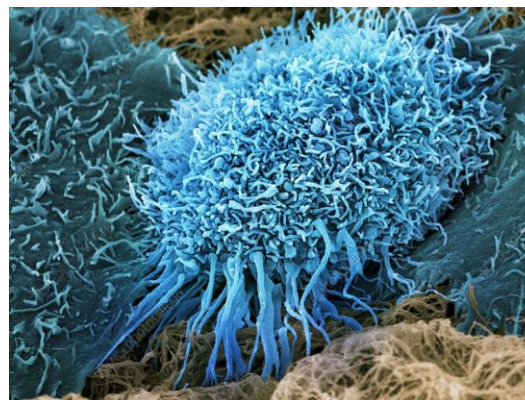


میکروبیوم دهانی و سرطان



ارایه دهنده: دکتر محمد حسین حدادی

شواهد زیادی نشان می دهد که حضور هزاران نوع میکروب ساکن بدن انسان ارتباط تنگاتنگی با رنج وسیعی از سرطانها دارد.

میکروبیوم: به مجموعه این میکروارگانیسم ها میکروبیوم گفته می شود.
دو تا از پروژه های زیستی بزرگ مرتبط با سلامت انسان انجام شده است اینها شامل:

۱- پروژه ژنوم

۲- پروژه میکروبیوم

بعد از تکمیل پروژه میکروبیوم اهمیت حضور میکروبیوم ها در سلامت مشخص شد و همچنین عدم حضور آنها در ارتباط با انواعی از بیماری ها مشخص شد مانند:

۱- دیابت

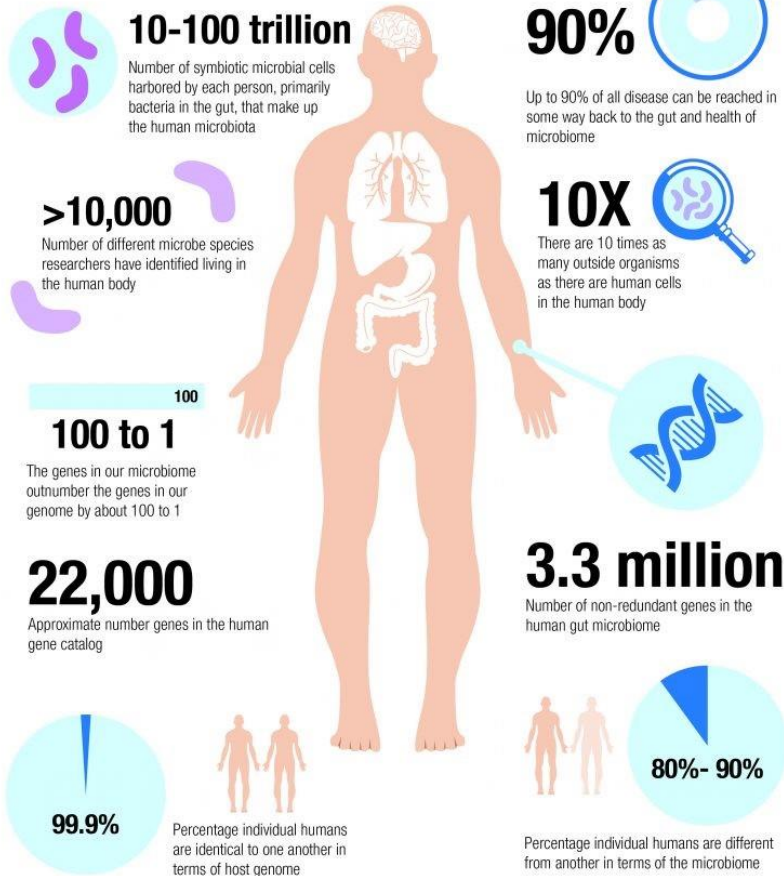
۲- آلرژی

۳- IBD

۴- آترواسکلروزیس

The Importance of the MICROBIOME

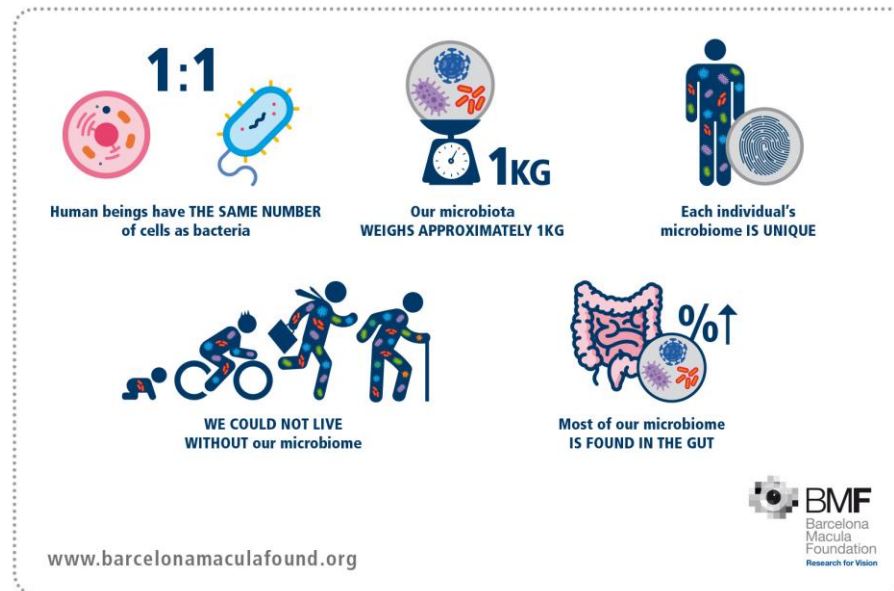
By the Numbers



این شکل به خوبی نشان دهنده اهمیت میکروبیوم در سلامت انسان است. همانگونه که می بینیم ۱۰ تا ۱۰۰ تریلیون میکروب به صورت سیمبیوتیک در هر فرد وجود دارد و بیش از ۱۰۰۰۰ گونه مختلف باکتریایی در بدن انسان شناسایی شده است..

۳,۳ میلیون ژن وجود دارد که به صورت غیر تکرار شونده بین میکروبین انسانی وجود دارد. ۸۰-۹۰ درصد تفاوت میکوبیوم بین دو شخص وجود دارد. در حالی که ۹۹,۹٪ ژنهای یک فرد با فرد دیگر مشترک هستند.

میکروبیوم انسانی دارای نرخی بیش از ۱ به ۱ است و حدوداً وزن خشک میکروبیوم انسانی ۱ کیلوگرم است. هر فردی میکروبیوم مخصوص به خودش را دارد که توسط عوامل محیطی و ژنتیکی تعیین می شوند. انسان ها بدون میکروبیوم نمی توانند زندگی کنند. امروزه مشخص شده است که تغییر میکروبیوم با انتقال آن از فرد سالم به بیمار منجر به بهبودی می شود. بیشتر حجم میکروبیوم انسانی در روده وجود دارد.



The Invisible Us

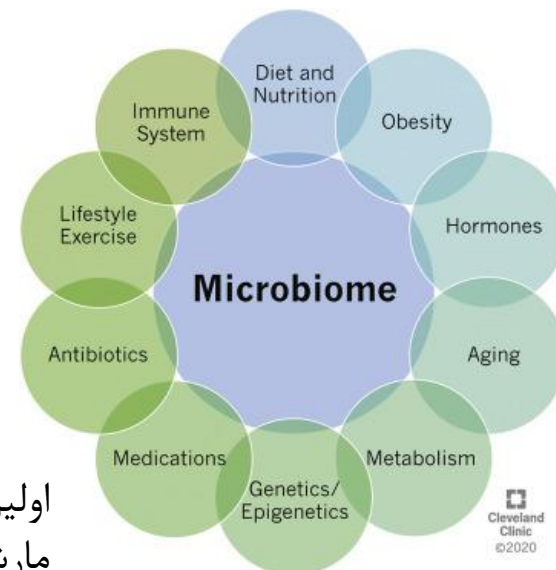
تئوری من پنهان

با توجه به مطالعات گسترده در ارتباط با میکروبیوم و اثرات حضور و عدم حضور انواع آن بر عملکرد سیستم عصبی، سیستم ایمنی و در کل سلامت بدن به نظر می رسد همه ما یک من نامرئی به نام میکروبیوم داریم که فیزیولوژی، رفتار و سلامت ما را تحت تاثیر قرار می دهد.



با توجه به اثر میکروبیوم بر عملکرد سلامت بدن انسان این نکته قابل درک است که بدون شک میکروبیوم با سرطان در ارتباط است. به روشنی مشخص شده است که التهاب مزمن در پیشبرد سرطان بسیار موثر است. علاوه بر این بیش از ۱۳٪ کنسر ها در ارتباط با بیماری های عفونی هستند. بسیاری از ویروس ها القا کننده ژن های کنسری هستند. ۱۵-۱۰٪ کنسر های انسانی به وسیله این ۷ ویروس ایجاد می شوند.

1. Epstein-Bar Virus (EBV)
2. Hepatitis B Virus (HBV)
3. Human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I)
4. Human papillomaviruses (HPV)
5. Hepatitis C virus (HCV)
6. Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV)
7. Merkel cell polyomavirus (MCV)



اولین دانشمندانی که ثابت کردند میکروب ها با سرطان در ارتباط هستند مارشال و وارنر بودند. با تایید ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با کنسر

میکروبیوم و سرطان

یک مفهوم در حال ظهور در زیست شناسی سرطان میکروبیوم است که به عنوان یک عامل تأثیرگذار محیطی تعدیل کننده فرآیند سرطان زاد معرفی می شود. این ایده که التهاب باعث ایجاد سرطان زایی می شود، برای اولین بار بیش از ۱۵۰ سال پیش توسط آسیب شناس آلمانی Virchow فرض شد.

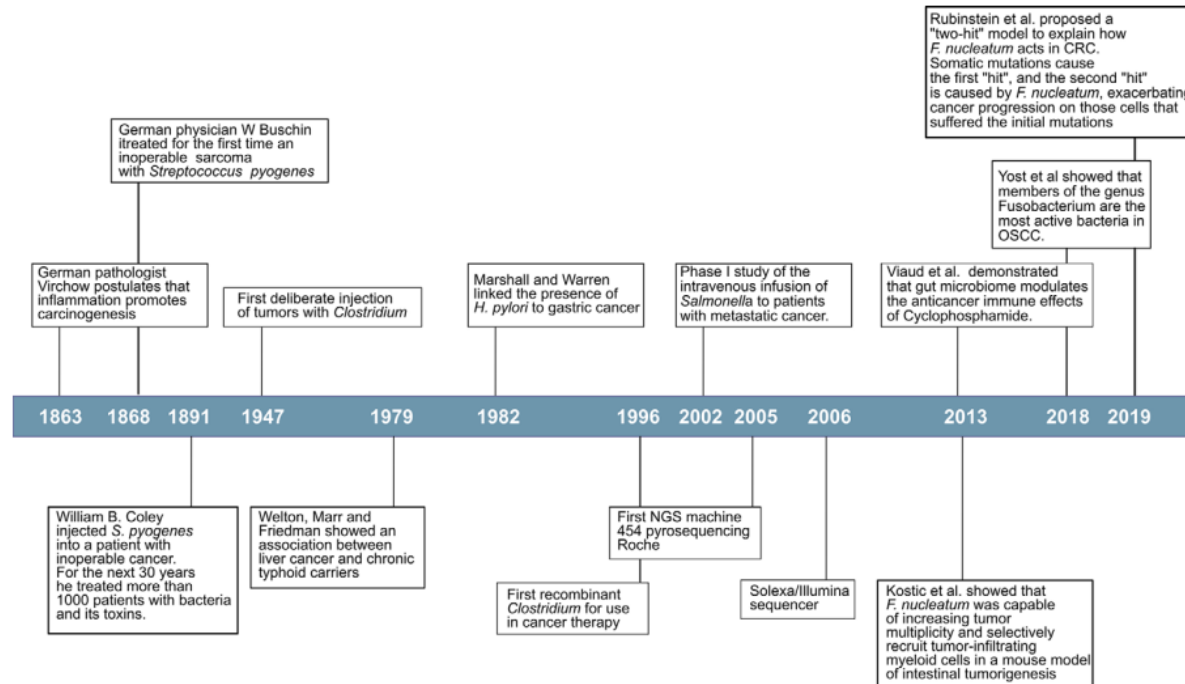


FIGURE 1 | Timeline: Some significant discoveries and events in cancer microbiome research.

گزارش هایی در دهه ۵۰ میلادی نشان می دهد که پریودنتیت با بیماری های سرطان خون در ارتباط است.

از جمله باکتری ها که در سلامت دهان و دندان نقش دارند میکروب های پروبیوتیک است از مهمترین آنها استرپتوکوکوس سالیواریوس است که در بدو تولد با مصرف بالای الیگوساکارید ها در ارتباط است. پس سلامت دهان و دندان در سلامت فرد در دراز مدت تاثیرات فراوانی دارد. ایجاد فلور طبیعی نقش بسزایی در سلامت ایفا می کند که معمولا در بدو تولد بستر آن ایجاد می شود عواملی هستند که اثر گذارند مانند فلور طبیعی گوارش مادر، فلور پوست و همچنین فلور واژن که تعیین کننده فلور دهانی نوزاد است.

مطالعات متا آنالیز نشان می دهد که بیماری های پریودنتال با انواع مختلفی از سرطان ها در ارتباط است.

1. Digestive tract
2. Pancreatic
3. Prostate
4. Breast
5. Corpus uteri
6. Lung
7. Hematological
8. Esophageal/oropharyngeal
9. Non-Hodgkin lymphoma

ادنتولیسم در ارتباط با کنسر پروستات بوده است در حالی که با کنسر کلورکتال رابطه ای ندارد. یک رابطه ای بین ادنتولیسم و پریودنتیت وجود دارد. یک رابطه قابل توجهی بین پریودنتیت با میکروبیوم دهانی وجود دارد. در برخی مطالعات دیگر نشان داده شد که ارتباط بین پریودنتیت و کنسر وقتی برقرار می شود که عامل میکروبی مشخصی وجود داشته باشد. این باکتری ها به شدت در ارتباط با تغییر میکروبیوم دهانی در جهت ایجاد بیماری پریودنتال هستند و در افراد سالم کمتر دیده می شود.

Porphyromonas gingivalis and *Prevotella intermedia* infection.

Streptococcus and *veillonella* infection.

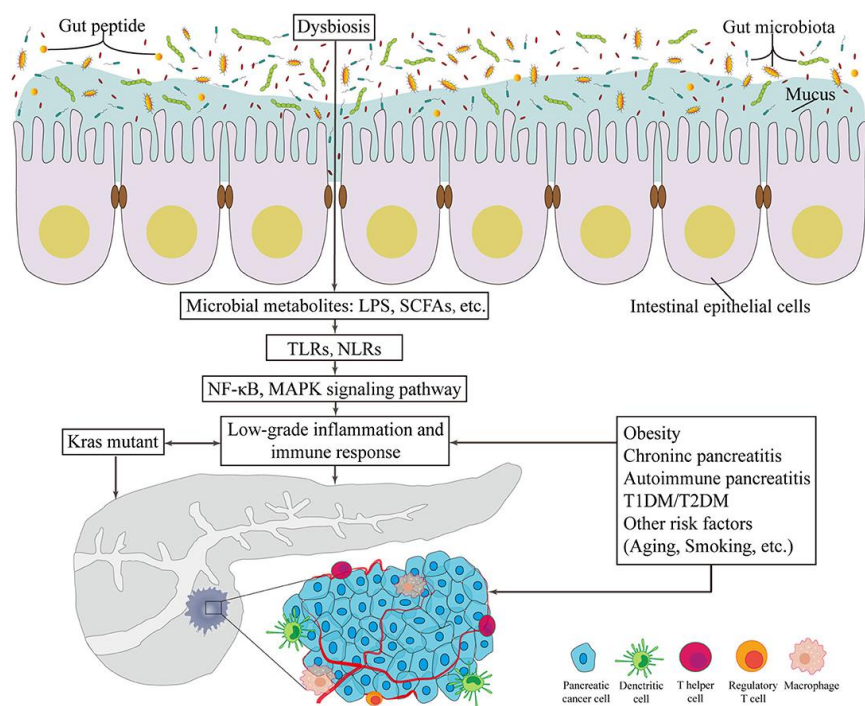
برخی از عواملی که باعث تغییر میکروبیوم می شوند عبارتند از

enamel demineralization

tooth decay

acidogenic biofilm

مکانیسم که در ارتباط با سرطان پانکراس مطرح است التهاب ناشی از پاتوژن ها باعث افزایش ریسک ابتلا به سرطان پانکراس می شود.



LPS، لیپوپلی ساکارید یکی از اجزای دیواره باکتریایی است که با تحریک TLR-4 به راحتی مسیر های سیگنالینگ مهم سیستم ایمنی مانند وابسته به MyD88 و غیر وابسته به آن و همچنین NFkB را فعال می کند به واسطه این فعال سازی ترشح سیتوکین های پیش التهابی را خواهیم داشت که منجر به شرایط التهابی می شوند.

TLRها نقش مهمی در پیشرفت سلول های کنسری دارند، در سرطان پانکراس TLR4 افزایش بیان قابل توجهی را نشان می دهد. در مدل موشی کنترل مسیر TLR4/MyD88 به صورت قابل توجهی منجر به مهار پیشرفت سرطان پانکراس خواهد شد.

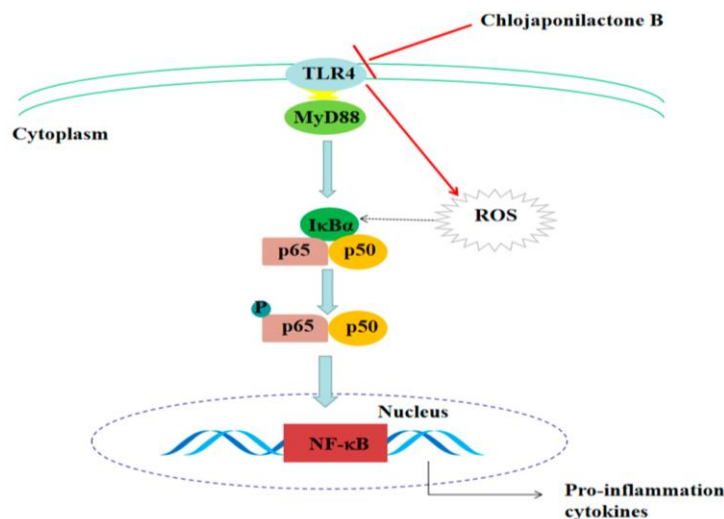


TABLE 1 | Oral organisms associated with distant tumors.

Cancer	Organisms	Sample type	Reference
Esophageal cancer	Increase of <i>T. forsythia</i> and <i>P. gingivalis</i>	Oral rinse	(64)
Esophageal cancer	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>S. mitis</i> , <i>Treponema denticola</i>	Saliva	(65)
Esophageal cancer	3 taxon model: <i>Lautropia</i> , <i>Streptococcus</i> , and an unspecified genus of the order <i>Bacteroidales</i> . (AUC = 0.94)	Oral swab	(66)
Esophageal cancer	Overall decreased microbial diversity in cancer patients	Saliva	(67)
Pancreatic cancer	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Oral rinse	(68)
Pancreatic cancer	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Blood (antibodies)	(69)
Pancreatic cancer	<i>Fusobacterium</i> spp.	Tissue from pancreatic ductal adenocarcinoma	(70)
Pancreatic cancer	2 taxon model: <i>Streptococcus mitis</i> and <i>Neisseria elongata</i> . (AUC = 0.90)	Saliva	(71)
Pancreatic cancer	Significative higher ratio of <i>Leptotrichia</i> <i>Porphyromonas</i> was found in cancer patients.	Saliva	(72)
Pancreatic cancer	Association with β -diversity and <i>Haemophilus</i>	Saliva	(73)
Pancreatic cancer	<i>Fusobacterium</i> spp.	Tissue samples, swabs, stool	(74)
Pancreatic cancer	<i>Streptococcus thermophilus</i> higher in cancer, and <i>Haemophilus parainfluenzae</i> and <i>Neisseria flavescens</i> lower in cancer	Saliva	(75)
Pancreatic cancer	<i>Haemophilus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Leptotrichia</i> and <i>Fusobacterium</i> could distinguish cancer patients from healthy subjects	Tongue coating microbiota	(76)
Hepatic cancer	<i>Fusobacterium</i> and <i>Ornithobacterium</i> . Increase in diversity.	Tongue coat	(77)
Lung cancer	<i>Campylobacter</i> sp., <i>Vellionella</i> sp.	Saliva	(78)
Lung cancer	<i>Streptococcus</i> and <i>Vellionella</i>	Airway brushings	(79)
Lung cancer	<i>Sphingomonas</i> and <i>Blastomonas</i>	Saliva	(80)
Lung cancer	<i>Streptococcus</i> and <i>Vellionella</i>	Saliva	(81)
Colorectal cancer	<i>T. denticola</i> and <i>Prevotella</i> sp. oral taxon 313	Oral rinse	(82)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium</i> sp., <i>Porphyromonas</i> sp.	Stool	(83)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium</i> sp.	Colorectal cancer tissues	(84)
Colorectal cancer	<i>Lactobacillus</i> and <i>Rothia</i>	Oral rinse	(85)
Colorectal cancer	<i>Streptococcus</i> and <i>Prevotella</i> spp.	Oral swab/colonic mucosae and stools, colorectal polyps or controls	(86)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium</i> sp.	Tissue and stool samples	(87)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Colorectal tissue biopsies	(88)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium</i> sp.	Colorectal tissue biopsies	(89)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium</i> sp.	Colorectal tissue biopsies	(21)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium</i> sp., <i>Lactococcus</i> sp.	Colorectal tissue biopsies	(90)
Digestive tract cancer	<i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Streptococcus parvulus</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., TM7[G-1] sp., <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Neisseria elongata</i> and <i>Streptococcus sanguinis</i>	Saliva	(91)
Colorectal cancer	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Parvimonas micra</i> , and <i>Peptostreptococcus stomatis</i>	Colon tissue	(92)
Colorectal cancer	<i>Peptostreptococcus stomatis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Parvimonas</i> spp.	Meta-analysis/fecal samples	(93)
Gastric cancer	Overall diversity of tongue coating microbiota was reduced	Tongue coating	(94)
Gastric cancer	Overall increased microbial diversity in cancer patients	Saliva and plaque samples	(95)
Gastric cancer	6 bacterial clusters were identified to distinguish cancer patients from controls. (cluster 6 had AUC = 0.76)	Tongue coating	(96)
Breast cancer	<i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , and <i>Propionibacteriaceae</i>	Urine	(97)
Breast cancer	<i>Fusobacterium</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Gluconacetobacter</i> , <i>Hydrogenophaga</i> and <i>Lactobacillus</i>	Breast tissue	(98)
Breast cancer	<i>Coriobacteriaceae</i>	Oral rinse	(99)

حضور میکروارگانیسم های هم زیست دهانی در نقاط دیگر بدن با ابتلا به سرطان رابطه دارند.

مهمترین و شاخص ترین اونها که در مواردی بیماری های دهانی نیز ایجاد می کنه فوزوباکتریوم است. فوزوباکتریوم به صورت قابل توجهی با سرطان کلون رابطه دارد. به میزان کمتری با دیگر سرطان ها مانند پانکراس و سرطان سینه نیز مرتبط است.

رابطه میکروبیوم دهانی با کنسر در دودسته تقسیم بندی می شود.

دسته اول: میکروب ها به صورت مستقیم با ایجاد کنسر در ارتباط نیستند. بلکه تغییراتی که در متابولیت ها در حفره دهانی به وجود می آید با سرطان در ارتباط است. این مواد پتانسیل اینرو دارند که به عنوان بیومارکر هایی در تشخیص و درمان برخی سرطان ها استفاده شوند.

دسته دوم: در این موارد حضور خود ارگانیسم با ایجاد کنسر در ارتباط است. مانند حضور F. nucleatum مرتبط با سرطان کولون.

علاوه بر اینها افزایش و کاهش برخی میکروارگانیسم ها هم با بروز سرطان رابطه مستقیم دارد. به عنوان مثال افزایش باکتری F. nucleatum رابطه مستقیم با افزایش ابتلا به سرطان کولون دارد.

کاهش میکروبیوم دهانی با سرطان نازوفارنکس و افزایش میکروبیوم دهانی و بزاق با سرطان معده مرتبط است.

F. nucleatum



CRC



ارتباط سرطان پانکراس با میکروبیوم دهانی به صورت قابل توجهی مورد مطالعه قرار گرفته و جمع بندی نشون میده که حضور و افزایش گونه های *Porphyromonas* و *Fusobacterium* به میزان بیشتری با این نوع سرطان رابطه دارند.

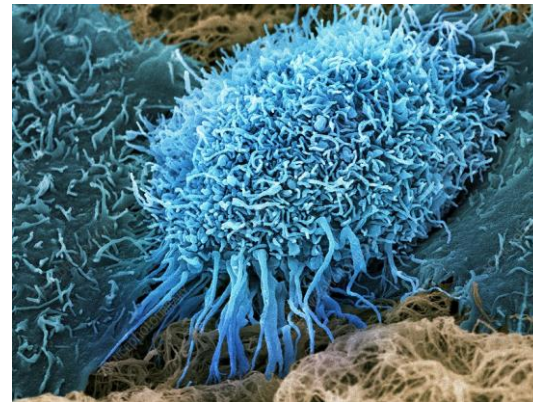
استفاده از فاژ هایی که رشد فوزوباکتریوم را مهار می کنند باعث افزایش میزان اثر گذاری شیمی درمانی در افراد با سرطان کولون می شود.

یکی از فاکتور های ویروالانس که فوزوباکتریوم دارد پروتئین *FadA* است که برای اتصال به سلول اپیتلیال از آن استفاده می کند. این فاکتور ویروالانس علاوه بر اتصال یک فاکتور تهاجمی به سلول های سالم و سرطانی است که به کدهرین متصل می شود.

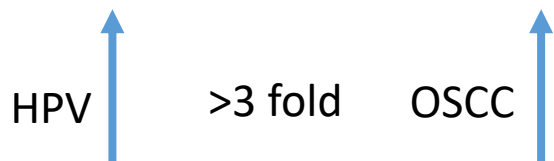
E-cadherin باعث فعال شدن *B-catenin* می شود و مسیر سیگنالینگ را فعال می کند که با فید بک منفی *E-cadherin* را کاهش می دهد این کاهش باعث القا فاز تهاجمی در سلول سرطانی می شود.

مطالعات زیادی روی سرطان ریه انجام شده و نشان دادند که *Veillonella* به صورت مستقیم ابتلا به سرطان ریه رو افزایش می دهد.

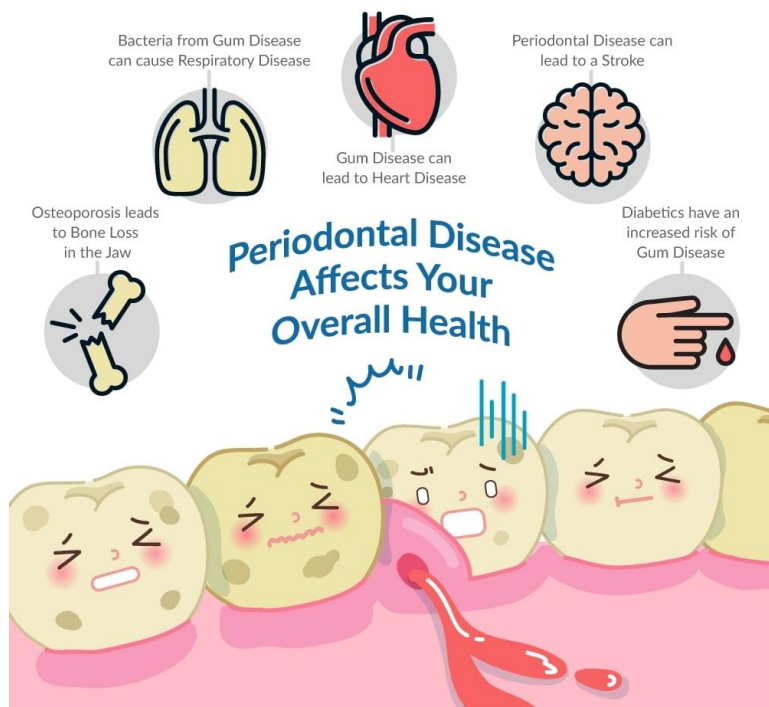
میکروبیوم دهانی و سرطان های دهانی
سرطان های سر و گردن هفتمین جایگاه را در جهان خود اختصاص داده است. ۸۹۰۰۰۰ ابتلا و ۴۵۰۰۰۰ مرگ
Oral squamous cell carcinomas
OSCC شایعترین آنها است.



ویروس ها بیشترین تاثیر را بر ابتلا به OSCC دارند. مانند human papillomavirus (HPV)
که به عنوان عامل پاتوژن و القا کننده این نوع کنسر شناخته شده است.



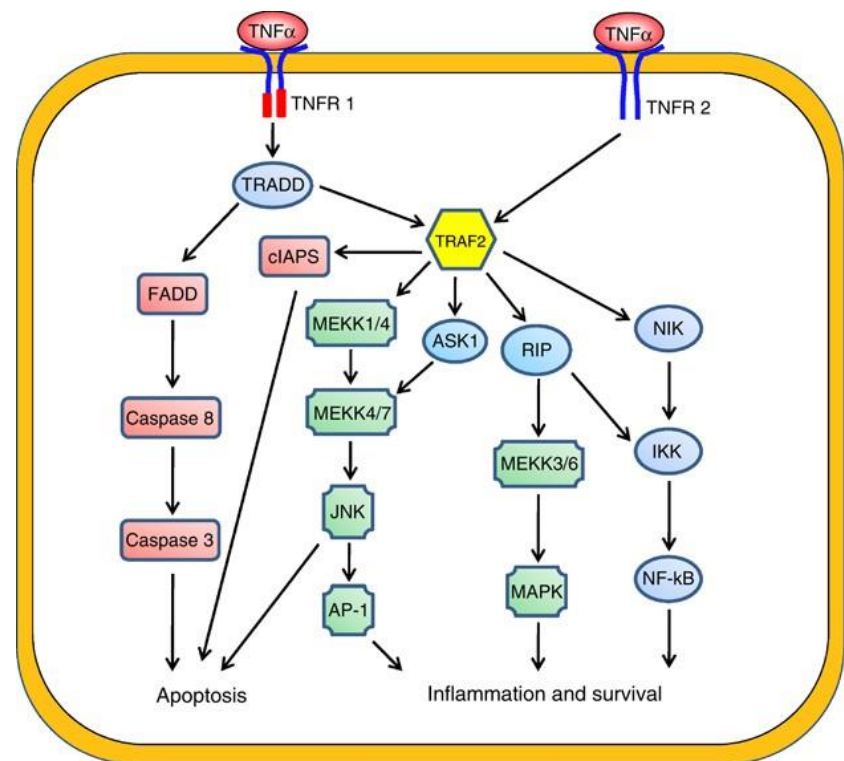
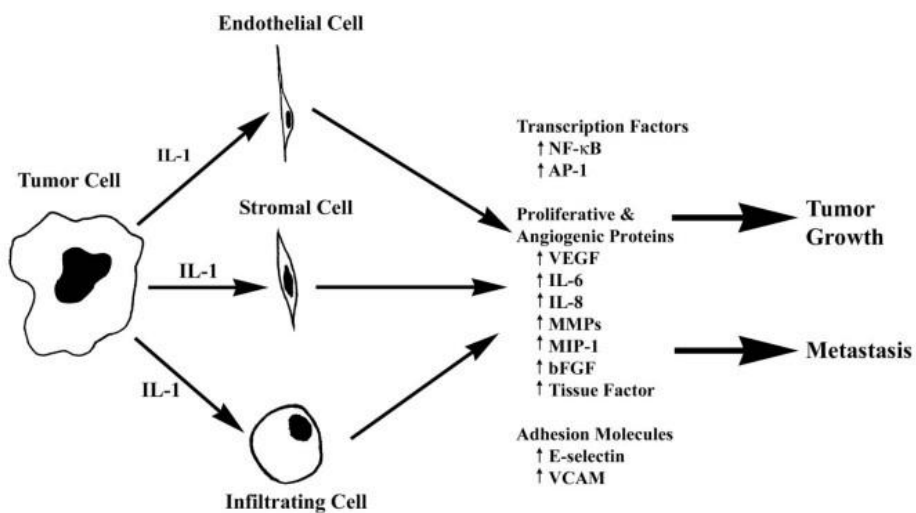
بیماری های پریودنتال به صورت مستقیم با ابتلا به سرطان سر و گردن در ارتباط هستند. پریودنتیت شایعترین بیماری عفونی است که در فضای دهانی اسجاد می شود و باعث التهاب گسترده در دهان می شود. این شرایط التهابی عامل القا کننده برای تمایز و پیشرفت سرطان است.



Decrease your risk of heart disease, stroke, diabetes and other ailments by scheduling regular periodontal exams.

San Diego Periodontics & Implant Dentistry Can Treat Gum Disease.

طی التهاب سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-1 و TNF-alpha



gingival squamous cell carcinoma (GSCC) و پروبیوتیک میکروبیوم

ارتباط با GSCC است. Prevotella و Fusobacterium, Peptostreptococcus بیشترین باکتری هایی که در

یکی دیگر از ویژگی ها بیماری حضور کم میکروبیوم دهانی در ناحیه موکوس و بزاق افراد بیمار است.

باز هم التهاب مهمترین عامل پیشرونده کنسر در افراد بیمار است.

در مطالعات نشان داده شده است که حضور 'F. Periodonticum، 'Parvimonas micra، Streptococcus constellatus و Filifactor alocis با OSCC در ارتباط است.

در مطالعه ای نشان داده شده است که Pasteurella به صورت مستقیم در ارتباط با سرطان زبان است.

تأثیر تغییر میکروبیوم بر درمان سرطان
تأثیر تغییر میکروبیوم بر سرطان های کولون و معده بسیار مطالعه شده است اما تغییر میکروبیوم دهانی بر روی درمان کنسر بسیار اندک مورد مطالعه قرار گرفته است. سه مطالعه تا سال ۲۰۱۸ انجام شده است
مطالعه اول نشان داده است که تغییر میکروبیوم و استفاده از باکتری های *F.nucleatum* همراه با *Bacteroides fragilis* و *Escherichia coli* منجر به بهبود نتایج *Adaptive cell therapy* شده است.

در مطالعه دیگر نشان می دهد که *Lactobacillus fermentum* باعث کاهش اثرات درمان *CpG-oligonucleotides* می شود مکانیسم عمل با تضعیف سیستم ایمنی بیمار است.

آنالیز متاترانسکریپتوم در بیماران OSCC انجام گرفت است. نشان می دهد که بیان ژن های فوزوباکتریوم به صورت قابل توجهی در ناحیه تومور نسبت به گروه کنترل بالا است. علاوه بر این در ناحیه تومور بسیاری از فعالیت های متابولیت با فعالیت بیشتر مشاهده می شوند. مانند:

انتقال دهنده های یون آهن

فعالیت تریپتوفاناز

فعالیت پپتیدازها

فعالیت سوپر اکسید دیسموتازها

در بیماران OSCC تغییر میکروبیوم در این جهت است، افزایش *Fusobacteria* و *Streptococcus* و کاهش *Bacteroidetes* و *Rothia* این تغییر میکروبیوم به دنبال عدم رعایت بهداشت دهان و دندان اتفاق می افتد. کشیدن سیگار و مصرف الکل نیز در رده های بعدی اثرگذاری هستند.

قارچ کاندیدا البیکنز و باکتری فوزو باکتریوم با القا التهاب و ایجاد ژنو توکسین ها و همچنین تهاجم سلولی به خصوص در ارتباط با فوزو باکتریوم باعث افزایش ریسک OSCC می شوند.

استفاده از برخی میکروبیوم های دهانی باعث افزایش اثر گذاری شیمی درمانی می شود. برخی از اینها که استفاده می شوند عبارتند از:

Bacteroides xylanisolvens

Bacteroides ovatus

این دو میکروب باعث افزایش اثر گذاری داروی erlotinib می شود.