

©Коллектив авторов

## ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

*Е.И. Олехнович, А.И. Манолов\*, А.В. Павленко, Д.Н. Конанов,  
Д.Е. Федоров, П.О. Тихонова, О.Е. Глущенко, Е.Н. Ильина*

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины,  
Москва, 119435, Малая Пироговская, 1а; \*эл. почта: paraslonic@gmail.com

Многочисленные исследования подтверждают высокую степень вовлечённости микробиоты кишечника в большинство процессов, происходящих в организме человека. Есть данные о влиянии микробиоты кишечника на успешность проведения химио- и иммунотерапии при онкозаболеваниях. При этом рассматривается вклад в этот процесс как представителей конкретных таксонов микроорганизмов, так и всей микрофлоры, реализующих совместный метаболический потенциал. Предполагается, что влияние микробиоты кишечника на противоопухолевую терапию может быть опосредованно через такие механизмы, как общая иммуномодуляция, увеличение клеток, специфически реагирующих на антигены как микробного, так и опухолевого происхождения, метаболизм, деградация (утилизация) лекарственных соединений. На сегодняшний день микробиота кишечника рассматривается как дополнительный, но немаловажный целевой объект изучения эффективного применения онкотерапии и снижения её токсичности, а также в качестве предиктора успешности иммунотерапии. В этом обзоре мы анализируем опубликованные на сегодняшний день результаты исследований, подтверждающие связь между микробиомом кишечника и противоопухолевой эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек. Несмотря на многообещающие и теоретически обоснованные выводы, всё ещё остаются некоторые несоответствия среди существующих данных, которые придётся устранить, чтобы способствовать дальнейшему развитию данного направления.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника; анти-PD1 терапия; ингибиторы иммунных контрольных точек

**DOI:** 10.18097/PBMC20206601054

### ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом накапливается всё больше свидетельств участия кишечной микробиоты в метаболизме организма человека. В настоящее время микробы кишечника рассматриваются уже не как отдельное сообщество бактерий, нашедшее свою экологическую нишу, а как важная часть организма, обеспечивающая нормальное протекание ряда физиологических процессов [1]. Микробиота кишечника напрямую участвует в энергетическом обмене организма, расщепляя питательные вещества, обеспечивает организм хозяина специфическими ферментами и метаболическими путями, не характерными для эукариотических клеток [2]; она включена в процессы утилизации ксенобиотиков и биосинтеза витаминов [3]. Также известно, что микробиота кишечника обеспечивает защиту от чужеродных патогенов за счёт конкуренции или синтеза антимикробных веществ [4]. Микробиота кишечника необходима и для нормального развития иммунной системы хозяина. Животные, лишённые микробиоты, имеют значительные отклонения в концентрациях клеток иммунитета разного типа, отклонения в концентрациях цитокинов, а также нарушения в развитии лимфатической системы и некоторых других органов [1].

Микробиота кишечника оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на метаболизм лекарственных средств и ксенобиотиков, что отражается как на эффективности,

так и на токсичности применяемых препаратов. Представители микробного сообщества кишечника способны модифицировать лекарственные препараты путём их ацетилирования, деацетилирования, декарбоксилирования, дегидроксилирования, деметилирования, деалогенирования и др. В дополнение к прямым эффектам, микробиота кишечника может косвенно влиять на метаболизм и токсичность лекарственного средства путём выработки бактериальных метаболитов, конкурирующих с лекарственными препаратами. Кроме того, сами лекарственные средства могут оказывать воздействие на состав кишечной микробиоты [5].

Недавно был открыт и внедрён в практику новый метод лечения онкологических заболеваний так называемыми “ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (immune checkpoint inhibitors – ICIs)”. Он основан на перепрограммировании иммунной системы человеческого организма для воздействия на опухоль [6, 7].

Известно, что раковые клетки экспрессируют на своей поверхности антигены, которые может распознать иммунная система хозяина; это “требует от опухолей” развития специфических механизмов торможения данной иммунологической активности. Важный механизм иммунной резистентности включает в себя ингибиторные пути, называемые “контрольными точками иммунного ответа” (immune checkpoints), которые обычно опосредуют иммунную толерантность и смягчают неспецифическое повреждение тканей. В частности, блокирование

активности Т-лимфоцитов осуществляется через CTLA-4 и PD1 рецепторы (рис. 1). Ингибиторы “контрольных точек иммунного ответа” – это группа современных препаратов, механизм действия которых направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа. В случае Т-лимфоцитов, это ингибиторы CTLA-4 и PD1 рецепторов и связанных с ними ингибиторных сигналов, позволяющих опухолевым клеткам уклоняться от иммунологического надзора. Данные терапевтические агенты дали многообещающие клинические результаты в отношении различных злокачественных новообразований. Однако у некоторых пациентов во время лечения возникает первичная или приобретённая резистентность, что препятствует расширению клинического применения препаратов данной группы [7]. Учитывая это, выбор оптимальных пациентов-кандидатов важен для того, чтобы избежать лекарственной устойчивости, повысить эффективность терапии и оптимизировать затраты на лечение. Более того, исследование механизмов формирования резистентности позволило бы расширить показания к применению такого рода лечения [8]. Недавние исследования показали, что микробиота кишечника

связана с терапевтической эффективностью ICIs против рака [9-12], как предполагается, за счёт её участия в процессе стимуляции иммунной системы. Однако важно знать, какие именно характеристики человеческих микробиомов играют роль в регуляции ответа.

В настоящем обзоре проанализированы сведения о терапевтическом механизме анти-PD1 терапии (терапии, направленной на блокаду PD1 рецептора или его лигандов), возможных механизмах устойчивости/чувствительности злокачественных опухолей к такого рода терапии, а также возможных факторах вовлечённости микробиоты кишечника в данный процесс. В заключение рассмотрены возможные пути коррекции микробиоты кишечника, которые могли бы быть полезны для модуляции ответа пациентов на иммунотерапию рака.

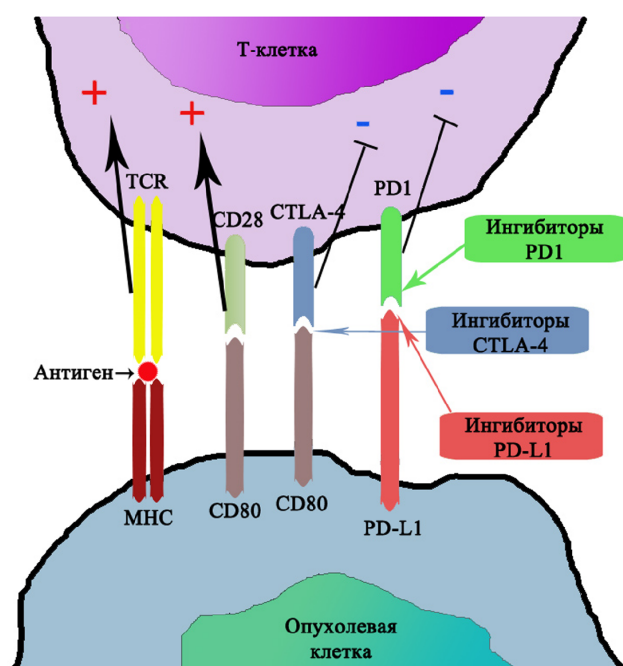
## 1. АНТИ-PD1 ТЕРАПИЯ

### 1.1. PD1 – механизм торможения Т-лимфоцитов

Адаптивная иммунная система требует для своей эффективной работы сложного механизма регулирования, а именно способов активации для направленной атаки на нежелательные агенты и способов торможения для предотвращения срабатывания на элементы собственного организма, а также для снижения повреждений здоровых клеток во время эффекторной фазы иммунного ответа. Для реализации всего потенциала эффекторных функций Т-лимфоцита необходимо, чтобы сила активирующих сигналов была выше порога, создаваемого совокупностью тормозных сигналов (“контрольных точек”) [6]. Индукция белков CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4) и PD1 (белок программируемой клеточной смерти-1) – один из ранних тормозных регуляторных механизмов, запускаемых уже на первых этапах активации Т-клеток. Экспрессируя на своей поверхности лиганды к CTLA-4 и PD1 рецепторам, опухолевые клетки дезактивируют Т-лимфоциты и уклоняются от иммунного надзора (рис. 1).

Рецептор PD1 (CD279) – мембранный белок массой 32 кДа, который принадлежит к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-лимфоцитов. Основная функция данного рецептора – предотвращение активации сигнального пути PI3K, отвечающего за уход от апоптоза и пролиферацию клеток. Рецептор PD1 представлен на поверхности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, активированных моноцитов и дендритных клеток.

Активация PD1 приводит к снижению уровня активирующих сигналов, поступающих от Т-клеточного рецептора (TCR) и рецептора ко-стимулирующего сигнала CD28. Вовлечение ряда фосфатаз и нижележащие каскады взаимодействия приводят к снижению активности транскрипционных факторов AP-1 (активирующий белок-1), NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), NF-κB (ядерный фактор каппа би), которые необходимы для процессов активации, пролиферации, выживания и выполнения эффекторных функций Т-лимфоцитами (рис. 1).



**Рисунок 1.** Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунитета. Главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) представляет антигены Т-клеточному рецептору (TCR) для активации Т-лимфоцитов (Т-клеток). Мембранный белок CD28 принимает участие в ко-стимуляции при взаимодействии TCR с комплексом антиген-MHC. При отсутствии данного взаимодействия, Т-лимфоцит не способен обеспечить нормальный иммунный ответ. Мембранный рецептор CTLA-4 также связывается с CD80 (с большей афинностью, чем CD28) и приводит к деактивации Т-лимфоцита. Связывание PD-L1 с рецептором PD1 на Т-клетках также приводит к их деактивации. Использование ингибиторов позволяет убрать деактивационные сигналы, Т-клетки остаются активными после идентификации опухолевых клеток и могут их уничтожить.

Известны два лиганда рецептора PD1: белки PD-L1 (40 кДа) и PD-L2 (31 кДа). PD-L1 является мажорным вариантом и продуцируется многими типами клеток человеческого организма [13].

В свою очередь PD-L2 преимущественно синтезируется макрофагами и дендритными клетками [14]. Увеличение уровня представленности PD-1 рецептора в Т-клетках характерно для условий длительного воздействия стимулирующих сигналов, таких как хроническая вирусная инфекция, либо наличие опухоли [13]. В опухолевых клетках, как правило, повышается представленность лиганда PD-L1, что является одним из механизмов ухода от иммунного ответа [6].

## 1.2. Блокада PD-1 и PD-L1 как способ активации иммунного ответа на злокачественные новообразования

Подходы к лечению опухолей, основанные на модуляции работы иммунной системы, имеют давнюю историю, которая, как считается, начинается во второй половине XIX века [15]. Наибольшую известность получили эксперименты William Coley, которые он провел, основываясь на найденных свидетельствах об излечении пациентов от опухолей при одновременном развитии инфекционных заболеваний. В начале 1890-х годов он экспериментально подобрал смесь, состоящую из убитых *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens*, которая оказывала противоопухолевый эффект и была безопасна для жизни пациента [16]. На данный момент заражение ослабленными микобактериями (прививка БЦЖ) применяется для лечения рака мочевого пузыря [17]. Основываясь на роли, которую механизмы торможения активности Т-лимфоцитов играют в развитии толерантности иммунной системы к опухоли, в 1990-х годах был предложен новый подход к онкотерапии – блокада “контрольных точек иммунного ответа” Т-лимфоцитов для увеличения противоопухолевой активности последних. В 2018 году James P. Allison и Tasuku Honjo получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за разработку онкотерапии, основанной на блокаде CTLA-4 и PD-1 рецепторов Т-лимфоцитов. В настоящее время моноклональные антитела, направленные на блокаду CTLA-4, PD1 или PD-L1 рецепторов, применяют для лечения широкого спектра злокачественных новообразований, включая метастатическую меланому, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, почечно-клеточный рак, уротелиальную карциному, клеточную карциному Меркеля, карциному желудка и гепатоцеллюлярную карциному [18].

## 1.3. Механизмы устойчивости опухоли к анти-PD1 терапии

Несмотря на значительные успехи иммунотерапии, открытыми остаются многие вопросы, связанные с предсказанием её успешности. Ряд пациентов не показывает положительной динамики в ответ на моно- либо комбинированную терапию ICIs [19].

Доля ответивших на терапию пациентов находится в пределах 20-40% [20, 21]. Таких пациентов, не ответивших на иммунотерапию, называют исходно устойчивыми. В случае, если эффект наблюдался в начале курса терапии, но затем заболевание начало прогрессировать, говорят о приобретённой устойчивости [8].

Фактически, устойчивость к иммунотерапии связана с неэффективностью Т-клеточного иммунитета. Сегодня понятны многие молекулярные механизмы, определяющие устойчивость к иммунотерапии, однако надёжные пути преодоления этих эффектов пока не найдены.

Очевидно, что низкая мутационная нагрузка в опухолевых клетках и, соответственно, малое количество презентируемых неоантигенов приводит к слабой иммуногенности и слабому Т-клеточному ответу [22]. Показана также корреляция вероятности ответа на анти-PD-1 терапию с количеством CD8+ Т-лимфоцитов в опухоли и её окружении [23]. Это одна из причин, по которой данный вид терапии применим лишь к опухолям с высокой мутационной нагрузкой (меланома, немелкоклеточный рак лёгкого и некоторые другие). Исключением является почечно-клеточная карцинома, которая, несмотря на низкое количество неоантигенов, поддаётся лечению иммунотерапевтическими методами [24].

Ещё одним способом избегания Т-клеточного ответа опухолевыми клетками является нарушение механизмов процессинга либо презентирования антигенов главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС). Для меланомы были описаны мутации, нарушающие функционирование бета-2-микроглобулина, вследствие которых МНС теряет способность транспортироваться и экспонироваться на поверхности клеток, что и способствовало отсутствию Т-клеточного ответа на опухоль [25]. Процессирование антигенов и их презентация может нарушаться за счёт эпигенетических изменений (гиперметилирование, ацетилирование гистонов) опухолевых клеток, что делает их “невидимыми” для Т-лимфоцитов [26].

Описан эффект исключения Т-клеток (T-cell exclusion), состоящий в снижении уровня инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов, причём механизмы снижения антигенной стимуляции при этом не задействуются. К данному явлению могут приводить мутации в генах *KRAS*, *BRAF*, *RAF1*, продукты которых являются компонентами многих сигнальных путей в опухолевых клетках [27] и воздействие на эти пути в подобных случаях может увеличить долю ответивших при комбинации с иммунотерапией [28].

Существуют также механизмы устойчивости опухоли, основанные на её нечувствительности к воздействию интерферонов. Гамма-интерферон производится CD8+ Т-клетками при распознавании опухолевых антигенов. Это приводит к тому, что на опухолевых клетках увеличивается экспрессия МНС и количество экспонированных антигенов, что в свою очередь ведёт к вовлечению всё большего числа Т-лимфоцитов. С другой стороны,

гамма-интерферон вызывает антипролиферативный и апоптотический эффект в опухолевых клетках. Мутации, нарушающие передачу сигналов от рецептора интерферона к нижележащим каскадам, приводят к исчезновению данных противоопухолевых эффектов гамма-интерферона и делают неэффективным применение иммунотерапии [29].

Защита от воздействия Т-лимфоцитов также может достигаться при помощи привлечения в опухолевое окружение специальных клеток, в частности – миелоидных клеток-супрессоров. Данный тип клеток истощает питательные вещества, нитрозилирует хемокины и производит активные формы кислорода, что приводит к ослаблению антиопухолевого воздействия Т-лимфоцитов [30].

Защищать опухоль от цитотоксических Т-лимфоцитов может субпопуляция регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Истощение Treg в таких случаях делает опухоль чувствительной к иммунотерапии [31].

Стоит отметить, что развитию онкологического заболевания часто способствует некомпетентия Т-клеточного звена иммунитета. В то же время устойчивость к иммунотерапии также определяется неспособностью Т-лимфоцитов к активации. С другой стороны, известно, что для развития, индукции и функционирования Т-клеток необходима комменсальная микробиота, основным резервуаром которой является кишечник человека как поставщик многообразия антигенов для “обучения” клеток иммунной системы [32].

Это говорит о том, что микробиота может играть определённую роль как в онкогенезе, так и в ответе на противоопухолевую иммунотерапию.

## 2. АССОЦИИИ МЕЖДУ СОСТАВОМ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ОТВЕТОМ НА АНТИ-PD1 ТЕРАПИЮ

Как было сказано выше, микробиота кишечника выступает стимулятором иммунной системы в норме. Это привело ряд исследовательских групп к гипотезе, что индивидуальные различия в эффективности противоопухолевой иммунотерапии могут быть частично связаны с составом микробиоты кишечника, что подтвердили ассоциативные исследования и эксперименты на мышинных моделях [33]. В работе [9] авторы исследовали влияние микробиоты на эффективность применения различных ингибиторов контрольных точек у 39 больных с метастатической меланомой. Для всех применяемых препаратов обнаружена корреляция ответа на иммунотерапию с представленностью бактерий вида *Bacteroides caccae*, тогда как ответ на анти-PD1 терапию ассоциирован ещё и с относительной представленностью *Dorea formicogenerans*.

В исследовании [11] авторы изучили микробиоту кишечника и ротовой полости пациентов с метастатической меланомой, среди которых были как ответившие, так и не ответившие на анти-PD1 терапию. Группы не различались по полу, возрасту пациентов, типу опухоли и предыдущей

терапии. Мутационная нагрузка опухолей, измеренная для ограниченной группы пациентов (n=10; 7 ответивших, 3 не ответивших на терапию), также значительно не различалась между группами. По результатам метагеномного секвенирования генов 16S РНК микробиоты кишечника и ротовой полости 43 пациентов (30 ответивших, 13 не ответивших на терапию) групповые различия были обнаружены только в микробиоте кишечника. В целом, микробиота кишечника ответивших на анти-PD1 терапию пациентов была более разнообразна. С успешностью иммунотерапии оказались ассоциированы порядок *Clostridiales*, семейство *Ruminococcaceae*, род *Faecalibacterium*. У не ответивших на терапию пациентов отмечали повышение относительной представленности порядка *Bacteroidales*. Проведённое для ограниченной выборки пациентов (n=25; 14 ответивших, 11 не ответивших на терапию) полногеномное метагеномное секвенирование (whole genome sequencing, WGS) образцов фекалий подтвердило повышенную относительную представленность различных видов рода *Faecalibacterium* среди ответивших на анти-PD1 терапию пациентов, в то время как у не ответивших наблюдалось повышение относительной представленности видов *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Escherichia coli* и *Anaerotruncus colihominis*. Относительная представленность рода *Faecalibacterium*, семейства *Ruminococcaceae* и порядка *Clostridiales* оказалась связана с количеством инфильтрирующих опухоль CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, количеством CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови. Авторами были проведены эксперименты по пересадке микробиоты кишечника от ответивших и не ответивших пациентов в лишённых микробиоты мышей, которым затем проводили инъекцию опухолевыми клетками линии ВР с последующим проведением анти-PD-1 терапии [11]. Оказалось, что в случае использования в качестве доноров фекалий пациентов, ответивших на анти-PD1 терапию, опухоль вырастала меньше и была более восприимчива к терапии. У таких мышей был выше уровень инфильтрирующих опухоль CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, меньше количество супрессивных миелоидных клеток и Treg, по сравнению с мышами, которым пересадили микробиоту от не ответивших на анти-PD1 терапию пациентов [11].

В работе [10] авторы исследовали 42 пациента с метастатической меланомой, получавших анти-PD-1 терапию (38 пациентов), либо анти-CTLA-4 терапию (4 пациента). Доля ответивших составила 38% (16 пациентов). На основе 16S секвенирования и WGS авторы установили 62 дифференциально представленных вида. Среди дифференциально представленных таксонов были следующие виды, повышенные у пациентов, ответивших на иммунотерапию: *Enterococcus faecium*, *Collinsella aerofaciens*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Veillonella parvula*, *Parabacteroides merdae*, *Lactobacillus* sp. и *Bifidobacterium longum*. Среди пациентов, не ответивших на иммунотерапию, были повышены *Ruminococcus obeum*, *Roseburia intestinalis* и, так же как и в работе [11], отмечено

повышенное содержание трёх видов из семейства *Bacteroidaceae*. Однако два других вида из этого же семейства были повышены у ответивших пациентов. Авторы отмечают, что список значимо различающихся видов, скорее всего, шире, но их нахождение требует большего количества испытуемых или увеличения глубины секвенирования. Так, вид *Akkermansia muciniphila* был исключен из анализа, поскольку присутствовал лишь у 4 пациентов, при этом все эти пациенты были ответившими на терапию. От 15 пациентов (5 ответивших, 10 не ответивших) авторами были получены образцы опухоли до начала терапии. Экзомное секвенирование выявило повышенное количество несинонимичных соматических мутаций и более высокий уровень экспрессии PD-L1 и PD-1 в образцах ответивших, что согласуется с современными представлениями о принципах анти-PD-1 терапии. В работе [9] авторы также произвели трансплантацию образцов кала от трёх ответивших и трёх не ответивших пациентов когортам безмикробных мышей, которым через две недели прививалась меланомная клеточная линия (B16.SIY). Мыши затем были разделены на две группы: с быстрорастущими и медленно растущими опухолями. В двух из трёх когорт мышей, которых заселяли донорским материалом от ответивших на иммунотерапию пациентов, скорость роста опухоли была низкой; две из трёх когорт заселённых образцами не ответивших пациентов характеризовались повышенной скоростью роста опухоли. Как и в предыдущей работе [11], мыши, которым пересаживалась микробиота кишечника от ответивших на терапию пациентов, показали значимое улучшение в ответ на анти-PD1 иммунотерапию.

В работе [12] авторы исследовали зависимость успешности анти-PD1 иммунотерапии от состава микробиоты у 60 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и 40 пациентов с раком почки. Проводилось полногеномное метагеномное

секвенирование образцов кала, полученных перед и после начала иммунотерапии.

Авторы наблюдали повышенное альфа-разнообразие (то есть разнообразие микроорганизмов внутри сообщества) в группе ответивших на анти-PD1 терапию, в отличие от не ответивших, а также увеличение альфа-разнообразия на протяжении терапии. Сравнение состава микробиоты выявило, что в микробиоте кишечника ответивших на терапию пациентов было повышено содержание бактерий вида *Akkermansia muciniphila* рода *Alistipes* и неклассифицированных фирмикут. Дополнительная серия экспериментов показала, что положительный исход терапии коррелирует с уровнем секреции гамма-интерферона Т-клетками периферической крови при сокультивации с моноцитами, преинкубированными с бактериями *A. muciniphila* и *Enterococcus hirae*. В данной работе также была проведена колонизация безмикробных мышей бактериями *A. muciniphila*, *E. hirae*, *Alistipes indistinctus* и показано, что это приводит к увеличению эффективности анти-PD1 терапии. Колонизация другими комменсальными микроорганизмами к подобному эффекту не приводила.

Приведённые выше результаты различных исследовательских групп свидетельствуют о разнородности выявленных ассоциаций успешности иммунотерапии с микробным составом (таблица). Хотя во всех работах подобные ассоциации были обнаружены, в каждой работе они были свои и слабо пересекались с результатами других исследований. Среди множества возможных причин лишь одну легко проверить – разницу в методах обработки данных и подходу к статистическому анализу. В работе [12] был проведён метаанализ результатов трёх исследований с использованием единого подхода к обработке данных. Авторы использовали QIIME для анализа данных 16S метагеномного секвенирования и MetaPhlAn2 для анализа данных полногеномного секвенирования.

Таблица. Суммарный анализ доступной информации по участию микробиоты кишечника в модулировании реакции на противоопухолевую иммунотерапию

Тип рака	Тип иммунотерапии	Микробиота ответчиков	Микробиота неответчиков	Экспериментальное подтверждение находок на мышах	Ссылка
Меланома	Анти PD-1	<i>Bacteroides caccae</i> , <i>Dorea formicogenerans</i>		Нет	[8]
Меланома	Анти PD-1	порядок <i>Clostridiales</i> , семейство <i>Ruminococcaceae</i> , род <i>Faecalibacterium</i>	порядок <i>Bacteroidales</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Escherichia coli</i> и <i>Anaerotruncus colihominis</i>	Да	[10]
Меланома	Анти PD-1 Анти-CTLA-4	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Parabacteroides merdae</i> , <i>Lactobacillus</i> sp., и <i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Ruminococcus obeum</i> и <i>Roseburia intestinalis</i>	Нет	[9]
Рак лёгкого, рак почки	Анти PD-1	<i>Akkermansia muciniphila</i> , род <i>Alistipes</i> и неклассифицируемые фирмикуты		Да	[11]



Однако унификация методов анализа не сняла разнородности эффектов. Так, связь альфа-разнообразия с успешностью терапии была обнаружена лишь в одном из трёх наборов данных; она исчезала при объединенной обработке всех данных. Анализ данных WGS не выявил никаких ассоциаций между успехом терапии и составом микробиоты ни при отдельном, ни при совместном анализе данных. Анализ данных 16S секвенирования, в основном, воспроизвёл эффекты, описанные в [8-10], и подтвердил разнородность описанных ассоциаций. Так, для трёх разных единообразно обработанных когорт наибольшие ассоциации с успешностью терапии показали бактерии: *A. muciniphila*, *B. longum* и *F. prausnitzii*. Различными и практически непересекающимися оказались и ассоциации при функциональном анализе (анализ функций через приписанные группы ортологи KEGG) данных WGS.

Проведённый нами композиционный анализ открытых данных показал, что композиция микробиоты кишечника пациентов со стабильным размером опухоли после иммунотерапии меланомы занимает промежуточную позицию между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию (рис. 2).

### 3. ВЛИЯНИЕ АНТИ-PD1 ТЕРАПИИ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

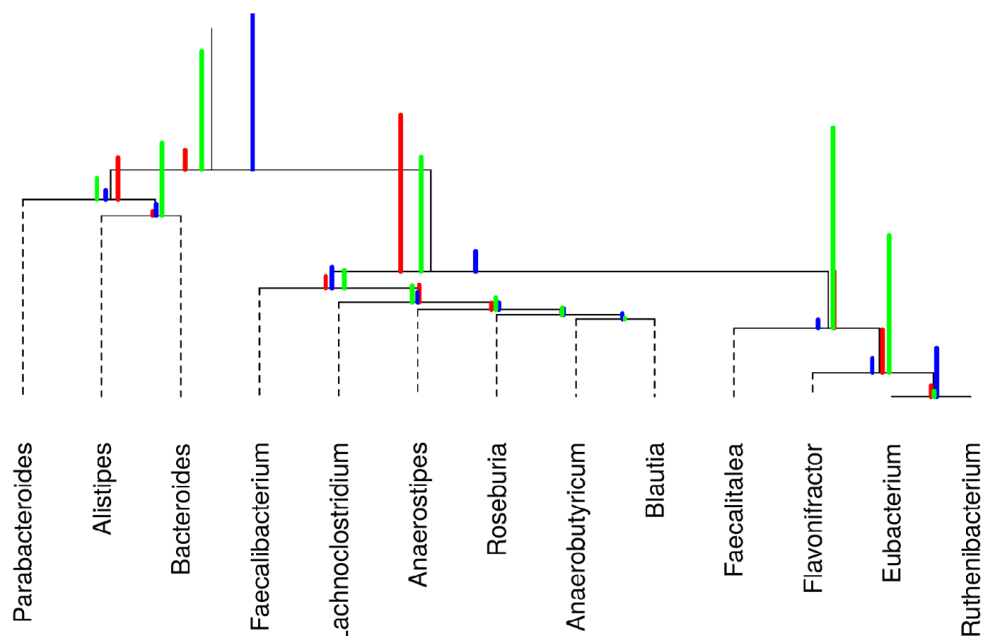
Системное воздействие блокаторами “контрольных точек иммунного ответа” снимает тормозящие сигналы с Т-лимфоцитов, приводя к их активации, в том числе, к активации пула Т-лимфоцитов, относящихся к части иммунной системы, связанной с ЖКТ. Это, в свою очередь, приводит к изменению воздействия, оказываемого со стороны

организма хозяина на микробиоту кишечника, и изменению её состава. Посредником выступают секретируемые иммуноглобулины А (sIgA). Известно, что воздействие CD4+ Т-лимфоцитов (Т-хелперов, Th) на В-лимфоциты, происходящее в зародышевых центрах вторичных лимфатических органов, приводит к запуску процесса гипермутации у В-лимфоцитов, что необходимо для появления высокоспецифичных вариантов IgA.

Мыши, лишённые кодирующего PD1 рецептор гена, обладали значительно измененной микробиотой по сравнению с диким типом [34]. Так, в микробиоте кишечника этих мышей практически отсутствовали бифидобактерии, бактероиды и наблюдалось значительное повышение содержания протеобактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Наблюдалось также значительное снижение опсонизации микробов иммуноглобулином IgA, изменение репертуара и снижение аффинности данных молекул.

В исследовании [35] на пациентах с гепатоцеллюлярной карциномой (n=8) были проанализированы образцы микробиоты кишечника до и после проведения анти-PD1 иммунотерапии. Было обнаружено значительное повышение протеобактерий в группе пациентов, не ответивших на терапию (n=5), но не в группе ответивших (n=3).

Таким образом, не только состав микробиоты кишечника влияет на эффективность иммунотерапии, но и терапия влияет на состав микробиоты кишечника, что может приводить к возникновению вторичной устойчивости к противоопухолевой терапии, либо наоборот – усилению противоопухолевого эффекта. Данный процесс требует дальнейшего исследования в лонгитюдных экспериментах.



**Рисунок 2.** Композиционная дендрограмма, характеризующая ассоциацию бактериальных семейств. Балансы представлены в виде рёбер. Разложение общей дисперсии по балансам между группами семей показано вертикальными чертами. Средние значения весов показаны точками привязки вертикальных полос. Цвет вертикальных полос соответствует клиническим группам (красным цветом показана группа пациентов, ответивших на иммунотерапию, зеленым – группа стабильных пациентов, синим – группа не ответивших на терапию пациентов). В построении дендрограммы использованы данные [8].

#### 4. МОДУЛЯЦИЯ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ИММУНОТЕРАПИЮ РАКА

##### 4.1. Антибиотики

Большинство исследователей отмечают, что лечение антибиотиками пациентов до и во время ICIs терапии снижает её эффективность [12, 36-38]. Антибиотики применяют во многих схемах химиотерапии, также их назначают при фебрильной нейтропении, которая часто сопровождается бактериемией [39, 40]. Большая часть литературы по применению антибиотиков в контексте иммунотерапии рака является бинарной, то есть она указывает только на наличие лечения или его отсутствие. При учёте спектра действия антибиотиков, только антибиотики широкого спектра были связаны с наибольшим относительным риском невосприимчивости к ICIs терапии [36]. Таким образом, назначение антибиотиков до или во время иммунотерапии остаётся на усмотрение врача [37, 41, 42]. Следует отметить, что резистентные к антибиотикам возбудители инфекции достаточно часто встречаются у раковых больных [43]. Поэтому крайне важно предусмотреть рациональное использование противомикробных препаратов для получения максимального терапевтического ответа от ICIs при сохранении низкой заболеваемости устойчивыми к антибиотикам инфекциями, которые осложняют лечение пациента [44].

##### 4.2. Пробиотики

Пробиотики представляют собой пищевые волокна, которые используются комменсальными бактериями в процессе метаболизма и производства вторичных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). Использование пробиотиков для изменения микробиоты в целях подавления онкогенеза показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях. Например, у крыс, получавших корм с добавкой устойчивого крахмала, была повышена относительная представленность *Ruminococcus* spp. и *Bifidobacterium* spp., которая коррелировала со значительным снижением риска развития колоректального рака, повышением содержания КЖК в кале и снижением экспрессии маркеров воспаления [45]. Хотя многочисленные исследования связывают диету, богатую клетчаткой, со снижением заболеваемости колоректальным раком у человека [46-48], в большинстве из них не получилось связать композицию микробиоты кишечника с этим явлением или установить основной молекулярный механизм. Очевидно, что для выяснения отношений между диетой, микробиотой и раком необходимы широкомасштабные ассоциативные исследования. Возможно, некоторые таксоны микробиоты кишечника, ассоциированные с диетой и образом жизни, вовлечены также в процесс модуляции ответа на иммунотерапию. При обнаружении таких биомаркеров рацион пациента можно направленно скорректировать, тем самым повысить вероятность ответа на иммунотерапию рака, что может существенно улучшить долгосрочную выживаемость и качество жизни онкологических больных.

##### 4.3. Пробиотики

Пробиотики являются общепризнанным инструментом для манипулирования микробиотой кишечника в борьбе с различными болезнями. Пробиотические штаммы бактерий способны скорректировать разнообразие микробиоты кишечника, конкурировать с патогенными бактериями и модулировать иммунный статус хозяина [49]. Показано, что пробиотические штаммы микроорганизмов могут оказывать иммуностимулирующее действие. Например, был продемонстрирован иммуностимулирующий эффект *Bifidobacterium longum*. Данная бактерия увеличивает количество Th1 и Th2 субпопуляций Т-лимфоцитов [50, 51]. Возможно, что различные штаммы *B. longum* оказывают разнонаправленное действие на иммунную систему человека, что подчёркивает важность учёта внутривидовых различий, которые могут быть основным фактором для объяснения данных противоречивых результатов [52]. Исследование эффективности применения пробиотиков для улучшения исходов и снижения токсичности ICIs терапии всё ещё находится на экспериментальной стадии и в настоящее время оценивается в ходе продолжающихся клинических испытаний. В дополнение к модуляции кишечной микробиоты для повышения чувствительности к иммунотерапии, исследователи испытали прямое введение бактерий с целью уничтожения опухоли. Уропатогенный штамм *Escherichia coli* CP1 вводили в уретру мышей с раком предстательной железы. Мыши, одновременно получавшие анти-PD-1 терапию и инфицированные *E. coli* CP1, демонстрировали повышенную выживаемость в сравнении с контролем. Предполагается, что иммуномодулирующее действие штамма *E. coli* CP1 связано с локальным увеличением цитотоксических Т-клеток и уменьшением Treg [53]. Учитывая тесную взаимосвязь микробиоты кишечника и мочевого тракта, в будущих экспериментах было бы логично рассмотреть потенциальное изменение микробиоты кишечника и системного иммунного ответа как результат введения бактерий в мочевые пути. Однако долгосрочные эффекты и безопасность этих методов лечения должны быть оценены перед их широким использованием с учётом возможных побочных эффектов локальной или системной инфекции или другого рода осложнений [54-56].

##### 4.4. Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) представляет собой процесс, при котором предобработанный кал от другого человека (алло) или того же самого человека (авто) инструментально или с помощью кишечнорастворимых капсул доставляется в желудочно-кишечный тракт для коррекции различных патологических состояний. Наибольшее распространение метод ТФМ получил в лечении колита, вызванного *Clostridium difficile*, и недавно был применён для людей с ослабленным иммунитетом, в том числе у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для купирования реакции трансплантата против хозяина (РТПХ) [57-59].

Как правило, коррекция РТПХ-состояния сопровождается применением антибиотиков широкого спектра действия. Было замечено, что смертность после ТГСК увеличивается в группе пациентов со сниженным микробным разнообразием кишечника по сравнению с пациентами с более разнообразной микробиотой [59]. Группа пациентов с меньшим микробным разнообразием получала значительно больше курсов ванкомицина, метронидазола и бета-лактамов антибиотиков и имела в 10 раз более высокую частоту развития инфекции *C. difficile*. Следовательно, отрицательная корреляция между кишечным микробным разнообразием в данной ситуации может быть результатом потери колонизационной устойчивости к патогенным микроорганизмам [59, 60]. Разумно предположить, что коррекция микробного сообщества кишечника после ТГСК или на фоне вызванного иммунотерапией дисбиоза с помощью ТФМ могла бы защитить реципиентов от побочных осложнений. Несмотря на предварительные данные, эти успехи являются многообещающими и должны быть подтверждены более многочисленными когортами, избивающими частым отбором проб и анализом микробиома для определения видов и функциональных путей, указывающих на терапевтический ответ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование составов микробиома, последствий терапевтических и профилактических манипуляций и вмешательств в настоящее время жизненно важно для понимания закономерностей прогрессирования рака и основанного на иммунотерапии лечения. Детали, лежащие в основе сложных взаимоотношений между иммунной системой хозяина, прогрессированием рака, комменсальной и опухолевой микробиотой и терапевтическими вмешательствами, продолжают появляться. Кроме того, инструменты и методы, используемые для характеристики микробиома, постоянно развиваются, чтобы предоставлять больше данных при меньших затратах. Новые подходы в иммунотерапии рака обозначили наличие связи между микробиомом кишечника и успешностью терапевтических манипуляций. Чтобы выйти за рамки простой ассоциации для выяснения причинно-следственной связи, нам необходимо охарактеризовать точные молекулярные механизмы, с помощью которых микробиота опосредует реакцию пациента на иммуно- и химиотерапию рака. Только после того, как эти молекулярные механизмы будут раскрыты, могут быть широко использованы средства модуляции микробиома с целью повышения терапевтического эффекта и снижения токсичности противоопухолевых препаратов. Постоянные партнёрские отношения между клиническими исследователями, врачами лабораторной службы, научными сотрудниками, работающими на стыке областей знаний, помогут вступить в эру персонализированной медицины с улучшенными исходами многих заболеваний при ограничении часто невыносимых побочных эффектов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность партнёру проекта ЗАО “БИОКАД” (г. Санкт-Петербург) за помощь в проведении исследования и участие в подготовке публикации.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования (соглашение RFMEFI60419X0215).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. O'Hara A.M., Shanahan F. (2006) EMBO Rep., **7**, 688-693.
2. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. (2006) Science, **312**, 1355-1359.
3. Roberfroid M.B., Bornet F., Bouley C., Cummings J.H. (2009) Nutrition Revs., **53**, 127-130.
4. Cash H.L. (2006) Science, **313**, 1126-1130.
5. Wilson I.D., Nicholson J.K. (2017) Translational Res., **179**, 204-222.
6. Pardoll D.M. (2012) Nature Revs. Cancer, **12**, 252-264.
7. O'Donnell J.S., Long G.V., Scolyer R.A., Teng M.W.L., Smyth M.J. (2017) Cancer Treatm. Revs., **52**, 71-81.
8. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. (2017) Cell, **168**, 707-723.
9. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froehlich T.W., Xie Y., Frenkel E.P., Koh A.Y. (2017) Neoplasia, **19**, 848-855.
10. Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwan T., Zha Y., Alegre M.-L., Luke J.J., Gajewski T.F. (2018) Science, **359**, 104-108.
11. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C. et al. (2017) Science, **359**, 97-103.
12. Routy B., le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillere R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P. et al. (2017) Science, **359**, 91-97.
13. Sharpe A.H., Pauken K.E. (2017) Nature Revs. Immunol., **18**, 153-167.
14. de Sousa Linares A., Battin C., Jutz S., Leitner J., Hafner C., Tobias J., Wiedermann U., Kundi M., Zlabinger G.J., Grabmeier-Pfistershammer K., Steinberger P. (2019) Sci. Reps., **9**, DOI: 10.1038/s41598-019-47910-1
15. Oelschlaeger T.A. (2010) Bioengineered Bugs, **1**, 146-147.
16. Coley W.B. (1891) Ann. Surgery, **14**, 199-220.
17. Green J., Fuge O., Allchorne P., Vasdev N. (2015) Research Reports Urology, **65**, DOI:10.2147/rru.s63447
18. Nowicki T.S., Hu-Lieskovan S., Ribas A. (2018) Cancer J., **24**, 47-53.



19. Wang X., Bao Z., Zhang X., Li F., Lai T., Cao C., Chen Z., Li W., Shen H., Ying S. (2017) *Oncotarget*, **8**, DOI: 10.18632/oncotarget.18316
20. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.-J., Kefford R., Wolchok J.D., Hersey P., Joseph R.W., Weber J.S., Dronca R., Gangadhar T.C., Patnaik A., Zarour H., Joshua A.M., Gergich K., Ellassaiss-Schaap J., Algazi A., Mateus C., Boasberg P., Tumei P.C., Chmielowski B., Ebbinghaus S.W., Li X.N., Kang S.P., Ribas A. (2013) *N.Engl. J. Med.*, **369**, 134-144.
21. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B. et al. (2012) *N.Engl. J. Med.*, **366**, 2443-2454.
22. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguchi T., Ivanova Y., Hundal J., Arthur C.D., Krebber W.-J., Mulder G.E. et al. (2014) *Nature*, **515**, 577-581.
23. Tumei P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J.M., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V. et al. (2014) *Nature*, **515**, 568-571.
24. de Velasco G., Miao D., Voss M.H., Hakimi A.A., Hsieh J.J., Tannir N.M., Tamboli P., Appleman L.J., Rathmell W.K., van Allen E.M., Choueiri T.K. (2016) *Cancer Immunol. Res.*, **4**, 820-822.
25. Restifo N.P., Marincola F.M., Kawakami Y., Taubenberg J., Yannelli J.R., Rosenberg S.A. (1996) *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**, 100-108.
26. Heninger E., Krueger T.E.G., Lang J.M. (2015) *Front. Immunol.*, **6**, DOI: 10.3389/fimmu.2015.00029
27. Spranger S., Bao R., Gajewski T.F. (2015) *Nature*, **523**, 231-235.
28. Hu-Lieskovan S., Mok S., Moreno B.H., Tsoi J., Robert L., Goedert L., Pinheiro E.M., Koya R.C., Graeber T.G., Comin-Anduix B., Ribas A. (2015) *Sci. Translat. Med.*, **7**, 279ra41-279ra41. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa4691
29. Platanius L.C. (2005) *Nature Revs. Immunol.*, **5**, 375-386.
30. Ostrand-Rosenberg S. (2010) *Cancer Immunol. Immunother.*, **59**, 1593-1600.
31. Taylor N.A., Vick S.C., Iglesia M.D., Brickey W.J., Midkiff B.R., McKinnon K.P., Reisdorf S., Anders C.K., Carey L.A., Parker J.S., Perou C.M., Vincent B.G., Serody J.S. (2017) *J. Clin. Inv.*, **127**, 3472-3483.
32. Lee N., Kim W.-U. (2017) *Exp. Mol. Med.*, **49**, e340. DOI: 10.1038/emmm.2017.36
33. Gong J., Chehrizi-Raffle A., Placencio-Hickok V., Guan M., Hendifar A., Salgia R. (2019) *Clin. Translat. Med.*, **8**, DOI: 10.1186/s40169-019-0225-x
34. Kawamoto S., Tran T.H., Maruya M., Suzuki K., Doi Y., Tsutsui Y., Kato L.M., Fagarasan S. (2012) *Science*, **336**, 485-489.
35. Zheng Y., Wang T., Tu X., Huang Y., Zhang H., Tan D., Jiang W., Cai S., Zhao P., Song R., Li P., Qin N., Fang W. (2019) *J. Immunother. Cancer*, **7**, DOI: 10.1186/s40425-019-0650-9
36. Ahmed J., Kumar A., Parikh K., Anwar A., Knoll B.M., Puccio C., Chun H., Fanucchi M., Lim S.H. (2018) *OncolImmunology*, **7**, e1507670.
37. Elkrif A., El Raichani L., Richard C., Messaoudene M., Belkaid W., Malo J., Belanger K., Miller W., Jamal R., Letarte N., Wong P., Routy B. (2019) *OncolImmunology*, **8**, e1568812.
38. Derosa L., Hellmann M.D., Spaziano M., Halpenny D., Fidelle M., Rizvi H., Long N., Plodkowski A.J., Arbour K.C., Chaff J.E., Rouche J.A., Zitvogel L., Zalcman G., Albige L., Escudier B., Routy B. (2018) *Ann. Oncology*, **29**, 1437-1444.
39. Bow E.J. (2013) *J. Antimicrob. Chemother.*, **68**, 492-495.
40. Teillant A., Gandra S., Barter D., Morgan D.J., Laxminarayan R. (2015) *Lancet Infect. Dis.*, **15**, 1429-1437.
41. Trifilio S., Mehta J. (2014) *Transpl. Infect. Dis.*, **16**, 548-555.
42. Fisher B.T., Gerber J.S., Leckerman K.H., Seif A.E., Huang Y.-S.V., Li Y., Harris T., Torp K., Douglas R., Shah A., Walker D., Aplenc R. (2012) *Leukemia Lymphoma*, **54**, 1633-1639.
43. Papanicolas L.E., Gordon D.L., Wesselingh S.L., Rogers G.B. (2018) *Trends Microbiol.*, **26**, 393-400.
44. Robiloti E., Holubar M., Seo S.K., Deresinski S. (2017) *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **30**, 346-353.
45. Hu Y., le Leu R.K., Christophersen C.T., Somashekar R., Conlon M.A., Meng X.Q., Winter J.M., Woodman R.J., McKinnon R., Young G.P. (2016) *Carcinogenesis*, **37**, 366-375.
46. de Filippo C., Cavalieri D., di Paola M., Ramazzotti M., Pouillet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 14691-14696.
47. Mehta R.S., Nishihara R., Cao Y., Song M., Mima K., Qian Z.R., Nowak J.A., Kosumi K., Hamada T., Masugi Y. et al. (2017) *JAMA Oncology*, **3**, 921.
48. Wei W., Sun W., Yu S., Yang Y., Ai L. (2016) *Leukemia Lymphoma*, **57**, 2401-2408.
49. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. (2014) *Nature Revs. Gastroenterol. Hepatol.*, **11**, 506-514.
50. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U., Wei D., Goldfarb K.C., Santee C.A., Lynch S.V., Tanoue T., Imaoka A., Itoh K., Takeda K., Umesaki Y., Honda K., Littman D.R. (2009) *Cell*, **139**, 485-498.
51. Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e24776. DOI: 10.1371/journal.pone.0024776
52. Ruiz L., Delgado S., Ruas-Madiedo P., Sanchez B., Margolles A. (2017) *Front. Microbiol.*, **8**, DOI: 10.3389/fmicb.2017.02345
53. Anker J.F., Naseem A.F., Mok H., Schaeffer A.J., Abdulkadir S.A., Thumbikat P. (2018) *Nature Commun.*, **9**, DOI: 10.1038/s41467-018-03900-x
54. Spaulding C.N., Klein R.D., Ruer S., Kau A.L., Schreiber H.L., Cusumano Z.T., Dodson K.W., Pinkner J.S., Fremont D.H., Janetka J.W., Remaut H., Gordon J.I., Hultgren S.J. (2017) *Nature*, **546**, 528-532.
55. Schwartz D.J., Conover M.S., Hannan T.J., Hultgren S.J. (2015) *PLoS Pathogens*, **11**, e1004599. DOI: 10.1038/nature22972
56. Larsen E.S., Nordholm A.C., Lillebaek T., Holden I.K., Johansen I.S. (2019) *BJU International*, **124**, 910-916.
57. Battipaglia G., Malard F., Rubio M.T., Ruggeri A., Mamez A.C., Brissot E., Giannotti F., Dulery R., Joly A.C., Baylatry M.T., Kossmann M.J., Tankovic J., Beaugier L., Sokol H., Mohty M. (2019) *Haematologica*, **104**, 1682-1688.
58. DeFilipp Z., Peled J.U., Li S., Mahabamunage J., Dagher Z., Slingerland A.E., Del Rio C., Valles B., Kempner M.E., Smith M. et al. (2018) *Blood Advances*, **2**, 745-753.
59. Taur Y., Coyte K., Schluter J., Robiloti E., Figueroa C., Gjonbalaj M., Littmann E.R., Ling L., Miller L., Gyaltsen Y., Fontana E. et al. (2018) *Sci. Translat. Med.*, **10**, eaap9489. DOI: 10.1126/scitranslmed.aap9489
60. Jenq R.R., Ubeda C., Taur Y., Menezes C.C., Khanin R., Dudakov J.A., Liu C., West M.L., Singer N.V., Equinda M.J., Gobourne A., Lipuma L., Young L.F., Smith O.M., Ghosh A., Hanash A.M., Goldberg J.D., Aoyama K., Blazar B.R., Pamer E.G., van den Brink M.R.M. (2012) *J. Exper. Med.*, **209**, 903-911.

Поступила в редакцию: 17. 12. 2019.  
После доработки: 25. 12. 2019.  
Принята к печати: 14. 01. 2020.

## INTESTINAL MICROBIOM MODULATES THE RESPONSE TO ANTITUMOR IMMUNOTHERAPY

*E.I. Olekhnovich, A.I. Manolov\*, A.V. Pavlenko, D.N. Konanov,  
D.E. Fedorov, P.O. Tikhonova, O.E. Glushchenko, E.N. Ilina*

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine,  
1a Malaya Pirogovskaya, Moscow, 119435 Russia; \*e-mail: paraslonic@gmail.com

Numerous studies confirm the high degree of involvement of the intestinal microbiota in most processes in the human body. There is evidence for the effect of intestinal microbiota on the success of chemo and immunotherapy of oncological diseases. It is assumed that the intestinal microbiota exhibits an indirect effect on the antitumor therapy through such mechanisms as general immunomodulation, an increase in cells that specifically respond to antigens of both microbial and tumor origin, metabolism, degradation (utilization) of drug compounds. The intestinal microbiota is currently considered as an additional, but important target for studying the effective use of antitumor therapy and reducing its toxicity, as well as a predictor of the success of immunotherapy. In this review, we highlight the results of studies published to date that confirm the relationship between gut microbiome and antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. Despite the promising and theoretically substantiated conclusions, there are still some discrepancies among the existing data that will have to be addressed in order to facilitate the further development of this direction.

**Key words:** intestinal microbiota; anti-PD-1 therapy; immune checkpoint inhibitors

**Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education (agreement RFMEFI60419X0215).

Received: 17.12.2019, revised: 25.12.2019, accepted: 14.01.2020.