

The Microbiome–TGF- β Axis in Breast Cancer: From Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) to Immune Evasion and Metastasis

Fatemeh Motaghisabet^{1*}

1. Ph.D. Student in Microbiology, Department of Biology, Islamic Azad University, Varamin Branch, Varamin, Iran .

* motaghi.fatemeh78@gmail.com, ORCID: 0009-0004-7510-8056

Received: 28/05/2026 Revised: 31/05/2026 Accepted: 06/06/2026

Abstract

This narrative review provides a comprehensive analysis of the intersecting pathways through which signals upregulating the expression of the upstream transforming growth factor-beta (TGF- β) cascade induce epithelial cell reprogramming.

The regulatory role of the host microbiome in modulating cancer phenotypes has emerged as a leading paradigm in molecular oncology. Recent mechanistic evidence indicates that dysbiosis in both the gut microbiome and the local breast tissue microbiota contributes significantly to disease progression and cellular invasion through the remodeling of the tumor microenvironment (TME). This review comprehensively examines the intersecting pathways through which dysbiotic signals induce epithelial cell reprogramming by activating the upstream transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling cascade.

Interactions between bacterial components, such as lipopolysaccharides (LPS), and Toll-like receptors (TLRs) not only enhance TGF- β secretion but also initiate epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and suppress cadherin-mediated adhesion markers. These alterations disrupt cellular anchorage and markedly increase the migratory and metastatic potential of breast cancer cells. Concurrently, these signaling pathways promote the stabilization and overexpression of the immune checkpoint ligand programmed death-ligand 1 (PD-L1) on tumor cells, thereby shifting the tumor microenvironment toward immune suppression and facilitating immune evasion.

Finally, this review evaluates the restoration of microbial homeostasis through targeted probiotic interventions and polyphenols as a novel adjunctive strategy for inhibiting the aggressive Microbiome/TGF- β /EMT/PD-L1 axis. Understanding this complex regulatory network may provide new opportunities for the development of prognostic biomarkers and innovative therapeutic strategies in breast cancer.

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی

سال پنجم/ شماره ۱۰/ بهار ۱۴۰۵

صفحات ۱۱۳-۱۴۷

محور میکروبیوم-TGF- β در سرطان پستان: از فرایند EMT تا فرار از سیستم ایمنی و متاستاز (یک مطالعه مرور روایتی جامع)

فاطمه متقی ثابت^{۱*}

۱. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین، ورامین، ایران.

* نویسنده مسئول: motaghi.fatemeh78@gmail.com, ORCID: 0009-0004-7510-8056

تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۵/۰۳/۰۷ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۶

چکیده

مقاله مرور روایتی (Narrative Review) به تحلیل جامع مسیرهای متقاطعی می‌پردازد که از طریق آن‌ها سیگنال‌های افزایش بیان فعال‌سازی آبشار بالادستی فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده بتا TGF- β ، برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های اپیتلیال را القا می‌کنند. نقش تنظیمی میکروبیوم میزبان در تعدیل فنوتیپ‌های سرطانی، به یکی از پارادایم‌های پیشرو در انکولوژی مولکولی تبدیل شده است. شواهد مکانیسمی اخیر نشان می‌دهند که دیس‌بیوزیس در میکروبیوم روده و بافت موضعی پستان، از طریق بازآرایی ریزمحیط تومور TME، محرک اصلی پیشرفت بیماری و تهاجم سلولی است. تعامل اجزای باکتریایی نظیر لیپوپلی‌ساکاریدها LPS با گیرنده‌های شبه -تول TLRs، نه تنها ترشح TGF- β را تشدید می‌کند، بلکه با راه‌اندازی فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی EMT و سرکوب مارکرهای چسبندگی کاده‌رینی، چسبندگی سلول را مختل کرده و پتانسیل مهاجرت و متاستاز سلول‌های سرطانی پستان را به‌شدت افزایش می‌دهد. همگام با این تغییرات فنوتیپی، سیگنالینگ مذکور با پایداری و افزایش بیان مهارکننده

ایمنی PD-L1 در سطح سلول‌های توموری، ریزمحیط توموری را به سمت سرکوب ایمنی و فرار از آپوپتوز سوق می‌دهد. در نهایت، این مطالعه بازسازی هومئوستاز میکروبی به وسیله مداخلات هدفمند پروبیوتیکی و پلی‌فنول‌ها را به عنوان یک استراتژی کمکی و نوین برای مهار این محور تهاجمی (Microbiome/ TGF- β / EMT/PD-L1) مورد ارزیابی قرار می‌دهد که درک آن می‌تواند افق‌های جدیدی را در ابداع بیومارکرهای پیش‌آگهی و پروتکل‌های درمانی سرطان پستان بگشاید.

۱. مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان در سراسر جهان و یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان محسوب می‌شود. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه تشخیص زودهنگام و روش‌های درمانی، متاستاز همچنان عامل اصلی پیش‌آگهی ضعیف و مرگ در بیماران مبتلا به این بیماری است. این عارضه معمولاً به صورت یک تومور موضعی آغاز شده و در ادامه، سلول‌های توموری با کسب توانایی تهاجم به بافت‌های مجاور، به عروق خونی یا لنفاوی نفوذ کرده و به اندام‌های دوردست منتشر می‌شوند؛ ویژگی خاصی که درمان بیماری را با چالش‌های جدی مواجه می‌سازد. از این رو شناخت دقیق فرایندهای مولکولی و سلولی دخیل در پیشرفت تومور، زمینه‌ساز توسعه راهکارهای درمانی هدفمند خواهد بود [۱۱ و ۱۳].

اگرچه متاستاز یک فرایند چندمرحله‌ای و پیچیده است که تحت تأثیر عوامل متعدد مولکولی و سلولی قرار دارد، اما آغاز این فرایند مستلزم آن است که سلول‌های سرطانی ویژگی‌های اپیتلیالی خود را از دست داده و توانایی مهاجرت، تهاجم و نفوذ به بافت‌های مجاور را کسب کنند. این تغییرات فنوتیپی از طریق فعال شدن شبکه‌ای از مسیرهای پیام‌رسانی و برنامه‌های تنظیمی سلول رخ می‌دهد که در میان آن‌ها، فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT) به عنوان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های آغازکننده تهاجم و متاستاز شناخته می‌شود. از این رو بررسی نقش EMT در پیشرفت سرطان پستان، گامی اساسی در درک مکانیسم‌های مولکولی بیماری و توسعه راهبردهای درمانی هدفمند به شمار می‌رود. مطالعات سلولی و مولکولی

نشان می‌دهند که سلول‌های سرطان پستان برای کسب توانایی تهاجم و متاستاز، از یک برنامه زیستی پویا به نام انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) بهره می‌برند. طی فرایند EMT، سلول‌های اپیتلیال ویژگی‌های قطبیت (Polarity) و اتصالات بین سلولی خود (نظیر E-cadherin) را از دست داده و با کسب خصوصیات حرکت‌پذیری مزانشیمی (نظیر Vimentin)، توانایی مهاجرت بالایی پیدا می‌کنند [۸ و ۹]. این فرایند کاملاً برگشت‌پذیر است؛ به طوری که سلول‌ها پس از استقرار در کانون‌های ثانویه، از طریق فرایند معکوس (MET) مجدداً فنوتیپ اپیتلیالی خود را بازیابی می‌کنند. نکته حائز اهمیت این است که القای EMT نه تنها فرایند متاستاز را تسهیل می‌کند، بلکه با فرار سلول‌های توموری از نظارت سیستم ایمنی (Immune Surveillance) و ایجاد فنوتیپ‌های شبه سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) جهت مقاومت به درمان، ارتباطی مستقیم دارد [۱۱ و ۱۳].

فرایند EMT توسط شبکه پیچیده‌ای از مسیرهای سیگنالینگ تنظیم می‌شود که در رأس آن‌ها، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا (β -TGF) به عنوان قوی‌ترین محرک شناخته می‌شود [۸ و ۹]. سیگنالینگ β -TGF با فعال‌سازی فاکتورهای ترانسکریپشنال کلیدی شامل Snail، Twist و Zeb، معماری سلول را به سمت فنوتیپ تهاجمی تغییر می‌دهد. علاوه بر این، شواهد جدید نشان می‌دهند که محرک‌های EMT نظیر β -TGF، از طریق ایجاد تداخل در چک‌پوینت‌های ایمنی و افزایش بیان لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده ۱ (PD-L1) بر روی سلول‌های سرطانی، سیگنال خاموشی به سلول‌های T سیتوتوکسیک ارسال کرده و از این طریق فرار تومور از سیستم ایمنی را میانجی‌گری می‌کنند [۱۰].

از سوی دیگر، افق‌های پژوهشی اخیر نشان داده‌اند که تومورزایی و رفتارهای تهاجمی سلول‌های سرطانی در یک خلأ زیستی رخ نمی‌دهد، بلکه کاملاً تحت تأثیر میکروبیوم انسانی - شامل تجمعات میکروارگانیسم‌های ساکن در روده و به ویژه میکروبیوم موضعی بافت پستان - قرار دارد. شواهد فزاینده حاکی از آن است که دیس‌بیوزیس (برهم‌خوردن تعادل میکروبی) با ایجاد التهاب مزمن و تغییر در پروفایل متابولیت‌های سلولی، نقش مستقیمی در پاتوژنز سرطان پستان دارد. اتصال کلیدی این

پازل در این نکته نهفته است که تغییرات میکروبیوم می‌توانند به‌عنوان محرک‌های بالادستی، مسیر سیگنالینگ $TGF-\beta$ را فعال یا مهار کنند و از این طریق، برهم‌کنش مولکولی EMT و متعاقباً افزایش بیان PD-L1 را در ریزمحیط تومور (TME) هدایت نمایند [۱ و ۵].

بنابراین، هدف از این مقاله، بررسی جامع ارتباط متقابل میان میکروبیوم و محور سیگنالینگ $TGF-\beta$ /EMT در ریزمحیط سرطان پستان، تبیین مکانیسم‌های مولکولی دخیل در فرار از سیستم ایمنی واسطه‌گری‌شده توسط PD-L1 و در نهایت ارزیابی پتانسیل هدف‌گیری این شبکه مولکولی به‌عنوان یک راهبرد نوین در کنترل متاستاز سرطان پستان است [۱۱ و ۱۳].

- فاکتور رشد تغییرشکل‌دهنده بتا (Transforming Growth Factor-beta) (β -TGF)
- لیگاند مرگ برنامه‌ریزی‌شده ۱ (Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1))
- انتقال مزانشیمی به اپیتلیال (Mesenchymal-to-Epithelial Transition) (MET)

۲. میکروبیوم و سرطان پستان

تا سال‌های متمادی تصور بر این بود که غدد پستان محیطی کاملاً استریل هستند و میکروبیوم تنها منحصر به دستگاه گوارش است، اما آنالیزهای پیشرفته ژنتیکی (مانند ترانسکریپتومیکس و توالی‌یابی ۱۶S rRNA) این فرضیه را کاملاً رد کردند و نشان دادند که بافت پستان واجد یک اکوسیستم میکروبی منحصر به فرد، پویا و زنده است که ارتباط مستقیمی با سلامت یا بیماری بافت دارد [۲ و ۳].

S rRNA ۱۶
Homeostasis
E-cadherin
Dysbiosis

۲-۱. ترکیب میکروبیوم بافت سالم پستان (Homeostasis)

در یک بافت پستان سالم و نرمال، همزیستی مسالمت‌آمیزی میان سلول‌های میزبان و باکتری‌ها برقرار است. در این حالت، سویه‌های محافظت‌کننده و مفید به‌ویژه از فیلوم‌های Firmicutes و جنس‌های نظیر Lactobacillus و Streptococcus غالب هستند. این باکتری‌های مفید با تولید متابولیت‌های بهینه، حفظ یکپارچگی اتصالات سلولی (مانند E-cadherin) و تنظیم پاسخ‌های ایمنی موضعی، مانع از تغییر فنوتیپ سلول‌ها و ایجاد محیط‌های التهابی می‌شوند [۴ و ۶].

۲-۲. تفاوت عملکرد محور β -TGF در زیرگروه‌های مختلف مولکولی سرطان

پستان

عملکرد محور سیگنالینگ β -TGF در سرطان پستان یکنواخت نبوده و بسته به زیرگروه مولکولی تومور رفتار متفاوتی بروز می‌دهد:

- سرطان پستان سه‌گانه منفی (TNBC): در این زیرگروه تهاجمی، محور β -TGF بالاترین سطح فعال‌سازی را نشان می‌دهد. دیس‌بیوزیس میکروبیومی (به‌ویژه افزایش باکتری‌های گرام منفی و تولید LPS) از طریق فعال‌سازی مسیرهای التهابی، بیان β -TGF را به شدت القا کرده و با تحریک فرایند EMT و افزایش بیان PD-L1، موجب فرار ایمنی و افزایش نرخ متاستاز در تومورهای TNBC می‌شود [۷].
- زیرگروه HER2-positive: در تومورهای غنی از HER2، نوعی هم‌افزایی و ارتباط متقاطع (Cross-talk) میان مسیر سیگنالینگ HER2 و β -TGF وجود دارد. متابولیت‌های دیس‌بیوتیک با تقویت سیگنالینگ β -TGF می‌توانند موجب القای فنوتیپ‌های مقاوم به درمان‌های هدفمند (مانند تراستوزوماب) شوند [۷ و ۸].
- زیرگروه‌های Luminal A و Luminal B: در زیرگروه‌های گیرنده هورمون مثبت (ER^+ / PR^+ ، β -TGF) در مراحل اولیه نقش بازدارنده رشد را ایفا می‌کند، اما در مراحل پیشرفته و تحت تأثیر محیط التهابی ناشی از دیس‌بیوزیس، به سمت القای EMT و ایجاد مقاومت به درمان‌های اندوکراین (مقاومت هورمونی) تغییر مسیر

می‌دهد [۷-۹].

۳. انتقال به فاز دیس‌بیوزیس و القای سرطان (Dysbiosis)

زمانی که تعادل این اکوسیستم تحت تأثیر فاکتورهای محیطی، ژنتیکی یا رژیم غذایی به هم می‌خورد، پدیده دیس‌بیوزیس (Dysbiosis) رخ می‌دهد. در بافت سرطانی پستان، جمعیت باکتری‌های محافظ به شدت افت کرده و در مقابل، تنوع باکتری‌های پاتوژن و تهاجمی (مانند برخی از اعضای Proteobacteria و Enterobacteriaceae) افزایش چشمگیری [8,9,11]، ۸، ۹ و ۱۱.

این تغییر الگوی میکروبیوم از دو مسیر عمده به سرطان‌زایی دامن می‌زند:

۱. تولید توکسین‌های ژنوتوکسیک: برخی باکتری‌های پاتوژن توکسین‌هایی ترشح می‌کنند که مستقیماً باعث آسیب به DNA سلول‌های اپیتلیال پستان و ایجاد جهش‌های انکوزنی می‌شوند [۸].

۲. التهاب مزمن ریزمحیط تومور (TME): باکتری‌های مضر با رهاسازی ترکیباتی مثل لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)، سیستم ایمنی موضعی را به طور مداوم تحریک کرده و یک محیط پیش‌التهابی ایجاد می‌کنند. این التهاب مزمن دقیقاً همان محرک بالادستی است که مسیرهای تهاجمی بعدی (مانند ترشح $\text{TGF-}\beta$ و کلید خوردن فرایند EMT) را فعال می‌سازد [۸ و ۹].

۳. بازآرایی سیستمیک تومورزایی پستان تحت هدایت میکروبیوم روده و سیگنال‌های متابولیکی

میکروبیوم دستگاه گوارش نه تنها به عنوان یک کلونی موضعی، بلکه به عنوان یک ارگان اندوکرین (درون‌ریز) مجازی عمل می‌کند که از طریق ترشح متابولیت‌های فعال پستان، به طور سیستمیک سرنوشت سلول‌های سرطان پستان را کنترل می‌کند. در این میان، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs) شامل استات، پروپیونات و بوتیرات که حاصل تخمیر باکتریایی فیبرهای رژیم غذایی هستند، به عنوان سیگنال‌های کلیدی در تنظیم فنوتیپ سلول‌های توموری شناخته می‌شوند. در بین این متابولیت‌ها، بوتیرات از طریق مهار اپی‌ژنتیکی آنزیم‌های هیستون داستیلاز (HDACs)، ساختار کروماتین را

تغییر داده و با آپرگوله کردن ژن‌های پرو-آپوپتوتیک، پتانسیل بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی پستان را به شدت سرکوب می‌کند [۸، ۹ و ۱۱].

مطالعات بالینی همبستگی عمیقی را میان ساختار دیس‌بیوتیک روده و بدخیمی‌های پستان فاش کرده‌اند. آنالیزهای مقایسه‌ای نشان می‌دهند که در اتمسفر روده بیماران مبتلا به کارسینوم پستان، یک غنی‌شدگی پاتولوژیک از سویه‌های تهاجمی نظیر *Peptoniphilus* و *Porphyromonas* رخ می‌دهد؛ درحالی که در افراد واجد ضایعات فیروکسیستیک و خوش‌خیم پستان، جمعیت باکتری‌های هم‌زیست و محافظت‌کننده مانند *Escherichia* و *Lactobacillus* به‌طور معناداری بالاتر است [۵].

این گسست تنوع میکروبی (Alpha and Beta Diversity) به‌ویژه در زنان پیش از سن یائسگی (Premenopausal) که به سرطان پستان مبتلا هستند، وضوح بیشتری دارد. در این جمعیت از بیماران، یک نقص ساختاری شدید در غنای باکتری‌های مولد SCFA و آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز این اسیدهای چرب مشهود است [۸]. افت دراماتیک جمعیت گونه‌های کلیدی همچون *Odoribacter*، *Butyricimonas* و *Coprococcus* در این افراد، گواهی بر این واقعیت است که کاهش ظرفیت متابولیکی میکروبیوم در تولید ترکیبات ضدتومور، ارتباط مستقیمی با افزایش ریسک فاکتورهای ترانسفورماسیون و بدخیمی بافت پستان دارد [۱، ۵ و ۱۲].

جالب توجه است که قلمرو نفوذ میکروبیوم روده فراتر از بیولوژی فردی رفته و از طریق برنامه‌ریزی متابولیکی رژیم غذایی مادر در دوران بارداری، بر حساسیت یا مقاومت نسل بعدی (فرزندان) به سرطان پستان سایه می‌افکند. شواهد تجربی اثبات می‌کنند که غنی‌سازی رژیم غذایی مادر با اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (n-3 PUFAs)، فراوانی جنس محافظتی *Bifidobacterium* را در فلور میکروبی فرزندان به‌طور پایداری افزایش می‌دهد که این پدیده ریسک ابتلای آن‌ها به سرطان پستان را در آینده تعدیل می‌کند. در مقابل، محرومیت رژیم غذایی مادر از ترکیبات PUFA، با القای یک دیس‌بیوزیس زودرس و کاهش سویه‌های مفید در فرزندان، سد دفاعی بدن را شکسته و نرخ بروز و سرعت توسعه تومورهای پستان را در نسل بعدی به شدت شتاب می‌بخشد [۱ و ۱۲].

۴. EMT هیبرید و پلاستیسیته سلولی

۴-۱. پلاستیسیته سلولی و طیف فنوتیپی EMT (حالت‌های Hybrid و Partial EMT)

فرایند EMT یک پدیده تک‌حالت همه یا هیچ نیست، بلکه یک طیف پیوسته فنوتیپی است. سلول‌های سرطان پستان در طی فرایند تهاجم، اغلب وارد حالت EMT جزئی (Partial EMT) یا هیبرید (Hybrid E/ M) می‌شوند. در این حالت طیفی، سلول‌ها ضمن حفظ برخی ویژگی‌های اپیتلیالی (نظیر اتصالات سلولی ملایم)، ویژگی‌های مزانشیمی و تحرک‌پذیری را نیز به‌دست می‌آورند. شواهد جدید نشان می‌دهند که حالت هیبرید نسبت به EMT کامل، بالاترین سطح انعطاف‌پذیری سلولی (Cellular Plasticity)، بیشترین قدرت تشکیل خوشه‌های سلولی سرطانی گردش‌کننده (CTCs) و بالاترین میزان مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی را ایجاد می‌کند [۸ و ۹].

۴-۲. نقش فرایند MET در پ ۱ کلونیزاسیون متاستاز:

نقش فرایند معکوس (MET) در کلونیزاسیون و تشکیل تومور ثانویه

اگرچه فرایند EMT برای جداسازی سلول‌ها از تومور اولیه و ورود آن‌ها به جریان خون ضروری است، اما سلول‌های سرطانی برای استقرار موفق، لانه‌گزینی و تشکیل کانون‌های متاستاتیک در بافت‌های ثانویه (نظیر استخوان، ریه یا کبد) نیازمند فرایند معکوس یعنی انتقال مزانشیمی-به-اپیتلیال (MET) هستند. برهم‌کنش‌های ریزمحیطی و افت سیگنال‌های القاکننده EMT در بافت مقصد، موجب بازگشت سلول‌ها به فنوتیپ اپیتلیالی (از طریق بازبانی بیان کاده‌رین‌ها) شده و امکان بازسازی اتصالات سلولی، تکثیر مجدد و کلونیزاسیون متاستاتیک را فراهم می‌سازد [۱۱ و ۱۲].

ارتباط میان EMT و سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs)

فرایند EMT نه تنها تحرک‌پذیری سلول‌های سرطانی پستان را افزایش می‌دهد، بلکه مستقیماً با القا و حفظ ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) در ارتباط است. القای EMT توسط عوامل نسخه‌برداری نظیر Twist، Snail و ZEB1 موجب تغییر الگوی

مارکرهای سطحی سلول‌های سرطانی پستان به فنوتیپ غنی از سلول‌های بنیادی ($CD44^+ / CD24^- / \text{low}$ و فعالیت بالای ALDH1) می‌شود. این سلول‌های بنیادی سرطانی حاصل از EMT، واجد قابلیت خودتجدیدی (Self-renewal)، مقاومت بالا به آپوپتوز و پتانسیل بالای ایجاد عود تومور و مقاومت به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی هستند [۱۲].

شبکه برهم‌کنش مسیرهای سیگنالینگ کلیدی با محور TGF-β در تنظیم EMT

القا و پایداری فرایند EMT تنها وابسته به یک مسیر مجزا نیست، بلکه حاصل نوعی شبکه پیچیده تعاملی (Cross-talk) میان محور TGF-β و سایر مسیرهای سیگنالینگ اصلی است:

۱. مسیر Wnt/β-catenin: سیگنالینگ TGF-β با مهار تخریب β-catenin و تسهیل انتقال آن به هسته، همراه با عوامل TCF/LEF بیان ژن‌های هدف EMT را القا می‌کند. در مقابل، فعال‌سازی Wnt موجب مهار GSK-3β شده و از تخریب پروتئین Snail جلوگیری می‌کند که این امر منجر به تقویت پایداری EMT می‌شود.
۲. مسیر Notch: تعامل مستقیم میان TGF-β و Notch از طریق القای بیان لیگاند Jagged1 و ژن‌های هدف Notch (مانند Hey1) صورت می‌گیرد. این هم‌افزایی موجب تقویت بیان Snail/Slug و حفظ جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شود.
۳. مسیر Hedgehog (Hh): محور TGF-β می‌تواند مستقلاً و بدون نیاز به لیگاندهای Hh، عوامل نسخه‌برداری Gli1 و Gli2 را فعال سازد. این فعال‌سازی متقاطع به شدت بیان ZEB1 و ZEB2 را افزایش داده و فنوتیپ مزانشیمی تومور را تثبیت می‌کند.
۴. مسیر Hippo (YAP/TAZ): مهار مسیر Hippo منجر به انتقال عوامل نهایی آن یعنی YAP و TAZ به هسته می‌شود. پروتئین‌های YAP/TAZ با اتصال مستقیم به کمپلکس‌های Smad2/3 (واسطه‌های اصلی TGF-β)، بیان ژن‌های القاکننده EMT را تنظیم کرده و حسگری مکانیکی (Mechanotransduction) سفت شدن ماتریس خارج‌سلولی تومور را به سیگنال‌های تهاجمی تبدیل می‌کنند.

۵. مسیر JAK/ STAT3: سیتوکین‌های التهابی ناشی از دیس‌بیوزیس (مانند IL-6) مسیر JAK/ STAT3 را فعال می‌سازند. STAT3 فسفوریله‌شده با تعامل مستقیم با Smad3، بیان TWIST1 و Snail را به‌شدت افزایش داده و موجب ایجاد ریزمحیط سرکوب‌کننده ایمنی و حفظ فنوتیپ تهاجمی تومور می‌شود.

تنظیم اپی‌ژنتیک توسط متابولیت‌های میکروبی در سرطان پستان

متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم علاوه بر سیگنالینگ مستقیم گیرنده‌ای، به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های قدرتمند اپی‌ژنتیک در سلول‌های سرطانی پستان و ریزمحیط تومور عمل می‌کنند:

- **تغییرات استیل‌اسیون هیستون (Histone Acetylation):** اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs) به‌ویژه بوتیرات و پروپیونات به‌عنوان مهارکننده‌های طبیعی آنزیم هیستون داسیتیل‌لاز (HDAC Inhibitors) عمل می‌کنند. مهار HDACها موجب افزایش استیل‌اسیون هیستون‌ها و باز شدن ساختار کروماتین می‌شود که در نتیجه بیان ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مانند *CDH1* (کدکننده E-cadherin) را افزایش داده و فرایند EMT و سیگنالینگ β -TGF را مهار می‌سازد [۱، ۵ و ۱۲].
- **متیل‌اسیون DNA (DNA Methylation):** دیس‌بیوزیس میکروبی با دستکاری مسیرهای متابولیسم کربن (One-carbon metabolism) و تغییر در سطوح گروه متیل (ارائه شده توسط دهنده‌هایی مانند فولات و کولین)، فعالیت آنزیم‌های DNA متیل‌ترانسفراز (DNMTs) را تغییر می‌دهد. این امر می‌تواند منجر به هایپرمتیل‌اسیون پروموتور ژن‌های بازدارنده تومور و خاموش شدن اپی‌ژنتیکی آنها شود [۸، ۹ و ۱۱].
- **تنظیم بیان ncRNAها (miRNAها و lncRNAها):** متابولیت‌ها و اگزوزوم‌های باکتریایی مستقیماً سطح بیان RNAهای غیرکدکننده را تنظیم می‌کنند. برای مثال، بوتیرات موجب افزایش بیان اعضای خانواده **miR-200** (که بازدارنده‌های اصلی عوامل نسخه‌برداری ZEB1/ ZEB2 و القا EMT هستند) می‌شود. علاوه بر

این، تغییرات میکروبیوم بر بیان lncRNA های انکوژنیک (مانند HOTAIR و MALAT1) اثر گذاشته و از این طریق نفوذپذیری، تهاجم سلولی و بازآرایی ریزمحیط تومور را کنترل می‌کند [۸، ۹ و ۱۰].

۵. ارتباط میکروبیوم با مسیر سیگنالینگ TGF- β در سرطان پستان

شواهد فزاینده نشان می‌دهد که میکروبیوم می‌تواند از طریق تنظیم پاسخ‌های ایمنی، التهاب و متابولیسم سلولی بر فعالیت مسیر TGF- β در سرطان پستان تأثیر بگذارد. در شرایط دیس‌بیوزیس، افزایش نفوذپذیری سد روده‌ای موجب ورود فرآورده‌های میکروبی از جمله لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) به گردش خون می‌شود. این مولکول‌ها با فعال‌سازی گیرنده‌های Toll-like و مسیرهای التهابی وابسته به NF- κ B، تولید سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد از جمله TGF- β را افزایش می‌دهند [۸-۱۰].

فعال شدن بیش از حد TGF- β در ریزمحیط تومور می‌تواند فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) را القا کند. در این فرایند، بیان پروتئین‌های اپیتلیالی مانند E-cadherin کاهش یافته و در مقابل، بیان مارکرهای مزانشیمی از جمله Vimentin، Twist، Snail و ZEB افزایش می‌یابد. این تغییرات موجب افزایش توانایی مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی می‌شود [۸-۱۰].

علاوه بر این، متابولیت‌های تولیدشده توسط میکروبیوم، به‌ویژه اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، قادرند از طریق تنظیم اپی‌ژنتیکی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی، فعالیت مسیر TGF- β را تحت تأثیر قرار دهند؛ بنابراین تعامل میان میکروبیوم و سیگنالینگ TGF- β به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم در پیشرفت سرطان پستان شناخته می‌شود و می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای توسعه راهبردهای درمانی جدید باشد [۱۳ و ۱۴].

فعال‌سازی مسیر TGF- β یکی از مهم‌ترین رویدادهای مولکولی در پیشرفت سرطان پستان محسوب می‌شود. این فاکتور از طریق فعال‌سازی مسیرهای وابسته و مستقل از Smad، فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) را القا می‌کند. در طی EMT،

سلول‌های اپیتلیالی ویژگی‌های چسبندگی خود را از دست داده و با کسب خصوصیات مزانشیمی، توانایی مهاجرت و تهاجم بیشتری پیدا می‌کنند. کاهش بیان E-cadherin و افزایش بیان مارکرهای مزانشیمی نظیر Vimentin, Snail, Twist و ZEB از مهم‌ترین تغییرات مولکولی این فرایند هستند. در نتیجه، EMT نقش اساسی در گسترش موضعی تومور، ورود سلول‌های سرطانی به جریان خون و ایجاد متاستاز در اندام‌های دوردست ایفا می‌کند. از این‌رو افزایش فعالیت $TGF-\beta$ ناشی از تغییرات میکروبیوم (طبق بررسی‌های آزمایشگاهی) می‌تواند یکی از مکانیسم‌های مؤثر در پیشرفت و متاستاز سرطان پستان باشد [۹ و ۱۵].

۶. دیس‌بیوزیس میکروبیوم درون توموری و روده: شاخص‌های نوین پیش‌آگهی (Prognosis) و پاسخ به درمان:

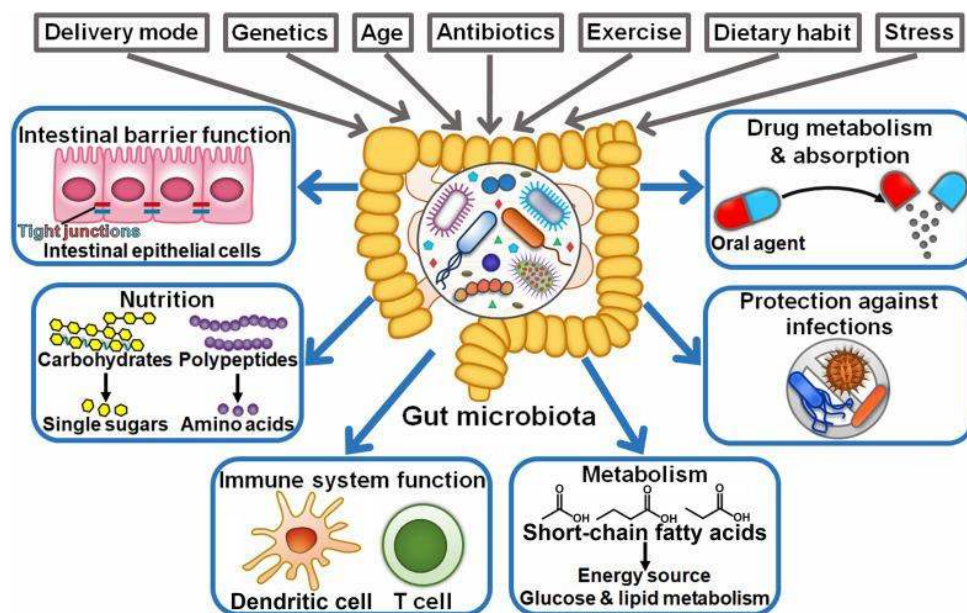
پژوهش‌های نوین انکولوژی مولکولی اثبات کرده‌اند که پیش‌آگهی بالینی و نرخ بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، به‌طور مستقیم تحت کنترل ساختار میکروبیوم داخل تومور (Intratumoral \ Microbiome) و دستگاه گوارش قرار دارد. شواهد مکانیسمی فاش می‌سازند که میکروارگانیسم‌های درون توموری عمدتاً به‌صورت درون‌سلولی (Intracellular) در سیتوپلاسم سلول‌های بدخیم و مهاجم ایمنی لنگر می‌اندازند؛ این جمعیت باکتریایی غنی از فیلوم‌های کلیدی نظیر Firmicutes, Proteobacteria و Actinobacteria است [۱۲ و ۱۳]. نکته حائز اهمیت، غنی‌شدگی انتخاب و بیومارکرگونه این باکتری‌ها براساس زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان است؛ به‌طوری‌که جنس Turicibacter در بافت‌های توموری تریپل‌نگتیو (TNBC) بیش‌بیان دارد، درحالی‌که حضور Klebsiella و Staphylococcus همبستگی مثبتی با فنوتیپ‌های $HER2^+$ نشان می‌دهد [۸، ۹ و ۱۶].

در میان پاتوژن‌های درون توموری، گونه فوزوباکتریوم نوکلئاتوم (Fusobacterium nucleatum) به‌عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی نامطلوب شناخته می‌شود که از طریق اورجینال کردن مسیرهای سیگنالینگ Notch beta-catenin، تهاجم متاستاتیک را شتاب می‌بخشد [۳، ۸ و ۹]. علاوه بر این، وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) مشتق از این

باکتری با تحریک گیرنده‌های TLR4، سیگنال‌های انتشار سلولی را فعال می‌کنند. از سوی دیگر، کلونیزاسیون درون سلولی باکتری‌هایی مانند *Lactobacillus* در سلول‌های توموری در گردش (CTCs)، از طریق مهار تنش برشی هیدرودینامیکی (Fluid Shear Stress) در جریان خون، بقای سلول‌های سرطانی را در طول مسیر متاستاز تضمین می‌نماید [۸ و ۱۵].

برآیند این تعاملات نشان می‌دهد که امضاهای میکروبیوم (Microbiome Signatures) پیوند عمیقی با پاسخ به رژیم‌های درمانی و طول عمر بیماران دارند؛ پدیده‌ای که عمدتاً از طریق برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیکی واسطه‌گری شده توسط متابولیت‌ها و مدولاسیون ایمنی هدایت می‌شود. برای نمونه، بوتیرات به‌عنوان یک اسید چرب کوتاه زنجیر با عملکرد وابسته به بافت، از طریق مهار آنزیم‌های هیستون داستیلاز (HDAC)، پروفایل لنفوسیت‌های CD8⁺ را بازآرایی کرده و کارایی ایمونوترابی ضد PD-1 را به‌طور چشمگیری ارتقا می‌دهد [۱۸]. در سمت مقابل، بروز دیس‌بیوزیس و افت باکتری‌های سنتزکننده SCFA، با ایجاد مقاومت به درمان‌های رایج نظیر شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همراه است [۹ و ۱۴].

در نهایت، غلبه عددی سویه‌های پاتوژنی همچون *Bacteroides uniformis*، *Parabacteroides merdae* و *Clostridium bolteae* در ریز محیط تومور (Tumor Microenvironment: TME)، با پیامدهای بالینی بسیار ضعیف و کاهش نرخ بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان پستان گره خورده است [۲۰]. این گواهی‌های متقن، ضرورت به‌کارگیری راهبردهای درمانی کمکی مبتنی بر پروبیوتیک‌ها و مداخلات تغذیه‌ای را جهت بازسازی جمعیت‌های مفیدی همچون *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* با هدف سرکوب فرایندهای متاستاتیک و غلبه بر مقاومت‌های دارویی دوچندان می‌کند (شکل ۱).



شکل ۱. نمایش شماتیک عملکردهای مفید میکروبیوتای روده

شکل ۱: نمایش شماتیک عملکردهای مفید میکروبیوتای روده. عوامل درونی و بیرونی می‌توانند ترکیب میکروبیوتای روده را تغییر دهند، از جمله نحوه زایمان در بدو تولد، ژنتیک میزبان، سن، آنتی‌بیوتیک‌ها، ورزش، عادات غذایی و استرس. میکروبیوتای روده نقش مهمی در سلامت انسان دارد، مانند حفظ یکپارچگی سد روده، تجزیه ترکیبات غذایی (به‌عنوان مثال، کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها)، تأمین مواد مغذی ضروری و تنظیم رشد سیستم ایمنی. میکروب‌های همزیست همچنین متابولیسم انرژی، گلوکز و لیپید را هماهنگ می‌کنند. نکته مهم این است که آن‌ها در برابر عوامل بیماری‌زای مهاجم محافظت ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، میکروب‌های روده توانایی تأثیرگذاری بر فرایمی زیستی، جذب و اثربخشی درمانی داروهای خوراکی را دارند.

۶-۱. تعاملات شبکه سلولی در ریزمحیط تومور TME با محور میکروبیوم/

TGF- β

ریزمحیط تومور (TME) یک شبکه پویا است که تعامل میان اجزای سلولی آن و محور میکروبیوم/ TGF- β نقش تعیین‌کننده‌ای در پیشرفت سرطان پستان دارد:

ماکروفاژهای وابسته به تومور (TAMs): اندوتوکسین‌های باکتریایی (مانند LPS) و $\text{TGF-}\beta$ موجود در TME موجب قطبی‌شدن ماکروفاژها به سمت فنوتیپ سرکوب‌کننده ایمنی (M2) می‌شوند. ماکروفاژهای M2 با ترشح مقادیر بالای $\text{TGF-}\beta$ و IL-10، یک حلقه بازخورد مثبت (Positive feedback loop) برای تقویت EMT و سرکوب ایمنی ایجاد می‌کنند [۸، ۹ و ۱۳].

فیبروبلاست‌های وابسته به سرطان (CAFs): سیگنالینگ $\text{TGF-}\beta$ که تحت تأثیر دیس‌بیوزیس افزایش یافته است، موجب تمایز فیبروبلاست‌های نرمال به CAFs می‌شود. CAFs با بازآرایی ماتریس خارج‌سلولی (ECM)، افزایش سفت‌شدگی بافت و ترشح فاکتورهایی مانند CXCL12، مانع نفوذ سلول‌های T ایمنی به عمق تومور می‌شوند [۹ و ۱۰].

سلول‌های T تنظیمی (Tregs): محور $\text{TGF-}\beta$ همراه با برخی متابولیت‌های دیس‌بیوتیک، تمایز و القای فنوتیپ سلول‌های Tregs FoxP3^+ را تسهیل می‌کند. این سلول‌ها با سرکوب عملکرد سلول‌های T کشنده (CD8^+ T cells)، ریزمحیط تومور را به حالت «سرد» (Cold Tumor) سوق می‌دهند [۱۰].

۶-۲. مکانیسم‌های القای بیان PD-L1 و فرار از پاسخ ایمنی

فرار از پاسخ ایمنی (Immune Evasion) یکی از شاخص‌های اصلی تهاجم در سرطان پستان است که مستقیماً تحت تأثیر محور میکروبیوم و $\text{TGF-}\beta$ تنظیم می‌شود. لیگاندهای باکتریایی (LPS) از طریق اتصال به گیرنده TLR4 و فعال‌سازی مسیر NF- κ B، به‌طور مستقیم بیان نقطه بازرسی ایمنی PD-L1 را روی سطح سلول‌های سرطانی پستان و ماکروفاژهای TAMs افزایش می‌دهند. هم‌زمان، سیگنالینگ $\text{TGF-}\beta$ با تقویت پایداری mRNA و پروتئین PD-L1 و همچنین سرکوب بیان مولکول‌های MHC-I، شناسایی سلول‌های توموری توسط سیستم ایمنی را مختل می‌سازد. اتصال PD-L1 به گیرنده PD-1 روی سلول‌های CD8^+ T موجب القای فرسودگی سلول‌های T (T-cell exhaustion) و مهار پاسخ‌های ایمنی antitumor می‌شود [۸، ۱۲ و ۱۴].

۷. مکانیسم‌های مولکولی ارتباط دیس‌بیوزیس میکروبی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ TGF- β

نقش اجزای نوین میکروبیوم، متابولیت‌های ثانویه و اگزوزوم‌ها در ریزمحیط تومور

• **اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های خارج‌سلولی (EVs):** وزیکول‌های خارج‌سلولی مشتق از باکتری‌ها (OMVs/ EVs) به‌عنوان پیام‌رسان‌های کلیدی میان میکروبیوم و تومور عمل می‌کنند. این اگزوزوم‌ها حاوی اسیدهای نوکلئیک (miRNA و DNA باکتریایی)، LPS و پروتئین‌های فعال هستند که پس از ورود به جریان خون یا ریزمحیط تومور پستان، توسط سلول‌های سرطانی و ایمنی بلعیده می‌شوند. این امر موجب فعال‌سازی گیرنده‌های Toll-like (TLRs)، القا مسیر سیگنالینگ EMT/ β -TGF، بازآرایی ماتریس خارج‌سلولی و ایجاد وزیکول‌های پیش‌متاستاتیک در بافت‌های مقصد می‌شود [۸ و ۱۶].

• استروبولوم، مایکوبیوم و ویروبیوم

○ **استروبولوم (Estrobolome):** مجموعه‌ای از ژن‌های باکتریایی (عمدتاً واجد آنزیم β -glucuronidase) است که توانایی متابولیزه کردن استروژن را دارند. دیس‌بیوزیس در استروبولوم موجب دکونژوگه شدن استروژن دفعی در روده و بازجذب مجدد آن به سیستم گردش خون می‌شود که این امر مستقیماً سطح استروژن آزاد را افزایش داده و رشد تومورهای گیرنده هورمون مثبت (ER+) را تحریک می‌کند [۸-۱۰].

○ **مایکوبیوم (Mycobiome):** جامعه قارچی بدن (نظیر گونه‌های Candida و Malassezia) از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های نمطی (PRRs) مانند C-type lectin receptors، موجب القا پاسخ‌های التهابی مزمن و هم‌افزایی با باکتری‌ها در جهت پیشبرد تومورزایی می‌شوند [۱۱].

○ **ویروبیوم (Virome):** اجزای ویروسی (به‌ویژه باکتریوفاژها) با لیز کردن انتخابی برخی سویه‌های باکتریایی، ساختار میکروبیوم را دستکاری می‌کنند.

علاوه بر این، DNA/ RNA ویروسی می‌تواند با تحریک مسیرهای حسگر اسید نوکلئیک (مانند cGAS-STING) التهاب ریزمحیط تومور را تعدیل کند [۸] و [۱۱].

• متابولیت‌های میکروبی-ثانویه:

○ **اسیدهای صفراوی ثانویه (Secondary Bile Acids):** متابولیت حاصل از دکوهیدروکسیلاسیون باکتریایی اسیدهای صفراوی اولیه (مانند DCA و LCA) با اتصال به گیرنده‌های FXR و TGR5، مسیرهای ایمونومدولاتوری را تنظیم کرده و در صورت دیس‌بیوزیس، موجب سرکوب پاسخ‌های ایمنی antitumor می‌شوند [۱۲ و ۱۳].

○ **مشتقات ایندول (Indoles):** متابولیت‌های حاصل از تجزیه تریپتوفان توسط باکتری‌ها به‌عنوان لیگاندهای endogenous برای گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) عمل می‌کنند. فعال‌سازی AhR نقش دوگانه‌ای در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ یکپارچگی سد مخاطی و مدولاسیون پاسخ به ایمونوتراپی ایفا می‌کند [۱۲ و ۱۵].

○ **پلی‌آمین‌ها (Polyamines):** متابولیت‌های باکتریایی نظیر کاداورین و اسپرمیدین با تأثیر بر سنتز اسیدهای نوکلئیک و ساختار کروماتین، تکثیر سلول‌های سرطانی پستان را سرعت بخشیده و با ایجاد اختلال در عملکرد سلول‌های T، فرار ایمنی تومور را تسهیل می‌کنند [۱۲].

۸. نقش اگزوزوم‌ها، اجزای نوین میکروبیوم و متابولیت‌های ثانویه در پاتوژنز سرطان پستان

اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های خارج‌سلولی (EVs): وزیکول‌های خارج‌سلولی مشتق از باکتری‌ها (OMVs/ EVs) به‌عنوان پیام‌رسان‌های کلیدی میان میکروبیوم و تومور عمل می‌کنند. این اگزوزوم‌ها حاوی اسیدهای نوکلئیک (miRNAها و DNA باکتریایی)، LPS و پروتئین‌های فعال هستند که پس از ورود به جریان خون یا ریزمحیط تومور پستان، توسط سلول‌های سرطانی و ایمنی بلعیده می‌شوند. این امر موجب فعال‌سازی

گیرنده‌های Toll-like (TLRs)، القای مسیر سیگنالینگ TGF- β /EMT، بازآرایی ماتریس خارج سلولی و ایجاد وزیکول‌های پیش‌متاستاتیک در بافت‌های مقصد می‌شود [۸ و ۱۷].

استروبولوم، مایکوبیوم و ویروبیوم:

استروبولوم (Estrobolome): مجموعه‌ای از ژن‌های باکتریایی (عمدتاً واجد آنزیم β -glucuronidase) است که توانایی متابولیزه کردن استروژن را دارند. دیس‌بیوزیس در استروبولوم موجب دکونژوگه شدن استروژن دفعی در روده و بازجذب مجدد آن به سیستم گردش خون می‌شود که این امر مستقیماً سطح استروژن آزاد را افزایش داده و رشد تومورهای گیرنده هورمون مثبت (ER⁺) را تحریک می‌کند [۹ و ۱۱].

مایکوبیوم (Mycobiome): جامعه قارچی بدن (نظیر گونه‌های Candida و Malassezia) از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های نمطی (PRRs) مانند C-type lectin receptors موجب القای پاسخ‌های التهابی مزمن و هم‌افزایی با باکتری‌ها در جهت پیشبرد تومورزایی می‌شوند.

ویروبیوم (Virome): اجزای ویروسی (به‌ویژه باکتریوفاژها) با لیز کردن انتخابی برخی سویه‌های باکتریایی، ساختار میکروبیوم را دستکاری می‌کنند. علاوه بر این، DNA/ RNA ویروسی می‌تواند با تحریک مسیرهای حسگر اسید نوکلئیک (مانند cGAS-STING) التهاب ریز محیط تومور را تعدیل کند.

متابولیت‌های میکروبی ثانویه

اسیدهای صفراوی ثانویه (Secondary Bile Acids): متابولیت حاصل از دکوهیدروکسیلاسیون باکتریایی اسیدهای صفراوی اولیه (مانند DCA و LCA) با اتصال به گیرنده‌های FXR و TGR5، مسیرهای ایمنومودولاتوری را تنظیم کرده و در صورت دیس‌بیوزیس، موجب سرکوب پاسخ‌های ایمنی antitumor می‌شوند [۸-۱۰].

مشتقات ایندول (Indoles): متابولیت‌های حاصل از تجزیه تریپتوفان توسط باکتری‌ها به‌عنوان لیگاندهای endogenous برای گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) عمل می‌کنند.

فعال سازی AhR نقش دوگانه‌ای در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ یکپارچگی سد مخاطی و مدولاسیون پاسخ به ایمونوترابی ایفا می‌کند [۸].

پلی آمین‌ها (Polyamines): متابولیت‌های باکتریایی نظیر کاداورین و اسپرمیدین با تأثیر بر سنتز اسیدهای نوکلئیک و ساختار کروماتین، تکثیر سلول‌های سرطانی پستان را سرعت بخشیده و با ایجاد اختلال در عملکرد سلول‌های T، فرار ایمنی تومور را تسهیل می‌کنند [۹].

تغییر الگوی میکروارگانیسم‌های همزیست و هجوم سوبیه‌های پاتوژن در محیط تومور (TME)، از طریق آزادسازی لایگاند‌های محرک، مستقیماً دستگاه‌های سیگنالینگ درون سلولی میزبان را هک می‌کند. شواهد مکانیسمی نشان می‌دهند که فعال سازی آبشار بالادستی فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا (β -TGF) در شرایط دیس بیوزیس، یک فرایند چندمرحله‌ای غشابه‌هسته است که اتمسفر بافت پستان را به سمت بدخیمی سوق می‌دهد:

تعامل لیپوپلی ساکاریدها (LPS) با گیرنده‌های شبه-تول (TLRs)

باکتری‌های گرم منفی تهاجمی که در فرایند دیس بیوزیس بافت پستان غنی می‌شوند، مقادیر بالایی از اندوتوکسین لیپوپلی ساکارید (LPS) را در محیط رها می‌سازند. این لایگاند‌های باکتریایی مستقیماً به گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs)، به‌ویژه گیرنده شبه-تول ۴ (TLR4)، که روی سطح سلول‌های اپیتلیال پستان و ماکروفاژهای نفوذ کرده به تومور (TAMs) بیان می‌شوند، متصل می‌گردند. این اتصال، یک سیگنالینگ التهابی قوی را از طریق پروتئین‌های آداپتور درون سلولی راه‌اندازی می‌کند [۸، ۹ و ۱۸].

همگرایی مسیر NF- κ B و آزادسازی TGF- β

تحریک TLR4 توسط فاکتورهای میکروبی، منجر به فسفوریلاسیون و فعال سازی فاکتور نسخه‌برداری کلیدی NF- κ B می‌شود. پس از انتقال NF- κ B به درون هسته، این فاکتور بیان سایتوکاین‌های التهابی و محرک‌های ماتریکس خارج سلولی را افزایش می‌دهد. نکته حائز اهمیت این است که این طوفان التهابی موضعی، سلول‌های

حاضر در ریزمحیط تومور را تحریک می‌کند تا شکل پیش‌ساز و غیرفعال $TGF-\beta$ را ترشح کنند. متعاقباً، آنزیم‌های پروتئاز باکتریایی و متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) که ترشح آن‌ها تحت تأثیر دیس‌بیوزیس بالا رفته است، این پیش‌ساز را برش داده و لایگاند فعال $TGF-\beta$ را در محیط آزاد می‌نمایند [۸-۱۰].

۹. راه‌اندازی آبشارهای سیگنالینگ وابسته و غیروابسته به Smad

با افزایش غلظت $TGF-\beta$ فعال در ریزمحیط تومور، این فاکتور به گیرنده‌های اختصاصی خود، شامل گیرنده نوع I و نوع II ($T\beta RI$ و $T\beta RII$)، بر سطح سلول‌های سرطان پستان متصل می‌شود. فعال‌سازی این گیرنده‌ها منجر به تحریک دو مسیر سیگنالینگ اصلی می‌شود:

مسیر وابسته به Smad: در این مسیر، Smad2 و Smad3 فسفریله شده و پس از اتصال به Smad4، یک کمپلکس رونویسی فعال تشکیل می‌دهند. این کمپلکس به هسته منتقل شده و بیان ژن‌های مرتبط با EMT از جمله Snail، Twist و ZEB را القا می‌کند [۸ و ۱۶].

مسیر غیروابسته به Smad: به‌طور هم‌زمان، $TGF-\beta$ و سیگنال‌های ناشی از میکروبیوم قادرند مسیرهای MAPK/ ERK، PI3K/ Akt و NF- κ B را فعال کنند. این مسیرها از طریق افزایش بقا، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی، روند پیشرفت تومور و متاستاز را تسهیل می‌کنند [۹].

چطور متابولیت‌ها و سموم باکتریایی از روده به بافت پستان می‌رسند و مسیر $TGF-\beta$ رو فعال می‌کنند:

فراثر از اثرات موضعی، میکروبیوم روده از طریق ترشح متابولیت‌های سیستمیک، نقش تعیین‌کننده‌ای در فعال‌سازی مسیرهای پیش‌برنده سرطان در بافت پستان دارد. سموم باکتریایی و محصولات تخمیری نظیر لیپوپلی‌ساکاریدها می‌توانند از طریق جریان خون به بافت پستان مهاجرت کرده و با اتصال به گیرنده‌های سطحی، آبشارهای التهابی را تحریک کنند. این فرایند باعث افزایش تولید و ترشح $TGF-\beta$ شده و مسیر برای فعال‌سازی فرایندهای تهاجمی‌تر بعدی هموار می‌شود [۸-۱۰].

نقش تعدیل‌کننده پلی‌فنول‌های رژیم غذایی و متابولیسم میکروبی

ترکیبات پلی‌فنولی و فلاونوئیدها به‌عنوان عوامل ضد تومور قوی شناخته می‌شوند، اما زیست‌فراهمی و فعال‌سازی نهایی آن‌ها در بدن کاملاً به ترکیب و تنوع میکروبیوم روده وابسته است. در صورت وجود یک میکروبیوم هومئوستاتیک و سالم، این ترکیبات به متابولیت‌های فعال ضدسرطان تبدیل شده و فرایندهای زیر را رقم می‌زنند: سرکوب محرک‌های بالادستی: پلی‌فنول‌ها مستقیماً با مهار مسیر سیگنالینگ TGF-beta، مانع از صدور دستور اولیه برای شروع تغییرات فنوتیپی سلول می‌شوند. معکوس‌سازی فرایند EMT (تحریک MET): این ترکیبات با کاهش بیان فاکتورهای ترانسکریپشنال کلیدی مانند Snail و Twist، باعث کاهش مارکر مزانشیمی Vimentin و افزایش مجدد مارکر چسبندگی E-cadherin می‌شوند. این پدیده سلول‌های توموری را دوباره در جای خود تثبیت کرده و جلو حرکت و مهاجرت آن‌ها را به سمت کانون‌های متاستاتیک استخوان و کبد می‌گیرد [۸-۱۰].

شکستن سپر ایمنی تومور: با مهار فرایند EMT، بیان بیش از حد PD-L1 روی سلول‌های سرطانی پستان (به‌ویژه در نوع تهاجمی تریپل‌نگتیو) به‌شدت سرکوب می‌شود. این کاهش بیان، مانع از خاموش شدن سلول‌های T سیتوتوکسیک شده و به سیستم ایمنی اجازه می‌دهد تا سلول‌های سرطانی مهاجر را پیش از لانه‌گزینی نابود کند [۱۱ و ۱۳].

مداخلات پروبیوتیکی و بازسازی نیچ‌های پیش‌متاستاتیک

علاوه بر پلی‌فنول‌ها، استفاده مستقیم از سویه‌های پروبیوتیک استاندارد (مانند Lactobacillus و Bifidobacterium) یا متابولیت‌های ترشحی آن‌ها نظیر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)، اتمسفر ریزمحیط تومور (TME) را بازآرایی می‌کند. این مداخلات با کاهش سایتوکاین‌های التهابی ناشی از باکتری‌های پاتوژن، نیچ‌های پیش‌متاستاتیک ایجاد شده در کبد و استخوان را پاکسازی کرده و پاسخ رونویسی سلول‌های توموری را به سمت فنوتیپ‌های کم‌خطرتر هدایت می‌نمایند [۱۱ و ۱۳].

راهبردهای درمانی نوین: مهار محور TGF- β / EMT/ PD-L1 از طریق تعدیل میکروبیوم و مداخلات اپی ژنتیک

هدف قرار دادن واسطه‌های مولکولی ارتباط‌دهنده دیس‌بیوزیس به پیشرفت تومور، دریچه‌ای نو در طراحی پروتکل‌های درمانی کمکی در سرطان پستان گشوده است. بازآرایی اکوسیستم میکروبی و اصلاح اپی ژنتیک سلول‌های توموری، دو استراتژی کلیدی برای خاموش کردن آبشارهای تهاجمی محسوب می‌شوند:

نقش تعدیل‌کننده پلی‌فنول‌های رژیم غذایی و متابولیسم میکروبی

ترکیبات پلی‌فنولی و فلاونوئیدهای مشتق از رژیم غذایی به‌عنوان عوامل مهارکننده تومور شناخته می‌شوند، اما زیست‌فراهمی و فعال‌سازی نهایی آن‌ها در بدن کاملاً به تنوع ترکیب میکروبیوم روده وابسته است. در صورت وجود یک میکروبیوم هومئوستاتیک، این ترکیبات به متابولیت‌های فعال ضدسرطان تبدیل شده و فرایندهای زیر را رقم می‌زنند [۱۱ و ۱۳].

سرکوب محرک‌های بالادستی: پلی‌فنول‌های فعال‌شده مستقیماً با مهار سیگنالینگ TGF- β ، مانع از صدور دستور اولیه برای شروع تغییرات فنوتیپی سلول می‌شوند. معکوس‌سازی فرایند EMT (تحریک MET): این ترکیبات با کاهش بیان فاکتورهای رونویسی کلیدی مانند Snail و Twist، باعث کاهش مارکر مزانشیمی Vimentin و افزایش مجدد مارکر چسبندگی E-cadherin می‌شوند که سلول‌های توموری را در جای خود تثبیت می‌کند [۱۱].

شکستن سپر ایمنی تومور: با مهار فرایند EMT، بیان بیش از حد PD-L1 روی سلول‌های سرطانی پستان به‌شدت سرکوب شده و به سیستم ایمنی اجازه می‌دهد تا سلول‌های مهاجر را پیش از لانه‌گزینی نابود کند.

مداخلات پروبیوتیکی و بازسازی نیچ‌های پیش‌متاستاتیک

علاوه بر پلی‌فنول‌ها، استفاده مستقیم از سویه‌های پروبیوتیک استاندارد (مانند سویه‌های خاصی از Lactobacillus و Bifidobacterium) یا متابولیت‌های ترشحی آن‌ها نظیر

اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)، اتمسفر ریزمحیط تومور (TME) را بازآرایی می‌کند. این مداخلات با کاهش سایتوکاین‌های التهابی ناشی از باکتری‌های پاتوژن و تقویت سد مخاطی روده، از نشت سیستمیک LPS جلوگیری کرده و مانع از شکل‌گیری نیچ‌های پیش‌متاستاتیک در کبد و استخوان می‌شوند [۱، ۵ و ۱۲].

رویکردهای نوین اپی‌ژنتیک و پیوند میکروبیوم (FMT)

داده‌های ترانسکریپتومیک و اپی‌ژنتیک اخیر نشان می‌دهند که دیس‌بیوزیس با تغییر در متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون‌ها، ژن‌های مسیر β -TGF را فعال نگه می‌دارد. استفاده ترکیبی از مهارکننده‌های اپی‌ژنتیک (مانند مهارکننده‌های HDAC و DNMT) همراه با فرایند پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT) از اهداکنندگان سالم، توانسته است حساسیت سلول‌های سرطانی پستان را به درمان‌های رایج و ایمونوتراپی (آنتی‌بادی‌های ضد PD-L1) به‌طور چشمگیری افزایش دهد و فنوتیپ تومور را از حالت تهاجمی به حالت خفته و قابل کنترل تبدیل کند [۱۲].

۱۰. میکروبیوم پوست پستان: خط مقدم تعاملات سطحی و هومئوستاز

ایمونولوژیک

علاوه بر محورهای سیستمیک روده، اکوسیستم میکروبی پوست پستان به‌عنوان یک دترمینان کلیدی و محلی در حفظ هومئوستاز بافتی و یا پیشبرد فرایندهای انکوژنیک نقش‌آفرینی می‌کند. پوست این ناحیه به‌دلیل ویژگی‌های آناتومیک، غنای غدد سباسه و مجاورت مستقیم با منافذ مجاری شیری (Nipple-areola complex)، میزبان یک لایه میکروبی منحصربه‌فرد است که عمدتاً شامل گونه‌های *Staphylococcus* ۸، *Corynebacterium* و *Streptococcus* می‌شود. این فلور سطحی نه‌تنها به‌عنوان یک سد فیزیکی در برابر کلونیزاسیون پاتوژن‌های تهاجمی عمل می‌کند، بلکه از طریق ترشح اسیدهای چرب آزاد و پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs)، تونوس ایمنی موضعی بافت زیرین را تنظیم می‌کند [۸ و ۹].

در شرایط دیس‌بیوزیس پوست پستان (که می‌تواند ناشی از تغییرات هورمونی، سبک

زندگی یا مداخلات بهداشتی باشد)، تعادل این جمعیت زیستی به‌هم‌خورده و باکتری‌های پاتوژن فرصت‌طلب جایگزین سویه‌های کم‌خطر می‌شوند. این جابه‌جایی فنوتیپی منجر به تحریک مزمن گیرنده‌های الگوهای هورمونی سطحی و لایه اپیدرم شده و سیگنال‌های پیش‌التهابی بالادستی را به بافت غده‌ای و مجاری درون پستان منتقل می‌کند. شواهد اخیر نشان می‌دهند که میان دیس‌بیوزیس میکروبیوم پوست پستان و ترشح سایتوکاین‌های محرک مسیر TGF- β در ریزمحیط درون‌توموری یک هم‌بستگی مستقیم وجود دارد؛ به‌طوری‌که التهاب مزمن پوستی می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور کمکی، فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) را در مجاری شیری زیرین تسهیل کرده و سد دفاعی ایمنی موضعی را مخدوش سازد [۱۱].

نقش میکروبیوم پوست پستان و محدودیت‌های پژوهشی موجود

علاوه بر میکروبیوم روده و درون‌بافتی، میکروبیوم پوست پستان نیز به‌عنوان یکی از عوامل موضعی مؤثر در ریزمحیط پستان مطرح شده است. پوست سطح پستان میزبان جوامع باکتریایی ویژه‌ای (عمدتاً گونه‌های *Staphylococcus*، *Corynebacterium* and *Propionibacterium*) است. فرض بر این است که این میکرواورگانیزم‌ها می‌توانند از طریق نوک پستان و مجاری شیری (Lactiferous ducts) به بافت عمقی نفوذ کرده و با ایجاد التهاب موضعی خفیف یا دستکاری پیام‌رسانی‌های سلولی، بر ریزمحیط تومور اثر بگذارند [۱، ۵ و ۱۲].

محدودیت شواهد

بااین‌حال، باید تأکید کرد که شواهد علمی در زمینه نقش مستقیم میکروبیوم پوست در پاتوژنز سرطان پستان همچنان بسیار محدود و مقدماتی است. چالش‌های فنی عمده‌ای نظیر خطر آلودگی نمونه‌ها (Contamination) حین نمونه‌برداری بافتی و حجم پایین نمونه‌ها در مطالعات کنونی وجود دارد. از این‌رو، تأیید نقش دقیق میکروبیوم پوست و تفکیک اثرات آن از فلور درون‌بافتی، نیازمند طراحی مطالعات استانداردسازی شده و آینده‌نگر در حجم نمونه‌های بزرگ‌تر است [۱۲].

۱۱. پروفایل تاکسونومیک دیس بیوزیس: معروف ترین دترمینان های میکروبی در سرطان پستان

تحقیقات متازنومیکس و ترانسکریپتومیکس میکروبی توانسته اند جنس ها و گونه های باکتریایی خاصی را شناسایی کنند که فراوانی آن ها در بافت یا روده بیماران مبتلا به سرطان پستان به طور معناداری تغییر می کند. این میکروارگانیسم ها به دو دسته اصلی انکوژنیک (پیش برنده تومور) و پروبیوتیک (محافظت کننده) تقسیم می شوند:

باکتری های انکوژنیک و پیش برنده سرطان پستان (Oncomicrobes)

جنس باکتریوزیس (*Bacteroides*): افزایش جمعیت این باکتری در روده با تولید متابولیت های خاص، ترشح فاکتورهای التهابی سیستمیک را بالا برده و به طور غیرمستقیم بر مسیرهای سیگنالینگ تومور پستان اثر می گذارد [۱۲].

۱۲. همگام سازی سیگنال های میکروبی در تعیین سرنوشت تومور پستان

می توان پیشرفت سرطان پستان را حاصل یک برهم کنش پیچیده میان ریزمحیط بافتی و سیگنال های دریافتی از اکوسیستم های میکروبی (روده و پوست) دانست. در این مدل مفهومی، دو سناریوی کاملاً متضاد قابل ترسیم است:

در سناریوی اول (وضعیت دیس بیوزیس): کاهش شدید باکتری های حمایتی نظیر *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* همراه با اورپاپولیشن پاتوژن هایی مثل *E. coli* و *Bacteroides*، منجر به رهاسازی سیستمیک لیپولی ساکاریدها (LPS) و سموم ژنوتوکسیک می شود. این اندوتوکسین ها از یک سو با آسیب به DNA غده پستان، آغازگر انکوژنز هستند و از سوی دیگر با اتصال به گیرنده های Toll-like، ابقای مستمر مسیر سیگنالینگ β -TGF را رقم می زنند. پیامد مستقیم این بیش بیانی، فعال سازی برنامه های رونویسی EMT (کاهش E-cadherin و افزایش Vimentin)، بالا رفتن سطوح PD-L1 جهت مهار لنفوسیت های T سیتوتوکسیک و در نهایت لانه گزینی اختصاصی سلول های مهاجر در نیچ های پیش-متاستاتیک استخوان و کبد است [۹ و ۱۲].

در سناریوی دوم (وضعیت هومئوستاز و مداخله درمانی): بازآرایی میکروبیوم از طریق

سویه‌های پروبیوتیک استاندارد و افزایش زیست‌فراهمی پلی‌فنول‌ها، این چرخه تهاجمی را معکوس می‌کند. متابولیت‌های حمایتی مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)، با سرکوب آبشار بالادستی TGF- β و تحریک فرایند MET، فنوتیپ سلول‌ها را دوباره به حالت اپیتلیال و مستقر تغییر داده، سپر ایمنی تومور (PD-L1) را در هم می‌شکنند و بدین ترتیب، حساسیت بافت توموری را به شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهند.

اشرشیا کلی (*Escherichia coli*): سویه‌های خاصی از *E. coli* در بافت پستان مبتلایان به سرطان شناسایی شده‌اند که سمومی نظیر کولیباکتین (Colibactin) ترشح می‌کنند. این سموم مستقیماً باعث شکست در دو رشته DNA (Double-strand breaks) سلول‌های اپیتلیال پستان شده و جهش‌زایی را القا می‌کنند [۸، ۹ و ۱۲].

استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*): این باکتری با کلونیزاسیون در بافت توموری و پوست پستان، از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های TLR و ایجاد موکوس التهابی غلیظ، اتمسفر ریزمحیط تومور را به‌سمت رونویسی فاکتورهای تهاجمی مانند TGF- β سوق می‌دهد.

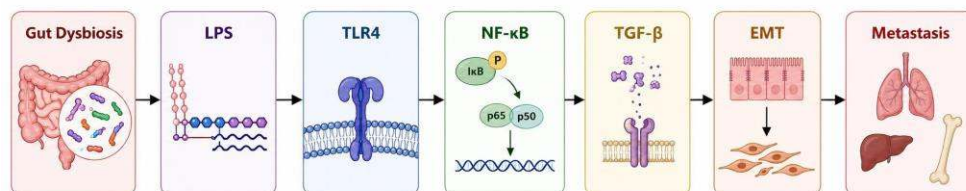
فوزوباکتریوم نوکلئاتوم (*Fusobacterium nucleatum*): اگرچه این باکتری بیشتر در سرطان روده شناخته شده است، اما شواهد جدید نشان می‌دهند که می‌تواند از طریق جریان خون به تومور پستان مهاجرت کرده و با اتصال به گیرنده‌های سطحی، فرار ایمنی تومور را تشدید کند [۱۲].

باکتری‌های محافظت‌کننده و ضد تومور (Onco-protective microbes)

لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*): این جنس باکتریایی به‌عنوان شاخص‌ترین باکتری حمایتی شناخته می‌شود. غلظت لاکتوباسیلوس‌ها در بافت پستان زنان سالم به مراتب بیشتر از مبتلایان به سرطان است. آن‌ها با تولید اسید لاکتیک و مهار مستقیم پاتوژن‌ها، ریزمحیط بافت را در حالت هومئوستاز نگه می‌دارند [۱۲].

بیفیدوباکتریوم (*Bifidobacterium*): این باکتری‌ها در روده با تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs) مانند بوتیرات، سد مخاطی را تقویت کرده، مانع ورود LPS به

خون شده و پاسخ ایمنی ضد توموری (به‌ویژه اثربخشی درمان‌های ضد PD-L1) را به‌شدت تقویت می‌کنند (شکل ۲).



شکل ۲. شماتیک محور میکروبیوم -EMT- β -TGF - متاستاز در سرطان پستان.

دیس‌بیوزیس میکروبیوم روده با افزایش نفوذپذیری سد روده‌ای و ورود لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) به گردش خون همراه است. LPS از طریق فعال‌سازی گیرنده TLR4 و تحریک مسیر NF- κ B، تولید و ترشح فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا (β -TGF) را افزایش می‌دهد. β -TGF با فعال‌سازی مسیرهای وابسته و غیروابسته به Smad، فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) را القا کرده و در نهایت مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطان پستان را تسهیل می‌کند. این محور مولکولی می‌تواند به‌عنوان یک هدف بالقوه برای توسعه راهبردهای تشخیصی و درمانی جدید در سرطان پستان مورد توجه قرار گیرد.

بررسی جامع ادبیات پژوهشی موجود نشان می‌دهد که بخش اعظم داده‌های مربوط به محور تعاملی میکروبیوم، سیگنالینگ β -TGF و بیان PD-L1 برپایه مطالعات کشت سلولی (In vitro) استوار است؛ جایی که مواجهه خطوط سلولی سرطانی پستان با متابولیت‌های باکتریایی نظیر LPS، تغییرات فنوتیپی EMT را به‌صورت مکانیستی به اثبات رسانده است. باین‌حال، این مدل‌ها فاقد پیچیدگی‌های ساختاری ریزمحیط تومور و سیستم ایمنی کامل هستند. در سطح دوم، مطالعات در مدل‌های موشی (In vivo) توانسته‌اند تأیید کنند که دستکاری میکروبیوم می‌تواند نرخ رشد تومور و پاسخ به ایمونوتراپی را تغییر دهد، اما تفاوت‌های بنیادین میان سیستم ایمنی و پروفایل میکروبی بدن موش با انسان، مانع از تعمیم مستقیم این نتایج به حوزه درمان می‌شود [۸، ۹ و ۱۱].

در نهایت، مطالعات انسانی موجود عمدتاً از نوع همبستگی و توصیفی (Observational) بوده و تنها نشان‌دهنده وجود ارتباط میان دیس‌بیوزیس و پیشرفت کارسینوم پستان هستند. تاکنون کارآزمایی‌های بالینی محدودی اثربخشی مداخله‌ای پروبیوتیک‌ها یا پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT) را در مهار این محور در بیماران سرطانی به اثبات رسانده‌اند. از این رو تبدیل یافته‌های پیش‌بالینی به پروتکل‌های درمانی استاندارد نیازمند اجرای کارآزمایی‌های بالینی فاز II و III است [۸ و ۹].

تنظیم بیان PD-L1 توسط شبکه مسیرهای ایمنی و محدودیت شواهد موجود

اگرچه محور β -TGF یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی بیان PD-L1 در ریزمحیط تومور پستان محسوب می‌شود، اما تنظیم این نقطه بازرسی ایمنی حاصل یک شبکه پیچیده و چندوجهی است. علاوه بر β -TGF، مسیرهای سیگنالینگ مهم دیگری نظیر IFN- γ (به عنوان قوی‌ترین القاکننده التهابی PD-L1)، مسیر PI3K/Akt/ mTOR (از طریق افزایش ترجمه پروتئین PD-L1) و مسیر MAPK/ ERK مستقلاً یا در هم‌افزایی با فاکتورهای میکروبی موجب تغییر میزان بیان PD-L1 روی سلول‌های سرطانی و ایمنی می‌شوند [۹].

محدودیت شواهد موجود

با وجود یافته‌های ارزشمند مکانیستی، باید توجه داشت که اکثر شواهد کنونی در خصوص ارتباط میان دیس‌بیوزیس میکروبی، β -TGF و بیان PD-L1 بر پایه مدل‌های سلولی (In vitro) یا مدل‌های موشی (In vivo) استوار هستند. شواهد بالینی در انسان‌ها همچنان محدود و گاهی همراه با نتایج متناقض است؛ زیرا عواملی نظیر تفاوت‌های فردی در ترکیب میکروبیوم، زیرگروه‌های مولکولی متغیر سرطان پستان و تاریخچه درمان بیماران بر این ارتباط اثر می‌گذارند؛ بنابراین برای تأیید نهایی این مکانیسم‌ها و پرهیز از نتیجه‌گیری قطعی، انجام کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر و وسیع‌تر کاملاً ضروری است [۸ و ۹].

۱۳. نتیجه‌گیری افق‌های درمانی

افق‌های نوین درمانی و پیشگیری

از مداخلات سایبرمیکروبیوم تا ژن درمانی و پزشکی شخص محور پایان دادن به چرخه تهاجمی محور روده-پستان نیازمند یک رویکرد چندبعدی است که نه تنها تومور شکل گرفته را هدف قرار دهد، بلکه با اصلاح اکوسیستم زیستی بدن، مانع از بروز بیماری در افراد مستعد شود. این راهبردها در چهار سطح کلیدی طبقه‌بندی می‌شوند:

۱۳-۱. درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم: پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و

سین‌بیوتیک‌ها

اصلاح دیس‌بیوزیس سیستمیک و موضعی، خط اول مداخلات کمکی محسوب می‌شود:

- پروبیوتیک‌ها (Probiotics): تجویز سویه‌های مهندسی‌شده و اختصاصی نظیر *Lactobacillus rhamnosus* و *Bifidobacterium longum* مستقیماً نفوذپذیری روده را کاهش داده، از نشأت LPS به خون جلوگیری می‌کند و تولید سایتوکاین‌های محرک β -TGF را در بافت پستان سرکوب می‌کند [۱ و ۵].
- پری‌بیوتیک‌ها (Prebiotics): استفاده از فیبرهای پرکننده و الیگوساکاریدها (مانند اینولین) به عنوان سوخت اختصاصی باکتری‌های مفید، تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs) به ویژه بوتیرات را به شدت افزایش می‌دهد که این امر خود یک مهارکننده اپی‌ژنتیک طبیعی علیه EMT و بیان PD-L1 است [۱، ۵ و ۱۲].
- سین‌بیوتیک‌ها (Synbiotics): ترکیب هم‌افزای پروبیوتیک و پری‌بیوتیک، ماندگاری باکتری‌های حمایتی را در نیچ‌های بافتی تضمین می‌کند.

۱۳-۲. ژن درمانی و هدف‌گیری مولکولی پیشرفته (Gene Therapy)

در سطوح سلولی و ژنتیکی، خاموش کردن موتورهای محرک تومور با تکنیک‌های مدرن وارد فاز جدیدی شده است:

- کریسپر (CRISPR-Cas9) و RNA مداخله‌گر (siRNA): با طراحی سیستم‌های ناقل نانوذرهای، می‌توان ژن‌های پیش‌برنده تومور مانند Snail و Twist یا خود

رسپتورهای $\text{TGF-}\beta$ را در سلول‌های سرطانی پستان به‌طور اختصاصی خاموش (Knockdown) کرد تا فرایند متاستاز فاقد فرمان رونویسی شود [۸، ۹ و ۱۲].

- مهار بیش‌بیبانی PD-L1: بارگذاری ناقل‌های ژنتیکی برای بلوکه کردن رونویسی PD-L1، سلول‌های سرطانی متحرک را در جریان خون بی‌دفاع کرده و آن‌ها را در برابر لایه نظارتی NK-cells و T-cells قرار می‌دهد [۸، ۹ و ۱۲].

۱۳-۳. راهبردهای پیشگیرانه: چه کنیم تا بیمار نشویم؟

برای حفظ هومئوستاز بدن و جلوگیری از فعال شدن این محور انکوژنیک در افراد سالم، رعایت سه اصل زیر کلیدی است:

- کالیراسیون رژیم غذایی (اصلاح ساختار ایندکس میکروبی): مصرف مستمر پلی‌فنول‌ها (مانند رسوراترول و کورکومین) و کاهش اسیدهای چرب اشباع که سد روده را شل می‌کنند. این کار باعث می‌شود باکتری‌های انکوژنیک مثل E. coli فرصت جهش‌زایی در بافت پستان را پیدا نکنند.
- حفظ هومئوستاز میکروبیوم پوست پستان: پرهیز از شست‌وشوهای شیمیایی تهاجمی و استفاده از شوینده‌های زیست‌سازگار برای حفظ فلور سطحی کامپلکس هاله‌منوک پستان، تا سیگنال‌های التهابی پوستی محرک مجاری شیری زیرین نشوند.
- ورزش و مدیریت استرس اکسیداتیو: فعالیت بدنی منظم از طریق تعدیل سیستم اعصاب سمپاتی، ترشح فاکتورهای التهابی روده را مهار کرده و اتمسفر بافت پستان را در حالت ضد توموری نگه می‌دارد [۸، ۹ و ۱۱].

۱۴. چالش‌های پیش رو و محدودیت‌های بالینی در مداخله‌های میکروبی و

ژنتیکی

به‌رغم پتانسیل بالای تئوریک در مهار محور $\text{TGF-}\beta$ / EMT، انتقال این راهبردها از فاز آزمایشگاهی (In vitro/In vivo) به بالین انسان با موانع جدی روبه‌رو است. در حوزه

درمان‌های میکروبی، ناپایداری فنوتیپی سویه‌های پروبیوتیک تجاری، عدم ماندگاری طولانی‌مدت آن‌ها در نیچ‌های بافتی و همچنین ریسک انتقال سیستمیک پاتوژن‌های فرصت‌طلب در طول فرایند پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT) در بیمارانی که به دلیل شیمی‌درمانی دچار سرکوب شدید سیستم ایمنی هستند، نیازمند غربالگری‌های به‌شدت سخت‌گیرانه است.

از سوی دیگر در بخش هدف‌گیری ژنتیکی به‌وسیله تکنیک‌های کریسپر و siRNA، چالش اصلی بر سر طراحی سیستم‌های ناقل نانوذرهای هوشمند (Smart Nanocarriers) است که بتوانند بدون ایجاد سمیت سیستمیک یا فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ناخواسته، به‌طور اختصاصی بافت توموری پستان را هدف قرار داده و از اثرات خارج از هدف (Off-target effects) در سایر ارگان‌های حیاتی جلوگیری کنند.

۱۵. چشم‌انداز آینده و پزشکی شخص‌محور (Future Perspectives)

آینده مدیریت سرطان پستان در گرو «پزشکی شخص‌محور» (Precision Medicine) است. در سال‌های آتی، پزشکان پیش از شروع درمان، ابتدا پروفایل متاژنومیکس روده و پوست پستان بیمار را در کنار آنالیز ترانسکریپتومیک تومور قرار می‌دهند. با این کار، یک کلاژ تشخیصی دقیق به‌دست می‌آید که مشخص می‌کند کدام سویه باکتریایی یا کدام تکنیک ژن‌درمانی به‌طور اختصاصی می‌تواند مسیر متاستاز را در آن فرد خاص مسدود کند. ادغام پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT) با ایمونوتراپی‌های نسل جدید، امیدهای زیادی را برای درمان قطعی تهاجمی‌ترین زیرگروه‌های سرطان پستان ایجاد کرده است.

مراجع

1. "Navigating the complex relationship between human gut microbiota and breast cancer: Physiopathological, prognostic and therapeutic implications", *Cancer Treatment Reviews*, [j.ctrv.10.1016/2024.102816](https://doi.org/10.1016/2024.102816).
2. Taylor & Francis Group, The intratumoral microbiota in breast cancer: from basic research to clinical translation Authors: Yan Xu, Meng-Chuan Wang Journal: Gut Microbes Publisher: LLC Publication Year: 2025. DOI:10.1080/19490976.2025.2560695 Volume: 17 Issue: 1 Article Number: 2560695 ISSN: 1949-0976 (Print), 1949-0984 (Online)
3. Jacopo Canzian, Flavia Jacobs, Anna Floreani, Chiara Miggiano, Paola Tiberio, Chiara Pozzi, Armando Santoro, Alberto Zambelli, Maria Rescigno, Intratumoral microbiome in breast cancer: A hidden player in tumor development, progression and treatment response Authors: Rita De Sanctis Journal: Critical Reviews in Oncology/Hematology Publisher: Elsevier B.V. Publication Year: 2025 Volume: 217 Issue: — Article Number: 105035 DOI: [j.critrevonc.10.1016/2025.105035](https://doi.org/10.1016/2025.105035) Online Publication Date: 20 November 2025 ISSN: 1040-8428 (Print), 1879-0461 (Online).
4. Yaqi Cao, Hui Xia, Xueyun Tan, Chunwei Shi, Yanling Ma, Daquan Meng, Mengmeng Zhou, Zhilei Lv, Sufei Wang (2024). "Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy, Authors: Yang Jin Journal: Signal Transduction and Targeted Therapy Publisher: Springer Science and Business Media LLC Publication Year: 2024 Volume: 9 Issue: 1 Article Number: 15 Pages: 1–24 DOI: 10.1038/s41392-023-01693-0 Publication Date: 10 January 2024 ISSN: 2059-3635 (Online).
5. Navigating the complex relationship between human gut microbiota and breast cancer: Physiopathological, prognostic and therapeutic implications. (2024). *Cancer Treatment Reviews*.
6. "The intratumoral microbiota in breast cancer: from basic research to clinical translation" (2025), *Gut Microbes*, 17(1):2560695.
7. Cao Y., Xia H., Tan X., Shi C., Ma Y., Meng D., Zhou M., Lv Z., Wang S., Jin Y. "Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy", *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9:15.
8. Xu J., Lamouille S., Derynck R. (2009). "TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition", *Cell Res*, 19:156-172.
9. Bracken C.P., Goodall G.J., Gregory P.A. (2024). "RNA regulatory mechanisms controlling TGF- β signaling and EMT in cancer", *Semin Cancer Biol*, 102-103:4-16.
10. Sheen Y.Y., Kim M.J., Park S.A., Park S.Y., Nam J.S. (2013). "Targeting the transforming growth factor- β signaling in cancer therapy", *Biomol Ther (Seoul)*, 21(5): 323-331.
11. Voulgari A., Pintzas A. (2009). "Epithelial-mesenchymal transition in cancer

- metastasis: Mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic”, *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*;1796(2):75-90.
12. Li X., Fan X., Li Y., et al (2019). “Gut microbiota shapes the efficiency of cancer therapy”, *Front Oncol*, 9:1412.
 13. Misung Park, Dohee Kim, Sunghyub Ko, Ayoung Kim, Kyumin Mo, Hyunho Yoon, Editor: Chiara Laezza (2022). “Breast Cancer Metastasis: Mechanisms and Therapeutic Implications”, *Jun*, 18;23(12):6806.
 14. hen J., Douglass J., Prasath V., Neace M., Atrchian S., Manjili M.H. (2019). “Shokouhi S, Habibi M. The microbiome and breast cancer: a review”, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019;178(3):493–496.
 15. Papakonstantinou A., Nuciforo P., Borrell M., Zamora E., Pimentel I., Saura C., Oliveira M. (2022). “The conundrum of breast cancer and microbiome – A comprehensive review of the current evidence”. *Cancer Treatment Reviews*; 111:102470.
 16. Xu Y., Wang MC. (2025). “The intratumoral microbiota in breast cancer: from basic research to clinical translation”, *Gut Microbes*, 2025;17(1):2560695.
 17. Canzian J., Jacobs F., Floreani A., Miggiano C., Tiberio P., Pozzi C., Santoro A., Zambelli A., Rescigno M., De Sanctis R. (2025). “Intratumoral microbiome in breast cancer: A hidden player in tumor development, progression and treatment response”, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 217:105035.
 18. Leng F., Xia R., Pei J., Shi Y., Gao C., Wang F., Li Y. The role of the intratumoral microbiota in breast cancer metastasis and immune regulation: mechanisms and therapeutic.