

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

МИКРОБИОМ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Ф.В. Моисеенко

MICROBIOME AS A THERAPEUTIC TARGET

Ф.В. Моисеенко

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

F.V. Moiseenko

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.

Совокупность симбиотических микроорганизмов, населяющих все поверхности организма и взаимодействующих с окружающей средой, имеет огромное значение для поддержания гомеостаза метаорганизма, а также недооцененное влияние на нормальные и патологические процессы, протекающие в нем. В данной статье описываются накопленные данные о механизмах взаимодействия микробиома и организма носителя, а также обсуждаются описанные на настоящий момент результаты попыток направленного изменения микробиома с целью усиления противоопухолевого эффекта.

Ключевые слова: лекарственная терапия, рак, микробиом, иммунотерапия.

The community of symbiotic microorganisms populating all the surfaces of human body that interact with outer medias plays an important role in human organism homeostasis, as far as in modulation of multiple normal or pathologic processes. As a consequence of such interaction the qualitative and quantitative composition of microbiome might influence many pathologic and physiologic processes, among which are malignant solid tumors. In this article we try to summarize up-to-date information on the role of microbiome in the appearance, clinical course, and treatment of various solid tumors.

Key words: drug therapy, cancer, microbiome, immunotherapy.

Модуляция взаимодействия иммунной системы и опухоли является одним из наиболее современных методов противоопухолевого лечения. Среди несомненных успехов, достигнутых к настоящему моменту, можно отметить крайне широкий спектр противоопухолевой активности и множество продолжительных противоопухолевых эффектов [1]. Тем не менее, есть и ряд существенных недостатков, выходящих на

передний план на фоне накопления клинических данных о применении иммунотерапии [2]. Кроме таких очевидных факторов, как непосредственная и отсроченная иммуноопосредованная токсичность, а также относительно невысокая частота объективных ответов в большинстве групп, далеко не последнюю роль играет и отсутствие возможности предсказать эффект с более или менее высокой вероятностью. Среди предиктивных маркеров, позволяющих обогатить группу пациентов теми из них, кто в наибольшей степени чувствителен к иммунотерапии, выделяется экспрессия PD-L1 на опухолевых и/или иммунокомпетентных клетках, инфильтрация опухоли CD8+ лимфоцитами, экспрессия генов INF-gamma, а также мутационная нагрузка [3]. К сожалению, ни один из этих маркеров – как по отдельности, так и все вместе взятые, не позволяют достаточно точно предсказать клиническую пользу от применения препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия.

Совокупный геном микроорганизмов ЖКТ составляет из более чем пяти миллионов генов, что определяет крайне широкий спектр возможных метаболических активностей. Некоторые из них являются ключевыми для функционирования организма человека – например, выделение витаминов и ферментация отдельных полисахаридов [4]. Кроме непосредственного функционирования в просвете органа и взаимодействия с лимфоидными элементами, продукты функционирования и разрушения микроорганизмов попадают в системный кровоток и, в частности, в печень через систему портальной вены. Многие из них обладают сигнальной ролью и влияют на метаболические процессы в печени и всем организме [5]. Среди метаболитов, выделяемых микроорганизмами, с точки зрения выраженности их влияния на системный организм выделяют короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты, которые отвечают за модуляции иммунной системы, гомеостаз эпителия стенки желудочно-кишечного тракта и активацию различных сигнальных систем организма. Короткоцепочечные жирные кислоты включают в себя бутират, пропионат и ацетат, который в основном получается при расщеплении питательных волокон: например, растительных полисахаридов [6]. Роль каждого из этих продуктов метаболизма микробиоты очень сложна. Так, бутират производится бактериями вида *Firmicutes* и является основным источником энергии для эпителиальных клеток, выстилающих просвет кишечника [7]. Кроме того, бутират может подавлять деацетилазы гистонов в клетках эпителия, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов (например, IL-6), и, соответственно, противоопухолевому действию.

Первые наблюдения, свидетельствовавшие о существовании возможной функциональной связи между отдельными составляющими микробиома и эффективностью ИКТ, были получены ретроспективно при

анализе пациентов, получавших антибактериальную терапию до первого введения иммунотерапевтического препарата [8]. Так, данные о снижении вероятности эффекта монотерапии анти-PD-1 и комбинации анти-PD-1 и CTLA-4 были получены на экспериментальных моделях саркомы и меланомы у мышей, а затем в ретроспективных данных довольно большой группы пациентов, включавших больных с НМРЛ, раком почки и уротелиальным раком. Наличие факта применения антибиотиков, различных как по классу, так и по причине их использования, позволяло выделить среди всех больных группу с худшими показателями ВДП и ОВ. Вскоре обоснованность этого предположения была подтверждена и в других работах [9–13].

Другим немаловажным фактором, позволяющим говорить о связи между микробиомом и иммуноопухолевым взаимодействием, является выявление в большом числе исследований связи качественного и количественного состава микробиома и результатов иммунотерапии. Так, сравнение пациентов с клиническим эффектом и без такового позволяло выявить отдельные таксономические единицы, ассоциированные с эффектом лечения.

К примеру, было показано, что бактериальные виды более разнообразны у пациентов, которые ответили на иммунотерапию лучше [14]. При этом в отдельных работах была выявлена связь различных бактерий (например, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Coprococcus eutactus*, *Prevotella stercora*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus anginosus*, *Lachnospiraceae bacterium*, *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* и *Enterococcus faecium*) и увеличения длительности ответа. Напротив, для других (например, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides massiliensis*, *Ruminococcus gnavus*, *Blautia producta*), была выявлена связь со снижением длительности [15–20]. В продолжение данной темы на мышиных моделях было продемонстрировано, что трансплантация микробиома, полученного у чувствительных к иммунотерапии пациентов, повышает эффективность проводимого лечения, предположительно за счет модуляций Т-клеточного звена иммунитета. Другое исследование показало прямую связь между клиническими ответами на терапию ИКТ и относительным количеством *Akkermansia muciniphila*, а терапия пробиотиком на основе этой бактерии после трансплантации микробиоты от нечувствительных пациентов позволяла восстанавливать эффективность терапии PD-1 ингибиторами за счет повышения числа CCR9+CXCR3+CD4+ Т-лимфоцитов [8]. Идеологически сходные результаты другой работы показали, что при обогащении *Faecalibacterium* и другими представителями фило *Firmicutes* вероятность клинической пользы от применения ипилимумаба и ниволюмаба повышается [21, 22]. Логическим продолжением этого направления исследований можно считать многочисленные попытки понять механизмы, с помощью

которых микробиом мог бы воздействовать на системный организм. Данные попытки были реализованы с помощью исследований метаболома [18, 19]. Выявленные особенности имели отношение к путям деградации L-рамнозы, биосинтеза нуклеотидов гуанозина и витамина В.

Число исследований, выявивших подобные взаимосвязи, позволяет как минимум предположить существование некоей закономерности. Однако сложность проводимых процедур генетического анализа, разнородность самих процедур и времени сбора материала, существенные различия в методах биоинформационного анализа, различия в критериях клинической пользы, а также многие другие факторы, влияющие на характер микробиоты (диетические предпочтения, предшествующее лечение, этнические и географические особенности), не позволяют на настоящий момент сделать однозначные практические выводы на основании описанных закономерностей [2].

Для того, чтобы снизить влияние метода биоинформационной обработки на полученные результаты, были предприняты попытки анализа объединенных данных нескольких групп [23, 24]. В результате этих исследований выяснилось, что различия в использованных методах биоинформационной обработки не могли объяснить выявленные различия в биологически значимых видах бактериальных симбиотов. Вторым существенным выводом является то, что принципиальное значение для модуляции иммунной системы могут иметь не отдельные виды бактерий, а активность функциональных путей метаболизма.

Другим сложным препятствием на пути извлечения практической пользы из состава микробиома являются существенные географические различия. В разных странах микробиом у людей различается. Метаданные из объединенных исследований помогли свести эти различия воедино. Ли и соавторы, получив такие данные и вооружившись методами machine learning, попытались оценить связь функционального и фенотипического состава микробиома с наличием ответа на проведение терапии ИКТ [25]. Тем самым была сделана попытка преодолеть вышеуказанные географические различия. К сожалению, при комбинировании различных по происхождению образцов ни таксономические, ни функциональные особенности не позволили предсказать ответ на проведенное лечение. Таким образом, большое число различных попыток определения отдельных видов бактерий микробиома, неизменно связанных с эффектом иммунотерапии, не привели к успеху.

Так или иначе, кроме не прямых свидетельств, получаемых в крупных работах, есть и клинические данные, демонстрирующие влияние микробиома на эффективность иммунотерапии [26]. В качестве модели были отобраны пациенты с метастатической меланомой и подтвержденным прогрессированием заболевания на фоне терапии анти-PD-1. В работу

было включено 10 пациентов, которым производилась трансплантация микробиома от двух доноров с полным регрессом метастатической злокачественной меланомы без признаков прогрессирования заболевания в течение года. Существенных осложнений, связанных с самой процедурой трансплантации выявлено не было. Лишь у одного пациента наблюдалась легкая тошнота с 3 по 15 дни приема. Крайне важно обратить внимание на то, что успех трансплантации был подтвержден качественными изменениями состава микробиома у всех участников, которое заключалось в обогащении семейства Veillonellaceae family и снижении относительного количества *Bifidobacterium bifidum*. После проведенного лечения клинический регресс был зафиксирован у 3-х из 10-ти пациентов. У всех больных регрессу предшествовало увеличение опухоли, известное как псевдопрогрессирование. Любопытно, что сравнительный анализ микробиома ответивших пациентов и больных без проявления клинической пользы не позволил однозначно выявить механизмы этой реакции. В попытке прояснить данные взаимосвязи был проведен функциональный анализ микробиома, который показал существенные различия между донорами, но не позволил идентифицировать ответивших пациентов. Анализируя полученные результаты, авторы предполагают, что объяснением эффективности ИКТ является иммуноопосредованные механизмы и в первую очередь – изменение опухоль-инфильтрующих дендритных клеток, которые определяют привлечение активированных Т-лимфоцитов. Поскольку микробиом доноров трансплантировался в кишечник реципиента, то авторы предполагают то, что иммунная активация, определившая последующий клинический эффект, была инициирована в кишечнике.

В настоящий момент достоверный механизм, с помощью которого содержимое просвета кишечника модулирует противоопухолевую активность иммунной системы, неизвестен. Тем не менее, активное изучение этого вопроса позволило исследователям сформулировать три основные гипотезы. Во-первых, по-видимому, сами бактерии, продукты их жизнедеятельности или компоненты, выделяющиеся или образующиеся при их разрушении, могут напрямую стимулировать противоопухолевый Т-клеточный ответ. Во-вторых, возможно существование сходных молекулярных эпителиев между опухолевыми неоантигенами и антигенами на поверхности бактерий, которые стимулируют перекрестную иммунологическую реакцию. И наконец, есть основания предполагать существование бактериальных метаболитов, которые модулируют противоопухолевую активность иммунной системы.

Сразу в нескольких работах продемонстрирована способность отдельных видов бактерий просвета кишечника вызывать антиген-специфичный Т-клеточный ответ. Так, *Helicobacter spp.* повышает чис-

ло различных Т-регуляторных клеток, а *A. Muciniphila* стимулирует выделение специфичных антител класса IgG1, что можно считать косвенными предпосылками к активации иммунной системы. Иммуностимулирующие качества других видов бактерий могут реализовываться напрямую или опосредованно через дендритные клетки лимфоидной системы, ассоциированной со стенкой толстой кишки, селезенкой или дренирующими опухоль лимфатическими узлами. Подобные эффекты показаны, например, для *B. fragilis* и терапии ингибиторами CTLA-4, *E. hirae* и *B. Intestibominis* и числом внутриопухолевых INF-gamma продуцирующими Т-клетками после введения циклофосфида [27, 28]. Есть и другие примеры подобного действия бактерий микробиома, которое, тем не менее, было продемонстрировано в эксперименте [29, 30].

Молекулярная мимикрия между бактериями и опухолевыми неоантигенами также может стимулировать созревание кросс-реактивных Т-лимфоцитов через мимикрию антигенов. В условиях эксперимента показано, что бактериофаги *Bifidobacterium breve* и *E. Hirae* стимулируют выработку специфичных Т-клеток, перекрестно реагирующих с неоантигенами опухоли [31, 32]. Другим примером может служить то, что длительные показатели выживаемости у больных с опухолями поджелудочной железы ассоциированы в первую очередь с формированием высокоиммуногенных неоантигенов с предсказанной перекрестной реактивностью с некоторыми микробными эпитопами [33]. Описаны и примеры негативной регуляции микроорганизмами противоопухолевого иммунитета: так, *Fusobacterium nucleatum*, ассоциированная с колоректальным раком, индуцирует формирование опухолей слизистой толстой кишки за счет ингибирующего взаимодействия с рецептором TIGIT на поверхности активированных Т-лимфоцитов [34, 35].

Отдельные метаболиты, синтезированные участниками микробиома *de novo* или метаорганизмом с последующей модификацией бактериями, также могут реализовывать иммуномодулирующее действие. Как уже описывалось ранее, аденозин и инозин реализуют широкий спектр противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов *in vivo* через взаимодействие с рецепторами аденозина. Кроме фармакологического подавления сигнальной системы с участием аденозина, через прямое блокирование рецепторов A_{2A}R или CD38, CD39 или CB73 (что было продемонстрировано в нескольких предклинических и ранних клинических этапах исследований), добавление инозина, формирующегося при катаболизме аденозина, может также усиливать эффективность терапии анти-PD-1, но только у условиях недостаточной концентрации глюкозы [36, 37]. Сразу в нескольких работах было показано, что ключевые составляющие микробиома *A. muciniphila* и *B. Pseudolongum* потенцируют действие анти-CTLA-4, возможно за счет выделения инозина.

Другим большим классом молекул, продуцируемых бактериальным составом микробиома кишечника, являются коротко-цепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты, которые обладают значимым иммуномодулирующим действием. Так, симбиотические бактерии конвертируют первичные желчные кислоты во вторичные, которые, в свою очередь, стимулируют CXCR6+ натуральных киллеров печени, а те ингибируют формирование метастазов в печени на модулях метастатического рака печени [38]. К коротко-цепочечным жирным кислотам относятся ацетат, пропионат и бутират, которые синтезируются бактериями при фрагментации пищевых волокон в толстом кишечнике [39]. Эти продукты связываются со специфичными рецепторами (SCFA-sensing G-protein-coupled receptors (GPCR; GPR41, GPR43, GPCR109A), которые регулируют гистоновые ацетилтрансферазы и деацетилазы. Другим направлением для действия коротко-цепочечных жирных кислот является модулирование интестинального иммунного гомеостаза за счет взаимодействия с регуляторными и эффекторными Т-лимфоцитами [40]. Роль активации этих механизмов в реализации эффекта ИКТ к настоящему моменту не определена, но тем не менее, в двух небольших клинических работах были выявлены существенные предпосылки для этого [41, 42].

Существенным влиянием на состав микробиома обладают и кетоновые тела, которые являются альтернативным источником энергии для всех видов жизни на планете [43]. Так, системный кетоз повышает разнообразие нечувствительных к желчи членов филы Bacteroidetes (*Alistipes spp.*, *Bilophila spp.* и *Bacteroides spp.*) и снижает уровень бутират-продуцирующих видов филы Firmicutes (*Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale* и *Ruminococcus bromii*) [44, 45]. В нескольких предклинических исследованиях показано влияние кетогенной диеты на повышение антиген-специфичного врожденного и приобретенного звеньев иммунитета, предположительно за счет 3-гидроксибутират медианного повышения *Eisenbergiella massiliensis* или активации аденозин-монофосфат активированной протеинкиназы [46]. Тем не менее, однозначного ответа на вопрос о природе иммуномодулирующего действия кетоза нет. В том числе из-за прямого воздействия кетоновых тел на иммунокомпетентные клетки [47].

Перечисленные выше механизмы взаимодействия микробиома и иммунитета далеко не полностью отражают всю сложность системы их взаимодействия. Тем не менее, даже из приведенных примеров видно, что выводы исследователей противоречивы, а картина представляется крайне неполной. Все это существенно влияет на возможность трансляции уже осуществленных фундаментальных наблюдений в клиническую практику.

Таким образом, к настоящему моменту сформирована серьезная доказательная база, подтвержда-

ющая существование связи между качественным и количественным составом симбиотов кишечного содержимого и взаимодействия иммунокомпетентных клеток с опухолью. Очевидным продолжением этих наблюдений должна была бы стать разработка подходов для направленной модуляции микробиома. Среди подобных подходов есть и уже используемые в клинической практике – например иррадиационная терапия при хеликобактерной инфекции желудка, доказанно обладающая противоопухолевым действием (48). Кроме того, есть данные и о негативной роли неселективного воздействия на микробиом с помощью антибиотиков, которые, в частности, снижают его разнообразие [49].

Другим вариантом направленного воздействия на микробиом могут быть манипуляции с диетой, в деталях описанные в предыдущем сообщении. К сожалению, применение этого метода серьезно затруднено длительностью возникновения изменений состава микробиома, сложностями с соблюдением рекомендованной диеты, а также существенными различиями в пищевых привычках населения разных стран и географических территорий. Тем не менее, к настоящему моменту удалось доказать, что высокий уровень потребления нерастворимых пищевых волокон, составляющих основу для коротко-цепочечных жирных кислот, ассоциирован с повышением формирования CD103+ дендритных клеток, а также усилением дифференцировки CD8+ лимфоцитов [42, 50]. Ретроспективные данные позволяют предположить, что время до прогрессирования на фоне терапии ИКТ у больных с меланомой на фоне повышения потребления клетчатки более 20 г/день увеличивается.

Сразу в нескольких работах рассматривалась проблема влияния на эффективность противоопухолевого лечения приема пребиотиков (молекул, которые усиливают рост необходимых микроорганизмов), пробиотиков (препаратов с живыми микроорганизмами), или постбиотиков (препаратов на основе

вырабатываемых микроорганизмами веществ с потенциально положительным действием). Большинство таких работ еще не закончено. Тем не менее, в качестве примера можно привести полифенол кастагин, которые продемонстрировал усиление противоопухолевого эффекта на мышинных моделях опухолей, резистентных к терапии анти-PD-1 [51]. В другой, уже клинической, работе было выявлено увеличение разнообразия микробиома, а также снижение системного воспаления при переходе с высокопроцессированной пищи на продукты с высоким содержанием клетчатки [52]. В качестве примера использования пробиотиков можно привести работу первой фазы, в которой больные с различными гистологическими формами опухоли почки рандомизировались в группу иммунотерапии ипилимумаб+ниволюмаб и группу аналогичного противоопухолевого лечения в комбинации с бактериальным продуктом на основе живой бифидогенной культуры CBM588. Несмотря на то, что первичная цель исследования не была достигнута, так как не были выявлены изменения в количестве *Bifidobacterium spp.* через 12 недель терапии в группе пробиотика, вторичные цели демонстрируют убедительные доказательства эффективности подобного воздействия. Так, ВДП было достоверно выше в группе комбинированного воздействия (12,7 мес versus 2,5 мес., $P=0,001$), а частота объективных ответов в числовом выражении – 58% против 20%.

Таким образом, в заключение важно сказать, что к настоящему моменту сформирована достаточная база, подтверждающая взаимодействие микробиома и иммунитета, а также получены феноменологические подтверждения возможной положительной роли манипуляций с составом микробиома. Тем не менее, механистического понимания процесса взаимодействия до настоящего момента не сформировано, что существенно осложняет дальнейшее клиническое изучение и применение этого подхода, но отнюдь не делает его менее перспективным.

Список литературы

1. Chang E., Pelosof L., Lemery S., Gong Y., Goldberg K. B., Farrell A. T., Keegan P., Veeraraghavan J., Wei G., Blumenthal G.M., Amiri-Kordestani L., Singh H., Fasboyin-Aje L., Gormley N., Kluetz P.G., Pazdur R., Beaver J.A., Theoret M.R. Systematic Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Oncology: From Personalized Medicine to Public Health // *Oncologist*. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. e1786–e1799.
2. Davar D., Zarour H.M. Facts and Hopes for Gut Microbiota Interventions in Cancer Immunotherapy // *Clin Cancer Res*. – 2022.10.1158/1078-0432.CCR-21-1129.
3. Kim M.S., Xu A., Haslam A., Prasad V. Quality of biomarker defined subgroups in FDA approvals of PD-1/PD-L1 inhibitors 2014 to 2020 // *Int J Cancer*. – 2022. – Т. 150, № 11. – С. 1905–1910.
4. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // *Eur J Nutr*. – 2018. – Т. 57, № 1. – С. 1–24.
5. Levy J., Cacheux W., Bara M.A., L'Hermitte A., Lepage P., Fraudeau M., Trentesaux C., Lemarchand J., Durand A., Crain A.M., Marchiol C., Renault G., Dumont F., Letourneur F., Delacre M., Schmitt A., Terris B., Perret C., Chamaillard M., Couty J.P., Romagnolo B. Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth // *Nat Cell Biol*. – 2015. – Т. 17, № 8. – С. 1062–73.
6. Gill C. I., Rowland I.R. Diet and cancer: assessing the risk // *Br J Nutr*. – 2002. – Т. 88 Suppl 1. – С. S73–87.

7. Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers // *J Nutr.* – 2009. – Т. 139, № 9. – С. 1619–25.
8. 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., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragon L., Jacquilot N., Qu B., Ferrere G., Clemenson C., Mezquita L., Masip J. R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbbai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Llorca Y., Gbiringbelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors // *Science.* – 2018. – Т. 359, № 6371. – С. 91–97.
9. Derosa L., Hellmann M.D., Spaziano M., Halpenny D., Fidelle M., Rizvi H., Long N., Plodkowski A.J., Arbour K.C., Chast J.E., Rouche J.A., Zitvogel L., Zalcman G., Albiges L., Escudier B., Routy B. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer // *Ann Oncol.* – 2018. – Т. 29, № 6. – С. 1437–1444.
10. Pinato D.J., Gramenitskaya D., Altmann D.M., Boyton R.J., Mullish B.H., Marchesi J.R., Bower M. Antibiotic therapy and outcome from immune-checkpoint inhibitors // *J Immunother Cancer.* – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 287.
11. Tinsley N., Zhou C., Tan G., Rack S., Lorigan P., Blackball F., Krebs M., Carter L., Thistlethwaite F., Graham D., Cook N. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer // *Oncologist.* – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 55–63.
12. Huang X.Z., Gao P., Song Y.X., Xu Y., Sun J.X., Chen X.W., Zhao J.H., Wang Z.N. Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients // *Oncoimmunology.* – 2019. – Т. 8, № 12. – С. e1665973.
13. Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D., Urus H., Patel A., Mineo T., Brock C., Power D., Hatcher O., Falconer A., Ingle M., Brown A., Gujral D., Partridge S., Sarwar N., Gonzalez M., Bendle M., Lewanski C., Newsom-Davis T., Allara E., Bower M. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer // *JAMA Oncol.* – 2019. – Т. 5, № 12. – С. 1774–1778.
14. 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., Cogdill A.P., Zhao L., Hudgens C.W., Hutchinson D.S., Manzo T., Petaccia de Macedo M., Cotechini T., Kumar T., Chen W.S., Reddy S.M., Szczepaniak Sloane R., Galloway-Pena J., Jiang H., Chen P. L., Shpall E.J., Rezvani K., Alousi A.M., Chemaly R.F., Shelburne S., Vence L.M., Okbuysen P.C., Jensen V.B., Swennes A.G., McAllister F., Marcelo Riquelme Sanchez E., Zhang Y., Le Chatelier E., Zitvogel L., Pons N., Austin-Breneman J.L., Haydu L.E., Burton E.M., Gardner J.M., Sirmans E., Hu J., Lazar A.J., Tsujikawa T., Diab A., Tawbi H., Glitza I.C., Hwu W.J., Patel S.P., Woodman S.E., Amaria R.N., Davies M.A., Gershengwald J.E., Hwu P., Lee J.E., Zhang J., Coussens L.M., Cooper Z.A., Futreal P.A., Daniel C.R., Ajami N.J., Petrosino J.F., Tetzlaff M.T., Sharma P., Allison J.P., Jenq R.R., Wargo J.A. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients // *Science.* – 2018. – Т. 359, № 6371. – С. 97–103.
15. Jin Y., Dong H., Xia L., Yang Y., Zhu Y., Shen Y., Zheng H., Yao C., Wang Y., Lu S. The Diversity of Gut Microbiome is Associated With Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients With NSCLC // *J Thorac Oncol.* – 2019. – Т. 14, № 8. – С. 1378–1389.
16. Hakozaki T., Richard C., Elkrief A., Hosomi Y., Benlafraoui M., Mimpfen I., Terrisse S., Derosa L., Zitvogel L., Routy B., Okuma Y. The Gut Microbiome Associates with Immune Checkpoint Inhibition Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // *Cancer Immunol Res.* – 2020. – Т. 8, № 10. – С. 1243–1250.
17. Derosa L., Routy B., Thomas A.M., Iebba V., Zalcman G., Friard S., Mazieres J., Audigier-Valette C., Moro-Sibilot D., Goldwasser F., Silva C.A.C., Terrisse S., Bonvalet M., Scherpereel A., Pegliasco H., Richard C., Gbiringbelli F., Elkrief A., Desilets A., Blanc-Durand F., Cumbo F., Blanco A., Boidot R., Chevrier S., Daillere R., Kroemer G., Alla L., Pons N., Le Chatelier E., Galleron N., Roume H., Dubuisson A., Bouchard N., Messaoudene M., Drubay D., Deutsch E., Barlesi F., Plancharat D., Segata N., Martinez S., Zitvogel L., Soria J.C., Besse B. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Nat Med.* – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 315–324.
18. Derosa L., Routy B., Fidelle M., Iebba V., Alla L., Pasolli E., Segata N., Desnoyer A., Pietrantonio F., Ferrere G., Fabrner J.E., Le Chatellier E., Pons N., Galleron N., Roume H., Duong C.P.M., Mondragon L., Iribarren K., Bonvalet M., Terrisse S., Rauber C., Goubet A.G., Daillere R., Lemaitre F., Reni A., Casu B., Alou M.T., Alves Costa Silva C., Raoult D., Fizazi K., Escudier B., Kroemer G., Albiges L., Zitvogel L. Gut Bacteria Composition Drives Primary Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients // *Eur Urol.* – 2020. – Т. 78, № 2. – С. 195–206.
19. Peng Z., Cheng S., Kou Y., Wang Z., Jin R., Hu H., Zhang X., Gong J.F., Li J., Lu M., Wang X., Zhou J., Lu Z., Zhang Q., Tzeng D.T.W., Bi D., Tan Y., Shen L. The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer // *Cancer Immunol Res.* – 2020. – Т. 8, № 10. – С. 1251–1261.
20. Peters B.A., Wilson M., Moran U., Pavlick A., Izsak A., Wechter T., Weber J.S., Osman I., Abn J. Relating the gut metagenome and metatranscriptome to immunotherapy responses in melanoma patients // *Genome Med.* – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 61.
21. Chaput N., Lepage P., Coutzac C., Soularue E., Le Roux K., Monot C., Boselli L., Routier E., Cassard L., Collins M., Vaysse T., Marthey L., Eggermont A., Asvatourian V., Lanoy E., Mateus C., Robert C., Carbonnel F. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab // *Ann Oncol.* – 2017. – Т. 28, № 6. – С. 1368–1379.

22. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froeblich T.W., Xie Y., Frenkel E.P., Kob A.Y. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients // *Neoplasia*. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 848–855.
23. Gbaraibeh R.Z., Jobin C. Microbiota and cancer immunotherapy: in search of microbial signals // *Gut*. – 2019. – Т. 68, № 3. – С. 385–388.
24. Shaikh F.Y., White J.R., Gills J.J., Hakozaki T., Richard C., Routy B., Okuma Y., Usyk M., Pandey A., Weber J.S., Abn J., Lipson E.J., Naidoo J., Pardoll D.M., Sears C.L. A Uniform Computational Approach Improved on Existing Pipelines to Reveal Microbiome Biomarkers of Nonresponse to Immune Checkpoint Inhibitors // *Clin Cancer Res*. – 2021. – Т. 27, № 9. – С. 2571–2583.
25. Lee K.A., Thomas A.M., Bolte L.A., Bjork J.R., de Ruijter L.K., Armanini F., Asnicar F., Blanco-Miguez A., Board R., Calbet-Llopart N., Derosa L., Dhomen N., Brooks K., Harland M., Harries M., Leeming E.R., Lorigan P., Manghi P., Marais R., Newton-Bishop J., Nezi L., Pinto F., Potrony M., Puig S., Serra-Bellver P., Shaw H.M., Tamburini S., Valpione S., Vijay A., Waldron L., Zitvogel L., Zolfo M., de Vries E.G.E., Nathani P., Febrmann R.S.N., Bataille V., Hospers G.A.P., Spector T.D., Weersma R.K., Segata N. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma // *Nat Med*. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 535–544.
26. Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L., Adler K., Dick-Necula D., Raskin S., Bloch N., Rotin D., Anafi L., Aviivi C., Melnichenko J., Steinberg-Silman Y., Mamtani R., Harati H., Asher N., Shapira-Frommer R., Brosh-Nissimov T., Esbet Y., Ben-Simon S., Ziv O., Khan M.A.W., Amit M., Ajami N.J., Barsback I., Schachter J., Wargo J.A., Koren O., Markel G., Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients // *Science*. – 2021. – Т. 371, № 6529. – С. 602–609.
27. Daillere R., Vetizou M., Waldschmitt N., Yamazaki T., Isnard C., Poirier-Colame V., Duong C. P. M., Flament C., Lepage P., Roberti M.P., Routy B., Jacquelot N., Apetoh L., Becharef S., Rusakiewicz S., Langella P., Sokol H., Kroemer G., Enot D., Roux A., Eggermont A., Tartour E., Johannes L., Woerther P.L., Chachaty E., Soria J.C., Golden E., Formenti S., Plebanski M., Madondo M., Rosenstiel P., Raoult D., Cattoir V., Boneca I.G., Chamaillard M., Zitvogel L. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects // *Immunity*. – 2016. – Т. 45, № 4. – С. 931–943.
28. Vetizou M., Pitt J. M., Daillere R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., Rusakiewicz S., Routy B., Roberti M.P., Duong C. P., Poirier-Colame V., Roux A., Becharef S., Formenti S., Golden E., Cording S., Eberl G., Schlitzer A., Ginboux F., Mami S., Yamazaki T., Jacquelot N., Enot D.P., Berard M., Nigou J., Opolon P., Eggermont A., Woerther P.L., Chachaty E., Chaput N., Robert C., Mateus C., Kroemer G., Raoult D., Boneca I.G., Carbonnel F., Chamaillard M., Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *Science*. – 2015. – Т. 350, № 6264. – С. 1079–84.
29. Laute-Caly D.L., Raftis E.J., Cowie P., Hennessy E., Holt A., Panzica D.A., Sparre C., Minter B., Stroobach E., Mulder I.E. The flagellin of candidate live biotherapeutic Enterococcus gallinarum MRx0518 is a potent immunostimulant // *Sci Rep*. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 801.
30. Zheng J.H., Nguyen V.H., Jiang S.N., Park S.H., Tan W., Hong S.H., Shin M.G., Chung I.J., Hong Y., Bom H.S., Choy H.E., Lee S.E., Rhee J.H., Min J.J. Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered Salmonella typhimurium secreting heterologous flagellin // *Sci Transl Med*. – 2017. – Т. 9, № 376.
31. Fluckiger A., Daillere R., Sassi M., Sixt B.S., Liu P., Loos F., Richard C., Rabu C., Alou M.T., Goubet A.G., Lemaitre F., Ferrere G., Derosa L., Duong C.P.M., Messaoudene M., Gagne A., Joubert P., De Sordi L., Debarbieux L., Simon S., Scarlata C.M., Ayyoub M., Palermo B., Facciolo F., Boidot R., Wheeler R., Boneca I.G., Sztupinski Z., Papp K., Csabai I., Pasolli E., Segata N., Lopez-Otin C., Szallasi Z., Andre F., Iebba V., Quiniou V., Klatzmann D., Boukhalil J., Kbeliafia S., Raoult D., Albiges L., Escudier B., Eggermont A., Mami-Chouaib F., Nistico P., Ghiringhelli F., Routy B., Labarriere N., Cattoir V., Kroemer G., Zitvogel L. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage // *Science*. – 2020. – Т. 369, № 6506. – С. 936–942.
32. Bessell C.A., Isser A., Havel J.J., Lee S., Bell D.R., Hickey J.W., Chaisawangwong W., Glick Bieler J., Srivastava R., Kuo F., Purohit T., Zhou R., Chan T.A., Schneck J.P. Commensal bacteria stimulate antitumor responses via T cell cross-reactivity // *JCI Insight*. – 2020. – Т. 5, № 8.
33. Balachandran V.P., Luksza M., Zhao J.N., Makarov V., Moral J.A., Remark R., Herbst B., Askan G., Bhanot U., Senbabaoglu Y., Wells D.K., Cary C.I.O., Grbovic-Huezo O., Attiyeh M., Medina B., Zhang J., Loo J., Saglimbeni J., Abu-Akeel M., Zappasodi R., Riaz N., Smoragiewicz M., Kelley Z. L., Basturk O., Australian Pancreatic Cancer Genome I., Garvan Institute of Medical R., Prince of Wales H., Royal North Shore H., University of G., St Vincent's H., Institute Q.B.M.R., University of Melbourne C. f. C. R., University of Queensland I. f. M. B., Bankstown H., Liverpool H., Royal Prince Alfred Hospital C.O.B.L., Westmead H., Fremantle H., St John of God H., Royal Adelaide H., Flinders Medical C., Envoi P., Princess Alexandria H., Austin H., Johns Hopkins Medical I., Cancer A. R. -N. C. f. A. R. o., Gonen M., Levine A.J., Allen P.J., Fearon D.T., Merad M., Gnjatic S., Iacobuzio-Donabue C.A., Wolchok J.D., DeMatteo R.P., Chan T.A., Greenbaum B.D., Merghoub T., Leach S.D. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer // *Nature*. – 2017. – Т. 551, № 7681. – С. 512–516.
34. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B., Yamin R., Abed J., Gamliel M., Enk J., Bar-On Y., Stanietsky-Kaynan N., Coppenbagen-Glazer S., Shussman N., Almogy G., Cuapio A., Hofer E., Mevorach D., Tabib A., Ortenberg R., Markel G., Miklic K., Jonjic S., Brennan C.A., Garrett W.S., Bachrach G., Mandelboim O. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack // *Immunity*. – 2015. – Т. 42, № 2. – С. 344–355.

35. Kaplan C.W., Ma X., Paranjpe A., Jewett A., Lux R., Kinder-Haake S., Shi W. Fusobacterium nucleatum outer membrane proteins Fap2 and RadD induce cell death in human lymphocytes // *Infect Immun.* – 2010. – Т. 78, № 11. – С. 4773–8.
36. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2020. – Т. 17, № 10. – С. 611–629.
37. Wang T., Gnanaprakasam J.N.R., Chen X., Kang S., Xu X., Sun H., Liu L., Rodgers H., Miller E., Cassel T.A., Sun Q., Vicente-Munoz S., Warmoes M.O., Lin P., Piedra-Quintero Z.L., Guerau-de-Arellano M., Cassady K.A., Zheng S.G., Yang J., Lane A.N., Song X., Fan T.W., Wang R. Inosine is an alternative carbon source for CD8(+) T-cell function under glucose restriction // *Nat Metab.* – 2020. – Т. 2, № 7. – С. 635–647.
38. Ma C., Han M., Heinrich B., Fu Q., Zhang Q., Sandhu M., Agdashian D., Terabe M., Berzofsky J.A., Fako V., Ritz T., Longerich T., Theriot C.M., McCulloch J.A., Roy S., Yuan W., Thovarai V., Sen S.K., Ruchirawat M., Korangy F., Wang X.W., Trinchieri G., Greten T.F. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells // *Science.* – 2018. – Т. 360, № 6391.
39. Maslowski K.M., Mackay C.R. Diet, gut microbiota and immune responses // *Nat Immunol.* – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 5–9.
40. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Boblooly Y.M., Glickman J.N., Garrett W.S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Science.* – 2013. – Т. 341, № 6145. – С. 569–73.
41. Botticelli A., Vernocchi P., Marini F., Quagliariello A., Cerbelli B., Reddel S., Del Chierico F., Di Pietro F., Giusti R., Tomassini A., Giampaoli O., Miccheli A., Zizzari I. G., Nuti M., Putignani L., Marchetti P. Gut metabolomics profiling of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients under immunotherapy treatment // *J Transl Med.* – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 49.
42. Nomura M., Nagatomo R., Doi K., Shimizu J., Baba K., Saito T., Matsumoto S., Inoue K., Muto M. Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Т. 3, № 4. – С. e202895.
43. Paoli A., Mancin L., Bianco A., Thomas E., Mota J.F., Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? // *Genes (Basel).* – 2019. – Т. 10, № 7.
44. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* – 2014. – Т. 505, № 7484. – С. 559–63.
45. Duncan S.H., Lobleby G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – Т. 32, № 11. – С. 1720–4.
46. Dai X., Bu X., Gao Y., Guo J., Hu J., Jiang C., Zhang Z., Xu K., Duan J., He S., Zhang J., Wan L., Liu T., Zhou X., Hung M.C., Freeman G.J., Wei W. Energy status dictates PD-L1 protein abundance and anti-tumor immunity to enable checkpoint blockade // *Mol Cell.* – 2021. – Т. 81, № 11. – С. 2317–2331 e6.
47. Ang Q.Y., Alexander M., Newman J.C., Tian Y., Cai J., Upadhyay V., Turnbaugh J.A., Verdin E., Hall K.D., Leibel R.L., Ravussin E., Rosenbaum M., Patterson A.D., Turnbaugh P.J. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells // *Cell.* – 2020. – Т. 181, № 6. – С. 1263–1275 e16.
48. Koch P., del Valle F., Berdel W.E., Willich N.A., Reers B., Hiddemann W., Grothaus-Pinke B., Reinartz G., Brockmann J., Temmesfeld A., Schmitz R., Rube C., Probst A., Jaenke G., Bodenstein H., Junker A., Pott C., Schultze J., Heinecke A., Parwaresch R., Tiemann M., German Multicenter Study G. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92 // *J Clin Oncol.* – 2001. – Т. 19, № 18. – С. 3874–83.
49. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsruker C., Koestler J., Peter K., Zhu W., Sporer D., Heblgans T., Kreutz M., Holler B., Wolff D., Edinger M., Andreesen R., Levine J.E., Ferrara J.L., Gessner A., Spang R., Oefner P.J. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 640–5.
50. Spencer C.N., McQuade J.L., Gopalakrishnan V., McCulloch J.A., Vetzou M., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Zhang X., White M.G., Peterson C.B., Wong M.C., Morad G., Rodgers T., Badger J.H., Helmink B.A., Andrews M.C., Rodrigues R.R., Morgun A., Kim Y.S., Roszik J., Hoffman K.L., Zheng J., Zhou Y., Medik Y.B., Kahn L.M., Johnson S., Hudgens C.W., Wani K., Gaudreau P.O., Harris A.L., Jamal M.A., Baruch E.N., Perez-Guijarro E., Day C.P., Merlino G., Pazdrak B., Lochmann B.S., Szczepaniak-Sloane R.A., Arora R., Anderson J., Zobniw C.M., Posada E., Sirmans E., Simon J., Haydu L.E., Burton E.M., Wang L., Dang M., Clise-Dwyer K., Schneider S., Chapman T., Anang N.A.S., Duncan S., Toker J., Malke J.C., Glitza I.C., Amaria R.N., Tawbi H.A., Diab A., Wong M.K., Patel S.P., Woodman S.E., Davies M.A., Ross M.I., Gershenwald J.E., Lee J.E., Hwu P., Jensen V., Samuels Y., Straussman R., Ajami N.J., Nelson K.C., Nezi L., Petrosino J.F., Futreal P.A., Lazar A.J., Hu J., Jenq R.R., Tetzlaff M.T., Yan Y., Garrett W.S., Huttenhower C., Sharma P., Watowich S.S., Allison J.P., Cohen L., Trinchieri G., Daniel C.R., Wargo J.A. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response // *Science.* – 2021. – Т. 374, № 6575. – С. 1632–1640.
51. Messaoudene M., Pidgeon R., Richard C., Ponce M., Diop K., Benlailaoui M., Nolin-Lapalme A., Cauchois F., Malo J., Belkaid W., Isnard S., Fradet Y., Dridi L., Velin D., Oster P., Raoult D., Ghiringhelli F., Boidot R., Chevrier S., Kysela D.T., Brun Y.V., Falcone E.L., Pilon G., Onate F.P., Gitton-Quent O., Le Chatelier E., Durand S., Kroemer G.,

Elkrief A., Marette A., Castagner B., Routy B. A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota // *Cancer Discov.* – 2022. – T. 12, № 4. – С. 1070–1087.

52. Wastyk H.C., Fragiadakis G.K., Perelman D., Daban D., Merrill B.D., Yu F.B., Topf M., Gonzalez C.G., Van Treuren W., Han S., Robinson J.L., Elias J.E., Sonnenburg E.D., Gardner C.D., Sonnenburg J.L. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status // *Cell.* – 2021. – T. 184, № 16. – С. 4137–4153 e14.

References

1. Chang E., Pelosof L., Lemery S., Gong Y., Goldberg K.B., Farrell A.T., et al. Systematic Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Oncology: From Personalized Medicine to Public Health. *Oncologist.* 2021; 26(10): e1786-e99.
2. Davar D., Zarour H.M. Facts and Hopes for Gut Microbiota Interventions in Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2022.
3. Kim M.S., Xu A., Haslam A., Prasad V. Quality of biomarker defined subgroups in FDA approvals of PD-1/PD-L1 inhibitors 2014 to 2020. *Int J Cancer.* 2022; 150(11): 1905-10.
4. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018; 57(1): 1-24.
5. Levy J., Cacheux W., Bara M.A., L'Hermitte A., Lepage P., Fraudeau M., et al. Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth. *Nat Cell Biol.* 2015; 17(8): 1062-73.
6. Gill C.I., Rowland I.R. Diet and cancer: assessing the risk. *Br J Nutr.* 2002; 88 Suppl 1: S73-87.
7. Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009; 139(9): 1619-25.
8. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daille R., et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018; 359(6371): 91-7.
9. Derosa L., Hellmann M.D., Spaziano M., Halpenny D., Fidelle M., Rizvi H., et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1437-44.
10. Pinato D.J., Gramenitskaya D., Altmann D.M., Boyton R.J., Mullish B.H., Marchesi J.R., et al. Antibiotic therapy and outcome from immune-checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 287.
11. Tinsley N., Zhou C., Tan G., Rack S., Lorigan P., Blackhall F., et al. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist.* 2020; 25(1): 55-63.
12. Huang X.Z., Gao P., Song Y.X., Xu Y., Sun J.X., Chen X.W., et al. Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients. *Oncoimmunology.* 2019; 8(12): e1665973.
13. Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D., Urus H., Patel A., Mineo T., et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2019; 5(12): 1774-8.
14. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinet T.V., et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018; 359(6371): 97-103.
15. Jin Y., Dong H., Xia L., Yang Y., Zhu Y., Shen Y., et al. The Diversity of Gut Microbiome is Associated With Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(8): 1378-89.
16. Hakozaki T., Richard C., Elkrief A., Hosomi Y., Benlaifaoui M., Mimpfen I., et al. The Gut Microbiome Associates with Immune Checkpoint Inhibition Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2020; 8(10): 1243-50.
17. Derosa L., Routy B., Thomas A.M., Iebba V., Zalcman G., Friard S., et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med.* 2022; 28(2): 315-24.
18. Derosa L., Routy B., Fidelle M., Iebba V., Alla L., Pasolli E., et al. Gut Bacteria Composition Drives Primary Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients. *Eur Urol.* 2020; 78(2): 195-206.
19. Peng Z., Cheng S., Kou Y., Wang Z., Jin R., Hu H., et al. The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2020; 8(10): 1251-61.
20. Peters B.A., Wilson M., Moran U., Pavlick A., Izsak A., Wechter T., et al. Relating the gut metagenome and metatranscriptome to immunotherapy responses in melanoma patients. *Genome Med.* 2019; 11(1): 61.
21. Chaput N., Lepage P., Coutzac C., Soularue E., Le Roux K., Monot C., et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017; 28(6): 1368-79.
22. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froeblich T.W., Xie Y., Frenkel E.P., et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia.* 2017; 19(10): 848-55.
23. Gharaibeh R.Z., Jobin C. Microbiota and cancer immunotherapy: in search of microbial signals. *Gut.* 2019; 68(3): 385-8.
24. Shaikh F.Y., White J.R., Gills J.J., Hakozaki T., Richard C., Routy B., et al. A Uniform Computational Approach Improved on Existing Pipelines to Reveal Microbiome Biomarkers of Nonresponse to Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(9): 2571-83.

25. Lee K.A., Thomas A.M., Bolte L.A., Bjork J.R., de Ruijter L.K., Armanini F., et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med.* 2022; 28(3): 535-44.
26. Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Labat A., Katz L., et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science.* 2021; 371(6529): 602-9.
27. Daillere R., Vetizou M., Waldschmitt N., Yamazaki T., Isnard C., Poirier-Colame V., et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity.* 2016; 45(4): 931-43.
28. Vetizou M., Pitt J.M., Daillere R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015; 350(6264): 1079-84.
29. Laute-Caly D.L., Raftis E.J., Cowie P., Hennessy E., Holt A., Panzica D.A., et al. The flagellin of candidate live biotherapeutic *Enterococcus gallinarum* MRx0518 is a potent immunostimulant. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 801.
30. Zheng J.H., Nguyen V.H., Jiang S.N., Park S.H., Tan W., Hong S.H., et al. Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered *Salmonella typhimurium* secreting heterologous flagellin. *Sci Transl Med.* 2017; 9(376).
31. Fluckiger A., Daillere R., Sassi M., Sixt B.S., Liu P., Loos F., et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science.* 2020; 369(6506): 936-42.
32. Bessell C.A., Isser A., Havel J.J., Lee S., Bell D.R., Hickey J.W., et al. Commensal bacteria stimulate antitumor responses via T cell cross-reactivity. *JCI Insight.* 2020; 5(8).
33. Balachandran V.P., Luksza M., Zhao J.N., Makarov V., Moral J.A., Remark R., et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature.* 2017; 551(7681): 512-6.
34. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B., Yamin R., Abed J., Gamliel M., et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity.* 2015; 42(2): 344-55.
35. Kaplan C.W., Ma X., Paranjpe A., Jewett A., Lux R., Kinder-Haake S., et al. *Fusobacterium nucleatum* outer membrane proteins Fap2 and RadD induce cell death in human lymphocytes. *Infect Immun.* 2010; 78(11): 4773-8.
36. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(10): 611-29.
37. Wang T., Gnanaprakasam J.N.R., Chen X., Kang S., Xu X., Sun H., et al. Inosine is an alternative carbon source for CD8(+)-T-cell function under glucose restriction. *Nat Metab.* 2020; 2(7): 635-47.
38. Ma C., Han M., Heinrich B., Fu Q., Zhang Q., Sandhu M., et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science.* 2018; 360(6391).
39. Maslowski K.M., Mackay C.R. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* 2011; 12(1): 5-9.
40. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bobolya Y.M., et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341(6145): 569-73.
41. Botticelli A., Vernocchi P., Marini F., Quagliariello A., Cerbelli B., Reddel S., et al. Gut metabolomics profiling of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients under immunotherapy treatment. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 49.
42. Nomura M., Nagatomo R., Doi K., Shimizu J., Baba K., Saito T., et al. Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(4): e202895.
43. Paoli A., Mancini L., Bianco A., Thomas E., Mota J.F., Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel).* 2019; 10(7).
44. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559-63.
45. Duncan S.H., Loble G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(11): 1720-4.
46. Dai X., Bu X., Gao J., Guo J., Hu J., Jiang C., et al. Energy status dictates PD-L1 protein abundance and anti-tumor immunity to enable checkpoint blockade. *Mol Cell.* 2021; 81(11): 2317-31 e6.
47. Ang Q.Y., Alexander M., Newman J.C., Tian Y., Cai J., Upadhyay V., et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell.* 2020; 181(6): 1263-75 e16.
48. Koch P., del Valle F., Berdel W.E., Willich N.A., Reers B., Hiddemann W., et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001; 19(18): 3874-83.
49. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsrucker C., Koestler J., Peter K., et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(5): 640-5.
50. Spencer C.N., McQuade J.L., Gopalakrishnan V., McCulloch J.A., Vetizou M., Cogdill A.P., et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science.* 2021; 374(6575): 1632-40.
51. Messaoudene M., Pidgeon R., Richard C., Ponce M., Diop K., Benlaifaoui M., et al. A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota. *Cancer Discov.* 2022; 12(4): 1070-87.
52. Wastyk H.C., Fragiadakis G.K., Perelman D., Dahan D., Merrill B.D., Yu F.B., et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021; 184(16): 4137-53 e14.