ETH zürich

ETH Library

Systematic Study of Bacterial Carcinogen Metabolism and its Functional Consequences in Chemical Carcinogenesis

Doctoral Thesis

Author(s):
Zhang, Boyao

Publication date:
2023

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-b-000637390

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

DISS. ETH NO. 29508

Systematic Study of Bacterial Carcinogen Metabolism and its Functional Consequences in Chemical Carcinogenesis

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Boyao Zhang

MSc, Karolinska Institutet

born on 28.08.1995

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Shana J. Sturla
Dr. Michael Zimmermann
Dr. Georg Zeller
Dr. Georg Aichinger

2023

Summary

Exogenous chemicals ('xenobiotics') that humans are exposed to can accumulate in our body, interact with our cells in various ways, and potentially result in health problems. The level of accumulation of xenobiotics and the way they accumulate primarily depend on the biochemical modifications of xenobiotics by biological agents such as enzymes ('biotransformation') in our body. Different enzymatic reactions can lead to the production of harmful or harmless metabolites, which can subsequently affect how easily the xenobiotics can be eliminated from our body. Previous studies have extensively researched the role of human enzymes in xenobiotic metabolism. However, the role of the human microbiota in metabolizing xenobiotics is less well known. Importantly, it has been shown that there are at least 100-fold more enzymes encoded by an individual's microbiome compared to the human genome, suggesting that they might also contribute to the metabolic fates of xenobiotics in the human body. Previous studies have shown that gut bacteria contribute to metabolism of synthetic chemicals (e.g. dyes containing azo bonds), clinical drugs (e.g. diltiazem by *Bacteroides thetaiotaomicron*) and food molecules (e.g. daidzein by *Eggerthellaceae* strains). However, there is a knowledge gap in how significant such bacterial-mediated metabolism is on a systemic level and how host and bacterial xenobiotic metabolism interact with one another. The primary focus of my PhD is therefore to systematically investigate the metabolism of xenobiotics by bacteria colonizing the human gastrointestinal tract. Particularly, I have selected xenobiotics that are previously known to be potentially carcinogenic and/or mutagenic, which in turn allowed me to investigate the functional consequences of bacteria-mediated xenobiotic biotransformation with respect to cancer development in mouse models. The results of my thesis provide the basis for future research aiming at harnessing the metabolic potential of the microbiota for preventing chemically induced carcinogenesis.

Abstrakt

Exogene Chemikalien („Xenobiotika“) können sich im Körper ansammeln, auf verschiedene Weise mit unseren Zellen interagieren und möglicherweise zu Gesundheitsproblemen führen. Der Grad und die Art und Weise ihrer Anreicherung hängen in erster Linie von den biochemischen Veränderungen der Xenobiotika durch körpereigene Substanzen wie Enzyme („Biotransformation“) ab. Verschiedene enzymatische Reaktionen können zur Produktion harmloser oder schädlicher Metaboliten führen, die sich anschließend darauf auswirken können, wie die Xenobiotika aus unserem Körper ausgeschieden werden. Vorherige Studien haben die Rolle menschlicher Enzyme im xenobiotischen Stoffwechsel eingehend untersucht. Die Rolle des menschlichen Mikrobioms bei der Metabolisierung von Xenobiotika ist jedoch weniger bekannt. Es wurde gezeigt, dass das Mikrobiom eines Individuums mindestens 100-mal mehr Enzyme kodiert als das menschliche Genom, was darauf hindeutet, dass die Enzyme möglicherweise auch zum Stoffwechsel von Xenobiotika im menschlichen Körper beitragen. Frühere Studien haben gezeigt, dass Darmbakterien am Stoffwechsel von synthetischen Chemikalien (z. B. Farbstoffen mit Azobindungen), Arzneimitteln (z. B. Diltiazem von Bacteroides thetaiotaomicron) und Nahrungsmolekülen (z. B. Daidzein von Eggerthellaceae-Stämmen) beteiligt sind. Es besteht jedoch eine Wissenslücke darüber, wie wichtig ein solcher bakteriell vermittelter Stoffwechsel auf systemischer Ebene ist und wie der Wirts- und der bakterielle xenobiotische Stoffwechsel miteinander interagieren. Das Hauptaugenmerk meiner Doktorarbeit liegt daher auf der systematischen Untersuchung des Metabolismus von Xenobiotika durch Bakterien, die den menschlichen Magen-Darm-Trakt besiedeln. Insbesondere habe ich Xenobiotika ausgewählt, von denen zuvor bekannt war, dass sie potenziell krebserregend und/oder mutagen sind, was es mir wiederum ermöglichte, die funktionellen Konsequenzen der bakterienvermittelten xenobiotischen Biotransformation im Hinblick auf die Krebsentstehung in Mausmodellen zu untersuchen. Die Ergebnisse meiner Dissertation bilden die Grundlage für zukünftige Forschungen, die darauf abzielen, das metabolische Potenzial des Mikrobioms zur Verhinderung chemisch induzierter Krebsentstehung zu nutzen.