

میکروبیوتا و پروبیوتیک‌ها، رویکردی نوین در پیشگیری و درمان سرطان پستان: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۱۲ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱

سعیده کیوانی قمصری^{۱*}، کیانا نوری^۱،
علی خالصه نژاد^۲، شکوفه حسینی^۲

۱- گروه میکروبیولوژی، واحد کرج، دانشگاه
آزاد اسلامی، کرج، ایران.

۲- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: گروه میکروبیولوژی، واحد کرج،
دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

تلفن: ۰۲۶-۳۴۱۸۲۴۰۵
E-mail: keyvani@ut.ac.ir

کلمات کلیدی: سرطان پستان، دیس بیوز، میکروبیوتا، پروبیوتیک‌ها.

در حال حاضر سرطان پستان علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان به شمار می‌رود که با وجود پیشرفت‌های گسترده در تشخیص و درمان آن، همچنان سبب مرگ بسیاری از زنان در جهان می‌باشد. در سال‌های اخیر میکروبیوتای افراد به‌عنوان یک ریسک فاکتور جدید در ابتلا به سرطان پستان شناخته شده است. تغییر میکروبیوتای روده که در اثر بسیاری از فاکتورهای محیطی و داخلی بدن رخ می‌دهد، می‌تواند با تاثیر بر سیگنال‌های درون سلولی در گسترش سرطان موثر باشد. بررسی‌ها نشان داده است دیس بیوز روده با اثر بر تولید استروژن و یا مکانیسم‌های غیرمرتبط با استروژن، مانند تولید متابولیت‌هایی که بر سیستم ایمنی و التهاب موثر هستند، بر گسترش سرطان پستان اثر می‌گذارد. علاوه بر این اثبات شده است بافت پستان دارای میکروبیوتای خاص خود می‌باشد که ترکیب آن در افراد سالم و افراد مبتلا متفاوت می‌باشد. به گونه‌ای که در بافت پستان سالم میزان زیادی پروتئوباکتیریا، فیرمیکوت‌ها، لاکتوباسیلوس‌ها و اکتینوباکتیریا مشاهده می‌شود در حالی که نسبت آنها در بافت‌های سرطانی تغییر می‌یابد. بنابراین ارتباط قابل توجه میکروبیوتا و سرطان پستان، چشم انداز جدیدی جهت مدیریت این بیماری می‌باشد. از این رو ترکیباتی مانند پروبیوتیک‌ها که می‌توانند بر متعادل سازی میکروبیوتای روده اثر بگذارند، رویکرد موثری جهت پیشگیری و درمان سرطان پستان در نظر گرفته می‌شوند. این مطالعه به بررسی و اهمیت میکروبیوتا در سرطان پستان، تفاوت میکروبیوتا در یک فرد سالم و فرد مبتلا، و نقش پروبیوتیک‌ها در درمان سرطان پستان می‌پردازد.

میزان ابتلا به سرطان پستان در کشورهای توسعه یافته بالاتر است، اما میزان مرگ‌ومیر آن در کشورهای توسعه نیافته بیشتر می‌باشد و مشاهده شده است ۶۳٪ مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان پستان مربوط به کشورهای آسیایی و آفریقایی می‌باشد.^۳ درمان‌های رایج سرطان با توجه به وضعیت بیمار و مرحله آن شامل شیمی درمانی، جراحی، رادیوتراپی، ایمونوتراپی و درمان هدفمند می‌باشد که در بسیاری از موارد، مقاومت درمان در افراد ایجاد شده و متاستاز سلول‌های سرطانی به نقاط دیگر سبب شکست درمان می‌شود.^۴

با وجود استراتژی‌های گسترده در تشخیص و درمان سرطان، سرطان پستان همچنان شایعترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در بین زنان است و تخمین زده شده است که سالانه حدود ۲/۳ میلیون زن در جهان به آن مبتلا می‌شوند. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ تعداد افراد مبتلا این سرطان، ۲/۷ میلیون نفر در سال باشد. عوامل مختلفی مانند نژاد، سن، سابقه خانوادگی، جهش در ژن BRCA1/2، رژیم غذایی، تحرک کم، مصرف الکل و میزان استروژن بر احتمال ابتلا، پیشرفت و مرگ‌ومیر افراد تاثیر می‌گذارد.^{۱،۲} با وجود آنکه

تفاوت میکروبیوتا در بافت پستان افراد سالم و مبتلا و اهمیت پروبیوتیک‌ها در متعادل سازی میکروبیوتای بدن و عملکرد ضدسرطانی آنها می‌پردازیم.

میکروبیوتا مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها است که به صورت فلور نرمال در همزیستی با بخش‌های مختلفی از بدن مانند روده، لایه‌ها و سطوح پوست، ریه، واژن، دهان و بینی وجود دارد. قسمت اصلی و عمده میکروبیوتا باکتری‌ها هستند اما شامل قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک یاخته‌ها نیز می‌باشد. ترکیب میکروبیوتا در هر بخش بدن، خاص همان اندام است.^۸ تخمین زده شده است که میزان میکروبیوتای بدن انسان از سلول‌های آن ۱۰ برابر بیشتر باشد.^۹ در گذشته تصور می‌شد ارگان‌هایی مانند لوزالمعده، پروستات، ریه‌ها و پستان، اندام‌هایی استریل و بدون آلودگی هستند اما Parida و همکاران بیان کردند که این اندام‌ها نیز میکروب‌های منحصر به فرد خود را دارند.^{۱۰} با وجود آنکه در بخش‌های مختلف بدن، میکروبیوتا وجود دارد اما تنوع و حجم میکروبی آن در دستگاه گوارش و روده از همه بیشتر است.^{۱۱} وجود این میکروارگانیسم‌ها و تعادل آنها در بدن افراد بسیار حایز اهمیت است به طوری که اختلال و عدم تعادل در این میکروارگانیسم‌ها سبب انواعی از اختلالات متابولیکی، بیماری‌های خود ایمنی، التهابی، آلرژی و مشکلات جدی‌تری مانند سرطان‌ها می‌شود.^{۱۱} از این جهت مطالعه و بررسی میکروبیوتا و تاثیر آنها بر سلامت انسان حایز اهمیت است.

در سال ۲۰۲۰ با مطالعات گسترده‌ای که بر روی سرطان پستان انجام پذیرفت گزارش شد که این سرطان پس از سرطان پوست به‌عنوان شایعترین سرطان در بین زنان مطرح است و در همان سال حدود ۶۸۵۰۰۰ مرگ از این بیماری گزارش شد.^{۱۲} از انواع سرطان پستان می‌توان لومینال A، لومینال B، غنی شده با Her2، و زیرگروه‌های منفی سه گانه را نام برد که براساس بیان گیرنده‌های استروژن، پروژسترون، Her2 و پروتیین Ki67 دسته‌بندی شده‌اند.^{۱۳} حدود ۱/۴ موارد سرطان پستان موروثی هستند، اما سرطان پستان به‌طور عمده با هورمون‌های بدن در ارتباط است.^{۱۴} علاوه بر این، امروزه مشخص شده است که دیس بیوز میکروبیوتای روده از طریق تاثیر بر متابولیسم استروژن و تغییر در تولید متابولیت‌های ضدسرطانی مفید، در گسترش سرطان پستان تاثیر دارد.^{۱۵} از آنجا که بافت پستان سرشار از عروق، غدد لنفاوی، مواد مغذی و چربی است، میزان

بنابراین شناسایی زود هنگام سرطان‌ها به ویژه سرطان پستان می‌تواند گامی موثر جهت مدیریت این بیماری باشد. علاوه بر ریسک فاکتورهای شناخته شده در سرطان پستان، مطالعات اخیر نشان داده‌اند ارتباط معناداری بین تغییر در میکروبیوتای روده و پستان با احتمال ابتلا به سرطان پستان، مدیریت و درمان آن وجود دارد.^{۱۶}

میکروبیوتای هر فرد تعداد بیشماری از میکروارگانیسم‌های میکروبی مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها در بخش‌های مختلف بدن است که به‌صورت سودمند با سلول‌ها و بافت‌های بدن تعامل داشته و نقش مهمی در سلامت و کاهش خطر بیماری‌ها دارند. عواملی مانند سن، رژیم غذایی، عادت سیگار کشیدن، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، ویژگی‌های ژنتیکی افراد، میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و شرایط جوی در تعداد و فراوانی آن تاثیر می‌گذارد. به هرگونه اختلالی در تعادل میکروبیوتا در بدن، دیس بیوز گفته می‌شود که بر عملکرد فیزیولوژیک بدن تاثیر گذاشته و سبب آسیب بافت‌ها از جمله سرطان می‌شود.^{۱۷} در واقع تغییر تعادل میکروبی بدن از طریق تحریک تکثیر سلولی، اختلال در سیستم ایمنی، ایجاد التهاب، و تاثیر بر متابولیسم سلول میزبان بر ایجاد و گسترش سرطان اثر می‌گذارد.^{۱۸} به گونه‌ای که بررسی‌ها نشان داده است میکروبیوتای افراد سالم با افراد مبتلا به سرطان متفاوت می‌باشد و دیس بیوز میکروبیوتا سبب ایجاد ۱۸٪ بدخیمی‌ها در جهان می‌باشد.^{۱۹} در سرطان پستان، تغییر میکروبیوتا در روده با اثر بر متابولیسم و مکانیسم‌های مرتبط با استروژن و یا غیرمرتبط با استروژن مانند تاثیر بر سیستم ایمنی و تولید متابولیت‌ها بر ابتلا به این بیماری اثر می‌گذارد.^{۲۰} باتوجه به اهمیت شناسایی زود هنگام سرطان در غربالگری و مدیریت بیماری، شناسایی میکروبیوتای نرمال و تعدیل نمودن آن در سرطان پستان می‌تواند گامی موثر در جهت کنترل این بیماری باشد. از جمله عوامل موثر بر تعادل میکروبیوتای روده، پروبیوتیک‌ها می‌باشند که به‌عنوان رویکرد جدیدی جهت درمان سرطان پستان مورد توجه قرار گرفته‌اند.^{۲۱}

پروبیوتیک‌ها به‌عنوان میکروارگانیسم‌های ایمن شناخته شده‌اند که در مواد غذایی و دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند و علاوه بر تعدیل سلامت دستگاه گوارش، با تعدیل سازی سیستم ایمنی و کاهش اختلالات دوران پائستگی نقش موثری در کنترل سرطان پستان دارند.^{۲۲} در این مطالعه ما به ارتباط میکروبیوتا و سرطان پستان،

جمله متابولیت‌های تولید شده توسط میکروبیوتای روده می‌باشند. بوتیرات یک اسید چرب با اهمیت بالا است که در اثر تخمیر فیبرهای غذایی از *Roseburia intestinalis* و *Faecalibacterium prausnitzii* و *Eubacterium rectale* تولید می‌شود. بوتیرات (Butyrate) القا کننده آپتوتوز می‌باشد و ویژگی‌های ضد رگزایی و ضد التهابی دارد که می‌تواند سبب کاهش یا مهار سرطان شود.^{۲۵} آمین‌های بیوژنیک گروه دیگری از متابولیت‌ها هستند که در اثر تخمیر میکروبی باکتری‌های روده تولید می‌شوند. کاداورین (Cadaverine) یک آمین بیوژن است که توسط جنس‌های مختلف *Enterococcus*، *Enterobacter*، *Escherichia* و *Proteus* تولید می‌شود. مشاهده شده است میزان آن در اوایل ابتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد. کاداورین توانایی بسیار زیادی در مهار تکثیر سلولی، مهار انتقال سلول‌های اپیتلیال به مزانشیم، متاستاز و سرکوب تهاجم دارد. کاداورین با کاهش میزان اکسیژن، در گلیکولیز سلول‌های توموری اختلال ایجاد می‌کند و یک ضدسرطان خوب به حساب می‌آید.^{۲۶}

اسید لیتوکولیک یک اسید صفراوی ثانویه است که فقط توسط میکروبیوتای روده از اسیدهای صفراوی اولیه تولید می‌شود. اسید لیتوکولیک موجب کاهش ۲۰٪-۱۰٪ تکثیر سلولی سرطان، مهار رگزایی و مهار انتقال سلول‌های اپیتلیال به مزانشیم، افزایش بیان P53 و افزایش پاسخ ایمنی ضد توموری می‌شود. مشخص شده است که میزان آن در مراحل اولیه سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد که نشان دهنده کاهش سنتز آن توسط باکتری‌های روده می‌باشد.^{۲۷-۲۸}

در ابتدا بافت پستان یک مکان استریل تصور می‌شد تا اینکه در سال ۱۹۹۶ محققان متوجه حضور باکتری‌هایی منحصر به فرد در بافت پستان شدند که با دیگر اندام‌های بدن تفاوت داشتند. از آنجایی که پستان دارای بافت چربی و عروق گسترده‌ای می‌باشد، مکان مناسبی برای رشد و فعالیت انواعی از باکتری‌ها است. نظریه‌های گوناگونی درباره‌ی چگونگی حضور باکتری‌ها در بافت پستان وجود دارند، از جمله ورود باکتری از پوست پستان به داخل سوراخ‌های نوک پستان از طریق تماس دهانی نوک پستان و یا انتقال یکسری میکروبیوم‌ها از روده به بافت پستان.^{۲۹} با کمک مطالعات (Shannon's diversity index, SDI) که تنوع گونه‌های باکتری‌ها را مشخص می‌کند، گزارش شده است که میکروبیوتای بافت پستان

گسترده‌ای باکتری‌ها نیز در بافت پستان وجود دارد که به‌طور مستقیم از طریق نوک پستان به مجاری آن راه یافته‌اند.^{۳۱} میکروبیوم‌های روده از شاخه‌های اصلی، Firmicutes، Verrucomicrobia، Bacteroidetes، Actinobacteria، Proteobacteria، Fusobacteria، Lentisphaerae، Verrucomicrobia و Tenericutes تشکیل شده‌اند و شامل جنس‌های اصلی، *Faecalibacterium*، *Eubacterium*، *Lactobacillus*، *Bacteroides*، *Streptococcus*، *Bifidobacterium*، *Peptococcus*، *Ruminococcus*، *Streptomyces*، *Clostridium* و *Peptostreptococcus* می‌باشند.^{۳۲} میکروبیوتای روده به هضم شدن غذا، متابولیسم بدن و پاسخ‌های مناسب ایمنی کمک می‌کنند. عوامل گوناگونی بر میزان میکروبیوتای روده موثر هستند که شامل سن، قومیت، سطوح هورمونی، مصرف الکل و سیگار، رژیم غذایی، پروبیوتیک‌ها و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند.^{۳۳}

میزان استروژن در ابتلا به سرطان پستان بسیار حایز اهمیت است به گونه‌ای که ۷۰٪ سرطان پستان در زنان یایسه حساس به استروژن بوده و دارای گیرنده استروژن مثبت می‌باشند که منجر می‌شود با افزایش میزان استروژن در خون، احتمال ایجاد سرطان در آنها بالاتر رود. یکی از اصلی‌ترین تنظیم کننده‌های استروژن، میکروبیوتای روده هستند. ژن‌های باکتریایی روده به نام استروبولوم با بیان آنزیم β -گلوکورونیداز، استروژن را دکونژوگه کرده و به فرم فعال خود تبدیل می‌کند تا بتواند به گیرنده خود متصل شده و سبب فعال شدن آبشارهای درون سلولی شود. از باکتری‌های تولید کننده β -گلوکورونیداز می‌توان اشریشیا، سیتروباکتر، بیفیدوباکتریوم، باکتریوئیدها، و کلاستریدیوم را نام برد.^{۳۴} برخی از میکروب‌های روده نیز با تولید سولفاتاز می‌توانند هورمون‌های استروئیدی غیرفعال را به استروئیدهای فعال تبدیل کنند. علاوه بر این میکروبیوتای روده می‌تواند پلی فنول‌های غذایی را به استروژن تبدیل کند.^{۳۵، ۳۶} بنابراین تغییر در میزان و نوع میکروبیوتای روده باعث تغییر میزان استروژن و در نتیجه تاثیر بر رشد سرطان پستان می‌شود، به عبارت دیگر سطح استروژن به میزان قابل توجهی به میکروبیوتای روده وابسته است.

میکروبیوتای روده با تولید متابولیت‌های ضدسرطانی و تنظیم سیستم ایمنی در پیشگیری و درمان سرطان تاثیر می‌گذارد. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه مانند بوتیرات، استات، پروپیونات، و لاکتات از

و اشرشیا کلی نیز در بافت بدخیم پستان فراوان تر از بافت خوش خیم مشاهده شده است.^{۳۳ و ۳۴}

Thompson و همکاران دریافتند که در بافت توموری پستان، پروتئوباکتری‌ها به وفور وجود دارند، در حالی که در بافت‌های غیرتوموری اطراف آن اکتینوباکترها به طور برجسته دیده می‌شوند. همچنین گزارش کردند که در بافت تومور میزان استرپتوکوک پیوژنز افزایش می‌یابد که این باکتری با افزایش تولید آنزیم β -گلوکورونیداز، سطح استروژن سیستمیک را افزایش داده و خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد.^{۳۴} علاوه بر این در میکروب‌هایی که در مایع نوک پستان زنان مبتلا به سرطان پستان وجود دارند، سطح بالاتری از فعالیت آنزیم β -گلوکورونیداز در مقایسه با افراد سالم مشاهده شده است که این امر می‌تواند بر افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان تاثیر بگذارد.^{۳۵}

باتوجه به اهمیت میکروبیوتا در ایجاد، گسترش و درمان سرطان پستان، شناسایی عواملی که در ایجاد میکروبیوتای نرمال نقش دارند بسیار حایز اهمیت می‌باشد. از جمله تنظیم کننده‌های میکروبیوتا می‌توان پروبیوتیک‌ها را نام برد.

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به میزان کافی، یک مزیت سلامتی برای میزبان به شمار می‌روند. پروبیوتیک‌ها با فعال کردن رشد میکروب‌های مفید روده و مهار رشد باکتری‌های مضر در متعادل سازی فلور میکروبی روده نقش مهمی دارند.

باکتری‌های اسید لاکتیک رایجترین میکروارگانیسم در پروبیوتیک‌ها هستند که در سلامتی نقش مهمی دارند. این باکتری‌ها بیشتر شامل گونه‌های لاکتوباسیلوس و برخی از گونه‌های بیفیدوباکتریا، انتروکوکوس و استرپتوکوکوس می‌باشند. از مخمرها نیز برای اثربخشی پروبیوتیک‌ها استفاده می‌شود و تنها مخمری که در این زمینه استفاده شده است ساکارومایسس بولاردی می‌باشد.^{۳۶} پروبیوتیک‌ها از طریق تاثیر بر متابولیسم میکروبیوتای روده، سبب تحریک رشد باکتری‌های مفید و مهار رشد باکتری‌های مضر روده می‌شوند. مشخص شده است مصرف پروبیوتیک‌ها حاوی گونه‌های مختلف لاکتوباسیلوس سبب کاهش میزان استروژن از طریق کاهش فعالیت آنزیم β -گلوکورونیداز می‌شود که منجر به کاهش سرطان پستان می‌شود.^{۳۷ و ۳۸}

دارای میانگین SDI برابر ۳/۶ می‌باشد، این درحالی است که جوامع باکتریایی در روده و دهان که تنوع بالایی دارند به ترتیب برابر ۳/۹ و ۶/۵ می‌باشد.^{۳۱}

محققان با کمک توالی‌یابی و کشت 16srRNA میکروبیوم‌های بافت پستان سالم را شناسایی کردند و بیان کردند فراوان‌ترین شاخه‌های باکتری در بافت پستان نرمال شامل پروتئوباکتریا، فیرمیکوت‌ها و اکتینوباکترها می‌باشد، این درحالی است که این باکتری‌ها در بافت‌های دیگر به صورت اقلیت حضور دارند.^{۲۰} بررسی‌ها بر روی بافت پستان زنان ایرلندی نشان داد که فراوان‌ترین گونه‌های باکتری مربوط به جنس‌های انتروباکتریاسه، پروپیونی باکتریوم، لیستریا ولشیمیری، استافیلوکوکوس و سودوموناس می‌باشند درحالی که در زنان کانادایی شامل گونه‌هایی از باسیلوس، استافیلوکوک، اسیتوباکتر، سودوموناس، انتروباکتریاسه، پروپیونی باکتریوم، پروتلا کوماموناداسه و گاما پروتئوباکتریا بودند.^{۲۱}

Kinjo و همکاران بیان کردند لاکتوباسیلوس و استرپتوکوک به‌عنوان باکتری‌های سلامت در بافت پستان افراد سالم به وفور یافت می‌شوند و با تولید سلول‌های کشنده طبیعی خواص ضدسرطانی دارند.^{۳۰}

Xuan و همکاران در سال ۲۰۱۴ دریافتند که در نمونه‌های بافت سرطانی، کاهش قابل توجهی از جوامع باکتریایی نسبت به بافت سالم پستان وجود دارد. کاهش میزان باکتری‌ها در یک فرد سالم می‌تواند خطر سرطان پستان را تشدید کند. پیش‌بینی می‌شود باکتری‌ها با تحریک پاسخ‌های التهابی میزبان وضعیت سالم بافت پستان را حفظ می‌کنند.^{۳۱}

Urbaniak و همکاران دریافتند که در زنان مبتلا به سرطان پستان، فراوانی باکتری‌های باسیلوس، استافیلوکوکوس و انتروباکتریاسه نسبت به زنان سالم وجود دارد. علاوه بر این طی مطالعات خود دریافتند که باکتری‌های لاکتوکوکوس، استرپتوکوکوس و پروتلا در بافت پستان افراد سالم بیشتر از بافت سرطانی دیده می‌شود. استرپتوکوک‌ها به‌ویژه *S. thermophilus* توانایی حفاظت از DNA میزبان را دارد به گونه‌ای که با تولید متابولیت‌های آنتی‌اکسیدانی که گونه‌های فعال اکسیژن را خنثی می‌کند، خواص ضدسرطانی دارند. پروتلا نیز با تولید پروبیونات خواص ضدالتهابی ایجاد می‌کند.^{۳۲} باکتری‌های گلوکوناستوباکتر، فوزوباتریوم، آتوپریوم، لاکتوباسیلوس،

کاهش تماس ترکیبات جهش‌زا با سلول‌های روده و کاهش جذب آن‌ها می‌شود (۱۰) القای آپوپتوز و مهار تکثیر سلول‌های سرطانی.^{۴۳-۴۱} باتوجه به نقش ضدسرطانی پروبیوتیک‌ها، مطالعات مختلفی در سطح *in vivo* و *in vitro* در رابطه با اثر آنها بر سرطان پستان انجام شده است.

Hassan و همکاران، *انتروکوکوس فکالیس* و *استافیلوکوکوس هومینیس* را از شیر مادران سالم جداسازی کردند و اثر فرم‌های زنده، کشته شده در اثر حرارت و بخش‌های سیتوپلاسمی آنها را بر روده سلولی MCF-7 بررسی کردند. هر سه شکل این باکتری‌ها باعث کاهش تکثیر سلولی از طریق توقف چرخه سلولی در Sub-G1 و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان شدند. شایان ذکر است که تمام این فعالیت‌ها بدون استفاده از آنتی بیوتیک‌ها بوده است.^{۴۴}

Bharti و همکاران نشان دادند عصاره بدون سلول *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* اثر سیتوتوکسیک بالایی بر روی سلول‌های MCF-7 دارند.^{۴۵} Kadirareddy و همکاران گزارش کردند اسید لینولئیک مزدوج تولید شده توسط *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* با ایجاد تغییرات مورفولوژیکی در سلول‌های MDAMB-231، کاهش بیان NF- κ B، آزادسازی سیتوکروم-C، افزایش بیان Bax و تکه‌تکه شدن DNA تکثیر سلول‌ها را مهار می‌نماید.^{۴۶}

در مطالعات *in vivo* بر روی یک مدل سرطان پستان موش که شیر تخمیر شده با *لاکتوباسیلوس هلویتیکوس* مصرف کرده بودند، به تاخیر افتادن رشد سلول‌های تومور مشاهده شد. بررسی‌ها نشان داد که باکتری سبب فعال شدن پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری شد.^{۴۷}

Lakritz و همکاران اثر *لاکتوباسیلوس رویتری* در ایجاد سرطان را در دو مدل موش مختلف بررسی کردند. گروه اول موش‌ها در ژن HER2 جهش یافته و مستعد ابتلا به سرطان پستان بودند و گروه دوم از موش‌ها با رژیم غذایی غربی (چربی و قند فراوان) که احتمال درگیری سرطان پستان در آنها بالا بود، مواجه بودند. آب آشامیدنی هر دو گروه حاوی *لاکتوباسیلوس رویتری* بود.^{۴۸} نتایج نشان داد رژیم روتین حاوی این باکتری‌های اسید لاکتیک با فعال کردن نفوسیت‌های CD4+CD25+ سبب مهار ابتلا به سرطان پستان در هر دو گروه می‌شود. بنابراین مشخص می‌شود پروبیوتیک‌ها با فعال کردن سیستم ایمنی نقش مهمی در مهار سرطان حتی در گروه‌هایی که از لحاظ ژنتیکی مستعد ابتلا هستند.^{۴۸}

باکتری‌های پروبیوتیک برای اینکه بتوانند تاثیر خود را بر بدن بگذارند باید به‌صورت زنده و به مقدار لازم که طبق تحقیقات دانشمندان این مقدار 10^8 cfu/ml می‌باشد، به روده برسند تا بتوانند اثرات مفید خود را بروز دهند. بدین منظور، آن باکتری باید چند فاکتور را داشته باشد تا به‌عنوان باکتری پروبیوتیک موردقبول واقع شود. از جمله‌ی این فاکتورها عدم بیماری‌زایی و مسمومیت‌زایی، مقاومت به اسید معده، املاح صفراوی و آنزیم‌های گوارشی، توانایی اتصال به سلول‌های اپیتلیال روده، قابلیت تکثیر و کلنی‌سازی سریع، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، مطلوبیت لازم در کشت‌های میکروبی و باقی‌ماندن در مواد غذایی، و عدم ایجاد بد طعمی در مواد غذایی می‌باشد.^{۳۹}

اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها در کاهش ریسک ابتلا به سرطان و درمان نسبی برخی سرطان‌های خوش‌خیم و همچنین اثرات ضد جهش‌زایی پروبیوتیک‌ها به اثبات رسیده است.^{۳۹، ۴۰} پروبیوتیک‌ها از چندین مسیر می‌توانند فعالیت ضدسرطانی خود را القا کنند. این مسیرها به شرح زیر می‌باشد، (۱) اصلاح نمودن میکروبیوتا در روده، (۲) توانایی اتصال پروبیوتیک‌ها به ترکیبات جهش‌زا و جلوگیری از جذب آنها به دلیل ترکیبات خاص موجود در دیواره سلولی خود، (۳) توانایی تجزیه ترکیبات جهش‌زای موجود در مواد غذایی به‌عنوان مثال تجزیه نیتروزآمین‌ها توسط بیفیدوباکتریوم‌ها، (۴) تولید ترکیباتی که فعالیت ضدسرطانی دارند، مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و اسید لینولئیک مزدوج، (۵) کاهش فعالیت آنزیم‌های مدفوعی، آنزیم‌های مدفوعی توانایی تبدیل ترکیبات پیش سرطان‌زا به سرطان‌زا را دارند. این آنزیم‌ها توسط باکتری‌های مضر روده تولید یا توسط غذا به روده وارد می‌شوند، ثابت شده که کاهش فعالیت این آنزیم‌ها سبب کاهش ریسک ابتلا به سرطان می‌گردد، (۶) مهار کردن باکتری‌های مضر روده به این صورت که پروبیوتیک‌ها با کاهش pH روده سبب مهار رشد باکتری‌های مضر در این بخش می‌شوند. (۷) تقویت سیستم ایمنی به‌گونه‌ای که باکتری‌های پروبیوتیک سبب ترشح ترکیباتی مانند سایتوکین‌ها یا سایر ترکیبات ایمنی بدن شده که این امر موجب مهار رشد تومورها می‌گردد، (۸) ترشح متابولیت‌ها توسط پروبیوتیک‌ها، مثلاً ترشح فولات که جهت همانندسازی DNA و ترمیم آن ضروریست و همبستگی کمبود آن با سرطان در افراد بالغ ثابت شده است، (۹) ایجاد پوشش محافظ بر سطح روده که باعث

استروژن و تولید متابولیت‌های ضدسرطانی مانند کاداورین، بوتیرات، و اسید لیتوکولیک در کنترل و درمان سرطان پستان نقش دارد. علاوه بر این تنوع میکروبیوتا در افراد سالم و افراد مبتلا به سرطان پستان متفاوت می‌باشد که نشان دهنده‌ی اهمیت باکتری‌ها در ایجاد و گسترش سرطان می‌باشد. مصرف پروبیوتیک‌ها با تعدیل‌سازی میکروبیوتای روده، اثر بر سیستم ایمنی و مسیرهای ضدالتهابی در مهار و تشکیل سرطان پستان نقش موثری دارند. تحقیقات زیادی در این رابطه در سطح *in vivo* و *in vitro* انجام شده است اما نیازمند مطالعات کامل‌تری در آزمایش‌های بالینی انسانی جهت ارتباط دقیق میکروبیوتا و سرطان پستان، تعیین بایومارکرهای جدید، همچنین شناسایی موثرترین سویه‌های پروبیوتیک، و دوز مناسب آنها در افراد با شرایط مختلف سرطان پستان می‌باشد.

Yazdi و همکاران گزارش کردند لاکتوباسیلوس برویس غنی شده با نانوذرات سلنیوم در موش‌های مبتلا به سرطان پستان با متاستاتیک بالا، سبب افزایش طول عمر و کاهش متاستاز تومور به کبد در مقایسه با گروه کنترل می‌شود.^{۴۹} میکروارگانسیم‌ها در تمام بخش‌های بدن مستقر هستند و بر جنبه‌های مختلف فیزیولوژیک بدن تاثیر می‌گذارند. ایجاد اختلال در تنوع آنها سبب ایجاد مشکلات مختلف در سیستم ایمنی، متابولیسم و بیماری‌هایی مانند سرطان می‌شود. سبک زندگی امروزه و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها سبب کاهش باکتری‌های مفید و تنوع میکروبی می‌شود که می‌تواند در ایجاد و گسترش سرطان پستان موثر باشد.^{۵۰} در سال‌های اخیر ارتباط بین میکروبیوتا و سرطان پستان گزارش شده است و مشخص شده است میکروبیوتای روده با اثر بر متابولیسم

References

1. Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies- An Updated Review 2021; 1-30.
2. Keyvani-Ghamsari S, Rabbani-Chadegani A, Sargolzaei J, Shahhoseini M. Effect of irinotecan on HMGB1, MMP9 expression, cell cycle, and cell growth in breast cancer (MCF-7) cells. *Tumor Biology* 2017;39(4):1010428317698354.
3. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, Sarker M, Huong TT, Allemanni C, Dvaladze A, Gralow J. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *The Lancet* 2017;389(10071):847-60.
4. Keyvani-Ghamsari S, Khorsandi K, Rasul A, Zaman MK. Current understanding of epigenetics mechanism as a novel target in reducing cancer stem cells resistance. *Clinical Epigenetics* 2021;13(1):120.
5. Khorsandi Kh, Esfahani Hs, Keyvani- Ghamsari S, Iakhshehe P, Targeting ferroptosis in melanoma: cancer therapeutics. *Cell Communication and Signaling* 2023; 21:33.
6. Toumazi D, El Daccache S, Constantinou C. An unexpected link: The role of mammary and gut microbiota on breast cancer development and management. *Oncology Reports* 2021;45(5):1-5.
7. Mangain G, Patra P, Naithani M, and Nath UK. The Role of Microbiota in the Development of Cancer Tumour Cells and Lymphoma of B and T Cells. *Cureus* 2021; 13.
8. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy* 2022;7(1):1-28.
9. Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, Esparvarinha M, Mohammadi F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Balouchi A. Association between the microbiota and women's cancers-Cause or consequences?. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020;127:110203.
10. Huybrechts I, Zouiouich S, Loobuyck A, Vandenbulcke Z, Vogtmann E, Pisanu S, Iguacel I, Scalbert A, Indave I, Smelov V, Gunter MJ. The human microbiome in relation to cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2020;29(10):1856-68.
11. Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. Breast cancer and its relationship with the microbiota. *International journal of environmental research and public health* 2018;15(8):1747.
12. Ruo SW, Alkayyali T, Win M, Tara A, Joseph C, Kannan A, et al. Role of Gut Microbiota Dysbiosis in Breast Cancer and Novel Approaches in Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2021.
13. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2019;16(1):35-56.
14. Malik SS, Saeed A, Baig M, Asif N, Masood N, Yasmin A. Anticarcinogenicity of microbiota and probiotics in breast cancer. *International journal of food properties* 2018;21(1):655-66.
15. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, and Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature* 2007; 449:804-810.
16. Parida S and Sharma D. Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. *Cells* 2020; 9:1-29.
17. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology* 2014;14(10):667-85.
18. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surgical Oncology Clinics* 2018;27(1):95-120.
19. Rasheed M E H, Youseffi M, Abdul Jamil M M, Abd Rahman N A. Medical Imaging and Analysis of Dense Breast Tissue: A Case Study. *Misq* 2009; 11:35-48.
20. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences* 2017;13(11):1387.
21. Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, Macklaim JM, Gloor GB, Baban CK, Scott L, O'Hanlon DM, Burton JP, Francis KP, Tangney M. Microbiota of human breast tissue. *Applied and environmental microbiology* 2014;80(10):3007-14.
22. Rea D, Coppola G, Palma G, Barbieri A, Luciano A, Del Prete P, Rossetti S, Berretta M, Facchini G, Perdonà S, Turco MC. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget* 2018;9(25):17915.
23. Newman TM, Vitolins MZ, and Cook KL. From the table to the

- tumor: The role of mediterranean and western dietary patterns in shifting microbial-mediated signaling to impact breast cancer risk. *Nutrients* 2019; 11.
24. Baker JM, Al-Nakkash L, and Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017; 103:45-53.
 25. Boccellino M, D'Angelo S. Anti-obesity effects of polyphenol intake: Current status and future possibilities. *International journal of molecular sciences* 2020;21(16):5642.
 26. Zhang Z, Tang H, Chen P, Xie H, Tao Y. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome. *Signal transduction and targeted therapy* 2019;4(1):41.
 27. Mikó E, Kovács T, Sebő É, Tóth J, Csonka T, Ujlaki G, et al. Microbiome-microbial metabolome-cancer cell interactions in breast cancer-familial, but unexplored. *Cells* 2019; 8:1-33.
 28. Mikó E, Vida A, Kovács T, Ujlaki G, Trencsényi G, Márton J, Sári Z, Kovács P, Boratkó A, Hujber Z, Csonka T. Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 2018;1859(9):958-74.
 29. Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, Xiao J, Radisky DC, Knutson KL, Kalari KR, Yao JZ. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Scientific reports* 2016;6(1):30751.
 30. Kinjo Y, Wu D, Kim G, Xing GW, Poles MA, Ho DD, et al. Recognition of bacterial glycosphingolipids by natural killer T cells. *Nature* 2005; 434:520-525.
 31. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, DiNome ML, Chung M, Sieling PA, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 2014; 9:1-7.
 32. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Applied and environmental microbiology* 2016;82(16):5039-48.
 33. Parida S, Sharma D. The power of small changes: Comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2019;1871(2):392-405.
 34. Thompson KJ, Ingle JN, Tang X, Chia N, Jeraldo PR, Walther-Antonio MR, et al. A comprehensive analysis of breast cancer microbiota and host gene expression. *PLoS One* 2017; 12:1-17.
 35. Chan AA, Bashir M, Rivas MN, Duvall K, Sieling PA, Pieber TR, Vaishampayan PA, Love SM, Lee DJ. Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Scientific reports* 2016;6(1):28061.
 36. Hewadmal N and Jangra S. A Review on Probiotic and Health Benefits of Probiotics. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 2019; 8:1863-1880.
 37. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani SH, Nikfar Sh, Abdollahi M. Reappraisal of probiotics' safety in human. *Food and Chemical Toxicology* 2019; 129:22-29.
 38. Han SY, Huh CS, Ahn YT, Lim KS, Baek YJ, Kim DH. Hepatoprotective effect of lactic acid bacteria, inhibitors of β -glucuronidase production against intestinal microflora. *Archives of pharmacological research* 2005;28:325-9.
 39. Ankaiah D, Esakkiraj P, Perumal V, Ayyanna R, Venkatesan A. Probiotic characterization of *Enterococcus faecium* por1: cloning, over expression of Enterocin-A and evaluation of antibacterial, anti-cancer properties. *Journal of functional foods* 2017;38:280-92.
 40. Bonyadi F, Tukmechi A, Mohebalian H. An overview of probiotics and their role in cancer management. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2014;24(112):128-40.
 41. Śliżewska K, Markowiak-Kopeć P, and Śliżewska W. The role of probiotics in cancer prevention. *Cancers (Basel)* 2021; 13:1-22.
 42. Wang Z, Li L, Wang S, Wei J, Qu L, Pan L, Xu K. The role of the gut microbiota and probiotics associated with microbial metabolisms in cancer prevention and therapy. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:1025860.
 43. Mendoza L. Potential effect of probiotics in the treatment of breast cancer. *Oncology reviews* 2019;13(2).
 44. Hassan Z, Mustafa S, Rahim RA, Isa NM. Anti-breast cancer effects of live, heat-killed and cytoplasmic fractions of *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus hominis* isolated from human breast milk. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal* 2016;52:337-48.
 45. Bharti V, Singh S, Jain N, and Ahirwal L. Cytotoxicity of live whole cell , heat killed cell and cell free extract of lactobacillus strain in u-87 human glioblastoma cell line and mcf-7 breast cancer cell line. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 2015; 10:153-158.
 46. Kadirareddy RH, Vemuri SG, Palempalli UM. Probiotic Conjugated Linoleic Acid Mediated Apoptosis in Breast Cancer Cells by Downregulation of NFB. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016;17 (7):3395-403.
 47. Leblanc ADM De, Matar C, Leblanc N, and Perdigon G. Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on a murine breast cancer model. *Breast cancer research* 2005; 7: R477-R476.
 48. Lakritz JR, Poutahidis T, Levkovich T, Varian BJ, Ibrahim YM, Chatzigiagos A, et al. Beneficial bacteria stimulate host immune cells to counteract dietary and genetic predisposition to mammary cancer in mice. *IJC* 2014;135(3):529-40.
 49. Yazdi MH, Mahdavi M, Setayesh N, Esfandyar M, Shahverdi AR. Selenium nanoparticle-enriched *Lactobacillus brevis* causes more efficient immune responses in vivo and reduces the liver metastasis in metastatic form of mouse breast cancer. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013;21:1-9.
 50. Sadrekarimi H, Gardanova ZR, Bakhshesh M, Ebrahimzadeh F, Yaseri AF, Thangavelu L, Hasanpoor Z, Zadeh FA, Kahrizi MS. Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: Special focus on intestinal microflora. *Journal of translational medicine* 2022;20(1):301.

Microbiota and probiotics, a new approach in the prevention and treatment of breast cancer: a review article

Abstract

Received: 03 Dec. 2023 Revised: 10 Dec. 2023 Accepted: 13 Jan. 2024 Available online: 21 Jan. 2024

Saeedeh Keyvani-Ghamsari
Ph.D.^{1*}
Kiana Nouri BS.c.¹
Ali Khaleseh Nejad BS.c.¹
Shokoufeh Hassani Ph.D.²

*1- Department of Microbiology,
Karaj Branch, Islamic Azad
University, Karaj, Iran.*

*2- Pharmaceutical Sciences
Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

Today, despite vast advances in cancer diagnosis and treatment, breast cancer is still the leading cause of cancer-related deaths in women. Various factors such as race, age, family history, mutation in the BRCA1/2 gene, diet, inactivity, alcohol consumption, and estrogen levels have been identified as risk factors for breast cancer. In recent years, microbiota has also been recognized as a new risk factor in breast cancer. In fact, the change in the microbial balance that occurs due to many environmental and internal factors of the body can be effective in the spread of cancer by affecting the intracellular pathways and signals. Studies have shown that intestinal dysbiosis affects the spread of breast cancer by affecting the metabolism and production of estrogen, or mechanisms unrelated to estrogen, such as the production of microbial metabolites that affect the immune system and lead to chronic inflammation. In addition, it has been proven that the breast tissue also has its microbiota, the types of which are different in healthy people, patients, even in different stages of breast cancer, and its subgroups. In such a way that a large amount of Proteobacteria, Firmicutes, Lactobacillus, and Actinobacteria are observed in healthy breasts, while their ratio changes in cancerous tissues. Considering the relationship between microbiota and breast cancer, maintaining a healthy microbiota is a new and significant approach to reducing the risk of developing, spreading, and managing this cancer. In this regard, compounds such as probiotics that can affect the balance of intestinal microbiota are considered as an effective approach to prevent and treat breast cancer. Probiotics can stimulate the growth of beneficial bacteria and inhibit the growth of harmful bacteria by causing physicochemical changes and affecting the metabolism of the intestinal microbiota. Furthermore, the consumption of probiotics can prevent the proliferation of cancer cells and reduce the tumor size by balancing the immune system, reducing inflammation, and inducing apoptosis in the cancer cells. This study describes the importance of microbiota in breast cancer, the difference between microbiota in a healthy person and a sick person, and the role of probiotics in the treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, dysbiosis, microbiota, probiotics.

*Corresponding author: Department of Microbiology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.
Tel: +98-26-34182405
E-mail: keyvani@ut.ac.ir

