНК, в котором повышается частота мутаций и ошибок репарации, что способствует трансформации клеток и активации проонкогенов.

Результирующее канцерогенное действие CDT проявляется в иммуносупрессии организма и формировании благоприятной микросреды для прогрессирования опухолевой трансформации. Канцерогенность CDT была доказана не только для кампилобактерий, но и для других микроорганизмов, которые его продуцируют [29].

Среди механизмов канцерогенеза кампилобактерий также можно выделить специфичные механизмы, которые реализуются только некоторыми видами микроорганизмов или штаммами с определённым тропизмом.

Так, существует уникальный механизм, обеспечивающий прогрессирование уже имеющегося рака поджелудочной железы. Установлено, что *C. jejuni* воздействует на ось miR-21-PTEN. PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) представляет собой ген, кодирующий липидную фосфатазу с двойной субстратной специфичностью, необходимую для контроля процессов пролиферации клеток и блокировки неконтролируемого деления. miR-21 – онкоген, способствующий прогрессированию рака поджелудочной железы за счёт снижения экспрессии PTEN и уменьшения опухолевой супрессии. Кампилобактерии могут активировать ось miR-21/PTEN за счёт увеличения экспрессии miR-21 путём выработки активных форм кислорода. Увеличение экспрессии miR-21 приведёт к снижению экспрессии PTEN, а значит, и к снижению опухолевого надзора. В таком случае заражение возбудителем может вызвать метастазирование опухоли и её хеморезистентность [41].

В одном из исследований была установлена индуцирующая роль кампилобактерий в отношении дебюта рака поджелудочной железы. В ходе исследования удалось индуцировать рост раковой опухоли на животной модели при помощи белка cas9 *C. jejuni*. Ген, кодирующий данный белок, был трансдуцирован в бактериальную клетку за счёт использования аденоассоциированного вируса. В результате геномных изменений, вызванных cas9, наблюдалось повышение экспрессии раковых маркеров и гистологические изменения ткани поджелудочной железы. На сегодняшний день этот механизм используется для моделирования рака *in vivo* [55].

Видоспецифичные механизмы канцерогенеза установлены для *Campylobacter concisus*. Так, *C. concisus* увеличивает экспрессию генов CDX1 и COX-2 в пищеводе путём фазовой вариации ЛОС, что способствует развитию метаплазии и клеточной дифференцировке. Метаплазия эпителия выступает предраковым состоянием и, в

ходе дальнейшего увеличения экспрессии CDX1 и COX-2, прогрессирует до раковой опухоли пищевода [56-57].

*C. concisus* увеличивает экспрессию биомаркеров опухолевого роста при пищеводе Баретта – p53, TNF- $\alpha$ , IL-18, что может быть свидетельством его участия в развитии аденокарциномы желудка [58]. Сообщается, что экспрессия цитокинов, связанных с канцерогенезом (IL-18), повышается в присутствии *Campylobacter*. Следовательно, представляется, что их роль в прогрессировании аденокарциномы пищевода может быть аналогична роли *H. pylori* при раке желудка [40].

Штаммоспецифичным механизмом потенциального канцерогенеза для *Campylobacter concisus* выступает продукция ZOT (zonula occludens toxin). Способность продуцировать ZOT определяется фаговой конверсией, т.е. встроенным в геном бактерии профагом, обеспечивающим образование токсина. В одном из исследований было показано, что примерно треть штаммов *C. concisus* относится к ZOT-продуцирующим [16,59]. Установлено, что продукция ZOT ассоциирована с воспалительными заболеваниями кишечника и способна вызывать длительное повреждение кишечного эпителия, а также индуцировать повышенную экспрессию IL-8 и TNF- $\alpha$ . Под воздействием ZOT инициируется иммунный ответ на резидентную микрофлору толстого кишечника, что способствует развитию хронического воспаления. Длительная бактериальная инвазия создаёт возможность для опухолевого роста.

Несмотря на подтверждающие данные исследований на животных и человеке, в настоящее время нет прямых доказательств того, что микробиота человека является ключевым фактором, определяющим этиопатогенез канцерогенеза [60]. Однако не вызывает сомнений тот факт, что микробиота наряду с факторами окружающей среды и эпигенетически/генетически уязвимым хозяином представляет собой одну вершину трёхстороннего, разнонаправленного интерактома, который управляет канцерогенезом.

### **Коагрегация *Campylobacter* с другими микроорганизмами**

Опухолеассоциированное взаимодействие *Campylobacter* spp. с другими бактериями проявляется не только непосредственной инициацией опухолевого роста, но и поддержанием иммуносупрессии, необходимой для реализации канцероген-ассоциированных рисков.

На сегодняшний день установлено, что при развитии злокачественных новообразований

желудочно-кишечного тракта происходит перестройка микробиоты на преимущественно грамотрицательную с преобладанием представителей типа *Proteobacteria*. При этом формирующееся грамотрицательное окружение оказывает влияние на секрецию кампилобактериями CDT, т.е. чувство кворума может модулировать канцерогенность возбудителя. С другой стороны, установлено, что *Campylobacter* также устраняет различные таксоны из микробиоты просвета кишечника, в связи с чем высказывают предположение, что это связано с генотоксическим действием CDT. Этот эффект не только влияет на кишечную микробиоту, но и индуцирует нестабильность генома у хозяина, как показано для CDT других бактерий [цит. по: 20].

Устойчивую опухолевую ассоциацию образуют грамотрицательные анаэробы ротовой полости *Campylobacter showae* и *Fusobacterium nucleatum*. Подобное сочетание возбудителей было идентифицировано как ведущее при колоректальном раке. Эта полимикробная сигнатура связана с чрезмерно высокой экспрессией многочисленных генов организма-хозяина, в том числе отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов, опухолеассоциированной протеазы и катепсина Z [61-62]. Помимо представителей микробиоты ротовой полости, приверженность к коагрегации проявляют и другие представители родов *Campylobacter* и *Fusobacterium*. Например, ассоциация возбудителей была выделена при раке мочевого пузыря [46].

При колоректальном раке для кампилобактерий описана роль так называемых «бактерий-пассажира», т.е. микроорганизмов, обладающих конкурентным преимуществом роста в опухолевой среде. Они не всегда являются индукторами опухолевого роста, однако эффективно используют изменённый метаболизм опухолевых клеток и потенциально могут способствовать канцерогенезу. «Бактерии-пассажиры» склонны вытеснять бактерии, инициирующее опухолеобразование [63]. Установлено, что этому может способствовать наличие у кампилобактерий секреторной системы T6SS, обеспечивающей конкурентное преимущество перед другими комменсалами типа *Proteobacteria*. Как и другие факторы патогенности, наличие T6SS является штаммовзависимым [64].

Следовательно, в ходе канцерогенеза кампилобактерии могут демонстрировать содружественное или конкурентное взаимодействие с другими представителями микробиоты тела человека, что может напрямую определять опухолевое развитие в пищеварительном тракте.

## Заключение

Совокупность имеющихся сведений однозначно свидетельствует о существующих взаимосвязях между отдельными факторами патогенности бактерий рода *Campylobacter* и канцерогенезом различной локализации. Наиболее существенное значение имеет CDT бактерий. Однако учёному сообществу только предстоит доказать вклад тех или иных факторов в неопластический процесс,

определить их роль в развитии тех или иных видов злокачественных опухолей, наметить пути к управлению этими механизмами, разработать методы эффективной профилактики. Для выявления факторов риска и облегчения скрининга и раннего выявления онкологических больных необходимо лучшее понимание этиологии злокачественных неопластических трансформаций пищеварительного тракта человека.

## Литература

1. Ghielmetti G, Seth-Smith HMB, Roloff T, et al. Whole-genome-based characterization of *Campylobacter jejuni* from human patients with gastroenteritis collected over an 18 year period reveals increasing prevalence of antimicrobial resistance. *Microb Genom.* 2023;9(2):mgen000941. doi:10.1099/mgen.0.000941.
2. Dur-e-Najaf H, Asif S, Umer T, et al. *Campylobacteriosis: A One Health Perspective on Abortion and Zoonosis*. Zoonosis, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan. 2023;4:392-406. doi:10.47278/book.zoon/2023.164.
3. Uehara H, Oe Y, Yoshimura T, et al. Acute Cholecystitis Caused by *Campylobacter jejuni* Mimicking Acute Coronary Syndrome. *Cureus.* 2024;16(2):e53608. Published 2024 Feb 5. doi:10.7759/cureus.53608.
4. World Health Organization. The global view of campylobacteriosis: report of an expert consultation, Utrecht, Netherlands, 9-11 July 2012. 2013, 69 p.
5. Kato I, Minkevitch J, Sun J. Oncogenic potential of *Campylobacter* infection in the gastrointestinal tract: narrative review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2023;58(12):1453-1465. doi:10.1080/00365521.2023.2228954.
6. Doocey CM, Finn K, Murphy C, et al. The impact of the human microbiome in tumorigenesis, cancer progression, and biotherapeutic development. *BMC Microbiol.* 2022;22(1):53. Published 2022 Feb 12. doi:10.1186/s12866-022-02465-6.
7. Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2021;71(10):005056. doi:10.1099/ijsem.0.005056.
8. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. [Electronic resource]. Mode of access: <https://lpsn.dsmz.de/>
9. Sheppard SK, Jolley KA, Maiden MCJ. A gene-by-gene approach to bacterial population genomics: whole genome MLST of *Campylobacter*. *Genes.* 2012;3(2):261-277. doi:10.3390/genes3020261.
10. Sheppard SK, Maiden MCJ. The evolution of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2015;7(8):a018119. doi:10.1101/cshperspect.a018119.
11. Ammar AM, El-Naenaey E-SY, Abd El-Hamid MI, et al. *Campylobacter* as a major foodborne pathogen: a review of its characteristics, pathogenesis, antimicrobial resistance and control. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences.* 2021;10(4):609-619. doi:10.15414/jmbfs.2021;10.4.609-619.
12. Teksoy N, Ilktac M, Ongen B. Investigating the Significance of Non-*jejuni/coli* *Campylobacter* Strains in Patients with Diarrhea. *Healthcare.* MDPI. 2023;11(18):2562. doi:10.3390/healthcare11182562.
13. Wagenaar JA, Newell DG, Kalupahana RS, et al. *Campylobacter*: animal reservoirs, human infections, and options for control. *Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals.* Cham: Springer International Publishing. 2023:267-293. doi:10.1007/978-3-031-27164-9\_6.
14. Rzeznitzek J, Breves G, Rychlik I, et al. The effect of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* colonization on the gut morphology, functional integrity, and microbiota composition of female turkeys. *Gut Pathog.* 2022;14(1):33. Published 2022 Aug 3. doi:10.1186/s13099-022-00508-x.
15. Hsu T, Gemmell MR, Franzosa EA, et al. Comparative genomics and genome biology of *Campylobacter showae*. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):827-840. doi:10.1080/22221751.2019.1622455.
16. Zhang L, Lee H, Grimm MC, et al. *Campylobacter concisus* and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1259-1267. doi:10.3748/wjg.v20.i5.1259.
17. Zhang L. Oral *Campylobacter* species: initiators of a subgroup of inflammatory bowel disease? *World journal of gastroenterology: WJG.* 2015;21(31):9239. doi:10.3748/wjg.v21.i31.9239.
18. Heimesaat MM, Backert S, Alter T, et al. Molecular Targets in *Campylobacter* Infections. *Biomolecules.* 2023;13(3):409. doi:10.3390/biom13030409.
19. Qin X, Wang X, Shen Z. The rise of antibiotic resistance in *Campylobacter*. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2023;39(1):9-15. doi:10.1097/MOG.0000000000000901.
20. Hartl K, Sigal M. Microbe-driven genotoxicity in gastrointestinal carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(№20):7439. doi:10.3390/ijms21207439.
21. Liu L, Feng J, Li Y, et al. Identification and evaluation of protection effect of B-cell immunodominant epitopes of *Campylobacter jejuni* PEB1. *Microbial Pathogenesis.* 2021;152:104650. doi:10.1016/j.micpath.2020.104650.
22. Schmidt AM, Escher U, Mousavi S, et al. Immunopathological properties of the *Campylobacter jejuni* flagellins and the adhesin CadF as assessed in a clinical murine infection model. *Gut Pathog.* 2019;11:24. doi:10.1186/s13099-019-0306-9.
23. Meunier M, Guyard-Nicodème M, Hirchaud E, et al. Identification of Novel Vaccine Candidates against *Campylobacter* through Reverse Vaccinology. *J Immunol Res.* 2016;2016:5715790. doi:10.1155/2016/5715790.
24. Peters S, Guyard-Nicodème M, Hirchaud E, et al. *Campylobacter jejuni* genotypes are associated with post-infection irritable bowel syndrome in humans. *Communications Biology.* 2021;4(1):1015. doi:10.1038/s42003-021-02554-8.
25. Taniguchi T, Ohki M, Urata A, et al. Detection and identification of adhesins involved in adhesion of *Campylobacter jejuni* to chicken skin. *International Journal of Food Microbiology.* 2021;337:108929. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108929.
26. Kemper L, Hensel A. *Campylobacter jejuni*: targeting host cells, adhesion, invasion, and survival. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2023;107(9):2725-2754. doi:10.1007/s00253-023-12456-w.
27. Linz B, Sharafutdinov I, Tegtmeyer N, et al. Evolution and Role of Proteases in *Campylobacter jejuni* Lifestyle and Pathogenesis. *Biomolecules.* 2023;13(2):323. doi:10.3390/biom13020323.
28. Kovács JK, Cox A, Schweitzer B, et al. Virulence traits of inpatient *Campylobacter jejuni* isolates, and a transcriptomic approach to identify potential genes maintaining intracellular survival. *Microorganisms.* 2020;8(4):531. doi:10.3390/microorganisms8040531.
29. Elmi A, Nasher F, Dorrell N, et al. Revisiting *Campylobacter jejuni* virulence and fitness factors: role in sensing, adapting, and competing. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2021;10:607704. doi:10.3389/fcimb.2020.607704.
30. Faïs T, Delmas J, Serres A, et al. Impact of CDT toxin on human diseases. *Toxins.* 2016;8(7):220. doi:10.3390/toxins8070220.
31. Kailoo S, Shreya & Kumar Y. Cytotoxic distending toxin: from genotoxin to a potential biomarker and anti-tumor

- target. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2021;37(9):150. doi:10.1007/s11274-021-03117-z.
32. Du L, Song J. Delivery, structure, and function of bacterial genotoxins. Virulence. 2022;13(1):1199-1215. doi:10.1080/21505594.2022.2097417.
33. Puschhof J, Sears CL. Microbial metabolites damage DNA. Science. 2022;378:6618:358-359. doi:10.1126/science.ade6.
34. Püning C, Su Y., Lu X, et al. Molecular mechanisms of *Campylobacter* biofilm formation and quorum sensing. Fighting *Campylobacter* Infections: Towards a One Health Approach. 2021:293-319. doi:10.1007/978-3-030-65481-8\_11.
35. Liaw J, Hong G, Davies C, et al. The *Campylobacter jejuni* Type VI Secretion System Enhances the Oxidative Stress Response and Host Colonization. Front Microbiol. 2019;10:2864. doi:10.3389/fmicb.2019;02864.
36. Lertpiriyapong K, Gamazon ER, Feng Y, et al. *Campylobacter jejuni* type VI secretion system: roles in adaptation to deoxycholic acid, host cell adherence, invasion, and in vivo colonization. PLoS One. 2012;7(8):e42842. doi:10.1371/journal.pone.0042842.
37. Agnetti J, Gamazon ER, Feng Y, et al. Clinical impact of the type VI secretion system on virulence of *Campylobacter* species during infection. BMC infectious diseases. 2019;19:1-8. doi:10.1186/s12879-019-3858-x.
38. Poosari A, Nutravong T, Sa-ngiamwibool P, et al. Association between infection with *Campylobacter* species, poor oral health and environmental risk factors on esophageal cancer: a hospital-based case-control study in Thailand. European Journal of Medical Research. 2021;26:1-10. doi:10.1186/s40001-021-00561-3.
39. He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, et al. *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin. Gut. 2019;68:289-300. doi:10.1136/gutjnl-2018-317200.
40. Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;37(11):1084-1092. doi:10.1111/apt.12317.
41. Li R, Hu Y, Hou S. An Exploration of Oral-Gut Pathogens Mediating Immune Escape of Pancreatic Cancer via miR-21/PTEN Axis. Frontiers in Microbiology. 2022;13:928846. doi:10.3389/fmicb.2022;928846.
42. Su SC, Chang LC, Huang HD, et al. Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer. Carcinogenesis. 2021;42(1):127-135. doi:10.1093/carcin/bgaa062.
43. Dai Z, Zhang J, Wu Q, et al. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. International journal of cancer. 2019;145(8):2032-2041. doi:10.1002/ijc.32017.
44. Herreros-Pomares A, Hervás D, Bagan-Debón L, et al. On the oral microbiome of oral potentially malignant and malignant disorders: dysbiosis, loss of diversity, and pathogens enrichment. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(4):3466. doi:10.3390/ijms24043466.
45. de Savornin Lohman E, Hervás D, Bagan-Debón L, et al. Severe *Salmonella* spp. Or *Campylobacter* spp. infection and the risk of biliary tract cancer: a population-based study. Cancers. 2020;12(11):3348. doi:10.3390/cancers12113348.
46. Bučević Popović V, Šitum M, Chow C-ET, et al. The urinary microbiome associated with bladder cancer. Scientific reports. 2018;8(1):12157. doi:10.1038/s41598-018-29054-w.
47. Kreling V, Falcone FH, Kehrenberg C, et al. *Campylobacter* sp.: Pathogenicity factors and prevention methods new molecular targets for innovative antivirulence drugs? Applied Microbiology and Biotechnology. 2020;104:10409-10436. doi:10.1007/s00253-020-10974-5.
48. Heikema AP, Strepis N, Horst-Kreft D, et al. Biomolecule sulfation and novel methylations related to Guillain-Barre syndrome-associated *Campylobacter jejuni* serotype HS: 19. 2021;7:000660. doi:10.1099/mgen.0.00066.
49. Peter S, Pendergraft A, VanDerPol W, et al. Mucosa-associated microbiota in Barrett's esophagus, dysplasia, and esophageal adenocarcinoma differ similarly compared with healthy controls. Clinical and translational gastroenterology. 2020;11(8):e00199. doi:10.14309/ctg.000000000000199.
50. Wang K, Karin M. The IL-23 to IL-17 cascade inflammation-related cancers. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(4):92:587-90.
51. Herløv C, Sloth S, Andersen LP. Colorectal Cancer and *Campylobacter rectus*, *C. showae* and *C. concisus*. EC Microbiology. 2022;18(7):39-44.
52. Yang Y, Gharaibeh R, Jobin C. Abstract IA07: The plasticity of the intestinal microbiota in colorectal cancer. Cancer Research. 2020;80(8):IA07-IA07. doi:10.1158/1538-7445.MVC2020-IA07.
53. Gervaz PA, De Campos A, Caeiro A. *Campylobacter jejuni* causes colorectal cancer. World Journal of Colorectal Surgery. 2022;11(1):4-7. doi:10.4103/wjcs.wjcs\_19\_22.
54. Lai CK, Su J-C, Lin Y-H, et al. Involvement of cholesterol in *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin-induced pathogenesis. Future Microbiology. 2015;10(4):489-501. doi:10.2217/fmb.14.119.
55. Chang YJ, Bae J, Zhao Y, et al. In vivo multiplex gene targeting with *Streptococcus pyogenes* and *Campylobacter jejuni* Cas9 for pancreatic cancer modeling in wild-type animal. Journal of Veterinary Science. 2020;21(2):e26. doi:10.4142/jvs.2020.21.e26.
56. Namin BM, Dallal MMS. *Campylobacter Concisus* and Its Effect on the Expression of CDX1 and COX2. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2018;19(11):3211. doi:10.31557/APJCP.2018.19.11.3211.
57. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., и др. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типа карцином желудка. Сибирский онкологический журнал. 2010;4:55-66.
58. Namin BM, Dallal MMS, Daryani NE. The effect of *Campylobacter concisus* on expression of IL-18, TNF- $\alpha$  and p53 in Barrett's cell lines. Jundishapur journal of microbiology. 2015;8(12):e59925. doi:10.5812/jjm.26393.
59. Mahendran V, Liu F, Riordan SM, et al. Examination of the effects of *Campylobacter concisus* zonula occludens toxin on intestinal epithelial cells and macrophages. Gut Pathogens. 2016;8:1-10. doi:10.1186/s13099-016-0101-9.
60. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. Gut. 2019;68(9):1624-1632. doi:10.1136/gutjnl-2019-318556.
61. Warren RL, Freeman DJ, Pleasance S, et al. Co-occurrence of anaerobic bacteria in colorectal carcinomas. Microbiome. 2013;1(1):1-12. doi:10.1186/2049-2618-1-16.
62. Leung PHM, Subramanya R, Mou Q, et al. Characterization of mucosa-associated microbiota in matched cancer and non-neoplastic mucosa from patients with colorectal cancer. Frontiers in Microbiology. 2019;10:1317. doi:10.3389/fmicb.2019.01317.
63. Wang Y, Zhang C, Hou S, et al. Analyses of potential driver and passenger bacteria in human colorectal cancer. Cancer Management and Research. 2020;12:11553-11561. doi:10.2147/CMAR.S275316.
64. Gemmell MR, Berry S, Mukhopadhyaya I, et al. Comparative genomics of *Campylobacter concisus*: Analysis of clinical strains reveals genome diversity and pathogenic potential. Emerging microbes & infections. 2018;7(1):1-17. doi:10.1038/s41426-018-0118-x.

### Сведения об авторах

Соболева Ольга Михайловна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. E-mail: meer@yandex.ru.

Кравченко Анастасия Сергеевна – студент Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: ananastya1607@gmail.com.

Захарова Юлия Викторовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: yuz@bk.ru.

Поступила 02.04.2024.