

The Role of the Vaginal Microbiome in Gynecological Malignancies

Jinekolojik Kanselerde Vajinal Mikrobiyomun Rolü

Kemal Güngördük¹, Mustafa Kocaer², Varol Gülseren³

ÖZET

İnsan mikrobiyomu, konak ile karşılıklı ilişkide bulunan mikroorganizmaların vücuttaki kolleksiyonudur. Bu mikrobiyal topluluklar tüm mukozal yüzeylerde bulunmakla birlikte, içerikleri besin miktarı, hormon seviyeleri, genetik, ırk ve cinsiyet gibi konak ilişkili sayısız faktöre bağlı olarak bölge bölge farklılık gösterir. Vajinal mikrobiyomlar genelde Lactobacillus (L) türlerinden, ortamda mevcut olan en dominant bakteri türüne göre sınıflandırılabilir. Son yıllardaki araştırmalar, mikrobiyomdaki bozulmaların kanser dahil olmak üzere birçok hastalıkta rol oynayabileceğini göstermektedir. Bariyer sistemi bozulduğu zaman patojenik bakteriler intestinal ve vajinal epitele transloke olabilirler. Bu translokasyon düşük dereceli kronik enflamasyona yol açarak kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilir. Daha belirgin olarak, vajinal mikrobiyomdaki değişiklikler servikal kanser, uterin kanser ve over kanseri dahil olmak üzere çeşitli jinekolojik kanserler ile ilişkilendirilebilir. Laktobasilus seviyesinin daha düşük ve vajinal mikrobiyom çeşitliliğinin daha fazla olduğu kadınlarda HPV'nin daha yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu derlemede vajinal mikrobiyom ile jinekolojik kanserlerin gelişimi arasındaki ilişki, güncel araştırmalar ve bilgi boşlukları gözden geçirilmektedir. Probiyotikler, "Konak mikrobiyomunu implantasyon veya kolonizasyon ile değiştirmek ve dolayısıyla yararlı etkiler yaratmak için yeterli sayılacağı düşünülen, canlı veya tanımlanmış mikroorganizmaları içeren bir ürün veya müstahzar" olarak tanımlanmıştır; mikrobiyom homeostazisinin eski duruma getirilmesi için bir yöntem olarak halen araştırılmaktadır. Buna ek olarak, bu jinekolojik kanserlerin semptomlarını yönetmek için probiyotiklerin potansiyel kullanımı tartışılmıştır. Mikrobiyom kompozisyonu ve konak-mikrobiyom etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması sonuçta terapötiklerin iyileştirilmesine, yeni ajanlar ve/veya dozaj rejimlerinin geliştirilmesine de yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Metagenom; Probiyotikler; Uterin Servikal tümörler; Endometriyal neoplaziler; over tümörleri

ABSTRACT

The human microbiome is the collection of microorganisms that interact with the host. Although these microbial communities are present on all mucosal surfaces, their content varies depending on numerous host-related factors such as nutrient levels, hormone levels, genetics, race and sex. Vaginal microbiomes can generally be classified according to the most dominant bacterial species present in the medium, from Lactobacillus (L) species. Researches in recent years show that perturbations of microbiome can play a role in many diseases, including cancer. When the barrier system deteriorates, pathogenic bacteria may translocate into intestinal and vaginal epithelium. This translocation can cause a variety of diseases including cancer by leading to low grade chronic inflammation. More specifically, changes in vaginal microbiome may be associated with a variety of gynecological cancers, including cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer. Higher rates of HPV have been shown in women with lower levels of lactobacillus and more vaginal microbial diversity. In this study, relationships, current researches and information gaps between vaginal microbiome and gynecologic cancer progression has been reviewed. Probiotics are defined as "a product or preparation containing living or defined microorganisms which are considered to be sufficient to replace the host microbial by implantation or colonization and consequently to produce beneficial effects"; It is still being investigated as a method to restore homeostasis of microbiome. In addition, the potential use of probiotics to manage the symptoms of these gynecological cancers has been discussed. A better understanding of the microbiome composition and host-microbiome interactions may help to improve therapeutic agents, as well as the development of new agents and / or dosage regimens.

Key Words: Metagenome; Probiotics; Uterine Cervical Neoplasms; Endometrial Neoplasms; Ovarian Neoplasms

Geliş Tarihi: 04/08/2017

Kabul Tarihi: 13/12/2017

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Jinekoloji Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Muğla

²Nizip Devlet Hastanesi, Obstetri ve Jinekoloji Bölümü, Gaziantep

³Kaman Devlet Hastanesi, Obstetri ve Jinekoloji Bölümü, Kırşehir

İletişim: Dr. Kemal Güngördük

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Jinekoloji Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Muğla/TÜRKİYE

Tel: 0505 492 17 66

E-posta: maidenkemal@yahoo.com

Giriş

İnsan mikrobiyomu, vücudun mukozal yüzeylerinde bulunan mikroorganizmaların toplamından oluşur.[1] Bu mikroorganizmalar besin emilimi, bağışıklık sisteminin oluşturulması ve düzenlenmesi, patojen saldırılarına karşı koruma gibi temel fonksiyonların sürdürülmesine yardımcı olur. Ayrıca kritik bölgelerde yoğunlaşarak patojen invazyonunu engellerler. Bu mikrobiyal topluluklar tüm mukozal yüzeylerde bulunmakla birlikte, içerikleri besin miktarı, hormon seviyeleri, genetik, ırk ve cinsiyet gibi konak ilişkili sayısız faktöre bağlı olarak bölge bölge farklılık gösterir.[1-3] İnsan çekirdek mikrobiyomu, kanser ve kanser tedavisi durumlarında değişebilir ve mikrobiyomda çeşitlilikler ile sonuçlanabilir.

Son yıllarda gelişen sekans teknolojileri, mikrobiyomların sağlık ve çeşitli hastalıklar üzerindeki rolünü araştıran uluslararası konsorsiyumlar sayesinde insan mikrobiyomları ile ilgili bilgiler artmaktadır. Mikrobiyomları karakterize etmek için en çok kullanılan sekans yöntemleri pro-sekans ve 16S ribozomal RNA sekans yöntemleridir.[4] 16S rRNA üzerinde türlere özgü çok değişken bölgelere odaklanır. Bu metodun avantajı ribozom ve rRNA'nın tüm hücrelerde bulunması ve rRNA'nın yüksek oranda korunan bir yapı olmasıdır. Bu metod ayrıca yeni veya daha az bilinen türlerin tanımlanmasını da kolaylaştırmaktadır.[5]

Vajinal mikrobiyom (VMB), bireylere ve zamana göre belirgin farklılıklar göstermekle birlikte, her hangi bir bireyde 20 ila 140 arasında değişen çok çeşitli bakteri türlerinden oluşur.[6-7] Vajinal mikrobiyomlar genelde *Lactobacillus* (L) türlerinden, ortamda mevcut olan en dominant bakteri türüne göre sınıflandırılabilir.[8] *L. crispatus* ve *L. iners* başta olmak üzere *L. Gasseri* ve *L. Jensenii* en yaygın mikrobiyom türleri arasında bulunmaktadır. *Lactobacillus* dominant mikrobiyomlarda, pH tipik olarak < 4.5'tir. Bu pH değeri, *Lactobacillus* tarafından iyi tolere edilmesine rağmen diğer pek çok bakteri türü için inhibitördür. Belirgin derecede yüksek pH değerleri ile tanımlanan mikrobiyomlar, *Lactobacillus* dominansı yerine yüksek bakteri çeşitliliği ve anaerobik türlerin yaygınlığı ile karakterizedirler.[9,10]

Gastrointestinal (Gİ) mikrobiyomunun dizilimi ve karakteri insan mikrobiyomlarının konak sağlığı üzerindeki etkileri ile ilgili anlayışı büyük oranda açıklamaktadır. Gİ mikrobiyomu bağışıklık sisteminin gelişmesi, sindirim, yağ metabolizması, epitel homeostazisi, enterik sinir sisteminin düzenlenmesi ve angiogenesis gibi fonksiyonları desteklemektedir. Mikrobiyomun bozulması anlamına gelen disbiozis, bu önemli fonksiyonları etkiler ve kanser gibi hastalıkların gelişimine

yol açar.[11] Sağlıklı kadınlarda intestinal sistem ve vajinal mikrobiyotalar konaktan, mukus tabakası, çözünebilir immün mediatörlerin sekresyonu, tight junctions ile desteklenen intakt epitelden oluşan çok katlı bariyer sistemi ile ayrılır. Bariyer sistemi ayrıca immün sistem hücreleri ile desteklenir. Örneğin, B lenfositler IgA üreterek patojen bakterilerin nötralize edilmesine yardımcı olur. Bariyer sistemi bozulduğu zaman patojenik bakteriler intestinal ve vajinal epitele transloke olabilirler. Bu translokasyon düşük dereceli kronik inflamasyona yol açarak kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilir.[12] Ters şekilde Gİ sistem ve genital organların kanserleri, inflamasyona yol açarak disbiozise sebep olabilir. Bu da hastalık gelişimine yol açan pozitif feed-back ile sonuçlanır. Disbiozisin nasıl hastalık gelişimine yol açtığına daha iyi anlaşılması, mikrobiyomların tekrar homeostazise ulaşmasını sağlayacak yeni bakteriyel tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. C. *Difficile* enfeksiyonunun tedavisinde fekal mikrobiota transplantasyonu (FMT) kullanılması buna bir örnektir. C.*Difficile* enfeksiyonları sıklıkla antibiyotik kullanımının ardından bağırsaklardaki kalıcı ve yararlı bakterilerin GI sisteminde azalmasıyla gerçekleşir. Bu azalma C.*Difficile*lerin çoğalmasına ve GI mikrobiyomunda disbiozise sebep olur.[13] FMT sağlıklı donörden alınan yararlı bakterilerin, enfekte hastada tekrar çoğalmasına olanak sağlar ve bu durum rekolonizasyon ile sonuçlanır.[14] FMT tekniği, bu enfeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ve disbiozis durumunda homeostazisi tekrar sağlamak için mikrobiyotaların manipüle edilebileceği görüşünü desteklemektedir.

Bu derleme, vajinal mikrobiyomla bağlantılı spesifik jinekolojik kanserler ve güncel anlayıştaki boşlukları ve literatürde var olan bilgileri vurgulamakta; en sık görülen üç jinekolojik maligniteye (uterus, serviks ve over) odaklanmaktadır. Bu derlemedeki amacımız vajen mikrobiyom içeriği ve jinekolojik kanserlerin karsinogenezisi, gelişimi ve tedavisi üzerine olan etkilerine odaklanacak gelecek çalışmaların önemini vurgulamaktır. Mikrobiyotanın aydınlatılması, kanser ve tedaviye bağlı komplikasyonları azaltarak hastaların hayat kalitelerini etkileyebilir.

Vajinal Mikrobiyom ve Serviks Kanseri

İnsan papilloma virüsü (HPV) servikal kansere neden olduğu açıkça bilinen bir ajandır. Daha spesifik olarak yüksek riskli HPV tipleri (HPV 16 yada 18) ile gerçekleşen dirençli enfeksiyonlar servikal kanser vakalarının yaklaşık %70'inden sorumludur.[15]

HPV ile enfekte olmuş kadınların, özellikle *L. Gasseri* ve *G. Vaginalis*'in bol miktarda olduğu bakteriyel çeşitliliğe sahip mikrobiyomlara sahip olduğu göste-

Tablo 1 • Önceki Cerrahi Skorun (Prior Surgical Score = PSS) Belirlenmesi

Bakteri	HPV ile ilişkisi	HPV Klirensiyle ilişkisi	CIN ile ilişkisi
Lactobacillus İners	Yok	Var ¹⁸	Var ^{20,23}
Lactobacillus Gasseri	Var ¹⁶	Var ¹⁸	Yok
Gardnerella Vaginalis	Var ¹⁶	Yok	Var ²⁰
Atopobium Vaginae	Var ¹⁸	Yok	Var ^{20,21}
Fusobacterium	Var ¹⁷	Yok	Var ²²
Sneathia	Var ¹⁷	Yok	Var ^{22,24}

rilmiştir.^[16] Laktobasilus seviyesinin daha düşük ve vajinal mikrobiyom çeşitliliğinin daha fazla olduğu kadınlarda HPV'nin daha yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir.^[17] HPV enfeksiyonu ile en fazla korelasyonu, Sneathia da dahil olmak üzere Fusobacteriler gösterir. HPV temizlenme oranı ve dolayısıyla HPV ile ilişkili malign transformasyon riski, mikrobiyomun bileşimine de bağımlı olabilir.^[18] Spesifik olarak, L. Gasseri veya L. İners miktarları daha yüksek olan vajinal mikrobiyomlar hızlı HPV remisyonu ile ilişkili iken; düşük miktarlarda Lactobacillus ve yüksek miktarda Atopobium içeren mikrobiyomlar daha yavaş HPV klirensi ile ilişkilendirilmiştir. İlginçtir ki, L. Gasseri daha yüksek bir HPV enfeksiyonu seviyesi ile pozitif korelasyona sahip olsa da, daha yüksek bir remisyon oranı ile ilişkilendirilmiştir.^[16,18] Chlamydia trachomatis vajinal enfeksiyonunun, mikrobiyomu değiştirerek bireyleri HPV enfeksiyonuna yatkın hale getirebileceği ileri sürülmüştür.^[19]

Vajinal mikrobiyomun jinekolojik kanserlerle doğrudan bağlantılı olabileceği görülmektedir. Birkaç çalışma, vajinal mikrobiyom ile servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) arasındaki ilişkiyi incelemiştir (Tablo 1). Genel olarak, L. Crispatus'dan zengin mikrobiyomlar sağlıklı hastalarla ilişkilendirilmiştir.^[20-22] Lactobacillus İners, tek başına veya HPV enfeksiyonu ile bağlantılı olarak serviks kanseri ile ilişkili olduğu gibi HPV pozitif hastalarda yüksek dereceli CIN ile de ilişkilidir.^[21-23] Başka bir araştırma ise, L. İners'in skuamöz intraepitelyal lezyon ve servikal kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur.^[22] Diğer Lactobacillus türleri de değişken seviyelerde CIN ile ilişkilendirilmiştir.^[23-24] Atopobium Vajina, G. Vaginalis, Fusobacterium ve diğerleri de dahil olmak üzere, daha az sıklıkta bulunan bakteri türleri de CIN ile ilişkilendirilmiştir.^[20-24] Sitokin profillemesi, Fusobacterium'un egemen olduğu mikrobiyomlardaki lokal interlökin (IL)-4 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)-b1 mRNA'ların daha yüksek seviyelerde olduğunu ortaya çıkarmıştır.^[22] Benzer şekilde, skuamöz intraepitelyal lezyonları olan

hastalar Sneathia'dan zengin mikrobiyomlara sahip olma eğilimindedir.^[22] Diyet, mikrobiyomu potansiyel olarak etkileyebilir. Örneğin balık ve sebzeler açısından zengin bir diyet yerine semi-Western tarzı diyetle beslenen kadınlar daha yüksek CIN oranına sahiptir.^[21,25]

Vajinal Mikrobiyom ve Uterus Kanseri

Yakın zamanlı bir çalışma, uterus mikrobiyom kompozisyonu ile endometriyal kanser arasında bir korelasyon bulmuştur.^[26] Özellikle, A. Vajina ve bir Porphyromonas türü kanserle ilişkilendirilmiştir. Son yıllardaki araştırmalar, VMB disbiozisinin (özellikle bakteriyel vajinozis (BV) ile görülende) artmış Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) riski ile ilişkili olduğuna dikkat çekmiştir.^[27,28] BV, Lactobacilli sıklığında azalma ve Gardnerella, Prevotella, Atopobium, Mobiluncus, Üreaplasma ve Mycoplasma da dahil olmak üzere anaerobik organizmaların artışıyla karakterize edilen bir hastalık durumudur.^[28]

Bu konudaki en kapsamlı yayınlardan biri, 1140 kadınla yapılan çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada, BV'de görülen disbiozis ile PID gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak için vajinal sürüntü kullanılmıştır.^[28] Çalışmanın sonuçları, Laktobasil türlerinde azalma ve G. Vaginalis, Mycoplasma Hominis, Üreaplasma Ürealyticum ve anaerobik Gram negatif çubukların görece sıklığında artış olan kadınlarda, PID gelişme olasılığının anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur.^[28] Bu nedenle, VMB'deki bozulmalar PID için risk faktörleridir. PID'nin neden olduğu üst genital bölgedeki kronik inflamasyon durumu uterus endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon karsinogenezise yol açar.^[12] Bu nedenle, vajinal disbiozisin PID'e neden olabileceği ve dolayısıyla endometriyal kanser gelişimiyle ilişkili olabileceği bir hipotez olabilir, ancak bu teoriyi desteklemek için ek araştırmalar gereklidir.

Obezite, uterin kanser için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve yakın zamanda Gİ mikrobiyomdaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.^[29,30] Gİ mikrobiyomu ile

obezite arasındaki ilişki için bir hipotez de, mikrobiyoma ait kompozisyonun, yağlanmayı ve vücut kompozisyonunu etkileyen besin absorpsiyonunu etkiliyor olmasıdır.^[31] Zayıf ve obez insanlarda Gİ mikrobiyomunu karakterize etmek için son zamanlarda 154 kişilik bir çalışma yürütülmüştür.^[30] Sonuçlar, zayıf bireylere oranla obez bireylerde *Bacteroidetes*'in göreceli sıklığının daha düşük olduğunu ve *Actinobacteria*'ların daha yüksek miktarda olduğunu göstermiştir. Firmicuteslerin ise göreceli sıklığında önemli bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, Gİ mikrobiyomdaki değişikliklerin obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezitenin, uterus kanseri için belirlenmiş bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında, Gİ veya vajinal mikrobiyomdaki değişikliklerin, hatta üst reproduktif sistem mikrobiyomunun da bu kanser gelişiminde rol oynaması muhtemeldir.

VMB'nin kompozisyonu, kadınlar hormonal değişiklikler yaşadıkları için hayat boyunca önemli ölçüde değişir. Seksen yedi kadın üzerinde yapılan çalışmada, premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda VMB'nin bileşenleri belirlenmiştir.^[32] Araştırmacılar, premenopozal kadınların VMB'sinin *L. Crispatus* ve *L. İners* tarafından domine edildiğini tespit ettiler. Buna karşılık, perimenopozal kadınların *L. Gasseri* seviyeleri daha yüksekken, postmenopozal kadınlarda ise *Streptococcus* ve *Prevotella* seviyeleri daha yüksek, tüm *Lactobacilli spp.* azalmıştır.^[32] Bu sonuçlar, kadınların yaşam boyu geçirdikleri hormonal değişikliklerin VMB kompozisyonunda dalgalanmalara neden olduğunu göstermektedir.

Vajinal mikrobiyom, kadınlarda hormonal değişikliklerle ilişkili tek mikrobiyal topluluk değildir. İnsan GI mikrobiyomu, ekspres ettikleri ürünler östrojenleri metabolize eden bakteriyel genlerin toplanması olarak tanımlanan estrobolome yoluyla seks hormonlarıyla yakından ilişkilidir.^[33] Bağırsak bakterileri tarafından üretilen enzimler östrojeni konjuge ve dekonjuge edebilir, dolayısıyla dolaşımdaki ve atılan östrojen seviyelerini etkileyebilir.^[33] Bu ilişki jinekolojik onkolojide önemlidir çünkü aşırı östrojen uterus kanseri gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörüdür.^[34-36] Gİ mikrobiyomuna bağlı dalgalanmaların, östrojen metabolizması ve atılımını etkilediği gösterilmiştir. GI mikrobiyomunun bileşimi, östrojenin düzgün metabolizması ve atılımı için çok önemli olduğundan, mikrobiyoma bağlı dalgalanmalar uterin kanser dahil olmak üzere östrojenle ilişkili kanserlere neden olabileceği düşünülmektedir.

Vajinal Mikrobiyom ve Over Kanseri

Karsinogenezde kronik bir inflamatuvar durum söz konusu olmasına rağmen, over kanseri etiyojisi ha-

len büyük ölçüde belirsizdir.^[37] Bazı yazarlar, BV'nin disbiyotik VMB'nin üst reproduktif sisteme ilerlemesini sağladığını veya BV'nin üst reproduktif bölgenin kolonizasyonunu gösterdiğini varsaymaktadır.^[38-40] Buna ek olarak, BV ilişkili bakteriler pelvik enfeksiyon için bir risk faktörüdür ve çalışmalar, BV ile ilişkili bakterilerin üst reproduktif sistemde (uterus ve fallop tüplerinde) bulunmasının, doğrudan bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.^[41-43] Üst reproduktif sistemdeki inflamasyon, over kanseri gelişimini etkileyebilecek kronik bir inflamatuvar süreç oluşturabilir, özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar fallop tüplerinde bu sürecin ortaya çıkabileceğini göstermektedir.^[40-44]

Yakın tarihli bir araştırma, overler ve fallop tüplerinin eşsiz mikrobiyomlara sahip olduğunu ve kanser olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında epitelyan over kanseri olan hastalarda, üst genital sistem mikrobiyomlarının kompozisyonunda farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.^[45] Üst reproduktif sistemin daha önceden "steril" olarak kabul edilen bölgelerinde, mikrobiyom, inflamasyon ve karsinogenez arasında de bir bağlantı olup olmadığını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Probiyotikler

Probiyotikler, "Konak mikrobiyomunu implantasyon veya kolonizasyon ile değiştirmek ve dolayısıyla yararlı etkiler yaratmak için yeterli sayılacağı düşünülen, canlı veya tanımlanmış mikroorganizmaları içeren bir ürün veya müstahzar" olarak tanımlanmıştır; mikrobiyom homeostazisinin eski duruma getirilmesi için bir yöntem olarak halen araştırılmaktadır.^[46]

Probiyotiklerin araştırılmasının önemli bir alanı da VMB'nin potansiyel kullanımı ve faydalı etkileridir. Şekil 1'de gösterildiği gibi, *Lactobacilli* de dahil olmak üzere probiyotikler çeşitli mekanizmalar ile vajinal florayı iyileştirebilir.^[47] İnsanlarda vajinal floranın eski durumuna getirilmesi için çeşitli *Lactobacilli* suşları araştırılmıştır. Her suş ve kombinasyon farklı işlev görür. *L. Rhamnosus GR-1* ve *L. Reuteri RC-14* suşlarının, konak savunmasını modüle ettiği, patojen gelişimini engellediği, anti-adezyon ve antivirülans faktörleri indüklediği ve biyo-film oluşumunu bozduğu gösterilmiştir.^[48-51] *GR-1 / RC-14* kombinasyonunun oral yoldan verilmesinin üriner sistem enfeksiyon rekürrensini azalttığı ve *Laktobasil* dominant VMB olasılığını arttırdığı gösterilmiştir.^[48-51] *L. Crispatus CTV05*'in intravajinal olarak verilmesi, BV ile ilişkili bakteri düzeylerini düşürdüğü ve İYE rekürrensini önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir.^[52]

Yakın zamanda iyi tasarlanmış bir meta-analizde BV'nin tedavisinde probiyotiklerin rolü üzerinde du-

rulmuştur.^[53] On iki yüksek kaliteli çalışma tespit etmiş; uygun randomizasyon, çift kör yapı ve dahil edilme-dışlanma kriterlerinin iyi tanımlanması nedeniyle bu 12 çalışma içinden en yüksek kalitedeki 4 çalışmayı seçmiştir.^[54-57] Seçilen bu 4 makaleden ikisi, BV tedavisinde oral GR-1 / RC-14 probiyotiklerinin etkinliğini pekiştirmiştir.^[54,55] Diğer iki yayın, L. Brevis CD2, L. Salivarius FV2 ve L. Plantarum de dahil olmak üzere farklı bakteriyel suşların probiyotik olarak etkinliğini tanımlamıştır.^[56,57] Birlikte ele alındığında, bu sınırlı çalışmalar BV ve vajinal disbiozis tedavisinde probiyotiklerin ve bakteriyel tedavilerin araştırılmasına devam edilmesini desteklemektedir. Bununla birlikte, sağlıklı vajinal floranın tekrar elde edilmesi için en uygun suş, dozaj, formülasyon, zamanlama ve uygulanma yolunun saptanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

In vitro bir çalışmada probiyotik tedavinin, SiHa hücrelerinde HPV16 E6 ve E7 ekspresyonu üzerindeki etkisi incelemiştir. Sonuçlar, serviks kanseri hücrelerinde Bifidobacterium Adolescentis ile tedavinin ardından 48 saat sonra hem E6 hem de E7 mRNA transkripsiyon düzeylerinin düştüğünü ortaya koymuştur; bununla birlikte, E6 ve E7 protein ekspresyonu anlamlı olarak değişmemiştir. mRNA transkripsiyon düzeyindeki belirgin düşüş B. Adolescentis'in HPV E6 ve E7'ye karşı bir miktar anti-viral aktivite gösterebileceğini önemektedir.^[58]

Diğer çalışmada ise, Lactobacillus'un normal servikal hücreler üzerindeki sitotoksik etkileriyle HeLa (servikal kanser) hücrelerindeki etkisi karşılaştırılmıştır.^[59] Normal servikal hücreler ve HeLa hücreleri, kültür supernatantlarına, sitoplazmik ekstraktlara, hücre duvar ekstraktlarına ve canlı L. Gasseri ile L. Crispatus hücrelerine maruz bırakılmıştır. Hücre büyüme inhibisyonu, MTT assay (Metil tiazol difenil tetrazolyum) kullanılarak ölçülmüştür. Lactobacilli Supernatantına maruz bırakıldıktan sonra HeLa hücre büyümesi, normal hücrelere kıyasla önemli derecede inhibe edilmiş, bu durum Lactobacilli'nin serviks kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler yaptığını, ancak sağlıklı hücrelere sitotoksik etkisi olmadığını göstermiştir.^[59] Bununla birlikte, bakterilerin kültür hücreleri üzerindeki etkilerinin, probiyotiklerin hücreler üzerindeki etkilerini in vivo olarak doğru bir şekilde tahmin edemeyebileceğini, bu nedenle bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirtmek önemlidir.

Üçüncü bir çalışmada, HPV (+) düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlu 54 kadın 6 ay boyunca izlenmiş; çalışma grubu, Lactobacillus Casei içeren günlük bir adet probiyotik içecek tüketirken, kontrol grubuna hiçbir tedavi uygulanmamıştır.^[60] Altı aydan

sonra, probiyotik kullanıcılarında sitolojik anormalliklerin gerileme oranları daha fazla olduğu gözlenmiştir (tedavi almayan kadınlarda % 60'a karşı % 31). HPV, probiyotik kullanıcıların % 29'unda ve kontrol hastalarının ise sadece % 19'unda temizlenmiştir.^[60] Bu sonuçlar, mekanizmanın bilinmediği halde probiyotiklerin, HPV klirensini desteklemede rol oynayabileceğini göstermektedir.

Probiyotiklerin tek başına, bağırsak Th17 iltihabı seviyesini düşürerek ve anti-inflamatuvar Treg hücrelerini destekleyerek farelerde sarkomları önlemede rol oynadıkları gösterilmiştir.^[61,62] Gastrointestinal kanserler için barsak probiyotikleri gibi vajinal probiyotikler, immün-sürveyansın desteklenmesi ve Treg hücrelerinin kronik inflamasyonu azaltmak için teşvik edilmesi gibi benzer mekanizmalarla jinekolojik kanserler riskini potansiyel olarak azaltabilir. Bir probiyotik, jinekolojik bir tümöre direkt olarak uygulandığında veya enjekte edildiğinde, tümör mikro çevresini olumlu şekilde değiştirebilir. Nitekim, in vitro çalışmalar, vajinal mikrofloranın kanser hücrelerinin apoptozunu artırabileceğini veya dendritik hücrelerin ve Treg hücrelerinin anti-inflamatuvar sitokinler üretmesine neden olabileceğini göstermiştir.^[63-65]

Bu çalışmalar, faydalı bakterilerin pleiotropik mekanizmaları ve vajinal sağlığın desteklenmesi amacıyla kullanılmaları konularında ileri inceleme ihtiyacını vurgulamaktadır. Oral ya da lokal olarak verilen spesifik bakteri suşlarının mekanizmalarını, dozajı ve formülasyonu, VMB kompozisyonunu, vajinal sağlığın restorasyon ve rekolonizasyonunu, jinekolojik kanserin önlenmesi ve / veya tedavisinde nasıl uygulanabileceğini araştırmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

İnsan mikrobiyomu üzerindeki çalışmalar, büyük ölçüde insan in vitro modelleri, sekans teknolojisi ve İnsan Mikrobiyom Projesi gibi büyük ölçekli uluslararası araştırma konsorsiyumları (Vajinal Mikrobiome Consortium) ve teknolojik ilerlemeler sayesinde gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu alandaki yeni bilgiler, sağlık ve hastalık konusundaki yaklaşımımızda devrim yapma potansiyeline sahiptir. Mevcut araştırmaların birçoğu GI mikrobiyomu ve genel olarak konak sağlığını nasıl etkilediğine odaklanmıştır. Örneğin, GI mikrobiyomu ile kolorektal kanser arasındaki ilişki iyi belgelenmiştir. Bununla birlikte, bağırsak ve vajinal mikrobiyomlar ile jinekolojik kanserler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda önemli bir boşluk vardır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalar teşvik edici olmakla birlikte, insan mikrobiyomu ve jinekolojik kanser konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Son yıllardaki çalışmalar, mikrobiyomun karsinogenezde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Vajinal mikrobiyom, vajinit ve HPV enfeksiyonu gibi ortak durumlardaki rolüne ek olarak jinekolojik kanserlerin gelişimi veya önlenmesinde de etkili olabilir. Probiyotikler aracılığıyla vajinal mikrobiyom modülasyonunu koruyucu bir strateji olarak kullanıp kullanılmayacağı yada jinekolojik kanserlerin tedavisine katkıda bulunup bulunmayacağını belirlemek için de ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki epidemiyolojik çalışmalar, mikrobiyomu kanser dahil olmak üzere hastalıklar için bir risk faktörü olarak değerlendirmelidir. Önceki çalışmalar vajinal ve servikal mikrobiyom üzerine odaklanmışken, perinatal, uterin, ve over mikrobiyomlarını araştırmak da yararlı olabilir.

İnsan hücre kültürü modelleri ve insan klinik araştırmaları da gelecek için kritik öneme sahip olacaktır. İnsan hücre kültürü modelleri, konak-mikrobiyom etkileşimlerini araştırmak ve epitel bariyer disfonksiyonu, bakteriyel translokasyon ve karsinogenez arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için kullanılmaktadır. Dahası, konak hücre-mikroorganizma etkileşimlerinin değerlendirilmesi yoluyla bu bakterilerin konak hücrelerle nasıl bir etkileşimde bulunduğunu belirlememiz kritik öneme sahiptir. Etnik ve/veya sosyoekonomik çeşitlilik de dahil olmak üzere mikrobiyom kompozisyonunu etkileyebilecek konağa bağlı faktörleri kanserlere ilişkin farklılıkları ortaya koymak için önemlidir.

Disbozis veya mikrobiyomun yapısı, kanser gelişimini, ilerlemesini ve persistansını doğrudan etkileyebilir. Bu alanda yapılan araştırmalar, mikrobiyomdaki bozulmalarla jinekolojik kanserler arasındaki ilişkinin korelasyonel veya nedensel olup olmadığını belirlemesine yardımcı olmak için de gereklidir; çünkü bu alandaki araştırmalar hala emekleme döneminde. Yakın gelecekte vajinal mikrobiyomun manipülasyonu, kadın sağlığına ve koruyucu bakıma yaklaşım biçimini değiştirme potansiyeline sahiptir. *Lactobacillus* spp. dışındaki diğer vajinal bakterilerin hangi rollere sahip olduğunun ortaya çıkarılması ve bunların manipülasyonunun doğuracağı sonuçlar açısından ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır. Vajinal mikrobiyoma sahip diğer vücut bölgelerindeki mikrobiyomlar da dikkate alınmalıdır. Bağırsak-beyin eksenini gibi bağırsak-vajina eksenini de kadın sağlığında önemli bir role sahip olabilir.

Jinekolojik kanserde insan mikrobiyomunun rolünü daha iyi anlamak ve yeni önleyici veya tedavi edici stratejiler geliştirmek için klinik, translasyonel ve temel bilim stratejilerini kullanmak gerekmektedir. Mikrobiyom kompozisyonu ve konak-mikrobiyom etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması sonuçta terapötiklerin iyileştirilmesine, yeni ajanlar ve/veya dozaj rejimlerinin geliştirilmesine de yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(1):4680–7.
2. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9(11):CD005340.
3. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol* 2012;66(1):371–89.
4. Balzer S, Malde K, Lanzen A, Sharma A, Jonassen I. Characteristics of 454 pyrosequencing data—enabling realistic simulation with flowsim. *Bioinformatics* 2010; 26(18): 420–5.
5. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol* 2007; 45(9): 2761–4.
6. Braundmeier AG, Lenz KM, Inman KS, Chia N, Jeraldo P, Walther-Antonio MR, et al. Individualized medicine and the microbiome in reproductive tract. *Front Physiol* 2015;6(97).
7. Martin DH, Marrazzo JM. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. *J Infect Dis* 2016; 214 (1): S36–41.
8. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 (1):4680–7.
9. Albert AY, Chaban B, Wagner EC, Schellenberg JJ, Links MG, van Schalkwyk J, et al. A study of the vaginal microbiome in healthy Canadian women utilizing cpn60-based molecular profiling reveals distinct *Gardnerella* subgroup community state types. *PLoS ONE* 2015;10 (8):e0135620.
10. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012;4(132):132–52.
11. Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafiyan H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome–host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol* 2011;19(7):349–59.
12. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11): 800–12.
13. Chase DM, Kauderer J, Wenzel L, Ramondetta L, Cella D, Long 3rd HJ, et al. Factors associated with grade 3 or 4 treatment-related toxicity in women with advanced or recurrent cervical cancer: an exploratory analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Trials 179 and 204. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(2):303–8.
14. Agito MD, Atreja A, Rizk MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection: ready for prime time? *Cleve Clin J Med* 2013;80(2):101–8.
15. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention. *Biomed Pharmacother* 2015; 70:103–10.

16. Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13:271.
17. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS ONE* 2013;8(5):e63514.
18. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014;210(11):1723–33.
19. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(4):715–23.
20. Oh HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):1–9.
21. Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr* 2016;35(6):1434–41.
22. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Tellez-Sosa J, Martinez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS ONE* 2016;11(4):e0153274.
23. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9(5):357–66.
24. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015;5:16865.
25. Ghosh I, Mandal R, Kundu P, Biswas J. Association of genital infections other than human papillomavirus with pre-invasive and invasive cervical neoplasia. *J Clin Diagn Res* 2016;10(2):01–6.
26. Walther-Antonio MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med* 2016;8(1):122–137.
27. Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin Reprod Med* 2014;32(1):43–9.
28. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;162(6):585–90.
29. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579–91.
30. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228):480–4.
31. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energybalance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):58–65.
32. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014;21(5):450–8.
33. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe* 2011;10(4): 324–35.
34. Xu D, Lin TH, Yeh CR, Cheng MA, Chen LM, Chang C, et al. The wedelolactone derivative inhibits estrogen receptor-mediated breast, endometrial, and ovarian cancer cells growth. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–11.
35. Antunes CM, Strolley PD, Rosenshein NB, Davies JL, Tonascia JA, Brown C, et al. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *N Engl J Med* 1979;300(1):9–13.
36. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(2): 304–13.
37. Poole EM, Lee IM, Ridker PM, Buring JE, Hankinson SE, Tworoger SS. A prospective study of circulating C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha receptor 2 levels and risk of ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2013;178(8): 1256–64.
38. Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Gibbs RS, et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. *Vaginal Infection and Prematurity Study Group. J Infect Dis* 1995;171(6):1475–80.
39. Silver HM, Sperling RS, St Clair PJ, Gibbs RS. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):808–12.
40. Hillier SL, Krohn MA, Cassen E, Easterling TR, Rabe LK, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis and vaginal bacteria in amniotic fluid infection in women in preterm labor with intact fetal membranes. *Clin Infect Dis* 1995;20(2): 276–8.
41. Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, Hasselquist MB, Hansen PW, Eschenbach DA, et al. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(2):435–41.
42. Kiviat NB, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Wasserheit JN, Paavonen JA, Bell TA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14(2):167–75.
43. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5): 1–9.
44. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10(5):296–306.
45. Brewster WR, Ko EM, Keku TO. An evaluation of the microbiota of the upper genital tract of women with benign changes and epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15):5568–5568.

46. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007;13(6):912–5.
47. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update* 2015;21(3):353–77.
48. Macklaim JM, Cohen CR, Donders G, Gloor GB, Hill JE, Parham GP, et al. Exploring a road map to counter misconceptions about the cervicovaginal microbiome and disease. *Reprod Sci* 2012;19(11):1154–62.
49. Li J, Wang W, Xu SX, Magarvey NA, McCormick JK. Lactobacillus reuteri-produced cyclic dipeptides quench agr-mediated expression of toxic shock syndrome toxin-1 in staphylococci. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(8):3360–5.
50. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 2011;86(1):58–64.
51. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Cook A, Habbema JD, Reid G. Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111(3):245–8.
52. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1212–7.
53. Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(6):1225–34.
54. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect* 2006;8(6):1450–4.
55. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis EC, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol* 2009;55(2):133–8.
56. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(1):67–74.
57. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2) 1–6.
58. Cha MK, Lee DK, An HM, Lee SW, Shin SH, Kwon JH, et al. Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis SPM1005-A on human papillomavirus type 16. *BMC Med* 2012;10:72.
59. Motevaseli E, Shirzad M, Akrami SM, Mousavi AS, Mirsalehian A, Modarressi MH. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate. *J Med Microbiol* 2013;62(7):1065–72.
60. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(1):46–51.
61. Vetzizou M, Pitt JM, Daillere R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350(6264):1079–84.
62. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamaki J, Panagiotou G, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(9):1306–15.
63. Nami Y, Abdullah N, Haghshenas B, Radiah D, Rosli R, Khosroushahi AY. Assessment of probiotic potential and anticancer activity of newly isolated vaginal bacterium Lactobacillus plantarum 5BL. *Microbiol Immunol* 2014;58(9):492–502.
64. Nami Y, Abdullah N, Haghshenas B, Radiah D, Rosli R, Yari Khosroushahi A. A newly isolated probiotic Enterococcus faecalis strain from vagina microbiota enhances apoptosis of human cancer cells. *J Appl Microbiol* 2014;117(2):498–508.
65. Eslami S, Hadjati J, Motevaseli E, Mirzaei R, Farashi Bonab S, Ansaripour B, et al. Lactobacillus crispatus strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an antiinflammatory phenotype to DCs. *APMIS* 2016;124(8):697–710.