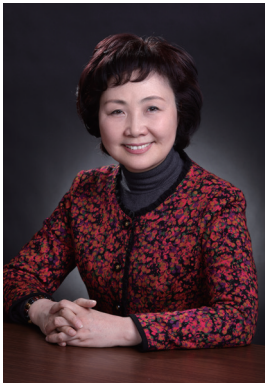


DOI: 10.13376/j.cblls/2017086

文章编号: 1004-0374(2017)07-0630-06



王红阳, 中国工程院院士、发展中国家科学院 (TWAS) 院士, 教育部长江“特聘教授”。长期从事恶性肿瘤的基础与临床研究, 对肿瘤发生发展的分子机制、细胞信号转导和肝癌个性化诊治等有重要建树。1997年回国创办了第二军医大学国际合作生物信号转导研究中心和东方肝胆外科医院综合治疗病区, 建成样品规范、资料齐全的肝癌样本库, 形成基础与临床结合的创新研究基地。

在 *Cancer Cell*、*Nat Commun*、*Nat Cell Biol*、*JEM*、*Gut*、*Gastroenterology*、*Hepatology*、*Cancer Res*、*Nature* 和 *Oncogene* 等主流期刊发表论文 170 余篇; 主持研发的 Glypican-3 肝癌诊断试剂盒获得国家食品药品监督管理总局颁发的三类医疗器械注册证 (是我国第一个以具有完全自主知识产权的单克隆抗体为基础研发获批的试剂盒)。以第一完成人获国家科学技术进步奖创新团队奖 (首届, 2012)、国家自然科学基金二等奖、何梁何利科技进步奖、上海自然科学一等奖、上海医学科技奖一等奖等, 获 2010 年爱茉莉太平洋女科学家奖 (韩国)、2015 年树兰医学奖等。

现担任国家肝癌科学中心主任、国家自然科学基金委员会医学科学部主任、中国医师协会临床精准医疗专业委员会主任委员、第七届教育部科学技术委员会委员、上海交通大学“癌基因及相关基因”国家重点实验室名誉主任、全军医学科技委员会副主任委员、全军生化专业委员会主任委员; 国家重大专项总体组成员、863 现代生物医药专家; *Precision Oncology*、*Mol Carcinogen* 杂志副主编, *JBC*、*Cancer Letters*、*Nature Science Review* 等 8 个学术杂志的编委。

## 肠道微生态与肿瘤研究进展

鄢和新, 秦晨捷, 张会禄, 王红阳\*

(第二军医大学东方肝胆外科医院生物信号转导研究室, 国家肝癌科学中心, 上海 200438)

**摘要:** 肠道微生态是由数量庞大而结构复杂的肠道菌群所组成, 参与了包括消化、代谢、免疫调节、能量转化、维护肠道黏膜防御功能等多种重要生理功能, 因此具有极其重要的科学研究价值。就近年来肠道微生态与肿瘤的研究进展进行综述, 为进一步研究肠道微生态如何对肿瘤的发生发展造成影响, 研究如何应用肠道微生态制剂来辅助治疗肿瘤等提供理论指导。

**关键词:** 肠道微生态; 肿瘤; 益生菌; 免疫; 肝癌; 结直肠癌

**中图分类号:** Q93; R735.3      **文献标志码:** A

## Research advances in the relationship between intestinal micro-ecology and cancer

YAN He-Xin, QIN Chen-Jie, ZHANG Hui-Lu, WANG Hong-Yang\*

(International Co-operation Lab on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical

收稿日期: 2016-11-01

\*通信作者: E-mail: hywangk@vip.sina.com

University, National Center for Liver Cancer, Shanghai 200438, China)

**Abstract:** Intestinal micro-ecology is formed by large amounts of gut microbiome in complex composition. Because of its crucial physiological functions such as digestion, metabolism, immune regulation, energy conversion and protection of mucosal integrity, it has great scientific research value. This review focuses on the recent advances in the relationship between intestinal micro-ecology and cancer. We hope it will provide some theoretical guidance for further illustrating how the intestinal micro-ecology influences the development or progression of cancer and how we utilize the probiotics in cancer adjuvant therapy.

**Key words:** intestinal micro-ecology; cancer; probiotic; immune; liver cancer; colorectal cancer

所有的高等动物都伴随着复杂的微生态系统, 主要由细菌组成, 也包括病毒、真菌和原生动物等; 在人体内, 微生物几乎附着于所有器官的黏膜表面, 其中绝大部分都存在于肠道内, 人体的肠道微生态中大约存在着  $10^{14}$  个细菌, 是人体细胞总数的 10 倍, 包含 500~1 000 个不同种属, 而我们对其中绝大部分细菌以及菌群结构、功能等都知之甚少。在正常情况下, 肠道内不同的菌群形成动态平衡系统, 相互制约, 共同维持肠道微生态平衡, 参与人体的消化、代谢、免疫调节、能量转化, 维护肠道黏膜防御功能等<sup>[1]</sup>。自 2007 年美国首先提出人体微生物组学计划以来, 肠道菌群研究已经成为了一大热点话题。越来越多的研究表明, 肠道微生态失衡是多种慢性疾病发生发展的重要原因, 使科技界、医学界和科普界都对肠道菌群与疾病的关系产生了浓厚的兴趣。肠道微生态失衡主要是指菌群结构或数量的改变, 益生菌总数减少, 同时益生菌与致病菌的比例发生明显改变。导致肠道微生态失衡的常见原因包括两类, 一类是生活方式相关的, 包括饮食结构、运动、服用抗生素、卫生习惯等; 另一类是人体本身因素相关的, 包括免疫功能异常、慢性炎症、人体代谢内分泌失衡等<sup>[1-2]</sup>。近十年来, 越来越多的研究证实, 上述这些造成肠道微生态失衡的危险因素, 同时也是促进癌症发生和发展的高危因素, 尤其是饮食、肥胖、慢性炎症对癌症的促进作用已经有了大量的研究和报道, 同时越来越多的科学家研究并报道了肠道微生态在肿瘤发生发展过程发挥重要作用; 而在多种治疗癌症的手段中, 良好的肠道微生态更是提高疗效所不可或缺的<sup>[3-4]</sup>, 现就肠道菌群与肿瘤相关的研究进展进行综述。

## 1 肠道微生态与肿瘤的发生

肠道微生态失衡或变化常伴随着肿瘤的发生, 比如与肠道菌群改变息息相关的饮食结构、生活方

式、免疫调节等都能够显著影响结肠癌的发生<sup>[5-8]</sup>。而赵立平团队研究发现, 结直肠癌患者与健康成人相比, 其肠道菌群具有显著性差异, 结直肠癌患者有更多的肠球菌、埃希氏杆菌、克雷白氏杆菌、链球菌等, 同时罗氏菌和一些产丁酸盐细菌则显著减少<sup>[9]</sup>; 在易患肠癌的人群中发现, 他们有更多的肠道菌群代谢食物时产生的次级胆汁酸, 而产丁酸盐细菌的数量较少<sup>[10]</sup>。动物实验发现, 诱癌剂联合基因缺陷所致小鼠结肠癌动物模型在菌群缺失的无菌条件下不发生癌变, 表明该小鼠的结肠癌发生依赖于其肠道菌群, 并且主要与 TLR/MyD88 信号通路的激活相关<sup>[11]</sup>。

肠道菌群对肝癌的发生发展有着十分显著的作用。受解剖结构影响, 肝脏是肠道微生态的首个下游器官, 肠道菌群及其代谢产物通过门静脉系统对肝脏产生重要影响。王红阳研究团队发现, 在肝癌以及肝硬化患者的血清中 LPS 有不同程度的升高, 提示了肠道菌群失衡往往与肝癌肝硬化相伴随; 而进一步研究同样证实, 在化学致癌物诱导的大鼠肝癌发生发展过程中伴随着持续性肠道微生态失衡、菌群结构改变、肠道黏膜受到破坏以及肠道通透性增加; 与此同时, 服用低剂量抗生素或肠黏膜损伤时的肠道微生态紊乱则进一步加快肝癌的发生, 这主要与肠道菌群失衡后促进炎症因子 IL-6 的表达、NF- $\kappa$ B 的活化、Stat3 的磷酸化以及 LPS 增加后激活 TLR 信号通路有关<sup>[12-13]</sup>。在一项机制研究中进一步发现, 肠道微生态失衡促进肝癌发生发展主要是与不断加重的慢性炎症以及鞭毛蛋白、肽聚糖、脂多糖、TLR4 信号调控网络的激活(促进肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡)有关<sup>[14]</sup>, 而给予益生菌则能够减轻这些效应<sup>[12,15-16]</sup>。近年来, 科学家们进一步发现, 以往发现的肥胖或高脂饮食对肝癌的促进作用其实是由肥胖引起的肠道微生态失衡起作用, 肠道菌群失衡后能更有效地促进机体吸收与储存能量

物质<sup>[14,17]</sup>, 并产生更多的脱氧胆酸, 通过活化 TLR4 信号通路以及增加衰老相关分泌组学表达 (IL-6、Gro- $\alpha$ 、CXCL9、desmin、53BP1、P21、P16 和  $\gamma$ H2AX) 促进肝癌的发生发展<sup>[18-19]</sup>。由此可见, 在多种促进肝癌发生发展的因素中, 肠道菌群均起到了决定性的作用, 目前通过调节肠道菌群可以多途径有效地减少肝癌发生与发展, 这一观念正被越来越多的科学家所接受<sup>[16,20]</sup>。

其他一些存在着微生物的器官中, 其微生态的变化也同样与癌症的发生息息相关, 如肺、皮肤、口腔和女性外生殖器等。比如在慢性阻塞性呼吸道疾病中, 伴随的菌群定植增加, 目前被认为是促进肺癌发生的高危因素<sup>[21-23]</sup>; 在动物实验中也同样发现无菌大鼠患肺癌的概率更低, 这可能与 LPS 水平以及慢性呼吸道感染有关<sup>[24-25]</sup>; 类似的, 无菌大鼠患皮肤癌的效率更低<sup>[26]</sup>, 这与促进炎症的病原相关分子模式有关<sup>[27-29]</sup>; 甚至有研究报道, 随着西方饮食模式中大量的脂肪堆积在肠道中, 机体的肠道菌群发生改变, 可能使其更能利用肠道内类固醇产出雌激素, 从而促进乳腺癌的发生<sup>[30-31]</sup>。

## 2 肠道菌群失衡促进肿瘤发生发展的机制研究

肠道菌群通过多种机制联系着人体的健康。良好的肠道微生态可以帮助机体建立起完整的多重屏障体系, 而肠道微生态失衡将导致这种屏障体系受到破坏, 从而促进慢性炎症与癌症等疾病的发生<sup>[2]</sup>。这种屏障包括完整的上皮连接、感受与消除微生物入侵的免疫监视系统、完整肠道的黏膜层和上皮角质层以及在皮肤和胃中较低的 pH 值等。目前认为炎症体与肠道微生态失衡以及细菌异位可以相互促进并加重机体的炎症反应, 促进肿瘤的发生, 包括 NOD2、NOD、LRR、Asc、NLRP6 和 IL-10 等<sup>[32-35]</sup>。

肠道菌群调节着多种模式识别受体而引起一系列信号通路改变, 最终促进肿瘤发生。其中 Toll 样受体 (TLRs) 的激活是促进多种炎症反应以及肿瘤发生的基石, 比如研究较多的是 TLR4 (受革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖激活), 它能够促进肠道、肝脏、胰腺和皮肤肿瘤的发生<sup>[14,28,36-37]</sup>; 而 TLR2 (受细菌细胞壁成分中肽聚糖和脂磷壁酸激活) 则被发现可促进胃癌的发生<sup>[38]</sup>。TLRs 能够调节其下游的信号分子, 如 NF- $\kappa$ B、STAT3、MYD88 从而促进肿瘤发生或使肿瘤细胞具有更强大的生存能力<sup>[14,37-38]</sup>。另一类研究较多的是 NOD 样受体家族, Nod2 缺陷或突变将导致肠道微生态失衡<sup>[39]</sup>, 并更

容易发生肠道肿瘤<sup>[33]</sup>。研究还发现细菌可以产生多种基因毒性物质, 导致细胞 DNA 损伤, 从而使细胞基因组发生失衡, 促进肿瘤的发生, 如细胞致死性肿胀毒素 (CDT)、细胞毒性坏死因子 1、脆弱杆菌毒素以及聚酮肽基因毒素 colibactin 等<sup>[32,40-43]</sup>。

## 3 肠道菌群在肿瘤治疗中的地位和作用

肠道菌群可通过调节“免疫检查点”促进抗肿瘤免疫治疗。“免疫检查点”是一类免疫抑制性分子, 其生理学功能为抑制 T 细胞的功能, 在肿瘤组织则被肿瘤利用并帮助其免疫逃逸。目前美国 FDA 批准临床上可利用抑制“免疫检查点”治疗黑色素瘤和肺癌, 比如 CTLA-4 或 PD-1 抗体促进 T 细胞重新活化、识别并杀死肿瘤细胞<sup>[44]</sup>。肠道菌群在免疫系统的形成和天然免疫反应中起到了重要作用<sup>[45-46]</sup>, 而在动物实验中发现 CTLA-4 治疗肿瘤时依赖于肠道菌群, 在肠道菌群缺失时无法产生有效的抗肿瘤疗效<sup>[47]</sup>。肠道菌群同样参与了化疗药物对肿瘤的杀伤作用。研究发现化疗药物环磷酰胺可以改变小鼠的肠道菌群组成, 同时使一些革兰氏阳性细菌发生异位, 从而促进辅助性 T 细胞 17 (pTh17) 和记忆性 T 细胞 (Th1) 产生免疫反应, 增加环磷酰胺对肿瘤的杀伤效力以及防止肿瘤细胞产生耐药; 而当给予无菌小鼠或革兰氏阳性菌缺失小鼠相同的治疗时, 效果较差, pTh17 细胞引起的免疫反应较弱, 肿瘤细胞很快产生了耐药<sup>[49]</sup>。肠道菌群亦能够加强 CpG- 低聚核苷酸或铂类化疗的疗效, 其机制是通过改变肿瘤微环境中免疫细胞的功能, 增加 TNF 以及 ROS 的产生<sup>[50]</sup>。这些研究结果都表明, 在利用免疫疗法或化疗来杀伤肿瘤的过程中都需要肠道菌群的参与, 而进一步调整肠道菌群后能产生更好的治疗效果。

## 4 益生菌在预防和治疗肿瘤中的应用价值

益生菌是大自然赋予人类的宝贵财富, 人类使用益生菌的历史已超过 100 年<sup>[51]</sup>。益生菌能促进人类健康, 具有调节免疫系统功能、减少血清胆固醇、调节机体能量代谢以及预防肠癌发生等功能<sup>[52-53]</sup>。研究发现, 口服益生菌 (双歧杆菌) 联合抗 PD-L1 免疫治疗几乎可以完全抑制肿瘤的生长, 其机制包括增强 T 细胞浸润进入肿瘤微环境、调节细胞因子受体活化、产 INF- $\gamma$  以及单核细胞生长<sup>[48]</sup>。在大鼠肠癌模型中发现, 给予益生菌 (乳酸菌) 则可以显著降低高脂饮食促进肠癌发生的作用<sup>[54]</sup>。目前认为



服用肠道微生态调节剂有助于降低患肠癌风险, 其机制包括使致癌物质失活、增加肠道酸性、调节肠道免疫作用、调节细胞凋亡与分化以及抑制酪氨酸激酶信号通路等<sup>[55-56]</sup>。近年来, 王红阳研究团队同样证实, 在化学剂诱导的肝癌发生动物模型中给予口服益生菌 (VSL#3, 乳酸菌、嗜热链球菌及双歧杆菌混合制剂) 可降低血清 LPS、维护肝癌发生过程中的肠道菌群稳态和黏膜屏障并减轻慢性炎症, 从而达到预防肝癌发生的效果<sup>[13]</sup>。有研究进一步证实, 益生菌可以增加肠道内普氏菌及颤杆菌有益菌的数量, 而这些有益菌可通过生产抗炎反应物质、帮助 Treg/Tr1 细胞分化等机制改变肿瘤微环境中的炎症反应, 从而抑制肿瘤生长<sup>[20]</sup>。黄曲霉素是一种由真菌代谢产生并极具致肝癌作用的毒素。研究发现口服益生菌 (鼠李糖乳杆菌与费氏丙酸杆菌混合制剂) 可以抑制人体对黄曲霉素的吸收, 有望能预防或减少肝癌的发生<sup>[57]</sup>。但是, 益生菌或是肠道微生态干预对于肝癌的预防和作用需要进一步的多中心临床试验证实。开发针对肝癌发生和治疗的、适用于不同患者的益生菌制剂也是需要研究的重点。

## 5 结论与展望

综上所述, 肠道菌群不但参与了肿瘤的发生与发展, 也参与了肿瘤的治疗。在肿瘤发生之前良好的肠道微生态有助于减少肠道来源的有害物质, 维护肠道黏膜完整性, 减轻炎症反应; 而在肿瘤形成阶段则能使机体产生强大的免疫系统来对抗肿瘤, 减少肿瘤细胞增殖并增加其凋亡; 在利用化疗或免疫疗法治疗肿瘤时, 肠道菌群是抑制肿瘤免疫逃逸并增加药物敏感性的关键因素。

肠道微生态失衡与癌症的发生发展关系十分密切, 带给我们很多思考。首先, 是哪一些肠道菌群具有更强的致癌能力; “肿瘤微生物组”这一概念已经被提出<sup>[58]</sup>, 并将在不久的将来进一步确认这一概念是否存在, 以及更为深入的致癌的机制是什么; 何调节肠道菌群才能在起到较小副作用的同时增强预防效果; 一些特殊的肠道菌群, 如梭杆菌和肠杆菌的发现为我们研究肠道微生态与肿瘤的关系提供了契机, 而厚壁菌门则能够延缓, 甚至逆转癌症发生的过程, 但我们对这些生物学表型的机制知之甚少, 细菌究竟是通过干预免疫反应还是细菌本身所具有的小分子代谢产物在起作用。另外, 我们的生活方式或人体本身的健康状态是通过改变肠道菌群

起到促进癌症的效应, 还是先发生了肠道菌群变化, 从而影响了我们的生活方式或健康状态, 从而促进了癌症的进展。对此, 我们不得而知。在不远的将来, 随着我们对肠道微生态研究的深入以及研究技术的不断提高, 我们一定能够更加清楚地认识肠道微生态与癌症的关系, 在回答上述这些问题的同时找到安全有效的措施来调整肠道微生态从而帮助治疗, 甚至治愈癌症。

## [参 考 文 献]

- [1] Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 227-38
- [2] Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 800-12
- [3] Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 271ps1.
- [4] Perez-Chanona E, Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39: 75-81
- [5] Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, 138: 2029-2043.e10.
- [6] Grivnenkov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol*, 2013, 35: 229-44
- [7] Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*, 2014, 12: 168
- [8] Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 1996, 25: 717-35
- [9] Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*, 2012, 6: 320-9
- [10] Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98: 111-20
- [11] Uronis JM, Muhlbauer M, Herfarth HH, et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One*, 2009, 4: e6026
- [12] Yu LX, Yan HX, Liu Q, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents. *Hepatology*, 2010, 52: 1322-33
- [13] Zhang HL, Yu LX, Yang W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J Hepatol*, 2012, 57: 803-12
- [14] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*, 2012, 21: 504-16
- [15] Roderburg C, Luedde T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes*, 2014, 5: 441-5

- [16] Tao X, Wang N, Qin W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Tumors*, 2015, 2: 33-40
- [17] Flint HJ, Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 577-89
- [18] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 2013, 499: 97-101
- [19] Ray K. Gut microbiota: obesity-induced microbial metabolite promotes HCC. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10: 442
- [20] Li J, Sung CY, Lee N, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E1306-15
- [21] Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2012, 7: e47305
- [22] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2355-65
- [23] Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 233-45
- [24] Schreiber H, Nettesheim P, Lijinsky W, et al. Induction of lung cancer in germfree, specific-pathogen-free, and infected rats by N-nitrosoheptamethyleneimine: enhancement by respiratory infection. *J Natl Cancer Inst*, 1972, 49: 1107-14
- [25] Melkamu T, Qian X, Upadhyaya P, et al. Lipopolysaccharide enhances mouse lung tumorigenesis: a model for inflammation-driven lung cancer. *Vet Pathol*, 2013, 50: 895-902
- [26] Sacksteder MR. Occurrence of spontaneous tumors in the germfree F344 rat. *J Natl Cancer Inst*, 1976, 57: 1371-3
- [27] Swann JB, Vesely MD, Silva A, et al. Demonstration of inflammation-induced cancer and cancer immunoeediting during primary tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 652-6
- [28] Mittal D, Saccheri F, Venereau E, et al. TLR4-mediated skin carcinogenesis is dependent on immune and radioresistant cells. *EMBO J*, 2010, 29: 2242-52
- [29] Cataisson C, Salcedo R, Hakim S, et al. IL-1R-MyD88 signaling in keratinocyte transformation and carcinogenesis. *J Exp Med*, 2012, 209: 1689-702
- [30] Hill MJ, Goddard P, Williams RE. Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast. *Lancet*, 1971, 2: 472-3
- [31] Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 4632-40
- [32] Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, 2012, 338: 120-3
- [33] Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*, 2013, 123: 700-11
- [34] Hu B, Elinav E, Huber S, et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 9862-7
- [35] Chen W, Liu F, Ling Z, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 2012, 7: e39743
- [36] Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med*, 2012, 209: 1671-87
- [37] Fukata M, Chen A, Vamadevan AS, et al. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1869-81
- [38] Tye H, Kennedy CL, Najdovska M, et al. STAT3-driven upregulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor inflammation. *Cancer Cell*, 2012, 22: 466-78
- [39] Rehman A, Sina C, Gavrilova O, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut*, 2011, 60: 1354-62
- [40] Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*, 2009, 15: 1016-22
- [41] Travaglione S, Fabbri A, Fiorentini C. The Rho-activating CNF1 toxin from pathogenic *E. coli*: a risk factor for human cancer development? *Infect Agent Cancer*, 2008, 3: 4
- [42] Nestic D, Hsu Y, Stebbins CE. Assembly and function of a bacterial genotoxin. *Nature*, 2004, 429: 429-33
- [43] Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. *Escherichia coli* induces DNA damage *in vivo* and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11537-42
- [44] Snyder A, Pamer E, Wolchok J. Could microbial therapy boost cancer immunotherapy? *Science*, 2015, 350: 1031-2
- [45] Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 2005, 122: 107-18
- [46] Horai R, Zarate-Blades CR, Dillenburg-Pilla P, et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity*, 2015, 43: 343-53
- [47] Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015, 350: 1079-84
- [48] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015, 350: 1084-9
- [49] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 2013, 342: 971-6
- [50] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*, 2013, 342: 967-70
- [51] Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30: 17-25

- [52] Arroyo R, Martin V, Maldonado A, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 1551-8
- [53] Barbonetti A, Vassallo MR, Cinque B, et al. Soluble products of *Escherichia coli* induce mitochondrial dysfunction-related sperm membrane lipid peroxidation which is prevented by Lactobacilli. *PLoS One*, 2013, 8: e83136
- [54] Bertkova I, Hijova E, Chmelarova A, et al. The effect of probiotic microorganisms and bioactive compounds on chemically induced carcinogenesis in rats. *Neoplasma*, 2010, 57: 422-8
- [55] Ambalam P, Raman M, Purama RK, et al. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30: 119-31
- [56] Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes*, 2013, 4: 181-92
- [57] El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, et al. Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83: 1199-203
- [58] Thomas RM, Jobin C. The microbiome and cancer: is the 'oncobiome' mirage real? *Trends Cancer*, 2015, 1: 24-35