

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

Neda Dolatkhah^{1,2}
Majid Hajifarji³

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)

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

ندا دولت خواه^{۲،۱}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 PubMed، Scopus، 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»، «کارسینوم»، «متابولیسم»، «فارماکومیکروبیوم»، «شیمی درمانی»، «ایمونوتراپی»، «پرتودرمانی»، «پروبیوتیک»، «پری‌بیوتیک»، «سین‌بیوتیک»، «پیوند میکروبیوتای مدفوع»، «اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه» و «التهاب» به کار 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 باکتریوئیدس فراژیلیس انترتوکسیژنیک، به پیشرفت سرطان به‌ویژه در بدخیمی‌های کولورکتال، پانکراس و کبد کمک می‌کنند. در مقابل، جنس‌های مفید مانند لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم اثرات سرکوب‌کننده 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 قابل توجهی برای بهبود پیامدهای درمانی و کاهش عوارض جانبی در بیماران سرطانی دارند.

واژه های کلیدی: میکروبیوتا، سرطان، متابولیسم، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، فوزوباکتریوم، باکتریوئید

E-mail: neda_dolatkhah@yahoo.com

مؤلف مسئول: ندا دولت خواه - تهران: بزرگراه همت جنب برج میلاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده بهداشت

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

مقدمه

سرطان، که به عنوان تکثیر کنترل نشده سلول‌های بدخیم تعریف می‌شود، یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی قرن بیست و یکم به شمار می‌رود (۱). بروز سرطان نتیجه تجمع جهش‌های ژنتیکی و تغییرات اپی ژنتیکی 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 برهم کنش‌های 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 میکروارگانیزم‌ها 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 به طور 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 گام به گام به شرح زیر پیاده‌سازی شد.

راهبرد جستجو و انتخاب مقالات

جستجوی گسترده‌ای در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی معتبر شامل PubMed، Scopus، 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 Vivo و In Vitro) 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

یافته ها

میکروبیوتای روده، یک نمای کلی

بیش از ۹۷ درصد از میکروارگانیسم های بدن انسان در دستگاه گوارش به ویژه روده بزرگ مستقر هستند و عمدتاً شامل پنج فیلا اصلی، فیرمیکوت ها (Firmicutes)، باکتریوئیثا (Bacteroidetes)، اکتینوباکترها (Actinobacteria)، پروتوباکترها (Proteobacteria) و وروکومیکروبیاه (Verrucomicrobia) می باشند (۸). حجم ژنتیکی میکروبیوم روده، که تقریباً ۱۵۰ برابر بزرگ تر 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 دیس بیوزیس نامیده می شود، می تواند با طیف گسترده ای از بیماری ها، از جمله اختلالات التهابی روده، چاقی، دیابت، بیماری های قلبی-عروقی، اختلالات نورولوژیک و انواع خاصی از سرطان ها مرتبط باشد (۱۶-۱۰).

نقش میکروبیوتای طبیعی روده در متابولیسم میزبان

متابولیسم مواد مغذی

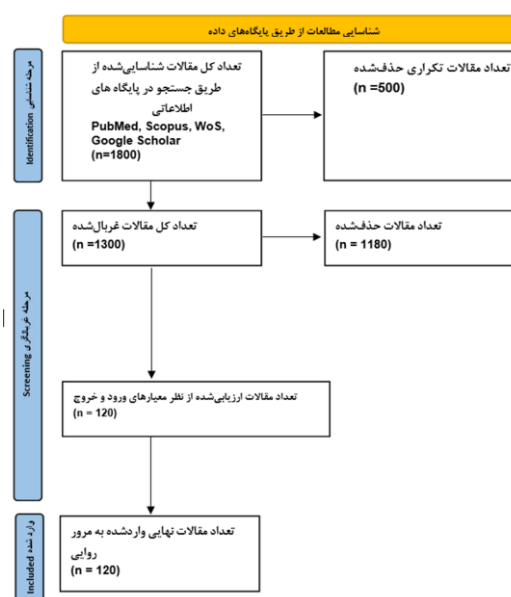
میکروبیوتای روده فیبرهای غذایی غیر قابل هضم را تخمیر کرده و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) نظیر بوتیرات، پروپیونات و استات تولید می کنند که منبع انرژی اصلی برای سلول های پوششی روده بوده و در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی در کبد و بافت های محیطی، تعدیل پاسخ های التهابی و ایمنی و تقویت عملکرد سد روده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

سرمدیر و گزارش های موردی (Case Reports) فاقد داده های ساختاریافته، بوده است.

استخراج، سنتز داده ها 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 وارد شده، معیارهای متدولوژیک بر اساس چک لیست معتبر AMSTAR ارزیابی گردید که میانگین امتیاز کلی ۸/۱۱ از ۱۱ به دست آمد (پایداری طراحی مطالعه: ۹/۱۰، اعتبار تحلیل های آماری و ارائه شواهد در مطالعات واجد شرایط: ۷/۱۰) (تصویر شماره ۱). فرآیند استخراج داده ها 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: فلو چارت PRISMA

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 پاتوژن‌ها (میکروارگانیزم‌های 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 ارگانیزم‌های 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

دیس بیوزیس 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 باکترئید فرآجیلیس (*Bacteroides fragilis*) که به عنوان نوع اتروتوکسینوژنیک 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 پورفیروموناس آساکارولیتیک (*Porphyromonas asaccharolytica*) و پیتواسترپتوکوس آنائروبیوس (*Peptostreptococcus anaerobius*) نیز در پاتوژنز CRC دخیل هستند (۲۸). کمپیلوباکتر ژرونی و فکالی باکتریوم پراوسنیتزی (*Faecalibacterium prausnitzii*) باکتری‌های 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، و پورفیروموناس در داخل تومورهای پانکراس یافت می‌شوند (۳۱، ۳۲). این میکروب‌ها می‌توانند با سرکوب سیستم ایمنی لوکال، ایجاد مقاومت به شیمی درمانی و تغییر متابولیسم داروها، به پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی کمک کنند (۳۲، ۳۳).

سرطان کبد

دیس بیوزیس روده می تواند باعث انتقال محصولات باکتریایی (مانند لیپوپلی ساکاریدها) به کبد شود (۳۴، ۳۵). این امر، التهاب مزمن در کبد را تحریک کرده و می تواند به فیروز، سیروز و در نهایت هپاتوسلولار کارسیونوما HCC منجر شود (۳۴، ۳۶). برخی باکتری ها، مانند کلبسیلا پنومونیه (*Klebsiella pneumoniae*)، می توانند در روده اتانول تولید کنند که مستقیماً به کبد آسیب می رساند و خطر HCC را افزایش می دهد (۳۶).

مکانیسم های دخیل در سرطان زایی

تولید متابولیت های سرطان زا یا پیش سرطان زا

میکروارگانیزم های ساکن در روده توانایی تبدیل نیتريت های موجود در غذا به نیتروز آمین های سرطان زا را دارند که می توانند جهش های ژنتیکی ایجاد کنند (۳۷). به علاوه، میکروبیوتا می تواند با تغییر متابولیسم اسیدهای صفراوی اولیه و تبدیل آن ها به اسیدهای صفراوی ثانویه (مانند دئوکسی کولیک اسید)، استرس اکسیداتیو را افزایش داده و محیطی مساعد برای رشد سلول های سرطانی فراهم کند (۷).

التهاب مزمن و آسیب DNA

تعدادی از باکتری ها مانند باکترئید فرایلیس به ویژه سویه ETBF با فعال نمودن مسیرهای التهابی همچون فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت های B فعال شده (NF- κ B) و پروتئین ۳ فعال کننده و منتقل کننده پیام سیگنال (STAT3)، ترشح سیتوکین های التهابی را تحریک می نمایند (۳۸). این سیتوکین ها با القای تکثیر سلولی و مهار آپوپتوز، محیطی تومورزا ایجاد می کنند (۳۹). از سوی دیگر، باکتری های حامل جزیره پلی کتید سنتاز (pks+) مانند برخی سویه های *E. coli*، سم کولیاکتین ترشح می کنند که با ایجاد شکستگی های دو رشته ای

باعث آسیب مستقیم DNA می شود (۴۰). تعامل پیچیده بین التهاب و آسیب DNA در حضور دیس بیوز میکروبیایی، سیکل معیوبی ایجاد می کند که پیشرفت سرطان را تسهیل می کند (۴۱).

تأثیر بر سیگنالینگ سلولی و مسیرهای تکثیر سلولی

سویه های ETBF، باکترئید فرایلیس از طریق سم BFT، شکاف در پروتئین E-cadherin ایجاد کرده و منجر به فعال سازی و انتقال بتا-کاتنین به هسته و القای سیگنالینگ مسیر Wnt/ β -catenin می شوند که نتیجه آن رشد کنترل نشده سلولی است (۴۲). در مقابل، تغییر در پروفایل و کاهش میزان تولید SCFAs می تواند 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 می دهند که برخی باکتری های پروبیوتیک و کومنسال اثرات ضد توموری چشمگیری دارند. به عنوان مثال مطالعات نشان می دهد که میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی بر سرطان زایی گلیوبلاستوما GBM تأثیر می گذارد (۴۴). همچنین نانوذرات مشتق از سکرئوم لاکتوباسیلوس/اسیدوفیلوس توانسته اند با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ بقا، فعالیت ضد سرطانی قابل توجهی در سلول های CRC نشان دهند. دی پپتیدهای حلقوی مبتنی بر پرولین مشتق شده از لاکتوباسیلوس پلانتراروم دارای اثرات ضد تکثیری قوی در مدل های سرطان سینه بوده و باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می شوند (۴۵). نانوذرات کیتوزان متصل به مایع رویی بدون سلول بیفیدوباکتریوم بیفیدوم به طور قابل توجهی بیان ژن های مربوط به سرطان روده بزرگ را تعدیل می کنند (۴۶).

در مطالعات دیگر، لیزات های/استرپتوکوکوس ترموفیلوس با افزایش بقای سلول های T و القای آپوپتوز در

سلول‌های نوروبلاستوما، پتانسیل خود را به عنوان عامل ایمونوترایی نشان داده‌اند (۴۷، ۴۸). لیوپتید حلقوی مایکوسوبتیلین، تولید شده توسط باسیلوس سوبتیلیس (*Bacillus subtilis*)، با القای توقف چرخه سلولی و تعدیل مسیرهای اتوفژی، 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. بیماران 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
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	پیش‌رنده (مضر)	کولورکتال، پانکراس	القای التهاب مزمن، سرکوب ایمنی موضعی، فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Wnt/ β -catenin
<i>Bacteroides fragilis</i> (ETBF)	پیش‌رنده (مضر)	کولورکتال	ترشح سم BFT، آسیب مستقیم به DNA، فعال‌سازی مسیرهای التهابی NF- κ B و STAT3
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	پیش‌رنده (مضر)	کولورکتال	تحریک التهاب مخاطی، تسهیل تکر سلول‌های سرطانی از طریق اتصال به کلاژن
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	مهارکننده (مفيد)	کولورکتال، سینه	تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs)، القای آپوپتوز، کاهش التهاب سینه‌ای
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	مهارکننده (مفيد)	کولورکتال، ملانوما	تقویت پاسخ ایمنی ضد توموری، افزایش اثربخشی ایمونوترایی، کاهش سیت دردهای شیمی‌درمانی
<i>Akkermansia muciniphila</i>	مهارکننده (مفيد)	ملانوما، پروستات، ریه	بهبود پاسخ به مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (ICIs)، تقویت عملکرد سلول‌های T
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	مهارکننده (مفيد)	کولورکتال، لنفوم	اثرات قوی ضد التهابی، تولید پروتئینات، 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). گونه‌های 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

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

درمان‌های استاندارد سرطان و تعامل با میکروبیوم شیمی‌درمانی و میکروبیوم روده

میکروبیوم روده از طریق پدید—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 پرتو درمانی 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).

ایمونوترابی 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* و *Bifidobacterium spp* با افزایش تجمع سلول‌های CD8⁺ T در بستر تومور و بهبود عملکرد دندریتیک سل‌ها، حساسیت تومور را به ایمونوترابی 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.

- 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

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. چالش‌های عمده این مسیر شامل پیچیدگی میکروبیوم (تنوع بالا، تفاوت‌های زیستی فردی و پویایی و تغییر پذیری) می‌باشد (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 متابولومیکس، ترانسکریپتومیکس 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).

- 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- Dolatkah 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, Dolatkah 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- Dolatkah 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, Dolatkah 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, Dolatkah 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, Dolatkah N, Jahanjou 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

- 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- 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- Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al.

- 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- κ B 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

- 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,

- 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- 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. REGy 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

- 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- Frak 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, Giannoulitou 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