

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49



Роль микоплазм в качестве инфекционного агента при канцерогенезе

М.А. Галямина, О.В. Побегуц, А.Ю. Горбачев*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а***Контакты:** Мария Алексеевна Галямина mrogova@gmail.com

В обзоре представлены данные исследований о роли микоплазм в качестве инфекционных агентов при канцерогенезе, а также их участии в медикаментозной терапии рака и влиянии на исход лечения. Микоплазмы представляют особый интерес, поскольку обладают уникальными способностями легко прикрепляться к эукариотическим клеткам и проникать в них, модулировать их функциональное состояние и вызывать хроническое воспаление, избегая действия иммунной системы хозяина. В обзоре представлены данные, подтверждающие повышенную колонизацию микоплазмами опухолевой ткани по сравнению со здоровой, описаны молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы активируют экспрессию онкогенов и факторов роста, инактивируют супрессоры опухоли, способствуют NF-κB-зависимой миграции опухолевых клеток и модулируют апоптоз, что приводит к аномальному росту и трансформации клеток хозяина. Также анализируется эффективность противоопухолевых препаратов при микоплазменной инфекции.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, канцерогенез, метаболизм нуклеозидов, антиметаболиты**Для цитирования:** Галямина М.А., Побегуц О.В., Горбачев А.Ю. Роль микоплазм в качестве инфекционного агента при канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(3):36–49. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49

The role of mycoplasmas as an infectious agent in carcinogenesis

M.A. Galyamina, O.V. Pobeguts, A.Yu. Gorbachev*Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia***Contacts:** Mariya Alekseevna Galyamina mrogova@gmail.com

The review presents data on studies of the role of mycoplasmas as infectious agents in carcinogenesis, as well as their participation in cancer drug therapy and the impact on the outcome of treatment. Mycoplasmas are of particular interest because they have unique abilities to readily attach to and enter eukaryotic cells, modulate their functional state, and induce chronic inflammation while evading the host's immune system. The review will highlight the data confirming the increased colonization of tumor tissue by mycoplasmas compared to healthy ones, describe the molecular mechanisms by which mycoplasmas activate the expression of oncogenes and growth factors, inactivate tumor suppressors, promote NF-κB-dependent migration of cancer cells and modulate apoptosis, which results in abnormal growth and transformation of host cells. The review also presents data on the effectiveness of anticancer drugs in mycoplasmal infections.

Keywords: mycoplasmas infection, carcinogenesis, nucleoside metabolism, antimetabolites**For citation:** Galyamina M.A., Pobeguts O.V., Gorbachev A.Yu. The role of mycoplasmas as an infectious agent in carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(3):36–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени проведено довольно много исследований, подтверждающих тесную связь между злокачественными новообразованиями и хроническим воспалением, возникающим в результате персис-

тирующих бактериальных или вирусных инфекций. По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, ACS), до 20 % случаев рака во всем мире связаны с инфекционными агентами [1]. Микробиом способен модулировать клеточный

цикл, изменять иммунный ответ, гормональный метаболизм, поддерживать гомеостаз, влиять на клеточный апоптоз и пролиферацию, вызывать различные заболевания и способствовать проканцерогенному состоянию клеток организма [2–4]. Причинно-следственная связь между различными типами рака и многими онковирусами (вирусы папилломы человека, гепатита В и Эпштейна–Барр), а также бактериями убедительно доказана. Показано, что *Streptococcus bovis* обладает онкогенными свойствами, способствующими развитию рака толстой кишки, *Salmonella thyphi* – рака желчного пузыря, *Chlamydia pneumoniae* – рака легких, *Helicobacter pylori* – рака желудка [4–8].

В настоящее время получено достаточное количество данных, подтверждающих связь между микоплазмами и развитием злокачественных новообразований. Микоплазмы идеально подходят на роль агентов, способствующих трансформации нормальных клеток в опухолевые, поскольку могут вызывать бессимптомное хроническое воспалительное состояние без ущерба для жизнеспособности инфицируемых клеток [9].

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИКОПЛАЗМ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕЙ

Микоплазмы относятся к классу *Mollicutes* и представляют собой бактерии с минимальным размером генома (от 600 до 2200 тыс. п. о.). Значительная редукция генома этих бактерий связана с паразитическим образом жизни [10]. Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы активно подвергаются воздействию окружающей среды, поэтому в процессе эволюции они приобрели способность успешно выживать в условиях стресса, избегая влияния иммунной системы хозяина и получая возможность свободно персистировать в организме. Одним из таких механизмов является внутриклеточная инвазия. Многие микоплазмы способны не только прикрепляться к эукариотическим клеткам хозяина, но и проникать в них, свободно реплицироваться, не вызывая клеточной гибели [11, 12]. Другим механизмом является фенотипическая пластичность, обусловленная постоянной сменой поверхностных антигенов [11, 13]. Липопротеины микоплазм могут не только играть роль адгезинов или антигенов, но и активировать провоспалительный ответ [14], модулировать клеточный апоптоз, связывать иммуноглобулины, тем самым инактивируя их функции [15, 16].

Онкогенный потенциал и роль микоплазм в развитии рака начали исследовать с 1950-х годов. *Mycoplasma orale* (*M. orale*) – один из первых видов этих бактерий, которых стали связывать с лейкозом человека [17]. Позже во многих исследованиях была показана зависимость между микоплазменной инфекцией и раком предстательной железы (РПЖ), желудка, пищевода, легких и молочной железы. Появилось много сообщений об идентификации микоплазм в злокачественных опухолях либо путем количественной полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном

времени (кПЦР) и иммуногистохимии, либо косвенно – путем определения антител к белкам микоплазмы в крови пациентов. Анализировались парафинизированные блоки злокачественных опухолей и околоопухолевых тканей, хирургический и биопсийный материал, а также клеточные линии. Так, методом иммуноблоттинга с использованием специфических зондов рДНК микоплазмы у 11 из 23 (48 %) японских пациентов с раком желудка была обнаружена *Mycoplasma hyorhinae* (*M. hyorhinae*) [18]. Удалось даже культивировать эту микоплазму из биоптатов, что является неопровержимым доказательством ее существования в тканях опухолей. Более высокие показатели – около 56 [19] и 54,1 % [20] – были зарегистрированы в опухолях китайских пациентов с использованием иммуногистохимического (ИГХ) анализа. С помощью количественной ПЦР с ИГХ-исследованием в опытной и контрольной группах в 120 парафинизированных образцах желудка были определены представители *Mollicutes*, в частности *M. hyorhinae* (в 12 и 2,5 % случаев соответственно). Авторы предполагают, что эти показатели коррелировали с папиллярной гистологической картиной из-за трансформации клеток, вызванной микоплазменной инфекцией [21]. В ходе анализа 46 образцов быстрозамороженных опухолевых тканей с помощью метода секвенирования из геля продуктов ПЦР были выявлены *Mycoplasma salivarium* (*M. salivarium*) и *Mycoplasma arginini* (*M. arginini*) [22]. Разработанный комбинированный метод (кПЦР + иммуноферментный анализ) для определения 15 видов микоплазм у женщин с раком яичников позволил обнаружить микоплазмы у 60 % протестированных пациенток [23]. В работе S. Banerjee и соавт. показано, что в 74 % случаев рака яичников в злокачественных клетках выявлялась микоплазма [24]. С помощью ПЦР у пациенток с раком шейки матки идентифицировали *Ureaplasma* spp. в 51,4 % случаев, *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) – в 34 %, *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) – в 2,3 % [25]. Предполагают, что эти микоплазмы обладают онкогенным потенциалом и способствуют развитию иммортализации, повышенной миграции и инвазии опухолевых клеток при раке простаты. Методом кПЦР в образцах, полученных от пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА), были выявлены *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *M. genitalium* и *M. hominis* [26–29]. Наличие *M. hominis* коррелировало с тяжестью диагноза. Отмечается значительное увеличение коэффициента инфицирования *Mycoplasma* spp. злокачественной ткани (35 %) по сравнению с соседней нормальной тканью (7 %). В ходе ПЦР-скрининга биоптатов предстательной железы российских мужчин Ю. Барикова и соавт. обнаружили, что *M. hominis* присутствовала в 3 раза чаще у пациентов с РПЖ, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Авторы предполагают, что инфекция *M. hominis* может быть вовлечена в развитие рака

простаты и, следовательно, рассматриваться в качестве потенциального маркера рака простаты и/или мишени для улучшения результатов профилактики и лечения этого заболевания [29].

Довольно часто проводят ретроспективные исследования архивного материала. Так, группа ученых под руководством S. Saadat изучила парафинизированные блоки тканей РПЖ и ДГПЖ. По результатам кПЦР *M. hominis* была выявлена в нескольких образцах, выделенных только из клеток РПЖ. Как предполагают авторы, встречаемость микоплазменной инфекции именно при злокачественном проявлении может свидетельствовать о хронической и бессимптомной колонизации этой бактерией предстательной железы [27]. В более раннем исследовании, в ходе которого также были изучены архивные образцы пациентов с РПЖ, *M. genitalium* определена в нескольких образцах независимо от степени агрессивности опухоли. Однако, как утверждают авторы, низкая представленность этого персистирующего микроорганизма указывает на его непричастность к развитию РПЖ, независимо от фенотипа опухоли [30]. В ходе исследования парафинизированных тканей пациентов с РПЖ и ДГПЖ у 15 из 50 пациентов с помощью ПЦР-амплификации с дальнейшим секвенированием выявлена уреоплазменная инфекция. В большинстве своем это были больные старше 60 лет с РПЖ и показателем ПСА >4 нг/мл. По мнению авторов, представители класса *Mollicutes*, а именно *Ureaplasma parvum* (*U. parvum*) и *U. urealyticum*, причастны к развитию РПЖ, но эти предположения требуют дальнейших исследований [31]. При тестировании хирургических и биопсийных образцов в исследовании M. Osama *M. genitalium* чаще определялась у молодых пациентов с РПЖ, причем инфицированность микоплазмой коррелировала со злокачественностью данного заболевания [28].

При определении наличия микоплазменной инфекции в различных образцах требуются точность, специфичность и чувствительность методов анализа. Полимеразная цепная реакция и кПЦР являются наиболее простыми и доступными способами детекции, поскольку легко адаптируются под задачи исследователей. Так, при анализе клеточных линий лейкемии — лимфомы метод ПЦР был модернизирован: использовалась смесь праймеров, которые реагировали на ДНК любой микоплазмы. Таким образом, повысилась чувствительность определения, а также были исключены ложноположительные результаты [32]. Часто для идентификации микоплазм в опухолевой ткани используют ИГХ-анализ. Исследований, в которых применялись методы высевания микоплазм на твердые или полужидкие среды, очень мало.

Трудности в культивировании выделенных из биоптатов опухоли микоплазм связаны с тем, что, как известно, их клинические изоляты плохо растут даже в самых богатых культуральных средах. Отсутствие возможности выделять и культивировать микоплазмы

непосредственно из биоптатов опухолей остается довольно сильным аргументом, вызывающим в некоторых случаях сомнения в неопровержимом доказательстве инфицирования ею раковых тканей.

Известные случаи определения микоплазм в различных тканях опухолей и клеточных линиях представлены в табл. 1.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МИКОПЛАЗМАМИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Предложены некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы способствуют агрессивности опухолей (рис. 1). Эти бактерии могут действовать на разных уровнях клеточной организации: активировать экспрессию онкогенов, увеличивать продукцию факторов роста, инактивировать супрессоры опухоли, способствовать NF-κB-зависимой (NF-κB — ядерный фактор карпа В) миграции опухолевых клеток и модулировать апоптоз, тем самым потенциально помогая аномальному росту и трансформации клеток хозяина [33]. Показано, что они индуцируют хромосомную нестабильность и злокачественные трансформации, таким образом содействуя иммортализации, повышенной миграции и инвазии опухолевых клеток [34]. Было также показано, что микоплазменная инфекция может трансформировать клеточные линии, способствуя экспрессии некоторых онкогенов, таких как H-ras и c-myc. Отмечалось, что длительное инфицирование микоплазмой приводит к заметным хромосомным изменениям и неконтролируемому росту клеток [35].

Индукцированная микоплазмами злокачественная трансформация была обнаружена во многих клеточных линиях человека из разных органов, таких как клеточная линия лейомиосаркомы матки человека SK-UT-1B [36], клетки аденокарциномы легкого A549 [37] и клеточная линия нейробластомы человека BE-M17 [38]. S. Feng и соавт. изучили влияние инфекции *Mycoplasma fermentans* (*M. fermentans*) и *M. hominis* на мышиную линию кроветворных клеток 32D, которая, как известно, подвергается интерлейкин-3-зависимому апоптозу. Было обнаружено, что микоплазменная инфекция изменяет свойства клеток 32D, предотвращая их апоптотическую способность и позволяя им расти автономно, независимо от стимуляции интерлейкина-3. Об этом свидетельствовало образование опухолей после инъекции трансформированных 32D-клеток мышам [39]. В ходе изучения роли *M. hyorhinis* и *M. fermentans* при инфицировании опухолевых клеток W. Liu и соавт. выявили, что эти микоплазмы ингибируют рост иммортализованных (32D и COS-7) и опухолевых клеточных линий (HeLa и AGS). Заражение клеточной линии 32D *M. hyorhinis* и *M. fermentans* приводило к конденсации ядра, деградации клеточного генома и дисрегуляции экспрессии генов,

Таблица 1. Определение микоплазм в различных опухолевых тканях и клеточных линиях

Table 1. Detection of mycoplasmas in various tumor tissues and cell lines

Вид опухоли Tumor type	Ткань/клеточная линия Tissue/cell line	Микоплазма Mycoplasma	Метод детекции Method detection	Источ- ник Source
Острый лимфобласт- ный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	Костный мозг Bone marrow	<i>M. orale</i>	Гель-диффузия, фиксация комплемента (реакция бактериолиза) Gel diffusion complement fixation (bacteriolysis reaction)	[17]
Рак желудка Gastric cancer	Срезы парафинизированных тканей карциномы желудка Sections of paraffinized tissue of gastric carcinoma	<i>M. hyorhinis</i>	Иммуногистохимическое исследование, ПЦР Immunohistochemical examination, PCR	[21]
			Саузерн-блоттинг, ПЦР Southern blot analysis, PCR	[18]
			Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemical examination	[20]
Карцинома пищева- да, легких, молочной железы и глиома Esophageal, lung, breast carcinoma and glioma	Срезы парафинизированных тканей пищевода, легкого, молочной железы, мозга Sections of paraffinized tissues of the esophagus, lung, breast, brain	<i>M. hyorhinis</i>	Иммуногистохимическое исследование, ПЦР Immunohistochemical examination, PCR	[19]
Рак яичников Ovarian cancer	Срезы парафинизированной ткани яичника Paraffinized ovarian tissue sections	<i>Mycoplasma</i> spp.	ПЦР с иммуноферментным анализом PCR with enzyme immunoassay	[23]
	Ткани рака яичников, прилегающие к опухоли ткани Ovarian cancer tissue adjacent to tumor tissue	<i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplas- ma</i> spp.	Микробные зонды, секвенирование Microbial probes, sequencing	[24]
	Замороженные биоптаты опухоли яичников Frozen ovarian tumor biopsies	<i>M. salivarium</i> , <i>M. arginini</i>	ПЦР, секвенирование PCR, sequencing	[22]
Рак шейки матки Cervical cancer	Мазок с поврежденных тканей шейки матки Swab from damaged cervical tissue	<i>M. genitalium</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma</i> spp.	ПЦР, метагеномное секвенирование PCR, metagenomic sequencing	[25]
Рак предстательной железы Prostate cancer	Биоптаты рака предстательной железы Prostate cancer biopsies	<i>M. hominis</i>	ПЦР, кПЦР PCR, qPCR	[26]
	Срезы парафинизированных тканей предстательной железы Sections of paraffinized prostate tissues	<i>Ureaplasma</i> spp.	ПЦР, секвенирование PCR, sequencing	[31]
	Хирургические и биопсийные образцы рака предстательной железы и доброкачествен- ной гиперплазии предстательной железы Surgical and biopsy specimens of prostate cancer biopsies and benign prostatic hyperplasia	<i>M. genitalium</i>	ПЦР PCR	[28]
	Срезы парафинизированных тканей рака предстательной железы и доброкачествен- ной гиперплазии предстательной железы Sections of paraffinized tissues of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia	<i>M. hominis</i>	ПЦР PCR	[27]
	Срезы парафинизированных тканей рака предстательной железы Sections of paraffinized tissues of prostate cancer	<i>M. genitalium</i>	ПЦР PCR	[30]
Лимфома Lymphoma	Клеточные линии лейкемии – лимфомы Leukemia-lymphoma cell line	<i>Mycoplasma</i> spp.	кПЦР qPCR	[32]

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; кПЦР – количественная полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени.

Note. qPCR – quantitative polymerase chain reaction with real-time detection.

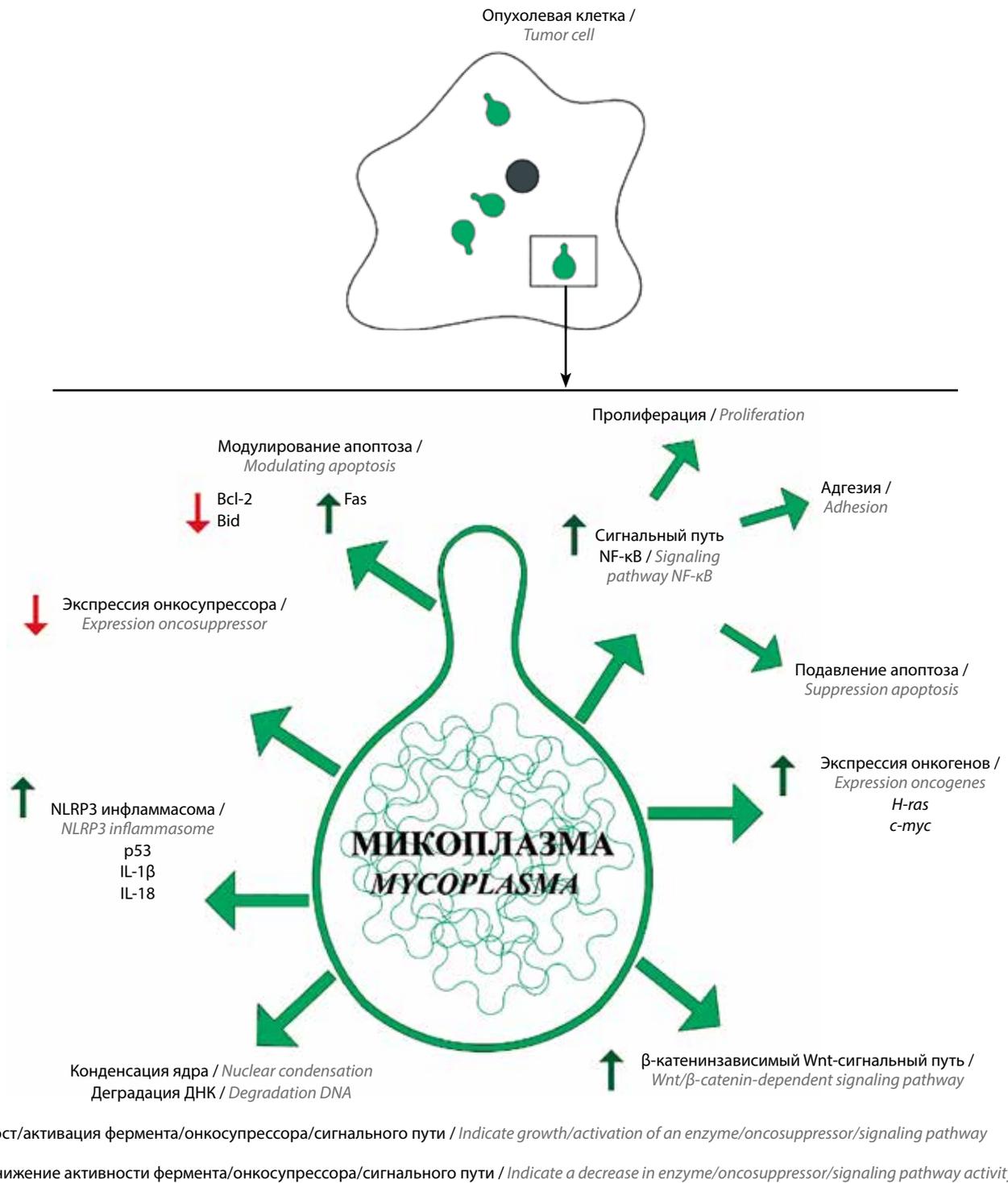


Рис. 1. Молекулярные механизмы, используемые микоплазмами для развития и поддержания опухолевых клеток. *Bcl-2* – белок-регулятор, обладающий антиапоптотической активностью; *Bid* – белок-регулятор, являющийся связующим звеном между двумя направлениями апоптоза; *Fas* – белок-рецептор на поверхности клетки, который реагирует на внешний сигнал и запускает процесс апоптоза; *NF-κB* – ядерный фактор карра В, универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; *H-ras* – уникальная изоформа семейства *Ras GTPase*, одного из наиболее заметно мутировавших семейств онкогенов в раковых заболеваниях; *c-myc* – один из наиболее важных факторов транскрипции, регулирующий широкий спектр клеточных функций, включая пролиферацию, рост и апоптоз; *IL-1β* – интерлейкин-1β; *IL-18* – интерлейкин-18

Fig. 1. Molecular mechanisms that mycoplasmas use to develop and maintain tumor cells. *Bcl-2* – regulatory protein with anti-apoptotic activity; *Bid* – regulatory protein that is a link between two directions of apoptosis; *Fas* – is a receptor protein on the cell surface that responds to an external signal and triggers the apoptosis process; *NF-κB* – nuclear factor kappa B, is a universal transcription factor that controls the expression of immune response, apoptosis, and cell cycle genes; *H-ras* – unique isoform of the *Ras GTPase* family, one of the most prominently mutated families of oncogenes in cancer; *c-myc* – one of the most important transcription factors regulating a wide range of cellular functions, including proliferation, growth and apoptosis; *IL-1β* – interleukin 1β; *IL-18* – interleukin 18

связанных с пролиферацией, апоптозом, онкогенезом, сигнальными путями и метаболизмом. Экспрессия генов, кодирующих белки Bcl-2, Bid и p53 и ассоциированных с апоптозом, снижалась, в то время как экспрессия гена, кодирующего апоптозный антиген Fas, увеличивалась. Таким образом, авторы показали, что микоплазменная инфекция ингибирует рост клеток путем модификации профилией экспрессии генов и посттрансляционной модификации белков, связанных с пролиферацией и апоптозом [40]. Д. Ю. Логунов и соавт. изучили влияние 4 видов микоплазм — *M. fermentans*, *M. arginini*, *M. hominis* и *Mycoplasma arthritidis* (*M. arthritidis*) — на экспрессию гена, кодирующего супрессор опухоли белок p53, а также на ген NF-κB (оба участвуют в поддержании стабильности клеточного цикла). Эксперименты, проведенные *in vitro* на панели клеточных линий человека и мышей, показали, что микоплазменные инфекции ингибируют активность p53 и активируют NF-κB. Однако белок микоплазмы, который непосредственно участвует в этом, не был идентифицирован [41]. Исследование Y. Wang и соавт. показало, что микоплазмы более успешно заражают клетки гепатоцеллюлярной карциномы с нокдаун митохондриального транскрипционного фактора A (TFAM). Как следствие, активируется сигнальный путь NF-κB, увеличивается способность клеток к миграции, инвазии и метастазированию. Было показано, что при снижении этого фактора транскрипции активируется фактор транскрипции Sp1, что влечет за собой повышение уровня аннексина A2 (ANXA2), который взаимодействует с мембранным белком микоплазмы [42].

В других исследованиях было показано, что *M. hyorhina* активирует сигнальный путь β-катенина в опухолевых клетках желудка с участием гликогенсинтазы киназы 3 β (GSK3β) и белка-рецептора липопротеинов низкой плотности (LRP6). При этом обнаружено взаимодействие между LRP6 и липопротеином p37 *M. hyorhina* [43]. Микоплазменный мембранный белок p37 предложен в качестве онкогена. В работах S. Goodison и соавт. показана роль липопротеина p37 *M. hyorhina* в инвазии клеток линий рака простаты PC3 и DU145. Авторы обнаружили, что p37 вызывает изменения морфологии и экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в клеточном цикле, сигнальной трансдукции и метаболизме [44]. Показано также, что p37 может не только индуцировать экспрессию воспалительных цитокинов, но и задействовать множественные сигнальные пути, активируя протеинкиназы, включая каскад фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ, семейство протеинкиназ C (PKC) и митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK)/RAS, что увеличивает инвазивность клеток рака предстательной железы [10, 43]. Исследование Y. Zhang и соавт. продемонстрировало, что блокировка взаимодействия белка p37 и его рецептора TLR4 на мембране клеток плоскоклеточного рака пищевода с помощью аптамера ZY3A, способ-

ного нейтрализовать *M. hyorhina* на клетках этой опухоли, приводит к ингибированию миграции и инвазии клеток, инфицированных *M. hyorhina in vitro*, и метастазирования *in vivo* [45].

В качестве белка-онкогена предложен еще один компонент микоплазмы — шаперон DnaK. F. Benedetti и соавт. удалось обнаружить, что DnaK *M. hyorhina* связывает поли (АДФ-рибоза) — полимеразу (PARP), которая играет критическую роль в путях, участвующих в распознавании повреждения и репарации ДНК, и снижает его каталитическую активность. Он также связывает белок USP10 (ключевой регулятор онкосупрессора p53), тем самым снижая стабильность p53 и противораковые функции. Показано, что неинфицированные клетки поглощают экзогенный DnaK, что предполагает возможную функцию в стимулировании клеточной трансформации, помимо прямой микоплазменной инфекции [46]. Поскольку этот белок консервативен среди бактерий и другие бактериальные DnaK схожи по структуре и аминокислотному составу, авторы предложили новый механизм, при котором компоненты микробиоты человека способны модифицировать активность протеинкиназ, участвующих в канцерогенезе и прогрессировании рака. Роль *M. hyorhina* в злокачественной трансформации была также продемонстрирована в работе Y. Xu и соавт. [47]. Чтобы уточнить, способствует ли *M. hyorhina* развитию опухоли посредством активации инфламмосомы NLRP3 (белковый комплекс, контролирующей созревание важных провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) и участвующий в онкогенезе и метастазировании различных видов рака), был проведен анализ продукции цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 моноцитами при инфицировании этой бактерией. Показано, что индуцированная *M. hyorhina* секреция цитокина ИЛ-1β была инфламмосомозависимой *in vitro* и *in vivo*. Микоплазма влияла на активность катепсина В, отток K⁽⁺⁾, приток Ca⁽²⁺⁾ и продукцию активных форм кислорода, необходимых для активации NLRP3 инфламмосомы. Авторы предполагают, что вызванная микоплазмой активация NLRP3 инфламмосомы может быть связана с метастазированием рака желудка, а антимиоплазменная терапия — являться эффективным подходом для контроля прогрессирования рака желудка. Был предложен еще один механизм участия микоплазм в поддержании злокачественного перерождения клеток, нарушающий противоопухолевый процесс. Микоплазма подавляет активность естественных клеток-киллеров, которые распознают и устраняют опухолевые или патоген-инфицированные клетки [48]. В ходе использования моделей, имитирующих воспалительную среду опухоли, авторы наблюдали, что макрофаги защищают клеточные линии хронического миелоидного лейкоза от атаки клеток-киллеров только тогда, когда они были заражены микоплазмой и находились в состоянии хронической инфекции. Эта работа служит еще одним

доказательством того, что воспаление, вызванное микоплазменной инфекцией, способствует прогрессированию рака; в данном случае оно связано со снижением активности клеток-киллеров, опосредованной макрофагами. Одним из немногих исследований, в ходе которого обнаружено влияние микоплазмы на трансформацию нормальных клеток в злокачественные, является работа К. Namiki и соавт. Показано, что длительная хроническая инфекция доброкачественных клеток предстательной железы человека ВРН-1 двумя видами микоплазмы (*M. genitalium* и *M. hyorhinis*) приводит к злокачественной трансформации доброкачественных эпителиальных клеток человека [49].

Таким образом, получено много данных, подтверждающих участие микоплазм в развитии разных типов рака. Были идентифицированы микоплазмы в злокачественных опухолях и в крови больных пациентов, а также предложены некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы способствуют агрессивности рака, определены 2 возможных онкогена — липопротеин p37 и шаперон DnaK (рис. 2). Однако молекулярные механизмы и пути воздействия микоплазм исследованы недостаточно. В основном в их качестве рассматриваются активация некоторых сигнальных путей, антиапоптотических белков, ингибирование белков-супрессоров опухоли. Большинство молекулярных механизмов, ответственных за дедифференцировку опухоли, агрессивность и развитие рецидивов, еще предстоит открыть. Влияние микоплазменных инфекций на поддержание и развитие канцерогенеза представлено в табл. 2.

ВЛИЯНИЕ МИКОПЛАЗМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В начале 1950-х годов впервые сообщалось о синтезе и цитостатической активности аналогов пуриновых нуклеозидов. Несколько исследований продемонстрировали ингибирующую активность против мышинных опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* таких соединений, как 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин и 2,6-диаминопурин. Первоначально они нашли применение в лечении гематологических злокачественных новообразований, но в настоящее время различные производные пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов также проявляют активность в отношении нескольких видов рака. Например, такой пиримидиновый аналог нуклеозидов, как гемцитабин (2',2'-дифтор-2'-дезоксцитидин), используется при лечении рака мочевого пузыря, поджелудочной железы и легкого [50–52]. В работе М. V. Сропауег и соавт. было показано его ингибирующее влияние на пролиферацию опухолевых клеток предстательной железы LNCaP [52]. Большинство антиметаболитов тормозят синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для построения ДНК, ингибируют ферменты, отвечающие за репликацию ДНК. Препараты этой группы могут также снижать эффективность синтеза РНК, нарушать

метаболизм аминокислот и синтез белков. Все это в конечном счете приводит к индукции апоптоза и гибели злокачественных клеток. По химической структуре можно выделить 3 различных класса пуриновых и пиримидиновых антиметаболитов: тиопурины, фторпиримидины и 2'-дезоксирибонуклеозидные аналоги [53]. Синтезированный еще в 1950-х годах 5-фторуридин стал одним из основных препаратов противоопухолевой химиотерапии, применяемым, несмотря на 50-летнюю историю, для лечения многих злокачественных новообразований до настоящего времени.

Было обнаружено, что микоплазменные инфекции снижают эффективность противоопухолевых препаратов — аналогов нуклеозидов (антиметаболитов). Показано, что цитостатическая активность антиметаболитов резко (в 20–150 раз) снижалась при инфицировании *M. hyorhinis* клеточной линии MCF-7, полученной из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека. Цитостатическая актив-

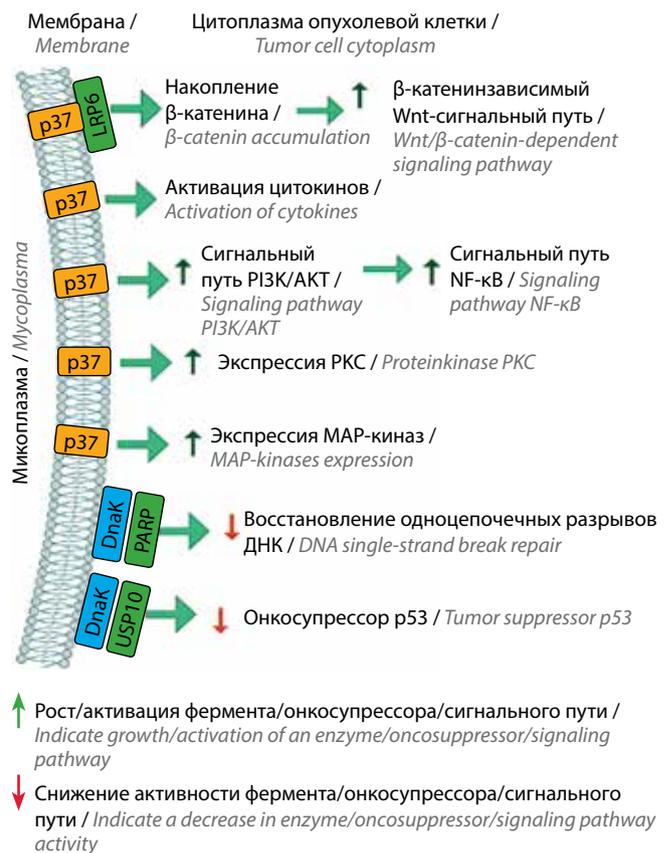


Рис. 2. Пути влияния белков-онкогенов микоплазм p37 и DnaK на развитие и поддержание опухолевых клеток. LRP6 — белок-рецептор липопротеинов низкой плотности; PARP — поли (АДФ-рибоза) — полимеразы; USP10 — ключевой регулятор онкосупрессора p53; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; NF-kB — ядерный фактор карра В; PKC — протеинкиназа С

Fig. 2. Pathways of influence of mycoplasma p37 and DnaK oncogene proteins on the development and maintenance of tumor cells. LRP6 low-density lipoprotein receptor-related protein 6. PARP — poly (ADP-ribose) polymerase; USP10 — a key regulator of the p53 tumor suppressor; PI3K — phosphatidylinositol 3-kinase; NF-kB — nuclear factor kappa B; PKC — protein kinase C

ность полностью восстанавливалась в присутствии ингибитора тимидинфосфорилазы (5-хлор-6-[1-(2-иминопирролидинил) метил] урацила гидрохлорида). Снижение цитостатической активности сопровождалось уменьшением включения препарата в нуклеиновые кислоты в случае 5-трифтортимидина [54]. В двух независимых исследованиях S. Liekens и соавт. и V. Voorde и соавт. было показано снижение эффективности противоопухолевых и противовирусных препаратов на основе нуклеозидов при инфицировании микоплазмами [55, 56]. L. Jetté и соавт. обнаружили, что культуры клеток рака толстой кишки НСТ116 в 5 и 100 раз были более устойчивы к 5-фторуридину и 5-фтор-2'-дезоксифторуридину соответственно при инфицировании ми-

коплазмами [57]. Таким образом, микоплазменная инфекция может привести как к уменьшению, так и к увеличению цитостатической активности лекарства в зависимости от того, требует оно дополнительной активации или нет. Эти биологические эффекты могут быть нормализованы путем совместного применения антибиотиков, направленных на микоплазмы, или специфического ингибитора тимидинфосфорилазы. Активность антиметаболитов, требующих фосфорилиза в качестве стадии активации, была, наоборот, повышена в культурах опухолевых клеток, инфицированных микоплазмами. Цитостатический потенциал 5'-дезоксифторуридина – промежуточного метаболита капецитабина – был увеличен в 30 раз благодаря

Таблица 2. Влияние микоплазменных инфекций на поддержание и развитие канцерогенеза
Table 2. Effect of mycoplasma infections on the maintenance and development of carcinogenesis

Мико-плазма Mycoplasma	Клеточная линия Cell line	Механизм/результат влияния микоплазменной инфекции Mechanism/result of influence of mycoplasma infection	Источ-ник Source
<i>A. laidlawii</i> (штамм PG-8) <i>A. laidlawii</i> (strain PG-8)	Лейомиосаркома матки человека SK-UT-1B Human uterine leiomyosarcoma SK-UT-1B	Существенно изменялся характер распределения клеток по числу хромосом по сравнению с контролем. Происходило постепенное увеличение в 13 раз количества дицентриков в опытных образцах, тогда как количество хроматидных разрывов увеличивалось только в 2 раза. Дицентрики появлялись независимо от других типов хромосомных аберраций и увеличивались в количестве по мере удлинения срока контаминации The nature of the distribution of cells according to the number of chromosomes changed significantly in comparison with the control. There was a gradual increase in the number of dicentrics in the experimental samples by 13 times, while the number of chromatid breaks increased only 2 times. Dicentrics appear independently of other types of chromosomal aberrations and increase in number as the duration of contamination increases	[36]
<i>M. fermentans incognitus</i> , <i>M. hominis</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Myeloid cell line of mouse 32D IL-3-dependent	Неинфицированные контрольные клетки не экспрессировали <i>BMP2</i> в среде, не содержащей ИЛ-3. Инфицированные клетки индуцировали экспрессию матричной РНК <i>BMP2</i> в течение 4 ч после инфекции Uninfected control cells did not express <i>BMP2</i> in medium without IL-3. Infected cells induced <i>BMP2</i> matrix RNA expression within 4 hours of infection	[37]
	BEAS-2B (иммортализованные клетки бронхиального эпителия человека) BEAS-2B (immortalized human bronchial epithelial cells)	Микоплазменная инфекция запускала экспрессию зрелого секретируемого белка <i>BMP2</i> в клетках BEAS-2B, которые в норме не экспрессируют его. <i>BMP2</i> стимулировал пролиферацию клеток BEAS-2B, трансформированных хронической микоплазменной инфекцией. Хронически инфицированные микоплазмой клетки BEAS-2B вызывали низкодифференцированные, высокозлокачественные и инвазивные опухоли у мышей Mycoplasma infection triggered the expression of the mature secreted <i>BMP2</i> protein in BEAS-2B cells, which normally do not express <i>BMP2</i> . <i>BMP2</i> stimulated proliferation of BEAS-2B cells transformed by chronic mycoplasma infection. Chronically infected with mycoplasma, BEAS-2B cells induced low-grade, high-grade, and invasive tumors in mice	
<i>M. arginini</i>	A549 (клетки аденокарциномы легкого) A549 (lung adenocarcinoma cells)	Микоплазменная инфекция стимулировала разные уровни экспрессии <i>BMP2</i> в клетках A549 разных штаммов (от неопределяемого до высокого). Высокий уровень <i>BMP2</i> коррелировал с микоплазменной инфекцией Mycoplasma infection stimulated different levels of expression of <i>BMP2</i> in A549 cells of different strains (from undetectable to high). A high level of <i>BMP2</i> correlates with mycoplasma infection	[37]
	HELA	Две сублинии клеток HeLa (A, B) экспрессировали полноразмерную РНК <i>BMP2</i> , но только HeLa-B экспрессировала более короткую РНК. Обнаружено, что высокий уровень экспрессии РНК <i>BMP2</i> и новый транскрипт коррелируют со скрытой инфекцией <i>M. arginini</i> Two sublines of HeLa cells (A, B) both expressed the full-length <i>BMP2</i> RNA, but only HeLa-B expressed the shorter RNA. It was found that a high level of <i>BMP2</i> RNA expression and a new transcript correlate with latent infection with <i>M. arginini</i>	

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Мико- плазма Mycoplasma	Клеточная линия Cell line	Механизм/результат влияния микоплазменной инфекции Mechanism/result of influence of mycoplasma infection	Источ- ник Source
<i>Mycoplasma</i> spp.	Нейробластома человека BE-M17 Human neuroblastoma BE-M17	Вызывала окислительный стресс в отсутствие воспалительной реакции с заметно повышенным уровнем повреждения ДНК. Снижала эффективность основного пути, ответственного за восстановление окислительно поврежденной ДНК Induces oxidative stress in the absence of an inflammatory response with markedly increased levels of DNA damage. Reduces the efficiency of the main pathway responsible for the repair of oxidatively damaged DNA	[38]
<i>M. fermentans</i> , <i>M. penetrans</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Mouse myeloid cell line 32D IL-3-dependent	Показана активация NF-κB-пути в ИЛ-3-зависимой клеточной линии 32D, инфицированной несколькими видами микоплазм человека. Микоплазмы продолжали расти в культуре 32D, лишенной ИЛ-3. Не обнаружено признаков аутокринной продукции ИЛ-3 в клетках 32D, инфицированных микоплазмами. Инактивированные нагреванием микоплазмы или препараты мембран микоплазм могли поддерживать непрерывный рост клеток 32D в культуре без добавления ИЛ-3 в течение значительного периода времени. При удалении инактивированных нагреванием микоплазм клетки 32D быстро погибали. Хроническая инфекция <i>M. fermentans</i> или <i>M. penetrans</i> вызывала злокачественную трансформацию клеток 32D An IL-3-dependent 32D cell line infected with several species of human mycoplasmas rapidly activating NF-κB lives and continues to grow in culture depleted of IL-3. No signs of autocrine production of IL-3 were found in cells infected with mycoplasma. Heat-killed mycoplasmas or mycoplasma membrane preparations alone could maintain continuous growth of 32D cells in culture without the addition of IL-3 for a significant period of time. However, upon removal of heat-inactivated mycoplasmas, 32D cells rapidly apoptated. Chronic infection with <i>M. fermentans</i> or <i>M. penetrans</i> induced malignant transformation of 32D cells	[39]
<i>M. hyorhinis</i> , <i>M. fermentans</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Mouse myeloid cell line 32D IL-3-dependent	Ингибировали рост. Вызывали компрессию ядра, деградацию клеточного генома и нарушение регуляции экспрессии генов, связанных с пролиферацией и апоптозом. Связанные с апоптозом белки Bcl-2, Bid и p53 подавлялись, Fas повышалась, а Вах не регулировалась в инфицированных микоплазмой клетках 32D Growth inhibited. Caused nuclear compression, cell genome degradation and dysregulation of gene expression associated with proliferation, apoptosis. Apoptosis-associated proteins Bcl-2, Bid, and p53 were down-regulated, Fas was up-regulated, and Bax was down-regulated in mycoplasma-infected 32D cells	[40]
<i>M. fermentans</i> , <i>M. arginini</i> , <i>M. hominis</i> , <i>M. arthritidis</i>	Фибробласты человека и мышей Human and mouse fibroblasts	Активировала путь NF-κB, а также общие характеристики большинства опухолевых клеток. <i>M. arginini</i> оказывала наиболее сильный эффект по сравнению с протестированными видами. Кроме того, микоплазменная инфекция снижала уровень экспрессии и индуцируемость эндогенного p53-чувствительного гена p21 и ингибировала апоптоз, вызванный генотоксическим стрессом. Инфекция <i>M. arginini</i> делала фибробласты эмбрионов крыс и мышей восприимчивыми к трансформации онкогенными H-Ras, тогда как свободные от микоплазмы клетки подвергались необратимой p53-зависимой остановке роста. Микоплазменная инфекция была так же эффективна, как и опосредованный shRNA-нокдаун экспрессии p53, делала фибробласты грызунов восприимчивыми к Ras-индуцированной трансформации Activates the NF-κB pathway as well as general characteristics of most tumor cells. <i>M. arginini</i> has the strongest effect among the species tested. In addition, mycoplasma infection reduces the level of expression and inducibility of the endogenous p53-sensitive p21 gene and inhibits genotoxic stress-induced apoptosis. <i>M. arginini</i> infection rendered rat and mouse embryonic fibroblasts susceptible to transformation with oncogenic H-Ras, while mycoplasma-free cells underwent irreversible p53-dependent growth arrest. Mycoplasma infection was as effective as shRNA-mediated knockdown of p53 expression in making rodent fibroblasts susceptible to Ras-induced transformation	[41]
<i>M. hyorhinis</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Mouse myeloid cell line 32D IL-3-dependent	Способствовала накоплению ядерного β-катенина и усиливала экспрессию его нижестоящих генов. Увеличивала подвижность раковых клеток. <i>M. hyorhinis</i> также индуцировала фосфорилирование LRP6 GSK3β-зависимым образом Promotes the accumulation of nuclear β-catenin and increases the expression of downstream β-catenin genes. Increases the mobility of cancer cells. <i>M. hyorhinis</i> also induces LRP6 phosphorylation in a GSK3β-dependent manner	[43]

Окончание табл. 2

The end of table 2

Мико-плазма Mycoplasma	Клеточная линия Cell line	Механизм/результат влияния микоплазменной инфекции Mechanism/result of influence of mycoplasma infection	Источ-ник Source
<i>M. hyorhinitis</i>	Клеточные линии рака простаты PC3 и DU145 Prostate cancer cell lines PC3 and DU145	Микоплазменный белок p37 индуцировал рост, изменял морфологию клеток и увеличивал экспрессию генов в клеточных линиях рака предстательной железы. Рекомбинантный p37 вызывал увеличение ядер, обозначающее активные анапластические клетки, и увеличивал миграционный потенциал клеток PC-3 и DU145 The mycoplasmal p37 protein induced growth, altered cell morphology, and increased gene expression in prostate cancer cell lines. Recombinant p37 caused an increase in nuclei, indicating active anaplastic cells, and increased the migratory potential of PC-3 and DU145 cells	[44]
	Моноцитарная клеточная линия человека THP-1 Human monocytic cell line THP-1	Микоплазменная инфекция индуцировала быструю и значительную секрецию ИЛ-1β и ИЛ-18. За индукцию ИЛ-1β отвечал мембранный белок микоплазмы, ассоциированный с липидами (LAMP). Секреция ИЛ-1β была NLRP3-зависимой <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Микоплазма активировала инфламмасому NLRP3 за счет активности катепсина В, оттока K ⁽⁺⁾ , притока Ca ⁽²⁺⁾ и продукции активных форм кислорода Mycoplasma infection induced rapid and strong secretion of IL-1β and IL-18. The mycoplasma lipid-associated membrane protein (LAMP) was responsible for the induction of IL-1β. IL-1β secretion was NLRP3 dependent <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . Mycoplasma activated the NLRP3 inflammasome through cathepsin B activity, K ⁽⁺⁾ efflux, Ca ⁽²⁺⁾ influx, and reactive oxygen species production	[47]
	Гепатоцеллюлярная карцинома HCC SNU-739, SNU-368 Hepatocellular carcinoma HCC SNU-739, SNU-368	Микоплазменная инфекция усиливалась при нокдауне транскрипционного фактора А (TFAM) в клетках HCC, способствуя их метастазированию, а также миграции и инвазии за счет активации сигнального пути NF-kB Mycoplasma infection was enhanced by transcription factor A (TFAM) knockdown in HCC cells, promoting their metastasis, as well as migration and invasion due to activation of the NF-kB signaling pathway	[42]
<i>Mycoplasma</i> spp.	Клеточная линия ХМЛ CML cell line	Хроническая микоплазменная инфекция способствовала макрофагальной защите клеток ХМЛ от клеток-киллеров Chronic mycoplasma infection contributed to the macrophage protection of CML cells from killer cells	[48]
<i>M. genitalium</i> , <i>M. hyorhinitis</i>	Доброкачественные клетки предстательной железы человека ВРН-1 Benign human prostate cells BPH-1	ВРН-1 достигали независимого прикрепления и роста, а также повышенной миграции и инвазии. Злокачественность была подтверждена образованием ксенотрансплантатных опухолей у бестимусных мышей. Такие изменения приводили к увеличению кариотипической энтропии, проявляющейся накоплением хромосомных aberrаций и полисомией BPH-1 achieved independent attachment and growth, as well as increased migration and invasion. Malignancy was confirmed by the formation of xenograft tumors in athymic mice. Such changes led to an increase in karyotypic entropy, manifested by the accumulation of chromosomal aberrations and polysomy	[49]

Примечание. ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ИЛ-3 – интерлейкин-3; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ИЛ-18 – интерлейкин-18; NF-kB – ядерный фактор катепсина В.

Note. CML – chronic myeloid leukemia; IL-3 – interleukin 3; IL-1β – interleukin 1β; IL-18 – interleukin 18; NF-kB – nuclear factor kappa B.

кодируемой микоплазмой тимидинфосфорилазе, эффективно превращающей пролекарство в его активный метаболит 5-фторуридин [58]. Показано, что инфицирование микоплазмой может стимулировать изменения в метаболизме пиримидина в клетках злокачественных опухолей [59]. В частности, отмечались активация процесса катаболизма нуклеозидов и снижение активности их синтеза *de novo* в инфицированных микоплазмой эукариотических клетках [60].

У микоплазм сильно редуцированы метаболические пути, и синтезировать нуклеозиды *de novo* они не способны. Однако эти бактерии имеют ферменты, участвующие в процессе катаболизма нуклеозидов,

в результате которого они получают не только нуклеотиды для построения ДНК, но и энергию (рис. 3). Г. Фисунов и соавт. изучили протеомный профиль микоплазм и реконструировали карту энергетического метаболизма *M. hominis*. Было обнаружено, что эта бактерия может использовать нуклеозиды в качестве источника углерода. Применение нуклеозидов пиримидинового ряда позволяет ей переходить в состояние, подобное персистерам, что дает возможность быть устойчивой к антибиотикам, избегать действия иммунной системы, свободно персистировать внутри организма хозяина и вызывать хронические инфекции [61, 62]. Возможно, эта особенность метаболизма

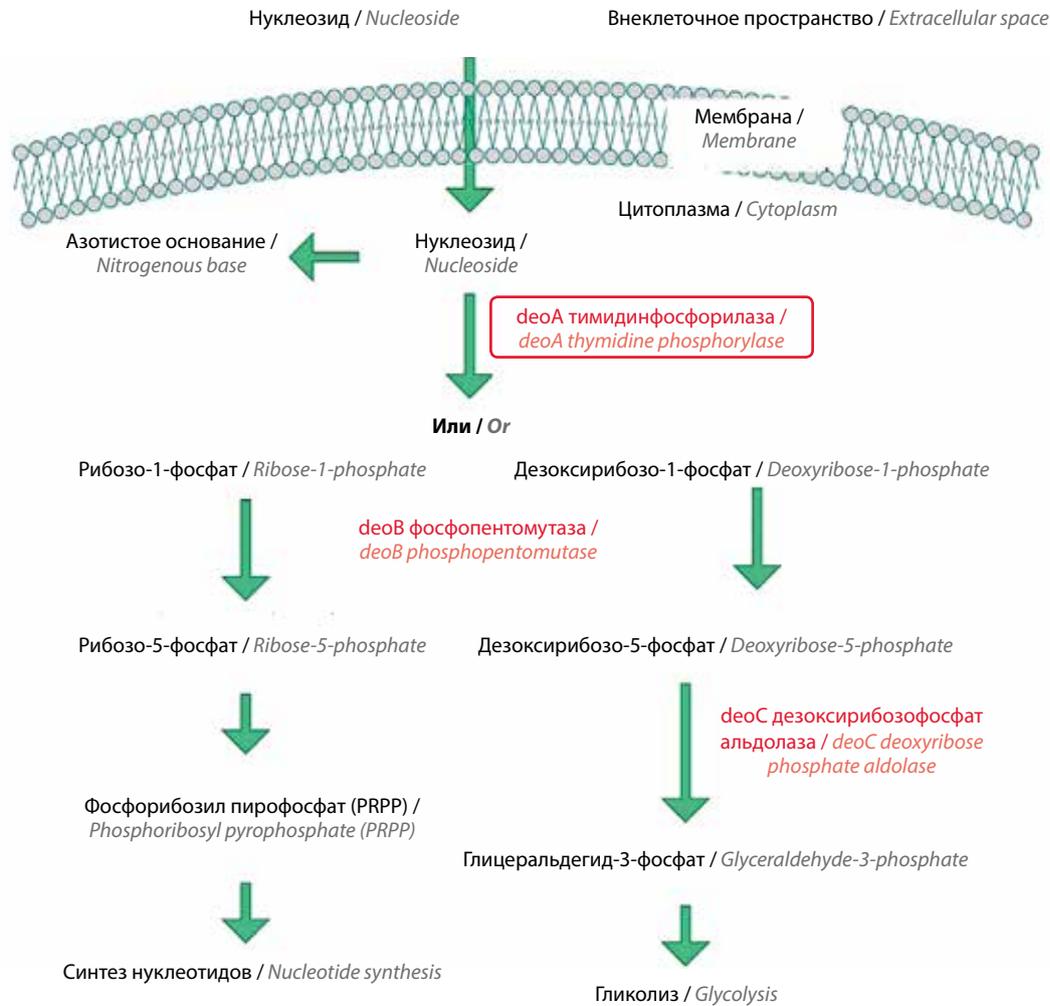


Рис. 3. Схема катаболизма нуклеозидов в клетках микоплазм
Fig. 3. Scheme of nucleoside catabolism in mycoplasma cells

микоплазм объясняет их стремление инфицировать именно злокачественные клетки, когда доступность к определенным питательным веществам повышена. Предполагают, что ферментативная активность одного из основных ферментов катаболизма нуклеозидов пиримидинового ряда микоплазм – тимидинфосфорилазы DeoA – может быть инструментом, снижающим эффективность пиримидиновых антиметаболитов (аналоги пиримидиновых нуклеозидов, такие как 5-фтор-2'-дезоксисуридин 5-трифтортимидин и 5-галогенированные 2'-дезоксисуридины, могут разлагаться тимидинфосфорилазой микоплазм до неактивных оснований) (рис. 4). Интересно, что тимидинфосфорилаза не только является ключевым ферментом катаболизма нуклеозидов пиримидинового ряда, но и идентична тромбоцитарному фактору роста эндотелиальных клеток (platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF) [63, 64]. Роль нуклеозидного метаболизма в развитии опухоли, а также механизмы влияния микоплазм на эффективность антиметаболитов требуют дальнейшего исследования.

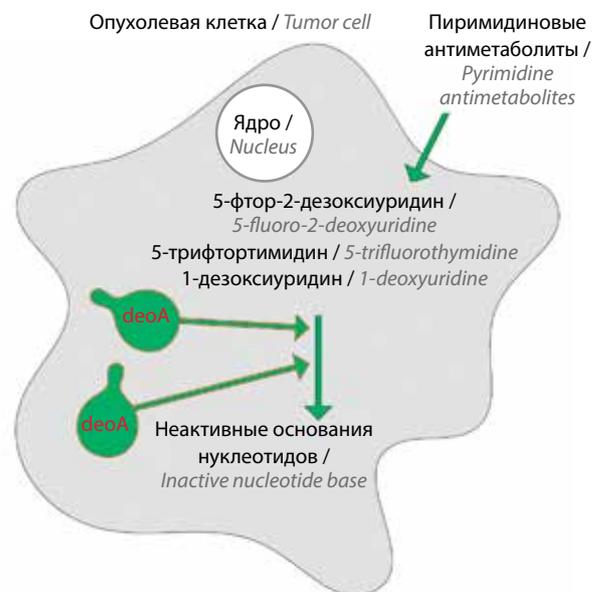


Рис. 4. Влияние микоплазм на эффективность противоопухолевых препаратов
Fig. 4. Effect of mycoplasmas on the efficacy of anticancer drugs

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получено достаточное количество данных, подтверждающих повышенную колонизацию микоплазмами опухолевой ткани по сравнению со здоровой, их участие в злокачественной трансформации клеток, влияние на течение онкологического заболевания и исход лечения. Предложены некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы способствуют иммортализации, пролиферации и инвазивности опухолевых клеток, определены два возможных онкогена микоплазм – липопротеин р37 и шаперон DnaK. Однако молекулярные механизмы и пути воздействия мико-

плазм в процессе онкогенеза требуют дальнейшего всестороннего исследования. Следует уделить более пристальное внимание изучению хронической инфекции, особенно при новообразованиях, даже если они носят доброкачественный характер. Необходимо также дальнейшее исследование взаимодействия микоплазм с нуклеозид-производными противоопухолевыми препаратами, поскольку это увеличит шансы на благоприятный исход лечения онкологических заболеваний. Нельзя исключать, что микоплазмы могут быть потенциальным маркером рака или мишенью для улучшения профилактики и терапии этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hansen J.P., Ali W.M., Sivadasan R. et al. Bacteria-cancer interface: awaiting the perfect storm. *Pathogens* 2021;10(10):1321. DOI: 10.3390/pathogens10101321
- Liu H.-X., Tao L.-L., Zhang J. et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *Int J Cancer* 2018;142(4):769–78. DOI: 10.1002/ijc.31098
- Chambers L.M., Bussies P., Vargas R. et al. The microbiome and gynecologic cancer: current evidence and future opportunities. *Curr Oncol Rep* 2021;23(8):92. DOI: 10.1007/s11912-021-01079-x
- Littman A.J., Jackson L.A., Vaughan T.L. *Chlamydia pneumoniae* and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):773–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0599
- Vogelmann R., Amieva M.R. The role of bacterial pathogens in cancer. *Curr Opin Microbiol* 2007;10(1):76–81. DOI: 10.1016/j.mib.2006.12.004
- Ellmerich S., Scholler M., Durantou B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*. *Carcinogenesis* 2000;21(4):753–6. DOI: 10.1093/carcin/21.4.753
- Touati E. When bacteria become mutagenic and carcinogenic: lessons from *H. pylori*. *Mut Res* 2010;703(1):66–70. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2010.07.014
- Scanu T., Spaapen R.M., Bakker J.M. et al. *Salmonella* manipulation of host signaling pathways provokes cellular transformation associated with gallbladder carcinoma. *Cell Host Microbe* 2015;17(6):763–74. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.002
- Tsai S., Wear D.J., Shih J.W. et al. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92(22):10197–201. DOI: 10.1073/pnas.92.22.10197
- Razin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62(4):1094–56. DOI: 10.1128/MMBR.62.4.1094-1156.1998
- Kornspan J.D., Tarshis M., Rottem S. Invasion of melanoma cells by *Mycoplasma hyorhinis*: enhancement by protease treatment. *Infect Immun* 2010;78(2):611–7. DOI: 10.1128/IAI.01017-09
- Matyushkina D., Pobeguts O., Butenko I. et al. Phase transition of the bacterium upon invasion of a host cell as a mechanism of adaptation: a *Mycoplasma gallisepticum* model. *Sci Rep* 2016;24:6:35959. DOI: 10.1038/srep35959
- Citti C., Nouvel L.X., Baranowski E. Phase and antigenic variation in mycoplasmas. *Future Microbiol* 2010;5(7):1073–85. DOI: 10.2217/fmb.10.71
- Zuo L.L., Wu Y.M., You X.X. Mycoplasma lipoproteins and Toll-like receptors. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10(1):67–76. DOI: 10.1631/jzus.B0820256
- Arfi Y., Minder L., Di Primo C. et al. MIB–MIP is a mycoplasma system that captures and cleaves immunoglobulin G. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:5406–11. PMID: 27114507. DOI: 10.1073/pnas.1600546113.
- Grover R.K., Zhu X., Niesuma T. et al. A structurally distinct human mycoplasma protein that generically blocks antigen-antibody union. *Science* 2014;343(6171):656–61. DOI: 10.1126/science.1246135
- Hayflick L., Koprowski H. Direct agar isolation of Mycoplasmas from human leukaemic bone marrow. *Nature* 1965;205(4972):713–4. DOI: 10.1038/205713b0
- Sasaki H., Igaki H., Ishizuka T. et al. Presence of *Streptococcus* DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. *Japanese J Cancer Res* 1995;86(9):791–4. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1995.tb03086.x
- Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas. *World J Gastroenterol* 2001;7(2):266–9. DOI: 10.3748/wjg.v7.i2.266
- Ji J.-F., Zhang J., Shou C.-C. et al. *Mycoplasma hyorhinis* in gastric cancer. *Chinese J Cancer Res* 2002;14(2):84–7. DOI: 10.1007/s11670-002-0019-2
- Nascimento Araujo C.D., Amorim A.T., Barbosa M.S. et al. Evaluating the presence of *Mycoplasma hyorhinis*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Helicobacter pylori* in biopsies of patients with gastric cancer. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):70. DOI: 10.1186/s13027-021-00410-2
- Quirk J.T., Kupinski J.M., DiCioccio A.R. Detection of Mycoplasma ribosomal DNA sequences in ovarian tumors by nested PCR. *Gynecol Oncol* 2001;83(3):560–2. DOI: 10.1006/gyno.2001.6446
- Chan P.J., Seraj I.M., Kalugdan T.H. et al. Prevalence of mycoplasma conserved DNA in malignant ovarian cancer detected using sensitive PCR-ELISA. *Gynecol Oncol* 1996;63(2):258–60. DOI: 10.1006/gyno.1996.0316
- Banerjee S., Tian T., Wei Z. et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 2017;8(22):36225–45. DOI: 10.18632/oncotarget.16717
- Klein C., Samwel K., Kahesa C. et al. Mycoplasma co-infection is associated with cervical cancer risk. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1093. DOI: 10.3390/cancers12051093
- Erturhan S.M., Bayrak O., Pehlivan S. et al. Can mycoplasma contribute to formation of prostate cancer? *Int Urol Nephrol* 2013;45(1):33–8. DOI: 10.1007/s11255-012-0299-5
- Saadat S., Karami P., Jafari M. et al. The silent presence of *Mycoplasma hominis* in patients with prostate cancer. *Pathog Dis* 2020;78(7):ftaa037. DOI: 10.1093/femspd/ftaa037

28. Miyake M., Ohnishi K., Hori S. et al. Mycoplasma genitalium infection and chronic inflammation in human prostate cancer: detection using prostatectomy and needle biopsy specimens. *Cells* 2019;8(3):212. DOI: 10.3390/cells8030212
29. Barykova Y.A., Logunov D.Y., Shmarov M.M. et al. Association of *Mycoplasma hominis* infection with prostate cancer. *Oncotarget* 2011;2(4):289–97. DOI: 10.18632/oncotarget.256
30. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer* 2014;14:579. DOI: 10.1186/1471-2407-14-579
31. Abdul-Wahab O.M.S., Al-Shyarba M.H., Mardassi B.B.A. et al. Molecular detection of urogenital mollicutes in patients with invasive malignant prostate tumor. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):6. DOI: 10.1186/s13027-021-00344-9
32. Uphoff C.C., Drexler H.G. Detection of mycoplasma in leukemia-lymphoma cell lines using polymerase chain reaction. *Leukemia* 2002;16(2):289–93. DOI: 10.1038/sj.leu.2402365
33. Zhang S., Tsai S., Lo S.-C. Alteration of gene expression profiles during mycoplasma-induced malignant cell transformation. *BMC Cancer* 2006;6(1):116. DOI: 10.1186/1471-2407-6-116
34. Yacoub E., Saed Abdul-Wahab O.M., Al-Shyarba M.H. et al. The relationship between mycoplasmas and cancer: is it fact or fiction? Narrative review and update on the situation. *J Oncol* 2021;2021:9986550. DOI: 10.1155/2021/9986550
35. Zhang B., Shih J.W., Wear D.J. et al. High-level expression of H-ras and c-myc oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214:359–66. DOI: 10.3181/00379727-214-44104
36. Полянская Г.Г., Ефремова Т.Н., Эндер Н.А. Влияние микоплазменной контаминации клеточной линии лейомиосаркомы человека SK-UT-1B на кариотипическую структуру. *Цитология* 1998;40(1):23–30. Polianskaia G.G., Efremova T.N., Ender N.A. Effect of mycoplasma contamination of the human uterine leiomyosarcoma cell line SK-UT-1B on karyotype structure. *Tsitologiya = Cytology* 1998;40(1):23–30. (In Russ.).
37. Jiang S., Zhang S., Langenfeld J. et al. Mycoplasma infection transforms normal lung cells and induces bone morphogenetic protein 2 expression by post-transcriptional mechanisms. *J Cell Biochem* 2008;104(2):580–94. DOI: 10.1002/jcb.21647
38. Ji Y., Karbaschi M., Cooke M.S. Mycoplasma infection of cultured cells induces oxidative stress and attenuates cellular base excision repair activity. *Mut Res* 2019;845:403054. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.05.010
39. Feng S.-H., Tsai S., Rodriguez J., Lo S.-C. Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Mol Cell Biol* 1999;19(12):7995–8002. DOI: 10.1128/mcb.19.12.7995
40. Liu W., Shou C. *Mycoplasma hyorhinitis* and *Mycoplasma fermentans* induce cell apoptosis and changes in gene expression profiles of 32D cells. *Biol Res* 2011;44(4):383–91.
41. Logunov D.Y., Scheblyakov D.V., Zubkova O.V. et al. Mycoplasma infection suppresses p53, activates NF-κB and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation. *Oncogene* 2008;27(33):4521–31. DOI: 10.1038/onc.2008.103
42. Wang Y., Wang G., Hong X. et al. Downregulated mitochondrial transcription factor A enhances mycoplasma infection to promote the metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2023;114(4):1464–78. DOI: 10.1111/cas.15715
43. Liu X., Rong Z., Shou C. *Mycoplasma hyorhinitis* infection promotes gastric cancer cell motility via β-catenin signaling. *Cancer Med* 2019;8(11):5301–12. DOI: 10.1002/cam4.2357
44. Goodison S., Nakamura K., Iczkowski K.A. et al. Exogenous mycoplasma p37 protein alters gene expression, growth and morphology of prostate cancer cells. *Cytogenet Genome Res* 2007;118(2–4):204–13. DOI: 10.1159/000108302
45. Zhang Y., Zhang H., Sun X. et al. Nucleic acid aptamer controls mycoplasma infection for inhibiting the malignancy of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Ther* 2022;30(6):2224–41. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.02.018
46. Benedetti F., Cocchi F., Latinovic O.S. et al. Role of mycoplasma chaperone DnaK in cellular transformation. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1311. DOI: 10.3390/ijms21041311
47. Xu Y., Li H., Chen W. et al. *Mycoplasma hyorhinitis* activates the NLRP3 inflammasome and promotes migration and invasion of gastric cancer cells. *PLoS One* 2013;8(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0077955.e77955
48. Choo Q.W.W., Koean R.A.G., Chang S.C. et al. Macrophages protect mycoplasma-infected chronic myeloid leukemia cells from natural killer cell killing. *Immunol Cell Biol* 2020;98(2):138–51. DOI: 10.1111/imcb.12309
49. Namiki K., Goodison S., Porvasnik S. et al. Persistent exposure to mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells. *PLoS One* 2009;4(9):e6872. DOI: 10.1371/journal.pone.0006872
50. Karamelas T., Skavatsou E., Argyros O. et al. Gemcitabine based peptide conjugate with improved metabolic properties and dual mode of efficacy. *Mol Pharm* 2017;14(3):674–85. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00961
51. Emons G., Gorchev G., Sehouli J. et al. Efficacy and safety of AEZS-108 (INN: zoptarelin doxorubicin acetate) an LHRH agonist linked to doxorubicin in women with platinum refractory or resistant ovarian cancer expressing LHRH receptors: a multicenter phase II trial of the AGO-study group (AGO GYN 5). *Gynecol Oncol* 2014;133(3):427–32. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.03.576
52. Cronauer M.V., Klocker H., Talasz H. et al. Inhibitory effects of the nucleoside analogue gemcitabine on prostatic carcinoma cells. *Prostate* 1996;28(3):172–81. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199603)28:3<172::AID-PROS4>3.0.CO;2-H
53. Parker W.B. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev* 2009;109(7):2880–93. DOI: 10.1021/cr900028p
54. Bronckaers A., Balzarini J., Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by *Mycoplasma hyorhinitis* infection: implications for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2008;76(2):188–97. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.04.019
55. Liekens S., Bronckaers A., Perez-Perez M.J. et al. Targeting platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2007;74(11):1555–67. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.05.008
56. Vande Voorde J., Gago F., Vrancken K. et al. Characterization of pyrimidine nucleoside phosphorylase of *Mycoplasma hyorhinitis*: implications for the clinical efficacy of nucleoside analogues. *Biochem J* 2012;445(1):113–23. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.04.019
57. Jetté L., Bissoon-Haqqani S., Le François B. et al. Resistance of colorectal cancer cells to 5-FUdR and 5-FU caused by Mycoplasma infection. *Anticancer Res* 2008;28(4B):2175–80.
58. Ishikawa T., Kamimura H., Tsuchiya A. et al. Clinical efficacy of intra-arterial pharmacokinetic chemotherapy with 5-fluorouracil, CDDP, gemcitabine, and angiotensin-II in patients with advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2007;54(80):2378–82.
59. Johnson S.M. The importance of B-cells and ecto-5′nucleotidase in *Mycoplasma fermentans* infection and the relevance to rheumatoid arthritis. *Immunology* 2008;123(2):187–96. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02686.x
60. Merckenschlager M., Kardamakis D., Rawle F.C. et al. Rate of incorporation of radiolabelled nucleosides does not necessarily reflect the metabolic state of cells in culture: effects of latent mycoplasma contamination. *Immunology* 1988;63(1):125–31.
61. Fisunov G.Y., Pobeguts O.V., Ladygina V.G. et al. Thymidine utilisation pathway is a novel phenotypic switch of *Mycoplasma hominis*. *J Med Microbiol* 2022;71(1):001468. DOI: 10.1099/jmm.0.001468

62. Rakovskaya I.V., Ermolaeva S.A., Levina G.A. et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. J Med Microbiol 2019;68(12):1747–58. DOI: 10.1099/jmm.0.001081
63. Ishikawa F., Miyazono K., Hellman U. et al. Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. Nature 1989;338(6216):557–62. DOI: 10.1038/338557a0
64. Akiyama S., Furukawa T., Sumizawa T. et al. The role of thymidine phosphorylase, an angiogenic enzyme, in tumor progression. Cancer Sci 2004;95(11):851–7. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02193.x

Вклад авторов

М.А. Галямина, О.В. Побегуц: подбор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование, подготовка таблиц и рисунков; А.Ю. Горбачев: обзор литературы по теме статьи, редактирование.

Authors' contribution

M.A. Galyamina, O.V. Pobeguts: selection of literature on the topic of the article, writing the text of the article, editing, preparation of tables and figures; A.Yu. Gorbachev: literature review on the topic of the article, editing.

ORCID автора / ORCID of author

М.А. Галямина / M.A. Galyamina: <https://orcid.org/0000-0002-3216-4320>

О.В. Побегуц / O.V. Pobeguts: <https://orcid.org/0000-0001-5265-7627>

А.Ю. Горбачев / A.Yu. Gorbachev: <https://orcid.org/0000-0002-2743-5835>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, (грант № 23-24-00189, <https://rscf.ru/project/23-24-00189/>).

Funding. This research was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-24-00189, <https://rscf.ru/project/23-24-00189/>).

Статья поступила: 13.03.2023. **Принята к публикации:** 13.06.2023.

Article submitted: 13.03.2023. **Accepted for publication:** 13.06.2023.