

مروری بر نقش میکروبیوم‌ها بر سرطان پستان: چالش‌ها و فرصت‌ها

دکتر کوروش شمیمی،^{1*} عطیه کلاته،² شبنم عابدی³

چکیده:

مقاله حاضر به بررسی اثرات میکروبیوم بر سرطان پستان، یکی از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین انواع سرطان در زنان، می‌پردازد. در حالی که عواملی مانند چاقی و سابقه خانوادگی به‌عنوان عوامل خطرزا شناخته می‌شوند، میکروبیوم به‌عنوان یک عامل جدید و بالقوه در بروز و پیشگیری از سرطان پستان مورد توجه قرار گرفته است. میکروبیوم‌های موجود در سینه، روده و دهان می‌توانند بر متابولیسم استروژن و فرایندهای التهابی تأثیر گذاشته و در نتیجه، بروز سرطان را تحریک نمایند. افزون بر این، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پروبیوتیک‌ها می‌توانند در مهار سرطان پستان مؤثر باشند. از آنجایی که میکروبیوم ممکن است بر پاسخ به درمان و عوارض جانبی آن تأثیر داشته باشد، نظارت بر ترکیب میکروبیوم و توسعه استراتژی‌های درمانی جدید می‌تواند به بهبود نتایج درمان سرطان پستان کمک کند. با توجه به اهمیت و پیچیدگی این موضوع، نیاز مبرمی به تحقیقات بیشتر برای درک دقیق‌تر نقش میکروبیوم در این زمینه احساس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، میکروبیوم، دیس‌بیوز، استروژن

زمینه و هدف

مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان تبدیل شده است.² افزایش شیوع این بیماری موجب شده تا پژوهشگران و متخصصان به بررسی عوامل مؤثر بر بروز آن بپردازند. عوامل خطر مختلفی از جمله سن، جنسیت، چاقی، سابقه خانوادگی، جهش‌های ژنتیکی، سطح استروژن و سبک زندگی کم‌تحرک به‌عنوان عوامل مؤثر در بروز سرطان

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین انواع سرطان در زنان است و با چالش‌های مهمی در تشخیص و درمان همراه می‌باشد.¹ طبق آمار منتشر شده در سال 2020، تقریباً 2/3 میلیون مورد جدید ابتلا به این بیماری در سطح جهانی گزارش شده که معادل 11/7% از کل موارد ابتلا به سرطان است؛ به‌طوری‌که سرطان پستان به دومین علت

نویسنده پاسخگو: دکتر کوروش شمیمی

تلفن: 88360247

E-mail: kshamimi@yahoo.com

¹استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان تهران

²گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بیمارستان بن الهدی

³کارشناس ارشد هوش مصنوعی

تاریخ وصول: 1404/08/06

تاریخ پذیرش: 1405/01/05

doi: 10.22034/ij.s.2026.736405

میکروبیوم و سیستم ایمنی

1. تعامل میکروبیوم با سیستم ایمنی

میکروبیوم‌ها در بدن انسان به‌عنوان یک اکوسیستم متنوع از میکروارگانیسم‌ها شناخته می‌شوند که تأثیرات عمیقی بر سیستم ایمنی دارند. این میکروبیوتا، به‌ویژه در روده، از یک سو به تقویت پاسخ‌های ایمنی طبیعی کمک می‌کند و از سوی دیگر با کنترل التهاب، سلامت کلی بدن را حفظ می‌کند.¹¹ میکروبیوم با تولید متابولیت‌ها، مانع از التهاب مزمن و اختلالات ایمنی می‌شود. به‌عنوان مثال، اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیره مانند بوتیرات و پروپیونات که توسط باکتری‌های روده تولید می‌شوند، نقش حیاتی در تقویت نفوذپذیری و عملکرد غشای سلولی ایفا کرده و می‌توانند به تنظیم و تعادل سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها کمک کنند.¹² و¹³ تعاملات میکروبیوم با سلول‌های سیستم ایمنی، از طریق تشخیص پاتوژن‌ها و تحریک تولید سیتوکین‌ها، به ایفای نقش حیاتی در حفظ تعادل ایمنی کمک می‌کند و به‌ویژه در پاسخ به عفونت‌ها و تومورها اهمیت دارد.¹⁴

2. نقش میکروبیوم در ایجاد پاسخ ایمنی به تومورها

علاوه بر تنظیم سیستم ایمنی، میکروبیوم‌ها تأثیر چشمگیری بر پاسخ ایمنی علیه تومورها دارند. شواهد حاکی از آن است که ترکیب خاصی از میکروبیوم می‌تواند بر اثرگذاری درمان‌های ایمونوتراپی و پاسخ‌های ایمنی به تومور تأثیر بگذارد.¹⁵ به‌عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که گونه‌های خاصی از باکتری‌ها، مانند *Bifidobacterium* و *Lactobacillus*، می‌توانند به تقویت پاسخ ایمنی به درمان‌های سرطان کمک کنند و با افزایش فعالیت سلول‌های، فعالیت ضد توموری را افزایش دهند.¹⁶ همچنین، تغییر در ترکیب میکروبیوم می‌تواند منجر به دیس‌بیوز شود که به نوبه خود می‌تواند بر ویرایش ژنتیکی و پیشرفت تومور تأثیر بگذارد.¹⁷

پستان شناخته شده‌اند.³ با این حال، تحولات اخیر در مطالعات علمی نشان داده‌اند که میکروبیوم نیز به‌عنوان یک عامل جدید و بالقوه در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان می‌تواند موثر باشد.⁴ میکروبیوم‌ها، که شامل جمعیت متنوعی از میکروارگانیسم‌ها مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌سلولی‌ها هستند، به‌طور طبیعی در بدن انسان زندگی می‌کنند و می‌توانند بر سلامت انسان تأثیرات قابل توجهی داشته باشند.⁵

میکروبیوم‌ها معمولاً به‌عنوان تنظیم‌کنندگان خطر بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شوند. این مجموعه میکروبی در شرایط طبیعی به‌طور متعادل در میزبان انسانی زندگی می‌کند و بر ارگان‌های مختلف تأثیر می‌گذارد. به‌عبارتی دیگر، میکروبیوم‌ها نقش‌های متعددی را عهده‌دارند، از جمله: تنظیم متابولیسم، تقویت سیستم ایمنی و تأثیر بر تعادل هورمون‌ها.⁶ اما در شرایط عدم تعادل، که به‌عنوان "دیس‌بیوز" شناخته می‌شود، میکروارگانیسم‌های مضر می‌توانند بر جمعیت میکروب‌های مفید غلبه کرده و منجر به بروز مشکلات سلامتی، از جمله سرطان و التهاب شوند.⁷ در سال‌های اخیر، تحقیقاتی نشان‌دهنده ارتباط بین ترکیب میکروبیوم در نواحی مختلف بدن و بروز سرطان پستان است. به‌طور خاص، میکروبیوم‌های روده، دهان و بافت پستان در این زمینه مورد بررسی قرار گرفته‌اند.⁸ برای مثال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میکروبیوم دهان می‌تواند بر سلامت عمومی و وضعیت سیستم ایمنی تأثیر بگذارد و به این ترتیب به پیشرفت یا پیشگیری از سرطان‌ها کمک کند.⁹ همچنین، مطالعات اخیر بر اهمیت میکروبیوم پستان تأکید دارند، اما اطلاعات بیشتری در مورد ترکیب دقیق این میکروبیوم و تأثیر آن بر سلامتی و بروز بیماری‌های مرتبط با پستان هنوز مورد نیاز است.¹⁰

لذا، هدف این مقاله مرور و ارزیابی نقش میکروبیوم به‌عنوان یک عامل مؤثر در پیشگیری و بروز سرطان پستان و بررسی تأثیر تغییرات ترکیب میکروبیوم‌های سینه، روده و دهان بر وضعیت فیزیولوژیکی سینه و ضایعات سرطانی است.

جمله سرطان سینه را افزایش دهد و اهمیت درک ترکیب و پویایی میکروبیوم پستان را برجسته می‌کند.²⁵

1.2. مکانیزم‌های احتمالی تأثیر میکروبیوم بر توسعه سرطان پستان

میکروبیوم سینه ممکن است از طریق چندین مکانیسم بهم پیوسته بر رشد سرطان سینه تأثیر بگذارد. یکی از مسیرهای مهم شامل تولید متابولیت‌های خاص توسط میکروبیوم است که می‌تواند بر متابولیسم هورمونی و فرآیندهای التهابی تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، میکروبیوم پستان نقش مهمی در متابولیسم استروژن ایفا می‌کند. تغییرات در این متابولیسم می‌تواند منجر به افزایش سطح استروژن شود و در نتیجه خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش دهد.²⁶ به طور خاص، باکتری‌های خاصی برای تعدیل سطح هورمون‌هایی مانند استروژن و پروژسترون که در پاتوژنز سرطان پستان حیاتی هستند، شناخته شده‌اند.

علاوه بر این، دیس‌بیوز میکروبیوم می‌تواند یک محیط پیش التهابی در بافت پستان ایجاد کند که منجر به توسعه تومور می‌شود. دیس بیوز می‌تواند منجر به افزایش تولید سایتوکین‌های التهابی، مانند اینترلوکین 17 (IL-17) شود که با فعال شدن مسیر سیگنالینگ STAT3 مرتبط است.²⁷ این مسیر، هنگامی که توسط عواملی مانند عفونت HPV فعال می‌شود، می‌تواند پاسخ‌های التهابی در بافت پستان را بیشتر تقویت کند و به پیشرفت سرطان کمک کند.²⁸ بنابراین، تعامل بین متابولیت‌های میکروبی، تنظیم هورمونی و التهاب نشان دهنده یک شبکه پیچیده است که از طریق آن میکروبیوم پستان ممکن است بر رشد سرطان تأثیر بگذارد.

1.3. ارتباط بین میکروبیوم پستان و التهاب، هورمون‌ها و رفتار تومور

تحقیقات نشان می‌دهد که بین میکروبیوم پستان و عوامل التهابی و هورمونی مختلف که می‌توانند بر رفتار تومور تأثیر بگذارند، ارتباط معناداری وجود دارد.^{29 و 30} التهاب مزمن به عنوان یک عامل مهم در شروع و پیشرفت سرطان شناخته می‌شود و میکروبیوم می‌تواند با تنظیم تولید سیتوکین و پاسخ‌های ایمنی، التهاب را ترویج یا مهار کند. به

در نهایت، بررسی این تعاملات میان میکروبیوم و پاسخ‌های ایمنی می‌تواند به درک عمیق‌تری از نقش آن‌ها در بروز و پیشرفت سرطان پستان کمک کرده و افق‌های جدیدی در توسعه راهکارهای درمانی مبتنی بر میکروبیوم‌ها را فراهم آورد.

نقش میکروبیوم‌های پستان، دهان و روده بر روی سرطان پستان

1. میکروبیوم پستان

1.1. بررسی تنوع و ویژگی‌های میکروبیوم پستان

میکروبیوم سینه یک اکوسیستم پیچیده و متنوع است که از میکروارگانیسم‌های مختلف از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها تشکیل شده است. این میکروبیوم از میکروبیوم‌های موجود در سایر بافت‌ها مانند روده متمایز است و نقش مهمی در سلامت سینه ایفا می‌کند.¹⁸ از نظر تاریخی، بافت پستان عقیم بود. با این حال، تحقیقات اخیر نشان داده است که دارای یک جامعه میکروبی منحصر به فرد است که می‌تواند به طور قابل توجهی در بین افراد متفاوت باشد.¹⁹ عوامل موثر بر تنوع میکروبیوم پستان شامل سن، وضعیت هورمونی، تغذیه و فرآیندهای رشدی است. به عنوان مثال، نوسانات هورمونی در مراحل مختلف زندگی، مانند بلوغ، بارداری و یائسگی، می‌تواند منجر به تغییر در ترکیب میکروبی بافت پستان شود.²⁰

مطالعات اخیر جنس‌های کلیدی باکتریایی مانند استافیلوکوک، کورینه باکتریوم و پروپیونی باکتریوم را به عنوان اعضای غالب میکروبیوم پستان شناسایی کرده‌اند.²¹ علاوه بر این، شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که ویروس‌های بیماری‌زا، از جمله ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) و ویروس اپشتین بار (EBV)، ممکن است در بافت پستان نیز وجود داشته باشد و می‌تواند با توسعه سرطان سینه مرتبط باشد.²² به عنوان مثال، تحقیقات نشان داده است که تقریباً 32% از تومورهای پستان با عفونت EBV یا هرپس ویروس انسانی 4 (HHV-4) مرتبط هستند.^{23 و 24} علاوه بر این، ساختار تشریحی منحصر به فرد سینه، که با بافت چربی و خون و عروق لنفاوی گسترده مشخص می‌شود، محیطی ایده‌آل برای رشد میکروبی فراهم می‌کند. با این حال دیس بیوز می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های پستان از

Porphyromonas Gingivalis، متابولیت‌های پیش‌التهابی مانند لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) تولید می‌کنند. این ترکیبات می‌توانند از طریق گردش خون به بافت‌های دوردست پستان منتقل شوند.³⁵

2.2. مکانیسم‌های تأثیر میکروبیوم دهانی بر سرطان سینه

در بافت‌های پستان، LPS به گیرنده نوع 4 Toll متصل می‌شود و مسیر سیگنال‌دهی NF- κ B را فعال می‌کند.³⁵ این امر منجر به آزادسازی سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور α - و اینترلوکین 6-IL می‌شود و به این ترتیب، تکثیر و بقای سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کند.³⁶ این رویدادها نشان‌دهنده یک زنجیره پیچیده از تعاملات بین میکروبیوم دهانی و واکنش‌های التهابی و ایمنی در بدن هستند، که می‌توانند به‌طور مستقیم بر سلامت بافت پستان و خطر توسعه سرطان تأثیر بگذارند.

3. میکروبیوم روده

میکروبیوم روده به‌طور اساسی در تنظیم متابولیسم و پاسخ ایمنی بدن نقش دارد. این میکروبیوم متنوع با تولید متابولیت‌هایی مانند ویتامین‌ها، اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیره (SCFAs) و سایر ترکیبات بیواکتیو بر متابولیسم میزبان تأثیر می‌گذارد.³⁷ این متابولیت‌ها نه تنها به تنظیم سطح قند خون و چربی‌ها کمک می‌کنند، بلکه بر سطوح هورمونی نیز تأثیرگذار هستند. این تعاملات متابولیک و هورمونی می‌توانند به حفظ سلامت عمومی و جلوگیری از بروز بیماری‌هایی مانند سرطان کمک کنند. علاوه بر این، میکروبیوم روده به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی در سیستم ایمنی شناخته می‌شود.³⁸

میکروارگانیزم‌های روده با تحریک و تعدیل فعالیت سلول‌های ایمنی، به تقویت پاسخ‌های ایمنی در برابر عفونت‌ها و تومورها کمک می‌کنند. این تعاملات میان میکروبیوم و سیستم ایمنی به حفظ تعادل ایمنی بدن کمک می‌کند و خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن و سرطان را کاهش می‌دهد.³⁹ میکروبیوم روده می‌تواند به طرق مختلف بر بروز سرطان پستان تأثیر بگذارد. یکی از اصلی‌ترین این مکانیسم‌ها تأثیر بر متابولیسم استروژن است.⁴⁰

عنوان مثال، برخی از باکتری‌های مفید می‌توانند به تعدیل پاسخ ایمنی کمک کنند و حالت التهابی متعادلی را ایجاد کنند که از تومورزایی محافظت می‌کند.³¹ برعکس، فقدان تنوع در میکروبیوم می‌تواند توانایی سیستم ایمنی را برای پاسخ مؤثر به سلول‌های تومور مختل کند و به طور بالقوه پیشرفت تومور را تسهیل کند.

علاوه بر این، تأثیر میکروبیوم تا تنظیم هورمونی گسترش می‌یابد، زیرا می‌تواند بر سطوح هورمون‌هایی مانند استروژن و پروژسترون تأثیر بگذارد و خطر سرطان سینه را تعدیل کند.³² فعل و انفعالات پیچیده بین میکروبیوم، هورمون‌ها و سیستم ایمنی محیطی چندوجهی ایجاد می‌کند که می‌تواند رشد تومور را پشتیبانی کرده یا مانع آن شود. درک این روابط پیچیده برای روشن کردن نقش میکروبیوم در سرطان پستان ضروری است و ممکن است راه را برای استراتژی‌های درمانی نوآورانه هموار کند. به عنوان مثال، هدف قرار دادن جمعیت‌های میکروبی خاص یا متابولیت‌های آنها می‌تواند به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای پیشگیری یا درمان سرطان سینه ظاهر شود و در نهایت نتایج و کیفیت زندگی بیمار را افزایش دهد.³³

2. میکروبیوم دهان

2.1. ارتباط میکروبیوم دهانی با سرطان‌ها

مطالعات اخیر به ارتباط بالقوه بین میکروبیوم دهانی و انواع مختلف سرطان‌ها، از جمله سرطان‌های روده بزرگ، ریه، پانکراس و سر و گردن اشاره کرده‌اند. نتایج یک مطالعه انجام شده در سال 2024 بر روی جمعیت‌های شرق آسیا حاکی از وجود رابطه معنادار بین میکروبیوم دهان و سرطان پستان است.³⁴ این یافته‌ها نشان می‌دهد که تغییرات در ترکیب میکروبیوم دهانی می‌تواند با خطر ابتلا به سرطان سینه مرتبط باشد.

در این مطالعه،³⁴ مشاهدات حاکی از وجود مقادیر بالاتر برخی از باکتری‌ها، به‌ویژه از خانواده‌های *Pasteurellaceae* و *Streptococcaceae*، در بزاق بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم است. این تغییرات میکروبی ممکن است از طریق مکانیسم‌هایی که موجب التهاب و تنظیم ایمنی می‌شوند، بر توسعه سرطان تأثیر بگذارند. به‌طور خاص، برخی از میکروبیوم‌های دهانی، مانند

دارند. در مقایسه با گروه کنترل، بیماران یائسه مبتلا به سرطان سینه ارتباطات معناداری بین میزان استروژن خون و میکروبیوتای روده‌ای IgA+/IgA- داشتند، که نشان می‌دهد میکروبیوم روده می‌تواند با تغییر متابولیسم، بازیافت استروژن و مسیرهای ایمنی، خطر سرطان سینه را تحت تأثیر قرار دهد.^{48,49}

در یک مطالعه دیگر³⁹ ترکیب میکروبیوم گوارشی در 32 بیمار مبتلا به سرطان پستان با ویژگی‌های بالینی مختلف بررسی شد. بیشتر این بیماران در مراحل پیشرفته و قبل از درمان سرطان پستان تهاجمی قرار داشتند. نتایج نشان داد که بیماران مبتلا به سرطان درجه III نسبت به بیماران درجه I، تعداد بیشتری از گونه‌های *Blautia* را دارا بودند همچنین، تعداد مطلق *Bifidobacterium* و *Blautia* و نسبت *F. Prausnitzii* به *Blautia* به‌طور معناداری با مرحله بالینی بیماران در ارتباط بودند. این یافته‌ها بر تاثیر نقش میکروبیوم گوارشی در توسعه و پیشرفت سرطان پستان تأکید می‌کنند.

مطالعه مهنو و همکارانش⁵⁰ نیز نشان داد که تنوع‌های آلفا و بتای میکروبیوم‌ها می‌توانند به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده‌ای برای تشخیص زودهنگام سرطان پستان استفاده شوند، که این تشخیص زودهنگام می‌تواند به‌طور قابل توجهی کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار دهد.

تأثیر درمان‌ها بر میکروبیوم

1. اثرات شیمی‌درمانی و هورمونی بر میکروبیوم
شیمی‌درمانی و درمان‌های هورمونی تأثیر قابل توجهی بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده دارند. شیمی‌درمانی، به عنوان یک روش درمانی رایج برای سرطان، به دلیل اثرات سمی خود بر روی باکتری‌های روده، می‌تواند تنوع میکروبی را کاهش دهد و منجر به عدم تعادل در میکروبیوم شود.⁵¹ این اختلال در ترکیب میکروبی می‌تواند به بروز عوارض جانبی نظیر اسهال، عفونت‌های ثانویه و کاهش پاسخ‌های ایمنی منجر شود، که همه این موارد تأثیر منفی بر نتایج درمانی خواهند داشت.⁵² به‌علاوه، درمان‌های هورمونی که معمولاً در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توانند تغییرات عمده‌ای در سطوح هورمون‌های استروژن و پروژسترون ایجاد کنند که این تغییرات نیز می‌توانند تأثیرات معناداری بر میکروبیوم داشته باشند. به‌طور خاص، تغییر در سطوح هورمونی می‌تواند منجر به تغییر در تولید و

میکروبیوم روده می‌تواند با کمک به متابولیسم هورمون‌ها به تغییرات سطح استروژن منجر شود، که این خود فشار زیادی بر روی خطر ابتلا به سرطان پستان ایجاد می‌کند.⁴⁰ به‌طور خاص، کبد می‌تواند استروژن را پس از متابولیسم میکروبی جذب کند، و این فرآیند می‌تواند به‌طور مستقیم بر ریسک سرطان پستان تأثیر بگذارد. همچنین، تولید SCFAs توسط میکروبیوم روده می‌تواند به تقویت واکنش‌های ضد التهابی کمک کند.⁴¹ SCFAs مانند بوتیرات، پروپیونات و استات دارای خواص ضد التهابی هستند و می‌توانند با افزایش تولید سیتوکین‌های ضد التهابی و کاهش فعالیت سیتوکین‌های التهابی، بر رشد تومورها تأثیر مثبت بگذارند.⁴¹

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند بر پاتوژن هدف و پاتوژن‌های سودمند تأثیر بگذارد. شدت تأثیر بر جمعیت‌های میکروبی غیرهدف به نوع آنتی‌بیوتیک استفاده شده، روش عملکرد آن و میزان مقاومت میکروب‌ها بستگی دارد.⁴² تحقیقات کای و همکارانش⁴³ نشان داد که استفاده نامنظم از آنتی‌بیوتیک‌ها احتمال اختلال میکروبیوم و کاهش تنوع باکتریایی را افزایش می‌دهد. کنت و همکاران⁴⁴ نشان دادند که استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است سطح پلاسمایی لیگنان انترولاکتون را کاهش دهد و بنابراین مستقیماً بر جمعیت‌های میکروبیوم تأثیر بگذارد و خطر سرطان سینه را افزایش دهد. با این حال، بر این نکته تأکید شده است که انتخاب آنتی‌بیوتیک‌ها به مقاومت آنتی‌میکروبی منجر می‌شود و بر این باورند که میکروبیوتای همزیست چند هفته پس از قطع درمان به حالت طبیعی برمی‌گردد.⁴⁵

در مقایسه با سایر اندام‌های انسانی، بار میکروبی و تنوع آن در سیستم گوارش، به‌ویژه در روده بزرگ، بیشتر است. میکروبیوم روده نقش مهمی در نواحی محلی و دوردست بدن از طریق تولید متابولیت‌ها، واسطه‌های هورمونی و سیتوکین‌های ایمنی ایفا می‌کند.⁴⁶ نشان داده شده است که تنوع فیلومیکروبی بالاتر در میکروبیوم روده‌ای، متابولیت‌های استروژن هیدروکسیله شده را در ادرار زنان سالم افزایش می‌دهد.⁴⁷ در زنان یائسه، سطح بالای استروژن خون با افزایش خطر سرطان سینه مرتبط است. میکروبیوم روده یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی استروژن خون است.⁴⁷ زنان یائسه‌ای که به تازگی تشخیص سرطان سینه دریافت کرده‌اند، سطح بالاتری از استروژن ادراری نسبت به سایرین

پیچیدگی و نیاز به تکنیک‌های پیشرفته، می‌تواند زمان‌بر و پرهزینه باشد.³¹ علاوه بر این، درک دقیق مکانیسم‌های مولکولی که میکروبیوم‌ها بر سرطان پستان تأثیر می‌گذارند، هنوز کامل نشده و اطلاعات موجود اغلب ناکافی است. این مسئله به‌ویژه در زمینه ارتباط میان میکروبیوم و متابولیسم هورمونی و ایمنی بدن قابل توجه می‌باشد.

با وجود چالش‌های موجود، تحقیقات در زمینه میکروبیوم‌ها همچنین فرصت‌های بی‌نظیری برای توسعه درمان‌های جدید و مؤثر فراهم می‌آورد. شناخت دقیق‌تر از نقش میکروبیوم‌ها در بروز و پیشرفت سرطان پستان می‌تواند به توسعه رویکردهای درمانی شخصی‌سازی شده منجر شود. به‌عنوان نمونه، استفاده از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها به‌عنوان درمان‌های مکمل می‌تواند به بهبود وضعیت بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی یا درمان‌های هورمونی قرار دارند، کمک کند. این درمان‌ها ممکن است در بهبود کیفیت زندگی و کاهش عوارض جانبی ناشی از درمان‌های مرسوم مؤثر باشند.³¹

علاوه بر این، امکان طراحی درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم برای هدف قرار دادن ترکیب‌های خاص یا متابولیت‌های میکروبی که با پیشرفت یا عود سرطان پستان مرتبط هستند، وجود دارد. ترکیب‌های مؤثر میکروبی ممکن است به‌عنوان یک عامل درمانی جدید یا حتی یک مکمل برای روش‌های موجود درمانی مورد استفاده قرار گیرند. همچنین، تحقیقات بیشتری در این زمینه می‌تواند به ایجاد راهکارهایی برای پیشگیری از سرطان پستان از طریق تغییر در رژیم غذایی و سلامت میکروبیوم کمک کند. در نهایت، با پیشرفت فناوری‌های تجزیه و تحلیل داده و تقویت همکاری‌های بین‌رشته‌ای، امکان کشف جنبه‌های جدید از تعاملات میکروبیوم - میزبان و توسعه درمان‌های مؤثرتر در این حوزه به‌طور فزاینده‌ای فراهم می‌شود.

نتیجه‌گیری

همبستگی‌های بین میکروبیوم انسانی و سرطان سینه افق‌های جدیدی برای پیش‌بینی و درمان سرطان را می‌گشایند؛ لذا محققان بر روی کاربرد درمانی میکروبیوم تمرکز کرده‌اند. میکروبیوم از طرفی می‌تواند تأثیرات قابل توجهی بر پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به سرطان سینه داشته باشد، از جمله بر متابولیسم داروها، تنظیم سیستم ایمنی و مدیریت عوارض جانبی، از طرف دیگر در صورت

متابولیسم ترکیبات میکروبی شود و احتمالاً با افزایش خطر بروز عوارض جانبی یا پیشرفت بیماری مرتبط باشد.⁵³

2. جایگاه پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها در

مدیریت میکروبیوم

پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها به‌عنوان ابزارهای مؤثر در مدیریت میکروبیوم و بهبود سلامت عمومی به‌شمار می‌روند.⁵⁴ پروبیوتیک‌ها، که به میکروارگانیسم‌های زنده‌ای اطلاق می‌شود که برای سلامت میزبان مفید هستند، می‌توانند با افزایش تنوع میکروبی و تقویت عملکرد میکروبیوم، در کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی و درمان‌های هورمونی نقش مؤثری ایفا کنند.⁵⁵ تحقیقات نشان داده‌اند که مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند به بهبود علائم گوارشی، تقویت پاسخ‌های ایمنی و حتی افزایش تحمل نسبت به درمان‌های سرطان کمک کند.⁵⁶

از سوی دیگر، پری‌بیوتیک‌ها که معمولاً فیبرهای غیرقابل هضم هستند، به‌عنوان مواد غذایی برای میکروبیوم عمل کرده و با تحریک رشد و فعالیت باکتری‌های مفید در روده، به تعادل و حفظ سلامت میکروبیوم کمک می‌کنند.⁵⁷ این ترکیبات می‌توانند تأثیر مثبتی بر فرآیندهای متابولیک و تولید سیتوکین‌های ضد التهابی داشته و به کاهش التهاب و بهبود سلامت گوارشی کمک کنند.⁵⁸ در مجموع، استفاده از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی مکمل در مدیریت میکروبیوم و بهبود نتایج درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان نقش داشته باشد. این استراتژی‌ها نه تنها به حفظ تعادل میکروبی کمک می‌کنند، بلکه می‌توانند کیفیت زندگی بیماران را ارتقاء بخشیده و پتانسیل بروز عوارض جانبی منفی را کاهش دهند.

فرصت‌ها و چالش‌ها

تحقیق درباره نقش میکروبیوم‌ها در سرطان پستان با چالش‌های متعددی روبرو است. یکی از چالش‌های اصلی، تنوع بالای میکروبیوم‌ها در افراد مختلف است که به‌منزله یک مانع بزرگ برای دستیابی به نتایج عمومی در تحقیقات می‌شود.⁵⁹ تفاوت‌های فردی در تغذیه، سبک زندگی، سن و عوامل ژنتیکی هر فرد می‌تواند منجر به تنوع میکروبی به‌سرعت و تغییرات در رفتار میکروبیوم شود، که این امر تحلیل دقیق داده‌ها را دشوار می‌کند. همچنین، روش‌های نمونه‌برداری و تجزیه و تحلیل میکروبیوم‌ها به دلیل

غلبه میکروب‌های مضر بر میکروبیوم‌های مفید می‌تواند موجب ایجاد یا تسریع گسترش سرطان گردد. با توجه به این تأثیرات، نظارت بر ترکیب میکروبیوم و توسعه استراتژی‌های درمانی هدفمند می‌تواند به پیشگیری و کنترل سرطان، بهبود نتایج درمانی و کیفیت زندگی بیماران کمک کند. با توجه به تأثیر مستقیم نوع تغذیه، سبک زندگی و آنتی بیوتیک‌ها بر حفظ تعادل میکروبیوم‌ها، نیاز به تحقیقات و مطالعات بیشتری در این زمینه احساس می‌گردد تا فهم دقیق‌تری از نقش میکروبیوم در درمان سرطان سینه به دست آید.

References:

- Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Gralow JR, Cardoso F, Siesling S, Soerjomataram I. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. 2022 Dec 1; 66: 15-23.
- Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022 Nov; 72(6): 524-41.
- Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2019 Apr 10: 151-64.
- Chen J, Douglass J, Prasath V, Neace M, Atrchian S, Manjili MH, Shokouhi S, Habibi M. The microbiome and breast cancer: a review. *Breast cancer research and treatment*. 2019 Dec; 178: 493-6.
- Stiemsma LT, Michels KB. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease. *Pediatrics*. 2018 Apr 1; 141(4).
- Vijay A, Valdes AM. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative. *European journal of clinical nutrition*. 2022;76:489-501.
- Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in microbiology*. 2015 Oct 6; 6: 1050.
- Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. *Genes & Diseases*. 2021 Sep 1; 8(5): 581-9.
- Nearing JT, DeClercq V, Langille MG. Investigating the oral microbiome in retrospective and prospective cases of prostate, colon, and breast cancer. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2023 May 1; 9(1): 23.
- Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Applied and environmental microbiology*. 2016 Aug 15; 82(16): 5039-48.
- Salzman NH. The role of the microbiome in immune cell development. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014 Dec 1; 113(6): 593-8.
- Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LM. The interplay between the gut microbiome and the immune system in the context of infectious diseases throughout life and the role of nutrition in optimizing treatment strategies. *Nutrients*. 2021 Mar; 13(3): 886.
- Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poultry science*. 2020 Apr 1; 99(4): 1906-13.
- Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, Picu A, Petcu L, Chifiriuc MC. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Frontiers in immunology*. 2018 Aug 15; 9: 1830.
- Sun JY, Yin TL, Zhou J, Xu J, Lu XJ. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Journal of Cellular Physiology*. 2020 May; 235(5): 4082-8.
- Daneshpour N. Bifidobacterium and the Immune System: A Key Player against Gastrointestinal Cancers. *J Microbiota*. 2024; 1(3): e154264.
- Gavzy SJ, Kensiski A, Lee ZL, Mongodin EF, Ma B, Bromberg JS. Bifidobacterium mechanisms of immune modulation and tolerance. *Gut Microbes*. 2023 Dec 18; 15(2): 2291164.
- Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. Breast cancer and its relationship with the microbiota. *International journal of environmental research and public health*. 2018 Aug; 15(8): 1747.
- Tzeng A, Sangwan N, Jia M, Liu CC, Keslar KS, Downs-Kelly E, Fairchild RL, Al-Hilli Z, Grobmyer SR, Eng C. Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer. *Genome Medicine*. 2021 Dec; 13: 1-7.
- Parida S, Sharma D. The microbiome–estrogen connection and breast cancer risk. *Cells*. 2019 Dec 15; 8(12): 1642.
- D'Afonseca V, Muñoz EV, Leal AL, Soto PM, Parra-Cid C. Implications of the microbiome and metabolic intermediaries produced by bacteria in breast cancer. *Genetics and Molecular Biology*. 2024 Jul 22; 47(Suppl 1): e20230316.
- Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J, Yan T, Cao C. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Medical Oncology*. 2012 Mar; 29: 48-55.
- Lawson JS, Heng B. Viruses and breast cancer. *Cancers*. 2010 Apr 30; 2(2): 752-72.
- Shakir DM, Abdullah SF, Sharquie IK. Serodiagnosis of human herpesvirus 8 in women with breast cancer. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2018 Mar 25; 11(1): 391-8.
- Haque S, Raina R, Afroze N, Hussain A, Alsulimani A, Singh V, Mishra BN, Kaul S, Kharwar RN. Microbial dysbiosis and epigenetics modulation in cancer development—A chemopreventive approach. In *Seminars in cancer biology* 2022 Nov 1 (Vol. 86, pp. 666-681). Academic Press.
- Chapadgaonkar SS, Bajpai SS, Godbole MS. Gut microbiome influences incidence and outcomes of breast cancer by regulating levels and activity of steroid hormones in women. *Cancer Reports*. 2023 Nov; 6(11): e1847.
- Karpishev V, Ahmadi M, Abbaszadeh-Goudarzi K, Mohammadpour Saray M, Barshidi A, Mohammadi H, Yousefi M, Jadidi-Niaragh F. The role of Th17 cells in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Cancer Cell International*. 2022 Mar 5; 22(1): 108.
- Zhang N, Ma ZP, Wang J, Bai HL, Li YX, Sun Q, Yang L, Tao L, Zhao J, Cao YW, Li F. Human

- papillomavirus infection correlates with inflammatory Stat3 signaling activity and IL-17 expression in patients with breast cancer. *American journal of translational research*. 2016; 8(7): 3214.
29. Hieken TJ, Chen J, Chen B, Johnson S, Hoskin TL, Degnim AC, Walther-Antonio MR, Chia N. The breast tissue microbiome, stroma, immune cells and breast cancer. *Neoplasia*. 2022 May 1; 27: 100786.
 30. Danforth DN. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer. *Cancers*. 2021 Aug 3; 13(15): 3918.
 31. Chadha J, Nandi D, Atri Y, Nag A. Significance of human microbiome in breast cancer: Tale of an invisible and an invincible. In *Seminars in Cancer Biology* 2021 May 1 (Vol. 70, pp. 112-127). Academic Press.
 32. Kaur KK, Allahbadia GN. Escalation of Actions of Endocrine Networks for Treating Triple Negative Breast Cancer with Greater Efficacy: A Narrative Review. *International Journal of Research in Medical and Clinical Science*. 2024 Jul 1; 2(02): 01-19.
 33. Laborda-Illanes A, Sanchez-Alcoholado L, Dominguez-Recio ME, Jimenez-Rodriguez B, Lavado R, Comino-Méndez I, Alba E, Queipo-Ortuño MI. Breast and gut microbiota action mechanisms in breast cancer pathogenesis and treatment. *Cancers*. 2020 Aug 31; 12(9): 2465.
 34. Feng K, Ren F, Shang Q, Wang X, Wang X. Association between oral microbiome and breast cancer in the east Asian population: A Mendelian randomization and case – control study. *Thoracic Cancer*. 2024 Apr; 15(12): 974-86.
 35. Tuominen H, Rautava J. Oral microbiota and cancer development. *Pathobiology*. 2021 Mar 24; 88(2): 116-26.
 36. Karpiński TM. Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*. 2019 Jan 13; 7(1): 20.
 37. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, Ojetto V, Scarpellini E, Gasbarrini A. The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2013 Feb 1; 17(3).
 38. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends in immunology*. 2014 Nov 1; 35(11): 507-17.
 39. Yang J, Tan Q, Fu Q, Zhou Y, Hu Y, Tang S, Zhou Y, Zhang J, Qiu J, Lv Q. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: correlations, mechanisms and potential clinical implications. *Breast Cancer*. 2017 Mar; 24: 220-8.
 40. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016 Aug 1; 108(8): djw029.
 41. Sharma M, Arora I, Stoll ML, Li Y, Morrow CD, Barnes S, Berryhill TF, Li S, Tollefsbol TO. Nutritional combinatorial impact on the gut microbiota and plasma short-chain fatty acids levels in the prevention of mammary cancer in Her2/neu estrogen receptor-negative transgenic mice. *PLoS One*. 2020 Dec 31; 15(12): e0234893.
 42. McKee AM, Kirkup BM, Madgwick M, Fowler WJ, Price CA, Dreger SA, Ansorge R, Makin KA, Caim S, Le Gall G, Paveley J. Antibiotic-induced disturbances of the gut microbiota results in accelerated breast tumor growth. *IScience*. 2021 Sep 24; 24(9).
 43. Kaye JA, Jick H. Antibiotics and the Risk of Breast Cancer. *Epidemiology*. 2005 Sep 1; 16(5): 688-90.
 44. Knekt P, Adlercreutz H, Rissanen H, Aromaa A, Teppo L, Heliövaara M. Does antibacterial treatment for urinary tract infection contribute to the risk of breast cancer? *British journal of cancer*. 2000 Mar; 82(5): 1107-10.
 45. Ingman WV. The gut microbiome: a new player in breast cancer metastasis. *Cancer Research*. 2019 Jul 15; 79(14): 3539-41.
 46. Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, Babapirali F, Esmaeili R. Microbiome and breast cancer: new role for an ancient population. *Frontiers in oncology*. 2020 Feb 12; 10: 120.
 47. Aarnoutse R, Hillege LE, Ziemons J, De Vos-Geelen J, de Boer M, Aerts EM, Vriens BE, van Riet Y, Vincent J, van de Wouw AJ, Le GN. Intestinal microbiota in postmenopausal breast cancer patients and controls. *Cancers*. 2021 Dec 9; 13(24): 6200.
 48. Zeber-Lubecka N, Kulecka M, Jagiełło-Gruszczyńska A, Dąbrowska M, Kluska A, Piątkowska M, Bagińska K, Głowienka M, Surynt P, Tenderenda M, Mikula M. Breast cancer but not the menopausal status is associated with small changes of the gut microbiota. *Frontiers in Oncology*. 2024 Jan 24; 14: 1279132.
 49. Siddiqui R, Makhlof Z, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The gut microbiome and female health. *Biology*. 2022 Nov 21; 11(11): 1683.
 50. Mahno NE, Tay DD, Khalid NS, Yassim AS, Alias NS, Termizi SA, Kasian J, Mokhtar NM, Ahmad HF. The Relationship Between Gut Microbiome Estrobolome and Breast Cancer: A Systematic Review of Current Evidences. *Indian Journal of Microbiology*. 2024 Mar; 64(1): 1-9.
 51. Wu AH, Vigen C, Tseng C, Garcia AA, Spicer D. Effect of chemotherapy on the gut microbiome of breast cancer patients during the first year of treatment. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2022 Dec 31; 433-51.
 52. He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H, Chen H, Lü M. The gut microbiome and sex hormone-related diseases. *Frontiers in microbiology*. 2021 Sep 28; 12: 711137.
 53. Klymiuk I, Bilgiler C, Mahnert A, Prokesch A, Heininger C, Brandl I, Sahbegovic H, Singer C, Fuereder T, Steininger C. Chemotherapy-associated oral microbiome changes in breast cancer patients. *Frontiers in Oncology*. 2022 Aug 9; 12: 949071.

54. Summer M, Sajjad A, Ali S, Hussain T. Exploring the underlying correlation between microbiota, immune system, hormones, and inflammation with breast cancer and the role of probiotics, prebiotics and postbiotics. *Archives of Microbiology*. 2024 Apr; 206(4): 145.
55. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019 Oct; 16(10): 605-16.
56. Thu MS, Ondee T, Nopsopon T, Farzana IA, Fothergill JL, Hirankarn N, Campbell BJ, Pongpirul K. Effect of probiotics in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biology*. 2023 Feb 9; 12(2): 280.
57. Malik SS, Saeed A, Baig M, Asif N, Masood N, Yasmin A. Anticarcinogenicity of microbiota and probiotics in breast cancer. *International journal of food properties*. 2018 Jan 1; 21(1): 655-66.
58. Toumazi D, El Daccache S, Constantinou C. An unexpected link: The role of mammary and gut microbiota on breast cancer development and management. *Oncology Reports*. 2021 May 1; 45(5): 1-5.
59. Ruo SW, Alkayyali T, Win M, Tara A, Joseph C, Kannan A, Srivastava K, Ochuba O, Sandhu JK, Went TR, Sultan W. Role of gut microbiota dysbiosis in breast cancer and novel approaches in prevention, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2021 Aug; 13(8).