

Impact of Microbiota on Gastrointestinal Cancer and Anticancer Therapy

Sa-Rang Kim and Jung Min Lee*

School of Life Science, Handong Global University, Pohang 37554, Korea

Received March 28, 2022 / Revised May 4, 2022 / Accepted May 4, 2022

Human microbiota is a community of microorganisms, including bacteria, fungi, and viruses, that inhabit various locations of the body, such as the gut, oral, and skin. Along with the development of metabolomic analysis and next-generation sequencing techniques for 16S ribosomal RNA, it has become possible to analyze the population for subtypes of microbiota, and with these techniques, it has been demonstrated that bacterial microbiota are involved in the metabolic and immunological processes of the hosts. While specific bacteria of microbiota, called commensal bacteria, positively affect hosts by producing essential nutrients and protecting hosts against other pathogenic microorganisms, dysbiosis, an abnormal microbiota composition, disrupts homeostasis and thereby has a detrimental effect on the development and progression of various types of diseases. Recently, several studies have reported that oral and gut bacteria of microbiota are involved in the carcinogenesis of gastrointestinal tumors and the therapeutic effects of anticancer therapy, such as radiation, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. Studying the complex relationships (bacterial microbiota-cancer-immunity) and microbiota-related carcinogenic mechanisms can provide important clues for understanding cancer and developing new cancer treatments. This review provides a summary of current studies focused on how bacterial microbiota affect gastrointestinal cancer and anticancer therapy and discusses compelling possibilities for using microbiota as a combinatorial therapy to improve the therapeutic effects of existing anticancer treatments.

Key words : Anticancer therapy, bacterial microbiota, dysbiosis, gastrointestinal cancer, immunity

서 론

특정 미생물의 동정에 있어 배지를 사용하지 않고 염기서열을 분석할 수 있는 분자생물학적 기법의 발전과 함께 체내 미생물 군총에 대한 연구가 활발하게 이루어졌다. 다양한 종류의 미생물 군총에 대한 대용량 염기서열 분석법인 파이로시퀀싱(pyrosequencing)의 개발은 미생물 군총 연구에 있어서 혁신적인 수단을 제공하였다[110]. 이를 통해, 인체 내에 존재하는 미생물들의 집합체인 미생물 군총의 세포구성성분과 이로부터 분비되는 대사산물이 숙주 내 수많은 생리학적 과정에 관여하고 있음이 밝혀졌다. 체내 세포의 90%가 박테리아와 다른 유기체라는 것을 고려하였을 때, 숙주세포 외에 미생물 군총이 숙주에 상당한 영향을 미칠 수 있음을 어렵지 않게 예측할 수 있다. 많은 연구결과들이 미생물 군총이 체내에 긍정적/부정적

영향을 미치는 경로와 신경질환/자가면역질환/대사질환에 이르기까지 수많은 질병의 병리학적 원인과 관련된 미생물 불균형(dysbiosis)의 연관성에 대해 중점적으로 보고하고 있다. 미생물 군총의 구성과 불균형은 유전적 다형성과 같은 내부요인과 항생제, 식이 습관 등의 외부요인에 의해 영향을 받으며, 이로 인해 숙주 간 질병의 발생과 치료제에 대한 내성 정도에 차이가 발생한다[34, 46, 85]. 따라서, 특정 질병에 대한 미생물 군총의 연관성과 병리학적 메커니즘의 규명은 질병의 예방과 치료제 개발에 있어서 중요한 정보를 제공할 것으로 기대된다[73, 90].

최근, 미생물 군총의 특정 박테리아가 분비하는 대사물질과 구성성분이 중추신경계/내분비계/면역계를 조절하고, 체내 대사과정에 관여함으로써 암세포와 상호작용하여 항암제의 치료효과 뿐만 아니라 암의 발생과 성장에 유의미한 영향을 미치고 있음이 제시되었다[10, 52, 90]. 먼저, 미생물 군총이 각종 항암제의 치료효과와 부작용과 연관성이 있음을 나타내는 연구결과들이 학회에 보고되었다. 암환자에게 항생제를 투여하였을 때 백금 기반 화학요법(e.g., cisplatin)에 대한 암의 반응과 치료 후 재발에 부정적으로 영향을 미치고 있으며[93, 196], 면역항암제(e.g., 면역관문억제제)에 대한 체내 반응을 조절하는데 있어서 장내 미생물 군총이 상당한 영향을 미치고 있음이

*Corresponding author

Tel : +82-54-260-1292

E-mail : jm.lee@handong.edu

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

나타났다[42, 87, 207]. *Bifidobacteria*와 같은 장내 박테리아가 종양의 생존과 성장에 필수적인 역할을 하는 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME)에서 수지상 세포와 세포독성 T세포를 활성화시켜 면역 항암제인 PD-L1 억제제의 치료효과 향상에 관여하고 있다[166, 188]. 미생물 균총이 항암제의 치료효과와 부작용 뿐만 아니라, 암의 발생과 성장에도 유의미한 영향을 미치고 있음이 제시되었다. 항생제를 사용하는 빈도가 증가할수록 유방암 발생의 위험성이 증가하고[204], 구강 미생물 균총(oral microbiota)을 구성하는 *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)이 대장암의 발생과 성장을 촉진시킴이 보고되었다[104, 169, 224].

암의 발생부터 치료 후 예후(prognosis)에 이르기까지 나타나는 긍정적/부정적 연관성과 이와 관련된 기전에 대한 규명을 통해 인간 미생물 균총이 기존 항암제의 내성 문제와 부작용을 극복할 수 있는 새로운 방식의 항암제 개발가능성이 제안되어 왔다. 하지만, 아직 미생물 균총과 체내 다양한 종류의 세포와의 관련성과 복잡한 상호작용 과정에 대해 많은 부분이 규명되지 않았고, 치료효과와 부작용 측면에서 암치료를 위한 미생물 균총 기반 접근 방식에 불확실성이 존재하기 때문에 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 특히, 장내 미생물의 대사과정을 통해 분비된 대사물질이 혈류를 타고 전신 순환을 하며 위장관의 다양한 기관의 생리학적 과정에 영향을 미치므로[219], 장내 미생물 불균형(gut dysbiosis)과 위장관암을 제외한 다른 종류의 암(e.g., 폐암, 자궁암)과의 연관성에 대한 추가적인 비임상/임상 연구와 역학 조사가 이루어져야 한다. 또한, 특정 암과 관련된 균주에 대한 분류와 이에 대한 조절이 체내에 어떤 과정을 통해 영향을 미치는지에 대한 연구에 있어서 균과 암과의 직접적인 연관성과 함께 면역

계/중추신경계/내분비계와의 간접적인 연관성에 대해서도 고려해야 할 필요가 있다[13, 219]. 본 논문에서는 미생물 균총이 면역계를 통해 위장관암의 발생/성장/전이와 치료/부작용에 미치는 영향과 관련된 메커니즘에 대해 중점적으로 논의하고(Fig. 1), 나아가 새로운 방식의 항암제 개발에 있어서 미생물 균총의 잠재가능성과 도전과제에 대해 시사하고자 한다.

본 론

위장관암의 발생, 성장, 전이에 미치는 영향

항생제와 화학요법에 대한 반복적인 노출과 식이습관의 변화는 숙주 내 거주하는 미생물 균총의 구성비율과 종류에 상당한 변화를 초래한다. 이와 같이, 유익균의 손실과 함께 미생물 균총의 다양성이 감소된 상태를 미생물 불균형(generalized dysbiosis)이라 정의한다. 미생물 불균형은 결과적으로 점막 보호기능과 면역학적 균형을 손상시켜 염증을 유발한다[112]. 특히, 장내 미생물 균총(e.g., bacteroides)으로부터 생성된 대사산물(e.g., butyrate, propionate)이 체순환을 거치며 염증신호 경로를 촉발시켜 체내의 면역기능 뿐만 아니라, 다양한 생리과정을 조절하여 위장관(gastrointestinal-tract cancer) 암의 발생과 성장에 상당한 영향을 미치고 있음이 대규모 환자-대조군 연구를 통해 입증되었다[19]. 숙주마다 미생물 균총의 구성성분과 이에 대한 체내 면역반응과 장점막 투과도에 차이가 존재하는데, 여기에 숙주가 가지고 있는 식이습관과 유전적 배경의 다형성(genetic polymorphism)이 상당한 역할을 하고 있다[82]. 따라서, 미생물 불균형과 암의 상관관계에 대해 논할 때, 유전자 다형성에 의한 면역반응의 정도와 장내 기능에 있어서 숙주마다의 차이를 고려하는 것이

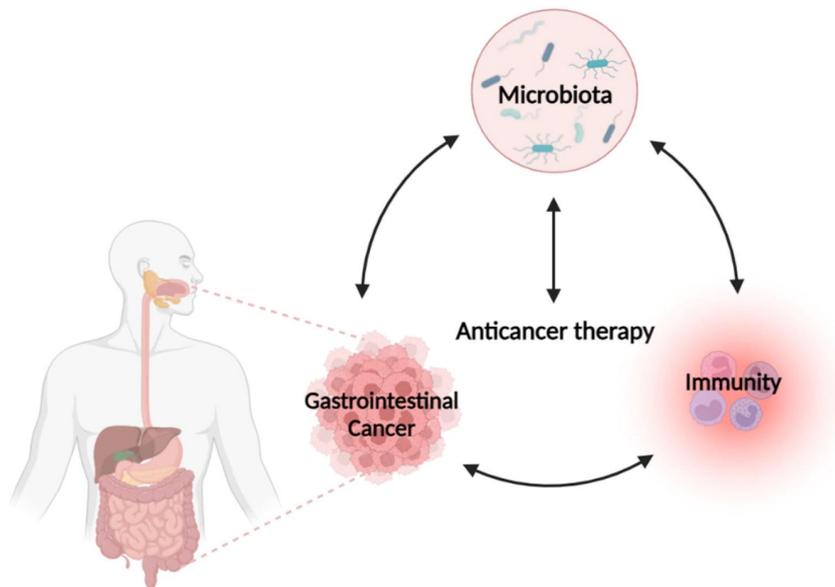


Fig. 1. The intricate relationship between bacterial microbiota, immune system, gastrointestinal cancer, and anticancer therapy.

중요하다.

인체 미생물 군총 중에서 장내 미생물 군총은 가장 넓은 범위의 다양한 종(500-1,000)으로 구성되어 있으며 [246], 약 700 종의 미생물이 존재하고 있는 것으로 알려진 구강 미생물 군총은 구강 내 질환 뿐만 아니라 구강 외 질병에도 직간접적으로 영향을 미치고 있다[124]. 특히, 장내 미생물 군총으로부터 생성된 짧은 사슬 지방산(short-chain fatty acids, SCFAs)이 G 단백질 연결 수용체(G protein-coupled receptor)의 신호전달과정과 히스톤 번역 후 변형(histone post-transcriptional modification)과정에 직접적으로 관여하고 있으며[103, 106, 107], 다양한 종류의 T세포 분화와 활성화를 촉진시킴으로써 면역반응 조절에 관여하고 있다[58, 127, 128]. 또한, 대장암에 걸린 쥐에게 항생제를 처리하였을 때 종양에 의해 유도된 케모카인(chemokine)의 발현량이 상당히 낮아졌다[40]. 따라서, 위장관암과 밀접한 관계를 가지고 있는 것으로 알려진 위장관 내 미생물 군총과 면역세포 사이의 상호작용에 초점을 맞춰 설명하고자 한다.

위암(gastric cancer)

암의 종류에 따라 특이적이고, 대부분 세포 내에서 작용하는 미생물 군총을 종양 미생물 군총(tumor microbiota)이라 한다[73, 122]. 가장 잘 알려진 종양 미생물 군은 World Health Organization (WHO)에 의해 1급 발암물질로 분류된 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)로[96, 179], 위암 발생의 90%가 해당 균에 의해 발생한다고 알려져 있다 (Table 1) [43, 223]. 비록, 약 1%의 위암 환자에서 *H. pylori* 감염이 음성으로 나타나고[221], 위암의 발생과 성장과정은 환경적 요인과 숙주의 유전적 요인 모두에 의해 영향을 받는다는 점을 고려해도[56, 57, 171], *H. pylori*가 위암의 발병에 있어서 중요한 요인임은 오랜 기간 동안 이어진 많은 연구들을 통해 뒷받침된다(Table 1) [33, 66, 201, 238]. *H. pylori*는 전체 위암 환자의 약 75%를 차지하는 intestinal type과 diffuse type 위암과 강력한 상관관계를 가지고 있으며[155, 158], 특히 위말트 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)의 발생과 성장에 직접적으로 영향을 미치고 있다[16, 38, 66, 147, 156, 157, 209].

*H. pylori*는 Lipopolysaccharide (LPS)와 같은 세포 구성 성분과 Cytotoxin-associated antigen A (CagA), Vacuolating cytotoxin A (VacA), High temperature requirement A (HtrA)와 같은 독성물질을 분비하여 위암의 발생과 성장에 직간접적으로 영향을 미치고 있다[6]. CagA는 위암 발생에 직접적인 원인이 되는 종양단백질(oncoprotein)로 알려져 있다[1, 89, 195]. *H. pylori* CagA-양성 균주에 의한 만성감염이 위암의 발생에 가장 큰 영향을 미치고 있으며[134, 194], 위 상피세포를 이용한 *in vitro* 실험에서 CagA가 직접적으로 위 상피세포의 악성변형을 촉발하여 암의 표현

형 특징(e.g., 과도한 증식, 세포 죽음에 대한 내성)들이 나타남을 확인하였다[195]. CagA는 Wnt/ β -catenin signaling을 활성화시켜 위 상피세포의 발암 과정에 관여하고 있다. Wnt/ β -catenin signaling의 과도한 활성화는 위암 뿐만 아니라[35, 94, 150], 다양한 종류의 암세포에서 나타나는 특징 중에 하나로 알려져 있으며, 이에 대한 다양한 억제제가 암 치료를 위해 개발되어 왔다[98, 239]. 쥐 모델 연구에서 종양을 유발하는 *H. pylori*균주로부터 생성되는 CagA가 위 상피세포로 전달됨에 따라 β -catenin이 비정상적으로 활성화되며[67], epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) 같은 다양한 발암과정과 관련된 유전자의 발현을 촉발시키고 있다[162, 189]. 또한, CagA에 의한 Reactive oxygen species (ROS)의 축적이 DNA 이중사슬 손상(double-strand break)을 유발하여 위암의 발생에 기여한다 [78, 88, 89, 102]. 한 논문은 또 다른 독성물질인 VacA를 통해 CagA가 위 상피세포에 축적되고 있음을 보고하고 있다[1]. VacA는 자가포식(autophagy) 과정을 손상시켜 리소좀(lysosome)이 유해균과 손상된 세포 소기관을 분해하는 기능을 방해하거나, 미토콘드리아 막의 투과성을 증가 시킴으로써 세포자살(apoptosis)을 유도하여 위 상피세포를 손상시킨다[1, 133]. 또한, T세포와 B세포의 활성화와 증식을 억제하고[4, 199], 비만세포(mast cell)로부터 전염 증성 사이토카인(e.g., TNF- α and IL-6)의 생성을 촉진시켜 만성염증을 유발한다[176, 192]. 흥미롭게도, *H. pylori*가 위암의 전이과정에도 관여하고 있음이 제시되었다. *H. pylori*-양성 환자의 종양과 복막 표본에서 과도한 면역 반응을 억제하는데 중요한 Foxp3+Regulatory T cells (Tregs)의 발현이 증가되고, 이는 위암환자의 종양 전이과정과 연관이 있는 것으로 보고되었다[116, 121, 125, 126, 234].

*H. pylori*로부터 생성된 다양한 독성 물질에 의해 촉발된 염증반응은 위산을 생성하는 벽세포(parietal cell)를 감소시켜 위 pH의 상승을 유발한다. 이는 *H. pylori*균주의 다양성을 감소시키고, 위에서 구강과 장내 미생물 군총의 성장을 용이하게 한다[23, 29, 65, 159, 181, 230]. 비록 몇몇 연구들이 위암환자에서 미생물 군총의 다양성이 증가되었다는 일관되지 않은 결과를 보고하고 있지만[59], 대부분의 연구에서 미생물 군총의 다양성이 감소되었으며 이 과정에 *H. pylori*에 의한 pH의 증가가 관여하고 있음을 제시하고 있다. *H. pylori*가 우세한 위암 환자의 미생물 군총의 구성이 만성위염, 장상피화생(intestinal metaplasia) 환자와 상당한 차이가 있으며, 이는 *H. pylori* 균에 의한 미생물 군총 구성의 변화가 위암의 발생과정에 아직 알려지지 않은 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 관련 논문에서는 *H. pylori*가 위암 초기에 중요한 역할을 하고, 장내 미생물 군총(e.g., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp.) [29, 59, 238]과 구강 미생물 군총(e.g., *Streptococcus* spp.) [59, 238]이 위암 후기에 중요한 역할을 할 수 있음을 제시

Table 1. Correlation between tumor microbiota and cancer

Category	Cancer type	Bacteria	Location of microbiota	Correlation	References	
Gastric cancer		<i>Helicobacter pylori</i>	N/A	+	[33, 43, 66, 201, 223, 238]	
		<i>Clostridium</i> spp.	Gastrointestinal	+	[9, 29, 36, 59, 113, 210, 236, 238, 244]	
		<i>Lactobacillus</i> spp.	Gastrointestinal	+	[9, 29, 36, 59, 113, 210, 236, 238, 244]	
		<i>Streptococcus</i> spp.	Oral	+	[59, 238]	
		<i>Fusobacterium</i> spp.	Oral	+	[18, 29]	
	Colorectal cancer		<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Oral	+	[21, 22, 32, 72, 182, 211]
			<i>Bacteroides fragilis</i>	Gut	+	[32, 47, 72, 182, 211]
			<i>Escherichia coli</i>	Gut	+	[7, 32, 72, 182, 211]
			<i>Shigella</i> spp.	Gut	+	[72, 182, 211]
			<i>Enterococcus faecalis</i>	Gastrointestinal	+	[32, 72, 182, 211]
<i>Porphyromonas gingivalis</i>			Oral	+	[3]	
<i>Faecalibacterium</i> spp.*			Gut	-	[211]	
<i>Blautia</i> spp.*			Gut	-	[211]	
GI tract		<i>Bifidobacterium</i> spp.*	Gastrointestinal	-	[211]	
		<i>Roseburia</i> spp.*	Gut	-	[211]	
		<i>Enterococcus</i> spp.	Gut	-	[163]	
		<i>Ruminococcus</i> spp.	Gut	-	[163]	
		<i>Bacteroides</i> spp.	Gut	-	[163]	
		<i>Phascolarctobacterium</i> spp.	Gut	-	[163]	
		<i>Oscillospira</i> spp.	Gut	-	[163]	
		<i>Salmonella typhi</i>	Gut	+	[49]	
		<i>Helicobacter</i> spp.	Hepatobiliary, Gastrointestinal	+	[45, 92]	
		Liver cancer		<i>Clostridium</i> spp.	Oral	+
	<i>Oribacterium</i> spp.			Oral	+	[123]
	<i>Ciliate</i> spp.			Oral	+	[123]
	<i>Actinomyces</i> spp.			Oral	+	[123]
	<i>Campylobacter</i> spp.			Oral	+	[123]
	<i>Haemophilus</i> spp.			Oral	-	[123]
	<i>Streptococcus</i> spp.			Oral	-	[123]
	<i>Pseudomonas</i> spp.			Oral	-	[123]
Pancreatic cancer		<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Oral	+	[143]	
		<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Oral	+	[61, 91, 138]	
		<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Oral	+	[61]	
		<i>Neisseria elongata</i>	Oral	+	[62]	
		<i>Streptococcus mitis</i>	Oral	+	[62]	
		<i>Helicobacter pylori</i>	N/A	+	[11, 115, 167, 180, 200, 213, 220]	
		Gamma proteobacteria	Gut	+	[76]	
Oral cancer		<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Oral	+	[69, 101, 144, 177]	
		<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	Oral	+	[69, 132, 144]	
		<i>Streptococcus</i> sp.	Oral	+	[69, 132, 144, 165, 173, 175]	
		<i>Prevotella</i> sp.	Oral	+	[69, 132, 144]	
		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	Oral	+	[111, 165, 173]	
Non-GI tract	Lung cancer	<i>Capnocytophaga</i> sp.	Oral	+	[139, 222]	
		<i>Veillonella</i> sp.	Oral	+	[222]	

*butyrate-producing bacteria.

하고 있다(Table 1). *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp.와 같은 장내 박테리아는 nitrogen-containing organic compounds (NOCs)의 생성을 촉진시킴으로써 위암의 발생에 기여하고 있다(Table 1) [9, 36, 59, 113, 210, 236, 244]. 흥미롭게도, 대장암과 강한 상관관계를 가지고 있는 것으로 알려진 *F. nucleatum*이 Lauren's diffuse type 위암환자의 악화된 예후와 관련이 있는 것으로 나타난다(Table 1) [18].

비록 위 미생물 군총의 변화 패턴에 있어서 일치되지 않는 부분이 존재하며 위암의 발암과정에서 *H. pylori* 외 균들의 발암 메커니즘에 대한 추가 연구가 필요하지만, 위암환자에서 미생물 군총의 다양성이 뚜렷하게 감소하고 있는 것으로 나타나는 것은[3, 9, 79], *H. pylori* 감염에 의한 pH 증가가 위 미생물 군총의 불균형을 초래하여 위에서 구강과 장내 미생물 군총의 과도한 증식을 촉발하고, 이를 통해 암의 발생, 성장, 전이 뿐만 아니라 치료 후 예후에도 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 흥미롭게도, 위암의 주요 원인인 *H. pylori* 감염이 유년기부터 성인기에 이르기까지 알레르기성 비염(allergic rhinitis)과 같은 질병에 대해 숙주를 보호하는 유익한 작용도 하고 있음이 보고되고 있다[15, 17, 140]. 이는 미생물 군총의 균형이 숙주 건강 유지에 있어 매우 중요하며, *H. pylori*의 과도한 증식에 의한 미생물 군총의 불균형이 위암의 발생에 주요한 요인이 될 수 있음을 시사한다[29, 59, 120, 142].

대장암(colorectal cancer)

위장관 경로에는 수많은 미생물이 군집을 이루고 있고, 이들이 위장관 경로의 암 발생에 직간접적인 영향을 미칠 뿐만 아니라, 미생물 군총으로부터 생성되는 대사물질이 혈액을 타고 다양한 기관에 전달되어 많은 질병의 발생을 유발한다. 그 중에서도 대장암은 장내 미생물 군총과 깊은 상관관계를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 대장암은 세계에서 세 번째로 빈번하게 발생하는 암으로, 50대 미만의 사람에서 발생위험이 높다[72]. 대장암은 유전성 질환으로 알려져 있지만, 이 외에도 식단, 생활습관, 미생물 군총의 구성성분이 대장암 발생에 중요한 영향을 미치고 있다[97, 145]. 항생제를 처리하여 생쥐 내 미생물 군총의 불균형이 발생하였을 때, Luminal과 혈청에서 SCFAs 농도가 감소되고, 대장암 발생과 연관된 histone deacetylase 2 (HDAC2)의 발현이 증가됨이 보고되었다[8, 63, 243]. SCFAs는 박테리아가 저항성 전분(resistant starch)과식이섬유를 발효시키면서 생성된 주요 대사산물로 신경/면역/내분비 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[186]. 게다가, 건강한 사람의 대변과 비교하였을 때 대장암 환자에서 미생물 군총의 다양성이 낮았으며[28, 172], 대장암 초기 환자와 대장암 후기 환자의 미생물 군총 구성성분에 차이가 났다[206, 211]. 이는 장내 미생물 군총이 대장암의 성장과정에 관여하고 있으며, 나아가 전

염증성 기회감염균(proinflammatory opportunistic pathogen)의 증가와 butyrate를 생성하는 균(e.g., *Faecalibacterium* spp., *Blautia* spp., *Roseburia* spp.)의 감소로 인해 발생된 장내 항상성의 불균형과 만성염증이 암의 발생에 주요한 영향을 미치고 있음을 가리킨다[64, 71, 184, 211]. 대장암에 대한 butyrate의 영향에 있어 일치되지 않는 부분이 존재하지만, 장내 미생물 군총의 불균형과 장내 투과성 증가에 의해 초래된 염증이 대장암의 발생과 성장을 촉발시킬 수 있음이 보고되었다[53, 81]. 장내 미생물 군총으로부터 생성된 butyrate가 장내 상피세포와 미생물 군총의 안정성에 중요하다고 알려져 있지만[218], 몇몇 논문에서는 세포노화를 촉진시킴으로써 대장암의 발생에 관여하고 있음을 보고하고 있다[149].

미생물 군총의 불균형에 의해 증가된 특정 박테리아 종이 염증반응을 촉발시킴으로써 발암과정에 관여하고 있다. 대장암 환자에서, *F. nucleatum* [21, 22, 32, 72, 182, 211], *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) [32, 47, 72, 182, 211], *Escherichia coli* [7, 32, 72, 182, 211], *Shigella* spp. [72, 182, 211], *Enterococcus faecalis* [32, 72, 182, 211], *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) [3]가 증가되고, *Faecalibacterium* spp., *Blautia* spp., *Bifidobacterium* spp., *Roseburia* spp.가 유의미하게 감소됨이 여러 연구를 통해 보고되었다(Table 1) [211]. 특히, *F. nucleatum*이 숙주세포에 결합하는데 필요한 독성물질인 *F. nucleatum* adhesin (Fad)이 상피세포, 면역세포와 상호작용함으로써 상피세포 증식과 면역과정 등 발암과정과 관련된 다양한 생리작용을 조절한다. Fad의 구성성분인 FadA와 상피세포의 E-cadherin이 상호작용함에 따라 Wnt/ β -catenin signaling과 NF- κ B signaling 과정이 활성화되고[20, 105, 170], 이는 상피세포의 증식과 전염증성 사이토카인(e.g., IL-8, IL-1 β , IL-6)의 발현을 향상시킨다(Fig. 2a) [170, 182]. 이와 동일하게, *F. nucleatum*의 세포구성성분인 LPS가 IL-1 β , IL-6와 같은 사이토카인의 발현과 세포증식을 유도한다(Fig. 2b) [20]. 또 다른 Fad로 알려진 *F. nucleatum*의 fibroblast activation protein 2 (Fap2)는 T 세포와 자연살해 세포(natural killer cell)의 tyrosine-based inhibitory motif domain (TIGIT) 수용체에 결합하여 항종양성 면역 반응의 활성화를 억제한다[20, 84]. 이에 더하여, Fap2가 대장암 세포를 포함하여 다양한 종류의 암세포 표면에 있는 galactose N-acetyl-D-galactosamine (Gal-GalNAc)와의 결합을 용이하게 하여 암세포의 성장을 촉진시키며, 화학요법 등 다양한 항암제의 치료효과에 부정적인 영향을 미치고 있다(Fig. 2c) [20]. 이러한 *F. nucleatum*의 발암과정과 관련된 메커니즘은 앞서 설명한 위암의 발생과정 뿐만 아니라, 다른 종류의 암 발생에도 비슷하게 작용한다[223]. 구강 미생물 군총의 구성성분으로 알려진 *F. nucleatum*이 대장 종양 조직으로 이동하는 구체적인 기전은 아직 불분명 하지만, 소화계가 아닌 순

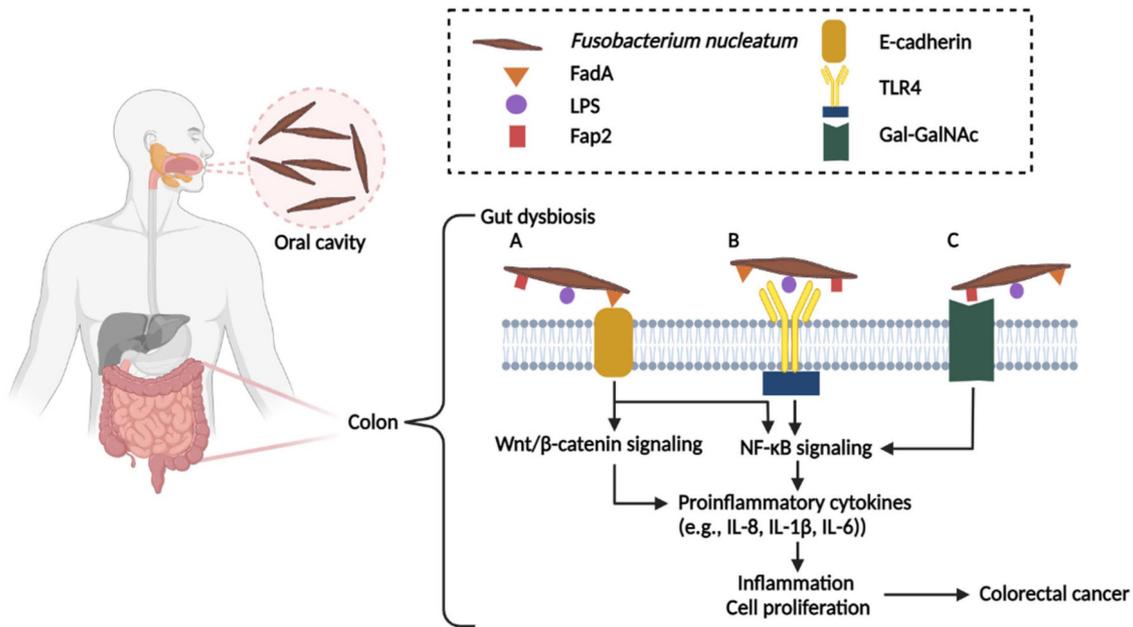


Fig. 2. The carcinogenic mechanism of *F. nucleatum* in colorectal cancer. a) The binding between FadA of *F. nucleatum* and E-cadherin. b) The binding between LPS of *F. nucleatum* and TLR4. c) The binding between Fap2 of *F. nucleatum* and Gal-GalNAc.

환계를 통해 대장의 종양 부위에 도달하는 것으로 예측되고 있다[2, 170]. *F. nucleatum*이 치주질환(periodontal disease)에서 일시적으로 발생하는 세균혈증(bacteremia) 동안에 혈류로 유입되며, 특히 세균 표면의 Fap2를 통해 대장 종양 조직에서 높게 발현된 Gal-GalNAc에 결합하고 있음이 제시되고 있다[77, 154]. 대장암 환자에서 *Fusobacterium* spp. 다양성의 증가는 대장암 뿐만 아니라, 항암제의 치료효과와 예후에도 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[2]. 비임상 모델 실험에서 *F. nucleatum*이 대장암 세포에 발현된 Toll-like receptor 4 (TLR4)를 통해 자가포식 과정을 활성화시킴으로써 화학항암제로 알려진 oxaliplatin에 의해 유도되는 세포자살을 방해하고, 이를 통해 대장암 세포가 oxaliplatin에 대해 내성을 가지게 됨을 보고하였다[20]. 또 다른 발암기전으로, 대장암과 관련된 종양 미생물 균총의 또 다른 구성성분인 enterotoxigenic *B. fragilis* (ETBF)가 암 발생의 위험성을 증가시킨다고 알려진 biofilm을 형성하고, signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3)를 활성화 시켜 IL-17과 같은 전염증성 사이토카인을 분비함으로써 염증반응을 촉발시킬 수 있다[31]. ETBF로부터 생성된 *B. fragilis* toxin (BFT)이 다양한 신호전달과정의 변화 및 ROS의 생성을 유발하며[183, 217], 이와 비슷하게 *E. coli*가 유전독성물질인 colibactin의 생성을 유도하여 대장 상피세포의 DNA를 손상시킨다[7, 39, 197]. 따라서, 장내 미생물 균총의 구성성분, 대사산물, 유전독성물질이 숙주 면역세포, 장 상피세포와 같은 다양한 종류의 세포와 상호작용함으로써 대장암의

발생에 관여하고 있다.

간암(liver cancer)

앞서 언급한 *H. pylori*와 같이 발암과정에 직접적으로 관여할 수도 있지만, 대부분의 경우 국소적인 만성염증을 유발함으로써 암의 발생에 간접적으로 영향을 미치고 있다. 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 가장 흔한 간암 유형으로 전세계 암과 관련된 사망의 세번째 원인으로 알려져 있다[231]. 다른 악성종양과는 달리 간암의 발병율과 사망률은 계속 증가하고 있으며 예후 또한 좋지 않은데, 이는 종양 내 이질성(intra-tumor heterogeneity)이 높은 매우 복잡한 질병으로 늦게 진단되는 것이 주요한 원인으로 제시된다[185]. HCC는 주로 간 손상, 염증 및 재생 과정이 수십년에 걸쳐 발생하는 만성 간질환(chronic liver disease, CLD) 환자들에게서 발병하며, 간질환이 없는 경우에는 거의 자연적으로 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. CLD 중에서도 간경화(cirrhosis)와 간섬유화(liver fibrosis)에 의해 HCC의 80~90%가 발생하고 있으며, 특히 간경화는 HCC 발생에 있어 주요한 위험요인으로 여겨진다[55].

CLD에서 HCC로 진행되는 정확한 메커니즘은 아직 규명되지 않았지만, 장내 미생물 균총의 불균형이 주요한 영향을 미치고 있는 것으로 보인다. 간문맥을 통해서 위장관 경로로 간의 대사작용에 필요한 필수 영양소를 공급 받고, 간으로부터 합성된 담즙산과 대사산물이 장으로 분비된다[83]. 담즙산은 항균작용을 통해 장내 미생물 균총

의 구성 조절에 관여하며, 장내 세균으로부터 대사된 담즙산은 간에서 다시 재활용된다[208]. 특히, 장내 미생물 군총으로부터 생산된 대사산물(e.g., vitamin, trimethylamine, SCFAs)은 숙주의 면역반응, 장벽의 기능, 간의 기능에 영향을 미친다[14]. 따라서, 간과 장내 미생물 군총은 기능 해부학적으로 긴밀하게 연결되어 있으며, 나아가 장내 미생물 군총의 불균형과 장벽 완전성(intestinal barrier integrity)의 손상이 간에서 염증반응과 발암과정을 촉발시키는데 기여한다. CLD의 발생 초기와 후기단계에서 장내 투과성과 미생물 군총의 구성이 변하고 있으며[231], CLD, HCC 동물과 환자에서 높은 혈중 LPS 농도를 보인다[114, 146, 232, 235]. 한 논문은 LPS와 같은 microbe-associated molecular pattern (MAMP)이 다양한 종류의 간세포에 발현되어 있는 toll-like receptor 4 (TLR4)에 결합하여 염증, 간경화, 증식을 촉발시키고, 세포자살을 억제함으로써 HCC의 발생과 성장에 기여하고 있음을 제시하였다[231]. 비록 대부분의 연구에서 질병의 단계에 따른 미생물 군총의 차이를 설명하고 있으며 이는 간암과 미생물 군총 사이에 연관성이 있음을 뒷받침하고 있지만, 인과관계와 간 질병의 주요한 요인으로써 미생물 군총의 역할을 입증하는 연구는 여전히 부족한 상황이다.

HCC환자에서 장내 미생물 군총의 다양성이 낮으며, *Enterococcus* spp., *Ruminococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Phascolarctobacterium* spp., *Oscillospira* spp.의 수가 상당히 낮음이 보고되고 있다(Table 1) [163]. 흥미롭게도 비바이러스성 간염과 바이러스성 간염에서 진행 중인 HCC환자의 장내 미생물 군총 구성에 차이가 있었다[118]. *Salmonella typhi* [49]와 *Helicobacter* spp. [45, 92]의 감염으로 인한 만성염증이 간암과 쓸개암 외에도, 쓸개즙(bile)의 생성과 분비 과정에 관여하는 장기에 대한 질병(e.g., 담석증)의 발생에 중요한 역할을 하고 있으며(Table 1), 이에 따라 해당 균주를 이용한 백신과 치료제를 개발하고자 하는 다양한 노력이 이루어져 왔다[41, 193]. 구강 미생물 군총의 구성성분에도 차이가 있음이 보고되고 있다. 건강한 사람과 비교하였을 때 간암환자의 경우 *Clostridium* spp., *Oribacterium* spp., *Ciliate* spp., *Actinomycetes* spp., *Campylobacter* spp.가 증가한 반면, *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp.는 감소하였다(Table 1) [123]. *Clostridium* spp., *Oribacterium* spp.의 경우 간암의 진단표지로 제시되고 있다.

췌장암(pancreatic cancer)

췌장암 발생의 90% 이상을 차지하는 pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)는 가장 흔한 췌장암 유형으로 발생율은 꾸준히 증가하고 있지만 생존율이 8% 미만이며 예후가 좋지 않은 매우 치명적인 질병이다. 췌장암 치료는 대부분 늦은 진단과 공격적인 암세포의 성장으로 인해

실패하는 것으로 알려져 있다. 췌장암은 암 중에서도 가장 공격적인 유형으로 초기에 전이를 발생시킨다[151]. 따라서, 췌장암 환자의 생존율을 높이는데 있어 조기 진단이 매우 중요하다. 일반적인 위험 요인으로 알려진 유전적 요인, 흡연, 비만과 함께 미생물 군총이 췌장암의 발암 과정에 미치는 영향과 그 기전에 대한 규명 연구가 이루어진다면 보다 효과적인 진단 표지 뿐만 아니라 치료제를 개발하는데 있어 유용한 정보를 제공할 것으로 기대된다.

앞서 설명한 바와 같이 구강균은 구강 외 종양에서도 발견될 수 있으며, 특히 *F. nucleatum* [143], *P. gingivalis* [61, 91, 138]가 위암, 대장암 뿐만 아니라, 췌장암의 발생에도 중요한 영향을 미치고 있다(Table 1). 종양 억제 유전자 p53 [12, 127]과 종양유전자(oncogene) K-ras [60, 153, 187, 215]의 높은 돌연변이율은 PDAC 환자의 좋지 않은 예후와 관련 있다. 이러한 p53과 K-ras 돌연변이에 *P. gingivalis*로부터 분비되는 peptidyl-arginine deiminase (PAD)가 관여하여 췌장암의 발암 과정을 촉발시키고 있다[152]. 또한, 췌장암 환자에서 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [61], *Neisseria elongata* [62], *Streptococcus mitis* [62]가 췌장암과 양의 상관관계를 가지고 있는 것으로 나타난다(Table 1). 한 연구는 *Neisseria elongata*, *Streptococcus mitis*를 조합하여 진단표지로 사용하였을 때 96.4% 민감도와 82.1% 특이성을 가지고 췌장암 환자를 진단할 수 있는 것으로 보고하였다[62]. 위암의 주된 원인균으로 알려진 *H. pylori*가 췌장암과도 관련이 있는 것으로 확인된다. 비록 몇몇 논문에서 *H. pylori*가 췌장암의 발생과 관련이 없는 것으로 보고하고 있지만[30, 44, 74, 229], 대부분의 논문에서 *H. pylori* 감염이 PDAC 발생위험을 높이고 있음을 제시하고 있다(Table 1) [11, 115, 167, 180, 200, 213, 220]. 대부분의 미생물은 알칼리성이 매우 높고, 수많은 단백질 분해효소(protease)를 포함하고 있는 췌장즙에서 살 수 없기 때문에 췌장은 일반적으로 균이 없는 무균기관으로 여겨져 왔다[131]. 하지만, 정상 췌장조직과 비교하였을 때 PDAC 환자에서 1,000배가 더 많은 박테리아가 증식하고 있음이 확인되었다[51, 164]. PDAC 조직에서 주로 감마프로테오박테리아강(Gammaproteobacteria)에 속하는 균들이 검출되었으며, 이는 화학요법제인 gemcitabine 내성에도 관련이 있는 것으로 보고되고 있다(Table 1) [76].

구강암(oral cancer)

구강 미생물 군총은 앞서 설명한 구강 외 암(e.g., 대장암, 간암, 췌장암) 뿐만 아니라, 구강암의 발생과도 강력한 상관관계를 가지고 있는 것으로 나타난다. 사람의 구강에는 약 700여 종의 미생물이 존재하고 있으며, 치주질환과 같은 구강 내 질병 뿐만 아니라 당뇨병과 같은 구강 외 질병에도 직간접적으로 영향을 미치고 있는 것으로 알려져 있다[124]. 또한, 구강 미생물 군총은 다양한 종류의

암의 발생에 관여하고 있다. 한 논문은 *Capnocytophaga* sp., *Veillonella* sp.와 같은 구강균이 폐암의 발생에 관여하고 있음을 보고하고 있다(Table 1) [139, 222].

구강암은 세계에서 6번째로 흔한 암으로, 개발도상국에서 높은 발병률을 보인다[141]. Oral squamous cell carcinoma (OSCC)는 구강암의 가장 흔한 유형(90%)으로 많은 논문에서 구강암과 동의어로 사용되기도 하며[37], 발생률과 재발률이 높고 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다[119]. 구강암 발생의 주된 원인으로 알려진 담배, 술, 빈랑(betel nut chewing) 등의 식이 및 생활습관이 세계 흡연자의 80%가 살고 있는 개발도상국과 같은 일부 국가에서 나타나는 높은 OSCC 발병률을 설명할 수 있다. 하지만, 최근 세계 여러 지역에서 젊은 연령층(45세 이하)의 OSCC 발병률이 급격하게 증가하고 있는 추세는 유전적 배경 같은 내부적인 요인과 구강 미생물 균총(e.g., human papillomavirus, 구강균)과 같은 외부적인 요인 등이 추가적으로 구강암의 발생에 관여할 수 있음을 제시한다[5, 124, 130, 178, 214]. 특히, 구강암 발생에 있어서 구강 미생물 균총의 역할이 주목받고 있다. 한 논문은 구강암 환자 중 15%의 발암원인이 식이 및 생활습관, 종양바이러스(oncovirus), 유전요인에 의해서 설명되지 않음을 제시하였고[160], 무엇보다 구강암의 주요한 병리학적 원인으로 알려진 식이 및 생활습관이 구강 미생물 균총의 구성을 바꾸는 것으로 알려져 있다[100]. 이는 구강암 발생에 있어서 구강 미생물 균총이 주요한 요인으로 작용할 수 있음을 시사한다.

여러 논문에서 *P. gingivalis* [69, 101, 144, 177], *Capnocytophaga gingivalis* [69, 132, 144], *Streptococcus* sp. [69, 132, 144, 165, 173, 175], *Prevotella* sp. [69, 132, 144], *Peptostreptococcus* sp. [111, 165, 173]가 구강암과 강한 양의 상관관계를 가지고 있는 것으로 보고하고 있다(Table 1). 추가적으로, 한 논문에서 *Fusobacterium* sp., *Veillonella* sp., *Clostridium* sp., *Haemophilus* sp., *Actinomyces* sp., Enterobacteriaceae가 구강암과 연관이 있음을 제시하였다[144]. 특히, OSCC 환자의 침에서 *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus mitis*의 농도가 높게 검출되었고, 이 세 가지 균을 통해 구강암 사례의 80%를 예측할 수 있어 구강암에 대한 진단 표지로 제안되었다[37]. *Prevotella intermedia*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* 등 만성 염증성 질환으로 알려진 치주질환과 관련된 박테리아가 구강암과 긴밀한 연관이 있다는 연구결과들은 구강위생 상태가 구강암의 발생에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다[37]. 흥미롭게도, 구강 미생물 균총이 OSCC 뿐만 아니라 구강암의 다른 유형과도 연관성이 있는 것으로 제시되고 있는데 *P. gingivalis*와 gingival squamous cell carcinoma (GSCC) [101], *Streptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp.와 oral mucosal cancer [173] 사이에 연관성이 있는 것으

로 보고되고 있다.

*P. gingivalis*는 식도암, 대장암, 췌장암 뿐만 아니라, 만성 치주질환과 구강암 발생에 관여하는 주요한 병원균으로 알려져 있으며[100], 특히 OSCC환자의 낮은 생존율과 연관이 있는 것으로 확인된다[216]. 종양 조직 내에서 *P. gingivalis*가 상피세포의 세포자살을 억제할 뿐만 아니라, 면역반응을 조절함으로써 암의 성장을 촉진하는 TME 형성에 관여하고 있다. 상피세포 내에서 *P. gingivalis*가 내인적 세포자살(intrinsic pathway) 경로를 조절하는 Jak1/Akt/Stat3 신호전달 과정을 활성화시키고[135, 227], 종양 억제 인자인 p53의 발현을 감소시켜 세포자살을 억제하고, 세포증식을 촉진시킨다[111]. 구강 상피 조직 주변에서 증식하는 *P. gingivalis*는 nucleoside diphosphate kinase (NDK)를 분비함으로써 거의 모든 종류의 세포 표면에 발현되는 퓨린성 수용체인 P2X7에 대한 ATP ligation을 방해하여 세포자살을 억제한다[228]. 염증과 암 치료제의 타겟으로 고려되어지고 있는 P2X7과 ATP와의 결합을 방해하면 세포자살이 억제되고, 세포성장, 신생혈관 생성, 전이(metastasis) 및 염증성 사이토카인의 분비가 촉진된다고 알려져 있다[50]. 또한, gingipains 효소를 생성하여 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)을 활성화시킴으로써 암세포의 이동 및 침투과정을 용이하게 한다[95]. *P. gingivalis*는 상피세포 뿐만 아니라, 면역세포의 작용을 조절하여 구강의 발암과정 동안 병변에서의 면역반응을 억제하는 TME를 형성하여서 암세포의 생존과 증식을 촉진시킨다[109, 111, 191]. *P. gingivalis* 관련 연구에서 CCL2, CXCL2, IL-6, IL-8의 발현을 촉발시킴으로써 CD11b+ 골수성 세포와 골수유래 면역억제세포(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)의 경구 병변에 대한 침윤(infiltration)을 촉진시키고 있음을 보고하고 있다[111].

항암제의 치료효과와 부작용에 미치는 영향

미생물 균총이 TME에서 면역세포의 작용에 관여하고 있으며, 만성 염증을 유발하여 암세포의 발생과 성장에 상당한 영향을 미치고 있음을 앞서 언급한 바 있다. 최근 연구들은 장내 미생물 균총이 전신 면역 반응의 조절과 [26] 환자에 대한 방사선 요법과 면역항암요법의 치료효과에 중요한 영향을 미치고 있음을 보여주고 있다[25, 68, 136, 168, 198]. 또한, 장내 미생물 균총 외에도 화학요법과 면역항암요법에 대한 내성에 구강 미생물 균총이 관여하고 있는 것으로 나타난다[75, 76, 137, 202].

방사선 치료(radiotherapy, RT)

방사선 치료는 항암치료에 있어서 필수적이지만, 치료 효과는 환자마다 상당한 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 최근 연구는 장내 미생물 균총이 전신 면역 반응의 조절에 관여하고 있으며[26], 결과적으로 환자의 방사선

치료효과에 영향을 미치고 있음을 제시하였다. 항생제 vancomycin을 처리하였을 때, RT에 대한 항암 효과가 향상되었다[203]. 장내 미생물 군총은 RT의 치료효과 뿐만 아니라, RT에 의해 발생된 위장 점막염(mucositis)에도 영향을 미쳤다. 15개의 관련 리뷰논문을 분석한 결과에 따르면 *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Brevibacillus brevis*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*가 RT와 화학요법으로 치료받는 환자의 점막염 발병과 증상개선에 긍정적인 효과를 가지고 있는 것으로 나타났다[161].

화학요법(chemotherapy)과 표적치료제(targeted therapy)

화학요법은 미생물 군총의 불균형을 유발하며 이는 화학요법의 치료효과와 부작용에 부정적으로 영향을 미친다[148]. 특히, 미생물 군총의 불균형에 의해 야기된 특정 균의 과도한 증식이 화학요법에 대해 내성을 유도하는 것으로 나타난다. 다양한 종류의 암의 성장과 전이 과정에 관여하고 있는 것으로 알려진 *F. nucleatum*이 자가포식 과정을 활성화시킴으로써 화학요법에 의해 유도되는 암세포의 사멸을 억제하고, 이를 통해 대장암에서 화학요법에 대한 내성을 유도하는 것으로 확인되었다[233, 237]. 또한, 췌장암 세포 내에서 Gammaproteobacteria가 생성하는 cytidine deaminase에 의해서 gemcitabine이 비활성화 되는 것으로 나타났다[76].

흥미롭게도 장내 미생물 군총으로부터 생성된 SCFAs와 같은 대사산물이 화학요법에 대한 치료효과의 향상에 기여할 수 있는 것으로 보고되었다. HDAC2가 높게 발현됨에 따라 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)에서 cisplatin [27], 흑색종에서 알킬화제(e.g., temozolomide, dacarbazine, fotemustine) [108], 대장암에서 doxorubicin [225], 교모세포종에서 temozolomide [240]에 대한 민감도가 낮아진다. 마찬가지로, 유방암에서 HDAC2의 과발현이 암세포의 전이와 항암제 내성과 관련된 유전자(multidrug resistance gene)의 발현을 향상시키고 있으며, HDAC2-양성 유방암은 anthracyclines을 포함한 화학요법 치료를 받은 환자의 낮은 생존율과 관련이 있는 것으로 확인되었다[241]. 이렇게 화학요법의 치료효과를 낮추는데 관여하고 있는 HDAC2의 발현이 미생물 군총으로부터 생성된 SCFAs를 통해 억제되고 있으며, 따라서 장내 미생물 군총이 손상된 암환자의 경우 HDAC 억제제의 투여가 제안되고 있다[241]. 또한, 항생제가 처리된 무균쥐에서 Th17 세포의 수가 감소되었으며 cyclophosphamide에 대해 내성이 발생하였고, 이는 cyclophosphamide의 항암 메커니즘에 미생물 군총이 작용하고 있음을 의미한다[205].

장내 미생물 군총이 2세대 항암제로 알려진 표적치료제의 치료효과에도 영향을 미치고 있다. Vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor (VEGF-TKI)와

Bacteroides spp. 범위를 포함하지 않는 항생제를 투여 받은 전이성 신장암 환자와 비교하였을 때, *Bacteroides* spp. 범위를 포함하는 항생제를 투여 받은 환자의 생존율이 유의미하게 향상하였다[86]. 이는 *Bacteroides* spp.가 TKI에 대한 치료효과를 저해할 수 있음을 시사한다.

면역항암요법(cancer immunotherapy)

미생물 군총의 불균형과 미생물 군총으로부터 숙주를 방어하기 위한 면역반응의 불균형이 만성 염증, 악성 변형과 같은 병리학적 결과를 초래할 수 있다. *H. pylori*-양성 환자에서 Treg cell의 발현이 향상되어 면역반응이 억제되고 있음을 앞서 언급하였다. 장내 미생물 군총이 인체의 면역기능 조절에 관여하고 있으며, 특히 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor, ICI)의 치료효과에 영향을 미치고 있는 것으로 나타났다. Programmed cell death-1 (PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)와 같은 면역관문 단백질은 암세포의 면역회피(immune evasion)에 중요한 역할을 한다[99]. PD-L1이 NSCLC, 흑색종, 위암, 간암, 백혈병 등 다양한 암세포의 표면에 발현되어 있어[24] T세포의 PD-1과 결합하면 TME에서 PD-1/ PD-L1 과정이 활성화됨으로써 종양면역회피를 돕는다[174]. 또한, 종양세포가 B7 ligand를 발현함으로써 CTLA-4와 결합하여서 T세포의 활성화를 억제한다[70]. 따라서, anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4를 이용하여 T세포의 항암효과를 활성화시킬 수 있다. 이러한 환자의 억제된 면역체계를 활성화하는 접근법은 혈액암과 고형암에서 유의미한 임상효과를 보여주었지만, 암 환자의 상당수가 ICI에 내성을 나타내거나, 일시적으로 반응하는 것으로 보고되고 있다[190]. 이러한 상황에서 장내 미생물 군총이 면역항암요법의 치료효과를 향상시킬 수 있는 새로운 접근방법으로 주목받고 있다[48, 80, 136, 168, 188, 207, 226, 245].

ICI에 대한 반응자(responder)와 비반응자(non-responder)는 장내 미생물 군총의 구성에 차이가 있으며, 이를 통해 잠재적으로 ICI 치료효과에 대한 유익균과 유해균을 분류할 수 있다[11, 54, 90]. 이러한 미생물 군총의 구성이 쥐 모델 연구 결과에서도 확인되었으며 항생제가 처리된 무균쥐는 ICI 치료에 반응하지 않는다는 연구결과가 보고되었다[68]. 종합적으로, 앞선 연구결과들은 장내 미생물 군총의 구성이 ICI의 치료효과를 결정하는데 있어서 중추적인 역할을 하고 있음을 시사한다. 미생물 군총 중에서 *Bacteroides* spp.는 anti-CTLA-4의 치료효과를 나타내는데 필요하며[68], 세포독성 T세포의 침윤과 interferon gamma (IFN- γ)의 생성을 증가시키고 종양내 수지상세포(intratumoral dendritic cell)를 활성화시켜 TME에서 anti-PD-L1의 치료효과를 개선한다[28]. 특히, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*를 경

- cancer-associated *Fusobacterium nucleatum* may originate from the oral cavity and reach colon tumors via the circulatory system. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **10**, 400.
3. Ahn, J., Sinha, R., Pei, Z., Dominianni, C., Wu, J., Shi, J. and Yang, L., et al. 2013. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 1907-1911.
 4. Altobelli, A., Bauer, M., Velez, K., Cover, T. L. and Müller, A. 2019. *Helicobacter pylori* VacA targets myeloid cells in the gastric lamina propria to promote peripherally induced regulatory T-cell differentiation and persistent infection. *MBio* **10**, e00261-19.
 5. Annertz, K., Anderson, H., Björklund, A., Möller, T., Kantola, S., Mork, J. and Wennerberg, J., et al. 2002. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int. J. Cancer Res.* **101**, 95-99.
 6. Ansari, S. and Yamaoka, Y. 2019. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins* **11**, 677.
 7. Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Mühlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. J. and Jobin, C., et al. 2012. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* **338**, 120-123.
 8. Ashktorab, H., Belgrave, K., Hosseinkhah, F., Brim, H., Nouraie, M., Takkikto, M. and Smoot, D., et al. 2009. Global histone H4 acetylation and HDAC2 expression in colon adenoma and carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* **54**, 2109-2117.
 9. Aviles-Jimenez, F., Vazquez-Jimenez, F., Medrano-Guzman, R., Mantilla, A. and Torres, J. 2014. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci. Rep.* **4**, 1-11.
 10. Azevedo, M. M., Pina-Vaz, C. and Baltazar, F. 2020. Microbes and cancer: friends or faux?. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 3115.
 11. Bao, Y., Spiegelman, D., Li, R., Giovannucci, E., Fuchs, C. S. and Michaud, D. S. 2010. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* **138**, 541-549.
 12. Barton, C. M., Staddon, S. L., Hughes, C. M., Hall, P. A., O'sullivan, C., Klöppel, G. and Williamson, R. C. N., et al. 1991. Abnormalities of the p53 tumour suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* **64**, 1076-1082.
 13. Ben-Shaanan, T. L., Schiller, M., Azulay-Debbi, H., Korin, B., Boshnak, N., Koren, T. and Rolls, A., et al. 2018. Modulation of anti-tumor immunity by the brain's reward system. *Nat. Commun.* **9**, 1-10.
 14. Blacher, E., Levy, M., Tatrovsky, E. and Elinav, E. 2017. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity. *J. Immunol. Res.* **198**, 572-580.
 15. Blaser, M. J. 1997. *Helicobacter pylori* eradication and its implications for the future. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **11**, 103-107.
 16. Blaser, M. J. 1998. Science, medicine, and the future: *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *Br. Med. J.* **316**, 1507.
 17. Blaser, M. J. 2010. *Helicobacter pylori* and esophageal disease: wake-up call? *Gastroenterology* **139**, 1819-1822.
 18. Boehm, E. T., Thon, C., Kupcinskis, J., Steponaitiene, R., Skieceviciene, J., Canbay, A. and Link, A., et al. 2020. *Fusobacterium nucleatum* is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients. *Sci. Rep.* **10**, 1-12.
 19. Boursi, B., Mamtani, R., Haynes, K. and Yang, Y. X. 2015. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation—another step in understanding the role of the human microbiota?. *Eur. J. Cancer* **51**, 2655-2664.
 20. Brennan, C. A. and Garrett, W. S. 2019. *Fusobacterium nucleatum*—symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 156-166.
 21. Bullman, S., Pedamallu, C. S., Scisinska, E., Clancy, T. E., Zhang, X., Cai, D. and Meyerson, M., et al. 2017. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* **358**, 1443-1448.
 22. Castellarin, M., Warren, R. L., Freeman, J. D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J. and Holt, R. A., et al. 2012. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* **22**, 299-306.
 23. Celli, J. P., Turner, B. S., Afdhal, N. H., Keates, S., Ghiran, I., Kelly, C. P. and Bansil, R., et al. 2009. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 14321-14326.
 24. Chae, Y. K., Arya, A., Iams, W., Cruz, M. R., Chandra, S., Choi, J. and Giles, F. 2018. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Immunother. Cancer* **6**, 1-27.
 25. Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., Soularue, E., Le Roux, K., Monot, C. and Carbonnel, F., et al. 2017. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann. Oncol.* **28**, 1368-1379.
 26. Chen, D. S. and Mellman, I. 2017. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* **541**, 321-330.
 27. Chen, J. H., Zheng, Y. L., Xu, C. Q., Gu, L. Z., Ding, Z. L., Qin, L. and Hu, C. P., et al. 2017. Valproic acid (VPA) enhances cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cells via HDAC2 mediated down regulation of ABCA1. *Bio. Chem.* **398**, 785-792.
 28. Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X. and Xiang, C. 2012. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* **7**, e39743.
 29. Chen, X. H., Wang, A., Chu, A. N., Gong, Y. H. and Yuan, Y. 2019. Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues. *Front. Microbiol.* **10**, 1261.
 30. Chen, X. Z., Wang, R., Chen, H. N. and Hu, J. K. 2015. Cytotoxin-associated gene A-negative strains of *Helico-*

- bacter pylori as a potential risk factor of pancreatic cancer: a meta-analysis based on nested case-control studies. *Pancreas* **44**, 1340-1344.
31. Cheng, W. T., Kantilal, H. K. and Davamani, F. 2020. The mechanism of *Bacteroides fragilis* toxin contributes to colon cancer formation. *Malays. J. Med. Sci.* **27**, 9.
 32. Cheng, Y., Ling, Z. and Li, L. 2020. The intestinal microbiota and colorectal cancer. *Front. Immunol.* **11**, 3100.
 33. Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Kim, Y. I., Kook, M. C., Park, B. and Joo, J. 2020. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N. Engl. J. Med.* **382**, 427-436.
 34. Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E. and Wakefield, S. 2017. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin. Pract.* **7**, 131-136.
 35. Clements, W. M., Wang, J., Sarnaik, A., Kim, O. J., MacDonald, J., Fenoglio-Preiser, C. and Lowy, A. M., et al. 2002. β -Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res.* **62**, 3503-3506.
 36. Coker, O. O., Dai, Z., Nie, Y., Zhao, G., Cao, L., Nakatsu, G. and Yu, J., et al. 2018. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* **67**, 1024-1032.
 37. Coletta, R. D., Yeudall, W. A. and Salo, T. 2020. Grand challenges in oral cancers. *Front. Oral Health* **1**, 3.
 38. Correa, P. and Piazuelo, M. B. 2011. *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma. *Front. Oral Health* **7**, 59.
 39. Cougnoux, A., Dalmaso, G., Martinez, R., Buc, E., Delmas, J., Gibold, L. and Bonnet, R., et al. 2014. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* **63**, 1932-1942.
 40. Cremonesi, E., Governa, V., Garzon, J. F. G., Mele, V., Amicarella, F., Muraro, M. G. and Iezzi, G., et al. 2018. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer. *Gut* **67**, 1984-1994.
 41. Crump, J. A. and Oo, W. T. 2021. *Salmonella* Typhi Vi polysaccharide conjugate vaccine protects infants and children against typhoid fever. *Lancet* **398**, 643-644.
 42. Dai, Z., Zhang, J., Wu, Q., Fang, H., Shi, C., Li, Z. and Wang, D., et al. 2020. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy. *Cell Commun. Signal.* **18**, 1-16.
 43. De Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D. and Plummer, M. 2012. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* **13**, 607-615.
 44. de Martel, C., Llosa, A. E., Friedmana, G. D., Vogelmann, J. H., Orentreich, N., Stolzenberg-Solomon, R. Z. and Parsonnet, J. 2008. *Helicobacter pylori* infection and development of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **17**, 1188-1194.
 45. De Martel, C., Plummer, M., Parsonnet, J., Van Doorn, L. J. and Franceschi, S. 2009. *Helicobacter* species in cancers of the gallbladder and extrahepatic biliary tract. *Lancet Oncol.* **10**, 194-199.
 46. de Oliveira, G. L. V., Leite, A. Z., Higuchi, B. S., Gonzaga, M. I. and Mariano, V. S. 2017. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology* **152**, 1-12.
 47. Dejea, C. M., Fathi, P., Craig, J. M., Boleij, A., Taddese, R., Geis, A. L. and Sears, C. L., et al. 2018. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science* **359**, 592-597.
 48. Derosa, L., Routy, B., Kroemer, G. and Zitvogel, L. 2018. The intestinal microbiota determines the clinical efficacy of immune checkpoint blockers targeting PD-1/PD-L1. *Oncoimmunology* **7**, e1434468.
 49. Di Domenico, E. G., Cavallo, I., Pontone, M., Toma, L. and Ensoli, F. 2017. Biofilm producing *Salmonella typhi*: chronic colonization and development of gallbladder cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1887.
 50. Di Virgilio, F., Jiang, L. H., Roger, S., Falzoni, S., Sarti, A. C., Vultaggio-Poma, V. and Adinolfi, E., et al. 2019. Structure, function and techniques of investigation of the P2X7 receptor (P2X7R) in mammalian cells. *Meth. Enzymol.* **629**, 115-150.
 51. Dickson, I. 2018. Microbiome promotes pancreatic cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 328-328.
 52. Dzutsev, A., Badger, J. H., Perez-Chanona, E., Roy, S., Salcedo, R., Smith, C. K. and Trinchieri, G. 2017. Microbes and cancer. *Annu. Rev. Immunol.* **35**, 199-228.
 53. Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L. and Trinchieri, G. 2015. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur. J. Immunol.* **45**, 17-31.
 54. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R. and Verweij, J., et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **45**, 228-247.
 55. El, H. B. 2011. Serag, "Hepatocellular carcinoma." *N. Engl. J. Med.* **365**, 1118-1127.
 56. El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A. and Rabkin, C. S. et al. 2000. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* **404**, 398-402.
 57. El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A. and Rabkin, C. S., et al. 2001. correction: The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature* **412**, 99.
 58. Ellmeier, W. and Seiser, C. 2018. Histone deacetylase function in CD4+ T cells. *Nat. Rev. Immunol.* **18**, 617-634.
 59. Eun, C. S., Kim, B. K., Han, D. S., Kim, S. Y., Kim, K. M., Choi, B. Y. and Kim, J. F., et al. 2014. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* **19**, 407-416.
 60. Evans, T., Faircloth, M. A. T. T. H. E. W., Deery, A., Thomas, V., Turner, A. and Dalglish, A. 1997. Analysis of K-ras gene mutations in human pancreatic cancer cell

- lines and in bile samples from patients with pancreatic and biliary cancers. *Oncol. Rep.* **4**, 1373-1381.
61. Fan, X., Alekseyenko, A. V., Wu, J., Peters, B. A., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M. and Ahn, J., et al. 2018. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* **67**, 120-127.
 62. Farrell, J. J., Zhang, L., Zhou, H., Chia, D., Elashoff, D., Akin, D. and Wong, D. T., et al. 2012. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* **61**, 582-588.
 63. Fellows, R., Denizot, J., Stellato, C., Cuomo, A., Jain, P., Stoyanova, E. and Varga-Weisz, P., et al. 2018. Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. *Nat. Commun.* **9**, 1-15.
 64. Feng, Q., Liang, S., Jia, H., Stadlmayr, A., Tang, L., Lan, Z. and Wang, J., et al. 2015. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat. Commun.* **6**, 1-13.
 65. Ferreira, R. M., Pereira-Marques, J., Pinto-Ribeiro, I., Costa, J. L., Carneiro, F., Machado, J. C. and Figueiredo, C. 2018. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* **67**, 226-236.
 66. Forman, D., Newell, D. G., Fullerton, F., Yarnell, J. W., Stacey, A. R., Wald, N. and Sitas, F. 1991. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br. Med. J.* **302**, 1302-1305.
 67. Franco, A. T., Israel, D. A., Washington, M. K., Krishna, U., Fox, J. G., Rogers, A. B. and Peek, R. M., et al. 2005. Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 10646-10651.
 68. Frankel, A. E., Coughlin, L. A., Kim, J., Froehlich, T. W., Xie, Y., Frenkel, E. P. and Koh, A. Y. 2017. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. *Neoplasia* **19**, 848-855.
 69. Galvão-Moreira, L. V. and da Cruz, M. C. F. N. 2016. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol.* **53**, 17-19.
 70. Ganesan, A., Moon, T. C. and Barakat, K. H. 2018. Revealing the atomistic details behind the binding of B7-1 to CD28 and CTLA-4: A comprehensive protein-protein modelling study. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1862**, 2764-2778.
 71. Gao, Z., Guo, B., Gao, R., Zhu, Q., Wu, W. and Qin, H. 2015. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Mol. Med. Rep.* **12**, 6119-6127.
 72. Garrett, W. S. 2019. The gut microbiota and colon cancer. *Science* **364**, 1133-1135.
 73. Gately, S. 2019. Human microbiota and personalized cancer treatments: role of commensal microbes in treatment outcomes for cancer patients, pp. 253-264. In: Von Hoff, D., Han, H. (eds.), *Precision Medicine in Cancer Therapy*. Springer, Cham.
 74. Gawin, A., Wex, T., Lawniczak, M., Malfetheriner, P. and Starzyńska, T. 2012. *Helicobacter pylori* infection in pancreatic cancer. *Pol. Merkur. Lekarski.* **32**, 103-107.
 75. Geller, L. T. and Straussman, R. 2018. Intratumoral bacteria may elicit chemoresistance by metabolizing anti-cancer agents. *Mol. Cell. Oncol.* **5**, e1405139.
 76. Geller, L. T., Barzily-Rokni, M., Danino, T., Jonas, O. H., Shental, N., Nejman, D. and Straussman, R., et al. 2017. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* **357**, 1156-1160.
 77. Ghosh, S. K. and Weinberg, A. 2016. When Mr. Fap meets the gals. *Cell Host Microbe* **20**, 125-126.
 78. Gonciarz, W., Krupa, A., Hinc, K., Obuchowski, M., Moran, A. P., Gajewski, A. and Chmiela, M. 2019. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *PLoS One* **14**, e0220636.
 79. Gong, D., Gong, X., Wang, L., Yu, X. and Dong, Q. 2016. Involvement of reduced microbial diversity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2016**, 6951091.
 80. Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpnits, T. V. and Wargo, J. A., et al. 2018. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* **359**, 97-103.
 81. Grivennikov, S. I. 2013, March. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia, pp. 229-244. In: *Seminars in immunopathology*. Springer-Verlag.
 82. Groot, H. E., van de Vegte, Y. J., Verweij, N., Lipsic, E., Karper, J. C. and van der Harst, P. 2020. Human genetic determinants of the gut microbiome and their associations with health and disease: a phenome-wide association study. *Sci. Rep.* **10**, 1-11.
 83. Grüner, N. and Mattner, J. 2021. Bile acids and microbiota: multifaceted and versatile regulators of the liver-gut axis. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1397.
 84. Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., Yamin, R., Abed, J., Gamliel, M. and Mandelboim, O., 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.
 85. Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A. and Shulzhenko, N. 2020. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* **51**, 102590.
 86. Hahn, A. W., Froerer, C., VanAlstine, S., Rathi, N., Bailey, E. B., Stenehjem, D. D. and Agarwal, N. 2018. Targeting *Bacteroides* in stool microbiome and response to treatment with first-line VEGF tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal-cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* **16**, 365-368.
 87. Hakozaki, T., Richard, C., Elkrief, A., Hosomi, Y., Benläifaoui, M., Mimpfen, I. and Okuma, Y. 2020., et al. The gut microbiome associates with immune checkpoint in-

- hibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Res.* **8**, 1243-1250.
88. Handa, O., Naito, Y. and Yoshikawa, T. 2007. CagA protein of *Helicobacter pylori*: a hijacker of gastric epithelial cell signaling. *Biochem. Pharmacol.* **73**, 1697-1702.
 89. Hatakeyama, M. 2017. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc. Jpn. Acad. B: Phys. Biol. Sci.* **93**, 196-219.
 90. Helmink, B. A., Khan, M. W., Hermann, A., Gopalakrishnan, V. and Wargo, J. A. 2019. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat. Med.* **25**, 377-388.
 91. How, K. Y., Song, K. P. and Chan, K. G. 2016. *Porphyromonas gingivalis*: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Front. Microbiol.* **7**, 53.
 92. Huang, Y., Fan, X. G., Wang, Z. M., Zhou, J. H., Tian, X. F. and Li, N. 2004. Identification of *Helicobacter* species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Pathol.* **57**, 1273-1277.
 93. Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A. and Goldszmid, R. S., et al. 2013. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* **342**, 967-970.
 94. Ikenoue, T., Ijichi, H., Kato, N., Kanai, F., Masaki, T., Rengifo, W. and Omata, M., et al. 2002. Analysis of the β -catenin/T cell factor signaling pathway in 36 gastrointestinal and liver cancer cells. *Jpn. J. Cancer Res.* **93**, 1213-1220.
 95. Inaba, H., Sugita, H., Kuboniwa, M., Iwai, S., Hamada, M., Noda, T. and Amano, A., et al. 2014. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of pro MMP 9 and its activation. *Cell. Microbiol.* **16**, 131-145.
 96. Ishaq, S. and Nunn, L. 2015. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench* **8**, S6.
 97. Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W. and Burt, R. W. 2010. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* **138**, 2044-2058.
 98. Jung, Y. S. and Park, J. I. 2020. Wnt signaling in cancer: therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex. *Exp. Mol. Med.* **52**, 183-191.
 99. Kamimura, N., Wolf, A. M. and Iwai, Y. 2019. Development of cancer immunotherapy targeting the PD-1 pathway. *J. Nippon Med. Sch.* **86**, 10-14.
 100. Karpiński, T. M. 2019. Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms* **7**, 20.
 101. Katz, J., Onate, M. D., Pauley, K. M., Bhattacharyya, I. and Cha, S. 2011. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Sci.* **3**, 209-215.
 102. Koepfel, M., Garcia-Alcalde, F., Glowinski, F., Schlaermann, P. and Meyer, T. F. 2015. *Helicobacter pylori* infection causes characteristic DNA damage patterns in human cells. *Cell Rep.* **11**, 1703-1713.
 103. Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. and Bäckhed, F. 2016. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* **165**, 1332-1345.
 104. Komiya, Y., Shimomura, Y., Higurashi, T., Sugi, Y., Arimoto, J., Umezawa, S. and Nakajima, A., et al. 2019. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut* **68**, 1335-1337.
 105. Kostic, A. D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J. N., Gallini, C. A., Michaud, M. and Garrett, W. S., et al. 2013. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* **14**, 207-215.
 106. Krautkramer, K. A., Dhillon, R. S., Denu, J. M. and Carey, H. V. 2017. Metabolic programming of the epigenome: host and gut microbial metabolite interactions with host chromatin. *Transl. Res.* **189**, 30-50.
 107. Krautkramer, K. A., Kreznar, J. H., Romano, K. A., Vivas, E. I., Barrett-Wilt, G. A., Rabaglia, M. E. and Denu, J. M., et al. 2016. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Mol. Cell* **64**, 982-992.
 108. Krumm, A., Barckhausen, C., Küçük, P., Tomaszowski, K. H., Loquai, C., Fahrner, J. and Roos, W. P., et al. 2016. Enhanced histone deacetylase activity in malignant melanoma provokes RAD51 and FANCD2-triggered drug resistance. *Cancer Res.* **76**, 3067-3077.
 109. Kumar, V., Patel, S., Tcyganov, E. and Gabrilovich, D. I. 2016. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol.* **37**, 208-220.
 110. Kunin, V., Engelbrektson, A., Ochman, H. and Hugenholtz, P. 2010. Wrinkles in the rare biosphere: pyrosequencing errors can lead to artificial inflation of diversity estimates. *Environ. Microbiol.* **12**, 118-123.
 111. Lee, W. H., Chen, H. M., Yang, S. F., Liang, C., Peng, C. Y., Lin, F. M. and Jong, Y. J., et al. 2017. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci. Rep.* **7**, 1-11.
 112. Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A. and Elinav, E. 2017. Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **17**, 219-232.
 113. Li, X. X., Wong, G. L. H., To, K. F., Wong, V. W. S., Lai, L. H., Chow, D. K. L. and Ding, C., et al. 2009. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One* **4**, e7985.
 114. Lin, R. S., Lee, F. Y., Lee, S. D., Tsai, Y. T., Lin, H. C., Rei-Hwa, L. and Kwang-Juei, L., et al. 1995. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J. Hepatol.* **22**, 165-172.
 115. Lindkvist, B., Johansen, D., Borgström, A. and Manjer, J. 2008. A prospective study of *Helicobacter pylori* in relation to the risk for pancreatic cancer. *BMC Cancer*

- 8, 1-9.
116. Ling, Z., Shao, L., Liu, X., Cheng, Y., Yan, C., Mei, Y., and Liu, X., et al. 2019. Regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells within the tumor microenvironment in gastric cancer are correlated with gastric microbiota dysbiosis: a preliminary study. *Front. Immunol.* **10**, 533.
 117. Liu, L., Wang, K., Zhu, Z. M. and Shao, J. H. 2011. Associations between P53 Arg72Pro and development of digestive tract cancers: a meta-analysis. *Arch. Med. Res.* **42**, 60-69.
 118. Liu, Q., Li, F., Zhuang, Y., Xu, J., Wang, J., Mao, X., and Liu, X., et al. 2019. Alteration in gut microbiota associated with hepatitis B and non-hepatitis virus related hepatocellular carcinoma. *Gut Pathog.* **11**, 1-13.
 119. Liu, X. B., Gao, Z. Y., Sun, C. T., Wen, H., Gao, B., Li, S. B. and Tong, Q. 2019. The potential role of *P. gingivalis* in gastrointestinal cancer: a mini review. *Infect. Agents Cancer* **14**, 1-7.
 120. Liu, X., Shao, L., Liu, X., Ji, F., Mei, Y., Cheng, Y. and Ling, Z., et al. 2019. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine* **40**, 336-348.
 121. Liu, Z., Gerner, M. Y., Van Panhuys, N., Levine, A. G., Rudensky, A. Y. and Germain, R. N. 2015. Immune homeostasis enforced by co-localized effector and regulatory T cells. *Nature* **528**, 225-230.
 122. Livyatan, I., Nejman, D., Shental, N. and Straussman, R. 2020. Characterization of the human tumor microbiome reveals tumor-type specific intra-cellular bacteria. *Onco Immunology* **9**, 1800957.
 123. Lu, H., Ren, Z., Li, A., Zhang, H., Jiang, J., Xu, S. and Li, L., et al. 2016. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma. *Sci. Rep.* **6**, 33142.
 124. Lu, M., Xuan, S. and Wang, Z. 2019. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Sci. Hum. Wellness* **8**, 8-15.
 125. Lundgren, A., Strömberg, E., Sjöling, A., Lindholm, C., Enarsson, K., Edebo, A. and Lundin, B. S., et al. 2005. Mucosal FOXP3-expressing CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect. Immun.* **73**, 523-531.
 126. Lundgren, A., Suri-Payer, E., Enarsson, K., Svennerholm, A. M. and Lundin, B. S. 2003. *Helicobacter pylori*-specific CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells suppress memory T-cell responses to *H. pylori* in infected individuals. *Infect. Immun.* **71**, 1755-1762.
 127. Luu, M., Steinhoff, U. and Visekruna, A. 2017. Functional heterogeneity of gut-resident regulatory T cells. *Clin. Transl. Immunol.* **6**, e156.
 128. Luu, M., Weigand, K., Wedi, F., Breidenbend, C., Leister, H., Pautz, S. and Visekruna, A., et al. 2018. Regulation of the effector function of CD8⁺ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci. Rep.* **8**, 1-10.
 129. Lérias, J. R., Paraschoudi, G., de Sousa, E., Martins, J., Condeço, C., Figueiredo, N. and Maeurer, M., et al. 2020. Microbes as master immunomodulators: immunopathology, cancer and personalized immunotherapies. *Front. Cell Dev. Biol.* **7**, 362.
 130. Macfarlane, G., Boyle, P. and Scully, C. 1987. Rising mortality from cancer of the tongue in young Scottish males. *Lancet* **330**, 912.
 131. Maekawa, T., Fukaya, R., Takamatsu, S., Itoyama, S., Fukuoka, T., Yamada, M. and Miyoshi, E., et al. 2018. Possible involvement of *Enterococcus* infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **506**, 962-969.
 132. Mager, D. L., Haffajee, A. D., Devlin, P. M., Norris, C. M., Posner, M. R. and Goodson, J. M. 2005. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J. Transl. Med.* **3**, 1-8.
 133. Manente, L., Perna, A., Buommino, E., Altucci, L., Lucariello, A., Citro, G. and De Luca, A., et al. 2008. The *Helicobacter pylori*'s protein VacA has direct effects on the regulation of cell cycle and apoptosis in gastric epithelial cells. *J. Cell. Physiol.* **214**, 582-587.
 134. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. 2008. Cancer-related inflammation. *Nature* **454**, 436-444.
 135. Mao, S., Park, Y., Hasegawa, Y., Tribble, G. D., James, C. E., Handfield, M. and Lamont, R. J., et al. 2007. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell. Microbiol.* **9**, 1997-2007.
 136. Matson, V., Fessler, J., Bao, R., Chongsuwat, T., Zha, Y., Alegre, M. L. and Gajewski, T. F., et al. 2018. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* **359**, 104-108.
 137. McCoy, A. N., Araujo-Perez, F., Azcarate-Peril, A., Yeh, J. J., Sandler, R. S. and Keku, T. O. 2013. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One* **8**, e53653.
 138. Michaud, D. S., Izard, J., Wilhelm-Benartzi, C. S., You, D. H., Grote, V. A., Tjønneland, A. and Riboli, E., et al. 2013. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut* **62**, 1764-1770.
 139. Migiyama, Y., Anai, M., Kashiwabara, K., Tomita, Y., Saeki, S., Nakamura, K. and Kohrogi, H., et al. 2018. Lung abscess following bronchoscopy due to multi-drug-resistant *Capnocytophaga sputigena* adjacent to lung cancer with high PD-L1 expression. *J. Infect. Chemother.* **24**, 852-855.
 140. Miller, A. K. and Williams, S. M. 2021. *Helicobacter pylori* infection causes both protective and deleterious effects in human health and disease. *Genes Immun.* **22**, 218-226.
 141. Mishra, G. S. and Bhatt, S. H. 2017. Novel program of using village health workers in early detection and awareness of head and neck cancers: Audit of a community screening program. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **69**, 488-493.

142. Mitchell, D. R., Derakhshan, M. H., Wirz, A. A., Orange, C., Ballantyne, S. A., Going, J. J. and McColl, K. E. 2017. The gastric acid pocket is attenuated in *H. pylori* infected subjects. *Gut* **66**, 1555-1562.
143. Mitsuhashi, K., Noshio, K., Sukawa, Y., Matsunaga, Y., Ito, M., Kurihara, H. and Shinomura, Y., et al. 2015. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget* **6**, 7209.
144. Nagy, K. N., Sonkodi, I., Szöke, I., Nagy, E. and Newman, H. N. 1998. The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol.* **34**, 304-308.
145. Nistal, E., Fernández-Fernández, N., Vivas, S. and Olcoz, J. L. 2015. Factors determining colorectal cancer: the role of the intestinal microbiota. *Front. Oncol.* **5**, 220.
146. Nolan, J. P. 2010. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* **52**, 1829-1835.
147. Nomura, A., Stemmermann, G. N., Chyou, P. H., Kato, I., Perez-Perez, G. I. and Blaser, M. J. 1991. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1132-1136.
148. Oh, B., Boyle, F., Pavlakakis, N., Clarke, S., Guminski, A., Eade, T. and Back, M., et al. 2021. Emerging evidence of the gut microbiome in chemotherapy: a clinical review. *Front. Oncol.* **11**, 706331.
149. Okumura, S., Konishi, Y., Narukawa, M., Sugiura, Y., Yoshimoto, S., Arai, Y. and Hara, E., et al. 2021. Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumorigenesis via butyrate secretion. *Nat. Commun.* **12**, 1-14.
150. Ooi, C. H., Ivanova, T., Wu, J., Lee, M., Tan, I. B., Tao, J. and Tan, P., et al. 2009. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet.* **5**, e1000676.
151. Orth, M., Metzger, P., Gerum, S., Mayerle, J., Schneider, G., Belka, C. and Lauber, K., et al. 2019. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat. Oncol.* **14**, 1-20.
152. Ögrendik, M. 2016. Periodontal pathogens in the etiology of pancreatic cancer. *Gastrointest. Tumors* **3**, 125-127.
153. Prassolov, V. S., Sakamoto, H., Nishimura, S., Terada, M. and Sugimura, T. 1985. Activation of c-Ki-ras gene in human pancreatic cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* **76**, 792-795.
154. Parhi, L., Alon-Maimon, T., Sol, A., Nejman, D., Shhadeh, A., Fainsod-Levi, T. and Bachrach, G., et al. 2020. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat. Commun.* **11**, 1-12.
155. Parkin, D. M. 2006. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer Res.* **118**, 3030-3044.
156. Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P., Chang, Y., Vogelman, J. H., Orentreich, N. and Sibley, R. K. 1991. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1127-1131.
157. Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, A. B., Warnke, R. A., Jellum, E. and Friedman, G. D., et al. 1994. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1267-1271.
158. Peek, R. M. and Blaser, M. J. 2002. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 28-37.
159. Pereira-Marques, J., Ferreira, R. M., Pinto-Ribeiro, I. and Figueiredo, C. 2019. Helicobacter pylori infection, the gastric microbiome and gastric cancer, pp. 195-210. In: Kamiya, S., Backert, S. (eds.), *Helicobacter pylori in Human Diseases*, Springer, Cham.
160. Perera, M., Al-Hebshi, N. N., Speicher, D. J., Perera, I. and Johnson, N. W. 2016. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J. Oral Microbiol.* **8**, 32762.
161. Picó-Monllor, J. A. and Mingot-Ascencao, J. M. 2019. Search and selection of probiotics that improve mucositis symptoms in oncologic patients. A systematic review. *Nutrients* **11**, 2322.
162. Polk, D. B. and Peek, R. M. 2010. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat. Rev. Cancer* **10**, 403-414.
163. Ponziani, F. R., Bhoori, S., Castelli, C., Putignani, L., Rivoltini, L., Del Chierico, F. and Mazzaferro, V., et al. 2019. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **69**, 107-120.
164. Pushalkar, S., Hundeyin, M., Daley, D., Zambirinis, C. P., Kurz, E., Mishra, A. and Miller, G., et al. 2018. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* **8**, 403-416.
165. Pushalkar, S., Ji, X., Li, Y., Estilo, C., Yegnanarayana, R., Singh, B. and Saxena, D., et al. 2012. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol.* **12**, 1-15.
166. Qiu, Q., Lin, Y., Ma, Y., Li, X., Liang, J., Chen, Z. and Luo, L., et al. 2021. Exploring the emerging role of the gut microbiota and tumor microenvironment in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* **11**, 3399.
167. Risch, H. A., Lu, L., Kidd, M. S., Wang, J., Zhang, W., Ni, Q. and Yu, H., et al. 2014. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **23**, 172-178.
168. Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P., Alou, M. T., Dailière, R. and Zitvogel, L., et al. 2018. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* **359**, 91-97.
169. Rubinstein, M. R., Baik, J. E., Lagana, S. M., Han, R. P., Raab, W. J., Sahoo, D. and Han, Y. W., et al. 2019. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Rep.* **20**, e47638.

170. Rubinstein, M. R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G. and Han, Y. W. 2013. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* **14**, 195-206.
171. Shanks, A. M. and El-Omar, E. M. 2009. Helicobacter pylori infection, host genetics and gastric cancer. *J. Dig. Dis.* **10**, 157-164.
172. Saffarian, A., Mulet, C., Regnault, B., Amiot, A., Tran-Van-Nhieu, J., Ravel, J. and Pedron, T., et al. 2019. Crypt- and mucosa-associated core microbiotas in humans and their alteration in colon cancer patients. *MBio* **10**, e01315-19.
173. Sakamoto, H., Naito, H., Ohta, Y., Tanakna, R., Maeda, N., Sasaki, J. and Nord, C. E. 1999. Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. *Arch. Oral Biol.* **44**, 789-793.
174. Salmaninejad, A., Valilou, S. F., Shabgah, A. G., Aslani, S., Alimardani, M., Pasdar, A. and Sahebkar, A. 2019. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J. Cell. Physiol.* **234**, 16824-16837.
175. Sasaki, M., Yamaura, C., Ohara-Nemoto, Y., Tajika, S., Kodama, Y., Ohya, T. and Kimura, S., et al. 2005. Streptococcus anginosus infection in oral cancer and its infection route. *Oral Dis.* **11**, 151-156.
176. Saxena, A., Mukhopadhyay, A. K. and Nandi, S. P. 2020. Helicobacter pylori: Perturbation and restoration of gut microbiome. *J. Biosci.* **45**, 1-15.
177. Sayehmiri, F., Sayehmiri, K., Asadollahi, K., Soroush, S., Bogdanovic, L., Jalilian, F. A. and Taherikalani, M., et al. 2015. The prevalence rate of Porphyromonas gingivalis and its association with cancer: a systematic review and meta-analysis.
178. Schantz, S. P. and Yu, G. P. 2002. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **128**, 268-274.
179. International Agency for Research on Cancer. 1994. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* **61**, 218-220.
180. Schulte, A., Pandeya, N., Fawcett, J., Fritschi, L., Risch, H. A., Webb, P. M. and Neale, R. E., et al. 2015. Association between Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* **26**, 1027-1035.
181. Scott, D. R., Weeks, D., Hong, C., Postius, S., Melchers, K. and Sachs, G. 1998. The role of internal urease in acid resistance of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* **114**, 58-70.
182. Sears, C. L. and Garrett, W. S. 2014. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* **15**, 317-328.
183. Sears, C. L., Geis, A. L. and Housseau, F. 2014. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J. Clin. Investig.* **124**, 4166-4172.
184. Shen, X. J., Rawls, J. F., Randall, T. A., Burcall, L., Mpande, C., Jenkins, N. and Keku, T. O., et al. 2010. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* **1**, 138-147.
185. Sia, D., Villanueva, A., Friedman, S. L. and Llovet, J. M. 2017. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology* **152**, 745-761.
186. Silva, Y. P., Bernardi, A. and Frozza, R. L. 2020. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front. Endocrinol.* **11**, 25.
187. Sinn, B. V., Striefler, J. K., Rudl, M. A., Lehmann, A., Bahra, M., Denkert, C. and Riess, H., et al. 2014. KRAS mutations in codon 12 or 13 are associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* **43**, 578-583.
188. Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M. and Gajewski, T. F., et al. 2015. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* **350**, 1084-1089.
189. Song, X., Xin, N., Wang, W. and Zhao, C. 2015. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by H. pylori in gastric carcinogenesis. *Oncotarget* **6**, 35579.
190. Spitzer, M. H., Carmi, Y., Reticker-Flynn, N. E., Kwek, S. S., Madhireddy, D., Martins, M. M. and Engleman, E. G., et al. 2017. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell* **168**, 487-502.
191. Su, L., Xu, Q., Zhang, P., Michalek, S. M. and Katz, J. 2017. Phenotype and function of myeloid-derived suppressor cells induced by Porphyromonas gingivalis infection. *Infect. Immun.* **85**, e00213-17.
192. Supajatura, V., Ushio, H., Wada, A., Yahiro, K., Okumura, K., Ogawa, H. and Ra, C., et al. 2002. Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J. Immunol. Res.* **168**, 2603-2607.
193. Sutton, P. and Boag, J. M. 2019. Status of vaccine research and development for Helicobacter pylori. *Vaccine* **37**, 7295-7299.
194. Suzuki, N., Murata-Kamiya, N., Yanagiya, K., Suda, W., Hattori, M., Kanda, H. and Hatakeyama, M., et al. 2015. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein. *Sci. Rep.* **5**, 1-14.
195. Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C. T. and Hatakeyama, M. 2020. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cell. Mol. Immunol.* **17**, 50-63.
196. Terrisse, S., Derosa, L., Iebba, V., Ghiringhelli, F., Vaz- Luis, I., Kroemer, G. and Zitvogel, L., et al. 2021. Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment. *Cell Death Differ.* **28**, 2778-2796.
197. Tomkovich, S., Yang, Y., Winglee, K., Gauthier, J., Mühlbauer, M., Sun, X. and Jobin, C., et al. 2017. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon

- carcinogenesis. *Cancer Res.* **77**, 2620-2632.
198. Tonneau, M., Elkrief, A., Pasquier, D., Del Socorro, T. P., Chamaillard, M., Bahig, H. and Routy, B. 2021. The role of the gut microbiome on radiation therapy efficacy and gastrointestinal complications: a systematic review. *Radiother. Oncol.* **156**, 1-9.
 199. Torres, V. J., VanCompernelle, S. E., Sundrud, M. S., Unutmaz, D. and Cover, T. L. 2007. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits activation-induced proliferation of human T and B lymphocyte subsets. *J. Immunol. Res.* **179**, 5433-5440.
 200. Trikudanathan, G., Philip, A., Dasanu, C. A. and Baker, W. L. 2011. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *Pancreas* **12**, 26-31.
 201. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M. and Schlemper, R. J., et al. 2001. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**, 784-789.
 202. Urbaniak, C., Cummins, J., Brackstone, M., Macklaim, J. M., Gloor, G. B., Baban, C. K. and Reid, G., et al. 2014. Microbiota of human breast tissue. *Appl. Environ. Microbiol.* **80**, 3007-3014.
 203. Uribe-Herranz, M., Rafail, S., Beghi, S., Gil-de-Gómez, L., Verginadis, I., Bittinger, K. and Facciabene, A., et al. 2020. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J. Clin. Investig.* **130**, 466-479.
 204. Velicer, C. M., Heckbert, S. R., Lampe, J. W., Potter, J. D., Robertson, C. A. and Taplin, S. H. 2004. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* **291**, 827-835.
 205. Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Daillère, R., Hannani, D. and Zitvogel, L., et al. 2013. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* **342**, 971-976.
 206. Viljoen, K. S., Dakshinamurthy, A., Goldberg, P. and Blackburn, J. M. 2015. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between fusobacterium spp., enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. *PLoS One* **10**, e0119462.
 207. Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C. and Zitvogel, L., et al. 2015. Anti-cancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* **350**, 1079-1084.
 208. Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U. and Bäckhed, F. 2016. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* **24**, 41-50.
 209. Wang, F., Meng, W., Wang, B. and Qiao, L. 2014. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* **345**, 196-202.
 210. Wang, L., Zhou, J., Xin, Y., Geng, C., Tian, Z., Yu, X. and Dong, Q. 2016. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 261.
 211. Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X. and Zhao, L., et al. 2012. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* **6**, 320-329.
 212. Wang, Y., Ma, R., Liu, F., Lee, S. A. and Zhang, L. 2018. Modulation of gut microbiota: a novel paradigm of enhancing the efficacy of programmed death-1 and programmed death ligand-1 blockade therapy. *Front. Immunol.* **9**, 374.
 213. Wang, Y., Zhang, F. C. and Wang, Y. J. 2014. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* **15**, 4449-4454.
 214. Warnakulasuriya, S., Mak, V. and Möller, H. 2007. Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol.* **43**, 982-986.
 215. Watanabe, H., Miyagi, C., Yamaguchi, Y., Satomura, Y., Ohta, H., Motoo, Y. and Sawabu, N., et al. 1996. Detection of K-ras point mutations at codon 12 in pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by hybridization protection assay: a simple method for the determination of the types of point mutations. *Jpn. J. Cancer Res.* **87**, 466-474.
 216. Wen, L., Mu, W., Lu, H., Wang, X., Fang, J., Jia, Y. and Cheng, B., et al. 2020. Porphyromonas gingivalis promotes oral squamous cell carcinoma progression in an immune microenvironment. *J. Dent. Res.* **99**, 666-675.
 217. Wick, E. C., Rabizadeh, S., Albesiano, E., Wu, X., Wu, S., Chan, J. and Sears, C. L., et al. 2014. Stat3 activation in murine colitis induced by enterotoxigenic Bacteroides fragilis. *Inflamm. Bowel Dis.* **20**, 821-834.
 218. Wu, X., Wu, Y., He, L., Wu, L., Wang, X. and Liu, Z. 2018. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. *J. Cancer* **9**, 2510.
 219. Xavier, J. B., Young, V. B., Skufca, J., Ginty, F., Testerman, T., Pearson, A. T. and Wargo, J. A., et al. 2020. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends Cancer* **6**, 192-204.
 220. Xiao, M., Wang, Y. and Gao, Y. 2013. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One* **8**, e75559.
 221. Yamamoto, Y., Fujisaki, J., Omae, M., Hirasawa, T. and Igarashi, M. 2015. Helicobacter pylori-negative gastric cancer: characteristics and endoscopic findings. *J. Dig. Endosc.* **27**, 551-561.
 222. Yan, X., Yang, M., Liu, J., Gao, R., Hu, J., Li, J. and Hu, S., et al. 2015. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am. J. Cancer Res.* **5**, 3111.
 223. Yang, J., Zhou, X., Liu, X., Ling, Z. and Ji, F. 2021. Role of the gastric microbiome in gastric cancer: from carcinogenesis to treatment. *Front. Microbiol.* **12**, 641322.
 224. Yang, Y., Weng, W., Peng, J., Hong, L., Yang, L., Toyama,

- Y. and Ma, Y., et al. 2017. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear Factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21. *Gastroenterology* **152**, 851-866.
225. Ye, P., Xing, H., Lou, F., Wang, K., Pan, Q., Zhou, X. and Li, D., et al. 2016. Histone deacetylase 2 regulates doxorubicin (Dox) sensitivity of colorectal cancer cells by targeting ABCB1 transcription. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **77**, 613-621.
226. Yi, M., Qin, S., Chu, Q. and Wu, K. 2018. The role of gut microbiota in immune checkpoint inhibitor therapy. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* **7**, 481.
227. Yilmaz, O., Jungas, T., Verbeke, P. and Ojcius, D. M. 2004. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Infect. Immun.* **72**, 3743-3751.
228. Yilmaz, Ö., Yao, L., Maeda, K., Rose, T. M., Lewis, E. L., Duman, M. and Ojcius, D. M., et al. 2008. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis. *Cell. Microbiol.* **10**, 863-875.
229. Yu, G., Murphy, G., Michel, A., Weinstein, S. J., Männistö, S., Albanes, D. and Stolzenberg-Solomon, R. Z., et al. 2013. Seropositivity to *Helicobacter pylori* and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **22**, 2416-2419.
230. Yu, G., Torres, J., Hu, N., Medrano-Guzman, R., Herrera-Goepfert, R., Humphrys, M. S. and Goldstein, A. M., et al. 2017. Molecular characterization of the human stomach microbiota in gastric cancer patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **7**, 302.
231. Yu, L. X. and Schwabe, R. F. 2017. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 527-539.
232. Yu, L. X., Yan, H. X., Liu, Q., Yang, W., Wu, H. P., Dong, W. and Wang, H. Y., et al. 2010. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents. *Hepatology* **52**, 1322-1333.
233. Yu, T., Guo, F., Yu, Y., Sun, T., Ma, D., Han, J. and Fang, J. Y., et al. 2017. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* **170**, 548-563.
234. Yuan, X. L., Chen, L., Li, M. X., Dong, P., Xue, J., Wang, J. and Xu, D., et al. 2010. Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX-2-dependent manner. *J. Clin. Immunol.* **134**, 277-288.
235. Zhang, H. L., Yu, L. X., Yang, W., Tang, L., Lin, Y., Wu, H. and Wang, H. Y., et al. 2012. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J. Hepatol.* **57**, 803-812.
236. Zhang, S., Shi, D., Li, M., Li, Y., Wang, X. and Li, W. 2019. The relationship between gastric microbiota and gastric disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **54**, 391-396.
237. Zhang, S., Yang, Y., Weng, W., Guo, B., Cai, G., Ma, Y. and Cai, S. 2019. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **38**, 1-13.
238. Zhang, X., Li, C., Cao, W. and Zhang, Z. 2021. Alterations of Gastric Microbiota in Gastric Cancer and Precancerous Stages. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **11**, 69.
239. Zhang, Y. and Wang, X. 2020. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J. Hematol. Oncol.* **13**, 1-16.
240. Zhang, Z., Wang, Y., Chen, J., Tan, Q., Xie, C., Li, C. and Wang, M., et al. 2016. Silencing of histone deacetylase 2 suppresses malignancy for proliferation, migration, and invasion of glioblastoma cells and enhances temozolomide sensitivity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **78**, 1289-1296.
241. Zhao, H., Yu, Z., Zhao, L., He, M., Ren, J., Wu, H. and Wei, M., et al. 2016. HDAC2 overexpression is a poor prognostic factor of breast cancer patients with increased multidrug resistance-associated protein expression who received anthracyclines therapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **46**, 893-902.
242. Zheng, D. W., Dong, X., Pan, P., Chen, K. W., Fan, J. X., Cheng, S. X. and Zhang, X. Z. 2019. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. *Nat. Biomed. Eng.* **3**, 717-728.
243. Zhu, P., Martin, E., Mengwasser, J., Schlag, P., Janssen, K. P. and Göttlicher, M. 2004. Induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis. *Cancer Cell* **5**, 455-463.
244. Zilberstein, B., Quintanilha, A. G., Santos, M. A., Pajecski, D., Moura, E. G., Alves, P. R. A. and Gama-Rodrigues, J., et al. 2007. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics* **62**, 47-54.
245. Zitvogel, L., Ma, Y., Raouf, D., Kroemer, G. and Gajewski, T. F. 2018. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* **359**, 1366-1370.
246. Zoetendal, E. G., Vaughan, E. E. and De Vos, W. M. 2006. A microbial world within us. *Mol. Microbiol.* **59**, 1639-1650.

초록 : 미생물 군총이 위장관암과 항암제에 미치는 영향

김사랑 · 이정민*

(한동대학교 생명과학부)

인간 미생물 군총은 장, 구강, 피부와 같이 체내의 다양한 부위에 존재하는 박테리아, 균류, 바이러스 등을 포함하는 미생물 집단이다. 16s ribosomal RNA에 대한 대사체 분석 및 차세대 염기서열 분석기술의 개발과 함께, 살아있는 유기체 내에 존재하는 미생물 군총에 대한 많은 연구가 진행되었다. 이에 따라, 미생물 군총이 숙주의 대사 및 면역과정과 복잡하게 연관되어 있음이 확인되었다. 공생군(commensal microbiota)이라 불리는 미생물 군총의 특정 박테리아가 필수 영양소를 생성하거나 다른 병원성 미생물로부터 숙주를 보호하여 긍정적으로 영향을 미치고 있는 반면, 비정상적인 미생물 군총의 조성을 의미하는 미생물 군총의 불균형(dysbiosis)에 의해 체내 항상성 유지를 방해하여 다양한 종류의 질병을 발생시키기도 한다. 최근, 미생물 군총 중에서도 구강과 장내 존재하는 박테리아가 위장관암의 발암과정과 항암제의 치료효과에 상당한 영향을 미치고 있음이 여러 논문을 통해 보고되고 있다. 미생물 군총-암-면역계 사이의 복잡한 연관성과 미생물 군총 기반 발암 메커니즘에 대한 규명은 암에 대한 이해와 새로운 항암제 개발에 중요한 단서를 제공할 것으로 기대된다. 본 리뷰는 미생물 군총의 박테리아가 위장관암과 항암제에 어떤 영향을 미치고 있는지에 대해 초점을 맞추고 있는 논문들을 요약하고 있으며, 나아가 기존 항암제의 치료효과를 개선하기 위해 복합제로써 미생물 군총의 잠재력과 도전과제에 대해 논의한다.