

肠道中特异性菌群促进结直肠癌发生发展的研究进展

宁新迈¹, 李晓琴¹, 管鑫鑫¹, 尹新宇¹, 雷雪¹, 刘松江^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月24日

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上常见的消化道恶性肿瘤,也是死亡率最高的癌症之一,且发病率呈现逐年上升的趋势。近年来基于测序技术和宏基因组学的大量研究显示,肠道菌群失调与CRC的发生发展具有密切联系。尤其是具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)、产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)、大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)等特异性菌群与CRC的发生紧密相关,因此本文结合国内外最新的研究进展,就这些特异性菌群可能的致癌作用机制作一综述,以期对未来CRC的诊断及治疗提供新的方向。

关键词

CRC, 肠道菌群, *F. nucleatum*, ETBF, *E. coli*

Research Progress of Specific Intestinal Flora Promoting the Occurrence and Development of Colorectal Cancer

Xinmai Ning¹, Xiaoqin Li¹, Xinxin Guan¹, Xinyu Yin¹, Xue Lei¹, Songjiang Liu^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 23rd, 2023; accepted: Nov. 17th, 2023; published: Nov. 24th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 宁新迈, 李晓琴, 管鑫鑫, 尹新宇, 雷雪, 刘松江. 肠道中特异性菌群促进结直肠癌发生发展的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18273-18279. DOI: 10.12677/acm.2023.13112564

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a common malignant tumor of the digestive tract in the world, and it is also one of the cancers with the highest mortality rate, and the incidence is increasing year by year. In recent years, a large number of studies based on sequencing technology and metagenomics have shown that intestinal flora imbalance is closely related to the occurrence and development of CRC. In particular, specific bacteria such as *Fusobacterium nucleatum*, enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and *Escherichia coli* are closely related to the occurrence of CRC. Therefore, this article reviews the possible carcinogenic mechanisms of these specific bacteria based on the latest research progress at home and abroad, in order to provide new directions for the diagnosis and treatment of CRC in the future.

Keywords

CRC, Gut Microbiota, *Fusobacterium nucleatum*, Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人体肠道内存在多种微生物群落, 其中包括细菌、真菌、病毒等, 细菌占据了肠道内核心地位[1]。肠道菌群与人体相互作用, 构成了复杂的生态系统, 它们通过调节免疫系统、炎症反应、介导膳食成分的代谢从而对宿主健康产生重要影响[2]。肠道菌群的组成具有一定的稳定性, 但也会受到多种因素的影响, 如饮食、生活习惯、使用抗生素、感染等。肠道菌群失调则可能引发多种疾病, 包括自身免疫性疾病、代谢性疾病、心血管疾病以及多种肿瘤如结直肠癌的发生[3]。近年来随着代谢组学技术的飞速发展, 肠道菌与结直肠癌之间的关系逐渐被阐明[4]。多项研究表明, 在 CRC 患者肠道中, 肠道菌群的多样性和丰度发生了显著的变化, 致病菌群如 *F. nucleatum*, ETBF, *E. coli* 等的丰度显著增加, 而其他有益菌群的数量则减少很多[5]。此种菌群的失衡与肠道黏膜的炎症反应、肠道粘膜屏障功能受损等病理过程密切相关, 此外, 肠道菌群可通过其产生的代谢物影响宿主的免疫吸引, 细胞周期及 DNA 修复等过程从而影响结肠癌的发展[6]。本文综述了三种肠道菌: *F. nucleatum*、ETBF、*E. coli* 促进结直肠癌发展的潜在机制, 以期对结直肠癌的预防和治疗提供新的研究策略。

2. *F. nucleatum*

F. nucleatum 是一种常见的口腔厌氧细菌, 在牙周疾病的发生发展中扮有重要角色, 越来越多研究显示其感染患者肠道粘膜会引起肠道疾病, 如假膜性结肠炎、结直肠癌的发生[7]。KOSTIC 等对 CRC 微生物组的基因组分析研究显示 *F. nucleatum* 在结直肠肿瘤组织中高度富集[8]。后续研究人员对其开展了一系列研究, 结果表明其可通过塑造肿瘤发生的炎性微环境、抑制机体免疫反应增加结直肠癌患病的风险[9]。

2.1. 塑造肿瘤发生的炎性微环境

众所周知, 炎症是癌症发生的重要危险因素, 来自炎症性肠道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)

患者的流行病学数据显示患结肠炎的患者 CRC 的发病率比未患结肠炎的高 8~10 倍, 表明结直肠癌的发生可能与炎症密切相关[9]。KOSTIC 等首次报告了 *F. nucleatum* 具有促进形成肿瘤炎症微环境的能力, *F. nucleatum* 可以激活 NF- κ B 信号通路, 上调促炎细胞因子 COX-2、TNF、IL-6、IL-8 和 IL-1 β 的表达, 招募骨髓源性免疫细胞浸润(IMCs), 如骨髓源性抑制细胞(MDSC)、肿瘤相关中性粒细胞(TAN)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和树突状细胞(DCs), 从而重编程免疫微环境, 促进肿瘤进展[10]。另外, *F. nucleatum* 通 Fap2 蛋白(一种凝集素)与肿瘤过表达的 Gal-GalNAc 结合, 介导 *F. nucleatum* 在 CRC 肿瘤中的定植和侵袭, 诱导 IL-8 和 CXCL1 的分泌, 这些促炎因子招募周围的免疫细胞, 进一步分泌 CXCL2、CCL3 和 TNF- α 等促炎因子, 塑造炎性肿瘤微环境[11]。此外有研究发现结直肠癌患者中 *F. nucleatum* 和 miR-135B 蛋白的过度表达存在相关性, *F. nucleatum* 可通过调节 microRNAs 的表达诱导炎症的发生[9]。

2.2. 抑制机体免疫反应

在肿瘤微环境中, MDSC 是一种具有很强的免疫抑制活性的髓系细胞, 主要包括两个亚群, 粒细胞 MDSC (G-MDSC)和单核细胞 MDSC (M-MDSC), 其显著的特性之一是通过表达 iNOS-及精氨酸酶-1 (Arginase-1), 抑制 CD4+ T 细胞介导的免疫反应[12]。研究发现与健康对照组相比, 经 *F. nucleatum* 喂养的小鼠中 M-MDSC/G-MDSC 的丰度显著提升, 表明 *F. nucleatum* 可通过下调 T 细胞介导的适应性免疫抗肿瘤作用, 增加金属基质蛋白-9, 促进新血管形成保持干细胞特性进而促进恶性肿瘤的发生[10]。GUR 等研究表明 Fn 可通过 Fap2 蛋白与 T 细胞受体(TIGIT)直接结合, 抑制 NK 细胞及其他肿瘤浸润 T 细胞(TIL)的抗肿瘤作用, 或通过 Fap2 诱导淋巴细胞凋亡, 从而促进肿瘤发生发展[13]。*F. nucleatum* 还可通过介导 miRNA-18a、miRNA-480 和自噬成分的网络增加 CRC 复发和化疗耐药的风险[14]。

3. ETBF

脆弱类拟杆菌是寄生在健康肠道中的常见菌属, 约占肠道微生物区系的 30%, 在维持肠道粘膜免疫系统和肠道内环境的稳定方面具有非常重要的作用; 生理状态下, 细菌与多种宿主细胞相互作用, 调节免疫及炎症反应、介导新陈代谢、辅助消化等功能。非产肠毒素型脆弱拟杆菌(Nontoxigenic *Bacteroides fragilis*, NTBF)因不含脆弱拟杆菌肠毒素而表现出益生菌活性, 而 ETBF 则与炎症性肠病、慢性结肠功能障碍以及结肠癌的癌前病变及癌变密切相关[15]。其可通过分泌肠毒素、促进 Treg 和 Th17 细胞的积累 CRC 相关的信号通路, 从而促进肿瘤的发生。

3.1. 分泌肠毒素

ETBF 产生的肠毒素是一种多功能蛋白, 其可上调结肠上皮的静氨氧化酶(SMO)的表达, 促进 SMO 依赖的活性氧(ROS)产生增加, 进而导致上皮细胞分泌炎性的产生及 DNA 损伤[16]。除了炎症反应, BFT 还可介导 E-钙黏蛋白(E-cadherin)裂解, E-cadherin 是一种 120 kDa 跨膜糖蛋白, 是黏着带的主要结构蛋白, 也被认为是肿瘤抑制因子黏着带蛋白。正常情况下, E-cadherin 的表达与细胞凋亡以及同型细胞之间黏附等细胞功能相关。当 E-cadherin 被降解后, 促进了 b 连环蛋白和依赖 T 细胞因子的转录激活因子和定位结合, 在 WNT 信号通路中通过促进细胞增殖和上皮间质转化[17]。

3.2. 激活 Treg 和 Th17 细胞的积累

ETBF 定植的特点是调节性 T 细胞(Tregs)和 IL17+ T 细胞聚集在远端结肠中。当 ETBF 定植在肠道某个部位时, 会激活 STAT3 通路, 并促进 Treg 细胞的激活, 激活的 Treg 细胞缺乏产生内源性 IL-2 的能力从而不断消耗外源性 IL-2, 低水平的 IL-2 水平塑造了一个有利于 Th17 细胞生长的微环境, 从而促进了

Treg 和 Th17 细胞的增殖。Th17 细胞开始产生大量的 TNF- α 和 IL-17 等炎症细胞因子, 这些细胞因子在组织损伤时促进细胞生长和增殖, 进而引发慢性炎症[18]。具有致病性的 Th17 细胞不仅参与组织的早期炎症反应, 而且还会促进肿瘤细胞存活和增殖, 肿瘤新血管的形成和转移从而导致癌症的发生[19]。

3.3. 激活与 CRC 相关的信号通路

EFBT 感染时可通过激活多种信号通路导致 CRC 的发生。NF- κ B 是一种协调天然免疫和获得性免疫功能的蛋白质复合物, 其在宿主对微生物的感染应答中发挥重要作用。Chung 等[20]将一株 ETBF 菌株定植于 APC/MIN + 小鼠中结果表明 ETBF 可刺激细胞内白介素 17 (IL-17) 的分泌, 激活 NF- κ B 途径进而促进趋化因子配体 1、趋化因子配体 2 和趋化因子配体 5 的表达, 这些趋化因子共同促进了 CRC 的发生。MAPK 信号通路在调节细胞炎症改变和细胞增殖凋亡的过程中发挥重要作用[21]。在 BFT 刺激下, 肠上皮细胞分泌白介素 IL-8 和单核细胞趋化蛋白 1, 能够快速激活 MAPK 信号通路, 激活的 MAPK 信号通路又通过醛糖还原酶、c-Jun 氨基端激酶、I κ B 激酶和 NF- κ B 通路诱导细胞间黏附分子-1 表达, 使炎症细胞与内皮细胞的黏附作用增强, 导致内皮细胞通透性降低, 从而加重炎症细胞的浸润。可见 ETBF 可通过激活 NF- κ B、MAPK 等信号通路诱导细胞因子的产生, 加剧组织炎症反应最终导致 CRC 的发生。

综上所述, ETBF 可通过分泌毒素、激活信号通路等机制影响结直肠癌的发展。但是, 仍需进一步的研究来更好地了解 ETBF 与结直肠癌之间的关系。

4. *E. coli*

E. coli 是人类肠道内最丰富的菌种之一, 其依据遗传表型至少可划分为四个亚型, 分别是 A、B1、B2、D, 其中致病性 *E. coli* 菌株多属于 B2 或 D 系统群, 共生菌株多见于 A 和 B1 组, 而与 CRC 相关的 *E. coli* 多数存在于 B2 亚型[22]。因此近年来许多学者围绕 B2 亚型 *E. coli* 与 CRC 发生发展的相关性开展了大量的研究。结果表明, B2 型 *E. coli* 主要通过分泌基因毒素与效应蛋白的方式促进 CRC 的发生发展。

4.1. 分泌基因毒素

黏附侵袭性 *E. coli* (adherent-invasive *Escherichia coli*, AIEC) 在 IBD 和 CRC 患者的肠道中高度定植, 当 AIEC 感染结直肠癌小鼠时, 研究发现 AIEC 可利用 I 型菌毛与 CEACAM6 (癌胚抗原相关的细胞黏附受体) 结合, 随后通过识别微折叠 (microfold cells, M) 细胞进入固有层和派尔集合淋巴结, 它可在肠上皮的巨噬细胞内逃避自噬, 并持续地复制存活, 引发炎症反应[23]。此外, 感染 AIEC 的小鼠体内会刺激 IL-6 的产生[24], AIEC 可以通过增加 IL-6 的产生和 CEACAM6 的表达来调节自身对肠上皮细胞的感染能力, 当细菌穿透和侵袭肠上皮时, 可通过分泌基因毒素来诱导癌变。

Colibactin 是由携带一个 54 kb 基因簇的 *E. coli* 编码合成的一种多聚乙酰-肽的基因毒性物质[25]。其在肿瘤发生中的作用主要与 DNA 损伤有关。多项研究证明 colibactin 在体内外均会导致 DNA 双链断裂、阻滞细胞周期以及造成染色体不稳定等不良后果[26]。近期, WILSON 等[27]揭示了 colibactin 破坏 DNA 的潜在机制, 研究指出, colibactin 是一种具有亲电环丙烷环的弹头结构, 其弹头烷基化了 DNA 相对链上的两个腺嘌呤残基, 从而形成 colibactin-腺嘌呤加合物, 当细胞无法准确修复此加合物时, 则可能导致基因突变, 进而增加罹患 CRC 的风险。COUNGOUNX 等[28]的研究进一步指出 colibactin 还可以通过诱导细胞衰老进而发挥促癌作用, 其通过上调 miR-20a5P 基因的表达从而抑制相扑特异性蛋白水解酶 1 (SEN1) 的表达而导致细胞衰老。SEN1 是一种诱导 P53 去 SUMO 的关键酶, p53 的 SUMO 化被认为是细胞衰老的关键因子, 因此 SEN1 的下调将导致 p53 的 SUMO 化修饰水平升高, 从而引起 p53-SUMO 蛋白在细胞内的累积, 最终导致细胞衰老[29]。

4.2. 分泌效应蛋白

EPEC 是人类最常见的附着和消除细菌,可在急性感染时引起腹泻,其已经在结直肠癌中被检测到,提示其可能与结直肠癌的发生有关[30]。错配修复系统(mismatch repair, MMR)是机体 DNA 修复机制的一种形式,以防止基因突变和维持基因组稳定性。EPEC 可下调 MMR 蛋白,从而阻断 DNA 的修复过程;MADDOCKS 等发现此过程依赖于 EPEC 分泌的效应蛋白 EspF, EspF 作用于 MMR 蛋白的机制是转录后的,依赖于 EspF 线粒体靶向作用,显著增加了宿主细胞的自发突变频率[31]。此外巨噬细胞抑制因子-1 (MIC-1)是转化生长因子-B (TGF β)超家族成员,被报道参与肿瘤细胞的生长、分化和迁移。在体外, EPEC 感染人肠癌细胞可诱导 MIC-1 的表达,这可能有助于上皮性癌细胞的脱落和随后的生存反应。从而促进肿瘤细胞向其他器官扩散[32]。

5. 小结

病原菌感染是结直肠癌发生发展的重要风险因素,因此本文综述了 *F. nucleatum*、ETBF、*E. coli* 促进结直肠癌发生的潜在机制,包括促进炎症,分泌基因毒素、调节免疫反应以及激活信号通路等。然而这些细菌的混合感染对肿瘤发展的影响仍有待进一步研究。此外有一些实验表明补充有益菌或可改善小鼠肠道菌群的结构及组成,改善肠道内环境并抑制癌变的发生。因此今后的 CRC 菌群研究不仅以致病菌为靶点利用代谢组学等技术寻找 CRC 的潜在生物标志物,从而建立 CRC 早期无创筛查方法,也应考虑到有益菌的抑癌作用,积极研发具有调控菌群功能的益生菌生物制剂,以期为 CRC 的预防及治疗提供有益的思路与线索。

参考文献

- [1] Quaglio, A.E.V., Grillo, T.G., Oliveira, E.C.S.D., *et al.* (2022) Gut Microbiota, Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 4053-4060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>
- [2] Marchesi, J.R., Adams, D.H., Fava, F., *et al.* (2016) The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier. *Gut*, **65**, 330-339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
- [3] Wong, C.C. and Yu, J. (2023) Gut Microbiota in Colorectal Cancer Development and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 429-452. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x>
- [4] Yachida, S., Mizutani, S., Shiroma, H., *et al.* (2019) Metagenomic and Metabolomic Analyses Reveal Distinct Stage-Specific Phenotypes of the Gut Microbiota in Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **25**, 968-976. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7>
- [5] Li, J., Zhu, Y., Yang, L., *et al.* (2022) Effect of Gut Microbiota in the Colorectal Cancer and Potential Target Therapy. *Discover Oncology*, **13**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00517-x>
- [6] De Vos, W.M., Tilg, H., Van Hul, M., *et al.* (2022) Gut Microbiome and Health: Mechanistic Insights. *Gut*, **71**, 1020-1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- [7] Henne, K., Schilling, H., Stoneking, M., *et al.* (2018) Sex-Specific Differences in the Occurrence of *Fusobacterium nucleatum* Subspecies and *Fusobacterium periodonticum* in the Oral Cavity. *Oncotarget*, **9**, 20631-20639. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25042>
- [8] Kostic, A.D., Gevers, D., Pedamallu, C.S., *et al.* (2012) Genomic Analysis Identifies Association of *Fusobacterium* with Colorectal Carcinoma. *Genome Research*, **22**, 292-298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>
- [9] Casasanta, M.A., Yoo, C.C., Udayasuryan, B., *et al.* (2020) *Fusobacterium nucleatum* Host-Cell Binding and Invasion Induces IL-8 and CXCL1 Secretion That Drives Colorectal Cancer Cell Migration. *Science Signaling*, **13**, eaba9157.
- [10] Beaugerie, L., Svrcek, M., Seksik, P., *et al.* (2013) Risk of Colorectal High-Grade Dysplasia and Cancer in a Prospective Observational Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **145**, 166-175.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.044>
- [11] Kostic, A.D., Chun, E., Robertson, L., *et al.* (2013) *Fusobacterium nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host & Microbe*, **14**, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>

- [12] Proença, M.A., Biselli, J.M., Succi, M., *et al.* (2018) Relationship between *Fusobacterium nucleatum*, Inflammatory Mediators and microRNAs in Colorectal Carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 5351-5365. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5351>
- [13] Bashir, A., Miskeen, A.Y., Hazari, Y.M., *et al.* (2016) *Fusobacterium nucleatum*, Inflammation, and Immunity: The Fire within Human Gut. *Tumor Biology*, **37**, 2805-2810. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4724-0>
- [14] Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., *et al.* (2015) Binding of the Fap2 Protein of *Fusobacterium nucleatum* to Human Inhibitory Receptor TIGIT Protects Tumors from Immune Cell Attack. *Immunity*, **42**, 344-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>
- [15] Sun, C., Li, B., Wang, B., *et al.* (2019) The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Cancer: From Carcinogenesis to Clinical Management. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **5**, 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.09.001>
- [16] Sun, F., Zhang, Q., Zhao, J., *et al.* (2019) A Potential Species of Next-Generation Probiotics? The Dark and Light Sides of *Bacteroides fragilis* in Health. *Food Research International*, **126**, Article ID: 108590. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108590>
- [17] Si, H., Yang, Q., Hu, H., *et al.* (2021) Colorectal Cancer Occurrence and Treatment Based on Changes in Intestinal Flora. *Seminars in Cancer Biology*, **70**, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.004>
- [18] Gilmore, W.J., Johnston, E.L., Bitto, N.J., *et al.* (2022) *Bacteroides fragilis* Outer Membrane Vesicles Preferentially Activate Innate Immune Receptors Compared to Their Parent Bacteria. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 970725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970725>
- [19] Laurence, A., Tato, C.M., Davidson, T.S., *et al.* (2007) Interleukin-2 Signaling via STAT5 Constrains T Helper 17 Cell Generation. *Immunity*, **26**, 371-381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.02.009>
- [20] Brockmann, L., Giannou, A., Gagliani, N., *et al.* (2017) Regulation of TH17 Cells and Associated Cytokines in Wound Healing, Tissue Regeneration, and Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1033. <https://doi.org/10.3390/ijms18051033>
- [21] Chung, L., Orberg, E.T., Geis, A.L., *et al.* (2018) *Bacteroides fragilis* Toxin Coordinates a Pro-Carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host & Microbe*, **23**, 203-214.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.02.004>
- [22] Wang, C., Li, P., Xuan, J., *et al.* (2017) Cholesterol Enhances Colorectal Cancer Progression via ROS Elevation and MAPK Signaling Pathway Activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **42**, 729-742. <https://doi.org/10.1159/000477890>
- [23] Tariq, H., Noreen, Z., Ahmad, A., *et al.* (2022) Colibactin Possessing *E. coli* Isolates in Association with Colorectal Cancer and Their Genetic Diversity among Pakistani Population. *PLOS ONE*, **17**, e0262662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262662>
- [24] Liu, S., Zhao, W., Lan, P., *et al.* (2021) The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: From Pathogenesis to Therapy. *Protein & Cell*, **12**, 331-345. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00745-3>
- [25] Hernández-Luna, M.A., López-Briones, S. and Luria-Pérez, R. (2019) The Four Horsemen in Colon Cancer. *Journal of Oncology*, **2019**, Article ID: 5636272. <https://doi.org/10.1155/2019/5636272>
- [26] Veziat, J., Villéger, R., Barnich, N., *et al.* (2021) Gut Microbiota as Potential Biomarker and/or Therapeutic Target to Improve the Management of Cancer: Focus on Colibactin-Producing *Escherichia coli* in Colorectal Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 2215. <https://doi.org/10.3390/cancers13092215>
- [27] Cuevas-Ramos, G., Petit, C.R., Marcq, I., *et al.* (2010) *Escherichia coli* Induces DNA Damage *in Vivo* and Triggers Genomic Instability in Mammalian Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 11537-11542. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001261107>
- [28] Wilson, M.R., Jiang, Y., Villalta, P.W., *et al.* (2019) The Human Gut Bacterial Genotoxin Colibactin Alkylates DNA. *Science*, **363**, eaar7785. <https://doi.org/10.1126/science.aar7785>
- [29] Cougnoux, A., Dalmaso, G., Martinez, R., *et al.* (2014) Bacterial Genotoxin Colibactin Promotes Colon Tumour Growth by Inducing a Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Gut*, **63**, 1932-1942. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305257>
- [30] Xing, J., Liao, Y., Zhang, H., *et al.* (2022) Impacts of MicroRNAs Induced by the Gut Microbiome on Regulating the Development of Colorectal Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 804689. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.804689>
- [31] Maddocks, O.D.K., Scanlon, K.M. and Donnenberg, M.S. (2013) An *Escherichia coli* Effector Protein Promotes Host Mutation via Depletion of DNA Mismatch Repair Proteins. *MBio*, **4**, e00152-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00152-13>

-
- [32] Choi, H.J., Kim, J., Do, K.H., *et al.* (2013) Enteropathogenic *Escherichia coli*-Induced Macrophage Inhibitory Cytokine 1 Mediates Cancer Cell Survival: An *in Vitro* Implication of Infection-Linked Tumor Dissemination. *Oncogene*, **32**, 4960-4969. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.508>