



ادجوانت تراپی در درمان سرطان با استفاده از پروبیوتیک‌ها و میکروبیوتای روده

سیده مونا موسوی اصفهانی: گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران،
پرستو طریقی: گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) tarighi.p@iums.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

پروبیوتیک،
میکروبیوتا،
ادجوانت تراپی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. روش‌های درمانی به همراه سایر عوامل تعدیل‌کننده ایمنی به ادجوانت تراپی یا درمانی-کمکی اشاره دارد. تعدیل‌کننده‌های طبیعی مانند پروبیوتیک‌ها، اثر ضدسرطانی خود را با افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی و محافظت در برابر استرس اکسیداتیو القا می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده، اثر شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این کار را از طریق فعال‌سازی ژن سرکوبگر توموری و حفظ چرخه سلولی، غیرفعال‌سازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و غیرفعال‌سازی انکوژن‌ها توسط مهار انتقال هسته‌ای بتا کنتینین و NF-kB نشان می‌دهد. علاوه بر این، این میکروب‌ها به‌طور قابل توجهی به اثربخشی و سمیت داروهای ایمونوتراپی که اخیراً توسعه یافته‌اند، کمک می‌کند. همچنین پروبیوتیک‌ها نیز، سبب کاهش موزیت ناشی از شیمی‌درمانی و اسهال ناشی از اشعه‌درمانی می‌شوند. پروبیوتیک‌ها با مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی، اثرات نامطلوب شیمی‌درمانی/ایمونوتراپی را کم می‌کنند. در این مطالعه مروری در ابتدا به بررسی توانایی پروبیوتیک‌ها به‌عنوان عوامل ضدسرطان و پیشگیری از سرطان و توانایی تعدیل عملکرد شیمی‌درمانی پرداخته شده و سپس به بررسی اهمیت میکروبیوم روده و اثرات آن بر سرطان‌های مختلف می‌پردازد. همچنین مزایای مختلف میکروبیوتای روده، از جمله فعالیت ضدسرطانی آن‌ها، توانایی تعدیل عملکرد شیمی‌درمانی و تأثیر بر پاسخ ایمونوتراپی بررسی شده است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Mousavi Esfahani SM, Tarighi P. Probiotics and Gut Microbiota as A Possible Adjuvant Therapy for Cancer. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 264-279.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Review Article

Probiotics and Gut Microbiota as A Possible Adjuvant Therapy for Cancer

Seyedeh Mona Mousavi Esfahani: Department of Medical Biotechnology, Faculty of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Parastoo Tarighi: Department of Medical Biotechnology, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author) tarighi.p@iums.ac.ir

Abstract

After heart disease, cancer ranks as the second biggest reason for death worldwide. The most common cancer treatments include chemotherapy, radiation, surgery, and hormone therapy. Combining treatments, depending on the stage of the cancer, can increase its efficacy. However, chemotherapy medications also have an impact on the healthy cells that surround cancer cells. Also during bone marrow suppression, immune cells, such as lymphocytes and leukocytes, which are needed to protect against tumor cells, are attacked. The condition can be made worse by a reduction in immune cells or activity.

Utilization of immunomodulatory agents to enhance immune replication may be an alternative treatment for cancer. These therapies, along with other immunomodulatory agents, refer to "adjuvant therapy". Immunomodulatory substances, such as probiotics, aid in the fight against cancer by increasing cancer cell death and protecting against oxidative stress (1). Therefore, nowadays, the wide acceptance of natural therapies such as the use of probiotic supplements with therapeutic application has improved the quality of life of people. Probiotic supplements, that mainly include live microorganisms of the Bifidobacterium and Lactobacillus species, have been studied for a range of health advantages in recent years (2). The potential of probiotics to eliminate carcinogens has been linked to a number of various processes (3). Most probiotics are members of a sizable group of the most dominant bacteria in the gut microbiota. A few of these microbes are Lactobacillus bacterial strains, which have a low risk of causing disease in people and animals and have a long history of being utilised in food production without causing any negative consequences (4, 5). Apoptosis is the process of programmed cell death that can play an important role in the prevention and treatment of cancer (20, 21). The mechanism of probiotic-induced apoptosis, its impact on the immune system and the possible benefits of apoptosis induction during probiotic therapy are discussed. Also Probiotics have been found to cause physicochemical changes in the colon that contribute to the breakdown of carcinogens. Furthermore, research has shown that probiotics decrease microorganisms related to colorectal cancer, such as Fusobacterium (89). According to all known research, probiotics stimulate apoptosis in cancerous or altered cells but do not always induce cell death in normal cells (15). In this regard, a study showed that treatment with oligofructose maltodextrin-enriched Lactobacillus acidophilus, Bifidobacteria bifidum, and Bifidobacteria infantum controlled the gut microbiome and increased TLR2 expression while decreasing TLR4, caspase 3, COX-2, and β -catenin (22). Exopolysaccharides (EPS) from nine Lactobacillus strains promoted apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest in the colon cancer (23). Lactobacillus and Bifidobacterium activate pro-caspases and pro-apoptotic Bax while inactivating anti-apoptotic Bcl-2 proteins, causing cancerous cells to apoptosis (24).

Moreover, the gut microbiota plays a critical role in chemotherapy medication metabolism, reduces chemotherapy side effects, and modulates the anti-cancer activity of these treatments (90). Chemotherapy-induced diarrhea, gastrointestinal side symptoms were reduced in acute leukemia patients who took L. rhamnosus (45). Furthermore, research has revealed that L. rhamnosus reduces the detrimental effects of chemotherapy by modulating the immune system (46). Through increased expression pro-apoptotic BAX and suppressor anti-apoptotic BCL-2 proteins, prophylaxis administration of L. rhamnosus GG and L. acidophilus in conjunction with celecoxib diminished tumor size in a colon cancer mouse model (35). Celecoxib, in combined with Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus rhamnosus GG, dramatically decreased the number of aberrant crypt foci (ACF) and the expression of beta-catenin, NF-kB, and COX-2 in DMH-induced preclinical colon cancer Available reports indicate major probiotic protection mechanisms for chemotherapeutic toxicity including cell cycle maintenance and activation of tumor suppressor genes (36, 37), inactivation of proinflammatory cytokines, and inactivation of angiogenesis by

Keywords

Probiotic,
Microbiota,
Adjuvant Therapy

Received: 05/02/2023

Published: 08/04/2023

inhibiting beta-catenin and NF-kB nuclear transport (36). Fewer studies are available to confirm the preventative usefulness of probiotics than for other types of cancer, including colorectal cancer. Several reports are accessible regarding the antitumor action of probiotics in relation to breast cancer. Daily intake of lactic acid could decrease the incidence of breast cancer in women (38). Also Radiation-related toxicity, like radiation-induced diarrhea, can be reduced by Bifidobacterium (41). Consequently, Bifidobacterium also improves the ability of chemotherapy and immunological therapy to treat cancer and decreases the side effects of these treatments, as well as radiation therapy (11). Interestingly, Bifidobacterium species improved immune function and Bifidobacterium therapy decreased melanoma growth, according to the findings (80). Researchers also found that in patients with head and neck cancer who received 70 Grays/35 fractions of radiation therapy and cisplatin treatment, *L. brevis* CD2 lozenges reduced oral mucositis (25). On the other hand, in a colon cancer rat model administered with 5-fluorouracil, Bifidobacterium infantis reduced the expression of proinflammatory cytokines (e.g., IL-6, IL-1, TNF- α) and contributed to minimizing mucositis (50). Additional study even found *L. Gasseri* orally reduced the cardiotoxicity of cisplatin. Compared to animals subjected to cisplatin and an antibiotic cocktail (vancomycin, ampicillin, and neomycin), the longevity of lung cancer rats exposed to cisplatin and Lactobacillus bacteria was much reduced (74). Likewise, an antibiotic cocktail reduced oxaliplatin's anti-cancer activity in E4 lymphomas and cisplatin's anti-cancer activity in colon carcinoma and E4 lymphomas (75). The absence of a reactive oxygen species (ROS) producing enzyme was also found to be the cause of the reduced anti-cancer activity in this research. Microflora may cause anti-cancer action by increasing the production of reactive oxygen species (ROS), according to research (75). Additionally, some bacteria play a significant role in the efficacy and toxicity of newly emerging immunotherapy medicines. Immunotherapy targeting checkpoint blockers was first licensed for the treatment of various cancers, and there are now a number of monoclonal antibodies target PD-1, PDL-1, and CTLA4 on the market. Monoclonal antibodies are regarded to be proper and effective tumor-growth inhibitors. PD-1 antibodies have been approved for the treatment of a variety of malignancies. Pembrolizumab and Nivolumab are PD-1 monoclonal antibodies, were first approved for the treatment of melanoma (78, 79). While this is going on, multiple PDL-1 antibodies have also been given the go-ahead to treat various malignancies. For instance, atezolizumab, avelumab, and durvalumab were authorized for use in the treatment of urothelial carcinoma, non-small cell lung cancer, and small cell lung cancer as well as bladder, non-small cell lung, breast, and small cell lung cancer. Additionally, the CTLA4 antibody therapy ipilimumab has been licensed for the treatment of colorectal, renal cell, and melanoma cancer (78). In a melanoma mouse model, a mixture of PDL-1 antibody plus Bifidobacterium therapy stopped tumor growth (80). In advanced NSCLC and renal cell carcinoma, antibiotic exposure decreased the efficacy of PD-1 and PD-L1 antibody treatment (81). Wang et al. recently investigated the role of probiotics in lowering the incidence of colitis caused by CTLA4 blockade and discovered that vancomycin therapy increased the severity of the beginning of colitis in mice given dextran sodium sulfate (DSS) and anti-CTLA-4. Moreover, this study found that by down - regulating various proteins like IL-6, KC, and CFS3, the injection of a commonly available probiotic, Bifidobacterium, restored the vancomycin-induced microbiota unbalanced and prevented the autoimmune relating to anti treatment (65). In this study, the aim was to determine how probiotics prevent cancer cell proliferation, and it was found that probiotics reduce cancer cell proliferation by inhibiting growth factor signaling and promoting mitochondrial-mediated apoptosis. Furthermore, a study indicates that probiotics decrease the deleterious effects of chemo, immunological, and radiation therapy by reducing proinflammatory cytokines. As a result more clinical research is required to identify the strongest and appropriate probiotic strain for the development of adjuvant therapy to complement chemo, immune and radiation therapy.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Mousavi Esfahani SM, Tarighi P. Probiotics and Gut Microbiota as A Possible Adjuvant Therapy for Cancer. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 264-279.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

محصولات غذایی بدون ایجاد اثرات سوء به اثبات رسیده است (۴، ۵). حوزه‌های عمده‌ای که محققان بر روی آن‌ها تمرکز کرده‌اند، تأثیر مکمل‌های پروبیوتیک‌ها بر میکروبیوم‌های روده، پیشگیری از سرطان و اثربخشی آن‌ها در شیمی‌درمانی است.

بخش اول این بررسی توانایی پروبیوتیک‌ها را به‌عنوان عوامل ضدسرطان و پیشگیری از سرطان و توانایی تعدیل عملکرد شیمی‌درمانی مورد بحث قرار می‌دهد. بخش دوم، اهمیت میکروبیوم روده و اثرات آن را بر سرطان‌های مختلف بررسی می‌کند. همچنین مزایای مختلف میکروبیوتای روده، از جمله فعالیت ضدسرطانی آن‌ها، توانایی تعدیل عملکرد شیمی‌درمانی و تأثیر بر پاسخ ایمنوترایی بررسی شده است.

۱. پروبیوتیک‌ها و پیشگیری از سرطان

از آنجایی که تأثیر بی‌رویه سلول‌های سرطانی مشکل اصلی در بیماران مبتلا به سرطان محسوب می‌شوند، بنابراین هر عاملی که بتواند باعث تکثیر مهار آن‌ها شود، می‌تواند برای پیشگیری و جلوگیری از پیشرفت آن‌ها مفید باشد. بهترین حالت مهار یا سرکوب تکثیر سلولی، القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز است، زیرا باعث ایجاد التهاب در بدن و سلول‌های مجاور تومورها نخواهد شد و در نتیجه عامل ایمنی برای سرکوب تومورها خواهد بود. آلتونزی و همکاران در مطالعه خود به القای مسیر میتوکندریایی آپوپتوز در سلول‌های کارسینومای کلون انسانی (Caco-2)، توسط باکتری‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس (*Lactobacillus rhamnosus*) و بیفیدوباکتریوم لاکتیس (*Bifidobacterium lactis*) اشاره کردند (۶). نتایج حاصل از تحقیقات بالدوین و همکاران نیز پیشنهاد می‌کند که لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (*Lactobacillus acidophilus*) و لاکتوباسیلوس کازئی، می‌توانند باعث افزایش القای آپوپتوز در رده سلولی کارسینومای LS513 شده و به‌عنوان ادجوانت با شیمی‌درمانی به‌کار گرفته شوند (۷). تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که بیفیدوباکتریوم لاکتیس پاسخ‌های آپوپتوزی را در سرطان‌زاهای ژنوتوکسیک، مدت کمی بعد از القای کارسینوزن‌ها در کولون موش صحرایی القا می‌کند (۸). از بین بردن سلول‌ها با آپوپتوز، فرایند

سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. تمام روش‌های درمانی شامل جراحی، شیمی‌درمانی، اشعه‌درمانی و هورمون‌درمانی، جزو درمان‌های تهاجمی در نظر گرفته می‌شوند، زیرا بیشتر داروهای شیمی‌درمانی نه تنها بر روی سلول‌های سرطانی، بلکه بر سلول‌های سالم اطراف آن‌ها نیز اثر می‌گذارد. سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌ها و لکوسیت‌ها که برای دفاع در برابر سلول‌های توموری مورد نیاز هستند، طی سرکوب مغز استخوان مورد تهاجم قرار می‌گیرند. کاهش سلول‌های ایمنی و یا کاهش فعالیت آن‌ها، می‌تواند منجر به بدتر شدن بیماری شود. به‌نظر می‌رسد استفاده از عوامل تعدیل‌کننده ایمنی به‌منظور تقویت پاسخ ایمنی، می‌تواند به‌عنوان راه درمانی دیگری برای درمان سرطان انتخاب شود.

استفاده از عوامل تعدیل‌کننده ایمنی همراه با سایر روش‌های درمانی به ادجوانت‌تراپی یا درمانی-کمکی اشاره دارد. تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی در دو گروه قرار می‌گیرند: سرکوب‌کننده‌های ایمنی و تحریک‌کننده‌های ایمنی. تعدیل‌کننده‌های شیمیایی مانند لوامیزول (*Levamisole*) در جهت تحریک پاسخ ایمنی در برابر سرطان و ایدز مصرف می‌شوند. تعدیل‌کننده‌های طبیعی مانند گلوکان‌ها و سایر الیگوساکاریدها که تقریباً از منابع میکروبی گرفته می‌شوند، در تحریک پاسخ ایمنی در برابر سرطان مؤثر هستند. پروبیوتیک‌های لاکتیک اسید می‌توانند از طریق جلوگیری از رشد تومور و تولید ترکیبات کارسینوزن، تأثیرات مفیدی بر سلامت میزبان‌شان بگذارند (۱).

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده و مفیدی هستند که در صورت مصرف در انسان یا حیوان و با اثر بر فلور میکروبی بدن، باعث ایجاد اثرات مفیدی بر سلامتی میزبان می‌شوند (۲، ۳). بیشتر پروبیوتیک‌ها متعلق به گروه بزرگی از باکتری‌های اصلی فلور میکروبی روده بزرگ انسان هستند. بعضی از این میکروارگانیسم‌ها سویه‌هایی از باکتری‌های لاکتوباسیلوس هستند که به‌ندرت برای انسان و حیوان بیماری‌زا بوده و کاربرد آن‌ها از دیرباز در تهیه

مطالعات مختلفی با استفاده از مدل‌های *in vitro* و *in vivo* سرطان کولورکتال انجام شده است (۱۴، ۱۵). لی و هم‌کاران در تحقیقی گزارش کردند که عصاره سیتوپلاسمی باکتری‌های لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم، تأثیر مستقیمی بر مهار رشد رده سلول‌های سرطانی داشته است (۱۶).

همچنین تحقیقات نشان داده که باکتری اسیدلاکتیک BCRC17010 از رشد سلول‌های سرطانی روده بزرگ HT-29 جلوگیری می‌کند (۱۷). همچنین بیفیدوباکتریوم با کاهش EGFR، HER-2، و PTGS-2 (COX-2) در برابر سرطان محافظت می‌کند (۱۸). مطالعه دیگری با استفاده از مدل موش ملانوما نشان داد که *L. reuteri* FLRE5K به دلیل سطوح بیان سیتوکین‌های TNF- α و INF- γ و تحریک مرتبط با ایمنی موش، کلونیزاسیون سلول‌های ملانوما را مهار می‌کند (۱۹). این گزارش‌ها مکانیسم‌های اساسی عمل ضدسرطان/پیشگیرانه پروبیوتیک‌ها را نشان دادند.

۱.۱ خاصیت ضد تکثیر پروبیوتیک‌ها با القای اپوپتوز

اپوپتوز، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که نقش کلیدی در تنظیم تعداد سلول‌ها دارد. در بسیاری از سرطان‌ها، کاهش توانایی در پیش‌برد اپوپتوز باعث تغییر در فرایند تکثیر سلولی و بهم‌خوردن آن می‌شود (۲۰). تنظیم در زنده‌مانی و مرگ سلول‌ها توسط مولکول‌های عمل‌کننده در فرایند اپوپتوز، می‌تواند نقش بسزایی در پیشگیری و درمان سرطان‌ها داشته باشد (۲۱).

یک مطالعه نشان داد که تیمار لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (*L. Acidophilus*)، بیفیدوباکتریا بیفیدوم و بیفیدوباکتریا اینفانتوم (LBB)، غنی‌شده با اولیگوفروکتوز مالتودکسترین، ترکیب میکروبیوتای روده را تنظیم می‌کند و سطح بیان TLR2 را افزایش می‌دهد، اما باعث کاهش بیان ژنتیکی *Congregibacter*، *Phaeobacter*، *Candidactus spp.*، *Clostridium*، *Escherichia*، *Helicobacter* می‌شود. همچنین منجر به کاهش بیان TLR4، کاسپاز ۳، COX-2 و β -کاتنین خواهد شد (۲۲). مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از رده

تنظیمی مهمی برای حفاظت در برابر انکوژن‌ها است. علاوه بر این، گروه‌های زیادی از دانشمندان گزارش کرده‌اند که ترکیبات حاصل از بیفیدوباکتریوم لاکتیس، از پیشرفت سرطان روده بزرگ در مدل‌های حیوانی جلوگیری می‌کنند (۹، ۱۰). در هر صورت سلول‌ها فعالیت سلول‌کشی را افزایش داده و به‌عنوان دارویی به همراه شیمی‌درمانی استفاده می‌شوند.

مطالعات نشان می‌دهند که عصاره سیتوپلاسمی و پپتیدوگلیکان مشتق از باکتری‌های اسیدلاکتیک، سبب مهار سلول‌های سرطانی می‌شوند. در این راستا کیم و هم‌کارانش تأثیر ده نوع پروبیوتیک مختلف را بر یازده نوع رده سرطانی بررسی کردند. نتایج این محققان حاکی از تأثیر پروبیوتیک‌ها بر مهار رده‌های سلولی بود و این اثر را به پپتیدوگلیکان‌های آن‌ها نسبت دادند (۱۱). پروبیوتیک‌ها طیف وسیعی از اقدامات بیولوژیکی دیگر را از جمله سم‌زدایی مواد سرطان‌زا، کاهش سطح کلاسترول، بهبود عدم تحمل لاکتوز، تولید متابولیت‌های فعال از جمله اسیدهای آلی و افزایش تولید ویتامین‌ها انجام می‌دهند (۱۲).

پروبیوتیک‌ها باعث ایجاد تغییراتی در شرایط فیزیکوشیمیایی منجر به تخریب مواد سرطان‌زا در روده بزرگ می‌شوند. در یک مطالعه، مصرف لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و *Bifidobacterium bifidum* باعث کاهش فعالیت نیتروکوتاز و در عین حال افزایش فعالیت β -گلوکوزیداز شد (۱۳). این افزایش در فعالیت β -گلوکوزیداز با آزادسازی فلاونوئیدها با اثرات ضداکسیداتیو، ضد سرطان‌زایی و تعدیل‌کننده ایمنی، نقش مهمی در سم‌زدایی مواد سرطان‌زا دارد. همچنین پروبیوتیک‌ها تشکیل متابولیت‌هایی از جمله بوتیرات و اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) را افزایش می‌دهند، که منجر به محافظت سلول‌های روده بزرگ می‌شود (۱۳).

گزارش‌های مربوط به اثربخشی پروبیوتیک‌ها در کاهش خطر سرطان کولورکتال به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از سایر بدخیمی‌ها هستند، زیرا این میکروارگانیزم‌ها مستقیم بر روده و ناحیه روده بزرگ تأثیر می‌گذارند که می‌تواند تشکیل تومور را تنظیم کند.

محافظة می کنند (۲۹). لاکتوباسیلوس، آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند گلوتاتیون (GSH)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) تولید می‌کند (۳۰). *L. rhamnosus* GG و *L. plantarum* دخیل در مسیرهای آنتی‌اکسیدانی مانند GPx، GSH، GST، SOD و کاتالاز را در مدل حیوانی سرطان روده بزرگ ناشی از ۲-دی متیل هیدرازین افزایش می‌دهند (۳۱).

لیرو همکاران پی بردند که لاکتوباسیلوس روتری (*L. reuteri*)، می‌تواند تکثیر سلولی را با پیش‌برد آپوتوز و از طریق افزایش پروتئین کینازهایی که در فرایندهای پیش‌آپوتوزی نقش دارند، افزایش دهد (۳۲). سینگ و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که مصرف بیفیدوباکتریوم لونگوم لیوفیلیزه‌شده و از طریق غذایی، سرکوب شدید و مهمی را در القای تومورهای روده بزرگ ایفا می‌کند و همچنین حجم تومور را کاهش می‌دهد. تحلیل بیومارکرها نشان داد که لونگوم تکثیر سلولی القا شده توسط AOM (نوعی سرطان‌زا)، با کاهش فعالیت اورنیتین دکربوکسیلاز را مهار می‌کند. اورنیتین دکربوکسیلاز در بیوسنتز پلی‌امین‌هایی که باعث تکثیر و تمایز سلولی مخاط روده بزرگ می‌شوند، مؤثر است (۳۳). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها سمیت سلولی را در سلول‌های طبیعی القا نمی‌کنند (۳۴). براساس تمام مطالعات موجود، مشهود است که پروبیوتیک‌ها آپوتوز سرطان یا سلول‌های تبدیل‌شده را ترویج می‌کنند و لزوماً باعث القای آپوتوز سلول‌های طبیعی نمی‌شوند (جدول ۱).

سلولی سرطان کولورکتال HT-29 نشان داد که آگزوپلی ساکاریدها (EPS) از ۹ سویه لاکتوباسیلوس باعث القای آپوتوز و توقف چرخه سلولی G0/G1 می‌شوند (۲۳). لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم از طریق فعال‌شدن پروکاسپازها و پروآپوتوز Bax و غیرفعال‌کردن پروتئین‌های ضدآپوتوز Bcl-2، باعث القای آپوتوز در سلول‌های سرطانی می‌شوند (۲۴). مطالعات نشان داد که نایسین (nisin) به‌طور قابل‌توجهی تکثیر شده و متاستاز رده‌های سلولی سرطان کولورکتال و ژن‌های CEA، CEAM6، MMP2F و MMP9F را کاهش می‌دهد (۲۵).

لاکتوباسیلوس پلانتاروم (*L. plantarum*) رشد سلولی و زنده‌ماندن سلول‌های سرطانی HT-29 و Caco-2 را از طریق کاهش بیان ژن ErbB-2 و ErbB-3 مهار می‌کند (۲۶). سوپرناتانت *L. rhamnosus* GG و *L. casei* کاهش سطح MMP-9، از مهاجرت سلول‌های سرطانی کولورکتال جلوگیری کرد (۲۶).

محافظت رژیم‌های غذایی با فولات بالا، در برابر ایجاد و پیشرفت انواع مختلف سرطان گزارش شده است (۲۷). مطالعات با استفاده از سلول‌های HT-29 نشان داد که سویه‌های استرپتوکوکوس ترموفیلوس مانند (TH982, M17PTZA496)، تولید فولات را افزایش داده و موجب فعالیت ضدسرطانی می‌شوند (۲۸). درحالی‌که سویه‌های مختلف لاکتوباسیل مانند *L. Plantarum* و *S. thermophiles* قادر به تولید فولات نیستند، برخی گزارش‌ها نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها در برابر استرس اکسیداتیو در سرطان روده بزرگ

جدول ۱- پروبیوتیک‌ها آپوتوز سلول‌های سرطانی را ارتقا می‌دهند

| منبع | تنظیم واسطه‌های آپوتوز | سرطان | پروبیوتیک |
|------|---|-----------|---|
| (۹۵) | Fas لیگاند و TLR-2 ↑ | کولورکتال | <i>Lactobacillus plantarum</i> (NCU116) |
| (۹۶) | TLR-4 ↓ و TLR-2 ↑، COX-2، 3 کاسپاز، کاتینین-β و | کلون | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacteria bifidum</i> , and <i>Bifidobacteria infantum</i> (LBB) |
| (۹۷) | ایست سلولی G0/G1 | کولورکتال | <i>Lactobacillus casei</i> and <i>Lactobacillus rhamnosus</i> |
| (۹۸) | CEA، CEACAM6، MMP2F، MMP9F ↓ | کولورکتال | Nisin |

۱,۲ تاثیر پروبیوتیک‌ها بعنوان ادجوانت تراپی بر داروهای شیمی درمانی

در مان پیشگیرانه L. رامنوسوس GG یا/و L. اسیدوفیلوس در ترکیب با سلکوکسیب (Celecoxib) بار توموری در یک مدل حیوانی سرطان کولون با تنظیم بالادست، پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی BAX و تنظیم پایین‌دست پیش‌آپوپتوزی BCL-2 را کاهش می‌دهد (۳۵). سلکوکسیب در ترکیب با L. اسیدوفیلوس و L. رامنوسوس GG به‌طور قابل توجهی شکل‌گیری تعداد کانون نابه‌جای کریپت (ACF) و بیان بتاکتینین، NF- κ B و COX-2 در ۲,۱ دی‌متیل هیدرازین دی هیدروکلرید (DMH) را کاهش می‌دهد، که به‌صورت آزمایشگاهی سرطان کولون را القا می‌کند (۳۶). نتایج نشان می‌دهند که مخلوط انتخاب‌شده LAB و GM- LAB می‌تواند به‌عنوان یک درمان کمکی برای کاهش محیط التهابی مضر مرتبط با سرطان کولورکتال استفاده شود.

گزارش‌های در دسترس مکانیسم‌های عمده حفاظت پروبیوتیک‌ها بر سمیت شیمی‌درمانی نظیر فعال‌سازی ژن سرکوبگر توموری و حفظ چرخه سلولی (۳۷)، غیرفعال‌سازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و غیرفعال‌سازی انکوژن را توسط مهار انتقال هسته‌ای بتا کتینین و NF- κ B نشان می‌دهد (۳۶). در مقایسه با سرطان کولورکتال، گزارش‌های کمتری برای حمایت اثربخشی پیشگیری از سرطان پروبیوتیک‌ها نسبت به انواع دیگر سرطان‌ها در دسترس هستند. برخی گزارش‌ها در ارتباط با عمل پیشگیری از سرطان/ضدتوموری پروبیوتیک‌ها نسبت به سرطان سینه در دسترس هستند. مصرف روزانه لاکتیک اسید ممکن است ریسک سرطان سینه در زنان را کاهش دهد (۳۸). نوشیدنی‌های شیر سویای تخمیر شده حاوی L. اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس بولگاریکوس (L. بولگاریکوس) استرپتوکوکوس لاکتیس یا بیفیدوباکتیریا تکثیر سرطان سینه ER+ را در یک مدل حیوانی مهار می‌کند (۳۹-۴۱). به‌نظر می‌رسد تجویز شیر تخمیر شده رشد تومور و متاستاز ریه را در سرطان سینه کاهش می‌دهد (۴۲). اسپهال ناشی از شیمی‌درمانی

(Chemotherapy-induced diarrhea- CID)، اسپهال ناشی از پرتو (Radiation-induced diarrhea- RID) و موکوزیت در میان بیماران سرطانی که تحت شیمی‌درمانی و درمان‌های پرتو قرار گرفته‌اند، شایع است.

مطالعات پیشنهاد می‌دهند که ممکن است پروبیوتیک‌ها این اثرات نامطلوب را کاهش دهند. کلستریادیوم بوتیریوم CID مبتنی بر پلاتین در بیماران سرطان ریه را کاهش می‌دهد (۴۳). قرص‌های لوزی‌شکل L. CD2 Brevis موکوزیت دهانی را در سر و گردن بیماران سرطانی که پرتودرمانی 70 Grays/35 fractions و درمان سیس‌پلاتین داشتند، کاهش می‌دهد (۴۴). L. رامنوسوس اثرات جانبی CID گوارشی نظیر تهوع، استفراغ و نفخ شکمی را در بیماران لوسمی حاد کاهش می‌دهد (۴۵). علاوه بر این، مطالعات پیشنهاد می‌دهند که L. رامنوسوس اثرات جانبی شیمی‌درمانی را با تنظیم سیستم ایمنی کاهش می‌دهد (۴۶). درمان با پروبیوتیک‌ها RID را در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم کاهش می‌دهد (۴۷).

کپسول‌های پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیل زنده LA-5 به‌علاوه زیرگونه‌ای جانوری انیمالیس بیفیدوباکتریوم لاکتیس BB-12، از RID جلوگیری می‌کنند. چیتا پانورکس و همکاران گزارش دادند که لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، به همراه بیفیدوباکتریوم، بیفیدوم RID را در بیماران سرطان دهانه رحم کاهش می‌دهد (۴۸). یک باکتری غلیظ شده در انجماد خشک‌شده که به‌عنوان VSL#3 شناخته می‌شود، حاوی L. پلانتروم، L. کاسی، L. اسیدوفیلوس و L. دلبروکی زیرگونه‌های بولگاریکوس و سه‌سویه از بیفیدوباکتری (بیفیدوباکتریوم اینفننتیس B. اینفننتیس)، بیفیدوباکتریوم لانگوم و بیفیدوباکتریوم بروه) و یک سویه باکتری زنده استرپتوکوکوس (استرپتوکوکوس سالیواریوس زیرگونه‌های ترموفیلوس) اسپهال القاشده توسط ایرینوتکان درمانی را کاهش می‌دهند (۴۹).

بیفیدوباکتریوم اینفننتیس سطوح بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی (برای مثال IL-6، IL-1 β ، TNF- α) را

میکروارگانیسیم‌های روده‌ای برای عملکردهای پایه‌ای و حفاظت علیه پاتوزن‌های مختلف، از میزبان حمایت فیزیولوژیکی می‌کنند (۵۸). همچنین مصرف پروبیوتیک‌ها عملکرد میکروبیوم روده را تغییر می‌دهد. پروبیوتیک‌ها می‌توانند برای کنترل رشد میکروارگانیسیم‌های ناخواسته در روده استفاده شوند (۵۹).

مطالعات نشان دادند که تجویز پروبیوتیک‌های B.longum BB536، تغییرات میکروبیوتای روده‌ای القاشده توسط یک رژیم غذایی مبتنی بر جانوران را مجدد ایجاد می‌کند (۶۰). افزایش فراوانی Bilophila wadsworthia با رژیم غذایی با چربی بالا و غیرگیاه‌خواری مرتبط بود (۶۱). سطوح بالاتر Bilophila wadsworthia بر شکل‌گیری سرطان کولورکتال و التهاب روده‌ای دلالت دارند (۶۲). مطالعه دیگر پیشنهاد می‌دهد که B.longum BB536 رشد میکروبیوتای روده را تحمل می‌کند؛ به‌خصوص باکتری روده‌ای تولیدکننده بوتیرات، به‌دلیل حضور استات و لاکتات، که توسط تخمیر کربوهیدرات ناشی از B.longum BB536 در روده تولید می‌شوند (۶۳).

پروبیوتیک‌ها جهت داشتن فایده برای بیماران با بیماری‌های روده‌ای ایجاد شده‌اند، به‌خصوص به‌دلیل اینکه ترکیب میکروبیوم روده در طول درمان پروبیوتیکی پایدارتر است. برای مثال، یک مطالعه از بیماران با بیماری‌های التهابی روده که یک مخلوط پروبیوتیک حاوی L. اسیدوفیلوس، L. پلانِتاروم، L. رامنوسوس، بیفیدوباکتریوم بروه، B. لاکتیس، B. لانگوم و استرپتوکوکوس ترموفیلوس مصرف کردند، نشان داد که آن‌ها در ترکیب میکروبیوم در مقایسه با افراد گروه کنترل شباهت بیشتری داشتند (۶۴). در مجموع، این گزارش‌ها به‌طور واضح نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها بر پایداری جمعیت میکروبیوم روده تأثیر دارند.

۲.۱ تأثیر میکروبیوتای روده بعنوان ادجوانت تراپی بر داروهای شیمی‌درمانی

میکروفلور روده با تنظیم فعالیت داروهای مختلف متابولیزه‌کننده آنزیم‌ها، از عمل داروهای مختلف و زنبیوتیک‌ها حاضر در رژیم غذایی تأثیر می‌پذیرد.

کاهش داد و به کاهش موکوزیت در سرطان کولورکتال موش صحرایی تیمار شده با ۵. فلوروآراسیل کمک کرد (۵۰). به‌علاوه، این مطالعه دریافت که بیفیدوباکتریوم اینفنتیس پاسخ Th1 و Th17 را کاهش می‌دهد و بیان سطوح پاسخ‌های CD4+/CD5+/Foxp3+ را بالا می‌برد. یک مطالعه گزارش داد که لاکتوباسیلوس عملکرد قلب را بالا برده و ژن‌های متفاوت درگیر در التهاب را کاهش می‌دهد (۵۱). یک مطالعه دیگر نیز نشان داد که درمان خوراکی L. گاسری سمیت قلبی سیس‌پلاتین را کاهش می‌دهد (۵۲).

۲. میکروبیوتای روده

میکروارگانیسیم‌های روده انسان در طول زمان تولد از مادر به کودک منتقل می‌شوند. مطالعات پیشنهاد می‌دهند که ترکیبات میکروبیوتای روده نوزاد، شباهت زیادی به ترکیبات مادر دارد. این سویه‌های میکروبی یکسان مشترک بین مادر و نوزاد، در منابع مادری متعدد نظیر واژن، پوست و روده شناسایی شدند (۵۳). ترکیب میکروبیوتا در طول کودکی پایدار است، اما تغییرات جزئی بعدها در سنین بزرگسالی و پیری رخ می‌دهد (۵۴). رژیم غذایی و اصلاح سبک زندگی، دو مشخصه عمده تأثیرگذار بر ترکیب میکروبیوتای روده هستند (۵۵).

میکروبیوتای روده‌ای، ویتامین‌ها، آمینواسیدها و فیبرهای غذایی را به متابولیت‌های فعال بیولوژیکی تبدیل می‌کنند (آمین‌های بیوژنیک، سروتونین و گاما آمینوبوتیریک اسید برای عملکردهای فیزیولوژیکی نرمال ضروری هستند و محافظت از بیماری‌های مختلف را فراهم می‌کنند) (۵۶). در لومن روده، میکروبیوتای موجب تخمیر کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم می‌شوند و آن‌ها را به SCFAs فعال متابولیکی تبدیل می‌کنند (استات، پروپیونات و بوتیرات، که انرژی متابولیکی را برای سلول‌های کولون فراهم می‌کنند) (۵۷).

علاوه بر این، حضور و رشد بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس در دستگاه گوارش، به‌دلیل تخمیر کربوهیدرات پری‌بیوتیک اینولین و فروکتوالیگوساکاریدها افزایش می‌یابد. از این‌رو،

pTh17 در طحال و کاهش نفوذ توموری سلول‌های CD3+ T و سلول‌های Th1 کاهش داد (۷۰). مطالعه دیگر گزارش داد که E. هیرا به سیکلوفسفامید برای القای pTh17 کمک می‌کند، درحالی‌که *Barnesiella intestinihominis* (B. *intestinihominis*) پاسخ‌های چندعملکردی Th1 و Tc1 را تقویت می‌کند. هر دو E. هیرا و *B. intestinihominis* اثرات ایمنی ضدتوموری سیکلوفسفامید را القا کردند (۷۰). مطالعات انجام‌شده در حیوانات، انسان و رده‌های سلولی نشان داد که میکروبیوتای روده تأثیر عمده‌ای بر داروهای شیمی‌درمانی دیگر نظیر ۵-فلوراوراسیل، سیکلوفسفامید و ایرینوتکان دارد (۷۱). یک مطالعه با استفاده از C. الگانس نشان داد که میکروب‌های زنده برای عمل ۵-فلوراوراسیل (یک داروی رایج که برای درمان سرطان‌ها شامل سرطان سینه، پانکراس و کولورکتال استفاده می‌شود)، مورد نیاز است و نتیجه این‌که میکروب‌های روده نقش قابل توجهی در تنظیم عمل ضد سرطانی داروهای شیمی‌درمانی ایفا می‌کنند (۷۲). مطالعات دیگر نشان دادند که تجویز ترکیبی آنتی‌بیوتیک، فعالیت ضدسرطانی ۵-فلوراوراسیل را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۷۳). بقای مدل موش سرطان ریه که در معرض سیس‌پلاتین و کوکتل آنتی‌بیوتیکی (وانکومایسین، آمپی‌سیلین و نئومایسین) قرار گرفته بود، در مقایسه با موشی در معرض سیس‌پلاتین و باکتری لاکتوباسیلوس، به‌طور قابل توجهی پایین‌تر بود (۷۴). به‌طور مشابه، ترکیب آنتی‌بیوتیکی عمل ضدسرطانی اگزالی‌پلاتین را در لنفوم E4 و عمل سیس‌پلاتین را در کار سینوم کولون و لنفوم E4 کاهش داد (۷۵).

این مطالعه پیش‌تر نشان داد که فقدان آنزیم تولیدکننده گونه‌های اکسیژن فعال (reactive oxygen species-ROS)، علت کاهش عمل ضدسرطانی است. مطالعات پیشنهاد داده‌اند که میکروب‌های سالم، عمل ضدسرطانی را توسط تقویت تولید ROS القا می‌کنند.

۲،۲ تاثیر میکروبیوتای روده به عنوان ادجوانت تراپی بر داروهای ایمونوتراپی
تعدادی از داروهای ایمونوتراپی هدفمند برای درمان

زنوبیوتیک‌ها موادی هستند که به‌طور طبیعی برای بدن ناشناخته هستند، از جمله داروها، سموم و مواد سرطان‌زا (۶۵). مطالعات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده نقش حیاتی در متابولیسم داروهای شیمی‌درمانی ایفا می‌کند. این ماده اثرات نامطلوب شیمی‌درمانی و عمل ضدسرطانی این داروها را کاهش می‌دهد. میکروبیوتای روده عمل شیمی‌درمانی را از طریق متابولیسم، تعدیل ایمنی و تغییرات ساختاری داروها اصلاح می‌کند (۶۶). از گزارش‌های در دسترس مختلف، واضح است که میکروبیوتای روده نقش حیاتی در افزایش عمل داروهای شیمی‌درمانی و در عین حال کاهش اثرات نامطلوب درمان سرطان دارد (۶۷).

مطالعات مختلف اثر میکروبیوتای بر حساسیت داروهای شیمی‌درمانی بررسی کرده‌اند که از یک درمان ترکیبی آنتی‌بادی در مدل‌های توموری استفاده می‌کنند. دو مطالعه مستقل منتشر شده در Science در ۲۰۱۳ نشان داد که عدم تعادل میکروبی روده از طریق قرارگیری در معرض آنتی‌بیوتیک، عمل ضدسرطانی داروهای شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد (۶۸، ۶۹). ترکیب آنتی‌بیوتیکی که شامل وانکومایسین، امی‌پنم و نئومایسین بود، اثرات شیمی‌درمانی را در مدل‌های موشی در لنفوم EL4، کارسینوم کولون MC38 و ملانوم B16 کاهش داد. به‌طور خاص، اثر اگزالی‌پلاتین و سیس‌پلاتین را به‌دلیل کاهش سطوح آسیب DNA و تولید ROS که ناشی از اختلال میکروبیوتای روده توسط آنتی‌بادی درمانی بود، کاهش داد (۶۹).

در همین حال، مطالعات موشی نشان داد که حیوانات با میکروبیوتای روده‌ای خاص در مقایسه با حیوانات بدون میکروب، به‌طور مطلوبی به درمان سیکلوفسفامید پاسخ می‌دهند. این مطالعه پیش‌تر مشخص کرد که سیکلوفسفامید، انتقال گونه‌های لاکتوباسیلوس، انتروکوکوس هیرا (E. هیرا) به گره‌های لنفاوی مزانتریک و طحال را القا می‌کند که منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری از طریق القای سلول‌های T هلپر ۱۷ (pTh17) می‌شود. با این وجود، وانکومایسین که یک آنتی‌بیوتیک خاص برای باکتری‌های گرم مثبت است، اثر ضدسرطانی سیکلوفسفامید را به‌دلیل کاهش تجمع

سلول غیرکوچک، سرطان سینه و سرطان ریه سلول کوچک، اولوماب برای کارسینوم سلول مرکل، کارسینوم اوروتلیال، کارسینوم سلول کلیوی و دوروالوماب برای کارسینوم اوروتلیال، سرطان ریه سلول غیرکوچک و سرطان ریه سلول کوچک تأیید شد. اپیلیوماب یک درمان آنتی‌بادی CTLA4 تأییدشده برای درمان ملانوم، کارسینوم سلول کلیوی و سرطان کولورکتال است. ترکیب نیوالیومب و اپیلیوماب اخیراً برای درمان کارسینوم پیشرفته سلول کلیوی میانی که قبلاً درمان نشده‌اند و سرطان کولورکتال تأییدیه کسب کرده است. داده‌های در دسترس از www.clinicaltrials.gov نشان می‌دهند که اپیلیوماب، به‌تنهایی یا در ترکیب با نیوالیوماب در آزمایش‌های بالینی برای بدخیمی‌های متنوع شامل سرطان سینه، گلیوبلاستوما، ریه، معده و پروستات استفاده می‌شود. میکروبیوتای روده به‌طور قابل‌توجهی به اثربخشی و سمیت این داروهای ایمونوتراپی که اخیراً توسعه یافته‌اند، کمک می‌کند (۷۸). سیوان و همکاران گزارش دادند که تغییرات جمعیت میکروبیوتایها، عمل ضدسرطانی داروهای ایمونوتراپی را تغییر می‌دهد. با استفاده از موش دو فروشنده متفاوت، آزمایشگاه جکسون و مزارع تاکونیک، برای ایجاد ملانوم دریافتند که رشد سرطان در موش تاکونیک در مقایسه با موش آزمایشگاه جکسون به‌طور قابل‌توجهی بالاتر است. علاوه بر این، گونه‌های بیفیدوباکتریوم حاضر در موش‌های آزمایشگاه جکسون، پاسخ‌های ایمنی را تقویت کرده و مونوتراپی با بیفیدوباکتریوم، رشد ملانوم را مهار می‌کند. درمان ترکیبی آنتی‌بادی PDL-1 و بیفیدوباکتریوم، رشد تومور را در مدل موش ملانوم حذف کرد (۸۰). روتی و همکاران گزارش دادند (۸۱) که قرارگیری در معرض آنتی‌بیوتیک، اثربخشی درمان آنتی‌بادی PD-1 و PD-1 را در NSCLC پیشرفته و کارسینوم سلول کلیوی کاهش می‌دهد.

توالی‌یابی اضطرابی نمونه‌های مدفوع نشان داد که پاسخ‌دهنده‌های درمان آنتی‌بادی PD-1 و PD-L1 با *Akkermansia muciniphila* غنی شده بودند. سطوح بالاتر گونه‌های رومینوکوکوس، گونه‌های آلیستیپس و

انواع مختلف سرطان‌ها تأیید شده یا در فرایند تأیید هستند. شکی وجود ندارد که این داروها در مقایسه با برخی داروهای شیمی‌درمانی سنتی مؤثر هستند. با این وجود، باید ذکر شود که این درمان‌های هدفمند در بیماران خاص مؤثر نیستند، حتی اگر بیماران برای دریافت آن‌ها واجد شرایط باشند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تنوع میکروبیوم روده از بیماری به بیمار دیگر، می‌تواند دلیل عمده پاسخ‌های دارویی ایمنی درمانی متنوع باشد (۷۶). به‌طور خاص، یک مطالعه اولیه با استفاده از مدل حیوانی ملانوم و کارسینوم کولون نشان داد که درمان آنتی‌بیوتیکی، اثربخشی ایمونوتراپی را کاهش می‌دهد (۷۷).

در سال‌های اخیر، مهارکننده‌های نقاط بررسی مورد هدف ایمونوتراپی، برای درمان انواع مختلف سرطان شروع به تأیید کردند و اخیراً انواعی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هدفمند برای PD-1، PDL-1 و CTLA4 در دسترس هستند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمان‌های مؤثر و کارآمدی برای کنترل رشد تومور در نظر گرفته می‌شوند. آنتی‌بادی‌های مختلف PD-1 برای درمان انواع مختلف سرطان تأیید گرفته‌اند. پمبرولیزماب، یک آنتی‌بادی مونوکلونال PD-1، در ابتدا برای درمان ملانوم تأیید شد و سپس برای درمان انواع متفاوت تومورهای جامد، نظیر سرطان ریه سلول غیرکوچک و کارسینوم سلول سنگ‌فرشی سر و گردن، لنفوم هوچکین، سرطان پیشرفته معده، سرطان پیشرفته مری، کارسینوم هیپاتوسلولار، کارسینوم سلول کلیوی و کارسینوم سلول مرکل تأییدیه دریافت کرد. نیوالیومب، دیگر آنتی‌بادی مونوکلونال PD-1، برای درمان ملانوم، سرطان ریه سلول غیرکوچک، کارسینوم سلول کلیوی، لنفوم هوچکین، سرطان سر و گردن، کارسینوم اوروتلیال، سرطان کولورکتال، کارسینوم هیپاتوسلولار و سرطان ریه سلول کوچک تأیید شد (۷۸).

دیگر آنتی‌بادی مونوکلونال PD-1، Cemiplimab نیز برای درمان کارسینوم سلولی سنگ‌فرشی پوستی تأیید شد. در همین حال، آنتی‌بادی‌های PDL-1 متفاوت هم برای درمان انواع سرطان تأیید گرفته‌اند (۷۹). برای مثال، آنزولیزوماب برای سرطان مثانه، سرطان ریه

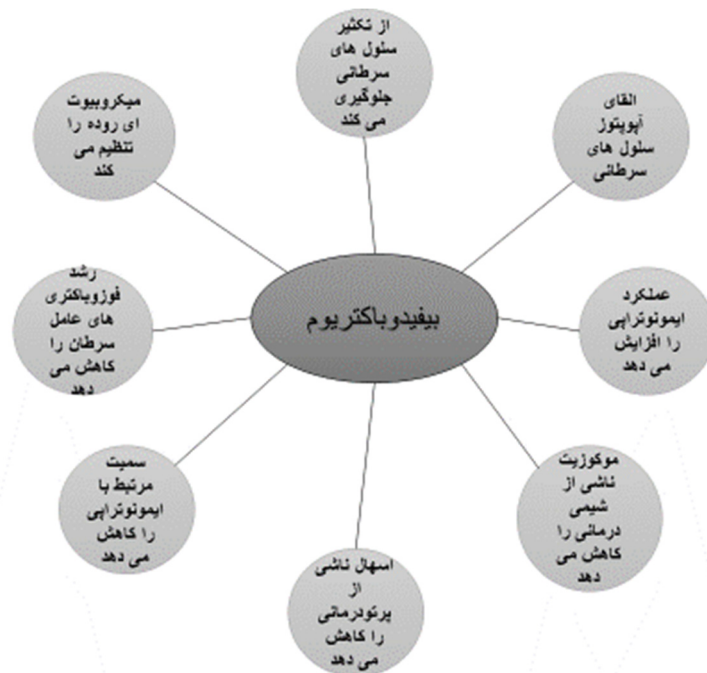
باکتریایی مختلف، شامل اکتینو باکتری‌ها (بیفیدوباکتریوم)، باکترئیدیت‌ها (پورفیروموناس، پرووتلا)، فیرمیکوت‌ها (رومینوکوک، کلستریدیوم و یوباکتریا) تشکیل شده است. دیگر گونه‌های باکتریایی که در مقادیر کوچک‌تری در میکروبیوم روده نقش دارند، عبارت‌اند از: لاکتوباسیل‌ها، استرپتوکوک‌ها و اشریشیا کلی. باکتری‌های رایج کاربردی در مکمل‌های پروبیوتیک عبارت‌اند از: لاکتوبا سیلوس، بیفیدوباکتریوم، ساکاروما یسس، استرپتوکوک، انتروکوک، اشریشیا و باسیلوس. مکانیسم‌های مختلفی از جمله اثرات ضد سرطانی، تعدیل فرایند تمایز در سلول‌های توموری، تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و تغییر در بیان ژن تومور که از سمت پروبیوتیک‌ها اعمال می‌شود، باعث شده است که توجه زیادی به سمت آن‌ها جلب گردد. از جمله فواید بالقوه استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان بیماران همگاری‌های مختلف، می‌توان به هزینه به نسبت کم، عدم بروز پاسخ‌های ایمنولوژیکی علیه آن‌ها توسط بدن و مهار پاتوژن‌ها توسط آن‌ها اشاره نمود (۸۴). اکثر پروبیوتیک‌ها حاوی لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که این پروبیوتیک‌ها می‌توانند به جلوگیری از پیشرفت سرطان، تقویت پاسخ‌های ایمنی، افزایش عملکرد داروهای شیمی‌درمانی و کاهش سمیت شیمی‌درمانی/پرتودرمانی در بیماران سرطانی مختلف کمک کنند. اکثر شواهد موجود به مهار بروز سرطان کولورکتال مربوط می‌شوند (۸۵، ۸۶). این موضوع نشان می‌دهد که درمان با پروبیوتیک، میکروارگانیزم‌های ایجادکننده سرطان، فوزوباکتریوم و پیتواسترپتوکوکوس را کاهش می‌دهد (۸۷). مطالعات مختلف نشان می‌دهند که سطوح بالاتری از فوزوباکتریوم در سرطان روده بزرگ و معده وجود دارند (۸۸، ۸۹). بنابراین، برای درک ارتباط بین پروبیوتیک‌ها و پیشگیری از سرطان‌های مختلف، از طریق کاهش میکروبیوم‌های روده‌ای ایجادکننده سرطان، به مطالعات بیشتری نیاز است. پژوهش‌های مختلف گزارش داده‌اند که درمان آنتی‌بیوتیکی، می‌تواند اثر ضدسرطانی شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی (ایمنی‌درمانی) را در انواع

گونه‌های یوباکتریوم هم در پاسخ‌دهنده‌های ایمونوتراپی تشخیص داده شدند، در حالی که بیفیدوباکتریوم و adolescentis، بیفیدوباکتریوم لانگوم و parabacteroides distasonis کاهش یافتند (۸۲). مطالعه دیگر توسط گوپالاکریشنان و همکاران، میکروبیوتای روده بیماران ملانوم تیمارشده با ایمونوتراپی PD-1، با استفاده از آنالیز توالی‌یابی RNA 16S را غربالگری کرد و دریافت که تفاوت قابل توجهی بین جمعیت میکروبیوتای پاسخ‌دهندگان به درمان PD-1، با افرادی که پاسخ ندادند، وجود دارد. پاسخ‌دهندگان با کلستریدیال‌ها و افرادی که پاسخ ندادند با باکتریوئیدال‌ها در جمعیت میکروبیوتای روده و مدفوع غنی شدند.

علاوه بر این، آنالیز توالی‌یابی اضطراری کل ژنوم افزایش سطوح گونه‌های Faecalibacterium را در پاسخ‌دهندگان نشان داد، در حالی که در افرادی که پاسخ ندادند، باکتریوئید thetaiotaomicron، اشریشیا کلی و Anaerotruncus colihominis افزایش یافتند. این مطالعه همچنین مشخص کرد که افزایش سطوح افکتور، سلول‌های T، CD4+ و CD8+، در گردش خون سیستمیک با افزایش سطوح میکروبیوم روده از کلستریدیال‌ها، رومینوکوکاسه یا فکالی باکتریوم مرتبط بود، در حالی که سطوح بالاتر سلول‌های T تنظیمی (Treg) و سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (Myeloid-derived suppressor cells- MDSC)، در گردش خون سیستمیک در بیماران با فراوانی بالاتر باکتریوئیدال‌های میکروبیوم روده وجود داشتند. در توافق با این مشاهده، بیماران با فکالی باکتریوم در روده، پاسخ‌های ایمنولوژیکی بالاتری را در مقایسه با بیماران با سطوح بالاتر باکتریوئیدال‌های روده‌ای نشان دادند (۸۳).

بحث

اصلاح جمعیت میکروبیوم روده با استفاده از درمان پروبیوتیک، یک روش سنتی برای تعادل محتوای باکتری درون روده جهت جلوگیری از بیماری‌های گوارشی است. جمعیت میکروبیوم روده از گونه‌های



شکل ۱- اثر بیفیدوباکتریوم در پیشگیری از سرطان

است، مانند پروفایل پروتئین غشایی، ترکیب لیپیدی و عملکرد دیواره سلولی (۹۳). بنابراین انتخاب سویه بیفیدوباکتریوم مناسب که در برابر محیط نامطلوب گوارشی مقاوم باشد، اهمیت دارد. مطالعات بالینی آینده برای اثبات استفاده از بیفیدوباکتریوم، به‌عنوان یک درمان کمکی در کنار داروهای سرطان مورد نیاز است. شکل ۱ اقدامات مختلف پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم را در پیشگیری از سرطان نشان می‌دهد (۹۴).

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن اثرات پروبیوتیک‌ها بر روی سلول‌های سرطانی، این باکتری‌ها را می‌توان به‌عنوان یک راهکار امیدوارکننده برای رویکرد درمانی احتمالی با واکنش‌های جانبی کمتر در نظر گرفت. همچنین باید به سوالات موجود در مورد دوز مصرفی، طول دوره درمان و انتخاب مناسب‌ترین پروبیوتیک‌ها پاسخ داده شود. با این حال، می‌توان نتیجه گرفت که پروبیوتیک‌ها پتانسیل خوبی دارند تا به‌عنوان یک استراتژی جدید برای درمان سرطان معرفی شوند.

مختلف سرطان به‌طور قابل توجهی کاهش دهد. در ضمن، یک میکروبیوتای سالم روده می‌تواند به اثر داروی ضدسرطان کمک کند. بسیاری از مطالعات، جمعیت میکروبیوم‌های روده را براساس واکنش‌گرها و غیرواکنش‌گرهای شیمی‌درمانی/ایمونوتراپی (ایمنی‌درمانی) ترسیم کرده‌اند. در بیماران تحت درمان با سیکلوفسفامید، وجود گونه‌های لاکتوباسیلوس، انتروکوکوس هیرا و *B. intestinihominis* با بهبود واکنش همراه بود (۹۰).

یکی از چالش‌های عمده برای درمان با پروبیوتیک‌ها، می‌تواند ماندگاری آن در دستگاه گوارش باشد. عوامل تنظیم بقای بیفیدوباکتریوم عبارت‌اند از: pH معده و نمک‌های صفراوی (۹۱). pH اسیدی معده برای بیشتر سویه‌های بیفیدوباکتریوم مطلوب نیست. با این وجود، بیفیدوباکتریوم انیمالیس و *B. thermacidophilum* در pH ۳-۴ زنده می‌مانند (۹۲). وجود نمک‌های صفراوی غیرکونژوگه، ممکن است سویه بیفیدوباکتریوم را در دستگاه گوارش لیز کند و آستانه تحمل صفراوی بیفیدوباکتریوم براساس ساختار و ترکیب سطح میکروبی

References

1. Yazdi M, Mahdavi M, Kheradmand E, Shahverdi A. The preventive oral supplementation of a selenium nanoparticle-enriched probiotic increases the immune response and lifespan of 4T1 breast cancer bearing mice. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(11):525-31.
2. Kich DM, Vincenzi A, Majolo F, De Souza CFV, Goettert MI. Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. *Nutr Hosp*. 2016;33(6):1430-7.
3. Guandalini S, Cernat E, Moscoso D. Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children. *Benefic Microbes*. 2015;6(2):209-17.
4. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):581-7.
5. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008;30(3):453-68.
6. Altonsy MO, Andrews SC, Tuohy KM. Differential induction of apoptosis in human colonic carcinoma cells (Caco-2) by Atopobium, and commensal, probiotic and enteropathogenic bacteria: mediation by the mitochondrial pathway. *Int J Food Microbiol*. 2010;137(2-3):190-203.
7. Baldwin C, Millette M, Oth D, Ruiz MT, Luquet F-M, Lacroix M. Probiotic Lactobacillus acidophilus and L. casei mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutr Cancer*. 2010;62(3):371-8.
8. Roberfroid M. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br J Nutr*. 1998;80(S2):S197-S202.
9. Le Leu RK, Brown IL, Hu Y, Bird AR, Jackson M, Esterman A, et al. A synbiotic combination of resistant starch and Bifidobacterium lactis facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. *J Nutr*. 2005;135(5):996-1001.
10. Le Leu RK, Hu Y, Brown IL, Woodman RJ, Young GP. Synbiotic intervention of Bifidobacterium lactis and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):246-51.
11. Kim JY, Woo HJ, Kim YS, Kim KH, Lee HJ. Cell cycle dysregulation induced by cytoplasm of Lactococcus lactis ssp. lactis in SNUC2A, a colon cancer cell line. *Nutr Cancer*. 2003;46(2):197-201.
12. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Front Microbiol*. 2016;7:1940.
13. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):451s-5s.
14. Orlando A, Messa C, Linsalata M, Cavallini A, Russo F. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG on proliferation and polyamine metabolism in HGC-27 human gastric and DLD-1 colonic cancer cell lines. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(1):108-16.
15. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, et al. Lactobacillus casei exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PloS One*. 2016;11(2):e0147960.
16. Lee JW, Shin JG, Kim EH, Kang HE, Yim IB, Kim JY, et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of Lactobacillus casei and Bifidobacterium longum. *J Vet Sci*. 2004;5(1):41-8.
17. Chen ZY, Hsieh YM, Huang CC, Tsai CC. Inhibitory effects of probiotic Lactobacillus on the growth of human colonic carcinoma cell line HT-29. *Molecules*. 2017;22(1):107.
18. Mohammadi M, Mirzaei H, Motallebi M. The role of anaerobic bacteria in the development and prevention of colorectal cancer: A review study. *Anaerobe*. 2021:102501.
19. Gupta KH, Nowicki C, Giurini EF, Marzo AL, Zloza A. Bacterial-Based Cancer Therapy (BBCT): Recent Advances, Current Challenges, and Future Prospects for Cancer Immunotherapy. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12):1497.
20. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.
21. Fesik SW. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nature Rev Cancer*. 2005;5(11):876-85.
22. Dogkotenge Kuugbee E, Shang X, Gamallat Y, Bamba D, Awadasseid A, Ahmed Suliman M, et al. Structural Change in Microbiota by a Probiotic Cocktail Enhances the Gut Barrier and Reduces Cancer via TLR2 Signaling in a Rat Model of Colon Cancer. *Dig Dis Sci*. 2016 Oct;61(10):2908-2920.
23. Di W, Zhang L, Yi H, Han X, Zhang Y, Xin L. Exopolysaccharides produced by Lactobacillus strains suppress HT-29 cell growth via induction of G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):3577-3586.
24. Lin PY, Li SC, Lin HP, Shih CK. Germinated brown rice combined with Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. lactis inhibits colorectal carcinogenesis in rats. *Food Sci Nutr*. 2019;7(1):216-24.
25. Sharma P, Tiwari SK. Bacteriocins of Probiotics as Potent Anticancer Agents. *Probiotic Research in Therapeutics*: Springer; 2021. p. 231-50.
26. Faghfoori Z, Pourghassem Gargari B, Saber A, Seyyedi M, Fazelian S, Khosroushahi AY. Prophylactic effects of secretion metabolites of dairy lactobacilli through downregulation of ErbB-2 and ErbB-3 genes on colon cancer cells. *Eur J Cancer Prev*.

- 2020;29(3):201-9.
27. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E, et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(10):1461-6.
28. Tarrah A, Castilhos Jd, Rossi RC, Duarte VdS, Ziegler DR, Corich V, et al. In vitro probiotic potential and anti-cancer activity of newly isolated folate-producing *Streptococcus thermophilus* strains. *Front Microbiol*. 2018:2214.
29. Ibrahim G, El-Sayed HS, El-Shafei K, Sharaf O. Riboflavin and folate production in different media using encapsulated *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus plantarum*. *Middle East J Appl Sci*. 2015;5(3):663-9.
30. Kleniewska P, Hoffmann A, Pniewska E, Pawliczak R. The influence of probiotic *Lactobacillus casei* in combination with prebiotic inulin on the antioxidant capacity of human plasma. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
31. Walia S, Kamal R, Dhawan D, Kanwar S. Chemoprevention by probiotics during 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):900-9.
32. Iyer C, Kusters A, Sethi G, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF- κ B and MAPK signalling. *Cell Microbiol*. 2008;10(7):1442-52.
33. Singh J, Rivenson A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS. *Bifidobacterium longum*, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1997;18(4):833-41.
34. Nami Y, Haghshenas B, Haghshenas M, Abdullah N, Yari Khosroushahi A. The prophylactic effect of probiotic *Enterococcus lactis* IW5 against different human cancer cells. *Front Microbiol*. 2015;6:1317.
35. Sharaf LK, Sharma M, Chandel D, Shukla G. Prophylactic intervention of probiotics (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GG) and celecoxib modulate Bax-mediated apoptosis in 1, 2-dimethylhydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-13.
36. Kaeid Sharaf L, Shukla G. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus rhamnosus* GG) in conjunction with celecoxib (selective COX-2 inhibitor) modulated DMH-induced early experimental colon carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 2018;70(6):946-55.
37. Del Carmen S, de LeBlanc AdM, Levit R, Azevedo V, Langella P, Bermúdez-Humarán LG, et al. Anti-cancer effect of lactic acid bacteria expressing antioxidant enzymes or IL-10 in a colorectal cancer mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2017;42:122-9.
38. Tannock IF, Rotin D. Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation. *Cancer Res*. 1989;49(16):4373-84.
39. Chang WH, Liu JJ, Chen CH, Huang TS, Lu FJ. Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by fermented soy milk. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):214-26.
40. Ohta T, Nakatsugi S, Watanabe K, Kawamori T, Ishikawa F, Morotomi M, et al. Inhibitory effects of *Bifidobacterium*-fermented soy milk on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo (4, 5-b) pyridine-induced rat mammary carcinogenesis, with a partial contribution of its component isoflavones. *Carcinogenesis*. 2000;21(5):937-41.
41. Takagi A, Kano M, Kaga C. Possibility of breast cancer prevention: use of soy isoflavones and fermented soy beverage produced using probiotics. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):10907-20.
42. Chang WH, Liu JJ, Chen CH, Huang TS, Lu FJ. Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by fermented soy milk. *Cancer Lett*. 2002;43(2):214-26.
43. Tian Y, Li M, Song W, Jiang R, Li YQ. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer. *Oncol Lett*. 2019;17(3):2836-48.
44. Sharma A, Rath G, Chaudhary S, Thakar A, Mohanti BK, Bahadur S. *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges reduce radiation-and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer*. 2012;48(6):875-81.
45. Koselke E, Kraft S. Chemotherapy-Induced Diarrhea: Options for Treatment and Prevention. *J Hematol Oncol Pharm*. 2012;2(4).
46. Reyna-Figueroa J, Barrón-Calvillo E, García-Parra C, Galindo-Delgado P, Contreras-Ochoa C, Lagunas-Martínez A, et al. Probiotic supplementation decreases chemotherapy-induced gastrointestinal side effects in patients with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(6):468-72.
47. Qiu G, Yu Y, Wang Y, Wang X. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;65:61-9.
48. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Rad Oncol*. 2010;5(1):1-6.
49. Bowen JM, Stringer AM, Gibson RJ, Yeoh AS,

- Hannam S, Keefe DM, et al. VSL# 3 probiotic treatment reduces chemotherapy-induced diarrhoea and weight loss. *Cancer Biol Ther.* 2007;6(9):1445-50.
50. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. 2013;4(4):325-39.
51. Mi H, Dong Y, Zhang B, Wang H, Peter CC, Gao P, et al. *Bifidobacterium infantis* ameliorates chemotherapy-induced intestinal mucositis via regulating T cell immunity in colorectal cancer rats. *Gut Microbes.* 2017;42(6):2330-41.
52. Zhao L, Xing C, Sun W, Hou G, Yang G, Yuan L, et al. *Lactobacillus* supplementation prevents cisplatin-induced cardiotoxicity possibly by inflammation inhibition. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(6):999-1008.
53. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
54. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol.* 2019;27(12):997-1010.
55. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014;7(1):17-44.
56. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nature Rev Microbiol.* 2021;19(2):77-94.
57. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39-51.
58. Roberfroid MB, Van Loo JA, Gibson GR. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr.* 1998;128(1):11-9.
59. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays.* 2011;33(8):574-81.
60. Wong CB, Odumaki T, Xiao JZ. Beneficial effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536 on human health: Modulation of gut microbiome as the principal action. *Nutrients.* 2019;54:506-19.
61. Ruengsomwong S, La-Ongkham O, Jiang J, Wannissorn B, Nakayama J, Nitisinprasert S, et al. Microbial community of healthy Thai vegetarians and non-vegetarians, their core gut microbiota, and pathogen risk. *J Microbiol Biotechnol.* 2016;26(10):1723-35.
62. Dahmus JD, Kotler DL, Kastenber DM, Kistler CA. The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(4):769.
63. Deutsch SM, Mariadassou M, Nicolas P, Parayre S, Le Guellec R, Chuat V, et al. Identification of proteins involved in the anti-inflammatory properties of *Propionibacterium freudenreichii* by means of a multi-strain study. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-13.
64. Cha BK, Jung SM, Choi CH, Song ID, Lee HW, Kim HJ, et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(3):220-7.
65. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro.* 2006;20(2):187-210.
66. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, Kinross JM, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(6):356-65.
67. Ma W, Mao Q, Xia W, Dong G, Yu C, Jiang F. Gut microbiota shapes the efficiency of cancer therapy. *Front Microbiol.* 2019:1050.
68. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science.* 2013;342(6161):967-70.
69. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971-6.
70. 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. 2016;45(4):931-43.
71. Alexander JL W. Gutmicrobiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(6):356.
72. Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, Lui PP, Wilson MP, Leung K-Y, et al. Host-microbe co-metabolism dictates cancer drug efficacy in *C. elegans*. *Cell.* 2017;169(3):442-56. e18.
73. Yuan L, Zhang S, Li H, Yang F, Mushtaq N, Ullah S, et al. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:184-93.
74. Gui Q, Lu H, Zhang C, Xu Z, Yang Y. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model. *Genet*

Mol Res. 2015;14(2):5642-51.

75. Rossi A, N Pakhomova O, Mollica PA, Casciola M, Mangalanathan U, G Pakhomov A, et al. Nanosecond pulsed electric fields induce endoplasmic reticulum stress accompanied by immunogenic cell death in murine models of lymphoma and colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):2034.

76. Sambhi M, Bagheri L, Szewczuk MR. Current challenges in cancer immunotherapy: multimodal approaches to improve efficacy and patient response rates. *J Oncol*. 2019;2019.

77. Mohiuddin JJ, Chu B, Facciabene A, Poirier K, Wang X, Doucette A, et al. Association of antibiotic exposure with survival and toxicity in patients with melanoma receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):162-70.

78. Feng W, Liu J, Ao H, Yue S, Peng CJT. Targeting gut microbiota for precision medicine: focusing on the efficacy and toxicity of drugs. *Theranostics*. 2020;10(24):11278.

79. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs*. 2020;80(8):813-9.

80. 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.

81. 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.

82. Moore JK, Fu W, Primeau F, Britten GL, Lindsay K, Long M, et al. Sustained climate warming drives declining marine biological productivity. *Science*. 2018;359(6380):1139-43.

83. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews M, Karpinets T, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103.

84. Lee Y, Ba Z, Roberts RF, Rogers CJ, Fleming JA, Meng H, et al. Effects of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® on the lipid/lipoprotein profile and short chain fatty acids in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2017;16(1):1-9.

85. Mego M, Holec V, Drgona L, Hainova K, Ciernikova S, Zajac V. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Complement Ther Med*. 2013;21(6):712-23.

86. Chattopadhyay I, Nandi D, Nag A, editors. The pint-sized powerhouse: illuminating the mighty role of the gut microbiome in improving the outcome of anti-cancer therapy. *Seminars in Cancer Biology*; 2021: Elsevier.

87. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Wu W, Qin H.

Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2015;12(4):6119-27.

88. Boehm ET, Thon C, Kupcinskas J, Steponaitiene R, Skieceviciene J, Canbay A, et al. Fusobacterium nucleatum is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-12.

89. Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, et al. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer res*. 2014;74(5):1311-8.

90. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, Kinross JM. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):356.

91. Noriega L, Gueimonde M, Sánchez B, Margolles A, de los Reyes-Gavilán CG. Effect of the adaptation to high bile salts concentrations on glycosidic activity, survival at low pH and cross-resistance to bile salts in Bifidobacterium. *Int J Food Microbiol*. 2004;94(1):79-86.

92. Dixon B, Kilonzo-Nthenge A, Nzomo M, Bhogoj S, Nahashon S. Evaluation of Selected Bacteria and Yeast for Probiotic Potential in Poultry Production. *Microorganisms* 2022;10(4):676.

93. Ruiz L, Margolles A, Sánchez B. Bile resistance mechanisms in Lactobacillus and Bifidobacterium. *Front Microbiol*. 2013;4:396.

94. Badgeley A, Anwar H, Modi K, Murphy P, Lakshmikuttyamma A. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(1):188494.

95. Zhou X, Hong T, Yu Q, Nie S, Gong D, Xiong T, et al. Exopolysaccharides from Lactobacillus plantarum NCU116 induce c-Jun dependent Fas/FasL-mediated apoptosis via TLR2 in mouse intestinal epithelial cancer cells. *SciRepo*. 2017;7(1):1-13.

96. Kuugbee ED, Shang X, Gamallat Y, Bamba D, Awadasseid A, Suliman MA, et al. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer. *Digest dis sci*. 2016;61(10):2908-20.

97. Assani G, Zhou Y. Effect of modulation of epithelial-mesenchymal transition regulators Snail1 and Snail2 on cancer cell radiosensitivity by targeting of the cell cycle, cell apoptosis and cell migration/invasion. *Oncol Lett*. 2019;17(1):23-30.

98. Norouzi Z, Salimi A, Halabian R, Fahimi H. Nisin, a potent bacteriocin and anti-bacterial peptide, attenuates expression of metastatic genes in colorectal cancer cell lines. *Microb Pathog*. 2018;123:183-9.