

## The role of gut microbiomes in cancer

Arina Demirchi<sup>1</sup>, Susan Ashrafi<sup>2</sup>

1. Bachelor of Environmental Health student, Faculty of Health, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0009-0001-2909-6144

2. MSc in microbiology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, (Corresponding Authors) Tel: +989183732253, Email: susan.ashrafi.2018@gmail.com. ORCID ID: 0009-0009-2979-6245.

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Cancer is one of the deadliest diseases in the world, characterized by the abnormal growth, multiplication, and sometimes spread of body cells. Based on research conducted, 70 to 90 percent of common cancers are caused by environmental factors and are therefore potentially preventable. One of the most important methods of prevention is the use of microbiota, which includes microorganisms that live in close contact with the host in a peaceful manner. The aim of this research is to investigate the role of gut microbiomes in cancer.

**Material and Methods:** In this research, we extracted and evaluated the relevant articles based on the keywords cancer, tumor, Neoplasm, microbiome, gut microbiome, normal flora, and immune system from various databases such as ISI Web of Science, PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, SID, and Scopus. In total, 150 articles met the screening criteria for inclusion in the study, and 35 articles were selected for use in the current review.

**Results:** The studies in this research showed that the proper stimulation of the gut microbiome can be a promising strategy to enhance the effectiveness of cancer immunotherapies. On the other hand, alongside beneficial bacteria in the gut, there are other bacteria that have a detrimental effect on tumors and their presence can even be a contributing factor to tumor development. However, identifying the types of gut bacteria that are beneficial or detrimental for cancer treatment remains a significant challenge.

**Conclusion:** Identifying gut microbiome characteristics for each patient may become a routine diagnostic method in future medicine for diagnosing cancer. However, given the large number of bacteria present in the gut, further research and investigation in this area is necessary.

**Keywords:** Cancer, Gut microbiome, Microbiome, Neoplasm, Normal flora, Probiotic, Tumor.

**Received:** July 16, 2024

**Accepted:** Mar 01, 2025

**How to cite the article:** Arina Demirchi, Susan Ashrafi. The role of gut microbiomes in cancer. SJKU 2025;30(4):37-51

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## نقش میکروبیوم‌های روده در سرطان

آرینا دمیرچی<sup>۱</sup>، سوسن اشرفی<sup>۲</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۶۱۴۴-۲۹۰۹-۰۰۰۱-۰۰۰۹  
۲. کارشناس ارشد میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول) تلفن: +۹۸۹۱۸۳۳۲۲۵۳، ایمیل: susan.ashrafi.2018@gmail.com، کد ارکید: ۶۲۴۵-۲۹۷۹-۰۰۰۹-۰۰۰۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان یکی از کشنده‌ترین بیماری‌ها در دنیا می‌باشد که با رشد، تکثیر و گاهی انتشار غیرطبیعی سلول‌های بدن همراه است. بر اساس تحقیقات انجام شده ۷۰ تا ۹۰ درصد سرطان‌های رایج ناشی از عوامل محیطی و به‌طور بالقوه قابل پیشگیری هستند. یکی از مهم‌ترین روش‌های پیشگیری میکروبیوتایها هستند که شامل میکروارگانیزم‌هایی است که در تماس نزدیک با میزبان به‌صورت مسالمت‌آمیز زندگی می‌کنند. هدف از این تحقیق بررسی نقش میکروبیوم‌های روده در سرطان است.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق مقالات موردنظر بر اساس کلیدواژه‌های سرطان، تومور، نئوپلاسم، میکروبیوم، میکروبیوم روده، فلور نورمال و سیستم ایمنی از تمام پایگاه‌های اطلاعاتی مانند Science direct, PubMed, ISI web of Science, Google scholar, SID و Scopus استخراج و موردبررسی و ارزیابی قرار گرفته‌اند. در مجموع ۱۵۰ مقاله شامل معیارهای ورود به مطالعه غربالگری و ۳۵ مقاله برای استفاده در مرور فعلی انتخاب شدند.

**یافته‌ها:** مطالعات این تحقیق نشان داد که تحریک مطلوب میکروبیوم روده می‌تواند یک استراتژی امیدوارکننده برای افزایش اثربخشی درمان‌های ایمنی سرطان باشد. از طرفی در کنار باکتری‌های مفید در روده، باکتری‌های دیگری هم هستند که بر روی تومور تأثیر نامطلوب دارند و حتی حضور آنها هم می‌تواند از عوامل مساعدکننده برای بروز تومور باشد. بااین‌وجود شناسایی گونه‌های باکتری روده که برای درمان سرطان مطلوب یا نامطلوب هستند همچنان یک چالش بزرگ است.

**نتیجه‌گیری:** شناسایی مشخصات میکروبیوم روده برای هر بیمار ممکن است به یک روش معاینه روتین در آینده پزشکی در تشخیص سرطان تبدیل شود. بااین‌وجود با توجه به تعداد زیاد باکتری‌های موجود در روده بحث در این زمینه نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری دارد.

**کلمات کلیدی:** پروبیوتیک، تومور، سرطان، فلور نورمال، میکروبیوم روده، میکروبیوم، نئوپلازم.

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۲۶ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱

سالانه ده‌ها میلیون نفر در سراسر جهان به سرطان مبتلا می‌شوند و بیش از نیمی از بیماران در نهایت بر اثر ابتلا به این بیماری می‌میرند. پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان سرطان مشاهده شده است، اما میزان مرگ‌ومیر و بروز سرطان‌ها هنوز بالاست. تمامی سرطان‌ها دارای الگوی رشد مهارگسیخته و تمایل به جدا شدن از منشأ اصلی و متاستاز هستند. سرطان شامل انواع تومورهای بدخیم است که آن‌ها را در پزشکی معمولاً با نام نئوپلاسم می‌شناسند. این اتفاق زمانی می‌افتد که یکی از سلول‌های بدن در اثر عوامل مختلف دچار رشد غیرطبیعی سلول‌های دیگر می‌شود. این فرایند در نهایت منجر به تولید تومور می‌گردد و آن بخش را از کار می‌اندازد و به بخش‌های دیگر نیز سرایت می‌کند. بنابراین، تحقیقاتی فزاینده‌ای به توسعه رویکردهای مؤثرتر و با سمیت کمتر در درمان سرطان وجود دارد. در مورد درمان و پیشگیری از سرطان سطح دانش بالا در مورد تغییرات مولکولی که به توسعه و پیشرفت سرطان کمک می‌کند بسیار مهم است. رویکردهای رایج مختلفی را می‌توان برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی خاص به منظور سرکوب توسعه تومور، متاستاز و پیشرفت بدون اعمال عوارض جانبی جدی استفاده کرد (۱).

اخیراً ارتباط بین میکروبیوتای روده و ایمنی ضد تومور به طور گسترده تأیید شده است. مطالعات بالینی نشان داده است که تحریک مطلوب میکروبیوتای روده نقش جدیدی در تنظیم پاسخ بیمار به درمان‌های سرطان، از جمله شیمی‌درمانی (با داروهای آگزالیپلاتین، جمستین و سیکلوفسفامید) و ایمونوتراپی را بازی می‌کند. همچنین می‌تواند اثربخشی داروهای شیمی‌درمانی را تنظیم کنند (۲). اخیراً نشان داده شده است که این باکتری‌ها می‌توانند وزیکول‌های خارج سلولی یا Extracellular vesicles (EV) تولید کنند که مولکول‌های RNA را با توانایی تنظیم بیان ژن حمل کرده و به سلول‌های گیرنده میزبان تحویل داده و به طور بالقوه بیان ژن‌های دخیل در کنترل

مقاومت به درمان سرطان را تنظیم کنند. از سوی دیگر، سلول‌های میزبان همچنین می‌توانند EV های انسانی را به باکتری‌های معمولی برسانند و به طور مشابه، بیان ژن را تنظیم کنند؛ بنابراین، ارتباط بین سلولی باواسطه EV بین باکتری‌های مشترک و سلول‌های میزبان ممکن است و این می‌تواند یک استراتژی امیدوارکننده برای افزایش پاسخ‌های ایمنی ضد توموری و کاهش مقاومت به ایمونوتراپی در درمان سرطان باشد. میکروبیوتا همچنین بر فرآیندهای بلوغ در مغز استخوان برای سلول‌های دندریتیک یا Dendritic cells (DC) و یا در تیموس برای سلول‌های T مؤثر بوده و همچنین بر فعالیت سلول‌های ایمنی بالغ موجود در تومور یا در غدد لنفاوی اطراف تأثیرگذار باشد (۳). آنتی‌ژن‌های برخی از باکتری‌های خاص روده می‌توانند یک پاسخ ایمنی اختصاصی را القا کرده که در نتیجه با آنتی‌ژن مرتبط به تومور (Tumor-Associated Antigen) واکنش متقابل نشان داده و پیشرفت تومور را سرکوب کند. به عنوان مثال، Enterococcus hirae (E.hirae) آنتی‌ژن‌هایی تولید می‌کند که از نظر ساختار دارای اپی توپ‌های مشابه با TAA هستند، بنابراین پاسخ سلول‌های T-helper نوع ۱ را در بیماران مبتلابه سرطان ریه پیشرفته تحت درمان با شیمی‌ایمونوتراپی را القا می‌کند (۴). یا متابولیت‌های مشتق از باکتری‌های روده با بوتیرات تولیدشده توسط Faecalibacterium prausnitzii با بهبود پاسخ بالینی به درمان در برابر سرطان ارتباط دارد (۵-۶). گونه‌های مختلف باکتری روده به عنوان "باکتری‌های مطلوب"، "باکتری‌های نامطلوب" و "باکتری‌های مرتبط با اثرات مطلوب یا نامطلوب بر ایمنی ضد تومور در زمینه‌های مختلف" طبقه‌بندی شدند. اگرچه شواهد زیادی توسط بسیاری از تحقیقات ارائه شده است، اما هنوز هم به دلیل فقدان داده‌های کافی، تعریف یک گونه باکتری روده "خوب" یا "بد" برای درمان سرطان دشوار است، این زمینه نه تنها به آزمایش‌های بیشتر و دقیق‌تر و برنامه‌ریزی‌های خاص‌تر، بلکه به مطالعات مکانیسم سلولی و

مولکولی بیشتر برای حمایت از هر نتیجه‌گیری نیازمند است. علاوه بر این، از نظر پیچیدگی باکتری‌های روده، شاید هدف قرار دادن یک تجمع میکروبی روده به جای یک گونه باکتری روده می‌تواند استراتژی بهتری در درمان سرطان باشد (۷). لذا هدف از این مطالعه بررسی نقش انواع میکروبیوم‌ها در درمان سرطان است.

### مواد و روش‌ها

در این تحقیق مقالات بر اساس کلیدواژه‌های سرطان، نتوپلاسم، میکروبیوم، میکروبیوم روده، فلور نرمال، سیستم ایمنی و باکتری از تمام پایگاه‌های اطلاعاتی مانند ISI، Science Direct، PubMed، Web of Science، Scopus و SID، Google Scholar استخراج شد. معیارهای ورود مطالعه شامل مقالات زبان انگلیسی و فارسی، مقالات اصلی و مقالات با دسترسی آزاد بودند و معیارهای خروج مطالعه شامل مقالات غیر از زبان انگلیسی و فارسی، همچنین مقالات فاقد دسترسی آزاد، متاآنالیز و مروری بودند بنابراین، در مجموع ۱۵۰ مقاله شامل معیارهای ورود به مطالعه غربالگری و ۳۵ مقاله برای استفاده در مرور فعلی انتخاب شدند.

### یافته‌ها

بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه تعداد ۳۵ مقاله انتخاب گردید و داده‌های آن‌ها مورد دسته‌بندی قرار گرفتند. متغیرهای مورد مطالعه به دقت بررسی و در نهایت ارتباط بین آن‌ها مطالعه شد.

### ۱- گونه‌های باکتری‌های تقویت‌کننده سیستم ایمنی

#### 1-1) *Bifidobacterium* spp

بیفیدوباکتریوم یک دسته از باکتری‌های بی‌هوازی گرم مثبت است. این باکتری احتمالاً شناخته‌شده‌ترین پروبیوتیکی است که به صورت همزیستی مسالمت‌آمیز در روده انسان وجود دارد. رشد سویه‌های بیفیدوباکتریوم در روده می‌تواند

سایر میکروارگانیسم‌های غیرمفید را دفع کند تا سلامت افراد را حفظ نماید. در یک مطالعه افزایش مقدار بیفیدوباکتریوم را با تغییر در گونه‌های میکروبی دیگر در روده، مانند افزایش سطح لاکتوباسیلوس مورد بررسی قراردادده و افزایش سطح هردو باکتری را باهم مرتبط دانستند (۱۰). در یک مطالعه محققان پی بردند که سویه‌های بیفیدوباکتریوم اینوزین تولید می‌کنند. اینوزین، با عملکردهای متعدد، نقش مهمی در فعال‌سازی سیستم ایمنی دارد. اینوزین بیان آنتی‌ژن‌های تومور را تا حد زیادی بهبود می‌بخشد و به سلول‌های ایمنی سیتوتوکسیک اجازه می‌دهد تا به سرعت سلول‌های تومور را شناسایی و ریشه‌کن کنند. این مطالعه نشان داد که حضور اینوزین باعث افزایش سطح  $TNF-\alpha$  و  $IFN-\gamma$  شده و در نتیجه سبب افزایش بیشتر ارائه آنتی‌ژن تومور و کمک به فعالیت سلول‌های T می‌شود. علاوه بر این، اینوزین در تولید آنتی‌بادی با واسطه ماکروفاژها نقش دارد (۱۱). در یک مطالعه دیگر نقش غیرمنتظره‌ای را برای بیفیدوباکتریوم کامنسال در افزایش ایمنی ضد تومور در داخل بدن نشان دادند با توجه به اینکه اثرات مفیدی در تنظیمات تومورهای متعدد ایفا می‌کند و تغییر در عملکرد ایمنی ذاتی ایجاد می‌کند به طوری که ایمنی ضد تومور بهبود یافته می‌تواند به روشی مستقل از آنتی‌ژن رخ دهد. بیفیدوباکتریوم یک بخش خاص در روده را کلونیزه می‌کند که آن را قادر می‌سازد با سلول‌های میزبان که برای تعدیل عملکرد سلول‌های DC حیاتی هستند، تعامل داشته باشد و یا باعث آزاد شدن برخی مواد محلول شود که به صورت سیستمی منتشر شده و منجر به بهبود عملکرد DC می‌شوند (۱۲).

گونه *Bifidobacterium longum* در بیمارانی که مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) (Non-small cell lung cancer) بوده و به درمان ضد (PD1) (Programmed cell death protein 1) پاسخ داده‌اند فراوانی بیشتری دارد و همچنین در خون این بیماران مقدار بیشتری از سلول‌های حافظه  $T+CD8$  و سلول‌های

یکی از اولین پروبیوتیک های ضد سرطان است که در زمینه اثرات تعدیل کننده ایمنی ناشی از CTX مطرح شده است (۱۵).

### 1-3) Ruminococcaceae Family

رومینوکوکوس خانواده ای از باکتری های کاملاً بی هوازی است که به طور معمول در بیوفیلم مخاطی روده بزرگ افراد سالم وجود دارد تجزیه و تحلیل پاسخ های ایمنی سامانه ای نشان داد در بیمارانی که فراوانی بیشتری از باکتری Ruminococcaceae را در روده های خود دارند مقدار زیادی از سلول های  $CD4^+$  T و  $CD8^+$  T در گردش خون داشته و همچنین توانایی تولید سیتوکین در این سلول ها حفظ شده است (۱۶).

در یک مطالعه که بر روی نمونه های مدفوع ۳۸ بیمار مبتلا به تومور که تحت درمان با داروی ضد PD1 مداوا شده بودند، انجام شد، افرادی که به درمان پاسخ مناسبی داده بودند افزایش قابل توجهی در Ruminococcaceae مشاهده شد. PD1 یک پروتئین سطحی سلول است که نقش مهمی در تضعیف سیستم ایمنی از طریق سرکوب فعالیت های التهابی لنفوسیت های T ایفا می کند. این پروتئین در واقع یک نقطه بازرسی و کنترل در سیستم ایمنی بدن است که سیستم ایمنی بدن را مهار می کند و جلوی بیماری های خود ایمنی را می گیرد، اما اشکال کار اینجاست که همین پروتئین می تواند از همین طریق، جلوی مبارزه سیستم ایمنی را با سلول های سرطانی نیز بگیرد.)) در بررسی دیگری به طور مشابه، به وسیله انجام فرایند FMT از نمونه های مدفوع غنی شده با Lachnospiraceae، Ruminococcaceae و Veillonellaceae به بیماران مقاوم به درمان، پاسخ سرکوب تومور در برخی از بیماران به طور جزئی مشاهده شد (۱۷) علاوه بر این، در یک مطالعه میکروبیوتای بیماران مبتلا به ملانوم متاستاتیک را که تحت درمان با ایمونوتراپی ضد PD1 بودند، بررسی شد و محققان دریافتند بیمارانی که به درمان پاسخ دادند، فراوانی

کشنده طبیعی (NK) Natural killer (NK) تشخیص داده شده است. گونه های بیفیدوباکتریوم قادر به تولید بیوتین، ویتامین B2 و ویتامین B6 هستند. بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس باکتری های پروبیوتیکی در روده انسان هستند که اثرات ضد توموری داشته و عملکرد سیستم ایمنی را تحریک می کنند (۱۲). محصولات اصلی متابولیسم در بیفیدوباکتریوم اسیدلاکتیک و اسیداستیک هستند. این دو اسید PH را در روده به خصوص در سکوم و کولون صعودی کاهش می دهند. این احتمال وجود دارد که توانایی بیفیدوباکتریوم در افزایش اسیدیته روده عاملی در تأثیرات پروبیوتیک آن ها باشد؛ بنابراین، فعالیت بسیاری از میکروب های مضر در محیطی که دارای pH پایین است مهار می شود (۱۳).

### 1-2) E. hirae

دسته ایی از باکتری های روده ایی بی هوازی اختیاری و گرم مثبت است. این دسته از باکتری ها در بیمارانی که به Fecal Microbiota Transplantation ( FMT) پیوند میکروبیوتای مدفوعی یک رویه پزشکی است و به وسیله آن، میکروارگانیسم های روده ای به عنوان درمان به یک بیمار انتقال داده می شوند.)) مقاومت نشان داده اند پاسخ ایمنی بهتری ایجاد می کند. E. hirae پاسخ سلول های  $CD4^+$  Th1 را همراه با progression-free (PFS) survival یا همان عدم پیشرفت تومور را در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته ریه و تخمدان که تحت درمان با شیمی ایمونوتراپی هستند را القا می کند (۷). احتمال زیاد E. hirae آنتی ژن هایی با ساختار اپی توپ های مشابه با TAA در بیماران مبتلا به سرطان تولید می کند (۱۴).

اخیراً، مکانیسم های مولکولی اساسی بیشتری مورد بررسی قرار گرفتند که در آن یک حالت جند بعدی برای باکتری E. hirae تعریف شده است که هم می تواند بر ایمنی ضد توموری تأثیر بگذارد و هم اثرات ضد سرطانی CTX را فعال کند، از جمله القای تولید  $IFN\gamma$  و بیان CD137 و همچنین سبب افزایش پاسخ موضعی پلی آمین ها و غنی شدن بیفیدوباکتری ها در بدن میزبان می شود. E. hirae

بورخولدريا دسته ایی از باکتری‌های گرم منفی و هوازی اجباری روده است. شناسایی *Burkholderia spp* در موش‌های تحت درمان با آنتی‌بیوتیک یا موش‌هایی که عاری از میکروب (GF) هستند، گزارش شده است. بورخولدريا می‌تواند اثر درمانی بر ضد (CTLA4) Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 را در برابر ملانوم متاستاتیک بازگرداند. در این تحقیق، مشاهده کردند که میکروبیوتای روده و بورخولدريا به‌طور خاص برای اثرات ضد توموری با واسطه ضد CTLA4 بودن آن مورد نیاز است که در آن استفاده از موش‌های تحت درمان با آنتی‌بیوتیک یا موش‌های GF می‌تواند پاسخ ضد توموری به CTLA4 را از بین برده و آن را بلوکه کنند. *Burkholderia pseudomallei* به دلیل اندازه، شکل و بیان ذاتی الگوهای مولکولی مرتبط با بیماری‌زایی و پروتئین‌های چسبنده کمکی، می‌تواند به راحتی به سلول‌های دندرتیک بچسبد و سپس توسط آن‌ها وارد سلول شود، در این صورت اگر به عنوان یک حامل اصلاح شده استفاده شود منجر به ارائه آنتی‌ژن کارآمدتری می‌شود (۲۱).

#### 1-6) *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin

*Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) یک سویه زنده ضعیف شده مایکوباکتریوم بوویس است که عمدتاً به عنوان واکسن علیه سل استفاده می‌شود. در چهار دهه گذشته، BCG برای درمان *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) سرطان مثانه غیر مهاجم عضلانی استفاده شده است. در بیماران مبتلابه NMIBC، واکسن BCG خطر عود تومور را کاهش می‌دهد و احتمال پیشرفت به بیماری تهاجمی‌تر را کاهش می‌دهد. مدت کوتاهی پس از ساخت واکسن BCG، داده‌هایی به دست آمد که نشان‌دهنده همبستگی معکوسی بین سل و سرطان است. تحقیقات زیادی در این زمینه انجام شد که در نهایت منجر به اولین مطالعه در سال ۱۹۷۶ شد که در آن از BCG داخل مثانه برای درمان بیماران مبتلابه NMIBC استفاده

نسبی بیشتری از *Ruminococcaceae* نسبت به بیمارانی که به درمان پاسخ نداده‌اند وجود دارد (۱۸).

#### 1-4) *Faecalibacterium spp*

*Faecalibacterium* یک جنس گرم مثبت و بی‌هوازی از باکتری‌ها است که متعلق به خانواده *Ruminococacaceae* است. و به عنوان یکی از گونه‌های اصلی باکتری در روده که اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه را از طریق تخمیر فیبرهای غذایی تولید می‌کند (۱۶) تجزیه و تحلیل نمونه‌های مدفوع بیماران مبتلابه *Hepatocellular carcinoma* (HCC) کارسینوم سلول‌های کبدی کاهش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات اتفاق می‌افتد که نشان می‌دهد اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) با گسترش HCC در ارتباط هستند. SCFA محصولات تخمیر میکروبی هستند که در روده بزرگ تولید می‌شوند. به احتمال بسیار زیاد SCFA، به ویژه پروپیونات و بوتیرات، واسطه اثرات ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی از طریق تعامل با گیرنده جفت شده با پروتئین G هستند (۱۹). اخیراً در یک مطالعه نشان دادند که SCFA در واقع متابولیسم سلولی را ارتقا می‌دهند و باعث افزایش، پتانسیل سلول‌های  $T CD8+$  فعال می‌شوند و برای پاسخ ایمنی مناسب و ایجاد سلول‌های خاخره پس از مواجهه مجدد آنتی‌ژن مورد نیاز هستند (۲۰). در بیماران مبتلابه ملانوم متاستاتیک که به PD1 پاسخ می‌دهند، در مقایسه با بیمارانی که به درمان پاسخگو نبودند فراوانی نسبی بیشتری از فکالی‌باکتریوم‌ها دیده می‌شد. این مطالعه به این نتیجه رسید که فراوانی *Faecalibacterium* در میکروبیوتای مدفوع، یک مجموعه میکروبی قوی همراه با فراوانی باکترئیدال‌ها برای پاسخ بالینی به درمان ضد PD1 است (۱۸).

#### 1-5) *Burkholderia spp*

**اجزای فعال ایمنی واکسن BCG:** یک عیب بالقوه استفاده از BCG زنده برای درمان سرطان مثانه این است که می‌تواند منجر به عوارض عفونی در برخی از بیماران شود. به همین دلیل، محققان تلاش کرده‌اند تا اجزای فعال ایمنی BCG را تعیین کنند که می‌تواند اثر ضد توموری آن را بدون خطر عوارض عفونی به دست آورد. کاندیداهای بالقوه شامل اجزای فعال‌کننده، اجزای لیپیدی مانند ترهالوز دی مایکولات (فاکتور طنابی)، پروتئین‌های مایکوباکتریال ایمونوژن اجزای مایکوباکتریایی شناسایی شده و اسکلت دیواره سلولی BCG هستند. در نهایت، BCG می‌تواند اثرات سیتوتوکسیک مستقیم روی سلول‌های سرطانی مثانه داشته و سبب مهار رشد آن‌ها شده و حتی توانایی از بین بردن سلول‌های سرطانی را داشته باشد (۲۴). باکتری‌های با تحریک مطلوب سیستم ایمنی بر ضد تومور در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

شد (۲۲). مکانیسم درمان BCG برای سرطان مثانه هنوز به‌طور کامل شناخته‌نشده است. مکانیسم‌های زیادی، از جمله تعامل مستقیم BCG با سلول‌های سرطانی ادراری و مثانه، فعال‌سازی یک پاسخ ایمنی ذاتی و شروع ایمنی سلول‌های T اختصاصی و اختصاصی تومور پیشنهاد شده است. این احتمال وجود دارد که مکانیسم BCG به ترکیبی از چندین مورد از این عوامل نیاز داشته باشد. واکسن BCG به دو صورت سیستم ایمنی را فعال می‌کند: ۱- ایمنی ذاتی که در این قسمت گیرنده‌های تشخیصی الگوها، ماکروفاژها، پلی مورفونوکلئرها، دندرتیک سل‌ها، سلول‌های NK و ایمنی خاطره نقش دارند. ایمنی اکتسابی در این بخش سلول‌های T با توجه به نقش حیاتی آن‌ها در ایمنی در برابر عفونت مایکوباکتریایی، کانون اصلی تحقیقات در مورد مکانیسم درمان BCG سرطان مثانه بوده است (۲۳).

جدول ۱. باکتری‌های تقویت‌کننده سیستم ایمنی

باکتری‌ها	موضوع تحقیق	نوع مداخله	نوع مکانیسم سیستم ایمنی
Bifidobacterium spp	Patients with NSCLC	Anti-PD1 Abs	CD8+ T cells and NKT cells (18)
Enterococcus hirae	Sarcoma murine model	Cyclophosphamide	CD4 Th1 cells (7)
Ruminococcaceae (family)	Patients with metastatic melanoma	Nivolumab	Effector CD4+ and CD8+ T cells (29)
Faecalibacterium spp.	Patients with metastatic melanoma	Anti-PD1 Abs	Effector CD8+ T cell tumor infiltration (26)
Burkholderia spp	Patients with melanoma	Anti-CTLA4 Abs	Short chain fatty acid (SCFA) & butyrate (30)
Mycobacterium bovis Calmette-Guérin	Metastatic melanoma murine model	Anti-CTLA4 Abs	Unknown (33)
	Patients with NMIBC		CD8+ T cells and NKT cells (37)

NSCLC (non-small cell lung cancer) Anti-PD1 (Anti-Programmed cell death protein 1 -Anti-CTLA4 (Anti Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen)

**2-1) Fusobacterium nucleatem (F.nucleatem)**

**۲- گونه‌های باکتری‌های ضد سیستم ایمنی**

## 2-2) Escherichia coli (E. coli)

*E. coli* یک گونه باکتری گرم منفی و بی هوازی اختیاری در روده است که متعلق به کلاس *Gammaproteobacteria* است. *E. coli* اکثراً برای میزبان بی‌ضرر است، اما برخی از سروتپ‌ها ممکن است باعث مسمومیت شوند. تحقیقات نشان می‌دهد که گاما پروتئوباکتری‌ها می‌توانند از اثرات شیمی‌درمانی بر روی تومورها جلوگیری کنند. به‌عنوان مثال، جمسیتابین (۲،۲-*difluorodeoxycytidine*)، یک داروی شیمی‌درمانی که برای درمان بیماران مبتلابه سرطان لوزالمعده، ریه، سینه یا مثانه استفاده می‌شود، اما سویه‌های گاما پروتئوباکتریایی که آنزیم باکتریایی سیتیدین دامیناز را تولید می‌کنند، به‌طور قابل‌توجهی مقاومت به داروی جمستاتین را القا می‌کنند. در یک مطالعه سلول‌های توموری را در سویه *E. coli* با بیان سیتیدین دامینازو یک سویه *E. coli* که کمبود این آنزیم را داشت مقایسه کردند و نتایج نقش *E. coli* بیان‌کننده آنزیم مذکور را در القای مقاومت به جمسیتابین تأیید کرد. در یک بررسی بالینی، محققان مشاهده کردند که *E. coli* در بیماران مبتلابه ملانوم که به درمان ضد PD1 پاسخ نمی‌دادند بیشتر از بیمارانی بود که به درمان پاسخ خوبی دادند (۲۸).

## 2-4) Gammaproteobacteria Class

گاما پروتئوباکتری‌ها دسته بزرگی از باکتری‌ها هستند که در تنظیم اثربخشی درمان برخی از داروهای ضد سرطان نقش دارند. در یک مطالعه با استفاده از مدل موش مبتلابه سرطان روده بزرگ مشاهده کردند که داروی جمسیتابین توسط آنزیم باکتریایی سیتیدین دامیناز، آنزیمی که عمدتاً در گاما پروتئوباکتری‌ها دیده می‌شود، به شکل غیرفعال خود تبدیل می‌شود.

بامطالعه مدل‌های سرطان کولون، متوجه شدند که این باکتری‌ها می‌توانند داروی شیمی‌درمانی ۲،۲-*difluorodeoxycytidine* را به شکل غیرفعال آن، متابولیزه کنند. متابولیسم وابسته به بیان یک ایزوفرم طولانی

یک باسیل بی‌هوازی گرم منفی است که مخازنی در دهان انسان، دستگاه گوارش و سایر نواحی دارد و به‌عنوان یک باکتری بیماری‌زا شناخته شده است. این باکتری در انواع مختلف سرطان از جمله سرطان روده بزرگ، سرطان مری، سرطان معده، سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن، سرطان پانکراس و کارسینوم کبدی نقش دارد (۲۵). در مطالعات متعددی که بر روی سرطان کولورکتال ColoRectal Cancer (CRC) انجام شد، سویه‌های *Fusobacterium* به‌عنوان یک عامل بالقوه در بروز این بیماری شناسایی شده است. علاوه بر این، داده‌ها نشان داد که حضور *F. nucleatum* در سلول‌های CRC وابسته به مرحله خاصی از بیماری نیست و می‌تواند به‌طور بالقوه در سلول‌های سرطانی از مرحله ۰ تا IV جدا شود. در مطالعه بالینی بر روی بیماران CRC، این باکتری مقاومت شیمیایی را در درمان آگزالیپلاتین از طریق فعال کردن سیستم ایمنی ذاتی تقویت می‌کند (۲۶). در واقع، فوزوباکتریوم از طریق مسیرهای متعدد به تومورزایی کمک می‌کند. پروتئین سطحی FadA روی باکتری به پروتئین E-cadherin ارائه شده در سطح سلول‌های CRC و غیر CRC میزبان متصل می‌شود و سیگنال‌های  $\beta$ -کاتنین را تحریک می‌کند و در نتیجه باعث التهاب و انکوژنسیته در سلول‌ها می‌شود. E-cadherin برای سرکوب تومورها با اتصال سلول‌ها به یکدیگر و کاهش تحرک عمل می‌کند. با این حال، پس از اتصال با FadA، پروتئین E-cadherin عملکرد خود را از دست می‌دهد و سلول‌های تومور رشد کرده و متاستاز می‌دهند. این پروتئین به باکتری اجازه می‌دهد تا وارد سلول‌های اپیتلیال و CRC شده و با کمک توانایی خود در استفاده از گلوکز و اسیدهای آمینه، در سلول‌ها زنده بماند. علاوه بر این، یک مکانیسم اتوفژی توسط باکتری *F. nucleatum* فعال می‌شود که می‌تواند بقای سلول‌های سرطانی را تقویت کند و به‌طور بالقوه مقاومت شیمیایی را القا کند. افزایش بیان FadA در CRC با افزایش بیان ژن‌های انکوژنیک و التهابی ارتباط دارد (۲۷).

آنزیم باکتریایی سیتیدین دامیناز است که عمدتاً در گاماپروتئوباکتری‌ها دیده می‌شود. جمستاین معمولاً برای درمان آدنوکارسینوم مجرای پانکراس استفاده می‌شود،

(۲۸). گونه‌های باکتری مرتبط با تحریک نامطلوب سیستم ایمنی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. باکتری‌های ضد سیستم ایمنی

نوع مکانیسم سیستم ایمنی	نوع مداخله	موضوع تحقیق	باکتری‌ها
Bacterial enzyme cytidine deaminase (46)	Gemcitabine	Colon cancer murine model	<i>Gammaproteobacteria</i> (Glass)
Gemcitabine metabolism (46)	Gemcitabine	PDAC murine model	
tumor-associated Neutrophils & M2 macrophages (44)	Oxaliplatin	Patients with CRC	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Treg cells tumor infiltration (47)	Anti-PD1 Abs	Patients with melanoma	<i>Escherichia coli</i>

PDAC (Pancreatic ductal adenocarcinoma)- CRC( Colorectal cancer) -Anti-PD1(Anti-Programmed cell death protein 1)

*muciniphila* به‌طور قابل توجهی در آن دسته از بیمارانی

که بهترین نتایج بالینی را داشتند حضور داشت (۳۰).

این باکتری همچنین در تحریک اثربخشی درمان Abiraterone Acetate (AA) که برای سرطان پروستات استفاده می‌شود، نقش دارد. *A. muciniphila* از AA به‌عنوان یک منبع انرژی استفاده کرده و رشد *Corynebacterium* را مهار می‌کند. این تغییر در میکروبیوتای روده، اثربخشی درمانی AA را بهبود می‌بخشد، اما تعیین مکانیسم‌های اصلی آن مستلزم تحقیقات بیشتر است (۳۱).

### 3-2) *Bacteroides spp*

باکترئوئیدس‌ها دسته‌ای از باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوازی اجباری هستند. از نظر بالینی، گونه‌های *Bacteroides spp* پاتوژن‌های مهمی در نظر گرفته می‌شوند و در اکثر عفونت‌های بی‌هوازی زمانی که از روده خارج می‌شود یافت می‌شوند، اما تا زمانی که در روده هستند برای میزبان مفید هستند. به‌عنوان مثال، *Bacteroides thetaiotaomicron* به دلیل نقش مهمی که در کسب و استفاده از کربوهیدرات‌های مختلف دارد، معمولاً در ارتباط با سلامت افراد نقش دارد (۳۲). در

### ۳. گونه‌های باکتری با دو اثر متفاوت روی سیستم

ایمنی

#### 3-1) *Akkermansia muciniphila*

*A. muciniphila* یک باکتری گرم منفی، کاملاً بی‌هوازی و قسمت کوچکی از میکروبیوتای روده را شامل می‌شود. این باکتری به‌عنوان یکی از چهار باکتری روده (*Peptostreptococcus*، *Parvimonas Micra* و *F. nucleatum stomatis*) که به‌عنوان پانل باکتری سرطان کولورکتال شناسایی شده است) که در یک تحقیق بالینی روی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در مقایسه با افراد سالم، حضور این باکتری بیشتر مشاهده شد (۲۹). با این حال، *A. muciniphila* نیز اخیراً به‌عنوان یک گونه باکتری مطلوب روده برای درمان سرطان شناخته شده است. تجزیه و تحلیل متازنومیکس نمونه‌های مدفوع بالینی جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به NSCLC یا سرطان ریه سلول بزرگ و یا بیماران مبتلا به RCC یا سرطان سلول کلیوی نشان داد که *A.*

وجود سم باکتریوئیدس فراژیلیس نه تنها پاسخ‌های پیش التهابی را فعال می‌کند و باعث ایجاد دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده می‌شود، بلکه در گسترش CRC نیز نقش دارد (۳۳).

### 3-3) Clostridium spp

کلستریدیوم‌ها یک دسته از باکتری‌های گرم مثبت و بی‌هوازی اجباری هستند در مطالعه‌ای که به‌صورت آزمایشی روی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم انجام شد محققانی که ارتباط بین ترکیب میکروبیوتای روده و پاسخ‌های درمانی به کمورادیوتراپی نئوادجوانت *neoadjuvant ChemoRadiotherapy Treatment (nCRT)* نوعی درمان القایی است که برای کوچک کردن تومور سرطانی پیش از درمان اصلی (معمولاً جراحی) انجام می‌شود که هدف آن بهبود بقا و پیامدهای جراحی است را بررسی می‌کردند حضور قابل توجهی از کلستریدیوم‌ها را در این افراد که به درمان پاسخ نمی‌دادند مشاهده کردند (۳۴). یک تحقیق نشان داد که کلستریدیوم به گسترش سلول‌های  $CD8^+ T$  در روده و اندام‌های دیستال کمک می‌کند و پاسخ مؤثری به ایمونوتراپی در بیماران مبتلا به NSCLC ایجاد می‌کند (۳۵).

اکثر باکتری‌های بی‌هوازی به‌صورت اسپورهای مقاوم در شرایط غنی از اکسیژن زنده‌اند هرچند که توانایی رشد و تکثیر را ندارند با این وجود وقتی در شرایط مناسب مانند نواحی مرده درونی تومور قرار می‌گیرند، اسپور جوانه‌زده و باکتری رشد می‌کند. این ویژگی اسپور هدف قرار دادن سرطان را ممکن می‌سازد. سویه‌های تغییر یافته ژنتیکی، *Clostridium novyi* فاقد توکسین کشنده و دارای عملکرد هدفمند بدون اثرات جانبی بر روی سلول‌های نرمال هستند. در موش‌های دریافت‌کننده اسپور کلستریدیوم هیستولیتیکوم به‌صورت تزریق درون توموری و در موش‌های مورد تزریق وریدی اسپورهای کلستریدیوم پرفروژنز لیز قابل توجه بافت توموری مشاهده شده است. علاوه بر این کلستریدیوم تنها در تومور موش دریافت‌کننده

یک مطالعه ایمونولوژیک در افرادی که به سرطان ریه از نوع NSCLC مبتلا بودند دریافتند که یک پلی ساکارید *zwittionic polysaccharide (ZPS)* تولید شده توسط *Bacteroides. Fragile (B. fragilis)* می‌تواند سلول‌های  $CD4^+ T$  را از طریق سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن یا APC (Antigen-Presenting Cell) فعال کند. داده‌ها نشان داد که پلی ساکارید ZPS از *B. fragilis* در گسترش سلول‌های  $CD4^+ T$  مهم است. با تحقیق روی موش‌های عاری از میکروب که دارای نسبت کمتری از سلول‌های  $CD4^+ T$  بودند به این نتیجه رسیدند که می‌توان آن‌ها را با کلونیزاسیون با *B. fragilis* درمان کرد. همچنین در یک مطالعه پژوهشگران دریافتند که سم *B. fragilis* پاسخ‌های سرکوبگر سیستم ایمنی را مهار می‌کند و در بیماران مبتلا به سندرم میلو دیسپلاستیک سبب می‌شود که سلول‌های تومور از نظارت سیستم ایمنی خارج شوند (۳۲). نتایج حاصل از چندین مطالعه ارتباط نزدیک باکتریوئیدها و سیستم ایمنی را نشان داده است. در تحقیقات اخیر مربوط به ایمونوتراپی سرطان، مشخص شد که *Bacteroides* برای پاسخ به مهار  $CTLA4$  در برابر ملانوم در بیماران و مدل‌های موش مؤثر است (۲۱). در ابتدا، محققان دریافتند که درمان با آنتی‌بادی‌های  $CTLA4$  اغلب منجر به یک اثر نامطلوب بر هموستاز ایمنی روده می‌شود. بعداً مشخص شد که آنتی‌بادی‌های  $CTLA4$  فلور باکتریایی روده را مختل می‌کند و باعث دیس‌بیوز ایمنی روده می‌شود (۲۳). علیرغم مواردی که در بالا نشان داده شد در برخی از مطالعات یافته‌هایی مبنی بر اینکه *Bacteroides spp* به‌عنوان یک باکتری مطلوب در ایمنی ضد تومور، گزارش شده است. در یک مطالعه بالینی که بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به ملانوما که درمان ضد آنتی‌بادی‌های  $CTLA4$  دریافت کردند، مشاهده کردند در افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها پاسخ مناسبی نمی‌داد میزان *Bacteroides spp* بیشتر بود. چند مطالعه نشان داد که

سرطان‌های معده، سینه و کولون بررسی گردیده است، با این وجود لازم است کارایی درمانی سم مذکور برای مدت طولانی و فقدان سمیت در موجود زنده بیشتر مورد ارزیابی قرار گیرد (۳۶). گونه‌های باکتریایی مرتبط با تحریک مطلوب و نامطلوب در ایمنی ضد تومور در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

تزریق درون وریدی باکتری مشاهده شده است. اندوتوکسین تولید شده از سویه A کلاستریدیوم پرفرژنس که عامل اسهال و استفراغ است دومن انتهایی C مسئول تمایل به گیرنده دومن انتهایی N دارای عمل کرد مربوط به سمیت توکسین است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند و توکسین سویه A خالص بر روی سلول‌های پانکراس منجر به نکروز تومور و مهار رشد تومور در موجود زنده می‌شود. این توکسین بر روی

جدول ۳. ب گونه‌های باکتری با دو اثر متفاوت روی سیستم ایمنی

باکتری	نقش مطلوب			نقش غیر مطلوب		
	موضوع تحقیق	نوع مداخله	نوع مکانیسم سیستم ایمنی	موضوع تحقیق	نوع مداخله	نوع مکانیسم سیستم ایمنی
Akkermansia muciniphila	Patients with NSCLC and RCC	Anti-PD1 Abs	Interleukin 12-dependent (21)	CRC murine model	N/A	Proliferation associated gene upregulation (47)
Bacteroides spp	Patients with NSCLC and murine model	Anti-CTLA4 Abs	ZPS production (52)	Patients with melanoma	Anti-CTLA4 Abs	Unknown
	Patients with RCC	Anti-PD1 Abs	Unknown	Patients with melanoma	Anti-PD1 Abs	Unknown
Clostridium spp.	Patients with NSCLC	Anti-PD1 Abs	CD8+ T cells (58)	Patients with rectal cancer	nCRT	Unknown (46)

NSCLC( non-small cell lung cancer) - RCC( Renal Cell Carcinom)-CRC( Colorectal cancer) -Anti-PD1 (Anti-Programmed cell death protein 1)- Anti-CTLA4(Anti Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen)- nCRT (neoadjuvant Chemo Radiotherapy Treatment)- ZPS (zwitterionic polysaccharide)- MDSC (Myelodysplastic Syndromes)

را در برابر تومورهای مختلف ایجاد شده در موش با افزایش فعالیت سلول‌های T ضد توموری افزایش داده است. پری بیوتیک‌ها ترکیبات غذایی مانند فیبرها و اینولین هستند که ممکن است از جمعیت‌های میکروبی خاصی در روده حمایت کنند یا عملکرد آن‌ها را تغییر دهند. تجویز پری بیوتیک‌ها در بسیاری از انواع بیماری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات اخیر در مدل‌های سرطان پیش

#### ۴. نقش رژیم غذایی و پری بیوتیک‌ها

هنگام در نظر گرفتن استراتژی‌هایی برای تحریک میکروبیوتای روده، اهمیت سایر عوامل مؤثر بر میکروبیوتای روده از جمله رژیم غذایی و پری بیوتیک‌ها باید در نظر گرفته شود. مشاهده شده که مصرف خوراکی اینوزین همراه با ترشح IL12 توسط DCها، اثربخشی anti-CTLA-4

آسیب و جهش DNA، بیان برخی از microRNA ها و افزایش اثرات اپی ژنتیکی رایج‌ترین مکانیسم‌های بکار گرفته‌شده توسط گونه‌های باکتریایی هستند. محافظت در برابر کلونیزاسیون پاتوژن‌های روده و تحریک سلول‌های اپیتلیال، خواص ضدالتهابی، اثرات ضد بیوفیلم و ضد ویروسی، تحمل اندوتوکسین و ترشح مولکول‌های تحریک‌کننده سیستم ایمنی (مانند پروتئین‌ها، لیپیدها و متابولیت‌ها) از دیگر موارد مفید هستند. گونه‌های مفید فلور باکتریایی متابولیت‌هایی تولید می‌کنند که می‌توانند به‌طور سامانمند در بدن منتشر شوند و بر بیماری‌های خود ایمنی تأثیر بگذارند (۳۹).

*Lactobacilli*، *Bifidobacterium spp.* و *Saccharomyces boulardii* از مفیدترین فلورهای باکتریایی هستند. برخی از عوامل مانند تغییر زیستگاه‌های غذایی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، آسیب‌های بدن و بیماری‌های زمینه‌ای می‌توانند باعث عدم تعادل جمعیت میکروبیوتا شوند که منجر به چندین بیماری مانند تغییر چرخه سلولی و سرطان‌زایی می‌شود (۴۰).

### نتیجه‌گیری

میکروبیوم روده در تغذیه انسان، حفظ انرژی و بلوغ سلول‌های ایمنی میزبان، نقش اساسی بسیاری دارد. باکتری‌های فلور روده می‌توانند سیستم ایمنی را تحریک نمایند و با تولید متابولیت‌هایی مانند بوتیرات‌ها و پروپیونات‌ها و اسیدهای صفراوی و همچنین با تبدیل فیبرهای غذایی به محصولات دیگر مانند SCFA بر روی تومورها مؤثر باشند. علاوه بر این، شناسایی مشخصات میکروبیوتای روده برای هر بیمار ممکن است به یک روش معاینه روتین در تشخیص سرطان تبدیل شود. با این وجود با توجه به تعداد زیاد باکتری‌های موجود در روده بحث در این زمینه نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری دارد.

### تعارض منافع

بالینی نشان می‌دهد که تجویز اینولین با افزایش پاسخ‌های ایمنی ضد تومور در ملانوما همراه است. نکته مهم این است که تمام اثرات پری بیوتیک‌ها بر ایمنی ضد تومور و رشد تومور به میکروبیوتای روده بستگی دارد. اثرات پروبیوتیکی باعث کاهش کلسترول سرم، کاهش سرطان کولون، افزایش پاسخ ایمنی و تولید مواد ضد میکروبی می‌شود که عوامل بیماری‌زا و اسهال نامطلوب را در روده انسان کنترل می‌کند (۳۷).

*E. hirae* یکی از اولین پروبیوتیک‌های ضد سرطان است که در زمینه اثرات تعدیل‌کننده ایمنی ناشی از CTX توضیح داده شده است (۳۸). باکتری‌های ساکن روده می‌توانند بر پاسخ‌های بیمار به ایمونوتراپی سرطان تأثیر بگذارند روتی و همکاران نمونه‌هایی از بیماران مبتلابه سرطان ریه و کلیه را بررسی کردند و دریافتند که بیمارانی که پاسخ ایمنی مناسبی نمی‌دهند سطوح پایینی از باکتری *A. muciniphila* دارند. مکمل خوراکی باکتری به موش‌های تحت درمان با آنتی‌بیوتیک پاسخ به ایمونوتراپی را افزایش داد. در بیمارانی که میکروبیوم روده مطلوب (به‌عنوان مثال، تنوع و فراوانی *Ruminococcaceae* و *Faecalibacterium* دارند با واسطه افزایش ارائه آنتی‌ژن و بهبود عملکرد سلول‌های T مؤثر در محیط و ریز محیط پاسخ‌های ایمنی سیستمیک و ضد توموری بیشتری دارند. در مقابل، بیمارانی که میکروبیوم روده نامطلوب دارند (به‌عنوان مثال، تنوع کم و فراوانی نسبی بالای باکتری‌ها) پاسخ‌های ایمنی سیستمیک و ضد توموری را مختل می‌کنند. این یافته‌ها پتانسیل درمانی تعدیل میکروبیوم روده را در بیمارانی که ایمونوتراپی دریافت می‌کنند برجسته می‌کند و ارزیابی سریع را در بیماران سرطانی از طریق آزمایش‌های بالینی تضمین می‌کند (۱۰). اهمیت میکروبیوم در تغذیه انسان، حفظ انرژی و بلوغ سلول‌های ایمنی میزبان به‌خوبی بیان شده است. تغییر در چرخه سلولی با استفاده از مکانیسم‌های مختلف مانند التهاب، تغییر در سیگنال دهی سلولی، تهاجم و فرار ایمنی، کلونیزاسیون خاص، القای

## منابع

1. Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1033.
2. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* 2012;21(4):504-16.
3. Baruch EN, Wang J, Wargo JA. Gut microbiota and antitumor immunity: potential mechanisms for clinical effect. *Cancer Immunol Res.* 2021;9(4):365-70.
4. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294(1):1-8.
5. Qi X, Liu Y, Hussein S, Choi G, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, et al. The species of gut bacteria associated with antitumor immunity in cancer therapy. *Cells.* 2022;11(22):3684.
6. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011;331(6013):44-9.
7. Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, Sugi Y, Arimoto J, Umezawa S, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut.* 2019;68(7):1335-7.
8. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11:1-0.
9. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, Skelly AN, Suda W, Sugiura Y, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature.* 2019;565(7741):600-5.
10. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015;350(6264):1084-9.
11. Mager LF, Burkhard R, Pett N, Cooke NC, Brown K, Ramay H, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science.* 2020;369(6510):1481-9.
12. Jin Y, Dong H, Xia L, Yang Y, Zhu Y, Shen Y, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019;14(8):1378-89.
13. Picard C, Fioramonti J, François A, Robinson T, Neant F, Matuchansky C. Bifidobacteria as probiotic agents: physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(6):495-512.
14. Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, Sixt BS, Liu P, Loos F, et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science.* 2020;369(6506):936-42.
15. Goubet AG, Wheeler R, Fluckiger A, Qu B, Lemaître F, Iribarren K, et al. Multifaceted modes of action of the anticancer probiotic *Enterococcus hirae*. *Cell Death Differ.* 2021;28(7):2276-95.
16. Anfossi S, Calin GA. Gut microbiota: A new player in regulating immune- and chemotherapy efficacy. *Cancer Drug Resist.* 2020;3(3):356.
17. Fukuoka S, Daisuke M, Togashi Y, Sugiyama E, Udagawa H, Kirita K, et al. Association of gut microbiome with immune status and clinical response in solid tumor patients who received anti-PD-1 therapies. *J Clin Oncol.* 2018;36:3011.

18. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103.
19. Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2019;68(6):1014-23.
20. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015;350(6264):1079-84.
21. Huang FY, Dai SZ, Wang JY, Lin YY, Wang CC, Zheng WP, Tan GH. Engineered porous/hollow *Burkholderia pseudomallei* loading tumor lysate as a vaccine. *Biomaterials*. 2021;278:121141.
22. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary *Bacillus Calmette-Guerin* in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116:180-2.
23. Shiga M, Miyazaki J, Tanuma K, Nagumo Y, Yoshino T, Kandori S, et al. The liposome of trehalose dimycolate extracted from *M. bovis* BCG induces antitumor immunity via the activation of dendritic cells and CD8+ T cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70:2529-43.
24. Back YW, Choi S, Choi HG, Shin KW, Son YJ, Paik TH, et al. Cell wall skeleton of *Mycobacterium bovis* BCG enhances the vaccine potential of antigen 85B against tuberculosis by inducing Th1 and Th17 responses. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213536.
25. Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, Sugi Y, Arimoto J, Umezawa S, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut*. 2019;68(7):1335-7.
26. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*. 2017;170(3):548-63.
27. Eller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017;357(6356):1156-60.
28. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103.
29. Daisley BA, Chanyi RM, Abdur-Rashid K, Al KF, Gibbons S, Chmiel JA, et al. Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal *Akkermansia muciniphila* in castrate-resistant prostate cancer patients. *Nat Commun*. 2020;11(1):4822.
30. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CP, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-7.
31. Bacteroides HM. The good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):593-621.
32. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2283-9.
33. Halley A, Leonetti A, Gregori A, Tiseo M, Deng DM, Giovannetti E, et al. The role of the microbiome in cancer and therapy efficacy: focus on lung cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(9):4807-18.

34. Thiele EH, Arison RN, Boxer GE. Oncolysis by clostridia. IV. Effect of nonpathogenic clostridial spores in normal and pathological tissues. *Cancer Res.* 1964;24(2 Part 1):234-8.
35. Fard AT, Hasan F, Bandehpour M, Mosaffa N, Abbas FM, Hameed A, et al. Cloning and expression of C-terminal of *Clostridium perfringens* type A enterotoxin and its biological activity. *Afr J Microbiol Res.* 2010;4(14):1469-74.
36. Perez-Chanona E, Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol.* 2016;39:75-81.
37. Li Y, Elmén L, Segota I, Xian Y, Tinoco R, Feng Y, et al. Prebiotic-induced anti-tumor immunity attenuates tumor growth. *Cell Rep.* 2020;30(6):1753-66.
38. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity.* 2016;45(4):931-43.
39. Abdelouhab K, Rafa H, Toumi R, Bouaziz S, Medjeber O, Touil-Boukoffa C. Mucosal intestinal alteration in experimental colitis correlates with nitric oxide production by peritoneal macrophages: effect of probiotics and prebiotics. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34(4):590-7.
40. Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, Levy M, Auriault ML, Van Nhieu JT, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Ther Adv Gastroenterol.* 2013;6(3):215-29.