

# MİKROBİYATA VE KANSER

# 17.

## BÖLÜM

Ayşe KÖTEK SEDEF<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Mikrobiyota vücudumuzda yaşayan patojenik ve patojenik olmayan mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik yapıya verilen isim olup önemli sistemlerden birini oluşturmaktadır (1,2). Vücudumuzdaki toplam hücre sayısından yaklaşık on kat daha fazla mikrobiyal hücre bulunmaktadır (3). Çocukluk dönemlerinden itibaren mikrobiyatanın şekillenmesi başlar ve yaşam boyu süren dinamik bir süreç olarak devam eder (4). İnce barsak mukozasında  $10^{14}$  mikroorganizma kolonize olmuştur ve intestinal mikrobiyatanın içeriğini intestinal motilite, pH, nutrientler, intestinal sekresyonlar, antibiyotik kullanımı, kötü beslenme ve yaşam şekli gibi faktörler etkilemekte ve şekillendirmektedir (5). Patojen olmayan barsak mikrobiyotasının temel nutriyentlerin sağlanması, K vitamini sentezi, selülozun sindirilmesi, anjiyojenesis başlaması ve enterik sinir iletiminde rol oynaması gibi faydaları bulunmaktadır (6). Ayrıca mukozal bariyer oluşturmak suretiyle patojenlere karşı koruma görevi de üstlenmektedirler. İntestinal yapılar dışında deri ve vajina da mikrobiyatanın bahsedildiği diğer vücut bölgeleri olup her insanda kendine özgü mikroorganizmalardan oluşan spesifik mikrobiyata ortamından bahsetmek mümkündür. Beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlıklar, geçirilen hastalıklar ve maruz kalınan patojenler insanların mikrobiyata içeriğini etkilemekte ve farklılıklar ortaya çıkmaktadır.

Ancak bu faydalarının yanında patojen mikrobiyata varlığında ya da non-patojen mikrobiyata-

nın anormal değişiklikleri neticesinde ise alerjik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, obezite, depresyon ve anksiyete, alzheimer, diyabet mellitus ve kanser gelişimi hızlanır (7,8). Mikrobiyatanın hastalıklar ile ilişkisini inceleyen önemli sayıda çalışma yapılmıştır. Mikrobiyatanın kanser ile ilişkisini de inceleyen oldukça fazla sayıda çalışma olup cilt, kolon, karaciğer, meme ve akciğer gibi organlarda mikrobiyata kaynaklı kanser gelişiminin gözlemlendiği tespit edilmiştir (9). Tabiki bu bilginin yanında karaciğer ve kolon kanseri gelişiminin azaldığı gözlenen mikrobiyata çalışmaları da yapılmıştır.

### MİKROBİYATA VE KANSER İLİŞKİSİ

Karsinogenez basamakları göz önüne alındığında birçok aşamada inflamasyon ve immün sistemin fonksiyonlarının etkili olduğu bilinmektedir. Birçok tümörde infeksiyöz ajanlarının kendisinin ya da oluşturdukları İnflamatuvar süreçlerin etyopatogeneze rol aldığı gösterilmiştir (10). Mikrobiyatanın bileşenleri incelendiğinde koruyucu faktörler ile olan dengenin bozulması kanser gelişiminde esas rolü üstlenmektedir. Ayrıca vücudun inflamatuvar süreçler çerçevesinde verdiği yanıtlar da kanser gelişiminde şüphesiz rol almaktadır. IL-10, IL-18, IL-22 gibi sitokinlerin değişen düzeyleri ile mikrobiyata arasında gelişen disbiyozis kanser gelişimde suçlanan mekanizmalardan birini oluşturmaktadır. Lokal etkilerin yanında, mikrobiyatanın uzak organlardaki karsinogenezise tümör nekrotizan faktör (TNF) tarafından düzenlenen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve epiteyal

<sup>1</sup> Uzm Dr, Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, aysektk@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-2343-0551

genotoksite ile katkıda bulunduğu tanımlanmıştır (11). Ayrıca antibiyotik kullanımına bağlı değişen mikrobiyaya östrojen metabolizmasında değişimlere bağlı olarak meme kanseri gelişime zemin hazırlayabilmektedir (12).

Mikrobiyatanın kanser gelişiminde aldığı rol dışında başta kemoterapi ve immünoterapi olmak üzere sistemik onkolojik tedaviler ile elde edilen yanıtları tümör mikroçevresi üzerindeki etkileri vasıtasıyla değiştirebildiği bilinmektedir. Bunların başında oksaliplatin ve siklofosfamid gelmekte olup immünoterapilerin de etkinlik ve yan etkilerinin değişiminde mikroçevresel etkilerin önemi büyüktür. Oksaliplatin, reaktif oksijen metabolitleri miktarını artırarak oksidatif strese yol açar ve bu sayede DNA'da hasarlar meydana getirerek antitümöral etkinlik gösterir (13). Mikrobiyotanın antibiyotik ile ortadan kaldırıldığı farelerde yapılan bir çalışmada bu metabolitlerin düzeyi azaltmakta ve oksaliplatin antitümör etkisinin azaldığı tespit edilmiştir (14). Siklofosfamidin de benzer şekilde etkinliğinin antibiyotik ile mikrobiyotanın bozulduğu farelerde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (15). Tüm vücut radyoterapi uygulanan hastalarda da intestinal mikrobiyaya, değişimleri ile tedavilerinin etkinliğini arttırmakta olduğu biliniyor (16)

## SONUÇ

Mikrobiyatanın hastalıkların etyopatogenezinde aldığı rolü araştıran çalışmalar şüphesiz tanısal ve terapotik işlemlerde mikrobiyatanın da temel bir unsur olduğu gerçeğini göstermektedir. Kanser hastaları için de son derece önemli olan bu denge nin hem kanserin gelişiminde hem de tedavi aşamasında rol aldığı unutulmamalı ve bu süreçleri olumsuz etkileyebilecek gereksiz antibiyotik kullanımlarından uzak durulması hayati öneme sahiptir. Ayrıca bu alanda yapılan ve yapılmaya devam edilen çalışmalar neticesinde mikrobiyatanın kanser ile ilişkisi giderek daha da netleşecek ve yeni bilgiler ışığında tanı ve tedavide bilinmesi gereken temel unsurlardan olacağı dikkati çekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Lederberg, J; McCray, AT (2001). "Ome Sweet 'Omic— a genealogical treasury of words". *Scientist* 15: 8.
2. "The NIH Human Microbiome Project". *Genome Res* 19 (12): 2317–2323. 2009. doi:10.1101/gr.096651.109.
3. Coyle, MD, Walter J. "The Human Microbiome: The Undiscovered Country". p. 16. Retrieved 2 March 2012.
4. Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS. Biol.* 2007, 5, 1556–1573
5. Gerritsen, J.; Smidt, H.; Rijkers, G.T.; de Vos, W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011, 6, 209–240.
6. Guarner, F.; Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361, 512–519
7. Tsuji, M.; Suzuki, K.; Kinoshita, K.; Fagarasan, S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin. Immunol.* 2008, 20, 59–66.
8. Tuohy, K.M.; Hinton, D.J.; Davies, S.J.; Crabbe, M.J.; Gibson, G.R.; Ames, J.M. Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota—implications for health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 847–857.
9. Schwabe, R. F. & Jobin, C. The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer* vol. 13 800–812 (2013).
10. de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D. and Plummer, M., Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012. 13:607–615.
11. Westbrook, A. M., Wei, B., Hacke, K., Xia, M., Braun, J. and Schiestl, R.,H., The role of tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor receptor signalling in inflammation-associated systemic genotoxicity. *Mutagenesis* 2012. 27: 77–86.
12. Sergeantanis, T. N., Zagouri, F. and Zografos, G. C., Is antibiotic use a risk factor for breast cancer? A meta-analysis. *Pharmacoevidemiol. Drug Saf.* 2010. 19: 1101–1107
13. Dasari, S. & Bernard Tchounwou, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 740, 364–378 (2014).
14. Laurent, A., Nicco, C., Chereau, C., Goulvestre, C., Alexandre, J., Alves, A., Levy, E. et al., Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005. 65: 948–956.
15. Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Dailhere, R., Hannani, D., Enot, D. P. et al., The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013. 342: 971–976.
16. Paulos, C. M., Wrzesinski, C., Kaiser, A., Hinrichs, C. S., Chieppa, M., Cassard, L., Palmer, D. C. et al., Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J. Clin. Invest.* 2007. 117: 2197–2204.