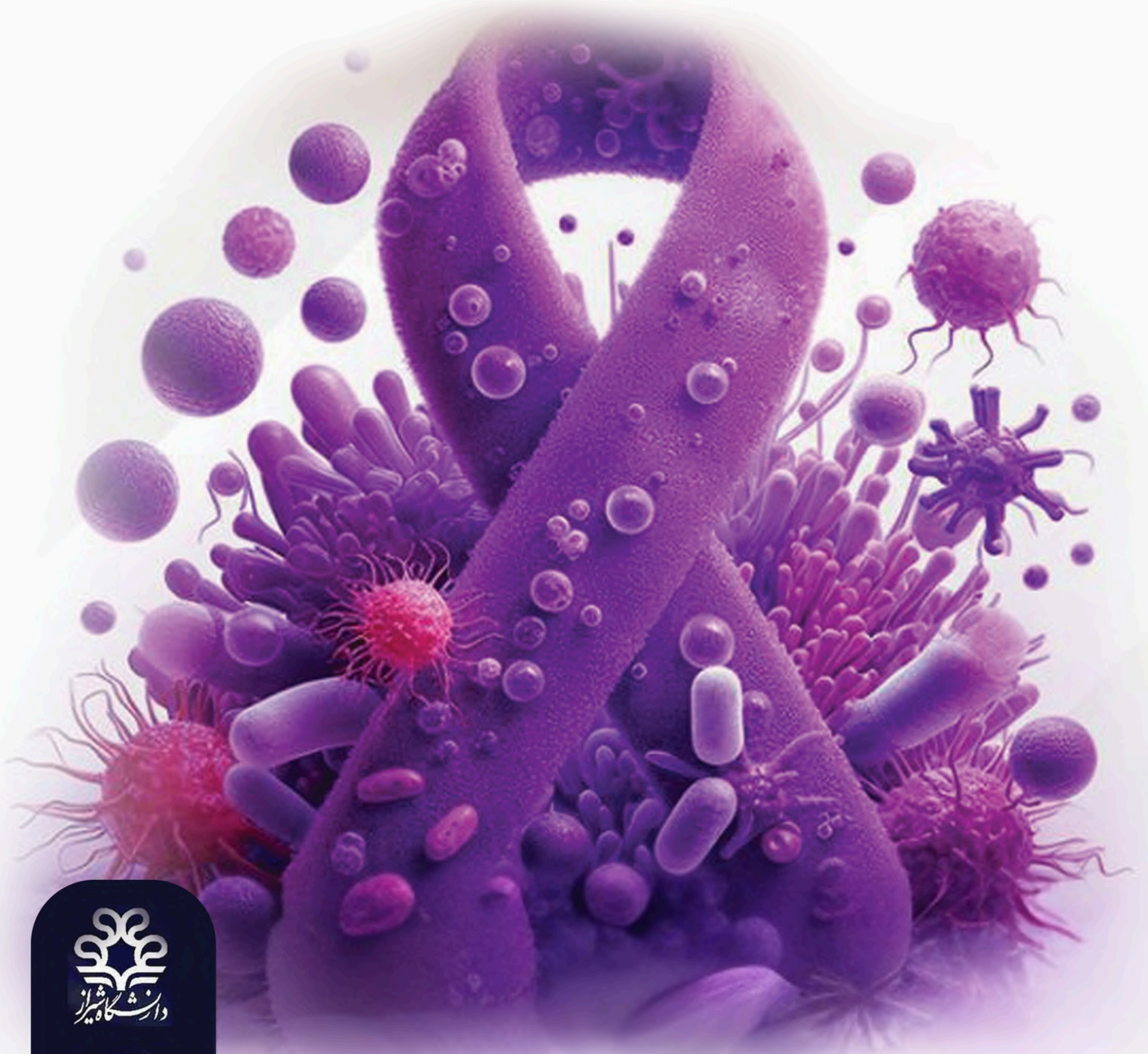


فصلنامه دو زبانه‌ی علمی پژوهشی پاییز 1403 | شماره 1 اُم

میکروبیوم

Microorganisms & cancers

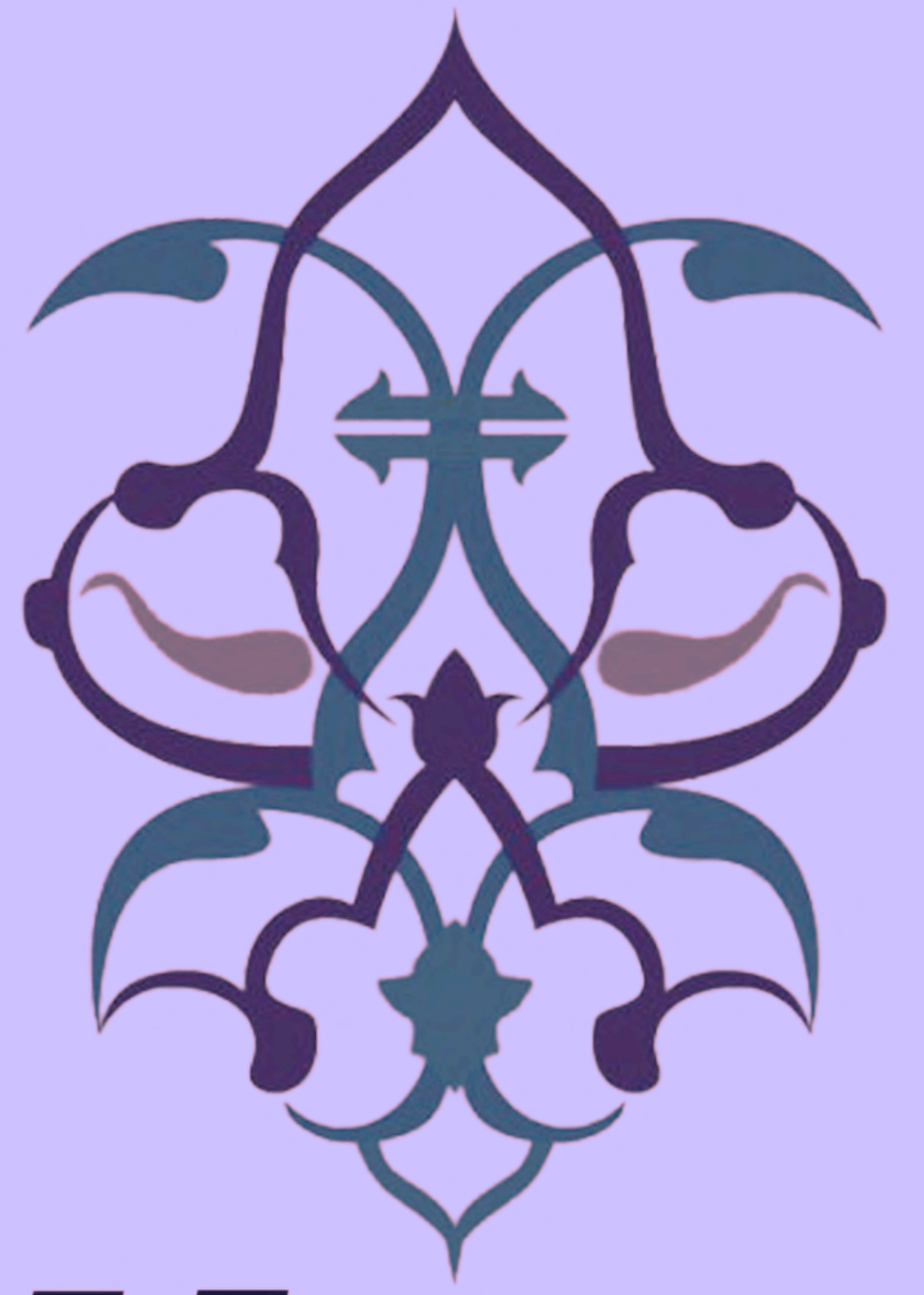


در این شماره می‌خوانیم:

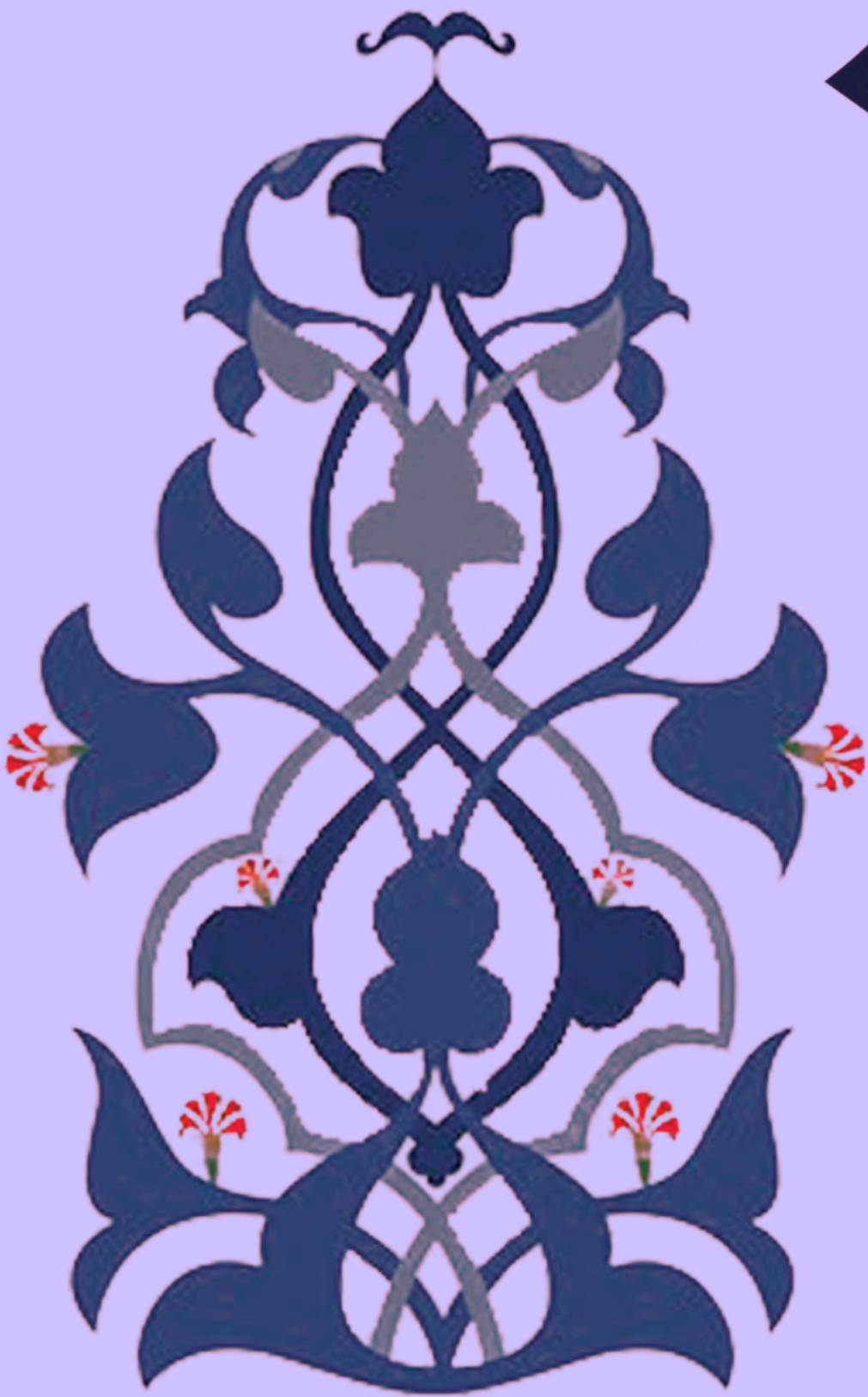
- نقش میکروارگانیسم در ایجاد یا درمان سرطان
- تاریخچه‌ی سرطان
- درمان‌های سلولی-میکروبی و ...



انجمن میکروبیشناسی دانشگاه شهردر



العاقبة هو



صاحب امتیاز: انجمن علمی میکروبی شناسی دانشگاه شیراز

مدیر مسئول: زهرا رضائی | ایمیل: microbiome.shz@gmail.com

سر دبیران: زهرا قلی زاده فرشی، هانیه ترابی

استاد مشاور: دکتر آذر معتمدی بروجنی

هیئت تحریریه: زهرا رضائی، زهرا قلی زاده فرشی،
هانیه ترابی، فاطمه کیا، نیکو ویسکرمی، علی مولوی،
فرهاد گیلانی پور، علی سام نژاد

هیئت داوران: دکتر آذر معتمدی بروجنی

فهرست

4

سخن استاد مشاور انجمن میکروبی شناسی

5

سخن مدیر مسئول نشریه میکروبیوم

6

سخن سردبیر

8

مقالات

9

Cancer

10

Understanding the impact of gut microbiome on canine cancer

15

The Role of Fusobacterium nucleatum in Colorectal Cancer and Its Potential

19

The role of E.coli in cancer treatment

21

استفاده از قسمت C-Terminal انتروتوکسین کلاستریدیوم پرفریجنس در درمان

22

Phage-Based Cancer immunotherapy

23

ارتباط بین ویروس های انسانی و سرطان

27

Toxoplasma gondii and its relationship with lung cancer

29

سرطان کلورکتال (colorectal cancer) و درمان آن به کمک باکتری ها

30

The role of Mycoplasma in causing cancer

32

From HPV and RSV as cancer-causing viruses to modern advancements in cancer

33

هیپاتیت B و سرطان

35

مصاحبه

37

بیوگرافی

42

تاریخچه و اخبار

55

معرفی کتاب

سخن استاد مشاور انجمن میکروشناسی

دکتر آذر معتمدی بروجنی
عضو هیئت علمی دانشگاه شیراز

اصطلاح میکروبیوم به یک مجموعه یا زیست بوم از میکروارگانیسم‌ها (مانند قارچ‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها) اشاره می‌کند که در کنار یکدیگر در یک محیط خاص وجود دارند. به طور معمول هرگاه صحبت از ورود میکروب‌ها به بدن می‌شود، اولین برداشت شنونده ایجاد بیماری است و به دنبال آن یافتن راهی برای حذف میکروب. اما واقعیت این است که میکروب‌های مفید نیز وجود دارند، میکروب‌هایی که می‌توانند کمک بزرگی برای حفظ سلامت انسان، حیوانات و همچنین محیط باشند. ارگانیسم‌هایی که به عنوان بخشی از میکروبیوم طبیعی در بدن ما و همچنین حیوانات زندگی می‌کنند، از راه‌های مختلف در حفظ سلامت بدن میزبان همکاری می‌کنند. به عنوان مثال: میکروب‌های موجود در روده به هضم غذا کمک می‌کنند، برخی باکتری‌های موجود روی سطح پوست به تجزیه‌ی لپیدها برای تولید فاکتور مرطوب‌کننده‌ی طبیعی، برای پوست کمک می‌کنند و همچنین این میکروب‌ها با اشغال فضا فرصت اتصال و لانه‌گزینی را از میکروب‌های بیماری‌زا می‌گیرند.

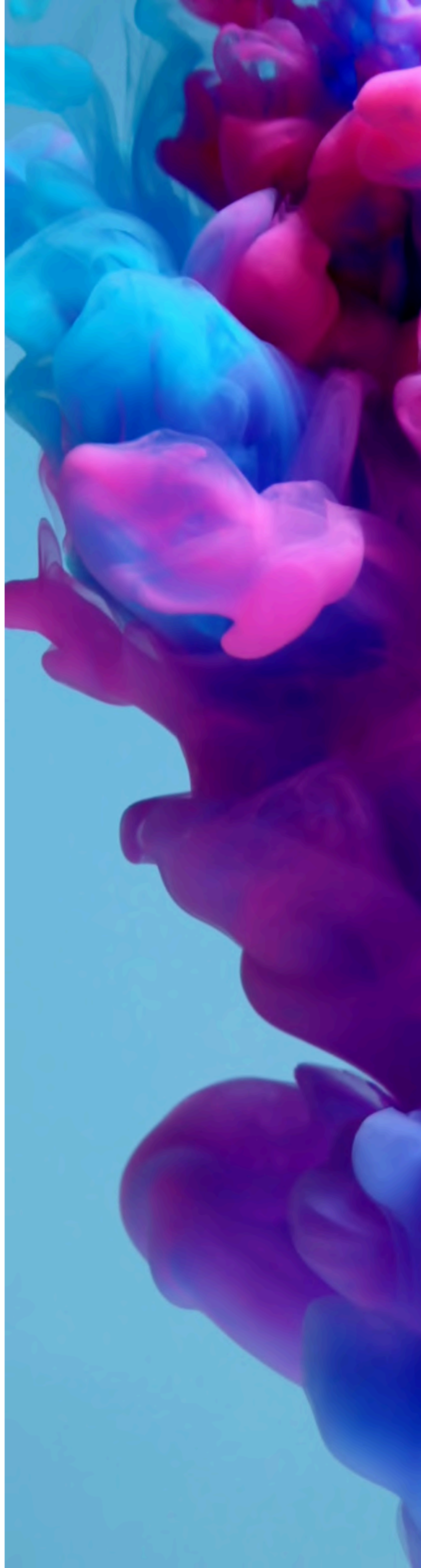
امروزه پیشرفت علم میکروشناسی و علوم مرتبط، دانشمندان را قادر ساخته است که علاوه بر میکروب‌های مفید، بتوانند از توانمندی‌های ذاتی میکروب‌های بیماری‌زا نیز به عنوان ابزاری برای درمان بیماری‌ها استفاده کنند. یکی از این بیماری‌ها که درمان آن همچنان به عنوان یک چالش بزرگ پیش روی جامعه‌ی بشری قرار دارد، بیماری سرطان است. این بیماری عامل بسیاری از مرگ و میرها در سطح جهان است و روش‌های سنتی درمان سرطان از جمله پرتودرمانی، شیمی درمانی و ایمونوتراپی نیز همگی محدودیت‌های خاص خود را دارند.

محققان در میکروارگانیسم‌های مختلف خصوصیات یافته‌اند که می‌تواند آن‌ها را به امیدی برای حل این مشکل تبدیل کند. از جمله برخی باکتری‌ها تمایل دارند که به داخل بافت‌های توموری که دارای اکسیژن کمی است نفوذ کنند و با تکثیر در این بافت، می‌توانند مواد مغذی را از دسترس سلول‌های سرطانی خارج کنند. همچنین برخی از میکروب‌ها با هدف قرار دادن برخی سلول‌های سرطانی این توانایی را دارند که به عنوان ابزاری برای انتقال اختصاصی داروها عمل کنند.

از سوی دیگر ابتلا به برخی از میکروارگانیسم‌ها را نیز در ایجاد سرطان موثر دانسته‌اند. طبیعی است که پیشگیری از ابتلا به این عفونت‌ها می‌تواند در کاهش میزان ابتلای جمعیت به سرطان‌های مرتبط با آن‌ها موثر باشد.

این نشریه حاصل تلاش جمعی از دانشجویان علاقه‌مند به علوم میکروبی است تا راهی جدید برای دوستی با این دشمنان قدیمی پیش روی خوانندگان قرار دهد. امید است این اشاره‌ی مختصر بتواند گام مؤثری در پیدایش ایده‌های نو در ذهن‌های جستجوگر باشد.

با آرزوی موفقیت برای شما عزیزان
دکتر آذر معتمدی بروجنی
عضو هیئت علمی دانشگاه شیراز
استاد مشاور انجمن میکروشناسی



سخن مدیر مسئول نشریه میکروبیوم

زهرا رضائی

دانشجوی کارشناسی ارشد باکتری‌شناسی دانشگاه شیراز

در پایان از تمامی اساتید و دانشجویان دانشگاه شیراز و سایر دانشگاه‌ها که در تهیه و نگارش این فصلنامه‌ی میکروبیوم همکاری داشتند، صمیمانه تشکر می‌کنم. همچنین از تمامی اساتید گرانقدر و دانشجویان و پژوهشگران عزیز که با تلاش‌های بی‌وقفه‌ی خود در پیشبرد علم و دانش و بهبود سلامت جامعه نقش دارند، کمال تشکر دارم. تلاش‌های شما عزیزان الهام‌بخش و امیدبخش سایر دانشجویان است و بدون شک آینده‌ای روشن‌تر برای همه‌ی جهان به ارمغان خواهد آورد.

نشریه دو زبانه‌ی علمی-دانشجویی میکروبیوم وابسته به انجمن میکروبی‌شناسی دانشگاه شیراز می‌باشد. این نشریه اولین نسخه‌ی خود را در تابستان 1403 منتشر کرده و امیدواریم که هر ساله نسخه‌های دیگر با موضوعات مهم و جدید آن به چاپ و به دست دستاران این علم برسد. در همین راستا از همه‌ی پژوهشگران حوزه‌ی میکروبی‌شناسی تقاضا داریم که با ارسال مقالات و مطالب مرتبط، ما را در جهت اهداف نشریه یاری نمایند.

موضوع این جلد از نشریه‌ی میکروبیوم بدین منظور انتخاب شده که هم فواید میکروارگانیسم‌ها را به مردم شناسایی کرده و همچنین دستاران و محققان علم سرطان‌شناسی به این نکته بیشتر توجه کنند که میکروارگانیسم‌ها علاوه بر ایجاد سرطان، می‌توانند در درمان آن نیز بسیار کمک‌کننده باشند. امید است که این روش درمانی بتواند روزی در سراسر جهان انجام شود و جایگزین یا کمک‌کننده‌ی روش‌های درمانی سرطان که پرهزینه و گاهی شامل عوارض جانبی است، شود.

با آرزوی موفقیت و سلامتی برای شما عزیزان

زهرا رضائی

مدیر مسئول نشریه میکروبیوم

سخن سردبیر

زهرا قلی‌زاده فرشی

دانشجوی دکتری باکتری‌شناسی دانشگاه شیراز

مشاهده کرد که بسیاری از بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان تومورهای شان پسرفت کرده است. آن‌ها با پاتوژن‌های باکتریایی آلوده شدند. درمان برای از بین بردن عفونت‌ها به سرطان اجازه بازگشت داد. او با ساختن عصاره‌هایی از برخی از این باکتری‌ها که بعداً به عنوان سم کولی توصیف شد، یک روش درمانی ایجاد کرد و از آن برای کمک به کوچک کردن تومورها در بیماران استفاده کرد. پس از آن، بسیاری از باکتری‌ها برای کاهش سرعت رشد یا اندازه تومورها استفاده شده‌اند.

انتظار می‌رود این نوع درمان سیستم ایمنی را برای حذف انتخابی سلول‌های سرطانی تحریک کند. نتایج تحقیق امیدوارکننده به نظر می‌رسد و فعال شدن شدید پاسخ ایمنی را در نتیجه تحریک باکتریایی نشان می‌دهد.

ما در این فصل از نشریه با رویکردی علمی تلاش کرده‌ایم تا بهترین مقالات و تحقیقات را انتخاب و به شما تقدیم کنیم. امیدواریم که این نشریه بتواند اقدامی موثر در پیشرفت علم باشد.

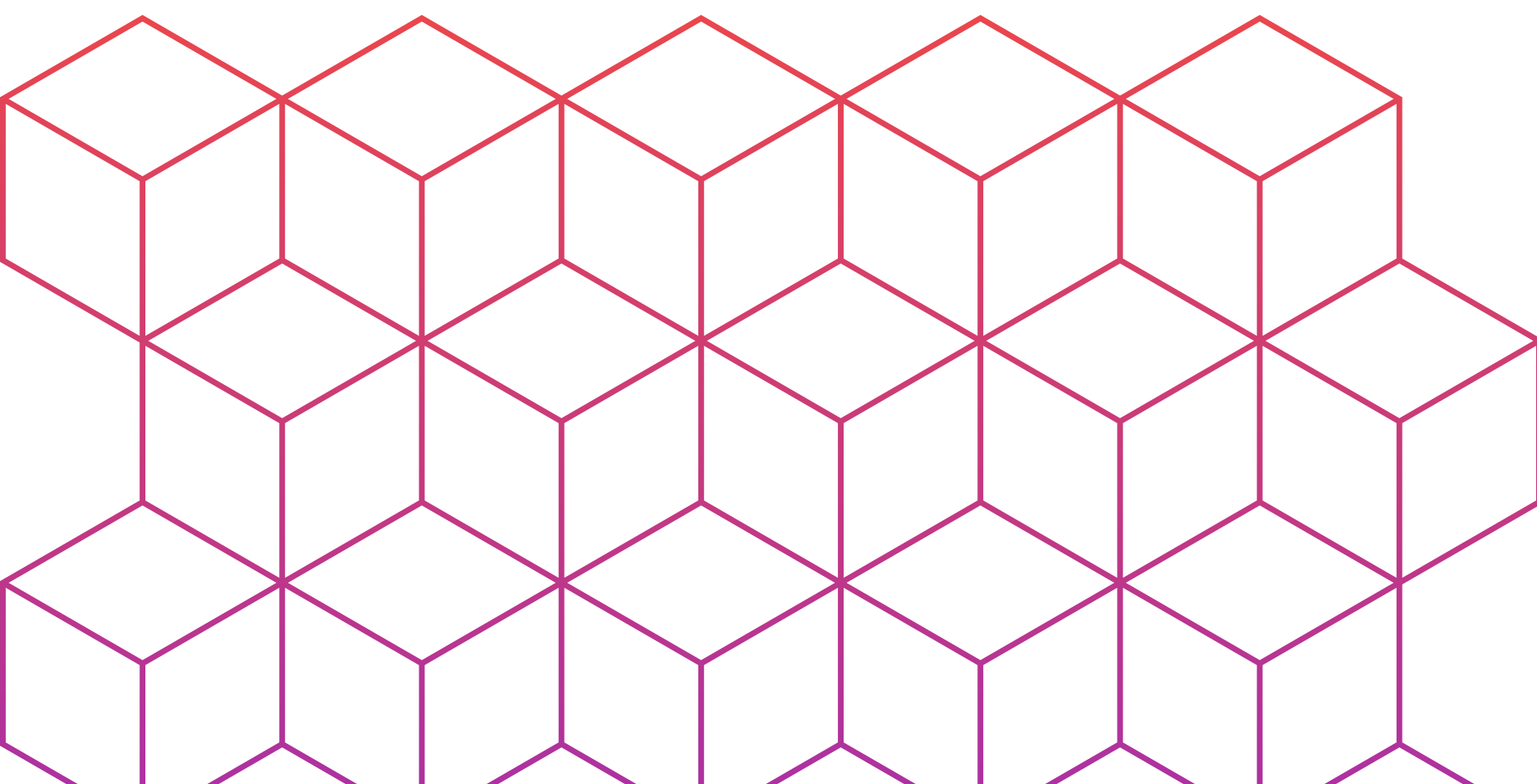
در این شماره از فصلنامه میکروبیوم به بررسی میکروارگانیسم‌های ایجادکننده یا درمان‌کننده سرطان از ابتدای تاریخچه آن‌ها تا نحوه عملکرد آن‌ها پرداخته‌ایم. امیدوارم که این فصلنامه برای شما خوانندگان عزیز مفید واقع شود.

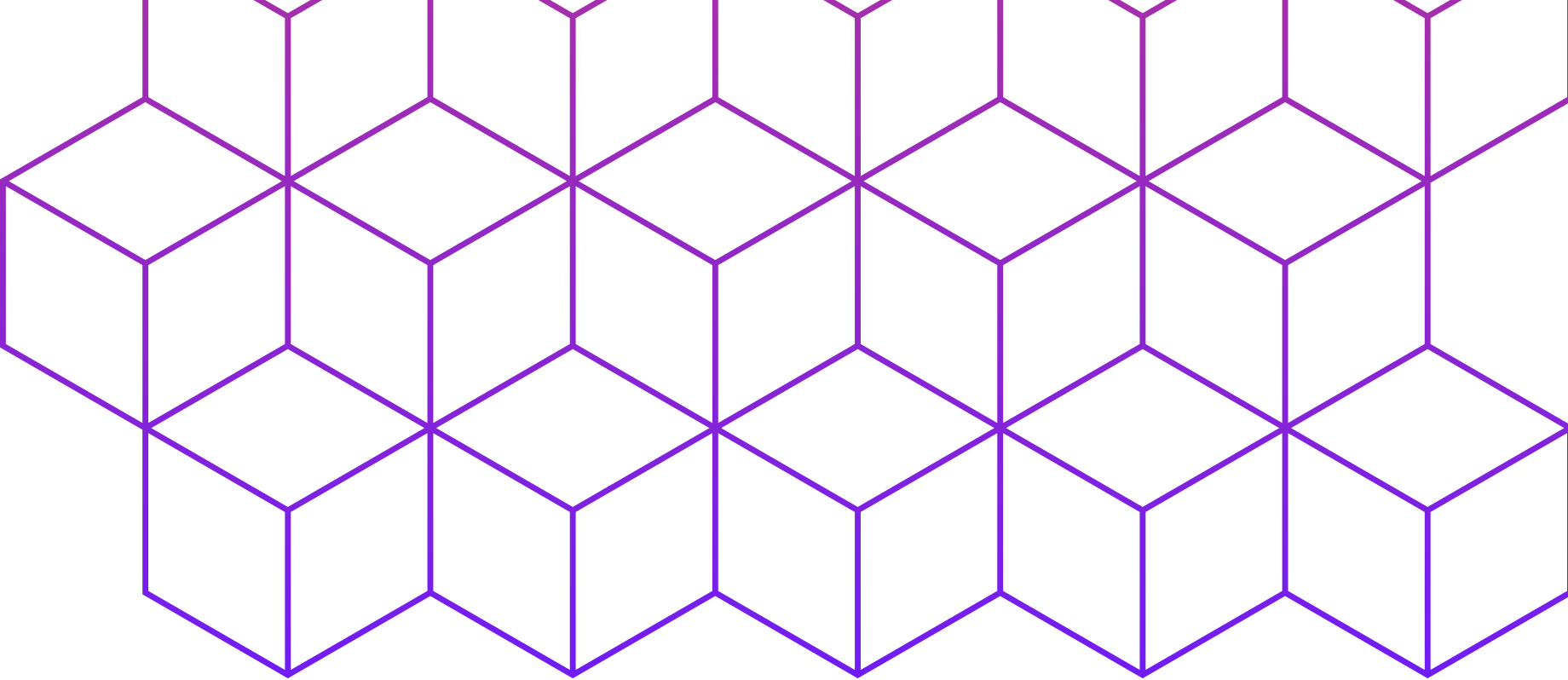
در پایان وظیفه‌ی خود می‌دانم از اساتید و دانشجویان به سبب همکاری صمیمانه و پرمهرشان در نگارش این شماره از فصلنامه میکروبیوم کمال تشکر را به جای آورم و شاهد همکاری‌های بعدی عزیزان با نشریه‌ی میکروبیوم باشم.

سرطان همچنان یکی از چالش‌های اصلی قرن بیست و دوم است. سرطان سینه، رکتوم یا کولون، ریه و پروستات مسئول نیمی از موارد سرطان در اروپا هستند. علاوه بر این، سه مورد اول و همچنین سرطان معده شایع‌ترین علل مرگ و میر ناشی از سرطان در اتحادیه اروپا هستند. همچنین سرطان دومین عامل مرگ و میر در ایالات متحده است. به طوری که در طول سال 2017 بیش از 1.6 میلیون مورد به ثبت رسید که به این معنی است که روزانه بیش از 4600 مورد سرطان گزارش شده است. بسیاری از میکروارگانیسم‌ها به عنوان عامل سرطان شناخته شده‌اند به طوری که می‌توانند با حضور در اندام هدف خود موجب تومورزایی و ایجاد سرطان شود. آمار مبتلایان به باکتری هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای جهان سوم و ایران درصد بسیار بالاتری دارد (حدود ۷۴ درصد از جمعیت بالای سی و پنج سال در ایران). با این حال، استفاده از میکروارگانیسم‌ها یا محصولات آن‌ها در درمان سرطان کمتر شناخته شده است.

افزایش تعداد موارد با پیشرفت کافی در درمان همراه نیست. روش‌های استاندارد درمان اغلب به اثرات مورد انتظار منجر نمی‌شود. بنابراین، یافتن درمان‌های جدید و مؤثرتر بسیار مهم است. یکی از امیدوارکننده‌ترین جهت‌های تحقیقاتی، ایمونوتراپی، از جمله استفاده از انواع خاصی از میکروارگانیسم‌ها است. استفاده از باکتری‌ها یا عصاره آن‌ها در درمان سرطان به بیش از 100 سال قبل باز می‌گردد. پزشک و جراح ویلیام بی کولی از بیمارستان مموریال آن زمان در شهر نیویورک، که اکنون بیمارستان مموریال اسلون-کترینگ نامیده می‌شود،

سپاس بیکران از تمامی اساتید و دانشجویان
سردبیر نشریه میکروبیوم
زهرا قلی‌زاده فرشی





سخن سردبیر

هانیه ترابی

دانشجوی دکتری باکتری‌شناسی دانشگاه شیراز

با این حال، هنوز بسیاری از جنبه‌های ارتباط بین میکروارگانیسم‌ها و سرطان ناشناخته باقی مانده است و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد. درک بهتر تعاملات بین میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های انسانی می‌تواند به توسعه روش‌های جدید پیشگیری، تشخیص و درمان سرطان کمک کند و در نهایت به بهبود کیفیت زندگی بیماران منجر شود.

در این شماره از فصلنامه میکروبیوم به بررسی نقش میکروارگانیسم‌ها در بروز سرطان یا نقش آن‌ها در درمان سرطان پرداخته‌ایم. امیدواریم که این مطالب بتواند به افزایش آگاهی و دانش شما خوانندگان عزیز کمک کند و زمینه‌ساز بحث‌های علمی و پژوهشی بیشتر در این حوزه باشد.

از تمامی اساتید و دانشجویان و پژوهشگرانی که با تلاش‌های بی‌وقفه خود در پیشبرد علم و دانش و بهبود سلامت جامعه نقش دارند، کمال تشکر به جای آورم.

در پایان بر خود لازم می‌دانم از تمامی اساتید، داوران، دانشجویان و نویسندگان دانشگاه شیراز و سایر دانشگاه‌ها که با تلاش و همکاری بی‌دریغ خود، ما را در انتشار این نشریه یاری کردند، صمیمانه سپاسگزارم. بدون حمایت و راهنمایی‌های ارزشمند شما، این دستاوردها ممکن نبود.

همچنین از خوانندگان گرامی که با مطالعه دقیق و ارائه نظرات سازنده خود، ما را در بهبود کیفیت نشریه همراهی می‌کنند، قدردانی می‌نمایم. نظرات و پیشنهادات شما همواره چراغ راه ما در مسیر ارتقاء علمی و پژوهشی بوده است.

امیدواریم با همت و تلاش جمعی، بتوانیم گام‌های مؤثری در پیشرفت علم میکروبیوم برداریم و به ارتقاء دانش و آگاهی در این حوزه کمک کنیم.

آیا تا به حال فکر کرده‌اید که میکروارگانیسم‌ها چگونه می‌توانند بر سلامت ما تأثیر بگذارند؟ آیا میکروارگانیسم‌ها تنها عوامل خطر هستند یا می‌توانند به عنوان ابزارهایی برای پیشگیری و درمان سرطان نیز مورد استفاده قرار گیرند؟ در دنیای پیچیده و شگفت‌انگیز علم، میکروارگانیسم‌ها نقش‌های متعددی ایفا می‌کنند که برخی از آن‌ها می‌توانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر سلامت انسان تأثیر بگذارند. یکی از مهم‌ترین و چالش‌برانگیزترین موضوعات در این زمینه، ارتباط بین میکروارگانیسم‌ها و سرطان است.

میکروارگانیسم‌ها، از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها، می‌توانند در بروز و پیشرفت برخی از انواع سرطان نقش داشته باشند. برای مثال، ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) به عنوان یکی از عوامل اصلی سرطان دهانه رحم شناخته شده است. همچنین، ویروس هپاتیت B و C می‌توانند منجر به سرطان کبد شوند. این ویروس‌ها با ایجاد التهاب مزمن و آسیب به سلول‌های کبد، زمینه‌ساز تغییرات سرطانی در این بافت می‌شوند. علاوه بر این، برخی از باکتری‌ها نیز می‌توانند در بروز سرطان نقش داشته باشند. برای مثال، باکتری هلیکوباکتر پیلوری که عامل اصلی زخم معده است، می‌تواند منجر به سرطان معده شود. این باکتری با ایجاد التهاب مزمن در دیواره معده، زمینه‌ساز تغییرات سرطانی در این بافت می‌شود.

از سوی دیگر، برخی از میکروارگانیسم‌ها می‌توانند در پیشگیری و درمان سرطان نقش مثبتی ایفا کنند. در سال‌های اخیر، استفاده از میکروارگانیسم‌ها به عنوان یک رویکرد نوین مورد توجه قرار گرفته است. اولین استفاده از میکروارگانیسم‌ها در درمان سرطان به دهه 1890 میلادی برمیگردد، زمانی که پزشکان از باکتری‌های زنده برای درمان تومورهای سرطانی استفاده کردند. امروزه، تحقیقات در این زمینه به سرعت در حال پیشرفت است و دانشمندان در حال بررسی روش‌های جدیدی هستند که با استفاده از میکروارگانیسم‌ها بتوانند سرطان را درمان و حتی از بروز آن پیشگیری کنند. این رویکردها شامل استفاده از میکروارگانیسم‌ها در درمان و کاهش عوارض جانبی درمان‌های سرطان، تغییرات رژیم غذایی و حتی درمان‌های ژنتیکی مبتنی بر میکروارگانیسم است. همچنین، برخی از میکروارگانیسم‌ها می‌توانند با تولید ترکیبات ضدسرطانی، به مهار رشد سلول‌های سرطانی کمک کنند.

با آرزوی سلامتی و موفقیت برای همه شما
هانیه ترابی، سردبیر نشریه میکروبیوم

مجموعه مقالات
موفق

Cancer

Hanie Torabi

PhD student of bacteriology at Shiraz University

What is cancer?

Cancer is the second leading cause of death in the world, with about 10 million people dying from cancer every year.[1] According to the increasing trend of cancer in the world, it is predicted that this figure will reach 25 million people by 2040.[2] Cancer is a disease caused by somatic mutations in the genome. This mutation, by changing the function of genes, causes a disruption in the cell cycle, which leads to the escape of cells from the suppressors of their uncontrolled growth and proliferation, and resistance to cell death, and turns a normal cell into an abnormal cancer cell, and in Finally, it leads to dysfunction of different organs of the body.[3, 4] These cancer cells can attack the surrounding tissues and spread in other parts of the body, this process is called metastasis. The leading cause of cancer-related deaths is metastasis.[5]

Risk factors for cancer

Hereditary genetic factors

Sunlight[6]

Obesity[7]

Exposure to environments with radiation, chemicals [8]

Smoking

Alcohol use

Low consumption of fruits and vegetables

Physical inactivity [9]

Infectious agents include viruses, parasites, bacteria, and fungi.

Not breastfeeding (Lactation)

Red meat and processed meats

Increased adult height[10]

Environmental carcinogens include air, drinking water and soil pollutants[11]

Important viruses in cancer include the following:

human T-cell lymphotropic virus

human immunodeficiency virus

hepatitis B virus

hepatitis C virus

human papillomavirus

Epstein-Barr virus

human herpes virus 8[10]

Types of cancers include:

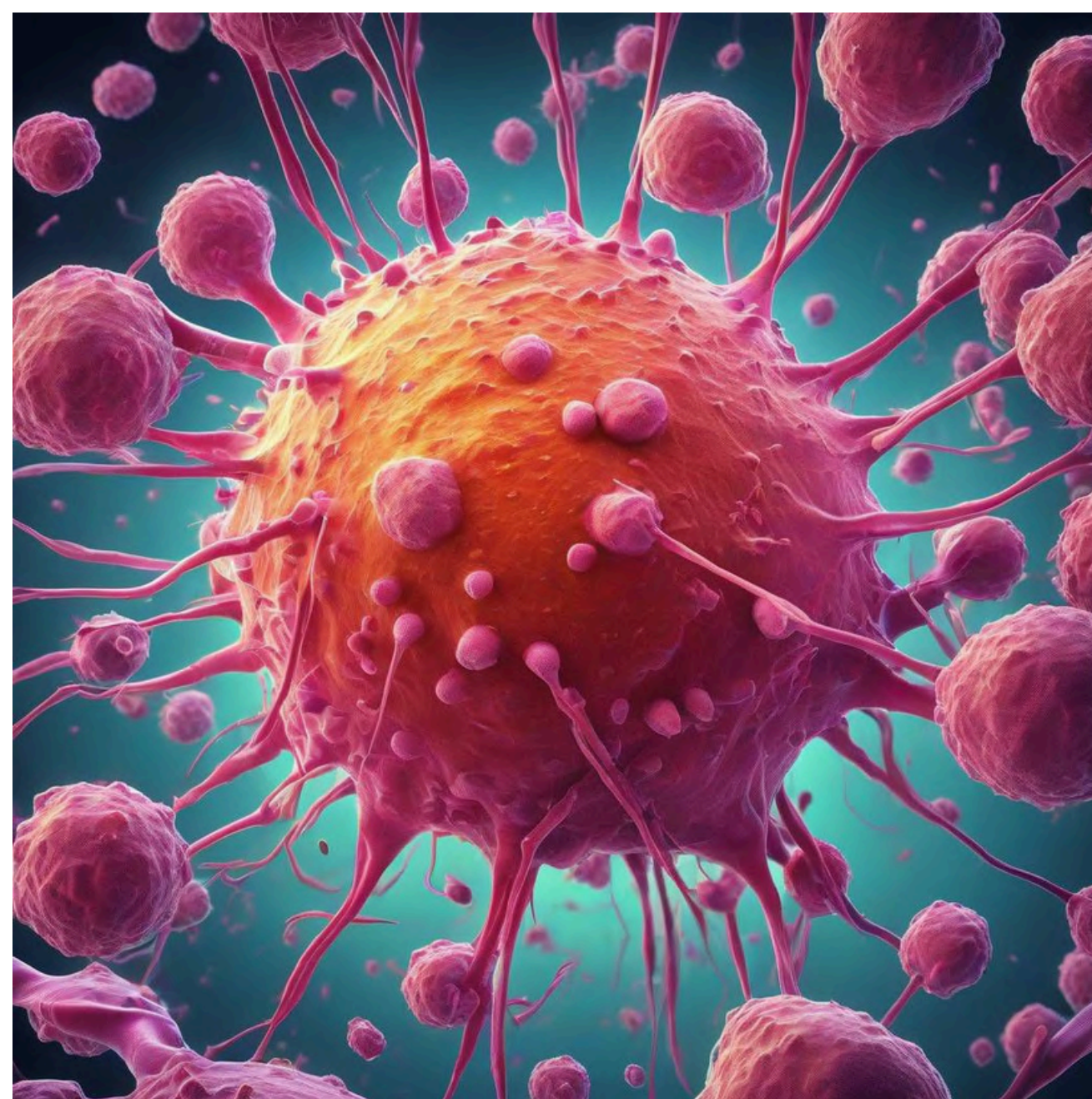
Bladder cancer, cervical cancer, breast cancer, colorectal cancer, endometrial cancer, gallbladder cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, oral and throat cancer, laryngeal cancer, nasopharyngeal cancer, esophageal cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, skin cancer, and stomach cancer. The most common cancers are colon and lung cancer, prostate cancer in men and breast cancer in women.[12]

You can refer to the following address to read more about types of cancer and the importance of lifestyle factors in causing types of cancer: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/>

Prevention and treatment of cancer

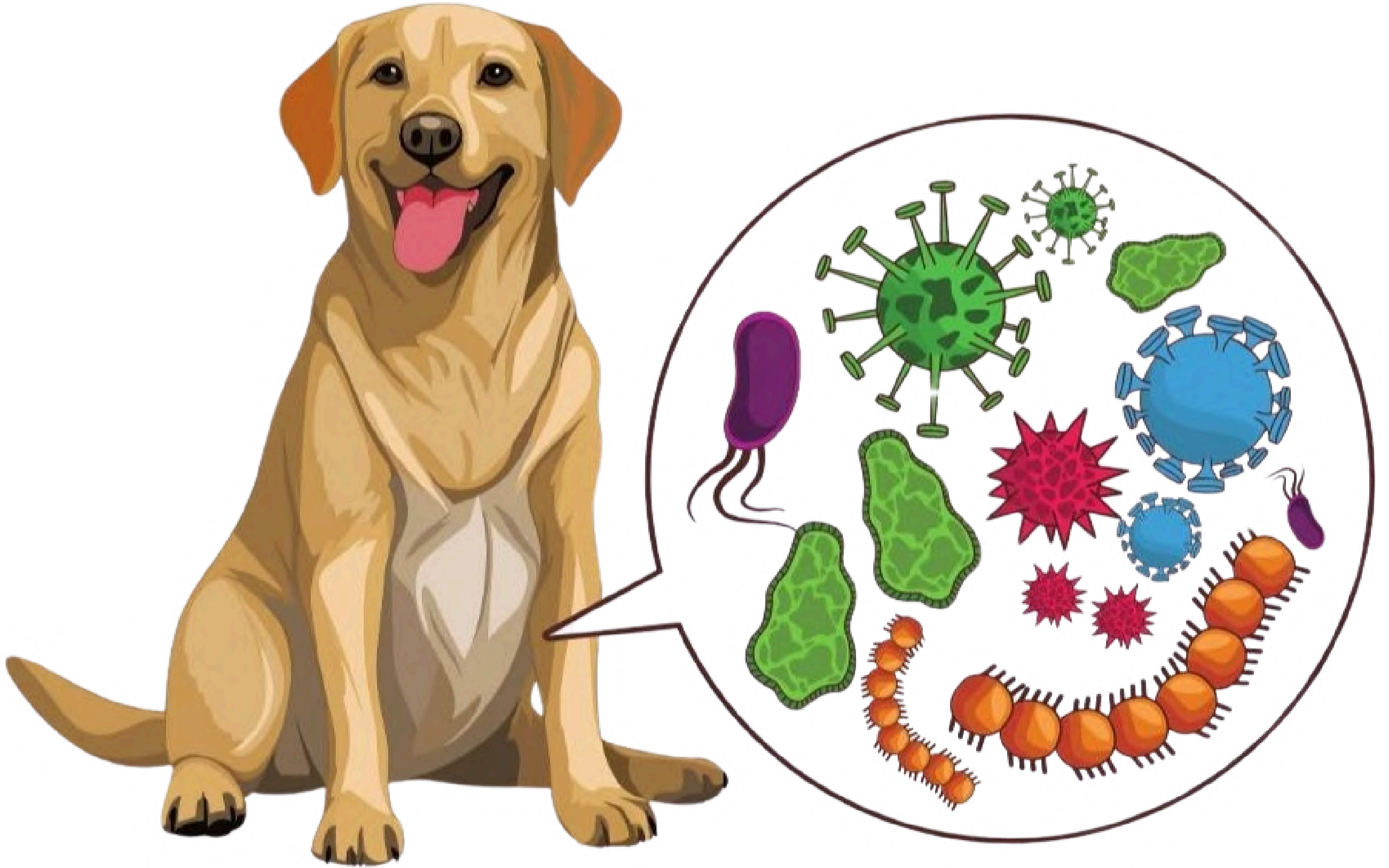
One of the effective ways to prevent cancers, according to the World Health Organization (WHO), is to maintain a healthy lifestyle. This includes avoiding smoking and excessive sun exposure, controlling infections, consuming fruits and vegetables, increasing physical activity, and reducing alcohol and red meat consumption.[13, 14]

Cancer treatment strategies include surgery, radiotherapy and immunotherapy; However, these methods are not always responsive due to their limitations, the possibility of recurrence and further spread of cancer, their side effects, and the emergence of treatment-resistant cancers, and we need a new solution to fight this global challenge.[4, 15] The ability of bacteria to target tumors and cancers is a new and promising method that has attracted the attention of scientists. [16] In the continuation of the publication, we will learn more about this method.



References:

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Carbone, A., Cancer Classification at the Crossroads. *Cancers (Basel)*, 2020. 12(4).
3. Dimitrakopoulos, C.M. and N. Beerenwinkel, Computational approaches for the identification of cancer genes and pathways. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2017. 9(1).
4. Rommasi, F., Bacterial-Based Methods for Cancer Treatment: What We Know and Where We Are. *Oncol Ther*, 2022. 10(1): p. 23-54.
5. Gerstberger, S., Q. Jiang, and K. Ganesh, Metastasis. *Cell*, 2023. 186(8): p. 1564-1579.
6. English, D.R., et al., Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control*, 1997. 8(3): p. 271-83.
7. Pati, S., et al., Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*, 2023. 15(2).
8. Sharma, G.N., et al., Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res*, 2010. 1(2): p. 109-26.
9. Danaei, G., et al., Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*, 2005. 366(9499): p. 1784-93.
10. Blackadar, C.B., Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*, 2016. 7(1): p. 54-86.
11. Boffetta, P. and F. Nyberg, Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull*, 2003. 68: p. 71-94.
12. Zugazagoitia, J., et al., Current Challenges in Cancer Treatment. *Clin Ther*, 2016. 38(7): p. 1551-66.
13. Ames, B.N., L.S. Gold, and W.C. Willett, The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. 92(12): p. 5258-65.
14. Vainio, H. and E. Weiderpass, Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr Cancer*, 2006. 54(1): p. 111-42.
15. Thenrajan, T., S. Alwarappan, and J. Wilson, Molecular Diagnosis and Cancer Prognosis—A Concise Review. *Diagnostics*, 2023. 13(4): p. 766.
16. Wang, C.Z., R.A. Kazmierczak, and A. Eisenstark, Strains, Mechanism, and Perspective: Salmonella-Based Cancer Therapy. *Int J Microbiol*, 2016. 2016: p. 5678702.



Understanding the impact of gut microbiome on canine cancer

Nooshin Derakhshandeh*, Pardis Daneshpour, Soroush Hashemi

Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University

Abstract:

The intestinal microbiota, which is predominantly comprised of bacteria, is believed to have a substantial influence on the health and general well-being of the host. The presence of a balanced gut microbiome has a positive impact on the health of the host through its ability to modulate the immune system, protect against intestinal pathogens, and provide essential vitamins and nutrients. The intestinal mucosa serves as a crucial interface connecting the immune system with the external environment. The dysbiotic gut refers to an imbalance of microorganisms in the digestive system. Pathogenic microbes, which are harmful bacteria, have a negative impact on the host's body and can lead to the development of tumors through several mechanisms. In a state of dysbiosis within the gut, the microbiota cross the epithelial barrier and infiltrate the host tissues, leading to the development of tumors. This review covers the latest data on effects of gut microbiome on the most prevalent canine cancers. PubMed, Scopus, and Google Scholar were searched for clinical trials on canine cancer and gut microbiome in dogs. The commensal bacteria and their secretory components are crucial in eradicating pathogens and preventing several diseases, including the development of cancer.

Key Words: Microbiome, Cancer, Dog, Gut microbiota

Introduction:

The gut microbiota plays a crucial role in various metabolic activities, protection against pathogens, managing the immune system, and influencing a wide range of physiological functions. (S M O'Mahony 2014)

It is essential for mammals as it contributes significantly to the production of short-chain fatty acids (SCFAs) from dietary fiber, the synthesis of vitamin B and vitamin K, the metabolism of various substances including sterols and xenobiotics, and the regulation of immunological processes. However, there have been claims suggesting that it plays a role in various illnesses, such as cancer, liver disease, obesity, and neuropsychiatric disorders. (Akbar, 2022; Gerard Clarke 2014)

The intestinal microbiota, which is predominantly comprised of bacteria, is believed to have a substantial influence on the health and general well-being of the host. (Yan Wang 2013)

Canine gastrointestinal microbiota primarily comprises the following phyla: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, and *Proteobacteria*. (Inhwan You 2021)

Dysbiosis, an alteration in the bacterial composition of the intestines, has been documented in both early and advanced stages of cancer in humans. (de Vos WM, 2012; Feng Q, 2015; Smruti Pushalkar 2018)

Canine gastrointestinal microbiota primarily has been found to have a potential contribution to the development of tumors and is associated with approximately 20% of all cancer cases. (Smruti Pushalkar 2018)

The gut microbiome has the potential to influence the effectiveness of chemotherapy medications. The commensal microbiota activates inflammasomes, which play a crucial role in preserving the cellular and gut integrity of the host. (Riquelme E, 2019; Smruti Pushalkar 2018)

Research studies have demonstrated that bacteria and their secreted metabolites play a role in both the development of cancer and the potential interference with the effectiveness of anti-cancer drugs. Disruption of the balance in the gut microbiota can lead to the invasion of commensal bacteria into the gut lining and surrounding tissues, resulting in inflammation. It has been demonstrated that chronic inflammation can contribute to the formation of tumors. (Changting Meng, 2018; Eva Doorackers 2016; Na Wu, 2013; Naoko Hattori 2016; Weiguang Chen, 2012)

Literature selection and screening

A search strategy was created to gather relevant material from PubMed, Scopus, and Google Scholar for the review. We gathered literature on gut microbiome OR microbiota OR dysbiosis AND cancer AND dogs OR veterinary medicine using specific keywords.

The immunomodulatory roles of gut microbiome:

The gut microbiota plays a crucial role in maintaining the health of humans and animals by actively contributing to important physiological processes and development in the host. The presence of gastrointestinal and systemic illnesses is often linked to changes in the microbial populations within the intestines. Hence, directing attention towards gut microbiota could prove to be beneficial in the context of diagnosis and therapeutic procedures.

The objective of this study is to investigate the role of the canine gut microbiome in various types of cancer. The gastrointestinal (GI) tract has an intricate ecology of diverse microorganisms including bacteria, viruses, fungus, and protozoa. Bacteria make up the majority of the microorganisms found in the intestines, accounting for almost 98% of the genetic sequencing data obtained from fecal samples in dogs and cats. Fungal organisms have been recognized as a typical constituent of the microbiota in the small and large intestine. The gut microbiome primarily comprises anaerobic bacteria, both strict and facultative, with a particular abundance in the densely populated large intestine. The most common bacterial groups found in dogs and cats are Firmicutes, Fusobacteria, and Bacteroidetes. The intestinal bacteria have the ability to either create or transform compounds from the diet or medications into metabolites that are produced from bacteria. The gut microbiome is regarded as a significant metabolic organ. The intestinal bacteria are a component of a complex connection involving the intestinal epithelial cells, the intestinal mucus layer, the host immune system, and the luminal environment. (Paula R Giarretta 2020; Susan M. Wernimont, 2020)

The presence of a balanced gut microbiome has a positive impact on the health of the host through its ability to modulate the immune system, protect against intestinal pathogens, and provide essential vitamins and nutrients. (Honneffer, 2017; Lauren E Ritchie 2008; Nicholas Arpaia 2013)

The composition of the microbiota is partially changed by factors such as nutrition, antibiotics, chemotherapeutics, gut inflammation, and structural changes in the intestine. (Paula R Giarretta 2020; Susan M. Wernimont, 2020)

Commensal bacteria have a crucial role in regulating the human immune system, influencing gut shape and pathogen recognition. This connection enables effective defense against infections and modulates antigen tolerance mechanisms. To alter the immunological roles of tissues locally and systemically, microorganisms must be sensed and complex feedback loops between innate and adaptive immune system components are necessary. The gut mucosa connects the immune system to the environment. Several studies indicate that germ-free animals have decreased intestine lymphoid cell density and serum immunoglobulin (Ig) levels. (Giovanni Cammarota 2014)

The intestinal mucosa serves as a crucial interface connecting the immune system with the external environment. The findings from multiple studies indicate that germ-free animals exhibit a reduced density of lymphoid cells in the intestinal mucosa and a decreased quantity of immunoglobulins (Ig) in their serum. The exposure of these animals to commensal microbes results in a rapid increase of lymphocytes and immunoglobulins in the bowel, as well as an increase of Ig in the serum. (Elisabetta Mondo, 2019)

The immune system and microbiome have a dynamic relationship. Lymphocyte development and control T helper type 1 and type 2 cells can be impacted by bacteria. These bacteria can decrease NF- κ B by producing butyrate and acetate. Additionally, they can interact with receptors that are connected to G proteins. The presence of Toll-like receptors in the intestinal mucosa triggers a cascade of events that leads to the generation and release of inflammatory mediators such as cytokines and phagocytes. (Elisabetta Mondo, 2019; Elisabetta Mondo* & Garraway, 2018)

Gut microbiome and cancer:

Genetic mutations and epigenetic disruption can cause cancer by turning a normal cell into a highly malignant cancer cell. In recent decades, genetic mutations, proliferation, and cancer have been extensively researched. The increased cancer risk in mutagen-exposed workers supported the multiple etiology. Studies indicated that the intestinal microbiota, dominated by bacteria, affects host health. Drug metabolism, immunological activation, and immunotherapy response are heavily influenced by the microbiota. An unhealthy gut bacterial community, dysbiosis, has been seen in early and late-stage cancer patients. (Argyle, 2020; Bertone-Johnson, 2002; Gerald N Wogan 2004; Jueng Soo You 2012; K C Pinello, 2019; Katia Pinello 2022; Peter Rabinowitz, 2009; Reif, 2011; Schmidt, 2009; Vail, 2019; Vancheswaran Gopalakrishnan 2018)

The gut microbiome is influenced by multiple variables, including lifestyle, environment, and disease. Diet is a crucial determinant of the structure and function of the microbiome. Evidence indicates that the diet and composition of the microbiome have an impact on the immune response. Furthermore, malnutrition greatly influences the response to cancer therapy. Other characteristics, including as age, breed, and body condition score, particularly the presence of *Fusobacterium*, have an impact on the gut microbiome, with higher abundance observed in the older group. Conversely, the prevalence of tumors is influenced by factors like as age, breed, and body condition scores. (Inhwan You 2021; J. Philip Karl, 2013_2018; Noemí Redondo-Useros, 2020; Ping Deng 2014)

Because inflammation supports tumor development, tumor cell invasion and metastasis accelerate. Several inflammatory cytokines can directly damage epithelial cell DNA, causing inflammation-related malignancies. Furthermore, the gut microbiota is linked to several cancers. When gut microbiota equilibrium is upset, commensal bacteria may penetrate the gut lining and adjacent tissues and cause inflammation. Chronic inflammation has been linked to tumor growth. Because inflammation supports tumor development, tumor cell invasion and metastasis accelerate. Several inflammatory cytokines can directly damage epithelial cell DNA, causing inflammation-related malignancies. (Changting Meng, 2018; Eva Doorackers 2016; Na Wu, 2013; Naoko Hattori 2016; Weiguang Chen, 2012)

The dysbiotic gut refers to an imbalance of microorganisms in the digestive system. Pathogenic microbes, which are harmful bacteria, have a negative impact on the host's body and can lead to the development of tumors through several mechanisms. Specifically, when there is an imbalance of microorganisms in the gastrointestinal system, it can result in the formation of both non-cancerous and cancerous tumors. A study found that the gut microbiota can infiltrate bodily tissues and induce tumor formation in germ-free mouse models that lack IL-10, a crucial cytokine involved in the host's defense against cancer. IL-10 is renowned for its exceptional efficacy as an anti-inflammatory cytokine and its crucial role in monitoring the immune system for tumors and eradicating cancer. (Jean-Philippe Nougayrède 2006; Kristen L Dennis 2013)

The canine mammary tumor is a prevalent form of tumor, accounting for around 50% of malignant cases. Several studies have reported that the microbiome has the potential to increase the risk of cancer, either directly within the tumor or indirectly within the gut or oral cavity. The gut bacteria have the ability to impact the activation of the immune system, leading to the promotion of cancer-associated inflammation. This, in turn, can have an effect on how tumors respond to various therapies. For instance, the gut microbiota, acting as a host factor, can play a role in mediating tumor responses to chemotherapy and immunotherapy in patients diagnosed with melanoma and lung cancers. (Bertrand Routy 2018; Matthew E Griffin 2021; Riquelme E, 2019; V Gopalakrishnan 2018; Vyara Matson 2018)

The analysis of the intratumor microbiome was initially conducted in 2020, revealing that the most prevalent bacteria in breast tumors belonged to the phyla Proteobacteria, Firmicutes, and Actinobacteria. The bacterial composition of CMT was analyzed by Zheng et al using the 16S rRNA high-throughput sequencing technology. The phylum-level analysis revealed that the most abundant intratumor microbes were Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidota, and Actinobacteria. (Deborah Nejman 2020; Hui-Hua Zheng, 2022)

A study conducted in 2023 and 2017 revealed that dogs with lymphoma exhibited a decrease in the relative abundance of Bacteroidetes, while the proportions of Clostridia and Proteobacteria were found to be increased. Additionally, there was an expansion of other organisms that are typically present in small quantities in the microbiome of healthy animals. The diversity of the microbiome is typically decreased in individuals with gastrointestinal diseases, although there may be slight variations depending on the specific disease and analysis technique. The bacterial species that are reduced in these subjects are typically those that produce short-chain fatty acids (SCFAs). (Bae, 2023)

The most prevalent SCFAs are acetate, propionate, and butyrate, generated by intestinal anaerobic fermentation of food fibres. Faecalibacterium prausnitzii and Clostridium leptum of the family Ruminococcaceae and Eubacterium rectale and Roseburia spp. of the family Lachnospiraceae are the principal butyrate-producing bacteria in the human GI tract. Depending on their genes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, and Proteobacteria can generate butyrate. Short-chain fatty acids (SCFAs) fuel colonocytes, strengthen tight junctions, regulate intestinal motility, and stimulate the synthesis of anti-inflammatory chemicals, including immunoregulatory T cells. Reduced SCFA synthesis can disrupt mucosal barrier integrity, produce harmful microbial metabolites, and dysregulate host immunological function. These alterations cause and maintain intestinal inflammation. Because of this role, SCFA production changes are linked to cancer. Commensal bacteria in the colon activate the immune system and produce inflammatory cytokines and pathogenic germs in a pro-inflammatory state. (A Gavazza, 2018; Bae, 2023; Daniela Parada Venegas 2019; Patrick M Smith, 2013)

In colorectal adenoma and carcinoma *H. pylori*, *E. coli*, *Streptococcus gallolyticus*, *Fusobacterium* spp., and *Bacteroides fragilis* have been found in feces and tumors. Human patients with early and late stages of colorectal cancer have different fecal microbial communities, suggesting that

microbiota members could be biomarkers for detection and treatment. (Aleksandar D. Kostic, 2012)

The fecal- and mucosa-associated microbiota of 10 dogs with colorectal epithelial tumors and 13 controls were characterized by 16S rRNA analysis. The fecal microbial community in dogs with tumors was different from control samples due to an overrepresentation of Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae, Bacteroides, Helicobacter, Porphyromonas, Peptostreptococcus, and Streptococcus and a lower abundance of Ruminococcaceae, Slackia, Clostridium XI. the community of bacteria in tumor tissue and adjacent non-tumor tissue were similar. Slackia, Roseburia, and unclass possibly active bacteria were more abundant in non-tumor tissue than tumor tissue. (Herstad K, 2018; Joseph P Zackular 2014; Na Wu, 2013)

In a study conducted by Omori et al., 98 feces samples were analyzed using 16S rRNA gene next-generation sequencing to evaluate the fecal microbiota in dogs with intestinal cancer (n = 8), dogs with IBD (n = 8), and healthy dogs (n = 15). They demonstrated that the bacterial makeup of intestinal lymphoma-affected dogs differed from that of healthy and IBD-affected dogs. Dogs with diseases and those in good health did not vary at the phylum level; yet, important distinctions were found at lower phylogenetic levels. The groups Porphyromonadaceae and Paraprevotellaceae within the phylum Bacteroidetes exhibited notable modifications. canines with intestinal lymphoma had higher levels of Porphyromonadaceae compared to healthy dogs. (Marie Omori, 2017)

The subjects with intestinal lymphoma exhibited significant increases in organisms belonging to the Eubacteriaceae family which are known to produce butyrate. In fact, the commensal bacteria capable of producing butyrate have the ability to stimulate the development of colonic regulatory T-cells (Tregs). This study revealed that 50% of dogs diagnosed with intestinal lymphoma displayed an increased concentration of regulatory T cells (Tregs) within the intestinal lesions. The aforementioned statements suggest that the rise in Eubacteriaceae could potentially be linked to the higher count of Tregs in canine intestinal lymphoma, possibly due to excessive production of butyrate. (Nielson T Baxter 2014; Qingchao Zhu 2014)

The gastrointestinal system of animals and humans is inhabited by many bacteria that protect the host's body against harmful effects. The commensal bacteria and their secretory components are crucial in eradicating pathogens and preventing several diseases, including the development of cancer. While not all bacteria participate in the elimination of tumors, a significant number of them are recognized for their role in promoting the growth of cancer. In a state of dysbiosis within the gut, the microbiota, the epithelial barrier and infiltrate the host tissues, leading to the development of tumors. when the bacteria enter the body, release compounds that can attract immune cells from the host to attack contaminated tissues and hinder the development of cancer. Further assessment is required to evaluate the efficacy of manipulating the gut microbiota as a treatment approach.

List of Abbreviations

Low-density lipoprotein (LDL); High-density lipoprotein (HDL); 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D); Parathyroid hormone (PTH); Intima-media thickness (IMT); Carotid Intima-media thickness (CIMT); Repeated measure analysis of variance (RM ANOVA).

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Consent for publication

NA.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no conflict of interest. Furthermore, the authors declare that the research was conducted without any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding

This study was financially supported by the Research Council of Shiraz University and the School of Veterinary Medicine (Grant No.).

Authors' contributions

All authors have seen and approved the final version of the manuscript being submitted. All authors contributed to all aspects of the study from designing the study to writing and preparing the manuscript. contributed to study design, performing the study, sampling, laboratory metabolites analysis, data collection and analysis, and preparing the manuscript.

Acknowledgements Not applicable.

References:

- Akbar, Noor & Khan, Naveed & Muhammad, Jibrán & Siddiqui, Ruqaiyyah. (2022). The role of gut microbiome in cancer genesis and cancer prevention. *Health Sciences Review*. 2. 100010. 10.1016/j.hsr.2021.100010.
- Argyle, D.J.; Khanna, C.; Giancristofaro, N. 2—Tumor Biology and Metastasis. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th ed.; Vail, D.M., Thamm, D.H., Liptak, J.M., Eds.; W.B. Saunders: St. Louis, MO, USA, 2020; pp. 36–60. [Google Scholar]
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013 Dec 19;504(7480):451-5. doi: 10.1038/nature12726. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24226773; PMCID: PMC3869884.
- Bae, Hyeona & Lim, Seul & Jo, Hee & Oh, Yeonsu & Park, Jinho & Choi, Hak-Jong & Yu, DoHyeon. (2023). Fecal microbiome in dogs with lymphoid and nonlymphoid tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 37. 10.1111/jvim.16657.
- Baxter NT, Zackular JP, Chen GY, Schloss PD. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome*. 2014 Jun 17;2:20. doi: 10.1186/2049-2618-2-20. PMID: 24967088; PMCID: PMC4070349.
- Bertone-Johnson, Elizabeth & Snyder, Laura & Moore, Antony. (2002). Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *American journal of epidemiology*. 156. 268-73.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Sep;48(8):693-702. doi: 10.1097/MCG.000000000000046. PMID: 24440934.
- Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e39743. doi: 10.1371/journal.pone.0039743. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22761885; PMCID: PMC3386193.
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014 Aug;28(8):1221-38. doi: 10.1210/me.2014-1108. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24892638; PMCID: PMC5414803.
- Akbar, N. K., Naveed & Muhammad, Jibrán & Siddiqui, Ruqaiyyah. (2022). The role of gut microbiome in cancer genesis and cancer prevention.
- de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev*. 2012; 70 Suppl 1:S45–56. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x> PMID: 22861807. 55.
- Dennis KL, Blatner NR, Gounari F, Khazaie K. Current status of interleukin-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Nov;25(6):637-45. doi: 10.1097/CCO.000000000000006. PMID: 24076584; PMCID: PMC4322764.
- Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusse-Laars N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14;108(9):djw132. doi: 10.1093/jnci/djw132. PMID: 27416750.
- Elisabetta Mondo*, Giovanna Marliani, Pier Attilio Accorsi, Massimo Cocchi, and Alberto Di Leone Garraway, K., Johannes, C.M., Bryan, A., Peuroi, J., Rossi, G., Zhang, M., Wang, C., Allenspach, K. and Jergens, A.E. 2018. Relationship of the mucosal microbiota to gastrointestinal inflammation and small cell intestinal lymphoma in cats. *J. Vet. Intern. Med*. 32(5), 1692–1702.
- Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, Zhang D, Xia H, Xu X, Jie Z, Su L, Li X, Li X, Li J, Xiao L, Huber-Schönauer U, Niederseer D, Xu X, Al-Aama JY, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Arumugam M, Tilg H, Datz C, Wang J. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun*. 2015 Mar 11;6:6528. doi: 10.1038/ncomms7528. PMID: 25758642.
- Gavazza A, Rossi G, Lubas G, Cerquetella M, Minamoto Y, Suchodolski JS. Faecal microbiota in dogs with multicentric lymphoma. *Vet Comp Oncol*. 2018 Mar;16(1):E169-E175. doi: 10.1111/vco.12367. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29152844.
- Giaretta PR, Suchodolski JS, Jergens AE, Steiner JM, Lidbury JA, Cook AK, Hanifeh M, Spillmann T, Kilpinen S, Syrjä P, Rech RR. Bacterial Biogeography of the Colon in Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy. *Vet Pathol*. 2020 Mar;57(2):258-265. doi: 10.1177/0300985819891259. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31916499.
- Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018 Apr 9;33(4):570-580. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015. PMID: 29634945; PMCID: PMC6529202.
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpnits TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP, Zhao L, Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T, Petaccia de Macedo M, Cotechini T, Kumar T, Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R, Galloway-Pena J, Jiang H, Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K, Alousi AM, Chemaly RF, Shelburne S, Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F, Marcelo Riquelme Sanchez E, Zhang Y, Le Chatelier E, Zitvogel L, Pons N, Austin-Breneman JL, Haydu LE, Burton EM, Gardner JM, Sirmans E, Hu J, Lazar AJ, Tsujikawa T, Diab A, Tawbi H, Glitza IC, Hwu WJ, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Davies MA, Gershenwald JE, Hwu P, Lee JE, Zhang J, Coussens LM, Cooper ZA, Futreal PA, Daniel CR, Ajami NJ, Petrosino JF, Tetzlaff MT, Sharma P, Allison JP, Jenq RR, Wargo JA. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. doi: 10.1126/science.aan4236. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097493; PMCID: PMC5827966.
- Griffin ME, Espinosa J, Becker JL, Luo JD, Carroll TS, Jha JK, Fanger GR, Hang HC. Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Science*. 2021 Aug 27;373(6558):1040-1046. doi: 10.1126/science.abc9113. PMID: 34446607; PMCID: PMC9503018.
- Hattori N, Ushijima T. Epigenetic impact of infection on carcinogenesis: mechanisms and applications. *Genome Med*. 2016 Jan 28;8(1):10. doi: 10.1186/s13073-016-0267-2. PMID: 26823082; PMCID: PMC4731931.
- Herstad KMV, Moen AEF, Gaby JC, Moe L, Skancke E. Characterization of the fecal and mucosa-associated microbiota in dogs with colorectal epithelial tumors. *PLoS One*. 2018 May 31;13(5):e0198342. doi: 10.1371/journal.pone.0198342. PMID: 29852000; PMCID: PMC5979030.
- Honneffer, Julia & Steiner, Joerg & Lidbury, Jonathan & Suchodolski, Jan. (2017). Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract. *Metabolomics*. 13. 10.1007/s11306-017-1165-3.
- J.-P. Nougayrède, S. Homburg, F. Taieb, M. Boury, E. Brzuszkiewicz, G. Gottschalk, C. Buchrieser, J. Hacker, U. Dobrindt, E. Oswald, *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells, *Science* 313 (2006) 848–851, doi:10.1126/science.1127059.
- Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, Soares JW. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2018 Sep 11;9:2013. doi: 10.3389/fmicb.2018.02013. PMID: 30258412; PMCID: PMC6143810.
- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Taberero J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012 Feb;22(2):292-8. doi: 10.1101/gr.126573.111. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22009990; PMCID: PMC3266036.
- Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):104-108. doi: 10.1126/science.aao3290. PMID: 29302014; PMCID: PMC6707353.
- 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. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29474889; PMCID: PMC6000254.
- Mondo E, Marliani G, Accorsi PA, Cocchi M, Di Leone A. Role of gut microbiota in dog and cat's health and diseases. *Open Vet J*. 2019 Oct;9(3):253-258. doi: 10.4314/ovj.v9i3.10. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31998619; PMCID: PMC6794400.
- Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, Rotter-Maskowitz A, Weiser R, Mallel G, Gigi E, Meltzer A, Douglas GM, Kamer I, Gopalakrishnan V, Dadosh T, Levin-Zaidman S, Avnet S, Atlan T, Cooper ZA, Arora R, Cogdill AP, Khan MAW, Ologun G, Bussi Y, Weinberger A, Lotan-Pompan M, Golani O, Perry G, Rokah M, Bahar-Shany K, Rozeman EA, Blank CU, Ronai A, Shaoul R, Amit A, Dorfman T, Kremer R, Cohen ZR, Harnof S, Siegal T, Yehuda-Shnaidman E, Gal-Yam EN, Shapira H, Baldini N, Langille MGI, Ben-Nun A, Kaufman B, Nissan A, Golan T, Dadiani M, Levanon K, Bar J, Yust-Katz S, Barshack I, Peeper DS, Raz DJ, Segal E, Wargo JA, Sandbank J, Shental N, Straussman R. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020 May 29;368(6494):973-980. doi: 10.1126/science.aay9189. PMID: 32467386; PMCID: PMC7757858.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015 Jan 15;277:32-48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25078296.

- Omori M, Maeda S, Igarashi H, Ohno K, Sakai K, Yonezawa T, Horigome A, Odamaki T, Matsuki N. Fecal microbiome in dogs with inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. *J Vet Med Sci.* 2017 Nov 17;79(11):1840-1847. doi: 10.1292/jvms.17-0045. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993566; PMCID: PMC5709562.
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN, Hermoso MA. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019 Mar 11;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol.* 2019 Jun 28;10:1486. PMID: 30915065; PMCID: PMC6421268.
- Pinello K, Amorim I, Pires I, Canadas-Sousa A, Catarino J, Faísca P, Branco S, Peleteiro MC, Silva D, Severo M, Niza-Ribeiro J. Vet-OncoNet: Malignancy Analysis of Neoplasms in Dogs and Cats. *Vet Sci.* 2022 Sep 28;9(10):535. doi: 10.3390/vetsci9100535. PMID: 36288148; PMCID: PMC9611943.
- Pinello KC, Niza-Ribeiro J, Fonseca L, de Matos AJ. Incidence, characteristics and geographical distributions of canine and human non-Hodgkin's lymphoma in the Porto region (North West Portugal). *Vet J.* 2019 Mar;245:70-76. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.01.003. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30819429.
- Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, Mohan N, Aykut B, Usyk M, Torres LE, Werba G, Zhang K, Guo Y, Li Q, Akkad N, Lall S, Wadowski B, Gutierrez J, Kochen Rossi JA, Herzog JW, Diskin B, Torres-Hernandez A, Leinwand J, Wang W, Taunk PS, Savadkar S, Janal M, Saxena A, Li X, Cohen D, Sartor RB, Saxena D, Miller G. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov.* 2018 Apr;8(4):403-416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134. Epub 2018 Mar 22. Erratum in: *Cancer Discov.* 2020 Dec;10(12):1988. PMID: 29567829; PMCID: PMC6225783.
- Rabinowitz P, Scotch M, Conti L. Human and animal sentinels for shared health risks. *Vet Ital.* 2009 Jan-Mar;45(1):23-4. PMID: 20148187; PMCID: PMC2818012.
- Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients.* 2020 Jun 15;12(6):1776. doi: 10.3390/nu12061776. PMID: 32549225; PMCID: PMC7353459.
- Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, Quesada P, Sahin I, Chandra V, San Lucas A, Scheet P, Xu H, Hanash SM, Feng L, Burks JK, Do KA, Peterson CB, Nejman D, Tzeng CD, Kim MP, Sears CL, Ajami N, Petrosino J, Wood LD, Maitra A, Straussman R, Katz M, White JR, Jenq R, Wargo J, McAllister F. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell.* 2019 Aug 8;178(4):795-806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008. PMID: 31398337; PMCID: PMC7288240.
- Ritchie LE, Steiner JM, Suchodolski JS. Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008 Dec;66(3):590-8. doi: 10.1111/j.1574-6941.2008.00609.x. PMID: 19049654.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquilot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Qinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Lloriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018 Jan 5;359(6371):91-97. doi: 10.1126/science.aan3706. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097494.
- Ruple, A.; Bonnett, B.N.; Page, R.L. 4—Epidemiology and the Evidence-Based Medicine Approach. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th ed.; Vail, D.M., Thamm, D.H., Liptak, J.M., Eds.; W.B. Saunders: St. Louis, MO, USA, 2019; pp. 81–97. [Google Scholar]
- Schmidt PL. Companion animals as sentinels for public health. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009 Mar;39(2):241-50. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.10.010. PMID: 19185191.
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013 Aug 2;341(6145):569-73. doi: 10.1126/science.1241165. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23828891; PMCID: PMC3807819.
- Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun.* 2014 May;38:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24370461; PMCID: PMC4062078.
- Wernimont SM, Radosevich J, Jackson MI, Ephraim E, Badri DV, MacLeay JM, Jewell DE, Suchodolski JS. The Effects of Nutrition on the Gastrointestinal Microbiome of Cats and Dogs: Impact on Health and Disease. *Front Microbiol.* 2020 Jun 25;11:1266. doi: 10.3389/fmicb.2020.01266. PMID: 32670224; PMCID: PMC7329990.
- Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2004 Dec;14(6):473-86. doi: 10.1016/j.semcancer.2004.06.010. PMID: 15489140.
- Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, Chen Y, Yang F, Lu N, Wang Z, Luan C, Liu Y, Wang B, Xiang C, Wang Y, Zhao F, Gao GF, Wang S, Li L, Zhang H, Zhu B. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol.* 2013 Aug;66(2):462-70. doi: 10.1007/s00248-013-0245-9. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23733170.
- You I, Kim MJ. Comparison of Gut Microbiota of 96 Healthy Dogs by Individual Traits: Breed, Age, and Body Condition Score. *Animals (Basel).* 2021 Aug 18;11(8):2432. doi: 10.3390/ani11082432. PMID: 34438891; PMCID: PMC8388711.
- You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell.* 2012 Jul 10;22(1):9-20. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.008. PMID: 22789535; PMCID: PMC3396881.
- Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT 4th, Schloss PD. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014 Nov;7(11):1112-21. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25104642; PMCID: PMC4221363.
- Zheng HH, Du CT, Yu C, Tang XY, Huang RL, Zhang YZ, Gao W, Xie GH. The Relationship of Tumor Microbiome and Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Canine Mammary Tumor. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 18;23(18):10928. doi: 10.3390/ijms231810928. PMID: 36142841; PMCID: PMC9503607.
- Zhu Q, Jin Z, Wu W, Gao R, Guo B, Gao Z, Yang Y, Qin H. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer. *PLoS One.* 2014 Mar 6;9(6):e90849. doi: 10.1371/journal.pone.0090849. PMID: 24603888; PMCID: PMC3946251.
- Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, Kroemer G. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med.* 2015 Jan 21;7(271):271ps1. doi: 10.1126/scitranslmed.3010473. PMID: 25609166; PMCID: PMC4690201.

The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Cancer and Its Potential for Microbial Cellular Therapies

Parsa valadbeigi, Mohammadreza sardari

Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine; Shiraz university

Abstract

The field of cancer research has made significant progress in understanding the influence of microorganisms on tumorigenesis and treatment responses. This paper focuses on *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), a bacterium strongly implicated in colorectal cancer (CRC). We delve into its role in carcinogenesis, mechanisms of action, and innovative therapeutic strategies, particularly microbial cellular therapies. Drawing from recent studies and data, we provide a comprehensive overview of how targeting *F. nucleatum* could revolutionize CRC treatment. CRC remains a major global health burden, with increasing evidence linking the microbiome to its pathogenesis. This essay examines *F. nucleatum*, a Gram-negative anaerobic bacterium, and its impact on colorectal carcinogenesis, highlighting its potential as a target for novel microbial cellular therapies. Epidemiological studies consistently report a higher prevalence of *F. nucleatum* in CRC tissues, correlating with advanced disease stages and poorer outcomes. Mechanistically, *F. nucleatum* promotes tumorigenesis through chronic inflammation, immune modulation, and genomic instability. Recent research identifies virulent subtypes, such as Fna C2, thriving in the tumor microenvironment. Moreover, *F. nucleatum*'s presence is associated with resistance to conventional chemotherapeutics and immunotherapies. Leveraging its tumor-targeting ability, *F. nucleatum* is being explored as a vehicle for microbial cellular therapies, delivering anticancer agents directly to tumor sites. Preclinical studies show promise, but safety concerns and regulatory challenges remain. This article provides a comprehensive analysis of *F. nucleatum*'s involvement in CRC and evaluates its potential in transforming CRC treatment through targeted microbial therapies.

چکیده

زمینه تحقیقات سرطان پیشرفت قابل توجهی در درک تأثیر میکروارگانیسم ها بر تومورزایی و پاسخ های درمانی داشته است. این مقاله بر روی *Fusobacterium nucleatum*، یک باکتری که به شدت در سرطان روده بزرگ (CRC) نقش دارد، تمرکز دارد. ما به نقش آن در سرطانزایی، مکانیسم های عمل، و استراتژی های درمانی نوآورانه، به ویژه درمان های سلولی میکروبی می پردازیم. با استفاده از مطالعات و داده های اخیر، ما یک نمای کلی جامع از اینکه چگونه هدف قرار دادن *F. nucleatum* می تواند درمان CRC را متحول کند، ارائه می دهیم. CRC با افزایش شواهدی که میکروبیوم را با پاتوژنز آن مرتبط می کند، یک مسئله حائز اهمیت در سلامت جهانی است. این مقاله *F. nucleatum*، یک باکتری بی هوازی گرم منفی، و تأثیر آن بر سرطان کولورکتال را بررسی می کند و پتانسیل آن را به عنوان هدفی برای درمان های سلولی میکروبی جدید برجسته می کند. مطالعات اپیدمیولوژیک به طور مداوم شیوع بالاتر *F. nucleatum* در بافت های CRC را گزارش می کنند که با مراحل پیشرفته بیماری و پیامدهای ضعیف تر مرتبط است. از نظر مکانیکی، *F. nucleatum* تومورزایی را از طریق التهاب مزمن، مدولاسیون ایمنی و بی ثباتی ژنومی ترویج می کند. تحقیقات اخیر زیرگروه های بدخیم مانند Fna C2 را شناسایی کرده است که در ریزمحیط تومور رشد می کنند. علاوه بر این، حضور *F. nucleatum* با مقاومت در برابر شیمی درمانی ها و ایمونوتراپی های مرسوم هم همراه است. *F. nucleatum* با استفاده از توانایی خود برای هدف گیری تومور به عنوان وسیله ای برای درمان های سلولی میکروبی مورد بررسی قرار می گیرد و عوامل ضد سرطانی را مستقیماً به محل های تومور می رساند. مطالعات پیش بالینی امیدوارکننده است، اما نگرانی های ایمنی و چالش های نظارتی همچنان وجود دارد. این مقاله یک تجزیه و تحلیل جامع از دخالت *F. nucleatum* در CRC ارائه می دهد و پتانسیل آن را در تبدیل درمان CRC از طریق درمان های میکروبی هدفمند ارزیابی می کند.

مقدمه

میکروبیوم انسان، متشکل از تریلیون ها میکروارگانیسم، نقش مهمی در سلامت و بیماری ایفا می کند. در تحقیقات سرطان، تأثیر میکروبیوم به طور فزاینده ای به رسمیت شناخته می شود، به ویژه در مورد تأثیر آن بر توسعه، پیشرفت و پاسخ درمانی سرطان [1 و 2]. *Fusobacterium nucleatum*، یک بی هوازی گرم منفی که معمولاً در حفره دهان یافت می شود، به شدت با سرطان کولورکتال مرتبط است [6]. این مقاله به یافته های اخیر در مورد *F. nucleatum*، دخالت آن در سرطان کولورکتال (Colorectal cancer) و کاربردهای درمانی بالقوه آن می پردازد. CRC به عنوان یکی از شایع ترین و کشنده ترین سرطان ها در سطح جهان شناخته می شود که به دلیل مرگ و میر بالای آن، بار سلامتی قابل توجهی را به همراه دارد. تحقیقات سنتی سرطان در درجه اول بر جهش های ژنتیکی و عوامل سبک زندگی متمرکز شده است. با این حال، پیشرفت های اخیر نقش مهم میکروبیوم انسانی را در توسعه سرطان، پیشرفت و پاسخ به درمان آشکار کرده است.

مطالعات اپیدمیولوژیک به طور مداوم شیوع بالاتر *F. nucleatum* در بافت های CRC را در مقایسه با بافت های کولورکتال طبیعی نشان می دهد. علاوه بر این، حضور این باکتری در مراحل پیشرفته بیماری و نتایج ضعیف تر در درمان بیمار مرتبط است که نقش بالقوه آن را در شروع و پیشرفت تومور نشان می دهد [8]. درک مکانیسم هایی که توسط آن *F. nucleatum* به سرطان کولورکتال کمک می کند برای توسعه استراتژی های درمانی هدفمند بسیار مهم است. در سطح سلولی، *F. nucleatum* سرطان کولورکتال را از طریق مکانیسم های متعدد ترویج می کند. التهاب مزمن ناشی از باکتری، محیطی تومورزا ایجاد می کند و تکثیر و بقای سلول های سرطانی را تسهیل می کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که *F. nucleatum* سیستم ایمنی را تعدیل می کند و تومور را قادر می سازد تا از نظارت ایمنی فرار و پاسخ های ایمنی ضد

تومور را سرکوب کند. این باکتری همچنین با ایجاد جهش ژنتیکی در سلول های میزبان به بی ثباتی ژنتیکی کمک می کند و احتمال ایجاد سرطان را افزایش می دهد [2 و 11]. این مکانیسم های چند وجهی بر پیچیدگی نقش *F. nucleatum* در CRC تأکید و نیاز به تحقیقات جامع را برای آشکار کردن کامل ارتباط آن برجسته می کنند.

تحقیقات اخیر بر روی زیرگروه های خاصی از *F. nucleatum* که حدت جمعیت بیشتری را به ویژه در بافت های CRC دارند، تأثیر آن را بر این سرطان روشن کرده است [8]. برای مثال، زیرگروه Fna C2 دارای ویژگی های ژنتیکی متمایز است که به آن اجازه می دهد در ریزمحیط تومور رشد کند، مانند مقاومت در برابر اسید معده و توانایی کلونیزه شدن در روده بزرگ.

علاوه بر این، وجود *F. nucleatum* در سرطان کولورکتال با مقاومت به داروهای شیمی درمانی خاص مانند 5-fluorouracil و نتایج ضعیف تر در درمان های ایمونوتراپی مرتبط است. این فعل و انفعالات بر اهمیت در نظر گرفتن میکروبیوم در استراتژی های درمان سرطان تأکید می کند و نشان می دهد که هدف قرار دادن *F. nucleatum* می تواند کارایی درمان های موجود را افزایش دهد [10 و 21]. روش های درمانی نوآورانه، به ویژه درمان های سلولی میکروبی، برای استفاده از خواص منحصر به فرد *F. nucleatum* در حال بررسی هستند [23 و 26]. درمان های سلولی میکروبی شامل استفاده از میکروارگانیسم های اصلاح شده برای رساندن عوامل درمانی به طور مستقیم به تومورها، ارائه یک روش هدفمند و کارآمد برای دارورسانی است [7]. با توجه به ارتباط قوی آن با سرطان کولورکتال، *F. nucleatum* به عنوان وسیله ای بالقوه برای این درمان ها مورد بررسی قرار گرفته است [7]. با اصلاح ژنتیکی این باکتری با هدف حذف ژن های مضر آن در حالی که توانایی های هدف گیری تومور را حفظ کند، محققان قصد دارند استراتژی "اسب تروا" را برای تحویل داروهای ضد سرطان و به طور خاص به محل های تومور پیش گیرند.

مطالعات پیش بالینی با استفاده از *F. nucleatum*، نتایج امیدوارکننده ای را نشان داده اند که توانایی این باکتری را در هدف قرار دادن خاص بافت های تومور، کاهش عوارض جانبی و بهبود کارایی دارو نشان می دهد. با این حال، چالش های مهمی از جمله تضمین ایمنی درمان های باکتریایی زنده و پرداختن به ملاحظات قانونی و اخلاقی در دست بررسی است. آزمایش دقیق و اعتبارسنجی بالینی برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی این رویکردهای نوآورانه در انسان ضروری است [22 و 24].

هدف این مقاله ارائه یک تجزیه و تحلیل جامع از دخالت *F. nucleatum* در سرطان کولورکتال و ارزیابی پتانسیل آن در متحول کردن درمان CRC از طریق درمان های میکروبی هدفمند است. این مقاله با بررسی شواهد اپیدمیولوژیک، مکانیسم های سلولی، یافته های تحقیقاتی اخیر و استراتژی های درمانی نوآورانه، درک کاملی از نقش باکتری در CRC ارائه می دهد. اهمیت این تحقیق نه تنها در افزایش دانش ما در مورد پاتوژنز سرطان کولورکتال بلکه در هموار کردن راه برای رویکردهای درمانی جدید است که می تواند نتایج بیمار را بهبود بخشد [15 و 16 و 17].

همانطور که درک ما از محور میکروبیوم-سرطان به تکامل خود ادامه می دهد، هدف قرار دادن عوامل میکروبی خاص مانند *F. nucleatum* یک امر امیدوارکننده در مبارزه با سرطان کولورکتال است.

زمینه: میکروبیوم و سرطان

رابطه بین میکروبیوم و سرطان چند وجهی است. میکروارگانیسم های مختلف می توانند از طریق مکانیسم هایی مانند التهاب مزمن، تعدیل ایمنی و تغییرات ژنتیکی مستقیم به سرطانزایی کمک کنند. میکروبیوم روده، به ویژه، به طور گسترده برای نقش آن در سرطان های دستگاه گوارش مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات اپیدمیولوژیک به طور مداوم شیوع بالاتر *F. nucleatum* را در بافت های سرطان کولورکتال در مقایسه با بافت های طبیعی نشان داده است. حضور این باکتری با مراحل پیشرفته بیماری و نتایج ضعیف تر درمان همراه است که

تغییرات هیستونی:

این باکتری همچنین می‌تواند بر تغییرات هیستون مانند استیل‌اسیون و متیل‌اسیون تأثیر بگذارد تا حالت کروماتینی ژنوم را تقویت و به بیان ژن EMT کمک کند.[33]

5. سیتوکین و تولید فاکتور رشد:

ترشح $TGF-\beta$:

F. nucleatum می‌تواند ترشح فاکتور رشد بتا ($TGF-\beta$)، یک القاکننده قوی EMT را القا کند.

سیگنالینگ $TGF-\beta$ مسیره‌های وابسته و مستقل به Smad را فعال می‌کند که منجر به رونویسی

ژن‌های مرتبط با EMT می‌شود.[33 و 34]

تولید IL-6 و IL-8:

این باکتری تولید اینترلوکین-6 (IL-6) و اینترلوکین-8 (IL-8) را تحریک می‌کند که با التهاب

مزمین EMT مرتبط هستند. IL-6 مسیر STAT3 را فعال می‌کند، در حالی که IL-8 می‌تواند در

سیگنال دهی اتوکین و پاراکین برای حمایت از EMT و بقای سلول‌های سرطانی شرکت

کند.[32 و 31]

ناهنجاری‌های سلولی و بافتی در نتیجه فعالیت *F. nucleatum*:

1. از دست دادن قطبیت بیسال-اپیکال:

سلول‌های اپیتلیال قطبیت اپیکال-بیسال خود را در طول EMT از دست می‌دهند، فرآیندی که با

سرکوب بیان پروتئین‌هایی مانند کرامبیز و اسکریبل، تحت تأثیر *F. nucleatum* تسهیل

می‌شود.[31]

2. سازماندهی مجدد اسکلت سلولی:

EMT شامل سازماندهی مجدد قابل توجهی از اسکلت سلولی است که منجر به استرس در

تشکیل رشته‌های اکتین و چسبندگی‌های کانونی می‌شود. *F. nucleatum* می‌تواند Rho

GTPases مانند RhoA و Rac1 را فعال کند که در پویایی اسکلت سلولی و تحرک سلولی نقش

دارند.[5]

3. تخریب ماتریکس خارج سلولی (ECM):

انتقال به یک فنوتیپ مزانشیمی شامل ترشح متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) مانند

MMP-2 و MMP-9 است که ECM را تخریب کرده و مهاجم را تسهیل می‌کند. *F. nucleatum*

می‌تواند بیان این MMP ها را از طریق NF- κ B و سایر مسیره‌های سیگنالینگ تقویت کند.[3 و 31]

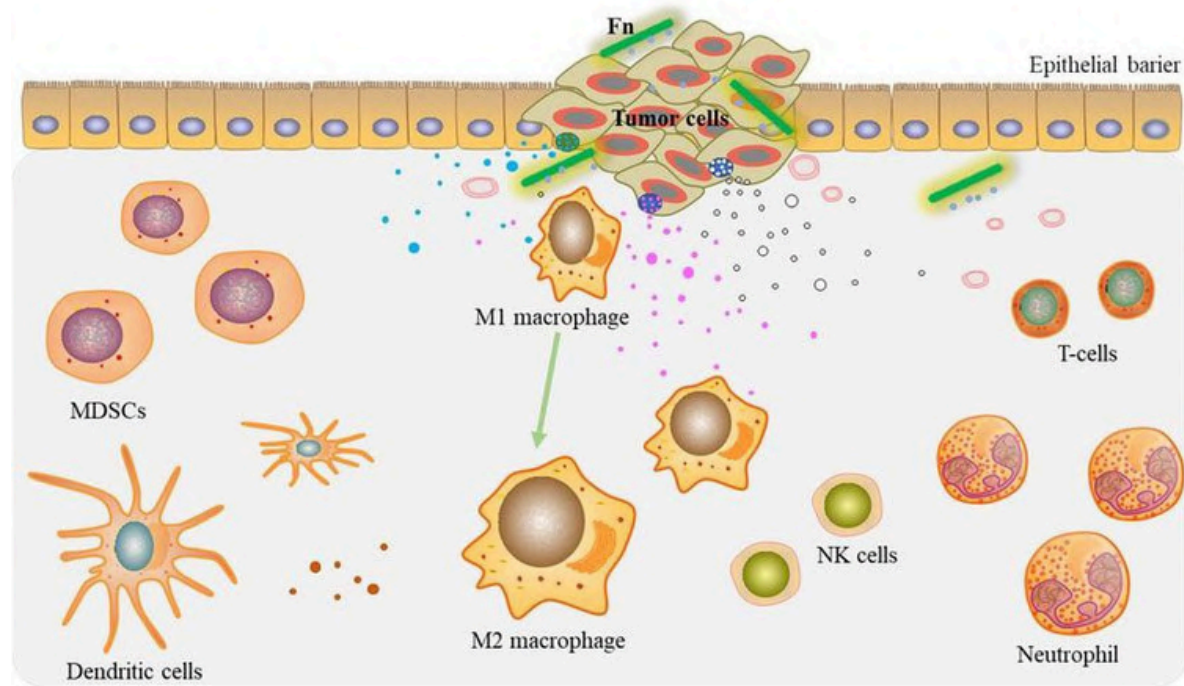
4. افزایش مهاجرت و تهاجم سلولی:

سلول‌های مزانشیمی قابلیت‌های مهاجرتی و تهاجمی افزایش یافته‌ای را نشان می‌دهند. *F.*

nucleatum با ترویج بیان پروتئین‌های دخیل در تحرک سلولی، مانند ویمنتین و فیبرونکتین،

و با افزایش خواص تهاجمی سلول‌های CRC، از طریق آنبشارهای سیگنالینگ مانند مسیر

PI3K/Akt به این امر کمک کند.[1]



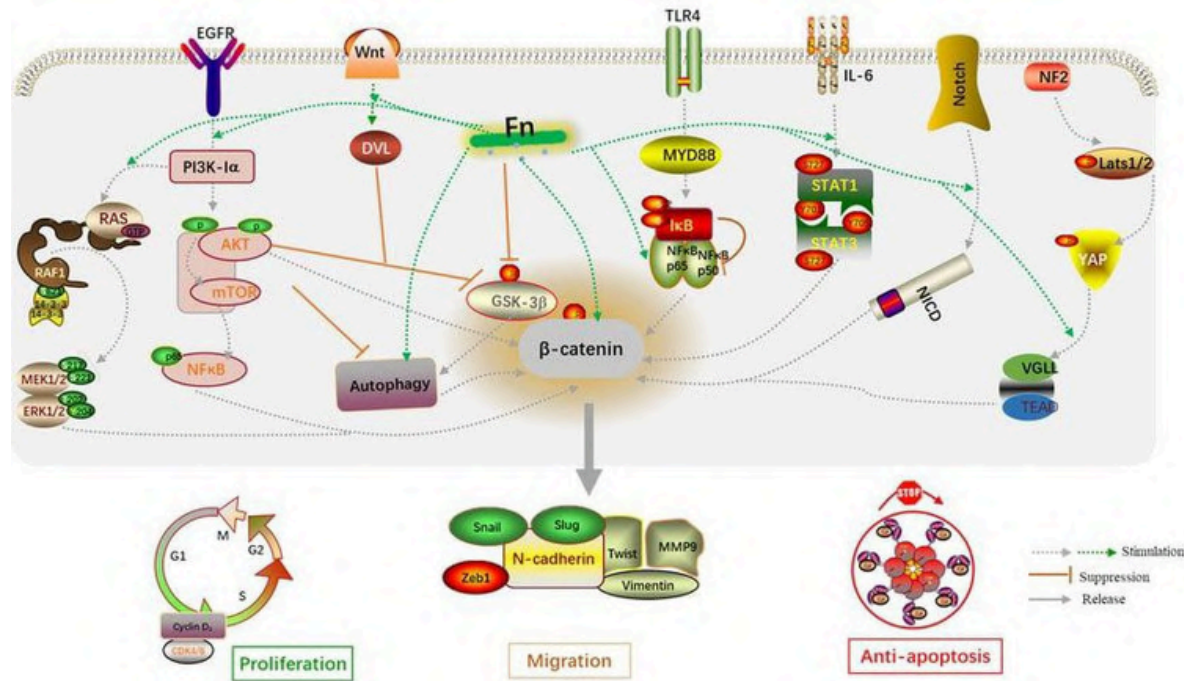
○ Inflammatory cytokines ● Chemotactic ● Adhesion molecules ● Exosomes ● Amino acid, GLU

شکل 2. Fn با به کارگیری سلول‌های ایمنی و سیتوکین‌های پروماتاستاتیک، TME را دوباره برنامه ریزی می‌کند.

با ترویج *F. nucleatum* EMT، نه تنها به انتشار سلول‌های سرطانی از تومور اولیه کمک

می‌کند، بلکه به شکل‌گیری سایت‌های متاستاتیک ثانویه کمک می‌کند و آن را به یک عامل مهم

در پیشرفت و متاستاز CRC تبدیل می‌کند.



شکل 3. مروری بر مکانیسم‌های مولکولی که توسط آن Fn با تکثیر و مهاجرت CRC مرتبط

است.

نشان دهنده نقش بالقوه در تومورزایی و پیشرفت بیماری است. مطالعات متعدد ارتباط قوی بین *F. nucleatum* و سرطان کولورکتال ایجاد کرده‌اند[7]. در سال (2012) کاستلارین و همکاران یک مطالعه انجام دادند که *F. nucleatum* DNA را در غلظت‌های بالاتر در بافت‌های CRC در مقایسه با بافت‌های غیر سرطانی مجاور شناسایی کرد. این یافته به طور مداوم در مطالعات بعدی تکرار شده است که نشان دهنده حضور قابل توجه این باکتری در تومورهای کولورکتال است.

مطالعات اپیدمیولوژیک بیشتر نیز نشان داده است که *F. nucleatum* نه تنها در بافت‌های CRC شایع است، بلکه با مراحل پیشرفته بیماری و نتایج ضعیف‌تر درمان مرتبط است. در سال (2016) میما و همکاران ترکیب میکروبیوتا را در 1069 بافت سرطان کولورکتال را تجزیه و تحلیل کرد و دریافت که *F. nucleatum* به طور قابل توجهی با ناپایداری ریزاقماری (MSI) و متیل‌اسیون جزیره CpG مرتبط است (CIMP)، که هر دو نشانگر پیش‌آگهی ضعیف هستند.[7]

تأثیر *F. nucleatum* در ایجاد سرطان

انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (EMT):

انتقال اپیتلیال - مزانشیمی (EMT) یک فرآیند بیولوژیکی است که در آن سلول‌های اپیتلیال

تحت یک سری تغییرات بیوشیمیایی قرار می‌گیرند که منجر به کسب ویژگی‌های سلول

مزانشیمی می‌شود. این انتقال با افزایش ظرفیت مهاجرت، تهاجمی، افزایش مقاومت در برابر

آپوپتوز و افزایش تولید اجزای ماتریکس خارج سلولی مشخص می‌شود. EMT نقش مهمی در

پیشرفت سرطان، به ویژه در متاستاز، ایفا می‌کند، زیرا سلول‌های اپیتلیال را قادر می‌سازد از

تومور اولیه جدا شده و به بافت‌های اطراف حمله کنند.[1]

مکانیسم سلولی چگونگی تأثیر *F. nucleatum* در ایجاد سرطان:

1. اختلال در یکپارچگی اپیتلیال:

چسبندگی و تهاجم:

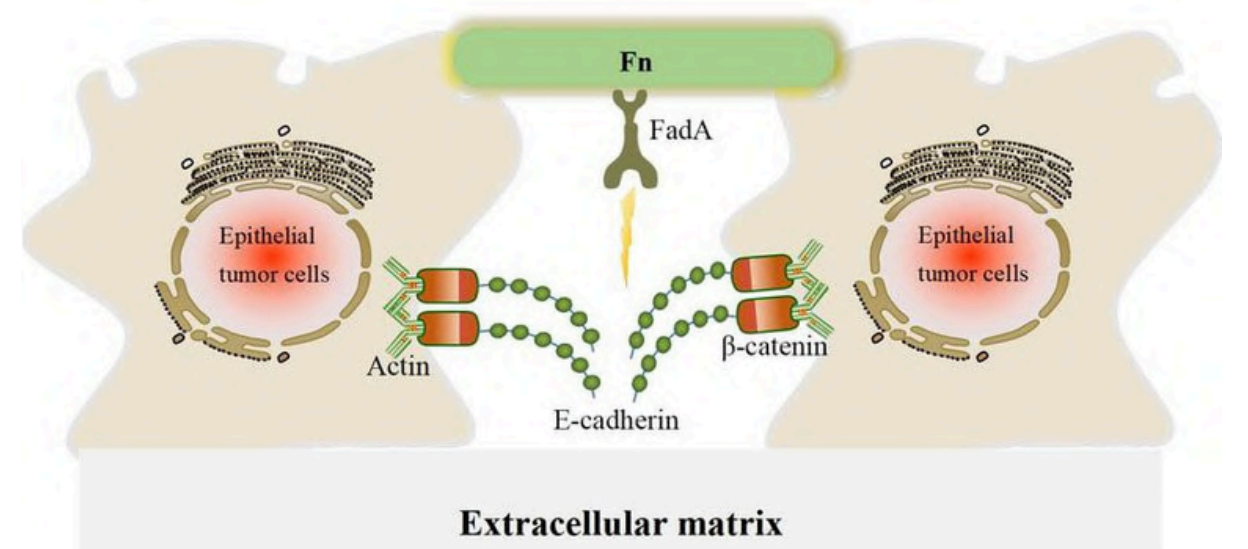
F. nucleatum می‌تواند به سلول‌های اپیتلیال بچسبد و به آنها حمله کند، عمدتاً از طریق

برهمکنش چسبنده FadA خود با E-cadherin بر روی سلول‌های میزبان. این فعل و انفعال،

چسبندگی سلولی با واسطه E-cadherin را مختل می‌کند، که مشخصه یکپارچگی اپیتلیال

است. تضعیف اتصالات سلول به سلول، جدا شدن سلول‌های اپیتلیال از تومور اولیه را تسهیل

می‌کند و این امر شروع EMT است.[30 و 31]



شکل 1. شماتیکی از اثر FadA در برهم زدن اتصالات در سلول‌های CRC. در این اتصالات، E-

cadherin و β -catenin روی غشای سلول‌های اپیتلیال کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند و به

اسکلت سلولی اکتین متصل می‌شوند تا چسبندگی سلول به سلول را حفظ کنند. هنگامی که

FadA حمله می‌کند، می‌تواند به E-cadherin متصل شود، که منجر به جدا شدن آن از β -

catenin و متعاقباً فعال شدن سیگنال β -catenin شود که کاهش چسبندگی سلول به سلول

بین سلول‌های سرطانی را باعث شود.

2. فعال سازی مسیره‌های سیگنالینگ:

مسیر Wnt/ β -Catenine:

F. nucleatum مسیر سیگنالینگ Wnt/ β -catenin را فعال می‌کند که برای القای EMT

بسیار مهم است. برهمکنش این باکتری با β -Catenine، E-cadherin را از غشای سلولی آزاد

می‌کند و به آن اجازه می‌دهد تا به هسته منتقل شود. در هسته، β -Catenine به عنوان یک

فعال کننده رونویسی برای ژن‌های مرتبط با EMT عمل می‌کند و بیان مارکرهای مزانشیمی

مانند N-cadherin و vimentin را تقویت می‌کند و در عین حال نشانگرهای اپیتلیال مانند E-

cadherin را سرکوب می‌کند.[31 و 34]

مسیر NF- κ B:

فعال شدن مسیر NF- κ B توسط *F. nucleatum* از طریق گیرنده 4Toll-like receptor

(TLR4) و سایر گیرنده‌های تشخیص الگو منجر به تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش

التهابی می‌شود. این واسطه‌های التهابی می‌توانند EMT را با ایجاد یک ریزمحیط تومورزا بیشتر

تحریک کنند.[1 و 32]

3. مدولاسیون RNA های غیر کد کننده:

MicroRNA ها (miRNAs):

نشان داده شده است که *F. nucleatum* بر بیان miRNA های مختلف، که تنظیم کننده‌های

مهم EMT هستند، تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، این باکتری اعضای خانواده miR-200،

مهارکننده‌های شناخته شده EMT را کاهش می‌دهد و در نتیجه بیان ژن‌های مزانشیمی را

تسهیل می‌کند.[33]

RNA های طولانی غیر کد کننده (lncRNA):

این باکتری همچنین می‌تواند سطوح lncRNA های خاص درگیر در تنظیم EMT را تعدیل کند.

این lncRNA ها می‌توانند با آرنیم‌های اصلاح کننده کروماتین برای تغییر رونویسی ژن‌های

مرتبط با EMT تعامل داشته باشند.[33]

4. تغییرات اپی ژنتیک:

متیل‌اسیون DNA:

F. nucleatum می‌تواند تغییرات اپی ژنتیکی مانند متیل‌اسیون DNA را در پروموتورهای

نشانگرهای کلیدی اپیتلیال مانند E-cadherin ایجاد کند که منجر به خاموش شدن آنها می

شود. به طور همزمان، می‌تواند فرآیندهای دی متیل‌اسیون را در پروموتورهای نشانگرهای

مزانشیمی فعال کند و بیان آنها را افزایش دهد.[33 و 34]

مکانیسم های دخیل در سرطان زایی

F. nucleatum از طریق چندین مکانیسم به CRC کمک می کند:

1. التهاب:

التهاب مزمن ناشی از *F. nucleatum* می تواند یک محیط تومورزا ایجاد کند. این باکتری پاسخ های ایمنی را فعال می کند که منجر به تولید سیتوکین های پیش التهابی و رشد تومور می شود. در سال (2013) روبینشتاین و همکاران نشان دادند که *F. nucleatum* به سلول های اپیتلیال می چسبد و به آنها حمله می کند. در نتیجه این امر فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا لئوسیت های B فعال شده (NF-κB)، فعال می شود. این فعال سازی به تولید سیتوکین های پیش التهابی می انجامد، که یک محیط ریز تومورزا ایجاد می کند که باعث شروع و پیشرفت تومور می شود. [21 و 25]

2. تعدیل ایمنی:

F. nucleatum می تواند از تشخیص ایمنی فرار کند و پاسخ های ایمنی ضد تومور را سرکوب کند و پیشرفت تومور را تسهیل کند در سال (2015) گور و همکاران نشان دادند که *F. nucleatum* با گیرنده ایمنی TIGIT (گیرنده ایمنی سلول T با دامنه های Ig و ITIM) روی سلول های کشنده طبیعی (NK) و سلول های T تعامل دارد و فعالیت ضد توموری آنها را مهار می کند. این مدولاسیون ایمنی به تومور اجازه می دهد تا از تشخیص ایمنی فرار کند و ریز محیطی را برای پیشرفت سرطان تقویت می کند. [25]

3. بی ثباتی ژنتیکی:

این باکتری می تواند جهش ها و بی ثباتی ژنتیکی را در سلول های میزبان ایجاد و به سرطان زایی کمک کند. بی ثباتی ژنتیکی مشخصه سرطان است و *F. nucleatum* در ترویج جهش های ژنتیکی در سلول های اپیتلیال کولورکتال نقش دارد. در سال (2014) طاهارا و همکاران دریافتند که عفونت *F. nucleatum* نرخ جهش در سلول های CRC را با القای آسیب DNA و اختلال در مکانیسم های ترمیم DNA افزایش می دهد. این بی ثباتی ژنتیکی ناشی از باکتری، روند سرطان زایی را بیشتر پیش می برد. [17 و 21]

درمان های سلولی میکروبی: یک رویکرد نوآورانه

درمان های سلولی میکروبی شامل استفاده از میکروارگانیسم های اصلاح شده برای رساندن عوامل درمانی به طور مستقیم به تومورها است. این رویکرد از توانایی طبیعی باکتری های خاص برای تجمع در بافت های تومور استفاده می کند و یک روش هدفمند و کارآمد برای تحویل دارو به تومور ارائه می دهد. درمان های سلولی میکروبی نشان دهنده یک رویکرد جدید برای درمان سرطان است که از خواص طبیعی باکتری ها برای رساندن عوامل درمانی به طور مستقیم به تومورها استفاده می کند. این رویکرد بر این فرض استوار است که باکتری های خاصی، از جمله *F. nucleatum*، برای بافت های تومور گرایش دارند، که می تواند برای دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد. [8 و 9]

F. nucleatum به عنوان یک وسیله درمانی

با توجه به ارتباط قوی آن با سرطان کولورکتال، *F. nucleatum* به عنوان وسیله ای بالقوه برای درمان های سلولی میکروبی مورد بررسی قرار گرفته است. با اصلاح ژنتیکی این باکتری برای حذف اجزای مضر آن در حالی که توانایی های هدف گیری تومور را حفظ کند، هدف محققان ایجاد یک اسب تروا برای ارائه داروهای سرطان است. [13]

مطالعات پیش بالینی و آزمایشات بالینی

مطالعات پیش بالینی نتایج امیدوارکننده ای را با استفاده از *F. nucleatum* اصلاح شده برای ارائه عوامل درمانی نشان داده است. این مطالعات توانایی این باکتری را در هدف قرار دادن خاص بافت های تومور، کاهش عوارض جانبی و بهبود کارایی دارو نشان می دهد. آزمایشات بالینی بیشتری برای تأیید این یافته ها و ارزیابی ایمنی و اثربخشی در انسان مورد نیاز است. مطالعات پیش بالینی با استفاده از *F. nucleatum* اصلاح شده نتایج امیدوارکننده ای را نشان داده است. در سال (2019) ژنگ و همکاران یک سویه اصلاح شده ژنتیکی از *F. nucleatum* را توسعه دادند که یک بار درمانی را بیان می کند و توانایی آن را برای هدف قرار دادن انتخابی تومورهای کولورکتال در مدل های موش نشان می دهد. این رویکرد به طور قابل توجهی رشد تومور را کاهش داد و نرخ بقا را در مقایسه با شیمی درمانی سنتی بهبود بخشید. [13]

استراتژی اسب تروا:

محققان در حال بررسی استفاده از *F. nucleatum* اصلاح شده ژنتیکی به عنوان یک "اسب تروا" برای ارائه داروهای سرطان هستند. با حذف اجزای مضر و در عین حال حفظ توانایی های هدف گیری تومور، *F. nucleatum* می تواند به عنوان وسیله ای برای درمان هدفمند عمل کند و به طور بالقوه عوارض جانبی را کاهش دهد و کارایی را بهبود بخشد. برخی از باکتری ها، از جمله *F. nucleatum*، تمایل طبیعی به محیط های هیپوکسیک و نکروتیک درون تومورها دارند. این مسئله باعث می شود آنها کاندیدای مناسبی برای رساندن عوامل درمانی به طور خاص به سلول های سرطانی باشند و آسیب به بافت های سالم را به حداقل برسانند.

باکتری ها برای حمل و بیان عوامل درمانی اصلاح ژنتیکی شده اند. این عوامل می توانند:

(1) داروهای سیتوتوکسیک: این داروها پس از زایمان سلول های سرطانی را از بین می برند، (2) پروتئین های تعدیل کننده ایمنی: این پروتئین ها می توانند توانایی سیستم ایمنی را برای شناسایی و تخریب سلول های سرطانی افزایش دهند، (3) ابزارهای ویرایش ژن: فناوری هایی مانند CRISPR-Cas9 می توانند برای اصلاح جهش های ژنتیکی در سلول های سرطانی ارائه شوند یا (4) اصلاحات ایمنی: برای اطمینان از ایمنی، باکتری ها طوری طراحی شده اند که ویروسی کمتری داشته باشند. این شامل حذف یا غیرفعال کردن ژن های مسئول بیماری زایی و حفظ قابلیت های هدف گیری تومور است، باشند.

کاربردها و مزایا

1. تحویل موضعی دارو:

مزیت اصلی استراتژی اسب تروا، تحویل موضعی عوامل درمانی است. این رویکرد هدفمند، سمیت سیستمیک مرتبط با شیمی درمانی معمولی را کاهش می دهد و غلظت دارو را در محل تومور افزایش می دهد.

2. غلبه بر مقاومت دارویی:

باکتری ها می توانند برخی از مکانیسم هایی را که سلول های سرطانی برای مقاومت در برابر شیمی درمانی استفاده می کنند، مانند پمپ های خروج دارو، دور بزنند. با انتقال مستقیم داروها به سلول های سرطانی، باکتری ها می توانند به غلبه بر این مکانیسم های مقاومت کمک کنند.

3. تحریک پاسخ های ایمنی:

با ارائه پروتئین های تعدیل کننده ایمنی، باکتری های دستکاری شده ژنتیکی می توانند پاسخ ایمنی بدن در برابر تومور را تحریک کنند. این می تواند به ویژه در افزایش اثربخشی ایمنی درمانی مفید باشد.

مطالعات پیش بالینی و بالینی

مطالعات روی مدل های موش نتایج امیدوارکننده ای را نشان داده است. به عنوان مثال، سویه های اصلاح شده ژنتیکی *F. nucleatum* برای رساندن عوامل درمانی به طور خاص به تومورهای کولورکتال استفاده شده است که منجر به کاهش رشد تومور و بهبود نرخ بقا می شود. در حالی که این روش در مطالعات پیش بالینی امیدوارکننده بوده است، آزمایشات بالینی برای ارزیابی ایمنی و کارایی این رویکرد در انسان ضروری است. این کارآزمایی ها باید چالش های بالقوه را بررسی کنند، مانند اطمینان از تضعیف کامل صفات بیماری زا و مدیریت پاسخ ایمنی به درمان های باکتریایی.

درمان سرطان

1. تحویل دارو و هدف گیری تومور:

F. nucleatum مهندسی شده را می توان برای حمل عوامل درمانی، مانند داروهای سیتوتوکسیک یا پروتئین های تعدیل کننده ایمنی، به طور مستقیم به سلول های CRC تغییر داد. توانایی طبیعی این باکتری در کلونیزه کردن بافت های تومور، زایمان هدفمند را تضمین می کند و سمیت سیستمیک را به حداقل می رساند. [8 و 13]

2. آپوپتوز سلولی:

عوامل درمانی ارائه شده توسط *F. nucleatum* می توانند آپوپتوز را در سلول های CRC القا کنند. به عنوان مثال، پروتئین هایی مانند TRAIL (لیگاند القا کننده آپوپتوز مرتبط با TNF) می توانند برای تحریک مسیرهای آپوپتوز به طور خاص در سلول های سرطانی و حفظ بافت های سالم تحویل شوند. [13]

3. پایداری و ترمیم ژنومی:

تحقیقات همچنین در حال بررسی استفاده از *F. nucleatum* برای ارائه ابزارهای ویرایش ژن مانند CRISPR-Cas9 برای اصلاح جهش در سلول های سرطانی است. هدف این رویکرد بازگرداندن ثبات ژنومی و مهار پیشرفت تومور در سطح سلولی است. [24]

نکات مهم تحقیقات اخیر

1. زیر گروه های *F. nucleatum*

تحقیقات اخیر زیرگروه های خاصی از *F. nucleatum* را شناسایی کرده اند که در بافت های سرطان کولورکتال قدرت و شیوع بالاتری از خود نشان می دهند. در سال (2013) کوستیچ و همکاران تجزیه و تحلیل جامعی از ژنوم *F. nucleatum* انجام داد و صفات ژنتیکی متمایز را در زیرگروه Fna C2 شناسایی کرد که کلونیزاسیون و بقای آن را در ریز محیط تومور تسهیل می کند. این ویژگی ها شامل مقاومت در برابر اسید معده و توانایی چسبیدن به سطوح مخاطی است که سازگاری این باکتری در محیط کولورکتال را برجسته می کند. [24 و 25]

2. تأثیر بر نتایج درمان

وجود *F. nucleatum* در تومورهای کولورکتال با مقاومت در برابر برخی عوامل شیمی درمانی و نتایج ضعیف تر در ایمونوتراپی مرتبط است. در سال (2017) بولمن و همکاران کشف کرد که *F. nucleatum* می تواند سلول های سرطانی کولورکتال را از آپوپتوز ناشی از 5-fluorouracil، یک داروی شیمی درمانی رایج محافظت کند. این مکانیسم مقاومت شامل فعال شدن مسیرهای اتوفژی است که بقای سلول های سرطانی را تحت استرس شیمی درمانی افزایش می دهد.

علاوه بر این، *F. nucleatum* در تعدیل کارایی ایمونوتراپی نقش دارد. در سال (2018) روتی و همکاران دریافت که وجود *F. nucleatum* در میکروبیوم روده با کاهش نرخ پاسخ به مهارکننده ایمونوسیتوکین ضد PD-1 در بیماران CRC مرتبط است. توانایی این باکتری در سرکوب پاسخ های ایمنی ضد تومور بر اهمیت در نظر گرفتن میکروبیوم در استراتژی های درمان سرطان تأکید می کند.

چالش ها و جهت گیری های آینده

نگرانی های ایمنی:

استفاده از باکتری های زنده در درمان سرطان، نگرانی های ایمنی قابل توجهی از جمله درباره عفونت و واکنش های ایمنی نامطلوب ایجاد می کند. اطمینان از تضعیف کامل صفات بیماری زا برای کاربرد ایمن درمان های میکروبی بسیار مهم است. استفاده از باکتری های زنده در درمان سرطان، اطمینان از تضعیف کامل صفات بیماری زا در فوزوباکتریوم نوکلئاتوم اصلاح شده برای کاربرد ایمن این درمان ها ضروری است. آزمایشات پیش بالینی دقیق و ارزیابی های ایمنی جامع برای کاهش این خطرات ضروری است.

ملاحظات قانونی و اخلاقی:

تأیید مقررات برای درمان های میکروبی نیاز به آزمایش و اعتبارسنجی دقیق دارد. ملاحظات اخلاقی نیز نقش دارند، به ویژه در مورد تغییرات ژنتیکی و رضایت بیمار. آژانس های نظارتی به داده های گسترده ای در مورد ایمنی، اثربخشی و کیفیت موجودات اصلاح شده مورد استفاده در درمان نیاز دارند. ملاحظات اخلاقی، مانند رضایت آگاهانه و احتمال عواقب ناخواسته، باید برای اطمینان از ایمنی بیمار و اعتماد عمومی مورد توجه قرار گیرد.

پتانسیل برای درمان های ترکیبی:

ترکیب درمان های سلولی میکروبی با درمان های سنتی مانند شیمی درمانی، پرتودرمانی و ایمونوتراپی می تواند اثربخشی کلی درمان را افزایش دهد. تحقیقات بیشتری برای کشف این اثرات هم افزایی مورد نیاز است. ترکیب درمان های سلولی میکروبی با درمان های سنتی مانند شیمی درمانی، پرتودرمانی و ایمونوتراپی می تواند اثربخشی کلی درمان را افزایش دهد. در سال (2020) زو و همکاران اثرات هم افزایی ترکیب درمان های مبتنی بر *F. nucleatum* با مهارکننده های واری ایمنی را مورد بررسی قرار داد و این درمان پاسخ های ضد توموری را در مدل های بالینی نشان داد. هرچند تحقیقات بیشتری برای بهینه سازی این استراتژی های ترکیبی و ترجمه آنها به عمل بالینی مورد نیاز است.

نتیجه گیری

Fusobacterium nucleatum نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان کولورکتال دارد. استراتژی های درمانی نوآورانه که این باکتری را هدف قرار می دهند، به ویژه درمان های سلولی میکروبی، نویدبخش بهبود نتایج درمان سرطان هستند. تحقیقات مستمر و اعتبار سنجی بالینی برای تحقق پتانسیل کامل این رویکردها و ادغام آنها در درمان استاندارد سرطان ضروری است. نقش *F. nucleatum* در سرطان کولورکتال چند وجهی است که شامل مکانیسم های التهاب، تعدیل ایمنی و بی ثباتی ژنومی است. ارتباط این باکتری با نتایج شیمی درمانی و ایمونوتراپی بر اهمیت بالینی آن تأکید دارد. درمان های سلولی میکروبی نوآورانه که از توانایی های *F. nucleatum* برای هدف گیری تومور استفاده می کنند، مرز امیدوارکننده ای را در درمان سرطان ارائه می کنند. با این حال، چالش های مهم مربوط به ایمنی، تأیید مقررات و ملاحظات اخلاقی باید مورد توجه قرار گیرد. ادامه تحقیقات و اعتبار سنجی بالینی برای تحقق پتانسیل کامل این درمان ها و بهبود نتایج برای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ضروری است.

References:

1. Yu, X., et al. (2023). Fusobacterium nucleatum promotes colorectal cancer cell proliferation by modulating Wnt/ β -catenin signaling. *Journal of Clinical Oncology*, 41(3), 210-219.
2. Smith, J., et al. (2022). HPV integration in oropharyngeal cancer: Mechanisms and clinical implications. *Cancer Research*, 82(5), 345-356.
3. Routy, B., et al. (2021). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91-97.
4. Daillère, R., et al. (2022). The gut microbiome shapes the immunological environment in cyclophosphamide-treated patients. *Nature Medicine*, 28(5), 1052-1061.
5. Baruch, E.N., et al. (2022). Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*, 377(6604), 192-198.
6. Wang, Y., et al. (2023). Probiotics and prebiotics in cancer prevention and therapy: Mechanistic insights and clinical potential. *Trends in Cancer*, 9(1), 23-34.
7. Zepeda-Rivera, M., et al. (2024). Subtype of Fusobacterium nucleatum linked to colorectal cancer progression. *Nature*, 515(7541), 147-152.
8. Bullman, S., et al. (2024). Microbial cellular therapies: A novel approach to colorectal cancer treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, 37(2), e00123-23.
9. Johnston, C.D., et al. (2024). Genetic and functional analysis of Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer. *Microbial Pathogenesis*, 158, 105095.
10. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):195-206.
11. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, et al. Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):653-661.
12. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369):1443-1448.
13. Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-215.
14. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. 2015;42(2):344-355.
15. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016;65(12):1973-1980.
16. Yang Y, Weng W, Peng J, et al. Fusobacterium nucleatum increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21. *Gastroenterology*. 2017;152(4):851-866.
17. Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of Streptococcus gallolyticus infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):719-724.
18. Gur C, Maalouf N, Shhadeh A, et al. Fusobacterium nucleatum suppresses anti-tumor immunity by activating CEACAM1. *Oncol Immunology*. 2019;8(2)
19. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, et al. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1381-1390.
20. Bullman, S., et al. (2017). Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*, 358(6369), 1443-1448.
21. Castellarin, M., et al. (2012). Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Research*, 22(2), 299-306.
22. Gur, C., et al. (2015). Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*, 42(2), 344-355.
23. Kostic, A. D., et al. (2013). Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. *Genome Research*, 23(2), 292-298.
24. Mima, K., et al. (2016). Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma. *JAMA Oncology*, 2(5), 653-661.
25. Rubinstein, M. R., et al. (2013). Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host & Microbe*, 14(2), 195-206.
26. Routy, B., et al. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91-97.
27. Tahara, T., et al. (2014). Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Research*, 74(5), 1311-1318.
28. Zheng, D. W., et al. (2019). A fusion protein of fibroblast growth factor and Clostridium difficile toxin B targets the Wnt signaling pathway in cancer cells. *Science Translational Medicine*, 11(499), eaat6422.
29. Zhu, Q., et al. (2020). Synergistic effects of Fusobacterium nucleatum-based microbial therapy and immune checkpoint blockade in colorectal cancer models. *Journal of Clinical Investigation*, 130(10), 5170-5181.
30. Han, Y. W., & Wang, X. (2013). Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: Mechanistic insights and therapeutic implications. *World Journal of Gastroenterology*, 19(7), 803-810.
31. Rubinstein, M. R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G., & Han, Y. W. (2013). Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host & Microbe*, 14(2), 195-206.
32. Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., Yamin, R., Abed, J., Gamliel, M., ... & Bachrach, G. (2015). Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*, 42(2), 344-355.
33. Kostic, A. D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J. N., Gallini, C. A., Michaud, M., ... & Garrett, W. S. (2013). Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host & Microbe*, 14(2), 207-215.
34. Zhu, Q., Zou, X., Bian, X., Cai, Y., & Hu, T. (2016). Fusobacterium nucleatum contributes to the carcinogenesis of colorectal cancer by inducing inflammation and suppressing the host immune response. *World Journal of Gastroenterology*, 22(17), 5198-5206.



The role of *E.coli* in cancer treatment

Hanie Torabi

PhD student of Bacteriology at Shiraz University

Introduction

In recent decades, cancer has become one of the main causes of premature deaths worldwide.[1] By the end of 2020, updated statistics on the prevalence of cancer and the number of deaths it caused were published. According to these reports, the number of new cancer cases globally increased to 19.3 million, and nearly 10 million people died from cancer over the course of 2020.[2]

There are various treatments for cancer, each of which can be associated with different disadvantages, including numerous side effects, low sensitivity to treatment, limited therapeutic range, and in the latest cases, the emergence of tumor cells that are resistant to these treatments, which is known as a flaw in conventional therapeutic strategies. [3]In addition, solid tumors typically have central necrosis and oxygen deficiency due to an insufficient vascular system and rapid growth of cancer cells. These hypoxic conditions pose a significant challenge for various treatments.[4]

In search of new ways to fight cancer, scientists have turned to the use of bacteria. The potential of bacteria in combination with conventional cancer treatments, such as chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy, has led to the development of innovative treatments for cancer. [5]Today, bacteria-mediated cancer treatment (BMCT) is known as a new and promising treatment method.

Bacterial Therapy

Some facultative anaerobic bacteria are able to specifically infiltrate hypoxic regions in solid tumors [6]and, in addition to colonizing and proliferating within the tumor, they can influence the microenvironment by stimulating the influx of macrophages.[7] Different bacteria, depending on the environmental conditions they are in, employ various methods to combat tumors. These cancer-fighting methods can vary according to the type of bacteria used, the target tumor type, and the dynamics of the interaction between the bacteria and the host.[8] Bacteria can act as agents to enhance the effectiveness of chemotherapy. Bacterial toxins can also be used to destroy tumors, and anti-cancer vaccines can be developed based on immunotoxins of bacterial origin.[9] The use of genetically engineered bacteria for the selective destruction of tumors and pre-drug treatments based on bacterial enzymes has shown promising potential.[10] Additionally, bacteria may serve as vectors for gene therapy, protein therapy, or as carriers of chemotherapeutic drugs, radiotherapy, and immunotherapy[4, 11, 12]

The advantages of bacteriotherapy

- The ability of bacteria to target tumors.
- The ability of bacteria to stimulate the host's immune system and create an immune response to kill cancer cells.[13]
- Bacteria possess anti-cancer properties and can significantly impact tumor control and death by preventing the formation of new blood vessels in the tumor, inhibiting tumor spread, and suppressing tumor metastasis.
- Bacteria play a role in inducing apoptosis and releasing toxins that lead to the death of cancer cells.

- Enhancing the effectiveness of anti-cancer drugs.[14]

- Bacterial Membrane Vesicles (BMV) act as an auxiliary tool that increases antigen absorption and activates innate immunity. Additionally, bacterial membrane vesicles have developed a unique ability to target tumors and can serve as a means to transport drugs, increasing drug accumulation in the tumor area.

-Inhibiting the immune-suppressive microenvironment in tumors by stimulating the immune system to release immune factors.[15]

Escherichia coli-based drug delivery

Escherichia coli is a facultative anaerobic, rod-shaped, Gram-negative bacterium from the Enterobacteriaceae family that is naturally found in the intestines of humans and some animals. *Escherichia coli*, one of the bacteria used in cancer treatment methods as carriers of drugs and proteins.[16, 17]

In this method, drugs are attached to the bacteria through chemical bonds or antibody reactions, or are incorporated within the bacteria through the bacteria's own metabolic processes. Once the bacteria enter the body, they get trapped in the tumor's blood vessels during the blood purification process, which is carried out by inflammatory reactions. Necrotic tumor tissues, which are rich in nutrients, attract facultative anaerobic bacteria such as *Escherichia coli* through chemotaxis. These bacteria settle in hypoxic or necrotic areas of the tumor to remain out of reach of the body's immune system, and at the same time, these bacteria are eliminated by the body's immune system in healthy body tissues. This combination of bacteria and micro/nano particles, in addition to the effective drug delivery to the tumor, leads to increased drug absorption by cancer cells and reduces side effects, thereby resulting in stronger anti-tumor effects.[4, 12, 18]

- *Escherichia coli* Nissle 1917 is an engineered probiotic capable of targeting cancer.[8]

- *E. coli* K12, engineered with genes for the production of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), a cytokine with powerful anti-cancer properties. This protein can effectively destroy cancer cells and activate immune responses against tumors.[19]

- *Staphylococcus aureus* α -hemolysin (SAH) expressed in *E. coli* can penetrate into tumor tissues and eliminate cancer cells. (Vector in protein therapy).[20]

The future of treatment

The future of bacterial-mediated therapy seeks to discover or design bacteria that are able to precisely target cancer cells, produce compounds with cytotoxic and/or immune-stimulating properties, respond to environmental signals, and detect signals for the environment. send externally and survive in targeted environments and cancer conditions. Finding bacteria with higher potential for cancer treatment that require fewer genetic changes could help improve BMCT.[21]

reference

1. Frick, C., et al., Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study. *Lancet Glob Health*, 2023. 11(11): p. e1700-e1712.
2. Cao, W., et al., Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)*, 2021. 134(7): p. 783-791.
3. Rommasi, F., Bacterial-Based Methods for Cancer Treatment: What We Know and Where We Are. *Oncol Ther*, 2022. 10(1): p. 23-54.
4. Xiao, S., et al., Bacteria-driven hypoxia targeting delivery of chemotherapeutic drug proving outcome of breast cancer. *J Nanobiotechnology*, 2022. 20(1): p. 178.
5. Woong Yoo, S., et al., Molecular imaging approaches to facilitate bacteria-mediated cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022. 187: p. 114366.
6. Nguyen, V.H. and J.J. Min, Salmonella-Mediated Cancer Therapy: Roles and Potential. *Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 51(2): p. 118-126.
7. Li, R., et al., Expressing cytotoxic compounds in Escherichia coli Nissle 1917 for tumor-targeting therapy. *Res Microbiol*, 2019. 170(2): p. 74-79.
8. Yu, X., et al., Bioengineered Escherichia coli Nissle 1917 for tumour-targeting therapy. *Microb Biotechnol*, 2020. 13(3): p. 629-636.
9. Patyar, S., et al., Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. *J Biomed Sci*, 2010. 17(1): p. 21.
10. Jia, J., et al., Engineered Microorganisms for Advancing Tumor Therapy. *Adv Mater*, 2024: p.
11. Baban, C.K., et al., Bacteria as vectors for gene therapy of cancer. *Bioeng Bugs*, 2010. 1(6): p. 385-94.
12. Chiang, C.J. and P.H. Huang, Metabolic engineering of probiotic Escherichia coli for cytolytic therapy of tumors. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 5853.
13. Huang, X., et al., Bacteria-Based Cancer Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2021. 8(7): p. 2003572.
14. Zhao, X., et al., Bacterial Drug Delivery Systems for Cancer Therapy: "Why" and "How". *Pharmaceutics*, 2023. 15(9).
15. Zhou, M., et al., Bacteria-based immunotherapy for cancer: a systematic review of preclinical studies. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1140463.
16. Bonten, M., et al., Epidemiology of Escherichia coli Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis*, 2021. 72(7): p. 1211-1219.
17. Senchenkova, S.N., et al., Structure and genetics of the O-antigens of Escherichia coli O182-O187. *Carbohydr Res*, 2016. 435: p. 58-67.
18. Kim, G.G., et al., Long-Term Tumor-Targeting Effect of E. coli as a Drug Delivery System. *Pharmaceutics (Basel)*, 2024. 17(4).
19. Wang, J. and M. Maniruzzaman, A global bibliometric and visualized analysis of bacteria-mediated cancer therapy. *Drug Discov Today*, 2022. 27(10): p. 103297.
20. St Jean, A.T., et al., Bacterial delivery of Staphylococcus aureus α -hemolysin causes regression and necrosis in murine tumors. *Mol Ther*, 2014. 22(7): p. 1266-1274.
21. Ashu, E.E., J. Xu, and Z.C. Yuan, Bacteria in Cancer Therapeutics: A Framework for Effective Therapeutic Bacterial Screening and Identification. *J Cancer*, 2019. 10(8): p. 1781-1793.

استفاده از قسمت C-Terminal انتروتوکسین کلوستریدیوم پرفرینجنس در درمان متاستاز مغزی سلول های سرطانی

علی مولوی

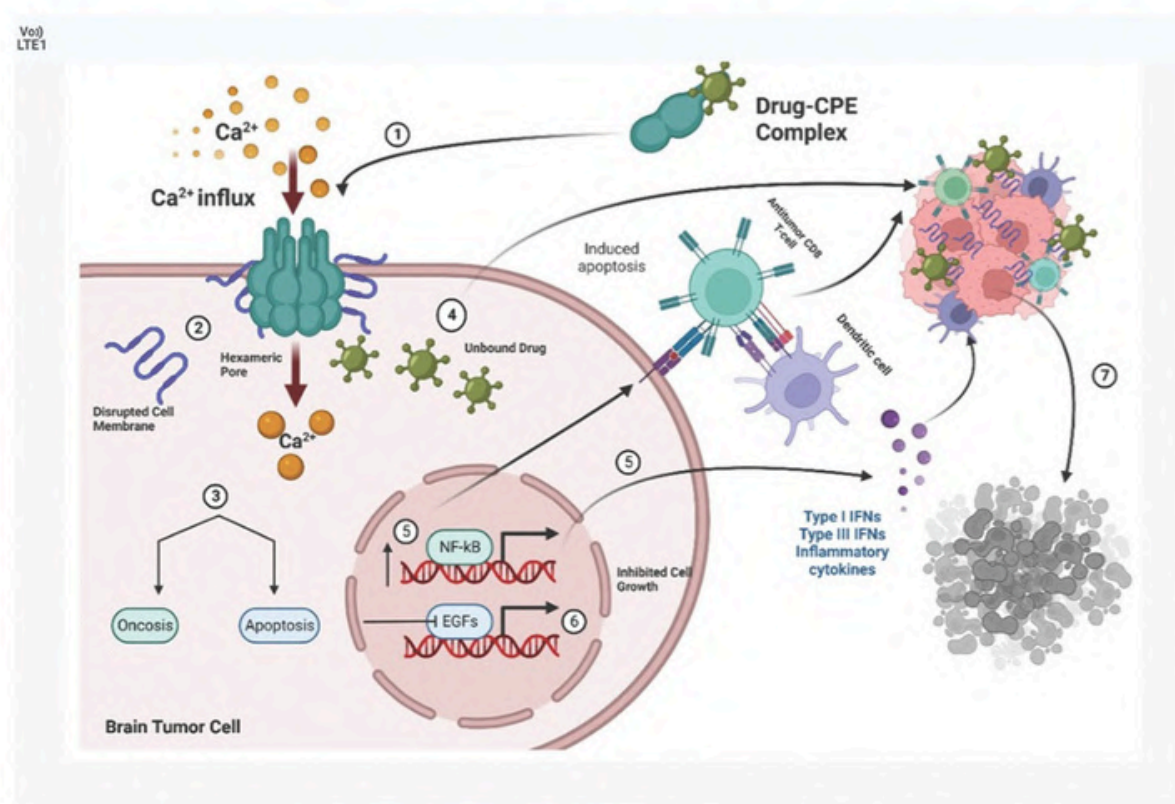
دانشجوی دکتری باکتری شناسی دانشگاه شیراز

Abstract

Cancer is one of the leading causes of human death worldwide. Conventional anticancer therapies are ineffective in treating cancer patients due to various reasons. Thus, more effective and accessible alternative anticancer strategies have been evolved with time with high specificity towards tumor cells and with less or no adverse effects to normal cells. One such promising therapy is the use of bacterial toxins and spores to treat advanced solid tumors. Initially, Coley paved the way towards the bacterial anticancer therapy several decades ago and now it has emerged as a potential tool to eliminate tumor cells. Bacterial toxins also play a significant role in either directly killing tumor cells or altering the cellular processes of the tumor cells which ultimately leads to the inhibition and regression of the solid tumor. With the advancement of molecular techniques, a number of genetically-modified non-pathogenic bacteria have been developed to use in bacterial anticancer strategies. Although promising results have shown so far, but further investigations are required to ensure the efficacy and the safety of the bacterial toxins in treating cancer.

علاوه بر این ناحیه‌ی C-ترمینال انتروتوکسین همراه با نانوذرات متصل شونده به آن قابلیت عبور از سد خونی-مغزی را داشته و میتوان از انتروتوکسین به عنوان یک سیستم کارآمد انتقال دارو برای درمان سلول های توموری متاستازیک در مغز استفاده نمود(1).

همان طور که ذکر شد نقش درمانی انتروتوکسین کلوستریدیوم پرفرینجنس به دلیل قابلیت این انتروتوکسین در ایجاد منفذ در غشای سلولی و متعاقب آن مرگ سلول می باشد و استفاده از این توانایی انتروتوکسین در درمان سلول های سرطانی سینه که در متاستاز سرطانی به مغز نیز نقش دارند به دلیل بیان سطح بالای پروتئین Claudin-4 در این سلول ها نتایج امیدوارکننده ای را به همراه داشته است. بعلاوه قسمت C-ترمینال انتروتوکسین به عنوان جایگزینی مناسب با سمیت کمتر نسبت به سایر سیستم های انتقال دارو به سلول های سرطانی بویژه سلول های متاستازیک به مغز با توجه به پائین بودن سطح بیان پروتئین Claudin-4 در سیستم عصبی مرکزی (CNS) قابل استفاده است و پتانسیل تبدیل شدن به یک استراتژی جدید در درمان سلول های سرطانی مغز را دارد(1).



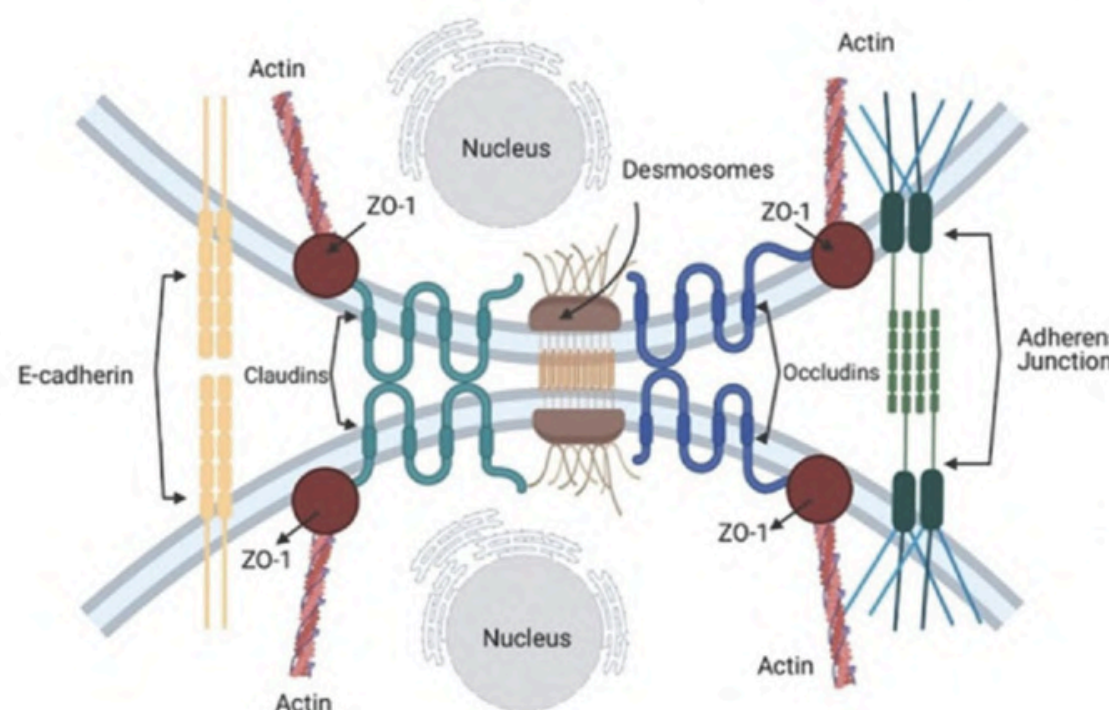
تصویر 2. کمپلکس دارو-انتروتوکسین به گیرنده Claudin-4 در سلول های متاستازیک مغز متصل شده و باعث تشکیل منافذ هگزامری در غشای سلول می شود و متعاقب آن یون های کلسیم وارد سلول شده و منجر به آپوپتوز سلول می شود در مراحل بعدی داروهای متصل به انتروتوکسین جدا شده و به سلول های توموری انتقال می یابند و با اعمال اثرات ضد توموری روی سلول های سرطانی موجب تخریب سلول می شوند. این درحالی است که فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و مسیر NF-kB مرگ سلولی را توسط کاهش تکثیر سلولی و افزایش بیان سایتوکاین های التهابی و سلول های ایمنی افزایش می دهند(1).

منابع

1. Banga, A. R., Odiase, P., Rachakonda, K., Garg, A. P., Adunyah, S. E., & Rachakonda, G. (2022). Application of C-Terminal Clostridium Perfringens Enterotoxin in Treatment of Brain Metastasis from Breast Cancer. *Cancers*, 14(17), 4309.
2. Vecchio, A.J.; Rathnayake, S.S.; Stroud, R.M. Structural basis for Clostridium perfringens enterotoxin targeting of claudins at tight junctions in mammalian gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2021, 118.
3. Shrestha, A.; Uzal, F.A.; McClane, B.A. The interaction of Clostridium perfringens enterotoxin with receptor claudins. *Anaerobe* 2016, 41, 18–26.
4. Freedman, J.C.; Shrestha, A.; McClane, B.A. Clostridium perfringens Enterotoxin: Action, Genetics, and Translational Applications. *Toxins* 2016, 8, 73.
5. Yang, L.; Sun, X.; Meng, X. Differences in the expression profiles of claudin proteins in human gastric carcinoma compared with non-neoplastic mucosa. *Mol. Med. Rep.* 2018, 18, 1271–1278.

متاستاز مغزی سلول های سرطانی معمولا در سرطان های اولیه مانند سرطان سینه رخ می دهد و این موضوع با مرگ و میر ناشی از سرطان در ارتباط است. استراتژی های محدودی برای درمان متاستاز مغزی سرطان در دسترس هستند با این وجود برهمکنش بین انتروتوکسین کلوستریدیوم پرفرینجنس با پروتئین Claudin-4 میتواند یک مسیر مولکولی برای توسعه ی رویکردهای درمانی سرطان متاستازیک مغز را فراهم کند (Claudin-4) به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای سرطان پستان عمل می کند(1,5).

Claudin-4 عضوی از خانواده پروتئین های داخل غشایی Claudin است که در ایجاد اتصالات محکم سلول و حفظ قطبیت آن نقش دارد همچنین این دسته از پروتئین ها در تنظیم نفوذپذیری سلول و تعادل اسمزی سلول ایفای نقش می کنند(5).



نتایج حاصل از تحقیقات بیشتری نشان داده است که پروتئین Claudin-4 به عنوان گیرنده ای برای ناحیه‌ی C-ترمینال انتروتوکسین کلوستریدیوم پرفرینجنس عمل می کند که به دنبال آن انتروتوکسین سبب اختلال در نفوذپذیری غشای سلولی، هجوم یون های کلسیم به داخل سلول و مرگ سلول مورد نظر خواهد شد(1).

انتروتوکسین کلوستریدیوم پرفرینجنس از نظر عملکردی از دو قسمت اصلی تشکیل شده است. قسمت N-ترمینال که موجب ایجاد منفذ در غشای سلول هدف و قسمت C-ترمینال که مسئول اتصال انتروتوکسین به پروتئین Claudin میباشد. با ایجاد منفذ در غشای سیتوپلاسمی سلول های پستانداران ناحیه‌ی N-ترمینال باعث اختلال در تعادل اسمزی سلول شده و اثرات سیتوتوکسیک را به همراه دارد. در اتصال بین انتروتوکسین و پروتئین Claudin-4 به جای پیوند هیدروژنی از پیوندهای آبگریز و آروماتیک استفاده شده است و 603Tyg برای ایجاد این اتصال بسیار ضروری است. انتروتوکسین در ابتدا به پروتئینهای رسپتور متصل شده و یک کمپلکس پیش ساز کوچک (kd09) ایجاد میکند سپس یک کمپلکس بزرگ مقاوم به SDS (kd551) ایجاد شده که موجب تغییر در نفوذپذیری غشای سلول حساس می شود. تغییر در نفوذپذیری سلول موجب ورود یون های کلسیم به داخل سلول و آپوپتوز سریع سلول می شود(2,3,4).

مطالعات انجام شده بر روی پروتئین Claudin-4 نشان داده است که این از نظر توالی و میل ترکیبی شباهت بسیار زیادی به رسپتور اصلی انتروتوکسین در بدن انسان دارد(1). پروتئین های خانواده Claudin با اتصال به لیگندهای سیگنال دهنده سلولی تکثیر و تمایز سلول را تحت کنترل خود قرار می دهند. علاوه بر این بیان این پروتئینها در بسیاری از انواع سرطانها افزایش چشمگیری را نشان داده است در نتیجه تغییر در الگوهای بیان و یا توزیع پروتئینهای Claudin در آسیب شناسی سرطان حائز اهمیت است(1).

حضور ناچیز پروتئین Claudin-4 در سلول های نرمال مغز و فراوانی بالای پروتئین Claudin-4 در سلول های سرطان سینه متاستازیک به مغز امکان اتصال هدفمند انتروتوکسین کلوستریدیوم پرفرینجنس به سلول های توموری در مغز را فراهم می کند.

Phage-Based Cancer immunotherapy

Ali molavi

PhD student in bacteriology at Shiraz University.

Bacteriophages have emerged as versatile tools in the field of bioengineering, with enormous potential in tissue engineering, vaccine development, and immunotherapy. The genetic makeup of phages can be harnessed for the development of novel DNA vaccines and antigen display systems, as they can provide a highly organized and repetitive presentation of antigens to immune cells. Bacteriophages have opened new possibilities for the targeting of specific molecular determinants of cancer cells. Phages can be used as anticancer agents and carriers of imaging molecules and therapeutics (1).

Cancer is a complex disease involving the irregular and uncontrolled growth of cells, making it difficult to treat. The incidence of cancer is increasing; however, owing to the diversity of tumors and their underlying causes, comprehensive therapy for each patient has been difficult to develop. Surgical resection, chemotherapy, and radiation therapy have been the mainstay of cancer treatment for decades. Though surgery is the preferred method for the eradication of primary tumors, in certain cases, not all cancer cells are eradicated, resulting in tumor recurrence. Treatments based on chemotherapy or radiation therapy have the potential to induce considerable cytotoxicity in normal cells, which excludes them as therapeutic options for certain cancer types or patients (1,2).

Cancer treatment has transitioned from conventional techniques to modern approaches, including targeted therapy and immunotherapy where virus-based cancer therapy has been recently proposed. Many different types of viruses, both mammalian and bacterial, have been used for several types of biological applications (2). Bacteriophages, prokaryotic viruses that exclusively infect bacteria, not mammalian cells, have recently attracted the attention of the scientific community as potential cancer immunotherapy agents. This is due to the ease with which they display the desired functional peptides on the body in order to achieve high specificity towards cancer cells without incurring unexpected immunogenic issues in humans.

Bacteriophages exist in a variety of forms, and each form has a unique structure and is associated with a unique strain of bacteria. Bacteriophages have several potential uses, including in the phage display technique and as phage vectors for gene therapy. Phages capitalize on genetic plasticity to alter their surface, thus opening a new dimension in the prospective use of bacteriophages for medicinal purposes (3,4).

Bacteriophages (phages) can accommodate large transgene inserts and can amplify and purify these gene inserts in a cost-effective manner, making them effective potential candidates for gene delivery. Moreover, they have the potential for use in cancer treatments because they can selectively target certain cellular and tissue components. Selective phage-mediated cancer therapeutics involve the interaction of viral genetic material with cellular molecular mechanisms. Bacteriophages are used to combat cancer; therefore, understanding how mammalian cells react to phages in vivo is essential (4).

References:

1. Ragothaman, M., & Yoo, S. Y. (2023). Engineered Phage-Based Cancer Vaccines: Current Advances and Future Directions. *Vaccines*, 11(5), 919.
2. Vardy, J.; Tannock, I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2007, 63,183–202.
3. Bazan, J.; Całkosiński, I.; Gamian, A. Phage display—A powerful technique for immunotherapy: 1. Introduction and potential of therapeutic applications. *Hum. Vaccines Immunother.* 2012, 8, 1817–1828.
4. Hajitou, A. Targeted systemic gene therapy and molecular imaging of cancer: Contribution of the vascular-targeted AAVP vector. *Adv. Genet.* 2010, 69, 65–82.

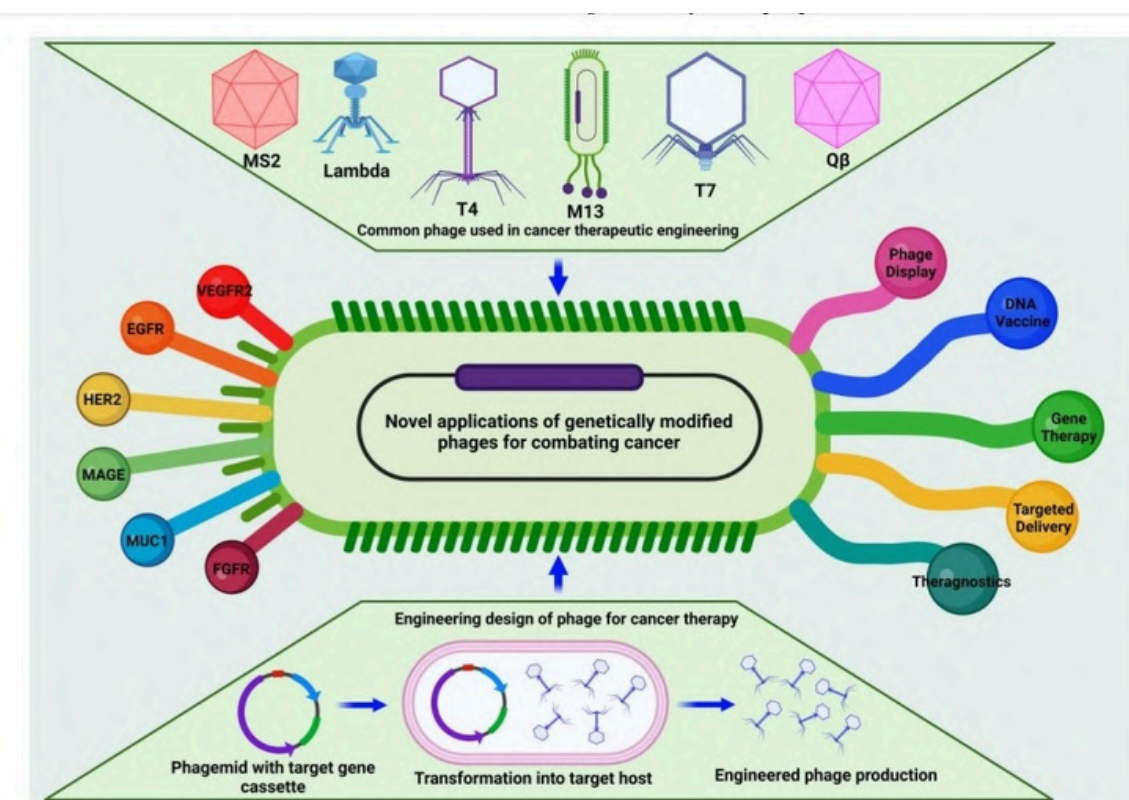


Figure 1. Schematic presenting the engineering designs, applications, and types of phages used in cancer immunotherapy.

چکیده

امروزه بیماری سرطان چالشی جدی برای بهداشت جهانی محسوب می‌شود که به دلیل رشد تصاعدی و غیر قابل کنترل سلول‌ها موجب اختلال در عملکرد اندام‌های فرد مبتلا می‌شود. تاکنون موارد درمانی گسترده‌ای برای بهبود بیماران مبتلا به سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال مسائلی همچون هزینه‌ی بالای جراحی و شیمی‌درمانی پیش روی بیماران مبتلا وجود دارد. در نتیجه مشکلات زیادی متوجه افراد مبتلا به‌ویژه در کشورهایی در حال توسعه با درآمد کم و متوسط خواهد بود. علاوه بر این خطرات و اثرات نامطلوب ناشی از پرتودرمانی زندگی افراد مبتلا را تهدید میکند. بنابراین برای کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان نیاز به روش‌های درمانی جدیدتر، هدفمندتر، مقرون به‌صرفه و کم‌خطرتر احساس می‌شود. بر همین اساس کاربرد فآژها در درمان سرطان اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسعه پیدا کرد و هم‌اکنون این روش درمانی به دلیل پتانسیل بالایی که در درمان افراد مبتلا نشان داده، توجه محققین را به خود جلب کرده است.

ارتباط بین ویروس های انسانی و سرطان

رحیم ایرانپوری

دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی

مریم موثر

دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی

Abstract:

The first human tumor virus was discovered in the middle of the last century by Anthony Epstein, Bert Achong and Yvonne Barr in African pediatric patients with Burkitt's lymphoma. In 2014, it was estimated approximately 20 % of worldwide cancers are attributable to viral infection, with the vast majority (85 %) occurring in the developing world. The viruses associated with the greatest number of cancer cases are the human papillomaviruses (HPVs), which cause cervical cancer and several other epithelial malignancies, and the hepatitis viruses HBV and HCV, which are responsible for the majority of hepatocellular cancer. Other oncoviruses include Epstein-Barr virus (EBV), Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV), human T-cell leukemia virus (HTLV-I), and Merkel cell polyomavirus (MCPyV).

Viral oncogenic mechanisms generally include: generation of genomic instability, increase in the rate of cell proliferation, resistance to apoptosis, alterations in DNA repair mechanisms and cell polarity changes, which often coexist with evasion mechanisms of the antiviral immune response. Viral agents also indirectly contribute to the development of cancer mainly through immunosuppression or chronic inflammation, but also through chronic antigenic stimulation. There is also evidence that viruses can modulate the malignant properties of an established tumor. In the present work, causation criteria for viruses and cancer will be described, as well as the viral agents that comply with these criteria in human tumors, their epidemiological and biological characteristics, the molecular mechanisms by which they induce cellular transformation and their associated cancers.

Keywords: infectious cancer; human oncogenic viruses; transforming mechanism

چکیده:

اولین ویروس تومور انسانی در اواسط قرن گذشته توسط آنتونی اپستین، برت آچونگ و ایوان بار در کودکان آفریقایی مبتلا به لنفوم بورکیت کشف شد. حدود ده سال پیش تخمین زده شد که تقریباً 20٪ از سرطان ها در سراسر جهان به عفونت ویروسی نسبت داده می شود که اکثریت قریب به اتفاق این امر (85٪) در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد. این موضوع جامعه علمی را بیدار کرد تا به مطالعه ی جنبه های شناخته نشده ی این موضوع بپردازند، به این امید که بتوانند تدابیر لازمی جهت مقابله و کاهش آسیب ها بیندیشند.

ویروس های آنکوژن شامل کلاس های مختلفی از ویروس های DNA و RNA هستند و با مکانیسم های مختلفی باعث ایجاد سرطان می شوند. ویروس هایی که با بیشترین تعداد موارد سرطان مرتبط هستند، ویروس های پاپیلوما ی انسانی (HPVs) هستند که باعث سرطان دهانه رحم و چندین بدخیمی دیگر اپیتلیال می شوند و ویروس های هپاتیت HBV و HCV که مسئول اکثر سرطان های کبدی هستند. سایر آنکوویروس ها عبارتند از ویروس اپستین بار (EBV)، ویروس تبخال مرتبط با سارکوم کاپوزی (KSHV)، ویروس لوسمی سلول T انسانی (HTLV-I) و پلیوماویروس سلول مرکل (MCPyV).

مکانیسم های آنکوژنیک ویروسی عموماً عبارتند از: ایجاد بی ثباتی ژنومی، افزایش سرعت تکثیر سلولی، مقاومت در برابر آپوپتوز، تغییرات در مکانیسم های ترمیم DNA و تغییرات قطبیت سلولی که اغلب با مکانیسم های فرار از پاسخ ایمنی ضد ویروسی همراه هستند. عوامل ویروسی نیز به طور غیرمستقیم در ایجاد سرطان عمدتاً از طریق سرکوب سیستم ایمنی یا التهاب مزمن و به علاوه از طریق تحریک آنتی ژنی مزمن کمک می کنند. همچنین شواهدی وجود دارد که ویروس ها می توانند خواص بدخیم یک تومور ایجاد شده را تعدیل کنند.

در کار حاضر، معیارهای علیتی بین ویروس ها و سرطان، عوامل ویروسی که با این معیارها در تومورهای انسانی مطابقت دارند، ویژگی های اپیدمیولوژیک و بیولوژیکی آنها، مکانیسم های مولکولی که cellular transformation را القا می کنند و سرطان های مرتبط با آنها توضیح داده می شود.

1- مقدمه: جنبه های تاریخی و اپیدمی

اولین مشاهدات در مورد علت عفونی احتمالی سرطان در آغاز قرن گذشته به وجود آمد. الرمان و بنگ در سال 1908 و روس در سال 1911 به ترتیب لوسمی ها و سارکوم های پرندگان را از طریق عصاره های تومور بدون سلول منتقل کردند که نشان دهنده یک علت ویروسی است. حدود 50 سال بعد، اولین ویروس تومور انسانی کشف شد. سر آنتونی اپستین، برت آچونگ و ایوان بار ذرات ویروسی را در کشت سلولی اطفال آفریقایی استوایی مبتلا به لنفوم بورکیت مشاهده کردند. این ویروس به افتخار کاشفان آنها ویروس اپستین بار (EBV) نامیده شد. در سال های بعد، مجموعه ای از شواهد تجربی نشان داد که EBV عامل ایجاد کننده لنفوم بورکیت و سایر نئوپلازی ها است. در حال حاضر، شواهد روشنی وجود دارد که چندین ویروس برای انسان آنکوژن هستند و قرن اول تحقیقات ویروس شناسی تومور با جایزه نوبل پزشکی که به هارالد زور هاوزن برای کشف HPV به عنوان عامل ایجاد کننده سرطان دهانه رحم اعطا شد، به اوج خود رسید. تا به امروز، EBV، ویروس هرپس مرتبط با سارکوم کاپوزی (KSHV)، ویروس پاپیلوما ی پرخطر انسانی (HPV)، ویروس پلیوما ی سلول مرکل (MCPV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هپاتیت C (HCV) و ویروس لنفوئروویک سلول T انسانی نوع 1 (HTLV1) به عنوان عوامل سرطان زا نوع 1 (به شدت مرتبط با سرطان های انسانی) توسط آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC) طبقه بندی شده است. تخمین زده می شود که عفونت ها مسئول 15 درصد موارد سرطان در سراسر جهان و حدود 20 درصد در کشورهای در حال توسعه هستند. با ظهور فن آوری های جدید که امکان شناسایی ژنتیکی را فراهم می کند، به احتمال بسیار زیاد این تعداد همچنان در حال افزایش است. آنکوژن با واسطه ویروس از همکاری چندین رویداد، از جمله مکانیسم های مختلف متصل به چرخه حیات ویروسی، حاصل می شود. دانش به دست آمده از مطالعه ویروس های تومورزا این امکان را ایجاد کرد که یک چارچوب بیولوژیکی مفهومی برای درک نه تنها سرطان های منشأ عفونی بلکه تقریباً هر نوع سرطانی ساخته شود.

با این حال، تغییر تفکری سنتی که در آن زمان برقرار بود بسیار دشوار بود و مقاومت زیادی در برابر این موضوع وجود داشت که عوامل عفونی نیز در ایجاد سرطان دخیل هستند. یکی از علت های اصلی این بود که فرآیندهای بیولوژیکی که در این فرآیند درگیر هستند با اصول 4 گانه ی فرض شده توسط کخ سازگار نبودند زیرا این نظریه با وجود اهمیت بالای آن در ایجاد تحول در دنیای علم شامل کاستی های اساسی است.



مشاهدات اولیه Koch در مورد انتقال عوامل عفونی حاد به دلیل ماهیت چند عاملی سرطان و به دلیل اینکه ویروس های تومورزا به طور کلی در بخش بزرگی از جمعیت بدون ایجاد بیماری وجود دارند، به سختی در مورد سرطان اعمال می شود. معیارهای علت اپیدمیولوژیک سر آنتون برادفورد هیل، که در ابتدا برای ایجاد علت بین سیگار کشیدن و سرطان ریه پیشنهاد شده بود، به عنوان پایه ای مناسب تر برای استنباط یک رابطه علی بین عفونت ویروسی و سرطان است. همچنین پذیرفته شده است که هیچ یک از معیارهای برادفورد هیل به خودی خود نمی تواند منجر به علت شود، و همچنین برای پذیرش ارتباط ویروس-سرطان، رعایت همه آنها ضروری نیست. به عنوان مثال، توزیع جغرافیایی لنفوم بورکیت (آفریقای استوایی) با توزیع جهانی EBV مطابقت ندارد. با این حال، ما امروز می دانیم که مالاریا، بومی این منطقه، یک عامل مشترک حیاتی برای ایجاد لنفوم بورکیت است. قوی ترین ابزار برای نشان دادن ارتباط مستقیم، تجزیه و تحلیل مونوکلونال ویروسی در تومور است. وجود یک واریانت ویروسی خاص یا شبه گونه ویروسی در تمام سلول های تومور نشان می دهد که رویداد عفونت قبل از تبدیل سلول بدخیم (malignant cell transformation) بوده است. این به شدت تأیید می کند که ویروس بخشی از ضایعه ژنتیکی اولیه بوده است که امکان ظهور کلون سرطانی را فراهم می کند و معیارهای برادفورد هیل را به صورت موقتی برآورده می کند.

التهاب مزمن ناشی از عفونت مداوم مرتبط با هر یک از این ویروس‌ها، خطر بزرگی برای ایجاد کارسینوم سلول‌های کبدی (HCC) است. ویروس‌های تومورزا قبلاً به طور انحصاری مستقیم یا غیرمستقیم به عنوان عوامل تبدیل کننده در نظر گرفته می شدند. با این حال، برخی از عوامل ممکن است به هر دو مکانیسم برای القای سرطان نیاز داشته باشند.

3- ویروس‌های انکوژنیک انسانی و سرطان‌های مرتبط:

بسیاری از ویروس‌های مختلف دارای ویژگی‌های direct transformation هستند. با این حال، آنها به طور قانع کننده ای با نئوپلازی‌های انسانی بر اساس معیارهای برادفورد هیل مرتبط نبوده اند. و IARC آنها را در گروه سرطان زاهای نوع 1 انسانی قرار نمی دهد. بنابراین، آدنوویروس‌ها، پلیوماویروس‌های JCV، SV40 و BKV و دیگران، در اینجا مورد بحث قرار نخواهند گرفت. سرطان‌های انسانی مرتبط با عفونت ویروسی در جدول خلاصه شده است:

Human Virus	Associated Tumors
EBV	Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, immunosuppression-related lymphoma, T and NK cell lymphomas; nasopharyngeal and stomach carcinomas
KSHV	Primary effusion lymphoma and Kaposi sarcoma
High-risk HPVs	Cervical, head and neck and anogenital tract carcinomas
MCPV	Merkel cell carcinoma
HBV	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatocellular carcinoma
HTLV1	Adult T-cell leukemia/lymphoma

4. مکانیسم‌های رایج سرطان زایی مستقیم به صورت خلاصه عبارتند از:

1- انکوژن‌های ویروسی و انکوپروتئین‌ها که خود شامل موارد زیر است:

- ناپایداری ژنومی
- تداخل با کوتاه شدن تلومر
- تداخل با قطبیت سلول
- miRNA های ویروسی

2- جهش زایی ناشی از درج

5- مکانیسم‌های رایج سرطان زایی غیر مستقیم:

نشان دادن مکانیسم‌های انکوژن غیرمستقیم دشوارتر است زیرا نمی‌توان آن‌ها را با سنجش‌های آزمایشگاهی اندازه‌گیری کرد. این مکانیسم‌ها بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک پیشنهاد شده‌اند.

این مکانیسم‌ها به طور خلاصه شامل موارد زیر میشوند:

- التهاب مزمن
- سرکوب سیستم ایمنی
- تعدیل سرطان زایی
- تکثیر بیش از حد لنفوسیت‌ها ناشی از آنتی ژن به صورت مزمن

نتیجه‌گیری:

در 100 سال گذشته، تولد و تکامل ویروس‌شناسی تومورها همراه با هفت عامل ویروسی که به طور قانع کننده ای با پاتوژنز سرطان در انسان مرتبط بوده است اتفاق افتاده است. ویروس‌شناسی تومور به طور مهمی به درک مکانیسم‌های مولکولی که در طول سرطان زایی عمل می کنند کمک کرده است. با این حال، نشان دادن علت به ویژه دشوار است، زیرا در بیشتر موارد، ویروس‌های تومورزا به طور گسترده در جمعیت پخش می‌شوند بدون اینکه ایجاد بیماری بکنند. در نظر گرفتن این نکته ضروری است که وجود ویروس شرط کافی نیست ولی همیشه برای ایجاد تومورهای ویروس‌زا لازم است. سرطان نمی تواند هدف ویروس باشد زیرا هم بقای میزبان و هم ویروس را به خطر می اندازد با این حال، مکانیسم‌های پایداری ویروسی که در آن فرآیندهای سلولی از جمله تکثیر، بقا، ترمیم DNA، از جمله موارد دیگر، مختل می‌شوند، بستر مناسبی را فراهم می‌کنند که سرطان می تواند پس از تجاوزات محیطی و ژنتیک میزبان ظاهر شود. امروزه، معیارهای علت سر آستین برادفورد هیل به عنوان مبنای مفهومی تجربی، اپیدمیولوژیک و بالینی در نظر گرفته می‌شود که از آن می‌توان رابطه عامل ویروس-سرطان را استنباط کرد. دو حالت مختلف تبدیل سلولی بر اساس اینکه آیا ویروس از داخل (مستقیم) یا خارج (غیر مستقیم) از سلولی که تومور را تشکیل می دهد، عمل می کند، مستند شده است. مکانیسم‌های مستقیم بیان انکوژن‌های ویروسی را همراه با تنظیم‌زدایی انکوژن‌های سلولی و/یا ژن‌های سرکوب‌کننده تومور استنباط می‌کنند. از جمله مهم‌ترین مکانیسم‌های غیرمستقیم عبارتند از: (1) ایجاد یک محیط التهابی که در آن تولید مزمن مولکول‌های جهش‌زا به طور مداوم به بافت اطراف آسیب می‌رساند، و (ب) سرکوب سیستم ایمنی یا از دست دادن مکانیسم‌های نظارت ایمنی سرطان. با این حال، همه ویروس‌های تومورزا احتمالاً مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم را نشان می‌دهند و این جداسازی بیشتر به مکانیسم اصلی تبدیل سلول اشاره دارد. ریزمحیط تومور، چه عفونی و چه آسپتیک، همیشه التهابی است و مولکول‌های التهابی به طور مهمی در شروع و پیشرفت تومور نقش دارند.

هلیکوباکتر پیلوری به عنوان نمونه اولیه عامل عفونی در نظر گرفته میشود و هنوز یک انکوژن باکتریایی است که قادر به القای تومورهای معده در موش‌های تراریخته می باشد. به طور مشابه، EBV به طرز مهمی با التهاب و پیشرفت معده همکاری می کند، اگرچه یک سری ضایعات التهابی با شدت افزایش یافته و سرطان کبد با واسطه HBV و HCV علاوه بر ظرفیت شناخته شده ی آنها برای بیان انکوژن‌های ویروسی و سلولی، از یک سری ضایعات التهابی پیش ساز نیز پیشرفت می کنند.

تومورهای مرتبط با عفونت مسئول 15 تا 20 درصد از کل موارد سرطان در سراسر جهان هستند که یک چالش مهم در برنامه های بهداشت عمومی است. با ظهور فن آوری های جدید، به احتمال زیاد این فرکانس افزایش خواهد یافت. فناوری‌های گسترده توالی‌یابی ژنوم اخیراً امکان کشف MCPV را فراهم کرده‌اند و به ایجاد ارتباط سببی آن با کارسینوم سلول مرکل کمک کرده‌اند. همراه با عوامل تومور جدید، احتمالاً مکانیسم‌های جدیدی از تبدیل ناشی از عفونت پدیدار خواهد شد در حالی که سایر مکانیسم‌ها را می‌توان بهتر درک کرد.

مکانیسم تبدیل ضربه و فرار پیشنهاد می‌کند که یک عامل ویروسی در سرطان‌زایی شرکت می‌کند، اما بعداً از بین می‌رود زیرا سلول تومور ضربه‌های انکوژنی بیشتری به دست می‌آورد. این مسیر انکوژنی "غیر کلاسیک" با معیارهای علت فعلی سازگار نیست.

Table 1. Koch and Bradford Hill's postulates for causative relations.

Henle Koch's Postulates [9]	Bradford Hill's Causative Principles [10]
1. The pathogen agent must be present in sick population and absent in healthy population.	1. Strength of the association. The agent must be more common in cases than in healthy controls.
2. The agent must not appear randomly in another disease.	2. Consistency. Different researchers must corroborate the association.
3. The agent can be isolated and cultured from a diseased organism and should cause disease when introduced into a healthy organism.	3. Specificity. The disease must coexist with the agent in the same space, preferably over other associations of the same agent and another disease.
4. The agent isolated from the new host should be identical to the original causative agent.	4. Temporality. Exposure to the agent must predict the appearance of the disease.
	5. Gradient. A higher exposure must correlate with a higher probability to develop the disease.
	6. Plausibility. The association must be founded on the known biological aspects of the causative agent.
	7. Coherence. The association must be based on the known aspects of the disease.
	8. Experimental. Controlled conditions must reproduced and coincide with the disease and the blockage of biological mechanisms involved must reduce or prevent its appearance.
	9. Analogy. Agents with similar mechanisms must be associated to similar diseases.

نکاتی در رابطه با جدول:

1. عامل بیماری‌زا باید در جمعیت بیمار وجود داشته باشد و در جمعیت سالم وجود نداشته باشد. 2. عامل نباید به طور تصادفی در بیماری دیگری ظاهر شود. 3. عامل را می توان از یک ارگانیزم بیمار جدا کرد و کشت داد و در صورت وارد شدن به یک ارگانیزم سالم باید باعث بیماری شود.

4. عامل جدا شده از میزبان جدید باید با عامل ایجاد کننده اصلی یکسان باشد. سنجش‌های برادفورد هیل (معیارهای برادفورد هیل یا اصول برادفورد هیل) گروهی از کمیته شرایطی هستند که برای نشان دادن شواهد کافی برای تأیید یک رابطه علی میان یک پیشامد و یک پیامد ضروری هستند. این سنجش‌ها بیان می‌کنند که:

توان: نخستین سنجش بر توان همراهی دو متغیر تأکید دارد. اگر جامعه مورد پژوهش دارای ناهمسانی در یافته‌ها با درجات بالا باشد، بسیار ساده‌تر می‌توان به علت اشاره کرد. نباید فراموش شود که گاه ممکن است یک «همراهی» یا یک «همزمانی» دیده شده در پژوهش با رابطه علت و معلول اشتباه گرفته شود.

پایداری: پایداری همراهی است که به علت استناد می‌کند. یافته‌های پایدار و سازگار در نمونه‌های گوناگون و در زمان‌ها و مکان‌های گوناگون که به دست پژوهشگران گوناگون بررسی شده باشد، وجود یک رابطه را تقویت می‌کند.

ویژه بودن: هنگامی که یک جامعه آماری خاص در یک مکان خاص با یک متغیر خاص پیوند داشته باشد، رابطه علتی محتمل‌تر است.

زمانبندی: معلول باید پس از علت رخ دهد. اگر معلول همزمان یا پیش از علت فرضی رخ دهد، رابطه نمی‌تواند علتی باشد.

شیب زیست‌شناختی: همراهی منحنی میزان واکنش به علت یا نمودار زیستی است. برای نمونه کسانی که بیشتر سیگار می‌کشند باید بیش از غیرسیگاری‌ها محتمل به ابتلا به سرطان ریه باشند.

باورپذیری (خردپذیری): توان پذیرش علمی و تئوریک همراهی دو متغیر است. اگر هیچ پیوندی میان پدیده‌های گوناگون باورپذیر نباشد باید در استنباط علت هوشیار و محتاط باشیم.

وابستگی: هم‌راستایی شواهد است. هیل می‌گوید تداخل علت و معلول ناشی از یک همراهی نباید به شکل قابل توجه با قوانین رایج شناخته شده رفتار حیاتی و زیست‌شناختی بیماری مورد مطالعه در تضاد باشد.

آزمایش پذیری: در بیشتر موارد ممکن است که ادعای وجود یک رابطه را آزمایش تجربی کنیم.

قیاس پذیری: تأثیر عوامل مشابه نیز ممکن است به وجود شناخت رابطه علتی کمک کند.

2- اصول کلی مکانیسم‌های انکوژنیک ویروسی:

ویروس‌های انکوژنیک عموماً عفونت‌های مزمنی را حفظ می‌کنند که در آن ذرات ویروسی تولید نمی‌شود یا کم تولید می‌شود و تا آخر عمر فرد آلوده باقی می‌ماند. این مکانیسم‌های ماندگاری ویروسی و/یا نهفتگی از نظر بیولوژیکی با فرآیند سرطان‌زا سازگار هستند، زیرا از مرگ سلولی که در عفونت‌های لیتیک حاد شایع است جلوگیری می‌کنند، در حالی که عامل عفونی را از سیستم ایمنی پنهان نگه می‌دارند. ماندگاری ویروسی در میزبان با ادغام ژنوم ویروسی در ژنوم سلول یا با بیان پروتئین‌های ویروسی که ژنوم ویروسی را به طور مساوی به سلول‌های دختر در طول تقسیم سلولی جدا می‌کنند، به دست می‌آید. هر دو مکانیسم تضمین می‌کنند که ویروس در طول تکثیر سلولی از بین نمی‌رود. تداوم ویروسی معمولاً با بیان پروتئین‌هایی مشخص می‌شود که مرگ و تکثیر سلولی را کنترل می‌کنند.

تبدیل سلول احتمالاً یک استراتژی ویروسی تکاملی نیست، بلکه یک حادثه بیولوژیکی است که به ندرت در تعامل ویروس-میزبان رخ می‌دهد. سرطان منجر به مرگ میزبان می‌شود و بنابراین، نشان دهنده پایان ویروس نیز می‌باشد. وجود انکوژن‌های ویروسی به عنوان بخشی از مکانیسم‌های ماندگاری ویروسی توضیح داده می‌شود که تنها در شرایط تغییر یافته ممکن است منجر به سرطان شود. همه تومورهای مرتبط با ویروس ناشی از همکاری رویدادهای مختلف هستند که عفونت‌های پایدار و مکانیسم‌های تبدیل ویروسی را شامل می‌شوند. ضربه‌های انکوژنیک اضافی برای تبدیل کامل ضروری است. وقوع جهش‌هایی که بیان و عملکرد انکوژن‌های ویروسی و/یا سلولی را مختل می‌کنند در فرآیند سرطان‌زا ضروری است، در همین راستا، افزایش نرخ جهش در سلول‌های آلوده نسبت به سلول‌های طبیعی به طور مکرر مشاهده می‌شود. در این سناریو، سلول‌های عفونی نهفته یا latent ممکن است اهداف حساس‌تری برای حملات انکوژنیک اضافی باشند. به عنوان مثال، به دلیل استعمال دخانیات، رژیم غذایی کم میوه و سبزیجات یا/و افزایش قرار گرفتن در معرض عوامل انکوژنیک محیطی. همه ی اینها، به‌علاوه مؤلفه ژنتیکی میزبان منجر به تبدیل سلولی و توسعه سرطان می‌شود.

به طور کلی فرآیند سرطان زایی به دو روش مستقیم و غیر مستقیم انجام میشود.

عوامل سرطان‌زا با اثر مستقیم به طور کلی به شکل مونوکلونال در سلول‌های تومور یافت می‌شوند. این عوامل از طریق بیان انکوژن‌های ویروسی یا سلولی به حفظ فنوتیپ تومور کمک می‌کنند. رتروویروس‌ها، که چرخه تکثیر آنها مستلزم ادغام ژنوم ویروسی در ژنوم میزبان است، معمولاً تغییر شکل می‌دهند زیرا ادغام، بیان انکوژن‌های سلولی یا ژن‌های سرکوب‌کننده تومور را از حالت تنظیم خارج می‌کند. از سوی دیگر، EBV نمونه ای از ویروسی است که نیازی به ادغام ندارد و از طریق بیان انکوژن‌های خود تبدیل می‌شود. ویروس‌های تبدیل‌کننده غیرمستقیم از طریق دو مکانیسم اصلی عمل می‌کنند: تحریک التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو که به طور مداوم به بافت‌های موضعی آسیب می‌زند سیستم ایمنی را سرکوب می‌کند و مکانیسم‌های نظارت ایمنی ضد تومور را کاهش می‌دهد یا از بین می‌برد.

24. Choo, Q.L.; Kuo, G.; Weiner, A.J.; Overby, L.R.; Bradley, D.W.; Houghton, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-a, non-b viral hepatitis genome. *Science* 1989, 244, 359–362.

25. Poiesz, B.J.; Ruscetti, F.W.; Gazdar, A.F.; Bunn, P.A.; Minna, J.D.; Gallo, R.C. Detection and isolation of type c retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous t-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980, 77, 7415–7419.

26. Rickinson, A.B.; Kieff, E. Epstein-barr virus. In *Fields Virology*, Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, PA, USA, 1996; Volume 2, pp. 2397–2446.

27. Henle, G.; Henle, W.; Clifford, P.; Diehl, V.; Kafuko, G.W.; Kirya, B.G.; Klein, G.; Morrow, R.H.; Munube, G.M.; Pike, P.; et al. Antibodies to epstein-barr virus in burkitt's lymphoma and control groups. *J. Natl. Cancer Inst.* 1969, 43, 1147–1157.

28. Gerber, P.; Walsh, J.H.; Rosenblum, E.N.; Purcell, R.H. Association of eb-virus infection with the post-perfusion syndrome. *Lancet* 1969, 1, 593–595.

29. Hoagland, R.J. The transmission of infectious mononucleosis. *Am. J. Med. Sci.* 1955, 229, 262–272.

30. Goldberg, G.N.; Fulginiti, V.A.; Ray, C.G.; Ferry, P.; Jones, J.F.; Cross, H.; Minnich, L. In utero epstein-barr virus (infectious mononucleosis) infection. *JAMA: J. Am. Med. Assoc.* 1981, 246, 1579–1581.

31. Meyohas, M.C.; Marechal, V.; Desire, N.; Bouillie, J.; Frottier, J.; Nicolas, J.C. Study of mother-to-child epstein-barr virus transmission by means of nested pcrcs. *J. Virol.* 1996, 70, 6816–6819.

32. Stock, I. Infectious mononucleosis—A “childhood disease” of great medical concern. *Med. Mon. Pharma.* 2013, 36, 364–368.

33. Hjalgrim, H. On the aetiology of hodgkin lymphoma. *Dan. Med. J.* 2012, 59, B4485.

34. Klein, G.; Klein, E.; Kashuba, E. Interaction of epstein-barr virus (ebv) with human b-lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, 396, 67–73.

35. Morgan, D.G.; Niederman, J.C.; Miller, G.; Smith, H.W.; Dowaliby, J.M. Site of epstein-barr virus replication in the oropharynx. *Lancet* 1979, 2, 1154–1157.

36. Shair, K.H.; Schnegg, C.I.; Raab-Traub, N. Ebv latent membrane protein 1 effects on plakoglobin, cell growth, and migration. *Cancer Res.* 2008, 68, 6997–7005.

37. Caldwell, R.G.; Wilson, J.B.; Anderson, S.J.; Longnecker, R. Epstein-barr virus lmp2a drives b cell development and survival in the absence of normal b cell receptor signals. *Immunity* 1998, 9, 405–411.

38. Scholle, F.; Bendt, K.M.; Raab-Traub, N. Epstein-barr virus lmp2a transforms epithelial cells, inhibits cell differentiation, and activates akt. *J. Virol.* 2000, 74, 10681–10689.

39. Yates, J.L.; Warren, N.; Sugden, B. Stable replication of plasmids derived from epstein-barr virus in various mammalian cells. *Nature* 1985, 313, 812–815.

40. Dukers, N.H.; Rezza, G. Human herpesvirus 8 epidemiology: What we do and do not know. *Aids* 2003, 17, 1717–1730.

41. Cai, Q.; Verma, S.C.; Lu, J.; Robertson, E.S. Molecular biology of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and related oncogenesis. *Adv. Virus Res.* 2010, 78, 87–142.

42. Viejo-Borbolla, A.; Ottinger, M.; Schulz, T.F. Human herpesvirus 8: Biology and role in the pathogenesis of kaposi's sarcoma and other aids-related malignancies. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2004, 1, 5–11.

43. Beral, V.; Peterman, T.A.; Berkelman, R.L.; Jaffe, H.W. Kaposi's sarcoma among persons with aids: A sexually transmitted infection? *Lancet* 1990, 335, 123–128.

44. Radkov, S.A.; Kellam, P.; Boshoff, C. The latent nuclear antigen of kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-e2f pathway and with the oncogene hras transforms primary rat cells. *Nat. Med.* 2000, 6, 1121–1127.

45. Chugh, P.; Matta, H.; Schamus, S.; Zachariah, S.; Kumar, A.; Richardson, J.A.; Smith, A.L.; Chaudhary, P.M. Constitutive nf-kappab activation, normal fas-induced apoptosis, and increased incidence of lymphoma in human herpes virus 8 k13 transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 12885–12890.

46. Sun, Q.; Zachariah, S.; Chaudhary, P.M. The human herpes virus 8-encoded viral flce-inhibitory protein induces cellular transformation via nf-kappab activation. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 52437–52445.

47. Wang, L.; Dittmer, D.P.; Tomlinson, C.C.; Fakhari, F.D.; Damania, B. Immortalization of primary endothelial cells by the k1 protein of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Cancer Res.* 2006, 66, 3658–3666.

48. Staskus, K.A.; Zhong, W.; Gebhard, K.; Herndier, B.; Wang, H.; Renne, R.; Beneke, J.; Pudney, J.; Anderson, D.J.; Ganem, D.; et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor cells. *J. Virol.* 1997, 71, 715–719.

49. Xie, J.; Pan, H.; Yoo, S.; Gao, S.J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induction of ap-1 and interleukin 6 during primary infection mediated by multiple mitogen-activated protein kinase pathways. *J. Virol.* 2005, 79, 15027–15037.

با این حال، این احتمال وجود دارد که معیارهای علیت فعلی در آینده اصلاح و گسترش یابد. به عنوان مثال، Birdwell و همکاران از یک مدل عفونت گذرا در کراتینوسیت های آلوده به EBV برای تجزیه و تحلیل الگوی متیلاسیون در جزایر CpG استفاده کردند. آنها دریافتند که تغییرات اپی ژنتیکی ناشی از عفونت با یک فنوتیپ تومورزا مرتبط است که حتی پس از از دست دادن ویروس نیز حفظ می شود. اگرچه شواهدی وجود ندارد که عفونت گذرا توسط EBV به طور طبیعی اتفاق نمی افتد، کار Birdwell نقش بالقوه عفونت هایی را که در طول توسعه سرطان حفظ نمی شوند، برجسته می کند. همچنین، با توالی یابی گسترده نمونه های تومور، اثر انگشت APOBEC3B گسترده ای در میان بسیاری از انواع سرطان ها یافت شد. از آنجایی که خانواده سیتیدین دامینازهای APOBEC بخشی از یک پاسخ ضد ویروسی ذاتی است، ممکن است این اثر انگشت، سابقه عفونت های گذشته را منعکس کند که در آن پاسخ ضد ویروسی به طور جانبی باعث ایجاد جهش های سوماتیک سلولی منجر به سرطان می شود.

کشف سرطان هایی با منشا عفونی برای ساخت واکسن ها و درمان های دارویی پیشگیرانه و درمانی حیاتی است. این دانش قبلاً به ساخت واکسن هایی علیه HBV و HPV پرخطر و درمان های هدفمند علیه HIV و HCV منجر شده است.

References and Notes:

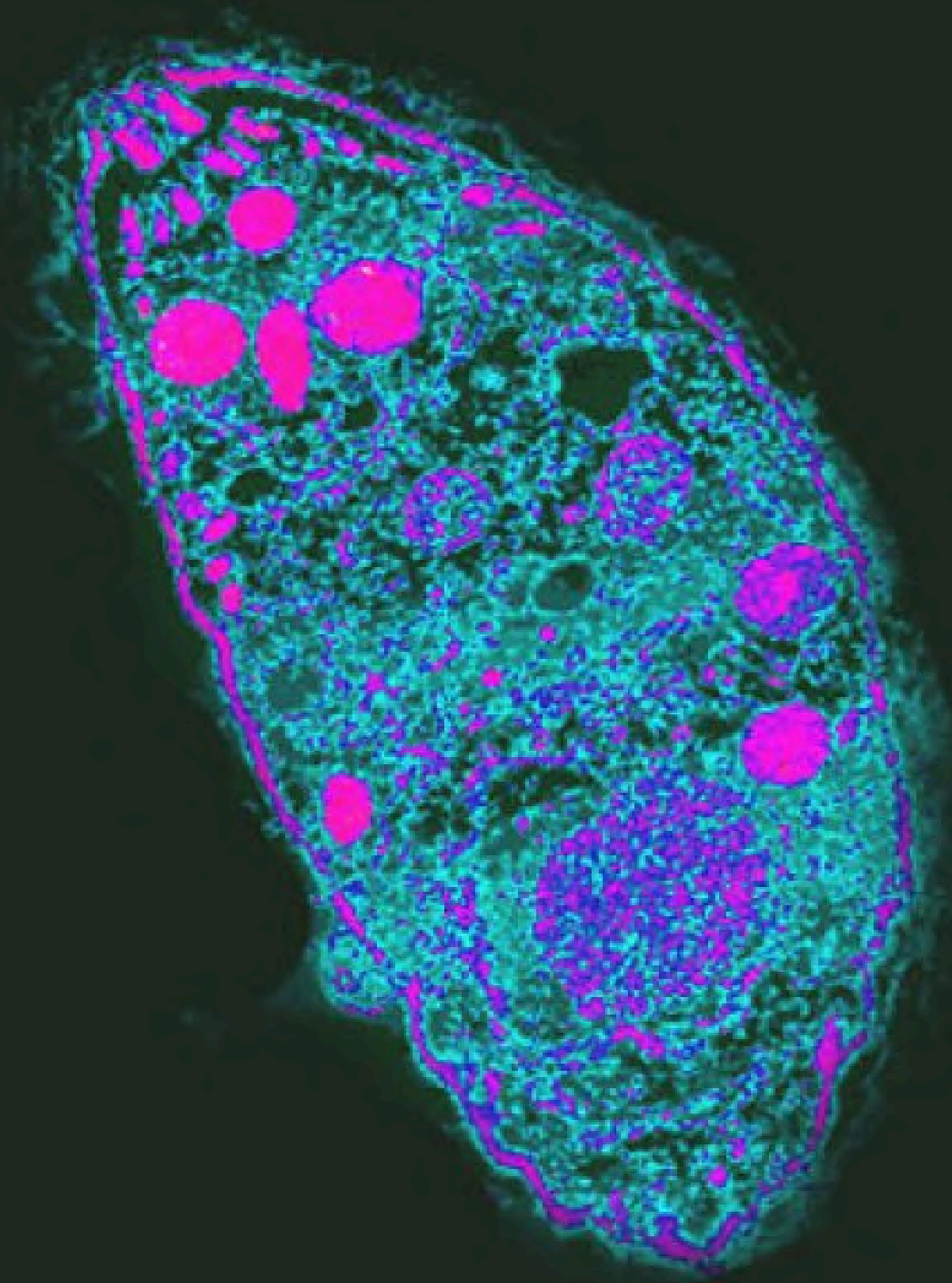
- Rous, P. A transmissible avian neoplasm. (sarcoma of the common fowl.). *J. Exp. Med.* 1910, 12, 696–705.
- Rous, P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells.
- Ellerman, V.; Bang, O. Experimentelle leukämie bei hühnern. *Zent. Bakteriolog. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. Orig.* 1908, 46, 595–609.
- Epstein, M.A.; Achong, B.G.; Barr, Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964, 1, 702–703.
- Durst, M.; Gissmann, L.; Ikenberg, H.; zur Hausen, H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983, 80, 3812–3815.
- Boshart, M.; Gissmann, L.; Ikenberg, H.; Kleinheinz, A.; Scheurlen, W.; zur Hausen, H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* 1984, 3, 1151–1157.
- Moore, P.S.; Chang, Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat. Rev. Cancer* 2010, 10, 878–889. century of human
- Parkin, D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer* 2006, 118, 3030–3044.
- Koch, R. Untersuchungen über bakterien: V. Die ätiologie der milzbrandkrankheit, begründet auf die entwicklungsgeschichte des bacillus anthracis [investigations into bacteria: V. The etiology of anthrax, based on the ontogenesis of bacillus anthracis]. *Cohns Beitr. Biol. Pflanz.* 1876, 2, 277–310.
- Hill, A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. Royal Soc. Med.* 1965, 58, 295–300.
- Thompson, M.P.; Kurzrock, R. Epstein-barr virus and cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 803–821.
- Kulwichit, W.; Edwards, R.H.; Davenport, E.M.; Baskar, J.F.; Godfrey, V.; Raab-Traub, N. Expression of the epstein-barr virus latent membrane protein 1 induces b cell lymphoma in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 11963–11968.
- Loeb, L.A.; Springgate, C.F.; Battula, N. Errors in DNA replication as a basis of malignant changes. *Cancer Res.* 1974, 34, 2311–2321.
- Prindle, M.J.; Fox, E.J.; Loeb, L.A. The mutator phenotype in cancer: Molecular mechanisms and targeting strategies. *Curr. Drug Targets* 2010, 11, 1296–1303.
- Coleman, W.B. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr. Mol. Med.* 2003, 3, 573–588.
- Zucman-Rossi, J.; Laurent-Puig, P. Genetic diversity of hepatocellular carcinomas and its potential impact on targeted therapies. *Pharmacogenomics* 2007, 8, 997–1003.
- Chadburn, A.; Abdul-Nabi, A.M.; Teruya, B.S.; Lo, A.A. Lymphoid proliferations associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013, 137, 360–370.
- Correa, P.; Piazuelo, M.B. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* 2012, 13, 2–9.
- Hatakeyama, M.; Higashi, H. Helicobacter pylori caga: A new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2005, 96, 835–843.
- Chang, Y.; Cesarman, E.; Pessin, M.S.; Lee, F.; Culpepper, J.; Knowles, D.M.; Moore, P.S. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in aids-associated kaposi's sarcoma. *Science* 1994, 266, 1865–1869.
- Zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application.
- Feng, H.; Shuda, M.; Chang, Y.; Moore, P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096–1100.
- Beasley, R.P.; Hwang, L.Y.; Lin, C.C.; Chien, C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis b virus. A prospective study of 22,707 men in taiwan. *Lancet* 1981, 2, 1129–1133.

50. Naranatt, P.P.; Krishnan, H.H.; Svojanovsky, S.R.; Bloomer, C.; Mathur, S.; Chandran, B. Host gene induction and transcriptional reprogramming in kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (kshv/hhv-8)-infected endothelial, fibroblast, and b cells: Insights into modulation events early during infection. *Cancer Res.* 2004, 64, 72–84.
51. Masood, R.; Cesarman, E.; Smith, D.L.; Gill, P.S.; Flore, O. Human herpesvirus-8-transformed endothelial cells have functionally activated vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor. *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 23–29.
52. Cerimele, F.; Curreli, F.; Ely, S.; Friedman-Kien, A.E.; Cesarman, E.; Flore, O. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus can productively infect primary human keratinocytes and alter their growth properties. *J. Virol.* 2001, 75, 2435–2443.
53. Hong, G.K.; Gulley, M.L.; Feng, W.H.; Delecluse, H.J.; Holley-Guthrie, E.; Kenney, S.C. Epstein-barr virus lytic infection contributes to lymphoproliferative disease in a scid mouse model. *J. Virol.* 2005, 79, 13993–14003.

Toxoplasma gondii and its relationship with lung cancer

Farhad Gilanipour

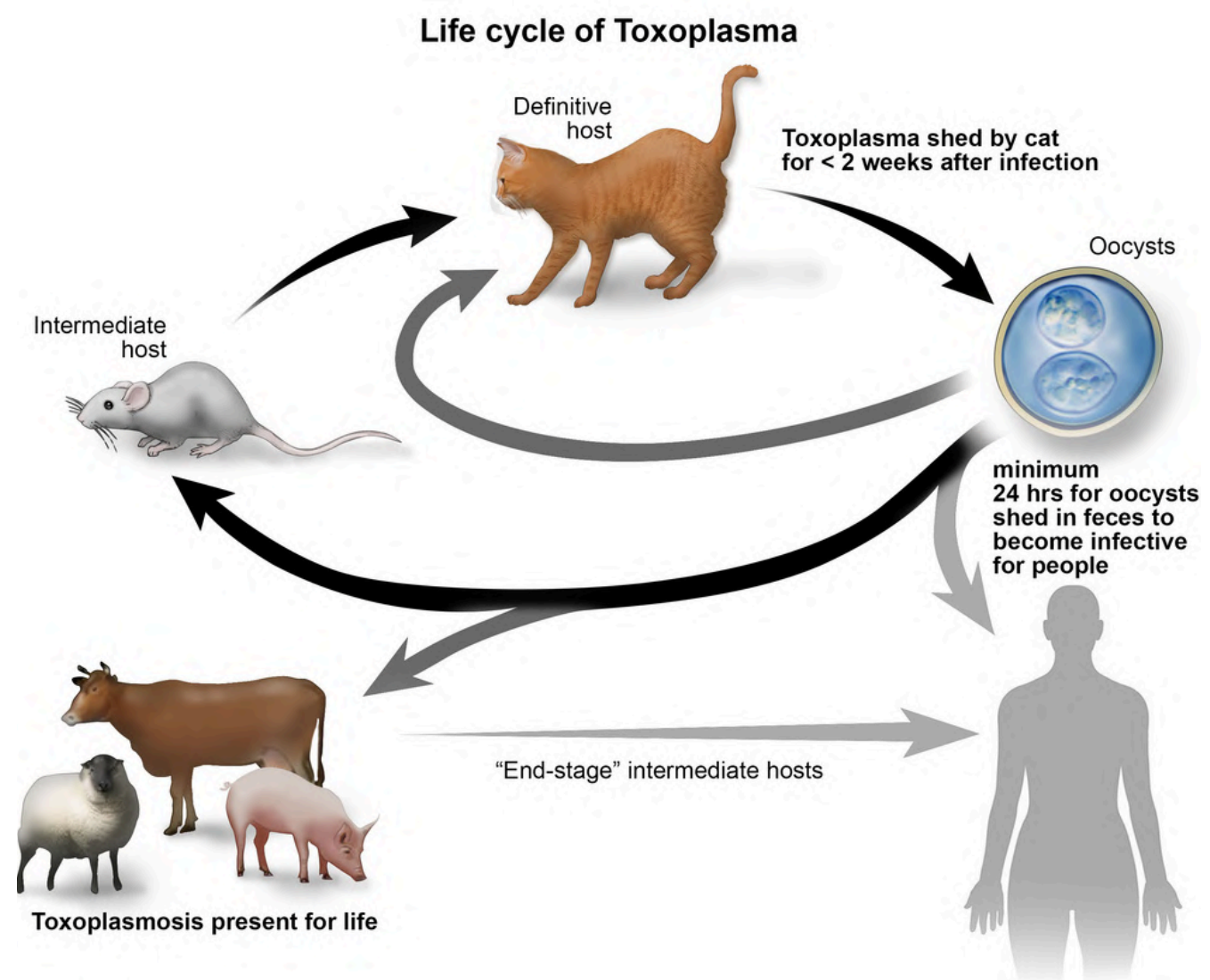
Master Student of Bacteriology at Shiraz University



Toxoplasma gondii is an obligate intracellular protozoan parasite that causes toxoplasmosis and is common between humans and animals. Eating water and food contaminated with oocysts or undercooked meat is the cause of transmission of *Toxoplasma gondii*. The immunocompromised hosts (e.g., patients with cancer) have ineffective immune responses, resulting in the transition of the resting or bradyzoite stage to the active and rapidly replicating tachyzoite form. *Toxoplasma gondii* leads to meningioma, and malignancies such as leukemia-lymphoma and myeloma can reactivate toxoplasmosis. (1) Infection with *Toxoplasma gondii* in healthy people is usually asymptomatic, but in people with immunosuppression defects, it shows neurological symptoms such as seizures. Fatal toxoplasmosis has been reported in the heart, liver, and bone marrow. The identification of the parasite is mostly by serological methods because of None specific antibodies, the reported results are lower than the actual state. (2) Lung cancer is a major threat to human health worldwide ,being the leading cause of cancer-related death and Lung cancer is the secondmost common cancer typ. (3) lung cancer is the most preventable of all cancers. Despite improvements in therapy, 90% of lung cancer patients will die from their disease. (4) Lung cancers are classified into nonsmall cell lung cancers (NSCLC) and small cell lung cancers (SCLC) NSCLC is the most common type. (5) Smoking is the predominant risk factor for lung cancer. exposure to secondhand smoke exposure to asbestos exposure to radon, arsenic and ionizing radiation were identified as other risk factors. (6) *T. gondii* infection appears to inhibit tumor growth and its invasion in many cancers. Hypoxia, avascular necrosis, suppression of tumor angiogenesis, and induction of Th1 immunity have all been proposed as potential mechanisms why *T. gondii* has antitumor effects. (5) toxoplasmosis elicits a potent protective T helper 1 (Th1) immune response, which in turn triggers T-lymphocytes to produce interferon- γ (IFN- γ), interleukin-12 (IL12), tumour necrosis factor- α (TNF- α). (7) Uncontrolled parasite reproduction, inflammatory processes, and unintentional tissue damage, prolonged monitoring and follow-up studies is the problems of using parasites for treatment. (5) *Toxoplasma gondii* can regulate innate immune cells by invading myeloid cells, typically producing powerful Th1 immune responses. *T. gondii* infection suppresses Lewis lung carcinoma (LLC) growth in mice, exhibiting considerable tumor-suppressing activity. formalin-fixed *T. gondii* organisms (f-Tp) injection in mice with *T. gondii* infection could induce potent antitumor responses. (5) *T. gondii* releases excretory/secretory proteins (ESP) into the culture medium of cell culture tachyzoites. *T. gondii* ESP can induce apoptosis of human K562 erythroleukemic cells, breast cancer MCF-7 cells, prostate cancer DU145 cells, and other cells, and inhibit the growth of B16F10 melanoma, Lewis lung carcinoma, and prostate cancer. (8)

References:

- 1 - Anvari, D., Sharif, M., Sarvi, S., Aghayan, S. A., Gholami, S., Pagheh, A. S., ... & Daryani, A. (2019). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 129, 30-42.
- 2 - Wang, Z. D., Liu, H. H., Ma, Z. X., Ma, H. Y., Li, Z. Y., Yang, Z. B., ... & Liu, Q. (2017). *Toxoplasma gondii* infection in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in microbiology*, 8, 238621
- 3 - Li, G., Li, Q., Tong, Y., Zeng, J., Dang, T., Yang, N., ... & Zhao, Z. (2024). The anticancer mechanisms of *Toxoplasma gondii* rhoptry protein 16 on lung adenocarcinoma cells. *Cancer Biology & Therapy*, 25(1), 2392902.
- 4 - Minna, J. D., Roth, J. A., & Gazdar, A. F. (2002). Focus on lung cancer. *Cancer cell*, 1(1), 49-52.
- 5 - Lotfalizadeh, N., Sadr, S., Morovati, S., Lotfalizadeh, M., Hajjafari, A., & Borji, H. (2024). A potential cure for tumor-associated immunosuppression by *Toxoplasma gondii*. *Cancer Reports*, 7(2), e1963.
- 6 - Collins, L. G., Haines, C., Perkel, R., & Enck, R. E. (2007). Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician*, 75(1), 56-63.
- 7 - Fadel, E. F., EL Hady, H. A., Ahmed, A. M., & Tolba, M. E. M. (2023). *Toxoplasma* and Cancer: Friends or Faux? Uncorking the Paradox. *Sohag Medical Journal*, 27(3.), 1-5.
- 8 - Chen, J., Liao, W., & Peng, H. (2022). *Toxoplasma gondii* infection possibly reverses host immunosuppression to restrain tumor growth. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 959300.



سرطان کلورکتال (colorectal cancer) و درمان آن به کمک باکتری ها

فرهاد گیلانی پور

دانشجوی کارشناسی ارشد باکتری شناسی دانشگاه شیراز

References:

- 1 - Li, S., Liu, J., Zheng, X., Ren, L., Yang, Y., Li, W., ... & Du, G. (2022). Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments. *Cancer biology & medicine*, 19(2), 147.
- 2 - Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Artukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9), 2025.
- 3- Bazensky, I., Shoobridge-Moran, C., & Yoder, L. H. (2007). Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors symptoms, and screening guidelines. *Medsurg Nursing*, 16(1), 46.
- 4 - Duong, M. T. Q., Qin, Y., You, S. H., & Min, J. J. (2019). Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Experimental & molecular medicine*, 51(12), 1-15.
- 5 - Patyar, S., Joshi, R., Byrav, D. P., Prakash, A., Medhi, B., & Das, B. K. (2010). Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. *Journal of biomedical science*, 17, 1-9.
- 6 - Mills, H., Acquah, R., Tang, N., Cheung, L., Klenk, S., Glassen, R., ... & Van, T. N. (2022). The use of bacteria in cancer treatment: a review from the perspective of cellular microbiology. *Emergency Medicine International*, 2022.
- 7 - Dougherty, M. W., & Jobin, C. (2023). Intestinal bacteria and colorectal cancer: etiology and treatment. *Gut Microbes*, 15(1), 2185028.
- 8 - Ebrahimzadeh, S., Ahangari, H., Soleimani, A., Hosseini, K., Ebrahimi, V., Ghasemnejad, T., ... & Eyvazi, S. (2021). Colorectal cancer treatment using bacteria: focus on molecular mechanisms. *BMC microbiology*, 21, 1-12.
- 9 - Saeed, M., Shoaib, A., Kandimalla, R., Javed, S., Almatroudi, A., Gupta, R., & Aqil, F. (2022, November). Microbe-based therapies for colorectal cancer: Advantages and limitations. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 86, pp. 652-665). Academic Press.
- 10 - Kandalai, S., Li, H., Zhang, N., Peng, H., & Zheng, Q. (2023). The human microbiome and cancer: A diagnostic and therapeutic perspective. *Cancer Biology & Therapy*, 24(1), 2240084.
- 11 - Mueller, A. L., Brockmueller, A., Fahimi, N., Ghotbi, T., Hashemi, S., Sadri, S., ... & Shakibaei, M. (2022). Bacteria-mediated modulatory strategies for colorectal cancer treatment. *Biomedicine*, 10(4), 832.
- 12 - Sánchez-Alcoholado, L., Ramos-Molina, B., Otero, A., Laborda-Illanes, A., Ordóñez, R., Medina, J. A., ... & Queipo-Ortuño, M. I. (2020). The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers*, 12(6), 1406.

سومین سرطان شایع و دومین سرطان کشنده (Colorectal cancer) سرطان کلورکتال یا محسوب می شود. (1) عواملی مثل سابقه پولیپ روده بزرگ، چاقی، مصرف الکل، سن و وضعیت اجتماعی - اقتصادی بر روی خطر ابتلا به سرطان کلورکتال تأثیر می گذارند. (2) این سرطان به طور مساوی در بین مردان و زنان اتفاق می افتد و از علایم آن می توان به باریک شدن مدفوع، گاز یا نفخ غیر معمول، کاهش وزن، کم خونی و استفراغ اشاره کرد. (3) درمان رایج سرطان دارای مشکلاتی مثل سمیت بالا برای یافت و سلول های طبیعی، مشکلات در درمان تومور عمیق، امکان مقاومت دارویی در سلول های تومور است. یکی از گزینه ها برای غلبه بر این مشکلات استفاده از باکتری ها در درمان سرطان است. (4) اولین استفاده از باکتری و سموم آن برای درمان سرطان توسط پزشک آمریکایی بیان شد که توانست از سموم باکتری برای تخریب تومور استفاده کند. (5) باکتری ها با ریشه کن کردن تومورها نقش امیدوارکننده ای در درمان سرطان دارند. سویه های زنده استریتوکوکوس و کلستریدیا از اولین سویه های استفاده شده در درمان بودند. (6) شناسایی زود هنگام بیماران بدون علامت با کولونوسکوپی و بیماران با علائم بالینی تأثیر زیادی در روند درمان دارد اما استفاده از باکتری برای درمان نیاز به سرمایه گذاری کلان دارد. (7) از عدم DNA محدودیت های استفاده از این روش درمانی می توان به سمیت باکتری، ناپایداری بهترین جنس مطالعه CRC انتخاب سویه باکتریایی مناسب و ایمن اشاره کرد. (8) برای پیشگیری از شده لاکتوباسیلوس ها مثل لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و استریتوکوکوس ترموفیلوس هستند. (7) CRC دارای اثر محافظتی برای بیماران *Lachnospiraceae* استریتوکوکوس ترموفیلوس و گونه ی هستند

این باکتری ها با نفوذ به مناطق هیپوکسیک تومورها با آزاد کردن آنزیم های مثل پروتاز ها و لپازها باعث مرگ سلولی می شوند. (9) باکتری های کامنسال متعلق به خانواده ی رشد تومور های کولون را کاهش می دهند *Ruminococcus gnavus* خصوصاً *Lachnospiraceae*. (10) تا کنون دو نوع سم باکتری در درمان سرطان شناسایی شدند -1 سمومی که با آنتی ژن سطحی سلول های بدخیم کونژوگه می شوند -2 سمومی که با لیگاند های سلول سرطانی وصل می شوند مثل انتروتوکسین کلستریدیوم پرفرنیز که رشد تومور را سرکوب می کند. از باکتری ها استفاده می شود به عنوان مثال اسپور های CRC به عنوان حامل های درمانی هم در درمان را ریشه کن CRC که غیر سمی است در مناطق بدون عروق جوانه می زند *Clostridium novyi-NT* می کند. (11) برخی از باکتریوسین های باکتری ها مثل نایسین، کولیسین، میکروسین توانایی کشتن سلول های توموری را دارند و در غشای سلول های هدف منفذ ایجاد می کنند نایسین از لاکتوکوکوس لاکتیس ترشح می شود و آپیتوز را افزایش می دهد و یک اثر بازدارنده در برابر بیان کاسپاز 3 را افزایش می دهد که باعث *Lactobacillus delbrueckii* (ژن های متاستاتیک دارد. (8) از پیشرفت سرطان کلورکتال ATCC 334 سویه *L. casei*. آپیتوز سلول سرطانی روده بزرگ می شود یک میکرو ارگانیزم درون سلولی است که به *Lysteria monocytogenes* (جلوگیری می کند. (12) عنوان یک ناقل برای واکسن های ضد سرطان استفاده می شود. از غشاهای روده عبور می کند را علیه T سلول های CD4 و CD8 و پاسخ های ایمنی را فعال می کند. به عنوان مثال، فعالیت به طور سیستماتیک مسیر التهابی را در ناحیه *Salmonella typhimurium*. تومورها تحریک می کند و $pro-IL-1\beta$ ، تومور فعال می کند که این مسیر التهابی، کاسپاز 1 را فعال می کند. کاسپاز 1 فعال می کند. در کل تجویز سیستماتیک باکتری باعث تولید IL-18 و $IL-1\beta$ را برای تولید $pro-IL-18$ سیتوکین های پیش التهابی می شود و سلول های ایمنی در محل تومور را فعال می کند که می تواند در درمان سرطان کلورکتال مؤثر باشد





The role of *Mycoplasma* in causing cancer

Fateme kia

MSC student of Bacteriology at Shiraz university

Mycoplasma is the smallest prokaryotic microorganism that can grow in a lifeless medium. *Mycoplasma hyorhinis* (*M. hyorhinis*), *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* were found to be closely related to cancer. As early as 1965, Paton et al. reported that *Mycoplasma orale* could cause chromosomal abnormalities in the human diploid cell line WI-38. In vivo studies have discovered the presence and influence of *Mycoplasma* in various tumor types, such as gastric cancer, breast cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, and cervical cancer. Many clinical case reports also found *Mycoplasma* in nasal polyps, oral cancer, and lymphoma. (Qiao K, et al)

Mycoplasmas are pleomorphic, wall free, prokaryotic organisms that reside either on the eukaryotic cell membranes or inside the cells, and they are the smallest organisms capable of self replication. To date, at least 16 *Mycoplasma* species have been isolated from humans. *Mycoplasma hyorhinis* (*M.hy*) was considered non-pathogenic to humans as it usually infects swine leading to respiratory tract disease and inflammation of the chest and joints. However, accumulating evidence suggests that *M.hy* infection in humans does result in clinical outcomes. *M.hy* was found in 56% of gastric carcinoma, 55% of colon carcinoma and 52.6% of lung carcinoma biopsies. Moreover, 36% men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and 52% men with prostate cancer are *M.hy* sero-positive. These clinical findings suggest a possible connection between *M.hy* exposure with gastric, colon, lung and prostate cancers. (Xu Y, et al)

Cancer progression involves a sequential series of critical genetic and molecular alterations that cause dysregulation of cell proliferation, adhesion, migration, and invasion, leading to the lethality associated with metastatic spread of malignant tumors. *M. hyorhinis* and p37 have long been associated with increased invasiveness and tumor metastasis. One aspect is the elevated tumor invasion, as suggested by a leukocyte adherence inhibition response, correlated with the presence of *M. hyorhinis* in patients with lung cancer, colon cancer, and breast cancer. (Gong M, et al)

Many causes and risk factors have been pointed to promote carcinogenesis establishment and development. Among these factors, some infectious agents have been suspected. In fact, according to the American Cancer Society, up to 20% of cancers worldwide have been related to infectious agents. The causal relationship between different types of cancer and many oncoviruses such as papillomavirus, hepatitis B virus, and Epstein-Barr virus and bacteria such as *Streptococcus bovis*, *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella*, and *Helicobacter pylori* has previously been well documented. One of the suspected prokaryotes in malignancy are mycoplasmas. As these atypical bacteria are notorious for their capacity to implement a low-grade chronic inflammatory condition during cell infection without compromising viability, they were thought to be ideal for promoting cancer transformation. Despite their genetic deficiency, mycoplasmas are able to cause diseases of significant economic impact, especially in livestock animals. For human, mycoplasmas have been also associated to many serious pathologies such as respiratory troubles, urogenital issues, infertility, rheumatic diseases, and AIDS. These diseases are usually caused by acute mycoplasma infections. However, some mycoplasmas are capable to chronically colonize human cells without obvious clinical symptoms. Being a cell wall-free prokaryote, mycoplasmas

interact closely with mammalian cells in silence for long time. This mute and extended interaction could be at the origin of alteration of many biological characteristics of mammalian cells. After the first reports suggesting the existence of a relationship between mycoplasmas and cancer, many experiments have subsequently been carried out to determine whether these bacteria are really endowed with oncogenetic properties or they are fortuitly identified in patients diagnosed with cancer. Other studies have attempted to explore whether mycoplasmas are directly involved in the onset of cancer or rather in its progression. Many cellular and molecular mechanisms of malignancy transformation were proposed for mycoplasmas. (Yacoub E, et al)

For example, Paton et al. have shown that following serial passages of human diploid WJ-38 stem cells from normal embryonic lung and their infection with *Mycoplasma orale*, the growth of these cells regresses with noticeable chromosomal aberrations. This is the first study reporting such chromosomal disorders associated with *Mycoplasma* infection in normal human cells. Malignant transformation induced by mycoplasmas was also reported to occur in blood cells (PBMCs) and in many other human cell lines from different organs such as leiomyosarcoma cell line SK-UT-1B in the uterus, adenocarcinoma A549 cells in the lung, BPH-1 cells in the prostate, and neuronal cell line BE-M17. (Yacoub E, et al)

They concluded that distinctive mycoplasmas may have different effects (sometimes opposite) on the expression of a given gene. These effects may gradually but significantly alter several biological properties of mammalian cells (obvious changes in cell morphology or growth rate). Therby leading to malignant transformation. (Yacoub E, et al)

Prostate cancer is the second most commonly diagnosed cancer and the sixth leading cause of cancer-related death in men worldwide. Incrimination of urogenital mycoplasmas in this type of cancer has been evoked since the mid-twentieth century. Based on this suggestion, some studies have been conducted later to experimentally prove the mycoplasmas potential in malignant transformation of prostate cells. More recently (during the last 2010–2020 decade), this hypothesis was further sustained by several studies reporting the detection of mycoplasmas (by PCR or RT-PCR) or their antibodies (using ELISA technique) in patients suffering from prostate cancer. (Yacoub E, et al)

It is important to notice that although the epidemiological data reported in these studies are interesting and persuasive, the lack of statistical and/or experimental evidences in some of them constitutes a limiting factor in the approving of the etiopathological role of mycoplasmas in prostate cancer. (Yacoub E, et al)

The results of studies aimed at searching for mycoplasma species in gastric cancer patients have shown the frequent diagnosis of *M. hiurinis*. Aside of the repetitive detection of *M. hyorhinis* in gastric cancer, no other obvious specific association may be inferred between a given *Mycoplasma* species and a particular type of cancer. Nevertheless, the detection of mycoplasmas antibodies remains an efficient mean of monitoring their infection in patients with cancer and could provide evidence of their presence and therefore of their possible involvement. Although PCR amplification is the most useful and direct way to detect mycoplasma DNA, the in situ localization by culture remains the best one to confirm the presence of live and active mycoplasmas in tumor sites. This supports the hypothesis of causality for the involvement of these bacteria in host cells transformation. (Yacoub E, et al)

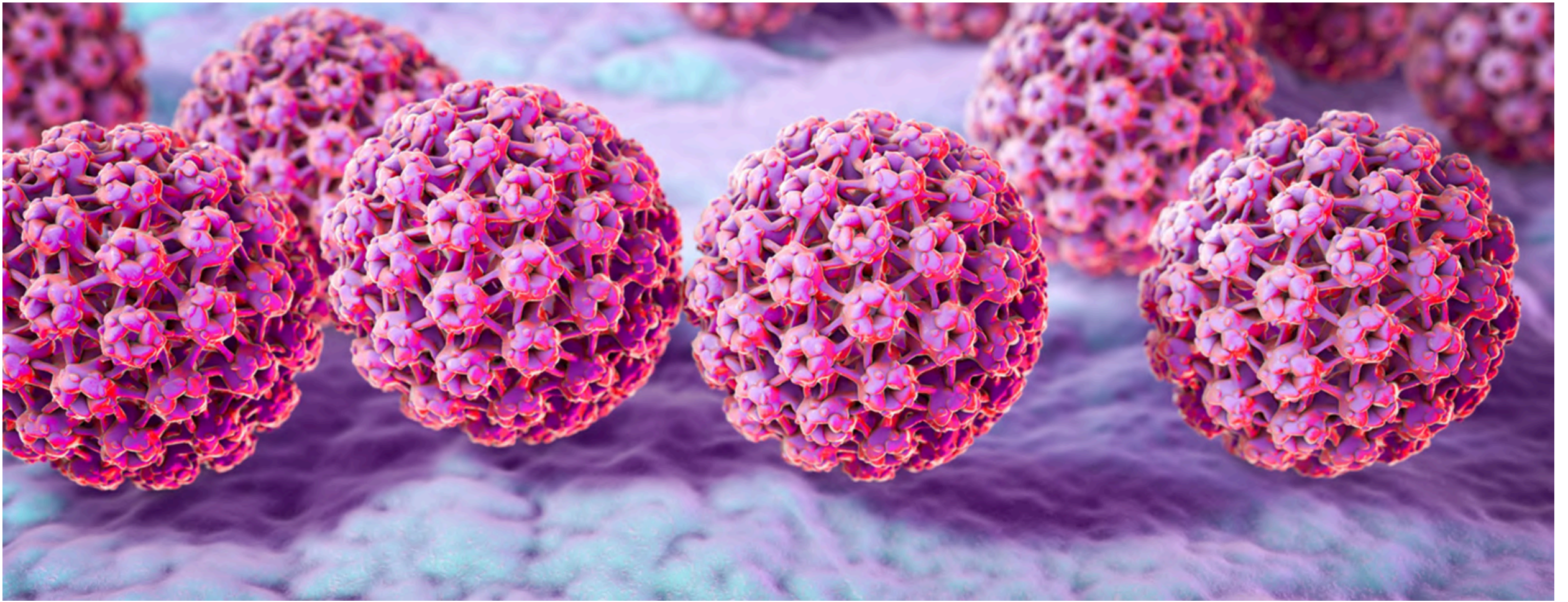
sources

Qiao K, Han J, Zhang H, Li Y, Hou X, Jia Y, Sun Y, Wang H, Xu Z, Liu H, Zhang H, Liu H, Zhang W, Sun T. Intratumor *Mycoplasma* promotes the initiation and progression of hepatocellular carcinoma. *Cell Rep.* 2023 Dec 26;42(12):113563. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113563. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38088929.

Xu Y, Li H, Chen W, Yao X, Xing Y, Wang X, Zhong J, Meng G. *Mycoplasma hyorhinis* activates the NLRP3 inflammasome and promotes migration and invasion of gastric cancer cells. *PLoS One.* 2013 Nov 6;8(11):e77955. doi: 10.1371/journal.pone.0077955. PMID: 24223129; PMCID: PMC3819327.

Gong M, Meng L, Jiang B, Zhang J, Yang H, Wu J, Shou C. p37 from *Mycoplasma hyorhinis* promotes cancer cell invasiveness and metastasis through activation of MMP-2 and followed by phosphorylation of EGFR. *Mol Cancer Ther.* 2008 Mar;7(3):530-7. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2191. PMID: 18347140.

Yacoub E, Saed Abdul-Wahab OM, Al-Shyarba MH, Ben Abdelmoumen Mardassi B. The Relationship between Mycoplasmas and Cancer: Is It Fact or Fiction? Narrative Review and Update on the Situation. *J Oncol.* 2021 Jul 31;2021:9986550. doi: 10.1155/2021/9986550. PMID: 34373693; PMCID: PMC8349275.



From *HPV* and *RSV* as cancer-causing viruses to modern advancements in cancer treating by oncolytic viruses

Nikoo veiskarami

Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Peyton Rous, a Swiss-born American biologist, was honored with the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1966 for his pivotal discovery of the Rous sarcoma virus (*RSV*) in 1911. This virus was the first identified cancer-causing virus. This groundbreaking achievement significantly advanced the field of viral oncology, which focuses on viruses that play a role in the development of cancer. Rous was working at the Rockefeller Institute of Medical Research in New York when he made this groundbreaking discovery. He inoculated healthy chickens with tumor tissue taken from infected birds and found that some of the healthy chickens developed cancerous tumors. He then isolated the virus responsible for this cancer from infected chickens. The Rous sarcoma virus is classified as a retrovirus, meaning that it can convert its RNA genetic material into DNA and integrate it into the genome of the host cell. This integration process can result in uncontrolled cell growth and, ultimately, the development of cancer. Rous' discovery was groundbreaking as it revealed that viruses have the potential to cause cancer, paving the way for new research in the field of oncology. (1-3)

Human Papillomavirus (HPV) is a group of more than 200 related viruses, some of which are known to cause cervical cancer. The primary high-risk types associated with cervical cancer include HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. This virus can lead to the development of cervical cancer by instigating molecular and cellular alterations in cervical cells. (4,5)

When a person with an immunocompromised system or no prior immunity gets infected with high-risk *HPV*, the virus can integrate its DNA into the host cell's DNA. This integration disrupts the normal functioning of the host cell and can lead to the overexpression of certain proteins. It is crucial to understand that not all *HPV* infections progress to cervical cancer, as the immune system frequently clears the virus within 1-2 years. Nevertheless, persistent *HPV* infections heighten the chances of cervical cancer development. Adopting preventative measures like *HPV* vaccination and routinely undergoing cervical cancer screening can notably diminish the likelihood of cervical cancer development. (6,7)

Oncolytic Virus as a cancer treatment

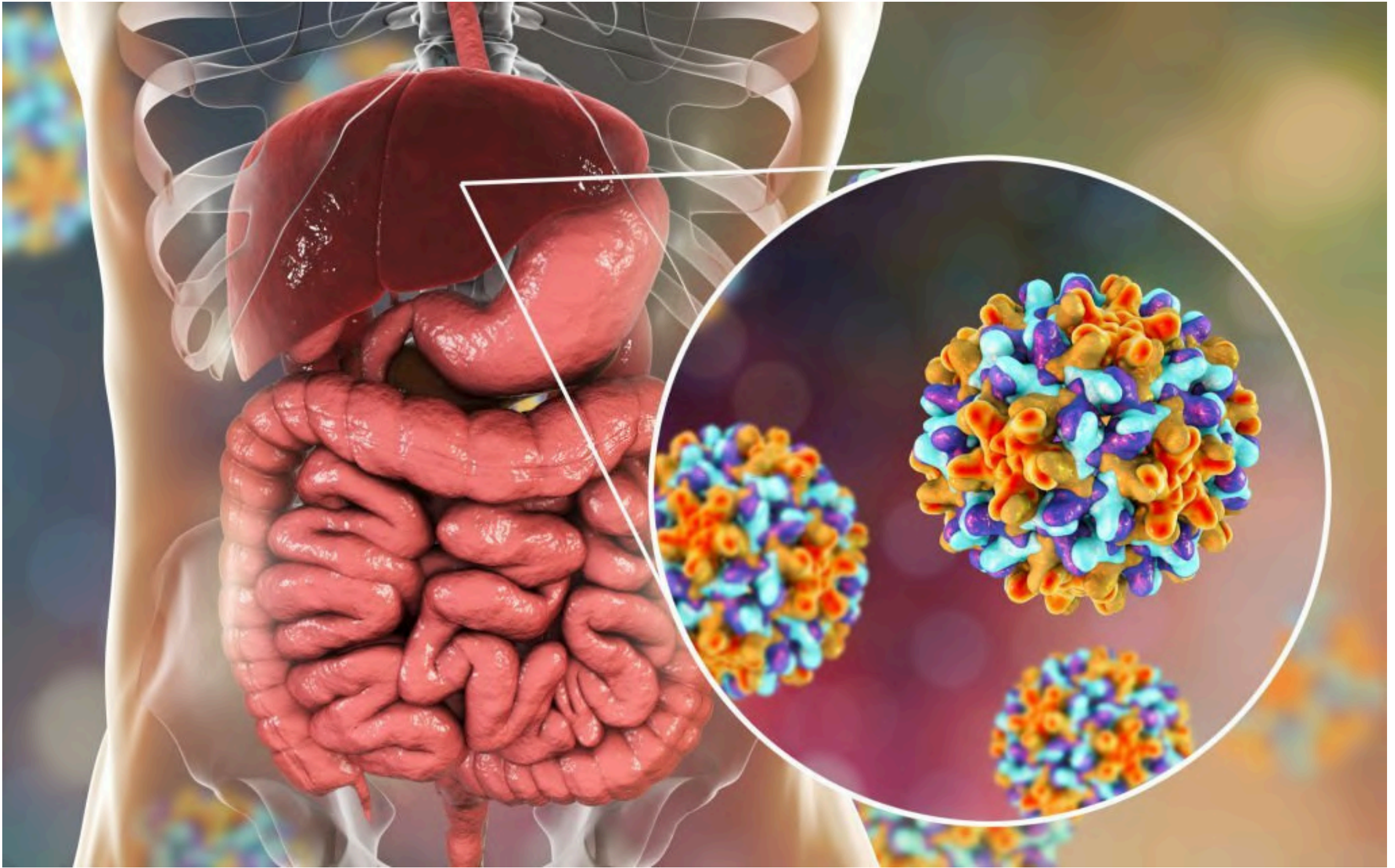
Some viruses have been modified to treat cancer. A prominent example is Oncolytic Virus Therapy, a method that utilizes specially modified viruses to target and eliminate cancerous cells while preserving the health of normal cells. Oncolytic viruses are engineered to invade and eradicate cancer cells, either through direct cell death or by stimulating an immune reaction against the tumor.

These viruses may be derived from naturally occurring viruses with a predilection for infecting cancerous cells, or they may be custom-designed to target particular forms of cancer. (8)

Talimogene Laherparepvec, also known as T-VEC, is a popular oncolytic virus derived from the herpes simplex virus type 1 (HSV-1). The FDA in the US has approved its use for treating advanced melanoma. T-VEC targets and replicates within tumor cells, creating proteins that boost the patient's immune system to combat cancer. (9)

References:

1. Nobel prize. Payton Rous. 2024 [cited 2024 Sep 7]; Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1966/rous/facts/>
2. Becsei-Kilborn E. Scientific discovery and scientific reputation: The reception of peyton rous' discovery of the chicken sarcoma virus. *J Hist Biol.* 2010 Feb;43(1):111-57.
3. Weiss RA, Vogt PK. 100 years of rous sarcoma virus. Vol. 208, *Journal of Experimental Medicine.* 2011. p. 2351-5.
4. national center of chronic disease prevention and health promotion. *HPV.* 2023 Aug [cited 2024 Sep 7]; Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic-information.html>
5. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. Vol. 16, *Journal of Infection and Public Health.* Elsevier Ltd; 2023. p. 626-31.
6. Hewavisenti R V., Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. Vol. 14, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2023.
7. Ukhisa. Chapter 18a-Human papillomavirus (HPV) Human papillomavirus (HPV) Human papillomavirus (HPV).
8. NCI staff. ONCOLYTIC. 2018 Sep [cited 2024 Sep 7]; Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/oncolytic-viruses-to-treat-cancer>
9. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Coccorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-vec): An intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. Vol. 13, *Cancers.* MDPI AG; 2021. p. 1-14.



هپاتیت B و سرطان

هانیه ترابی

دانشجوی دکتری باکتری شناسی دانشگاه شیراز

مقدمه

هپاتیت B (HBV) به عنوان یکی از چالش‌های عمده بهداشت جهانی شناخته می‌شود که سالانه جان بسیاری را می‌گیرد. بر اساس تخمین‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال 2022، تقریباً 254 میلیون نفر با بیماری مزمن هپاتیت B زندگی می‌کنند، که از این میان، حدود 1.1 میلیون نفر در همان سال به دلیل بیماری‌های ناشی از سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) جان خود را از دست داده‌اند. HCC که به عنوان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در جهان شناخته می‌شود، دست‌کم 75 درصد موارد آن ناشی از HBV است [1].

هپاتیت ویروسی نوع B، یک بیماری عفونی کبدی است که توسط ویروس هپاتیت B، ایجاد می‌شود که می‌تواند به صورت حاد مزمن بروز پیدا کند. در حالت حاد، علائم به طور ناگهانی و شدید ظاهر می‌شوند حالت در حالی که در حالت مزمن، بیماری به مدت طولانی تری باقی می‌ماند. افراد مبتلا به هپاتیت B مزمن، در معرض خطر بالایی برای توسعه عوارض جدی مانند سیروز کبدی، کارسینوم سلول‌های کبدی (HCC) قرار دارند [2].

هپاتیت B

ویروس هپاتیت B (HBV)، یک ویروس DNA پوشش دار حلقوی، به طول 3.2 کیلوباز از خانواده هپادنا ویریده است. DNA این ویروس، تقریباً دو رشته‌ای است و از یک رشد کدکننده کامل (رشته منفی) و یک رشته غیر کدکننده ناقص (رشته مثبت) تشکیل شده است [3-5]. تحقیقات نشان داده‌اند که حداقل هشت ژنوتیپ متفاوت از HBV وجود دارد که با حروف A تا H نام‌گذاری شده‌اند و هر کدام دارای تفاوت‌های ژنتیکی بیش از 8% اما کمتر از 17% هستند. [6]

الگوی خاصی در توزیع ژنوتیپ‌های HBV در جمعیت‌ها و مناطق جغرافیایی مختلف مشاهده می‌شود که ارتباطی بین نوع ژنوتیپ و شدت و نتایج بیماری مشاهده شده است. آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) در سرم به عنوان یک معیار اساسی برای شناسایی عفونت‌های حاد و مزمن HBV و همچنین تعیین استراتژی‌های درمانی برای عفونت‌های ناشی از HBV مورد استفاده قرار می‌گیرد. در عفونت‌های بالینی خاموش HBV یا در مراحل ابتدایی عفونت حاد، ممکن است HBsAg قابل تشخیص نباشد و DNA HBV تنها شاخص قابل تشخیص باشد [7-9].

نقش DNA HBV در سرطان کبد

DNA دو رشته‌ای خطی ویروس هپاتیت B (dsDNA)، که از تکمیل فرآیند تکثیر DNA و افزودن رشته مثبت حاصل می‌شود، محل اصلی برای ادغام DNA ویروسی است. این dsDNA می‌تواند درون ژنوم سلول میزبان و در نقاطی که DNA دو رشته‌ای سلولی دچار شکستگی شده،

از طریق فرآیندهای ترمیمی مانند اتصال غیر همولوگ انتهایی (NHEJ) یا اتصال انتهایی میکروهمولوژی (MMEJ)، بسته به خصوصیات توالی‌های انتهایی DNA ویروس و DNA شکسته سلولی، ادغام شود. ادغام HBV DNA در ژنوم سلول میزبان و تولید مداوم پروتئین‌های HBx و HBsAg یا نسخه‌های اصلاح‌شده‌ی آن‌ها، می‌تواند به پایداری عفونت ویروسی و آسیب به کبد کمک کند، که این امر ممکن است در نهایت به بروز سرطان کبد منجر شود. [10, 11]

عوامل خطر

عواملی که می‌توانند خطر ابتلا به HCC در عفونت مزمن HBV را افزایش دهند، به سه دسته عوامل محیطی و عوامل میزبان و دسته بندی می‌شوند.

عوامل میزبان: جنسیت/ افراد مذکر، افزایش سن، افراد دارای سابقه خانوادگی HCC، دیابت نوع 2، کبدچرب غیر الکلی و سیروز، چاقی، ژنتیک (کمبود آلفا 1 آنتی تریپسین)

عوامل ویروسی: بار ویروسی بالا، ژنوتیپ‌های F و C هپاتیت B، موتاسیون محرک هسته عوامل محیطی: الکل، سیگار، قرار گرفتن در معرض آلفاتوکسین، عفونت همزمان با HCV، HDV، HIV [12-15]

انتقال HBV

در مناطقی که هپاتیت B به شدت شایع است، این بیماری اغلب از طریق انتقال مادر به نوزاد در هنگام تولد (انتقال عمودی) یا از طریق انتقال افقی (تماس با خون آلوده) منتقل می‌شود. به ویژه بین کودکان آلوده و سالم در پنج سال اول زندگی. ابتلا به عفونت مزمن در نوزادان و کودکانی که قبل از سن پنج سالگی آلوده می‌شوند بسیار رایج است [16, 17].

همچنین، هپاتیت B می‌تواند از طریق زخم‌ها و نیز تماس با خون و دیگر مایعات بدن آلوده مانند بزاق، مایعات قاعدگی، ترشحات واژن و منی منتقل شود. انتقال ویروس نیز ممکن است از طریق استفاده مجدد از سرنگ‌های آلوده یا اشیاء تیز دیگر در محیط‌های بهداشتی و اجتماعی رخ دهد. در بزرگسالان، کمتر از 5 درصد از عفونت‌های هپاتیت B به هپاتیت مزمن تبدیل می‌شود، اما اگر عفونت در دوران نوزادی یا کودکی رخ دهد، تقریباً در 95 درصد موارد به هپاتیت مزمن منجر می‌شود. پیشرفت عفونت در این گروه سنی معمولاً سریع بوده و گاهی اوقات فاز تحمل ایمنی وجود ندارد [18, 19].

ویروس هپاتیت B می‌تواند تا حداقل 7 روز در خارج از بدن زنده بماند و در این مدت اگر وارد بدن فردی شود که واکسینه نشده، می‌تواند عفونت ایجاد کند. دوره کمون ویروس بین 30 تا 180 روز است و ممکن است ظرف 30 تا 60 روز پس از عفونت قابل شناسایی باشد و امکان دارد که در بدن باقی بماند و به هپاتیت مزمن B تبدیل شود، به خصوص اگر در دوران نوزادی یا کودکی منتقل شده باشد. بنابراین، واکسیناسیون در دوران نوزادی و کودکی بسیار مهم است. این واکسن‌ها به کودکان کمک می‌کنند تا در مقابل هپاتیت B محافظت شوند و از ابتلا به عفونت جلوگیری کنند. همچنین، افراد بزرگسال نیز می‌توانند از واکسن‌های هپاتیت B برای حفاظت از خود استفاده کنند [20].

References:

1. Choi, W.M., et al., Increasing on-treatment hepatocellular carcinoma risk with decreasing baseline viral load in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, 2022. 132(10).
2. Samant, H., H.S. Amiri, and G.B. Zibari, Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*, 2021. 12(Suppl 2): p. S361-s373.
3. Péneau, C., J. Zucman-Rossi, and J.C. Nault, Genomics of Viral Hepatitis-Associated Liver Tumors. *J Clin Med*, 2021. 10(9).
4. Chisari, F.V., M. Isogawa, and S.F. Wieland, Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)*, 2010. 58(4): p. 258-66.
5. Tsukuda, S. and K. Watashi, Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*, 2020. 182: p. 104925.
6. Lamontagne, R.J., S. Bagga, and M.J. Bouchard, Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res*, 2016. 2: p. 163-186.
7. Le Bert, N., et al., Effects of Hepatitis B Surface Antigen on Virus-Specific and Global T Cells in Patients With Chronic Hepatitis B Virus infection. *Gastroenterology*, 2020. 159(2): p. 652-664.
8. Kuhns, M.C., et al., Molecular and Serological Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Positive Samples with Very Low or Undetectable Levels of HBV Surface Antigen. *Viruses*, 2021. 13(10).
9. Chu, C.J. and S.D. Lee, Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. 23(4): p. 512-20.
10. Pollicino, T. and G. Caminiti, HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection. *Viruses*, 2021. 13(3).
11. An, P., et al., Host and Viral Genetic Variation in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Front Genet*, 2018. 9: p. 261.
12. Aspinall, E.J., et al., Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)*, 2011. 61(8): p. 531-40.
13. Kaur, S.P., et al., Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Infected Patients and the Role of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg). *J Clin Med*, 2022. 11(4).
14. Lin, C.L. and J.H. Kao, Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Mol Hepatol*, 2023. 29(3): p. 605-622.
15. Li, S., et al., Risk Factors, Pathogenesis, and Strategies for Hepatocellular Carcinoma Prevention: Emphasis on Secondary Prevention and Its Translational Challenges. *J Clin Med*, 2020. 9(12).
16. Tajiri, K. and Y. Shimizu, Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(23): p. 7074-83.
17. Veronese, P., et al., Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2021. 27(26): p. 4182-4193.
18. Nguyen, M.H., et al., Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*, 2020. 33(2).
19. Sabeena, S. and N. Ravishankar, Horizontal Modes of Transmission of Hepatitis B Virus (HBV): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*, 2022. 51(10): p. 2181-2193.
20. Pattyn, J., et al., Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis*, 2021. 224(12 Suppl 2): p. S343-s351.
21. World Health Organization. Hepatitis B. Accessed April 9 , 2024. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

اهمیت واکسن HBV

واکسیناسیون هپاتیت B یک روش مؤثر برای جلوگیری از ابتلا به این بیماری است. توصیه می‌شود که واکسن هپاتیت B به نوزادان تازه متولد شده در اولین فرصت، یعنی طی 24 ساعت پس از تولد، تزریق شود. پس از این دوز اولیه، دو یا سه دوز اضافی با فاصله‌ای حداقل چهار هفته باید انجام گیرد.

به طور کلی، افرادی که دوره سه دوز واکسیناسیون را به پایان رسانده‌اند، نیازی به واکسن تقویتی ندارند.

این واکسن تا حداقل 20 سال و احتمالاً برای تمام عمر، محافظت در برابر هپاتیت B را فراهم می‌کند.

هپاتیت B ممکن است از طریق مادر به نوزاد منتقل شود، اما با استفاده از داروهای ضد ویروسی به همراه واکسیناسیون، می‌توان از انتقال بیماری جلوگیری کرد.[21]

مجمع
حسن



مصاحبه

دکتر فاطمه شمس آبادی دکتری بیوتکنولوژی پزشکی

1. لطفا خودتون رو معرفی بفرمایید

دکتر فاطمه شمس آبادی هستم، دکتری بیوتکنولوژی پزشکی که در دانشگاه علوم پزشکی گلستان به عنوان هیات علمی مشغول به فعالیت هستم.

2- نظر شما در مورد درمان سرطان با میکروارگانیسم ها چیست؟

درمان سرطان با میکروارگانیسم ها یک حوزه تحقیقاتی جذاب و نوآورانه است که به بررسی استفاده از میکروارگانیسم ها (مانند باکتری ها، ویروس ها، و قارچ ها) برای درمان بیماری های سرطانی می پردازد. این روش ها معمولاً به دو دسته تقسیم می شوند که عبارتند از: ایمونوتراپی با استفاده از میکروارگانیسم ها و استفاده از میکروارگانیسم ها به عنوان حامل های دارویی. در دسته اول، از میکروارگانیسم ها به عنوان حامل های درمانی برای فعال سازی سیستم ایمنی بدن در مقابله با سلول های سرطانی استفاده می شود. به عنوان مثال: ویروس یا باکتری های انکولایتیک را می توان نام برد، که این میکروارگانیسم ها به صورت انتخابی سلول های سرطانی را مورد هدف قرار می دهند و با تحریک سیستم ایمنی بدن، به نابودی این سلول ها کمک می کنند.

در دسته دوم، میکروارگانیسم ها می توانند به عنوان وسیله ای برای تحویل داروهای شیمیایی یا ژن های درمانی به سلول های سرطانی مورد استفاده قرار بگیرند. این روش می تواند خطرات جانبی درمان های سنتی را کاهش دهد و اثر بخشی درمان را افزایش دهد. اگرچه چالش ها و نگرانی هایی را برای استفاده از میکروارگانیسم ها در درمان سرطان به همراه دارد. یکی از بزرگ ترین نگرانی ها در استفاده از میکروارگانیسم ها در درمان سرطان، احتمال عفونت های ناخواسته یا واکنش های ایمنی غیرقابل پیش بینی است. همچنین، انتخاب میکروارگانیسم مناسب برای حمله به سلول های سرطانی بدون آسیب رساندن به بافت های سالم یکی دیگر از چالش ها است.

3. کارهای شخصی بنده در این زمینه....

تحقیقاتی را که بنده در زمینه سرطان در حال انجام هستم، استفاده از ژن های القاء کننده آپاپتوز، مرگ برنامه ریزی شده سلولی، از ویروس های انکولایتیک chicken anemia virus و Vesicular Stomatitis Virus است، که به منظور کاهش رشد و تکثیر سلول های سرطانی پستان انسانی در حال بررسی می باشم. با استفاده علوم بیوتکنولوژی به طراحی سازه های ژنی می پردازیم که بتواند بطور همزمان هر دو ژن مربوطه را با استفاده پرموتور اختصاصی تومور بیان کند. از یک سو منجر به محدودیت اثرات جانبی استفاده از ویروس ها شده و از سوی دیگر اختصاصاً سلول های سرطانی را مورد هدف قرار دهد.

4. چشم انداز درمان سرطان با میکروارگانیسم ها را چگونه می بینید؟

چشم انداز درمان سرطان با میکروارگانیسم ها به دلیل پتانسیل های نوآورانه و تحقیقاتی که در این حوزه وجود دارد، بسیار امیدوارکننده است. از جمله رویکردهای این حوزه که منجر به افزایش اثربخشی کلی درمان می شود، می توان به پیشرفت های پژوهشی و کلینیکی، کاهش عوارض جانبی از طریق میکروارگانیسم های انکولایتیک و تحویل هدفمند دارو (کاهش سمیت عمومی درمان ها)، و ایجاد درمان های ترکیبی - استفاده همزمان میکروارگانیسم ها با داروهای شیمی درمانی و یا ایمونوتراپی - اشاره نمود. علاوه بر این، با پیشرفت فناوری های نوین در علوم ژنتیک، بیوتکنولوژی، و نانوتکنولوژی می توان انتظار داشت که درمان های مبتنی بر میکروارگانیسم ها به صورت بهینه تری توسعه یابند. از نمونه این فناوری ها می توان به سیستم ویرایش ژنی یا CRISPR اشاره کرد. به طور کلی، با توجه به تحقیقات فعلی و پتانسیل های موجود، درمان سرطان با میکروارگانیسم ها می تواند در آینده به عنوان یکی از روش های مؤثر و کمتر آسیب زنده در دسترس باشد.

اگرچه، نیاز به پژوهش های بیشتر برای اطمینان از ایمنی استفاده از میکروارگانیسم ها و جلوگیری از عفونت های ناخواسته وجود دارد. ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که توسعه درمان های جدید نیازمند زمان و منابع زیادی است و باید از نظر قانونی و اخلاقی تأیید شود.

5. بنظر شما ایران در آینده در این حوزه چه جایگاهی میتونه داشته باشد؟

کشور ما ایران به دلیل برخورداری از ظرفیت های علمی و پژوهشی، می تواند در آینده در حوزه درمان سرطان با میکروارگانیسم ها جایگاهی مهم و مؤثر داشته باشد. در زیر به چند عامل کلیدی اشاره می شود که می تواند نقش ایران را در این زمینه تقویت کند:

- انجام پژوهش های علمی و دانشگاهی در مراکز تحقیقاتی و به صورت همکاری های بین المللی - توانمندی های بیوتکنولوژی با استفاده از سرمایه گذاری در این حیطه علمی و توسعه محصولات محلی

- نیاز به درمان های نوین، با توجه به افزایش شیوع بیماری های سرطانی در ایران، نیاز به درمان های نوین احساس می شود و این می تواند انگیزه ای برای توسعه روش های جدید باشد. از سوی دیگر، افزایش آگاهی افراد جامعه درباره بیماری های سرطانی و درمان های نوین آن می تواند به جذب حمایت و سرمایه گذاری در این حوزه کمک کند.

- حمایت دولتی و قوانین، ایجاد سیاست های حمایتی و تسهیل گری و وضع قوانین مناسب برای تحقیق و توسعه در حوزه درمان سرطان می تواند به رشد این صنعت و افزایش بهره وری آن کمک کند.

- آموزش و تربیت نیروی انسانی از طریق برگزاری کارگاه ها و کنفرانس های تخصصی می تواند به بهبود دانش و توانمندی های موجود کمک کند.

6- مزایا و معایب این روش چیست؟

استفاده از میکروارگانیسم ها در درمان سرطان، به ویژه در زمینه های بیوتکنولوژی و پزشکی، مزایا و معایب خاصی دارد. از جمله مهمترین مزایای آن می توان به کارایی بالا، تنوع درمان (با استفاده از میکروارگانیسم ها مانند باکتری ها و ویروس ها)، اجتناب از عوارض جانبی، تنظیم سیستم ایمنی، کاهش هزینه های درمان اشاره نمود. و از جمله معایب و یا به عبارتی محدودیت های آن که توجه به آن ها در حین انجام تحقیقات نیز حائز اهمیت است که شامل خطرات ایمنی، پاسخ گویی متغیر در بیماران، نیاز به تحقیقات بیشتر، فقدان مجوزهای قانونی و نیاز به رعایت مقررات بهداشتی، و گاهی هزینه های بالا در تولید و نگهداری این میکروارگانیسم ها می باشند.

7- توصیه شما برای دانشجویانی که قصد ورود به این حوزه را دارند، چیست؟

انتخاب رشته های بیوتکنولوژی، میکروبیولوژی، علوم پزشکی یا داروسازی می تواند پایه ای قوی برای ورود به این حوزه باشد. همچنین، یادگیری اصول تحقیق علمی، طراحی آزمایش و تحلیل داده ها از یک سو و شرکت در دوره های تخصصی یا کارگاه های آموزشی درباره میکروارگانیسم ها، درمان های نوین سرطان و بیوانفورماتیک از سوی دیگر می تواند در افزایش دانش و مهارت های دانشجویان مؤثر باشد. بعلاوه، مطالعه مقالات علمی و جدیدترین تحقیقات در این حوزه، حضور در کنفرانس ها و سمینارهای علمی، کسب تجربه عملی در اجرای پروژه های تحقیقاتی مرتبط با میکروبیولوژی، بیوتکنولوژی پزشکی و روش های نوین درمان سرطان می تواند نقش بسزایی در بهبود مهارت های دانشجویان داشته باشد. لازم به ذکر است که حوزه علم و پژوهش همواره در حال تغییر است. به روز نگه داشتن اطلاعات و حفظ اشتیاق برای یادگیری و کشف های جدید از اهمیت زیادی برخوردار است.

8- آیا ارتباطی بین میکروارگانیسم ها و افزایش خطر ابتلا به سرطان وجود دارد؟

بله، تحقیقات نشان داده اند که برخی میکروارگانیسم ها می توانند با افزایش خطر ابتلا به سرطان ارتباط داشته باشند. این ارتباط می تواند به دلیل عفونت های ویروسی (مانند ویروس پاپیلوما ای انسانی (HPV)، ویروس هپاتیت B و C)، عفونت های باکتریایی (مانند Helicobacter pylori به سرطان معده)، تولید متابولیت ها توسط میکروارگانیسم ها (منجر به تغییرات ژنتیکی در سلول ها و بروز سرطان می شوند)، و تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده (ارتباط آن با سیستم ایمنی بدن) باشد که در بروز سرطان نقش دارند.

به طور کلی، در حالی که برخی میکروارگانیسم ها می توانند با افزایش خطر ابتلا به سرطان کمک کنند، هنوز تحقیقات بیشتری برای درک دقیق این ارتباطات و مکانیسم های زمینه ای لازم است.

9- آیا میکروارگانیسم ها می توانند به تشخیص زودهنگام سرطان کمک کنند؟

بله، میکروارگانیسم ها می توانند در تشخیص زودهنگام سرطان بطور مؤثری مورد استفاده قرار بگیرند؛ که تحقیقات در این زمینه در حال گسترش است. چندین رویکرد وجود دارد که در آن میکروارگانیسم ها می توانند در تشخیص سرطان نقش ایفا کنند که عبارتند از:

- تغییرات در میکروبیوم (تشخیص الگوهای خاص میکروبی به عنوان بیومارکرهای بالقوه)

- تحلیل متابولیت های میکروارگانیسم ها در خون یا سایر مایعات بدن

- شناسایی عفونت های ویروسی یا باکتریایی که با سرطان مرتبط هستند.

به طور کلی، استفاده از میکروارگانیسم ها در تشخیص زودهنگام سرطان یک زمینه نوین و امیدوارکننده است، و تحقیقات بیشتری برای درک کامل پتانسیل آن در حال انجام است

10- بنظر شما چرا تاکنون این روش (درمان سرطان با میکروارگانیسم) فقط در آزمایشگاه آزمایش شده و به تست بالینی نرسیده است؟

این دیدگاه که درمان سرطان با میکروارگانیسم ها صرفاً محدود به تحقیقات آزمایشگاهی است، اشتباه می باشد. بررسی اجمالی در زمینه درمان سرطان با میکروارگانیسم ها، به ویژه با استفاده از ویروس ها، باکتری ها و دیگر میکروارگانیسم ها، نشان می دهد که در حال حاضر در مراحل مختلفی از تحقیق و توسعه قرار دارد. اگرچه درمان ها در مراحل اولیه در آزمایشگاه و مطالعات پیش بالینی اولیه موفقیت آمیز بوده اند، اما هنوز چالش هایی وجود دارد. از جمله موانع آن می توان به مشکلات ایمنی، عوارض جانبی و نیاز به تحقیقات بیشتر برای تعیین اثربخشی و ایمنی میکروارگانیسم ها اشاره نمود. به طور کلی، می توان گفت که درمان سرطان با میکروارگانیسم ها به طور فزاینده ای در حال پیشرفت است و نمونه های بالینی وجود دارد، اما تحقیقات بیشتری برای بهبود روش ها و درک بهتر مکانیسم های آن ها لازم است. از جمله نمونه های آن می توان به استفاده از ویروس های Reolysin و Talimogene laherparepvec (T-VEC) به ترتیب در درمان آدنوکارسینوم مجرای پانکراس متاستاتیک و سرطان ملانوم اشاره نمود. به همین ترتیب، استفاده از باکتری های Clostridium novyi-NT و Lactobacillus rhamnosus در درمان سرطان که در حال گذراندن مراحل تحقیقات بالینی است.

11- به عنوان سخن پایانی چه توصیه هایی دارید؟

به عنوان سخن پایانی، اگرچه استفاده از میکروارگانیسم ها در تشخیص بیماری ها و به ویژه سرطان یک حوزه پیشرفته و امیدبخش است، ولی نیاز به مطالعات بیشتر و آزمایشات بالینی به منظور شناسایی مکانیسم های مولکولی آن ها دارد.

گزار افی
جی بیو



دکتر آذر اندامی

پزشک، باکتری‌شناس ایرانی، سازنده نوعی ازواکسن وبا در ایران و از پژوهشگران انستیتو پاستور ایران

این واکسن به کشورهای همسایه هم فرستاده شد و افتخاری بود که به خاطر زحمات شبانه‌روزی آذر اندامی نصیب ایران شد. چندی بعد و با توجه به موفقیت وی در ساخت این واکسن دکتر آذر اندامی به معاونت بخش میکروب شناسی و سپس به ریاست بخش وبا و دیفتری رسید و به پاس کارها و تلاش شبانه‌روزی‌اش، نشان علمی به او اعطا شد.

او در طی این سال‌ها مبتلا به تومور مغزی شد و در ۲۸ مرداد سال ۱۳۶۳ به علت آمبولی ریه که از عواقب بیماری سختش بود درگذشت و نامش برای همیشه در تاریخ ایران و بر سیاره زهره جاویدان ماند.

پس از درگذشت آذر اندامی، دخترش آذرمدخت با کوشش و تلاش فراوان توانست نام مادرش را به اتحادیه بین‌المللی ستاره شناسی برای ثبت در سیاره ناهید پیشنهاد کند و این انجمن نیز به پاس کارهای علمی آذر اندامی آن را پذیرفت. بدین ترتیب به دلیل خدمات بی‌نظیر آذر اندامی، اتحادیه بین‌المللی ستاره شناسی در سال ۱۹۹۲ میلادی، حفره‌ای به قطر ۳۰ کیلومتر در جنوب سیاره ناهید را به نام آذر اندامی نامگذاری کرد. براین پایه آذر اندامی تنها زن ایرانی بود که نامش به این شورا فرستاده شد.

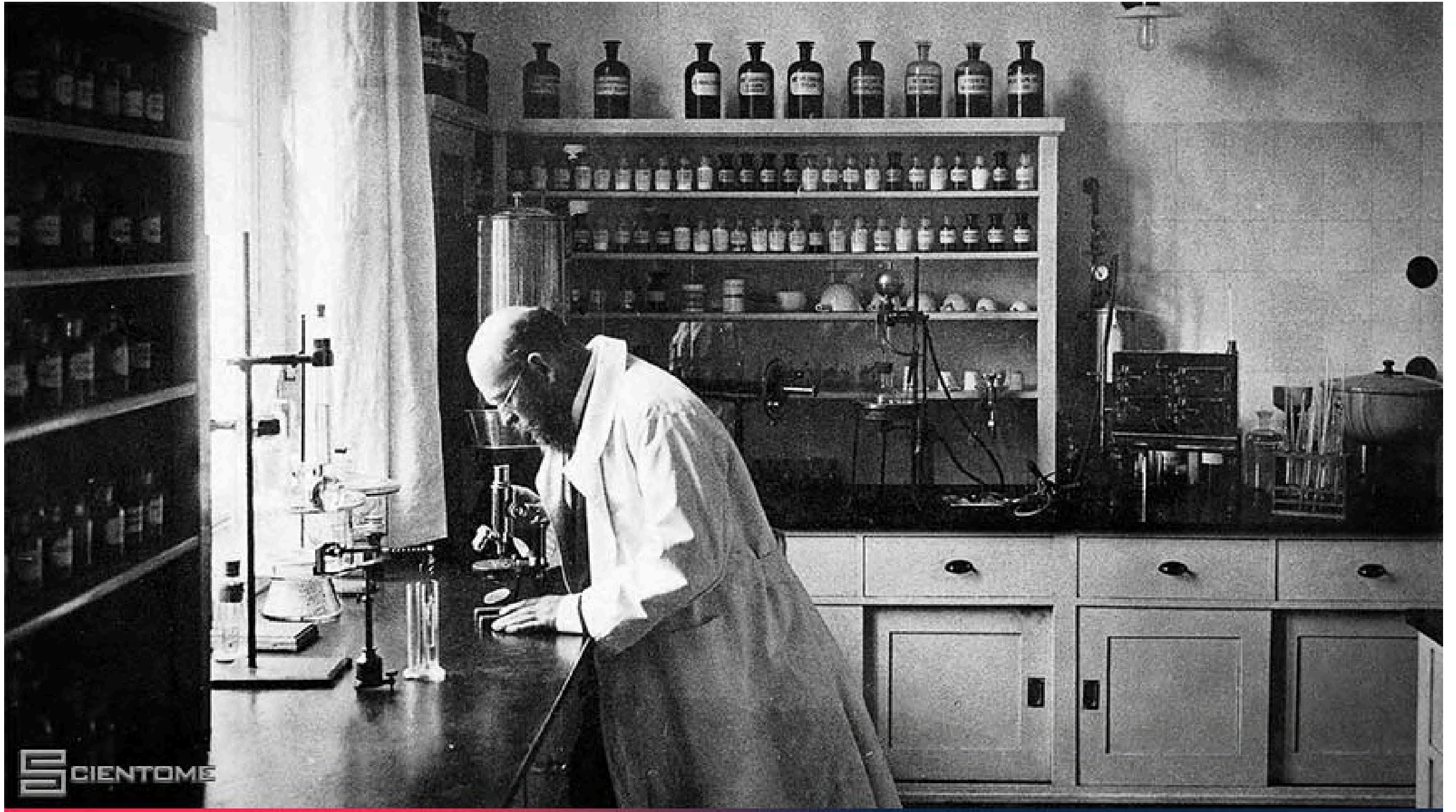
آذر اندامی پزشک، باکتری‌شناس ایرانی، سازنده نوعی ازواکسن وبا در ایران و از پژوهشگران انستیتو پاستور ایران بود. بخاطر خدمات علمی و انسانی آذر اندامی، یکی از دهانه‌های برخوردی روی سیاره ناهید، به نام وی «اندامی» نامگذاری شده‌است.

آذر اندامی در سال ۱۳۰۵ در رشت متولد شد. مقطع ابتدایی را در دبستان بانوان رشت با یک سال جهش تحصیلی به پایان برد. پس از گرفتن مدرک سال نهم از دبیرستان فروغ رشت، پدرش او را از ادامه تحصیل بازداشت و وی را به دانشسرای مقدماتی رشت فرستاد. در ۱۳۲۴ از دانشسرا فارغ‌التحصیل شد و در ۱۳۲۵ به استخدام وزارت فرهنگ درآمد و معلم شد. در سال ۱۳۲۹ و در حین کار دیپلم طبیعی را با امتحان متفرقه دریافت کرد. در سال ۱۳۳۱ با شرکت در آزمون ورودی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران در رشته پزشکی این دانشگاه پذیرفته شد.

آذر اندامی در سال ۱۳۳۷ موفق به دریافت مدرک دکترای پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی تهران گردید و بی‌درنگ به گذراندن دوره تخصصی زنان و زایمان رو آورد. پس از پایان دوره تخصصی، به وزارت بهداشتی وقت منتقل شد و سرانجام به کار در انستیتو پاستور ایران پرداخت. وی طرح پژوهشی در زمینه باکتری‌شناسی عفونت‌های بیمارستانی را انجام داد و نتیجه آن در مجله‌های معتبر پزشکی چاپ شد.

او پس از مدتی با استفاده از بورس تحصیلی انستیتو پاستور ایران به پاریس رفت و در سال ۱۳۴۶ موفق به اخذ مدرک باکتری‌شناسی گردید. در سال ۱۳۵۳ موفق به دریافت دانشنامه تخصصی علوم آزمایشگاهی بالینی شد.

در سال‌های ۱۳۴۲ تا ۱۳۴۵ خورشیدی بیماری شبه وبای التور در ایران و بسیاری دیگر از کشورها شیوع پیدا کرد. التور به عنوان یک بیماری حاد اسهالی محسوب می‌شود که عامل آن میکروب وبا است. علائم بیماری از سمی نشات می‌گیرد که توسط میکروب در روده باریک افراد آلوده ترشح می‌شود. بنابراین میکروب از طریق مدفوع انسان در محیط پخش شده و آب و غذا را آلوده می‌کند. در آن شرایط تنها راه پیشگیری، تزریق واکسن وبا قبل از ابتلا به بیماری بود و در آن زمان تنها مرکز تهیه واکسن در ایران انستیتو پاستور بود که تمام امکانات آن در اختیار آزمایشگاه میکروب شناسی قرار گرفت و کارکنان مرکز با ریاست آذر اندامی شروع به کار کردند و سرانجام وی توانست واکسن وبای التور را بسازد و از بروز فجایع هولناک و دردآور در ایران جلوگیری کند.



Heinrich Hermann Robert Koch

Heinrich Hermann Robert Koch, a German physician and microbiologist, is considered the father of modern bacteriology and medical bacteriology. He discovered the causative agents of deadly infectious diseases, including tuberculosis, cholera, and anthrax, and is considered the father of microbiology. Koch's discoveries established that germs could cause specific diseases, providing proof for the germ theory of diseases and creating the scientific basis of public health. He developed innovative techniques in microbiology, such as the oil immersion lens, condenser, and microphotography in microscopy. Koch's postulates, four generalized medical principles, are still in use today and influence epidemiological principles. His research on tuberculosis earned him the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1905. His discovery of the tuberculosis bacterium, announced on 24 March 1882, has been observed as "World Tuberculosis Day" every year since 1982. Koch's life and work have greatly influenced modern medicine and the understanding of diseases.

Robert Koch, a district physician in Wollstein, Poland, discovered the causative agent of the fatal disease, Anthrax, to be *Bacillus anthracis*. He discovered the dormant stage of anthrax spores, which allowed him to unravel the mystery behind the disease and shed light on the bacterium's remarkable resistance against environmental factors. Koch's groundbreaking discovery, published in 1876, marked the first photography of a bacterium. He also discovered the formation of spores in anthrax bacteria, which could remain dormant under specific conditions but activate and cause disease under optimal conditions.

Robert Koch, a German physician, made significant contributions to microbiology by developing the technique of growing bacteria and isolating and growing selected pathogens in a pure laboratory culture. He discovered the anthrax bacillus, which impressed Ferdinand Julius Cohn, professor at the University of Breslau. Koch was later promoted to Geheimer Regierungsrat and held several appointments at Berlin University, including Director of Hygienic Institute and Chair of the Faculty of Medicine. In 1891, he became director of the Royal Prussian Institute for Infectious Diseases, where he worked under harsh conditions. Koch lost the right to patent protection after the 1890 tuberculin scandal, and in 1906, moved to East Africa to research a cure for trypanosomiasis. He made two important developments in microscopy, the first to use an oil immersion lens and a condenser for microscopic observation, and introduced the "bedrock methods" of bacterial staining using methylene blue and Bismarck brown dye. Koch also discovered that solid nutrients like potato slices were not suitable for bacterial growth, and many bacteria can hydrolyze gelatin, making it a liquid.

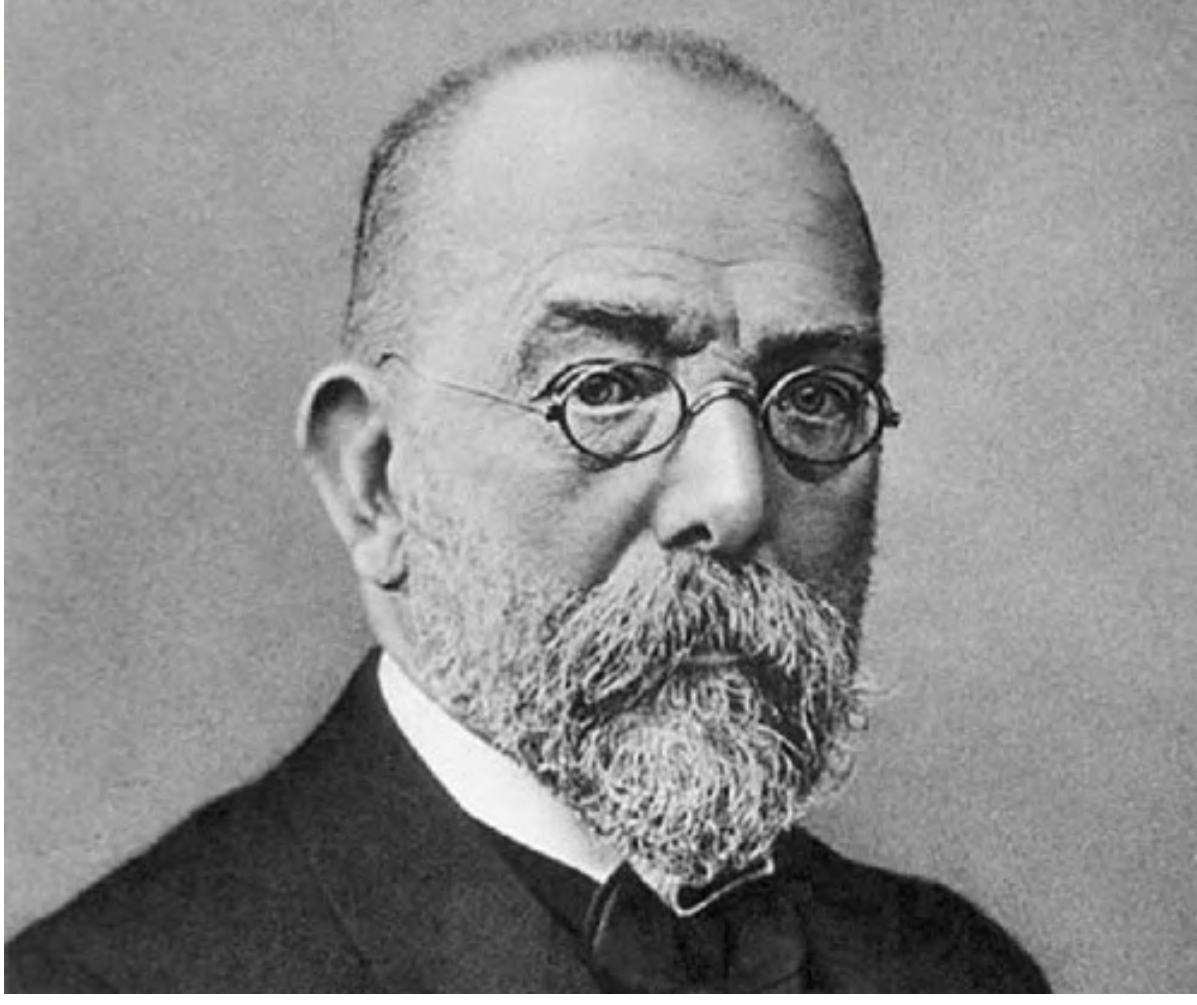
In 1881, Charles Koch developed a method of using agar to grow and isolate pure cultures of bacteria. This was a novel approach, known as the "Bible of Bacteriology," which involved pouring liquid agar onto a glass slide and spreading a thin layer of gelatin over it. This solidified the culture medium, allowing uniform bacterial samples to be spread. The entire culture was placed in a glass plate with a small wet paper, known as the feuchte Kammer (moist chamber). The glass plate and transparent culture media made observation of bacterial growth easy.

Koch publicly demonstrated his plating method at the Seventh International Medical Congress in London in August 1881, and Louis Pasteur exclaimed, "C'est un grand progrès, Monsieur!". His students discovered new bacteria using Koch's microscopy and agar-plate culture method, such as Friedrich Loeffler, Georg Theodor August Gaffky, and Georg Theodor August Gaffky. Julius Richard Petri developed an improved method in 1887, which was published as "Eine kleine Modification des Koch'schen Plattenverfahrens." The culture plate was given the eponymous name Petri dish, but it is often assumed that Petri developed a new culture plate. Instead, he used the circular glass dish directly as the main culture container, reducing contamination risks.

In 1883, a German medical team led by Koch investigated a cholera epidemic in Alexandria, Egypt. They found bacterial infections in intestinal mucosa of people who died of cholera, but could not confirm the bacteria's cause. They moved to Calcutta, India, where they found the river Ganges as the source of the disease. Koch isolated the bacterium, *Bacillus comma*, and hypothesized that a poison was used to cause the disease. In 1959, Indian scientist Sambhu Nath De discovered the cholera toxin. Koch's experiment on animals did not cause the disease, and the bacterium was later identified as *Vibrio cholera*. Koch focused on tuberculosis throughout his career, and in 1888, he developed a method for examining antibacterial activity using synthetic dyes. He found that an extract from the tuberculosis bacterium culture dissolved in glycerine could cure tuberculosis in guinea pigs, but did not kill the bacterium but destroyed infected tissues.

In 1890, Koch demonstrated the effectiveness of tuberculin in treating humans through the *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) technique. However, his experiments revealed severe symptoms in infected test guinea pigs, coined "Koch's phenomenon." This extreme skin reaction manifests at the BCG vaccination site within a few days after the vaccine is administered. The first report on the clinical trial in 1891 was disappointing, with 1061 patients receiving the treatment. Koch's reputation waned, but he devoted the rest of his life to making tuberculin a usable medication. The substance is now used to test for hypersensitivity in tuberculosis patients. In 1900, Koch observed the phenomenon of

acquired immunity in German New Guinea, where he found malaria in the Papuan people but mild cases in German settlers and Chinese workers.



Robert Koch, a renowned physician, was awarded numerous honors and awards for his groundbreaking work in tuberculosis research. He was made a Knight Grand Cross in the Prussian Order of the Red Eagle in 1890 and was elected a Foreign Member of the Royal Society in 1897. Koch established the Royal Prussian Institute for Infectious Diseases in Berlin in 1891 and is commemorated every 24 March by the World Health Organization.

Here's a table summarizing Robert Koch's important works and contributions:



Year	Work/Contribution	Description
1876	Discovery of Anthrax	Identified <i>Bacillus anthracis</i> as the causative agent of anthrax
1882	Discovery of Tuberculosis	Isolated <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and identified it as the cause of tuberculosis
1883	Discovery of Cholera	Identified <i>Vibrio cholerae</i> as the causative agent of cholera
1884	Koch's Postulates	Established criteria for linking specific pathogens to specific diseases
1887	Pure Culture Techniques	Developed methods for isolating bacteria in pure cultures
1890	Tuberculin	Developed tuberculin, a protein extract from the tuberculosis bacterium, for diagnosing the disease
1891	Founding of the Robert Koch Institute	Instrumental in establishing this institute for infectious disease research
1905	Nobel Prize	Awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for his work on tuberculosis

مكتبة تارا بيغم
واقفبار

The first documented case of cancer can be traced back to ancient Egypt around 3000 BCE, where tumors were mentioned in medical papyri. In this case, a tumor was found in a mummy, which is believed to be a man named Peseshank. The exact type of cancer is not certain, but it is likely to be a form of sarcoma, which is a cancer that originates in the bone or soft tissues. The detection of the tumor was primarily through the observation of the abnormal growth during the mummy's embalming process. (Robert J. Styles 2006)

The term "cancer" was derived from the Latin word "cancer," which means crab, due to the tumor's resemblance to the crab's leg in shape.(John A. Cunha 2010).

The first known treatment for cancer was the use of surgery, dating back to the ancient civilizations of Egypt, India, and China.(Jennifer Martinez 2019). The first recorded treatment for cancer dates back to ancient Egypt around 1500 BCE. The Edwin Smith Papyrus, one of the oldest surgical texts, describes the treatment of a cancerous breast tumor. The treatment involved the surgical removal of the tumor. However, it should be noted that this was not a systematic approach to cancer treatment, but rather an individual case documented in the papyrus.

In ancient China, around 200 BCE, the Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine mentioned the use of a substance called "powder of the five-colored soil" as a treatment for cancer. This substance, made from different colored soils, was believed to help with the healing process.

In ancient Greece, Hippocrates, known as the "father of medicine," described various tumors and suggested surgical removal as a treatment. It is essential to note that these early treatments were not based on a deep understanding of the underlying mechanisms of cancer.

It was only in the 20th century that advancements in medicine and scientific research led to more effective and targeted cancer treatments, such as chemotherapy, radiation therapy, and immunotherapy.

In the 17th century, the English physician, Sir Thomas Browne, described various types of cancer in his book "Pseudodoxia Epidemica" (1646). Here are some of the cancer types he mentioned:

Carcinoma: Browne referred to carcinoma as a "cancerous ulcer" or "cancerous tumor" that grows on the skin or internal organs. He noted that it could be malignant or benign.

Sarcoma: He described sarcoma as a "cancerous tumor" that arises from connective tissues, such as bones, muscles, and blood vessels.

Pemphigus: Browne mentioned pemphigus, a rare autoimmune disease causing blisters on the skin and mucous membranes. Although not a cancer, it is related to the field of oncology due to its classification as an autoimmune disorder.

Cancer Albus: This term was used to describe a type of cancer that was believed to be less aggressive than other forms.

Cancer Sanguineus: Browne referred to this as a highly malignant and aggressive form of cancer

It is crucial to remember that medical knowledge during Browne's time was limited compared to today's understanding of cancer. His descriptions were based on the available knowledge and observations of his era.

The term "carcinoma" was introduced by the French surgeon, Pierre Bretonneau, in 1811.(Dr. J. C. T. S. W. Chuah 1989).

In 1882, Dr. William Coley developed the first cancer immunotherapy, known as Coley's Toxins or Coley's Fluid, which used bacteria to stimulate the immune system against tumors.

In 1901, Dr. Wilhelm Conrad Roentgen discovered X-rays, which led to the development of radiation therapy as a cancer treatment in the early 20th century.

Here are some key milestones and discoveries in the fight against cancer:

1902	The term "carcinogen" was first introduced by the French biologist Ernest Besredka, who studied the role of various substances in causing cancer.
1913	Peyton Rous discovered the first cancer-causing virus (Rous sarcoma virus) in chickens, marking the beginning of research into viral oncology.
1920s-1940s	The development of surgical techniques and anesthesia improved the treatment of cancer through surgery.
1930s	The discovery of x-rays led to the development of radiation therapy as a cancer treatment.

1940s	The first chemotherapy drug, mustine, was synthesized by Alfred Treiber and Adolf Bayer.
1953	The discovery of DNA structure by James Watson and Francis Crick paved the way for understanding the genetic basis of cancer.
1962	The discovery of the first tumor suppressor gene, RB1, by Albert Coons and his team.
1971	The National Cancer Act was signed by President Richard Nixon, leading to increased funding for cancer research in the United States.
1975	The development of computed tomography (CT) scans allowed for more accurate cancer diagnosis and staging.
1980s	The development of monoclonal antibodies, which can target specific cancer cells and have led to advancements in immunotherapy and targeted therapies.
1986	The Human Genome Project was launched, aiming to map and understand all the genes of the human genome, which has provided valuable insights into cancer genetics.

1990s	The identification of oncogenes (cancer-promoting genes) and tumor suppressor genes has led to a better understanding of the molecular basis of cancer development.
1998	The discovery of the BRCA1 and BRCA2 genes, which significantly increased our understanding of hereditary breast and ovarian cancer.
2000s	The development of targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which target specific proteins involved in cancer growth and progression.
2004	The establishment of the International Cancer Genome Consortium (ICGC) to accelerate the identification of cancer-causing genes worldwide.
2006	The approval of trastuzumab (Herceptin) for the treatment of HER2-positive breast cancer, marking a significant step in personalized medicine and targeted therapy.
2007	The development of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, a revolutionary immunotherapy approach that uses genetically modified immune cells to target and destroy cancer cells.

2010	The launch of the Precision Medicine Initiative, led by former U.S. President Barack Obama, which aims to tailor cancer treatments based on individual patients' genetic profiles.
2013	The first FDA approval of a cancer immunotherapy drug, pembrolizumab (Keytruda), which targets the PD-1 protein and has shown success in treating various types of cancer.
2017	The FDA approved the first CAR T-cell therapy, tisagenlecleucel (Kymriah), for the treatment of certain types of blood cancers.
2018	The approval of the first liquid biopsy test, FoundationOne Liquid CDx, which allows for the detection of genetic mutations in a patient's blood sample, rather than requiring a tumor biopsy.
2020	The FDA granted accelerated approval to the first tumor-treating oncolytic virus, talimogene laherparepvec (T-VEC or Imlygic), for the treatment of melanoma.
2021	The FDA granted full approval to the COVID-19 vaccine developed by Pfizer-BioNTech, which uses messenger RNA (mRNA) technology that could potentially be adapted for cancer vaccines in the future.
2021	The FDA approved the first-in-class cancer drug, relatlimab (REZUMLY), in combination with nivolumab (Opdivo) for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Relatlimab targets the TIM-3 protein, enhancing the immune system's ability to fight cancer cells.

2022	The launch of the Cancer Moonshot 2.0 initiative by the U.S. government, aiming to accelerate cancer research and reduce cancer deaths by 50% over the next 25 years.
2022	The FDA approved the first-ever cancer treatment using a gene-editing technique called CRISPR-Cas9. The treatment, called CARTYZER™, targets B-cell maturation antigen (BCMA) in patients with multiple myeloma.
2022	Researchers developed a new AI-based diagnostic tool called "CancerGPS," which can predict the likelihood of cancer recurrence and help clinicians make more personalized treatment decisions.
2022	Scientists discovered a new class of proteins called "cancer-associated photoactivated proteins" (CAPPs), which could potentially be targeted with light-based therapies to treat cancer.
2023	The FDA approved the first-in-class cancer drug, selpercatinib (Retevmo), for the treatment of patients with thyroid cancer harboring specific RET gene alterations.
2023	Researchers developed a novel cancer vaccine called "NeoTAD," which can target multiple neoantigens simultaneously, increasing the potential for personalized cancer immunotherapy.

اولین مورد ثبت شده سرطان را می توان به مصر باستان در حدود 3000 سال قبل از میلاد ردیابی کرد، جایی که تومورها در پاپیروس های پزشکی ذکر شده بودند. در این مورد، توموری در یک مومیایی پیدا شد که گمان می رود مردی به نام پسنشک باشد. نوع دقیق سرطان مشخص نیست، اما احتمالاً نوعی سارکوم است که سرطانی است که از استخوان یا بافت های نرم منشا می گیرد. تشخیص تومور در درجه اول از طریق مشاهده رشد غیر طبیعی در طول فرآیند مومیایی کردن مومیایی بود.

مواصلاح سرطان از کلمه لاتین سرطان گرفته شده است که به معنای خرچنگ است، به دلیل شباهت تومور به شکل پای خرچنگ.

اولین درمان شناخته شده برای سرطان، استفاده از جراحی بود که قدمت آن به تمدن های باستانی مصر، هند و چین برمی گردد. اولین درمان ثبت شده برای سرطان به مصر باستان در حدود 1500 سال قبل از میلاد برمی گردد. پاپیروس ادوین اسمیت، یکی از قدیمی ترین متون جراحی، درمان تومور سرطانی سینه را توصیف می کند. درمان شامل برداشتن تومور با جراحی بود. با این حال، باید توجه داشت که این یک رویکرد سیستماتیک برای درمان سرطان نبود، بلکه یک مورد فردی مستند شده در پاپیروس بود.

در چین باستان، حدود 200 سال قبل از میلاد، کتاب کلاسیک طب داخلی امپراطور زرد، استفاده از ماده ای به نام «پودر خاک پنج رنگ» را به عنوان درمان سرطان ذکر کرد. اعتقاد بر این بود که این ماده که از خاک های رنگی مختلف ساخته شده است به روند بهبودی کمک می کند.

در یونان باستان، بقراط که به عنوان "پدر پزشکی" شناخته می شود، تومورهای مختلف را توصیف می کند و برداشتن جراحی را به عنوان یک درمان پیشنهاد می کند.

ذکر این نکته ضروری است که این درمان های اولیه مبتنی بر درک عمیق مکانیسم های زمینه ای سرطان نبودند. تنها در قرن بیستم بود که پیشرفت های پزشکی و تحقیقات علمی منجر به درمان های موثرتر و هدفمندتر سرطان، مانند شیمی درمانی، پرتودرمانی و ایمونوتراپی شد.

در قرن هفدهم، پزشک انگلیسی، سر توماس براون، انواع سرطان را در کتاب خود "Pseudodoxia Epidemica" (1646) توصیف کرد. در اینجا به برخی از انواع سرطان اشاره شده است:

کارسینوم: براون به کارسینوم به عنوان "زخم سرطانی" یا "تومور سرطانی" که روی پوست یا اندام های داخلی رشد می کند، اشاره می کند. وی خاطرنشان کرد که می تواند بدخیم یا خوش خیم باشد.

سارکوم: او سارکوم را به عنوان "تومور سرطانی" توصیف کرد که از بافت های همبند مانند استخوان ها، ماهیچه ها و رگ های خونی ایجاد می شود.

پمفیگوس: براون به پمفیگوس اشاره کرد که یک بیماری خودایمنی نادر است که باعث ایجاد تاول روی پوست و غشاهای مخاطی می شود. اگرچه سرطان نیست، اما به دلیل طبقه بندی آن به عنوان یک اختلال خودایمنی، با رشته سرطان شناسی مرتبط است.

سرطان آلبوس: این اصطلاح برای توصیف نوعی از سرطان به کار می رفت که اعتقاد بر این بود که نسبت به سایر اشکال تهاجمی کمتری دارد.

سرطان سانگویوس: براون از آن به عنوان یک شکل بسیار بدخیم و تهاجمی سرطان یاد می کند. بسیار مهم است که به یاد داشته باشیم که دانش پزشکی در زمان براون در مقایسه با درک امروزی از سرطان محدود بود. توصیفات او بر اساس دانش و مشاهدات موجود عصر خود بود.

اصطلاح "کارسینوم" توسط جراح فرانسوی، پیر برتونو، در سال 1811 معرفی شد.

در سال 1882، دکتر ویلیام کولی اولین ایمونوتراپی سرطان را ایجاد کرد که به سموم کولی یا مایع کولی معروف بود، که از باکتری برای تحریک سیستم ایمنی در برابر تومورها استفاده می کرد.

در سال 1901، دکتر ویلهلم کونراد رونتگن اشعه ایکس را کشف کرد که منجر به توسعه پرتودرمانی به عنوان یک درمان سرطان در اوایل قرن بیستم شد.

در اینجا برخی از نقاط عطف و اکتشافات کلیدی در مبارزه با سرطان آورده شده است:

<p>اصطلاح "سرطان زا" برای اولین بار توسط زیست شناس فرانسوی ارنست بسردکا، که نقش مواد مختلف در ایجاد سرطان را مطالعه کرد، معرفی شد.</p>	<p>1992</p>
<p>پیتون روس اولین ویروس سرطان زا (ویروس سارکوم روس) را در جوجه ها کشف کرد که آغاز تحقیقات در زمینه سرطان شناسی ویروسی بود.</p>	<p>1913</p>
<p>توسعه تکنیک های جراحی و بیهوشی، درمان سرطان را از طریق جراحی بهبود بخشید</p>	<p>دهه 1920-1940</p>
<p>کشف اشعه ایکس منجر به توسعه پرتودرمانی به عنوان یک درمان سرطان شد.</p>	<p>دهه 1930</p>

دهه 1940	اولین داروی شیمی درمانی، موستین، توسط آلفرد تریبیر و آدولف بایر ساخته شد.
1953	کشف ساختار DNA توسط جیمز واتسون و فرانسیس کریک راه را برای درک اساس ژنتیکی سرطان هموار کرد.
1962	کشف اولین ژن سرکوبگر تومور، RB1، توسط آلبرت کونز و تیمش.
1971	قانون ملی سرطان توسط رئیس جمهور ریچارد نیکسون امضا شد که منجر به افزایش بودجه برای تحقیقات سرطان در ایالات متحده شد.
1975	توسعه توموگرافی کامپیوتری (CT) اسکن تشخیص دقیق سرطان و مرحله بندی را امکان پذیر کرد
دهه 1980	توسعه آنتی بادی های مونوکلونال، که می توانند سلول های سرطانی خاص را هدف قرار دهند و منجر به پیشرفت در ایمونوتراپی و درمان های هدفمند شده است.
1986	پروژه ژنوم انسان با هدف نقشه برداری و درک تمام ژن های ژنوم انسان راه اندازی شد که بینش های ارزشمندی در مورد ژنتیک سرطان ارائه کرده است.

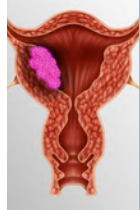
<p>شناسایی انکوژن‌ها (ژن‌های محرک سرطان) و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور منجر به درک بهتر اساس مولکولی توسعه سرطان شد.</p>	<p>دهه 1990</p>
<p>کشف ژن‌های BRCA1 و BRCA2 که درک ما از سرطان ارثی سینه و تخمندان را به طور قابل توجهی افزایش داد.</p>	<p>1998</p>
<p>توسعه درمان‌های هدفمند، مانند مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIs)، که پروتئین‌های خاص درگیر در رشد و پیشرفت سرطان را هدف قرار می‌دهند.</p>	<p>دهه 2000</p>
<p>توسعه درمان‌های هدفمند، مانند مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIs)، که پروتئین‌های خاص درگیر در رشد و پیشرفت سرطان را هدف قرار می‌دهند.</p>	<p>2004</p>
<p>تایید تراستوزوماب (Herceptin) برای درمان سرطان پستان HER2 مثبت، که گام مهمی در پزشکی شخصی و درمان هدفمند است.</p>	<p>2006</p>
<p>توسعه درمان با سلول‌های T با گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR)، یک رویکرد ایمونوتراپی انقلابی که از سلول‌های ایمنی اصلاح شده ژنتیکی برای هدف قرار دادن و از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند.</p>	<p>2007</p>

2010	راه اندازی ابتکار پزشکی دقیق، به رهبری باراک اوباما، رئیس جمهور سابق ایالات متحده، که هدف آن تنظیم درمان های سرطان بر اساس مشخصات ژنتیکی بیماران است.
2013	اولین تایید FDA برای یک داروی ایمونوتراپی سرطان، پمبرولیزوماب (Keytruda) که پروتئین PD-1 را هدف قرار می دهد و در درمان انواع مختلف سرطان موفقیت نشان داده است.
2017	FDA اولین درمان با سلول T CAR، tisagenlecleucel (Kymriah) را برای درمان انواع خاصی از سرطان خون تایید کرد.
2018	تایید اولین آزمایش بیوپسی مایع، FoundationOne Liquid CDx، که به جای نیاز به بیوپسی تومور، امکان تشخیص جهش های ژنتیکی در نمونه خون بیمار را فراهم می کند.
2020	FDA به اولین ویروس انکولیتیک درمان کننده تومور، talimogene laherparepvec (T-VEC یا Imlygic) برای درمان ملانوم تایید سریعی داد.
2021	FDA واکسن COVID-19 را که توسط Pfizer-BioNTech ساخته شده بود، تایید کامل کرد، که از فناوری RNA پیام رسان (mRNA) استفاده می کند که به طور بالقوه می تواند برای واکسن های سرطان در آینده سازگار شود.
2021	سازمان غذا و داروی آمریکا اولین داروی سرطانی کلاس، رلاتیماپ (REZUMLY) را در ترکیب با نیولوماب (Opdivo) برای درمان سرطان سلول های کلیوی پیشرفته تایید کرد. Relatlimab پروتئین TIM-3 را هدف قرار می دهد و توانایی سیستم ایمنی را برای مبارزه با سلول های سرطانی افزایش می دهد.

<p>راه اندازی ابتکار Cancer Moonshot 2.0 توسط دولت ایالات متحده، با هدف تسریع تحقیقات سرطان و کاهش 50 درصدی مرگ و میر ناشی از سرطان طی 25 سال آینده.</p>	<p>2022</p>
<p>FDA اولین درمان سرطان را با استفاده از تکنیک ویرایش ژن به نام CRISPR-Cas9 تایید کرد. این درمان که CARTYZER™ نام دارد، آنتی ژن بلوغ سلول B (BCMA) را در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما هدف قرار می دهد.</p>	<p>2022</p>
<p>محققان یک ابزار تشخیصی جدید مبتنی بر هوش مصنوعی به نام «CancerGPS» توسعه دادند که می تواند احتمال عود سرطان را پیش بینی کند و به پزشکان کمک کند تا تصمیمات درمانی شخصی تری را اتخاذ کنند.</p>	<p>2022</p>
<p>دانشمندان کلاس جدیدی از پروتئین ها به نام "پروتئین های فعال نوری مرتبط با سرطان" (CAPPs) را کشف کردند که به طور بالقوه می توانند با درمان های مبتنی بر نور برای درمان سرطان مورد هدف قرار گیرند.</p>	<p>2022</p>
<p>FDA اولین داروی سرطان در کلاس، سلپرکاتینیب (Retevmo) را برای درمان بیماران مبتلا به سرطان تیروئید که دارای تغییرات خاص ژن RET هستند، تایید کرد.</p>	<p>2023</p>
<p>محققان یک واکسن سرطان جدید به نام "NeoTAD" تولید کردند که می تواند چندین نئوآنتی ژن را به طور همزمان هدف قرار دهد و پتانسیل ایمونوتراپی سرطان شخصی را افزایش دهد.</p>	<p>2023</p>

Revival with Early Detection of Pancreatic Cancer

Scientists in California have developed a blood test capable of identifying pancreatic cancer in its early stages. Known as a liquid biopsy, this test analyzes small RNA fragments released from tumors. By combining this method with the CA19-9 protein detection test, researchers have been able to identify individuals with pancreatic cancer in the early stages with 97% accuracy. Early detection of pancreatic cancer can increase patients' survival chances by up to five years. Typically, this cancer is diagnosed in advanced stages due to the lack of clear symptoms in the early stages and the absence of effective tests, where patients only live for 3 to 6 months.

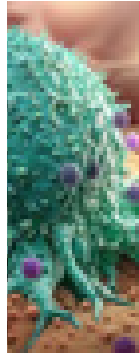


Potential Link Between Hair Straightening Chemicals and Uterine Cancer

According to studies conducted by the United States National Institutes of Health (NIH), frequent use of hair straighteners - more than four times a year - can increase the risk of uterine cancer by up to 2.5 times.

New Hope for Cancer Treatment

Researchers at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) have made significant advancements in cancer treatment and understanding the mechanisms of the disease. According to these studies, CAR-T cells, targeting specific antigens in acute myeloid leukemia (AML), show promise for advancements in cancer treatment.

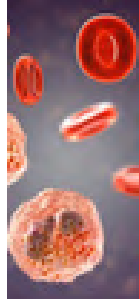
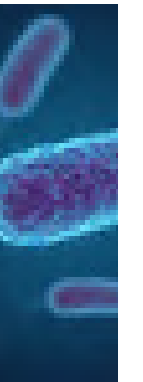


New Technology in Cancer Detection

An innovative device called Static Droplet Microfluidic can now rapidly identify tumor cells that have detached from the tumor and are circulating in the bloodstream. This advanced technology, using specific cancer metabolic biomarkers, can distinguish tumor cells from healthy blood cells. Cancer cells consume significantly more glucose and produce more lactate. The device operates by monitoring the increase in lactate in cells and using pH-sensitive fluorescent dyes that indicate changes in acidity around the cells. This method provides a more accurate and faster diagnosis of cancer cells.

Use of Engineered Bacteria in Cancer Treatment

Researchers at Columbia University have successfully used engineered Escherichia coli bacteria to search for and treat tumors in mice. The results of this research showed that the engineered bacteria elicit a powerful immune response against cancerous tumors. This response was observed not only in the tumors injected with bacteria but also in distant tumors that were not injected. Moreover, the bacteria do not affect healthy tissues. However, since the bacteria colonize the tumor environment and are not detectable in healthy organs, further research is needed for use in human clinical treatments.



Cancer Warning with Blood Proteins

Scientists have discovered that proteins associated with cancer can appear in people's blood seven years earlier. According to Professor R. Travis, "We now have the technology to examine thousands of proteins in thousands of cases of cancer and determine which proteins play a role in the development of specific cancers and which may have effects common to several types of cancer."

Relationship Between Prostate Cancer and Fitness

Studies show that men who have regular physical activity and better fitness are 35% less likely to develop prostate cancer.



Does Sugar Feed Cancer?

Diets high in added sugars may increase the risk of cancer, but completely eliminating sugars does not stop or slow diagnosed cancer. According to Dr. Scherer, "There is no evidence that eating sugar causes cancer. Many cancers prefer to use fat as their primary energy source." Research has shown that excessive sugar consumption leads to chronic inflammation in the body, which can damage cells and make them cancerous.

Genetic Element LINE-1

Researchers at the MSK Cancer Center have conducted studies on LINE-1, a genetic element involved in cancer. These studies have shown its role in converting DNA from RNA and revealed potential therapeutic targets.



A novel approach in the use of cytokine proteins along with specialized nanoparticles in immunotherapy

Scientists have succeeded in designing specialized nanoparticles that remain in the tumor environment. By attaching cytokines to these nanoparticles, the damage caused by cytokines to healthy cells is minimized, and the retention of cytokines in the tumor is prolonged. This strategy facilitates the recruitment of immune cells for a targeted attack on the tumor.

Furthermore, scientists were able to combine these particulate cytokines with blocking antibodies. This action reactivates the tumor's immune cells that have been deactivated, enabling them to fight against cancer cells.

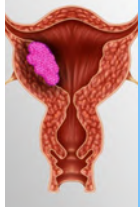
زندگی دوباره با تشخیص زودهنگام سرطان پانکراس

دانشمندان در کالیفرنیا موفق به ابداع آزمایش خونی شده‌اند که قادر است سرطان پانکراس را در مراحل اولیه شناسایی کند. این آزمایش، که به عنوان بیوپسی مایع شناخته می‌شود، قطعات کوچک RNA آزاد شده از تومورها را تجزیه و تحلیل می‌کند. با ترکیب این روش با آزمایش تشخیص پروتئین CA19-9، محققان توانسته‌اند با دقت 97 درصد، افراد مبتلا به سرطان پانکراس را در مراحل اولیه تشخیص دهند. تشخیص زودهنگام سرطان پانکراس می‌تواند شانس زنده ماندن بیماران را تا پنج سال افزایش دهد. این در حالی است که به دلیل فقدان علائم واضح در مراحل اولیه و نبود آزمایش‌های موثر، اغلب این سرطان در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود، که در آن مبتلایان تنها 3 تا 6 ماه عمر می‌کنند.



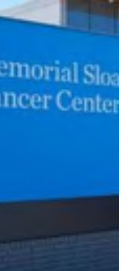
ارتباط احتمالی بین مواد شیمیایی صاف کننده مو و سرطان رحم

طبق مطالعات انجام شده توسط موسسه ملی سلامت ایالات متحده (NIH) استفاده مکرر از صاف کننده‌های مو - بیش از چهار بار در سال - می‌تواند خطر ابتلا به سرطان رحم را تا 2.5 برابر افزایش دهد.



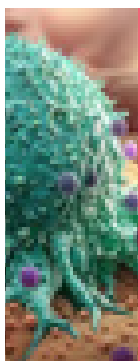
امیدی تازه برای درمان سرطان

پژوهشگران در مرکز سرطان مموریال اسلون کترینگ (MSK) پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان سرطان و درک مکانیسم‌های این بیماری انجام داده‌اند. طبق این تحقیقات، سلول‌های CAR-T، با هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های خاص در لوسمی حاد مغز استخوان (AML)، نویدبخش پیشرفت‌هایی در درمان سرطان هستند.



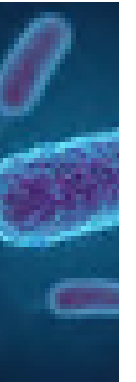
فناوری جدید در تشخیص سرطان

یک دستگاه نوآورانه به نام Static Droplet Microfluidic اکنون قادر است با سرعت بالا، سلول‌های توموری که از تومور جدا شده و در جریان خون می‌چرخند را شناسایی کند. این فناوری پیشرفته، با استفاده از بیومارکرهای متابولیک خاص سرطان، توانایی تمیز دادن سلول‌های توموری از سلول‌های خونی سالم را دارد. سلول‌های سرطانی به میزان قابل توجهی گلوکز مصرف کرده و لاکتات بیشتری تولید می‌کنند. این دستگاه با نظارت بر افزایش لاکتات در سلول‌ها و استفاده از رنگ‌های فلورسنت حساس به pH که تغییرات اسیدیته اطراف سلول‌ها را نشان می‌دهند، عمل می‌کند. این روش، امکان تشخیص دقیق‌تر و سریع‌تر سلول‌های سرطانی را فراهم می‌آورد.



استفاده از باکتری مهندسی شده در درمان سرطان

پژوهشگران دانشگاه کلمبیا موفق شدند از باکتری اشریشیا کلی مهندسی شده برای جست و جو و درمان تومور در موش استفاده کنند. نتایج این پژوهش نشان داد، باکتری‌های مهندسی شده، واکنش ایمنی قدرتمندی را در مقابله با تومورهای سرطانی ایجاد می‌کنند. این واکنش نه تنها در تومورهایی که باکتری به آن‌ها تزریق شده بلکه در تومورهای دورتر که باکتری به آن‌ها تزریق نشده، مشاهده شده است. علاوه بر این، باکتری بر بافت‌های سالم تأثیر نمی‌گذارد. با این حال، با توجه به اینکه آنچه قابل مشاهده است این است که باکتری محیط تومور را مستعمره خود میکند و باکتری در اندام سالم قابل تشخیص نیست، برای استفاده در درمان‌های بالینی انسان، نیاز به تحقیقات بیشتری است.



هشدار سرطان با پروتئین های خون

دانشمندان کشف کرده‌اند که پروتئین‌های مرتبط با سرطان می‌توانند هفت سال زودتر در خون افراد ظاهر شوند. به گفته پروفیسور R. Travis: "ما اکنون فناوری داریم که می‌تواند هزاران پروتئین را در هزاران مورد سرطان بررسی کند و مشخص کند کدام پروتئین‌ها در ایجاد سرطان‌های خاص نقش دارند و کدامیک ممکن است اثراتی داشته باشند که در چندین نوع سرطان مشترک است."



رابطه سرطان پروستات و تناسب اندام

تحقیقات نشان می‌دهد مردانی که دارای فعالیت بدنی منظم هستند و تناسب اندام بهتری دارند، 35 درصد کمتر احتمال ابتلا به سرطان پروستات دارند.



شکر، سرطان را تغذیه میکند؟!

رژیم‌های غذایی با مقادیر بالای قند‌های افزوده ممکن است خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهند اما حذف کامل قند‌ها سرطان تشخیص داده شده را متوقف یا کند نمی‌کند. به گفته Dr. Scherer: "هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد خوردن شکر باعث سرطان می‌شود. بسیاری از سرطان‌ها ترجیح می‌دهند از چربی به عنوان انرژی اولیه استفاده کنند." تحقیقات نشان داده است که مصرف بیش از حد شکر منجر به ایجاد التهاب مزمن در بدن می‌شود که می‌تواند به سلول‌های بدن آسیب رسانده و آن‌ها را سرطانی کند.



عنصر ژنتیکی LINE-1

پژوهشگران مرکز سرطان MSK تحقیقاتی روی LINE-1 که یک عنصر ژنتیکی موثر در سرطان است، انجام داده‌اند. این تحقیقات نقش آن را در تبدیل DNA از RNA نشان داده و هدف‌های درمانی بالقوه را آشکار کرده است.

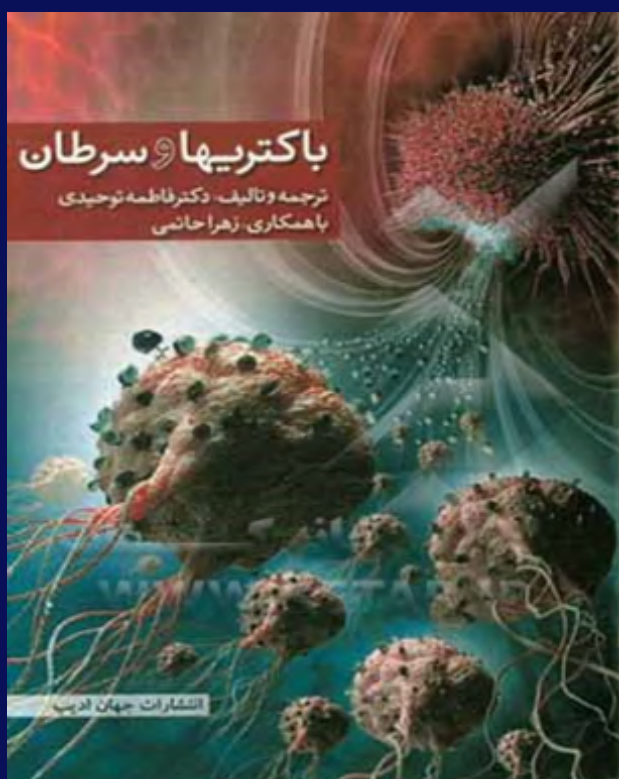


رویکردی نوین در استفاده از پروتئین های سیتوکین همراه با ریز ذرات تخصصی در ایمنی درمانی

دانشمندان موفق شدند ریز ذرات تخصصی را طراحی کنند که در محیط تومور باقی بماند. با اتصال سیتوکین‌ها به این ریز ذرات، آسیب ناشی از سیتوکین‌ها به سلول‌های سالم حداقل رسیده و حفظ سیتوکین در تومور طولانی‌تر می‌کند. این استراتژی جذب سلول‌های ایمنی برای حمله هدفمند به تومور را تسهیل می‌کند. هم‌چنین دانشمندان توانستند این سیتوکین‌دانه‌ای با آنتی‌بادی‌های مسدودکننده ترکیب کنند. این عمل، سلول‌های ایمنی تومور که خاموش شده‌اند، دوباره فعال می‌کند تا با سلول‌های سرطانی مبارزه کنند.

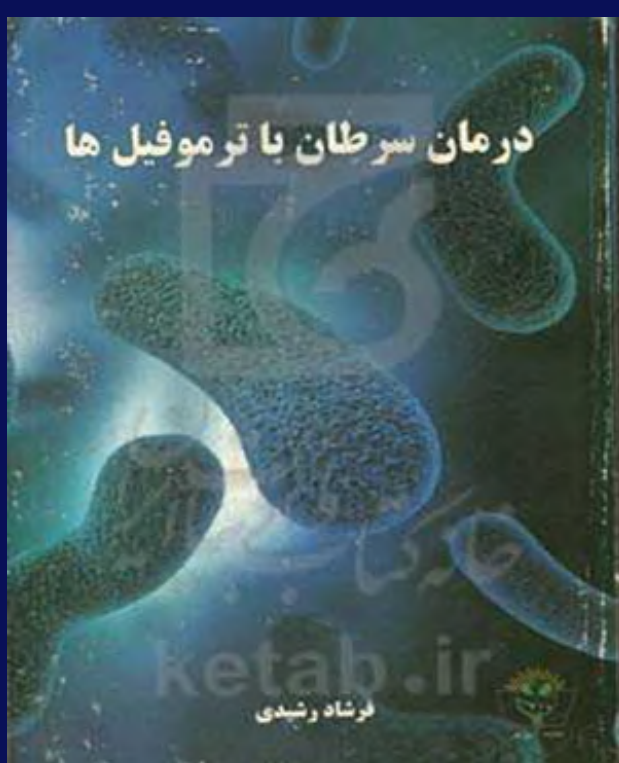


کتاب فری



باکتری ها و سرطان نویسنده دکتر فاطمه توحیدی با همکاری زهرا حاتمی

این کتاب به بررسی عفونت باکتریایی و سرطان پرداخته است و درباره ی برخی از سرطان ها و عامل به وجود آورنده آن توضیح داده است به عنوان مثال ارتباط بین سالمونلا تایفی و سرطان کیسه صفرا و یا کلامیدیا پنومونیه و سرطان ریه را بررسی کرده است و به باکتری به عنوان یک روش درمان سرطان اشاره کرده است و گفته شده که محصولات و ساختار باکتری در درمان باکتری موثر است



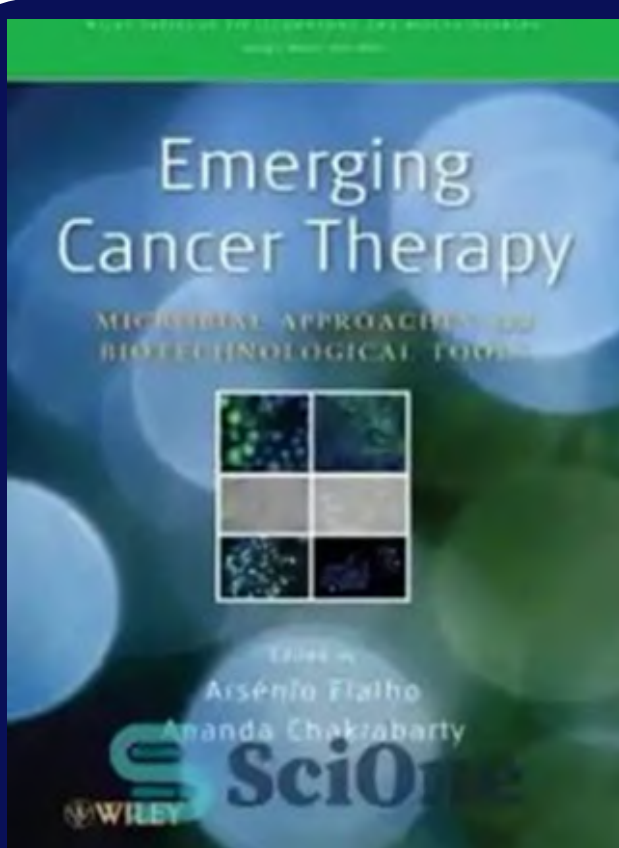
درمان سرطان با ترموفیل ها نویسنده فرشاد رشیدی

در این کتاب ابتدا نویسنده به توضیح درباره ی انزیم ال - اسپاراژیناز می پردازد سپس به شناسایی و جداسازی باکتری های ترموفیل می پردازد باکتری های ترموفیل به عنوان منبع مناسب برای انزیم های با قابلیت پایداری بیشتر هستند در سال های اخیر ال - اسپاراژیناز میکروبی به عنوان یک عامل مهم درمانی در سرطان های انسانی مورد استفاده قرار گرفته است در این کتاب سویه های جدید باکتری های ترموفیل با قابلیت تولید آنزیم ال - اسپاراژیناز شناسایی و غربالگری شدند



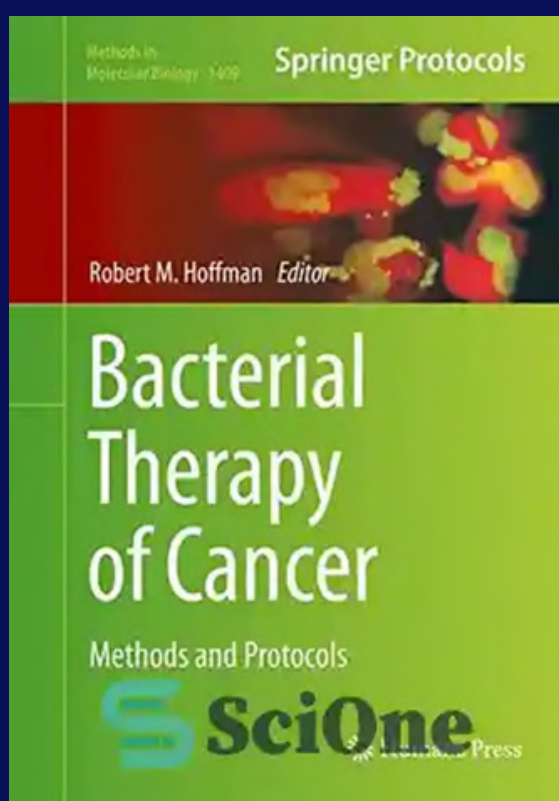
مقدمه ای بر علل سلولی و مولکولی ایجاد سرطان و روش های نوین درمانی نویسندگان وجیهه تقدیری نوش آبادی - اکرم علیزاده - لیلا رضاخانی - پگاه میرزا پور

در این کتاب بیشتر درباره اساس مولکولی سرطان و ژن های ترمیمی و ژن های سرکوبگر توضیح داده شده است و علل و اپیدمیولوژی سرطان بیان شد در سال اخیر دانشمندان تلاش زیادی برای شناسایی عوامل زیستی ایجاد کننده سرطان انجام دادند شناخت این عوامل باعث می شود که ما با راهکار های مختلف مثل ژن درمانی و دارو درمانی و غیره بتوانیم از رشد و پیشرفت این بیماری جلوگیری کنیم این کتاب شامل مطالبی درباره ی اساس سلولی و مولکولی و نقش سلول های بنیادی و روش های مختلف درمان سرطان می باشد که مطالعه آن برای رشته های و متخصصین بالینی مفید است



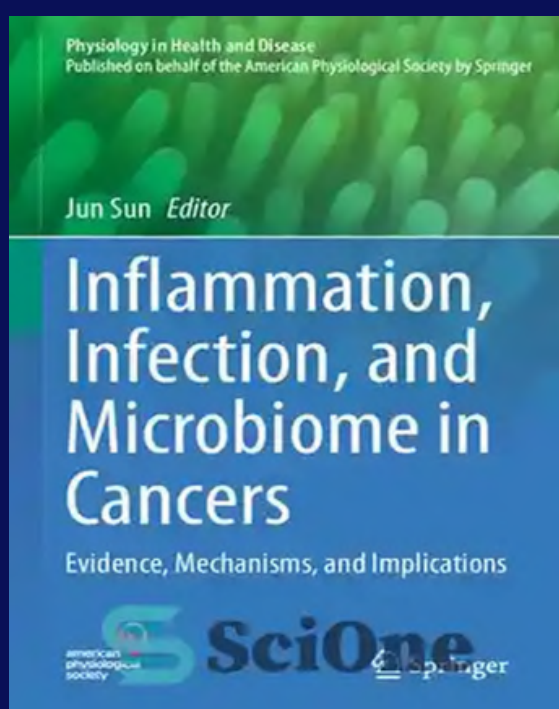
Emerging Cancer Therapy: Microbial Approaches and Biotechnological Tools Dr. Arsenio Fialho, Ananda Chakrabarty

این کتاب با ارائه پیشرفت های اخیر در استفاده از میکروارگانیسم ها و ویروس ها و همچنین محصولات آنها، زمینه جدیدی را در روش های نوظهور درمان سرطان می گشاید. در مطالب این کتاب کاربرد میکروارگانیسم های زنده، محصولات با وزن مولکولی بالا و پایین مشتق شده از میکروارگانیسم ها و محصولات میکروبی ترکیب شده با مولکول های هدف دار سرطان را بررسی می کنند. علاوه بر این، این کتاب مزایای رویکرد چند هدفه برای از بین بردن سلول های سرطانی را برجسته می کند. خوانندگان نه تنها نتایج و اهمیت تحقیقات پایه و بالینی را کشف خواهند کرد، بلکه نتایج دلگرم کننده از کارآزمایی های بالینی را نیز خواهند یافت. درمان سرطان نوظهور به سه بخش تقسیم می شود: بخش ۱: باکتری های زنده/تضعیف شده و ویروس ها بخش ۲: محصولات باکتریایی بخش ۳: ثبت اختراعاتی در مورد باکتری ها و محصولات باکتریایی به عنوان عوامل ضد سرطان خوانندگان نه تنها پتانسیل فوق العاده رویکردهای میکروبی و بیوتکنولوژیکی برای درمان سرطان را یاد می گیرند، بلکه مسیرهای جدیدی از تحقیقات را برای کشف و توسعه مؤثر دارو نیز کشف خواهند کرد.



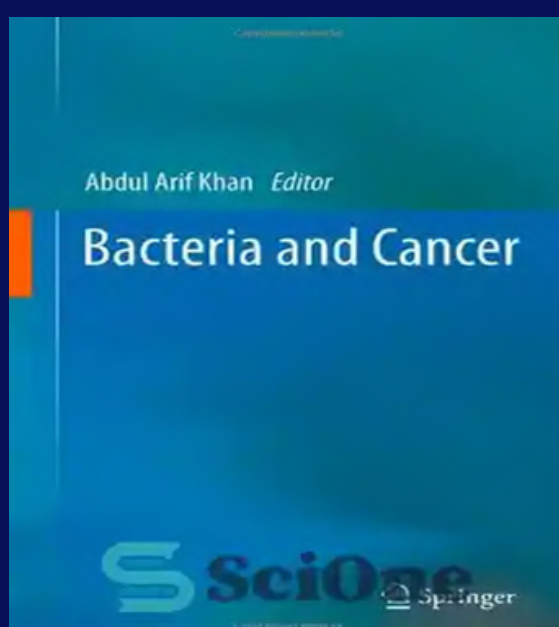
Bacterial Therapy of Cancer: Methods and Protocols Hoffman, Robert M

این جلد تکامل درمان سرطان باکتریایی را بررسی می‌کند و تکنیک‌های مدرن مورد استفاده در درمان امروزی را توصیف می‌کند. این کتاب با فصلی در مورد پتانسیل آینده درمان باکتریایی سرطان به پایان می‌رسد. این فصل‌ها شامل مقدمه‌ای بر موضوعات مربوطه، فهرستی از مواد و معرف‌های لازم، پروتکل‌های آزمایشگاهی مرحله به مرحله و قابل تکرار و آسان می‌باشد این کتاب منبعی ارزشمند برای هرکسی است که به درمان سرطان و باکتریایی علاقه دارد



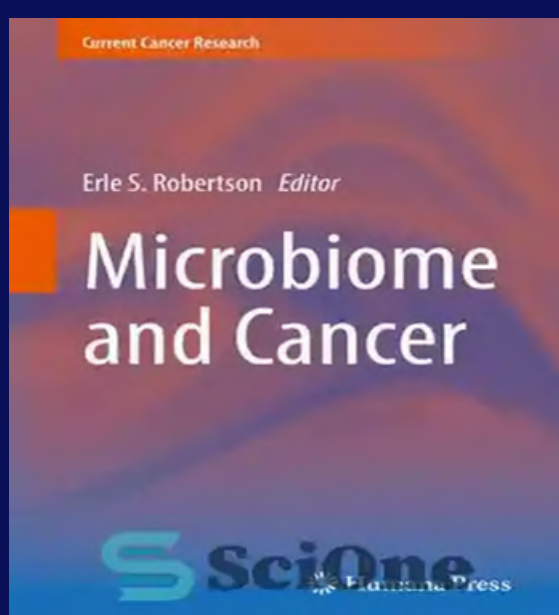
Bacterial Therapy of Cancer Evidence, Mechanisms, and Implications Jun Sun

در این کتاب نویسنده عفونت‌های ویروسی شناخته شده کلاسیک در سرطان، نقش‌های جدید سایر پاتوژن‌ها (مانند باکتری‌ها و قارچ‌ها)، و همچنین نشانگرهای زیستی برای تشخیص و درمان را پوشش می‌دهند. علاوه بر این، پیشرفت درمان ایمنی، سلول‌های بنیادی و نقش میکروبیوم در پاتوفیزیولوژی سرطان‌ها را برجسته می‌کنند. این کتاب نقش‌های نوظهور میکروبیوم در پاتوژن‌ز سرطان‌ها و نتیجه درمان را برجسته می‌کند. تمرکز بر مفاهیمی که زیربنای روابط پیچیده بین میزبان و میکروب‌ها است سبب رویکردهایی می‌شود که می‌توانند عفونت را مهار کنند و به عنوان ابزاری برای برقراری تعادل بین میزبان و میکروب‌ها محسوب شود



Bacteria and Cancer Christine P. J. Caygill, Piers A. C. Gatenby (auth.), Abdul Arif Khan

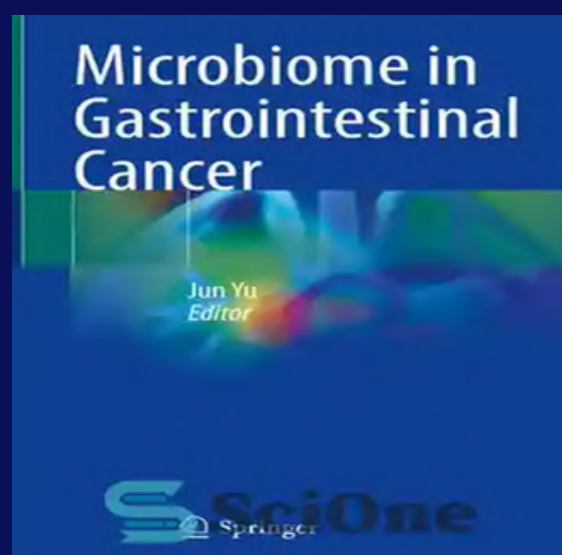
باکتری‌ها نقش محافظتی در انواع خاصی از سرطان نشان می‌دهند. برخی از عوامل مشتق شده از باکتری‌ها در عمل برای مدیریت سرطان با موفقیت عمل می‌کنند. ارتباط یکپارچه بین باکتری و سرطان در هر دو جنبه مثبت و منفی مشهود است. نقش باکتری‌ها در سبب‌شناسی و درمان سرطان از چند سال گذشته به شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. این کتاب تلاش می‌کند تا وضعیت فعلی تحقیقاتی را که در راستای این موضوع انجام می‌شود را توضیح دهد این کتاب یک نگاه کلی به امکان استفاده از دانش میکروبیولوژیکی در مدیریت سرطان ارائه دهد. ارتباط باکتری‌شناسی و سرطان در هر دو جنبه مثبت و منفی می‌تواند باعث ایجاد حوزه جدیدی برای دانشجویان و متخصصان میکروبیولوژی شود.



Microbiome and Cancer Erle S. Robertson

این کتاب مستقیماً دانش فعلی ما در مورد سرطان را به کشف میکروارگانیسم‌های مرتبط با انواع مختلف سرطان پیوند می‌دهد زمینه تحقیقات میکروبیوم نشان داده است که بدن انسان بیوم‌های خاصی برای بافت‌ها دارد و تغییرات در این بیوم‌ها در مکان‌های اندام خاص می‌تواند منجر به بیماری شود. این تغییرات می‌تواند منجر به تفاوت‌های چشمگیر در تغییرات متابولیک شود که همراه با جهش‌های ژنتیکی، محل مناسبی را برای ایجاد برنامه‌های عفونت خاص در آن ناحیه ایجاد می‌کند. ما تازه در حال درک این هستیم که این تغییرات چیست و چگونه بر وضعیت بیماری تأثیر می‌گذارد. به طور کلی، ما امیدواریم که درجات مختلف نوسانات در میکروبیوم در مکان‌های اصلی اندام و چگونگی این تغییرات را گرد هم بیاوریم

Microbiome in Gastrointestinal Cancer Jun Yu



این کتاب موضوعات پیشرفته‌ای را پوشش می‌دهد و شواهد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده را می‌توان برای پیشگیری از سرطان و همچنین برای تعدیل کارایی شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی مورد استفاده قرار داد. این کتاب شامل موارد زیر است: (۱) توصیف میکروبیوم تنظیم نشده در سرطان‌های دستگاه گوارش.

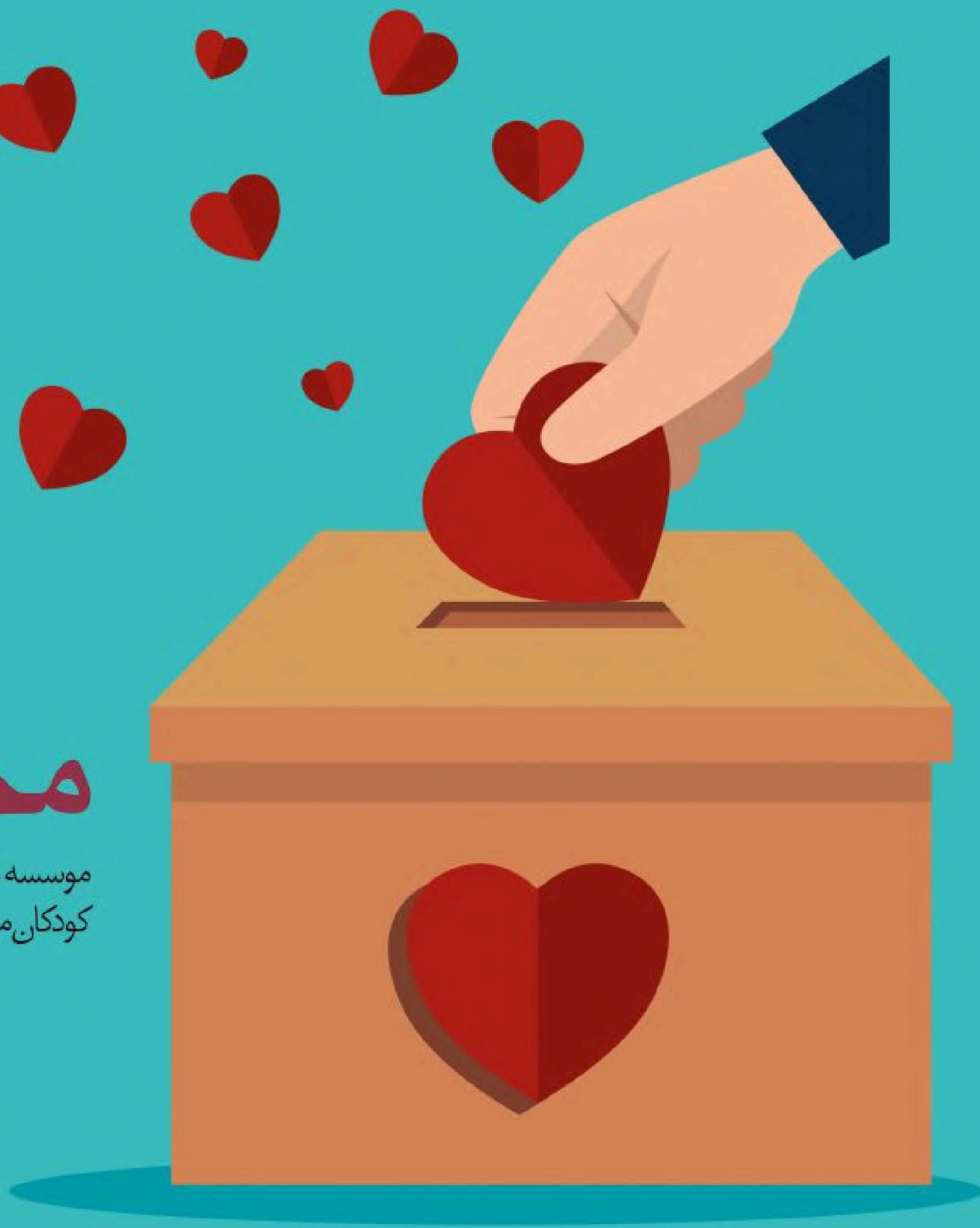
(۲) مکانیسم مولکولی عمل میکروبیوتای روده از طریق متابولیت‌های میکروبی و تعامل مستقیم با سرطان‌میزبان یا سلول‌های ایمنی. (۳) روش‌های کلیدی برای مطالعه نقش میکروبیوتای روده در سرطان‌ها. (۴) کاربرد بالقوه میکروب‌های روده برای پیشگیری و درمان سرطان‌های دستگاه گوارش.

همکاران متخصصان بین‌المللی در زمینه مولکولی و سلولی هستند. زیست‌شناسی، میکروبیولوژی، متابولومیک، بیوانفورماتیک و پزشکان دانشمندان برای ارائه بررسی‌های عمیق در مورد این موضوع. این کتاب منبعی غنی از اطلاعات در مورد این موضوع مهم برای دانشجویان تحصیلات تکمیلی، پژوهشگران پایه و پزشکان فراهم می‌کند.



محک

موسسه خیریه حمایت از
کودکان مبتلا به سرطان



mahak-charity.org