

Kanser Gelişiminde ve Tedavisinde Mikrobiyotanın Rolü: Mikrobiyota ve Kanser

ROLE OF MICROBIOTA IN CANCER DEVELOPEMENT AND TREATMENT MICROBIOTA AND CANCER

 Seval TALİBOĞLU¹,  Fadime KIRAN²

¹Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Her yıl milyonlarca insanın ölümüne sebep olan kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en tehlikeli hastalık grubu olarak kabul edilmektedir. Kanser tedavisi amacıyla radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi yöntemler yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak, mevcut tedavi yöntemlerinin hastada olumsuz yan etkilere neden olması ek tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı her geçen gün artırmaktadır. Son yıllarda, mikrobiyotanın insan sağlığı üzerine olan etkilerine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Kanser-mikrobiyota ilişkisi üzerine odaklanan çalışmalar ise mikrobiyotanın kanser gelişiminde ve tedavisinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Genetik mutasyonlar, diyet, yaş, yaşam tarzı gibi risk faktörlerin yanı sıra, konak mikrobiyota çeşitliliğinin ve dengesinin bozulması da kansere sebep olan önemli etkenler arasında kabul edilmektedir. Mikrobiyota dengesinin bozulması; *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi bakterilerin artmasına ve mikrobiyota çeşitliliğinin azalmasına neden olarak onkojeneze katkıda bulunmaktadır. Bunun tam aksine, dengeli bir mikrobiyota ise farklı sinyal yollarını uyararak anti-kanser etki gösterebilmekte ve tedavi sürecini destekleyebilmektedir. Son yıllarda, yeni mikrobiyal biyobelirteçlerin keşfi kanser teşhisinde, mikrobiyota dengesinin iyileştirilmesi ve korunması ise kanser tedavisinde oldukça önemli bir hedef haline gelmiştir. Bu derleme çalışması; mikrobiyota-kanser ilişkisi, mikrobiyal kanser biyobelirteçleri ve mikrobiyota modülasyon odaklı tedaviler dikkate alınarak hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, mikrobiyota, biyobelirteç, tedavi

Seval TALİBOĞLU

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri
Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

E-posta: seval_talipoglu99@hotmail.com

 [orcid.org/ 0009-0009-8837-9572](https://orcid.org/0009-0009-8837-9572)

ABSTRACT

Causing annual death to millions of people, cancer is considered to be the most dangerous disease followed by cardiovascular diseases. Methods including radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy are widely used for cancer treatment. However, the fact that existing treatment methods cause negative side effects in the patient increases the need for additional treatment approaches day by day. In recent years, research focused on the effects of microbiota on human health has gained attention. Studies focused on cancer microbiota indicate that microbiota plays an important role in cancer development and treatment. In addition to risk factors such as genetic mutations, diet, age, and lifestyle, disruption of microbiota diversity and balance is also considered one of the important factors that causes cancer. Disruption of microbiota balance contributes to oncogenesis by causing an increase in bacteria such as *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, and *Fusobacterium nucleatum* and a decrease in microbiota diversity. On the contrary, a balanced microbiota can have an anti-cancer effect by stimulating different signaling pathways and supporting the treatment process. In recent years, the discovery of new microbial biomarkers has become a very important goal in cancer diagnosis, and the improvement and maintenance of microbiota balance has become a very important goal in cancer treatment. This review was written by taking into account the microbiota-cancer relationship, microbial cancer biomarkers, and microbiota modulation-oriented treatments.

Keywords: Cancer, microbiota, biomarker, treatment

Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak kabul edilen kanser (1), hasarlı hücrelerin kontrolsüz büyüme ve yayılım gösterdiği geniş bir hastalık kümesini temsil etmektedir (2). 2020 yılına ait sağlık verileri dahilinde dünya çapında yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser olgusunun ve 10 milyon kanser kaynaklı ölüm vakasının rapor edildiği dikkat çekmektedir (3). 2040 yılında ise %47'lik bir artış ile 28,4 milyon yeni kanser vakası meydana geleceği tahmin edilmektedir (4). Tüm dünya genelinde en sık teşhis edilen kanser türleri sırasıyla meme kanseri (%11,7), akciğer kanseri (%11,4), kolorektal kanser (%10), prostat kanseri (%7,3) ve mide kanseri (%5,6) olarak belirtilmektedir (4).

Erkeklerde sırasıyla en çok prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser görülürken, en yüksek ölüm oranı diğer kanser türlerine nispeten akciğer kanseri vakalarında daha fazla rastlanmaktadır. Kadınlarda ise meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser en sık görülen ve en yüksek ölüm oranına sahip kanser çeşitleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Günümüzde kanser türüne ve evresine bağlı olarak cerrahi müdahale,

kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik terapi ve kök hücre nakli gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Cerrahi müdahale aracılığıyla hasarlı doku vücuttan uzaklaştırılırken, kemoterapide çeşitli kimyasal ilaçların kullanılması, radyoterapide ise yüksek doz radyasyona maruz bırakılması neticesinde doğrudan kanser hücrelerinin öldürülmesi hedeflenmektedir. Ancak, güncel tedavi yaklaşımları kanser hücrelerinin yanında sağlıklı hücrelere, dokulara ve organlara da zarar verebilmekte ve çeşitli istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır (5-6). Dolayısıyla, yeni tedavi yöntemlerine halen ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda, mikroorganizmalar ile kanser gelişimi arasında kurulan bilimsel bağlantılar, kanser gelişiminin hızlı teşhisi ve tedavisine yönelik yeni bir alternatif sunmaktadır. Elde edilen veriler ise yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve biyobelirteçlerin keşfine yönelik umut vaad etmektedir (7-8).

Mikrobiyota, özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere insan vücudunun çeşitli bölgelerinde simbiyotik olarak yaşayan tüm mikroorganizmaları ifade

ederken, bu mikroorganizmaların toplu genomları mikrobiyom olarak tanımlanmaktadır (9). İnsan mikrobiyotası, bireyin sağlık ve çeşitli hastalık durumları ile ilişkilendirilmektedir (10). Bireyin ilk mikrobiyotası prenatal dönemde anne mikrobiyotası tarafından şekillenmektedir (11). Doğum sonrası mikrobiyal maruziyet ise doğum sırasında ve doğumdan kısa bir süre sonra gerçekleşmektedir. Özellikle vajinal yolla doğan bebekler *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* gibi maternal vajinal ve fekal bakteriler tarafından kolonize edilmektedir (12). Ayrıca, doğum sonrası dönemde emzirmeye bağlı olarak bebek mikrobiyotasının şekillendiği bilinmektedir. Emzirilen bebeklerin bağırsak mikrobiyotası ile anne sütünün sahip olduğu mikrobiyota profilinin benzerlik gösterdiği ve anne sütünün değerli bir laktik asit bakteri kaynağı olduğu ortaya çıkarılmıştır (13). Yaşamının ilk yılını tamamlayan bebekler birbirlerinden farklı özgün birer mikrobiyota profiline sahip olmaktadır ve bu mikrobiyota profili ilerleyen yıllar içerisinde kompozisyon ve çeşitlilik açısından yetişkininkine benzer özellikler sergilemektedir (14-15). Zaman içerisinde daha stabil hale gelen mikrobiyota bileşimi yaşamın ilk yıllarında nispeten daha az değişkenlik sergilemekte ve uzun süre sabit kalabilmektedir. Ancak, bu durum antibiyotik kullanımı, bakteriyel enfeksiyon, cerrahi müdahale, yaşam tarzı veya diyet gibi faktörler nedeniyle bozulabilmekte ve mikrobiyotada değişiklikler meydana gelebilmektedir (16). Meta-transkriptomik, metagenomik, metabolomik gibi çeşitli biyoinformatik teknolojileri aracılığıyla farklı insan mikrobiyomlarının insan sağlığındaki ve hastalıklarındaki önemi dikkat çeken bir noktaya ulaşmaktadır.

Mikrobiyota, sindirilmemiş karbonhidratların parçalanmasını, kısa zincirli yağ asitlerinin ayrışmasını sağlamakta, vitamin sentezine ve magnezyum, kalsiyum, demir gibi yararlı minerallerin emilimine yardımcı olmaktadır. Bu sayede bağırsak homeostazını düzenlemekte, epitel proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol etmektedir. Bu yararlı fonksiyonlara ek olarak, çeşitli antimikrobiyal bileşikler üreterek patojenlerin yol açtığı hastalıkların önüne geçilmesine yardımcı olmaktadır (17). Bilimsel arenada elde edilen veriler, mikrobiyota zenginliğini ve çeşitliliğini sağlığın önemli bir göstergesi

olarak kabul etmektedir. Mikrobiyota bileşiminde meydana gelen değişiklikler ise irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, metabolik ve atopik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (18). Mikrobiyotanın onkogenezdaki rolünü inceleyen çalışmalar ise son yıllarda hızla artmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler bazı patojenlerin tümör oluşumuna neden olarak çeşitli kanser türlerinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını belirtmektedir. Örneğin, *Salmonelle typhi*'nin ürettiği toksinler aracılığıyla çift sarmallı DNA'da oluşturduğu hasar nedeniyle safra kesesi kanserine yol açtığı bilinmektedir (19). Benzer şekilde, *Escherichia coli* kaynaklı kolon dokusunda meydana gelen hasarın kolon kanserine neden olabileceği bilinmektedir (20). *Chlamydia trachomatis*'in ise kanserle ilişkili çeşitli insan proteinleriyle etkileşime girerek rahim ağzı kanseri gelişiminde yer alabileceği vurgulanmaktadır (21). Ayrıca, mikrobiyal ajanların direk etkisinin yanı sıra antibiyotiklerin neden olduğu mikrobiyotadaki dengesizliğin de dolaylı yoldan tümör oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir (22).

Mikrobiyotanın onkogeneze katkılarının yanı sıra anti-kanser tedavideki yanıtı da etkilendiği düşünülmektedir. Özellikle, faydalı probiyotikler aracılığıyla mikrobiyotanın düzenlenmesinin kanser tedavisinde faydalı etki sağlayacağı konusunda bilimsel kanıtlar giderek artmaktadır. Bu nedenle, anti-kanser potansiyelle sahip mikroorganizmaların keşfi kanser tedavilerinde adjuvan tedavi olarak yeni bir bakış açısı sunmaktadır.

Mikrobiyotanın Kanser Gelişimindeki Rolü: Yeni Nesil Biyobelirteçler

Mikrobiyota bileşiminde meydana gelen dengesizlik veya mikrobiyal dağılımdaki değişiklik disbiyoz olarak isimlendirilmektedir. Disbiyoz durumu faydalı mikroorganizmaların çeşitli faktörler neticesinde azalması ya da kaybı, potansiyel fırsatçı patojenlerin ise aşırı çoğalmasının teşviki ve mikrobiyal çeşitliliğinin azalması olmak üzere üç farklı şekilde görülmektedir (23). Nikotin bazlı ürünlerin tüketimi, antibiyotik kullanımı, beslenme tipi, egzersiz ve diğer yaşam tarzı gibi faktörler

mikrobiyota bileşiminin bozulmasına neden olan temel faktörler olarak bilinmektedir (24). Sağlıklı mikrobiyota dengesinin bozulması, konağın patojenlere karşı savunmasızlığını artırırken inflamasyona neden olmaktadır. Kronik inflamasyon ise uzun süren anormal bir bağışıklık mekanizmasına yol açmaktadır (25). Patojenlerin salgıladığı enterotoksinler bağırsak epiteline zarar vererek mukozal geçirgenliği artırmakta ve immunosüpresif protein üretimini indüklemektedir (26). Bağırsak bariyer fonksiyonunun azalması ise bakterilerin ve bakteriyel bileşenlerinin bağırsaktan diğer dokulara translokasyonuna izin vermektedir (27). Örneğin, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) midedeki mukus ve yüzey epiteli arasında bulunan epitel hücrelerinin sitokin salgılamasını uyararak bağışıklık ve inflamatuvar hücrelerinin etkinliğini artırabilmektedir. *H. pylori*'nin bu etkisi mide kanserine yol açmaktadır (28). *H. pylori* tarafından üretilen sitotoksin ilişkili genA (CagA) proteini mitotik sinyal yollarını uyararak hücre proliferasyonunu artırmakta ve tümör baskılayıcılara müdahale ederek epitel hücre apoptozunu azaltmaktadır. Bu etkileri nedeniyle, *H. pylori* CagA kanser gelişimini teşvik eden bir biyobelirteç olarak dikkat çekmektedir (29). *H. pylori* tarafından üretilen diğer bir protein olan vakumlama sitotoksini (VacA) ise, hücre içinde otofajiyi ve lizozomal parçalanma mekanizmalarını bozmakta ve hücre içerisindeki CagA seviyesini daha da artırmaktadır (30). Mide kanseri riskinin *H. pylori* ile ilişkili serolojik biyobelirteçlerinin belirlenmesini amaçlayan bir başka çalışmada ise 16 farklı *H. pylori* proteinine karşı seroreaktiviteleri incelenmiş (31). Elde edilen sonuçlara göre enfekte deneklerdeki CagA ve VacA seropozitifliği yüksek mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. *H. pylori* virülans faktörlerine karşı gelişen bağışıklık tepkisinin serolojik kanıtları, CagA ve VacA başta olmak üzere *H. pylori* virülans faktörlerinin mide kanseri biyobelirteci olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

Onkogenik aktiviteye sahip olduğu bilinen bağırsak mikrobiyotası patojeni *Escherichia coli* (*E. coli*)'ye ait patojenik suşlardan B2 ve D gruplarının, hücrenel farklılaşmayı, apoptozu ve proliferasyonu modüle edebilen ve siklomodulin adı verilen genotoksik virülans faktörleri ürettiği bilinmektedir (32). En çok bilinen

siklomodulinler; sitoletal şişirici toksin (CDT), sitotoksik nekrotizan faktör (NCF), döngü inhibe edici faktör (CIF) ve kolibaktini içermektedir (33). Bu virülans faktörleri ve toksinler konak hücresi tarafından içeriye alındığında, protümöral hücrenel dönüşümler ve kanser genomlarında DNA mutasyonları meydana gelmektedir. Örneğin, hücre içerisine alınan CDT, G2/M geçişini duraklatarak ökaryotik hücre döngüsünü modüle edebilmektedir (34). Diğer bir virülans faktörü olarak kabul edilen kolibaktini kodlayabilen gene sahip *E. coli* suşlarının (*pks+* *E. coli*) enfeksiyonuna maruz kaldığı durumda hücrelerde gen mutasyon sıklığının ve kromozomal sapmaların arttığı ve çift zincir kırıklarını tamir edemeyen DNA hasar yanıtının indüklendiği rapor edilmektedir. Buna bağlı olarak, *pks+* *E. coli* suşlarının genotoksik etki yarattığı ve kolorektal kanser tümörjenezine katkı sağlama potansiyeline sahip olduğu dikkat çekmektedir (35).

E. coli bağırsak kolonizasyonuna bağlı kolon kanseri riskinin araştırıldığı bir çalışmada normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda mukoza ile ilişkili ve internalize *E. coli* düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (36). Ayrıca, kolon kanseri prognostik faktörleri ile *E. coli* kolonizasyonu arasında bir bağlantı kurulmuştur. Kolibaktin üreten patojenik *E. coli* suşlarına ait dağılımının, evre III/IV kolon kanseri hastalarının mukozasına nispeten evre I tümörlü hastaların mukozasında daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu ve bunun gibi bulgular *E. coli*'nin kolon kanseri için biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, genellikle ağız boşluğunda bulunan anaerobik bir bakteri olan *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) tarafından salgılanan adhesin A (FadA) proteini ve yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (Fap2) kanser başlangıcına ve teşvikine katkı sağladığı rapor edilmektedir (37). FadA, kadherin reseptörüne bağlanarak beta-katenin sinyalleşmesini aktive ederken, transkripsiyon faktörleri nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve Wnt yolu bileşenlerinin gen ekspresyonunu artırmakta ve hücre proliferasyonunu teşvik etmek için inflamatuvar tepkiyi tetiklemektedir (38). Fap2 proteini ise, tümör yüzeyinde bulunan D-galaktoz-b (1-3) -N-asetil-D-galaktozamine (GalL-GalNac) bağlanarak onkogenik etkiye neden olmaktadır. Wnt/beta-katenin yolu aracılığıyla hücrenel proliferasyona, pro-inflamatuvar

sitokin üretiminin artışına, hücre invazyonuna, metastazına neden olmaktadır (39). Ayrıca, Fap2 proteinlerinin tümör proliferasyonunu artırmak için T hücresi aktivasyonunu ve doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik etkisini engellediği de bilinmektedir (40). Dolayısıyla, *F. nucleatum* kolorektal kanserin gelişiminde etkili bir patojen ve tanısal bir biyobelirteç olarak kabul edilebilmektedir. Ayrıca, *Fusobacterium* spp. türlerinin kolorektal karsinomlarda yüksek oranda tespit edilmiş olması da *Fusobacterium* spp. türlerinin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi hipotezini desteklemektedir (41).

Onkogenik olarak kabul edilen diğer önemli bir patojen ise, enterotoksijenik suş ve toksik olmayan suş olmak üzere iki suşdan oluşan *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*)'dir (42). Enterotoksijenik *B. fragilis* (ETBF) suşları, *B. fragilis* toksini (BFT) olarak adlandırılan bir enterotoksin salgılamaktadır (43). Fragilizin olarak da bilinen bu enterotoksin bağırsak geçirgenliğinde artışa ve dokuda hasara neden olmaktadır. Fragilizin bahsedilen aktivitesi ve enterotoksijenik *B. fragilis*'in biyofilm oluşturması ise aşırı doku iltihabına yol açmaktadır. Ayrıca, *B. fragilis* reaktif oksijen türlerinin artışı ile DNA hasarını tetikleyerek ve hücre proliferasyonunu artırmaya yönelik E-cadherin bozulmasına bağlı β -katenin nükleer sinyalleşmesini indükleyerek karsinojenik bir etki sergilemektedir (44). Enterotoksijenik *B. fragilis* miktarı ile kolon kanserinde yer alan sinyal yolu genlerinin ekspresyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmanın sonuçları, tümör örneklerinin %100'ünde ve sağlıklı dokuların %86'sında *B. fragilis*'in bulunduğunu göstermektedir (45). Ayrıca enterotoksijenik *B. fragilis*'in tüm örneklerin %47'sinde kolonize olduğu ve örnekler arasında en sık bulunan izotipin bft-1 toksini olduğu gözlemlenmiştir. Analize göre, yüksek düzeydeki *B. fragilis*; *AXIN*, *CTNNB1* ve *BCL2* genlerinin yüksek ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Gerçekleştirilen araştırmalar bazı bakterilerin karsinogenezi ile doğrudan bir ilişkisi olduğunu gösterirken bazılarının ise dolaylı yoldan etki edebileceğini göstermektedir. Örneğin, *Clostridium septicum* (*C. septicum*) asidik ve anaerobik tümör mikroçevrede gelişim göstermektedir. Popülasyonu arttıkça öldürücü, hemolitik ve nekrotizan alfa toksini salgılamaktadır. Dolayısıyla, *C. septicum*'un malignite veya

immünosupresyon ortamında gerçekleşen spontan enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (46). *C. septicum* kolonizasyonu mevcut hastalarda özellikle kolon malignitesinden şüphelenilmelidir (47). *C. septicum* ile kolon kanseri arasındaki bu ilişki, tümör dokusunun aşırı çoğalmasının, anaerobik bakteriyel çoğalma için uygun bir ortam yaratan doku nekrozunun gelişmesiyle birlikte nispeten daha az besin sağlanmasına yol açmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (48). Kolon kanseri ve *C. septicum* kolonizasyonu arasındaki bu ilişki *C. septicum*'un dolaylı yoldan da olsa kolon kanserinde potansiyel biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Mikroorganizmaların hücreler tarafından algılanmasında ve bağışıklığın düzenlenmesinde Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler) ve NOD-benzeri reseptörler (NLR'lar) rol oynamaktadır (49-50). Bakteriyel antijenlerin TLR'ler ve NLR'ler tarafından tanınması, NF- κ B, STAT3 ve Wnt/beta-katenin kaskadlarının aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu sinyal yollarının aşırı aktivasyonu inflamasyonu teşvik ederken, kanser hücresi proliferasyonunda ve metastazında rol oynamaktadır (51). Örneğin aktif hale gelen NF- κ B sinyal kaskadı siklin D1 ve Bcl-2 transkripsiyonunu artırarak hücre apoptozunu engellemektedir (52). Patojenlerin ürettiği bileşenler çeşitli reseptörler tarafından tanındıktan sonra, pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve kanser gelişimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu tetikleyen NF- κ B sinyal yolu aktif hale gelmektedir (53). Diğer önemli sinyal yolağı STAT3 sinyalleşmesidir. Aktif hale gelen STAT3 yolağı, anti-tümör immün yanıtları kısıtlayan immünosupresif faktörlerin üretimini teşvik etmektedir (54). *Salmonella* spp. tarafından eksprese edilen AvrA, STAT3 yolağını aktive etmekte, aktif hale gelen STAT3 yolağı ise hücre proliferasyonunu ve intestinal tümörjenezini destekleyen genlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır (55). AvrA ve kolon kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, fareler *Salmonella* spp. AvrA açısından yeterli veya AvrA açısından yetersiz bakteri suşları ile kolonize edilmiş ardından azoksimetan/dekstran sülfat sodyum kullanılarak inflamasyonla ilişkili kolon kanseri indüklenmiştir. Elde edilen verilere göre AvrA eksprese eden bakterilerin, hücre proliferasyonunu artırdığı ve tümör oluşumunu teşvik

ettiği tahmin edilen STAT3 yolunu aktive ettiği tespit edilmiştir. STAT3'ün ve hedef genlerinin transkripsiyonel aktivitesi, AvrA'yı eksprese eden *Salmonella spp.* tarafından artmış ve proliferasyonu ve bağırsak tümör oluşumunu teşvik etmiştir. Mevcut çalışma, AvrA'nın enfeksiyonla ilişkili kolon kanseri gelişimini artırdığı ve bu sürecin STAT3'e bağımlı bir mekanizma ile gerçekleştiği konusunda önemli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, AvrA'nın kolon kanseri üzerindeki mevcut etkisi enfeksiyonla ilişkili kanserlerin erken tespitinde kullanılabilir potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilebilmesini desteklemektedir. Benzer şekilde sinyal yollarını etkileyebilen bir başka bakteri olan *F. nucleatum* tarafından salgılanan FadA, E-kadherine bağlanarak katenin yolunu uyarmaktadır. Bu sayede inflamatuvar yanıtın ve karsinogenezin aktivasyonu meydana gelmektedir (38). Ayrıca, FadA kaynaklı beta-katenin sinyal aktivasyonu transkripsiyon faktörlerinin, onkogenlerin, *WNT* ve inflamasyon ilişkili genlerin ekspresyonunu tetiklemektedir. Bu durum, kolon hücrelerinin proliferasyonunu uyarmakta ve kolorektal kanser gelişimini desteklemektedir. Buna ilaveten, *F. nucleatum'a* özgün FadA seviyesinin sağlıklı kolon dokusuna kıyasla adenom ve adenokarsinomlu kolon dokusunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, FadA'nın potansiyel bir tanı belirteci olarak umut vaat ettiğini desteklemektedir.

Kanser Tedavisinde Mikrobiyotanın Rolü: Yeni Nesil Takviyeler

Bağırsak mikrobiyotasında yerleşik olarak bulunan mikrobiyal üyeler; vitamin üretimi, diyet bileşiklerinin metabolizasyonu, bağırsak patojenlerinin yayılmasını önleme ve bağışıklık sistemini destekleme gibi bir dizi hayati işlevi yerine getirmektedir (56). Bağırsak mikrobiyal dengesi, tüm bu önemli metabolik fonksiyonların doğru şekilde yerine getirilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu hassas dengede çeşitli faktörlere bağlı olarak meydana gelebilecek herhangi bir dengesizlik ise kanser de dahil olmak üzere çeşitli insan patolojileriyle bağlantılı disbiyozise neden olmaktadır (57). Disbiyoz durumunun yeniden dengeye ulaşabilmesi için kullanılacak yaklaşımlar ise konağın genel sağlığını geri kazanabilmesi için önemli kabul edilmektedir. Bu nedenle,

bağırsak mikrobiyota denge durumunun ve genel metabolizmasının manipülasyonunun, kanser ve diğer hastalıklarla mücadelede etkili olduğu öne sürülmektedir.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, mikrobiyal kaynaklı metabolitlerin kanser önleyici etkisine odaklanmaktadır. Örneğin, bağırsak bakterileri tarafından üretilen bütirat ve propiyonat, histon deasetilazları inhibe ederek tümör hücreleri üzerinde anti-kanser bir etki sergilemektedir (58). Bu mekanizma, bağırsak mikrobiyotasının ve onun ürettiği metabolitlerin kanser önleme ve tedavisindeki potansiyel rolünü göstermektedir. Ayrıca, mikrobiyal kaynaklı bazı moleküller ve metabolitler, konağın bağışıklık sistemini düzenleyerek tümör gelişimine karşı dolaylı bir bağışıklık yanıtını aktive edebilmektedir. Bu moleküllerden bir tanesi de, lipopolisakkarit (LPS) olarak isimlendirilen Gram-negatif bakterilerin dış zarının önemli bir bileşenidir. LPS, konakçının hücre yüzeyinde bulunan ve örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) ailesine ait olan TLR4'ü uyurarak kanser hücrelerine karşı T hücresi aracılı bağışıklık yanıtını aktive etmektedir (59). Dolayısıyla, mikrobiyota, mevcut anti-kanser tedavilerine karşı konakçı tepkisini artırmak ve kanser tedavisinde karşılaşılan olumsuz toksisiteyi en aza indirmek için modüle edilmeli ve denge durumuna getirilmelidir. Aşağıda sunulan yaklaşımlar ise mikrobiyota modülasyonu için önem arz etmektedir.

Diyet

Lif açısından zengin bitkisel gıdalar ve düşük işlenmiş gıdalar ile balık ve bitki kaynaklı proteinlerden oluşan diyetler kardiyovasküler hastalık ve kanser oluşma riskini ve bu hastalıklara ait mortaliteyi azaltmaktadır (60-61). Bunun aksine yüksek yağ içeriği olan, özellikle doymuş yağlar, yüksek oranda işlenmiş karbonhidrat ve az miktarda lif içeren batı tipi beslenme kanser gelişiminde önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (62). Batı tipi beslenmeye karşın bol miktarda bitkisel gıda, balık ve zeytinyağı tüketimini içeren akdeniz tipi beslenmenin ise kanser riskini azalttığı rapor edilmektedir (63). Diyet lifi takviyesinin sağlıklı yetişkinlerde *Bifidobacterium spp.* ile *Lactobacillus spp.* miktarını etkileyerek dışkıda görülen anti-kanser etkiye sahip bütirat konsantrasyonunu artırdığı bilinmektedir (64). Lif açısından zengin bir gıda desteğiyle

beslenen pankreas kanseri fare modellerinde, tümör büyümesinin geciktiği ve mikrobiyota profilinde anti-inflamatuvar yolağı uyarıcı mikroorganizmaların gelişimi desteklenirken pro-inflamatuvar yolağı uyarıcı mikroorganizmaların azaldığı gözlemlenmiştir (65). *Bacteroides acidifaciens*, *Escherichia coli*, *Ruminococcus gnavus* ve *Clostridium cocleatum* gibi pro-inflamatuvar mikroorganizmaların önemli ölçüde azaldığı, *Lachnospiraceae* ailesine ait bütirat üreten bakterilerin ise seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Shively ve arkadaşlarının (2018) gerçekleştirmiş olduğu bir çalışmada ise 31 ay boyunca akdeniz diyetiyle beslenen dişi maymunların meme bezlerinin mikrobiyomunda değişim meydana geldiği bildirilmiştir. Batı diyetiyle beslenen maymunlarla karşılaştırıldığında *Lactobacillus spp.* bolluğunda ve safra asidi metabolitlerinde artış ve reaktif oksijen türlerinde azalma gözlemlenmiştir (66). Bu çalışma, diyet seçimlerinin aynı zamanda mikrobiyotayı modüle ederek bağırsak dışındaki organlardaki kanser riskini de etkilediğine dair bir kanıt sağlamaktadır. Dolayısıyla, sağlıklı beslenmenin kanser riskini ve mortaliteyi azaltmasının, mikrobiyota modülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kemoterapi ve radyasyon gibi kanser tedavileri mikrobiyota çeşitliliğinin ve yararlı bakterilerin azalmasına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak; diyare, mukozit ve doku atrofisi gibi rahatsızlıklar meydana gelmektedir (67). Bu tür rahatsızlıklar tedavi sürecini uzatmakta ve tedavideki başarı şansını düşürmektedir. Dolayısıyla, tedaviden olumlu sonuçlar elde edebilmek adına mikrobiyotanın dengeli ve sağlıklı bir bileşime sahip olması için sağlıklı beslenmenin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada, melanomalı hastalarda yüksek lif alımı sonrasında immün kontrol noktası inhibitör tedavi (ICI) yanıtının olumlu yönde sonuç verdiği gözlemlenmiştir (68). Metastatik melanomalı 128 hastada lif alımı ve ICI'ya patolojik tepki eşzamanlı olarak incelendiğinde yeterli miktarda diyet lifi tüketen hastalarda (günde >20 g) ICI'ya yanıt verme olasılığının ve sağ kalım miktarının arttığı ortaya konmuştur. Yetersiz diyet lifi tüketen hastalarda ise (<20 g/gün) sağ kalımın oldukça düşük olduğu kaydedilmiştir. Yapılan klinik öncesi çalışmalarda da farelerin lif alımı değiştirildiğinde,

farklı bağırsak mikrobiyom profilleri gözlemlenmiştir. Düşük lifli diyet alan farelere kıyasla lif açısından zengin bir diyet alan farelerde ICI ile tedavi sırasında tümör büyümesinin önemli ölçüde geciktiği bildirilmiştir. Bu değişikliklerin mikroorganizma içermeyen farelerde gözlemlenmesi faydalı etkilerin mikrobiyotaya bağımlı olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, tümör mikro çevresinin derin bağışıklık profili, lif alımının doğrudan tümör içi interferon gama (IFN γ)+ T hücresi tepkisinin gücüyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, çeşitli diyet müdahalelerinin bağışıklık sistemini güçlendirebilen ilişkili bir mekanizmaya da vurgu yapmaktadır. Simpson ve arkadaşlarının (2022) yapmış olduğu bir çalışmada, lif ve omega 3 yağ asitlerinin tüketiminin mikrobiyal çeşitliliği artırdığı ve *Ruminococcaceae* ile *Bacteroidaceae* cinslerinin zenginleşmesine neden olduğu tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin, melanomayı hedefleyen ICI tedavisine hastaların daha iyi yanıt vermesiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (69). Yüksek dozda radyoterapi veya kemoterapi tedavisi sonrasında gastrointestinal mukozanın iltihaplanmasıyla mukozit oluşabilmekte, bu da anti-kanser tedavisinin kesilmesine neden olabilmektedir. C57/BL6 fare modelleri kullanılarak yüksek lifli bir diyetin kemoterapinin neden olduğu mukozit üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde ise (70), yüksek lifli diyetle beslenen farelerde normal diyet alan farelerle karşılaştırıldığında, bağışıklık hücresi akışının azaldığı ve bağırsaktaki histopatolojik durumun iyileştiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, düşük lifli diyet alan farelerde bağırsak geçirgenliğinin normal diyet alan ve mukozit yaşayan farelere kıyasla kötüleştiği belirlenmiştir. Ayrıca, düşük lifli diyet sayesinde bağırsak iltihabıyla ilişkili bir grup olan *Enterobacteriaceae* düzeyinin mikrobiyotada arttığı fakat yüksek lifli diyet sonrasında *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, benzer çalışmalardan elde edilen bu veriler, bağırsak mikrobiyota modülasyonunda ve homeostazisin sürdürülmesinde diyet lifi alımının önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Prebiyotikler

Prebiyotikler, faydalı mikroorganizmaların gelişimini teşvik edip konakçı sağlığını destekleyen,

sindirilemeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (71). Bir çok oligosakkarit ve polisakkarit prebiyotik olarak kullanım potansiyeline sahiptir. Bir gıda bileşenini prebiyotik olarak kabul edebilmek için, bileşenin mide asiditesine, enzim hidrolizine ve gastrointestinal absorpsiyona karşı dirençli olması gerekmektedir. Aynı zamanda bu potansiyel bileşenin bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilebilir olması ve sağlıklı ilişkili bağırsak bakterilerinin seçici olarak büyümesini veya aktivitesini teşvik edici özellikler sergilemesi beklenmektedir (72). Bağırsak mikrobiyotası için enerji kaynağı sağlayan prebiyotikler, mikroorganizmaların bileşimini ve işlevini de modüle edebilmektedir. Kanser tedavisi sırasında olumlu etkiler gösteren yararlı bakterilerin bağırsaktaki gelişimini destekleyen nişasta, pektin, inülin ve galakto-oligosakkaritler gibi sindirilemeyen gıda bileşenleri, önemli prebiyotikler arasında yer almaktadır. Bu prebiyotiklerin, kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesini desteklediği ve protein bozulması sonucu oluşan ürünlerin azaltılmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, gastrointestinal kanserojen etkileri baskılayıcı sinyaller göndermesi ve patojenlerin tutunmasını engelleyici özelliklere sahip olması nedeniyle anti-kanser etkileri olduğu bildirilmektedir (73). Örneğin, bağırsıklığı güçlendiren etkileriyle bilinen önemli bir prebiyotik olan β -glukanın, bağırsaktaki yararlı bakteri popülasyonu olan *Bifidobacteria spp.* ve *Lactobacilli spp.*'yi artırdığı ve zararlı bakteri popülasyonunu azalttığı rapor edilmektedir (74). Bu durum, bağırsak sağlığının iyileştirilmesine ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolorektal kanser gibi bazı hastalıkların riskinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, β -glukan çeşitli bağışıklık hücrelerine bağlanarak bağışıklık sistemini desteklemektedir. Başlıca hedefleri arasında makrofajlar ve dendritik hücreler yer alsa da nötrofiller, B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler de β -glukanlar tarafından aktive edilen hücreler arasında yer almaktadır (75).

Prebiyotikler, bağırsaktaki prebiyotiklerin seçici olarak zenginleştirilmesinin yanı sıra patojenlere karşı savunmayı ve bağışıklık tepkisinin modülasyonunu da sağlamaktadır. Prebiyotik takviyesinin, gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalarda patojen kolonizasyonunu

azaltarak mukozal lezyon skorlarını ve mukozal inflamasyonu düşürdüğü bilinmektedir. (76). Prebiyotik oligosakkaritler, mikrovillus yüzeyindeki glikokonjugatlara benzerlik göstererek bakteri reseptörleriyle etkileşime geçmektedir (77). Bu etkileşim, patojenlerin bağırsak epitel hücrelerine yapışmasını engelleyerek patojenlerin bağırsak dokusuna yerleşmesini önlemektedir. Shoaf ve arkadaşları (2006) tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada, prebiyotiklerin mikrokoloni oluşturan enteropatojenik *E. coli'nin* (EPEC) kolon epitel hücrelerine bağlanmasını engelleme yeteneği üzerinde durulmuştur. Araştırma sonuçlarına göre EPEC E2348/69 suşunun Hep-2 ve Caco-2 kanser hücrelerine tutunması, fruktooligosakkaritler, inülin, galaktooligosakkaritler, laktuloz ve rafinoz tarafından inhibe edilmiştir (78). Ayrıca, prebiyotikler doğrudan bağırsak hücrelerinin gen ekspresyon profilini değiştirebilmektedir. Örneğin, düşük polimerizasyon değerine sahip prebiyotiklerin CD4+ T hücrelerinde IFN- γ ve IL-10 üretimini artırabildiği bildirilmektedir (79). İmmün sistemi destekleyen bakterilerin kolonizasyonunu teşvik eden prebiyotik inülin ile zenginleştirilmiş bir diyetin, Th1 polarize CD4+ ve CD8+ T hücreleri aracılığıyla güçlü bir anti-tümör yanıtı tetiklediği ve tümör taşıyan fare modellerinde tümör büyümesini azalttığı gözlemlenmiştir (80). İnülinin anti-tümör etkisi, mikrobiyotaya bağlı olarak T hücrelerinin aktivasyonuna ve hem bağırsakta hem de tümör dokusunda T hücrelerinin aktive edilmesine dayanmaktadır. Elde edilen veriler anti-tümör bağışıklığı için inülin gibi prebiyotiklerin kullanımını da desteklemektedir.

Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketilmesi durumunda konak sağlığı üzerinde faydalı etkiler sergileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (81). Probiyotik suşların, kanseri önleyebilme ve tümörü tedavi edebilme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Laktik asit bakteri üyesi *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* cinslerine ait suşlar en yaygın kullanılan probiyotikler olarak kabul edilmektedir (82). *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* türlerini içeren fermente süt ürünlerinin yüksek miktarda tüketilmesi ile düşük kanser riski ilişkilendirilmektedir (83). Anti-kanser

ve anti-mutajenik etki mekanizmaları arasında; mutajenlerin bağlanması, parçalanması ve inhibisyonu, zararlı reaktif kanserojenlerin inhibisyonu, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ile bağırsak pH'sının düşürülmesi, konağın doğuştan gelen bağırsıklığının modülasyonu ve anti-inflamatuvar moleküllerin salgılanması yer almaktadır (84). Potansiyel probiyotik suşlar, kansere yol açan mutajenlere hücre yüzeyleri ve peptidoglikanlar aracılığıyla bağlanarak kanseri önleyici bir aktivite sergilemektedir. Ayrıca, prokarsinojenlerin ve karsinojenlerin detoksifikasyonuna yardımcı olarak ve enzim aracılığıyla biyo-transformasyonlarını gerçekleştirerek daha az toksik metabolitlerin oluşmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak tümör oluşumu önlenmektedir. Birkaç klinik deneme çalışmasının sonuçları, probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerinde etkisi olduğunu ve bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirerek, patojenlerin gelişmesini engelleyerek ve pro-karsinojenik maddelerin metabolizmasını azaltarak konakçı üzerinde yararlı etkilerini olduğunu göstermiştir. Ohara ve arkadaşlarının (2010) gerçekleştirmiş olduğu bir çalışmada kolorektal kanser hastaları ile sağlıklı deneklerin bağırsak mikrobiyota profilleri arasındaki farklar araştırılmış ve kolorektal karsinogenezi önlemek için probiyotik kullanma olasılığı değerlendirilmiştir (85). Probiyotik (*Lactobacillus gasseri* OLL2716: LG21) alınından sonra *Lactobacillus spp.* oranının mikrobiyotada arttığı ve *Clostridium perfringens* miktarında ise önemli derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, dışkı pH'sı asidozu işaret ederken, dışkıdaki parçalanma ürünlerinin sentezinin inhibe olduğu, kısa zincirli yağ asitleri ve izobutirik asit konsantrasyonunda ise artış olduğu gözlenmiştir. *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* ve *Streptococcus spp.* türlerinden oluşan probiyotik karışım ile muamele edilen azoksimetan kaynaklı kolorektal kanser fare modelleri üzerinde yapılmış bir in vivo araştırmada ise, mukozal CD4+ T polarizasyonunun modülasyonu ve gen ekspresyonundaki değişiklikler nedeniyle kolon karsinogenezinin baskılandığı belirlenmiştir (86). Farklı bir çalışmada ise, probiyotik *Lactobacillus casei* (*L. casei*) BL23 suşunun, 6-8 haftalık dişi farelere verildiğinde potansiyel anti-inflamatuvar ve anti-tümör etkiler sergilediği tespit edilmiştir. Bu etkiler, hücre çoğalmasının azalması ve

apoptozun tetiklenmesini kapsamaktadır. *L. casei* BL23'ün immünomodülatör potansiyeli, IL-22 sitokin seviyelerinin düşürülmesiyle, anti-proliferatif etkisi ise *Bik*, *kaspaz-7* ve *kaspaz-9* genlerinin artan ekspresyonu ile kanıtlanmıştır (87). Bu probiyotik bakterinin kullanımı, kolorektal kanserin gelişiminde önemli bir rol oynarken bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun modüle edilmesinde de önemli sonuçlar sergilemiştir.

Probiyotikler sergilemiş oldukları anti-kanser etkilerinin yanı sıra kanser tedavisi ile ilişkili meydana gelen yan etkileri azaltmak amacıyla da umut vadetmektedir. Özellikle, laktik asit bakterilerinin kanserin tedavileri sırasında oluşan toksisite üzerinde yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda *Lactobacillus rhamnosus* probiyotik takviyesinin 5-Fluorourasil kemoterapisinin gastrointestinal toksisitesinin önlenmesinde olumlu katkıları olduğu bildirilmektedir. Probiyotik takviyesi yapılan hastalarda daha az diyare ve karın ağrısı rapor edilmiş, hastane bakımına ihtiyaç ile kemoterapi dozu azaltılmıştır (88). Benzer şekilde, serviks kanseri ve rahim kanseri hastalarda *Lactobacillus acidophilus* probiyotik takviyesinin radyoterapinin bağırsakta gerçekleşebilecek yan etkilerinin önlenmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (89). Ayrıca, kolorektal kanser sıçan modelinde *Bifidobacterium infantis* uygulamasının etkilerini araştıran son çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerdeki (IL-6, IL-1 β , TNF- α) azalmış seviye ve artan CD4+, CD25+, Foxp3+ T düzenleyici hücre tepkisi ile ilişkili olarak kemoterapinin neden olduğu bağırsak mukozitinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (90).

Probiyotiklerin, prebiyotiklerle birlikte tüketilmesi probiyotik aktivitesini artırmakta ve tek başına kullanıldığında elde edilen etkiden daha fazla etki ortaya çıkmasına neden olmaktadır (91). Probiyotik ve prebiyotiklerin birleşimi olan sinbiyotik kombinasyonların kullanımı faydalı mikroorganizmaların olumsuz çevre faktörlerine karşı direncini artırarak mikrobiyotayı desteklemekte ve çeşitli patojenlerin gelişimini önlemektedir (91). Örneğin, sinbiyotik uygulaması ağız mikrobiyotasındaki faydalı bakterilerin gelişimini desteklerken *Candida spp.* ve *Streptococcus mutans* gibi patojenlerin ağızdaki kolonizasyonunu engellemektedir (92). Ayrıca, bağırsıklık sistemi ve metabolik faaliyetleri

düzenleyerek kişinin sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır (91). Sinbiyotiklerin kanser tedavisine yönelik çalışmalarda olumlu sonuçlar sağlanması, doğru prebiyotik ve probiyotik kombinasyonları ile kanser

tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilebileceğini düşündürmektedir. Sinbiyotiklerin anti-kanser etkinliği ve kanser tedavisindeki rolü üzerine odaklanan çalışmalardan bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sinbiyotiklerin anti-kanser etkinliği ve kanser tedavisindeki rolü

Prebiyotik	Probiyotik	Kanser Türü	Etki Mekanizması	Kaynak
İnülin	<i>Lactobacillus casei</i>	Kolorektal Kanser	Fosfo-JNK-1 ifadesinde artma, β -katenin ve fosfo-GSK3 β ifadesinde azalma, mikrobiyotada faydalı bakteri türlerinde artma	93
İnülin	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Pankreas Kanseri	CD8+T oranında ve IFN γ ifadesinde artma, İnflamatuvar sitokinlerde azalma	94
Oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Kolorektal Kanser	Glutatyon S-transferaz plasental enzim pi tipi ifadesinde azalma, NO sentaz indüksiyonunun baskılanması, Sikloksijenaz-2 ifadesinin inhibisyonu	95
Oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	Kolorektal Kanser	Kolonik hücre proliferasyonunda azalma, nekrozun indüklenmesi, interferon gamma üretiminde artma	96
Oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Meme Kanseri	CD4(+) ve CD8(+) T hücrelerinin tümör infiltrasyonuna indüksiyonu ve tümörlerdeki CD25(+) ve FoxP3(+) düzenleyici T hücrelerinde artma	97
Fruktooligo sakkarit	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	Kolorektal Kanser	IL-6 ve C-Reaktif Protein seviyesinde azalma	98
Galakto oligosakkarit	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>	Özofagus Kanseri	Bakteriyel translokasyonun baskılanması, Dışkı asetik asit konsantrasyonunda ve pH'da azalma	99
Ksilooligosakkarit	<i>Weissella cibaria</i>	Kolorektal Kanser	MD2, TLR4, MyD88 ve NF- κ B'nin ifadesinde azalma, hücre proliferasyonunun inhibisyonu	100
Beta-glukan	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Meme Kanseri	Serumdaki IL-4 seviyesinde azalma	101
Dekstran	<i>Lactobacillus casei</i>	Kolorektal Kanser	Doğal öldürücü hücre aktivitesinde artma	102
Laktoz	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Streptococcus salivarius</i>	Oral Kanser	Oral mukozitte azalma	103

Postbiyotikler

Postbiyotik terimi, fermantasyon sürecinde probiyotik hücreler tarafından doğal olarak üretilen hücre metabolitleri (kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler, bakteriyosinler, enzimler) ve hücre fraksiyonları (muropeptitler, teikoik asitler, endo- ve ekzopolisakkaritler, yüzey katmanı proteinleri) gibi mikro ve makromoleküllerin bir karışımını ifade etmektedir (104). Postbiyotikler, bağışıklık tepkilerini düzenleme, hücre canlılığını azaltma, mutajenik ve kanserojen bileşenleri inhibe etme, proapoptotik hücre ölümünü aktive etme, mikrobiyal translokasyonu azaltma, apoptoz ve nekrozu artırma, ayrıca tümör hücre ölümünü artırma gibi çeşitli mekanizmalarla anti-kanser aktiviteler sergilemektedir.

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağırsak mikrobiyotası tarafından sindirilemeyen ve fermente edilebilen karbonhidratlardan üretilmektedir (105). Bu KZYA'lar bağırsak ve sistemik bağışıklığın düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Örneğin, epitel hücrelerinden IL-18, müsin ve antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasını tetikleyerek epiteldeki sıkı bağlantıları artırmakta ve bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirmektedir (106-107). Ayrıca, KZYA'lar histon deasetilasyonlarını inhibe ederek ve IL-12 yanıtını uyararak CD8+ sitotoksik T ve CAR T hücrelerinin aktivitesini artırmaktadır. Bu sayede anti-tümör etki yaratan IFN γ ve TNF üretimini tetiklemektedir (108-110). Bağırsakta en fazla bulunan KZYA'ların; asetat, propiyonat ve bütirat olduğu bilinmektedir (111). Propiyonat ve asetat genellikle *Bacteroidetes* filumuna ait suşlar tarafından üretilirken, bütirat genellikle *Firmicutes* filumuna ait suşlar tarafından üretilmektedir (112). Mikrobiyal kaynaklı bütirat, immünomodülatör fonksiyonlar ve anti-tümör aktivite dahil olmak üzere çeşitli faydalı özelliklere sahiptir. Örneğin, bütiratın kolon kanseri hücrelerinde apoptozu indüklediği ve Caco-2 kanser hücrelerinde ise proliferasyonu inhibe ettiği bilimsel olarak kanıtlanmıştır (113). Ayrıca, bütiratın T hücrelerinin ve dendritik hücrelerin daha sonra yardımcı T hücrelerine farklılaşacak olan düzenleyici T (Treg) hücrelerine dönüşmesini indüklediği bilinmektedir (114-117). Bu yağ asidi, GPR43 ve GPR109a gibi G proteinine bağlı reseptörlerin sinyalleşmesi aracılığıyla Treg hücrelerini artırabilirken,

bütirat aracılı histon deasetilaz inhibisyonu FOXP3 ana regülatörünü epigenetik olarak aktive edebilme özelliğine sahiptir (118). Bütirata benzer şekilde propiyonatın da anti-kanser özelliğe sahip olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Bir prebiyotik olan inülin tipi fruktanın uygulanması sonucunda hepatik BaF3 hücre infiltrasyonu ve iltihabı azalırken portal propiyonat konsantrasyonu artış göstermektedir (119). Artan propiyonat, CaM β seviyesine bağlı BaF3 hücre büyümesini azaltmaktadır. Ayrıca, propiyonat aracılı GPR43 olarak da bilinen serbest yağ asidi reseptörü 2'nin (FFA2) aktivasyonunun tetiklenmesi ile BAF3 ve diğer insan kanser hücre hatlarının çoğalması engellenmektedir. Propiyonatın anti-kanser etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise, sodyum propiyonatın, özellikle G2/M fazında hücre döngüsünü durdurduğu ve H1299 ile H1703 akciğer kanseri hücre hatlarında hücre apoptozuna neden olduğu kanıtlanmıştır (120). Asetatın ise anti-kanser etkinliğinin bütirat ve propiyonata kıyasla daha az olmasının yanında kanser destekleyici özellikleri olduğu bilinmektedir. Örneğin, glioblastom, yumurtalık, meme ve akciğer kanser hücreleri; nükleositozolik asetil CoA sentetaz enzimi yardımıyla asetatı anabolik reaksiyonların desteklenmesinde önemli bir role sahip olan ve bu nedenle kanser hücreleri tarafından sıkça tercih edilen asetil-CoA94–96'ya dönüştürmektedir (121-123). Asetatın kanser destekleyici özelliklerinin yanında anti-kanser etkilere sahip olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin, *Streptomyces sp.* MUM256 ham ekstraktına ait etil asetat fraksiyonunun, HCT116 kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (124). MUM256 kaynaklı etil asetat muamelesi sonucu gerçekleştirilen moleküler çalışmalar, bu molekülün birçok önemli hücre döngüsü düzenleyici proteininin ekspresyon seviyelerini etkilediğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, MUM256 kaynaklı etil asetatın HCT116 hücrelerinde apoptozu tetiklediği belirtilmiştir. Ayrıca, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi analizi sonuçlarına göre, MUM256 etil asetat içerisinde bulunan sıklık dipeptidlerin HCT116 hücrelerini inhibe ettiği ancak normal kolon hücreleri üzerinde çok az veya hiç toksisite göstermediği rapor edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, KZYA'ların kolorektal kansere karşı önleyici birer ajan olarak kullanımının geliştirilmesi adına büyük bir umut vaad etmektedir

Ekzopolisakkaritler (EPS), hücre yüzeyine zayıf bir şekilde bağlı bulunan veya tamamen çevreye salınan polimer yapılar olarak tanımlanmaktadır (125). Bu maddeler, probiyotikler yani faydalı bakteriler tarafından üretilen, bağışıklık gelişimini düzenleyen, iltihap önleyici ve anti-kanser etkileri olan moleküller olarak kabul edilmektedir. Tümör hücrelerinde JAK/STAT3, NF- κ B ve HIF yolaklarını, bağışıklık hücrelerinde ise TLR'yi bloke etmesi sonucunda NF- κ B ve p38/MAPK yolaklarını inhibe etmektedir (126). Bu yolakların inhibe edilmesi pro-inflamatuvar sitokinlerin azalması ve anti-inflamatuvar sitokinlerin artması ile sonuçlanmaktadır. Gerçekleştirilen araştırmalarda, *Bifidobacterium spp.* kaynaklı EPS'nin bağışıklık sistemini düzenlemesi ve patojenlere karşı koruma amacıyla fiziksel bir bariyer olan "Bifidobakteriyel biyofilm" oluşumunu sağlaması neticesinde etki gösterdiği rapor edilmiştir (127). Bununla beraber, doku hasarını azaltabilecek anti-oksidan aktiviteye sahip olduğu, DNA sentezini ve anjiyojenizde yer alan genlerin ekspresyonunu inhibe edebildiği belirtilmiştir. You ve arkadaşları (2004) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, *Bifidobacterium bifidum* BGN4 suşundan ekstrakte edilen ve kirosin, ramnoz, glikoz, galaktoz ve ribozdan oluşan zengin içeriğe sahip polisakkarit fraksiyonu (BB-pol), HT-29, HCT-116 ve Caco-2 hücreleri olmak üzere üç farklı insan kolon kanseri hücre hattı üzerinde analiz edilmiştir. Elde edilen veriler BB-pol'ün HT-29 ve HCT-116 hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ancak Caco-2 hücreleri üzerinde etki sergilemediğini göstermiştir (128). Farklı bir çalışmada ise *Lactobacillus plantarum* YW32 suşu tarafından üretilen EPS'nin hidroksil ve süperoksit radikallerine karşı temizleme kabiliyeti olduğu, çeşitli patojenik bakteriler tarafından biyofilm oluşumunu engelleyici bir etki sergilediği ve kolon kanseri HT-29 hücrelerine karşı inhibitör aktiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur (129).

Bakteriyosinler, bakteriler tarafından salgılanan ve rekabetçi bakterilerin büyümesini engellediği düşünülen antimikrobiyal peptitler olarak adlandırılmaktadır (130-131). Nisin, sakacin A ve leuconocin Lcml gibi bakteriyosinlerin en önemli kaynağının laktik asit bakterileri olduğu bilinmektedir (132). Bakteri kaynaklı bu peptitlerin kanser hücrelerine karşı önemli derecede sitotoksik etki sergilerken sağlıklı epitel hücrelerine karşı

düşük sitotoksikite gösterdiği belirtilmektedir. Örneğin, *Enterococcus thailandicus* kaynaklı bir bakteriyosin olan enterosin LNS18, HepG2 kanser hücrelerine karşı test edilmiş ve sonuç olarak Enterosin LNS18'in HepG2 hücrelerinde hücreselektif oksijen türlerini indüklediği ve hücreleri G0 fazında tutarak anti-kanser etki gösterdiği fakat normal fibroblast hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etki sergilemediği kanıtlanmıştır (131). Bu bulgular, bakteriyosinlerin kanser hücrelerini hedeflemek için umut verici bir ajan olarak kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır. Bakteriyosinlerin anti-kanser aktivitesi, "kolonizasyon direnci" olarak bilinen, rakip patojenik bakteri suşlarının kolonizasyonunu ve bağırsak mikrobiyal bileşiminin immünomodülasyonunu inhibe etme kapasitelerine atfedilmektedir (133). Bakteriyosinler doğaları gereği katyonik peptidlerdir ve bu nedenle hücre zarı nötr yüklü normal hücrelere kıyasla negatif yüklü kanser hücrelerine kolayca bağlanmaktadır (134). Ayrıca, kanser hücrelerinin zarı yüzeyinde normal hücrelere göre daha fazla sayıda mikrovilli bulundurması, kanser hücrelerinin bakteriyosinler tarafından tanınmasını ve bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Kanser hücrelerine yönelik apoptotik hücre ölümünün indüklenmesi, hücre zarının geçirgenliğinde değişikliğe sebep olabilecek depolarizasyonun sağlanması ve reseptör modüle edilmemiş süreçlerin gerçekleşmesi olası etki mekanizmaları olarak sunulmaktadır (134).

SONUÇ

Mikrobiyota, konak metabolizmasını ve bağışıklık sistemi cevabını çeşitli mekanizmalarla etkileyerek kanser gelişiminde ve tedavisinde ikili rol oynamaktadır. Mikrobiyota modülasyonunun önemli bir parçası olarak kabul edilen mikrobiyota üyeleri, kolonun dengesini koruyarak pH seviyesini, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve metabolizmasını düzenlemekte, kanserojenleri etkisiz hale getirmekte, anti-kanserojen bileşikler üretmekte ve immün sistem üzerinde çeşitli etkiler göstererek kanser hücrelerinin yok edilmesine yardımcı olmaktadır (135-136). Bu önemli özelliklerine bağlı olarak, son yıllarda kanser tedavisinde bakteri temelli yaklaşımlar umut verici bir araştırma alanı olarak literatürde yer almaya başlamıştır. Bu kapsamda onkogeneze ile ilgili bakterileri tanımlamak ve mikrobiyotaya diyet

müdahaleleri, prebiyotik, probiyotik ve postbiyotik takviyesi yoluyla modüle etmek önemli kabul edilmektedir. Bu mekanizmaların hem deney hayvanlarında hem de insanlarda ayrıntılı bir şekilde anlaşılması mikrobiyotayı terapötik olarak nasıl hedefleyeceğimizi gösterecek ve kanserin önlenmesine yönelik stratejik yaklaşımlar sunacaktır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler her ne kadar olumlu sonuçlar verse de, aynı mikrobiyal ajana karşı bireysel duyarlılık farklılıklarının olmasının yanı sıra mikrobiyotanın tedaviye yanıtla ilişkisi dikkate alındığında birçok faktörün mutlak sonuca etki etme olasılığı bu alanda daha fazla klinik öncesi ve sonrası araştırmalara halen ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının dikkat çeken uygulamalarından biri de biyobelirteç olarak kullanılmasıdır. Bağırsak mikrobiyotasının analizi, potansiyel biyobelirteçler açısından zengin bir kaynak görevi görmektedir. Örneğin, *Faecalibacterium prausnitzii* türünün *Bifidobacterium spp.* türlerine oranı, erken kolorektal kanser taraması için değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (137). Dolayısıyla, mikrobiyota kompozisyonundaki farklılıkların belirlenmesi, hastaların kanser tedavisine tepkisini tahmin etmek veya kanser tanısı için güçlü bir biyobelirteç sunmakta ve kişiselleştirilmiş tedaviye olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla, kanser tedavisi üzerinde yararlı ve zararlı etkileri olan bakteriyel taksonların ve bunların etki mekanizmalarının daha kesin tanımlanması, gelecekteki klinik ilerlemeler için önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH, Hancock J, Hay RJ, Hunter-Merrill R, Huynh C, Hosgood HD, Johnson CO, Jonas JB, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study global burden. *JAMA Oncology*. 2017;3(4):524–548.
2. Mathur G, Nain S, Sharma P. Cancer: An overview. *Academic Journal of Cancer Research*. 2015;8(1):1–9.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;4 (5).
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
5. Aslam MS, Naveed S, Ahmed A, Abbas Z, Gull I, et al. Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*. 2014;05(08):817–822.
6. Al-Taie A, Köseoğlu A, Izzettin FV, Tezcan S, Alqozbakr T, Aksu A. Observation of dominant occurrence of radiotherapy related acute side effects and management. *International Journal of Pharmacy*. 2016;6(2):11–19.
7. Xu H, Cao C, Ren Y, et al. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer treatment. *Front Immunol*. 2022;13:949490.
8. Zwezerijnen-Jiwa FH, Sivov H, Paizs P, Zafeiropoulou K, Kinross J. A systematic review of microbiome-derived biomarkers for early colorectal cancer detection. *Neoplasia*. 2023;36:100868.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810.
10. Ding RX, Goh WR, Wu RN, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):623-631.

11. Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?. *Pediatr Obes.* 2017;12(1):3-17.
12. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-11975.
13. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754-758.
14. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177.
15. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-4585.
16. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
17. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol.* 2020;202(8):2147-2167.
18. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014;13(6):17-22.
19. Upadhayay A, Pal D, Kumar A. *Salmonella typhi* induced oncogenesis in gallbladder cancer: Co-relation and progression. *Advances in Cancer Biology - Metastasis.* 2022;4:100032.
20. Khan AA. In silico prediction of *Escherichia coli* proteins targeting the host cell nucleus, with special reference to their role in colon cancer etiology. *J Comput Biol.* 2014;21(6):466-475.
21. Khan AA, Abuderman A, Ashraf MT, Khan Z. Protein-protein interactions of HPV-*Chlamydia trachomatis*-human and their potential in cervical cancer. *Future Microbiol.* 2020;15:509-520.
22. Jenkins SV, Robeson MS 2nd, Grifn RJ, Quick CM, Siegel ER, Cannon MJ, et al. Gastrointestinal tract dysbiosis enhances distal tumor progression through suppression of leukocyte trafficking. *Can Res.* 2019;79(23):5999-6009.
23. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1137-1150.
24. Martinez JE, Kahana DD, Ghuman S, et al. Unhealthy lifestyle and gut dysbiosis: A better understanding of the effects of poor diet and nicotine on the intestinal microbiome. *Front Endocrinol.* 2021;12:667066.
25. Wang D, DuBois RN. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *Carcinogenesis.* 2015;36(10):1085-1093.
26. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):5-14.
27. Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, et al. Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock.* 2009;32(4):374-378.
28. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: The immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:615-640.
29. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gastroenterology.* 2016;150(1):64-78.

30. Abdullah M, Greenfield LK, Bronte-Tinkew D, Capurro MI, Rizzuti D, Jones NL. VacA promotes CagA accumulation in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection. *Sci Rep.* 2019;9(1):38
31. de Larrea-Baz N, Nerea Fernández, et al. *Helicobacter pylori* serological biomarkers of gastric cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Cancer epidemiology.* 2017;50:76-84.
32. Buc E, Dubois D, Sauvanet P, et al. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):e56964.
33. Hernández-luna MA, Lagunes-servin HE, Lopez-briones S. The role of *Escherichia coli* in the development and progression of cancer. *ARC Journal of Cancer Science.* 2017;3(1):1-11.
34. Nougayrède JP, Taieb F, De Rycke J, Oswald E. Cyclomodulins: bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle. *Trends Microbiol.* 2005;13(3):103-110.
35. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède JP. *Escherichia coli* induces DNA damage *in vivo* and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(25):11537-11542.
36. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2014;20(4):859-867.
37. Alon-Maimon T, Mandelboim O, Bachrach G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer. *Periodontol 2000.* 2022;89(1):166-180.
38. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):195-206.
39. Cullin N, Azevedo Antunes C, Straussman R, Stein-Thoeringer CK, Elinav E. Microbiome and cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(10):1317-1341.
40. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, 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.
41. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):292-298.
42. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):349-369.
43. Cheng WT, Kantilal HK, Davamani F. The Mechanism of *Bacteroides fragilis* Toxin Contributes to Colon Cancer Formation. *Malays J Med Sci.* 2020;27(4):9-21.
44. Sears CL, Geis AL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4166-4172.
45. Dadgar-Zankbar L, Shariati A, Bostanghadiri N, et al. Evaluation of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* correlation with the expression of cellular signaling pathway genes in Iranian patients with colorectal cancer. *Infect Agent Cancer.* 2023;18(1):48.
46. Nanjappa S, Shah S, Pabbathi S. *Clostridium septicum* gas gangrene in colon cancer: Importance of Early Diagnosis. *Case Rep Infect Dis.* 2015;2015:694247.
47. Mirza NN, McCloud JM, Cheetham MJ. *Clostridium septicum* sepsis and colorectal cancer - a reminder. *World J Surg Oncol.* 2009;7:73.
48. Sidhu JS, Mandal A, Virk J, Gayam V. Early detection of colon cancer following incidental finding of *Clostridium septicum* bacteremia. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619832050.
49. Kanneganti TD, Lamkanfi M, Núñez G. Intracellular NOD-like receptors in host

- defense and disease. *Immunity*. 2007;27(4):549-559.
50. Beutler BA. TLRs and innate immunity. *Blood*. 2009;113(7):1399-1407.
 51. Shao Y, Zeng X. Molecular mechanisms of gut microbiota-associated colorectal carcinogenesis. *Infectious Microbes and Diseases*. 2020;2(3):96-106.
 52. Buchholz TA, Garg AK, Chakravarti N, et al. The nuclear transcription factor kappaB/bcl-2 pathway correlates with pathologic complete response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(23):8398-8402.
 53. Peng C, Ouyang Y, Lu N, Li N. The NF- κ B signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: Recent Advances. *Front Immunol*. 2020;11:1387.
 54. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(1):41-51.
 55. Lu R, Wu S, Zhang YG, et al. *Salmonella* protein AvrA activates the STAT3 signaling pathway in colon cancer. *Neoplasia*. 2016;18(5):307-316.
 56. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300-313.
 57. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679.
 58. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):38.
 59. Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2197-2204.
 60. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):111-120.
 61. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: Impact and future directions. *J Nutr*. 2020;150(4):663-671.
 62. Ibragimova S, Ramachandran R, Ali FR, Lipovich L, Ho SB. Dietary patterns and associated microbiome changes that promote oncogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:725821.
 63. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1752-1760.
 64. So D, Whelan K, Rossi M, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(6):965-983
 65. Panebianco C, Adamberg K, Adamberg S, et al. Engineered resistant-starch (ERS) Diet shapes colon microbiota profile in parallel with the retardation of tumor growth in *in vitro* and *in vivo* pancreatic cancer models. *Nutrients*. 2017;9(4):331.
 66. Shively CA, Register TC, Appt SE, et al. Consumption of mediterranean versus western diet leads to distinct mammary gland microbiome populations. *Cell Rep*. 2018;25(1):47-56.e3.
 67. Greathouse KL, Wyatt M, Johnson AJ, et al. Diet-microbiome interactions in cancer treatment: Opportunities and challenges for precision nutrition in cancer. *Neoplasia*. 2022;29:100800.
 68. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma

- immunotherapy response. *Science*. 2021;374(6575):1632-1640.
69. Simpson RC, Shanahan ER, Batten M, et al. Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome. *Nat Med*. 2022;28(11):2344-2352.
 70. Gallotti B, Galvao I, Leles G, et al. Effects of dietary fibre intake in chemotherapy-induced mucositis in murine model. *British Journal of Nutrition*. 2021;126(6):853-864.
 71. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-1412.
 72. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M., Hotchkiss A., Dubert-Ferrandon A., Gareau M., Murphy E.F., Saulnier D., Loh G., et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. *Food Sci. Technol. Bull. Funct. Foods*. 2010;7:1-19.
 73. Mishra P, Badiyani VM, Jain S, et al. Prebiotics: Ignored player in the fight against cancer. *Cancer Rep*. 2023;6(11):e1870.
 74. Singh RP, Bhardwaj A. β -glucans: A potential source for maintaining gut microbiota and the immune system. *Front Nutr*. 2023;10:1143682.
 75. Kim HS, Hong JT, Kim Y, Han SB. Stimulatory effect of β -glucans on immune cells. *Immune Netw*. 2011;11(4):191-195.
 76. Akram W, Garud N, Joshi R. Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease. *Drug Discov Ther*. 2019;13(1):1-8.
 77. Mahdavi M, Laforest-Lapointe I, Massé E. Preventing colorectal cancer through prebiotics. *Microorganisms*. 2021;9(6):1325.
 78. Shoaf K, Mulvey GL, Armstrong GD, Hutkins RW. Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to tissue culture cells. *Infect Immun*. 2006;74(12):6920-6928.
 79. Ito H, Takemura N, Sonoyama K, et al. Degree of polymerization of inulin-type fructans differentially affects number of lactic acid bacteria, intestinal immune functions, and immunoglobulin A secretion in the rat cecum. *J Agric Food Chem*. 2011;59(10):5771-5778.
 80. Boucher E, Plazy C, Richard ML, et al. Inulin prebiotic reinforces host cancer immunosurveillance via $\gamma\delta$ T cell activation. *Front Immunol*. 2023;14:1104224.
 81. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer?. *Cancer Biol Ther*. 2006;5(10):1265-1269.
 82. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):227-239.
 83. Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutr Rev*. 2021;79(5):599-614.
 84. Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes*. 2013;4(3):181-192.
 85. Ohara T, Yoshino K, Kitajima M. Possibility of preventing colorectal carcinogenesis with probiotics. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(104):1411-1415.
 86. Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M, De Simone C, Hontecillas R. Immunoregulatory mechanisms underlying prevention of colitis-associated colorectal cancer by probiotic bacteria. *PLoS One*. 2012;7(4):e34676.
 87. Jacouton E, Chain F, Sokol H, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Probiotic Strain *Lactobacillus casei* BL23 Prevents Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2017;8:1553.
 88. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 2007;97(8):1028-1034.
 89. Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J, Vapaatalo H, Salminen S. Preservation of intestinal

- integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. Clin Radiol. 1988;39(4):435-437.
90. Mi H, Dong Y, Zhang B, et al. *Bifidobacterium infantis* ameliorates chemotherapy-induced intestinal mucositis via regulating T cell immunity in colorectal cancer rats. Cell Physiol Biochem. 2017;42(6):2330-2341.
 91. Singh NK, Beckett JM, Kalpurath K, Ishaq M, Ahmad T, Eri RD. Synbiotics as supplemental therapy for the alleviation of chemotherapy-associated symptoms in patients with solid tumours. Nutrients. 2023;15(7):1759.
 92. Mohd Fuad AS, Amran NA, Nasruddin NS, Burhanudin NA, Dashper S, Arzmi MH. The mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics in oral cancer management. Probiotics Antimicrob Proteins. 2023;15(5):1298-1311
 93. Ali MS, Hussein RM, Gaber Y, Hammam OA, Kandeil MA. Modulation of JNK-1/ β -catenin signaling by *Lactobacillus casei*, inulin and their combination in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice. RSC Adv. 2019;9(50):29368-83.
 94. Maher S, Elmeligy HA, Aboushousha T, et al. Synergistic immunomodulatory effect of synbiotics pre- and postoperative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A randomized controlled study. Cancer Immunol Immunother. 2024;73(6):109.
 95. Femia AP, Luceri C, Dolara P, et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. Carcinogenesis. 2002;23(11):1953-1960.
 96. Rafter J, Bennett M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. Am J Clin Nutr. 2007;85(2):488-496.
 97. Kassayová M, Bobrov N, Strojny L, et al. Anticancer and immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* LS/07, inulin and melatonin in NMU-induced rat model of breast cancer. Anticancer Res. 2016;36(6):2719-2728.
 98. Polakowski CB, Kato M, Preti VB, Schieferdecker MEM, Ligocki Campos AC. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition. 2019;58:40-46.
 99. Fukaya M, Yokoyama Y, Usui H, et al. Impact of synbiotics treatment on bacteremia induced during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: A randomised controlled trial. Clin Nutr. 2021;40(12):5781-5791.
 100. Le B, Ngoc APT, Yang SH. Synbiotic fermented soymilk with *Weissella cibaria* FB069 and xylooligosaccharides prevents proliferation in human colon cancer cells. J Appl Microbiol. 2020;128(5):1486-1496.
 101. Ostadrahimi A, Ahmadikhatir S, Amirzad H, et al. Effect of combination of beta glucan and *Lactobacillus rhamnosus* HerizI on white blood cell counts and serum levels of IL-4 and IL-12 in women with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Clin Nutr ESPEN. 2024;61:281-287.
 102. Ogawa T, Asai Y, Tamai R, et al. Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *casei* in conjunction with dextran. Clin Exp Immunol. 2006;143(1):103-109.
 103. Manifar S, Koopaie M, Jahromi ZM, Kolahdooz S. Effect of synbiotic mouthwash on oral mucositis induced by radiotherapy in oral cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. Support Care Cancer. 2022;31(1):31.
 104. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The concept of postbiotics. Foods. 2022;11(8):1077.
 105. Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the

- human fecal microbial flora. *Appl Environ Microbiol.* 1996;62(5):1589-1592.
106. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G315-G322.
 107. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* *in vivo* and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(6):G851-G859.
 108. Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of CD8+ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci Rep.* 2018;8(1):14430.
 109. He Y, Fu L, Li Y, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8+ T cell immunity. *Cell Metab.* 2021;33(5):988-1000.e7.
 110. Lu K, Dong S, Wu X, Jin R, Chen H. Probiotics in cancer. *Front Oncol.* 2021;11:638148.
 111. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD, Martin PM, Singh N. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(6):869-874.
 112. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: Messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* 2016;30(14):1589-1597.
 113. Roy MJ, Dionne S, Marx G, et al. *In vitro* studies on the inhibition of colon cancer by butyrate and carnitine. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1193-1201.
 114. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451-455.
 115. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446-450.
 116. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569-573.
 117. Sjaastad LE, Owen DL, Tracy SI, Farrar MA. Phenotypic and functional diversity in regulatory T cells. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:715901.
 118. Kaisar MMM, Pelgrom LR, van der Ham AJ, Yazdanbakhsh M, Everts B. Butyrate conditions human dendritic cells to prime type 1 regulatory T cells via both histone deacetylase inhibition and G protein-coupled receptor 109A signaling. *Front Immunol.* 2017;8:1429.
 119. Bindels LB, Porporato P, Dewulf EM, et al. Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *Br J Cancer.* 2012;107(8):1337-1344.
 120. Kim K, Kwon O, Ryu TY, et al. Propionate of a microbiota metabolite induces cell apoptosis and cell cycle arrest in lung cancer. *Mol Med Rep.* 2019;20(2):1569-1574.
 121. Comerford SA, Huang Z, Du X, et al. Acetate dependence of tumors. *Cell.* 2014;159(7):1591-1602.
 122. Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell.* 2014;159(7):1603-1614.
 123. Schug ZT, Peck B, Jones DT, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress. *Cancer Cell.* 2015;27(1):57-71.
 124. Tan LT, Chan CK, Chan KG, et al. *Streptomyces* sp. MUM256: A source for apoptosis inducing and cell cycle-arresting bioactive compounds against colon cancer cells. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1742.
 125. Angelin J, Kavitha M. Exopolysaccharides from probiotic bacteria and their health

- potential. *Int J Biol Macromol.* 2020;162:853-865.
126. Wu J, Zhang Y, Ye L, Wang C. The anti-cancer effects and mechanisms of lactic acid bacteria exopolysaccharides *in vitro*: A review. *Carbohydr Polym.* 2021;253:117308.
 127. Wang L, Wang Y, Li Q, et al. Exopolysaccharide, isolated from a novel strain *Bifidobacterium breve* lw01 possess an anticancer effect on head and neck cancer - genetic and biochemical evidences. *Front Microbiol.* 2019;10:1044.
 128. You HJ, Oh DK, Ji GE. Anticancerogenic effect of a novel chiroinositol-containing polysaccharide from *Bifidobacterium bifidum* BGN4. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;240(2):131-136.
 129. Wang J, Zhao X, Tian Z, Yang Y, Yang Z. Characterization of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* YW11 isolated from Tibet Kefir. *Carbohydr Polym.* 2015;125:16-25.
 130. Baidara P, Korpole S, Grover V. Bacteriocins: Perspective for the development of novel anticancer drugs. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(24):10393-10408.
 131. Al-Madboly LA, El-Deeb NM, Kabbash A, Nael MA, Kenawy AM, Ragab AE. Purification, characterization, identification, and anticancer activity of a circular bacteriocin from *Enterococcus thailandicus*. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:450.
 132. Yang R, Johnson MC, Ray B. Novel method to extract large amounts of bacteriocins from lactic acid bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 1992;58(10):3355-3359.
 133. Kirkup BC Jr. Bacteriocins as oral and gastrointestinal antibiotics: theoretical considerations, applied research, and practical applications. *Curr Med Chem.* 2006;13(27):3335-3350.
 134. Kaur S, Kaur S. Bacteriocins as potential anticancer agents. *Front Pharmacol.* 2015;6:272.
 135. Górska A, Przystupski D, Niemczura MJ, Kulbacka J. Probiotic bacteria: A promising tool in cancer prevention and therapy. *Curr Microbiol.* 2019;76(8):939-49.
 136. Dos Reis SA, da Conceição LL, Siqueira NP, Rosa DD, da Silva LL, Peluzio MD. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res.* 2017;37:1-19.
 137. Guo S, Li L, Xu B, et al. A simple and novel fecal biomarker for colorectal cancer: Ratio of *Fusobacterium Nucleatum* to probiotics populations, based on their antagonistic effect. *Clin Chem.* 2018;64(9):1327-1337.