

An overview of probiotics and their role in cancer management

Farzaneh Bonyadi¹,
Amir Tukmechi²,
Hadi Mohebalian³

¹ MSc, Department of Biology, School of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

² Assistant Professor, Department of Pathobiology and Quality Control, Artemia and Aquatic Animals Research Institute, Urmia University, Urmia, Iran

³ Assistant Professor, Department of Immunology, School of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

(Received January 8, 2014; Accepted April 20, 2014)

Abstract

Probiotics are alive microorganisms which have useful effects on health of host by balancing its intestinal micro flora. Nowadays, probiotics are known as a factor for prevention of infectious diseases and cancer. Anti cancer properties of probiotics exert with the detoxification of materials that cause genetic damages. The present study aimed to systematically review on studies in checking positive effects of probiotics on health and their association with cancer. Related articles were searched in English at ACM, IEEE, Springer, Science Direct, Google Scholar, clinical trials and systematic review literatures that have assessed effects of probiotics at prevention and treatment of cancer, enrolled in this study. There was a wide variation among studies in imaging parameters, type of used probiotics, host type and test conditions. The results implied that probiotic bacteria and yeasts can eliminate toxicity of carcinogens and induce cancer cell death in vitro. In addition, consumption of probiotics caused reduced cancer risk, stimulation of immune system and struggle to carcinogens. Despite acceptable evidence about their anti-cancer properties, studies in humans are still limited. Therefore, there is a need to plan for detailed clinical studies on human in such a way obtained information can be used to treat.

Keywords: Probiotics, cancer, immune system, treatment

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(112): 128-40 (Persian).

مروری بر پروبیوتیک‌ها و نقش آن‌ها در مقابله با سرطان

فرزانه بنیادی^۱

امیر توکمه‌چی^۲

هادی محب‌علیان^۳

چکیده

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده و مفیدی هستند که در صورت مصرف در انسان یا حیوان و با اثر بر فلور میکروبی بدن باعث بروز اثرات مفیدی بر سلامتی می‌شوند. امروزه پروبیوتیک‌ها به عنوان عاملی برای پیشگیری از ابتلا به بسیاری از بیماری‌های عفونی و سرطانی شناخته شده‌اند. خاصیت ضد کارسینوژنیک پروبیوتیک‌ها با خنثی‌سازی مسمومیت موادی که باعث آسیب‌های ژنی می‌گردند، صورت می‌گیرد. هدف از مطالعه حاضر، مرور نظام‌مندی بر مطالعات گذشته در بررسی اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر سلامتی و ارتباط آن‌ها با سرطان بود. مقالات مرتبط با موضوع در پایگاه‌های Science Direct, Springer و Google Scholar به زبان انگلیسی جستجو و کارآزمایی‌های بالینی و مقالات مروری سیستماتیک که اثرات پروبیوتیک‌ها را در پیشگیری و درمان سرطان بررسی کرده بودند، وارد مطالعه شدند. از نظر شاخص‌های مورد ارزیابی، نوع پروبیوتیک مورد استفاده، نوع میزبان و شرایط آزمایش تفاوت‌هایی در مقالات مشاهده شد. نتایج تحقیقات حاکی از آن بود که باکتری‌ها و مخمرهای پروبیوتیک می‌توانند سمیت حاصل از سرطان‌زها را از بین ببرند و باعث القای مرگ سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاهی شوند. همچنین مصرف پروبیوتیک‌ها سبب کاهش خطر ابتلا به سرطان، تقویت سیستم ایمنی و مبارزه با عوامل سرطان‌زا می‌گردد. با وجود شواهد قابل قبول در مورد خواص ضد سرطانی آن‌ها، مطالعات در مورد انسان محدود است؛ بنابراین به برنامه‌ریزی‌هایی برای مطالعات بالینی دقیق در مورد انسان نیاز می‌باشد تا بتوان از اطلاعات به دست آمده جهت درمان استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: پروبیوتیک‌ها، سرطان، سیستم ایمنی، درمان

مقدمه

منظور استفاده می‌شوند. از مخمرها نیز ساکارومیسس سروزیه، ساکارومیسس بولاردی و کاندیدا ایتولا یسرا را می‌توان به عنوان پروبیوتیک نام برد. بیشتر باکتری‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم بی‌خطر تشخیص داده شده‌اند و به جز استرپتوکوکوس و انتروکوکوس، سایر باکتری‌های مولد اسید لاکتیک به ندرت برای انسان و حیوان بیماری‌زا هستند و کاربرد آن‌ها از دیرباز در تهیه محصولات غذایی بدون ایجاد اثرات سوء به اثبات رسیده است (۳). شواهد نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها با تأثیر بر آنزیم‌های گوارشی حیوانات و انسان‌ها، مهار عوامل سرطان‌زا در داخل بدن و شرایط آزمایشگاهی، سرکوب لوسیون‌ها و ترکیبات القاکننده

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده و مفیدی هستند که در صورت مصرف در انسان یا حیوان و با اثر بر فلور میکروبی بدن، باعث بروز اثرات مفیدی بر سلامتی می‌شوند. بیشتر پروبیوتیک‌ها متعلق به گروه بزرگی از باکتری‌های اصلی فلور میکروبی روده انسان می‌باشند و در آن‌جا زندگی همسفرگی بی‌ضرری دارند (۱، ۲). معمول‌ترین میکروارگانیسم‌های پروبیوتیکی به دو گروه باکتری‌ها و قارچ‌ها تقسیم می‌شوند. بعضی از این میکروارگانیسم‌ها سویه‌های انتخابی باکتری‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند؛ گرچه گونه‌هایی از انتروکوکوس، استرپتوکوکوس و اشرشیاکلا نیز برای این

E-mail: farzane.bonyadi@yahoo.com

مؤلف مسئول: فرزانه بنیادی - ارومیه: دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

۱. کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۲. استادیار، گروه پاتوبیولوژی و کنترل کیفی، پژوهشکده آرتمیا و جانوران آبی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۳. استادیار، گروه ایمونولوژی دام‌پزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۲/۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱/۳۱

سرطان و تومورها در حیوانات آزمایشگاهی نقش مؤثری در جهت مقابله با سرطان ایفا می‌کنند (۴).

هدف از مطالعه حاضر، مرور نظام‌مندی بر مطالعات گذشته در بررسی اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر سلامتی و ارتباط آن‌ها با سرطان بود. در ابتدا تاریخچه و تعریف کلی از پروبیوتیک ارائه شد و سپس علل انتخاب پروبیوتیک‌ها به عنوان عاملی برای سلامت به میان آمد. در مراحل بعدی خواص ژنوتوکسیتی پروبیوتیک‌ها و ارتباط بین باکتری‌ها و مخمرهای پروبیوتیک با سرطان بررسی گردید.

تاریخچه

تاریخچه استفاده از میکروارگانیسم‌های زنده در غذا به ویژه باکتری‌های تولید کننده اسید لاکتیک به منظور حفظ و بهبود سلامت انسان به صد سال قبل برمی‌گردد. ۷۶ سال قبل از میلاد مسیح، استفاده از فراورده‌های تخمیری شیر به منظور درمان گاستروانتریت (Gastroenteritis) توسط مورخ رومی توصیه شد (۵). اولین مطالعات بالینی بر روی پروبیوتیک‌ها در دهه ۱۹۳۰ در مورد اثربخشی در یبوست انجام شد. از آن به بعد تعداد این مطالعات به طور پیوسته افزایش یافته است و بسیاری از این مطالعات در اروپا و آسیا انجام شده‌اند (۶). عبارت پروبیوتیک (زیست‌یار) از کلمه یونانی پروبیوس (Probios) منشأ گرفته است و بر خلاف آنتی‌بیوتیک که به معنی ضد حیات (Antibiotic) می‌باشد، در لغت به معنی برای حیات (Probiotic) است. افزودن باکتری به خوراک، دارای سابقه دیرینه می‌باشد و به آغاز سده گذشته برمی‌گردد که Metchnikoff در انستیتو پاستور پژوهش‌های مهمی را در این زمینه انجام داد. Metchnikoff متوجه شد که داشتن عمر طولانی در روستایان کشور بلغارستان ناشی از مصرف فراوان شیر تخمیر شده است. دانشمندان دیگر طی سال‌های ۳۰-۱۹۲۰، میکروارگانیسم‌هایی را در دستگاه گوارش انسان به کار بردند که فلور طبیعی دستگاه گوارش بیشتر جانوران بود. شاید توجه مصرف میکروب یا باکتری کمی تعجب‌آور باشد؛ چرا که میکروب‌ها در بیشتر مواقع به عنوان عوامل

بیماری‌زا و مضر شناخته شده‌اند؛ در حالی که این شناخت درست نمی‌باشد و اجرام بسیار بیشتری یافت می‌شوند که مثل پروبیوتیک‌ها در زندگی انسان مفید هستند (۷). در سال ۱۹۸۰ در ژاپن غذاهای فعال در سوپرمارکت‌ها عرضه گردید. این غذاها تحت عنوان غذاهای FOSHU (Foods for specified health use) نامیده می‌شدند. Fuller (به نقل از Irianto و Austin) نیز در سال ۱۹۸۷ پروبیوتیک‌ها را مکمل‌های غذایی نامید (۸).

پروبیوتیک چیست؟

پروبیوتیک‌ها عبارتند از مکمل‌های غذایی میکروبی زنده که با تولید ترکیبات مهاری و ممانعت‌کننده، رقابت با عوامل پاتوژنی برای مواد شیمیایی و مکان‌های اتصال، تحریک و تنظیم فعالیت سیستم ایمنی و بهبود تعادل میکروبی روده، اثرات سودمندی بر میزبان دارند (۹-۱۱). تعریف پروبیوتیک همواره در طول زمان در حال تغییر و تکمیل شدن بوده است. در ابتدا آن‌ها را به عنوان نوعی ماده میکروبی تعریف کردند که سبب تحریک رشد میکروارگانیسم‌ها می‌شوند (۱۲). طبق نظر Fuller، پروبیوتیک‌ها باید دارای اثرات سودمندی بر بدن میزبان باشند و بتوانند در لوله گوارش میزبان زندگی کنند و برای مدت زمان طولانی ادامه حیات دهند. امروزه پروبیوتیک‌ها نه تنها به عنوان محرک رشد، بلکه برای تحریک سیستم ایمنی بدن و پیشگیری از ابتلا به بسیاری از بیماری‌های عفونی به کار گرفته می‌شود (۸).

ارگانیسم‌های پروبیوتیک

تاکنون عوامل مختلفی از دسته باکتری‌ها و قارچ‌ها جهت سلامتی انسان استفاده شده‌اند. باکتری‌هایی که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و نقش آن‌ها به عنوان یک عامل پروبیوتیک مثبت ارزیابی شده است؛ عبارت از انواع لاکتوباسیلوس‌ها (*Lactobacilli*) [از گونه‌های *اسیدوفیلوس* (*L. acidophilus*)، *بولگاریکوس* (*L. bulgaricus*)، *هلوتیکوس* (*L. helveticus*)، *کازئی* (*L. casei*)،

پاراکازئی (*L. paracasei*)، پلانتروم (*L. plantarum*) و سیک (*L. sake*)، بنفیدوباکتریوم لانگسوم (*Bifidobacterium longum*)، انتروکوکوس فاشیوم (*Enterococcus faecium*) و انتروکوکوس فکالیس (*E. faecalis*)، لاکتوکوکوس لاکتیس (*Lactococcus lactis*)، استرپتوکوکوس ترموفیلوس (*Streptococcus thermophilus*)، کلستریدیوم بوتریکوم (*Clostridium butyricum*)، مخمرهای ساکارومیسس بولاردی (*Saccharomyces boulardii*)، *S. cerevisiae*) و ... می باشد. طبق مطالعات انجام شده از میان باکتری های پروبیوتیک اشاره شده، لاکتوباسیلوس ها و بنفیدوباکتریوم ها دارای بیشترین اثربخشی و از میان مخمرها، ساکارومیسس بولاردی دارای بیشترین تأثیر می باشند (۱۳).

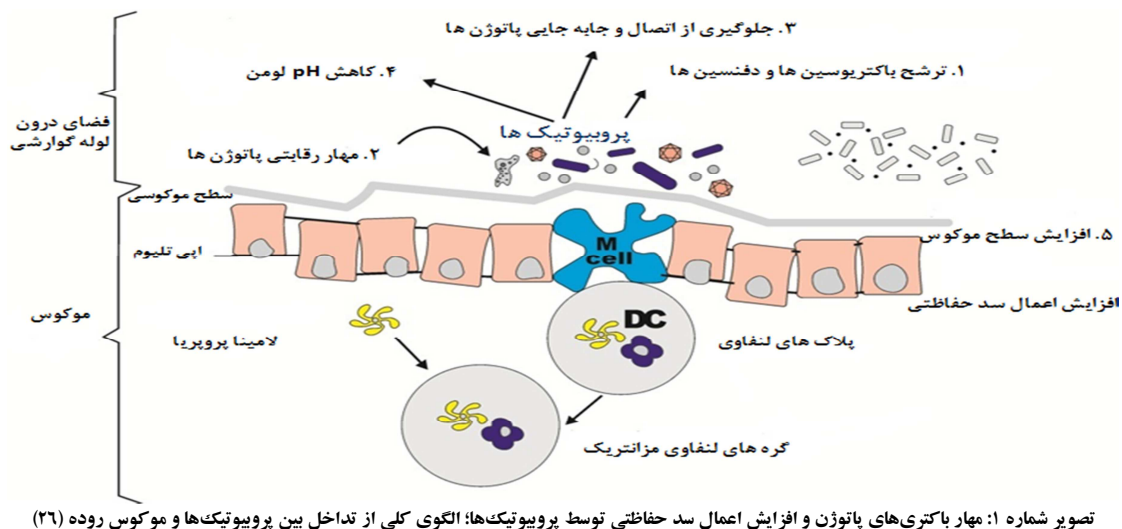
علل انتخاب پروبیوتیک ها به عنوان عاملی برای سلامت

انتخاب گونه های پروبیوتیک به طور عمده بر پایه سابقه تاریخی استفاده از آن ها برای مدت های طولانی بدون داشتن عوارض جانبی مضر صورت می گیرد. سایر معیارهای مطرح برای استفاده از گونه های باکتریایی مناسب عبارت از ۱. مقاومت و زنده ماندن در مراحل تهیه، ۲. زنده و فعال ماندن در دستگاه گوارش که به معنی مقاومت در برابر اسید معده و اسیدهای صفراوی است، ۳. توانایی اتصال به سلول های اپی تلایل روده و ۴. توانایی مقابله با عوامل بیماری زا از طریق تولید ترکیبات ضد باکتری، حذف رقابتی آن ها یا کاهش pH داخل کولون (تصویر شماره ۱) (۶). پروبیوتیک ها به خصوص باکتری ها با مکانیسم های متفاوت، اثرات مفیدی را در میزبان خود به وجود می آورند که از آن جمله می توان به برقراری تعادل در فلور روده و ممانعت از اتصال باکتری های بیماری زا به دیواره مخاطی روده، سرکوب التهاب و کاهش وقوع سرطان اشاره کرد که همگی با استناد به عامل تنظیم سیستم ایمنی بدن توسط آن ها صورت می گیرد (۱۴).

تحقیقات گسترده ای در رابطه با پروبیوتیک ها و تأثیری که بر سلامتی دارند، در انسان و بیشتر در حیوانات آزمایشگاهی از

جمله رت و حتی آبزبان صورت گرفته است که از جمله آن ها می توان به تأثیر پروبیوتیک ها و به ویژه لاکتوباسیلوس ها بر بهبود شاخص های رشد و بهبود عملکرد سیستم ایمنی و مقاومت در برابر بیماری ها در ماهی قزل آلا ی رنگین کمان اشاره کرد (۱۶، ۱۵) که در مواردی مصرف پروبیوتیک ها همراه با مکمل های دیگری مانند ویتامین C (۱۷) و سیاه دانه (۱۸) بوده است. توکمه چی و همکاران به این نتیجه رسیدند که علاوه بر باکتری های پروبیوتیک، مخمرهای پروبیوتیک نیز باعث همین اثرات در آبزبان می شوند (۱۹). همچنین توکمه چی و شهرکی در مطالعه دیگری، مخمر پروبیوتیک غنی شده با سلنیوم را به عنوان عاملی برای مقابله با استرس ها و آلودگی های محیطی در آبزبان معرفی کردند (۲۰). تحقیقات در مورد حیوانات آزمایشگاهی دیگر از جمله رت نشان داد که مصرف لاکتوباسیلوس های پروبیوتیک به همراه رافیلوز، باعث افزایش فعالیت آنزیم های کبدی در شرایط طبیعی می شود (۲۱). مطالعات در حیوانات آزمایشگاهی حاکی از درمان اسهال با مصرف پروبیوتیک ها است، اما نتایج مربوط به انسان به طور کامل ثابت نیست و نیاز به انجام مطالعات کنترل شده دارویی دارد (۲۲). کاربرد درمانی پروبیوتیک ها محدودیت هایی را به دنبال دارد؛ با این حال درمان پروبیوتیکی پیش تر در بیماری های کودکان و بیماران دارای نقص سیستم ایمنی گزارش شده است (۲۳).

از جمله مزایای بالقوه غذاهای پروبیوتیک در سلامتی انسان، بهبود تعادل میکروفلور دستگاه گوارش، تحریک سیستم ایمنی و فعالیت ضد سرطانی، درمان عدم تحمل لاکتوز، درمان سندرم روده تحریک پذیر، پیشگیری و درمان اسهال و کاهش کلسترول می باشد (۲۴). مطالعات نشان داده اند که خاصیت ضد سرطانی پروبیوتیک ها از آنزیم های حاصل از روده بزرگ انسان ها و حیوانات، مهار سمیت حاصل از سرطان زها در شرایط داخل بدن و همچنین شرایط آزمایشگاهی توسط آن ها، سرکوب آسیب های القا کننده سرطان و تومورها در شرایط آزمایشگاهی، ناشی می گردد (۲۵).



بستگی دارد (۴).

پروبیوتیک و سرطان

از آنجایی که تکثیر غیر قابل کنترل سلولی و مقاومت آن به مرگ برنامه‌ریزی شده، ویژگی اصلی سلول‌های سرطانی می‌باشد؛ بنابراین عاملی که باعث بروز آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شود، می‌تواند به عنوان ماده ضد سرطانی شناخته شود. با این حال در دهه‌های اخیر مقاومت به شیمی درمانی مشکل بزرگی محسوب می‌شود. گفته شده است که حداقل یک دوم کل سرطان‌ها به دلیل ترکیبات موجود در رژیم غذایی ایجاد می‌گردند. از این رو ترکیبات غذایی و ارتباط آن‌ها با سلامت افراد، توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است که پروبیوتیک‌ها از جمله این مواد می‌باشند و همان طور که گفته شد، میکروارگانیسم‌های غیر بیماری‌زایی هستند که در سیستم گوارشی افراد وجود دارند و اثرات مفیدی بر میزبان دارند. گفته شده است که پروبیوتیک‌های خاصی دارای فعالیت‌های ضد سرطانی هستند (۲۹). مصرف خوراکی پروبیوتیک‌ها می‌تواند اثر ضد سرطانی (Anti carcinogen) داشته باشد و این عمل با خنثی‌سازی مسمومیت حاصل از موادی که باعث آسیب‌های ژنی در روده می‌گردند، صورت می‌گیرد. اثبات این مسأله در آزمایشگاه با استفاده از کارسینوژن ۱ و ۲ دی‌متیل هیدرازین در کولون موش نشان داده شده است (۳۰).

ساز و کار تأثیر پروبیوتیک‌ها و انواع فعالیت‌های آن‌ها

پروبیوتیک‌ها بر خلاف عوامل ضد میکروبی سنتتیک (که از یک روش اثر خود را اعمال می‌نمایند)، دارای ساز و کارهای مختلفی می‌باشند که تأثیرپذیری و دوام آن‌ها را برای میزبان چند برابر کرده است (۲۷). مهم‌ترین ساز و کارهای درگیر در عمل پروبیوتیک‌ها (به عنوان عوامل مهم در هومئوستازی اکولوژی فلور بدن) و فواید اختصاصی و غیر اختصاصی آن در جدول شماره ۱ عنوان شده است.

خاصیت آنتی ژنوتوکسیسیته پروبیوتیک‌ها

مطالعات داخل بدن و آزمایشگاهی نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌های خاصی دارای فعالیت آنتی ژنوتوکسیسیته هستند. برای مثال توانایی لاکتوباسیلوس کازئی در مهار آسیب DNA (Deoxyribonucleic acid) در کولون رت‌هایی که در معرض موتازن‌های نیتروز و گوانیدین بودند، بیان شده است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که لاکتوباسیلوس کازئی و ل. پاراکازئی توانایی اتصال به موتازن‌هایی با منشأ غذایی را دارند و می‌توانند باعث عدم فعالیت آن‌ها شوند (۲۸). نتایج تحقیقات صورت گرفته در این زمینه دلالت بر این دارد که لاکتوباسیلوس‌ها می‌توانند سمیت حاصل از سرطان‌زاهای موجود در مواد غذایی را از بین ببرند که درصد مهار آن‌ها به نوع پروبیوتیک مربوطه

جدول ۱: مکانیسم‌های اثر شناخته شده پروبیوتیک‌ها (۲۷)

اعمال	مکانیسم اثر
تولید مواد ضد میکروبی	تولید پراکسید هیدروژن تولید باکتریوسین‌ها تولید و ترشح متابولیت‌های آلی غیر باکتریوسینی
رقابت بر سر اشغال گیرنده‌های سلولی میزبان	نتیجه: نابودی، جلوگیری از رشد و تکثیر سایر میکروارگانیسم‌ها در محیط اکولوژیکی پروبیوتیک‌ها پروبیوتیک‌ها با توان اتصال به سلول‌های میزبان، از اتصال بیماری‌زاها به گیرنده‌های سلولی و ایجاد عفونت جلوگیری می‌کنند
رقابت با میکروب‌های پاتوژن بر سر مواد غذایی موجود	مصرف مواد غذایی مفید مورد نیاز مثل ویتامین‌ها برای رشد و تکثیر عوامل بیماری‌زا
توانایی تغییر در گیرنده‌های ویژه پاتوژن‌ها که در سطح سلول‌های میزبان وجود دارند	تخریب گیرنده به معنای عدم اتصال باکتری بیماری‌زا و یا متابولیت‌های سمی بر سلول هدف است
کاهش pH محیط	تولید اسیدهایی برای اسیدی کردن محیط، مانع رشد برای پاتوژن‌های حساس به محیط اسیدی
افزایش پاسخ ایمنی غیر اختصاصی و اختصاصی بدن	تنظیم تولید و ترشح سیتوکین‌ها القای پاسخ ایمنی غیر اختصاصی (کمپلمان، سیستم پیگانه‌خواری) القای پاسخ ایمنی اختصاصی (ایمنی هومورال و سلولی)
کمک به جذب مواد غذایی	تبدیل درشت مولکول‌ها به اجزای سازنده آن‌ها و تسهیل هضم و جذب آن‌ها توسط میزبان
ساخت ویتامین‌ها	نقش بسزایی در فعالیت‌های بیوشیمیایی میزبان
تحمیل لاکتوز	تبدیل لاکتوز شیر به گلوکوگالاکتوز
ضد سرطان‌زایی	تقویت ایمنی، غیر فعال نمودن آنزیم‌های مؤثر در تومورزایی
کاهش کلسترول خون	پایین آوردن سطوح کلسترول و لیپوپروتئین‌های مضر خون
کنترل دیابت نوع دو	مهار انتقال اندوتوکسین‌های باکتریایی از روده به جریان خون کاهش لیپوپلی ساکاریدها و سیتوکین‌های پیش التهابی در گردش خون
	کاهش التهاب و در نتیجه کاهش مقاومت انسولینی و جلوگیری از تخریب سلول‌های بتای پانکراس

مطالعات جدید نشان می‌دهند که ترکیبات متابولیتی جدا شده از شیر که عمر کوتاهی دارند و توسط سوبیه‌هایی مانند لاکتوباسیلوس بلگاریکوس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس تخمیر شده‌اند، در غیر فعال کردن عوامل خطرزا و کارسینوژن روده بسیار مؤثر می‌باشند (۳۰). مصرف پروبیوتیک‌ها منجر به تولید طیف وسیعی از محصولات تخمیری مانند غلظت بالای اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه می‌گردد. از طرف دیگر مشاهده شده است که مصرف پروبیوتیک‌ها در کولون موش، باعث القای آنزیم محافظت کننده گلوکوتایون ترانسفراز II می‌گردد. مجموع این عوامل موجب کاهش بار عوامل ژنوتوکسیک در روده و همچنین باعث افزایش تولید عواملی می‌گردد که ترکیبات سمی را غیر فعال می‌سازند. به عنوان مثال، بوتیرات یکی از این عوامل محافظتی می‌باشد که باعث کاهش خطر ابتلا به سرطان می‌گردد (۳۱).

مطالعات انجام شده نشان داده است که باکتری‌های اسید لاکتیک موجود در شیرهای تخمیری می‌توانند اثرات مهار کننده‌ای روی گسترش عوامل سرطان‌زا و تومورها در مدل‌های حیوانی داشته باشند (۳۲). همچنین مطالعه کاظمی درسنگی و همکاران نشان داد که باکتری‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس بلگاریس و لاکتوباسیلوس پلانتروم حاصل از ماست‌ها و قرص‌های پروبیوتیکی، دارای اثرات ضد موتاسیونی و ضد سرطانی بسیار خوبی می‌باشند. این باکتری‌ها با تغییر فلور روده سبب کاهش جذب مواد سرطان‌زا و جهش‌زا شده و به سلامت انسان کمک می‌کنند (۳۳).

بیشترین شواهد آزمایشگاهی برای فعالیت ضد سرطانی پروبیوتیک‌ها، از مطالعات آزمایشگاهی ناشی می‌شود و در بررسی‌های داخل بدن نیز جلوگیری از القای شیمیایی تومورهای روده بزرگ در مدل‌های جوندگان دیده شده است

(۴). مصرف پروبیوتیک‌ها ممکن است بر فاز ابتدایی سرطانی شدن تأثیر گذار باشد؛ به این ترتیب که فشار اپی‌تلیالی بر کارسینوزن‌های فعال را کاهش می‌دهد. طبق مطالعات این فرضیه پیش می‌آید که مصرف پروبیوتیک‌ها فاز ابتدایی سرطانی شدن را مهار می‌کند (۲۸). در دهه‌های گذشته بررسی‌هایی در مورد انسان انجام گرفته است که باعث اثبات خاصیت ضد سرطانی پروبیوتیک‌ها می‌شود که در جدول شماره ۲ به چند نمونه از آن‌ها اشاره شده است.

مکانیسم تأثیر پروبیوتیک‌ها بر سرطان

همان‌طور که گفته شد، مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند از بروز جهش‌های ژنی جلوگیری نماید. در حالت کلی باکتری‌های اسید لاکتیک با مکانیسم‌هایی مانند تغییر فعالیت‌های متابولیک میکروفلور روده، تغییر شرایط فیزیکی و شیمیایی کولون، متصل شدن به مواد سرطان‌زا و تخریب آن‌ها، تغییرات کیفی و کمی میکروفلور روده و جلوگیری از تولید سرطان‌زایی مانند آمونیاک و اسیدهای صفراوی ثانویه، تولید مواد ضد سرطان و تقویت پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌توانند از سرطان‌ها به ویژه سرطان کولون پیشگیری کنند (۳۴).

مهار سرطان توسط باکتری‌های پروبیوتیک

مطالعات نشان می‌دهند که عصاره سیتوپلاسمی و پپتیدوگلیکان مشتق شده از باکتری‌های اسید لاکتیک سبب مهار تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شوند. در این راستا، Kim و همکاران تأثیر اجزای سلولی ده نوع پروبیوتیک مختلف را بر یازده نوع رده سرطانی بررسی کردند. نتایج این محققان حاکی

از تأثیر پروبیوتیک‌ها بر مهار رده‌های سرطانی بود و این اثر را به پپتیدوگلیکان‌های آن‌ها نسبت دادند (۳۵). Lee و همکاران در تحقیقی گزارش کردند که عصاره سیتوپلاسمی باکتری‌های لاکتوباسیلوس کازئی و بیفیدوباکتریوم (Bifidobacterium) تأثیر مستقیمی بر مهار رشد رده سلول‌های سرطانی داشته است (۳۶).

از آنجایی که تکثیر بی‌رویه سلول‌های سرطانی، مشکل اصلی در بیماران مبتلا به سرطان محسوب می‌گردد؛ بنابراین هر عاملی که بتواند باعث مهار تکثیر آن‌ها شود، می‌تواند برای پیشگیری و جلوگیری از پیشرفت آن‌ها مفید باشد. بهترین حالت مهار یا سرکوب تکثیر سلولی، القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز می‌باشد؛ چرا که باعث ایجاد التهاب در بدن و سلول‌های مجاور تومورها نخواهد شد و در نتیجه عامل ایمنی برای سرکوب تومورها خواهد بود. Altonsy و همکاران در مطالعه خود به القای مسیر میتوکندریایی آپوپتوز در سلول‌های کارسینومای کولون انسانی (Caco-2) توسط باکتری‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس (*Lactobacillus rhamnosus*) و بیفیدوباکتریوم لاکتیس (*Bifidobacterium lactis*) اشاره کردند (۳۷).

نتایج حاصل از تحقیقات Baldwin و همکاران نیز پیشنهاد می‌کند که لاکتوباسیلوس/اسیدوفیلوس (*Lactobacillus acidophilus*) و لاکتوباسیلوس کازئی می‌توانند باعث افزایش القای آپوپتوز در رده سلولی کارسینومای LS۵۱۳ شوند و می‌توانند به عنوان ادجوانت با

جدول شماره ۲: تأثیر پروبیوتیک‌ها بر سرطان/ مارکرهای زیستی سرطان در مطالعات مداخله‌گر بر انسان (۴)

گروه‌ها	موضوع مورد مطالعه	پروبیوتیک / پری‌بیوتیک	نتایج
۶ فرد سالم	سرطان‌زایی ادرار بعد از مصرف گوشت سرخ شده گاو	L. casei	کاهش در سرطان‌زایی ادرار
۱۱ فرد سالم	سرطان‌زایی ادرار و مدفوع بعد از مصرف گوشت سرخ شده گاو	L. acidophilus	دفع جهش‌زایی ادراری ۷۰-۵۰ درصد و دفع جهش‌زایی مدفوعی، ۳۰ درصد
۲۰ بیمار با آدنومای روده بزرگ	تکثیر سلولی در بیوپسی موکوس راست روده	L. acidophilus and B. bifidum	وجود لاکتوباسیلوس‌ها که باعث کاهش التهاب راست روده تنها در بیمارانی با التهاب اساسی

شیمی درمانی به کار گرفته شوند (۳۸). تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که بیفیدوباکتریوم لاکتیس پاسخ‌های آپوپتوزی را در سرطان‌زاهای ژنوتوکسیک در مدت کمی بعد از القای کارسینوژن‌ها در کولون نزولی رت القا می‌کند (۳۹). از بین بردن سلول‌ها با آپوپتوز فرایند تنظیمی مهمی برای حفاظت در برابر انکوژن‌ها می‌باشد. علاوه بر این، گروه‌های زیادی از دانشمندان گزارش کرده‌اند که ترکیبات حاصل از بیفیدوباکتریوم لاکتیس از پیشرفت سرطان روده بزرگ در مدل‌های حیوانی جلوگیری می‌کنند (۴۰، ۴۱). Chiu و همکاران نیز با تحقیقات خود نشان دادند که ترکیبات محلول ترشح شده از لاکتوباسیلوس کازئی رامنوسوس باعث القای آپوپتوز در سلول‌های لوکمیای مونوسیتی می‌شوند (۴۲)؛ در نتیجه می‌توان پروبیوتیک‌ها را به عنوان عاملی برای مبارزه با سرطان در نظر گرفت که بسیار ایمن می‌باشد و هیچ گونه عارضه جانبی در پی ندارد.

به هر حال پروبیوتیک‌ها فعالیت سلول کشی را افزایش می‌دهند و به عنوان دارویی به همراه شیمی درمانی استفاده می‌شوند. شیر تخمیر شده با پروبیوتیک‌ها می‌تواند از سرطان جلوگیری کند و باعث بروز درمان در افراد مبتلا به سرطان گردد (۴۳). مهرابی‌ان و همکاران بیان کردند که لاکتوباسیلوس جدا شده از ترخینه دارای اثر ضد جهشی و ضد سرطانی بالایی می‌باشد و در واقع به تقویت سیستم ایمنی توسط پروبیوتیک‌ها برمی‌گردد (۴۴). مطالعه دیگری دلالت بر این دارد که پلی‌ساکاریدهای حاصل از لاکتوباسیلوس /سیدوفیلوس باعث مرگ سلول‌های سرطانی به طریق اتوفاژی (Autophagy) می‌شوند (۴۵). کبیری و همکاران نیز در آزمایش‌های خود توانستند رشد رده سرطانی K562 (لوکمیای میلوئیدی مزمن) را توسط عصاره سیتوپلاسمی پروبیوتیک‌هایی مانند لاکتوباسیلوس کازئی و لاکتوباسیلوس پاراکازئی در شرایط آزمایشگاهی مهار نمایند (۴۶). آن‌ها در ادامه تحقیقات ثابت کردند که دیواره سلولی لاکتوباسیلوس‌ها نیز به طور معنی‌داری باعث القای مرگ در سلول‌های سرطان میلوئیدی خون می‌شوند. همچنین مشخص

شد، تغییر تعداد سلول‌های سرطانی که در معرض دیواره سلولی (در شرایط آزمایشگاهی) قرار گرفتند، هیچ تأثیری بر نتایج ندارد (۴۷)؛ طبق نتایج حاصل شده می‌توان گفت که باکتری‌های پروبیوتیک به ویژه جنس‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم توانایی مهار سلول‌های سرطانی را در هر دو شرایط طبیعی و آزمایشگاهی دارند و نیاز به مطالعاتی است که بتوان کارایی آن‌ها را در سطح بالینی سنجید.

نقش مخمرهای پروبیوتیک در مهار سرطان

همان‌طور که گفته شد، مخمرها نیز جزیی از پروبیوتیک‌ها می‌باشند و مانند باکتری‌های پروبیوتیک، تأثیر بسزایی در درمان و تأمین سلامت بدن دارند که مهم‌ترین آن‌ها ساکارومیسس‌ها هستند. برای اثبات این موضوع تحقیقات گسترده‌ای صورت گرفته است؛ برای مثال در مطالعه Ghoneum و Gollapudi مشخص شد که مخمر ساکارومیسس سرویسیه کشته شده با حرارت می‌تواند باعث وقوع آپوپتوز سلولی در سه رده سرطان سینه (MCF-۷، ZR-۷۵-۱ و HCC۷۰) گردد (۴۸، ۴۹). در مطالعه دیگری، حیوانات آزمایشگاهی توسط تزریق سلول‌های MCF-۷ مبتلا به سرطان سینه شدند و با تزریق ۴۵ روزه ساکارومیسس سرویسیه بر تومورهای ایجاد شده، به مرور زمان کاهش بسیاری در حجم تومور آن‌ها دیده شد (۵۰). Ghoneum و همکاران نشان دادند که تزریق مستقیم داخل توموری مخمر ساکارومیسس سرویسیه کشته شده با حرارت می‌تواند باعث پس‌رفت قابل توجه تومور، القای آپوپتوز و تنظیم فعالیت طبیعی سیستم ایمنی گردد (۵۱). همچنین ساکارومیسس سرویسیه کشته شده با گرما باعث القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان سینه می‌شود که به کلسیم درون سلولی وابسته می‌باشد؛ بدین معنی که با القا و افزایش آپوپتوز، کلسیم درون سلولی نیز افزایش می‌یابد و نشان‌دهنده به راه افتادن مسیرهای آپوپتوزی است. کاهش در میزان Bcl-۲ (عامل آنتی آپوپتوتیک) و افزایش در میزان Bax (مولکول پرو آپوپتوتیک) نیز در این سلول‌ها دیده شده است (۵۲).

مطالعه بنیادی و همکاران نشان داد که مخمرهای ساکارومیسس سروسیه و ساکارومیسس بولاردی توانایی مهار رشد در سلول‌های سرطان میلوئیدی خون را در شرایط آزمایشگاهی دارند (۵۳). همچنین مطالعه دیگر بنیادی و همکاران، القای آپوپتوز در سلول‌های لوکمیا میلوئیدی خون انسان توسط مخمر پروبیوتیک ساکارومیسس سروسیه را به اثبات رساند (۵۴). مطالعات دیگر حاکی از القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان سینه انسانی به دلیل فاگوسیتوز آن‌ها توسط مخمر در شرایط آزمایشگاهی است (۵۰).

طبق نتایج حاصل از تحقیقات، مخمرهای پروبیوتیکی مانند باکتری‌های پروبیوتیک می‌توانند گام بزرگی برای درمان بیماری‌ها و در رأس آن‌ها سرطان باشند، با تأکید بر این نکته که مکانیسم تأثیر مخمرها بر اصل القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی و توموری استوار است؛ بنابراین مخمرها نیز مانند باکتری‌های پروبیوتیک ایمن می‌باشند و بدون عوارض جانبی بر سلامت میزبان، تأثیر خود را اعمال می‌کنند که اهمیت آن‌ها را بسیار افزایش می‌دهد.

ترکیبات حاصل از مخمرها و چگونگی ارتباط آن با سرطان بررسی‌های انجام گرفته نشان می‌دهد که ترکیبات استخراج شده از دیواره سلولی مخمر (گونه‌هایی مثل ساکارومیسس سروسیه) می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را در شرایط داخل بدن و آزمایشگاهی تنظیم کند (۵۵). برای مثال β -گلوکان جدا شده از ساکارومیسس سروسیه قادر است مقاومت میزبان را در برابر آنتی‌ژن‌های خارجی مختلف مانند ویروس‌ها، باکتری‌ها و آلودگی‌های انگلی افزایش دهد و همچنین ممکن است باعث فعالیت میزبان علیه تومورها به وسیله تحریک سیستم ایمنی گردد (۵۶). بررسی‌های انجام گرفته در حیوانات آزمایشگاهی نیز نشان می‌دهد که β -گلوکان به همراه اینترفرون گاما، حالت توموری و متاستازی کبد را مهار می‌کند (۵۷).

Scaringi و همکاران مطالعه‌ای در مورد اجزای دیواره سلولی *Candida albicans* (به عنوان

محرک‌های ایمنی انجام دادند. آن‌ها نشان دادند که یک نوع مانوپروتئین محلول و یک گلوکان نامحلول استخراج شده از دیواره سلولی با تحریک سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer یا NK) و تحریک ماکروفاژها بسیار شبیه به مواد محرک و القاکننده ایمنی عمل می‌کند و باعث لیز شدن رده‌های سلولی YAC-۱ (رده سلولی لنفوم موشی) و P-۸۱۵ (رده سلولی شبه لنفوبلاستی موش) در شرایط آزمایشگاهی می‌شود (۵۸). مطالعه Chan و همکاران اثر مستقیم سلول کشی β -گلوکان در رده‌های مختلف سرطانی شامل کارسینوما، سارکوما و بلاستوما را مورد بررسی قرار داد. مطالعه آن‌ها حاکی از این بود که β -گلوکان مسیرهای آپوپتوزی را فعال می‌کند، ولی اثر مستقیمی بر آنزیم تلومراز و طول تلومر ندارد، اما سلول‌های لوکمیایی با منشأ مونوسیتی را در شرایط آزمایشگاهی تحریک می‌کند و می‌تواند بلوغ سلول‌های دندریتیک مشتق شده از سلول‌های لوکمیایی را تسهیل کند و در نتیجه بر تقویت فعالیت سیستم ایمنی مؤثر می‌باشد و باعث افزایش فعالیت آن می‌شود (۵۹).

همچنین در مخمر نان (ساکارومیسس سروسیه) ترکیبی به نام ارگوسترول وجود دارد که یکی از اجزای اصلی غشای سیتوپلاسمی آن محسوب می‌شود. ارگوسترول یک استرول گیاهی است که توسط نور فرابنفش به ویتامین D تبدیل می‌شود. در مطالعه‌ای نشان داده شد که این ترکیب رشد سلول‌های سرطان سینه (یعنی MCF-۷ و MDA-۲۳۱) را در شرایط آزمایشگاهی با مکانیسمی که ممکن است شامل محصولات اکسایشی ارگوسترول باشد، مهار می‌کند (۶۰). مطالعه بنیادی و همکاران نشان داد که دیواره سلولی و عصاره سیتوپلاسمی حاصل از مخمر ساکارومیسس سروسیه و ساکارومیسس بولاردی قادر است رشد سلول‌های سرطان میلوئیدی خون انسان (رده K۵۶۲) را در شرایط آزمایشگاهی مهار کند (۵۳). القای آپوپتوز در رده سرطانی K۵۶۲ (سرطان سلول‌های میلوئیدی خون) نیز توسط ترکیبات دیواره سلولی و عصاره سیتوپلاسمی مخمر ساکارومیسس سروسیه نشان داده شده است (۵۴). در نتیجه با انجام تحقیقات گسترده‌تر می‌توان

اجزای سلولی مخمرها را طی فرایندهایی جدا کرد و به بررسی تک تک اجزا در مقابله با سرطان پرداخت و با کارآزمایی‌های بالینی، این ترکیبات را وارد عرصه درمان کرد.

پیشگیری از سرطان کولون با پروبیوتیک‌ها

مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند اثرات ضد جهش‌زایی داشته باشد (۶۲، ۶۱). باکتری‌های اسید لاکتیک با مکانیسم‌هایی مانند تغییر فعالیت‌های متابولیک میکروفلور روده، تغییر شرایط فیزیکی و شیمیایی کولون، متصل شدن به کارسینوزن‌ها و تخریب آن‌ها، تغییرات کمی و کیفی میکروفلور روده و جلوگیری از تولید سرطان‌زاهایی مانند آمونیاک و اسیدهای صفراوی ثانویه، تولید مواد ضد سرطان و تقویت پاسخ‌های ایمنی میزبان، می‌توانند از سرطان کولون پیشگیری کنند (۶۳، ۳۶). مطالعاتی نشان داده‌اند که افزایش رشد بیفیدوباکتریوم‌ها که نوعی از پروبیوتیک‌ها می‌باشند، می‌تواند باعث مهار سرطان‌زاهای کولون شوند. محققان حدس می‌زنند که کاهش سطح pH کولون توسط بیفیدوباکتریوم‌ها می‌تواند علت مهار سرطان‌زها باشد. باکتری‌های پروبیوتیک با ایجاد حالت اسیدیته، از رشد و تکثیر باکتری‌های بیماری‌زای موجود در کولون جلوگیری می‌نمایند و در سطح آنزیم‌های باکتریایی (مانند بتاگلوکورونیدازها) که باعث تبدیل پیش سرطان‌زها به سرطان‌زها می‌شوند، تعادل ایجاد می‌کنند (۶۴). در زمینه تأثیر پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از سرطان کولون نیز نیاز به مطالعات انسانی بیشتری می‌باشد.

خاصیت ضد تکثیری پروبیوتیک‌ها با القای آپوپتوز

آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که نقش کلیدی در تنظیم تعداد سلول‌ها دارد. در بسیاری از سرطان‌ها، کاهش توانایی در پیش بردن آپوپتوز باعث تغییر در فرایند تکثیر سلولی و به هم خوردن آن می‌شود (۶۵). تنظیم در زنده‌مانی و مرگ سلول‌ها توسط مولکول‌های عمل‌کننده در فرایند آپوپتوز می‌تواند نقش بسزایی در پیشگیری و درمان

سرطان‌ها داشته باشد. شواهد بسیاری وجود دارند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند نقشی در تنظیم تکثیر سلولی و آپوپتوز داشته باشند (۶۶). Iyer و همکاران پی بردند که لاکتوباسیلوس روتری (*L. reuteri*) می‌تواند تکثیر سلولی را با پیشبرد آپوپتوز و از طریق افزایش پروتئین کینازهایی که در فرایندهای پیش آپوپتوزی نقش دارند، افزایش دهد (۶۷). به تازگی مطالعاتی نشان داده‌اند که پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم لاکتیس (*B. lactis*) می‌تواند فرایندهای پیش آپوپتوزی را در پاسخ به سرطان‌زای AOM (آزوکسی متان) که باعث القای سرطان روده بزرگ می‌شود، به جریان بیندازد (۴۱، ۴۰).

Baricault و همکاران اثرات شیر تخمیری را بر رشد و تکثیر سرطان کولون بررسی کردند (۶۸). شیرهای مورد بررسی به وسیله یکی از جمعیت‌های باکتریایی لاکتوباسیلوس هلویتیکوس، بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس /اسیدوفیلوس و یا مخلوطی از /استرپتوکوکوس ترموفیلوس و لاکتوباسیلوس بلگاریس تخمیر شده بودند. بعد از افزودن سلول‌های سرطانی به شیر تخمیری، تنهال /اسیدوفیلوس اثری بر رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی نداشت؛ در حالی که سه گروه دیگر کاهش مهمی را در نرخ رشد سلول‌های سرطانی نشان دادند که این کاهش رشد حدود ۵۰-۱۰ درصد بود (۶۹، ۶۸). Singh و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند که مصرف بیفیدوباکتریوم لونگوم لیوفلیزه شده و از طریق غذایی، سرکوب شدید و مهمی را در القای تومورهای روده بزرگ ایفا می‌کند و همچنین حجم تومور را نیز کاهش می‌دهد. تحلیل بیومارکرها نشان داد که ب. لونگوم تکثیر سلولی القا شده توسط AOM (نوعی سرطان‌زا) را با کاهش فعالیت اورنیتین دکربوکسیلاز، مهار می‌کند. اورنیتین دکربوکسیلاز در بیوسنتز پلی‌آمین‌هایی که باعث تکثیر و تمایز سلولی مخاط روده بزرگ می‌شوند، مؤثر است (۷۰). بر اساس این اطلاعات، پیشرفت زیادی در زمینه اثرات پروبیوتیک‌ها بر آپوپتوز و مسیرهای تکثیر سلولی ایجاد شده است که ممکن است زمینه‌ای برای استفاده از پروبیوتیک‌ها

در جهت مقابله با سرطان و القای آپوپتوز در آن‌ها، در آینده‌ای نزدیک باشد.

بحث

همان طور که بیان شد، مطالعات مختلف حاکی از مهار سرطان توسط پروبیوتیک‌ها است. بررسی‌های انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که باکتری‌های پروبیوتیک ممکن است خطر سرطان را از طریق کاهش بروز آن‌ها و سرکوب تومورها کاهش دهند. همچنین طبق مطالعات بالینی، مصرف پروبیوتیک‌ها فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و سطح ایمنوگلوبین‌ها را افزایش می‌دهد. با وجود تحقیقات محدودی که در انسان انجام گرفته است، نتایج حاصل شده ممکن است برای افرادی که دارای سیستم ایمنی با عملکرد ضعیف هستند، مفید باشد. این اعتقاد که برخی از پروبیوتیک‌ها از طریق القای آپوپتوز فعالیت ضد سرطانی دارند، باعث شده است که بتوان آن‌ها را به عنوان عاملی برای درمان در نظر گرفت که بسیار ایمن می‌باشد و هیچ اثر جانبی را در میزبان بر جای نمی‌گذارند. مکانیسم‌های مختلفی از جمله اثرات ضد سرطانی، تعدیل فرایند تمایز در سلول‌های تومور، تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و تغییر در بیان ژن تومور که از سمت پروبیوتیک‌ها اعمال می‌شود، باعث شده است که توجه زیادی به سمت آن‌ها جلب گردد. از جمله فواید بالقوه استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های مختلف، می‌توان به هزینه به نسبت کم، عدم بروز پاسخ‌های ایمنولوژیکی علیه آن‌ها توسط بدن و مهار پاتوژن‌ها توسط

آن‌ها اشاره نمود.

با وجود این که شواهد قابل قبولی در مورد خواص ضد سرطانی پروبیوتیک‌ها در جوندگان و شرایط آزمایشگاهی وجود دارد، شواهد برای مطالعات در انسان هنوز اندک است. محققان بسیاری به این نکته اشاره کرده‌اند که نیاز به برنامه‌ریزی‌های دقیقی وجود دارد که مطالعات بالینی برای انسان در این زمینه انجام گردد تا بتوان اطلاعات به دست آمده آزمایشگاهی را کاربردی کرد و برای درمان از آن‌ها استفاده نمود. احتمال دارد که درمان با پروبیوتیک‌ها در تمام زمینه‌ها کارآمد نباشد، البته میزان درمان به فلور میکروبی فرد مورد آزمایش نیز وابسته است. ایده‌های جدیدی در مورد دست کاری ژنتیکی پروبیوتیک‌ها وجود دارد تا به عنوان یک عامل ضد سرطانی در کولون عمل کنند. اگرچه این زمینه از مطالعه پیشنهاد شده است، اما این حقیقت وجود دارد که زمان بسیار زیادی نیاز است تا کاربرد آن‌ها عملی شود و حتی ممکن است مصرف آن‌ها محدود باقی بماند؛ بنابراین برای به نتیجه رساندن این مطالعات نیاز به سرمایه‌گذاری و کار بسیاری در این زمینه است. در ضمن مکانیسم اثر پروبیوتیک‌های مختلف باید با وضوح بیشتری شرح داده شوند تا بتوان بر اساس آن، بهترین جنس و گونه پروبیوتیکی را برای استفاده علیه سلول‌های سرطانی انتخاب نمود. همچنین باید به سؤالات موجود در مورد دوز مصرفی و نیز طول دوره درمان و انتخاب مناسب‌ترین پروبیوتیک‌ها پاسخ داده شود. به هر حال می‌توان نتیجه گرفت که پروبیوتیک‌ها پتانسیل خوبی دارند تا به عنوان یک استراتژی جدید برای درمان سرطان معرفی شوند.

References

1. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Lynch PB, et al. Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl): 476S-83S.
2. Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut* 2001; 48(1): 132-5.
3. Morseli P. The role of probiotics in health. *AJA University of Medical Sciences* 2008; 3(2): 21-7. (Persian).
4. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000; 1(1): 13-24.
5. Bottazzi V. Food and feed production with microorganisms. *Biotechnology* 1983; 5: 315-63.
6. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(2): 229-38.
7. Metchnikoff II. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. Berlin, Germany: Springer Publishing Company; 2004.
8. Irianto A, Austin B. Use of probiotics to control furunculosis in rainbow trout, *Oncorhynchus*

- mykiss (Walbaum). *Journal of Fish Diseases* 2002; 25(6): 333-42.
9. Tukmechi A, Bandboni M. Effects of *Saccharomyces cerevisiae* supplementation on immune response, hematological parameters, body composition and disease resistance in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum, 1792). *Journal of Applied Ichthyology* 2014; 30(1): 55-61.
10. Tukmechi A, Morshedi A, Delirez N. Changes in Intestinal Microflora and Humoral Immune Response Following Probiotic Administration in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2007; 6(10): 1183-9.
11. Tukmechi A, Bandboni M. The effect of yeast supplementation on the growth and immune system in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Veterinary Research* 2013; 68(1): 69-78.
12. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147(3659): 747-8.
13. Mattila-Sandholm T, Myllärinen P, Crittenden R, Mogensen G, Fondén R, Saarela M. Technological challenges for future probiotic foods. *International Dairy Journal* 2002; 12(2-3): 173-82.
14. Salinas I, Meseguer J, Esteban MA. Antiproliferative effects and apoptosis induction by probiotic cytoplasmic extracts in fish cell lines. *Vet Microbiol* 2008; 126(1-3): 287-94.
15. Rahmati Andani HR, Tukmechi A, Meshkini S, Ebrahimi H. Enhanced resistance of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, against *Aeromonas hydrophila* and *Yersinia ruckeri* challenged with isolated *Lactobacilli* from common carp intestine. *Iranian Veterinary Journal* 2011; 7(31): 26-35. (Persian).
16. Rahmati Andani HR, Tukmechi A, Meshkini S, Sheikhzadeh N. Antagonistic activity of two potential probiotic bacteria from fish intestines and investigation of their effects on growth performance and immune response in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Applied Ichthyology* 2012; 28(5): 728-34. (Persian).
17. Tookmehchi A, Shamsi H, Meshkini S, Delshad R, Ghasemi Moghanjoei A. Dietary administration of vitamin C and *Lactobacillus rhamnosus* in combination enhanced the growth and innate immune response of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Iranian Scientific Fisheries Journal* 2012; 21(3): 13-21. (Persian).
18. Mohammadi H, Agh N, Tukmechi A, Noori F. Effects of using *Lactobacillus rhamnosus* probiotic and *Nigella sativa* (black seed) on the growth parameters of Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Applied Biology* 2011; 24(1): 50-62. (Persian).
19. Tukmechi A, Rahmati Andani HR, Manaffar R, Sheikhzadeh N. Dietary administration of beta-mercapto-ethanol treated *Saccharomyces cerevisiae* enhanced the growth, innate immune response and disease resistance of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Fish Shellfish Immunol* 2011; 30(3): 923-8.
20. Tokmechi A, Shahraki R. Nutritional effects of *Saccharomyces cerevisiae* enriched with selenium on growth and resistance of rainbow trout to environmental stresses bacterium *Yersinia ruckeri*. *Journal of Animal Environment* 2013; 4(4): 49-58.
21. Seyedi B, Heidary R, Tukmechi A. Dietary effect of *L. casei* and *L. paracasei* as probiotic bacteria with Raftilose as prebiotic on the growth and liver enzymes in rat. *Razi j Med Sci* 2013; 20(107): 1-9. (Persian).
22. Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(6): 506-13.
23. Luong ML, Sareyyupoglu B, Nguyen MH, Silveira FP, Shields RK, Potoski BA, et al. *Lactobacillus* probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive *Lactobacillus* infection? *Transpl Infect Dis* 2010; 12(6): 561-4.
24. Ehsani A, Mahmudi R, Tokmechi A, Pajohi MR. Iranian white cheese as a food carrier for probiotic bacteria. *Journal of Food Science and Technology* 2011; 8(3): 77-83.
25. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3): 278-80.
26. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(2): 300-10.
27. Ranjbar R. How do probiotic microorganisms influence man's general good health? *J Ilam Univ Med Sci* 2004; 11(40): 38-46. (Persian).
28. Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res* 2005; 591(1-2): 276-89.
29. Daniluk U. Probiotics, the New Approach for Cancer Prevention and/or Potentialization of Anti-Cancer Treatment? *J Clin Exp Oncol* 2012; 1: 2.
30. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl): 451S-5S.
31. Abrahamse SL, Pool-Zobel BL, Rechkemmer G. Potential of short chain fatty acids to modulate the induction of DNA damage and changes in the intracellular calcium concentration by oxidative stress in isolated rat distal colon cells. *Carcinogenesis* 1999; 20(4): 629-34.
32. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF. The role of

- probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr* 2000; 130(2S Suppl): 410S-4S.
33. Kazemi Darsanki R, Ghaemi N, Mirpour M, Mirdavoudi F. Evaluating Antimutagenic Activity of Probiotic Bacteria Isolated from Probiotic Products. *Qom Univ Med Sci J* 2011; 6(2): 37-44. (Persian).
 34. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17(11): 655-9.
 35. Kim JY, Woo HJ, Kim YS, Kim KH, Lee HJ. Cell cycle dysregulation induced by cytoplasm of *Lactococcus lactis* ssp *lactis* in SNUC2A, a colon cancer cell line. *Nutr Cancer* 2003; 46(2): 197-201.
 36. Lee JW, Shin JG, Kim EH, Kang HE, Yim IB, Kim JY, et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Sci* 2004; 5(1): 41-8.
 37. Altonsy MO, Andrews SC, Tuohy KM. Differential induction of apoptosis in human colonic carcinoma cells (Caco-2) by *Atopobium*, and commensal, probiotic and enteropathogenic bacteria: mediation by the mitochondrial pathway. *Int J Food Microbiol* 2010; 137(2-3): 190-203.
 38. Baldwin C, Millette M, Oth D, Ruiz MT, Luquet FM, Lacroix M. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutr Cancer* 2010; 62(3): 371-8.
 39. Roberfroid MB. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br J Nutr* 1998; 80(4): S197-S202.
 40. Le Leu RK, Brown IL, Hu Y, Bird AR, Jackson M, Esterman A, et al. A synbiotic combination of resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. *J Nutr* 2005; 135(5): 996-1001.
 41. Le Leu RK, Hu Y, Brown IL, Woodman RJ, Young GP. Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis* 2010; 31(2): 246-51.
 42. Chiu YH, Hsieh YJ, Liao KW, Peng KC. Preferential promotion of apoptosis of monocytes by *Lactobacillus casei rhamnosus* soluble factors. *Clin Nutr* 2010; 29(1): 131-40.
 43. Cousin FJ, Jouan-Lanhout S, Dimanche-Boitrel MT, Corcos L, Jan G. Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PLoS One* 2012; 7(3): e31892.
 44. Mehrabian S, Tajabadi Ebrahimi M, Abbas Ahmadi M, Bahrami H. Study of antimutagenic and anticancer effect of lactic acid bacteria isolated from Tarkhineh by Ames Test. *J Arak Univ Med Sci* 2012; 15(7): 72-9. (Persian).
 45. Kim Y, Oh S, Yun HS, Oh S, Kim SH. Cell-bound exopolysaccharide from probiotic bacteria induces autophagic cell death of tumour cells. *Lett Appl Microbiol* 2010; 51(2): 123-30.
 46. Kabiri F, Nejati V, Tukmechi A, Delirez N, Nikbakhsh P. Inhibitory properties of cytoplasmic extract of *Lactobacilli* isolated from common carp intestine on human chronic myelocytic leukemia K562 cell line: an in vitro study. *Tehran Univ Med J* 2011; 68(12): 691-8. (Persian).
 47. Riki M, Farokhi F, Tukmechi A. The best time of cytotoxicity for extracted cell wall from *Lactobacillus casei* and *paracasei* in K562 cell line. *Tehran Univ Med J* 2013; 70(11): 691-9. (Persian).
 48. Ghoneum M, Gollapudi S. Phagocytosis of *Candida albicans* by metastatic and non metastatic human breast cancer cell lines in vitro. *Cancer Detect Prev* 2004; 28(1): 17-26.
 49. Ghoneum M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells in vitro. *Anticancer Res* 2005; 25(2A): 859-70.
 50. Ghoneum M, Wang L, Agrawal S, Gollapudi S. Yeast therapy for the treatment of breast cancer: a nude mice model study. *In Vivo* 2007; 21(2): 251-8.
 51. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Noaman E, Tolentino L. *Saccharomyces cerevisiae*, the Baker's Yeast, suppresses the growth of Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(4): 581-92.
 52. Ghoneum M, Matsuura M, Braga M, Gollapudi S. *S. cerevisiae* induces apoptosis in human metastatic breast cancer cells by altering intracellular Ca^{2+} and the ratio of Bax and Bcl-2. *Int J Oncol* 2008; 33(3): 533-9.
 53. Boniadi F, Tukmechi A, Nejati V. Comparative study on the effect of obtained cell wall and cytoplasmic fraction from *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii* on K562 cell line. *Pharmaceutical Sciences* 2012; 18(1): 69-78.
 54. Bonyadi F, Nejati V, Tukmechi A, Hasanzadeh SH, Riki M. Evaluation of Apoptotic Effects of Cell Wall and Cytoplasmic Extract from *Saccharomyces cerevisiae* on K562 Cell Line. *Armaghane-danesh* 2013; 18(9): 699-710. (Persian).
 55. Estrada A, Yun CH, Van KA, Li B, Hauta S, Laarveld B. Immunomodulatory activities of oat beta-glucan in vitro and in vivo. *Microbiol Immunol* 1997; 41(12): 991-8.
 56. Rodriguez A, Cuesta A, Ortuno J, Esteban MA, Meseguer J. Immunostimulant properties of a cell wall-modified whole *Saccharomyces cerevisiae* strain administered by diet to seabream (*Sparus*

- aurata L.). *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 96(3-4): 183-92.
57. Sveinbjornsson B, Rushfeldt C, Seljelid R, Smedsrod B. Inhibition of establishment and growth of mouse liver metastases after treatment with interferon gamma and beta-1,3-D-glucan. *Hepatology* 1998; 27(5): 1241-8.
58. Scaringi L, Marconi P, Boccanera M, Tissi L, Bistoni F, Cassone A. Cell wall components of *Candida albicans* as immunomodulators: induction of natural killer and macrophage-mediated peritoneal cell cytotoxicity in mice by mannoprotein and glucan fractions. *J Gen Microbiol* 1988; 134(5): 1265-74.
59. Chan WK, Cheung CC, Law HK, Lau YL, Chan GC. *Ganoderma lucidum* polysaccharides can induce human monocytic leukemia cells into dendritic cells with immuno-stimulatory function. *J Hematol Oncol* 2008; 1: 9.
60. Subbiah MT, Abplanalp W. Ergosterol (major sterol of baker's and brewer's yeast extracts) inhibits the growth of human breast cancer cells in vitro and the potential role of its oxidation products. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73(1): 19-23.
61. Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(5): 849-59.
62. Homayouni Rad A. Therapeutically effects of functional probiotics and symbiotic foods. Tabriz, Iran: Tabriz University of Medical Sciences Publication; 2008. (Persian).
63. Rafter J. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Br J Nutr* 2002; 88(Suppl 1): S89-S94.
64. Liong MT. Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: Postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci* 2008; 9(5): 854-63.
65. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35(4): 495-516.
66. Fesik SW. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(11): 876-85.
67. Iyer C, Kusters A, Sethi G, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF-kappaB and MAPK signalling. *Cell Microbiol* 2008; 10(7): 1442-52.
68. Baricault L, Denariac G, Houri JJ, Bouley C, Sapin C, Trugnan G. Use of HT-29, a cultured human colon cancer cell line, to study the effect of fermented milks on colon cancer cell growth and differentiation. *Carcinogenesis* 1995; 16(2): 245-52.
69. Marvin-Guy LF, Duncan P, Wagniere S, Antille N, Porta N, Affolter M, et al. Rapid identification of differentiation markers from whole epithelial cells by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry and statistical analysis. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(8): 1099-108.
70. Singh J, Rivenon A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS. *Bifidobacterium longum*, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1997; 18(4): 833-41.