

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69

Цитирование: Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:56-69

Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы

Н. С. Багирова, И. Н. Петухова, Н. В. Дмитриева, З. В. Григорьевская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: nbagirova@mail.ru

Резюме. Микробиом человека находится в тесном взаимодействии с процессами обмена человека и может либо способствовать нашей жизнедеятельности, либо вызвать заболевания, непосредственно изменяя экспрессию генов человека. Проведены многочисленные исследования, направленные на поиск механизмов, с помощью которых микробные сообщества желудочно-кишечного, дыхательного трактов и прочих локусов функционально связаны с процессами метаболизма человека. Сейчас пришло понимание того, что микробиом играет важную и уникальную роль в здоровье и болезни человека. Предпринимаются шаги, направленные на регулирование процессов, происходящих в микробных сообществах. Цели различных исследований в этом направлении многогранны, начиная с регулирования метаболизма человека, иммунной и воспалительной реакций и до предотвращения канцерогенеза, ингибирования прогрессирования рака и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: микробиом, рак, канцерогенез

Методы обнаружения микробов на основе генома, появившиеся за последнее десятилетие, выявили обширные сообщества бактерий, вирусов и грибов, которые, как известно, обитают почти на каждом участке тела человека и формируют его микробиом. (Микробиом, микробиота – собирательное название микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина, в данном случае «хозяином» рассматривается человек. Сообщества микроорганизмов, или микрофлора, находятся в тесном взаимодействии с нашим организмом. Они могут способствовать нашей жизнедеятельности либо вызвать заболевания). Выявлены тысячи новых микробных видов, способных содействовать аутоиммунным и воспалительным заболеваниям. Стало очевидным, что в развитии одного определенного заболевания участвует целое сообщество микроорганизмов, а не один конкретный возбудитель. Именно группа микроорганизмов, по-видимому, создает дисфункцию посредством вмешательства в процессы обмена человека. Обязательным условием сохранения микробиома внутри иммунных клеток хозяина является деградация врожденной иммунной защиты. При этом микроорганизмы также вмешиваются и в другие процессы метаболизма человека, непосредственно изменяя экспрессию генов. Кумулятивный эффект этих изменений в метаболизме может привести к катастрофическому разрушению метаболизма человека в целом [1].

Проведены многочисленные исследования, направленные на поиск механизмов, с помощью которых микробные сообщества желудочно-кишечного, дыхательного трактов и проч. локусов функционально связаны с процессами

метаболизма человека. Сейчас пришло понимание того, что микробиом играет важную и уникальную роль в здоровье и болезни человека. Предпринимаются шаги, направленные на регулирование процессов, происходящих в микробных сообществах. Цели различных исследований в этом направлении многогранны, начиная с регулирования метаболизма человека, иммунной и воспалительной реакций и до предотвращения канцерогенеза, ингибирования прогрессирования рака и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний. В 2007–2008 гг. под эгидой Национального института здоровья США стартовал Проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). Цель данного проекта заключалась в расшифровке 900 полных геномов микробов, в создании подробной карты микрофлоры, населяющей организм трехсот здоровых добровольцев. Геном человека содержит около 22 000 генов. По оценкам Проекта, микробы наделяют наш организм еще восьмью миллионами генов [2, 3].

После завершения Проекта «Микробиом человека» начались исследования посредством использования различных технологий на основе изучения ДНК, которые были разработаны для декодирования генома человека, для изучения микробных геномов, которые находятся в организме человека. Европейское объединение MetaHit основано в 2008 г. и финансируется из средств Еврокомиссии. В консорциум в настоящее время входят 13 промышленных и исследовательских организаций из восьми стран Европы. Оба проекта подразумевают изучение человеческого микробиома в самых различных направлениях: создание баз данных генов, геномов микробиома человека, поиск

взаимосвязей между микробиомом и заболеваниями человека, разработка новых методов анализа метагеномных данных и т. д. [4, 5].

В Канаде и России существуют группы по метагеномным исследованиям. В России такое объединение появилось в 2009 г. под названием «Русский метагеномный проект». Главное международное объединение, в которое входят практически все консорциумы, – International Human Microbiome Consortium [2].

Патогенез множества заболеваний и одновременно способы их лечения прямо или косвенно связаны с ферментативной и биохимической активностью микрофлоры и ее влиянием на организм человека. Из этого следует, что мы не можем изучать болезнь, изучая геном человека отдельно от генома микробиома. Выделены миллионы белков и метаболитов микробиомов, которые постоянно взаимодействуют с геномом человека, изменяя его. Персистенция микроорганизмов, например *Mycobacteria tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Aspergillus fumigatus*, цитомегаловирусов, влияет на экспрессию генов человека. Показано, например, что экспрессия по меньшей мере 463 человеческих генов изменяется при персистенции в организме человека *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Патогены, которые наиболее часто вызывают заболевание, как правило, персистируют внутри клеток иммунной системы. На примере *M. tuberculosis* и вируса Эпштейн–Барра изучена способность этих внутриклеточных патогенов выживать в клетках человека и непосредственно вмешиваться в процессы транскрипции, трансляции и восстановления ДНК. Если накопление ошибок, возникающих в результате этой интерференции, превышает способность механизмов восстановления клеток, наступает состояние нестабильности функционирования органов и систем человеческого организма. *M. tuberculosis* и вирус Эпштейн–Барра выживают вследствие подавления экспрессии гена ядерного рецептора витамина D (VDR) из группы орфановых рецепторов. Всего десять лет назад VDR изучался почти исключительно в контексте метаболизма кальция. В настоящее время, однако, этот рецептор, как было показано, ответственен за экспрессию по меньшей мере 1 000 генов [6]. VDR участвует не только в обмене кальция и фосфора, метаболизме костной ткани, но и регулирует функции иммунной системы, рост и дифференцировку клеток. Экспрессия VDR определяется главным образом в почках, кишечнике и костной ткани. VDR в небольших количествах обнаруживают и во многих других тканях человека [7]. Активность VDR в присутствии *M. tuberculosis* снижается более чем в три раза, в присутствии вируса Эпштейн–Барра – более чем в 10 раз. Подавление экспрессии рецептора VDR приводит к тому, что микроорганизмы могут избежать элиминации из организма человека вследствие нарушения в системе врожденного иммунитета [8]. Наиболее выраженный эффект отмечается в незрелых клетках лимфоидного ряда [9]. Рецептор VDR также экспрессирует гены,

связанные с развитием рака, включая белок-супрессор метастазов (MTSS1), который играет ключевую роль в апоптозе и подавлении клеточного цикла в опухолевых клетках [6]. В дополнение к своей ключевой роли в регуляции транскрипции VDR также влияет на силу ответа врожденного иммунитета человека. VDR регулирует выработку толл-подобного рецептора (TLR2), который «позволяет» иммунной системе распознавать бактериальные полисахариды. Кроме того, он влияет на экспрессию кателицидина и некоторых антимикробных пептидов, которые играют жизненно важную роль в распознавании внутриклеточных патогенов. Таким образом, любой микроорганизм, способный к подавлению активности VDR, может в значительной степени отключить врожденный иммунный ответ, облегчая персистенцию возбудителя. Действительно, некоторые патогены, наиболее часто связанные с воспалительным заболеванием, фактически эволюционировали, чтобы выжить именно таким образом. Дисрегуляция VDR создает ряд дисбалансов, которые еще больше ухудшают гомеостаз и иммунитет. Активированный VDR отвечает за экспрессию CYP24A1, фермента, ответственного, прежде всего, за дезактивацию метаболита витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25-D) [10]. Кроме того, воспаление, связанное с персистирующими внутриклеточными микробами, вызывает избыточное производство фермента CYP27B1. Это приводит к усилению процесса превращения 25-гидроксивитамина D (25-D) в 1,25-D. Оба процесса вызывают увеличение концентрации 1,25-D. Повышенные концентрации 1,25-D, попадающие в кровоток, были продемонстрированы при нескольких воспалительных состояниях, включая туберкулез и ревматоидный артрит [11]. Показано, что при увеличении концентрации 1,25-D может также нарушаться регуляция экспрессии генов посредством ядерных рецепторов, отличных от VDR [12]. Таким образом, когда 1,25-D накапливается в инфицированных клетках, он может также отключить активность этих рецепторов, в результате чего происходит еще большее ослабление иммунитета. Другой рецептор из группы орфановых, прегнановый X-ядерный рецептор (PXR), впервые выявлен у мышей в 1998 г. Увеличенные концентрации 1,25-D препятствуют активации рецептора PXR и экспрессии фермента CYP27A1, концентрация в крови 25-D также снижается. Высокий уровень экспрессии PXR наблюдается в ткани печени, тонкой и ободочной кишках. В небольших количествах PXR обнаруживается в ткани (как здоровой, так и опухолевой) молочной железы людей. Указанные ткани отличаются наиболее высокой экспрессией цитохрома P4503A (CYP3A) – фермента, ответственного за гидроксирование желчных кислот [13, 14]. Лиганды PXR отличаются неоднородностью структуры и включают: антимикробные (например, рифампицин, клотримазол), противоопухолевые (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел), противовоспалительные (дексаметазон), гипотензивные (нифедипин, спиронолактон) и проч. препараты,

лекарственные травы (зверобой, полинезийский перец), желчные кислоты, промежуточные продукты их синтеза, эстрогены. PXR регулирует транскрипцию генов, кодирующих белки, ответственные за метаболизм, транспорт и элиминацию перечисленных выше соединений [13, 14]. Активаторы PXR (например, рифампицин) влияют на функции клетки человека: PXR встраивается в процесс экспрессии генных продуктов. В итоге тестирование минимальной ингибирующей концентрации препарата *in vitro* не распознает эти изменения, и пока неизвестно, каким образом активаторы влияют на микробную выживаемость, а также элиминацию возбудителей [15–17]. Организм человека способен извлекать гены резистентности к антибиотикам из продуктов при их употреблении, а затем встраивать эти гены в свой метаболизм [18].

Белки и метаболиты, образующиеся в результате жизнедеятельности микробиома, проникают в ткани человека. Взаимодействие между белками человека и белками микробного сообщества влияет на весь спектр метаболических процессов в организме человека. Например, наличие или отсутствие определенных метаболитов микробов в крови любого человека приводит к тому, что лекарственный препарат метаболизирует по-разному у различных людей [19]. Эти трансгеномные взаимодействия осложняются тем, что структуры большинства микробных белков идентичны или очень похожи на структуры генома человека. Например, у некоторых бактерий метаболизм глюкозы сходен с метаболизмом этого соединения в организме человека. Последствия подобного сходства связаны с нарушением функций человеческого организма, так как белки и метаболиты, созданные микробами, встраиваются в процессы обмена человека вместо его собственных. Эта «молекулярная мимикрия» чрезвычайно распространена.

Состав микробиома у пациентов со временем может изменяться при ряде хронических воспалительных заболеваний, включая диабет первого и второго типов, болезнь Крона, язвенный колит и псориаз, а также при злокачественных новообразованиях [19]. Некоторые микроорганизмы, вернее их количество в составе микробиома человека, могут служить своеобразными прогностическими биологическими маркерами состояния того или иного локуса человека. Показано, что количество *Bacteroidetes* и *Firmicutes phyla* существенно снижено в опухолевых тканях, тогда как количество *Fusobacterium spp.*, напротив, повышено. У больных хронической болезнью Лайма, при синдроме хронической усталости выявлены значительно измененные протеомы спинномозговой жидкости, которые также отличаются от таковых у здоровых лиц [20, 21]. *Fusobacterium nucleatum* может ускорять прогрессирование рака и ингибировать иммунные ответы, опосредуемые Т-клетками, при колоректальном раке. У 1069 пациентов, страдающих колоректальным раком, в микробиоме кишки выявлены высокие концентрации *F. nucleatum*. Более высокое количество ДНК *F. nucleatum*

в опухолевой ткани связано с худшим прогнозом [22]. Недавние исследования показали, что общее количество *Fusobacterium spp.* в тканях опухоли при колоректальном раке в 400 раз выше, чем в соседних нормальных тканях [23]. Следовательно, это может служить потенциальным прогностическим биомаркером в отношении колоректального рака.

Учитывая, что почти все атипичные белки в организме человека являются микробными по происхождению, эти протеомные различия непосредственно отражают сдвиги в составе микробиома. Микробиота больных людей отличается от микробиома здорового человека. Хронические заболевания, обусловленные инфекцией, вероятно, связаны с изменениями в сложных микробных сообществах, а не с одним каким-то патогеном. Из этого следует, что постулаты Коха, которые диктуют, что одно инфекционное заболевание должно быть вызвано одним патогеном, в нынешнюю эпоху метагенома (метагеном – набор генов всех микроорганизмов, находящихся в исследуемом образце) становятся сомнительными. К сожалению, исследования микробного сообщества осложняются влиянием множества факторов окружающей среды, которые также могут вызывать значительные сдвиги в микробных популяциях человека [24]. К ним относятся, например, географическое положение, потребление определенных продуктов питания, потребление воды разного качества и использование лекарств и различных пищевых добавок. Хотя идентификация видов, присутствующих у пациентов с воспалительными заболеваниями, может дать ценные сведения о болезни, мы не можем сосредоточиться просто на исследованиях, основанных только на изучении микробной популяции. Вместо этого мы должны подробно изучить, что на самом деле делают микробные геномы, чтобы персистировать в организме человека и влиять на его процессы метаболизма. Под воздействием микробиома происходит множество изменений в клетках, они накапливаются в течение жизни человека, и на каком-то этапе начинают проявляться симптомы заболеваний.

Канцерогенез – многофакторный процесс, связанный с генетическими и экологическими изменениями. В 1990 г. было зарегистрировано 15,4–17,8% случаев рака, связанных с инфекциями, при этом в 21,0–26,3% случаях – в развивающихся странах и значительно меньше – в развитых странах (5–9%) [25]. Среди 3,7–1 030 микроорганизмов, обитающих на Земле, лишь немногие были определены международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) как канцерогенные агенты: пока к ним относят *Helicobacter pylori*, вирус гепатита В и С, ВИЧ-1, вирусы папилломы человека, вирус Эпштейн–Барра, герпеса человека тип 8, Т-клеточный лимфотропный вирус человека тип 1, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Schistosoma haematobium* и некоторые другие. Люди колонизированы триллионами микробов, но только

немногие из них связывают с развитием рака. Микробиота в совокупности со многими другими факторами риска приводит к коллективной ответственности за процесс канцерогенеза. К настоящему времени опубликовано достаточно исследований, посвященных связи между кишечной микробиотой и развитием злокачественных новообразований дыхательного, мочеполового, желудочно-кишечного трактов. Высказывается предположение, что проводимые исследования в этом направлении будут способствовать снижению заболеваемости и летальности от рака путем улучшения профилактики, диагностики и лечения. В последнее десятилетие проблемы взаимодействия микроорганизмов с опухолевыми тканями привлекли большое внимание ввиду изучения особенностей различных сложных микробных сообществ, а также возможных механизмов, посредством которых микробиота участвует в профилактике рака, канцерогенезе и противоопухолевой терапии. Большое количество исследований показали, что микробный дисбиоз способствует восприимчивости к раку посредством множественных механизмов.

Микробиом и рак пищевода

Рак пищевода гистологически подразделяется на две основные группы: плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома пищевода. Сообщалось, что карциномы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта тесно связаны с общими потенциальными факторами риска, такими как вирус папилломы человека [26–28] и вирус Эпштейна – Барра, хотя механизмы патогенеза пока остаются спорными [29]. В дополнение к вирусам бактериальные инфекции также способствуют развитию злокачественных новообразований пищевода. Существует более высокая относительная численность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в желудке пациентов с эзофагитом и пищеводом Барретта по сравнению со здоровыми людьми. Было высказано предположение, что антибиотики могут изменять микробиом пищевода пациентов с гастроэзофагальным рефлюксом [30]. Кишечная микробиота, колонизирующая пищевод и желудок, заметно изменяется при лечении ингибиторами протонной помпы. Однако пока не до конца ясно, являются ли изменения, вызванные ингибиторами, полезными [31]. Последний системный обзор и метаанализ показывают, что ингибиторы протонной помпы не уменьшают развитие дисплазии и аденокарциномы пищевода при гастроэзофагальном рефлюксе [32].

Микробиом и рак желудка. *H. pylori*

Рак желудка считается раком, связанным с воспалением. Колонизация слизистой желудка *H. pylori* признана фактором риска воспалительных заболеваний данного

локуса. Онкопротеины являются критическими факторами вирулентности *H. pylori*. Повышенное накопление воспалительных цитокинов обнаруживается в желудке индивидуумов, инфицированных *H. pylori*. Вследствие этого стимулируются различные типы иммунных клеток (лимфоциты, периферические мононуклеарные клетки, эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и дендритные клетки). Активность онкогенных путей активируется инфекцией, обусловленной *H. pylori*. Генерация факторов, связанных с воспалением, может приводить к инактивированию генов опухолевых супрессоров (например, индуцированная мутация P53) [25]. Инфекция, обусловленная *H. pylori*, может стимулировать иммунные реакции и воспаление, регулировать многие сигнальные пути и индуцировать ахлоргидрию, эпителиальную атрофию и дисплазию, поэтому эффективная эрадикация *H. pylori* может способствовать предотвращению рака желудка [33].

Современные технологии секвенирования позволяют исследователям глубоко погружаться в сложный мир микробиома, на который может влиять несколько факторов [34]. Микробиом человека, колонизированного *H. pylori*, характеризуется увеличением в своем составе одних бактерий (*Proteobacteria*, *Spirochaetes* и *Acidobacteria*) и уменьшением доли других (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, и *Firmicutes*) [35]. Микробиом людей, не колонизированных *H. pylori*, содержит повышенное количество *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [36]. Изменения в микробном соотношении (дисбиоз/дисбактериоз) связывают с процессами канцерогенеза в тканях желудка [37]. Методами на основе полимеразной цепной реакции было показано, что больные раком желудка отличаются очень разнообразным составом микробиоты, примером которого является сниженное количество одних микроорганизмов (*Porphyromonas*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Streptococcus sinensis*) с одновременным повышением других (*Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Lachnospiraceae spp.* [26, 38, 39].

Безусловно, чтобы точно выяснить корреляции между изменениями состава микробиома и патогенезом рака желудка, необходимы дальнейшие исследования.

Микробиом и колоректальный рак

Сообщество микроорганизмов в кишечнике имеет тесную связь с развитием колоректального рака, воздействуя на механизмы обмена человека и регулируя физиологическую функцию кишечника и даже всей системы пищеварения. В основе связи микробима кишечника и развития колоректального рака лежит выработка токсичных и генотоксичных метаболитов путем ферментации ингредиентов пищи. Эти метаболиты могут связывать специфические рецепторы поверхности клеток кишечника и впоследствии влиять на трансдукцию внутриклеточного

сигнала. Развитие колоректального рака связано с целым рядом факторов риска, и диета является хорошо известным и важным фактором окружающей среды, связанным с колоректальным раком. Целый ряд метаболитов кишечного микробиома обладает либо опухолегенными, либо противоопухолевыми характеристиками [25].

Липополисахарид, экспрессируемый в колоноцитах, ингибирует гибель клеток, активирует клеточный иммунный ответ через TLR2, а затем стимулирует передачу сигнала для выработки провоспалительных цитокинов, что приводит к канцерогенезу. Липотейхоевая кислота входит в состав клеточной стенки грамположительных бактерий и рассматривается как аналог липополисахарида, компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Употребление в пищу продуктов с высоким содержанием жиров повышает относительное количество сульфатредуцирующих бактерий, таких как *Desulfovibrio vulgaris*, который участвует в метаболизме желчных кислот, например литохолевой и дезоксихолевой, которые известны своей потенциальной опухолегенностью. Напротив, масляная кислота, важная короткоцепочечная жирная кислота, которая образуется из ферментируемых волокон при питании кишечных бактерий, как было показано, отличается противоопухолевыми свойствами. Масляная кислота используется митохондриями колоноцитов для поддержания здорового энергетического баланса и способствует пролиферации клеток эпителия кишечника.

Хроническое воспаление опосредуется воспалительными медиаторами (например, фактор некроза опухоли, цитокины – IL6, IL1b) и др., которые активируют транскрипционный ядерный фактор (NF-kB), что способствует канцерогенезу в толстой кишке [40]. Воспалительные заболевания кишечника связаны с более высоким риском развития колоректального рака. Например, пациенты с распространенным колитом имеют более серьезный риск развития рака по сравнению с пациентами с ограниченным колитом [41]. Микробиом кишечника пациентов с воспалительными заболеваниями имеет меньшее разнообразие и дисбактериоз, характеризующиеся более низким содержанием *Firmicutes* и *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми субъектами [42]. Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* обнаруживают значительную корреляцию с наличием активного воспалительного заболевания кишечника [43, 44]. Было продемонстрировано, что пациенты с колоректальным раком, сопровождающимся воспалительными заболеваниями, имеют худший прогноз, чем пациенты без него [45]. Токсины, секретируемые *B. fragilis*, могут приводить к опухолегенезу в толстой кишке [46, 47]. Аденоматозные полипы, аденомы считаются предраковыми заболеваниями при колоректальном раке. Разнообразие, относительное изобилие и состав микробиома кишечника у пациентов с аденомой значительно отличаются от таковых у здоровых. У пациентов с колоректальной аденомой в микробиоме значительно

больше *Proteobacteria* и меньше *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми людьми. Сделан вывод, что дисбиоз кишечной микробиоты способствует процессу образования опухолей в толстой кишке [48–50].

Кишечная микробиота и рак поджелудочной железы

Аденокарцинома протока поджелудочной железы – один из наиболее злокачественных видов рака и является наиболее распространенным видом рака поджелудочной железы. Накопленные исследования показали, что микробиота кишечника может влиять и на канцерогенез поджелудочной железы [51, 52], способствуя воспалению, активируя иммунный ответ и укрепляя связанное с раком воспаление [53].

К факторам риска аденокарциномы поджелудочной железы относятся возраст, курение сигарет, ожирение, хронический панкреатит и диабет. Обзор сотен метаанализов по раку поджелудочной железы показал, что инфекция, обусловленная *H. pylori*, является еще одним значительным фактором риска [54]. *H. pylori* участвует в развитии острого и хронического панкреатита [55–57], а также аутоиммунного панкреатита [58]. Микробы вызывают устойчивые иммунные ответы и воспалительные реакции, приводящие к развитию рака поджелудочной железы [59].

Микробиом кишечника, ожирение и рак печени

Ожирение увеличивает вероятность различных видов рака, таких как рак печени, и вызывает микробный дисбиоз. В условиях ожирения плотность эпителиального слоя кишечника изменяется из-за хронического воспаления. В результате наблюдается увеличение проницаемости кишечника и количества бактерий и их метаболитов, проникающих из кишечника в кровоток вследствие хронического воспаления [60–62]. IL-6 и ингибитор активатора плазминогена, концентрации которого возрастают при ожирении, также приводят к воспалительным реакциям и активации канцерогенеза. Кроме того, количество грамположительных бактерий, а также уровень дезоксихолевой кислоты увеличиваются в сыворотке у мышей с ожирением, что указывает на то, что связь «дезоксихолевая кислота – секреторный фенотип, связанный со старением», играет критическую роль в прогрессировании процессов ожирения и рака печени [63, 64]. Печень обычно считается стерильной, состояние ее внутренней среды в значительной степени зависит от микроорганизмов, составляющих микробиом желудочно-кишечного тракта и их метаболитов, которые через венозную систему могут изменять внутреннюю среду печени. Печень «защищается»

от негативного влияния микробных сообществ хозяина путем фильтрации кровотока, очищения его от продуктов метаболизма, нейтрализации токсинов кишечных микробов. Развитие стойкого нарушения микробного соотношения (дисбактериоз) способствует гепатокарциногенезу, потому что микробиом и микробные метаболиты встраиваются в процессы обмена человека и модифицируют его [65]. Было выдвинуто предположение, что чрезмерный рост микробов, дисбактериоз кишечника, может способствовать развитию рака печени. Это предположение требует дополнительного изучения [66].

Микробиом легких

Экологические детерминанты формирования микробиома легких – распространение, выведение, условия размножения – все они значительно изменяются при острых и хронических заболеваниях легких [67]. При сравнении микробиома легких здоровых людей и пациентов с какой-либо легочной патологией обнаружены значительные различия в его составе [68]. Было описано увеличение разнообразия видов микробов при хронических заболеваниях дыхательного тракта. У здоровых людей в микробиоме преобладали бактерии *Bacteroidetes*, а у пациентов с патологией доминировали микроорганизмы *Proteobacteria*, большое разнообразие грамотрицательных бактерий.

Микробиота включает в себя различные микроорганизмы, состоящие из бактерий, грибов, вирусов и простейших, распределенных по разным локусам человеческого тела, включая кожу, влагалище, кишечник и дыхательные пути, с наибольшей плотностью в кишечнике. Микробиота кишечника активно влияет на нашу метаболическую, эндокринную и иммунную системы, а также периферическую и центральную нервную системы. Недавно была обнаружена двусторонняя связь между микробиомами кишечника и легкого, что говорит о том, что изменения в одном локусе могут повлиять на другой, будь то микробный состав или функциональность. Кроме того, эта двусторонняя связь проявляется в измененном иммунном ответе в одном локусе после изменений в другом. Стимуляция иммунной системы возникает как вследствие изменения самих микробных клеток, так и их метаболитов. Это взаимодействие может как усиливать иммунологический ответ против процесса канцерогенеза в легочной ткани, так и способствовать этому процессу [69].

Изучение микробиоты легкого и ее взаимосвязь с другими системами и органами является новой областью исследования, в которой быстро накапливаются доказательства, свидетельствующие о том, что легкие на самом деле не стерильны, но содержат различные микробные сообщества [70]. Недавние исследования показали, что некоторые микробы и дисбиоз микробиоты кишечника в целом коррелируют с развитием рака легких [71, 72].

Аналогично у людей с синдромом раздраженного кишечника иногда отмечается нарушения функции легких [73]. Это позволяет предположить, что связь между процессами в легких и в желудочно-кишечном тракте можно считать двусторонней.

Дыхательный тракт человека является первичным и непрерывным порталом для доступа в него воздушно-капельным путем многочисленных микроорганизмов и частиц, таких как вирусы, бактерии или грибы. Микробиом дыхательных путей отличается от микробных сообществ других локусов человеческого тела и включает в себя ряд микроорганизмов, которые в основном выявляют в жидкости, полученной при выполнении бронхоальвеолярного лаважа, или в образцах тканей, полученных при пункции. Поскольку микробиом легких стали изучать сравнительно недавно, крайне важно помнить, что тип образца, метод отбора проб и возможность контаминации микрофлорой соседних локусов во время отбора влияют на конечные результаты. Поэтому из-за недостатка общих исследований в этой области необходимо принимать во внимание применяемую методологию и ее возможные преимущества и недостатки. Исследования, которые посвящены анализу микробиома легочной ткани, полученной путем стерильного хирургического доступа, также были проведены и подтверждают, что нижний отдел дыхательных путей содержит микробиом, который отличается от микробного сообщества верхних дыхательных путей [74]. Экологические детерминанты микробиома легкого (иммиграция, элиминация и региональные условия роста) изменяются при острой и хронической болезни легких, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (часто предраковое воспалительное состояние) и раке легкого [70, 75]. Известно, что вялотекущий воспалительный процесс, вызванный повреждением легких, колонизацией патогенов или внутренними факторами, часто является общей отправной точкой последующего развития рака [76].

Возбудители, которые могут быть причиной развития рака легких, до сих пор не известны, в отличие от многих генетических предрасположенностей и мутаций, которые лежат в основе различных типов рака легких [77]. На данный момент можно предположить негенетическое развитие рака легких, если имеет место ХОБЛ – хроническое воспалительное состояние, где начальное поражение легких, независимо от его причины, создает микробный дисбактериоз и колонизацию, что ухудшает общее состояние легких и часто приводит к развитию рака.

Микробиом, рак, иммунитет

В связи с рядом генетических изменений, приводящих к потере нормальных клеточных регуляторных процессов, начинают вырабатываться неоантигены опухолевых

клеток. Концепция связи канцерогенеза и иммунитета положена в основу утверждения о значительной роли микробиома кишечника в противоопухолевой защите [78]. Можно предположить, что по крайней мере временное нарушение функций кишечного барьера и транслокация микробиоты является основным фактором в формировании связи между микробиомом кишечника, иммунной системой и канцерогенезом.

Важность микробиоты кишечника и его состава уже давно признана для нормального функционирования системы пищеварения. Микробиом легких и кишечника постоянно подвергаются воздействию различных факторов окружающей среды, что, в свою очередь, влияет на наш местный и системный иммунитет. Два микробиома теперь рассматриваются как «функционирующие в диалог», опровергая предыдущие идеи о стерильности воздуха легких и о наличии «барьера» между двумя локусами, обусловленного расстоянием или функциональными различиями. Кишечная микробиота через собственную сигнальную систему усиливает защитный барьер кишечника, стимулируя созревание Т- и В-клеток, обеспечивая усиление защиты слизистой оболочки через антитела. Этот эффект не только сохраняется в кишечнике, но и распространяется на другие поверхности слизистой оболочки посредством лимфатической и кровеносной систем, влияя на иммунный ответ в удаленных локусах. Таким образом, хотя антиген находился в кишечнике, иммунологический ответ также может быть получен и в легких, хотя прямого контакта с антигеном не было, и наоборот. Бактерии и их продукты, которые проходят первый иммунологический барьер, также достигают дистальных участков через лимфатическую и кровеносную системы, модулируют ответ иммунной системы в удаленных участках. Тот локус, в котором происходит первый контакт между иммунной системой и микробными антигенами, также важен, поскольку это влияет на реактивность и приток этих клеток в другие ткани.

Микробиом женских половых органов и рак

Проведен микробиологический скрининг тканей фаллопиевых труб и яичников, удаленных у 25 женщин по медицинским показаниям (доброкачественные и злокачественные новообразования) [79]. В исследование не включали пациенток, принимавших антибиотики в течение трех месяцев перед операцией, а также страдавших раком шейки или тела матки. Скрининг проводили, экстрагируя и секвенируя высококонсервативные последовательности участка V1-V2 16S-субъединицы бактериальных рибосом, получив в среднем около 70 тыс. прочтений на каждый образец. Полученные данные обработали многофакторным анализом. Сделаны выводы о том, что все отделы придатков матки обладают собственным разно-

образным микробиомом, причем его состав различается в проксимальном отделе и бахромке фаллопиевых труб, и оба они отличаются от микробиоты поверхности яичников. У пациенток с эпителиальным раком яичника имеются незначительные, но характерные отличия бактериального состава по сравнению с женщинами, не страдавшими злокачественными новообразованиями. При онкологическом заболевании обнаруженная микробиота была более патогенной. Выяснить, влияет ли микробиом придатков матки на развитие злокачественных новообразований, предстоит в последующих исследованиях. Если такая связь обнаружится, она откроет путь к разработке новых методов скрининга и, возможно, профилактики и лечения опухолей женской репродуктивной системы.

Микробиом и опухоли молочной железы

Группа ученых из американского общества микробиологов [80] обнаружила присутствие бактерий в молочной железе и решила выяснить, каков видовой состав этого микробиома, а также понять, какие функции выполняют эти микроорганизмы. Бактериальная ДНК из образцов тканей 58 женщин, проходивших лечение по поводу рака молочной железы, сравнили с результатами анализа бактериальной ДНК, взятой из тканей молочной железы здоровых женщин. У здоровых женщин преобладали *Lactococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, а при раке молочной железы было увеличено количество энтеробактерий, стафилококков. Ранее было показано, что эти микроорганизмы провоцируют появление двухцепочечных разрывов в ДНК культур клеток человека, а накопление таких повреждений провоцировало развитие опухолей. Ранее считалось, что двухцепочечные разрывы возникают под действием реактивных форм кислорода, но теперь очевидно, что причиной их появления в клетках тканей молочной железы могут быть и бактерии. Авторы отмечают, что использованная ими выборка слишком мала и потому требуются гораздо более масштабные исследования.

Будущие направления исследований

Микробиом кишечника тесно связан с развитием злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Пребиотики, пробиотики, синбиотики и некоторые антибиотики часто применяются для «оздоровления» кишечника.

Применение пребиотиков ориентировано на конкретную микробную группу и может быть хорошим способом восстановить «здоровую» микробную композицию, которая, следовательно, усилит функцию кишечного барьера и стимулирует иммунную систему. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет «пребиотики»

как «нежизнеспособный пищевой компонент, который приносит пользу здоровью хозяина, связанную с модуляцией микробиоты» [81]. Актуальность естественной микробной поддержки для эффективности проводимой химиотерапии уже была продемонстрирована. В будущем дальнейшие открытия, безусловно, будут проводиться в этой новой области исследований, основанных на естественном поведении организма, увеличении долговечности, а также на снижении терапевтических побочных эффектов или последствий заболевания. Несколько недавних исследований показали, что кишечная микробиота влияет на эффективность противоопухолевых методов лечения, включая химиотерапию и иммунотерапию.

Стандартом лечения для большинства аутоиммунных и воспалительных заболеваний является иммуносупрессия. Обычно используемые иммунодепрессанты включают кортикостероиды, метотрексат и фактор некроза опухоли. Хотя эти терапевтические варианты часто обеспечивают кратковременное ослабление симптомов, но при этом наблюдаются плохие долгосрочные прогнозы, связанные с нестабильностью результатов лечения и развитием рецидивов. Действительно, никакие проведенные исследования не выявили кортикостероиды, способные улучшить долгосрочный прогноз или снизить летальность. Например, при саркоидозе использование стероидов приводит к рецидиву и способствует увеличению длительности заболевания [82]. На сегодняшний день было проведено более 150 клинических испытаний, в которых тестировались потенциальные агенты, предназначенные для блокирования воспаления у пациентов с сепсисом, и все они потерпели неудачу [83].

Большинство иммунодепрессантов были разработаны с целью замедлить процесс, называемый сверхактивным иммунным ответом. Однако эффективность этих препаратов должна быть пересмотрена. Ослабляя иммунный ответ, иммунодепрессанты подавляют процессы воспаления и выделения цитокинов. Хотя эти процессы приводят к краткосрочному улучшению самочувствия пациента, иммунная система может быть угнетена до такой степени, что она больше не сможет правильно поддерживать гомеостаз микробиома. Это ухудшает течение основного заболевания, и пациенты становятся более уязвимыми к приобретению новых патогенов.

Микробы опосредованно могут усилить терапевтический эффект иммунотерапии злокачественных новообразований [84]. Было показано, что противоопухолевая эффективность и иммуностимулирующий эффект от блокады цитотоксического действия белков, связанных с Т-лимфоцитами (блокада CTLA-4), являются следствием жизнедеятельности различных видов *Bacteroides*, таких как *B. thetaiotaomicron* и *B. fragilis* [85]. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью человека. Назначение пробиотика, содержащего *Bifidobacterium spp.*, в дополнение к основной иммунотерапии, связывают со зна-

чительным замедлением прогрессирования опухоли [86]. В ряде исследований утверждается, что пробиотики способствуют подавлению процессов развития колоректального рака посредством влияния на силу ответа врожденной иммунной системы, на апоптоз, снижение окислительного стресса и улучшение состояния микробного сообщества кишечника [87–89]. *Lactobacillus spp.* наиболее часто используют в качестве пробиотика в клинических испытаниях, считают, что именно эти бактерии способствуют значительному снижению численности условно-патогенной микрофлоры семейства *Enterobacteriaceae*, регуляции иммунного ответа у пациентов с колоректальным раком, тогда как введение *Bifidobacterium longum* не оказывает такого мощного эффекта [90]. Кроме того, прием пробиотиков на основе *Lactobacillus spp.* способствует восстановлению микробиоты кишечника. Предложено использовать подобные пробиотики для профилактики рака толстой кишки [91]. Пробиотик, в состав которого входит *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria bifidum* и *Bifidobacteria infantum*, и обогащенный олигофруктозой и мальтодекстрином, уменьшает количество видов *Pseudomonas*, *Congregibacter*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Helicobacter* при одновременном увеличении количества лактобацилл [92]. Было показано, что популяция кишечной микробиоты пополняется бактериями, таким как *Prevotella spp.* и *Oscillibacter spp.*, при этом создается благоприятная среда для активации противовоспалительных механизмов [93]. Кроме того, обычное лечение инфекции, например, обусловленной *Helicobacter pylori* (амоксциллин + кларитромицин + ингибитор протонной помпы), может изменять микробиом кишечника и сопряжено с развитием резистентности к антибиотикам [94]. Но дополнительное назначение пробиотиков помогает кишечной микробиоте сохранять свою стабильность и нормальное функционирование на пользу организму человека, несмотря на противомикробную терапию [95].

Синбиотики (комбинации пребиотиков и пробиотиков). Российский ГОСТ определяет синбиотик как физиологически функциональный пищевой ингредиент, представляющий собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков, в которой пробиотики и пребиотики оказывают взаимноусиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Проведено немало исследований по их влиянию на микробиом человека. Доказано, например, что добавление симбиотиков к неоадьювантной химиотерапии при раке пищевода улучшает состояние микробиома кишечника и уменьшают побочные эффекты, вызванные химиотерапевтическими средствами [81, 96]. Поскольку изменения в микробиоме желудка связывают с увеличением частоты аденокарциномы пищевода, особенно при их локализации на границе желудок-пищевод, микробиом пищевода предложено корректировать с помощью антибиотиков, пробиотиков или ингибиторов

конкретных клеток человека, чтобы предотвратить дисбаланс на этом участке [97].

Показано влияние микробиоты и ее метаболитов не только непосредственно на канцерогенез (индукция воспаления и иммунной дисрегуляции приводит к генетической нестабильности), но и на фармакодинамику противоопухолевых препаратов [98]. В качестве примера можно привести 5-фторурацил (5-FU), который является важным химиотерапевтическим средством для лечения колоректального рака. Однако использование 5-FU ограничено хеморезистентностью. В опухолевых клетках, устойчивых к 5-FU, *Lactobacillus plantarum* (LPSN) ингибирует экспрессию конкретных биомаркеров стволовых клеток опухоли, способствует гибели клеток и апоптозу, избирательно инактивирует передачу определенных сигналов, тем самым повышая эффективность 5-FU и реверсирование развития резистентности к противоопухолевым препаратам. Это означает, что пробиотики могут быть полезной терапевтической альтернативой в качестве биотерапевтических средств

для химиорезистентных опухолевых клеток при колоректальном раке [99].

Другой пример: иринотекан – одно из основных химиотерапевтических средств у пациентов, страдающих колоректальным раком. Микробиота кишечника подвергается воздействию токсичной химиотерапии иринотеканом, которая может вызывать потерю функции микробиома как защитного барьера кишки [100]. После введения иринотекана увеличивается концентрация *Clostridium spp.*, грамотрицательных палочек семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе патогенной *E. coli*. Для нивелирования негативных последствий функционирования измененного микробиома кишечника, для снижения токсичности иринотекана предлагается лечение глутамином [101].

Необходимы дальнейшие исследования для определения связи между микробиомом, иммунной системой человека и опухолевым генезом. Это приведет к более глубокому пониманию механизма влияния микробиоты на развитие опухолей и изменения микробиома под влиянием роста опухолей.

Литература • References

1. Amy D. Proal, Paul J. Albert, Trevor G. Marshall. Chapter 10, Infection, Autoimmunity, and Vitamin D, in: Infection and autoimmunity, 2015, Second Edition, Edited by Yehuda Shoenfeld Zabłudowicz, 163–182. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63269-2.00007-6>.
2. Курильщикова А. М., Тикунова Н. В., Кабилов М. П.. Методы и объекты метагеномных исследований. Вестник НГУ, Серия: Биология, клиническая медицина. 2012, Том 12, Выпуск 1, стр. 191–201. <http://lib.nsu.ru:8081/xmlui/handle/nsu/5047>.
3. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449 (7164):804–10. doi: 10.1038/nature06244.
4. Methe BA, Nelson KE, Pop M, Creasy NH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. (248 collaborators: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699610>). Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486 (7402):215–21. doi:10.1038/nature11209.
5. Ehrlich SD. MetaHIT: The European Union Project on metagenomics of the human intestinal tract. New York: Springer; 2011, p. 307–16. doi: 10.1007/978-1-4419-7089-3_15.
6. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19 (11):2685–95. doi: 10.1210/me.2005–0106.
7. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Ж. Гепатология* (2013), 5:32–45. РЖГК он-лайн – www.gastro-j.ru.
8. X. U. Yongzhong, XIE. Jianping, LI Yao, YUE Jun, CHEV Jianping, CHUNYU Lijuan and WANG Honghai. Using a cDNA microarray to study cellular gene expression altered by *Mycobacterium tuberculosis*. *Chinese Med J* 2003; 116 (7): 1070–1073
9. Yenamandra S. P., Klein G., Kashuba E. NUCLEAR RECEPTORS AND THEIR ROLE IN EPSTEIN – BARR VIRUS INDUCED B CELL TRANSFORMATION. *Review. Experimental Oncology* 2009. 31 (2):67–73.
10. Marshall TG. Vitamin D, discovery outpaces FDA decision making. *BioEssays* 2008; 30 (2):173–82.
11. Bell NH. Renal and nonrenal 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylases and their clinical significance. *J Bone Miner Res* 1998; 13 (3):350–3. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.3.350.
12. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173:252–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04672. x
13. Zhang B., Xie W., Krasowski M. D. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 11, N 9, 1695–1709. doi: 10.2217/14622416.9.11.1695
14. Jonkera J. W., Liddle C., Downes M. FXR and PXR: Potential therapeutic targets in cholestasis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012. N 130 (0):147–158. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012.

15. Lehmann JM, DD. McKee, MA. Watson, TM. Willson, JT. Moore, and SA. Kliewer. The Human Orphan Nuclear Receptor PXR Is Activated by Compounds That Regulate CYP3A4 Gene Expression and Cause Drug Interactions. *J. Clin. Invest.* Vol. 102, No. 5, September 1998, 1016–1023. <https://doi.org/10.1172/JCI3703>.
16. Goran Bertilsson, Jessica Heidrich, Kristian Svensson, Michael Asman, Lena Jendeberg, Mona Sydow-Backman, Rolf Ohlsson, Hans Postlind, Patrik Blomquist, and Anders Berkenstam. Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 12208–12213, October 1998. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12208>.
17. Steven A. Kliewer Bryan Goodwin Timothy M. Willson. The Nuclear Pregnane X Receptor: A Key Regulator of Xenobiotic Metabolism. *Endocrine Reviews*, Vol. 23, Issue 5, 1 October 2002, Pages 687–702, <https://doi.org/10.1210/er.2001-0038>.
18. Chris S. Smillie, Mark Burnham Smith, Jonathan J Friedman, Otto X. Cordero, Lawrence A David, Eric John Alm. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature*. 2011 Oct 30; 480 (7376):241–4. <http://doi:10.1038/nature10571>.
19. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (34):14728–33. doi: 10.1073/pnas.0904489106.
20. Brown DG, Rao S, Weir TL, O'Malia J, Bazan M, Brown RJ, Ryan E. P. Metabolomics and metabolic pathway networks from human colorectal cancers, adjacent mucosa, and stool. *Cancer Metab* 2016; Jun 6; 4:11. doi: 10.1186/s40170-016-0151-y.
21. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:171–9. doi: 10.1016/S1473–3099 (02) 00226–8.
22. Kosuke Mima, Reiko Nishihara, Zhi Rong Qian, Yin Cao, Yasutaka Sukawa, Jonathan A. Nowak, Juhong Yang, Ruoxu Dou, Yohei Masugi, Mingyang Song, Aleksandar D. Kostic, Marios Giannakis, Susan Bullman, Danny A. Milner, Hideo Baba, Edward L. Giovannucci, Levi A. Garraway, Gordon J. Freeman, Glenn Dranoff, Wendy S. Garrett, Curtis Huttenhower, Matthew Meyerson, Jeffrey A. Meyerhardt, Andrew T. Chan, Charles S. Fuchs, MD, and Shuji Ogino. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016 December; 65 (12): 1973–1980. doi:10.1136/gutjnl-2015-310101.
23. Repass J, Maherali N, Owen K, Biology RPC, Biology RPC. Registered report: *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Elife* 2016; 5: e10012. doi: 10.7554/eLife.10012.
24. McHardy I. H., Goudarzi M., Tong M., Ruegger P. M., Schwager E., Weger J. R., Graeber T. G., Sonnenburg J. L., Horvath S., Huttenhower C., McGovern D. P. B., Fornace A. J., Borneman J. and Braun J. Integrative analysis of the microbiome and metabolome of the human intestinal mucosal surface reveals exquisite inter-relationships. *Microbiome* (2013), 1 (17):2–19. <http://www.microbiomejournal.com/content/1/1/17>.
25. Changting Meng, Chunmei Bai, Thomas D. Brown, Leroy E. Hood, Qiang Tian. REVIEW. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Feb; 16 (1):33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
26. Jing Wang, Lei Zhao, Han Yan, Juanjuan Che, Li Huihui, Wu Jun, Bing Liu, Bangwei Cao. A metaanalysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0159140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159140>.
27. Mohiuddin, Mohammed Khaliq; Chava, Srinivas; Upendrum, Pavani; Latha, Madhavi; Zubeda, Syeda; Kumar, Ajith; Ahuja, Yog Raj; Hasan, Quratulain; Mohan, Vasavi. Role of human papilloma virus infection and altered methylation of specific genes in esophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*; Vol. 14, Issue 7, 2013, pp. 4187–4193. doi:10.7314/APJCP. 2013.14.7.4187.
28. Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, Willett CG, Czito BG. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Jun; 6 (3): 287–295. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.001.
29. Xu W, Liu Z, Bao Q, Qian Z. Viruses, other pathogenic microorganisms and esophageal cancer. *Gastrointest Tumors* 2015; 2 (1): 2–13. doi: 10.1159/000380897.
30. Neto AG, Whitaker A, Pei Z. Microbiome and potential targets for chemoprevention of esophageal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2016; 43:86–96. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.09.005.
31. Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol* 2014; 16:2905–14. doi: 10.1111/1462–2920.12285.
32. Hu Q, Sun TT, Hong J, Fang JY, Xiong H, Meltzer SJ. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; Jan 10, 12 (1): e0169691. doi: 10.1371/journal.pone.0169691.
33. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselsaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14; 108 (9). pii: djw132. doi: 10.1093/jnci/djw132.

34. De Witte C, Schulz C, Smet A, Malfertheiner P, Haesebrouck F. Other Helicobacters and gastric microbiota. *Helicobacter*. 2016 Sep; 21 Suppl 1:62-8. doi: 10.1111/hel. 12343.
35. Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Contreras M, Blaser MJ, Brodie EL, Dominguez-Bello MG. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J*. 2011 Apr; 5 (4):574-9. doi: 10.1038/ismej.2010.149.Epub 2010 Oct 7.
36. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Guillermo Perez-Perez, Martin J. Blaser, and David A. Relman. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 17; 103 (3):732-7. Epub 2006 Jan 4. doi: 10.1073pnas.0506655103.
37. Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World J Gastroenterol*. Oct 28, 2015; 21 (40): 11450–11457. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11450.
38. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep*. 2014 Feb 26; 4:4202. doi: 10.1038/srep04202.
39. Dias-Jacome E, Libanio D, Borges-Canha M, Galaghar A, Pimentel-Nunes P. Gastric microbiota and carcinogenesis: the role of non-*Helicobacter pylori* bacteria – a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Sep; 108 (9):530–40. doi: 10.17235/reed.2016.4261/2016.
40. Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jan; 11 (1):9–20. doi: 10.1038/nri2891. Epub 2010 Dec 10.
41. Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28; 20 (48):18121–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18121.
42. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 Jun; 66 (6): 1039–1048. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
43. Prindiville TP, Sheikh RA, Cohen SH, Tang YJ, Cantrell MC, Silva J. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. *Emerg Infect Dis* 2000; 6 (2):171–4. doi: 10.3201/eid0602.000210.
44. Basset C, Holton J, Bazeos A, Vaira D, Bloom S. Are *Helicobacter* species and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2004; 49:1425–32. doi.org/10.1023/B:DDAS.0000042241.13489.88.
45. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Survival of colorectal cancer in patients with or without inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar; 61 (3):881–9. doi: 10.1007/s10620-015-3940-1. Epub 2015 Oct 30.
46. Wu S, Powell J, Mathioudakis N, Kane S, Fernandez E, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 through mitogen-activated protein kinases and a tyrosine kinase-regulated nuclear factor-kappaB pathway. *Infect Immun* 2004; 72 (10):5832–9. doi: 10.1128/IAI.72.10.5832-5839.2004.
47. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15 (9):1016–22. doi: 10.1038/nm.2015. Epub 2009 Aug 23.
48. Coleman OI, Nunes T. Role of the microbiota in colorectal cancer: updates on microbial associations and therapeutic implications. *Biores Open Access* 2016;5 (1): 279–88. doi: 10.1089/biores.2016.0028
49. Gagnie`re J, Raisch J, Veziat J, Barnich N, Bonnet R, Buc E, Bringer MA, Pezet D, Bonnet M.. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (2):501–18. doi: 10.3748/wjg. v22.i2.501.
50. Shen XJ, Rawls JF, Randall T, Burcal L, Mpande CN, Jenkins N, Jovov B, Abdo Z, Sandler RS, Keku TO. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1 (3):138–47. doi: 10.4161/gmic.1.3.12360. Epub 2010 May 13.
51. Wang C, Li J. Pathogenic microorganisms and pancreatic cancer. *Gastrointest Tumors* 2015; 2 (1):41–7. doi: 10.1159/000380896.
52. Michaud DS, Izard J. Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer. *Cancer J* 2014; 20 (3):203–6. DOI: 10.1097/PP0.000000000000046.
53. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 2014; 20:195–202.
54. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9 (11):798–809. doi: 10.1038/nrc2734.
55. Warzecha Z, Dembinr`ski A, Ceranowicz P, Dembinr`ski M, Sendur R, Pawlik WW, Konturek SJ. Deleterious effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of acute pancreatitis in rats. *Pancreatology* 2002; 2 (4):386–95. DOI: 10.1159/000065086.

56. Niemann T, Larsen S, Mouritsen EA, Thorsgaard N. Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (12):1201-3.
57. Manes G, Dominguez-Munoz JE, Hackelsberger A, Leodolter A, Roessner A, Malfertheiner P. Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (7):1097-100. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.336_b.x.
58. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9 (1):196-207.
59. Wormann SM, Diakopoulos KN, Lesina M, Algul H. The immune network in pancreatic cancer development and progression. *Oncogene*. 2014 Jun 5; 33 (23):2956-67. doi: 10.1038/onc.2013.257. Epub 2013 Jul 15.
60. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 2013, Volume 2013, Article ID 986734, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/986734>.
61. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A, Izzo F, La Vecchia C, Boffetta P, Montella M. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013; 108 (1):222-8. doi: 10.1038/bjc.2012.492. Epub 2012 Nov 20.
62. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjurge T, Lindkvist B, Hallmans G, Edlinger M, Stocks T, Nagel G, Manjer J, Engeland A, Selmer R, Haggstrom C, Tretli S, Concin H, Jonsson H, Stattin P, Ulmer H. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer* 2012; 131 (1):193-200. doi: 10.1002/ijc.26338. Epub 2011 Sep 8.
63. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499 (7456):97-101. doi: 10.1038/nature12347. Epub 2013 Jun 26.
64. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140 (2):197-208. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.052.
65. Ohtani N. Microbiome and cancer. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan; 37 (1):65-72. doi: 10.1007/s00281-014-0457-1. Epub 2014 Nov 18.
66. Chng KR, Chan SH, Ng AH, Li C, Jusakul A, Bertrand D, Andreas Wilm, Su Pin Choo, Damien Meng Yew Tan, Kiat Hon Lim, Roy Soetinko, Choon Kiat Ong, Dan G. Duda, Simona Dimah Irinel Popescu, Chaisiri Wongkham, Zhu Feng, Khay Guan Yeoh, Bin Tean Teh, Puangrat Yongvanit, Sopit Wongkham, Vajaraphongsa Bhudhisawasdi, Narong Khuntikeo, Patrick Tan, Chawalit Pairojkul, Joanne Ngeow, and Niranjana Nagarajan. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in *Opisthorchis viverrini* associated cholangiocarcinoma. *EBioMedicine* 2016; 8:195-202. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034.
67. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014 Aug 23; 384 (9944):691-702. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
68. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (3): 245-257. doi: 10.1586/ers.13.24.
69. Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N., Bey M., Berthon J.-Y., Bernalier-Donadille A, Vasson M.-P., Filaire E. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. Review Article. *Journal of Oncology*, Vol. 2017, Article ID 5035371, 15 p., <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>.
70. Markus Hilty, Conor Burke, Helder Pedro, Paul Cardenas, Andy Bush, Cara Bossley, Jane Davies, Aaron Ervine, Len Poulter, Lior Pachter, Miriam F. Moffatt, William O. C. Cookson. Disordered microbial communities in asthmatic airways, *PLoS ONE*, vol. 5, no. 1, Article ID e8578, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>.
71. Wang H, Liu JS, Peng SH, Deng XY, Zhu DM, Javidiparsijani S, Wang GR, Li DQ, Li LX, Wang YC, Luo JM. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct; 19 (40):6794-804. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6794.
72. Jess T., Horvath-Puhro E., Fallingborg J., Rasmussen H. H., Jacobsen B. A., Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study, *Am J Gastroenterol*. 2013 Dec; 108 (12):1869-76. doi: 10.1038/ajg.2013.249. Epub 2013 Aug 27.
73. Keely S., Talley N. J., Hansbro P. M., Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease, *Mucosal Immunology*, 2012, 5 (1): 7-18. doi: 10.1038/mi.2011.55.
74. Goddard F., Staudinger B. J., Dowd S. E., Amruta J.-D., Wolcott R. D., Aitken M. L., Fligner C. L., Pradeep K. S. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 21; 109 (34): 13769-13774. doi: 10.1073/pnas.1107435109.
75. Sze M. A., Dimitriu P. A., Hayashi S., Elliott W. M., McDonough J. E., Gosselink J. V., Cooper J., Sin D. D., W. M. William, Hogg J. C. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15; 185 (10): 1073-1080. doi: 10.1164/rccm.201111-2075OC.

76. S. Raviv, K. A. Hawkins, M. M. DeCamp Jr., Kalhan R., Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: Enhancing surgical options and outcomes, *Am J Respir Crit Care Med.* 2011, 183 (9): 1138-1146, 2011. doi: 10.1164/rccm.201008-1274Cl.
77. El-Telbany A., Ma P. C., Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any? *Genes and Cancer*, Vol. 3, Issue 7-8, 2012, Pages 467–480. doi: 10.1177/1947601912465177.
78. Chen D. S., Mellman I., Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, *Immunity*, 2013 Jul 25; 39 (1):1–10, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
79. Wendy R. Brewster, Emily Meichun Ko, Temitope O Keku. An evaluation of the microbiota of the upper genital tract of women with benign changes and epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 34 (15), 2016 (suppl; abstr 5568. 2016 ASCO Annual Meeting). doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5568.
80. Camilla Urbaniak, Gregory B. Gloor, Muriel Brackstone, Leslie Scott, Mark Tangney, Gregor Reid. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer. *Applied and Environmental Microbiology*. 2016, 82 (16): 5039–5048. doi: 10.1128/AEM.01235-16.
81. Pandey KR., Naik SR., Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J. Food Sci. Technol.* 2015. Dec.; 52 (12): 7577-87. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1. Epub 2015 Jul 22.
82. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111 (3):623-31. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.623>.
83. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, Richards DR, McDonald-Smith GP, Gao H, Hennessy L, Finnerty CC, Lopez CM, Honari S, Moore EE, Minei JP, Cuschieri J, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Jeschke MG, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Brownstein BH, Miller-Graziano C, Calvano SE, Mason PH, Cobb JP, Rahme LG, Lowry SF, Maier RV, Moldawer LL, Herndon DN, Davis RW, Xiao W, Tompkins RG; Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Feb 26; 110 (9):3507-12. doi: 10.1073/pnas.1222878110. Epub 2013 Feb 11.
84. Leslie M. Microbiome. Microbes aid cancer drugs. *Science.* 2015 Nov 6; 350 (6261):614-5. doi: 10.1126/science.350.6261.614.
85. Vertizou M, Pitt JM, Daille`re R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Berard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoul D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015 Nov 27; 350 (6264):1079-84. doi: 10.1126/science.aad1329. Epub 2015 Nov 5.
86. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Franco W. Benyamin, Yuk Man Lei, Bana Jabri, Maria-Luisa Alegre, Eugene B. Chang, Thomas F. Gajewski. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015 Nov 27; 350 (6264): 1084-1089. doi: 10.1126/science.aac4255.
87. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2011 October 28; 309 (2): 119-27. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.004
88. Tojo R, Suarez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilarn CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014, Nov 7; 20 (41):15163-76. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
89. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30 (1):119-31. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.009. Epub 2016 Feb 19.
90. Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, Gilardini C, Zonenschain D, Nespoli A, Braga M. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010 Jan 14; 16 (2):167-75. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.167.
91. Zhang M, Fan X, Fang B, Zhu C, Zhu J, Ren F. Effects of *Lactobacillus salivarius* Ren on cancer prevention and intestinal microbiota in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat model. *J Microbiol.* 2015 Jun; 53 (6):398–405. doi: 10.1007/s12275-015-5046-z. Epub 2015 May 30.
92. Kuugbee ED, Shang X, Gamallat Y, Bamba D, Awadasseid A, Suliman MA, Zang S, Ma Y, Chiwala G, Xin Y, Shang D. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer. *Dig Dis Sci.* 2016 Oct; 61 (10):2908–2920. doi: 10.1007/s10620-016-4238-7. Epub 2016 Jul 6.
93. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamaki J, Panagiotou G, El-Nezami H. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Mar 1; 113 (9):E1306–15. doi: 10.1073/pnas.1518189113. Epub 2016 Feb 16.

94. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjöë lund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010 Mar 24; 5 (3):e9836. doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
95. Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial. *Helicobacter* 2016; 21 (3):165-74. doi: 10.1111/hel. 12270. Epub 2015 Sep 23.
96. Motoori M, Yano M, Miyata H, Sugimura K, Saito T, Omori T, Fujiwara Y, Miyoshi N, Akita H, Gotoh K, Takahashi H, Kobayashi S, Noura S, Ohue M, Asahara T, Nomoto K, Ishikawa O, Sakon M. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36 (1):93-9. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.008. Epub 2015 Nov 25.
97. Abreu MT, Peek RM. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014 May; 146 (6): 1534–1546.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.001.
98. Panos Lehouritis, Joanne Cummins, Michael Stanton, Carola T. Murphy, Florence O. McCarthy, Gregor Reid, Camilla Urbaniak, William L. Byrne & Mark Tangney. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. 2015. *Scientific Reports* 5:14554. doi: 10.1038/srep14554.
99. Fukata M, Abreu MT. Microflora in colorectal cancer: a friend to fear. *Nat Med* 2010; 16:639-41. doi: 10.1038/nm0610–639.
100. Wallace B. D., Venkatesh M., Jobin C., Li-An Yeh., Mani S., Redinbo M. R. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010; 330:831-5. doi: 10.1126/science.1191175.
101. Lin XB, Dieleman LA, Ketabi A, Bibova I, Sawyer MB, Xue H, Field C. J., Baracos V. E., Ganzle M. G. Irinotecan (CPT- 1) chemotherapy alters intestinal microbiota in umour bearing rats. *PLoS ONE* 7(7): e39764. doi: 10.1371/journal.pone.0039764.