

## Bölüm 4

# PANKREAS KANSERİ VE ORAL MİKROBİYOTA

Akın YİĞİN<sup>1</sup>  
Mehmet DEMİRCİ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kanser, genetik ve epigenetik değişimler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi birçok faktörün birlikte etkileşimi ile gelişen ve bu faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir hastalıktır. Yapılan kanser araştırmalarında, farklı genetik ve immünojenetik mekanizmaların konakta rol aldığını ve karsinogenezde sürecinde rol alan olayların karmaşıklığını ortaya koymaktadır (Pope & ark., 20117). Son yıllarda kanser hastalarının çok ciddi artışı, tüm ülkelerde endişe yaratmaktadır. 1990 sonrası yapılan kanser araştırmalarında, kanser gelişiminin yaklaşık %16'sının enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu oran gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde ki şartlar dolayısıyla fark göstermektedir ve sırasıyla yaklaşık %23 ve %7 olarak kabul görmektedir (Meng & ark., 2018; de Martel & ark., 2012). Hepimiz trilyonlarca mikroorganizma ile birlikte yaşıyor olsak da, sadece bazılarımızda kanser mekanizmaları aktif olmakta ve kanser gelişmektedir. Bu nedenle, konak immün sistemi, konak mikrobiyota kompozisyonu ve diğer pek çok risk faktörünün kanser oluşum sürecinde aktif rol aldıkları ve bu sürecin ilerlemesinden sorumlu olduklarına inanılmaktadır (Garrett, 2015). Çalışmalar, kanser ve mikrobiyotamız arasındaki ilişkinin oldukça kompleks olduğunu bize göstermektedir (Meng & ark., 2018). Son yıllarda moleküler tekniklerin ciddi gelişmesi sonucu oluşturulan insan genom projesi ve bununla bağlantılı olarak geliştirilen insan mikrobiyom projesi ve bazı kapsamlı projelerle, vücudumuzda flora içerdiklerini bildiğimiz deri, ağız, burun boşlukları, gastrointestinal sistem ve vajina gibi farklı bölgelerinden farklı çeşitlilik ve farklı kompozisyonu olan mikrobiyotalar olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (Machesi & ark., 2016). Bu teknolojik gelişmelerle, kültürde üretilmediğimiz bakterilerin, bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) genini hedefleyen moleküler yöntemlerle, hem dışkı, tükürük gibi biyolojik materyallerden, hem de dokulardan yapılan analizlerle,

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik AD, email: akinyigin@yahoo.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, email: demircimehmet@hotmail.com

kili patojenik bir bakteri olan *Porphyromonas gingivalis*'e (ATTC 53978 suşu) karşı en yüksek plazma antikor konsantrasyonu saptanmış ve bu hastalarda 2 kat artmış pankreatik kanser riski olduğu bildirilmiştir (Michaud & ark, 2012). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, oral patojenler, *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'in taşınmasının pankreas kanseri riski ile daha yüksek düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiş ve oral mikrobiyotanın pankreas kanserinin etiolojisinde rol oynayabileceğine dair kanıt sunulduğu belirtilmiştir (Fan & ark., 2018).

## **SONUÇ**

Sonuç olarak, pankreas kanseri gelişimi ve oral mikrobiyota ilişkisi varlığı günümüzde kesinleşmiştir. Fakat tüm bu bilgilere ve teknolojik olanaklarımıza rağmen, pankreas kanserinin erken tespiti için düşündüğümüz bir oral mikrobiyota profili ortaya çıkarılamamıştır. Bu yönde yapılacak çalışmalar pahalı oluşu nedeniyle ancak sınırlı sayıda numune içermekte ayrıca insan çalışmalarına ne yazık ki farklı faktörlerinde etki etmesi nedeniyle sonuç çıkartılmakta zorlanılmaktadır. Oral mikrobiyota ve pankreas kanserleri arasında etkileşimin net açıklanabilmesi günümüzde kullanılan moleküler tekniklerin daha ulaşılabilir fiyat seviyelerine gelmesi önemlidir. Ayrıca bu etkileşimin ayrıntılı olarak gösterilebilmesi için gnotobiyotik hayvan modellerinin kullanılması ve denklemin değişkenlerinin tek tek kontrol edilmesi gereklidir. Bu hastalarda net bir oral mikrobiyota profili çıkartılabilirse, pankreas kanserlerinin erken teşhisi veya bunun probiyotiklerle yönlendirilebilmesinin olanağı sunulacaktır. Bu yönde yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile pankreas kanserinin önlenmesi, erken teşhisi ve tedavisi için adımlar atılabilir.

## **KAYNAKLAR**

- Bailey, P., Chang, D.K., Nones, K., Johns, A.L. ... & Grimmond, S.M. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016; 531(7592), 47.
- Bardeesy, N., & DePinho, R.A. (2002). Pancreatic cancer biology and genetics. *Nature Reviews Cancer*. 2(12):897.
- Battaloğlu E & Başak AN. (2010). Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler. *Klinik Gelişim Dergisi*. 23,128-33.
- Biankin, A. V., Waddell, N., Kassahn, K. S., ... & Grimmond, S. M. (2012). Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*, 491(7424), 399-405.
- Bracci, P.M. (2017). Oral Health and the Oral Microbiome in Pancreatic Cancer: An Overview of Epidemiological Studies. *Cancer J*. 23(6):310-314. doi: 10.1097/PPO.0000000000000287.

- Chen, J., Domingue, J. C., & Sears, C. L. (2017). Microbiota dysbiosis in select human cancers: Evidence of association and causality. *Seminars in immunology*, 32, 25-34.
- Chittiboyina, S., Chen, Z., Chiorean, E. G., Kamendulis, L. M., & Hocevar, B. A. (2018). The role of the folate pathway in pancreatic cancer risk. *PLoS One*, 13(2):e0193298. doi:10.1371/journal.pone.0193298.
- de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 13(6):607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., Lakshmanan, A., ... Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 192(19), 5002-17.
- Dhillon, A.S., Hagan, S., Rath, O., & Kolch, W. (2007). MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 26(22):3279.
- Downward, J. (2013). Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 3(1):11.
- Ertz-Archambault, N., Keim, P., & Von Hoff, D. (2017). Microbiome and pancreatic cancer: A comprehensive topic review of literature. *World journal of gastroenterology*, 23(10), 1899-1908.
- Fan, X., Alekseyenko, A.V., Wu, J., ... & Ahn, J. (2018). Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 67(1):120-127. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.
- Filoche, S., Wong, L., & Sissons, C. H. (2010) Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res.* 89(1):8-18. doi: 10.1177/0022034509351812.
- Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6230), 80-6.
- Hansel, D.E., Kern, S.E., & Hruban, R.H. (2003). Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Annual review of genomics and human genetics.* 4(1):237-256.
- Jin, K., Luo, G., Xiao, Z., Liu, Z., Liu, C., Ji, S., Xu, J., Liu, L., Long, J., Ni, Q., ... & Yu, X. (2015). Noncoding RNAs as potential biomarkers to predict the outcome in pancreatic cancer. *Drug design, development and therapy*, 9, 1247-55. doi:10.2147/DDDT.S77597.
- Karl, J. P., Hatch, A. M., Arcidiacono, S. M., Pearce, S. C., Pantoja-Feliciano, I. G., Doherty, L. A., & Soares, J. W. (2018). Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Frontiers in microbiology*, 9, 2013. doi:10.3389/fmicb.2018.02013.
- Leal-Lopes, C., Velloso, F. J., Campopiano, J. C., Sogayar, M. C., & Correa, R. G. (2015). Roles of Commensal Microbiota in Pancreas Homeostasis and Pancreatic Pathologies. *J Diabetes Res.* 2015:284680.
- Lederberg, J., & McCray, A.T. (2001) 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words Genealogical Treasury of Words. *Scientist.* 15(7):8.
- Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G., Quraishi, M. N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K. M., Thomas, L. V., Zoetendal, E. G., ... & Hart, A. (2015). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, 65(2), 330-9.
- Meng, C., Bai, C., Brown, T. D., Hood, L. E., & Tian, Q. (2018). Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 16(1), 33-49.
- Michaud, D. S., & Izard, J. (2014). Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 20(3), 203-6.
- Michaud, D. S., Izard, J., Wilhelm-Benartzi, C. S., You, D. ... & Riboli, E. (2012). Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European pros-

- pective cohort study. *Gut*, 62(12), 1764-70.
- Mitsuhashi, K., Noshō, K., Sukawa, Y., Matsunaga, Y., ... & Shinomura, Y. (2015). Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*, 6(9), 7209-20.
- Olson, S. H., Satagopan, J., Xu, Y., Ling, L., Leong, S., Orlow, I., Saldia, A., Li, P., Nunes, P., Madonia, V., Allen, P. J., O'Reilly, E., Pamer, E., ... & Kurtz, R. C. (2017). The oral microbiota in patients with pancreatic cancer, patients with IPMNs, and controls: a pilot study. *Cancer causes & control: CCC*, 28(9), 959-969.
- Pope, J. L., Tomkovich, S., Yang, Y., & Jobin, C. (2016). Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Translational research: The journal of laboratory and clinical medicine*, 179, 139-154.
- Raj, N.P., Klimstra, D., Shah, R ... & Reidy, D.L. Next-generation sequencing (NGS) in pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): Defining differentiation and grade genetically. *Journal of Clinical Oncology* 35(4):291.
- Schmitt, A.M., & Chang, H.Y. (2016). Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer cell*. 29(4):452-463.
- Schultz, N.A., Dehlendorff, C., Jensen, B.V., ... & Johansen, J.S. (2014). Micro RNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA*. 311(4), 392-404.
- Sherr, C.J., & McCormick, F. (2012). The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer cell*, 2(2):103-112.
- Velculescu V, Sausen M, & Adleff V. (2018). U.S. Patent Application. 15/552,076.
- Verma, D., Garg, P.K., & Dubey, A.K. (2018). Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol*. 200(4):525-540. doi: 10.1007/s00203-018-1505-3.
- Villéger, R., Lopès, A., Veziant, J., Gagnière, J., Barnich, N., Billard, E., Boucher, D., ... & Bonnet, M. (2018). Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis. *World journal of gastroenterology*, 24(22), 2327-2347.
- Waddell, N., Pajic, M., Patch, A. M., Chang, D. ... & Grimmond, S. M. (2015). Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*, 518(7540), 495-501..
- Wade, W.G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 69(1):137-43. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006.
- Wang, L., Basturk, O., Wang, J., ... & Klimstra, D.S. (2018). A FISH Assay Efficiently Screens for BRAF gene Rearrangements in pancreatic acinar-type neoplasms. *Modern Pathology*. 31(1), 132.
- WHO. (2018). <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics>.
- Widdison, A. L. (1996). Pathogenesis of pancreatic infection. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 78(4), 350-3.
- Wolfgang, C. L., Herman, J. M., Laheru, D. A., Klein, A. P., Erdek, M. A., Fishman, E. K., & Hruban, R. H. (2013). Recent progress in pancreatic cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 63(5), 318-48.
- Yıldırım, H. T., Diniz, G., Aktaş, S. (2018). Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve onkolojik araştırmalardaki önemi. *Derleme. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 28(1):1-6.
- Yüksekdağ, Z. N., & Zeydanlı, M. N. (2013). Folat Eksikliği ve Probiyotikler, *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2(2):21-36.
- Zarco, M. F., Vess, T. J., & Ginsburg, G. S. (2012). The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis*. 18(2):109-20. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x.