

BÖLÜM 4

MİKROBİYOTANIN KANSER TEDAVİLERİNDEKİ ROLÜ

Ali ÜÇKAYABAŞI¹

GİRİŞ

Kanser, 21. yüzyılın en büyük sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde vaka sayılarında ciddi bir artış görülmekle birlikte, standart tedavi yöntemleri de yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, daha etkili tedaviler bulmak son derece önemlidir (1). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, mikroorganizmaların birçok antikanser tedavi modeli üzerindeki etkisinin gösterilmesi heyecan verici gelişmelere yol açmıştır (2). Özellikle de tümör mikroçevresindeki myeloid kökenli hücreler aracılığı ile kemoterapi ve immünoterapi gibi çeşitli antikanser tedavilere verilen bireysel yanıtları değiştirebilme yeteneği, mikroorganizmaların kanser tedavilerinde kullanılabileceği fikrini desteklemektedir (1-6). Ancak her tedavide olduğu gibi kanser tedavisinde de mikroorganizmaların kullanımının bazı dezavantajları vardır. Gelecekte, bu konudaki çalışmaların hız kazanmasıyla geleneksel antikanser tedaviyi destekleyebileceği düşünülmektedir.

1. MİKROBİYOTA VE KEMOTERAPİ

Bağırsak mikrobiyotasının, kemoterapötik farmakokinetik ve toksisite üzerindeki etkisi son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7-9). Örnek olarak bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonuna bağlı olarak kolorektal kanser tedavisinde kullanılan topoizomeraz I inhibitörü olan irinotecanın toksisitesi verilebilir. Karaciğerdeki glukuronosiltransferazlar, irinotecanın aktif formu olan SN-38'i detoksifiye ederek inaktif SN-38-G20'ye dönüştürür. Yine de bağırsakta, β -glukuronidaz eksprese eden birçok bakteri SN-38-G'yi tekrar SN 38'e dönüştürerek gastroenterite neden olur (10). Bu toksisite, geniş spektrumlu antibiyotikler veya β -glukuronidaz inhibitörleri ile önlenabilir (11). Birkaç çalışma ise bağırsak mikrobiyotasının, ilaçların kanser hücreleri üzerindeki toksik etkisini destekleyen bir tümör mikro ortamı sağlayarak ve ilaca bağlı immünojenik hücre ölümünün ardından antikanser adaptif bağışıklığı sürdürerek kemoterapi

¹ Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Adana, ckybsiali@gmail.com

etkinliğini modüle edebildiğine dair kanıt sağlamıştır. İn vivo klinik çalışmalarda sadece platin analogları ve siklofosfamid ile ilgili veriler bildirilmiştir (12).

Platin bazlı kemoterapötik ajanlar

Platin bazlı sitotoksik bileşikler, 1978 yılında Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar olarak günümüzde yerini almışlardır (13). Bu ajanlar kanser hücrelerinin apoptozuyla sonuçlanan sitotoksik bir etki gösterirler. Oxaliplatin bu ajanlardan biri olup, immünojenik kanser hücre ölümünü indükler ve antijen sunan hücreler aracılığı ile antitümör immün cevabını stimüle ederek uzun süreli tümör regresyonu ve kür sağlar (14).

Kommensal mikrobiyotanın, platin bazlı bileşiklerin antikanser etkilerini modüle ettiği düşünülmektedir. Oxaliplatin ile tedavi edilen subkutan nodülleri bulunan farelerde, tümör hücrelerinin sayılarında azalma ve sağkalım oranında bir artış tespit edilmiştir. Oxaliplatinin, tümör infiltre eden miyeloid hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini arttırarak, tümör hücresinde DNA hasarına ve akabinde tümör hücrelerinin sayılarının azalması ile sonuçlanan tümör regresyonuna neden olur. Tümör filtre eden miyeloid hücrelerde ROS üretimi, NADPH oksidaz 2'yi (NOX2) oluşturan ROS'un sitokrom B-245 ağır zincir (Cybb) ekspresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (14).

Alkilleyici ajanlar

Lenfomaların ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerden biri olan siklofosfamid (CTX) ise, aynı zamanda immünomodülatör etkileri ve immünojenik kanser hücresi ölümünü indükleyen bir alkilleyici ajandır (15). Siklofosfamid, T regülatör (Treg) hücrelerin sayısının azalmasını ve tümör büyümesi üzerinde etkileri olan T yardımcı hücre 1 (TH1) ve TH17 hücrelerinin sayısının artışıını indükleyerek tümör mikroçevresi üzerinde etki gösterir (16,17).

Viaud ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (6), katılımcıların CTX'e karşı vermiş oldukları anti-tümör immünolojik cevapta mikroorganizmaların oynadığı potansiyel rol araştırılmıştır. CTX ile tedavi edilen farelerde, CTX ve diğer alkilleyici ajanlar ile tedavi gören hastalarda meydana gelen mukoza iltihabına benzer şekilde, bozulmuş bir bağırsak epitel bariyeri geliştiği gözlenmiştir. İlaç uygulamasından yedi gün sonra, ince bağırsakta gelişen disbiyoz, *Lactobacillus johnsonii* ve *Enterococcus hirae* gibi Gram (+) kommensal bakterilerin mezenterik lenf nodu ve dalağa translokasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Dalakta CTX, naif CD4+ T hücrelerinin, patojenik TH17 hücrelerine dönüşümünü indüklemiştir (6).

Dailere ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada (18), geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen sarkomlu fare modellerine, oral yolla *Enterococcus hirae* verilmiştir. *Enterococcus hirae* Th17 ve patojenik Th17 hücrelerinin farklılaşması indükleyerek, tümör spesifik Th1 ve CTL aktivitesini promote etmiş, CTX'in anti tümör etkisini arttırmıştır (18).

MİKROBİYOTA VE RADYOTERAPİ

Farklı kanser türleri arasında toksisite ve duyarlılık açısından radyasyona verilen heterojen yanıtlar, iyonlaştırıcı radyasyon tedavisinin (RTX) güvenlik ve etkinliğinin önündeki engellerdir. Bağırsak mikrobiyotasının hem bakteri hem de mantar bileşenleri, hastalar arası heterojeniteye katkıda bulunabilmektedir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, Gram (+) bakteriler için selektif bir antibiyotik olan vankomisin, RTX etkinliğini, kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üreten bağırsak bakterilerini inhibe ederek dendritik hücre (DC) antijen sunumunu ve kansere karşı bağışıklığı artırdığı tespit edilmiştir (19). KZYA bütiratın vankomisinle tedavi edilen farelere uygulanması, interlökin-12 (IL-12) üretme yetenekleri de dahil olmak üzere DC fonksiyonlarını baskılayarak bu etkiyi kısmen ortadan kaldırmaktadır (19).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması bağırsak mikrobiyotasının disbiyozuna neden olur. Bunun neticesinde, Saccharomycetes sınıfı mantarlar bağırsakta aşırı proliferasyona uğrar ve β -glukan reseptörü Dectin 1 yoluyla sinyal göndererek tümör bağışıklığını engellemesiyle RTX'in etkinliğini azaltır. Bir antifungal ilacın, hem tedavi edilmemiş fareler hem de RTX'e zayıf yanıt veren antibiyotikle tedavi edilmiş farelere göre önemli ölçüde RTX etkinliğini artırdığı tespit edilmiştir (20). Mantarların immünoşüpresif etkisinin klinik önemi, meme kanserli hastalarda intratümöral miyeloid hücrelerde Dectin 1 ekspresyonunun hayatta kalma ile negatif ilişkili olduğunun gösterilmesiyle ortaya konmuştur (20). Mikrobiyota, doku onarımını destekleyen bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan anjiyopoyetin benzeri 4'ün (ANGPTL4; FIAF olarak da bilinir) ekspresyonunu inhibe ettiği için, geleneksel olarak yetiştirilen farelerin, mikropsuz farelere göre toplam vücut ışınlaması (TBI) toksisitesine karşı daha hassas olduğu gösterilmiştir (21). Bununla birlikte, KZYA üreten bakteriler, RTX ile tedavi edilen hastaları ANGPTL4'ü indükleyerek kolit ve mukozitten korur (22). Triptofan metabolitleri, KZYA ve özellikle propiyonat üreten üreten Lachnospiraceae ve Enterococcaceae bakteri aileleri, TBI'dan sağ kurtulan ve TBI toksisitesine direnci diğer farelere aktarabilen üyelerde bol miktarda bulunur (23). KZYA'ların radyoterapi ve diğer kanser tedavilerindeki fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamıştır, bu konuda çeşitli deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

MİKROBİYOTA VE İMMÜNOTERAPİ

Son zamanlarda, özellikle kemoterapiye dirençli metastatik akciğer kanseri ve melanom hastaları başta olmak üzere hematolojik ve solid neoplazilerde yapılan çalışmalarda, immünoterapi yaklaşımları ile uzun süreli yanıt oranları elde edilmiştir (24). Ancak, immünoterapi etkinliği, farklı hasta ve tümör tiplerinde immün yanıt değişkenliği nedeniyle halen sınırlı düzeydedir. Bağırsak mikrobiyotasının immün yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle, mikroorganizma bazlı yaklaşımlar ile immünoterapi etkinliğinin artırılabilceği düşünülmektedir (3).

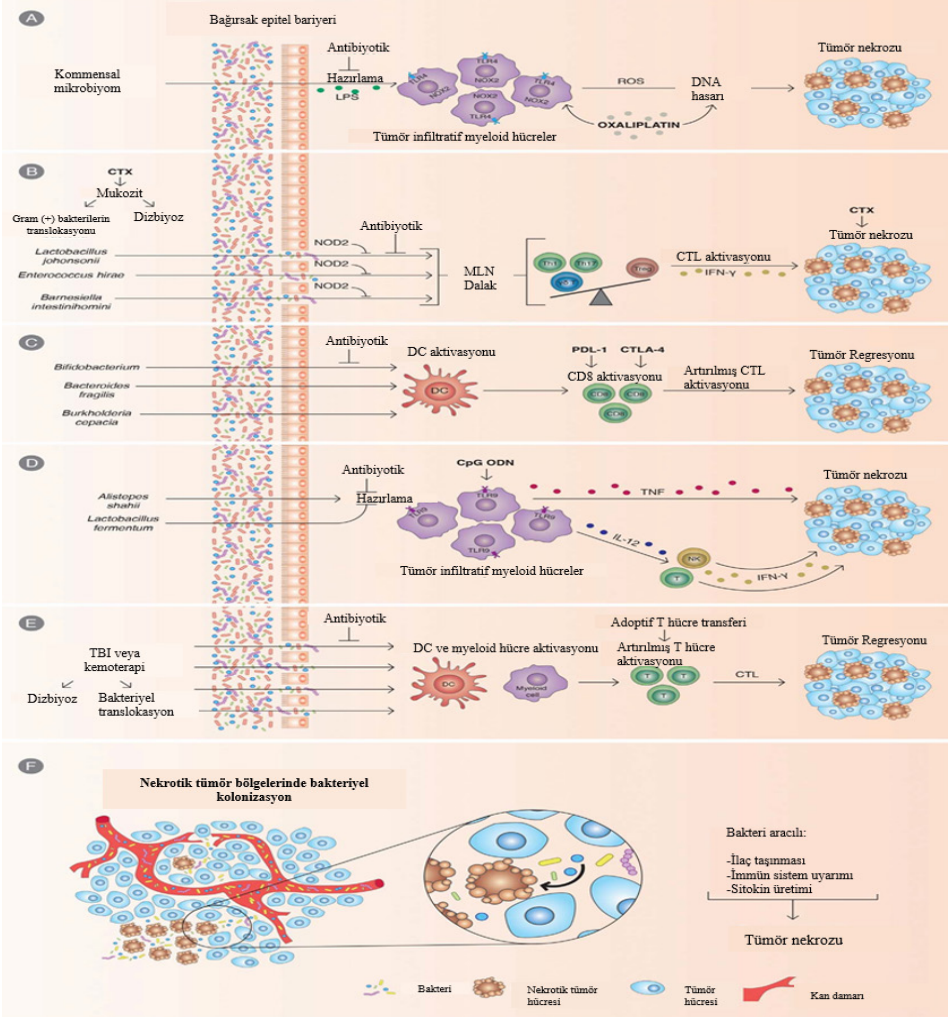
Kontrol noktası inhibitörleri

T hücre aktivasyonunun negatif regülatörlerini hedef alarak immün inhibitör yolları bloke eden antikolar sayesinde, kanser tedavisinde önemli adımlar atılmıştır (25). Kontrol noktası inhibitörleri, tümör spesifik T hücre aktivasyonu sonucunda, tümör hücresinin tanınması ile immün aracılı hasara neden olur. Günümüzde, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA4) ve T hücre yüzeylerinde bulunan programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD1) FDA tarafından onaylanmış kontrol noktası inhibitörleridir (26,27). Hastanın genetik özellikleri ve lenfosit sayısı gibi çeşitli faktörler, kanser immünoterapi modellerinin başarı şansını etkilemektedir (28).

Yapılan son çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasının, kontrol noktası inhibitörlerinin tedavi stratejilerini etkileyen potansiyel faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. Sivan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (3), farklı bağırsak mikrobiyota kompozisyonlarına sahip, iki farklı merkezdeki genetik olarak özdeş olan C57BL/6 farelerine subkutan olarak enjekte edilen melanom hücreler kullanılmış ve bu ortamlarda bağırsak mikrobiyotasından etkilenen farklı tümör hızı ve intra-tümöral CD8+ T hücre infiltrasyonu gösterilmiştir (24). PD1 tedavisi, tümör boyutunda azalmaya ve tümör spesifik CD8+ T hücrelerinde artışa neden olmuş, Bifidobacterium türlerinin anti-tümör cevapları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle Bifidobacterium türlerinin, dendritik hücre aktivasyonunu arttırabileceğine ve böylece şiddetli bir tümör spesifik CD8+ T hücre cevabına katkıda bulunabileceğine vurgu yapılmıştır (24). Yapılan bu çalışmada, kommensal mikroorganizma türlerinin, kontrol noktası inhibitör tedavi cevabını modüle ettiği gösterilmiştir (3).

Adoptif immünoterapi

Kanser hücreleri, sağlıklı dokularda tümörle ilişkili antijenleri (TAA), kanserli dokulara özgü olanlarda ise, tümör spesifik antijenleri (TSA) eksprese eder. TAA'lar ve TSA'ların keşfi, adoptif hücre terapilerinin geliştirilmesine imkan sağlamıştır. Bu tedavi modelinin avantajları arasında, hem CD4+ hem de CD8+ tümör infiltratif lenfositlerin (TIL) kullanımı ve fonksiyonel optimizasyon için transfüzyon yapılan T hücrelerini farklılaştırma ile in vitro aktive etme yeteneği sayılabilir (29). Kemoterapötiklerin ve TBI'nin, adoptif immünoterapi üzerine etkileri intestinal bariyerin bozulmasına dolayısıyla da kommensal bakterilerin translokasyonuna aracılık edebilir. Mikrobiyal translokasyon, radyoterapi alan farelerde Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) sinyali yoluyla CD8T hücrelerinin antitümöral etkisini ve DC'lerin maturasyonunu artırır (30,31). Bakteriyel translokasyon ayrıca doğal immüniteyi aktive eder ve ışın alan farelerde proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırır (31-34).



Şekil 1. Antikanser tedavinin mikrobiyota modülasyon mekanizması. A. Kemoterapi alan hastada, bağırsak mikrobiyomu, tümör regresyonuna neden olan ROS üretimi Toll benzeri reseptör 4 (TLR 4) bağımlı tümör infiltrate eden miyeloid hücreleri hazırlar. B. Siklofosamid (CTX) bağırsak epitel bariyerini bozarak, bakteriyel translokasyonun dolaşıma geçmesine neden olur. Bazı Gram (+) bakterilerin (örn. *Lactobacillus johnsonii*, *Enterococcus hirae*, *Bacteroides intestinalis*) dalağa ve mezenkimal lenf nodlarına (MLN) translokasyonu, Th1 ve Th17'nin Treg'lere oranını artırarak immün aracılı tümör regresyonuna neden olur. C. PD1 ve CTLA4 antikorlarının etkinliği kommensal mikroorganizmalar (*Bifidobacterium* türleri, *Bacteroides fragilis* ve *Burkholderia cepacia*) tarafından harekete geçirilen dendritik (DC) hücrelerin maturasyonuna bağlıdır. D. Bağırsak mikrobiyomunun üyeleri tümör nekrosis faktör ve interlökin 12 üretimi için tümör infiltrate eden miyeloid hücreleri uyarır ve tümör regresyonuna neden olur. Bazı *Lactobacillus* türleri ise (*Lactobacillus fermentum*) immünoterapiye oluşan kişisel yanıtları bozar. E. Tüm beden ısınlaması veya kemoterapinin indüklediği B ve T hücrelerinin depleksyonu, bağırsak epitel bariyerini bozarak bakteriyel translokasyonun dolaşıma girmesine neden olur. DC ve miyeloid hücreler indüklenir ve adoptif T hücreleri aktive olur. F. Genetiği değiştirilmiş bakteriler, özellikle tümörlerin nekrotik bölgelerinde birikir ve burada ilacın taşınması, sitokin üretimi ve bağışıklık uyarımı gibi birçok fonksiyonu yerine getirirler (5).

SONUÇ

Mikrobiyotanın kanser tedavisine verilen klinik yanıtı modüle etme yeteneğine dair kanıtlar retrospektif çalışmalarda ortaya konmuştur. Dolayısıyla kompleks karsinogenez aşamalarının her bir basamağında önemli bir role sahip olan mikrobiyota onkoloji alanında da potansiyel terapötik hedef durumundadır. Sonuç olarak mikrobiyotanın kanser tanı, tarama ve tedavisindeki yerinin artması ile yakın gelecekte kanser kaynaklı bireysel, toplumsal ve ekonomik kayıplar azaltılabilecek veya önlenilecek, belki de kanser tamamen tedavi edilebilir hastalıklar arasında yerini alabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Łukasiewicz K, Fol M. Microorganisms in the treatment of cancer: advantages and limitations. *J Immunol Res*, 2018;2018: 2397808. doi: 10.1155/2018/2397808.
2. Fernandes MR, Aggarwal P, Costa RGF, et al. Targeting the gut microbiota for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2022;22(12): 703-722. doi: 10.1038/s41568-022-00513-x.
3. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD1 efficacy. *Science*, 2015;350(6264): 1084-1089. doi: 10.1126/science.aac4255.
4. Lida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*, 2013;342(6161): 967-970. doi: 10.1126/science.1240527.
5. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015;350(6264): 1079-1084. doi: 10.1126/science.aad1329.
6. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 2013; 342(6161): 971-976. doi: 10.1126/science.1240537.
7. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*, 2016;14(5): 273-287. doi: 10.1038/nrmicro.2016.17.
8. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2017;17(5): 271-285. doi: 10.1038/nrc.2017.13.
9. Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol*, 2010;5(3): 209-217. doi: 10.2174/157488410791498806.
10. Stringer AM, Gibson RJ, Logan RM, et al. Faecal microflora and beta-glucuronidase expression are altered in an irinotecan-induced diarrhea model in rats. *Cancer Biol Ther*, 2008;7(12): 1919-1925. doi: 10.4161/cbt.7.12.6940.
11. Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*, 2010;330(6005): 831-835. doi: 10.1126/science.1191175.
12. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*, 2015;28(6): 690-714. doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012.
13. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2007;7(8): 573-584. doi: 10.1038/nrc2167.
14. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*, 2011;18(1): 18-25. doi: 10.3747/co.v18i1.708.
15. Bracci L, Moschella F, Sestili P, et al. Cyclophosphamide enhances the antitumor efficacy of adoptively transferred immune cells through the induction of cytokine expression, B-cell and T-cell homeostatic proliferation, and specific tumor infiltration. *Clin Cancer Res*, 2007;13(2 Pt 1): 644-653. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1209.

16. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol*, 2004;34(2): 336-344. doi: 10.1002/eji.200324181.
17. Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res*, 2011;71(3): 768-778. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2788.
18. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity*, 2016;45(4): 931-943. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
19. Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, et al. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest*, 2020;130(1): 466-479. doi: 10.1172/JCI124332.
20. Shiao SL, Kershaw KM, Limon JJ, et al. Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy. *Cancer Cell*, 2021;39(9): 1202-1213.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2021.07.002.
21. Crawford PA, Gordon JI. Microbial regulation of intestinal radiosensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;102(37): 13254-13259. doi: 10.1073/pnas.0504830102.
22. Grootaert C, Van de Wiele T, Van Roosbroeck I, et al. Bacterial monocultures, propionate, butyrate and H₂O₂ modulate the expression, secretion and structure of the fasting-induced adipose factor in gut epithelial cell lines. *Environ Microbiol*, 2011;13(7): 1778-1789. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02482.x.
23. Guo H, Chou WC, Lai Y, et al. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites. *Science*, 2020;370(6516): eaay9097. doi: 10.1126/science.aay9097.
24. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science*, 2013;342(6165): 1432-1433. doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
25. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*, 2006;18(2): 206-213. doi: 10.1016/j.coi.2006.01.011.
26. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 2011;480(7378): 480-489. doi: 10.1038/nature10673. PMID: 22193102;
27. Chang R, Shirai K. Safety and efficacy of pembrolizumab in a patient with advanced melanoma on haemodialysis. *BMJ Case Rep*, 2016;2016: bcr2016216426. doi: 10.1136/bcr-2016-216426.
28. Ku GY, Yuan J, Page DB, et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer*, 2010;116(7): 1767-1775. doi: 10.1002/cncr.24951.
29. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature*, 2001;411(6835): 380-384. doi: 10.1038/35077246.
30. Paulos CM, Kaiser A, Wrzesinski C, et al. Toll-like receptors in tumor immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2007;13(18 Pt 1): 5280-5289. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1378.
31. 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. doi: 10.1172/JCI32205.
32. Bowers JS, Nelson MH, Kundimi S, et al. Dendritic cells in irradiated mice trigger the functional plasticity and antitumor activity of adoptively transferred Tc17 cells via IL12 signaling. *Clin Cancer Res*, 2015;21(11): 2546-2557. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2294.
33. Shigematsu A, Adachi Y, Koike-Kiriyama N, et al. Effects of low-dose irradiation on enhancement of immunity by dendritic cells. *J Radiat Res*, 2007;48(1): 51-55. doi: 10.1269/jrr.06048.
34. Awedan AA. High intensity regimens with autologous hematopoietic stem cell transplantation as treatment of multiple myeloma. *Ann Transplant*, 2002;7(2): 38-43.