

## بررسی تأثیر و نحوه عملکرد توکسین‌های باکتریایی در درمان سرطان

\*فاطمه توحیدی

\*\*فاطمه خرم‌شندی

\*\*هانیه نجفی

### چکیده

سرطان یکی از مهم‌ترین دلایل مرگ‌ومیر در میان جمعیت انسانی در سراسر جهان است. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین زده می‌شود ۶/۶ میلیون مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۸ ناشی از سرطان بوده است. بنابراین استراتژی‌های درمانی جدید به عنوان درمان‌های بالقوه ضد سرطانی برای غلبه بر این بیماری توسعه یافته‌اند. درمان ضد سرطان باکتریایی، یکی از این رویکردهای جدید در درمان سرطان است. در مقایسه با درمان‌های هدفمند سرطان، باکتری‌ها جایگاه خاصی دارند که مربوط به سه ویژگی منحصر به فرد باکتری‌ها می‌باشد. تقریباً همه تومورها از نظر فشار اکسیژن پایین یا هیپوکسی‌اند و باکتری‌های بی‌هوازی این محیط را ترجیح می‌دهند. علاوه بر این باکتری‌ها به آسانی قابل دستکاری بوده و می‌توانند بر محدودیت‌هایی که برای درمان‌های معمول سرطان وجود دارد غلبه کنند. هم چنین برخلاف سایر درمان‌ها هم چون اشعه درمانی، درمان باکتریایی نفوذ مناسبی در بافت‌های توموری دارد. سموم باکتریایی قبلاً به عنوان درمان سرطان آزمایش شده‌اند. این سموم سلول‌ها را یا به طور مستقیم از بین می‌برند یا فرایندهای سلولی را تغییر می‌دهد بطوریکه کنترل تکثیر، آپوپتوز و تمایز سلول را تغییر می‌دهند. تغییرات در هر یک از این فرایندها می‌تواند سلول را تحریک کرده و یا کنترل‌های طبیعی سلول را مهار کند و

---

\* دکتری تخصصی میکروبیولوژی (نویسنده مسئول). [biologyscience.tohidi@gmail.com](mailto:biologyscience.tohidi@gmail.com)

\*\* دانشجوی کارشناسی، رشته زیست شناسی سلولی و مولکولی، دپارتمان زیست شناسی، مؤسسه

غیرانتفاعی-غیردولتی آل‌طه، تهران، ایران.

\*\* دانشجوی کارشناسی، رشته زیست شناسی سلولی و مولکولی، دپارتمان زیست شناسی، مؤسسه

غیرانتفاعی-غیردولتی آل‌طه، تهران، ایران.

---

در نتیجه منجر به سرطان‌زایی شود. باکتری‌هایی نظیر کلستریدیوم بوتولینوم، سودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوکوس پیورنز با تولید سموم خود توانسته‌اند در فعالیت سلول‌های سرطانی مداخله کنند و تأثیر بسیار مثبتی داشته باشند. با توجه به نیاز علم امروز برای دستیابی به تکنیک‌های جدید در درمان بیماری سرطان، در این مطالعه مروری به بررسی نحوه عملکرد برخی توکسین‌ها و باکتری‌های تولید کننده آنها پرداخته شد.

**واژگان کلیدی:** توکسین باکتریایی، درمان، سرطان.

## مقدمه

سرطان یکی از کشنده‌ترین بیماری‌ها در سراسر جهان است. در بسیاری از موارد تشخیص دیرنگام به طور معمول مسئول مرگ‌ومیر بالای سرطان می‌باشد. درمان‌های مرسوم مانند شیمی‌درمانی و اشعه‌درمانی گاهی تأثیر چندانی ندارد که علت آن پیشرفت تومور، مقاومت به درمان و عدم اختصاصیت درمان برای تومور می‌باشد. باکتری‌ها می‌توانند به طور اختصاصی تومورها را هدف قرار دهند و به طور فعال در بافت نفوذ کرده و به شکل کنترل‌شده‌ای ایجاد سمیت کنند [۱]. در طول دهه گذشته سالمونلا، کلستریدیوم و جنس‌های دیگر، کنترل رشد تومور و ارتقای بقا در مدل‌های حیوانی را نشان داده‌اند. باکتری‌ها به روش‌های مختلف در درمان سرطان به کار می‌روند که از جمله آنها به‌کارگیری توکسین‌های باکتریایی در درمان این بیماری است [۲].

زهرابه یا توکسین مواد زیان‌آوری‌اند که توسط موجودات زنده از جمله حیوانات، گیاهان، باکتری‌ها و قارچ‌ها تولید می‌شوند. توکسین‌های باکتریایی را به طور کلی می‌توان به دو دسته تقسیم‌بندی کرد: اندوتوکسین‌ها (Endotoxins) که از اجزای دیواره سلولی باکتریایی مانند غشای خارجی می‌باشند و پس از لیزباکتری، به درون محیط آزاد می‌شوند که بارزترین مثال آن لیپوپلی ساکارید (LPS) باکتریایی در باکتری‌های گرم منفی می‌باشد. دسته دیگر از توکسین‌های باکتریایی، اگزوتوکسین‌ها (Exotoxins) هستند که به طور عمده از جنس پروتئین بوده، به درون محیط زندگی باکتری ترشح می‌شوند. اثر دوگانه‌ای که این سموم دارند، سبب جذابیت و ضرورت مطالعه بر این جزء باکتریایی می‌گردد. مکانیسم به‌کارگیری باکتری‌ها به پنج دسته تقسیم می‌شود: ۱- به صورت کاملاً زنده، ضعیف یا اصلاح‌شده ژنتیکی؛ ۲- حامل یا vector که خود به دو دسته عوامل تومورکش و حامل‌های آنزیم باکتریایی تقسیم می‌شود؛ ۳- عوامل ایمنی درمانی؛ ۴- توکسین: به صورت متصل به لیگاند و متصل به آنتی‌ژن‌های سطح تومور؛ ۵- اسپور [۳، ۷ و ۱۸].

- توکسین‌ها در باکتری‌ها مکانیسم‌های متفاوتی را بروز می‌دهند؛ برای مثال توکسین‌های «ستافیلوکوکوس اورئوس» را به سه دسته می‌توان تقسیم کرد.
- ۱- توکسین‌هایی که غشا را درگیر می‌کنند: این توکسین‌ها با ایجاد روزنه روی غشای سلولی سبب نشت محتویات حیاتی داخل سلولی به بیرون شده، سلول میزبان را با مشکل جدی مواجه می‌کنند. توکسین‌های آسیب‌زننده به غشای سلولی خود دارای دو زیرگروه می‌باشند: گروه اول وابسته به واکنش اولیه با رسپتورهای سطح سلول بوده، اختصاصیت ویژه بالایی دارند. گروه دوم اختصاصیت کمتری داشته، نیازشان به رسپتورها کمتر است. آلفا توکسین معروف‌ترین توکسین‌های آسیب‌زننده به غشا با واسطه رسپتور می‌باشند که از جمله اولین توکسین‌های ایجادکننده لیز در گویچه‌های قرمز و برخی گلبول‌های سفیدند [۴ و ۱۸].
- ۲- توکسین‌هایی که با عملکرد رسپتور تداخل دارند، ولی بر آن اثر نمی‌گذارند: انتروتوکسین‌ها توکسین‌هایی با وزن ۲۰ تا ۳۰ کیلو دالتون‌اند که در عملکرد روده‌ها تداخل ایجاد کرده، سبب بروز حالت تهوع و استفراغ می‌شوند. انتروتوکسین‌ها سوپر آنتی‌ژن‌هایی‌اند که سبب فعال شدن T-cellها می‌شوند. این فرایند بدون نیاز به پروسه فعال‌سازی MHC کلاس II صورت می‌پذیرد [۴ و ۱۸].
- ۳- توکسین‌هایی با خاصیت آنزیمی: اکثر آنزیم‌های مترشحه از باکتری‌ها سبب تخریب مولکول‌های میزبان یا تداخل با متابولیسم میزبان می‌گردند. تعدادی از این آنزیم‌ها عبارت‌اند از: پروتئازها: سبب تخریب پروتئین‌های میزبان شده و در نتیجه باعث تخریب بافت می‌گردند. lysine Urea پروتئازی است که سبب تخریب طیف وسیعی از پروتئین‌ها می‌شود، استافیلوکینازها و بتا توکسین «ستافیلوکوکوس اورئوس»: یک اسفنگومیلیناز تایپ III بوده و سبب تخریب اسفنگومیلین سطوح سلول‌های میزبان شده و در نهایت باعث لیز و از بین رفتن سلول می‌گردد. لیپاز و نوکلئازها که هنوز اثر آنها در پاتوژنیسیته باکتری زیاد مشخص نیست، اما مشاهده شد که لیپاز سبب تضعیف نوتروفیل‌ها می‌شود [۴ و ۱۸].

در حال حاضر «نوروتوکسین‌های بوتولینوم» یکی از قوی‌ترین سموم شناخته‌شده در جهان‌اند. این توکسین‌ها دارای ساختار پلی‌پپتیدی بوده و از دو زنجیره سنگین و سبک که به واسطه یک پیوند دی‌سولفیدی به هم وصل شده‌اند، تشکیل شده است. زنجیره سبک یک متالواندوپپتیداز است که به واسطه زنجیره سنگین وارد پایانه‌های عصبی شده و با تجزیه و شکست پروتئین‌های موسوم به مجموعه SNARE مانع ترشح ناقلان عصبی به خصوص استیل‌کولین می‌شود. بدین ترتیب موجب فلجی شده و در نهایت منجر به مرگ می‌گردد [۵].

### ۱. اثر توکسین‌های باکتریایی در مهار و درمان سرطان

سموم باکتریایی قبلاً به عنوان درمان سرطان آزمایش شده‌اند. این سموم سلول‌ها را یا به طور مستقیم از بین می‌برند یا فرایندهای سلولی را تغییر می‌دهند؛ به طوری که کنترل تکثیر، آپوپتوز و تمایز را تغییر می‌دهند [۶]. تغییرات در هر یک از این فرایندها می‌تواند سلول را تحریک کرده یا کنترل‌های طبیعی سلول را مهار کند و در نتیجه منجر به سرطان‌زایی شود. سموم باکتریایی که چرخه سلولی یوکاریوتی میزبان را مختل می‌کنند، به عنوان سیکلومودولین (Cyclomodulins) طبقه‌بندی شده‌اند؛ برای مثال CNF یک محرک چرخه سلولی است که توسط باکتری‌های خاصی مانند *E. coli* آزاد می‌شود. CNF انتقال G1-S را آغاز می‌کند و باعث تکثیر DNA می‌شود. تعداد سلول‌ها افزایش نمی‌یابد. در عوض، سلول‌ها چند هسته‌ای می‌شوند. این عمل می‌تواند به دلیل توانایی سم در مهار تمایز سلول و آپوپتوز باشد [۱۸ و ۱۹]. برخی سموم باکتریایی با اتصال به آنتی‌ژن‌های موجود در سطح تومور عمل می‌کنند. سم دیفتری (DT) به سطح سلول‌هایی که بیانگر فاکتور رشد اپیدرمی متصل‌کننده هپارین مانند فاکتور رشد (HB-EGF) می‌باشد، متصل می‌شود. مجموع DT-HB-EGF پس از اندوسیتوز از طریق وزیکول‌کلاترین وارد می‌شود. متعاقب آن DT تحت چندین تغییر پس از ترجمه قرار می‌گیرد که منجر به ایجاد یک سم کانالیستی فعال به نام قطعه DT می‌شود. همانند DT،

اگزوتوکسین A سودوموناس نیز به طور کاتالستی شناخته می‌شود که ریبوزیله‌کننده EF-2 بوده و در نتیجه منجر به مهار سنتز پروتئین می‌شود. یک مطالعه جدید برای اولین بار نشان داده است نورو توکسین بوتولینوم (BoNT) به طور خلاصه رگ‌های توموری را باز می‌کند و با استفاده از رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، تخریب مؤثرتر سلول‌های سرطانی را امکان‌پذیر می‌کند [۲۰].

اگزوتوکسین سودوموناس (PE)، سم دیفتری (DT) از مهم‌ترین عوامل مرگ سلول‌اند. این امر با ترکیب سموم به پروتئین‌های اتصال‌دهنده سلولی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا فاکتورهای رشد به دست می‌آید و از این طریق از ارتباط آنها با گیرنده‌های سم جلوگیری می‌شود. اخیراً یک اگزوتوکسین نو ترکیب اینترلوکین ۴- سودوموناس (IL4-PE) برای درمان گلیوبلاستوما تولید شده است. همان‌طور که در بالا اشاره شد، آلفا توکسین «استافیلوکوکوس اورئوس» از توکسین‌های آسیب‌زننده به غشا با واسطه رسپتور می‌باشد که از دسته توکسین‌هایی است که سبب همولیز سلول‌های خونی می‌گردد. در حال حاضر از آلفا توکسین «استافیلوکوکوس اورئوس» روی دو رده سلولی، سلول‌های مزوتلیوما (Mesothelioma) (P31) و سلول‌های کوچک سرطان ریه (U-1690) مورد مطالعه قرار می‌گیرند [۷].

### ۱-۱. اثر توکسین‌های باکتریایی در مهار و درمان سرطان سینه

مطالعات نشان می‌دهد سم دیفتری گرفته‌شده از کورینه باکتریوم دیفتری (DT) روی رده‌های سلولی MCF 7 در درمان سرطان سینه و دیگر سرطان‌ها از جمله سرطان غده فوق کلیوی، سرطان روده بزرگ و برخی موارد دیگر نقش داشته است. مکانیسم عمل این توکسین بدین گونه است که DT ترکیبی از دو زیر واحد "A" و "B" است. زیر واحد "B" وظیفه اتصال به گیرنده و جابه‌جایی زیر واحد "A" با ADP- ریبوزیلاسیون سیتوپلاسمی دارد که فاکتور ۲ افزایش طول سنتز پروتئین (EF-2) را مهار می‌کند و بنابراین منجر به مرگ سلول می‌شود [۸]. توکسین‌های دیگری نیز وجود دارد که در اینجا به چند مورد دیگر اشاره می‌کنیم (جدول ۱).

توکسین	منشأ	رده سلول سرطان سینه	مکانیسم عمل
بوتولینوم نوروتوکسین نوع A	کلستریدیوم بوتولینوم	T47D, MDA-MB- 231, MDA- MB-453	از طریق فعالیت آپوپتوتیک، کاهش رشد و تکثیر سلول
اگزوتوکسین A	سودوموناس آئروژینوزا	MCF-7, BT-20, CAMA-1, SKBR-3	در ترکیب با آنتی‌بادی‌های تومور انتخابی پستان (MAB)، ایمونوتوکسین‌ها را با اثر سمیت سلولی روی رده سلول‌های سرطان پستان تشکیل می‌دهد.
اگزوتوکسین T	سودوموناس آئروژینوزا	MDA-MB- 231, EMT6, 4T1	از طریق سیستم ترشح (T3SS) III ترشح می‌کند و پاتوژن را تسهیل می‌کند. ExoT شامل دو دومین است و هر دو دومین در آپوپتوز ناشی از ExoT کمک می‌کنند.
هیالورونیدازها	استرپتوکوکوس پیورنز	Hs578T, MDA-MB- 231, MCF-7	قادر به تخریب هیالورونان (HA) یکی از اجزای ECM است که در بسیاری از تومورهای جامد افزایش می‌یابد، منجر به کاهش کشش بافت تومور و افزایش فشار مایع بینابینی می‌شود.

## ۲-۱. اثر توکسین‌های باکتریایی در مهار و درمان سرطان مثانه

سرطان مثانه شایع است و سالانه تقریباً ۷۰،۰۰۰ نفر در کل دنیا مبتلا به این سرطان تشخیص داده شدند. گزینه‌های درمانی در زمان عود بیماری شامل جراحی یا حتی سیستم‌تومی جراحی است. BGC نوعی واکسن زنده ضعیف‌شده است. سوبه

«مایکوباکتریوم بوویس» با سابقه طولانی به عنوان فاکتوری در تولید واکسن سل در سطح جهان شناخته شده است. از طریق مکانیسم‌های خاص بیوشیمیایی، در این مورد، از طریق مهار فاکتور ۲ طولیل‌سازی عمل کرده و از طرفی EGFR اغلب در سرطان مثانه بیان می‌شود و اعتقاد بر این است که نقش مهمی در پاتوژنز سرطان مثانه دارد [۹ و ۱۰].

### ۳-۱. اثر توکسین‌های باکتریایی در مهار و درمان سرطان پوست

FDA دنیلوکین را تأیید کرده است. دیفتیتوکس (ONTAK) یک پروتئین کایمیریک سم دیفتری اصلاح‌شده (DT) و (IL-2) برای درمان لنفوم سلول T پوستی به کار برده شده است [۱۱].

### ۴-۱. توکسین‌های تشکیل‌دهنده منفذ

توکسین‌های تشکیل‌دهنده منفذ در غشای سلولی، نوعی توکسین‌های موجود بر روی غشای باکتری‌ها هستند که در غشای سلولی میزبان ایجاد حفره‌هایی پروتینی به نام پور (Pore) می‌کنند که خاصیت نفوذپذیری انتخابی سلول را از بین می‌برند و از آنجا که سیتوپلاسم سلولی دارای پتانسیل اسمزی بالاتری نسبت به محیط بیرون سلولی می‌باشد، آب و الکترولیت‌ها به صورت کنترل‌نشده‌ای از طریق این کانال‌های ایجادشده، به درون سلول وارد شده و در نهایت سلول از بین می‌رود. این دسته از توکسین‌ها به نام توکسین‌های تشکیل‌دهنده منفذ معروف‌اند (Pore-forming toxins) (شکل ۲) [۱۲-۱۳].

شکل ۲: حالت عملکرد ایمونوتوکسین تشکیل‌دهنده منافذ: سموم تشکیل‌دهنده منافذ روی سلول به صورت اولیگومر در می‌آیند. بعد از شناسایی گیرنده که به ترتیب می‌توانند قند، لیپید یا پروتئین باشد، به آنها متصل شده و توکسین را به غشای پلاسمایی وارد می‌کند، اجازه عبور آزاد الکترولیت‌ها و دیگر مولکول‌های کوچک را می‌دهد و باعث عدم تعادل اسمزی می‌شود.

برای نمونه ایسین، سم اصلی تولیدشده توسط *استافیلوکوکوس اورئوس* است که

تعامل غشایی را کمتر نشان می‌دهد. این ماده از یک مولکول آب دوست و یک زنجیره تشکیل شده است که باید توسط شکاف پروتئولیتیک قبل از وارد شدن به غشا، فعال شود. تلاش‌های زیادی برای طراحی ایمونوتوکسین‌های ایجادکننده منفذ صورت گرفته است؛ اما استفاده از آنها هنوز مشخص نیست. با این حال PFITها ممکن است برای درمان ترکیبی با شیمی‌درمانی استفاده شوند. این نوع توکسین‌ها با ایجاد منفذ ورود سایر داروها به سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کنند [۱۳].

### ۳. مزایا و معایب سموم و اسپورهای باکتریایی در سرطان درمانی

استفاده از سموم باکتریایی می‌تواند مخاطراتی را در پی داشته باشد؛ اما در مقابل می‌تواند مزایایی نیز به همراه داشته باشد. با توجه به شیوه‌های مرسوم شیمی‌درمانی، پرتو درمانی و روش‌های تهاجمی که هر کدام عوارض خاص خود را دارا هستند، مطالعه روی شیوه‌های جدید می‌تواند راهی برای درمانی امن‌تر و با هزینه کمتر باشد [۱۴]. در ادامه در جدول ۲ به بررسی مزایا و معایب توکسین‌های باکتریایی می‌پردازیم.

#### جدول ۲: مزایا و معایب توکسین‌های باکتریایی

مزایا	معایب
قدرت انتخاب بالای تومور توسط باکتری‌های بی‌هوازی اجباری	ایمنی زایی سلول‌های باکتریایی منجر به پاسخ ایمنی میزبان به دنبال عفونت می‌شود، از فعالیت بیشتر باکتری‌ها جلوگیری می‌کند.
باکتری‌های ممکن است به راحتی برای غلبه بر محدودیت‌های مهندسی دست کاری شوند.	لیز ناقص تومور
باکتری‌ها متحرک‌اند و به طور فعال حرکت می‌کنند و به دور از عروق، به عمق نسوج نفوذ کرده، در بافت تومور جمع می‌شود.	القای شوک سپتیک (عفونی) به دلیل ایمنی‌زایی بالا
باکتری درمانی به نفوذ کافی در بافت‌های دسترسی دارد که سایر درمان‌ها، از جمله	سمیت ذاتی باکتریایی

	شیمی‌درمانی و پرتودرمانی امکان دسترسی به آنها نیست.
غیرقابل دسترسی بودن؛ چراکه در بیشتر موارد تزریق مستقیم تومور مورد نیاز است.	سلول‌های رویشی جوانه زده از اسپورهای باکتریایی بعداً با آنتی‌بیوتیک از بین می‌روند، بنابراین سمیتی رخ نمی‌دهد.

### ۳. نقش ایمونولوژیک سموم باکتریایی در ایمونوتراپی سرطان

ایمنی‌درمانی سرطان پاسخ ایمنی خاصی را در بیماران سرطانی ایجاد می‌کند تا به انواع مختلف سلول‌های ایمنی میزبان، اجازه حمله به سلول‌های سرطانی را بدهد. هنگامی که سلول‌های ایمنی میزبان (عمدتاً سیتوتوکسیک اختصاصی آنتی‌ژن تومور و لنفوسیت‌های T کمکی) فعال می‌شوند، قادر به تشخیص تومور بوده و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. سلول‌های دندریتیک که سلول‌های حرفه‌ای ارائه‌دهنده آنتی‌ژن هستند، توسط Hsp70 بالغ شده و سلول‌های دندریتیک بالغ برای پاسخ‌های ایمنی ویژه آنتی‌ژن خاص مورد نیازند. PAMPها به گیرنده‌های TLR متصل می‌شوند و آنها را فعال می‌کنند و باعث تنظیم مولکول‌های محرک CD40 و سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-12) می‌شوند. سرانجام این مواد شیمیایی باعث تولید اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ ) می‌شود و یک واکنش وابسته به Th1 سلول وابسته به Th1، اساساً توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک آغاز می‌شود [۱۵].

### ۴. مکانیسم‌هایی که توسط آن باکتری‌ها تومورها را هدف قرار می‌دهند

پس از تجویز سیستمیک، باکتری‌ها در محیط ریز تومور قرار می‌گیرند. فعل و انفعال‌های بین باکتری‌ها، سلول‌های سرطانی و محیط ریز اطراف باعث تغییرات مختلفی در سلول‌های ایمنی نفوذپذیر تومور می‌شود و سیتوکین‌ها و کموکین‌ها بیشتر رگرسیون تومور را تسهیل می‌کنند [۱۶]. به طور کلی این مکانیسم‌ها عبارتند از: ۱. سموم باکتریایی حاصل از «سالمونلا تیفی موریوم»، لیستریا و کلستریدیوم می‌توانند سلول‌های تومور را مستقیماً با ایجاد آپوپتوز یا اتوفاژی از بین ببرند. سموم

تحویل داده شده از طریق سالمونلا می‌تواند تنظیم مجدد کانکسین ۴۳ (Cx43) را در پی داشته، منجر به ایجاد اتصالات باکتریایی در بین تومور و سلول‌های دندریتیک (DC) شوند که امکان ارائه متقابل آنتی‌ژن‌های تومور به DCs31-33 را فراهم می‌کند. ۲. پس از قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن‌های تومور و تعامل با اجزای باکتریایی، DCها مقدار زیادی سیتوکین پیش‌التهابی IL-1 ترشح می‌کنند که متعاقباً سلول‌های CD8<sup>+</sup> T را فعال می‌کند. ۳. پاسخ ضد توموری سلول‌های CD8<sup>+</sup>T فعال شده توسط فلاژلین باکتری (پروتئین) بیشتر می‌شود. «زیر واحد تاژک باکتریایی» از طریق فعال‌سازی TLR5 پروتئین‌های پرفورین و گرانزیم که توسط سلول‌های فعال شده CD8<sup>+</sup> T ترشح می‌شوند، به طور مؤثر تومور را از بین می‌برند. ۴. فلاژلین و TLR5 سیگنالینگ همچنین باعث کاهش فراوانی سلول‌های T (Treg) نظارتی CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> می‌شود که متعاقباً پاسخ ضد توموری سلول‌های CD8<sup>+</sup> T را بهبود می‌بخشد. ۵. فلاژلین «سالمونلا تیفی موریوم» سلول‌های NK را تحریک به تولید می‌کند. اینترفرون- (IFN-) یک سیتوکین مهم برای ایمنی ذاتی و تطبیقی است. ۶. MDSCهای آلوده به لیستریا به یک سیستم تحریک ایمنی تبدیل می‌شوند. فنوتیپ با افزایش تولید IL-12 مشخص می‌شود که سلول‌های CD8 + T و پاسخ‌ها را بیشتر افزایش می‌دهد. ۷. هم «سالمونلا تیفی موریوم» و هم عفونت کلستریدیوم می‌توانند تجمع قابل توجه نوتروفیل‌ها را تحریک کنند. افزایش ترشح TNF- 8 و القاکننده آپوپتوز مربوط به TNF لیگاند 45 (TRAIL) توسط نوتروفیل‌ها باعث افزایش پاسخ ایمنی و از بین بردن سلول‌های توموری با القای آپوپتوز می‌شود. ۸. التهاب ماکروفاژ فعال شده از طریق تماس با اجزای باکتریایی (LPS) و فلاژلین و سلول‌های سرطانی آسیب‌دیده به سالمونلا، منجر به افزایش ترشح IL-1 و TNF- در محیط ریزتومور می‌شود [۱۷].

## ۵. بحث

استفاده از روش‌های درمان بیولوژیکی با استفاده از میکروارگانیسم‌ها در درمان

سرطان از ۱۵ سال پیش در جهان مورد توجه است؛ اما در کشور ما یکی از جدیدترین روش‌های تحقیقاتی توسط محققان حوزه میکروبی‌شناسی به حساب می‌آید. در مقایسه با درمان‌های هدفمند سرطان باکتری‌ها جایگاه خاصی دارند. تقریباً همه تومورها از نظر فشار اکسیژن پایین یا هیپوکسی هستند. بنابراین استفاده از باکتری‌های بی‌هواری که این محیط را ترجیح می‌دهند، گزینه مناسبی می‌تواند باشد [۱۸]. علاوه بر این باکتری‌ها به آسانی قابل دستکاری بوده، می‌توانند بر محدودیت‌هایی که برای درمان‌های معمول سرطان وجود دارد، غلبه کنند [۱۹]. همچنین بر خلاف سایر درمان‌ها همچون اشعه‌درمانی، درمان باکتریایی نفوذ مناسبی در بافت‌های توموری دارد. با وجود این، ایرادهای درمان باکتریایی مربوط به ماهیت توکسیک باکتری‌ها و نیز ناپایداری ژنتیکی آنها را نمی‌توان نادیده گرفت. به منظور غلبه بر این مشکلات تالش‌های قابل توجهی انجام شده است؛ از آن جمله می‌توان به استفاده از باکتری‌های مهندسی‌شده و ضعیف‌شده، تکنولوژی DNA نو ترکیب و نیز به‌کاربردن همزمان این درمان با درمان‌های دیگر همچون شیمی‌درمانی، پروتئین‌های شوک حرارتی فلزات سنگین و تابش اشاره کرد [۲۰]. از آنجا که توکسین‌های باکتریایی از جنس پروتئین‌اند، بسیار ایمونوژن هستند و سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند و در نتیجه این تحریک علیه آنها آنتی‌بادی اختصاصی ساخته می‌شود که موجب خنثی‌شدن توکسین می‌گردد. البته در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) امکان دارد آنتی‌بادی به طور کامل توکسین را خنثی نکند که این امر نشان می‌دهد شاخص‌های آنتی‌ژنی توکسین الزاماً جایگاه فعال توکسین نیست؛ اما از آنجا که توکسین‌ها در شرایط داخل بدن (in vivo) به صورت کامل توسط آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، خنثی می‌شوند، می‌توان نتیجه گرفت فاکتورهای دیگری در ایمنی میزبان جهت خنثی‌کردن توکسین نقش ایفا می‌کنند [۵، ۶ و ۲۰].

### نتیجه‌گیری

کاربردهای مختلفی از باکتری‌ها شامل، باکتری‌های زنده و ضعیف‌شده به عنوان عوامل ضد سرطان و وکتورهای حامل عوامل درمانی، اسپورها به عنوان سازگار

---

با محیط و شرایط توموری و توکسین‌های باکتریایی ضد سلول‌های سرطانی تا کنون بررسی شده است. این نتایج، درمان باکتریایی سرطان را به عنوان درمانی امیدبخش برای سرطان مطرح می‌سازد. علاوه بر این کاربردهای متنوعی از باکتری به منظور درمان سرطان با تکیه بر دانش پایه علیه سرطان در فاز ۱ کارآزمایی بالینی بیماران سرطانی است. با توجه به ناتوانی درمان‌های مرسوم مانند شیمی‌درمانی و اشعه‌درمانی در مراحل پیشرفته تومور، مقاومت به درمان و عدم اختصاصیت این شیوه‌های درمان، امید است با پیشرفت مطالعه‌ها در این زمینه یک بعد جدید به درمان سرطان اضافه شود.

## منابع و مآخذ

۱. حمزه پور، سیاوش و مریم نجفی؛ «نوروتوکسین های بوتولینوم، یک تهدید واقعی از بیوتروریسم»، فصلنامه پرستار و پزشک در رزم؛ ش ۱۳، س ۴، زمستان ۱۳۹۵.
  ۲. نوری، نادر و المیرا دژکام؛ «توکسین های استافیلوکوکوس اورئوس»، فصلنامه آزمایشگاه و تشخیص؛ ش ۳۸، زمستان ۱۳۹۶.
  ۳. رنجبر رضا؛ روش های مختلف تشخیص توکسین ها»، طب نظامی؛ ش ۱۰، بهار ۱۳۸۷.
  ۴. سلطانی، صابر؛ ابوالفضل داودآبادی، عباس فراهانی، مهسا دسترنج، معصومه امینی، نوید مؤمنی فر، شیرین پورعبدی و حجت ویسی؛ «مروری بر انواع ایمونوتوکسین ها و کاربرد آنها در درمان سرطان»، مجله دانشکده پزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران، دوره ۷۶، ش ۱، فروردین ۱۳۹۷، ص ۱۲-۱۸.
  ۵. داریوش عسگریپور و دکتر حبیب ضیغمی؛ «نقش انتروتوکسین های استافیلوکوکوس اورئوس در مسمومیت های غذایی استافیلوکوکی» فصلنامه آزمایشگاه و تشخیص، ش ۲۸، تابستان ۱۳۹۴، ص ۶۳-۷۳.
  ۶. قزوینی، کیارش و هادی صفدری؛ «بررسی آلودگی های باکتریایی لوازم آرایشی مصرفی در اطراف چشم در قبل و پس از مصرف در ایران»، پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دوره ۳۱، ش ۲، تابستان ۱۳۸۶، ص ۱۵۹-۱۶۲.
  ۷. یعقوبی، هاجر، مژگان بنده پور و بهرام کاظمی؛ «کاربرد باکتری ها در درمان سرطان»، مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی دوره ششم، ش ۲۴، پاییز ۱۳۹۵.
8. Yaghoubi, y. A., Khazaei M., Hasanian M., Avan A., William C. Cho, Soleimanpour S.; "Bacteriotherapy in Breast Cancer", Int. J.

- Mol; Sci.2019. 20(23), 5880.
9. Thi-Quynh Duong M., Qin Y., You S., Min J.; Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy, Duong et al. *Experimental & Molecular Medicine*, 2019, 51(12):p; 1-15.
  10. Song SH., Vuai M., Zhong M.; “The role of bacteria in cancer therapy – enemies in the past, but allies at present, Song et al. *Infectious Agents and Cancer*, 2018, 15; p; 13:9.
  11. Weerakkody R., Witharana CH.; “The role of bacterial toxins and spores in cancer therapy”, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Colombo, Colombo, Sri Lanka, 2019, 235;116839.
  12. Yang X., Kessler E., Su L., Thorburn A., Frankel A., Li Y., G. La Rosa F., Shen J., Li CH., Varella-Garcia M., Glode M., W. Flaig TH., “Diphtheria Toxin–Epidermal Growth Factor Fusion Protein DAB389EGF for the Treatment of Bladder Cancer”, 2013.12-1258.
  13. N. Imene Zahaf, and G. Schmidt, “Bacterial Toxins for Cancer Therapy”, Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, 2017. 28.
  14. S. Patyar, R. Joshi, DS. Prasad Byrav, A. Prakash, B. Medhi, and BK. Das; “Review Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy”, Patyar et al. *Journal of Biomedical Science*, 2010.
  15. J. Rafter; “Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective”, Department of Medical Nutrition, Karolinska Institute, NOVUM, S-86-141 Huddinge, Sweden, *British Journal of Nutrition* 2002, 88: 1, s89-s94.
  16. S. A. Al-Hilu, and W. H. Al-Shujairi; “Dual Role of Bacteria in Carcinoma: Stimulation and Inhibition”, *Hindawi International Journal of Microbiology*; 2020, p; 15-24.
  17. Giampietro Schiavo, F. Gisou van der Goot. The bacterial toxin toolkit, natural reviews, molecular, cell biology, 2001, 2, p; 530-537.
  18. Lihini Ranisha Weerakkody, Chamindri Witharana, The role of bacterial toxins and spores in cancer therapy, *Life Sciences*, 2019, 235, 116839.
  19. Michel R. Popoff, Bacterial Toxins” Section in the *Journal Toxins: A Fantastic Multidisciplinary Interplay between Bacterial Pathogenicity Mechanisms, Physiological Processes, Genomic Evolution, and Subsequent Development of Identification Methods*,

---

Efficient Treatment, and Prevention of Toxigenic Bacteria, Toxins, 2018, 10, p; 44.

20. Julien Barbier, Daniel Gillet, Engineering of bacterial toxins for research and medicine, The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins (Fourth Edition), 2015.