



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**  
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

# МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Елена Николаевна ИЛЬИНА*

*член-корреспондент РАН, профессор РАН, д.б.н.  
зам. генерального директора по науке  
зав. лабораторий геномных исследований  
и вычислительной биологии*

# **ЧТО ТАКОЕ МИКРОБИОМ? МЫ И ОНИ**

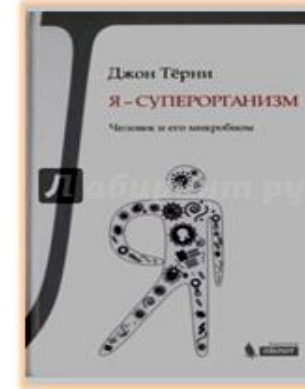
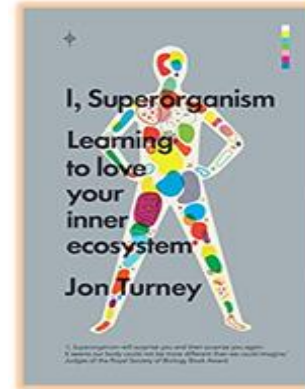
# КОНЦЕПЦИЯ «СУПЕРОРГАНИЗМА»



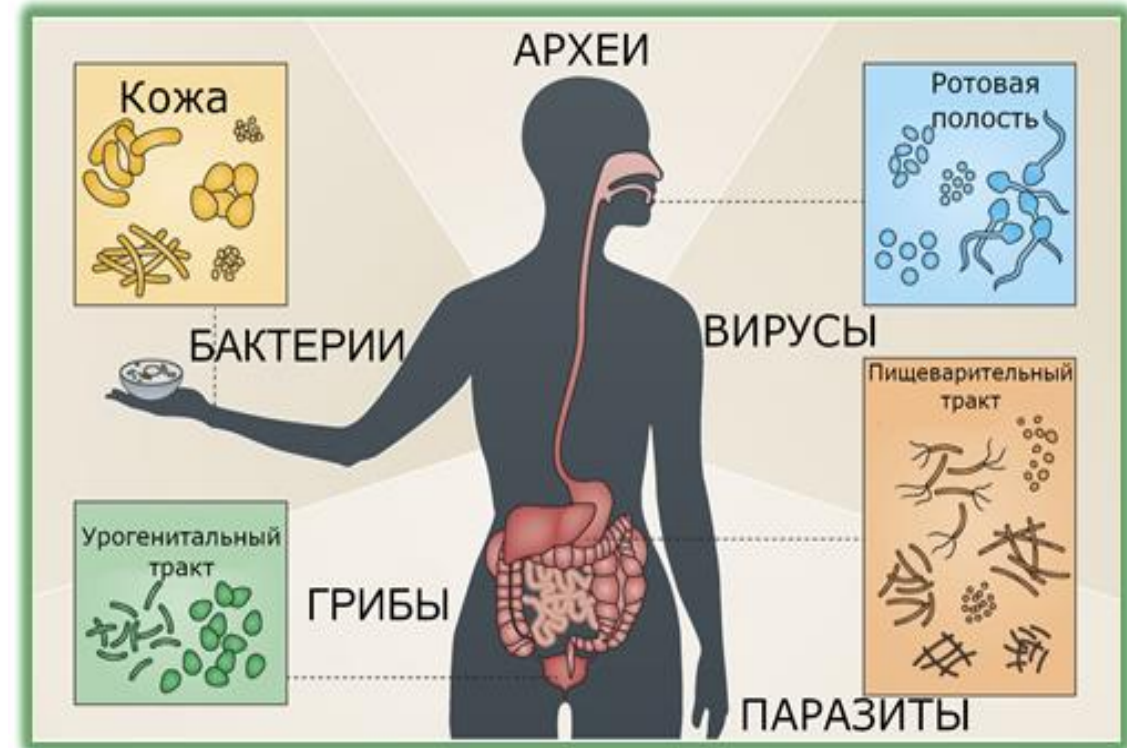
[www.rcpcrm.org](http://www.rcpcrm.org)

Человек – это...

- ✓ собственный организм, *а также*
- ✓ микроорганизмы – симбионты, населяющие различные экологические ниши человеческого организма.



**МИКРОБИОЦЕНОЗ** – это своеобразный «орган», высокоорганизованная система, реагирующая качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма человека в различных условиях жизнедеятельности, здоровья и болезни.



# МИКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА КАК СКРЫТЫЙ ОРГАН ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА



www.rcpcm.org

Начало  
XX века

- Классическая физиология

Начало  
XXI века

- Классическая микробиология
- Метагеномное секвенирование
- Метаболическое профилирование

....

- Мультимиксные исследования
- Таргетная терапия
- ....

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА – ГУСТОНАСЕЛЕННАЯ И ОЧЕНЬ РАЗНООБРАЗНАЯ МИКРОБНАЯ ЭКОСИСТЕМА

- Общее количество бактерий у «среднего» человека весом 70 кг составляет  $3,8 \times 10^{13}$ .



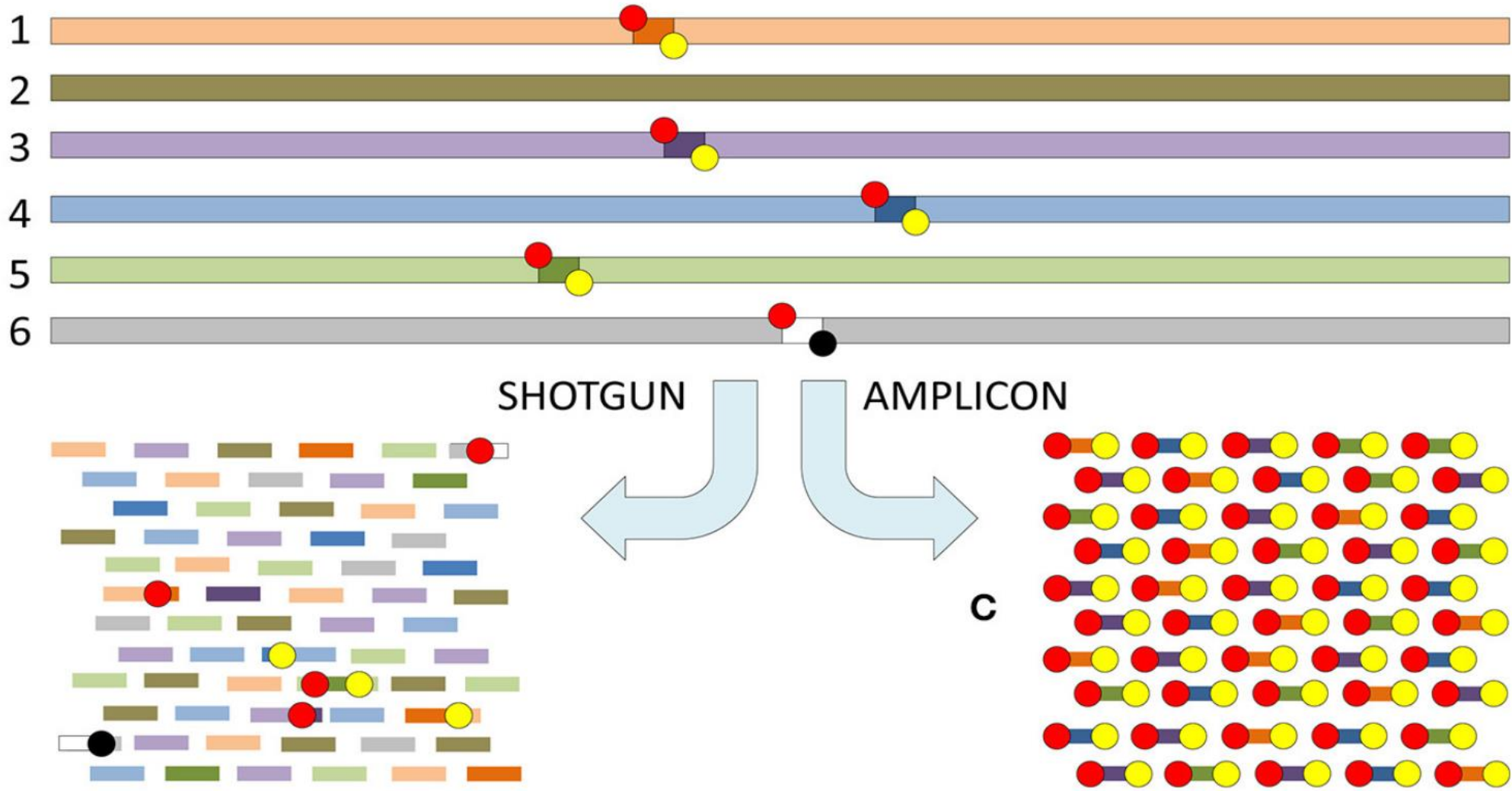
- Количество бактериальных клеток в организме человека ( $3,8 \times 10^{13}$ ) сопоставимо с количеством собственных клеток в теле человека –  $3,0 \times 10^{13}$  (Sender R., *PLoS Biology* 14.8 (2016): e1002533).
- Количество генов в метагеноме кишечника человека составляет около 530 000, тогда как в геноме человека их около 30 000 (Qin J. et al. *Nature* (2010) 464(7285), 59).

- ❖ **МЕТАГЕНОМНОЕ  
СЕКВЕНИРОВАНИЕ**
- ❖ **БИОИНФОРМАТИКА**
- ❖ **МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ**

# МЕТАГЕНОМИКА ДАЕТ ПОЛНУЮ ВИДОВУЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ БИОТОПА



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)



# ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ БИОИНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА



www.rcpcm.org



Кто здесь?

Таксономический состав

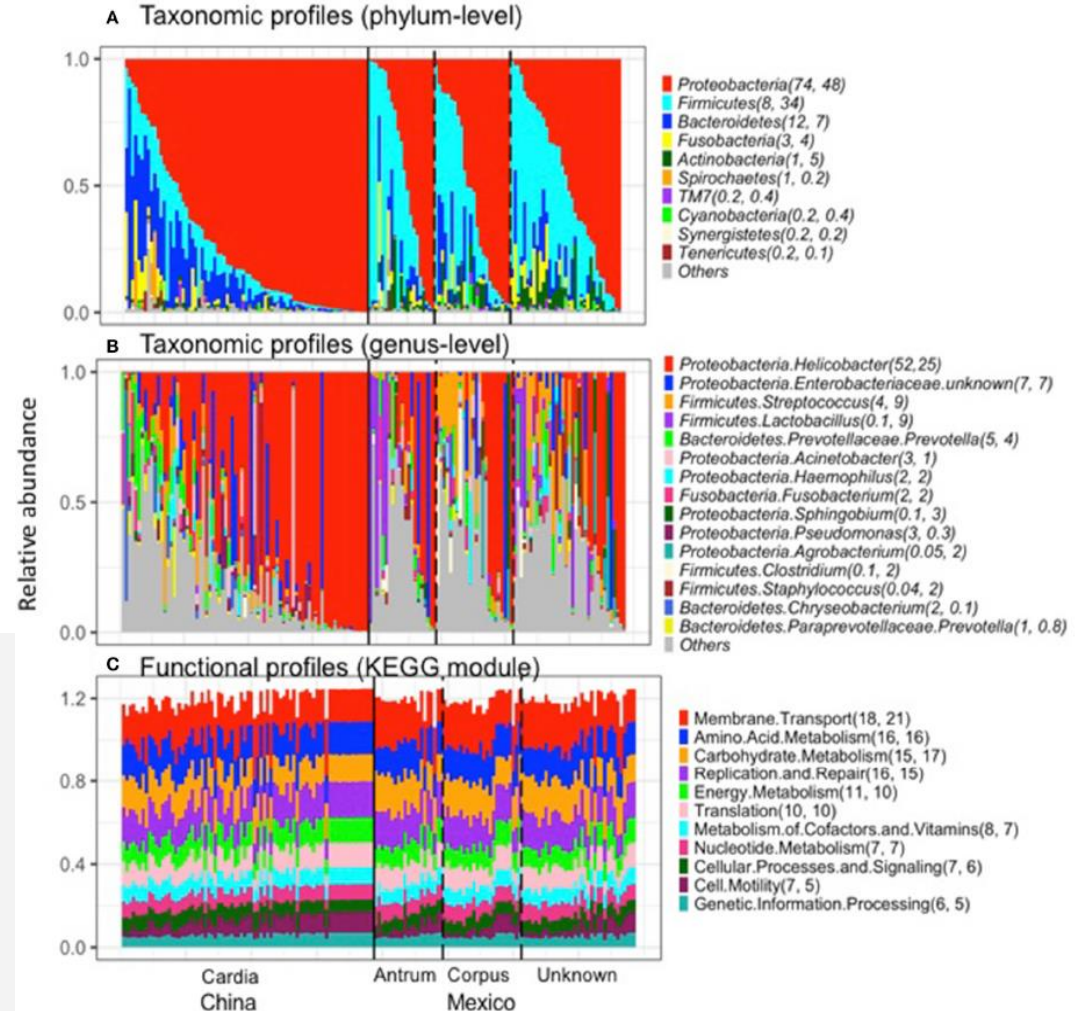
Что они делают?

Функциональный состав



## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ НИЖЕ ТАКСОНОМИЧЕСКОГО

Функциональные профили – представленность различных метаболических путей. Обладают вырожденностью и стабильностью – слабо варьируют от человека к человеку. При этом сильно варьирует таксономический профиль (количественная оценка видового или родового состава).

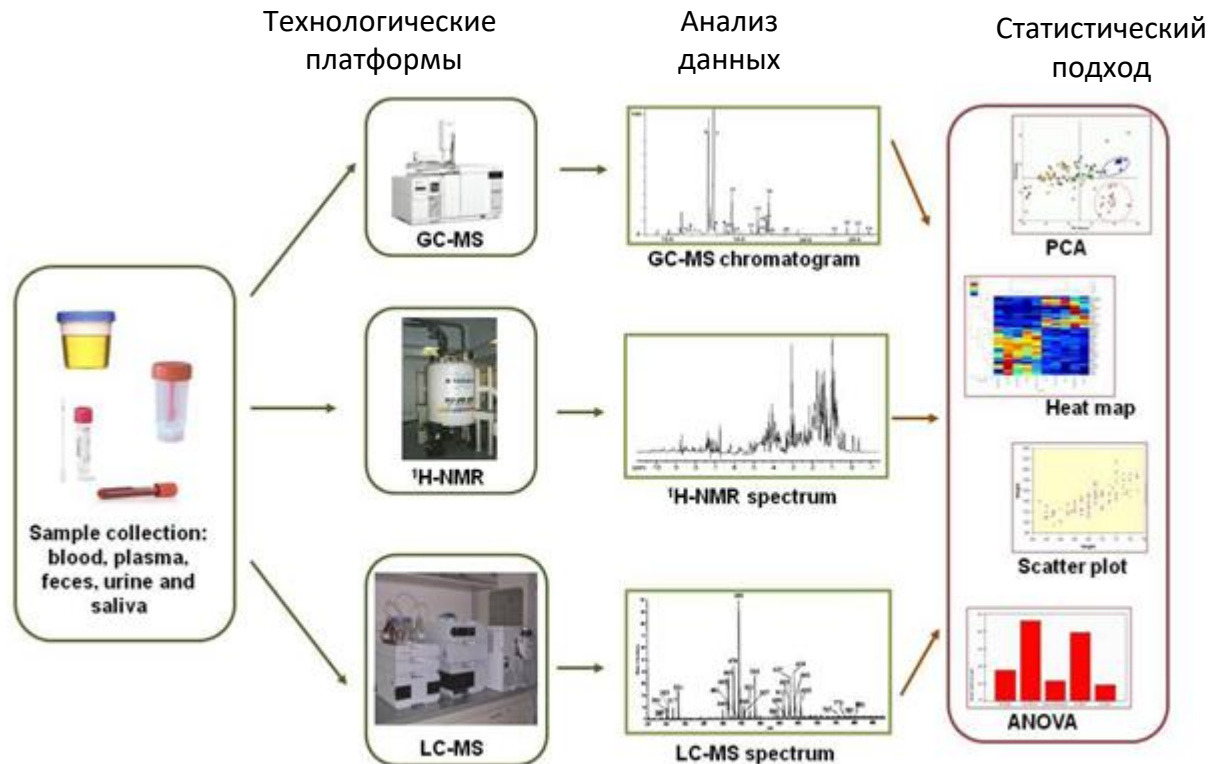


# ОТ МЕТАБОЛОМА К МЕТАБОНОМУ

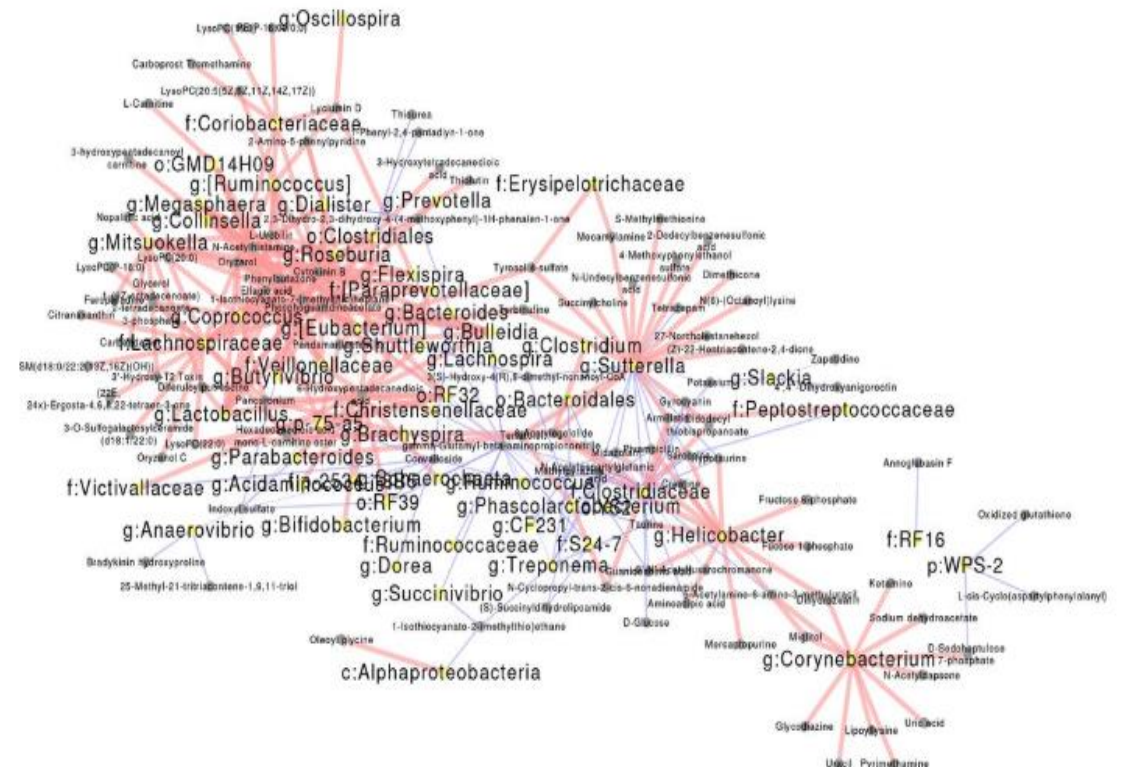


www.rcpcm.org

## МЕТАБОЛОМИКА / МЕТАБОНОМИКА



Метабономическая конструкция на основе анализа метаболитов микрофлоры кишечника (пример)





**МИКРОБЫ ОБЩАЮТСЯ  
С ОРГАНИЗМОМ ХОЗЯИНА  
ПОСРЕДСТВОМ МЕТАБОЛИТОВ**

# СОСТАВ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНИКА



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)

МЕТАБОЛИТЫ ФЕКАЛИЙ – низкомолекулярные субстанции, синтезируемые микроорганизмами кишечника, а также поступающие с пищей.

Аминокислоты и другие нутриенты

Короткоцепочечные жирные кислоты

Вторичные желчные кислоты

МЕТАБОЛИТЫ  
ФЕКАЛИЙ



Производные азота

Нейромедиаторы и их предшественники

Гормоны и их предшественники

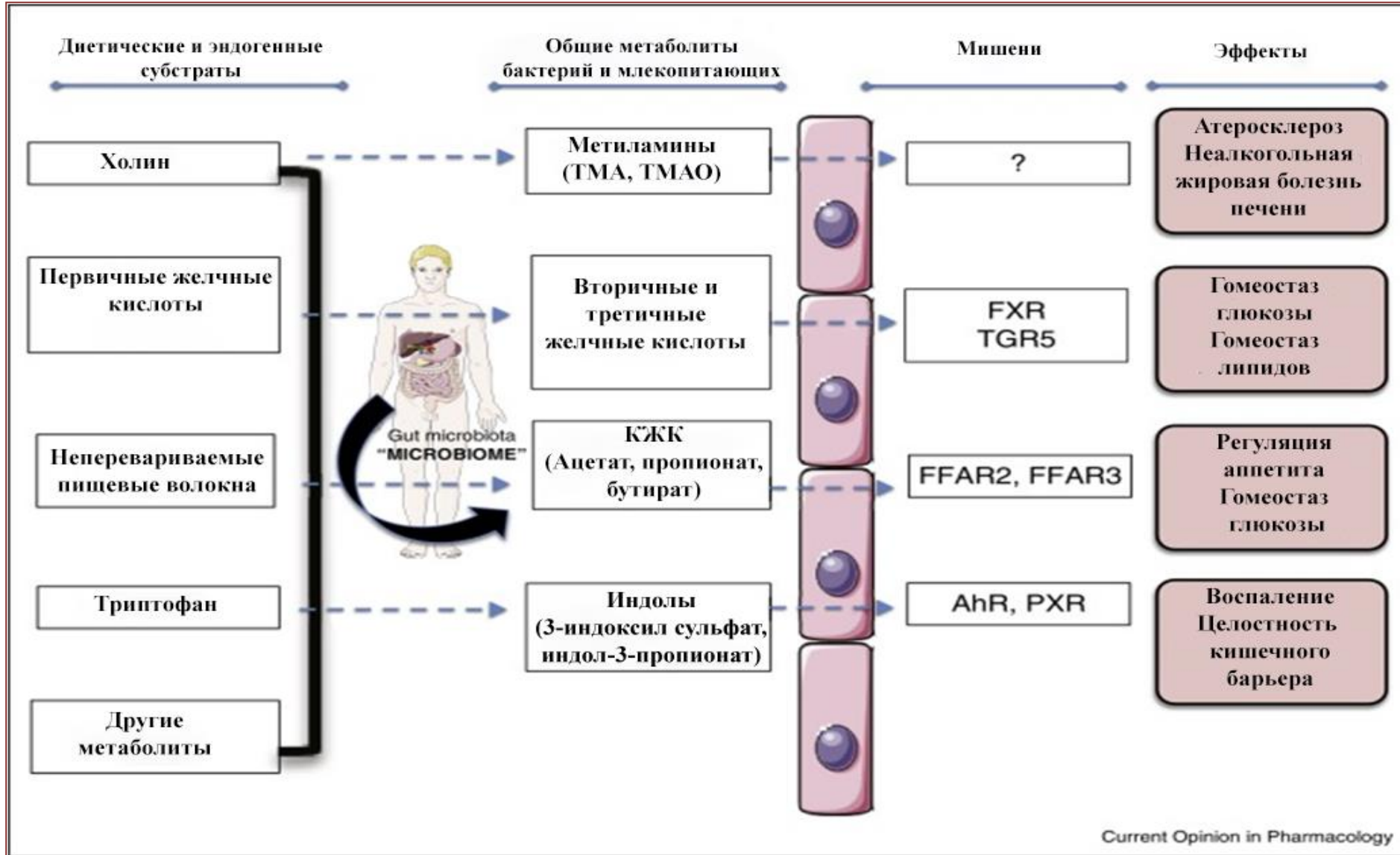
Производные серы

- Регуляция состава кишечной микробиоты (через обратную связь)
- Регуляция функций организма (пищеварение, сердечно-сосудистая и мышечная активность, когнитивные функции)
- Уменьшение воспаления
- Нейтрализация токсинов (патогенов)

# МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНИКА И ВЗАИМОТНОШЕНИЕ БАКТЕРИЙ С ОРГАНИЗМОМ-ХОЗЯИНОМ



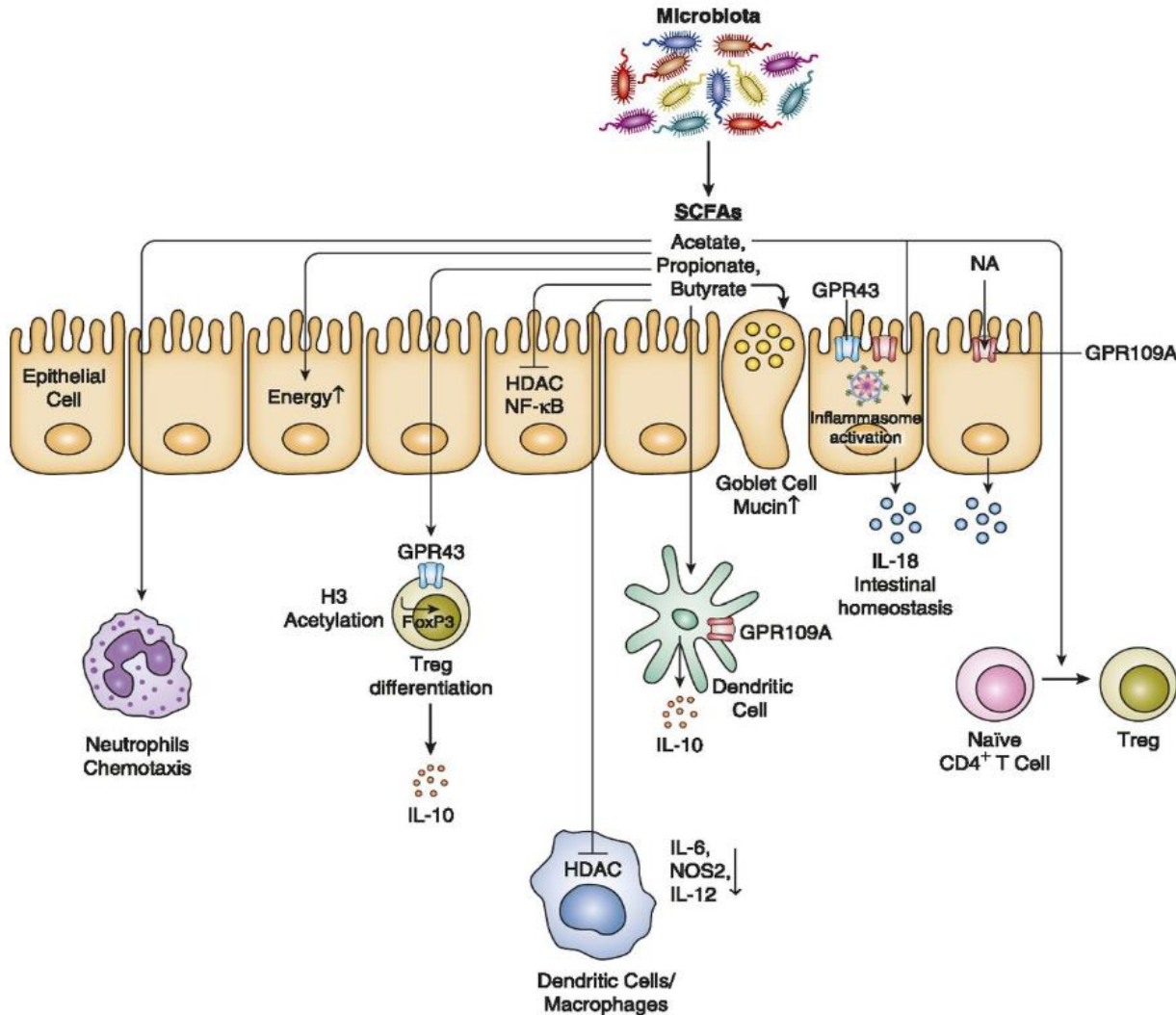
[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)



# КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ВКЛАД В ЗДОРОВЬЕ



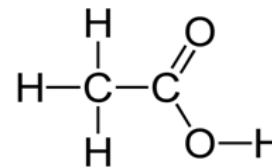
[www.rcpcrm.org](http://www.rcpcrm.org)



**КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ** – жирные кислоты с 1-6 атомами углерода продуцируются бактериями толстого кишечника при ферментации пищевых волокон.

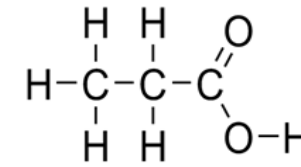
## ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ:

- источник энергии для колоноцитов
- противовоспалительная активность
- регуляция моторной активности кишечника
- снижение уровня холестерина
- регуляция гомеостаза глюкозы



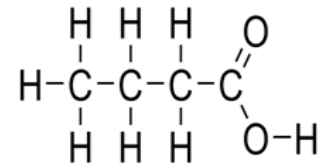
Acetic acid (acetate)

60



Propionic acid (propionate)

20



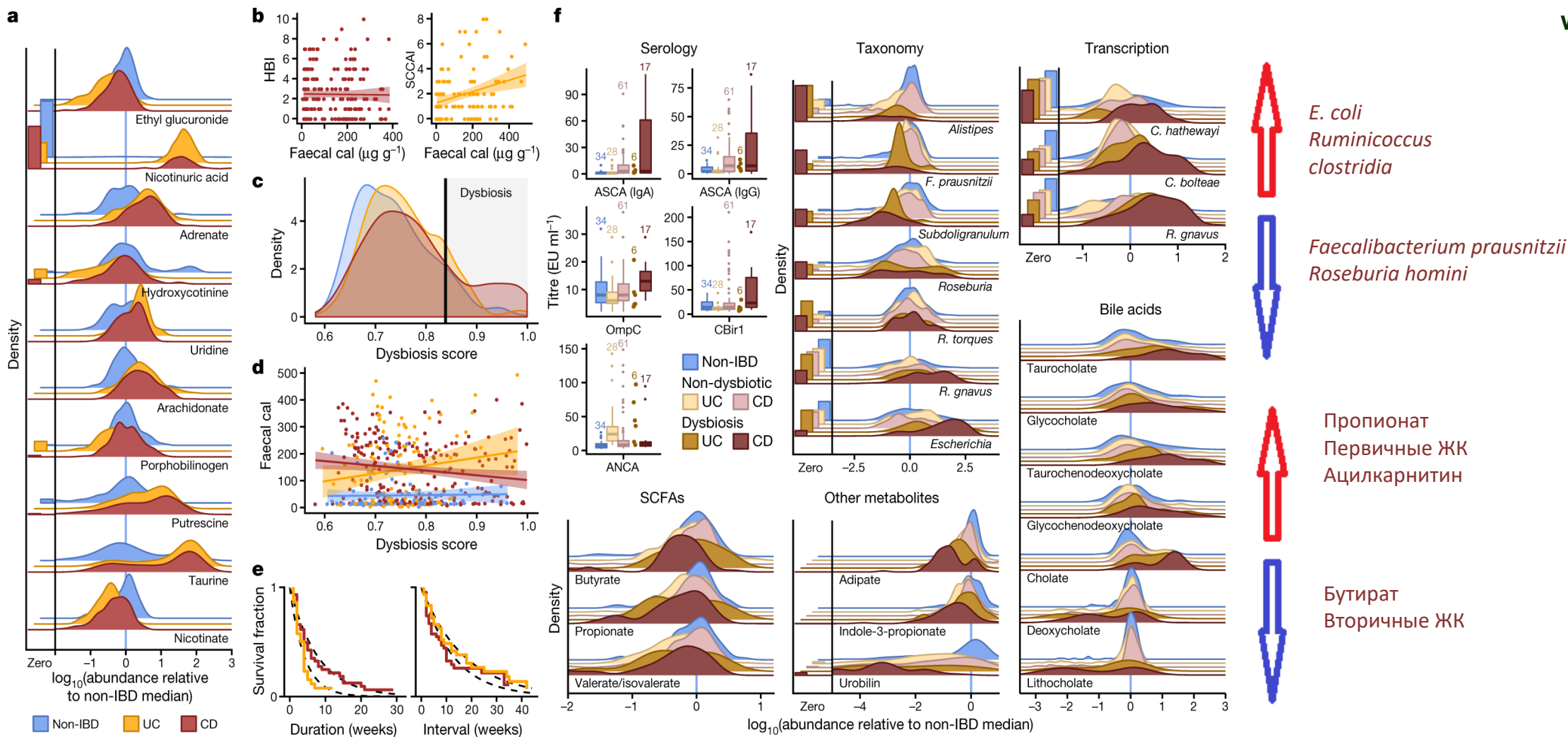
Butyric acid (butyrate)

20

# МЕТАБОЛОМ ФЕКАЛИЙ ЗАВИСИТ ОТ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА



www.rcpcm.org



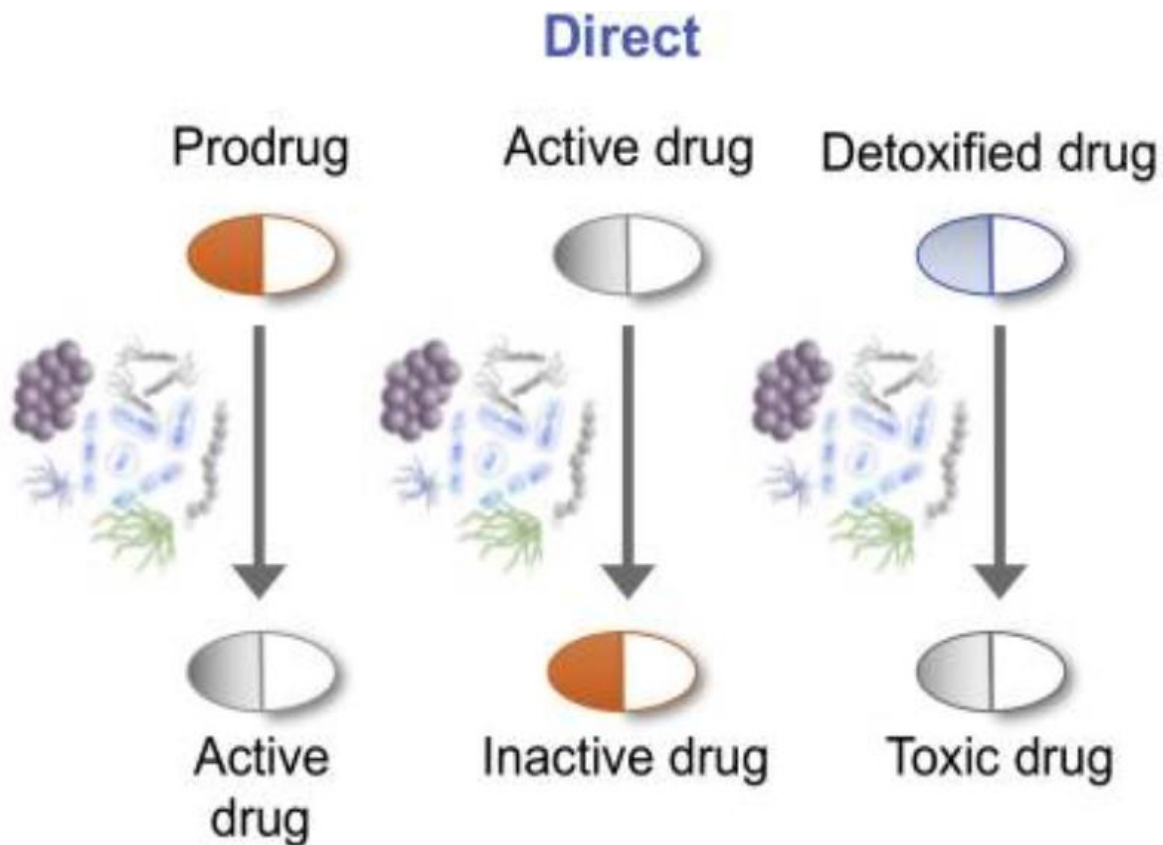
Lloyd-Price J. et. al. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 569, 655-662

***МИКРОБЫ МЕТАБОЛИЗИРУЮТ ВСЁ.  
В ТОМ ЧИСЛЕ - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
ПРЕПАРАТЫ***

# ФАРМАКОМИКРОБИОМИКА – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ



www.rcpcrm.org



Panebianco et al. *Microbiome* (2018) 6:92  
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0483-7>

Microbiome

REVIEW

Open Access



## Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies

Concetta Panebianco, Angelo Andriulli and Valerio Paziienza\*

### Abstract

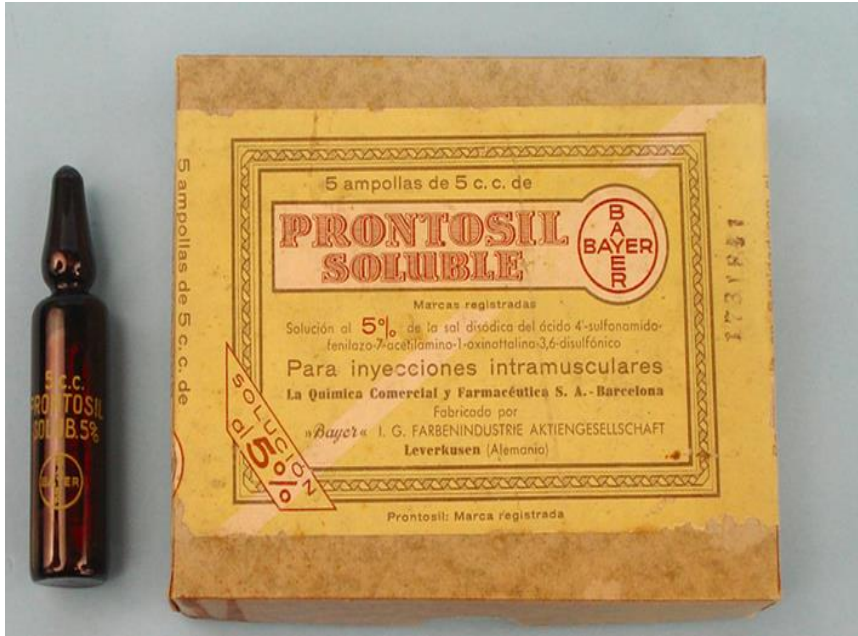
Cancer is a major health burden worldwide, and despite continuous advances in medical therapies, resistance to standard drugs and adverse effects still represent an important cause of therapeutic failure. There is a growing evidence that gut bacteria can affect the response to chemo- and immunotherapeutic drugs by modulating either efficacy or toxicity. Moreover, intratumor bacteria have been shown to modulate chemotherapy response. At the same time, anticancer treatments themselves significantly affect the microbiota composition, thus disrupting homeostasis and exacerbating discomfort to the patient. Here, we review the existing knowledge concerning the role of the microbiota in mediating chemo- and immunotherapy efficacy and toxicity and the ability of these therapeutic options to trigger dysbiotic condition contributing to the severity of side effects. In addition, we discuss the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and antibiotics as emerging strategies for manipulating the microbiota in order to improve therapeutic outcome or at least ensure patients a better quality of life all along of anticancer treatments.

**Keywords:** Microbiota, Cancer, Metagenomics, Chemotherapy, Immunotherapy

# МИКРОБИОТА ПРЕВРАЩАЕТ КРАСИТЕЛЬ В ЛЕКАРСТВО, А ЛЕКАРСТВО – В ЯД



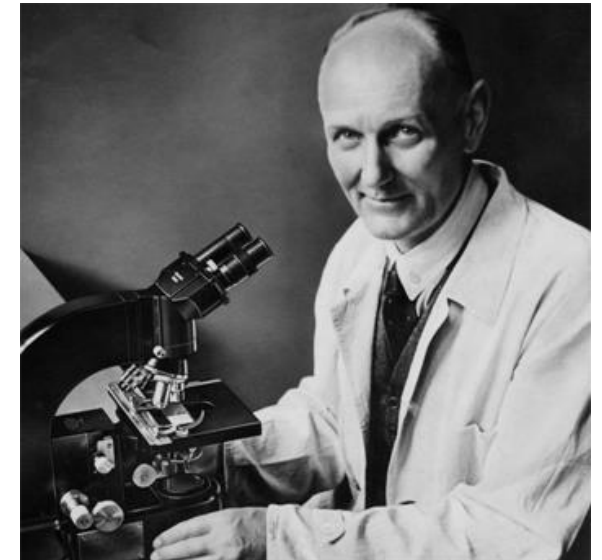
[www.rcpctm.org](http://www.rcpctm.org)



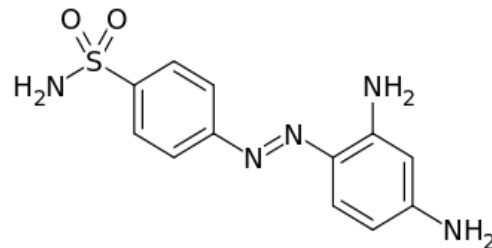
Протонзил (“красный стрептоцид”). Исходно был синтезирован как красящее вещество.

В 1932 году обнаружены антибактериальные свойства против *Streptococcus pyogenes*

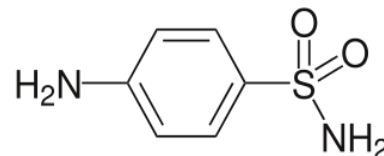
В 1935 показано, что действующим веществом является сульфаниламид (“белый стрептоцид”) - продукт метаболизма протонзила микробиотой.



ПРОТОНЗИЛ



СУЛЬФАНИЛАМИД



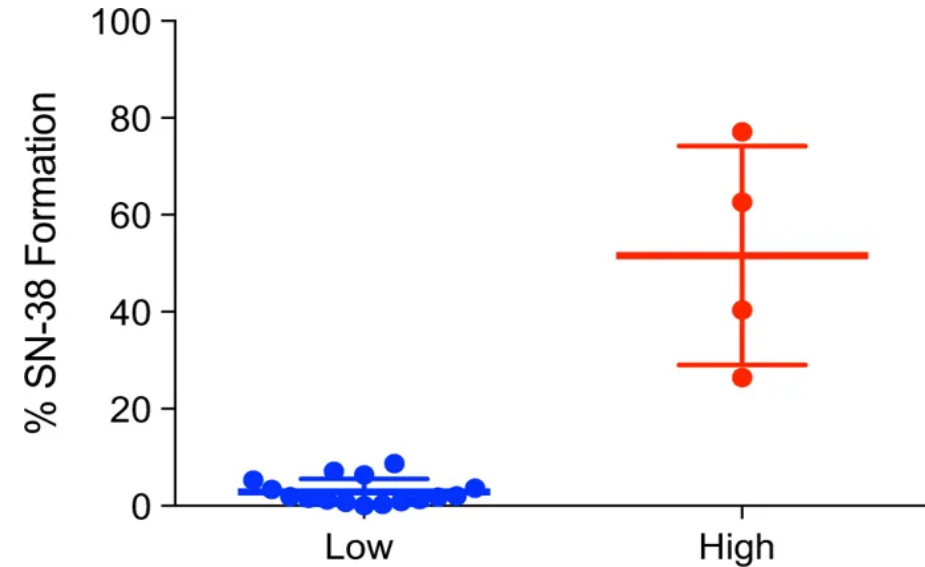
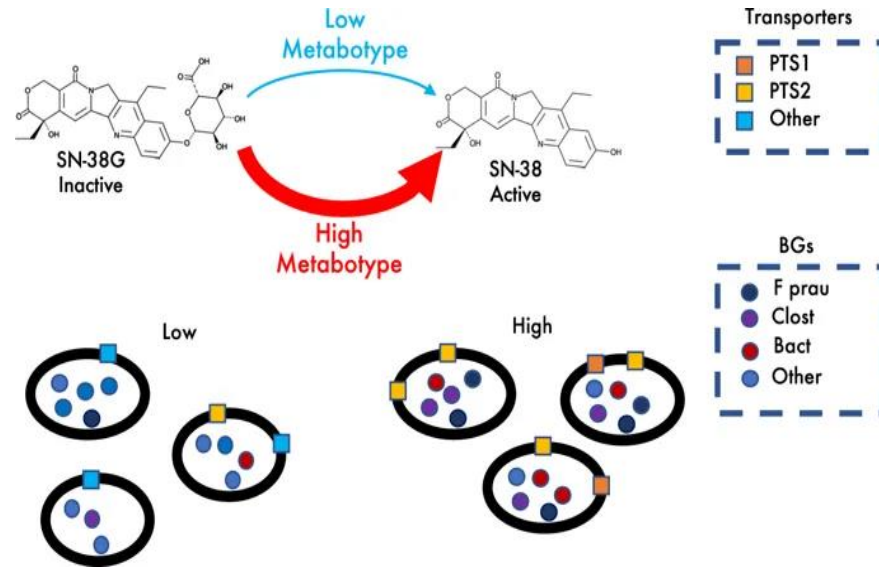
В Герхард Домаг в 1939 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытие антибактериального эффекта протозила»



# МИКРОБИОТА ПРЕВРАЩАЕТ КРАСИТЕЛЬ В ЛЕКАРСТВО, А ЛЕКАРСТВО – В ЯД



www.rcpcm.org



Бета-глюкуронидазы бактерий могут активировать SN-38G - неактивный метаболит иринотекана (химиотерапевтический препарат). Как следствие – осложнения, тяжелая диарея.

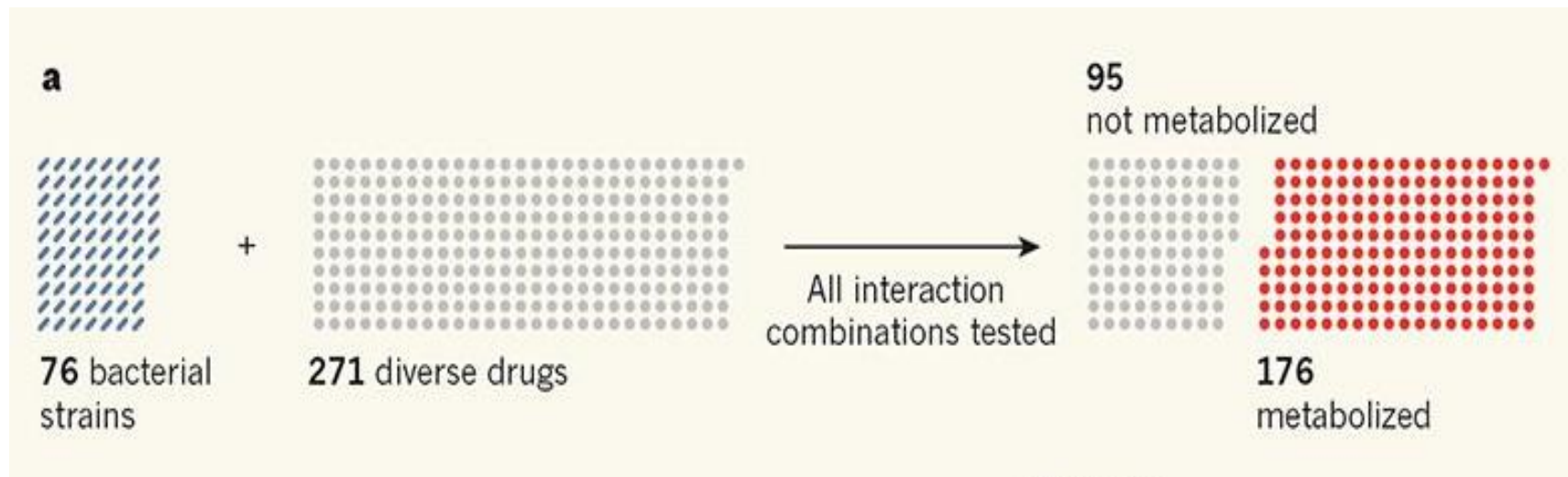
Проводились эксперименты по *ex-vivo* инкубации фекальных экстрактов с препаратом. Выявлена значительная вариабельность метаболической активности по отношению к препарату у микробиоты различных испытуемых. Найдены ассоциации между уровнем активации SN-38G и представленностью некультивируемой *Clostridium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерий рода *Bacteroides*.

Guthrie, Leah et al. "Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism." *NPJ Biofilms and Microbiomes* 3.1 (2017): 27.

# ПОЧТИ ЛЮБАЯ БАКТЕРИЯ МЕТАБОЛИЗИРУЕТ РЯД ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ПОЧТИ ЛЮБОЙ ПРЕПАРАТ МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ КАКОЙ-ЛИБО БАКТЕРИЕЙ



www.rcpcm.org

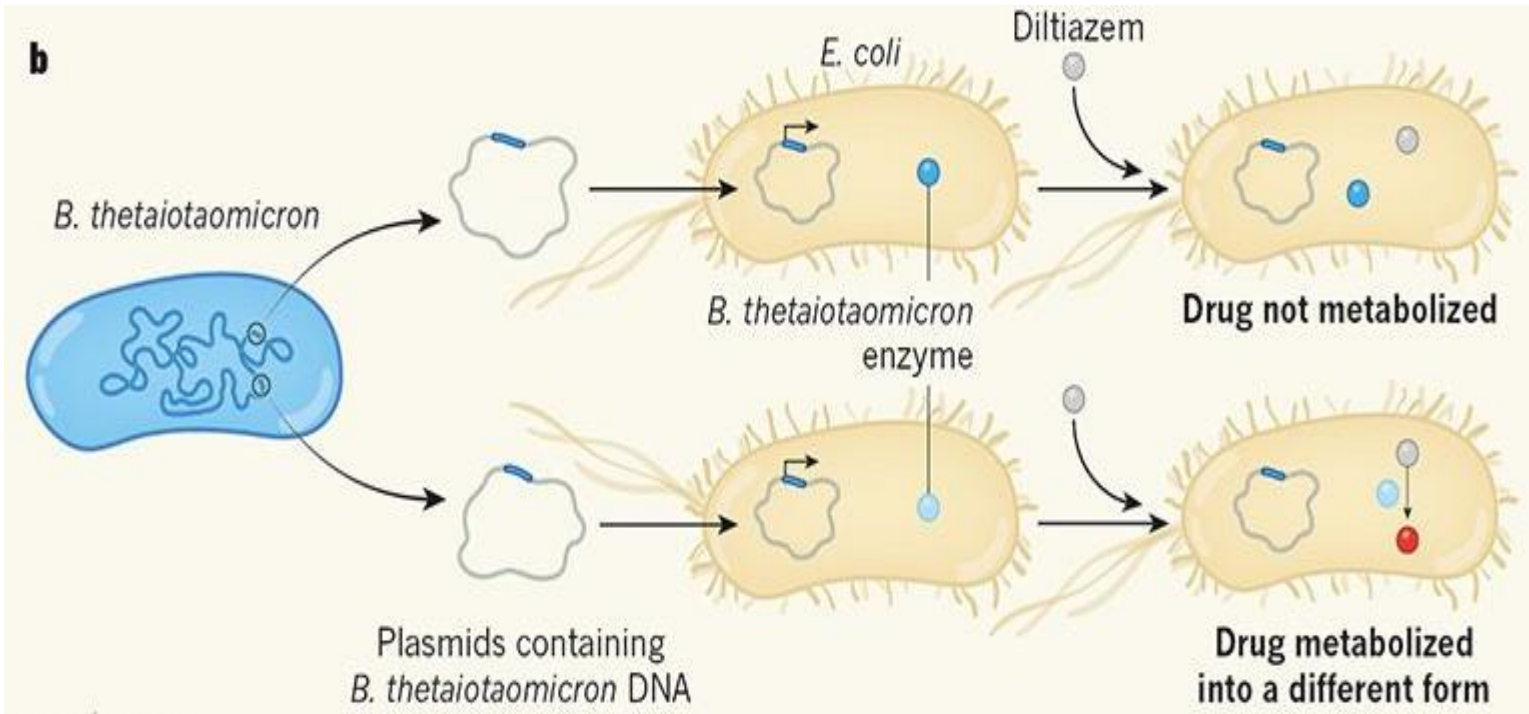


- 76 бактериальных штаммов 68 видов из кишечника человека тестировались на способность метаболизировать 271 лекарственное средство.
- 65% лекарственных средств были выявлены как изменяющиеся под воздействием тестируемых микробов.
- Для 176 метаболизируемых лекарств наблюдалось в сумме 868 различных производных.
- Каждый из протестированных микробов метаболизировал от 11 до 95 различных веществ.
- При этом формировались разные метаболиты одного препарата.

# ПОЧТИ ЛЮБАЯ БАКТЕРИЯ МЕТАБОЛИЗИРУЕТ РЯД ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ПОЧТИ ЛЮБОЙ ПРЕПАРАТ МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ КАКОЙ-ЛИБО БАКТЕРИЕЙ



www.rcpcm.org



*Bacteroides thetaiotaomicron* – метаболитическая фабрика микробиоты (метаболизует 46 лекарственных средств в исследовании Zimmermann et al, 2019).

- ❑ Расщепляет сложные полисахариды и пектин.
- ❑ Продуцирует индол и снижает вирулентность энтерогеморрагической *Escherichia coli* (ЕНЕС) и *Citrobacter*.
- ❑ Дegradiрует муцин в отсутствие фибриновых волокон.

Zimmermann M et al. "Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes." *Nature* 570.7762 (2019): 462.

# ПРИМЕРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИКРОБИОТЫ С ЛЕКАРСТВАМИ



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)

Субстанция	Микробиом	Взаимодействие
Ловастатин	Кишечные микроорганизмы	Кишечные микроорганизмы повышают активность ловастатина.
Метформин	Кишечные микроорганизмы	Кишечные микроорганизмы повышают антидиабетическую активность метформина.
Гемцитабин	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	<i>M. hyorhinis</i> снижает активность гемцитабина.
Берберин	Кишечные микроорганизмы	Кишечные микроорганизмы повышают биодоступность берберина.
Нарингин	<i>Bifidobacterium dentium</i>	Кишечные микроорганизмы улучшают метаболизм нарингина.
Понцирин (Poncirin)	<i>Bifidobacterium dentium</i>	Кишечные микроорганизмы улучшают метаболизм понцирина.
Рутин	<i>Bifidobacterium dentium</i>	Кишечные микроорганизмы улучшают метаболизм рутина.
Амлодипин	Кишечные микроорганизмы	Кишечные микроорганизмы метаболизируют препарат, изменяя его биодоступность.
Оксалиплатин	Кишечные микроорганизмы	Кишечные микроорганизмы увеличивают токсичность оксалиплатина.
Доксорубицин	<i>Raoultella planticola</i>	<i>R. planticola</i> и другие энтеробактерии усиливают метаболизм доксорубицина.
Салицин	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Кишечные микроорганизмы (виды: <i>L. acidophilus</i> ) усиливают активность салицина.

# ПРЕДСКАЗАНИЕ МОДИФИКАЦИЙ – ВЫЧИСЛИТЕЛЬНО СЛОЖНАЯ ЗАДАЧА



www.rcpcm.org

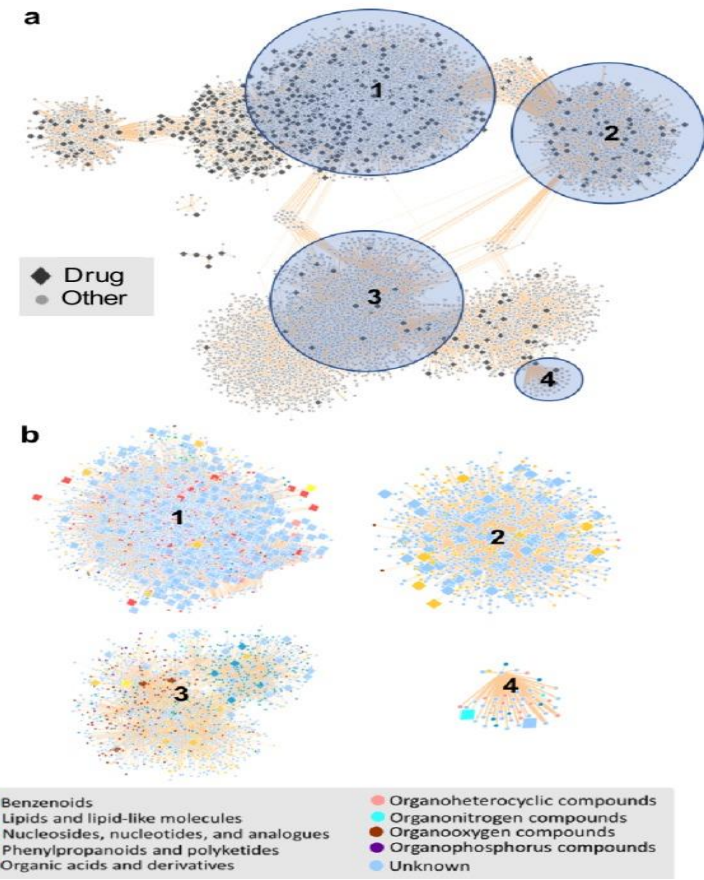
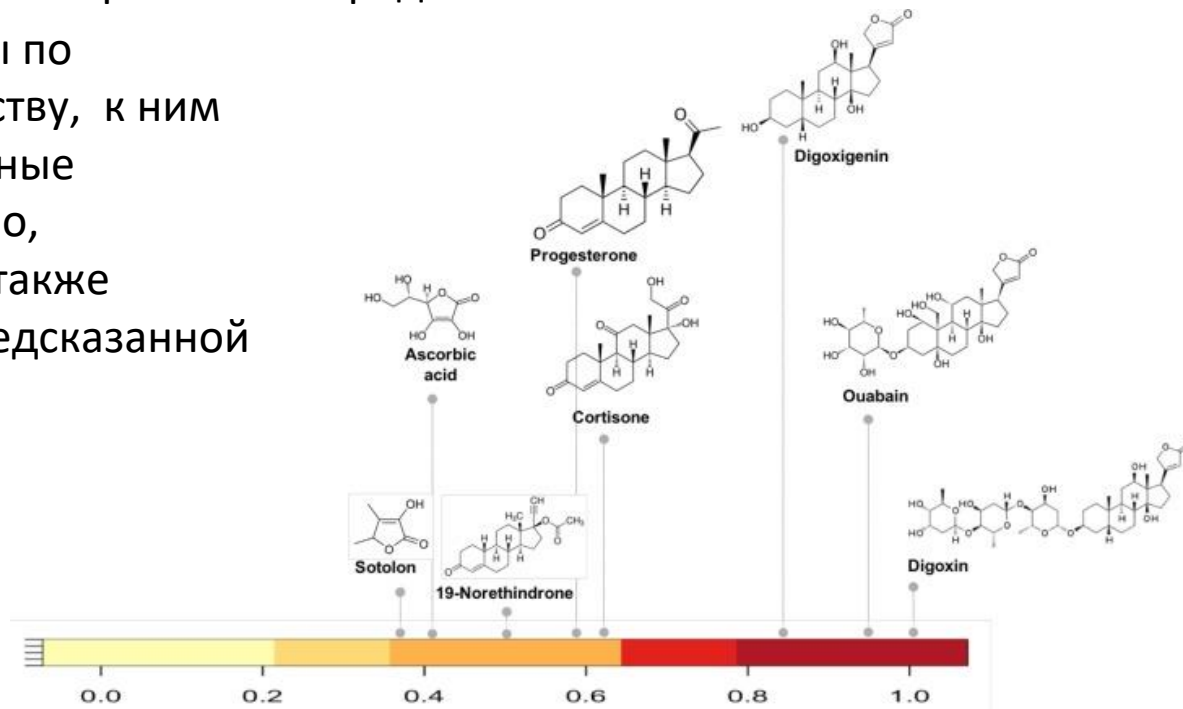
Предсказать метаболизм вещества *de novo* практически невозможно.

Применяется интерполяция экспериментальных данных на сходные вещества.

Предположение: при сходстве структур веществ будут сходны и результаты взаимодействия с микробными ферментами и уровень токсичности.

База MicrobeFDT содержит 10,000 соединений встречающихся в ЖКТ, продуктах питания, лекарственных средствах.

Они сгруппированы по структурному сходству, к ним привязаны микробные ферменты, вероятно, изменяющие их, а также информация по предсказанной токсичности.

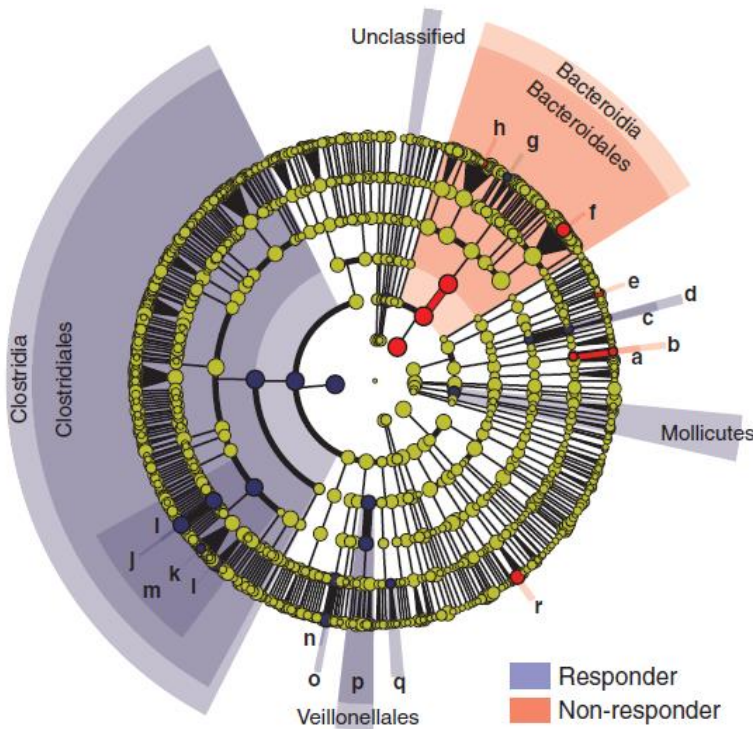


Guthrie L, Wolfson S, Kelly K. "The human gut chemical landscape predicts microbe-mediated biotransformation of foods and drugs." *eLife* 8 (2019)

# МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ВЛИЯЕТ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ANTI-PD-1 ИММУНОТЕРАПИИ



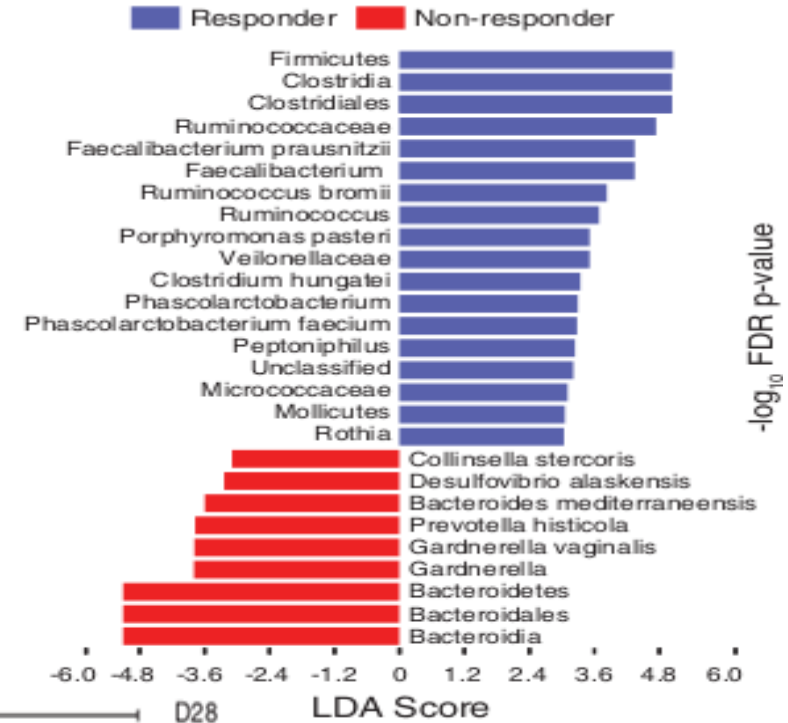
www.rcpcm.org



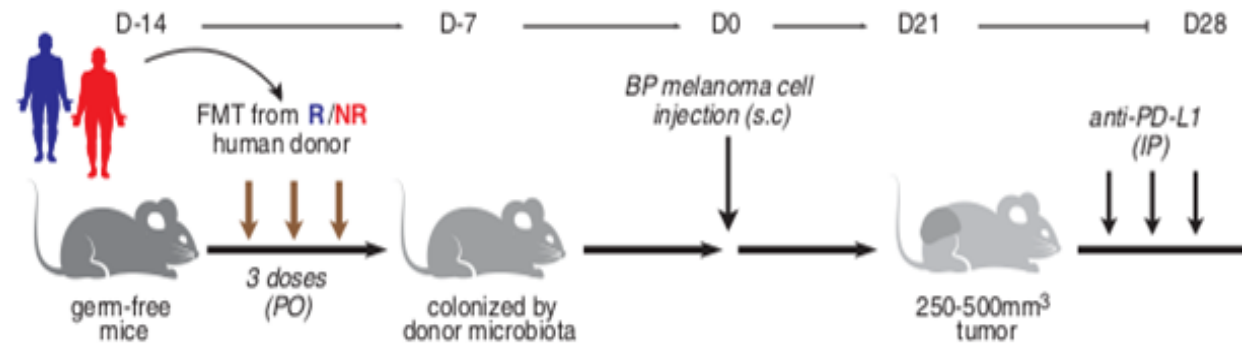
43 больных меланомой  
(30 ответивших на анти-PD-1 терапию,  
13 не ответивших).

- Среди ответивших пациентов преобладали *Ruminococcaceae* family (*Clostridiales*).
- Среди не ответивших пациентов преобладали *Bacteroidales*.

Экспериментальное подтверждение на мышиной модели.



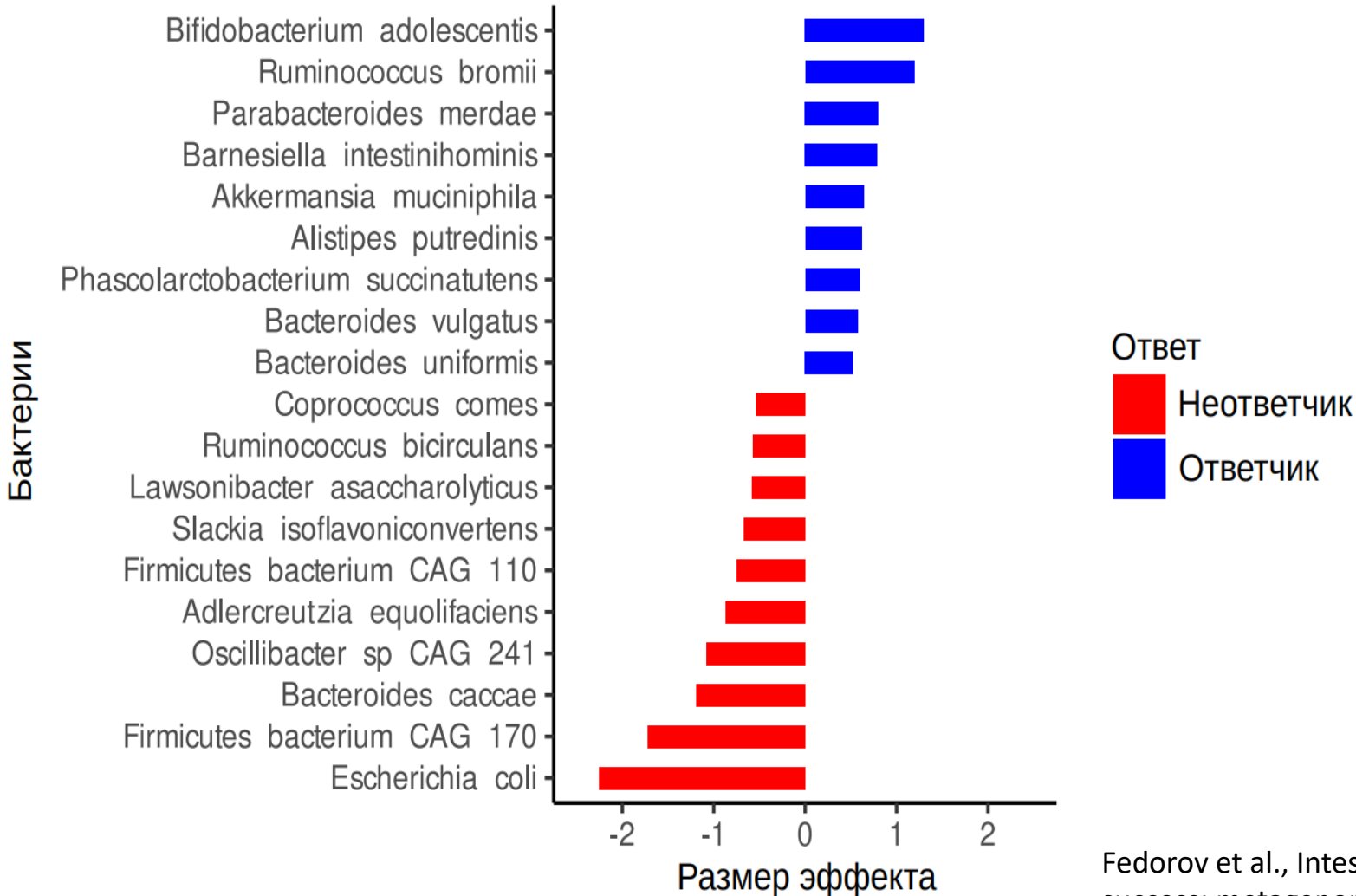
Gopalakrishnan et al., Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients, *Science* 2018: Vol. 359, Issue 6371, pp. 97-103



# МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ВЛИЯЕТ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ANTI-PD-1 ИММУНОТЕРАПИИ



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)



В исследовании, проведенном совместно с компанией BIOCAD, были выявлены таксоны ассоциированные с успехом ответа на иммунотерпию.

Наблюдалась воспроизводимость сигналов описанных в литературе.

Ключевые ассоциированные с успешным ответом организмы являются переработчиками устойчивого крахмала, что является свидетельством возможности его использования в качестве пребиотика.

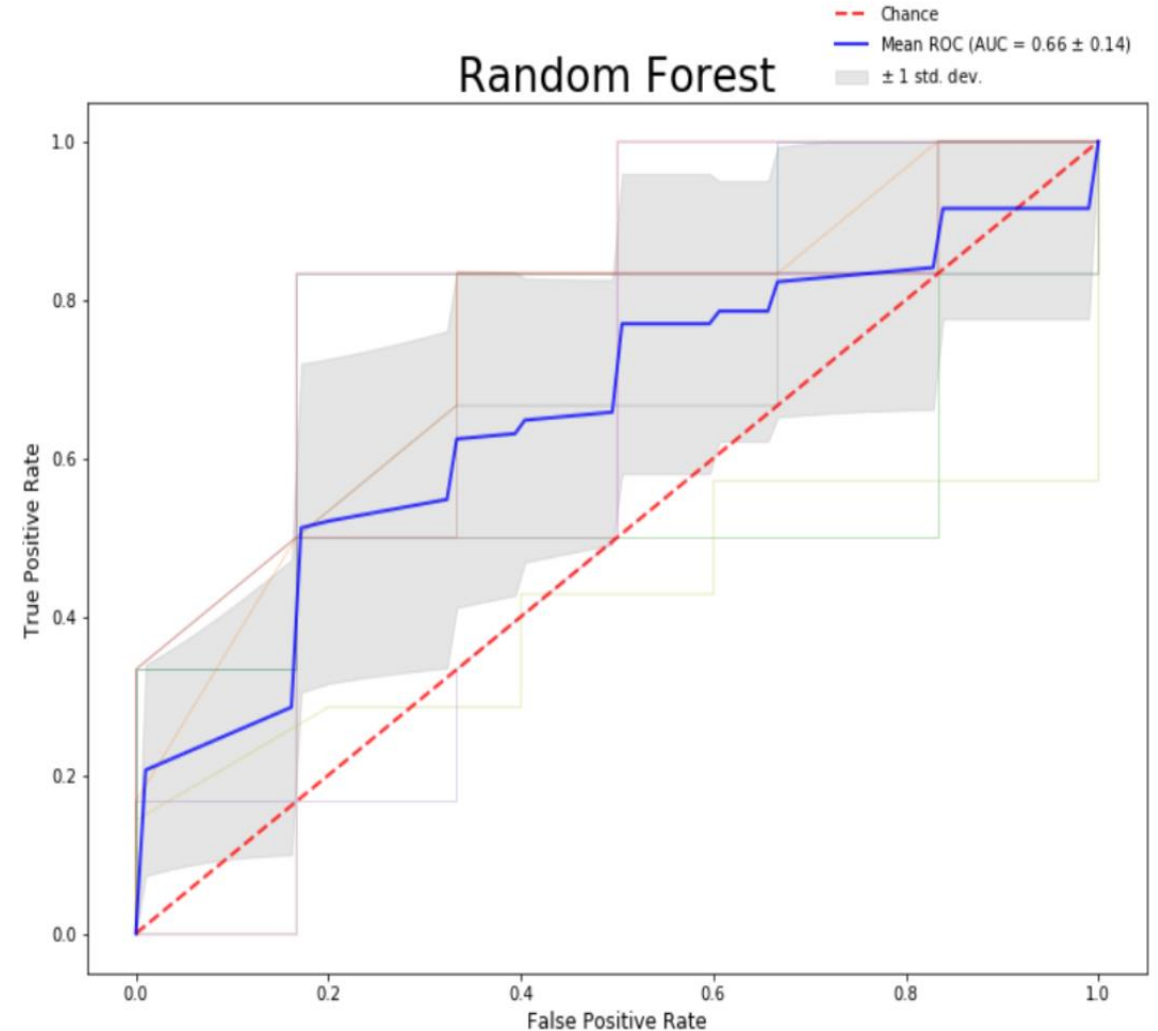
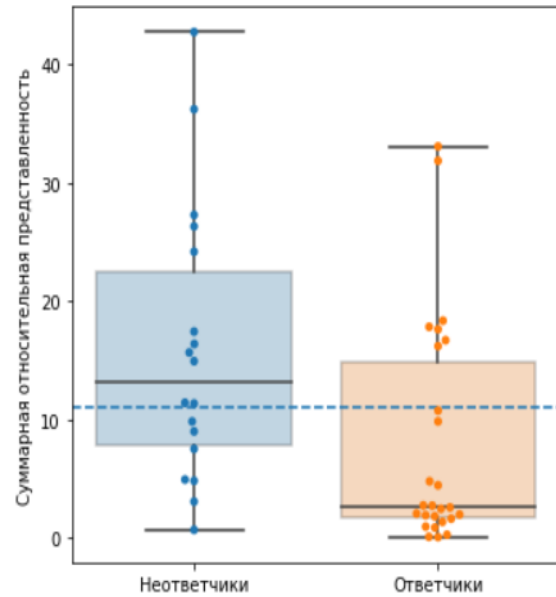
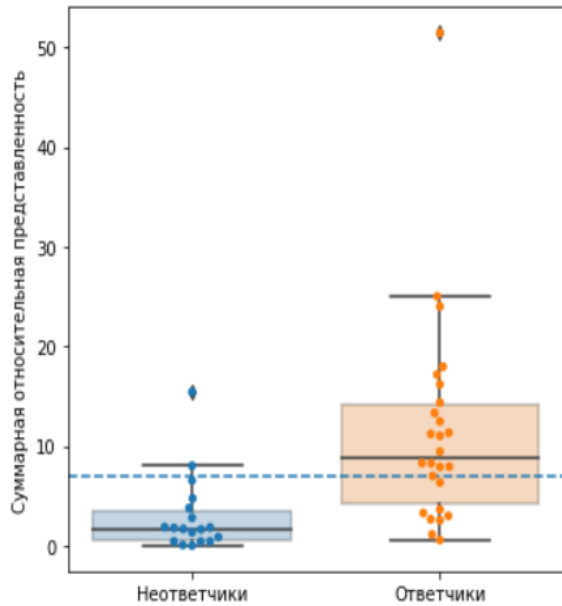
Fedorov et al., Intestinal microbiome as a predictor of the anti-PD-1 therapy success: metagenomic data analysis, *Biomeditsinskaja Khimiia* 01 Nov 2020: 66(6):502-507, DOI: 10.18097/pbmc20206606502

# МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ВЛИЯЕТ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ANTI-PD-1 ИММУНОТЕРАПИИ



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)

Данные о представленности ассоциированных с успешным ответом организмов потенциально могут быть использованы для предсказания успеха до начала терапии.







**ПЕРСПЕКТИВЫ.  
ФАНТАЗИИ И НЕ ТОЛЬКО**

# НАПРАВЛЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ В ИНТЕРЕСАХ ПАЦИЕНТА



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)

**1960-е**

## ПРОБИОТИКИ

Чужеродные живые бактерии, подсаживаемые в кишечник

## ПРЕБИОТИКИ

Источник питания собственной флоры

**1990-е**

## СИНБИОТИКИ

Комбинация пробиотиков и пребиотиков

**2000-е**

## МЕТАБИОТИКИ

Катализаторы роста собственной микрофлоры (бактистатин)

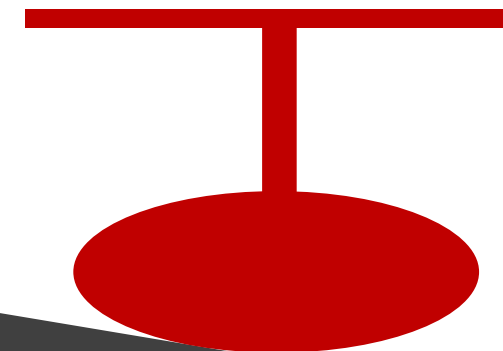
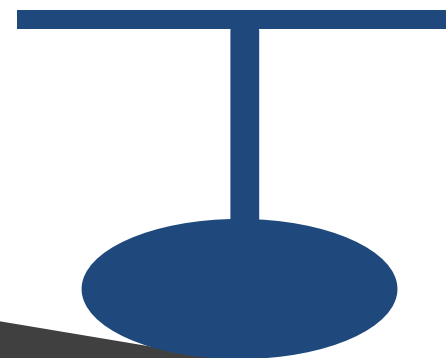
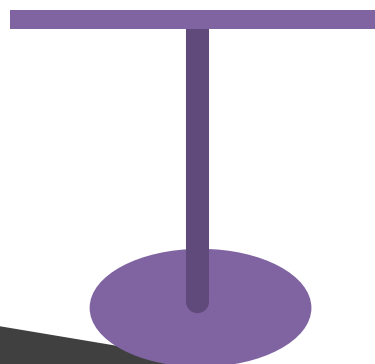
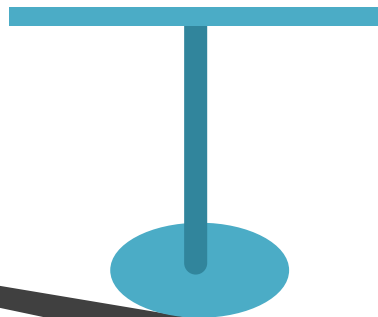
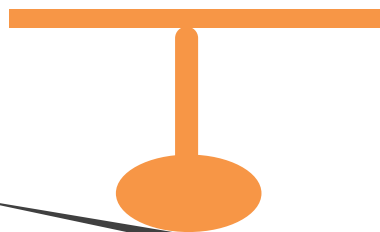
**2013**

## ЭКЗО(феко)БИОТИКИ

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)

## МЕТАЭКЗО(феко)БИОТИКИ

Персонализированный набор метаболитов и компонентов экзобиома

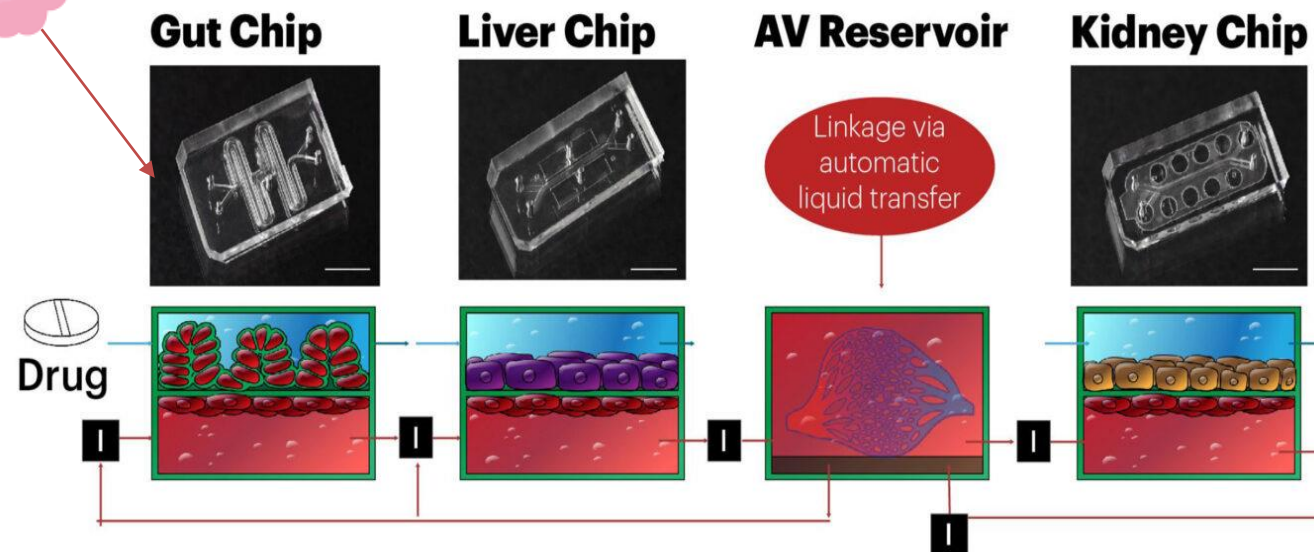
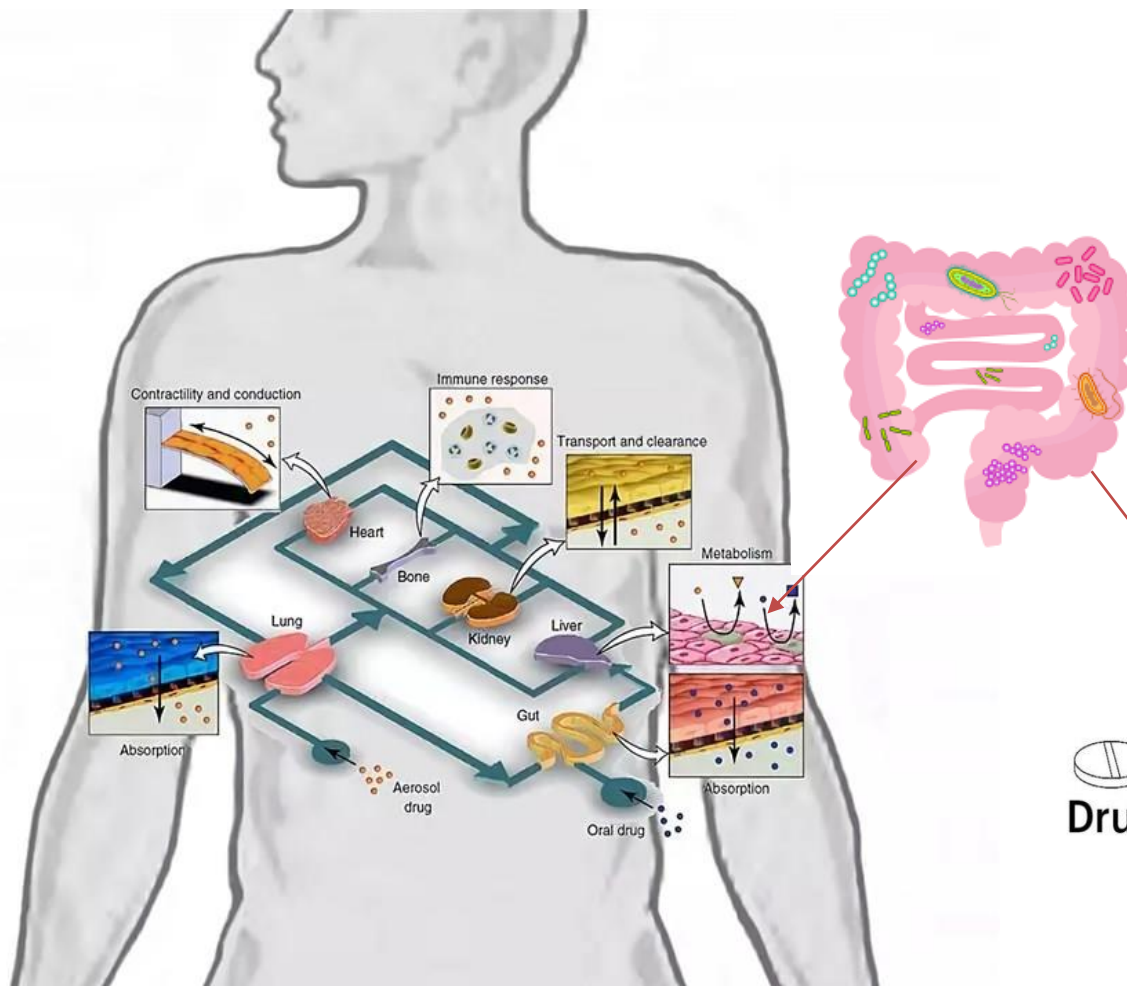


# ПЛАТФОРМА «ОРГАНИЗМ-НА-ЧИПЕ» ПОЗВОЛЯЕТ *IN VITRO* ПРЕДСКАЗАТЬ РЕАКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА НА ПРЕПАРАТ



[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)

Имплементация микрофлоры кишечника в подобную систему позволит максимально приблизить *in vitro* моделирование метаболизма лекарственных препаратов к реальным условиям.





[www.rcpcm.org](http://www.rcpcm.org)

## НАША КОМАНДА

- В.М. Говорун, академик РАН
- И.В. Маев, академик РАН
- Е.Н. Ильина, член-корр. РАН
- Е.И. Олехнович, к.б.н.
- Е.С. Кострюкова, к.б.н.
- А.И. Манолов
- Д.Н. Конанов
- А.В. Павленко
- Н.Б. Захаржевская, к.б.н.
- К.М. Климина, к.б.н.
- Е.С. Жгун, к.х.н.
- Т.Н. Калачнюк, к.м.н.
- Р.И. Маторин
- Д.Е. Федоров
- П.О. Тихонова
- О.Е. Глущенко

***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!***