

Speaker: Pei-Yu Hsu (徐佩妤)

Time: 14:00-15:00, Apr. 13, 2022

Commentator: Ai-Li Shiau (蕭瓊莉老師)

Place: Lecture room 601

Title : Reuterin in the healthy gut microbiome suppresses colorectal cancer growth through altering redox balance

Authors : Hannah N Bell, Ryan J Rebernick, Joshua Goyert, Rashi Singhal, Miljan Kuljanin, Samuel A Kerk, Wesley Huang, Nupur K Das, Anthony Andren, Sumeet Solanki, Shannon L Miller, Peter K Todd, Eric R Fearon, Costas A Lyssiotis, Steven P Gygi, Joseph D Mancias, Yatrik M Shah

Journal : Cancer Cell. 2022 Feb 14;40(2):185-200.e6.

BACKGROUND 腸道中存在大量的微生物，它們在腸道生理上的恆定以及結直腸癌(CRC)的病理生理學中扮演著關鍵作用(1)。CRC 是全球癌症死亡最常見的原因之一(2)。健康的腸道微生物群會透過代謝物發出信號，但代謝物會如何影響 CRC 在很大程度上仍然是未知的。基於微生物分析表明，*L. reuteri* 及其代謝物 reuterin 在 CRC 中會被下調。此外 Reuterin 會調節腸道中氧化還原的平衡，並可減少結腸癌細胞的增殖和存活。Reuterin 還會誘導選擇性蛋白質的氧化並抑制核糖體的生成和蛋白質轉譯。

METHODS 作者使用 tamoxifen 誘導小鼠產生突變而生成腫瘤，然後從小鼠的糞便中分離微生物代謝物並對 CRC 細胞系進行處理。根據細胞增殖，他們鑑定出了最具抑制性的化合物在野生型小鼠的微生物代謝物中。然後，他們透過主坐標分析(PCoA)和 16S rRNA 定序確定微生物群落隨著腫瘤的進展而改變。藉由菌落形成試驗和 LDH 試驗確定了 Reuterin 的生長抑制作用。之後，他們利用主成分分析 (PCA)、熱圖和 qPCR 來尋找 Reuterin 作用於腸道癌細胞的機制以及 Reuterin 所扮演什麼角色。最後，作者使用高通量半胱氨酸活性的蛋白質組學和嘌呤黴素摻入試驗 (SUnSET) 來評估與 Reuterin 結合的蛋白質且抑制核糖體組裝是 Reuterin 產生細胞毒性重要的途徑，進而下調蛋白質的轉譯。

RESULTS 隨著腫瘤的進展，微生物群落發生了變化，尤其是 *Lactobacillus reuteri*。Reuterin 是 *Lactobacillus reuteri* 的代謝物，來自健康小鼠的糞便微生物代謝物，其具有細胞毒性且可抑制結直腸癌細胞的生長。此外，Reuterin 透過依賴穀胱甘肽代謝的氧化應激抑制結腸癌細胞的生長。因此，Reuterin 會誘導蛋白質的氧化，從而抑制核糖體生成和下游蛋白質轉譯。

CONCLUSIONS 這項研究顯示，當腫瘤變得更嚴重時，腸道內的 *L. reuteri* 及其代謝物 reuterin 也會越來越少。此外，reuterin 會增加蛋白質氧化同時減少核糖體生成和蛋白質合成以抑制腫瘤生長。

REFERENCES

1. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer Gut Microbes. 2020 May 3;11(3):285-304. doi: 10.1080/19490976.2019.1592421. Epub 2019 Mar 26.
2. Taurocholic acid metabolism by gut microbes and colon cancer Gut Microbes. 2016 May 3;7(3):201-15. doi: 10.1080/19490976.2016.1150414. Epub 2016 Mar 22.