

نقش میکروبیوتای روده در پیشگیری و درمان سرطان

نازیلا دردمه^{۱*}، مسعود یاورمنش^۱

^۱گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد

*نویسنده مسئول: n.dardmeh@gmail.com

چکیده

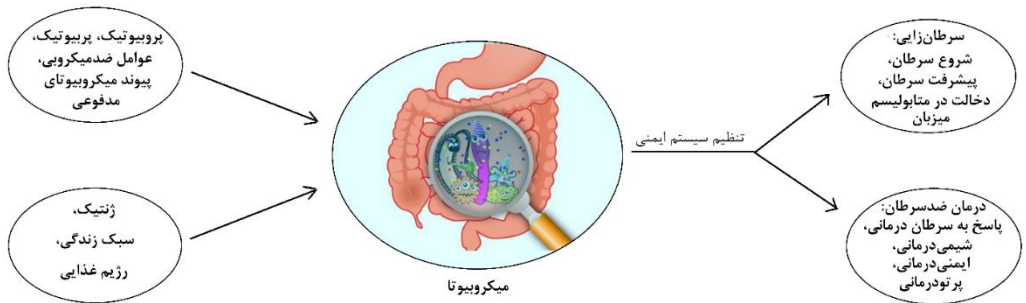
سرطان یک مساله بهداشت جهانی است و مسئول یک مورد از هر شش مرگ در سراسر جهان است. درمان سرطان یک فرآیند بسیار پیچیده است. جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی از روش‌های درمانی مرسوم می‌باشند، درحالی‌که اخیراً پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه پیشگیری و درمان حاصل شده است. یکی از این روش‌ها توجه به میکروبیوتای روده می‌باشد. میکروبیوتای روده در یک تعادل پویا بین همزیستی و بیماری‌زایی است و قادر است بر فیزیولوژی میزبان تأثیر بگذارد. شواهد زیادی بیانگر آن است که میکروبیوتای روده نه تنها نقش کلیدی در سرطان‌زایی دارد، بلکه بر اثربخشی و سمیت‌درمان ضدسرطان نیز تأثیر می‌گذارد. برخلاف ژنتیک، میکروبیوتا به راحتی با استراتژی‌های مختلف مانند پروبیوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوعی قابل اصلاح هست. مقاله حاضر مروری بر نقش میکروبیوتا، امکان‌سنجی و چالش‌های درمان ضد سرطان تمرکز دارد.

کلمات کلیدی: سرطان، میکروبیوتای روده، پروبیوتیک، پریوتیک، پیوند میکروبیوتای مدفوعی

۱- مقدمه

سرطان یک موضوع اصلی سلامت جهانی است و دومین عامل مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. مطابق گزارش سازمان بهداشت جهانی، حدود یک سوم مرگ‌ومیر ناشی از سرطان به عادات رفتاری و رژیم غذایی مدرن، سبک زندگی کم‌تحرک، چاقی، سیگارکشیدن و مصرف الکل ارتباط دارد (شکل ۱). میکروبیوتای روده نقش کلیدی در حفظ وضعیت سلامتی دارد و غذا یکی از ابزارهای اصلی برای شکل دادن ترکیب آن است. مصرف میوه‌ها و سبزیجات به‌عنوان منبعی از فیبرهای غیرقابل هضم، به دلیل گسترش انتخابی رشد پروبیوتیک‌ها اهمیت خاصی برای سلامت انسان دارد. مطابق تعریف سازمان بهداشت جهانی و سازمان غذا و کشاورزی در سال ۲۰۰۱

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به میزان کافی ($10^7 CFU.gr^{-1}$)، تأثیرات سودمندی بر روی سلامت بدن میزبان خواهند داشت. باکتری‌های دارای خواص پروبیوتیکی که اغلب متعلق به لاکتیک اسید و بیفیدوباکترها هستند، به‌طور گسترده در محصولات لبنی و نوشیدنی‌های پروبیوتیک همچنین به‌عنوان کپسول، پودر و مکمل استفاده می‌شوند. این باکتری‌ها با سنتز اسیدآمینه‌ها و ویتامین‌ها، تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر منجر به تقویت سد مخاطی روده، دفاع در برابر کلونیزاسیون پاتوژن‌ها، سم‌زدایی از ترکیبات سرطان‌زا و تحریک سیستم ایمنی میزبان می‌شود. سوش‌های تجاری رایجی که به‌عنوان پروبیوتیک بکار گرفته می‌شود متعلق به سویه‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتر می‌باشد. خاستگاه اصلی این باکتری‌ها دستگاه گوارش انسان و جانوران هست. مطالعات متعددی در هر دو شرایط برون‌تنی و درون‌تنی مدعی اثربخشی پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان سرطان می‌باشد [۱-۳].



شکل ۱- تأثیر میکروبیوتای میزبان در سرطان‌زایی

۱-۲- میکروبیوتای روده

روده انسان با ۴۰ تریلیون ارگانیسم یک اکوسیستم پویا و پرجمعیت از باکتری‌ها، قارچ‌ها، آرکی‌باکتری‌ها، پروتوزوا و ویروس‌ها است. "جمعیت میکروبی روده و ژنوم آن‌ها"، "فلور میکروبی روده" و یا "میکروبیوم" عامل کلیدی در تعیین هموستازی، ایجاد حالت اسمزی، تحرک و بازیابی کالری از رژیم غذایی در روده است. با بروز برخی اختلالات بیولوژیکی مانند تغییرات رژیم غذایی، بیماری‌های متابولیکی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و یا واکنش سیستم ایمنی، تعادل میکروبیوم روده از نظر ساختاری و عملکردی بهم می‌خورد که به این حالت دیسبیوسیس^۱ گفته می‌شود. شواهد زیادی حاکی از آن است که میکروبیوتا نقش مهمی در وقوع و تداوم بیماری میزبان دارد. ارتباط بین سرطان و میکروبیوم پیچیده است. علی‌رغم اینکه سرطان بعنوان بیماری ژنتیکی و متأثر از عوامل محیطی شناخته می‌شود با این وجود میکروارگانیسم‌ها در ۲۰٪ بدخیمی‌ها نقش دارند [1]. میکروبیوم می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند تولید متابولیت‌های انکوژنیک، درگیر کردن مسیرهای پیش‌التهابی و سرکوب

¹ Dysbiosis

سیستم ایمنی بر سرطان تأثیر بگذارد. برخی میکروب‌های روده مانند *Fusobacterium nucleatum*¹ از طریق ترشح آنتی‌ژن چسبنده‌ای به نام FadA باعث رشد سلول‌های سرطانی کلورکتال می‌شود. با وجود اینکه برخی میکروب‌ها تأثیر مستقیم در ایجاد تومور دارند، برخی دیگر با ایجاد التهاب یا تضعیف سیستم ایمنی بصورت غیرمستقیم باعث پیشرفت سرطان می‌شوند. همچنین میکروبیوتا قادر است پاسخ‌های درمانی سرطان را تغییر دهد. مطالعات نشان می‌دهد که از بین رفتن فلور روده، پاسخ سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی بر پایه پلاتینیوم را تضعیف می‌کند [۴].

آزمایشات بالینی متعددی جهت بررسی اثرات پروبیوتیک‌ها و پریبیوتیک‌ها بر سرطان انجام شده است. مکانیسم عمل پروبیوتیک‌ها مرتبط با ویژگی‌های ضد توموری هنوز نامشخص است. میکروبیوتای روده در مسیرهای مختلفی درگیر هست که به نظر می‌رسد نقش مهمی در آن فرآیند دارد. پروبیوتیک‌ها در حفظ هموستازی نقش دارند و شرایط فیزیکی و شیمیایی ثابتی در روده ایجاد می‌کنند. کاهش pH ناشی از وجود بیش از حد اسیدهای صفراوی در مدفوع ممکن است به عنوان یک عامل سیتوتوکسیک مستقیم بر اپیتلیوم کولون تأثیر بگذارد و منجر به سرطان کولون شود. با توجه به دخالت پروبیوتیک‌ها در تنظیم pH و پروفایل اسیدهای صفراوی پروبیوتیک‌هایی مانند *Lactobacillus* / *Asidofilius*² و *Bifidobacterium* / *Bifidobacterium*³ می‌توانند ابزاری امیدوارکننده در پیشگیری از سرطان باشد. سویه‌های پروبیوتیکی همچنین باعث ایجاد تعادل بین سایر فلور روده و فعالیت متابولیکی آن‌ها می‌شود [۵]. برخی مطالعات بهبود بیماران سرطانی بعد از دریافت پروبیوتیک را گزارش کردند، در حالی که برخی دیگر تأثیر قابل توجهی مشاهده نکردند. یک مطالعه مداخله‌ای بر روی بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال نشان داد که تجویز *Lactobacillus* / *Asidofilius* / *NCFM* و *Bifidobacterium* / *Lactobacillus* / *Bl-04*⁴ پروفایل میکروبی بیماران را تغییر می‌دهد. پروبیوتیک‌ها باعث افزایش فراوانی باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات مانند سویه‌های *Faecalibacterium*⁵ و *Clostridiales*⁶ و کاهش سویه‌های دخیل در ایجاد سرطان کلورکتال مانند *Fusobacterium*⁷ و *Peptostreptococcus*⁸ می‌شود.

علاوه بر تغییر پروفایل میکروبی، مصرف پروبیوتیک‌ها قادر است از پیشرفت سرطان جلوگیری کند. در این زمینه مطالعه ژانگ و همکاران نشان داد که مدل سرطان کبد در موش (مدل ایجاد شده با دی‌اتیل نیتروزآمین) دریافت مخلوط پروبیوتیک *VSL#3* منجر به تسکین التهاب روده، حفظ یکپارچگی مخاط روده و جلوگیری از رشد تومور

¹ *Fusobacterium nucleatum*

² *Lactobacillus acidophilus*

³ *Bifidobacterium bifidum*

⁴ *Bifidobacterium lactis Bl-04*

⁵ *Faecalibacterium*

⁶ *Clostridiales spp.*

⁷ *Fusobacterium*

⁸ *Peptostreptococcus*

شده است. با این وجود مطالعات بالینی متعددی تاثیر پروبیوتیک‌ها در درمان سرطان را رد کرده‌اند. در مطالعه‌ای که در آن بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن، بعد از جراحی کوکتل لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکترها دریافت کرده بودند، هیچ بهبودی مشاهده نشد و همانند گروهی که دارونما دریافت کرده بودند، دی‌آمین اکسیداز (شاخص نفوذپذیری روده) و مارکرهای التهابی مشاهده شد. به نظر می‌رسد این اختلاف نتایج شاید به میکروبیوم و ژنوم میزبان مربوط باشد. چرا که کلونیزه‌شدن و عملکرد پروبیوتیک‌ها تحت تاثیر میکروبیوم فرد، پروفایل بیان ژن میزبان و سایر عامل‌های بیرونی است. به علاوه محدودیت‌هایی از قبیل اندازه نمونه کم، مدت کوتاه تیمار با پروبیوتیک‌ها و عدم پیگیری جهت بررسی اثرات دراز مدت پروبیوتیک‌ها در بیماران نیاز به مطالعات بالینی تکمیلی با طراحی صحیح دارد [۶].

متابولیت‌های اولیه میکروبی مانند اسیدهای آمینه، نوکلئوتیدها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و ویتامین‌ها به تنظیم رشد و تکثیر فلور روده کمک می‌کنند. این متابولیت‌ها در سلول‌های میکروبی مختلف مشابه هستند. سنتز متابولیت‌های اولیه یک فرآیند ثابت است و هر اختلالی می‌تواند فعالیت طبیعی میکروبی را مختل کند. متابولیت‌های ثانویه میکروبی مانند آلکالوئیدها، فنل‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و رنگدانه‌ها ویژگی و عملکرد فلور روده را تعیین می‌کنند. تومورها دارای متابولیسم‌های مختلف در محیط درون‌تنی هستند، از جمله متابولیسم اسیدآمینه با سلول‌های سرطانی کبد، متابولیسم گلوکز با سرطان معده و متابولیسم لیپید با سرطان کبد و گلیکولیز مرتبط است. مطالعات نشان می‌دهد که میکروب‌های روده مواد مغذی را تجزیه و جذب می‌کنند و اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید می‌کنند. حفظ ترکیب مناسب میکروبیوتا در پیشگیری از پاتوژن‌ها بسیار مهم می‌باشد و برای پاسخ ایمنی میزبان ضروری است [۶]. در ادامه برخی از این متابولیت‌ها و نقش آن‌ها در پیشگیری و درمان سرطان بررسی شده است.

۲-۱-۱ کربوهیدرات‌ها

متابولیسم کربوهیدرات مجموعه‌ای از واکنش‌های شیمیایی پیچیده در داخل بدن انسان است. چرخه اسید سیتریک، مسیر نهایی متابولیک و مرکز سه ماده مغذی اولیه (کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و اسیدهای آمینه) به عنوان مسیر اصلی متابولیسم کربوهیدرات است. متابولیسم کربوهیدرات برای فلور روده و سرطان کولورکتال ضروری است. باکتری‌های بی‌هوازی و هوازی با هم در روده وجود دارند. سوپراکسیدها، رادیکال‌های اکسیژن و مولکول‌های اکسیژن ارتباط نزدیکی با ایجاد سرطان کولورکتال دارند. باکتری‌های مختلف گلوکز و لاکتوز را برای سنتز اسید تجزیه می‌کنند. جمعیت میکروبی روده با حفظ تعادل اسید و باز و تنظیم فشار اسمزی کنترل می‌شود.

۲-۱-۲ اسیدهای چرب کوتاه زنجیر

محصولات اولیه متابولیسم کربوهیدرات‌ها، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر هستند که شامل اسید استیک، اسید پروپیونیک و اسید بوتیریک است. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مولکول‌های سیگنالی هستند که بین رژیم غذایی، میکروبیوتای روده و میزبان ارتباط ایجاد می‌کنند و نقش اساسی در سیستم ایمنی، متابولیسمی و غدد درون‌ریز دارند. مالتودکسترین طی تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و افزایش بوتیرات به دلیل تخمیر دانه‌های گندم، از رشد سلول‌های بدخیم جلوگیری می‌کند، باعث ایجاد آپوپتوز و افزایش بیان ژن موسین ۲ می‌شود و سلول‌های بدخیم را متمایز می‌کند. بیفیدوباکتریوم بیفیدوم^۱ با متوقف کردن چرخه سلولی در فاز G0/G1 از رشد سلول‌های سرطانی در سرطان کولورکتال جلوگیری می‌کند. به علاوه باعث افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز می‌شود که به عنوان یک مارکر میزان آن در سلول‌های بدخیم کم است.

۳-۱-۲ لیپیدها

به تری‌گلیسیریدها، فسفولیپیدها، کلسترول و گلیکولیپیدها لیپید گفته می‌شود. بسیاری از مطالعات نشان داده است که رژیم غذایی پرچرب می‌تواند باعث ایجاد سرطان روده بزرگ شود. در مطالعه اخیر مشخص شده است که رژیم غذایی پرچرب ترشح اسید صفراوی را در کولورکتوم افزایش می‌دهد. بعضی از کلستریدیوم‌ها قادر هستند با سنتز آنزیم‌های مختلف از طریق متابولیسم اسیدهای چرب، تبدیل اسیدهای صفراوی به اسیدهای صفراوی ثانویه را تسریع ببخشند. اسیدهای صفراوی ثانویه سرطان‌زا می‌باشند و ابتلا به سرطان کولورکتال را افزایش می‌دهند. مکانیسم‌های مولکولی شامل تولید رادیکال‌های اکسیژن، شکستن رشته‌های DNA، ایجاد کروموزوم‌های ناپایدار و تشکیل سلول‌های بنیادی سرطانی است. برهم‌کنش بین اسیدهای چرب، اسیدهای صفراوی و فلور روده می‌تواند دی‌آسیل‌گلیسرول، پروستاگلاندین و لکوترین سنتز کند که باعث ایجاد تومور، پاسخ التهابی و ایمنی شود.

۴-۱-۲ تریپتوفان

تریپتوفان غالباً از طریق غذا به دست می‌آید و در انسان، متابولیسم آن عمدتاً در روده کوچک و سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد که تنظیم‌کننده مهم در التهاب و ایمنی است. آخرین یافته‌ها حاکی از آن است که دریافت زیاد تریپتوفان از رژیم غذایی و لاکتوباسیلوس روتری^۲ می‌تواند تعداد سلول‌های T ایمنی را افزایش دهد. آزمایش‌های پیش‌بینی‌کننده بر روی برهم‌کنش‌های میکروب-میزبان نشان داد که $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IFN-}\gamma$ به مسیرهای

¹ *Bifidobacterium bifidum*

² *Lactobacillus reuteri*

متابولیکی میکروبی خاص، از جمله اسید پالمیتیک و الکل‌های تجزیه‌کننده تریپتوفان مرتبط است. مطالعات نشان داده است که تریپتوفان و متابولیت‌های آن، مانند اسید کینولیک، التهاب را مهار می‌کنند. غلظت خاصی از تریپتوفان می‌تواند به‌طور قابل توجهی از بیان ژن عامل‌های التهابی جلوگیری کند. بنابراین میکروارگانیسم‌ها با تنظیم متابولیسم تریپتوفان قادر هستند ایمنی روده را تنظیم کنند.

۲-۲- هدف قرار دادن میکروبیوتای روده

طیف گسترده‌ای از استراتژی‌های با هدف قرار دادن میکروبیوتای روده به‌صورت بالینی برای بهبود نتایج درمانی بیماران مبتلا به سرطان مورد آزمایش قرار گرفته است. برخی از استراتژی‌ها، مانند پیوند میکروبیوتای مدفوعی^۱، کارآیی خود را در آزمایش‌های مقیاس کوچک فاز ۱ و ۲ نشان داده است، اما ممکن است اجرای آن در مقیاس بزرگ دشوار باشد. برخی دیگر، مداخله از طریق رژیم غذایی، پربیوتیک و پروبیوتیک‌ها است که مقیاس‌پذیرتر است و هزینه کمتری دارند، ولی شواهد مبنی بر اثربخشی بالینی آنها محدود می‌باشد و در برخی موارد می‌تواند مضر باشند. مطالعات وسیع و چند قسمتی که قادر باشد به‌طور همزمان اثربخشی و سمیت‌ایمنی را دربرگیرد، به همراه کشف مکانیسم‌های موثر در پاسخ درمانی میکروبیوتا، بدون شک منجر به انتخاب مداخله صحیح برای بیمار خواهد شد. در این بخش، مداخلات شناخته‌شده و نوظهور با هدف تاثیر بر میکروبیوتای بیماران مبتلا به سرطان بررسی خواهد شد [۷، ۸].

۲-۲-۱ پیوند میکروبیوتای مدفوع

شناخته‌شده‌ترین روش برای تغییر ترکیب میکروبیوتای روده پیوند میکروبیوتای روده است. مطالعات بالینی اولیه که اثرات پیوند میکروبیوتای روده را بر اثربخشی درمان سرطان ارزیابی می‌کنند، نتایج امیدوارکننده‌ای را از نظر غلبه بر مقاومت اولیه یا اکتسابی به ایمونوتراپی گزارش کرده‌اند. به‌عنوان مثال، آزمایش دوفازی ۱ و ۲ مشخص کرد که پیوند میکروبیوتای روده قادر است بر مقاومت بیماران ملانوم متاستیک نسبت به بلوکه‌کننده‌های چک‌پوینت ایمنی (ICB)^۲ غلبه کند. جالب توجه است که شروع مجدد ایمونوتراپی بعد از پیوند میکروبیوتای مدفوعی منجر به کاهش عوارض جانبی مرتبط با سیستم ایمنی شده است. گزارشات متعدد و داده‌های اولیه آزمایشات بالینی همچنان موید تاثیر پیوند میکروبیوتای مدفوعی بر کولیت ناشی از ICB است. بنابراین پیوند میکروبیوتای مدفوعی در افزایش کارآیی و کاهش سمیت‌ایمنی موثر است. از سوی دیگر پیوند میکروبیوتای

¹ Fecal microbiota transplantation

² Immune Checkpoint Blockade

مدفوعی قادر است جلوی کلونیزه شدن باکتری‌های مضر را بگیرد و یا سایر بیماری‌های روده‌ای را کاهش دهد که موجب کاهش کارایی ICB مانند روده سندرم روده چکه‌کن شود.

۲-۲-۲ رژیم غذایی و پروبیوتیک‌ها

مطالعات پیش بالینی و بالینی زیادی نشان می‌دهد که رژیم غذایی با فیبر بالا یا رژیم مدیترانه‌ای می‌تواند پاسخ ICB را بهبود بخشد و سمیت‌ایمنی را کاهش دهد. کلینیک‌های زیادی بیماران خود را تشویق می‌کنند تا از دستورالعمل‌های استاندارد تغذیه پیروی کنند. پروبیوتیک‌ها همچنین با فراهم کردن مواد مغذی گونه‌های میکروبی مفید روده، باعث رشد آنها می‌شوند. دو پروبیوتیک کاستالازین (جداشده از میوه کامو-کامو) و عصاره پلی‌ساکارییدی بدست آمده از جینسنگ موجب افزایش کارایی ICB در مدل‌های موش شده است. کاستالازین به صورت مستقیم به غشای خارجی سویه‌های رومینوکوکوس^۱ متصل می‌شود و رشد آنها را فراهم می‌سازد. پلی‌ساکاریدهای جینسنگ موجب رشد سویه‌های موری‌باکوم^۲ و کاهش سطح سرمی متابولیت تریپتوفان ال-کینورین می‌شود. از آنجایی که پروبیوتیک‌ها به وجود گونه‌های مفید در میکروبیوتای میزبان متکی هستند، سین‌بیوتیک‌ها که به تجویز پروبیوتیک‌های مناسب و پروبیوتیک‌ها در کنار هم اشاره می‌کنند، ممکن است مؤثرتر از استفاده جداگانه باشند.

۲-۲-۳ پروبیوتیک‌ها

رویکردهای تعدیل میکروبیوتا به روشی جهانی دارای خطرات ذاتی است و ممکن است بسته به طیف وسیعی از فاکتورها از قبیل جغرافیا، رژیم غذایی، جنس و سن نتایج متغیری داشته باشد. سایر مداخلات با هدف تاثیر بر میکروبیوتا، از جمله پروبیوتیک‌ها، برای استفاده گسترده بالینی امکان‌پذیرتر است. گلدین و گورباخ [۹] از اولین کسانی بودند که ارتباط بین رژیم غذایی حاوی لاکتوباسیلوس و کاهش بروز سرطان روده بزرگ را نشان دادند (۴۰٪ در مقابل ۷۷٪ در گروه شاهد). پروبیوتیک‌ها بدلیل توانایی در تنظیم تکثیر سلول‌های سرطانی و آپوپتوز، هم در محیط درون‌تنی و هم برون‌تنی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. کاربرد بالقوه این خواص در درمان جدید می‌تواند جایگزین درمان‌های تهاجمی مانند شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی باشد. خوشبختانه، کارآزمایی بالینی دو فاز ۲ نشان داد که تجویز پروبیوتیک تولیدکننده بوتیرات کلستری‌دیوم بوتیری‌کوم^۳ به بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک سلول کلیوی منجر به پاسخ بهتر به ICB می‌شود، اگرچه پروبیوتیک تأثیر کمی بر ترکیب میکروبیوتا داشت. در یک مطالعه پیش‌بالینی، سویه‌های پروبیوتیکی از لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتر موجب افزایش

¹ Ruminococcaceae

² Muribaculum

³ Clostridium butyricum 588

کنترل ایمنی تومورهای پیوندی و فعالیت آنتی‌پروتئین مرگ‌برنامه‌ریزی شده سلول یک¹ (PD-1) شد. در صورتی که تجویز این پروبیوتیک‌ها در بیماران ملانوم متاستاتیک موجب کاهش تنوع میکروبی و پاسخ نامطلوب نسبت به آنتی PD-1 شد. نکته‌ی مهم شاید دوز پروبیوتیک‌ها باشد، چراکه وجود بیش از حد سویه‌های باکتریایی مفید ممکن است از میکروبیوتای متعادل و گوناگون بدتر باشد.

۲-۲-۳ عوامل ضد میکروبی

در موارد خاص، کاهش میکروبیوتا می‌تواند اثرات مفیدی داشته باشد. به‌عنوان مثال در موش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، سمیت معده-روده‌ای ایرینوتکان (داروی شیمی‌درمانی) را کاهش داد و توانست آسیب کبدی، سندرم آزادسازی سیتوکین و کولیت ناشی از آنتی‌بادی‌های آگونیست CD137 و CD40 را به‌طور کامل از بین ببرد. با این حال، باید مشخص شود که آیا این اثرات به دلیل کاهش گونه‌های مضر خاص است یا به دلیل کاهش کلی بار باکتری. تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها رویکردی ارزان و مقیاس‌پذیر است، اما با توجه به ارتباط منفی با اثربخشی ICB که در برخی مطالعات مشاهده شده است، استفاده از آنها باید با احتیاط مورد توجه قرار گیرد. با این وجود، اگر بتوان عوارض جانبی مرتبط با ایمنی را با درمان آنتی‌بیوتیکی کاهش داد، بیماران بیشتری ممکن است بتوانند برای مدت طولانی‌تری تحت درمان باقی بمانند، که به‌طور بالقوه هرگونه اثرات مضر بر اثربخشی را خنثی کند.

۳- نتیجه‌گیری

ما در دنیایی زندگی می‌کنیم که به‌طور فزاینده‌ای بر میکروبیوتا متمرکز است و می‌دانیم که میکروب‌ها به شدت بر سلامت و بیماری فرد تاثیر دارند، اگرچه شناخت ما هنوز در مراحل اولیه می‌باشد. با در نظر داشتن این مهم، نیاز به درک کامل تأثیر میکروبیوتا در رشد سرطان و همچنین در رژیم‌های درمانی مثل استراتژی‌های دستکاری میکروبیوتا است. بسیار ضروری است که شناخت خود را از میکروبیوتا به گونه‌ای افزایش دهیم تا بتوانیم پاسخ مناسبی برای سوالات زیر پیدا کنیم. تعدادی از سوالات بی‌جواب که در این زمینه وجود دارد عبارتند از: روش‌های بهینه برای پروفایل کردن تغییرات میکروبیوتا در پیشرفت بیماری و رژیم‌های درمانی کدام است؟ چه تناوبی از پروفایل کردن برای درک عمیق‌تر از میکروبیوتا کافی است؟ چه عواملی موثر در میکروبیوتای روده بایستی همزمان با پروفایل‌های میکروبیوتا بررسی شوند (به‌عنوان مثال سن، رژیم غذایی، سبک زندگی، قومیت و یا داروهایی که

¹ Programmed cell death protein 1

هم‌زمان استفاده می‌شوند)؟ رویکرد ایده‌آل در دستکاری میکروبی در زمینه درمان سرطان چیست؟ طی چند سال آینده، اهمیت روزافزون تبدیل یافته‌های پیش‌بالینی به بالینی ضرورت می‌یابد.

References

- [1] Garrett, W.S., *Cancer and the microbiota. Science*, 2015. **348**(6230): p. 80-86.
- [2] Martin, F.-P.J., et al., *Dietary modulation of gut functional ecology studied by fecal metabonomics. Journal of proteome research*, 2010. **9**(10): p. 5284-5295.
- [3] Raza, M.H., et al., *Microbiota in cancer development and treatment. Journal of cancer research and clinical oncology*, 2019. **145**: p. 49-63.
- [4] Ting, N.L.-N., H.C.-H. Lau, and J. Yu, *Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes. Gut*, 2022. **71**(7): p. 1412-1425.
- [5] Górska, A., et al., *Probiotic bacteria: a promising tool in cancer prevention and therapy. Current microbiology*, 2019. **76**: p. 939-949.
- [6] Cheng, W.Y., C.-Y. Wu, and J. Yu, *The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? Gut*, 2020. **69**(10): p. 1867-1876.
- [7] Kaźmierczak-Siedlecka, K., et al., *Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management—fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. Gut microbes*, 2020. **11**(6): p. 1518-1530.
- [8] Blake, S.J., et al., *Role of the microbiota in response to and recovery from cancer therapy. Nature Reviews Immunology*, 2024. **24**(5): p. 308-325.
- [9] Goldin, B.R. and S.L. Gorbach, *Effect of Lactobacillus acidophilus dietary supplements on 1, 2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestinal cancer in rats. Journal of the National Cancer Institute*, 1980. **64**(2): p. 263-265.