مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۵، شماره ۷، مهر ۱۳۹۷ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثر ایمونوتراپی سرطان پروستات بر بیان ژن *esp* انتروکوکوس فکالیس

طیبه طالب زاده: دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

***فهیمه باغبانی آرانی:** استادیار، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران (*نویسنده مسئول)

fbaghbani@iauvaramin.ac.ir

مسعود هوشمند: دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشکده ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پروستات یکی از رایج‌ترین سرطان‌ها و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در بین مردان در جهان می‌باشد. ایمونوتراپی روشی نو، غیرتهاجمی و موثر برای درمان سرطان است اما اثرات جانبی آن، که تاثیر بر روی تحریک باکتری‌های فلور نرمال و ایجاد عفونت‌های فرصت طلب می‌باشد، به طور کامل شناخته نشده است. هدف این مطالعه بررسی عوارض جانبی ایمونوتراپی بیماران سرطان پروستات روی پتانسیل بیماری زایی انتروکوکوس فکالیس به عنوان یک باکتری فلور طبیعی روده انسان می‌باشد.

روش کار: در این پژوهش تغییر بیان ژن بیماری‌زایی *esp* در انتروکوکوس فکالیس فلور میکروبی روده در سه گروه افراد سالم به عنوان گروه کنترل (۲۱۱ مرد)، مبتلایان به سرطان پروستات (۱۷۶ مرد) پیش از درمان و تحت درمان ۶ ماهه ایمونوتراپی با روش Real time PCR و در مدت زمان یک سال مورد بررسی قرار داده شد.

یافته‌ها: نتایج آنالیز بیان ژن در این مطالعه نشان داد تفاوت معنی داری در میزان بیان ژن *esp* (p= ۰/۰۰) در گروه بیماران قبل و بعد از درمان ایمونوتراپی وجود دارد در حالی که تفاوت معنی داری در بیان این ژن بین گروه افراد سالم و بیماران قبل از ایمونوتراپی دیده نشد (p= ۰/۶۲).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که ایمونوتراپی علی رغم مزیت‌های زیاد می‌تواند عوارض جانبی مانند تحریک بیماری‌زایی فلور میکروبی را در بدن بیماران داشته باشد و باعث عفونت پس از درمان سرطان شود. لذا، لازم است این نکته در پروتوکل های درمان با ایمونوتراپی سرطان پروستات در نظر گرفته شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک

کلیدواژه‌ها

سرطان پروستات،

ایمونوتراپی،

پروتیین سطحی انتروکوک *esp*،

انتروکوکوس فکالیس

تاریخ دریافت: ۹۷/۲/۳۰

تاریخ پذیرش: ۹۷/۶/۲۲

شیوه استناد به این مقاله:

Talebzadeh T, Baghbani-Arani F, Houshmand M. Effects of prostate cancer immunotherapy on *esp* gene expression of *Enterococcus faecalis*. Razi J Med Sci.2018;25(7):47-54.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 1.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]

Razi Journal of Medical Sciences.2018;25(7):47-54. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Effects of prostate cancer immunotherapy on *esp* gene expression of *Enterococcus faecalis*

Tayebeh Talebzadeh, MSc student, Department of Microbiology, School of Biological Science, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran
***Fahimeh Baghbani-Arani**, Assistant Professor, Department of Genetics & Biotechnology, School of Biological Science, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran (*Corresponding author) fbaghbani@iauvaramin.ac.ir
Masoud Houshmand, Associate Professor, Department of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

Abstract

Background: Prostate cancer is the most commonly diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer deaths among men in the world. Immunotherapy is a new, non-invasive and effective method for the treatment of cancer, but its side effects on the normal flora of bacteria and opportunistic infections not known yet. The aim of this study was to evaluate the effects of immunotherapy on *Enterococcus faecalis (E. faecalis)* virulence gene expression in patients with prostate cancer.

Methods: In this study, the effect of prostate cancer immunotherapy on the expression level of enterococcal surface protein (*esp*) gene which is involved in *Enterococcus faecalis* pathogenesis were investigated. For this purpose, the samples were analysed in three groups; normal individuals 211 men), prostate cancer patients (176 men) before and six months after immunotherapy period.

Results: Results showed significant (p=0.00) over expression of *esp* gene in prostate cancer patients after immunotherapy. There was no significant difference between prostate cancer patients before immunotherapy and healthy subjects.

Conclusion: We conclude from these findings that immunotherapy could play a major role in increasing the pathogenicity risk of *E. faecalis* as a normal microflora. According to current results we suggest that using antibiotic administration in the period of immunotherapy prevents the possibility of opportunistic bacterial infections including *E. faecalis*.

Conflicts of interest: None
Funding: National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology

Keywords
Prostate cancer, Immunotherapy, *Enterococcus faecalis*, Enterococcal surface protein (*esp*)

Received: 05/20/2018
Accepted: 09/13/2018

Cite this article as:
Talebzadeh T, Baghbani-Arani F, Houshmand M. Effects of prostate cancer immunotherapy on *esp* gene expression of *Enterococcus faecalis*. Razi J Med Sci.2018;25(7):47-54.

*This work is published under CC BY-NC-SA 1.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]

مقدمه

ایمونوتراپی یک روش درمانی برای برخی بیماری‌ها ازجمله سرطان است که با تحریک یا سرکوب پاسخ سیستم ایمنی عمل می‌کند و هم سیستم ایمنی ذاتی و هم اکتسابی را می‌تواند هدف قرار دهد. این روش در مقایسه با روش‌های تهاجمی دیگری چون رادیوتراپی و شیمی‌درمانی به‌عنوان روشی کم‌خطرتر شناخته می‌شود. البته ایمونوتراپی در حال حاضر در ابتدای راه بوده و تنها در برخی سرطان‌ها چون سرطان پروستات و پستان، در کنار روش‌های قدیمی‌تر چون شیمی‌درمانی و رادیوتراپی به‌صورت درمان تکمیلی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱و۲).

سرطان پروستات، دومین سرطان شایع در بین مردان محسوب می‌شود و یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در کشورهای اروپایی است. بر اساس گزارش سال ۲۰۰۵ آمریکا، سرطان پروستات در بین مردان با ۲۹٪ موارد، شایع‌ترین سرطان بوده است (۳). یکی از مشکلات بیماران مبتلا به سرطان پروستات، عفونت پروستات بعد از درمان می‌باشد که توسط باکتری‌های اشرشیاکلی و انتروکوکوس فکالیس به وجود می‌آید که می‌تواند به دلیل اثرات جانبی درمان بر بیماری‌زایی باکتری باشد (۴).

انتروکوکوس فکالیس کوکوسی گرم مثبت و کاتالاز منفی بوده و جزء فلور طبیعی روده انسان می‌باشد. در عین حال می‌تواند تحت شرایطی باعث عفونت‌های مجاری ادراری، زخم‌ها و اندوکاردیت نیز گردد. امروزه این باکتری به‌عنوان دومین عامل شایع عفونت‌های بیمارستانی مطرح است (۵). فاکتورهای بیماری‌زایی متعددی در باکتری شناخته شده که ازجمله آن شامل ترکیبات (Agg) aggregation، پروتئین سطحی انتروکوک (esp)، آنزیم ژلاتیناز (gelE) و سیتولایزین (cyl) می‌باشد. پروتئین سطحی انتروکوک که توسط ژن esp کروموزومی رمزدهی می‌شود، با افزایش بیماری‌زایی، کلونیزاسیون، پایداری در مجاری ادراری و تشکیل بیوفیلم همراه است (۶). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که افزایش بیان پروتئین‌های سطحی انتروکوک می‌تواند باعث افزایش قدرت بیماری‌زایی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری گردد (۵).

هدف از این مطالعه بررسی اثرات جانبی ایمونوتراپی بر بیماری‌زایی فلور میکروبی بدن می‌باشد. لذا، پژوهش حاضر یکی از نخستین بررسی‌های مولکولی در زمینه اثرات جانبی ایمونوتراپی بر القای ژن بیماری‌زا در باکتری انتروکوکوس فکالیس است.

روش کار

مطالعه حاضر بر روی ۳۸۷ مرد شامل ۱۷۶ مرد مبتلا به سرطان پروستات با میانگین سنی ۶۹ سال و ۲۱۱ مرد سالم که از نظر سن با گروه بیمار تطابق داده شده بودند، صورت پذیرفت. از تمامی افراد سالم و ۱۷۶ مرد مبتلا به سرطان پروستات برای بار اول در هنگام تشخیص بیماری و بار دوم پس از طی یک دوره ۶ ماهه ایمونوتراپی نمونه مدفوع گرفته شد.

نمونه‌های بیمار از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های شهر تهران و نمونه‌های کنترل سالم از اقوام بیماران (با سبک زندگی مشابه بیماران) که به‌عنوان همراه بیمار مراجعه کرده بودند، تهیه شد. پس از نمونه‌گیری و انتقال آن به آزمایشگاه، باکتری انتروکوکوس فکالیس ابتدا با استفاده از رنگ‌آمیزی گرم، آزمون کاتالاز، اپتوچین، رشد بر روی محیط بایل اسکولین آگار، رشد بر روی محیط نمک ۶/۵ ٪، هیدرولیز هیپورات و رشد در شرایط مختلف دمایی، در حد جنس تشخیص داده شد. سپس برای تعیین گونه از آزمایش‌های تولید اسید از مانیتول، سوربیتول، سوربوز، آرابینوز، رافینوز، ریبوز و ساکارز استفاده گردید (۷).

استخراج RNA از باکتری‌های جدا شده با روش ستونی صورت گرفت و سپس سنجش و ارزیابی RNA به‌صورت کیفی و کمی انجام شد. سپس از ۵ میکروگرم از RNA کل با استفاده از آغازگر الیگو dT برای ساخت cDNA استفاده گردید. ساخت cDNA با استفاده از کیت ساخت cDNA (Fermentase) و طبق دستور

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]

جدول ۱- پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر ژن هدف و کنترل

نام ژن	پرایمر ها	اندازه محصول
esp	forward: 5′- GTGCGCGAAAATCAACACT-3′ reverse: 5′-CATTTTTACGCATCCGGACTA-3′	bp۱۰۰
16s rRNA	forward: 5′- TCAGCAGGGAAGAAGCGAAA-3′ reverse: 5′- CCTACGAGCTCTTTACGCCC-3′	bp۱۲۷

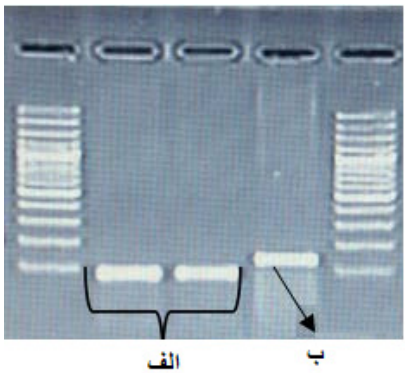
شرکت سازنده انجام شد.

در این پروژه ژن esp به‌عنوان ژن هدف و ژن ۱۶ s rRNA به‌عنوان ژن مرجع انتخاب شدند و تغییر در بیان ژن هدف esp در گروه بیمار قبل و بعد از ایمونوتراپی با روش Real Time PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور طراحی پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار Gene Runner صورت گرفت (جدول ۱) و جهت اطمینان از اختصاصی بودن پرایمرها، از نرم‌افزار BLAST استفاده گردید. جهت انجام PCR Real Time از دستگاه Real Time PCR مدل ABI ۷۳۰۰ و SYBR-Green Master Mix (Applied Biosystems) استفاده شد. طبق دستورالعمل کیت مربوطه تهیه مخلوط واکنش با استفاده از SYBR Green و پرایمرهای Forward و Reverse و cDNA و آب مقطر دو بار تقطیر صورت گرفت. همچنین الکتروفورز محصولات PCR روی ژل آگارز ۱ درصد صورت گرفت که تکثیر اختصاصی قطعات موردنظر را تأیید کرد. با استفاده از گرادیان PCR، دمای مناسب برای اتصال پرایمرها ۵۶ درجه سانتی‌گراد و تعداد سیکل مناسب برای تکثیر ژن esp و کنترل داخلی به ترتیب ۴۰ و ۴۰ سیکل تعیین شد. برنامه PCR استفاده شده برای بررسی بیان ژن esp به ترتیب عبارت بود از: دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲۰ ثانیه که با دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه در هر سیکل ادامه یافت، برای اتصال پرایمرها در دمای مناسب به مدت ۳۰ ثانیه، تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه و تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به ۵ دقیقه انجام شد.

در این پژوهش Real time PCR با روش مقایسه‌ای انجام شد. سپس بر اساس سیکل‌های آستانه Ct به دست آمده از نمونه‌های سه گروه مورد مطالعه، نمونه‌ها با یکدیگر مقایسه شدند تا ratio برای ژن به دست آید و نهایتاً تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار SPSS version 19 انجام شد.

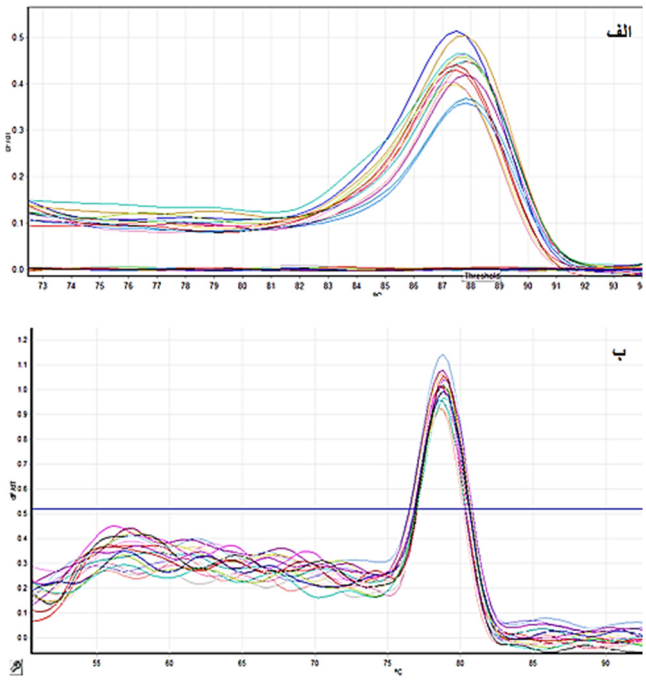
یافته‌ها

در مجموع از ۳۸۷ مرد مورد مطالعه، از ۳۰ فرد بیمار در هر دو مرحله پیش و پس از ایمونوتراپی و ۳۰ فرد سالم مرتبط با آن، باکتری انتروکوکوس فکالیس طبق نتایج آزمون‌های بیوشیمیایی، جدا شد. سپس با روش Real time PCR تغییر بیان ژن esp بررسی گردید. شکل ۱ تکثیر صحیح ژن هدف و رفرنس را در واکنش Real time PCR نشان می‌دهد. همچنین با توجه به نمودار ۱، از تکثیر اختصاصی قطعات ژنی موردنظر، عدم تکثیر قطعات غیراختصاصی و عدم جفت شدن آغازگرها برای هر دو ژن esp و کنترل داخلی در طی روش real



شکل ۱- الکتروفورز محصولات Real time PCR روی ژل آگارز: الف: ژن *esp* (۱۰۰ bp) و ب: قطعه *16s rRNA* (۱۲۷bp). سایز مارکر : ۱۰۰ bp

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]



نمودار ۱- نمودار نشان دهنده منحنی ذوب ژن های الف :*esp* و ب: *16s rRNA* می باشد که محور عمودی نشان دهنده مشتق فلورسنت به مشتق زمان و محور افقی نشان دهنده درجه سانتی گراد است.

time اطمینان حاصل شد.

آنالیز بیان ژن نشان داد که به‌طور میانگین بیان ژن esp در سویه‌های جدا شده از افراد سالم خویشاوند نسبت به افراد مبتلا پیش از ایمونوتراپی ۱/۱ برابر بود. این میزان به معنی عدم تفاوت بیان ژن بین دو گروه است (p=۰/۶۲). همچنین به‌طور میانگین بیان ژن esp در سویه‌های جدا شده از افراد مبتلا پس از ۶ ماه ایمونوتراپی نسبت به قبل از ایمونوتراپی ۱,۷ برابر بیشتر بود که به معنی تغییر و افزایش در بیان ژن است (p=۰/۰۰).

بحث و نتیجه‌گیری

در دو دهه گذشته ایمونوتراپی به‌عنوان راهی جدید برای درمان بسیاری از سرطان‌ها ازجمله سرطان پروستات معرفی شده است. برخی اینترلوکین‌ها، سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها در این روش درمانی به کار رفته‌اند (۱ و ۸). ایمونوتراپی مانند کموتراپی به‌طور سیستمیک انجام شده و برای جلوگیری از گسترش بدخیمی‌ها به کار می‌رود، اما برخلاف آن، تنها سلول‌های بدخیم را مورد حمله قرار داده و بر سلول‌های خودی تأثیر چندانی نداشته و اختصاصی‌تر از کموتراپی و رادیوتراپی عمل می‌کند (۱ و ۹). با این وجود ایمونوتراپی مانند سایر روش‌های درمانی دارای عوارض جانبی شناخته شده و ناشناخته‌ای است. عوارض جانبی شناخته شده ایمونوتراپی خستگی، سردرد و حساسیت‌های پوستی برای بیماران است. با این حال یکی از جنبه‌های کمتر شناخته شده درمان‌های مرتبط با بسیاری از بیماری‌های شدید انسانی مانند دیابت و سرطان، نقش درمان این بیماری‌ها بر فلور میکروبی بدن است (۸).

نخستین پژوهش‌هایی که به اثرات ناخواسته درمان‌ها بر فلور میکروبی بدن پرداختند مربوط به نقش درمان‌های آنتی‌بیوتیک در از بین بردن میکروب‌های نرمال دستگاه گوارش و در نتیجه افزایش میزان عفونت‌های گوارشی بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که میکروب‌های فلور دستگاه گوارش با ایجاد یک رقابت بر سر منابع غذایی با باکتری‌های بیماری‌زا، مانع از تکثیر و عفونت‌زایی آن‌ها می‌شود و مصرف آنتی‌بیوتیک با از بین بردن این میکروب‌ها به همراه میکروب‌هایی که هدف درمان آنتی‌بیوتیک بوده‌اند، راه را برای عفونت‌های گوارشی در آینده و پس از درمان بیماری پیشین باز می‌کنند (۱۰). از طرف دیگر پژوهش‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]

مرتبط با فلور میکروبی نشان داده است که منشأ فلور میکروبی انسان‌ها متفاوت و در ارتباط با سبک زندگی آن‌ها است؛ یعنی ممکن است سویه‌های متفاوتی از یک باکتری مشخص که فلور میکروبی بدن انسان است در یک فرد حضور داشته باشد (۱۱). در پژوهش هیمی و همکاران نشان داده شد که رادیوتراپی باعث از بین رفتن استرپتوکوک‌های موجود در فلور طبیعی بدن می‌گردد (۱۲). همچنین ناپناس و همکاران به وضوح تغییر میکروفلور دهان در پی شیمی‌درمانی را نشان می‌دهند (۱۳)؛ بنابراین هنگامی‌که رادیوتراپی و شیمی‌درمانی می‌تواند باعث تغییر در فلور میکربی بدن شود، می‌توان احتمال بروز تغییرات مشابه بر اثر ایمنوتراپی را نیز مطرح دانست.

ارزیابی‌های طولانی مدت بیماران پس از درمان سرطان از نظر عفونت‌های میکروبی روشی خوب برای ارزیابی اثرات جانبی درمان‌هاست که اطلاعات خوبی را در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد، اما این بررسی‌ها عموماً نیازمند زمان طولانی است (۱۴). راه دیگر تهیه نمونه باکتریایی از افراد درمان شده و درمان نشده و تزریق آن‌ها به مدل‌های موشی است که با وجود مزیت سرعت به دست آمدن نتایج همواره محدودیت تفاوت‌های فیزیولوژیک انسان و موش را به همراه دارد. ابزارهای مولکولی امکان بیشتری برای بررسی تغییرات در فراوانی و یا خصوصیات فلور میکروبی بدن انسان در اختیار پژوهشگران قرار داده است. پس برای بررسی نقش ایمونوتراپی بر فلور میکروبی بیماران مبتلا به یک سرطان خاص ابتدا باید باکتری موردنظر و سپس ژن‌های مرتبط با ویژگی موردنظر در باکتری انتخاب شده را برگزید.

در مطالعه حاضر که بیماران مبتلا به سرطان پروستات را بررسی می‌کند، باکتری انتروکوکوس فکالیس انتخاب شد زیرا این باکتری یکی از عوامل اصلی عفونت مزمن باکتریایی پروستات است. از طرف دیگر هدف نهایی از این پژوهش بررسی اثر احتمالی ایمونوتراپی بر افزایش میزان عفونت پروستات بعد از درمان سرطان است، پس می‌بایست تغییر در توانایی بیماری‌زایی باکتری مورد تحقیق قرار می‌گرفت؛ بنابراین ژن esp که یکی از مارکرهای اصلی بیماری‌زایی در انتروکوکوس فکالیس می‌باشد (۵ و ۱۵) انتخاب گردید. تاکنون چند مطالعه نیز افزایش بیان ژن‌های بیماری‌زایی مانند esp را در انتروکوکوس فکالیس در پی درمان آنتی‌بیوتیکی نشان داده‌اند (۱۶ و ۱۷) که نشان می‌دهد درمان آنتی‌بیوتیکی می‌تواند منجر به تقویت بیماری‌زایی فلور میکربی گردد.

در این بررسی هنگامی‌که میزان بیان ژن esp در نمونه‌های پیش از درمان بیماران با نمونه‌های این افراد پس از یک دوره ۶ ماهه درمان ایمونوتراپی ارزیابی شد، شاهد تغییر و افزایش معنی‌دار این ژن در نمونه‌های پس از درمان بودیم. افزایش بیان این ژن به روشنی به معنی افزایش بالقوه توان بیماری‌زایی و تکثیر باکتری انتروکوکوس فکالیس است. افزایشی که مستقیماً به درمان ایمونوتراپی باز می‌گردد. این احتمال وجود دارد که با تقویت سیستم ایمنی برای مقابله بهتر و مؤثرتر با سرطان، حمله سیستم ایمنی بر علیه فلور میکروبی نیز تشدید شده باشد و در نتیجه سویه‌های با توان بیماری‌زایی بیشتر که بیان بالایی از ژن‌های بیماری‌زا دارند نهایتاً انتخاب می‌شوند. سناریوی محتمل دیگر این است که وجود واسطه‌های ایمونولوژیکی بیشتر تولید شده توسط ایمونوتراپی به نحوی در تعامل میزبان و باکتری تأثیر می‌گذارد که قدرت بیماری‌زایی باکتری از طریق افزایش بیان ژن‌های بیماری‌زا بیشتر می‌شود.

پژوهش حاضر یکی از نخستین بررسی‌های مولکولی در زمینه اثرات جانبی ایمونوتراپی با استفاده از ابزار بیان ژن است. در پژوهش‌های این‌چنینی امکان نتایج اشتباه به دلیل اثرات عوامل جانبی نسبتاً بالاست. عوامل زیادی مانند سبک زندگی، خصوصیات فیزیولوژیک افراد، بیماری‌های مداخله‌گر، عفونت‌ها و... ممکن است بر بیان ژن‌های مارکر تأثیر بگذارند. برای به حداقل رساندن این اثرات و یافتن اثر خالص درمان ایمونوتراپی بر بیان ژن بیماری‌زایی انتروکوکوس فکالیس دو شرط در انتخاب نمونه برگزیده شد که برتری پژوهش حاضر نسبت به پژوهش‌های مشابه پیشین در خصوص رادیوتراپی نیز محسوب می‌شدند. نخست آنکه افراد گروه بیمار مبتلا به سرطان پروستات و گروه افراد سالم می‌بایست شرایط زندگی مشابهی داشته باشند تا سویه‌های فلور میکروبی آنان با یکدیگر شبیه باشد. برای این هدف انتخاب نمونه‌ها به دو صورت انجام شد که پس از آنکه فردی بیمار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]

نمونه‌گیری می‌شد، از یکی از مردان خویشاوند بیمار که با فرد بیمار زندگی می‌کرد به‌عنوان فرد سالم نمونه‌گیری می‌شد. به‌این‌ترتیب از اشتباهاتی که بر اثر تفاوت نژاد، جنسیت و یا درمان‌های می‌توانست به وجود آید، جلوگیری شد. شرط دوم این بود که به‌جای بررسی دو گروه از افراد بیمار که یکی تحت درمان ایمونوتراپی قرار گرفته و گروهی که تخت درمان نبوده‌اند، از استراتژی پیش و پس از درمان نیز استفاده شد تا تفاوت در شدت بیماری و یا خصوصیات فیزیولوژیک باعث به دست آمدن نتایج اشتباه نشوند.

به‌طورکلی با توجه به ناشناخته بودن اثرات جانبی ایمونوتراپی بر بیماران تحت درمان با این استراتژی درمانی جدید، مطالعه حاضر برای اولین بار اثر ایمونوتراپی بر فلور نرمال بیماران سرطان پروستات را مدنظر قرار داد. لذا، تغییر بیان ژن مارکر بیماری‌زای esp در باکتری انتروکوکوس فکالیس که جزو فلور نرمال بدن می‌باشد قبل و بعد از ایمونوتراپی بررسی گردید و مشخص شد ایمونوتراپی باعث افزایش بیان این ژن بیماری‌زا در انتروکوکوس فکالیس فلور میکروبی انسان‌ها می‌شود.

تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر حاصل نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته میکروبیولوژی بوده است که در آزمایشگاه پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک انجام شده است. نویسندگان از کلیه همکاران و پرسنل گرامی آزمایشگاه و سایر عزیزان به ویژه افرادی که در نمونه‌گیری ما را یاری داده‌اند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Daley A. The role of exercise in the treatment. Salekmoghdam A. The application of immunotherapy in cancer treatment. J Med Sci; 1994.1(3):162-70. [Persian]

2. Vatsan RS, Bross PF, Liu K, Theoret M, De Claro AR, Lu J, et al. Regulation of immunotherapeutic products for cancer and FDA's role in product development and clinical evaluation. J Immunother Cancer. 2013;1:1-5.

3. Price MM. Increasing Sustained Participation in Free Mass Prostate Cancer Screening Clinics. DTIC Document. 2006;1751–1752.

4. Seo Y, Lee G. Antimicrobial Resistance Pattern in *Enterococcus faecalis* strains isolated from expressed prostatic secretions of patients with chronic bacterial prostatitis. Korean J Urol.2013; 7:477-81.

5. Comerlato CB, Resende MC, Caierao J, d'Azevedo PA. Presence of virulence factors in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* susceptible and resistant to vancomycin. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013; 108:590-5.

6. Semedo T, Santos MA, Lopes MF, Figueiredo Marques JJ, Barreto Crespo MT, Tenreiro R. Virulence factors in food, clinical and reference Enterococci: A common trait in the genus? Syst Appl Microbiol. 2003; 26(1):13-22.

7. Facklam RR, Collin ND. Identification of Entrococcus species isolated from human infection by a conventional test scheme. J Clin Microbial. 1989;27(4):731-4.

8. Hoos A. Evolution of end points for cancer immunotherapy trials. Ann Oncol; 2012. 23:47-52.

9. Rosenthal, B R, W WD, Heston, F WR, G B. Immunotherapy of prostate cancer in the dunning rat model: use of cytokine gene modified tumor vaccines. Cancer Res. 1994;1760-54.

10. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infect Dis.2001;1(2): 101-14.

11. Fijlstra M, Ferdous M, Koning AM, Rings EH, Harmsen HJ, et al. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. Support Care Cancer.2015;23:1513-22.

12. Himi T, Kukuminato Y, Kita H, Yoshioka I, Kataura A. Effect of radiotherapy on the levels of secretory immunoglobulin A against indigenous and virulent streptococci. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117(5):433-7.

13. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox FC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2007;103(1):48-59.

14. Soares RO, Fedi AC, Reiter KC, Caierao J, d'Azevedo PA. Correlation between biofilm formation and gelE, esp, and agg genes in Enterococcus spp. clinical isolates. Virulence. 2014; 5(5):634-7.

15. Giridhara Upadhyaya PM, Ravikumar KL, Umapathy BL. Review of virulence factors of enterococcus: An emerging nosocomial pathogen. Indian J Med Microbiol. 2009;27:301-5.

16. d'Azevedo PA, Dias CA, Teixeira LM. Genetic diversity and antimicrobial resistance of enterococcal isolates from Southern region of Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo.2006;48:11-16.

17. Wang L, Dong M, Zheng J, Song Q, Yin W, Li

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]

from root canals in patients requiring endodontic retreatment. J Endod. 2011;37:631-6.

J, et al. Relationship of biofilm formation and gelE gene expression in *Enterococcus faecalis* recovered

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.7.2.7]