

Изучение возможности индукции бактериофагов у природных и ЛПС-дефектных штаммов возбудителя туляремии и близкородственных франциселл

М.В.Цимбалистова, М.П.Погожова, А.В.Тюрина, М.Г.Мелоян, Н.В.Павлович

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Туляремия – острое инфекционное заболевание человека и животных, природные очаги которого широко распространены в Северном полушарии, в т.ч. на территории России. Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*) включает четыре подвида, отличающиеся по ареалу циркуляции, биохимическим свойствам и патогенности для человека и животных. Клиническое значение в инфекционной патологии человека имеют только три основных подвида (*F. tularensis* subsp. *tularensis*, *mediasiatica* и *holarctica*), тогда как близкородственные франциселлы (*F. tularensis* subsp. *novicida* и *F. philomiragia*) вызывают туляремиеподобное заболевание у иммунокомпрометированных людей. Важным является своевременное выявление лиц с подозрением на туляремию и назначение эффективной терапии. В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к бактериофагам, которые могут быть использованы в профилактике, лечении и диагностике инфекции. В литературе имеются лишь единичные сообщения о выделении туляремийного бактериофага, однако на сегодняшний день у экспериментаторов отсутствуют воспроизводимые методы индукции бактериофага *F. tularensis*. Весьма слабо изучен вопрос о феномене лизогении у франциселл. Целью настоящего исследования явилось изучение возможности выделения бактериофагов из природных вирулентных штаммов *F. tularensis* трех основных подвигов, а также из их изогенных авирулентных ЛПС-дефектных вариантов и близкородственных франциселл. При сравнительном анализе эффективности различных факторов для индукции бактериофага установлено, что вне зависимости от методических приемов и использованных штаммов *F. tularensis*, все наши попытки изолировать бактериофаг не увенчались успехом. В то же время с помощью хлороформа получены бактериофаги из *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112 и D9876) и *F. philomiragia* (F9693), активные в отношении гомологичных и гетерологичных штаммов франциселл, а также *Escherichia coli* φ и *E. coli* K12. Полученные препараты не оказывали литического действия на вирулентные и авирулентные культуры *F. tularensis*.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, франциселлы, бактериофаг

Для цитирования: Цимбалистова М.В., Погожова М.П., Тюрина А.В., Мелоян М.Г., Павлович Н.В. Изучение возможности индукции бактериофагов у природных и ЛПС-дефектных штаммов возбудителя туляремии и близкородственных франциселл. Бактериология. 2024; 9(2): 45–49. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-45-49

Studying the possibility of bacteriophage induction in natural and LPS-defective strains of tularemia and closely related francisella

M.V.Tsimbalistova, M.P.Pogozhova, A.V.Tyurina, M.G.Meloyan, N.V.Pavlovich

Rostov-on-Don Anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation

Tularemia is an acute infectious disease of humans and animals, the natural foci of which are widespread in the Northern hemisphere, including the territory of the Russian Federation. The causative agent of tularemia (*Francisella tularensis*) includes four subspecies that differ in their circulation area, biochemical properties and pathogenicity for humans and animals. Only three main subspecies have clinical significance in human infectious pathology (*F. tularensis* subsp. *tularensis*, *mediasiatica* and *holarctica*), whereas closely related *Francisellas* (*F. tularensis* subsp. *novicida* and *F. philomiragia*) cause tularemia-like disease in immunocompromised people. It is important to timely identify individuals with suspected tularemia and prescribe effective therapy. In recent years, there has been an increased interest among researchers in bacteriophages, which can be used in the prevention, treatment and diagnosis of infection. In the literature, there are limited reports on the isolation of tularemia bacteriophage, however, the researchers do not yet have reproducible methods for inducing the *F. tularensis* bacteriophage. The lysogeny phenomenon in *Francisella* is underinvestigated now. The purpose of this study was to study the possibility of isolating bacteriophages from natural virulent strains of *F. tularensis* of three main subspecies, as well as from their isogenic

Для корреспонденции:

Цимбалистова Марина Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40

E-mail: info@tularemia.ru

Статья поступила 09.01.2024, принята к печати 28.06.2024

© Издательство «Династия», 2024

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Marina V. Tsimbalistova, PhD, MD, Senior Researcher at the Laboratory Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor

Address: 117/40 M.Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation

E-mail: info@tularemia.ru

The article was received 09.01.2024, accepted for publication 28.06.2024

avirulent LPS-defective variants and closely related *Francisella*. A comparative analysis of the effectiveness of various factors for bacteriophage induction showed that, regardless of the methodological techniques and the *F. tularensis* strains used, all our attempts to isolate the bacteriophage were unsuccessful. At the same time, using chloroform were obtained bacteriophages from *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112 and D9876) and *F. philomiragia* (F9693), active against homologous and heterologous *Francisella* strains, as well as *Escherichia coli* ϕ and *E. coli* K12. The resulting preparations did not have a lytic effect on virulent and avirulent *F. tularensis* cultures.

Key words: *Francisella tularensis*, *Francisella*, bacteriophage

For citation: Tsimbalistova M.V., Pogozhova M.P., Tyurina A.V., Meloyan M.G., Pavlovich N.V. Studying the possibility of bacteriophage induction in natural and LPS-defective strains of tularemia and closely related francisella. Bacteriology. 2024; 9(2): 45–49. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-45-49

Туляремия является природно-очаговой инфекцией, эндемичные очаги которой широко распространены в Северном полушарии, в т.ч. в Российской Федерации. Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*) вызывает острое инфекционное заболевание человека и широкого круга животных. Эпизоотические вспышки инфекции разной степени интенсивности ежегодно выявляются на различных административных территориях нашей страны. Вид *F. tularensis* включает четыре подвида: *F. tularensis* subsp. *tularensis*, *mediasiatica*, *holarctica* и *novicida* [1]. Однако клиническое значение в патологии человека имеют только три основных подвида (*F. tularensis* subsp. *tularensis*, *mediasiatica* и *holarctica*), которые отличаются по ареалу циркуляции, биохимическим свойствам и патогенности для людей и животных. В то же время близкородственные франциселлы (*F. tularensis* subsp. *novicida* и *F. philomiragia*) могут вызывать туляремиеподобное заболевание только у людей со сниженным иммунным статусом.

Возбудитель туляремии относится к категории А наиболее опасных агентов биотерроризма [2–4]. Поэтому мониторинг состояния природных очагов, выделение культур возбудителя, их индикация и идентификация являются актуальными. Кроме того, особое значение имеют вопросы своевременной диагностики и назначения эффективной противомикробной терапии инфекции. В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к бактериофагам, которые могут быть использованы в профилактике, лечении и диагностике инфекции.

Попытки получения бактериофага туляремийного микроба предпринимались на протяжении многих лет разными исследователями. Например, А.А.Вольферц в 1935 г. показал, что фильтрат старой культуры со среды Мак-Коя образует негативные зоны на газоне туляремийных бактерий. После этого различные ученые изучали возможность индукции туляремийного бактериофага, причем некоторым удавалось регистрировать литическое действие микробных препаратов на индикаторные штаммы [5, 6]. Близкородственным франциселлам исследователи уделяют гораздо меньше внимания ввиду их незначительной роли в инфекционной патологии человека. Поэтому в литературе имеются лишь единичные сведения о наличии у них бактериофагов [7]. Вместе с тем авторы отмечают, что использованные методы плохо воспроизводились, а исследованные препараты были нестабильны. Весьма слабо изучен вопрос о феномене лизогении у франциселл. В то же время идея пополнить арсенал диагностических и лечебных средств против возбудителя туляремии за счет специфического бактериофага представляется нам заманчивой.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности выделения бактериофагов из культур *F. tularensis* трех основных подвигов, включая их изогенные авирулентные ЛПС-дефектные варианты, а также штаммов близкородственных франциселл.

Материал и методы

В работе использовали исходные вирулентные штаммы *F. tularensis* subsp. *tularensis* (AE-261 cap+), subsp. *mediasiatica* (543 cap+), subsp. *holarctica* (503 cap+), их изогенные авирулентные ЛПС-дефектные мутанты (cap-), вакцинный штамм *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, а также культуры близкородственных франциселл – *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112 и D9876) и *F. philomiragia* (F9693), *Escherichia coli* ϕ , *E. coli* K12. Все штаммы были получены из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, где они хранились в лиофилизированном состоянии.

Культуры выращивали на плотной питательной среде Т [8] или модифицированной среде Мюллера–Хинтон (Himedia, Индия).

Изучение индукции бактериофагов проводили с использованием различных физических и химических факторов, таких как воздействие на суспензии бактерий (10^9 КОЕ/мл) различных температур (56°C в течение 30–60 мин, 4°C и 37°C в течение 1–3–7 дней), ультрафиолетового облучения (УФО) при разных дистанционных и временных режимах, хлороформа (в соотношении 1:10 с инкубацией 30 мин при комнатной температуре, постоянном встряхивании с последующим центрифугированием 4000 г 20 мин). Оценку литической активности отобранного супернатанта выполняли на плотных питательных средах либо с помощью спот-теста (прямого нанесения на чашки с индикаторными культурами), либо методом агаровых слоев по Грациа.

В качестве индикаторных штаммов были исследованы как гомологичные, так и гетерологичные штаммы туляремийного микроба, их изогенные авирулентные ЛПС-дефектные мутанты, франциселлы, а также *E. coli* ϕ , *E. coli* K12.

Для оценки содержания в полученных образцах бактериофагов и их морфологической характеристики использовали трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ). Строение корпускул бактериофагов изучали в электронном микроскопе Jeol JEM 1011. Препараты бактериофагов предварительно выдерживали в полиэтиленгликоле (24 ч), затем осаждали с помощью высокоскоростного центрифугирования, наносили на поверхность электронно-микроскопиче-

ской сеточки с формваровой (0,5%) подложкой, далее переносили на пленку и производили негативное контрастирование в 2%-м растворе уранилацетата в течение 1 мин. Приготовленные образцы фагов изучали в электронном микроскопе с увеличением в 80 000 раз.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования по индукции бактериофагов из природных вирулентных штаммов трех основных подвидов и их изогенных авирулентных ЛПС-дефектных мутантов с использованием различных индуцирующих факторов (температурный режим, обработка микробной суспензии хлороформом, УФО) выявить явление лизогении у *F. tularensis* и получить туляремийный бактериофаг с четко регистрируемой литической активностью нам не удалось. Тем не менее из вирулентного штамма среднеазиатского подвида при обработке бактерий хлороформом выделена субстанция, обладающая слабой литической активностью в отношении культур туляремийного микроба трех подвидов. Однако наши попытки размножить бактериофаг в бульоне с индикаторным штаммом были безуспешными, а его активность в процессе хранения быстро снижалась.

При изучении возможности индукции фагов у *F. novicida* (Utah 112 и D9876) и *F. philomiragia* с помощью обработки бактерий хлороформом были получены 3 субстанции, которые при их нанесении на родительские штаммы формировали четкие негативные зоны. Интересно отметить, что каждый из препаратов обладал перекрестной литической активностью в отношении всех изученных франциселл (рис. 1).

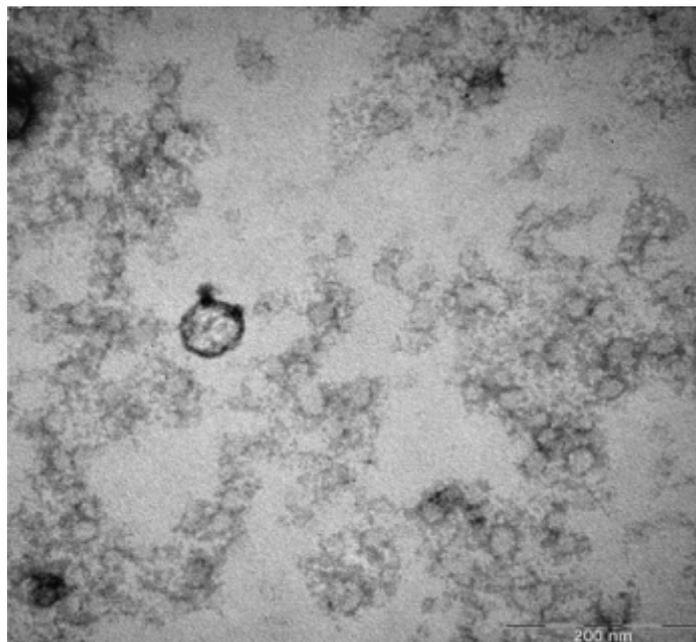


Рис. 2. Морфология франциселлезного бактериофага из *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112) в ТЭМ (увеличение в 80 000 раз).

Fig. 2. Morphology of Francisella bacteriophage from *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112) in TEM (80,000× magnification).

В то же время полученные препараты были не активны в отношении типичных штаммов возбудителя туляремии трех основных подвидов.

Как известно, прямым доказательством фаговой природы литической субстанции являются данные трансмиссионной электронной микроскопии. С этой целью полученные литические субстанции (бактериофаги или бактериоцины) изучены с помощью ТЭМ.

Исследование позволило визуализировать фаговые частицы, которые были представлены формами, характерными для бактериофагов семейства *Podoviridae*, имели одинаковое строение фаговых корпускул (полигональную головку и короткий отросток) и предположительно могут быть отнесены к III морфологической группе по классификации А.С.Тихоненко, семейству *C*, *Podoviridae* (рис. 2) [9].

Следующий этап включал изучение способности образовывать негативные бляшки при использовании в качестве индикаторных штаммов гетерологичные культуры *E. coli* φ и *E. coli* K12. Как оказалось, все выделенные препараты формировали на этих культурах четкие негативные пятна (рис. 3).

Следовательно, из лизогенных культур франциселл индуцированы активные бактериофаги, способные лизировать не только франциселлы, но и гетерологичные бактерии кишечной группы.

Установлено, что активность франциселлезных фагов (+4°C) сохраняется в течение 1 года 8 мес. (срок наблюдения).

Таким образом, при изучении феномена лизогении у штаммов туляремийного микроба и близкородственных франциселл из *F. novicida* и *F. philomiragia* были выделены умеренные бактериофаги. В противоположность этому зарегистрировать явление лизогении и индуцировать бактериофаги у возбудителя туляремии не удалось. В литических

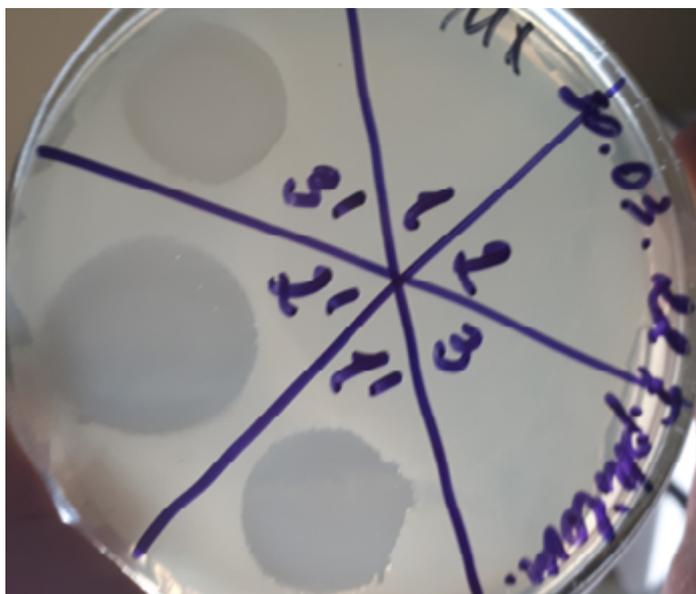


Рис. 1. Литическая активность в отношении индикаторного штамма *F. philomiragia* (F9693) препаратов, полученных из *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112), *F. tularensis* subsp. *novicida* (D9876) и *F. philomiragia* (F9693) при обработке бактерий УФО (1, 2, 3) и хлороформом (1', 2', 3').

Fig. 1. Lytic activity against the indicator strain *F. philomiragia* (F9693) of preparations obtained from *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112), *F. tularensis* subsp. *novicida* (D9876) and *F. philomiragia* (F9693) when treating bacteria with UVR (1, 2, 3) and chloroform (1', 2', 3').

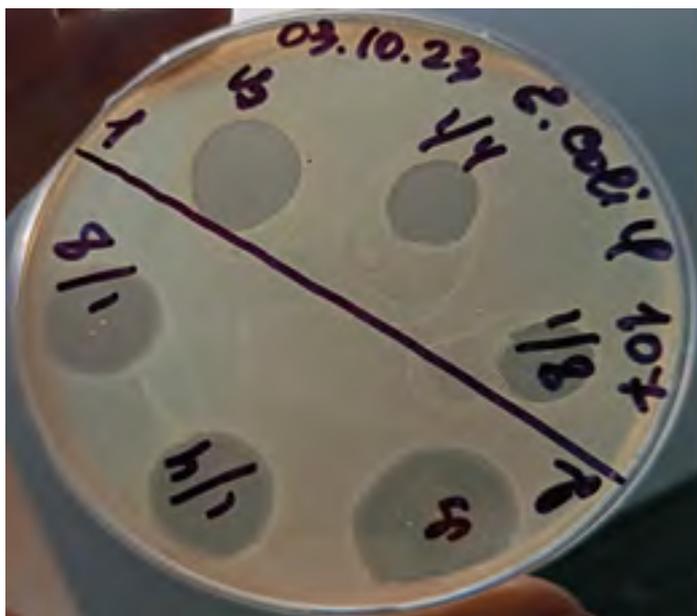


Рис. 3. Литическая активность бактериофага, выделенного из *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112) (цельный, в разведении 1/4 и 1/8) в отношении индикаторных штаммов *E. coli* φ и *E. coli* K12.

Fig. 3. Lytic activity of bacteriophage isolated from *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112) (whole, diluted 1/4 and 1/8) against indicator strains *E. coli* φ and *E. coli* K12.

субстанциях, изолированных из франциселл, обнаружены фаговые частицы, определена их морфологическая структура и специфичность.

В результате проведенного исследования получены стабильные препараты бактериофагов франциселл, обладающие литическим действием в отношении гомологичных штаммов и бактерий кишечной группы (*E. coli* φ и *E. coli* K12). В противоположность этому в отношении туляремийного микроба активность фагов не зарегистрирована.

Согласно данным литературы, важную роль в устойчивости бактерий к внедрению чужеродных генетических элементов (плазмиды, фаги и др.) играет CRISPR-Cas-система, которая определяет иммунитет микробной клетки [10]. При молекулярно-генетическом анализе *F. tularensis* subsp. *novicida* у бактерий были выявлены два функционирующих гена CRISPR-Cas9 и CRISPR-Cas12a [11]. В то же время у туляремийного микроба трех основных подвидов обнаруженные гены системы иммунитета предположительно неактивны [12]. Полученные нами данные не согласуются с результатами других авторов, т.к. культуры *F. novicida* и *F. philomiragia* были чувствительны к действию как гомологичных, так и гетерологичных франциселлезных бактериофагов. При этом штаммы туляремийного микроба проявляли резистентность к их литическому действию. Нельзя исключить, что обнаруженный феномен связан с особенностями бактериофагов франциселл.

Изолированные из *F. tularensis* subsp. *novicida* (Utah 112 и D9876) и *F. philomiragia* (F9693) стабильные препараты бактериофагов могут быть в дальнейшем полезными при изучении биологии туляремийного микроба и других франциселл.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

- Öhrman C, Sahl JW, Sjödin A, Uneklint I, Ballard R, Karlsson L, et al. Reorganized Genomic Taxonomy of *Francisellaceae* Enables Design of Robust Environmental PCR Assays for Detection of *Francisella tularensis*. *Microorganisms*. 2021 Jan 11;9(1):146. DOI: 10.3390/microorganisms9010146
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al.; Working Group on Civilian Biodefense. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2763-73. DOI: 10.1001/jama.285.21.2763
- Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Feb;13(2):141-4. DOI: 10.1586/14787210.2015.986463
- Barel M, Charbit A. *Francisella tularensis*: Causative Agent of Tularemia and Biothreat Agent. In: Singh S, Kuhn J (eds). *Defense Against Biological Attacks*. Springer, Cham. 2019;239-250. DOI: 10.1007/978-3-030-03071-1_10
- Олсуфьев НГ. Таксономия, микробиология и лабораторная диагностика возбудителя туляремии. М.: Медицина, 1975.
- Григорьев АА, Борисевич ИВ, Дармов ИВ, Бондарев ВП, Кузнецов СЛ, Миронин АВ, и др. Выделение и свойства туляремийного бактериофага ГАЛ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2008;4(98):33-36. DOI: 10.21055/0370-1069-2008-4(98)-33-36
- Köppen K, Prensa GI, Rydzewski K, Tlapák H, Holland G, Heuner K. First Description of a Temperate Bacteriophage (vB_FhiM_KIRK) of *Francisella hispaniensis* Strain 3523. *Viruses*. 2021 Feb 20;13(2):327. DOI: 10.3390/v13020327

8. Павлович НВ, Мишанькин БН. Прозрачная питательная среда для культивирования *Francisella tularensis*. Антибиотики и медицинская биотехнология. 1987;32(2):133-137.
9. Ackermann HW. Bacteriophage taxonomy in 1987. Microbiol Sci. 1987 Jul;4(7):214-8.
10. Szczepankowska A. Role of CRISPR/cas system in the development of bacteriophage resistance. Adv Virus Res. 2012;82:289-338. DOI: 10.1016/B978-0-12-394621-8.00011-X
11. Ratner HK, Weiss DS. *Francisella novicida* CRISPR-Cas Systems Can Functionally Complement Each Other in DNA Defense while Providing Target Flexibility. J Bacteriol. 2020 May 27;202(12):e00670-19. DOI: 10.1128/JB.00670-19
12. Schunder E, Rydzewski K, Grunow R, Heuner K. First indication for a functional CRISPR/Cas system in *Francisella tularensis*. Int J Med Microbiol. 2013 Mar;303(2):51-60. DOI: 10.1016/j.ijmm.2012.11.004

References

1. Öhrman C, Sahl JW, Sjödin A, Uneklint I, Ballard R, Karlsson L, et al. Reorganized Genomic Taxonomy of *Francisellaceae* Enables Design of Robust Environmental PCR Assays for Detection of *Francisella tularensis*. Microorganisms. 2021 Jan 11;9(1):146. DOI: 10.3390/microorganisms9010146
2. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al.; Working Group on Civilian Biodefense. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA. 2001 Jun 6;285(21):2763-73. DOI: 10.1001/jama.285.21.2763
3. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? Expert Rev Anti Infect Ther. 2015 Feb;13(2):141-4. DOI: 10.1586/14787210.2015.986463
4. Barel M, Charbit A. *Francisella tularensis*: Causative Agent of Tularemia and Biothreat Agent. In: Singh S, Kuhn J (eds). Defense Against Biological Attacks. Springer, Cham. 2019;239-250. DOI: 10.1007/978-3-030-03071-1_10
5. Olsuf'ev NG. Taksonomiya, mikrobiologiya i laboratornaya diagnostika vzbudatelya tulyaremii. M.: Meditsina Publ., 1975. (In Russian).
6. Grigor'ev AA, Borisevich IV, Darmov IV, Bondarev VP, Kuznetsov SL, Mironin AV, et al. Isolation of GAL tularemia bacteriophage and its characteristics. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2008;4(98):33-36. DOI: 10.21055/0370-1069-2008-4(98)-33-36 (In Russian).
7. Köppen K, Prensa GI, Rydzewski K, Tlapák H, Holland G, Heuner K. First Description of a Temperate Bacteriophage (vB_FhiM_KIRK) of *Francisella*

- hispaniensis* Strain 3523. Viruses. 2021 Feb 20;13(2):327. DOI: 10.3390/v13020327
8. Pavlovich NV, Mishan'kin BN. Prozhnchnaya pitatel'naya sreda dlya kul'tivirovaniya *Francisella tularensis*. Antibiotiki i meditsinskaya biotekhnologiya. 1987;32(2):133-137. (In Russian).
9. Ackermann HW. Bacteriophage taxonomy in 1987. Microbiol Sci. 1987 Jul;4(7):214-8.
10. Szczepankowska A. Role of CRISPR/cas system in the development of bacteriophage resistance. Adv Virus Res. 2012;82:289-338. DOI: 10.1016/B978-0-12-394621-8.00011-X
11. Ratner HK, Weiss DS. *Francisella novicida* CRISPR-Cas Systems Can Functionally Complement Each Other in DNA Defense while Providing Target Flexibility. J Bacteriol. 2020 May 27;202(12):e00670-19. DOI: 10.1128/JB.00670-19
12. Schunder E, Rydzewski K, Grunow R, Heuner K. First indication for a functional CRISPR/Cas system in *Francisella tularensis*. Int J Med Microbiol. 2013 Mar;303(2):51-60. DOI: 10.1016/j.ijmm.2012.11.004

Информация о соавторах:

Погожова Марина Павловна, младший научный сотрудник лаборатории бактериофагов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Тюрина Анна Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории бактериофагов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Мелоян Мисак Геворгович, младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Павлович Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, и.о. начальника отдела природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Marina P. Pogozhova, Junior Researcher at the Laboratory of Bacteriophages, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Anna V. Tyurina, Junior Researcher at the Laboratory of Bacteriophages, Rostov-on-Don Anti-plague Research Institute of Rosпотребнадзор

Misak G. Meloyan, Junior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Natalya V. Pavlovich, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Acting Head of the Department of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

НОВОСТИ НАУКИ

Анализ микробиома при метастатическом раке

Микробные сообщества обитают во многих нишах человеческого тела и являются важными модуляторами иммунной системы хозяина и реакции на противораковую терапию. Недавние исследования показали, что в первичных опухолях присутствуют сложные микробные сообщества. Чтобы исследовать наличие и значимость микробиома в метастазах, объединили метагеномику, геномику, транскриптомику и клинические данные 4160 биопсий метастатических опухолей на основе картирования и сборки. Выявили органоспецифический тропизм микробов, обогащение анаэробными бактериями в гипоксических опухолях, связь между микробным разнообразием и инфильтрирующими опухоль нейтрофилами, а также связь фузобактерий с устойчивостью к блокаде иммунных контрольных точек (ICB) при раке легких. Кроме того, продольный отбор проб опухолей выявил временную эволюцию микробных сообществ и идентифицировал бактерии, истощенные при ICB. Вместе мы создали панраковый ресурс метастатического опухолевого микробиома, который может способствовать развитию стратегий лечения.



Battaglia TW, Mimpfen IL, Traets JJH, van Hoeck A, Zeverijn LJ, Geurts BS, et al.
A pan-cancer analysis of the microbiome in metastatic cancer.
Cell. 2024 Apr 25;187(9):2324-2335.e19. doi: 10.1016/j.cell.2024.03.021