

**Review Article**



**A Review on the Dual Role of the Microbiome in Cancer: From Promoting Tumorigenesis to Providing Protection**

**Fatemeh Safari<sup>1\*</sup>, Mahboobeh Madani<sup>2</sup>, Hamidreza Haq Ranjbar<sup>3</sup>, Seyed Mansour Meybodi<sup>4</sup>**

1. PhD in Microbiology, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

2. Associate Professor, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

3. PhD Student in Microbiology, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

4. Assistant Professor, Department of Microbiology, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Mazandaran, Iran.

Use your device to scan  
and read the article online



**Citation** Safari F, Madani M, Haq Ranjbar HR, Meybodi SM. (A Review on the Dual Role of the Microbiome in Cancer: From Promoting Tumorigenesis to Providing Protection. (Persian)). Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(2): 169-187.

**doi** <https://doi.org/10.22118/jsmj.2026.539974.3964>

**ABSTRACT**

**Background and Objectives** The human microbiome, as a complex ecosystem of symbiotic microorganisms, plays a fundamental role in maintaining homeostasis and preventing diseases, including cancer. Growing evidence indicates that microbial imbalance (dysbiosis) can contribute to the pathogenesis of various cancers. This review study aimed to investigate the dual role of the microbiome, from stimulating tumorigenesis to its protective effects.

**Subjects and Methods** This review study was conducted in 2024. A comprehensive search of national and international scientific databases was performed to identify studies published between 2013 and 2025. Inclusion criteria encompassed studies related to: 1) the pathogenesis and mechanisms of microbiome-cancer interactions, 2) organ-specific microbiomes in cancer, 3) the microbiome as a diagnostic biomarker, 4) the influence of the microbiome on response to cancer therapies, and 5) general principles of the microbiome-cancer relationship. Out of 147 initially identified articles, and after refinement using specialized keywords and assessment based on inclusion and exclusion criteria, 112 relevant articles were ultimately selected for final analysis.

**Results** The present review demonstrated that the microbiome plays a pivotal and dual role in carcinogenesis. The microbiome influences oncogenic processes through diverse mechanisms, including modulation of the tumor microenvironment, regulation of host immune responses, and production of bioactive metabolites. A key finding is that microorganisms can exert opposing roles, whereby specific species, such as *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer and *Helicobacter pylori* in gastric cancer, act as pro-tumorigenic agents, while genera such as *Lactobacillus* exhibit protective and tumor-suppressive effects. Another significant finding was the identification of distinct microbiome signatures specific to different cancer types, which hold high potential for application as precise diagnostic biomarkers.

**Conclusion** Understanding these complex and dual interactions between the microbiome and the host is key to developing novel, personalized diagnostic and therapeutic strategies in oncology. Although challenges such as inter-individual microbiome diversity exist, advanced omics technologies and microbiome engineering have created transformative prospects. Future studies should essentially focus on elucidating the molecular mechanisms of these interactions in greater depth and developing targeted microbiome-based therapies.

**Keywords** Microbiome, Dysbiosis, Carcinogenesis, Microbial biomarkers, Tumor microenvironment.

Received: 8 Aug 2025

Revised: 1 Dec 2025

Accepted: 14 Feb 2026

**\* Corresponding Author:**

**Fatemeh Safari**

**Address:** Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

**Tel:** +989127660743

**E-Mail:** safarisoeila16@gmail.com

## Extended Abstract

### Introduction

**T**he human microbiome, a complex symbiotic ecosystem, is integral to maintaining host homeostasis. Mounting evidence indicates that microbial dysbiosis is intricately linked to the pathogenesis of various cancers, playing a dual role in both promoting and suppressing tumorigenesis. This review synthesizes current knowledge on the multifaceted interactions between the microbiome and cancer.

### Methods

This review was conducted in 2024, examining the literature published between 2013 and 2025. A comprehensive search was performed across international databases, including Web of Science, Scopus, PubMed, and Elsevier, as well as the Google Scholar search engine, focusing on five key themes: 1) the pathogenesis and mechanisms of microbiome-cancer interactions, 2) organ-specific microbiomes in cancer, 3) the microbiome as a diagnostic biomarker, 4) the influence of the microbiome on response to cancer therapies, and 5) general principles of the microbiome-cancer relationship. Keywords such as "Human Microbiome," "Cancer," and "The Dual Role of the Microbiome in Cancer" were used, along with organ-specific combinations like "Microbiome and Lung Cancer" and "Microbiome and Breast Cancer." Articles were excluded if published in non-reputable journals, contained duplicate data, or lacked adequate methodological quality. From an initial pool of 147 records screened against these criteria, 112 relevant articles were ultimately selected for final analysis.

### Results

The findings demonstrate three primary pathways through which the microbiome influences cancer: (1) direct DNA damage by bacterial genotoxins, (2) immune system modulation via inflammatory pathways, and (3) metabolic reprogramming of tumor microenvironments. Each cancer type harbors characteristic microbial signatures. Colorectal tumors show 5-10 fold higher *Fusobacterium nucleatum* levels compared to healthy tissue, while *Helicobacter pylori* infection increases gastric cancer risk by 6-fold. Conversely, *Lactobacillus* species appear protective, reducing cervical cancer incidence by 40-60% in multiple studies. These microbial patterns offer promising diagnostic applications. *F. nucleatum* detection in stool samples achieves 85-90% accuracy for early colorectal cancer identification, while oral microbiome analysis effectively discriminates head and neck cancer patients from controls. Therapeutically, microbiome composition significantly impacts treatment outcomes. Patients with abundant Ruminococcaceae bacteria demonstrate 30% better response to immunotherapy, whereas certain gut microbes can inactivate chemotherapy drugs like gemcitabine. Emerging microbiome-based interventions show particular promise.

Fecal microbiota transplantation has improved immunotherapy response rates in clinical trials, while engineered probiotic strains are being tested as targeted drug delivery systems. However, challenges remain in standardizing microbial analyses across populations and accounting for individual variations in microbiome composition.

### Conclusion

Deciphering the complex, dualistic interactions between the microbiome and the host is crucial for pioneering novel, personalized diagnostic and therapeutic strategies in oncology. While challenges like inter-individual microbial diversity persist, advanced omics technologies and microbiome engineering offer transformative prospects. Future research must prioritize elucidating the detailed molecular mechanisms underlying these interactions and developing targeted microbiome-based interventions to revolutionize cancer management.

### Ethical Considerations

#### Compliance with ethical guidelines

Not applicable.

#### Funding

No financial support was received from any institution or organization for this study.

#### Author's contributions

All authors have read and approved the final manuscript. The corresponding author, Dr. Fatemeh Safari, has full access to all study data and takes full responsibility for the accuracy of the data and data analysis.

#### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Acknowledgements

The authors would like to thank all those who contributed to data collection.

## مقاله مروری

# مروری بر نقش دوگانه میکروبیوم در سرطان: از تحریک تومورزایی تا اثرات محافظتی

فاطمه صفری<sup>۱\*</sup>، محبوبه مدنی<sup>۲</sup>، حمیدرضا حق رنجبر<sup>۳</sup>، سیدمنصور میبدی<sup>۴</sup>

۱. دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران.

۲. دانشیار گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران.

۳. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۴. استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، مازندران، ایران.

Use your device to scan  
and read the article  
online



**Citation** Safari F, Madani M, Haq Ranjbar HR, Meybodi SM. (A Review on the Dual Role of the Microbiome in Cancer: From Tumorigenesis Promotion to Protective. (Persian)). Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(2): 169-187.

**doi** <https://doi.org/10.22118/jsmj.2026.539974.3964>

## چکیده

**زمینه و هدف:** میکروبیوم انسان به‌عنوان یک اکوسیستم پیچیده متشکل از میکروارگانیسم‌های هم‌زیست، نقش اساسی در حفظ هموستاز سلامت و پیشگیری از بیماری‌ها، از جمله سرطان، را دارد. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که برهم‌خوردن تعادل میکروبیوم (دیس‌بیوز) می‌تواند در پاتوزن انواع مختلف سرطان نقش داشته باشد. این مطالعه مروری با هدف بررسی نقش دوگانه میکروبیوم، از تحریک تومورزایی تا اثرات محافظتی آن، انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه مروری در سال ۱۴۰۴ انجام گرفت. جست‌وجوی جامعی در پایگاه‌های داده علمی داخلی و بین‌المللی برای شناسایی مطالعات منتشرشده در بازه زمانی ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۵ صورت پذیرفت. معیارهای ورود شامل مطالعات مرتبط با: (۱) پاتوزن و مکانیسم‌های تعامل میکروبیوم و سرطان، (۲) میکروبیوم اختصاصی اندام‌های سرطانی، (۳) میکروبیوم به‌عنوان بیومارکر تشخیصی، (۴) تأثیر میکروبیوم بر پاسخ به درمان‌های سرطان، و (۵) مبانی کلی ارتباط میکروبیوم و سرطان بود. از بین ۱۴۷ مقاله اولیه، پس از پالایش با کلیدواژه‌های تخصصی و ارزیابی مبتنی بر معیارهای ورود و خروج، در نهایت، ۱۱۲ مقاله مرتبط برای تحلیل نهایی انتخاب شدند.

**یافته‌ها:** بررسی حاضر نشان داد که میکروبیوم نقش محوری و دوگانه‌ای در سرطان‌زایی ایفا می‌کند. میکروبیوم از طریق مکانیسم‌های متنوعی همچون تعدیل ریزمحیط تومور، تنظیم پاسخ‌های ایمنی میزبان و تولید متابولیت‌های زیست‌فعال، بر فرایندهای سرطان‌زایی تأثیر می‌گذارد. نکته کلیدی این است که میکروارگانیسم‌ها می‌توانند نقش‌های متضادی ایفا کنند؛ به‌طوری که برخی گونه‌ها مانند *Fusobacterium* و *Porphyromonas* در حال حاضر به سرطان روده بزرگ و هلیکوباکتر *پیلوری* در سرطان معده، به‌عنوان عوامل محرک تومورزایی عمل می‌کنند، درحالی که جنس‌هایی مانند *Lactobacillus* اثرات محافظتی و سرکوب‌گرانه تومور دارند. یافته برجسته دیگر، شناسایی الگوهای میکروبیومی اختصاصی برای انواع سرطان‌ها بود که پتانسیل بالایی برای استفاده به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی دقیق فراهم می‌کند.

**نتیجه‌گیری:** درک این تعاملات پیچیده و دوگانه میان میکروبیوم و میزبان، کلید توسعه راهبردهای نوین تشخیصی و درمانی شخصی‌سازی‌شده در انکولوژی است. اگرچه چالش‌هایی مانند تنوع بین‌فردی میکروبیوم وجود دارد، اما فناوری‌های پیشرفته آمیکس و مهندسی میکروبیوم، چشم‌اندازهای متحول‌کننده‌ای ایجاد کرده‌اند. تمرکز مطالعات آتی بر کشف عمیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی این تعاملات و توسعه درمان‌های میکروبی-محور هدفمند، ضروری به‌نظر می‌رسد.

**کلیدواژه‌ها:** میکروبیوم، دیس‌بیوز، سرطان‌زایی، بیومارکرهای میکروبیومی، ریزمحیط تومور.



تاریخ دریافت: ۱۷ مرداد ۱۴۰۴

دریافت اصلاحات: ۱۰ آذر ۱۴۰۴

تاریخ پذیرش: ۲۵ بهمن ۱۴۰۴

\* نویسنده مسئول:

فاطمه صفری

نشانی: گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران.

تلفن: ۰۹۱۳۷۶۶۰۷۴۳

رایانامه: safarisheila16@gmail.com

## مقدمه

بدن انسان میزبان حدود سه تریلیون باکتری است که در تعاملی پیچیده، فرایندهای فیزیولوژیک مختلف و همچنین استعداد به بیماری‌ها را تنظیم می‌کنند (۱). اگرچه تعداد سلول‌های باکتریایی موجود در بدن انسان با تعداد سلول‌های انسانی قابل مقایسه است، اما تنوع ژنتیکی ۱۰۰ برابر بیشتر باکتری‌ها، توانایی‌های متابولیک و عملکردی چشمگیری را کدگذاری می‌کند که نه تنها بر محیط میکروبی خود، بلکه بر عملکردهای اختصاصی بافت میزبان و فعالیت سلول‌های ایمنی نیز تأثیر می‌گذارند (۲).

میکروبیوم علاوه بر باکتری‌ها، شامل قارچ‌ها، تک‌یاخته‌های یوکاریوتی و ویروس‌ها نیز می‌شود. به‌طور کلی، در شرایط سالم، میزبان و میکروبیوم آن در حالت هم‌زیستی به‌سر می‌برند و یک ریزمحیط غنی از مواد مغذی را در ازای مشارکت در هضم و متابولیسم فراهم می‌کنند (۳). در این میان، میکروبیوم‌های روده، پوست و دهان از جوامع میکروبی بسیار غنی و متنوعی برخوردارند. درحالی‌که میکروبیوم واژن اگرچه به‌خوبی مطالعه شده، اما از تنوع کمتری برخوردار است و اعضای میکروبی خاص و غالب در آن حضور دارند (۴). افزون‌براین، اندام‌ها و بافت‌هایی نظیر ریه، پروستات، مثانه، پستان، کبد و پانکراس که پیش از این استریل تصور می‌شدند، امروزه با ظهور فناوری توالی‌یابی نسل بعدی، به‌عنوان میزبان جمعیت‌های میکروبی با زیست‌توده کم شناسایی شده‌اند (۵، ۶). با این وجود، ماهیت دقیق این‌که آیا این میکروبیوم‌ها به‌طور طبیعی از جمعیت‌های هم‌زیست با مکان‌های خاص ایجاد شده‌اند یا نشان‌دهنده مهاجرت گذرا از مکان‌های مجاور هستند، هنوز مورد بحث است (۷). ازسوی دیگر، توسعه و پیشرفت سرطان به‌طور کلی دارای ویژگی‌های متمایز اما مکملی در نظر گرفته می‌شود که اغلب با یکدیگر همپوشانی دارند. سلول‌های سرطانی با حفظ توان تکثیر، فرار از مکانیسم‌های سرکوب‌کننده رشد، فعال‌سازی مسیرهای تهاجم و متاستاز، القای رگ‌زایی و مقاومت در برابر اتوفازی، به‌طور مؤثری تکثیر یافته و از سیستم ایمنی می‌گریزند. اگرچه این فرایندها طی دهه‌ها به‌طور گسترده‌ای مطالعه شده‌اند، تأثیرات بالقوه میکروبیوم بر توسعه، پیشرفت و پاسخ به درمان سرطان تا همین اواخر ناشناخته مانده بود (۸، ۹).

در این زمینه، جوامع میکروبی هم در سطوح مخاطی مختلف و هم به‌صورت اکوسیستم‌های کم‌زیست‌توده در انواع مختلف سرطان حضور دارند. این اعضا می‌توانند به‌صورت چندجهته بین جایگاه‌های مختلف جابه‌جا شوند. برای مثال، به‌نظر می‌رسد گونه‌های *Fusobacterium* بومی حفره دهان از طریق دستگاه گوارش یا جریان خون به روده بزرگ مهاجرت کرده و در آنجا کلونیزه می‌شوند. چنین جوامع میکروبی‌ای به‌طور فزاینده در فرایند سرطان‌زایی نقش دارند (۷). به‌طور مشخص، در شرایط بیماری، هر جایگاه میکروبی ممکن است از طریق تعاملات در سطح جامعه، که توسط تغییر در ترکیب میکروبیوم (پدیده‌ای موسوم به «دیس‌بیوز»)، تعامل مستقیم اعضای منفرد میکروبی، یا از طریق متابولیت‌های ترشح‌شده یا

تعدیل‌یافته، بر پیشرفت سرطان تأثیر بگذارد. تأثیر میکروبیوم‌های مرتبط با هر ناحیه از بدن را می‌توان در نمونه‌های مختلفی مشاهده کرد. برای مثال، میکروبیوم دهان در بروز سرطان حفره دهان (کارسینوم سلول سنگفرشی دهان) نقش دارد. همچنین میکروبیوم روده با سرطان کولورکتال و میکروبیوم پانکراس با آدنوکارسینوم مجرای پانکراس در ارتباط است (۱۰). به همین ترتیب، میکروبیوم‌های نواحی لگن در مردان و زنان نیز پیامدهای مهمی برای سرطان‌های اورولوژیک و زنان، ازجمله سرطان‌های پروستات، دهانه رحم، آندومتر، تخمدان و مثانه دارند (۱۱، ۱۲).

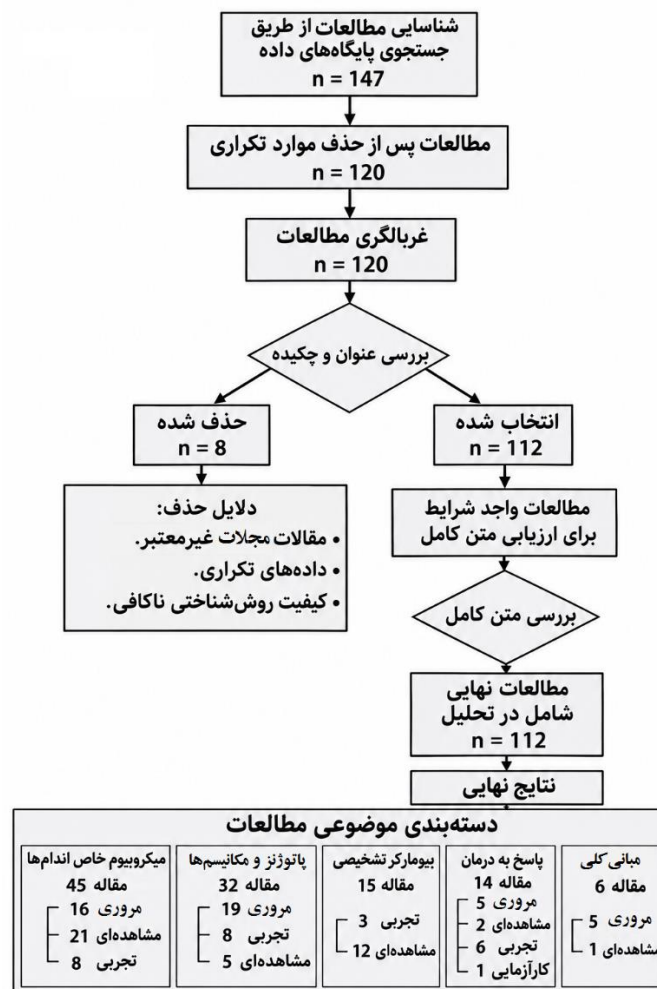
از نظر روش‌شناسی، ترکیب و عملکرد میکروبیوم را می‌توان با به‌کارگیری مجموعه‌ای از روش‌ها مورد بررسی قرار داد که هر یک ابعاد مختلفی از ساختار پیچیده این جامعه را روشن می‌کنند. با در نظرگیری نقاط قوت و محدودیت‌های این روش‌ها، می‌توان به تدریج داده‌های عظیم حاصل را در تعریف ارتباطات فیزیولوژیک و پاتولوژیک با سرطان‌های انسانی به‌کار گرفت و در عین حال، سوگیری‌ها و چالش‌های موجود را به حداقل رساند (۷). در این راستا، این مقاله به بررسی نقش دوگانه میکروبیوم در سرطان‌های شایع ازجمله ریه، سر و گردن، پستان، معده، روده بزرگ، پروستات و دهانه رحم می‌پردازد. همچنین روش‌های تشخیصی نوین، درمان‌های پیشرفته و چشم‌اندازهای بالینی مرتبط را تحلیل می‌کند. در نهایت، هدف از این مطالعه، ارائه بینش‌های جدید و جهت‌دهی به پژوهش‌های آتی در این حوزه نوظهور است.

## روش بررسی

این مطالعه مروری در سال ۱۴۰۴ با انجام یک جست‌وجوی جامع در پایگاه‌های داده معتبر بین‌المللی شامل Scopus، Web of Science، Elsevier و PubMed و نیز موتور جست‌وجوی Google Scholar انجام شد. منابع منتشرشده در بازه زمانی ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل مقالات مروری، مطالعات مشاهده‌ای-تحلیلی، پژوهش‌های تجربی/آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های بالینی بود که به زبان انگلیسی در مجلات معتبر بین‌المللی منتشر شده و به موضوع میکروبیوم و سرطان می‌پرداختند. مطالعات براساس محوریت موضوعی در قالب پنج گروه اصلی دسته‌بندی شدند: ۱. مطالعات مرتبط با پاتوژن و مکانیسم‌های سرطان و میکروبیوم (۳۲ مطالعه)، ۲. مطالعات میکروبیوم خاص اندام‌های سرطانی (۴۵ مطالعه)، ۳. مطالعات میکروبیوم به‌عنوان بیومارکر تشخیصی (۱۵ مطالعه)، ۴. مطالعات تأثیر میکروبیوم بر پاسخ به درمان و مداخلات درمانی (شامل ۱۴ مطالعه)، ۵. مطالعات مبانی کلی سرطان و میکروبیوم (شامل ۶ مطالعه). کلیدواژه‌های جست‌وجو شامل عباراتی نظیر "Human Microbiome"، "Cancer"، "The Dual Role of the Microbiome in Cancer" و همچنین ترکیباتی مانند "Microbiome and Lung Cancer" بود.

استفاده از کلیدواژه «میکروبیوم و سرطان»، حدود ۱۴۷ مقاله شناسایی شد. پس از پالایش جست‌وجو با کلیدواژه‌های تخصصی‌تر، ۱۲۰ مقاله برای ارزیابی بیشتر انتخاب شدند. در نهایت، پس از بررسی عناوین، مطالعه چکیده و متن کامل و اعمال معیارهای حذف، ۱۱۲ مقاله برای تحلیل نهایی گنجانده شد. در شکل ۱، فرایند شناسایی، غربالگری، ارزیابی و انتخاب مطالعات براساس دستورالعمل PRISMA (۲۰۲۰) ارائه شده است.

"Microbiome and Head and Neck Cancer"، "Microbiome and Breast Cancer"، "Microbiome and Prostate"، "and Gastric Cancer"، "Cancer"، "Microbiome and Colorectal Cancer"، و "Microbiome and Cervical Cancer" بود. معیارهای خروج شامل مقالات منتشرشده در مجلات غیرمعتبر، مطالعات با داده‌های تکراری و پژوهش‌های فاقد کیفیت روش‌شناختی کافی بود. در جست‌وجوی اولیه با



شکل ۱. مراحل انتخاب مقالات براساس پروتکل PRISMA (۲۰۲۰)

## اپیدمیولوژی و پاتوفیزیولوژی سرطان

گزارش جدید آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC)<sup>۱</sup> وابسته به سازمان بهداشت جهانی (WHO)<sup>۲</sup> نشان می‌دهد که در سال ۲۰۲۲ حدود ۲۰ میلیون مورد جدید سرطان و ۹/۷ میلیون مرگ ناشی از آن در جهان ثبت شده است. این آمار که از بررسی داده‌های ۱۸۵ کشور و ۳۶ نوع سرطان به‌دست آمده، پیش‌بینی می‌کند از هر پنج نفر، یک نفر در طول زندگی خود به سرطان مبتلا خواهد شد و تا سال ۲۰۵۰ موارد سرطان با ۷۷٪ افزایش به بیش از ۳۵ میلیون مورد سالانه خواهد رسید (۱۳). سرطان‌های ریه، پستان و روده بزرگ شایع‌ترین انواع هستند و ده سرطان عمده مسئول دو سوم موارد ابتلا و مرگ‌ومیر جهانی هستند. این روند صعودی پیامدهای اجتماعی و اقتصادی قابل‌توجهی دارد، به‌طوری که هزینه‌های سرطان در اتحادیه اروپا بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۴ از ۷۹ به ۸۶ میلیارد یورو افزایش یافته است (۱۴).

سرطان از تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیک در ژن‌های کنترل‌کننده رشد سلولی و تشکیل کلون‌های بدخیم ناشی می‌شود. این تغییرات به‌دنبال آسیب DNA توسط عوامل درونی یا محیطی رخ می‌دهد، درحالی‌که التهاب مزمن با تغییر ریزمحیط تومور (TME)<sup>۳</sup> و فعال‌سازی مسیرهای التهابی به پیشرفت سرطان کمک می‌کند (۱۵). سلول‌های سرطانی با مقاومت ایمنی، مهار پاسخ‌های ضدتوموری و تقویت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی (مانند افزایش NADPH و گلوکاتینون) در برابر استرس اکسیداتیو مقاوم می‌شوند. اتوفازی نیز نقش دوگانه دارد؛ در مراحل اولیه پیشگیرانه عمل می‌کند، اما در تومورهای پیشرفته به بقای سلول‌های سرطانی کمک می‌کند. پیش‌آههی بیماران به مرحله بیماری بستگی دارد و تومورهای پیشرفته ویژگی‌های مهاجم‌تری نشان می‌دهند (۱۶). متاستاز به‌عنوان عامل اصلی مرگ‌ومیر، شامل گسترش سلول‌ها به اندام‌های دوردست از طریق مکانیسم‌هایی مانند فرار از سیستم ایمنی و تغییر TME است. اگرچه این فرایند عمدتاً ناموفق است، TME با ایجاد التهاب و تغییرات در ماتریکس خارج‌سلولی (ECM)<sup>۴</sup> به تهاجم و متاستاز کمک می‌کند. این تغییرات شامل باز-برنامه‌ریزی سلول‌های میزبان، بازسازی ECM و رگ‌زایی است. همچنین، تغییرات در پروتئین‌های اسکلت سلولی (اکتین و میوزین) و اختلال عملکرد کادهرین‌ها (به‌ویژه ناپایداری کمپلکس کادهرین-کاتنین) با پیشرفت تومور مرتبط است (۱۷). ویژگی‌های محیط TME تحت‌تأثیر عوامل فردی مانند سن، جنسیت، شاخص توده بدنی (BMI)<sup>۵</sup>، سبک زندگی و میکروبیوم قرار می‌گیرد (۱۸).

## میکروبیوم و سرطان

مجموعه ویروس‌های موجود در روده (ویروم روده) به‌همراه میکروبیوم

نقش کلیدی در سلامت انسان دارد (۱۹). این اکوسیستم شامل سه گروه اصلی ویروس‌های آلوده‌کننده سلول‌های میزبان، ویروس‌های مؤثر بر میکروارگانیسم‌ها (باکتری‌ها، قارچ‌ها و آرکیا باکتری‌ها) و ویروس‌های منشأ گیاهی است (۲۰). در این میان، باکتریوفاژها (فاژها) حدود ۹۰٪ از ویروم روده را تشکیل می‌دهند، درحالی‌که فاژهای RNA بسیار نادر هستند (۱۹). همچنین جامعه قارچی روده (مایکوبیوم) به‌عنوان بخشی اساسی از این اکوسیستم، در تنظیم میکروبیوم و تکامل سیستم ایمنی نقش دارد (۲۱). این اجزای ویروسی و قارچی به‌صورت پیچیده‌ای در تعادل اکولوژیک روده مشارکت داشته و می‌توانند تأثیرات قابل‌توجهی بر سلامت میزبان، ازجمله در زمینه سرطان داشته باشند (۲۱).

هر تومور دارای میکروبیوم اختصاصی است که عمدتاً به‌صورت درون‌سلولی در سلول‌های ایمنی و سرطانی یافت می‌شود (۲۲). این میکروبیوم موضعی می‌تواند با تعدیل پاسخ ایمنی یا تأثیر مستقیم بر سلول‌های سرطانی، هم در مهار پیشرفت سرطان و هم در تعدیل پاسخ به درمان‌های ضدسرطان نقش داشته باشد (۲۳). برخی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا مانند هلیکوباکتر پیلوری، ویروس‌های هپاتیت B و C، و ویروس پاپیلوماوی انسانی (HPV)<sup>۶</sup> به‌عنوان عوامل خطر شناخته شده‌اند که در سال ۲۰۱۸ مسئول حدود ۲۵ مورد از هر ۱۰۰ هزار مورد سرطان بودند (۲۴). مطالعات نشان می‌دهند میکروارگانیسم‌های توموری می‌توانند بر اثربخشی شیمی‌درمانی تأثیر گذاشته و به‌عنوان اهداف درمانی جدید مطرح شوند. ارتباط متقابل بین میکروارگانیسم‌های میزبان و ترکیب میکروبیومی بیمار، عاملی کلیدی در پزشکی دقیق آینده محسوب می‌شود (۲۵). با این وجود، درک کامل تعاملات پیچیده بین محیط TME و میکروبیوم مرتبط با آن به‌دلیل حجم کم زیست‌توده میکروبی در تومورها با چالش مواجه است (۲۶). شواهد نشان می‌دهد برخی سرطان‌های گوارشی مانند روده بزرگ، معده و پانکراس با میکروب‌های بیماری‌زای حاوی عوامل اختصاصی مرتبط هستند (۲۷). متاژنومیک وجود یک ویروم مدفوعی متمایز را در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ شناسایی کرده‌اند که از نظر تنوع و غنای گونه‌ای نسبت به ویروم طبیعی برتری دارد. همچنین، مایکوبیوم روده از طریق تعامل با سیستم ایمنی میزبان و با واسطه‌گری باکتری‌ها، نقش مهمی در بیماری‌زایی این سرطان‌ها دارد (۲۸، ۲۹).

## پاتوژن میکروبیوم در سرطان

مطالعات جدید نشان می‌دهند که میکروبیوم نه تنها با سرطان همراهی دارد، بلکه می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مولکولی مشخصی در فرایند سرطان‌زایی نقش مستقیم داشته باشد. یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها، ایجاد آسیب در DNA و اثرات سمی بر ماده ژنتیکی سلول است. برای مثال، باکتری/شریشیا کلای که دارای ناحیه بیماری‌زای pks است،

4 Extracellular Matrix (ECM)

5 Body Mass Index (BMI)

6 Human papillomavirus (HPV)

1 International Agency for Research on Cancer (IARC)

2 World Health Organization (WHO)

3 Tumor microenvironment (TME)

مقاومت به درمان‌های ضدسرطان نیز نقش دارد. برخی باکتری‌ها با تولید آنزیم‌هایی که داروهای شیمی‌درمانی را غیرفعال می‌کنند، یا با تضعیف پاسخ ایمنی بدن، اثر بخشی درمان‌هایی مانند ایمونوتراپی و شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهند (۳۴). این یافته‌ها اهمیت توسعه درمان‌های جدید مبتنی بر میکروبیوم، ازجمله تنظیم ترکیب میکروبی، استفاده از پروبیوتیک‌ها و تغییرات برنامه غذایی را برای بهبود پاسخ به درمان نشان می‌دهند (۳۳). در مجموع، درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی که تعامل بین میکروبیوم، سلول‌های سرطانی و سیستم ایمنی را تنظیم می‌کنند، زمینه را برای طراحی درمان‌های هدفمند و شخصی‌سازی شده فراهم می‌کند. پژوهش‌های آینده باید بر شناسایی مسیرهای جدید و توسعه روش‌های درمانی مبتنی بر میکروبیوم تمرکز کنند (۳۲).

### نشانگرهای تومور و میکروارگانیسم‌ها

شش دسته اصلی نشانگرهای زیستی (بیومارکر) تومور شامل نشانگرهای تشخیص زود هنگام، تشخیصی، پیش‌آگهی، پیش‌بینی، هدف درمانی و جایگزین نقطه پایانی هستند که هر کدام در پایش بیماری و پاسخ به درمان اهمیت دارند (۳۹). تغییرات میکروبیوم روده در مراحل اولیه سرطان‌زایی می‌تواند به‌عنوان نشانگر تشخیصی حساس برای شناسایی افراد پرخطر عمل کرده و روش‌های غربالگری را متحول کند (۴۰). گیرنده‌های تشخیص الگو (PRR) مانند گیرنده‌های شبه‌تول (TLR)<sup>۹</sup> که در تعاملات میکروبیوم-میزبان نقش کلیدی دارند، الگوهای بیان تغییر یافته‌ای در سرطان نشان داده و پتانسیل بالایی به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید دارند (۴۱). شکل ۲ روند شناسایی و کاربرد میکروبیوم در نمونه‌های زیستی مختلف ازجمله مدفوع، بافت تومور، و سرم خون را نشان می‌دهد. تغییرات ترکیب میکروبی در بیماران سرطانی، ازجمله افزایش یا کاهش گونه‌های خاص باکتریایی، می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی برای تشخیص زود هنگام، طبقه‌بندی و پیگیری پیشرفت سرطان مورد استفاده قرار گیرد. با استفاده از روش‌های توالی‌یابی و مدل‌های یادگیری ماشین، دقت تشخیص بهبود یافته و کاربردهای بالینی مانند غربالگری غیرتهاجمی و درمان شخصی‌سازی شده امکان‌پذیر شده است. همچنین، تغییرات عملکردی میکروبیوم در مسیرهای متابولیکی و تأثیر آن بر محیط TME، اهمیت این نشانگرها را در درک مکانیسم‌های سرطان و توسعه درمان‌های جدید افزایش می‌دهد (۴۱).

می‌تواند ماده‌ای سمی به‌نام کُلی‌بلکتین تولید کند. این ماده باعث ایجاد شکست در دو رشته DNA شده و بی‌ثباتی ژنومی را افزایش می‌دهد (۳۰، ۳۱). چنین آسیب‌هایی، مسیرهای ترمیم DNA مانند ATM/ATR و سیستم‌های کنترل چرخه سلولی را فعال می‌کنند و محیط مناسبی برای ایجاد جهش‌های سرطان‌زا فراهم می‌کنند (۳۲). فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی سرطان‌زا، مکانیسم مهم دیگری است. باکتری فوزوباکتریوم نوکلئانوم از طریق پروتئین چسبنده FadA به مولکول E-cadherin روی سلول‌های میزبان متصل می‌شود و مسیر سیگنال‌دهی Wnt/ $\beta$ -کاتنین را فعال می‌کند. این فعال‌سازی باعث افزایش تولید ژن‌های سرطان‌زایی مانند c-Myc و رشد غیرعادی سلول‌های پوششی می‌شود (۳۳). این باکتری همچنین با استفاده از پروتئین Fap2 می‌تواند گیرنده TIGIT روی سلول‌های سیستم ایمنی (سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells)<sup>۷</sup> و لنفوسیت‌های T) را مهار کند. این عمل باعث کاهش فعالیت سیستم ایمنی در برابر تومور و فرار سرطان از دست سیستم دفاعی بدن می‌شود (۳۴).

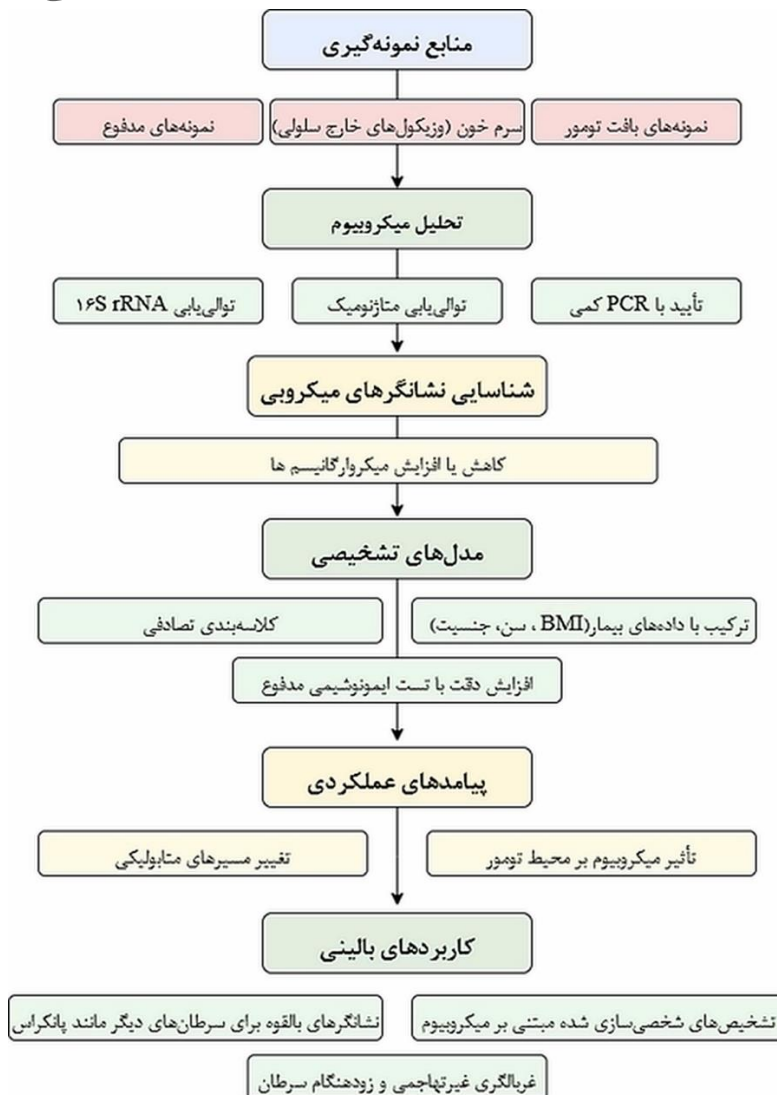
التهاب طولانی‌مدت و اختلال در تنظیم سیستم ایمنی نیز از راه‌های مهم دیگر در ایجاد سرطان است. باکتری‌ها می‌توانند با فعال‌سازی گیرنده‌های تشخیص الگو در سلول‌های ایمنی، تولید مولکول‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ (IL-6) و اینترفرون-آلفا (TNF- $\alpha$ ) را تحریک کنند. این فرایند منجر به فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی التهابی مانند STAT3 و NF- $\kappa$ B شده و محیط مناسبی برای رشد تومور ایجاد می‌کند (۳۵). علاوه بر این، میکروبیوم می‌تواند از طریق تغییر در تنظیم ژن‌ها و تولید مواد مؤثر مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA)<sup>۸</sup> و اسیدهای صفراوی ثانویه، در بیان ژن‌های میزبان تغییر ایجاد کرده و به رشد سرطان کمک کند (۳۶). این مواد با ایجاد استرس اکسیداتیو و تغییرات در تنظیم ژن‌ها، بر مسیرهای رشد و بقای سلولی تأثیر می‌گذارند (۳۷). نقش محیط TME نیز بعد مهم دیگری است. میکروارگانیسم‌های ساکن در داخل تومور می‌توانند با سلول‌های ایمنی و سلول‌های زمینه‌ای بافت تعامل کرده و رشد و گسترش تومور را تسهیل کنند (۳۰). اخیراً تحقیقات گزارش داده‌اند که ترکیب میکروبیوم داخل تومور حتی می‌تواند به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماری در بیماران مورد استفاده قرار گیرد (۳۸). در نهایت، میکروبیوم در ایجاد

9 Pattern recognition receptors (PRR)

10 Toll-like receptor (TLR)

7 Natural killer cell (NK cells)

8 Short-chain fatty acids (SCFAs)



شکل ۲. نقش میکروبیوم به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص و پیش‌بینی سرطان

## سرطان ریه

سرطان ریه به عنوان شایع‌ترین سرطان و عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در جهان، معمولاً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. هرچند مصرف دخانیات عامل اصلی این بیماری است، حدود ۲۵٪ موارد در افراد غیرسیگاری رخ می‌دهد (۴۲). این بیماری شامل دو نوع اصلی کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC) با پیش‌آگهی ضعیف و کارسینوم سلول غیرکوچک ریه (NSCLC) است که خود به آدنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگ‌فرشی (SCC) و کارسینوم سلول بزرگ تقسیم می‌شود (۴۳). میکروبیوم دستگاه تنفسی در نواحی فوقانی و تحتانی

متفاوت است، به طوری که در افراد سالم باکتری‌های غالب در مجاری تنفسی تحتانی شامل ویلونا، پروتلا و استرپتوکوکوس هستند که عمدتاً از میکروبیوم دهان منشأ می‌گیرند (۴۴). محور روده - ریه از طریق متابولیت‌های میکروبی نقش مهمی در تنظیم ایمنی و فیزیولوژی ریه دارد (۴۵). در سرطان ریه، الگوی میکروبیوم تغییر می‌کند: در SCLC باکتری‌هایی مانند کلبسیلا و اسیدووراکس افزایش می‌یابند، در حالی که در NSCLC گونه‌هایی مانند رومینوکوکوس و آکرمانسیا<sup>۱۴</sup> شایع‌تر بوده و باکتری‌های مفیدی مانند بیفیدوباکتریوم کاهش می‌یابند (۴۶). این یافته‌ها اهمیت بالقوه میکروبیوم روده را در بیماران مبتلا به سرطان ریه نشان

13 Squamous Cell Carcinoma (SCC)

14 Akkermansia

11 Small Cell Lung Cancer (SCLC)

12 Non-small cell lung cancer (NSCLC)

می‌دهند (۴۷).

میکروبیوم مجاری تنفسی تحتانی نقش حیاتی در حفظ سلامت ریه دارد، به‌طوری که در ریه‌های سالم *باکتریوتا* غالب بوده و افزایش *گاما پروتئوباکتیریا* با فرایندهای بیماری‌زا مرتبط است (۴۴). پژوهشگران گزارش داده‌اند میکروارگانیسم‌های مرتبط با سرطان در بافت‌های تومور ریه به‌صورت انتخابی تجمع یافته و به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند: میکروب‌های اختصاصی تومور مانند *کاپنوسایتوفاکا* و *هموفیلوس*، میکروب‌های غالب در خلط بیماران مانند *ویلونلا* و *استرپتوکوکوس*، و گونه‌های باکتریایی مانند *اسیدووراکس* که تغییرات آن‌ها مشابه تغییرات بافت تومور است. حضور این میکروارگانیسم‌ها نه تنها می‌تواند موجب دیس‌بیوز ریه شود، بلکه ممکن است بر اثربخشی درمان و پیشرفت بیماری نیز تأثیر منفی داشته باشد (۴۸).

### سرطان سر و گردن

سرطان سر و گردن حدود ۶/۷٪ از کل موارد سرطان در جهان را تشکیل می‌دهد و عمدتاً مردان بالای ۵۰ سال را درگیر می‌کند (۴۹). عوامل خطر اصلی شامل مصرف تنباکو و الکل، عفونت‌های ویروسی (مانند HPV و EBV)<sup>۱۵</sup> و مواجهه با مواد شیمیایی یا پرتوهاست (۵۰). بیش از ۹۰٪ موارد از نوع کارسینوم سلول سنگ‌فرشی (HNSCC)<sup>۱۶</sup> هستند که معمولاً از مخاط دهان، حنجره و گلو منشأ می‌گیرند (۵۱). گزارش شده است میکروبیوم دهان از طریق تأثیر بر محیط TME در ایجاد سرطان دهان نقش دارد، به‌طوری که سلامت ضعیف دهان همراه با مصرف تنباکو و الکل نه تنها خطر سرطان را افزایش می‌دهد، بلکه موجب تغییرات قابل توجه در ترکیب و عملکرد میکروبیوم می‌شود (۵۲، ۵۳). در بیماران HNSCC، افزایش باکتری‌های گرم منفی مانند *دیالیستر* (همراه با افزایش LPS) و کاهش باکتری‌های مفید مانند *اکتینومیسیتال*‌ها و *لاکتوباسیل*‌ها مشاهده شده است. این تغییرات با تحولات متابولیسمی مانند افزایش سنتز سرین، کاهش جذب گلوتامات و اختلال در متابولیسم ویتامین‌ها و فلزات همراه است که نشانه‌های سازگاری با شرایط کم‌اکسیژن و تغییرات بزاقی است (۵۴). نکته جالب این که حضور باکتری‌های محافظتی مانند *کینگلا*<sup>۱۷</sup> و *کورینه‌باکتریوم* با کاهش خطر HNSCC، به‌ویژه در سرطان حنجره و مصرف‌کنندگان تنباکو مرتبط است که احتمالاً به دلیل توانایی این باکتری‌ها در خنثی‌سازی مواد سرطان‌زا می‌باشد (۵۵).

مطالعات جدید الگوهای میکروبیومی خاصی شامل ویروس‌ها (مانند HPV16)، باکتری‌ها (نظیر *سودوموناس آنروژینوزا* و *اشریشیا*)، قارچ‌ها (مثل *ژئوتریکوم*) و انگل‌ها (همچون *سنتروستوس*)<sup>۱۸</sup> را در سرطان دهان شناسایی کرده‌اند که ممکن است از طریق تأثیر بر محیط TME در شروع، پیشرفت یا تعدیل بیماری نقش داشته باشند (۵۱). فناوری‌های

پیشرفته مانند آرایه‌پان-پاتوژن<sup>۱۹</sup> این امضاهای میکروبیومی را به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی و پیش‌آگهی امیدوارکننده مطرح کرده‌اند. بررسی تعاملات میکروب-میزبان می‌تواند مکانیسم‌های مولکولی تأثیر این میکروارگانیسم‌ها بر بیان ژن‌های میزبان و پیشرفت سرطان را روشن کند و راه را برای توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی جدید باز نماید (۵۶). اخیراً تحقیقات میکروبیوم بزاق را به‌عنوان ابزاری امیدبخش برای تشخیص زودهنگام سرطان دهان معرفی کرده‌اند، به‌طوری که مقایسه ۴۰ باکتری شایع دهان بین بیماران و افراد سالم، تفاوت‌های معناداری در سطوح باکتری‌هایی مانند *پرووتلا ملانینوزنیکا*<sup>۲۰</sup>، *کاپنوسیتوفاکا ژئتریوالیس* و *استرپتوکوکوس میتیس* نشان داده است. با توجه به این که حدود ۵۰٪ موارد سرطان دهان در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند، شناسایی این امضاهای میکروبی در بزاق می‌تواند به‌عنوان روشی غیرتهاجمی، مقرون‌به‌صرفه و مؤثر برای غربالگری و تشخیص زودهنگام مورد استفاده قرار گیرد (۵۷).

### سرطان پستان

سرطان پستان به‌عنوان دومین عامل مرگ‌ومیر سرطان در میان زنان است. عوامل ژنتیکی و محیطی شناخته‌شده تا به امروز، خطر ابتلا به این بیماری را به‌طور کامل توضیح نمی‌دهند (۵۸). این بیماری، شامل چهار زیرگروه مولکولی اصلی لومینال A (با گیرنده‌های استروژن بالا و پیش‌آگهی خوب)، لومینال B (با گیرنده‌های استروژن متوسط و تکثیر بالا)، HER2 مثبت (تهاجمی و حدود ۱۵٪ موارد) و نوع سه‌گانه منفی (بدون گیرنده‌های هورمونی و HER2 با کمترین بقا) است. این طبقه‌بندی در انتخاب درمان و پیش‌بینی پاسخ به آن اهمیت دارد (۵۹).

سرطان پستان به‌طور مداوم با باکتری‌های ساکن بافت پستان مرتبط است، اما منشأ آن‌ها هنوز مشخص نیست و فرضیه‌های مختلفی مطرح شده است. محققان گزارش داده‌اند، بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم، سطوح بالاتری از باکتری‌های انتروباکتریاسه، *استافیلوکوکوس* و *باسیلوس* را نشان می‌دهند (۶۰). Costantini و همکارانش در میان جنس‌های باکتریایی یافت‌شده در بافت پستان، *رالستونیا*<sup>۲۱</sup> را فراوان‌ترین گونه شناسایی کردند. علاوه بر این، آن‌ها گزارش داده‌اند *فوزوباکتریوم نوکلئانوم* (یک باکتری دهانی) از طریق جریان خون منتقل شده و در تومورهای پستان تجمع می‌یابد (۶۱). در مطالعه‌ای که توسط Thompson و همکارانش در چهارچوب پروژه اطلس ژنوم سرطان (TCGA)<sup>۲۲</sup> منتشر شد، پروفایل میکروبیومی بافت‌های تومورال پستان در مقایسه با بافت‌های مجاور غیرسرطانی مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های این پژوهش نشان داد که ترکیب جامعه میکروبی در بین زیرگروه‌های مختلف بیماری دستخوش تغییرات مشخصی شده است. به‌طور خاص، فراوانی *سودومونادوتا* در بافت‌های تومورال به‌طور معناداری

19 Pan-pathogen array

20 Melaninogenica

21 Ralstonia

22 The Cancer Genome Atlas (TCGA)

15 Epstein-Barr Virus (EBV)

16 Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

17 Kingella

18 Centrocestus

## جندی شاپور

افزایش می‌دهد (۶۷). اگرچه باکتری‌های دیگری مانند *اشریشیا کلای*، *پیتوکوکوس*، *کلبسیلا* و *باکترئیدها* نیز شناسایی شده‌اند، اما به دلیل اسیدیته بالای معده معمولاً غیرفعال می‌مانند. مطالعات نشان می‌دهند در صورت حضور *هلیکوباکتر پیلوری*، این باکتری به‌طور غالب جایگاه میکروبی معده را اشغال می‌کند (۶۸). در بیماران مبتلا به سرطان معده، باکتری‌های دهانی خاصی مانند *فوزوباکتریوم*، *دیالیستر پنوموسیتیس*، *پیتواستریتوکوس استومانیس* و *پارویموناس میکرا*<sup>۲۷</sup> افزایش قابل توجهی داشته‌اند (۶۹). همچنین دیس‌بیوز میکروبی روده در این بیماران با کاهش باکتری‌های محافظتی مانند *نایسریا*، گروه TM7، *پورفیروموناس*، *استریتوکوکوس سینسیس* و *پرووتا پالتر* و افزایش گونه‌های بیماری‌زایی همچون *کلبسیلا پنومونه*، *لاکتوباسیلوس کوله/ومینیس*<sup>۲۸</sup>، *لاکتوسپیراسه*<sup>۲۹</sup> و *اسیتوباکتر بومانی* همراه است (۷۰).

## سرطان روده بزرگ

سرطان روده بزرگ به‌عنوان یکی از شایع‌ترین تومورهای بدخیم جهان شناخته می‌شود که در روده بزرگ یا راست‌روده ایجاد می‌شود. براساس آمار سال ۲۰۲۰، این سرطان از نظر بروز رتبه سوم و از نظر مرگ‌ومیر رتبه دوم جهانی را دارد (۷۱). بیشترین موارد ابتلا در کشورهای توسعه یافته گزارش شده که نشان‌دهنده تأثیر عوامل محیطی و سبک زندگی است. علاوه بر عوامل ژنتیکی، اختلال در میکروبیوم روده و بیماری‌های التهابی روده از عوامل کلیدی در ایجاد این سرطان هستند. در مطالعه‌ای Zhan و همکارانش گزارش داده‌اند بیماران مبتلا افزایش معناداری در باکتری‌های پیش‌التهابی مانند *کلوستریدیوم نوکلئانوم*، *میکروکوکوس مایکروتی* و *باکترئیدس فراژیلیس* دارند، درحالی‌که باکتری‌های مفید مانند *بیفیدوباکتریوم* در آن‌ها به‌شدت کاهش یافته است (۷۲). این تغییرات میکروبیوم از طریق اختلال در ایمنی، التهاب مزمن، تغییر متابولیسم مواد غذایی و تولید ترکیبات سرطان‌زای باکتریایی مانند ژنوتوکسین‌ها، نقش مهمی در سرطان‌زایی روده بزرگ دارند (۷۳-۷۵).

در مطالعه‌ای Rebersek گزارش داده است برخی باکتری‌ها مانند *انتروکوکوس فکالیس*، *باکترئیدس فراژیلیس*، *استریتوکوکوس گالوتیکوس* و *اشریشیا کلای* که در نمونه‌های مدفوع و تومور بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ به‌میزان قابل توجهی افزایش یافته‌اند، به‌عنوان «پاتوبیونت‌های بالقوه» عمل می‌کنند (۷۶). سه باکتری کلیدی با مکانیسم‌های اختصاصی در پیشرفت این سرطان شناسایی شده‌اند: *اشریشیا کلای* با تولید ژنوتوکسین کولیکاکسین به DNA آسیب می‌زند، *باکترئیدس فراژیلیس* از طریق تحریک التهاب و تکثیر سلولی عمل می‌کند، و *فوزوباکتریوم نوکلئانوم* با تولید آدنوزین‌هایی مانند Fap2 و

افزایش یافته بود، درحالی‌که اکتینوباکتریوتا عمدتاً در بافت‌های غیرسرطانی مجاور غالب بودند. علاوه بر این، پژوهشگران ارتباط قابل توجهی بین حضور گونه‌های لیستریا و بیان ژن‌های کلیدی دخیل در فرایند انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (EMT)<sup>۲۳</sup> شناسایی کردند (۶۲).

در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی نقش دوگانه میکروبیوم روده را در حفظ سلامت میزبان و در ایجاد آسیب‌های مختلف، از جمله سرطان پستان، برجسته کرده‌اند. میکروبیوم روده قادر به تولید متابولیت‌هایی است که از هموستاز میزبان محافظت می‌کنند، اما همچنین می‌تواند مولکول‌هایی با اثرات مضر تولید کند که به‌نوبه خود ممکن است باعث التهاب و سرطان‌زایی شوند و حتی بر ایمنوتراپی تأثیر بگذارند (۵۸، ۶۳). به‌عنوان مثال، در یک کارآزمایی بالینی، Luu و همکارانش تفاوت‌های معناداری را در تعداد کل باکتری‌ها و همچنین در سطوح باکتری‌های فیرمیکوت‌ها، *فکالی‌باکتریوم پروازنیتری*<sup>۲۴</sup> و *بلاتیا*<sup>۲۵</sup> در نمونه‌های مدفوع بیماران گزارش کردند. این الگوی میکروبی با BMI در زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه همبستگی نشان داد، به‌طوری که تعداد باکتری‌ها در افراد دارای اضافه‌وزن یا چاقی کمتر بود (۶۴). به‌طور مشابه، در مطالعه دیگری مشاهده شد که بیماران مبتلا به سرطان پستان، در مقایسه با گروه کنترل، کاهش در فراوانی نسبی فیرمیکوت‌ها و باکترئیدها و در مقابل، افزایش در فراوانی نسبی *وروکومیکروبی*<sup>۲۶</sup> و *پروتوباکتیریا* را تجربه می‌کنند (۶۵). با توجه به شواهد موجود، به‌نظر می‌رسد میکروبیوم روده نقش یک تیغ دولبه را در پاتوفیزیولوژی سرطان پستان دارد. از یک سو، ترکیب متعادل و عملکرد طبیعی آن می‌تواند اثرات محافظتی در برابر سرطان داشته باشد و از سوی دیگر، دیس‌بیوز می‌تواند با ایجاد التهاب سیستمیک و تولید متابولیت‌های مضر، زمینه را برای ایجاد و پیشرفت تومور فراهم کند. بنابراین، درک دقیق تعاملات بین میکروبیوم روده و سرطان پستان می‌تواند در آینده به ایجاد رویکردهای شخصی‌تر و مؤثرتر در مدیریت این بیماری بینجامد (۵۸).

## سرطان معده

سرطان معده پنجمین سرطان شایع و چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در جهان است که در سال ۲۰۲۰ حدود ۱/۱ میلیون مورد جدید و ۷۰۰ هزار مرگ داشته است (۶۶). درحالی‌که عوامل محیطی، سبک زندگی و ژنتیک در بروز آن نقش دارند، *هلیکوباکتر پیلوری* به‌عنوان عامل اصلی مسئول ۶۵-۸۰٪ موارد شناخته می‌شود که از طریق ایجاد التهاب مزمن و تغییرات اپی‌ژنتیک، روند سرطان‌زایی را از گاستریت آتروفیک تا متاپلازی روده‌ای پیش می‌برد. حضور این باکتری ترکیب میکروبیوم معده را تغییر داده و باکتری‌های مقاوم به اسید مانند *لاکتوباسیلوس* و *کلوستریدیوم* را

23 Epithelial-mesenchymal transition (EMT)

24 Faecalibacterium prausnitzii

25 Blautia

27 Parvimonas micra

28 Clostridia

29 Lachnospiraceae

26 Verrucomicrobia

27 Parvimonas micra

28 Clostridia

29 Lachnospiraceae

FadA به فرار از سیستم ایمنی و متاستاز کمک می‌نماید (۷۷).

### سرطان پروستات

سرطان پروستات یک بدخیمی شایع است که بر اثر تغییرات ژنومی در سلول‌های پروستات ایجاد شده و به تومورزایی منجر می‌شود. این سرطان، در سطح جهان، دومین بدخیمی شایع در میان مردان محسوب می‌شود (۷۸). براساس تجزیه و تحلیل نمونه‌های مدفوع انسان، اگرچه تنوع کلی میکروبیوم روده بین بیماران مبتلا به سرطان پروستات و افراد سالم تفاوت آماری معناداری نداشته است، اما برخی از گونه‌های باکتریایی خاص با بروز این سرطان مرتبط شناخته شده‌اند (۷۹). سلول‌های سرطانی پروستات نیز تحت تأثیر تماس مستقیم با میکروبیوم بافت‌های موضعی و میکروبیوم موجود در ادرار قرار می‌گیرند. در این زمینه، تعاملات بین میکروبیوم‌های مختلف و پروستات، که به‌طور بالقوه با سرطان پروستات مرتبط هستند، عمدتاً در دو مسیر مجزا، غیرمستقیم و مستقیم قابل طبقه‌بندی هستند. مسیرهای غیرمستقیم شامل میکروبیوم‌های مرتبط با دستگاه گوارش از جمله میکروبیوم دهان و مدفوع هستند، درحالی‌که مسیرهای مستقیم، میکروبیوم‌های پروستات و ادرار را در بر می‌گیرند (۸۰). در میان باکتری‌های شایع در میکروبیوم ادراری، پروپیونی‌باکتریوم آکس به‌طور ویژه در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مشاهده شده است. علاوه بر این، باکتری‌های پیش‌التهابی نظیر *اشریشیا کلای*، *استرپتوکوکوس آنجینوسوس* و *پروپیونی‌باکتریوم آکس* در بروز پروستاتیت حاد و مزمن نقش دارند که این شرایط می‌توانند به هایپرپلازی و در نهایت افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات منجر شوند (۸۱).

در مطالعات مختلف، عفونت‌های مقاربتی با گونه‌های باکتریایی نظیر *کلامیدیا تراکوماتیس* به‌عنوان یکی از عوامل بالقوه مؤثر در بروز سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۸۲، ۸۳). به‌عنوان مثال، در یک مطالعه با استفاده از غربالگری داده‌های سرطان‌های پروستات، ریه، روده بزرگ و تخمدان، مشخص شد، مردانی که سابقه حداقل یکی از هفت عفونت مقاربتی (شامل *کلامیدیا*، ویروس HPV تیپ‌های ۱۶ و ۱۸، ویروس هرپس سیمپلکس-۲ (HSV-2)، سیتومگالوویروس (CMV)، ویروس هرپس انسانی-۸ (HHV-8)، سیفلیس یا سوزاک) را داشتند، در مقایسه با مردان فاقد این عفونت‌ها، با احتمال بیشتری به سرطان پروستات مبتلا شده‌اند (۸۴). در مطالعه دیگری، پژوهشگران یک الگوی متمایز از میکروبیوم بیماری‌زا را در بافت بیماران مبتلا به سرطان پروستات در مقایسه با بافت طبیعی شناسایی کردند. یکی از یافته‌های کلیدی این تحقیق، شناسایی *هلیکوباکتر پیلوری* در بیش از ۹۰٪ نمونه‌های سرطان پروستات بود. به‌طور مشخص، آن‌ها موفق به تشخیص ژن *CagA* (ژن مرتبط با سایتوتوکسین *هلیکوباکتر پیلوری*) در DNA بافت تومور پروستات شدند (۸۵). *هلیکوباکتر پیلوری* قادر است

در کروموزوم‌های سوماتیک انسان ادغام شود و به این ترتیب ممکن است موجب اختلال در تنظیم بیان ژن‌ها گردد. ژن *CagA* عامل بیماری‌زایی *هلیکوباکتر پیلوری* است که ارتباط شناخته‌شده‌ای با توسعه سرطان معده از طریق فعال‌سازی پروتئین‌ها و غیرفعال‌سازی ژن‌های سرکوبگر تومور دارد (۸۴). اگرچه هنوز اختلاف‌نظرهای قابل توجهی در مورد نقش *هلیکوباکتر پیلوری* و سایر باکتری‌های بیماری‌زا در ایجاد سرطان پروستات وجود دارد، اما همچنین فقدان استانداردسازی در روش‌های مورد استفاده برای تعیین وجود/عدم وجود، فراوانی و اختصاصیت باکتری‌ها را برجسته می‌کند (۸۰).

### سرطان دهانه رحم

سرطان دهانه رحم چهارمین سرطان شایع در زنان جهان است که از هر ۷۰ زن یک نفر را، با تفاوت‌های چشمگیر در نرخ بروز بین کشورها، مبتلا می‌کند. این سرطان در مراحل اولیه قابل درمان بوده و با واکسیناسیون و غربالگری قابل پیشگیری است (۸۶). عامل اصلی آن عفونت پایدار با ویروس HPV پرخطر است که پیشرفت به سمت سرطان تحت تأثیر عواملی مانند مصرف طولانی‌مدت قرص‌های ضدبارداری، سیگار، رژیم غذایی، بیماری‌های مقاربتی دیگر و اختلالات ایمنی قرار دارد. HPV کلامیدیا *تراکوماتیس* به‌عنوان دو عامل شایع عفونت‌های مقاربتی اغلب بی‌علامت بوده و خطر ناباروری و سرطان را افزایش می‌دهند؛ جایی که میکروبیوم و سیستم ایمنی نقش کلیدی دارند (۸۷). اگرچه بیشتر عفونت‌های HPV خودبه‌خود بهبود می‌یابند، موارد پایدار می‌توانند به سرطان تبدیل شوند و در این فرایند، تغییرات میکروبیوم واژن (به‌ویژه واژینوز باکتریایی ناشی از *گاردنرلا واژینالیس*) به‌عنوان نشانه‌ای از رفتارهای جنسی پرخطر و افزایش خطر عفونت HPV مطرح است (۸۸). دهانه رحم دارای محیط میکروواسیدی است که عمدتاً توسط سلول‌های اپیتلیال و باکتری‌های هم‌زیست، به‌ویژه گونه‌های *لاکتوباسیلوس* (باکتری‌های غالب این ناحیه) ایجاد می‌شود. Nunes و Serpa گزارش داده‌اند واژن در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم تغییرات قابل توجهی از جمله کاهش گونه‌های *لاکتوباسیلوس* و افزایش باکتری‌هایی مانند *مایکوپلاسما ژنیتالایوم*، *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس*، *اشریشیا کلای* و گونه‌های *باکترئیدس* دارد (۸۹). جالب توجه است که عفونت HPV نه تنها باعث کاهش جمعیت گونه‌های *لاکتوباسیلوس* می‌شود، بلکه تنوع میکروبی را افزایش داده و منجر به ظهور باکتری‌های خاصی مانند گونه‌های *فوزوباکتریوم* به‌عنوان نشانه‌های بالقوه عفونت می‌گردد (۹۰). تحلیل‌های توالی‌یابی rRNA ۱۶S بیانگر غلبه پرووتلاسه، تیساریلاسه و فوزوباکتریاسه در سرطان دهانه رحم است، درحالی‌که برخی باکتری‌های دیگر مانند *آنائروکوکوس* و *یوباکتریوم* ممکن است از طریق تنظیم پاسخ ایمنی به ویروس یا تأثیر بر تمایز سلولی، در پیشرفت سرطان نقش داشته

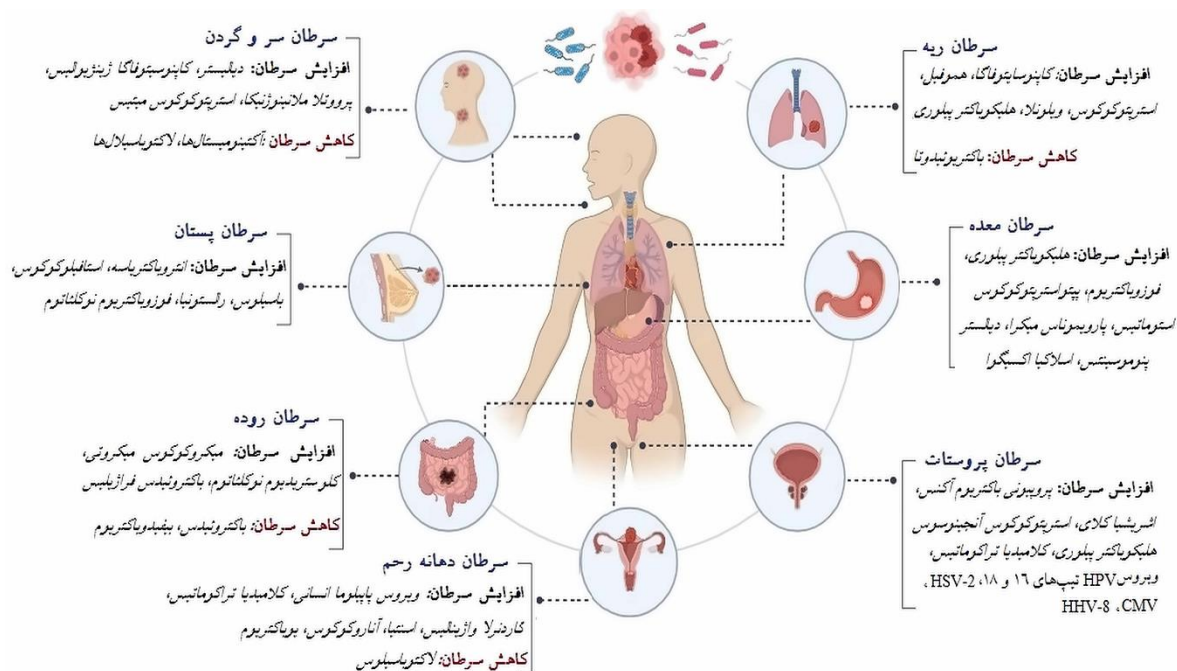
33 Human herpesvirus 8 (HHV-8)

34 Anaerococcus

30 Streptococcus anginosus

31 Herpes simplex virus 2 (HSV-2)

32 Cytomegalovirus (CMV)



شکل ۳. برخی از میکروارگانیسم‌های اولیه مربوط به فرایندهای سرطانی (افزایش سرطان (در رنگ مشکی) آن‌هایی که حضورشان یک عامل خطر به‌نظر می‌رسد و/یا فراوانی آن‌ها در طول سرطان افزایش می‌یابد؛ کاهش سرطان (در رنگ قرمز) آن‌هایی که فراوانی آن‌ها در طول فرایند سرطان کاهش می‌یابد و ظاهراً اثر محافظتی دارند).

### روش‌های تشخیصی، درمان‌های نوین و چشم‌اندازهای آینده در مطالعه میکروبیوم انسان و سرطان

تحقیقات جدید نشان می‌دهد که میکروبیوم نقش کلیدی در ایجاد و پیشرفت سرطان دارد و این یافته‌ها می‌تواند تحولی در تشخیص و درمان سرطان ایجاد کند (۵۰). پیشرفت‌های فناوری مانند متاژنومیکس، متابولومیکس و پروتئومیکس امکان مطالعه دقیق‌تر این روابط پیچیده را فراهم کرده‌اند. این دستاوردهای علمی نه تنها به توسعه روش‌های تشخیصی پیشرفته و درمان‌های هدفمند منجر شده، بلکه زمینه را برای پزشکی دقیق در سرطان فراهم کرده و می‌تواند رویکردهای درمانی سرطان را متحول کند (۹۲).

#### روش‌های تشخیص سرطان از طریق میکروبیوم انسان

تشخیص زودهنگام سرطان نقش حیاتی در بهبود نتایج درمان دارد، اما چالش‌هایی مانند درک مکانیسم‌های اولیه سرطان، شناسایی نشانگرهای زیستی قابل اعتماد و دسترسی به فناوری‌های پیشرفته وجود دارد (۹۳). میکروبیوم از طریق اثرات مستقیم در محیط TME، اثرات غیرمستقیم توسط متابولیت‌های در گردش و تنظیم پاسخ ایمنی، در پیشرفت سرطان نقش دارد. این تعاملات منجر به شناسایی نشانگرهای زیستی منحصر به فردی شده که پتانسیل بالایی در توسعه روش‌های تشخیص

زودهنگام و پایش بیماری دارند (۷). مطالعات متعدد ارزش تشخیصی میکروبیوم را در کاربردهای بالینی تأیید کرده‌اند که می‌تواند تحولی در تشخیص سرطان ایجاد کند (۹۴، ۹۵). تحلیل نمونه‌های کم‌تجاسمی مانند مدفوع، بزاق و پلازما به‌عنوان روشی امیدوارکننده در تشخیص سرطان مطرح شده که مزیت اصلی آن سهولت جمع‌آوری و غیرتهاجمی بودن نسبت به روش‌های متداول مانند بیوپسی است (۹۲، ۹۶). مطالعات گسترده بر شناسایی امضاهای میکروبی و میکروارگانیسم‌های خاص به‌عنوان نشانگرهای زیستی سرطان تمرکز داشته‌اند که بیشترین موفقیت در تشخیص سرطان روده بزرگ حاصل شده و به سایر سرطان‌های گوارشی (معده و پانکراس)، تنفسی (ریه) و دهانه رحم نیز تعمیم یافته است (۹۴، ۹۵، ۹۷). نکته جالب این‌که درحالی‌که میکروبیوم مدفوع برای سرطان‌های گوارشی کاربرد دارد، نمونه‌های بزاق قابلیت تشخیص سرطان‌های دهان، پانکراس، ریه و حتی روده بزرگ را نیز دارند. پیشرفت‌های اخیر در حوزه بیوپسی مایع با استفاده از DNA تومور در گردش خون، امکان تشخیص سرطان‌های خارج از دستگاه گوارش و تنفس مانند پستان، تخمدان، پروستات و مغز را فراهم کرده است، این فناوری نوین که برپایه تحلیل DNA آزاد سلولی استوار است، تحولی چشمگیر در روش‌های تشخیص سرطان محسوب می‌شود (۲۳).

(۱۰۶). جالب توجه این که برخی باکتری‌های گرم‌مثبت حساس به ونکومایسین با افزایش عرضه آنتی‌ژن‌های توموری به سلول‌های T سایتوتوکسیک CD8+ و تحریک تولید اینترفرون-گاما (IFN- $\gamma$ )، اثربخشی پرتودرمانی را در سرطان‌هایی مانند ملانوم، ریه و دهانه رحم بهبود می‌بخشند. در مقابل، قارچ‌های روده اثرات بازدارنده‌ای بر پاسخ ایمنی ضدتوموری دارند و حذف آن‌ها می‌تواند نتایج پرتودرمانی در ملانوم و سرطان پستان را بهتر کند (۱۰۷). این یافته‌ها با مشاهده ارتباط بین سطح بالای گیرنده Dectin-1 (گیرنده قارچ‌ها) و پیش‌آگهی بدتر در بیماران سرطانی تأیید شده‌اند. اگرچه تحقیقات در این زمینه هنوز محدود است، اما داده‌های موجود اهمیت توجه به نقش میکروبیوم در بهینه‌سازی پرتودرمانی را نشان می‌دهند (۱۰۷).

ایمونوتراپی به‌عنوان یک تحول انقلابی در درمان سرطان، با فعال‌سازی سیستم ایمنی علیه سلول‌های سرطانی عمل می‌کند. محققان گزارش داده‌اند میکروبیوم روده نقش کلیدی در پاسخ به این درمان دارد. در بیماران ملانوما، حضور باکتری‌های رامینوکوکاسه با پاسخ بهتر به درمان ضد PD-1 مرتبط است (۱۰۸). همچنین میکروبیوم از طریق مسیر PD-1/L2-RGMb اثربخشی این درمان را افزایش می‌دهد (۱۰۹). در درمان ضد CTLA-4 نیز، باکتری‌هایی مانند باکتریوئیدس فرآزیلیس و باکتریوئیدس تتایوتائومیکرون<sup>۳۹</sup> با تحریک پاسخ‌های ایمنی Th1، کارایی درمان را بهبود می‌بخشند. جالب این که باکتری‌هایی مانند فکالی باکتریوم پراسنیتزی<sup>۴۰</sup> و جمیگر فرمیلیس<sup>۴۱</sup> با نتایج بهتر در درمان ملانوما مرتبط هستند (۱۱۰). ازسوی دیگر، میکروارگانیسم‌های مهندسی‌شده تحولی در ایمونوتراپی ایجاد کرده‌اند (۱۱۱). به‌عنوان مثال، لیستریا مونوسیتوژن اصلاح‌شده می‌تواند آنتی‌ژن‌های توموری را بیان کند و اشریشیا کلای مهندسی‌شده قادر به ترشح سایتوکاین‌هاست. این باکتری‌ها به مناطق کم‌اکسیژن تومور نفوذ کرده و هم‌زمان با تخریب سلول‌های سرطانی، سیستم ایمنی را فعال می‌کنند. این فناوری‌های نوین، آینده‌ای امیدوارکننده برای درمان‌های هدفمند سرطان ترسیم می‌کنند (۱۱۳).

### چشم‌اندازهای آینده در مطالعه میکروبیوم انسان و سرطان

تحقیقات آینده در حوزه میکروبیوم و سرطان با وجود چالش‌ها، نویدبخش پیشرفت‌های تشخیصی و درمانی است. مهم‌ترین چالش، تنوع بین‌فردی در ترکیب میکروبیوم است که نیاز به رویکردهای شخصی‌سازی‌شده دارد. عوامل محیطی و درمانی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و سبک زندگی می‌توانند هم اثرات منفی و هم مثبت بر پاسخ درمانی داشته باشند (۱۷، ۲۳). یکی از زمینه‌های امیدوارکننده، طراحی رژیم‌های درمانی براساس پروفاایل میکروبیومی هر بیمار است که هم اثربخشی را افزایش می‌دهد و هم عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. برای تحقق این هدف، نیاز به پیشرفت در تولید داده‌های چند-آمیک

محققان بر این باورند که تغییرات میکروبیوم روده و دهان ارتباط معناداری با انواع سرطان‌ها دارند و مدل‌های پیش‌بینی‌کننده دقیقی برای تشخیص سرطان توسعه یافته‌اند. به‌عنوان مثال، ترکیب خاصی از باکتری‌های روده شامل لاکتوکلوستریدیوم، فوزوباکتریوم نوکلئانوم، هانگاتلا هاتاوی<sup>۳۵</sup> و باکتریوئیدس کلادروس با دقت ۹۴٪ و ویژگی ۸۱٪ قادر به تشخیص سرطان روده بزرگ است (۹۸). علاوه بر میکروارگانیسم‌ها، متابولیت‌های میکروبی نیز نشانگرهای امیدوارکننده‌ای هستند (۹۹، ۱۰۰). مطالعات متابولومیک منجر به شناسایی پل‌های تشخیصی شده‌اند، مانند ترکیب سه متابولیت میکروبی (اسید ایندول آکریلیک، تری‌متیل‌آمین N-اکسید و مشتق ایندول ۲-) که همراه با نشانگر CA19-9، ابزار قدرتمندی برای پیش‌بینی خطر سرطان پانکراس محسوب می‌شوند (۱۰۰). همچنین، مطالعات چندآمیکس<sup>۳۶</sup> الگوهای متابولیک متمایزی در مراحل مختلف سرطان روده بزرگ ازجمله کاهش SCFAs و سنتز گاما-آمینوبوتیریک اسید در مراحل اولیه و افزایش متابولیسم تریپتوفان و اسیدهای صفراوی در مراحل پیشرفته شناسایی کرده‌اند. این یافته‌ها گام‌های مهمی در توسعه روش‌های تشخیصی دقیق و غیرتهاجمی سرطان به‌شمار می‌روند (۱۰۱).

### درمان‌های نوین سرطان از طریق میکروبیوم

درمان‌های رایج سرطان شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است که با وجود پیشرفت‌ها، هنوز با چالش‌هایی مانند مقاومت درمانی روبه‌رو هستند (۱۰۲). در مطالعه‌ای Nejm و همکارانش گزارش داده‌اند میکروبیوم نقش کلیدی در سرطان دارد و اجتماعات باکتریایی درون تومورها می‌توانند هم باعث تشدید و هم مهار سرطان شوند. این یافته‌ها امکان استفاده از میکروارگانیسم‌های مهندسی‌شده، پروبیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوم را به‌عنوان روش‌های نوین ایمونوتراپی مطرح می‌کنند (۲۲). برخی باکتری‌های درون توموری مانند گاما پروتئوباکتريا با تولید آنزیم‌هایی مانند سیتیدین دامیناز، داروهای شیمی‌درمانی مانند جمسیتابین را بی‌اثر می‌کنند (۱۰۳). همچنین، فوزوباکتریوم نوکلئانوم در سرطان روده بزرگ از طریق فعال‌سازی مسیرهای TLR4/MYD88 باعث مقاومت به داروهای ۵-فلورواوراسیل و اگزالیلاتین می‌شود (۱۰۴). در مقابل، باکتری‌های مفیدی مانند آکرمانسیا موسینیفیل<sup>۳۷</sup> و لاکتی‌پلانتی‌باسیلوس پلاتناروم<sup>۳۸</sup> می‌توانند عوارض شیمی‌درمانی را کاهش دهند. با این وجود، آنزیم‌های باکتریایی مانند  $\beta$ -گلوکورونیداز ممکن است عوارض جانبی داروها را افزایش دهند (۱۰۵).

پرتودرمانی به‌عنوان یکی از روش‌های اصلی درمان سرطان، به‌شدت تحت‌تأثیر میکروبیوم روده قرار دارد. مطالعات نشان می‌دهند برخی ترکیبات میکروبیوم مانند SCFAs، لاکتات و باکتری آکرمانسیا می‌توانند عوارض پرتوتابی بر روده و سیستم خون‌ساز را کاهش دهند

39 Bacteroides thetaiotaomicron

40 Faecalibacterium prausnitzii

41 Gemiger formicilis

35 Hungatella hathewayi

36 Multi-omics

37 Akkermansia muciniphila

38 Lactiplantibacillus plantarum

## حامی مالی

برای انجام این مطالعه از هیچ مؤسسه یا سازمانی کمک مالی دریافت نشده است.

## مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان نسخه نهایی دست‌نوشته را خوانده و تأیید کرده‌اند. نویسنده مسئول، دکتر فاطمه صفری، به تمامی داده‌های این مطالعه دسترسی کامل دارد و مسئولیت کامل صحت داده‌ها و دقت تجزیه و تحلیل داده‌ها بر عهده او است.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ تعارض منافی را اعلام نمی‌کنند.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه کسانی که در جمع‌آوری اطلاعات همکاری داشته‌اند تشکر می‌کنند.

جامع، کشف مکانیسم‌های مولکولی دقیق و استنباط روابط علی قوی‌تر داریم (۹۲). تحقیقات آینده باید بر مطالعات گسترده‌تر و استانداردسازی روش‌ها تمرکز کنند. مطالعات طولی مدت که تغییرات میکروبیوم را در طول درمان بررسی می‌کنند، می‌توانند به شناسایی نشانگرهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان کمک کنند. همچنین، ادغام روش‌های ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس و متابولومیکس درک بهتری از تعاملات پیچیده بین میکروبیوم، سلول‌های سرطانی و سیستم ایمنی ارائه می‌دهد. این یافته‌ها پایه‌ای برای توسعه درمان‌های شخصی‌شده براساس ویژگی‌های میکروبیومی هر بیمار خواهند بود (۹۲، ۱۰۱).

تحقیقات میکروبیوم در حوزه سرطان، باوجود چالش‌ها، پتانسیل بالایی برای تحول در تشخیص و درمان سرطان دارد. کلید موفقیت این تحقیقات، شناسایی دقیق عوامل تأثیرگذار و استانداردسازی نشانگرهای زیستی است. تنوع بین‌فردی در ترکیب میکروبیوم، نیاز به توسعه روش‌های شخصی‌سازی‌شده را ضروری می‌سازد. درک عمیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی تعامل بین میکروبیوم، سرطان و سیستم ایمنی، امکان طراحی درمان‌های هدفمند را فراهم می‌کند. پیشرفت در این حوزه و تقویت همکاری‌های بین‌رشته‌ای می‌تواند باعث تحولات نوین در انکولوژی شود که هم اثربخشی درمان را افزایش می‌دهد و هم راه را برای پزشکی دقیق سرطان هموار می‌کند. این پیشرفت‌ها نویدبخش نتایج درمانی بهتر و امیدهای تازه برای بیماران سرطانی است (۱۱۲).

## نتیجه‌گیری

میکروبیوم تومور از ویژگی‌های اختصاصی هر اندام برخوردار است و شواهد متعددی از روابط پیچیده بین جوامع میکروبی و بیماری‌زایی سرطان وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهند هر نوع سرطان موجب تغییرات مشخصی در ترکیب میکروبیوم بافت هدف و میکروبیوم روده می‌شود که احتمالاً در شروع و پیشرفت نئوپلازی نقش علیتی ایفا می‌کنند. شناسایی دقیق مکانیسم‌های مولکولی، تعاملات پاتوفیزیولوژیک و نشانگرهای زیستی مرتبط، می‌تواند به توسعه مدل‌های پیش‌بینی با حساسیت و ویژگی بالا و همچنین طراحی درمان‌های نوین و شخصی‌سازی‌شده منجر شود. تداوم تحقیقات پایه‌ای و بالینی در این حوزه، همراه با همکاری‌های بین‌رشته‌ای، نه تنها نتایج درمانی را بهبود می‌بخشد، بلکه افق‌های جدیدی در مدیریت سرطان خواهد گشود. پیشرفت‌های آینده در این زمینه، تحولی اساسی در انکولوژی مدرن ایجاد خواهد کرد و به ارائه درمان‌های هدفمندتر و مؤثرتر با رویکرد پزشکی دقیق منجر خواهد شد.

## ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش قابل اجرا نیست.

### References

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. [[10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533)] [PMID]
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*. 2018 Apr 1;24(4):392-400. [[10.1038/nm.4517](https://doi.org/10.1038/nm.4517)] [PMID]
3. Xavier JB, Young VB, Skufca J, Ginty F, Testerman T, Pearson AT, Macklin P, Mitchell A, Shmulevich I, Xie L, Caporaso JG. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends in cancer*. 2020 Mar 1;6(3):192-204. [[10.1016/j.trecan.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.01.004)] [PMID]
4. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13(4):260-70. [[10.1038/nrg3182](https://doi.org/10.1038/nrg3182)] [PMID]
5. Poore GD, Kopylova E, Zhu Q, Carpenter C, Fraraccio S, Wandro S, Kosciolk T, Janssen S, Metcalf J, Song SJ, Kanbar J. RETRACTED ARTICLE: Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature*. 2020 Mar 26;579(7800):567-74. [[10.1038/s41586-020-2095-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2095-1)] [PMID]
6. Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, Nejman D, Shhadeh A, Fainsod-Levi T, Yajuk O, Isaacson B, Abed J, Maalouf N, Nissan A. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nature communications*. 2020 Jun 26;11(1):3259. [[10.1038/s41467-020-16967-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16967-2)] [PMID]
7. Cullin N, Antunes CA, Straussman R, Stein-Thoeringer CK, Elinav E. Microbiome and cancer. *Cancer cell*. 2021;39(10):1317-41. [[10.1016/j.ccell.2021.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.08.006)] [PMID]
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. [[10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013)] [PMID]
10. Helmink BA, Khan MW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nature medicine*. 2019 Mar;25(3):377-88. [[10.1038/s41591-019-0377-7](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7)] [PMID]
11. Altmäe S, Fransiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nature Reviews Urology*. 2019 Dec;16(12):703-21. [[10.1038/s41585-019-0250-y](https://doi.org/10.1038/s41585-019-0250-y)] [PMID]
12. Bajic P, Wolfe AJ, Gupta GN. The urinary microbiome: implications in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. *Urology*. 2019 Apr 1;126:10-5. [[10.1016/j.urology.2018.12.034](https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.12.034)] [PMID]
13. Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Lopez-Garzon M, Cortés-Martín A, Plaza-Díaz J. Cancer and the Microbiome of the Human Body. *Nutrients*. 2024 Aug 21;16(16):2790. [[10.3390/nu16162790](https://doi.org/10.3390/nu16162790)] [PMID]
14. Wilking NE, Hofmarcher T, Lindgren P, Jönsson B. The burden and direct cost of cancer in Europe (EU-28). [[10.1016/j.ejca.2020.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.011)] [PMID]
15. Berben L, Floris G, Wildiers H, Hatse S. Cancer and aging: two tightly interconnected biological processes. *Cancers*. 2021 Mar 19;13(6):1400. [[10.3390/cancers13061400](https://doi.org/10.3390/cancers13061400)] [PMID]
16. Assi M. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages of cancer. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2017 Dec 1;313(6):R646-53. [[10.1152/ajpregu.00247.2017](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00247.2017)] [PMID]
17. Kaszak I, Witkowska-Piłaszewicz O, Niewiadomska Z, Dworecka-Kaszak B, Ngosa Toka F, Jurka P. Role of cadherins in cancer-a review. *International journal of molecular sciences*. 2020 Oct 15;21(20):7624. [[10.3390/ijms21207624](https://doi.org/10.3390/ijms21207624)] [PMID]
18. De Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer cell*. 2023 Mar 13;41(3):374-403. [[10.1016/j.ccell.2023.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016)] [PMID]
19. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the human gut: the "known unknown" of the microbiome. *Cell host & microbe*. 2019 Feb 13;25(2):195-209. [[10.1016/j.chom.2019.01.017](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017)] [PMID]
20. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. 2021 Aug;19(8):514-27. [[10.1038/s41579-021-00536-5](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5)] [PMID]
21. van Tilburg Bernardes E, Pettersen VK, Gutierrez MW, Laforest-Lapointe I, Jendzjowsky NG, Cavin JB, Vicentini FA, Keenan CM, Ramay HR, Samara J, MacNaughton WK. Intestinal fungi are causally implicated in microbiome assembly and immune development in mice. *Nature communications*. 2020 May 22;11(1):2577. [[10.1038/s41467-020-16431-1](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16431-1)] [PMID]
22. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwart Y, Geller LT, Rotter-Maskowitz A, Weiser R, Mallet G, Gigi E, Meltzer A. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020 May 29;368(6494):973-80. [[10.1126/science.aay9189](https://doi.org/10.1126/science.aay9189)] [PMID]
23. Kandalai S, Li H, Zhang N, Peng H, Zheng Q. The human microbiome and cancer: a diagnostic and therapeutic perspective. *Cancer biology & therapy*. 2023 Dec 31;24(1):2240084. [[10.1080/15384047.2023.2240084](https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2240084)] [PMID]
24. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet global health*. 2020 Feb 1;8(2):e180-90. [[10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)] [PMID]
25. Xue C, Chu Q, Zheng Q, Yuan X, Su Y, Bao Z, Lu J, Li L. Current understanding of the intratumoral microbiome in various tumors. *Cell Reports Medicine*. 2023 Jan 17;4(1). [[10.1016/j.xcrm.2022.100884](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100884)] [PMID]
26. Heymann CJ, Bard JM, Heymann MF, Heymann D, Bobin-Dubigeon C. The intratumoral microbiome: characterization methods and functional impact. *Cancer letters*. 2021 Dec 1;522:63-79. [[10.1016/j.canlet.2021.09.009](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.09.009)] [PMID]
27. Doocey CM, Finn K, Murphy C, Guinane CM. The impact of the human microbiome in tumorigenesis, cancer progression, and biotherapeutic development. *BMC microbiology*. 2022 Feb 12;22(1):53. [[10.1186/s12866-022-02465-6](https://doi.org/10.1186/s12866-022-02465-6)] [PMID]

- 28.Nakatsu G, Zhou H, Wu WK, Wong SH, Coker OO, Dai Z, Li X, Szeto CH, Sugimura N, Lam TY, Yu AC. Alterations in enteric virome are associated with colorectal cancer and survival outcomes. *Gastroenterology*. 2018 Aug 1;155(2):529-41. [[10.1053/j.gastro.2018.04.018](#)][[PMID](#)]
- 29.Zhang I, Pletcher SD, Goldberg AN, Barker BM, Cope EK. Fungal microbiota in chronic airway inflammatory disease and emerging relationships with the host immune response. *Frontiers in Microbiology*. 2017 Dec 12;8:2477. [[10.3389/fmicb.2017.02477](#)][[PMID](#)]
- 30.Schorr L, Mathies M, Elinav E, Puschhof J. Intracellular bacteria in cancer—prospects and debates. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2023 Oct 9;9(1):76. [[10.1038/s41522-023-00446-9](#)][[PMID](#)]
- 31.Shi Z, Li Z, Zhang M. Emerging roles of intratumor microbiota in cancer: tumorigenesis and management strategies. *Journal of Translational Medicine*. 2024 Sep 11;22(1):837. [[10.1186/s12967-024-05640-7](#)][[PMID](#)]
- 32.Zhang S, Huang J, Jiang Z, Tong H, Ma X, Liu Y. Tumor microbiome: roles in tumor initiation, progression, and therapy. *Molecular Biomedicine*. 2025 Feb 8;6(1):9. [[10.1186/s43556-025-00248-9](#)][[PMID](#)]
- 33.Chen C, Su Q, Zi M, Hua X, Zhang Z. Harnessing gut microbiota for colorectal cancer therapy: from clinical insights to therapeutic innovations. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2025 Sep 30;11(1):190. [[10.1038/s41522-025-00818-3](#)][[PMID](#)]
- 34.Xie Z, Wu Z, Liu Y, Gu Y, Niu J, Lv K. Intratumoral microbiota: implications for cancer progression and treatment. *Frontiers in Microbiology*. 2025 Jul 28;16:1551515. [[10.3389/fmicb.2025.1551515](#)][[PMID](#)]
- 35.Cao Y, Xia H, Tan X, Shi C, Ma Y, Meng D, Zhou M, Lv Z, Wang S, Jin Y. Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024 Jan 10;9(1):15. [[10.1038/s41392-023-01693-0](#)][[PMID](#)]
- 36.Tini S, Baima J, Pigni S, Antoniotti V, Caputo M, De Palma E, Cerbone L, Grosso F, La Vecchia M, Bona E, Prodam F. The microbiota–diet–immunity axis in cancer care: from prevention to treatment modulation and survivorship. *Nutrients*. 2025 Sep 8;17(17):2898. [[10.3390/nu17172898](#)][[PMID](#)]
- 37.Yang J, Dong Y, Chen Y, Liang H, Rong S, Liu Z, Lang Q. Tumor-associated microbiota: Multi-cancer landscape, mechanistic insights and clinical translation. *Oncology Letters*. 2025 Sep 16;30(5):527. [[10.3892/ol.2025.15273](#)][[PMID](#)]
- 38.Liu J, Wei D, Chen Y, Liu X. Intratumoral core microbiota predicts prognosis and therapeutic response in gastrointestinal cancers. *Microbiology Spectrum*. 2025 Oct 7;13(10):e00390-25. [[10.1128/spectrum.00390-25](#)][[PMID](#)]
- 39.Zhou Y, Tao L, Qiu J, Xu J, Yang X, Zhang Y, Tian X, Guan X, Cen X, Zhao Y. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024 May 20;9(1):132. [[10.1038/s41392-024-01823-2](#)][[PMID](#)]
- 40.Yu L, Zhao G, Wang L, Zhou X, Sun J, Li X, Zhu Y, He Y, Kofonikolas K, Bogaert D, Dunlop M. A systematic review of microbial markers for risk prediction of colorectal neoplasia: Molecular Diagnostics Subject Terms. *British journal of cancer*. 2022 May 18;126(9):1318-28. [[10.1038/s41416-022-01740-7](#)][[PMID](#)]
- 41.García-Castillo V, Sanhueza E, Mc Nerney E, Onate SA, García A. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle. *Journal of Medical Microbiology*. 2016 Dec 16;65(12):1347-62. [[10.1099/jmm.0.000371](#)][[PMID](#)]
- 42.Tang Z, Liang D, Deubler EL, Sarnat JA, Chow SS, Diver WR, Wang Y. Lung cancer metabolomics: a pooled analysis in the Cancer Prevention Studies. *BMC medicine*. 2024 Jun 24;22(1):262. [[10.1186/s12916-024-03473-1](#)][[PMID](#)]
- 43.Rodríguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer. *Lung Cancer: Treatment and Research*. 2016 Aug 18:25-46. [[10.1007/978-3-319-40389-2\\_2](#)][[PMID](#)]
- 44.Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal immunology*. 2017 Mar 1;10(2):299-306. [[10.1038/mi.2016.108](#)][[PMID](#)]
- 45.Li X, Shang S, Wu M, Song Q, Chen D. Gut microbial metabolites in lung cancer development and immunotherapy: novel insights into gut-lung axis. *Cancer Letters*. 2024 Aug 28;598:217096. [[10.1016/j.canlet.2024.217096](#)][[PMID](#)]
- 46.Sun Y, Wen M, Liu Y, Wang Y, Jing P, Gu Z, Jiang T, Wang W. The human microbiome: A promising target for lung cancer treatment. *Frontiers in immunology*. 2023 Jan 30;14:1091165. [[10.3389/fimmu.2023.1091165](#)][[PMID](#)]
- 47.Raza MH, Gul K, Arshad A, Riaz N, Waheed U, Rauf A, Aldakheel F, Alduraywish S, Rehman MU, Abdullah M, Arshad M. Microbiota in cancer development and treatment. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2019 Jan 22;145(1):49-63. [[10.1007/s00432-018-2816-0](#)][[PMID](#)]
- 48.Zhao M, Hou W, Pu D, Li Z, Tu L, Ow CJ, Tian J, Li W. Impact of Pulmonary microbiota on lung cancer treatment-related pneumonia. *Journal of Cancer*. 2024 Jun 17;15(14):4503. [[10.7150/jca.93818](#)][[PMID](#)]
- 49.Zhou T, Huang W, Wang X, Zhang J, Zhou E, Tu Y, Zou J, Su K, Yi H, Yin S. Global burden of head and neck cancers from 1990 to 2019. *IScience*. 2024 Mar 15;27(3). [[10.1016/j.isci.2024.109282](#)][[PMID](#)]
- 50.Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma. *Medical sciences*. 2023 Jun 13;11(2):42. [[10.3390/medsci11020042](#)][[PMID](#)]
- 51.Johnson DE, Burntess B, Leemans CR, Lui VW, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers*. 2020 Nov 26;6(1):92. [[10.1038/s41572-020-00224-3](#)][[PMID](#)]
- 52.Mathur R, Singhavi HR, Malik A, Nair S, Chaturvedi P. Role of poor oral hygiene in causation of oral cancer—a review of literature. *Indian journal of surgical oncology*. 2019 Mar 6;10(1):184-95. [[10.1007/s13193-018-0836-5](#)][[PMID](#)]
- 53.Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, Botalico L, Charitos IA, Cazzolla AP, Colella M, Topi S, Godoy FG, D'Addona A. Oral microbiota in human health and

- disease: A perspective. *Experimental Biology and Medicine*. 2023 Aug;248(15):1288-301. [[10.1177/15353702231187645](#)][[PMID](#)]
54. Su Mun L, Wye Lum S, Kong Yuiin Sze G, Hock Yoong C, Ching Yung K, Kah Lok L, Gopinath D. Association of microbiome with oral squamous cell carcinoma: a systematic review of the metagenomic studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jul 6;18(14):7224. [[10.3390/ijerph18147224](#)][[PMID](#)]
  55. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, Agalliu I, Burk RD, Ganly I, Purdue MP, Freedman ND. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. *JAMA oncology*. 2018 Mar 1;4(3):358-65. [[10.1001/jamaoncol.2017.4777](#)][[PMID](#)]
  56. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Peck KN, Shih N, Chalian AA, O'Malley BW, Weinstein GS, Feldman MD, Alwine J, Robertson ES. Microbial signatures associated with oropharyngeal and oral squamous cell carcinomas. *Scientific reports*. 2017 Jun 22;7(1):4036. [[10.1038/s41598-017-03466-6](#)][[PMID](#)]
  57. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *Journal of translational medicine*. 2005 Jul 7;3(1):27. [[10.1186/1479-5876-3-27](#)][[PMID](#)]
  58. Álvarez-Mercado AI, del Valle Cano A, Fernández MF, Fontana L. Gut microbiota and breast cancer: the dual role of microbes. *Cancers*. 2023 Jan 10;15(2):443. [[10.3390/cancers15020443](#)][[PMID](#)]
  59. Braun L, Mietzsch F, Seibold P, Schneeweiss A, Schirmacher P, Chang-Claude J, Peter Sinn H, Aulmann S. Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen receptor signalling—Prognostic relevance of progesterone receptor loss. *Modern Pathology*. 2013 Sep;26(9):1161-71. [[10.1038/modpathol.2013.60](#)][[PMID](#)]
  60. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Applied and environmental microbiology*. 2016 Aug 15;82(16):5039-48. [[10.1128/AEM.01235-16](#)][[PMID](#)]
  61. Costantini L, Magno S, Albanese D, Donati C, Molinari R, Filippone A, Masetti R, Merendino N. Characterization of human breast tissue microbiota from core needle biopsies through the analysis of multi hypervariable 16S-rRNA gene regions. *Scientific reports*. 2018 Nov 15;8(1):16893. [[10.1038/s41598-018-35329-z](#)][[PMID](#)]
  62. Thompson KJ, Ingle JN, Tang X, Chia N, Jeraldo PR, Walther-Antonio MR, Kandimalla KK, Johnson S, Yao JZ, Harrington SC, Suman VJ. A comprehensive analysis of breast cancer microbiota and host gene expression. *PloS one*. 2017 Nov 30;12(11):e0188873. [[10.1371/journal.pone.0188873](#)][[PMID](#)]
  63. Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Plaza-Díaz J. Breast cancer: extracellular matrix and microbiome interactions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jun 30;25(13):7226. [[10.3390/ijms25137226](#)][[PMID](#)]
  64. Luu TH, Michel C, Bard JM, Dravet F, Nazih H, Bobin-Dubigeon C. Intestinal proportion of *Blautia* sp. is associated with clinical stage and histoprognostic grade in patients with early-stage breast cancer. *Nutrition and cancer*. 2017 Feb 17;69(2):267-75. [[10.1080/01635581.2017.1263750](#)][[PMID](#)]
  65. Ma J, Sun L, Liu Y, Ren H, Shen Y, Bi F, Zhang T, Wang X. Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer. *BMC microbiology*. 2020 Apr 9;20(1):82. [[10.1186/s12866-020-01739-1](#)][[PMID](#)]
  66. Mathebela P, Damane BP, Mulaudzi TV, Mkhize-Khwitshana ZL, Gaudji GR, Dlamini Z. Influence of the microbiome metagenomics and epigenomics on gastric cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Nov 9;23(22):13750. [[10.3390/ijms232213750](#)][[PMID](#)]
  67. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 May;71(3):209-49. [[10.3322/caac.21660](#)][[PMID](#)]
  68. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and gastric cancer. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Mar;65(3):865-73. [[10.1007/s10620-020-06101-z](#)][[PMID](#)]
  69. Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues. *Frontiers in microbiology*. 2019 Jun 5;10:1261.
  70. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics, proteomics & bioinformatics*. 2018 Feb;16(1):33-49. [[10.1016/j.gpb.2017.06.002](#)][[PMID](#)]
  71. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020 May;70(3):145-64. [[10.3322/caac.21601](#)][[PMID](#)]
  72. Zhan ZS, Zheng ZS, Shi J, Chen J, Wu SY, Zhang SY. Unraveling colorectal cancer prevention: The vitamin D-gut flora-immune system nexus. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2024 Jun 15;16(6):2394. [[10.4251/wjgo.v16.i6.2394](#)][[PMID](#)]
  73. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019 Nov;16(11):690-704. [[10.1038/s41575-019-0209-8](#)][[PMID](#)]
  74. Montalbán-Arques A, Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine*. 2019 Oct 1;48:648-55. [[10.1016/j.ebiom.2019.09.050](#)][[PMID](#)]
  75. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, Wargo JA. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *The Lancet Oncology*. 2019 Feb 1;20(2):e77-91. [[10.1016/S1470-2045\(18\)30952-5](#)][[PMID](#)]
  76. Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC cancer*. 2021 Dec 11;21(1):1325. [[10.1186/s12885-021-09054-2](#)][[PMID](#)]

- 77.Lopez LR, Bleich RM, Arthur JC. Microbiota effects on carcinogenesis: initiation, promotion, and progression. Annual review of medicine. 2021 Jan 27;72(1):243-61. [[10.1146/annurev-med-080719-091604](#)][[PMID](#)]
- 78.Al-Rashidi RR, Noraldeen SA, Kareem AK, Mahmoud AK, Kadhun WR, Ramirez-Coronel AA, Iswanto AH, Obaid RF, Jalil AT, Mustafa YF, Nabavi N. Malignant function of nuclear factor-kappaB axis in prostate cancer: Molecular interactions and regulation by non-coding RNAs. Pharmacological Research. 2023 Aug 1;194:106775. [[10.1016/j.phrs.2023.106775](#)][[PMID](#)]
- 79.Fujita K, Matsushita M, Banno E, De Velasco MA, Hatano K, Nonomura N, Uemura H. Gut microbiome and prostate cancer. International Journal of Urology. 2022 Aug;29(8):793-8. [[10.1111/iju.14894](#)][[PMID](#)]
- 80.Javier-DesLoges J, McKay RR, Swafford AD, Sepich-Poore GD, Knight R, Parsons JK. The microbiome and prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases. 2022 Jun;25(2):159-64. [[10.1038/s41391-021-00413-5](#)][[PMID](#)]
- 81.Matsushita M, Fujita K, Hatano K, De Velasco MA, Tsujimura A, Uemura H, Nonomura N. Emerging relationship between the gut microbiome and prostate cancer. The world journal of men's health. 2023 Feb 22;41(4):759. [[10.5534/wjmh.220202](#)][[PMID](#)]
- 82.Porter CM, Shrestha E, Peiffer LB, Sfanos KS. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases. 2018;21(3):345-54. [[10.1038/s41391-018-0041-1](#)][[PMID](#)]
- 83.Sfanos KS, Isaacs WB, De Marzo AM. Infections and inflammation in prostate cancer. American journal of clinical and experimental urology. 2013 Dec 25;1(1):3. [[PMID](#)]
- 84.Huang WY, Hayes R, Pfeiffer R, Viscidi RP, Lee FK, Wang YF, Reding D, Whitby D, Papp JR, Rabkin CS. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2008 Sep 1;17(9):2374-81. [[10.1158/1055-9965.EPI-08-0173](#)][[PMID](#)]
- 85.Banerjee S, Alwine JC, Wei Z, Tian T, Shih N, Sperling C, Guzzo T, Feldman MD, Robertson ES. Microbiome signatures in prostate cancer. Carcinogenesis. 2019 Jun;40(6):749-64. [[10.1093/carcin/bgz008](#)][[PMID](#)]
- 86.Tekalign T, Teshome M. Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients, a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2022 Apr 27;17(4):e0267571. [[10.1371/journal.pone.0267571](#)][[PMID](#)]
- 87.Gargiulo Isacco C, Balzanelli MG, Garzone S, Lorusso M, Inchigolo F, Nguyen KC, Santacroce L, Mosca A, Del Prete R. Alterations of vaginal microbiota and chlamydia trachomatis as crucial co-causative factors in cervical cancer genesis procured by HPV. Microorganisms. 2023 Mar 6;11(3):662. [[10.3390/microorganisms11030662](#)][[PMID](#)]
- 88.Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Pcolkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I, Donders GG, Rezeberga D. Aerobic vaginitis—underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. Diagnostics. 2021 Jan 9;11(1):97. [[10.3390/diagnostics11010097](#)][[PMID](#)]
- 89.Nunes SC, Serpa J. Recycling the interspecific relations with epithelial cells: bacteria and cancer metabolic symbiosis. InTumor Microenvironment: The Main Driver of Metabolic Adaptation 2020 Mar 5 (pp. 77-91). Cham: Springer International Publishing. [[10.1007/978-3-030-34025-4\\_4](#)][[PMID](#)]
- 90.Wakabayashi R, Nakahama Y, Nguyen V, Espinoza JL. The host-microbe interplay in human papillomavirus-induced carcinogenesis. Microorganisms. 2019 Jul 13;7(7):199. [[10.3390/microorganisms7070199](#)][[PMID](#)]
- 91.Hu J, Gao Y, Zheng Y, Shang X. KF-finder: identification of key factors from host-microbial networks in cervical cancer. BMC systems biology. 2018 Apr 24;12(Suppl 4):54. [[10.1186/s12918-018-0566-x](#)][[PMID](#)]
- 92.Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y, Wang X. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. Gut. 2017 Jan;66(1):70-8. [[10.1136/gutjnl-2015-309800](#)][[PMID](#)]
- 93.Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M, Esener S, Fitzgerald RC, Gambhir SS, Kuhn P, Rebbeck TR. Early detection of cancer. Science. 2022 Mar 18;375(6586):eaay9040. [[10.1126/science.aay9040](#)][[PMID](#)]
- 94.Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, Paster BJ, Joshipura K, Wong DT. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. Gut. 2012 Apr;61(4):582-8. [[10.1136/gutjnl-2011-300784](#)][[PMID](#)]
- 95.Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, Zhang L, Shi Y, Guo H, Cheng J, Razi M. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. American journal of cancer research. 2015 Sep 15;5(10):3111. [[PMID](#)]
- 96.Xie YH, Gao QY, Cai GX, Sun XM, Zou TH, Chen HM, Yu SY, Qiu YW, Gu WQ, Chen XY, Cui Y. Fecal Clostridium symbiosum for noninvasive detection of early and advanced colorectal cancer: test and validation studies. EBioMedicine. 2017 Nov 1;25:32-40. [[10.1016/j.ebiom.2017.10.005](#)][[PMID](#)]
- 97.Zheng Y, Fang Z, Xue Y, Zhang J, Zhu J, Gao R, Yao S, Ye Y, Wang S, Lin C, Chen S. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer. Gut microbes. 2020 Jul 3;11(4):1030-42. [[10.1080/19490976.2020.1737487](#)][[PMID](#)]
- 98.Liang JQ, Li T, Nakatsu G, Chen YX, Yau TO, Chu E, Wong S, Szeto CH, Ng SC, Chan FK, Fang JY. A novel faecal Lachnospirillum marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. Gut. 2020 Jul;69(7):1248-57. [[10.1136/gutjnl-2019-318532](#)][[PMID](#)]
- 99.Chen F, Dai X, Zhou CC, Li KX, Zhang YJ, Lou XY, Zhu YM, Sun YL, Peng BX, Cui W. Integrated analysis of the faecal metagenome and serum metabolome reveals the role of gut microbiome-associated metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma. Gut. 2022 Jul;71(7):1315-25. [[10.1136/gutjnl-2020-323476](#)][[PMID](#)]
- 100.Irajizad E, Kenney A, Tang T, Vykoukal J, Wu R, Murage E, Dennison JB, Sans M, Long JP, Loftus M, Chabot JA. A blood-based metabolomic signature predictive of risk for pancreatic cancer. Cell Reports

- Medicine. 2023 Sep 19;4(9). [[10.1016/j.xcrm.2023.101194](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101194)][[PMID](#)]
- 101.Kong C, Liang L, Liu G, Du L, Yang Y, Liu J, Shi D, Li X, Ma Y. Integrated metagenomic and metabolomic analysis reveals distinct gut-microbiome-derived phenotypes in early-onset colorectal cancer. *Gut*. 2023 Jun;72(6):1129-42. [[10.1136/gutjnl-2022-327156](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327156)][[PMID](#)]
- 102.Liu YP, Zheng CC, Huang YN, He ML, Xu WW, Li B. Molecular mechanisms of chemo-and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment. *MedComm*. 2021 Sep;2(3):315-40. [[10.1002/mco2.55](https://doi.org/10.1002/mco2.55)][[PMID](#)]
- 103.Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, Murphy CT, McCarthy FO, Reid G, Urbaniak C, Byrne WL, Tangney M. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Scientific reports*. 2015 Sep 29;5(1):14554. [[10.1038/srep14554](https://doi.org/10.1038/srep14554)][[PMID](#)]
- 104.Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K, Thaiss CA. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017 Sep 15;357(6356):1156-60. [[10.1126/science.aah5043](https://doi.org/10.1126/science.aah5043)][[PMID](#)]
- 105.Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, Redinbo MR. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010 Nov 5;330(6005):831-5. [[10.1126/science.1191175](https://doi.org/10.1126/science.1191175)][[PMID](#)]
- 106.Yi Y, Lu W, Shen L, Wu Y, Zhang Z. The gut microbiota as a booster for radiotherapy: novel insights into radio-protection and radiation injury. *Experimental Hematology & Oncology*. 2023 May 22;12(1):48. [[10.1186/s40164-023-00410-5](https://doi.org/10.1186/s40164-023-00410-5)][[PMID](#)]
- 107.Shiao SL, Kershaw KM, Limon JJ, You S, Yoon J, Ko EY, Guarnerio J, Potdar AA, McGovern DP, Bose S, Dar TB. Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy. *Cancer cell*. 2021 Sep 13;39(9):1202-13. [[10.1016/j.ccell.2021.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.002)][[PMID](#)]
- 108.Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. [[10.1126/science.aan4236](https://doi.org/10.1126/science.aan4236)][[PMID](#)]
- 109.Park JS, Gazzaniga FS, Wu M, Luthens AK, Gillis J, Zheng W, LaFleur MW, Johnson SB, Morad G, Park EM, Zhou Y. Targeting PD-L2-RGMB overcomes microbiome-related immunotherapy resistance. *Nature*. 2023 May 11;617(7960):377-85. [[PMID](#)]
- 110.Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1079-84. [[10.1126/science.aad1329](https://doi.org/10.1126/science.aad1329)][[PMID](#)]
- 111.Kwon SY, Thi-Thu Ngo H, Son J, Hong Y, Min JJ. Exploiting bacteria for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2024 Aug;21(8):569-89. [[10.1038/s41571-024-00908-9](https://doi.org/10.1038/s41571-024-00908-9)][[PMID](#)]
- 112.Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. 2021 Mar 26;371(6536):eabc4552. [[10.1126/science.abc4552](https://doi.org/10.1126/science.abc4552)][[PMID](#)]



Authors retain the copyright and full publishing rights.  
Published by [Ahvaz Jundishapur University of Medical Science](#). This article is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).