

باز برنامه‌سازی درمان سرطان معده: رویکردی هدایت‌شده توسط میکروبیوم برای انکولوژی دقیق

پوریا قلی‌زاده، الناز فغفوری

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

چکیده

سرطان معده (GC) همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر مرتبط با سرطان در سراسر جهان است و موفقیت درمانی در مراحل پیشرفته محدود می‌باشد. شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده نقش محوری در تعدیل پیشرفت تومور، پاسخ‌های ایمنی و اثربخشی درمان دارد. این مرور به بررسی تعاملات چندوجهی بین میکروبیوم روده و درمان‌های سرطان معده، از جمله جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، ایمونوتراپی و ویروایمونوتراپی می‌پردازد. ما نشان می‌دهیم که چگونه دیس بیوز میکروبی بر پیامدهای درمانی تأثیر می‌گذارد و در مورد پتانسیل مداخلات هدفمند میکروبیوتا مانند پروبیوتیک‌ها، پری بیوتیک‌ها، پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) و متابولیت‌های میکروبی برای افزایش کارایی درمانی و کاهش عوارض جانبی بحث می‌کنیم. علاوه بر این، مطالعات بالینی و پیش‌بالینی که از ادغام تعدیل میکروبیوم در مراقبت شخصی‌شده از سرطان حمایت می‌کنند را بررسی می‌نماییم. بهره‌گیری از میکروبیوتای روده به عنوان یک ابزار درمانی، مسیری امیدوارکننده برای بهبود مدیریت سرطان معده ارائه می‌دهد. استراتژی‌های آینده باید بر طراحی درمان مبتنی بر اطلاعات میکروبیوم برای بهینه‌سازی پیامدهای بالینی و هموار کردن راه برای انکولوژی دقیق متمرکز شوند.

واژگان کلیدی: سرطان معده • میکروبیوتای روده • ایمونوتراپی • پروبیوتیک‌ها • پیوند میکروبیوتای مدفوع • ویروایمونوتراپی • پزشکی

شخصی‌شده

سرطان معده (GC) یکی از شایع‌ترین علل مرگ مرتبط با سرطان در سطح جهان است. شواهد فزاینده نقش محوری میکروبیوتای دستگاه گوارش را در سرطان‌زایی معده و پاسخ به درمان برجسته می‌کند و میکروبیوم را به عنوان یک موضوع مرکزی در انکولوژی دقیق قرار می‌دهد. درمان GC اغلب شامل گاسترکتومی با تشریح غدد لنفاوی است (۱). سیستم طبقه‌بندی پرکاربرد لورن، واریانس‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی را تشریح می‌کند و GC را به دو زیرگروه اصلی تقسیم می‌نماید: نوع روده‌ای مرتبط با گاستریت آتروفیک مزمن و متاپلازی روده، و نوع منتشر که از مخاط طبیعی معده منشأ می‌گیرد (۲). فراتر از تأثیرات میکروبی، چندین عامل خطر غیرمیکروبی مانند عادات غذایی، مصرف دارو، سیگار کشیدن و سابقه خانوادگی نیز در توسعه GC نقش دارند؛ با این حال، دیس بیوز میکروبی، به ویژه عفونت هلیکوباکتر پیلوری، مهم‌ترین محور مرتبط با قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی برای تومورزایی را نشان می‌دهد (۳، ۴). ایجاد گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده به عفونت مزمن هلیکوباکتر پیلوری نسبت داده می‌شود که اغلب در افراد مبتلا بدون علامت ظاهر می‌شود. عواملی مانند تأثیرات محیطی، چندشکلی‌های ژنتیکی میزبان و حدت باکتری به GC ناشی از هلیکوباکتر پیلوری کمک می‌کنند. قابل توجه است که وجود ژن سیتوتوکسین مرتبط (CagA) A، که به دلیل پتانسیل انکوژنیک خود شناخته شده است، و جزیره بیماری‌زایی آن با توسعه GC از طریق تعدیل پروتئین‌های سیگنالینگ سلولی مرتبط است (۵). درمان هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند خطر GC را کاهش دهد، که میزان کاهش خطر به اثربخشی ریشه‌کنی و میزان آسیب از پیش موجود در زمان درمان بستگی دارد (۴، ۶).

مطالعات اخیر افزایش تنوع و فراوانی میکروبی در میکروبیوتای معده بیماران GC را برجسته کرده‌اند (۷، ۸). لیو و همکاران (۹) نشان دادند که با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته توالی‌یابی، تنوع و غنای باکتریایی در بافت‌های غیرتوموری در مقایسه با بافت‌های اطراف تومور و توموری بیشتر است. علاوه بر این، تمایزاتی بین ریززیستگاه‌های مختلف معده و ترکیب میکروبیوتای معده وجود دارد. هدف این مرور، ترکیب شواهد فعلی در مورد نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش در درمان GC، بررسی اثرات تغییرات میکروبیوتا بر پیامدهای پس از عمل و شناسایی استراتژی‌های درمانی بالقوه شامل تعدیل میکروبیوتا است.

میکروبیوتای معده نقش مهمی در پیشرفت GC ایفا می‌کند. تعاملات بین سیستم ایمنی میزبان و میکروبیوتای معده پیامدهایی برای تومورزایی در معده دارد. دیس بیوز در میکروبیوتای روده با خطر بالاتر GC مرتبط است. دیس بیوز میکروبیوتا در مراحل مختلف سرطان‌زایی معده از گاستریت سطحی (SG) تا GC مشاهده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که تنوع باکتریایی معده به طور قابل توجهی توسط وضعیت عفونت هلیکوباکتر پیلوری، pH معده، سرکوب ایمنی و مصرف آنتی‌بیوتیک شکل می‌گیرد (۱۰-۱۳). در افراد هلیکوباکتر پیلوری منفی، میکروبیوتای معده متنوع‌تر است و شامل شاخه‌هایی مانند فوزوباکتریها، باکترئیدتها، اکتینوباکتریها، فیرمیکوتها و پروتئوباکتریها می‌شود. در مقابل، زمانی که هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد، بر جایگاه معده تسلط دارد و تا ۹۷٪ از توالی‌های خوانده شده را تشکیل می‌دهد که به نوبه خود بر فراوانی سایر آرایه‌ها مانند لاکتوباسیلوس، پروتلا و فوزوباکتریوم تأثیر می‌گذارد (۱۰-۱۳). پویایی زمانی تغییرات میکروبیوتای معده ناهمگن است. تغییرات کوتاه مدت ممکن است در طی روزها تا هفته‌ها پس از قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک، تعدیل رژیم غذایی یا درمان با مهارکننده پمپ پروتون رخ دهد، در حالی که بازسازی طولانی مدت مرتبط با سرطان‌زایی می‌تواند در طی ماه‌ها تا سال‌ها تکامل یابد. چندین مطالعه برگشت‌پذیری جزئی دیس بیوز را پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری یا مکمل پروبیوتیک نشان می‌دهند، اگرچه بهبودی اغلب ناقص است و تحت تأثیر وضعیت ایمنی میزبان و یکپارچگی مخاطی قرار دارد. دیکسود و همکاران (۱۴) نشان دادند که گونه‌های پروتلا، ویلونا، استرپتوکوک و لاکتوباسیلوس در بیماران دارای ضایعات پیش بدخیم پیشرفته با حضور کاهش یافته هلیکوباکتر پیلوری غالب هستند. به طور مشابه، وانگ و همکاران (۱۵) نشان دادند که فراوانی اشیشیا-شیگلا، لاکنوسپیراسه، لاکتوباسیلوس، بورخولدريا و نیتروسپیرا در بیماران مبتلا به GC در مقایسه با گروه شاهد در بیوپسی معده بیشتر بود. این یافته‌ها از مطالعات قبلی که نشان می‌دادند فراوانی بیشتر لاکنوسپیراسه و لاکتوباسیلوس با GC مرتبط است (۸، ۱۴، ۱۶) و اینکه بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با اشیشیا-شیگلا غنی شده‌اند (۱۷) حمایت می‌کند. یافته‌های متناقض در مورد نقش لاکتوباسیلوس در GC پیچیدگی تعاملات میکروبیوم-میزبان را برجسته می‌کند. اگرچه گونه‌های لاکتوباسیلوس به طور گسترده برای پتانسیل پروبیوتیکی و ایمونومدولاتوری خود ترویج می‌شوند، این مشاهدات نیاز به انتخاب دقیق بیماران و نظارت هنگام در نظر گرفتن مداخلات مبتنی بر لاکتوباسیلوس در درمان GC را برجسته می‌کند. بنابراین، نقش لاکتوباسیلوس در GC پیچیده و وابسته به زمینه به نظر می‌رسد و نیاز به تحقیقات ویژه سوپه و تفسیر محتاطانه هنگام در نظر گرفتن مداخلات پروبیوتیکی دارد (۸، ۱۴، ۲۰-۱۸). فراوانی بیشتر برخی باکتری‌ها با GC مرتبط بوده است، و از این ایده حمایت می‌کند که باکتری‌های غیر از هلیکوباکتر پیلوری در معده می‌توانند بر خطر GC تأثیر بگذارند. علاوه بر این، تحقیقات اخیر نشان داده است که تنوع میکروبی در بافت‌های سرطانی افزایش می‌یابد و باکتری‌های دهانی به طور بالقوه نقش

بیماریزایی در GC ایفا می‌کنند. چن و همکاران (۲۱) نشان دادند که باکتری‌های دهانی، از جمله فوزوباکتریوم، استرپتوکوک و پیتواسترپتوکوک، تنوع و غنای میکروبی را در بافت‌های سرطانی افزایش می‌دهند. شبکه هم‌رخدادی در این بافت‌ها پیچیدگی بیشتری نسبت به بافت‌های غیرتوموری مجاور نشان داد که عمدتاً از باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک مانند لاکتوباسیلوس برویس و لاکتوکوکوس لاکتیس تشکیل شده بودند. شرایط اسیدی اصلاح شده موجود در دستگاه گوارش به طور بالقوه می‌تواند کلونیزاسیون باکتری‌های دهانی را تسهیل کند. تغییرات جغرافیایی و قومی، ناشی از رژیم غذایی، ژنتیک و عوامل محیطی، پروفایل‌های متمایز میکروبیوم معده را شکل می‌دهند. به عنوان مثال، جمعیت‌های آسیایی به طور معمول شیوع بالاتر هلیکوباکتر پیلوری و غنی‌شدگی لاکتوباسیلوس را نشان می‌دهند، در حالی که گروه‌های غربی حاوی استرپتوکوک و پروتلا بیشتری هستند. این تفاوت‌ها ممکن است زمینه‌ساز نابرابری‌های منطقه‌ای در بروز GC و پاسخ به درمان باشد و نیاز به استراتژی‌های مبتنی بر میکروبیوم متناسب با منطقه را برجسته می‌کند (۱۰، ۱۴، ۲۳-۲۱). افرادی که دارای پاتوژن‌های دهانی خاصی هستند در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پانکراس قرار دارند (۲۴). گونه‌های لاکتوباسیلوس و لاکتوکوکوس به طور کلی به عنوان پروبیوتیک‌های مفید شناخته می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تولید اسید لاکتیک دارای خواص ضد سرطان، ضد التهاب و ایمونومودولاتوری است و از درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری حمایت می‌کند (۲۰-۱۸). علاوه بر این، سراسیا مارسنس، سرده‌ای که معمولاً در بافت‌های غیرسرطانی یافت می‌شود، قبلاً با میکروبیوتای مرتبط با سرطان مرتبط نبوده است. پرودیجیوزین، یک متابولیت ثانویه مشتق شده از س. مارسنس، اثرات مهاری بر تکثیر سلول‌های کارسینوم سنگفرشی دهان انسان نشان داده است و نشان داده شده است که آپوپتوز را در سلول‌های GC در شرایط آزمایشگاهی القا می‌کند (۲۵).

این مشاهدات نیاز به انتخاب دقیق بیماران و نظارت هنگام در نظر گرفتن مداخلات مبتنی بر لاکتوباسیلوس در درمان GC را برجسته می‌کند. بنابراین، نقش لاکتوباسیلوس در GC پیچیده و وابسته به زمینه به نظر می‌رسد و نیاز به تحقیقات ویژه سویه و تفسیر محتاطانه هنگام در نظر گرفتن مداخلات پروبیوتیکی دارد (۸، ۱۴، ۲۰-۱۸). فراوانی بیشتر برخی باکتری‌ها با GC مرتبط بوده است، و از این ایده حمایت می‌کند که باکتری‌های غیر از هلیکوباکتر پیلوری در معده می‌توانند بر خطر GC تأثیر بگذارند. علاوه بر این، تحقیقات اخیر نشان داده است که تنوع میکروبی در بافت‌های سرطانی افزایش می‌یابد و باکتری‌های دهانی به طور بالقوه نقش بیماریزایی در GC ایفا می‌کنند. چن و همکاران (۲۱) نشان دادند که باکتری‌های دهانی، از جمله فوزوباکتریوم، استرپتوکوک و پیتواسترپتوکوک، تنوع و غنای میکروبی را در بافت‌های سرطانی افزایش می‌دهند. شبکه هم‌رخدادی در این بافت‌ها پیچیدگی بیشتری نسبت به بافت‌های غیرتوموری مجاور نشان داد که عمدتاً از باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک مانند لاکتوباسیلوس برویس و لاکتوکوکوس لاکتیس تشکیل شده بودند. شرایط اسیدی اصلاح شده موجود در دستگاه گوارش به طور بالقوه می‌تواند

کلونیزاسیون باکتری‌های دهانی را تسهیل کند. تغییرات جغرافیایی و قومی، ناشی از رژیم غذایی، ژنتیک و عوامل محیطی، پروفایل‌های متمایز میکروبیوم معده را شکل می‌دهند. به عنوان مثال، جمعیت‌های آسیایی به طور معمول شیوع بالاتر هلیکوباکتر پیلوری و غنی‌شدگی لاکتوباسیلوس را نشان می‌دهند، در حالی که گروه‌های غربی حاوی استرپتوکوک و پروتلا بیشتری هستند. این تفاوت‌ها ممکن است زمینه‌ساز نابرابری‌های منطقه‌ای در بروز GC و پاسخ به درمان باشد و نیاز به استراتژی‌های مبتنی بر میکروبیوم متناسب با منطقه را برجسته می‌کند (۱۰، ۱۴، ۲۳-۲۱). افرادی که دارای پاتوژن‌های دهانی خاصی هستند در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پانکراس قرار دارند (۲۴). گونه‌های لاکتوباسیلوس و لاکتوکوکوس به طور کلی به عنوان پروبیوتیک‌های مفید شناخته می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تولید اسید لاکتیک دارای خواص ضد سرطان، ضد التهاب و ایمنومودولاتوری است و از درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری حمایت می‌کند (۲۰-۱۸). علاوه بر این، سریشیا مارسنس، سرده‌ای که معمولاً در بافت‌های غیرسرطانی یافت می‌شود، قبلاً با میکروبیوتای مرتبط با سرطان مرتبط نبوده است. پرودیجوزین، یک متابولیت ثانویه مشتق شده از *S. مارسنس*، اثرات مهاری بر تکثیر سلول‌های کارسینوم سنگفرشی دهان انسان نشان داده است و نشان داده شده است که آپوپتوز را در سلول‌های GC در شرایط آزمایشگاهی القا می‌کند (۲۵).

در مخاط معده بسیاری از بیماران سرطانی بدون هلیکوباکتر پیلوری، انتروکوک‌ها و لاکتوباسیل‌ها غالب هستند. سایر گونه‌های باکتریایی از جمله *Parvimonas*، *Fusobacterium*، *Paeniglutamicibacter*، *Glutamicibacter* و *Carnobacterium* بدون توجه به عفونت هلیکوباکتر پیلوری شناسایی شده‌اند (۲۶). غنی‌شدگی قابل توجهی از *Streptococcus anginosus*، *Dialister pneumosintes*، *Slackia exigua*، *Parvimonas micra* و *Peptostreptococcus stomatis* در طول پیشرفت GC مشاهده شده است (۲۷). کلونیزاسیون طولانی مدت توسط هلیکوباکتر پیلوری و تجویز مهارکننده‌های پمپ پروتون که به عنوان عوامل کاهش دهنده اسید عمل می‌کنند، می‌تواند منجر به خنثی شدن محیط معده شود و در نتیجه باعث افزایش باکتری‌های غیر از هلیکوباکتر پیلوری گردد. این تغییر می‌تواند با افزایش سطوح باکتری‌های غیر از هلیکوباکتر پیلوری و پاسخ‌های التهابی، پیشرفت GC را تسهیل کند و به طور بالقوه به التهاب در معده کم اسید کمک نماید (۲۸). علاوه بر این، اثرات افتراقی تکنیک‌های آناستوموز پس از گاسترکتومی باید در نظر گرفته شود. بازسازی‌هایی مانند *Billroth II*، *Roux-en-Y* و *Billroth II* رفلاکس صفرا و قرار گرفتن در معرض اسید معده را تغییر می‌دهند و در نتیجه چشم‌انداز میکروبی باقیمانده معده را دوباره شکل می‌دهند. این تغییرات می‌تواند کلونیزاسیون توسط باکتری‌های دهانی و روده‌ای را ترویج کند، تنوع میکروبی را افزایش داده و به طور بالقوه بر پیامدهای پس از عمل و عود سرطان تأثیر بگذارد (۱۳، ۲۹).

به طور جمعی، مطالعات متعدد نشان می‌دهند که میکروبیوتای معده در بیماران GC از حالت غالب هلیکوباکتر به جامعه متنوع‌تری تغییر می‌کند که با همزیست‌های دهانی و روده‌ای مانند استرپتوکوک، پروتلا، ویلونلا، فوزوباکتریوم و لاکتوباسیلوس غنی شده است (۱۴، ۲۷، ۳۰). این بازسازی میکروبی در ریززیستگاه‌های مختلف معده مشاهده می‌شود و ممکن است از دستگاه تنفسی فوقانی و روده سرچشمه گیرد. دای و همکاران (۳۱) افزایش فراوانی سرده‌هایی مانند پروتلا، باکترئیدس، استرپتوکوک و لاکتوباسیلوس را در بافت‌های توموری نشان دادند، در حالی که هلیکوباکتر در بافت‌های غیرتوموری شایع‌تر بود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که توسعه تومورها هم تحت تأثیر میکروبیوتا و هم متابولیت‌های آنها قرار دارد (۲۱، ۳۲). یانگ و همکاران (۳۰) هیچ تفاوت معنی‌داری در غنا و تنوع میکروبی بین بافت‌های GC پروگزیمال و دیستال گزارش نکردند. با این حال، آنها فراوانی به طور قابل توجهی بیشتری از *Rikenellaceae* RC9، *Porphyromonas*، *Catonella*، *Proteus*، *Oribacterium*، *Moraxella* و گروه روده *Rikenellaceae* RC9 را در بافت‌های پروگزیمال مشاهده کردند، در حالی که *Methylobacterium* *Methylorubrum* در بافت‌های دیستال به طور قابل توجهی فراوان‌تر بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که میکروبیوتاهای غیر از هلیکوباکتر پیلوری ممکن است در توسعه GC نقش داشته باشند.

این بینش‌های مکانیکی مطالعات بالینی را که شاخص‌های ایمنی و متابولیکی بهبود یافته را پس از مکمل پروبیوتیک نشان می‌دهند تکمیل می‌کنند و منطق پروبیوتیک‌های کمکی را در مراقبت‌های حین عمل بیماران GC تقویت می‌کنند. به طور مداوم، آزمایش‌های *in vitro* نشان داده‌اند که مداخله پروبیوتیک می‌تواند مستقیماً تکثیر سلول‌های GC را مهار کرده و آپوپتوز را ترویج کند و بیشتر از پتانسیل درمانی آنها در مدیریت GC حمایت می‌کند (۳۳). با وجود این یافته‌های دلگرم‌کننده، ملاحظات ایمنی باید مورد توجه قرار گیرد. پروبیوتیک‌ها به طور کلی در جمعیت‌های سالم بی خطر در نظر گرفته می‌شوند و اثرات ایمونومودولاتوری و ضدالتهابی امیدوارکننده‌ای در درمان GC نشان داده‌اند. با این حال، رویدادهای نامطلوب نادر اما قابل توجه بالینی، از جمله باکتری، فونگمی و اختلالات گوارشی، در بیماران دارای نقص ایمنی یا به شدت بیمار گزارش شده است. بنابراین ایمنی به ویژگی‌های سویه، رژیم دوز و وضعیت ایمنی میزبان بستگی دارد. انتخاب دقیق بیماران، نظارت استاندارد و کارآزمایی‌های بالینی بیشتر برای اطمینان از اثربخشی و ایمنی مداخلات پروبیوتیک در مدیریت GC مورد نیاز است (۲۰-۱۸، ۳۳). با وجود نتایج دلگرم‌کننده، روابط دوز-پاسخ برای پروبیوتیک‌ها و FMT هنوز نامشخص است. اثربخشی پروبیوتیک بسته به سویه، غلظت و مدت زمان متفاوت است و رژیم‌های استاندارد هنوز ایجاد نشده‌اند. به طور مشابه، پیامدهای FMT به انتخاب اهداکننده و دفعات دوز بستگی دارد و دوام طولانی مدت ترمیم میکروبیوم هنوز در حال بررسی است. کارآزمایی‌های بالینی آینده برای تعیین دوز بهینه و مدت درمان برای به حداکثر رساندن

سود درمانی مورد نیاز است. برای درک بهتر سرطان‌زایی معده، تحقیقات بیشتری برای کشف تغییرات عملکردی میکروب‌ها در ریزمحیط GC مورد نیاز است.

تغییرات متابولیسم میکروبیوتای معده در GC

متابولیت‌های تولید شده توسط میکروبیوتای روده می‌توانند تعادل بین مسیرهای سیگنالینگ ضدالتهابی و پیش‌التهابی را مختل کنند و در نتیجه بر التهاب و توسعه سرطان تأثیر بگذارند (۳۴). چن و همکاران (۲۱) نشان دادند که جوامع میکروبی مرتبط با سرطان از فعالیت‌های متابولیکی مختلفی مانند متابولیسم کربوهیدرات باکتریایی، متابولیسم انرژی، متابولیسم پورین و پیریمیدین و عملکردهای نیتروژن‌کاسیون پشتیبانی می‌کنند که با ویژگی‌های متابولیکی ریزمحیط تومور همسو هستند. برعکس، نمونه‌های غیرسرطانی افزایشی در انتقال سیگنال (سیستم دو جزئی)، بیوسنتز لیپولی ساکارید، تحرک باکتریایی و انتقال غشایی نشان دادند. مطالعات متابولومیکی نشانگرهای زیستی متمایزی را در تومورهای GC شناسایی کرده‌اند، مانند ۱-متیل نیکوتین آمید و N-استیل-D-گلوکزآمین-۶-فسفات، در کنار متابولیسم پورین افزایش یافته و مسیرهای نیتروژن‌کاسیون با واسطه نیترات ردوکتاز، که یک عامل شناخته شده در سرطان‌زایی است (۲۷، ۳۱). تجزیه و تحلیل همبستگی نشان داد که متابولیت‌های مختلف به ترتیب با لاکتوباسیلوس و هلیکوباکتر همبستگی مثبت و منفی داشتند که نشان‌دهنده نقش آنها در گردش متابولیت است. علاوه بر این، متابولیت‌های spanning گلیسروفسفولیپیدها، نوکلئوتیدها، کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آمینه و مسیرهایی مانند بیوسنتز اسیدهای چرب و آمینو قندها به طور قابل توجهی با چندین سرده باکتریایی از جمله استرپتوکوک، اسفینگوموناس، اسینتوباکتر، فکالی باکتریوم و کوماموناس مرتبط بودند (۳۱). علاوه بر این، سطوح بالاتر اسیدهای آمینه و کربوهیدرات‌ها در بافت‌های توموری با تولید انرژی و نیازهای بیوسنتزی مرتبط بود (۳۵). کاجی و همکاران (۳۵) نشان دادند که آدنوزین یک نشانگر پیش‌آگهی و پیش‌بین‌کننده عود صفاقی برای GC است. چندین مطالعه تفاوت‌های متابولیتی بین بافت‌های غیرتوموری و سرطانی در بیماران GC را بررسی کرده‌اند که با سطوح متابولیت انرژی در هر دو بافت طبیعی و سرطانی معده مرتبط بوده و بر مسیرهای اسید آمینه، کلسترول، بتا-اکسیداسیون اسید چرب و گلیکولیز تأثیر می‌گذارد (۳۶، ۳۷). سطوح افزایش یافته متابولیت‌ها در مسیرهای متابولیسم سیستئین، گلوکاتینون و متیونین می‌تواند ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت‌های تومور GC را افزایش دهد (۳۵، ۳۸). متابولیت‌هایی مانند S-متیل-۵'-تیوآدنوزین، L-سیستاتینونین، S-آدنوزیل متیونین و S-آدنوزیل هموسیستئین در تومورهای GC افزایش یافته بودند و در مسیرهای متابولیسم متیونین، سیستئین و گلوکاتینون شرکت می‌کنند. پروفایل متابولومیکی همچنین نشانگرهای زیستی بالقوه متعددی مرتبط با متاستاز شکمی در GC را کشف کرده است که شامل گونه‌های لیپیدی، اسیدهای آمینه، اسیدهای آلی و مشتقات اسید صفراوی می‌شود.

(۳۹، ۴۰). ترکیب میکروبی و متابولوم معده با متابولیت‌های سرطان‌زا مرتبط بوده است (۳۰). یانگ و همکاران (۳۰) وجود متابولیت‌های میکروبی متمایز را در GC های دیستال و پروگزیمال نشان دادند GC. پروگزیمال تغییراتی در متابولیسم هورمون‌های مرتبط با متابولیت‌های میکروبی نشان می‌دهد، در حالی که GC دیستال با تغییراتی در متابولیت‌های مرتبط با متابولیسم گلو تامات، آلانین و آسپاراتات، جذب و هضم پروتئین، مسیر سیگنالینگ اسفنگولیپید و بیوسنتز آرژنین مشخص می‌شود.

پیشرفت تومورها می‌تواند به طور مثبت یا منفی توسط متابولیت‌های مشتق شده از باکتری‌های همزیست تحت تأثیر قرار گیرد (۴۱). کلاستریدیوم سیندنس می‌تواند اسیدهای صفراوی ثانویه و بوتیرات را در دستگاه گوارش تولید کند و به ترتیب بر سرطان‌زایی تأثیر گذاشته و اثرات ضد توموری اعمال کند (۴۲). علاوه بر این، اسید گالیک تولید شده توسط لاکتوباسیلوس پلانتاروم و باسیلوس سوبتیلیس نشان داده شده است که با سرکوب p53 جهش یافته، انکوژن را مهار می‌کند (۴۳). علاوه بر این، سطوح برخی از متابولیت‌های باکتریایی مانند لاکتات، گالاکتوزامین (agaB PTS system EII component)، agaC و agaD (۴۴) ترکیبات N-نیتروزو (۴۵)، نیترات، نیتريت (۴۶)، آرژنین (۴۴)، ۱-متیل نیکوتین آمید، N-استیل-D-گلوکز آمین-۶-فسفات، گلیسروفسفولیپیدها، آدنوزین (۴۴) و LPS (لیپوپلی ساکارید) (۴۴) نقش مهمی در پیشرفت و توسعه GC ایفا می‌کنند. لاکتات، که عمدتاً توسط باکتری‌های اسید لاکتیک مانند گونه‌های لاکتوباسیلوس تولید می‌شود، یک متابولیت مهم است که بر پیشرفت GC تأثیر می‌گذارد. سطوح افزایش یافته گونه‌های فعال اکسیژن و لاکتات برون‌زا می‌تواند رشد سلول‌های GC و انتقال اپیتلیال-مزانشی می را ترویج کند، انرژی را به سلول‌های توموری برساند و متاستاز را تسهیل نماید (۴۵). برعکس، اسیدهای آمینه شاخه‌دار و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs)، مانند بوتیرات، متابولیت‌هایی هستند که با گاستریت سطحی و توسعه سرطان کولورکتال مرتبط هستند، نه با GC (۴۴). با این وجود، مارکز و همکاران (۴۷) نشان دادند که سدیم استات می‌تواند آپوپتوز با واسطه میتوکندری یا نکروز را در CRC ایجاد کند. سدیم استات می‌تواند آپوپتوز را در سلول‌های آدنوکارسینوم معده از طریق گیرنده Fas (FasR) لیگاند Fas (FasL) از طریق فعال‌سازی و القای کاسپاز-۳ ایجاد کند (۴۸). علاوه بر این، تضعیف عملکرد نیترات ردوکتاز از گاستریت مزمن غیرآتروفیک تا GC وجود دارد که با تغییرات در میکروبیوتای غالب روده در مخاط معده با پیشرفت GC همبستگی دارد (۴۶).

به طور خلاصه، پروفایل‌های متابولومیکي متمایز در بافت‌های GC از تعاملات پیچیده بین باکتری‌های معده (به عنوان مثال، لاکتوباسیلوس، هلیکوباکتر) و خروجی‌های متابولیکی آنها، به ویژه در گیر متابولیسم نیتروژن و نوکلئوتید، ناشی می‌شود. با این حال، غربالگری‌های متابولومیکي گسترده‌تر برای مشخص کردن کامل این ارتباطات مورد نیاز است (۲۱). علاوه بر متابولیت‌های میکروبی، تداخلات دارو-میکروب یک محور حیاتی است که بر اثربخشی درمانی تأثیر می‌گذارد. باکتری‌های روده می‌توانند مستقیماً عوامل شیمی درمانی را متابولیزه کنند، دسترسی دارو را تغییر داده و پروفایل سمیت میزبان را تعدیل نمایند. خود شیمی درمانی باعث

دیس بیوز عمیق می شود که با کاهش تنوع میکروبی و گسترش پاتوژن های فرصت طلب مشخص می گردد، که ممکن است آسیب مخاطی و التهاب سیستمیک را تشدید کند (۲۶، ۳۱، ۳۲). شواهد در حال ظهور نشان می دهد که ترکیب پایه میکروبیوم می تواند حساسیت به سمیت های مرتبط با درمان، از جمله رویدادهای نامطلوب گوارشی و هماتولوژیک را پیش بینی کند. امضاهای میکروبی خاص، مانند غنی شدگی باکتری های تولیدکننده اسید لاکتیک یا کاهش فیرمیکوت های همزیست، با افزایش خطر عوارض ناشی از شیمی درمانی مرتبط بوده است (۳۳، ۴۴، ۴۵). این یافته ها پتانسیل پیش بینی کننده های مبتنی بر میکروبیوم را به عنوان ابزاری برای طبقه بندی بیماران و هدایت مراقبت های حمایتی شخصی شده در درمان GC نشان می دهد.

اثرات ایمونورگولاتوری میکروبیوتای دستگاه گوارش بر GC

میکروبیوتای روده می تواند پاسخ های ایمنی ضد تومور را از طریق مکانیسم های مختلف (شکل ۱) مانند شناسایی گیرنده که اثرات ضدالتهابی و ایمونوژنیک را واسطه می کند، واکنش متقابل آنتی ژن های باکتریایی و توموری، و تأثیر متابولیت های کوچک بر آنتی ژن های خاص تومور، ترویج یا مهار کند. به عنوان مثال، عفونت هلیکوباکتر پیلوری می تواند فعال سازی CD80 و CD86 را در سلول های اپیتلیال معده افزایش دهد و در نتیجه پاسخ های سلول T را آغاز کند (۴۹). علاوه بر این، نشان داده شده است که هلیکوباکتر پیلوری بیان PD-L1 (لیگاند مرگ برنامه ریزی شده سلول-۱) را در سلول های اپیتلیال معده افزایش می دهد و متعاقباً تولید IL-2 و IFN- γ را کاهش داده و تکثیر سلول های CD4+ T را مهار می کند. به نوبه خود، IFN- γ اسمیت سلولی سلول های NK و سلول های T اختصاصی تومور را با ترویج آزادسازی گرانزیم و پرفورین فعال می کند (۵۰). علاوه بر این، پیشنهاد می شود که عفونت هلیکوباکتر پیلوری ممکن است سلول های لنفویید ذاتی گروه ۲ (ILC2s) را تحریک کند تا سلول های B را به تولید IgA تشویق نمایند (۵۱). ترکیبات شیمیایی متنوع مشتق شده از میکروبیوم مسیرهای پیش التهابی را با تعامل با MAMPI ها (الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب) از طریق NLR ها (گیرنده های شبیه به دومین الیگومریزاسیون نوکلئوتیدی)، RLR ها (گیرنده های شبیه به ژن القا کننده اسید ریتینوئیک I) و TLR ها (گیرنده های شبیه به تول)، که به عنوان PRR ها (گیرنده های تشخیص الگو) طبقه بندی می شوند، فعال می کنند. میکروبیوتای روده می تواند با PRR های خاص مانند TLR ها و گیرنده های هسته ای بر روی سلول های مختلف روده تعامل کرده و پاسخ های سلول T یا B را تحریک کند (۵۲، ۵۳). سلول های T تنظیمی (Treg) برای حل التهاب و حفظ تحمل ایمنی بسیار مهم هستند. تعادل بین سلول های تنظیمی و موثر T برای حفظ هموستاز در شرایط سالم حیاتی است. علاوه بر این، میکروبیوم روده بر نحوه واکنش میزبان به مولکول های میکروبی تأثیر می گذارد و در نتیجه محیط خود را از طریق تنظیم هموستاز مخاطی و تحریک تولید پپتیدهای ضد میکروبی تثبیت می کند (۵۴). مهمتر اینکه، قرار گرفتن در معرض آنتی بیوتیک به طور مداوم با کاهش

اثر بخشی مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی مرتبط بوده است. آنتی‌بیوتیک‌های طیف گسترده می‌توانند تنوع میکروبی روده را مختل کنند، گونه‌های همزیست را که ایمنی ضد تومور را ترویج می‌کنند کاهش دهند و پاسخ‌های با واسطه سلول T را مختل نمایند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که بیمارانی که قبل یا در طول درمان ICI آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند، بقای بدون پیشرفت و کلی بدتری نسبت به بیماران بدون قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک دارند. این یافته‌ها نقش حیاتی حفظ یکپارچگی میکروبیوم را برای بهینه‌سازی پیامدهای ایمونوتراپی برجسته می‌کند (۱۳، ۵۳، ۵۴). دیس بیوز میکروبیوتای روده پتانسیل مختل کردن محیط ایمنی روده را دارد و در نهایت منجر به التهاب و توسعه سرطان می‌شود. علاوه بر این، مشاهده شده است که متیلوباکتریوم سلول‌های T حافظه ساکن بافت CD8+ را در ریزمحیط تومورهای معده سرکوب می‌کند و در نتیجه بیان TGF- β را کاهش می‌دهد (۵۵). به علاوه، لینگ و همکاران (۵۶) همبستگی مثبت معنی‌داری بین سلنوموناس و استنوتروفوموناس با سلول‌های T تنظیمی Foxp3+ (Tregs) و سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید (pDCs) BDCA2+ نشان دادند. برعکس، کوماموناس همبستگی منفی با pDC های BDCA2+ نشان داد که در فرار سلول‌های GC از سیستم ایمنی نقش دارند. علاوه بر این، میکروبیوتای میزبان می‌تواند برای بهبود پاسخ‌های ایمنی میزبان یا کاهش عوارض جانبی ایمونوتراپی تعدیل شود. ماریه وتیزو و همکاران (۵۷) نشان دادند که پاسخ‌های سلول T اختصاصی برای باکترئیدس فراژیلیس یا باکترئیدس تتایوتائومیکرون با اثربخشی مسدودسازی آنتی‌ژن-۴ لفسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) در موش‌ها و بیماران مرتبط است. پنگ و همکاران (۵۸) دریافتند که فراوانی باکترئیدس در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش درمان شده با anti-PD1/PD-L1 در مقایسه با افراد بدون پاسخ کمتر بود، در حالی که تنوع میکروبیوتای گوارشی تفاوت بحرانی بین دو گروه نداشت. مطالعات دیگر نیز نشان دادند که ترکیب میکروبیوتای روده، به ویژه آکرمانسیا موکینیفیل می‌تواند PD-1 را کاهش دهد (۵۹، ۶۰). این یافته‌ها تعاملات قابل اجرای میکروبیوم-ایمنی مرتبط با GC را برجسته می‌کنند. داده‌های *in vitro* نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها و متابولیت‌های آنها ممکن است با افزایش بلوغ سلول‌های دندریتیک، افزایش سیگنالینگ IL-12 و IFN- γ و کاهش واسطه‌های سرکوب‌کننده ایمنی، ایمنی ضد تومور را "آماده" کنند و در نتیجه به طور بالقوه پاسخ‌های سلول T سیتوتوکسیک CD8+ را در ریزمحیط تومور بهبود بخشند. در حالی که شواهد انسانی در GC هنوز نوظا است، این یافته‌های مکانیکی با داده‌های مشاهده‌ای که آرایه‌های خاص (به عنوان مثال، لاکتوباسیلوس، آکرمانسیا) را با پاسخ‌های بهبود یافته به مسدودسازی PD-1/PD-L1 مرتبط می‌کند، همسو هستند و نشان دهنده فرصتی برای آزمایش پروبیوتیک یا پست‌بیوتیک کمکی ویژه سوبه همراه با ICIs در GC است (۳۳). این یافته‌ها یک پایه اساسی برای درک تعاملات پیچیده بین ایمونورگولاسیون و میکروبیوتای روده در زمینه GC ایجاد می‌کند.

میکروبیوتای روده می‌تواند بر پاسخ‌های ایمنی در طول تومورزایی تأثیر بگذارد و از طریق متابولیت‌های خود نقش مهمی در ایمنی سرطان و توسعه ایفا کند. لگو و همکاران (۶۱) شناسایی کردند که تکثیر سلول‌های MAIT سلول‌های T ثابت مرتبط با مخاط (توسط متابولیت ۵- (۲-اکسوپروپیلیدن آمینو)-۶-دی-ریبیتیل آمینو اوراسیل تحریک می‌شود که از سطوح مخاطی به تیموس منتقل می‌شود و به طور بالقوه پاسخ ایمنی محافظتی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، متابولیت‌های میکروبی روده مانند لیپوپلی ساکاریدها، SCFA ها و اسید گالیک با سرکوب بیان هیستون دی استیلاز، تعدیل آزادسازی سیتوکین‌های سرکوب‌کننده ایمنی و افزایش عملکرد سلول‌های ایمنی از طریق تعامل با گیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های ایمنی مانند GPR41 و GPR43 بر تومورها تأثیر می‌گذارند (۴۱، ۶۲، ۶۳). SCFA ها می‌توانند با تحریک تولید IL-10 در سلول‌های Th1 (۶۳) و ترویج تولید IL-22 در سلول‌های CD4+ T (۶۴) هموستاز روده را حفظ کنند. یائو و همکاران (۶۵) نشان دادند که بازسازی Roux-en-Y پس از گاسترکتومی رادیکال در بیماران GC سطوح بوتیرات را افزایش می‌دهد و فعال‌سازی ماکروفاژها را با کاهش تنظیم NLRP3 اینفلامازوم و مهار آزادسازی واسطه‌های پیش التهابی سرکوب می‌کند. علاوه بر این، تولید هیدروکسی سترات در طول گرسنگی می‌تواند اثربخشی میتوکسانترون را به روشی وابسته به سلول T افزایش دهد (۶۶). به علاوه، SCFA ها همچنین پاسخ‌های ایمنی را از طریق متیلاسیون هیستون و فسفوریلاسیون، متیلاسیون DNA، مهار هیستون دی استیلازها (HDACs)، تعدیل تکثیر سلولی و آپوپتوز از طریق فاکتورهای رونویسی (NF-κB) و مسیرهای سیگنالینگ Akt/mTOR و MEK/ERK تنظیم می‌کنند (۶۷). هه و همکاران (۶۸) نشان دادند که بوتیرات حاصل از میکروبیوتای روده عملکرد سلول‌های CD8+ T را در ریزمحیط تومور (TME) تنظیم کرده و اثربخشی شیمی درمانی را از طریق سیگنالینگ IL-12 وابسته به ID2 افزایش می‌دهد. به طور جمعی، این مکانیسم‌ها نشان می‌دهند که چگونه میکروبیوم معده اساساً ریزمحیط ایمنی تومور را شکل می‌دهد و اهداف قابل اجرایی را برای افزایش اثربخشی ایمونوتراپی‌ها در GC ارائه می‌دهد.

تعامل میکروبیوتای دستگاه گوارش با درمان‌های GC

به منظور ادغام بینش‌های مبتنی بر میکروبیوم در عمل بالینی، جدول ۱ روش‌های درمانی اصلی و ارتباطات میکروبی آنها را نشان می‌دهد.

گاسترکتومی

شواهد اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوم روده در شروع، پیشرفت و پیامد پس از عمل GC نقش دارد (۶۹، ۷۰). پس از گاسترکتومی، که درمان اصلی GC است، مطالعات متعدد تغییراتی را در میکروبیوتای روده نشان داده‌اند. تسنگ و همکاران (۷۱) نشان دادند که ترکیب جامعه، تنوع و عملکردهای ژنی پیش‌بینی شده میکروبیوتای معده پس از گاسترکتومی ساب توتال به طور قابل توجهی تغییر می‌کند که ارتباط نزدیکی با تغییرات محیط معده پس از عمل دارد. هلیکوباکتر و رالستونیا فراوان‌ترین سرده‌ها در معده‌های سرطانی قبل از عمل بودند، در حالی که پرووتلا و استرپتوکوک پس از رزکسیون تومور غالب شدند (۷۱). این یافته‌ها توسط لین و همکاران (۷۲) که میکروبیوم مدفوع طولانی مدت را پس از گاسترکتومی تجزیه و تحلیل کردند، پشتیبانی شد. پس از گاسترکتومی ساب توتال با Roux-en-Y gastrojejunum (RYGJ)، افزایش قابل توجهی در تنوع و غنای میکروبیوتای روده وجود داشت. در مقابل، گاسترکتومی ساب توتال با آناستوموز Billroth II (BII) و RYGJ تفاوت‌های قابل توجهی در فراوانی سرده‌های باکتریایی در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند، همانطور که توسط تجزیه و تحلیل مؤلفه اصلی نشان داده شده است. هر دو بازسازی RYGJ و BII منجر به تغییر قابل توجهی در ترکیب میکروبی روده شد که با افزایش فراوانی سرده‌هایی مانند پرووتلا، کلاستریدیوم و ویلونلا مشخص می‌گردد. بیماران مبتلا به GC اولیه که تحت گاسترکتومی ساب توتال با RYGJ قرار گرفتند، در مقایسه با گروه کنترل در طول پیگیری طولانی مدت، بروز کمتری از دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک را تجربه کردند. به طور کلی، گاسترکتومی ساب توتال با RYGJ با بهبودهای قابل توجهی در تنوع و غنای میکروبی روده و همچنین پیامدهای متابولیک همراه بود (۷۲).

شواهد فزاینده ای وجود دارد که نشان دهنده ارتباط بالقوه بین پیامدهای پس از گاسترکتومی و میکروبیوتای روده است. به عنوان مثال، بیماران GC ممکن است با خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های متاکرونوس، مانند سرطان کولورکتال (CRC)، پس از گاسترکتومی مواجه شوند (۷۳). اراویجانتاری و همکاران (۷۴) نشان دادند که میکروبیوتای روده در بیمارانی که گاسترکتومی برای GC انجام داده‌اند، غنای گونه‌ای و تنوع بیشتری را نشان می‌دهد، همراه با سطوح بالاتر میکروب‌های هوازی، بی هوازی اختیاری و دهانی، احتمالاً به دلیل بازسازی سیستم گوارشی در بیماران GC. قابل توجه است که برخی از باکتری‌های مرتبط با CRC، از جمله فوزوباکتریوم نوکلئاتوم، در بیماران پس از گاسترکتومی در مقایسه با گروه شاهد به طور قابل توجهی فراوان‌تر بودند. تجزیه و تحلیل متابولیت افزایش سطوح اسیدهای آمینه شاخه‌دار و اسید داکسی کولیک را در این بیماران نشان داد.

اثر پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای پس از عمل

ترکیب پروبیوتیک‌هایی مانند بیفیدوباکتریوم اینفانتیس، انتروکوکوس فکالیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و باسیلوس سرئوس می‌تواند شاخص‌های التهاب (لکوسیت) را به طور قابل توجهی کاهش داده و شاخص‌های ایمنی (لنفوسیت) و شاخص‌های تغذیه (آلبومین و پروتئین کل) را افزایش دهد (۷۵). اگرچه گاسترکتومی جزئی به طور قابل توجهی تنوع میکروبی روده را تغییر می‌دهد، تجویز ترکیب پروبیوتیک نسبت Firmicutes/Bacteroidetes را در مقایسه با بیمارانی که پروبیوتیک مصرف نکرده‌اند به طور قابل توجهی کاهش داد. مخلوط پروبیوتیک منجر به افزایش قابل توجهی در جمعیت انواع باکتری‌های پروبیوتیک باکترئیدس، فکالی باکتریوم و آکرماسیا شد، در حالی که فراوانی استرپتوکوک را کاهش داد (۷۵). در نتیجه، مصرف ترکیبات پروبیوتیک با تغییر ترکیب میکروبیوتای روده، پاسخ ایمنی بیماران را به طور قابل توجهی افزایش داده و شدت التهاب را کاهش می‌دهد. در پرتو اکتشافات اخیر که ترکیب میکروبی را با مسیرهای ایمونولوژیک، متابولیک و بالینی در GC مرتبط می‌کند، جدول ۲ آرایه‌های باکتریایی کلیدی مرتبط با پاسخ‌های درمانی و مکانیسم‌ها را به همراه یافته‌های بالینی و مولکولی اخیر نشان می‌دهد.

شیمی درمانی نئوادجوانت ممکن است منجر به مشکلات پس از عمل شود. پتانسیل پروبیوتیک‌ها کاهش عوارض و عفونت‌های پس از جراحی است. لیو و همکاران (۷۶) دریافتند که بیماران در گروه پروبیوتیک که تحت جراحی کم تهاجمی پس از شیمی درمانی نئوادجوانت قرار گرفتند، عفونت‌های پس از عمل به طور قابل توجهی کمتری در مقایسه با گروه کنترل داشتند. علاوه بر این، این بیماران بازگشت سریع‌تر اولین گاز و حرکات روده را تجربه کردند و نشانگرهای التهابی آنها کمتر بود. گروه پروبیوتیک همچنین مدت اقامت کوتاه‌تری در بیمارستان پس از جراحی داشتند. در نتیجه عفونت‌های کمتر و بهبودی سریع‌تر، شیمی درمانی کمکی می‌تواند زودتر برای بیماران گروه پروبیوتیک آغاز شود. بنابراین، مکمل پروبیوتیک قبل از جراحی ممکن است پیامدهای بالینی کوتاه مدت را بهبود بخشد، نشانگرهای التهابی رایج را کاهش داده و خطر عفونت‌های پس از عمل را در بیماران GC دریافت کننده شیمی درمانی نئوادجوانت کاهش دهد (۷۶).

شیمی درمانی

میکروبیوم روده به عنوان یک تعدیل کننده کلیدی اثربخشی و سمیت شیمی درمانی در سرطان‌های دستگاه گوارش ظاهر شده است. ژنگ و همکاران (۶۹) نشان می‌دهند که میکروب‌های روده ممکن است اثربخشی درمان‌های سرطان را پیش‌بینی کنند. در حالی که این یافته‌های اولیه امیدوارکننده هستند، مطالعات بزرگ‌تر و آینده‌نگر بیشتری برای اعتبارسنجی ارزش پیش‌بینی کننده امضاهای

میکروبی خاص و روشن کردن مکانیسم‌های دقیق که توسط آنها میکروبیوم روده پاسخ شیمی درمانی را در GC تعدیل می‌کند، مورد نیاز است. لی و همکاران (۷۷) دریافتند که میکروبیوم‌های روده بیماران مبتلا به سرطان مری، معده و CRC با افراد سالم متفاوت است. ویژگی‌های میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به سرطان مری و GC مشابه بیماران CRC بود. قابل توجه است که تغییرات در فراوانی *R. faecis* در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش ممکن است نشان دهنده اثربخشی شیمی درمانی باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ویژگی‌های میکروبی در افراد مبتلا به سرطان مری، GC و/یا CRC می‌تواند به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی بالقوه برای تحقیقات آینده عمل کند. به طور خلاصه، در حالی که داده‌های مقدماتی ارتباط بین ویژگی‌های میکروبی خاص روده (به عنوان مثال، فراوانی *R. faecis* و پیامدهای شیمی درمانی در GC را نشان می‌دهد، اعتبارسنجی دقیق در گروه‌های بزرگتر ضروری است. تحقیقات آینده باید بر روشن کردن مکانیسم‌های علی و ترجمه این امضاهای میکروبی به ابزارهای پیش‌بینی کننده مفید بالینی متمرکز شود.

ایمونوتراپی

معرفی مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICIs) گزینه‌های درمانی جدیدی را فراهم کرده است، اما نرخ پاسخ کلی (ORR) همچنان ۱۱٪ تا ۱۵٪ پایین است (۷۳، ۷۸). فقط بیماران با زیرگروه‌های نادر، مانند GC های مرتبط با ویروس اپشتین-بار (EBVaGCs) و ناپایداری ریز ماهواره‌ای بالا/نقص در ترمیم عدم تطابق (MSI-H/dMMR)، ممکن است از این درمان بهره‌مند شوند (۷۹). بیشتر بیماران بهبود قابل توجهی از مونوتراپی ICI تجربه نمی‌کنند، و یافتن استراتژی‌هایی برای غلبه بر مقاومت ICI ضروری است. ترکیب شیمی درمانی با ICIs ممکن است به طور موثر با این مقاومت مقابله کند، اما عواملی که بر موفقیت این درمان ترکیبی تأثیر می‌گذارند به خوبی شناخته نشده‌اند. میکروبیوم روده به طور قابل توجهی بر سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد و می‌تواند بر پاسخ بیماران سرطانی به شیمی درمانی و ایمونوتراپی تأثیر بگذارد. گوپالاکریشنان و همکاران (۸۰) نشان داده‌اند که میکروبیوم روده با تعدیل نفوذ سلول‌های CD8+ T، ریزمحیط تومور را در ملانوما تحت تأثیر قرار می‌دهد و مستقیماً بر پاسخ‌ها به ایمونوتراپی anti-PD-1/PD-L1 تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که وجود فوزوباکتریوم نوکلئاتوم و سایر اجزای میکروبیوم روده می‌تواند بر پاسخ بدن به شیمی درمانی تأثیر بگذارد (۸۱، ۸۲). پنگ و همکاران (۵۸) ارتباط بین نسبت پروتلا/باکتریوئیدس و مقاومت به ICIs را در سرطان دستگاه گوارش نشان دادند، اگرچه این همبستگی در موارد GC یا سرطان GEJ معنی‌دار در نظر گرفته نشد. هان و همکاران (۸۲) یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر شامل ۱۷۰ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم GC/GEJ متاستاتیک یا غیرقابل رزکسیون HER2 منفی که با شیمی درمانی استاندارد، مونوتراپی ICI یا شیمی درمانی ترکیبی با ICI درمان شدند، انجام دادند. آنها از توالی‌یابی

متاژنومیک برای تجزیه و تحلیل پروفایل‌های میکروبیوم روده بیماران در ابتدا و در طول درمان استفاده کردند. یافته‌ها نشان داد که امضاهای میکروبیوم مرتبط با پاسخ‌های بالینی در سه گروه درمانی متفاوت بود. بیماران با سطوح بالاتر لاکتوباسیلوس تنوع میکروبیوم بیشتری را نشان دادند و پاسخ به طور قابل توجهی بهبود یافته‌ای به ایمونوتراپی anti-PD-1/PD-L1 داشتند که نشان دهنده پتانسیل برای بقای بدون پیشرفت بهتر است. لاکتوباسیلوس ممکن است به عنوان یک کمکی امیدوارکننده برای افزایش اثربخشی ایمونوتراپی در GC ظاهر شود.

مونوتراپی نیوولوماب مزایای بقا را در بیماران GC درمان شده قبلی نشان داده است. با این حال، تقریباً ۶۰٪ از افراد در خطوط بعدی درمان به نیوولوماب پاسخ ندادند، که نیاز به نشانگرهای پیش‌بینی کننده در GC را برجسته می‌کند (۷۸). سوناکاوا و همکاران (۸۳) ۵۰۱ فرد مبتلا به GC پیشرفته دریافت کننده مونوتراپی نیوولوماب را ثبت نام کردند. تجزیه و تحلیل اکتشافی آنها شناسایی کرد که سرده‌های ویلونا و ادوریاکتر با پاسخ‌های تومور به نیوولوماب مرتبط بودند. این مطالعه ترجمه‌ای اولین مطالعه‌ای بود که نشان داد باکتری‌های روده مهاجم به مسیر سلول اپیتلیال می‌توانند به عنوان یک شاخص بالقوه جدید برای درمان نیوولوماب در GC پیشرفته عمل کنند. علاوه بر این، یک میکروبیوم روده خاص GC نشان داده شده است که پاسخ به ICIs را پیش‌بینی می‌کند (۸۳). به علاوه، مسیر متابولیسم اسید چرب و سرده *Arthrobacter* در میکروبیوم روده سمیت‌های پوستی را در GC پیشرفته درمان شده با نیوولوماب پیش‌بینی می‌کنند. برخی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) ها (پتانسیل دارند به عنوان شاخص‌هایی برای سمیت‌های پوستی و اسهال در درمان نیوولوماب عمل کنند (۸۴).

ژانگ و همکاران (۸۵) ارتباط بین اثربخشی ICIs و استفاده از پروبیوتیک‌ها را در سرطان ریه و کلیه نشان داده‌اند. با این حال، دانش در مورد تأثیر آنها بر سایر سرطان‌ها، از جمله سرطان دستگاه گوارش، هنوز محدود است. آرای و همکاران (۸۶) یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر چند مرکزی برای بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر مدت زمان درمان نیوولوماب در انواع مختلف سرطان انجام دادند. این مطالعه شامل ۴۸۸ بیمار تحت درمان نیوولوماب بود. به طور کلی، هیچ تفاوت معنی‌داری در مدت زمان درمان بین کاربران و غیر کاربران پروبیوتیک در تمام انواع سرطان وجود نداشت. با این حال، در بیماران مبتلا به GC، استفاده از پروبیوتیک به طور بحرانی با مدت زمان طولانی‌تر درمان نیوولوماب در مقایسه با غیر کاربران مرتبط بود. به طور خلاصه، پروبیوتیک‌ها به طور بالقوه بقای بدون پیشرفت را افزایش داده و ممکن است پاسخ به نیوولوماب را در بیماران GC بهبود بخشند.

ویروایمونوتراپی

ویروس درمانی انکولیتیک یک استراتژی ایمونوتراپی در حال ظهور برای سرطان معده است. فراتر از اثرات سیتوتوکسیک مستقیم آنها، ویروس‌های انکولیتیک می‌توانند ایمنی ضد تومور سیستمیک را تحریک کنند. شواهد پیش‌بالینی در حال ظهور نشان می‌دهد که میکروبیوم روده ممکن است یک تعدیل‌کننده حیاتی اثربخشی ویروس درمانی باشد و بر پاسخ‌های ایمنی میزبان و پیامدهای درمانی تأثیر بگذارد. درمان تومورهای جامد با توسعه آدنوویروس انکولیتیک Delta-24-RGD α ، که شامل فعال‌کننده سلول T OX40L است، پیشرفت کرده است (۸۷). فرض بر این است که میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی پاسخ ضد توموری مبتنی بر ویروس را تعدیل می‌کند (۸۸). بیشتر شواهد فعلی برای ویروایمونوتراپی در GC از مدل‌های موش پیش‌بالینی مشتق شده است که بینش‌های مکانیکی ارزشمندی را ارائه می‌دهند اما ممکن است به طور کامل به فیزیولوژی انسان ترجمه نشوند. داده‌های انسانی هنوز به کارآزمایی‌های بالینی فاز اولیه و گزارش‌های موردی محدود می‌شود و نیاز به احتیاط هنگام برون‌یابی یافته‌های پیش‌بالینی به عمل بالینی را برجسته می‌کند. ملندز-وازکز و همکاران (۸۷) تفاوت‌های قابل توجهی را در ساختار میکروبیوم روده موش‌های درمان شده با ایمونوتراپی ویروسی در مقایسه با گروه کنترل یافتند. برای بررسی این فرضیه، موش‌های C57BL/6 ایمن incompetent با سلول‌های GC کاشته شدند و تزریق داخل توموری Delta-24-RGD α یا PBS (کنترل) دریافت کردند. اگرچه تنوع روده تفاوت‌های قابل توجهی در نمونه‌های مدفوع جمع‌آوری شده قبل از کاشت تومور، پس از ایجاد تومور و ۱۴ روز پس از درمان اولیه نشان نداد، حیوانات کنترل غنای بیشتری از خود نشان دادند. قابل توجه است که پاسخ‌دهندگان به ویروایمونوتراپی افزایش Patescabacteria و کاهش Actinobacteria را نشان دادند. علاوه بر این، پاسخ‌دهندگان سطوح بالاتری از باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات، مانند کلاستریدیوم سنسو استریکتو و رومینوکوکاسه داشتند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تولیدکنندگان بوتیرات ممکن است به طور قابل توجهی به حفظ هموستاز روده کمک کنند، که با اثربخشی بالینی Delta-24-RGD α همبستگی دارد، و نشان می‌دهد که تعدیل میکروبیوتا می‌تواند بقای بیمار را افزایش دهد. مطالعات پیش‌بالینی ویروس‌های انکولیتیک، مانند ویروس هرپس سیمپلکس مهندسی شده (HSV)، را به عنوان عوامل بالقوه برای درمان GC بررسی کرده‌اند، با تلاش‌های مداوم برای افزایش انتخاب‌پذیری تومور و قدرت انکولیتیک آنها (۷۸، ۸۹، ۹۰). حتی در بیماری مرحله پایانی، G47 Δ نسل سوم HSV-1 یک HSV-1 انکولیتیک نسل سوم (فعالیت امیدوارکننده‌ای نشان داده است. این ویروس می‌تواند در رده‌های سلولی GC، از جمله زیرگروه‌های سیروز، تکثیر شده و اثرات سیتوپاتیک بارز را القا کند. در شرایط *in vivo*، G47 Δ به طور قابل توجهی رشد تومور را در مدل‌های زئوگرافت زیر جلدی سرکوب کرد و تجویز داخل توموری پاسخ‌های ضد توموری قوی را در برنامه‌های دوز مختلف تولید

کرد. در مدل‌های انتشار صفاقی، تحویل داخل صفاقی G47Δ نیز مؤثر بود، احتمالاً به دلیل توانایی آن در نفوذ سریع به ضایعات منتشر شده و تکثیر انتخابی در داخل گره‌های توموری (۹۱).

ویروس درمانی انکولیتیک (به عنوان مثال، با استفاده از آدنوویروس‌ها یا ویروس‌های هرپس سیمپلکس مهندسی شده) یک روش در حال ظهور برای درمان GC است (۸۷، ۸۹، ۹۰، ۹۲). شواهد پیش‌بالینی نشان می‌دهد که میکروبیوم روده ممکن است اثربخشی آن را تعدیل کند. به عنوان مثال، در مدل‌های موشی GC، پاسخ‌دهندگان به یک آدنوویروس انکولیتیک (Delta-24-RGDox) یک امضای میکروبی متمایز غنی از تولیدکنندگان بوتیرات را نشان دادند (۸۷). با این حال، بیشتر شواهد پیش‌بالینی باقی می‌ماند و داده‌های انسانی پراکنده است و نیاز به مطالعات ترجمه‌ای را برجسته می‌کند. در نهایت، نقش دوگانه ویروس‌های انکولیتیک، به عنوان عوامل سیتوتوکسیک مستقیم و به عنوان تعدیل‌کننده‌های ایمنی درجا، منطقی قانع‌کننده برای ترکیب آنها با استراتژی‌های هدفمند میکروبیوم برای افزایش پیامدهای درمانی ایجاد می‌کند (۹۳، ۹۴). پیشرفت‌های اخیر در ویروایمونوتراپی نقش دوگانه ویروس‌های انکولیتیک را به عنوان عوامل سیتولیتیک مستقیم و به عنوان تعدیل‌کننده‌های ایمنی ضد تومور برجسته می‌کند. ویروس‌های انکولیتیک نه تنها مرگ سلولی ایمونوژنیک را القا می‌کنند، بلکه ریزمحیط تومور را با افزایش ارائه آنتی‌ژن و تحریک نفوذ سلول T دوباره شکل می‌دهند. مهمتر اینکه، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده ممکن است بر اثربخشی ویروایمونوتراپی تأثیر بگذارد، با باکتری‌های همزیست که به فعال‌سازی ایمنی سیستمیک و تعدیل پاسخ‌های سیتوکین کمک می‌کنند (۹۴، ۹۵). در GC، ادغام استراتژی‌های مبتنی بر اطلاعات میکروبیوم با ویروایمونوتراپی می‌تواند پیامدهای درمانی را بهینه کرده، سمیت را کاهش داده و یک مسیر جدید برای انکولوژی دقیق GC فراهم آورد (۹۳).

چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده

علیرغم علاقه فزاینده به استراتژی‌های هدایت‌شده توسط میکروبیوم برای درمان GC، چندین چالش هنوز حل نشده باقی مانده است. یک مانع اصلی، ناهمگونی قابل توجه میکروبیوتای معده و روده در بین افراد است که توسعه پروتکل‌های درمانی استاندارد را پیچیده می‌کند. مداخلات فعلی مانند پروبیوتیک‌ها، پری بیوتیک‌ها و FMT فاقد دستورالعمل‌های یکسان در مورد دوز، مدت زمان و انتخاب بیمار هستند و تکرارپذیری و ترجمه بالینی آنها را محدود می‌کند. بسیاری از تحقیقات به دلیل گروه‌های کوچک، جمعیت‌های بیمار ناهمگن یا اتکا به مدل‌های پیش‌بالینی محدود هستند که تعمیم‌پذیری یافته‌های آنها را محدود می‌کند. علاوه بر

این، تفسیر ارتباطات گزارش شده به دلیل خطرات سوگیری (به عنوان مثال، انتخاب، انتشار) و فقدان کلی روش‌های استاندارد پروفایل میکروبیوم نیاز به احتیاط دارد. کاهش این مسائل مستلزم آن است که مطالعات آینده گزارش‌دهی شفاف، از جمله یافته‌های منفی را در اولویت قرار دهند. نگرانی‌ها در مورد انتقال بالقوه پاتوژن‌های فرصت‌طلب و عوارض جانبی پیش‌بینی نشده بیشتر بر اهمیت ارزیابی‌های ایمنی دقیق تأکید می‌کند.

با نگاهی به آینده، تحقیقات آینده باید ادغام رویکردهای چند omics، از جمله متاژنومیکس، متابولومیکس و ترانسکریپتومیکس را برای دستیابی به درک جامعی از تعاملات میکروبیوم-میزبان در GC در اولویت قرار دهد. استراتژی‌های درمانی شخصی‌شده که توسط پروفایل‌های میکروبیوم فردی هدایت می‌شوند، ممکن است دقت درمان را افزایش داده و عوارض جانبی را به حداقل برسانند. علاوه بر این، متابولیت‌های میکروبی با خواص ضد سرطانی یا ایمونومدولاتوری نشان داده شده، کاندیدهای امیدوارکننده‌ای برای درمان‌های کمکی هستند. ترکیب تعدیل میکروبیوم با روش‌های تثبیت شده مانند شیمی درمانی، ایمونوتراپی و عوامل هدفمند ممکن است اثربخشی درمانی را بیشتر بهبود بخشد. برای اطمینان از کاربرد بالینی، مطالعات طولی در مقیاس بزرگ برای ایجاد شواهد قوی و اطلاع‌رسانی به چارچوب‌های نظارتی مورد نیاز است. در نهایت، پیشبرد مداخلات مبتنی بر اطلاعات میکروبیوم پتانسیل تغییر مدیریت GC و هموار کردن راه به سوی انکولوژی دقیق را دارد.

نتیجه‌گیری

شواهد فزاینده نقش قابل توجه باکتری‌های غیر از هلیکوباکتر پیلوری را در سرطان‌زایی معده، پیشرفت و پاسخ به درمان‌های مختلف نشان می‌دهد. اگرچه آرایه‌ها یا متابولیت‌های میکروبی خاصی که به طور قطعی پیش‌بین‌کننده پیامدهای درمانی یا توسعه بیماری باشند هنوز ایجاد نشده است، داده‌های جمعی به شدت نشان می‌دهند که تعدیل میکروبیوم معده از طریق استراتژی‌هایی مانند پروبیوتیک‌های هدفمند، پری بیوتیک‌ها یا FMT وعده قابل توجهی به عنوان یک رویکرد درمانی کمکی دارد. چنین مداخلاتی ممکن است اثربخشی درمان‌های موجود، به ویژه ایمونوتراپی را افزایش داده و به طور بالقوه عوارض مرتبط با درمان را کاهش دهد. برای ترجمه این پتانسیل به واقعیت بالینی، تحقیقات آینده باید روشن کردن مسیرهای مکانیکی دقیق مرتبط کننده میکروبیوم با زیست‌شناسی GC و پاسخ به درمان را در اولویت قرار دهد.

بودجه قابل اعمال نیست.

در دسترس بودن داده‌ها: داده‌هایی که استفاده شده است محرمانه هستند.

اظهارات

رقابت منافع نویسندگان هیچ رقابت منافی را اعلام نمی‌کنند.

رضایت برای انتشار: همه نویسندگان موافقت و رضایت خود را برای انتشار اعلام می‌کنند.

تصویب اخلاقی این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با شماره مرجع IR.ARUMS.REC.1403.197 تأیید شده است.

منابع

- ۱ . Liu Z, Feng F, Guo M, Liu S, Zheng G, Xu G et al (2017) Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 96(5):e60032. Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64(1):31-49
- ۲ . Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offehaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP (2018) Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 10(null):239-

- . Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B et al (2020) Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. *N Engl J Med* 382(5):427-36
- . Hatakeyama M (2019) Malignant Helicobacter pylori-associated diseases: gastric cancer and MALT lymphoma. *Adv Exp Med Biol* 1149:135-149
- . Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS (2020) Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of Helicobacter pylori infection: a large cohort study. *Gastroenterology* 158(3):527-36 e7
- . Castano-Rodriguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO (2017) Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 7(1):15957
- . Eun CS, Kim BK, Han DS, Kim SY, Kim KM, Choi BY et al (2014) Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 19(6):407-16
- . Liu X, Shao L, Liu X, Ji F, Mei Y, Cheng Y et al (2019) Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine* 40:336-48
- . Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F et al (2006) Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(3):732-7
- . Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Backhed F, Nyren P, Engstrand L (2008) Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 3(7):e2836
- . Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Contreras M, Blaser MJ et al (2011) Structure of the human gastric bacterial community in relation to Helicobacter pylori status. *ISME J* 5(4):574-579
- . von Rosenvinge EC, Song Y, White JR, Maddox C, Blanchard T, Fricke WF (2013) Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. *ISME J* 7(7):1354-66

- . Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L (2009) Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 58(Pt 4):509-516
- . Wang L, Zhou J, Xin Y, Geng C, Tian Z, Yu X et al (2016) Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28(3):261-6
- . Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J (2014) Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 4(1):4202
- . Leung A, Tsoi H, Yu J (2015) *Fusobacterium* and *Escherichia*: models of colorectal cancer driven by microbiota and the utility of microbiota in colorectal cancer screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 9(5):651-657
- . Han KJ, Lee NK, Park H, Paik HD (2015) Anticancer and anti-inflammatory activity of probiotic *Lactococcus lactis* NK34. *J Microbiol Biotechnol* 25(10):1697-1701
- . Kanayama M, Kato Y, Tsuji T, Konoeda Y, Hashimoto A, Kanauchi O et al (2018) Enhancement of immunomodulative effect of lactic acid bacteria on plasmacytoid dendritic cells with sucrose palmitate. *Sci Rep* 8(1):3147
- . Kim JE, Kim MS, Yoon YS, Chung MJ, Yum DY (2014) Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Microbiol* 52(11):955-962
- . Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y (2019) Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues. *Front Microbiol* 10:1261
- . Yang Y, Dai D, Jin W, Huang Y, Zhang Y, Chen Y et al (2022) Microbiota and metabolites alterations in proximal and distal gastric cancer patients. *J Transl Med* 20(1):439
- . Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T et al (2020) Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 51(6):582-602
- . Ertz-Archambault N, Keim P, Von Hoff D (2017) Microbiome and pancreatic cancer: a comprehensive topic review of literature. *World J Gastroenterol* 23(10):1899-908

- . Cheng MF, Lin CS, Chen YH, Sung PJ, Lin SR, Tong YW et al (2017) Inhibitory growth of ٢٤ oral squamous cell carcinoma cancer via bacterial prodigiosin. *Mar Drugs* 15(7):224
- . Gantuya B, El Serag HB, Matsumoto T, Ajami NJ, Uchida T, Oyuntsetseg K et al (2020) ٢٥ Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 51(8):770-80
- . Coker OO, Dai Z, Nie Y, Zhao G, Cao L, Nakatsu G et al (2018) Mucosal Microbiome ٢٦ dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 67(6):1024-1032
- . Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW (2001) Non-٢٧ *Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 15(3):379-88
- . Noto JM, Peek RM Jr. (2017) The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, ٢٨ and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS Pathog* 13(10):e1006573
- . Yang Y, Dai D, Jin W, Huang Y, Zhang Y, Chen Y et al (2022) Microbiota and metabolites ٢٩ alterations in proximal and distal gastric cancer patients. *J Transl Med* 20(1):439
- . Dai D, Yang Y, Yu J, Dang T, Qin W, Teng L et al (2021) Interactions between gastric ٣٠ microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis* 12(12):1104
- . Louis P, Hold GL, Flint HJ (2014) The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal ٣١ cancer. *Nat Rev Microbiol* 12(10):661-672
- . Thoda C, Touraki M (2025) Molecular mechanisms of probiotic action against gastrointestinal ٣٢ cancers. *Int J Mol Sci* 26(16):7857
- . Wilmes P, Martin-Gallausiaux C, Ostaszewski M, Aho VTE, Novikova PV, Laczny CC et al ٣٣ (2022) The gut Microbiome molecular complex in human health and disease. *Cell Host Microbe* 30(9):1201-1206
- . Kaji S, Irino T, Kusuhara M, Makuuchi R, Yamakawa Y, Tokunaga M et al (2020) ٣٤ Metabolomic profiling of gastric cancer tissues identified potential biomarkers for predicting peritoneal recurrence. *Gastric Cancer* 23(5):874-83

- . Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H et al (2009) Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 69(11):4918-25
- . Song H, Wang L, Liu HL, Wu XB, Wang HS, Liu ZH et al (2011) Tissue metabolomic fingerprinting reveals metabolic disorders associated with human gastric cancer morbidity. *Oncol Rep* 26(2):431-438
- . Xiao Y, Clima R, Busch J, Rabien A, Kilic E, Villegas SL et al (2020) Decreased mitochondrial DNA content drives OXPHOS dysregulation in chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Res* 80(18):3830-40
- . Pan G, Ma Y, Suo J, Li W, Zhang Y, Qin S et al (2020) Discovering biomarkers in peritoneal metastasis of gastric cancer by metabolomics. *Onco Targets Ther* 13(11):7199-7211
- . Lee W, Um J, Hwang B, Lee YC, Chung BC, Hong J (2020) Assessing the progression of gastric cancer via profiling of histamine, histidine, and bile acids in gastric juice using LC-MS/MS. *J Steroid Biochem Mol Biol* 197:105539
- . McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, Wargo JA (2019) Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol* 20(2):e77-e91
- . Ridlon JM, Hylemon PB (2012) Identification and characterization of two bile acid coenzyme A transferases from *Clostridium scindens*, a bile acid 7 α -dehydroxylating intestinal bacterium. *J Lipid Res* 53(1):66-76
- . Kadosh E, Snir-Alkalay I, Venkatachalam A, May S, Lasry A, Elyada E et al (2020) The gut microbiome switches mutant p53 from tumour-suppressive to oncogenic. *Nature* 586(7827):133-8
- . Png CW, Lee WJJ, Chua SJ, Zhu F, Gastric C, Yeoh KG et al (2022) Mucosal Microbiome associates with progression to gastric cancer. *Theranostics* 12(1):48-58
- . Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, Castano-Rodriguez N (2019) Microbial carcinogenesis: lactic acid bacteria in gastric cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 1872(2):188309

- . Wang Z, Gao X, Zeng R, Wu Q, Sun H, Wu W et al (2020) Changes of the gastric mucosal microbiome associated with histological stages of gastric carcinogenesis. *Front Microbiol* 11:997
- . Marques C, Oliveira CS, Alves S, Chaves SR, Coutinho OP, Corte-Real M et al (2013) Acetate-induced apoptosis in colorectal carcinoma cells involves lysosomal membrane permeabilization and cathepsin D release. *Cell Death Dis* 4(2):e507
- . Xia Y, Zhang XL, Jin F, Wang QX, Xiao R, Hao ZH et al (2016) Apoptotic effect of sodium acetate on a human gastric adenocarcinoma epithelial cell line. *Genet Mol Res* ;15(4)
- . Maleki Kakelar H, Barzegari A, Dehghani J, Hanifian S, Saeedi N, Barar J et al (2019) Pathogenicity of *Helicobacter pylori* in cancer development and impacts of vaccination. *Gastric Cancer* 22(1):23-36
- . Harjes U (2020) Tumour-reactive T cells work remotely using IFN γ . *Nat Rev Cancer* 20(5):261
- . Satoh-Takayama N, Kato T, Motomura Y, Kageyama T, Taguchi-Atarashi N, Kinoshita-Daitoku R et al (2020) Bacteria-induced group 2 innate lymphoid cells in the stomach provide immune protection through induction of IgA. *Immunity* 52(4):635-649
- . Lundin A, Bok CM, Aronsson L, Bjorkholm B, Gustafsson JA, Pott S et al (2008) Gut flora, Toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. *Cell Microbiol* 10(5):1093-103
- . Matson V, Chervin CS, Gajewski TF (2021) Cancer and the microbiome-influence of the commensal microbiota on cancer, immune responses, and immunotherapy. *Gastroenterology* 160(2):600-613
- . Blander JM, Longman RS, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D (2017) Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol* 18(8):851-860
- . Peng R, Liu S, You W, Huang Y, Hu C, Gao Y et al (2022) Gastric microbiome alterations are associated with decreased CD8⁺ tissue-resident memory T cells in the tumor microenvironment of gastric cancer. *Cancer Immunol Res* 10(10):1224-40

- . Ling Z, Shao L, Liu X, Cheng Y, Yan C, Mei Y et al (2019) Regulatory T cells and $\Delta\Delta$ plasmacytoid dendritic cells within the tumor microenvironment in gastric cancer are correlated with gastric microbiota dysbiosis: a preliminary study. *Front Immunol* 10:533
- . Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C et al (2015) Anticancer $\Delta\epsilon$ immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 350(6264):1079-84
- . Peng Z, Cheng S, Kou Y, Wang Z, Jin R, Hu H et al (2020) The gut microbiome is associated $\Delta\gamma$ with clinical response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer. *Cancer Immunol Res* 8(10):1251-61
- . Faghfuri E, Gholizadeh P (2024) The role of *Akkermansia muciniphila* in colorectal cancer: $\Delta\Lambda$ a double-edged sword of treatment or disease progression? *Biomed Pharmacother* 173:116416
- . Hasani A, Ebrahimzadeh S, Hemmati F, Khabbaz A, Hasani A, Gholizadeh P (2021) The role $\Delta\eta$ of *Akkermansia muciniphila* in obesity, diabetes and atherosclerosis. *J Med Microbiol* 70(10):001435
- . Legoux F, Bellet D, Daviaud C, El Morr Y, Darbois A, Niort K et al (2019) Microbial $\epsilon\bullet$ metabolites control the thymic development of mucosal-associated invariant T cells. *Science* 366(6464):494-9
- . Qiu Q, Lin Y, Ma Y, Li X, Liang J, Chen Z et al (2020) Exploring the emerging role of the $\epsilon\gamma$ gut microbiota and tumor microenvironment in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 11:612202
- . Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C et al (2018) Microbiota-derived short-chain $\epsilon\gamma$ fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun* 9(1):3555
- . Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y et al (2020) Intestinal microbiota-derived $\epsilon\gamma$ short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 11(1):4457
- . Yao Y, Sun S, Gu J, Ni H, Zhong K, Xu Q et al (2022) Roux-en-Y reconstruction alleviates $\epsilon\epsilon$ radical gastrectomy-induced colitis via down-regulation of the butyrate/NLRP3 signaling pathway. *EBioMedicine* 86:104347

- . Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E, Rao S, Enot DP, Baracco EE et al (2016) Caloric restriction ٩٥ mimics enhance anticancer immunosurveillance. *Cancer Cell* 30(1):147-160
- . Qiu Q, Lin Y, Ma Y, Li X, Liang J, Chen Z et al (2021) Exploring the emerging role of the ٩٦ gut microbiota and tumor microenvironment in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 11:612202
- . He Y, Fu L, Li Y, Wang W, Gong M, Zhang J et al (2021) Gut microbial metabolites facilitate ٩٧ anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8+T cell immunity. *Cell Metab* 33(5):988-1000. e7
- . Zheng Z, Hu Y, Tang J, Xu W, Zhu W, Zhang W (2023) The implication of gut microbiota in ٩٨ recovery from gastrointestinal surgery. *Front Cell Infect Microbiol* 13:1110787
- . Guyton K, Alverdy JC (2017) The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nat Rev ٩٩ Gastroenterol Hepatol* 14(1):43-54
- . Tseng CH, Lin JT, Ho HJ, Lai ZL, Wang CB, Tang SL et al (2016) Gastric microbiota and ١٠ predicted gene functions are altered after subtotal gastrectomy in patients with gastric cancer. *Sci Rep* 6:20701
- . Lin XH, Huang KH, Chuang WH, Luo JC, Lin CC, Ting PH et al (2021) The long-term effect ١١ of metabolic profile and microbiota status in gastric cancer patients after subtotal gastrectomy. *Cancers (Basel)* 13(21):5406
- . Eom BW, Yoon HM, Kim YI, Kim CG, Choi IJ (2014) Synchronous and metachronous ١٢ neoplasms in gastric cancer patients: a 23-year study. *World J Gastroenterol* 20(23):7480-7487
- . Erawijantari PP, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T et al (2020) ١٣ Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles. *Gut* 69(8):1404-15
- . Zheng C, Chen T, Wang Y, Gao Y, Kong Y, Liu Z et al (2019) A randomised trial of probiotics ١٤ to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer. *J Cancer* 10(3):568-76

- . Liu G, Cao S, Liu X, Li Z, Tian Y, Zhang X et al (2022) Effect of perioperative probiotic supplements on postoperative short-term outcomes in gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a double-blind, randomized controlled trial. *Nutrition* 96:111574
- . Li N, Bai C, Zhao L, Sun Z, Ge Y, Li X (2021) The relationship between gut microbiome features and chemotherapy response in gastrointestinal cancer. *Front Oncol* 11:781697
- . Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K et al (2017) Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390(10111):2461-71
- . Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E et al (2021) Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 7(6):895-902
- . Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV et al (2018) Gut Microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 359(6371):97-103
- . Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J et al (2017) *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 170(3):548-63e16
- . Han Z, Cheng S, Dai D, Kou Y, Zhang X, Li F et al (2023) The gut microbiome affects response of treatments in HER2-negative advanced gastric cancer. *Clin Transl Med* 13(7):e1312
- . Sunakawa Y, Matoba R, Inoue E, Sakamoto Y, Kawabata R, Ishiguro A et al (2021) Genomic pathway of gut Microbiome to predict efficacy of nivolumab in advanced gastric cancer: DELIVER trial (JACCRO GC-08). *American Society of Clinical Oncology*
- . Sunakawa Y, Matoba R, Takayama T, Okumura N, Sugimoto N, Miura K et al (2022) Host-related biomarkers including gut Microbiome to predict toxicities of nivolumab in advanced gastric cancer: DELIVER trial (JACCRO GC-08). *American Society of Clinical Oncology*

1. Zhang L, Jin Q, Chai D, Kuang T, Li C, Guan Y et al (2022) The correlation between probiotic use and outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Pharmacol* 13:937874
2. Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Suzuki N, Honda T, Okamura T et al (2023) Association of probiotic use with nivolumab effectiveness against various cancers: a multicenter retrospective cohort study. *Cancer Med* 12(16):16876-80
3. Melendez-Vazquez NM, Sohoni S, Van Wieren A, Fueyo J, Gomez-Manzano C, Godoy-Vitorino F (2023) Changes in the gut microbiota associated with oncolytic virotherapy efficacy in a gastric cancer murine model. *Cancer Res* 83(7Supplement):5894
4. Zhao L-Y, Mei J-X, Yu G, Lei L, Zhang W-H, Liu K et al (2023) Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 8(1):201
5. Matsumura S, Nakamori M, Tsuji T, Kato T, Nakamura M, Ojima T et al (2021) Oncolytic virotherapy with SOCS3 enhances viral replicative potency and Oncolysis for gastric cancer. *Oncotarget* 12(4):344
6. Tsuji T, Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Ojima T, Iida T et al (2013) An armed oncolytic herpes simplex virus expressing thrombospondin-1 has an enhanced in vivo antitumor effect against human gastric cancer. *Int J Cancer* 132(2):485-494
7. Sugawara K, Iwai M, Yajima S, Tanaka M, Yanagihara K, Seto Y et al (2020) Efficacy of a third-generation oncolytic herpes virus G47A in advanced stage models of human gastric cancer. *Mol Ther* 17:205-15
8. Kato T, Nakamori M, Matsumura S, Nakamura M, Ojima T, Fukuhara H et al (2021) Oncolytic virotherapy with human telomerase reverse transcriptase promoter regulation enhances cytotoxic effects against gastric cancer. *Oncol Lett* 21(6):490
9. Cella CA, Ciardiello D, Gervaso L, van Laarhoven H, Nezi L, Catozzi C et al (2024) Role of the microbiome in the development and treatment of gastric cancer: an overview of the biological and clinical landscape. *ESMO Gastrointestinal Oncology*.
<https://doi.org/10.1016/j.esmo.2024.100048>

- . Xie M, Li X, Lau HC-H, Yu J (2025) The gut microbiota in cancer immunity and immunotherapy. *Cell Mol Immunol* 22:1012-1031. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01326-2> ٩٣
- . Li Q, Oduro PK, Guo R, Li R, Leng L, Kong X, Wang Q and Yang L (2022) Oncolytic viruses: immunotherapy drugs for gastrointestinal malignant tumors. *Front Cell Infect Microbiol* 12:921534. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.921534> ٩٤
- . Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C et al (2022) Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 71(9):1724-1762 ٩٥
- . Chen Y, Segers S, Blaser MJ (2013) Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 62(9):1262-1269 ٩٦
- . Zeng R, Gou H, Lau HCH, Yu J (2024) Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332815> ٩٧