REVIEW ARTICLE

The Role of the Gut Microbiome in Cancer Metabolism and Therapeutic Response: A Systematic Review

Neda Dolatkhah[1,2]
Majid Hajifarji[3]

[1] Assistant Professor, Research Center for Nutritional Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, Department of Nutrition and Food Policy & Planning Research, National Nutrition & Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 7, 2025; Accepted August 11, 2026)

Abstract

In recent years, increasing attention has been directed toward the gut microbiota and its complex interactions with human health and disease. This systematic review critically evaluated current evidence on the role of the gut microbiome in cancer metabolism and therapeutic response, with the aim of providing practical insights for cancer prevention and treatment. A comprehensive search was conducted across Scopus, PubMed, Google Scholar, and Web of Science, covering articles published from January 2010 to March 2026. Multiple keyword combinations were employed, including "gut microbiota," "dysbiosis," "cancer," "oncology," "tumor," "carcinogenesis," "metabolism," "pharmacomicrobiome," "chemotherapy," "immunotherapy," "radiotherapy," "probiotics," "prebiotics," "synbiotics," "fecal microbiota transplantation," "short-chain fatty acids," and "inflammation." Original articles, reviews, clinical trials, and laboratory studies addressing gut microbiome-cancer interactions were included. From an initial 1,800 records, 500 duplicates were removed, and 1,300 articles were screened. Following full-text assessment, 120 articles were included in the review, comprising 40% reviews, 30% clinical trials, and 30% laboratory studies. Quality was assessed using the AMSTAR checklist (mean score, 8.11), with mean scores of 9.10 for study design and 7.10 for statistical analysis. In a healthy gut, commensal bacteria prevent pathogen invasion and produce anti-cancer metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs). Conversely, disruption of this microbial community (dysbiosis) increases susceptibility to cancer. Carcinogenic bacteria, including Fusobacterium nucleatum and enterotoxigenic Bacteroides fragilis, contribute to cancer progression, particularly in colorectal, pancreatic, and hepatic malignancies. Conversely, beneficial genera such as Lactobacillus and Bifidobacterium exert tumour-suppressive effects. The gut microbiome also significantly modulates responses to chemotherapy, immunotherapy, and radiotherapy. Microbiome-targeting strategies, including probiotics, prebiotics, synbiotics, and faecal microbiota transplantation (FMT), show considerable promise for enhancing therapeutic outcomes and reducing treatment-related adverse effects in patients with cancer. Overall, the available evidence suggests that the gut microbiome plays a pivotal role in cancer development and treatment response, highlighting its potential as a therapeutic target and a promising avenue for personalised cancer management.

Keywords: gut microbiome, cancer, metabolism, Lactobacillus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Bacteroides

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (259): 266-280 (Persian).

Corresponding Author: Neda Dolatkhah - School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(E-mail: neda_dolatkhah@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۹ مرداد سال ۱۴۰۵ (۲۶۶-۲۸۰)

نقش میکروبیوتای روده در متابولیسم سرطان و پاسخ درمانی: یک مقاله مروری

ندا دولت خواه[۱،۲]
مجید حاجی فرجی[۳]

چکیده

در سال‌های اخیر، توجه فزاینده‌ای به میکروبیوتای روده و تعاملات پیچیده آن با سلامت و بیماری‌های انسان معطوف شده است. این مطالعه مروری روایی با هدف ارزیابی انتقادی شواهد موجود درباره نقش میکروبیوم روده در متابولیسم و پاسخ درمانی بیماران سرطانی و ارائه بینش‌های کاربردی برای پیشگیری و درمان سرطان انجام شد. جست‌وجویی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Google Scholar و Web of Science برای مقالات منتشر شده از ژانویه ۲۰۱۰ تا مارس ۲۰۲۶ انجام شد. ترکیب‌های متعددی از کلمات کلیدی از جمله «میکروبیوتای روده»، «دیس‌بیوزیس»، «سرطان »، «انکولوژی»، «تومور»، «کارسینوژنز»، «متابولیسم»، «فارماکومیکروبیوم»، «شیمی‌درمانی»، «ایمونوتراپی »، «پرتودرمانی»، «پروبیوتیک»، «پری‌بیوتیک»، «سین‌بیوتیک»، «پیوند میکروبیوتای مدفوع»، «اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه » و «التهاب» به‌کار گرفته شد. مقالات اصیل، مروری، کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات آزمایشگاهی مرتبط با تعاملات میکروبیوم روده و سرطان وارد مطالعه شدند. از ۱۸۰۰ رکورد اولیه، ۵۰۰ مورد تکراری حذف و ۱۳۰۰ مقاله غربال شد؛ در نهایت ۱۲۰ مقاله انتخاب شد (۴۰ درصد مروری، ۳۰ درصد کارآزمایی بالینی، ۳۰ درصد آزمایشگاهی). کیفیت مقالات با چک لیست AMSTAR ارزیابی شد (میانگین نمره: ۱۱/۸، طراحی مطالعه: ۱۰/۹، تحلیل آماری: ۱۰/۷). در روده سالم، باکتری‌های کومنسال از تهاجم پاتوژن‌ها جلوگیری کرده و متابولیت‌های ضد سرطانی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) تولید می‌کنند. اختلال در این جامعه میکروبی دیس‌بیوزیس می‌تواند استعداد ابتلا به سرطان را افزایش دهد. باکتری‌های سرطان‌زا از جمله *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* و *باکتروئیدس فراژیلیس* انتروتوکسیژنیک، به پیشرفت سرطان به‌ویژه در بدخیمی‌های کولورکتال، پانکراس و کبد کمک می‌کنند. در مقابل، جنس‌های مفید مانند لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم اثرات سرکوب کننده تومور دارند. میکروبیوم روده پاسخ به شیمی درمانی، ایمونوتراپی و پرتو درمانی را به‌طور معنی‌داری تعدیل می‌کند. راهبردهای هدف‌گیری میکروبیوم پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) پتانسیل قابل‌توجهی برای بهبود پیامدهای درمانی و کاهش عوارض جانبی در بیماران سرطانی دارند.

واژه های کلیدی: میکروبیوتا، سرطان، متابولیسم، *لاکتوباسیلوس*، بیفیدوباکتریوم، فوزوباکتریوم، باکتروئید

مولف مسئول: ندا دولت خواه- تهران: بزرگراه همت جنب برج میلاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده بهداشت **E-mail:** neda_dolatkhah@yahoo.com
۱. استادیار، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲ گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. دانشیار پژوهشی، گروه تحقیقات سیاست‌گذاری و برنامه‌ریزی تغذیه و غذا، انستیتو تحقیقات تغذیه و فناوری غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۵/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۶/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۴/۲۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مقدمه

سرطان، که به‌عنوان تکثیر کنترل نشده سلول‌های بدخیم تعریف می‌شود، یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی قرن بیست‌ویکم به شمار می‌رود(۱). بروز سرطان نتیجه تجمع جهش‌های ژنتیکی و تغییرات اپی‌ژنتیکی است که تحت تأثیر عوامل محیطی متعددی چون دخانیات، الکل، مواد شیمیایی، عوامل عفونی و تشعشع قرار می‌گیرند(۲).

در سال‌های اخیر، شناسایی جامع میکروبیوتا در زیستگاه‌های مختلف بدن، از جمله دستگاه گوارش، حفره دهان، پوست و دستگاه ادراری-تناسلی در شرایط مختلف سلامت و بیماری مورد توجه جدی قرار گرفته است. جمعیت‌های میکروبی این نواحی از تنوع قابل توجهی برخوردارند و این تنوع موجب برهم‌کنش‌های پیچیده‌ای میان میکروبیوتا و میزبان می‌شود که آن را به عاملی بالقوه تعیین کننده در بروز بیماری‌ها، از جمله سرطان، تبدیل می‌کند(۳، ۴).

تخمین‌ها حاکی از آن است که میکروارگانیسم‌ها در حدود ۲۰ درصد از بدخیمی‌های انسانی نقش دارند(۵). با این حال، پرسش محوری این است که آیا تغییرات میکروبیوتا علت سرطان است یا پیامد آن، زیرا محیط ریزتومور (TME) می‌تواند گونه‌های میکروبی سازگار با سلول‌های سرطانی را انتخاب و رشد دهد، و از سوی دیگر، اختلال در جامعه میکروبی به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم با فرآیند سرطان‌زایی مرتبط است(۶، ۷).

این مطالعه مروری روایی با هدف ارزیابی انتقادی و نظام‌مند شواهد علمی درباره نقش چند وجهی میکروبیوم روده در تعدیل متابولیسم میزبان و پاسخ‌های درمانی در بیماران سرطانی انجام شده است. تأکید ویژه این مرور بر روشن ساختن تعاملات میکروبیوم در زیرمجموعه‌های متمایز سرطان، شناسایی گونه‌های میکروبی کلیدی، و تبیین استراتژی‌های مداخله‌ای مبتنی بر میکروبیوم است.

مواد و روش‌ها

به منظور ارتقای شفافیت علمی و پاسخ به نیاز تکرارپذیری (Reproducibility) در مطالعات مروری، فرآیند جستجو، غربالگری و استخراج داده‌ها به صورت سیستماتیک و گام‌به‌گام به شرح زیر پیاده‌سازی شد.

راهبرد جستجو و انتخاب مقالات

جستجوی گسترده‌ای در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی معتبر شامل Scopus، PubMed، Google Scholar و Web of Science برای مقالات منتشر شده بین ژانویه ۲۰۱۰ تا مارس ۲۰۲۶ انجام شد. کلمات کلیدی مورد استفاده بر اساس اصطلاحات استاندارد (MeSH) و شامل ترکیبات ذیل بود.

"gut microbiome","gut microbiota","dysbiosis ,"
"cancer" ,"metabolism","pharmacomicrobiome ,"
"chemotherapy","immunotherapy ,"
"radiotherapy","probiotics","prebiotics","fecal microbiota transplant (FMT)","short-chain fatty acids (SCFAs)","inflammation."

معیارهای ورود و خروج مطالعات

معیارهای ورود (Inclusion Criteria)، شامل مطالعات اصلی (Original Articles)، کارآزمایی‌های بالینی (Clinical Trials)، مطالعات تجربی آزمایشگاهی (In Vitro و In Vivo) و مقالات مروری معتبر که به طور مستقیم بر تعاملات میکروبیوم روده با پاتوفیزیولوژی سرطان یا پاسخ به درمان‌های انکولوژی تمرکز داشتند و اطلاعات کمی یا کیفی قابل استنادی ارائه می‌کردند، بوده است و اولویت با مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی بود. معیارهای خروج (Exclusion Criteria) شامل، مقالات غیرانگلیسی یا فارسی که فاقد چکیده انگلیسی جامع بودند، مطالعاتی که صرفاً به میکروبیوم نواحی غیر گوارشی بدون ارتباط با متاستاز یا سیستمیک پرداخته بودند، خلاصه کنگره‌ها، نامه‌ها به

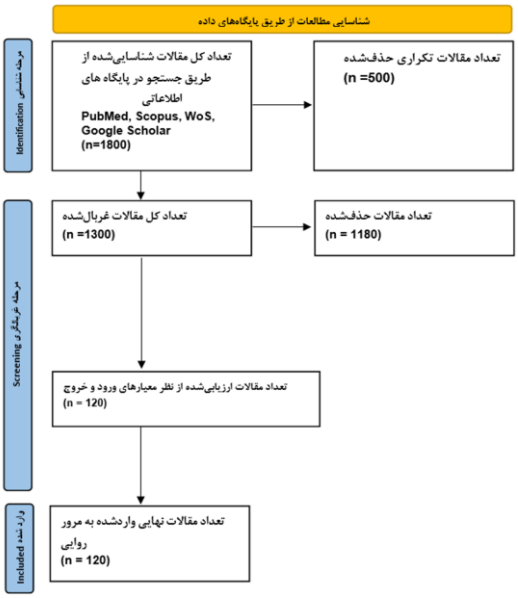
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

سردبیر و گزارش‌های موردی (Case Reports) فاقد داده‌های ساختاریافته، بوده است.

استخراج، سنتز داده‌ها و ارزیابی کیفیت

روند غربالگری مطالعات در سه مرحله انجام شد. در مرحله نخست، از ۱۸۰۰ رکورد اولیه استخراج شده، ۵۰۰ مورد تکراری حذف گردید. در مرحله دوم، عنوان و چکیده ۱۳۰۰ مقاله باقی مانده توسط نویسندگان غربال شد. در نهایت، پس از بررسی متن کامل مقالات، ۱۲۰ مقاله واجد شرایط (شامل ۴۰ درصد مقاله مروری، ۳۰ درصد کارآزمایی بالینی و ۳۰ درصد مطالعه آزمایشگاهی/حیوانی) وارد فرآیند سنتز کیفی شدند.

به منظور پایش کیفیت ساختاری مقالات واردشده، معیارهای متدولوژیک بر اساس چک‌لیست معتبر AMSTAR ارزیابی گردید که میانگین امتیاز کلی ۸/۱۱ از ۱۱ به دست آمد (پایداری طراحی مطالعه: ۹/۱۰، اعتبار تحلیل‌های آماری و ارائه شواهد در مطالعات واجد شرایط: ۷/۱۰) (تصویر شماره ۱). فرآیند استخراج داده‌ها بر اساس متغیرهایی چون نوع فیلا/گونه باکتریایی، مکانیسم مولکولی اثر (مانند تولید توکسین یا فرآیند التهاب)، نوع سرطان و پیامد بالینی/آزمایشگاهی تنظیم شد.



تصویر شماره ۱: فلوچارت PRISMA

یافته ها

میکروبیوتای روده، یک نمای کلی

بیش از ۹۷ درصد از میکروارگانیسم‌های بدن انسان در دستگاه گوارش به‌ویژه روده بزرگ مستقر هستند و عمدتاً شامل پنج فیلا اصلی، فیرمیکوت‌ها (Firmicutes)، باکتروئیدها (Bacteroidetes)، اکتینوباکترها (Actinobacteria)، پروتئوباکترها (Proteobacteria) و وروکومیکروبیاها (Verrucomicrobia) می‌باشند(۸). حجم ژنتیکی میکروبیوم روده، که تقریباً ۱۵۰ برابر بزرگ‌تر از کل ژنوم انسانی است، آن را به عنوان "ژنوم دوم " معرفی کرده است(۹).

هرگونه عدم تعادل در ترکیب و عملکرد این جامعه میکروبی که دیس‌بیوزیس نامیده می‌شود، می‌تواند با طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها، از جمله اختلالات التهابی روده، چاقی، دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات نورولوژیک و انواع خاصی از سرطان‌ها مرتبط باشد(۱۶ – ۱۰).

نقش میکروبیوتای طبیعی روده در متابولیسم میزبان

متابولیسم مواد مغذی

میکروبیوتای روده فیبرهای غذایی غیر قابل هضم را تخمیر کرده و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) نظیر بوتیرات، پروپیونات و استات تولید می کنند که منبع انرژی اصلی برای سلول‌های پوششی روده بوده و در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی در کبد و بافت‌های محیطی، تعدیل پاسخ‌های التهابی و ایمنی و تقویت عملکرد سد روده نقش محوری دارند(۱۷). میکروبیوتا همچنین در چرخه روده‌ای-کبدی اسیدهای صفراوی مشارکت دارد و آن‌ها را به انواع ثانویه تبدیل می‌کند که به عنوان مولکول‌های سیگنالینگ در تنظیم متابولیسم گلوکز و انرژی عمل می کنند(۱۸).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

متابولیسم داروها (فارماکومیکروبیوم)

میکروب‌های روده می‌توانند واکنش‌های بیوترانسفورماسیون مختلفی نظیر هیدرولیز، احیا، اکسیداسیون و دکونژوگاسیون را بر روی ترکیبات دارویی انجام دهند(۱۹). میکروب‌های روده می‌توانند به طور غیرمستقیم نیز از طریق تولید متابولیت‌هایی مانند SCFAs یا با تأثیر بر بیان ژن‌های آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو در کبد و روده میزبان عمل کنند. این تعاملات پیچیده می‌تواند منجر به تغییر در دوز مورد نیاز دارو، کاهش اثربخشی در برخی افراد و افزایش عوارض جانبی یا سمیت دارویی شود(۲۰).

میکروبیوتا و سرطان

میکروبیوتای روده یک بازیگر کلیدی در تکوین و مهار تومورزایی است(۲۱). در روده سالم، باکتری‌ها پوشش روده را اشغال می‌کنند که به طور مستقیم از تهاجم پاتوژن‌ها و کلونیزاسیون و به دنبال آن عفونت‌ها جلوگیری می‌کند(۲۲). با این حال، استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها و حضور پاتوبیون‌ها (میکروارگانیسم‌های بالقوه بیماری‌زا) موجب می‌شود روده توانایی خود را در جلوگیری از کلونیزاسیون پاتوژن‌ها از دست بدهد. در نتیجه، پاتوژن‌ها منجر به افزایش التهاب موضعی و سیستمیک و در نهایت تسهیل رشد تومور در بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن می‌شوند(۲۳، ۲۴).

دیس بیوزیس و سرطان زایی

دیس بیوزیس به معنای عدم تعادل در جمعیت میکروبی روده است که به طور مستقیم یا غیرمستقیم منجر به افزایش استعداد ابتلا به سرطان می‌شود(۲۲، ۲۵، ۲۶). این عدم تعادل نه تنها توسط ارگانیسم‌های بیماری‌زا، بلکه توسط عوامل محیطی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، استرس، سیگار کشیدن، هورمون‌ها، رژیم غذایی و افزایش سن نیز ایجاد می‌شود(۱). مطالعات اپیدمیولوژیک بر اهمیت بالینی ارتباط میان دیس‌بیوزیس و سرطان روده، و همچنین بروز و پیشرفت سرطان‌های خارج روده‌ای، از جمله سرطان سینه و سلول‌های کبدی، تأکید می‌کنند(۴).

میکروبیوم‌های مرتبط با سرطان‌های خاص (مانند سرطان روده بزرگ، پانکراس، کبد)

سرطان روده بزرگ

فوزوباکتریوم نوکلئاتوم (*Fusobacterium nucleatum*) یکی از برجسته‌ترین عوامل باکتریایی مرتبط با سرطان روده بزرگ (Colorectal Cancer - CRC) است(۲۷). سویه‌های خاصی از *باکتروئید فراجیلیس* (*Bacteroides fragilis*) که به عنوان نوع انتروتوکسینوژنیک ETBF شناخته می‌شوند، با تولید یک سم قدرتمند به نام BFT(Bacteroides fragilis Toxin) شناخته می‌شوند. این توکسین باعث آسیب DNA و التهاب می‌شود که می‌تواند به پیشرفت CRC منجر شود(۲۸). همچنین، باکتری‌هایی مانند *پورفیرومونـاس آساکارولیتیک* (*Porphyromonas asaccharolytica*) و *پپتواستریتوکوس آنائروبیوس* (*Peptostreptococcus anaerobius*) نیز در پاتوژنز CRC دخیل هستند(۲۸). *کمپیلوباکتر ژژونی* و *فکالی‌باکتریوم پراوسنیتزی* (*Faecalibacterium prausnitzii*) باکتری های سرطان زای روده در کانسر کولورکتال هستند(۲۹). *استرپتوکوکوس گالولیتیکوس* (*Streptococcus gallolyticus*)، یک فیرمیکوتس است با افزایش التهاب و آسیب به بافت کولون می‌تواند در توسعه کانسر کولون نقش داشته باشد(۳۰).

سرطان پانکراس

باکتری‌هایی مانند فوزوباکتریوم، مایکوپلاسما، وپورفیرومونـاس در داخل تومورهای پانکراس یافت می‌شوند(۳۱، ۳۲). این میکروب‌ها می‌توانند با سرکوب سیستم ایمنی لوکال، ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی و تغییر متابولیسم داروها، به پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی کمک کنند(۳۲، ۳۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

سرطان کبد

دیس بیوزیس روده می‌تواند باعث انتقال محصولات باکتریایی (مانند لیپوپلی‌ساکاریدها) به کبد شود(۳۴، ۳۵). این امر، التهاب مزمن در کبد را تحریک کرده و می‌تواند به فیبروز، سیروز و در نهایت هپاتوسلولار کارسینوما HCC منجر شود(۳۴، ۳۶). برخی باکتری‌ها، مانند *کلبسیلا پنومونیه* (*Klebsiella pneumoniae*)، می‌توانند در روده اتانول تولید کنند که مستقیماً به کبد آسیب می‌رساند و خطر HCC را افزایش می‌دهد(۳۶).

مکانیسم‌های دخیل در سرطان‌زایی

تولید متابولیت‌های سرطان‌زا یا پیش‌سرطان‌زا

میکروارگانیسم‌های ساکن در روده توانایی تبدیل نیتریت‌های موجود در غذا به نیتروزآمین‌های سرطان‌زا را دارند که می‌توانند جهش‌های ژنتیکی ایجاد کنند(۳۷). به‌علاوه، میکروبیوتا می‌تواند با تغییر متابولیسم اسیدهای صفراوی اولیه و تبدیل آن‌ها به اسیدهای صفراوی ثانویه (مانند دئوکسی‌کولیک اسید)، استرس اکسیداتیو را افزایش داده و محیطی مساعد برای رشد سلول‌های سرطانی فراهم کند(۷).

التهاب مزمن و آسیب DNA

تعدادی از باکتری‌ها مانند *باکتروئید فراجیلیس* به ویژه سویه ETBF با فعال نمودن مسیرهای التهابی همچون فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده‌ٔ زنجیره‌ٔ سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال شده (NF-κB) و پروتئین ۳ فعال کننده و منتقل کننده پیام سیگنال (STAT3)، ترشح سیتوکین‌های التهابی را تحریک می نمایند(۳۸). این سیتوکین‌ها با القای تکثیر سلولی و مهار آپوپتوز، محیطی تومورزا ایجاد می‌کنند(۳۹). از سوی دیگر، باکتری‌های حامل جزیره پلی‌کتید سنتاز (+pks) مانند برخی سویه‌های *اشرشیا کولی E. coli*، سم کولیباکتین ترشح می‌کنند که با ایجاد شکستگی‌های دو رشته‌ای باعث آسیب مستقیم DNA می‌شود(۴۰). تعامل پیچیده بین التهاب و آسیب DNA در حضور دیس‌بیوز میکروبیایی، سیکل معیوبی ایجاد می‌کند که پیشرفت سرطان را تسهیل می‌کند(۴۱).

تأثیر بر سیگنالینگ سلولی و مسیرهای تکثیر سلولی

سویه‌های ETBF، *باکتروئید فراجیلیس* از طریق سم BFT، شکاف در پروتئین E-cadherin ایجاد کرده و منجر به فعال‌سازی و انتقال بتا-کاتنین به هسته و القای سیگنالینگ مسیر Wnt/β-catenin می‌شوند که نتیجه آن رشد کنترل نشده سلولی است(۴۲). در مقابل، تغییر در پروفایل و کاهش میزان تولید SCFAs می‌تواند بر سیگنالینگ متابولیکی کیناز پروتئینی فعال شده با AMP (AMPK) تأثیر منفی بگذارد و چرخه سلولی را به سمت تکثیر غیرعادی سوق دهد(۴۳).

میکروبیوتای روده با اثرات مهارکننده تومور

شواهد تجربی نشان می‌دهند که برخی باکتری‌های پروبیوتیک و کومنسال اثرات ضد توموری چشمگیری دارند. به عنوان مثال مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی بر سرطان‌زایی گلیوبلاستوما GBM تأثیر می‌گذارد(۴۴). همچنین نانوذرات مشتق از سکرتوم *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* توانسته‌اند با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ بقا، فعالیت ضد سرطانی قابل توجهی در سلول‌های CRC نشان دهند. دی‌پپتیدهای حلقوی مبتنی بر پرولین مشتق شده از *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* دارای اثرات ضد تکثیری قوی در مدل‌های سرطان سینه بوده و باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شوند(۴۵). نانوذرات کیتوزان متصل به مایع رویی بدون سلول *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* به طور قابل توجهی بیان ژن‌های مربوط به سرطان روده بزرگ را تعدیل می‌کنند(۴۶).

در مطالعات دیگر، لیزات‌های *استرپتوکوکوس ترموفیلوس* با افزایش بقای سلول‌های T و القای آپوپتوز در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

سلول‌های نوروبلاستوما، پتانسیل خود را به عنوان عامل ایمونوتراپی نشان داده‌اند(۴۷، ۴۸). لیپوپپتید حلقوی مایکوسوبتیلین، تولید شده توسط *باسیلوس سوبتیلیس* (*Bacillus subtilis*)، با القای توقف چرخه سلولی و تعدیل مسیرهای اتوفاژی، فعالیت ضد توموری قابل توجهی را در برابر رده‌های سلولی سرطان دهانه رحم نشان داده است(۴۹). اندوسیمبیونت‌های مهندسی شده مشتق شده از *باسیلوس سوبتیلیس* می‌توانند عملکرد ماکروفاژها را تنظیم کنند که منجر به تغییر ترکیب سلول‌های ایمنی و کاهش رشد تومور در مدل‌های پیش‌بالینی سرطان پستان می‌شود(۵۰).

تحقیقات نشان داده است که *F. prausnitzii* می‌تواند با تقویت پاسخ‌های ایمنی ضد تومور، اثربخشی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد PD-L1 را در مدل‌های لنفوم کشنده طبیعی/سلول T افزایش دهد(۵۱، ۵۲). فراوانی *F. prausnitzii*، ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی اثربخشی درمان‌های سرطان عمل کند. بیمارانی که سطوح بالاتری از این باکتری داشتند، پاسخ‌های بالینی بهتری در انواع مختلف سرطان نشان دادند(۵۳، ۵۴). جدول شماره ۱، به طور خلاصه نقش، فیلا و مکانیسم عمل باکتری‌های کلیدی را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: خلاصه نقش باکتری‌های کلیدی روده در پیشرفت یا مهار سرطان

نام میکروارگانیسم	نقش در سرطان	نوع سرطان مرتبط	مکانیسم عمل پیشنهادی
Fusobacterium nucleatum	پیش‌برنده (مضر)	کولورکتال، پانکراس	القای التهاب مزمن، سرکوب ایمنی موضعی، فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin
Bacteroides fragilis (ETBF)	پیش‌برنده (مضر)	کولورکتال	ترشح سم BFT، آسیب مستقیم به DNA، فعال‌سازی مسیرهای التهابی NF-κB و STAT3
Streptococcus gallolyticus	پیش‌برنده (مضر)	کولورکتال	تحریک التهاب مخاطی، تسهیل تکثیر سلول‌های سرطانی از طریق اتصال به کلاژن
Lactobacillus acidophilus, *Lactobacillus plantarum*	مهارکننده (مفید)	کولورکتال، سینه	تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs)، القای آپوپتوز، کاهش التهاب سیستمیک
Bifidobacterium bifidum, *Bacillus subtilis*	مهارکننده (مفید)	کولورکتال، ملانوما	تقویت پاسخ ایمنی ضدتوموری، افزایش اثربخشی ایمونوتراپی، کاهش سمیت داروهای شیمی‌درمانی
Akkermansia muciniphila	مهارکننده (مفید)	ملانوما، پروستات، ریه	بهبود پاسخ به مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (ICIs)، تقویت عملکرد سلول‌های T
Faecalibacterium prausnitzii	مهارکننده (مفید)	کولورکتال، لنفوم	اثرات قوی ضدالتهابی، تولید بوتیرات، مهار مسیرهای پیش‌التهابی در روده

استراتژی‌های هدف قرار دادن میکروبیوم روده برای بهبود درمان سرطان

پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها به دلیل نقش خود در کاهش عوارض جانبی شیمی درمانی و پرتو درمانی، مانند اسهال و موکوزیت، به طور فزاینده‌ای شناخته شده‌اند(۵۵). تجویز مکمل‌های پروبیوتیک در بیماران مبتلا به سرطان ریه علاوه بر بهبود عملکرد کبد، میکروبیوتای روده را به حالت نرمال بازگردانده است (۵۶). پروبیوتیک (Alistipes onderdonkii) با تقویت یکپارچگی سد روده، اثربخشی درمان ضد PD-1 را در مدل‌های سرطان بهبود بخشیده است(۵۷). گونه های بیفیدوباکتریوم نیز سمیت ناشی از درمان را از طریق کاهش سایتوکاین‌های التهابی به طور معنی‌داری کاهش می‌دهند(۵۸).

ترکیب همزمان پروبیوتیک‌ها با پری‌بیوتیک‌ها (Prebiotics – ترکیبات فیبری غیرقابل هضم که رشد باکتری‌های مفید را تحریک می‌کنند) تحت عنوان سین‌بیوتیک (Synbiotics) شناخته می‌شود که اثری هم‌افزایی (Synergistic) در بهینه‌سازی سیستم ایمنی نشان می‌دهد(۵۹). این رویکرد دوگانه می‌تواند پاسخ ایمنی را افزایش داده و اثربخشی کلی درمان‌های سرطان را بهبود بخشد(۶۰).

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT، Fecal microbiota transplant)

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) شامل انتقال جامعه میکروبی یک اهدا کننده سالم به روده بیمار است. این فرآیند می‌تواند با بازسازی پروفایل میکروبی، ریزمحیط ایمنی تومور را تغییر داده و نرخ پاسخ بالینی به مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors – ICIs) را در بیماران مقاوم (به ویژه در ملانوما و سرطان کولورکتال) به طور قابل توجهی افزایش دهد(۶۱، ۶۲). با این حال، چالش‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مرتبط با استانداردسازی پروتکل‌ها، ایمنی انتقال پاتوبیون‌های پنهان و ادغام آن در بالین همچنان پابرجاست(۶۳).

درمان‌های استاندارد سرطان و تعامل با میکروبیوم شیمی‌درمانی و میکروبیوم روده

میکروبیوم روده از طریق پدیده فارماکومیکروبیومیکس بر اثربخشی و سمیت داروها تأثیر می‌گذارد(۶۴). به عنوان مثال، اثربخشی داروی سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide) به شدت به حضور باکتری‌های خاصی نظیر *Enterococcus hirae* وابسته است که با تحریک تولید سلول‌های T کمکی، پاسخ ضد توموری را تقویت می‌کنند(۶۵). در مقابل، میکروبیوتا می‌تواند سمیت دارو را تشدید کند؛ در مورد داروی ایرینوتکان (Irinotecan)، آنزیم‌های بتا-گلوکورونیداز باکتریایی در روده، متابولیت غیرفعال دارو را مجدداً به فرم فعال و سمی (SN-38) تبدیل کرده و منجر به اسهال شدید و آسیب بافتی می‌گردند(۶۶).

میکروبیوتای روده و پرتو درمانی

پرتو درمانی تنوع و ترکیب میکروبیوم روده را به شدت کاهش می‌دهد. یک روده سالم با تعدیل پاسخ‌های التهابی نامطلوب، اثرات محافظتی در برابر آسیب‌های ناشی از اشعه دارد(۶۷). مطالعات نشان داده‌اند پروبیوتیک‌ها می‌توانند با تحریک تکثیر سلول‌های بنیادی روده و بهبود یکپارچگی مخاط، عوارض گوارشی پرتودرمانی را کاهش دهند(۶۸، ۶۹). همچنین اجزای غذایی مانند اینولین با تقویت تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، اثرات رادیو پروتکتیو بر بافت‌های سالم مجاور تومور اعمال می‌کنند(۷۰).

ایمونوتراپی و میکروبیوم روده

مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (ICIs) مانند آنتی‌بادی‌های Anti-PD-1، Anti-PD-L1 و Anti-CTLA-4 انقلاب بزرگی در انکولوژی ایجاد کرده‌اند، اما پاسخ بیماران به آن‌ها بسیار متغیر است(۷۱). شواهد قدرتمندی نشان می‌دهند که تنوع بالای میکروبیوم روده و حضور گونه‌های خاصی نظیر *Akkermansia muciniphila*، *Bifidobacterium spp* و *Faecalibacterium prausnitzii* با افزایش تجمع سلول‌های CD8+ T در بستر تومور و بهبود عملکرد دندریتیک سل‌ها، حساسیت تومور را به ایمونوتراپی افزایش داده و بقای طولانی‌تر بیماران (به ویژه در سرطان ریه و ملانوما) را به همراه دارد(۷۲، ۷۳).

بحث

تحلیل شواهد این مقاله مروری نشان می‌دهد که محور میکروبیوم-سرطان یک شبکه پیچیده پویا است. با این حال، تعمیم فرضیه‌ها به بالین نیازمند بررسی دقیق چالش‌ها و محدودیت‌های ساختاری مطالعات انجام شده است که در زیر طبقه‌بندی شده‌اند.

محدودیت‌های مطالعات فعلی(Limitations of Current Evidence)

۱. ناهمگونی متدولوژیک (Heterogeneity): بخش عمده‌ای از داده‌های مکانیسمی حاصل از مطالعات آزمایشگاهی (In Vitro) یا مدل‌های حیوانی (In Vivo) هستند. اکوسیستم میکروبیوم موش‌ها از نظر فیلوژنیک و فیزیولوژیک تفاوت‌های اساسی با انسان دارد و یافته‌های مربوط به دیس‌بیوزیس حیوانی را نمی‌توان مستقیماً به بیماران تعمیم داد.

۲. عوامل مخدوش‌کننده (Confounding Factors): تنوع میکروبیوم به شدت تحت تأثیر نژاد، موقعیت جغرافیایی، سبک زندگی، رژیم غذایی فردی و تاریخچه مصرف دارو قرار دارد. کنترل این عوامل در کارآزمایی‌های بالینی بزرگ بسیار دشوار است و حجم نمونه کم (Small Sample Size) در اکثر کارآزمایی‌های بررسی شده، قدرت آماری نتایج را محدود می‌کند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

۳. مسئله علیت در برابر همبستگی (Causality vs. Correlation): بسیاری از مطالعات بالینی موجود، صرفاً یک ارتباط همبستگی میان حضور یک باکتری و وجود تومور گزارش کرده‌اند؛ تعیین این که آیا تغییر میکروبیوم علت اولیه سرطان‌زایی بوده یا ریز محیط تومور (TME) شرایط را برای رشد ثانویه آن باکتری فراهم کرده، همچنان یک چالش پاتولوژیک است.

چالش‌های مهمی در مسیر تحقق کامل پتانسیل میکروبیوتا در درمان سرطان وجود دارد. چالش های عمده این مسیر شامل پیچیدگی میکروبیوم (تنوع بالا، تفاوت‌های زیستی فردی و پویایی و تغییر پذیری) می باشد(۳).

برای عبور از چالش‌های فوق، پژوهش‌های آینده باید از رویکردهای تک بعدی فاصله گرفته و به سمت استراتژی‌های ذیل حرکت کنند.

- ادغام داده‌های چندامیک (Multi-omics Integration): به منظور درک جامع، نیاز به ادغام داده‌های متاژنومیکس میکروبی با داده‌های متابولومیک، ترانسکریپتومیک و ژنتیک میزبان وجود دارد، این امر امکان پایش دینامیک تغییرات اکوسیستم روده را فراهم می‌سازد(۷۶ – ۷۴).

- پزشکی شخصی‌سازی شده (Personalized Medicine): با تحلیل دقیق پروفایل میکروبیوم هر فرد پیش از شروع درمان، می‌توان دوز داروهای شیمی درمانی را بهینه کرد یا میزان پاسخ به ایمونوتراپی را پیش‌بینی نمود(۷۷-۷۹).

- پروبیوتیک‌های نسل جدید و مهندسی ژنتیک (Next-Generation Probiotics): توسعه باکتری‌های مهندسی شده که قادرند مولکول‌های درمانی خاص یا پست‌بیوتیک‌ها (Postbiotics – متابولیت‌های باکتریایی خالص ضد سرطان) را مستقیماً در محل تومور آزاد کنند، پتانسیل بالایی در ترکیب با درمان‌های استاندارد دارد(۸۳ - ۸۰). فراتر از روده، روشن کردن نقش میکروبیوم اختصاصی داخل بافت تومورها (Intratumoral Microbiome) مرز جدیدی در انکولوژی خواهد بود(۸۴).

نقش میکروبیوتای روده در سرطان یک حوزه تحقیقاتی پویا و چند وجهی است که نشان می‌دهد این جامعه میکروبی نه تنها در آغاز و پیشرفت تومور نقش دارد، بلکه به طور قابل توجهی بر پاسخ بیماران به درمان‌های سیستمیک تأثیر می‌گذارد. درک این تعاملات پیچیده، راه را برای توسعه رویکردهای درمانی جدید و شخصی‌سازی شده در انکولوژی هموار می‌سازد. با وجود چالش‌هایی نظیر ناهمگونی اکوسیستم، اثبات علیت و نیاز به استاندارد سازی روش‌ها، آینده پژوهش در این زمینه نوید بخش کشف بیومارکرهای جدید و ترکیب مداخلات میکروبیوم با درمان‌های استاندارد برای بهبود نتایج بالینی و ارتقای کیفیت زندگی بیماران سرطانی است. تحقق این امر نیازمند همکاری‌های نزدیک بین‌رشته‌ای و استفاده از فناوری‌های پیشرفته مانند هوش مصنوعی برای رمزگشایی کامل پتانسیل میکروبیوم است.

References

1- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229-263. PMID: 38572751

2- Hill BT. Etiology of cancer. In: Singh AD, Damato BE, editors. Clinical Ophthalmic Oncology: Basic Principles. 3rd ed. Cham: Springer; 2019. p. 11-17.

3- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

healthy human microbiome. Nature 2012;486(7402):207-214. PMID: 22699609

4- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science 2009;326(5960):1694-1697. PMID: 19892944

5- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13(6):607-615. PMID: 22575588

6- Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. Cancer J 2014;20(3):181-189. PMID: 24855005

7- Garrett WS. Cancer and the microbiota. Science 2015;348(6230):80-86. PMID: 25838377

8- Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. Lancet Infect Dis 2015;15(10):1211-1219. PMID: 26248583

9- Hossain A, Akhter S, Kabir Y. Diet, microbiome, and human health. In: Health Benefits of Fermented Foods and Beverages. 2015. p. 212-245.

10- Dolatkhah N, Jafari A, Eslamian F, Toopchizadeh V, Saleh P, Hashemian M. Saccharomyces boulardii improves clinical and paraclinical indices in overweight/obese knee osteoarthritis patients: a randomized triple-blind placebo-controlled trial. Eur J Nutr 2024;63(6):2291-2305. PMID: 38761281

11- Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkhah N. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. Asia Pac J Clin Nutr 2018;27(3):581-591. PMID: 29737803

12- Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Mesgari Abbasi M. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. J Health Popul Nutr 2015;33:25. PMID: 26825666

13- Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkhah N. Effect of probiotic supplementation on blood pressure of females with gestational diabetes mellitus: a randomized double blind controlled clinical trial. Iran Red Crescent Med J 2017;19(6):e13525.

14- Asghari KM, Dolatkhah N, Ayromlou H, Mirnasiri F, Dadfar T, Hashemian M. The effect of probiotic supplementation on the clinical and para-clinical findings of multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Sci Rep 2023;13(1):18577. PMID: 37903851

15- Aghamohammadi D, Ayromlou H, Dolatkhah N, Jahanjoo F, Shakouri SK. The effects of probiotic Saccharomyces boulardii on the mental health, quality of life, fatigue, pain, and indices of inflammation and oxidative stress in patients with multiple sclerosis: study protocol for a double-blind randomized controlled clinical trial. Trials 2019;20(1):379. PMID: 31227019

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

16- Khan M, Ahmad S, Pratap PD. Microbial dysbiosis and associated human diseases. GSC Adv Res Rev 2024;20:209-240.
17- Fujisaka S, Watanabe Y, Tobe K. The gut microbiome: a core regulator of metabolism. J Endocrinol 2023;256(3):e220111. PMID: 36458804
18- Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. Proc Nutr Soc 2015;74(1):13-22. PMID: 25268552
19- Pant A, Maiti TK, Mahajan D, Das B. Human gut microbiota and drug metabolism. Microb Ecol 2023;86(1):97-111. PMID: 35869362
20- Kamath S, Stringer AM, Prestidge CA, Joyce P. Targeting the gut microbiome to control drug pharmacomicrobiomics: the next frontier in oral drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2023;20(10):1315-1331. PMID: 38295186
21- 21. Liu Q, Yang Y, Pan M, Yang F, Yu Y, Qian Z. Role of the gut microbiota in tumorigenesis and treatment. Theranostics 2024;14(6):2304-2328. PMID: 38862461
22- Yang Q, Wang B, Zheng Q, Li H, Meng X, Zhou F, Zhang L. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer therapy. Adv Sci (Weinh) 2023;10(15):e2207366. PMID: 39322678
23- Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. Immunol Rev 2017;279(1):90-105. PMID: 28856737
24- Siddiqui R, Qaisar R, Goswami N, Khan NA, Elmoselhi A. Effect of microgravity environment on gut microbiome and angiogenesis. Life (Basel) 2021;11(10):1008. PMID: 34685396
25- Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy. Cancers (Basel) 2019;11(1):38. PMID: 30609850
26- Cani PD, Jordan BF. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15(11):671-682. PMID: 29844587
27- Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host Microbe 2013;14(2):207-215. PMID: 23954159
28- Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2023;20(7):429-452. PMID: 37169888
29- Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. Environ Microbiol 2017;19(1):29-41. PMID: 27928878
30- Kumar R, Herold JL, Schady D, Davis J, Kopetz S, Martinez-Moczygemba M, et al. Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus promotes colorectal tumor development. PLoS Pathog 2017;13(7):e1006440. PMID: 28704540
31- Wang H, Capula M, Krom BP, Yee D, Giovannetti E, Deng D. Of fungi and men: role of fungi in pancreatic cancer carcinogenesis. Ann Transl Med 2020;8(19):1257. PMID: 33178789
32- 32. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. Cell 2019;178(4):795-806.e12. PMID: 31398337

33- Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. Cancer Discov 2018;8(4):403-416. PMID: 29567829

34- Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. J Physiol 2012;590(3):447-458. PMID: 22106170

35- Wang Y, Li Y, Lin Y, Cao C, Chen D, Huang X, et al. Roles of the gut microbiota in hepatocellular carcinoma: from the gut dysbiosis to the intratumoral microbiota. Cell Death Discov 2025;11(1):140. PMID: 41077391

36- Jena PK, Sheng L, Liu HX, Kalanetra KM, Mirsoian A, Murphy WJ, et al. Western diet–induced dysbiosis in farnesoid X receptor knockout mice causes persistent hepatic inflammation after antibiotic treatment. Am J Pathol 2017;187(8):1800-1813. PMID: 28624362

37- Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nat Rev Microbiol 2014;12(10):661-672. PMID: 25198138

38- Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, Yamin R, Abed J, Gamliel M, 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. PMID: 25680274

39- Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, Nedospasov S, Karin M. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. Nature 2010;464(7286):302-305. PMID: 20220849

40- Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. Science 2012;338(6103):120-123. PMID: 22903521

41- Stecher B, Maier L, Hardt WD. 'Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution. Nat Rev Microbiol 2013;11(4):277-284. PMID: 23474681

42- Lee CG, Hwang S, Gwon SY, Park C, Jo M, Hong JE, Rhee KJ. Bacteroides fragilis toxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 by the E-cadherin/β-catenin/NF-κB dependent pathway. Biomedicines 2022;10(4):827. PMID: 35453578

43- You M, Xie Z, Zhang N, Zhang Y, Xiao D, Liu S, et al. Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther 2023;8(1):196. PMID: 37164983

44- Mohamed ZS, Wu Q, Jacome MA, Chen J, Etame AB. The role of gut microbiome on glioblastoma oncogenesis and malignant evolution. Int J Mol Sci 2025;26(7):2935. PMID: 40198176

45- Saberpour M, Maqsoodi R, Bakhshi B. Anti-cancer properties of chitosan /Lactobacillus acidophilus secretome nanoparticle on signaling pathways of colorectal cancer in colon adenocarcinoma (Caco-2) cell line. BMC Cancer 2025;25(1):983. PMID: 40853069

46- Maqsoodi R, Saberpour M, Bakhshi B, Fallah F. Effect of chitosan nanoparticles

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

conjugated with the cell free supernatant of Bifidobacterium bifidum on the expression of genes related to colorectal cancer in colon adenocarcinoma (Caco-2) cell line. BMC Gastroenterol 2025;25(1):394. PMID: 40469911

47- Han Y, Cao B, Tang J, Wang J. A comprehensive multi-omics analysis uncovers the associations between gut microbiota and pancreatic cancer. Front Microbiol 2025;16:1592549. PMID: 41008743

48- Timson RC, Khan A, Uygur B, Saad M, Yeh HW, DelGaudio N, et al. A mouse model to study glutathione limitation in vivo. bioRxiv 2024. PMID: 38218225

49- Li H, Zhou D, Wang W, Aimaier R, JunYang, Zhao H, et al. Mycosubtilin induces G1 phase block and autophagy in cervical cancer HeLa cells. Probiotics Antimicrob Proteins 2025;17(1):457-469. PMID: 41076356

50- Madsen CS, Makela AV, Maduka CV, Greeson EM, Tundo A, Ural E, et al. Engineered endosymbionts that modulate primary macrophage function and attenuate tumor growth by shifting the tumor microenvironment. ACS Appl Bio Mater 2025;8(7):5938-5958. PMID: 41460061

51- Liu X, Lu B, Tang H, Jia X, Zhou Q, Zeng Y, et al. Gut microbiome metabolites, molecular mimicry, and species-level variation drive long-term efficacy and adverse event outcomes in lung cancer survivors. EBioMedicine 2024;109:105427. PMID: 39504900

52- Shi Z, Jiang W, Li H, Zhang Y, Xue W, Wang Y, et al. Faecalibacterium prausnitzii promotes anti-PD-L1 efficacy in natural killer/T-cell lymphoma by enhancing antitumor immunity. BMC Med 2025;23(1):387. PMID: 41411344

53- Lin H, Ma Z, Li J, Zhu H, Huang X, Chen H, et al. Community characteristics and relationship between gut microbiota and intratumoral microbiota in hepatocellular carcinoma. Front Immunol 2025;15:1500863. PMID: 41430278

54- Lin Y, Xie M, Lau HC, Zeng R, Zhang R, Wang L, et al. Effects of gut microbiota on immune checkpoint inhibitors in multi-cancer and as microbial biomarkers for predicting therapeutic response. Med 2025;6(3):100530. PMID: 40841556

55- Martin Fuentes A. The role of the microbiome in skin cancer development and treatment. Curr Opin Oncol 2025;37(2):121-125. PMID: 39869016

56- Li X, Gong W, Tang K, Kang J, Song F, Wang Y. The effect of oral nutritional supplementation combined with probiotics on the liver function and intestinal microflora in lung cancer chemotherapy patients through the gut-liver axis. Sci Rep 2025;15(1):10063. PMID: 40140325

57- Xin J, Xiang Y, Jiang J, Jiang Z, Yi B. Next-generation probiotics Alistipes onderdonkii enhances the efficacy of anti-PD-1 therapy in colorectal cancer. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2025;1871(6):167891. PMID: 41359776

58- Ramesh A, Srinivasan D, Subbarayan R, Chauhan A, Krishnamoorthy L, Kumar J, et al. Enhancing colorectal cancer treatment: the role of Bifidobacterium in modulating gut immunity and mitigating capecitabine-induced toxicity. Mol Nutr Food Res 2025;69(9):e70023. PMID: 41114084

59- Dolatkhah N, Nourizadeh E, Aghamohammadzadeh N, Yahyavi S,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

Eslamian F, Hashemian M. The promising effects of a multi-species synbiotic preparation on metabolic profile in elderly patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. Nutr Diabetes 2025;15(1):2. PMID: 41174022

60- Khorashadizadeh S, Abbasifar S, Yousefi M, Fayedeh F, Moodi Ghalibaf A. The role of microbiome and probiotics in chemo-radiotherapy-induced diarrhea: a narrative review of the current evidence. Cancer Rep (Hoboken) 2024;7(10):e70029. PMID: 40135472

61- Cassir N, Ghani R, Biehl LM, Graells T, Kuijper EJ, Mullish BH, et al. Non-antimicrobial therapies for recurrent urinary tract infection in women: is there a place for faecal microbiota transfer? Clin Microbiol Infect 2025. PMID: 40748488

62- Groenewegen B, Ruissen MM, Crossette E, Menon R, Prince AL, Norman JM, et al. Consecutive fecal microbiota transplantation for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized controlled trial. Gut Microbes 2025;17(1):2541035. PMID: 41526185

63- Kenneth MJ, Chen JS, Fang CY, Tsai HC, Wu CC, Hsu TK, et al. Exploring the therapeutic potential of bacteriophage-mediated modulation of gut microbiota towards colorectal cancer. Int J Antimicrob Agents 2025;66(5):107585. PMID: 40750041

64- Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gut 2020;69(8):1510-1519. PMID: 32409589

65- Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. Immunity 2016;45(4):931-943. PMID: 27717798

66- 66. Yue B, Gao R, Wang Z, Dou W. Microbiota-host-irinotecan axis: a new insight toward irinotecan chemotherapy. Front Cell Infect Microbiol 2021;11:710945. PMID: 34737969

67- Wang Q, Xu G, Yan O, Wang S, Wang X. Radiation-induced injury and the gut microbiota: insights from a microbial perspective. Ther Adv Gastroenterol 2025;18:17562848251347347. PMID: 40559387

68- Xie LW, Lu HY, Tang LF, Tang FL, Zhu RQ, Wang DF, et al. Probiotic consortia protect the intestine against radiation injury by improving intestinal epithelial homeostasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024;120(1):189-204. PMID: 39002766

69- Zhu X, Li Y, Tian X, Jing Y, Wang Z, Yue L, et al. REGγ mitigates radiation-induced enteritis by preserving mucin secretion and sustaining microbiome homeostasis. Am J Pathol 2024;194(6):975-988. PMID: 38423490

70- Cai J, Cheung J, Cheung SWM, Chin KTC, Leung RWK, Lam RST, et al. Butyrate acts as a positive allosteric modulator of the 5-HT transporter to decrease availability of 5-HT in the ileum. Br J Pharmacol 2024;181(11):1654-1670. PMID: 38129963

71- Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. Front Oncol 2018;8:86. PMID: 29644212

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

72- Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19(10):625-637. PMID: 35641786

73- Frąk M, Grenda A, Krawczyk P, Milanowski J, Kalinka E. Interactions between dietary micronutrients, composition of the microbiome and efficacy of immunotherapy in cancer patients. Cancers (Basel) 2022;14(22):5577. PMID: 36428671

74- Wang Q, Wang K, Wu W, Giannoulatou E, Ho JW, Li L. Host and microbiome multi-omics integration: applications and methodologies. Biophys Rev 2019;11(1):55-65. PMID: 30637658

75- Shapira M. Gut microbiotas and host evolution: scaling up symbiosis. Trends Ecol Evol 2016;31(7):539-549. PMID: 27039196

76- Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, et al. Best practices for analysing microbiomes. Nat Rev Microbiol 2018;16(7):410-422. PMID: 29795328

77- Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Human microbiome as an approach to personalized medicine. Altern Ther Health Med 2017;23(6):8-9. PMID: 28944741

78- Rezasoltani S, Yadegar A, Asadzadeh Aghdaei H, Reza Zali M. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: a novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors. Cancer Med 2021;10(3):1141-1154. PMID: 33369878

79- Teixeira M, Silva F, Ferreira RM, Pereira T, Figueiredo C, Oliveira HP. A review of machine learning methods for cancer characterization from microbiome data. NPJ Precis Oncol 2024;8(1):123. PMID: 38824295

80- Jan T, Negi R, Sharma B, Kumar S, Singh S, Rai AK, et al. Next generation probiotics for human health: an emerging perspective. Heliyon 2024;10(16):e35980. PMID: 39229543

81- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14(8):491-502. PMID: 28611480

82- Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. Microb Cell Fact 2020;19(1):168. PMID: 32819448

83- Routy B, Lenehan JG, Miller WH Jr, Jamal R, Messaoudene M, Daisley BA, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. Nat Med 2023;29(8):2121-2132. PMID: 37414899

84- Zhang H, Fu L, Leiliang X, Qu C, Wu W, Wen R, et al. Beyond the gut: the intratumoral microbiome's influence on tumorigenesis and treatment response. Cancer Commun (Lond) 2024;44(10):1130-1167. PMID: 39051447

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]