مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره ششم، شماره بیست و چهارم- پائیز۱۳۹۵

Short Communication
گزارش کوتاه

کاربرد باکتری ها در درمان سرطان

هاجر یعقوبی[۱] ، مژگان بنده پور[۱،۲]،بهرام کاظمی[۱،۲]

۱- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳-گروه بیوتکنولوژی، دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

مقاومت به درمان های ضد سرطان در بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته نیاز به درمان های جدید را آشکار می سازد. در درمان ایده آل، سلول های سرطانی با حداقل عوارض جانبی ریشه کن خواهند شد. باکتری ها به روش های مختلف در درمان سرطان به کار می روند که کاربرد آن به صورت اثرات مستقیم ضد تو موری و یا انتقال عواملی دارای این آثار می باشد. دو روش برای استفاده از باکتری ها به عنوان وکتور وجود دارد، شامل همانندسازی باکتریایی اختصاصی تومور و انتقال پلاسمید داخل سلولی می باشد. سموم باکتریایی از طریق کشتن سلول ها و تغییر فرایندهای سلولی کنترل کننده تکثیر، آپوپتوز و تمایز که با سرطان در ارتباط است عمل می کند. شکل دیگر کاربرد باکتری ها اسپور می باشد که اشکال بسیار مقاوم باکتریایی هستند .کاربرد دیگر باکتری ها به شکل DNA واکسن می باشد که از طریق ارائه آنتی ژن های سرطانی سیستم ایمنی را علیه سلول سرطانی به کار می گیرند. در اینجا، ما کاربرد هایی از اشکال مختلف درمانی باکتریایی بر علیه سرطان ، مکانیسم عمل و موفقیت بالینی آن ها را مورد مطالعه قرار دادیم. امید است که با پیشرفت این مطالعه های یک بعد جدید به درمان سرطان اضافه شود.

کلمات کلیدی: تومور، درمان باکتریایی، وکتور، توکسین ، اسپور

مقدمه:

سرطان یکی از کشنده ترین بیماریی های سراسر جهان است. در بسیاری از موارد در زمان تشخیص، تومورهای ثانویه تشکیل شده که این تشخیص دیرهنگام به طور معمول مسئول مرگ و میر بالای سرطان می باشد. درمان های مرسوم مانند شیمی درمانی و اشعه درمانی دارای درصد بقا کمی بوده که علت آن پیشرفت تومور، مقاومت به درمان و عدم اختصاصیت درمان برای تومور می باشد (۳). درمان های باکتریای دارای مکانیسم های منحصر به فردی برای درمان سرطان می باشند که روش های استاندارد به آن دسترسی ندارند. باکتری ها می توانند به طور اختصاصی تومورها را هدف قرار داده، به طورفعال در بافت نفوذ و جستجو کرده و به شکل کنترل شده یی ایجاد سمیت کنند. در طول دهه گذشته سالمونلا، کلستریدیوم و جنس های دیگر کنترل رشد تومور و ارتقا بقا در مدل های حیوانی را نشان داده اند (۶, ۸) . باکتری ها به روش های مختلف در درمان سرطان به کار می روند.

وکتورهای ژن درمانی

سیستم انتقال ژن به دو گروه غیر زیستی (مواد شیمیایی و روش های فیزیکی ارائه DNA پلاسمیدی به سلول های پستانداران) و زیستی (ویروس ها و باکتری ها) تقسیم می شود. همانند ویروس ها، ویژگی های ذاتی زیستی باکتری اجازه تحویل کارآمد DNA به سلول یا بافت را می دهد اما از نظر ایمن بودن بر موردهای ویروسی ارجحیت دارد(۱). امروزه دو روش گسترده برای استفاده از باکتری ها به عنوان وکتور وجود دارد.

۱. همانندسازی باکتریایی اختصاصی تومور

درمان ایده آل ضدتوموری، حذف انتخابی تومور با حداقل اثر منفی بر روی سلول نرمال است. برای رسیدن به این هدف ویژگی های سلول سرطانی که آن ها را از بافت نرمال متمایز می کند باید به خوبی شناخته شود. در ابتدا ویژگی همانندسازی اختصاصی تومور مربوط به ذات هیپوکسی تومورهای جامد می

نویسنده مسئول :
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده فن آوری های نوین پزشکی،
گروه بیوتکنولوژی
پست الکترونیک: Bandehpour@gmail.com
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۴/۲۲
تاریخ پذیرش : ۱۳۹۵/۰۱/۳۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.14.3]

باشد. نواحی نکروزی مواد مغذی هم چون پورین ها و شرایط مناسب به منظور رشد باکتری بی هوازی را فراهم می کند. کموتاکسی باکتری به سمت مواد موجود در نواحی نکروزی مانند آسپارتات، سرین، سیترات، ریبوز و گالاکتوز تولید شده به وسیله سلول های سرطانی مشاهده می شود. (۱۰).

۲. انتقال پلاسمید داخل سلولی [1]

انتقال DNA پلاسمیدی به سلول پستانداران با واسطه باکتری ابزار قدرتمندی برای بیان پروتئین هترولوگ در سلول های مختلف می باشد . انتقال ماده ژنتیکی از طریق ورود کامل باکتری در سلول های هدف به دست می آید. باکتری های مختلف شامل سالمونلا، لیستریا و اشرشیا کولی تاکنون بررسی شده است(۱۰). گونه های باکتریای استفاده شده، براساس جایگاه قرار گرفتن شان در سلول میزبان، تقسیم بندی می شوند به این صورت که یک گروه در سیتوپلاسم (لیستریا، شیگلا)، گروهی در واکوئول (سالمونلا، یرسینا) و گروهی دیگر در فضای خارج سلولی (آگروباکتریوم) قرار می گیرند (۱۲). از طرفی یکی از شیوه های مرسوم کاربرد باکتری ها به عنوان وکتور بیان هدفمند ژن در سلول های سرطانی از طریقه تنظیم هدفمند بیان ژن است. بیان ژن در سطوح مختلف تنظیم می شود، اما به طورمعمول تنظیمات رونویسی غالبتر هستند. SLPI مهار کننده سرین پروتئاز است که بیان اختصاصی بافت آن شدیداً در سطح رونویسی تنظیم شده است. پروموتر این ژن می تواند کاندیدای مناسبی جهت هدفمند سازی بیان ژن در سرطان ریه از طریق کاربرد پلاسمید باکتریایی باشد(۱۵).

توکسین های باکتریایی و درمان سرطان

طیف سموم تولیدی باکتری ها وسیع می باشد از آن جمله به توکسین کزاز، بوتولونیوم و دیفتری می توان اشاره کرد(۲). در درمان سرطان سموم می تواند در تکثیر یا در سطوح کاهش یافته تر، فرایندهای کنترل تکثیر، آپاپتوز و تمایز تداخل کنند. توکسین های باکتریایی که چرخه سلولی را واژگون می کنند به عنوان cyclomodulins طبقه بندی می شود. سموم باکتریایی به دو روش بر روی سلول های سرطانی عمل می کنند.

سموم باکتریایی متصل شونده به آنتی ژن سطحی تومور

سم دیفتری (DT) به سطح سلول های بیان کننده پیش ساز HB-EGF[2] متصل شده و از طریق اندوسیتوز با واسطه کلاترین وارد و تحت چند تغییر بعد از ترجمه از نظر کاتالیتیکی فعال و در نهایت مهار سنتز پروتئین، لیز سلول و القا آپوپتوز را نتیجه می دهد. (۵). نمونه دیگر اندوتوکسینCPE تولیدی به وسیله سویه A کلستریدیوم پرفرژنس ، عامل اسهال و استفراغ است که دومن انتهای C مسئول تمایل به گیرنده و دومن انتهای N دارای عمل کرد مربوط به سمیت توکسین است. مطالعه های نشان داده CPE خالص بر روی سلول های پانکراس منجر به نکروز تومور و مهار رشد تومور در موجود زنده می شود. این توکسین بر روی سرطان های معده، سینه و کلون بررسی گردیده با این وجود لازم است کارایی درمان برای مدت طولانی و فقدان سمیت در موجود زنده بیش تر مورد بررسی قرار گیرد(۹).

سموم باکتریایی کونژوگه با لیگاند

سموم پروتئینی مانند اگزوتوکسین سودوموناس، توکسین دیفتری و ریسین در درمان سرطان بسیار کشنده عمل می کنند با این وجود این توکسین ها برای درمان کارآمد نیاز به جایگاه خاص بر سطح سلول های سرطانی دارند. این مشکل از طریق حذف قسمت اتصال به گیرنده ی توکسین و کونژوگه کردن آن با آنتی بادی منوکلونال و عوامل رشد متصل شونده به سلول های سرطانی قابل حل خواهد بود. (۵) . Cytolethal distending toxin یک توکسین باکتریایی است که به وسیله باکتری های گرم منفی تولید می شود. مکانیسم عمل آن منحصر به فرد است به این صورت که وارد سلول یوکاریوتی می شود و DNA دو رشته ایی را می شکند این باعث می شود مکانیسم پاسخ به آسیب DNA فعال شده و سلول را در مرحله ی M/G۲ متوقف سازد. سلول تحت تأثیر آن بزرگ شده و سرانجام دچار مرگ برنامه ریزی شده می شوند جز آنزیمی این توکسین به صورت کونژوگه با لیگاند می تواند به عنوان یک هدف درمانی مناسب مطرح باشد(۱۴).

اسپور باکتری در درمان سرطان

اکثر باکتری های بی هوازی به صورت اسپورهای مقاوم در شرایط غنی از اکسیژن زنده اند هرچند که توانایی رشد و تکثیر را ندارند با این وجود وقتی در شرایط مناسب مانند نواحی مرده درونی تومور قرار می گیرند، اسپور جوانه زده و باکتری رشد می کند. این ویژگی هدف قرار دادن سرطان را ممکن می سازد. اسپور های سویه تغییر یافته ژنتیکی C.novyi_NT ، فاقد توکسین کشنده و دارای عمل کرد هدفمند بدون اثرات جانبی بر روی سلول های نرمال هستند. در موش های دریافت کننده اسپور کلستریدیوم هیستولیتیکوم به صورت تزریق درون توموری و در موش های مورد تزریق وریدی اسپورهای کلستریدیوم پرفروژنز لیز قابل توجه بافت توموری مشاهده شده است. علاوه بر این کلستریدیوم تنها در تومور موش دریافت کننده تزریق درون وریدی باکتری مشاهده شده است(۱۱).

باکتری ها به عنوان عوامل ایمنی

به کار گیری سیستم ایمنی در درمان سرطان رویکردی امید

1 . Bactofection
2 . Heparin-binding epidermal growth factor

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.14.3]

بخش می باشد. در این سیستم درمانی تحریک سیستم ایمنی به منظور تخریب سلول سرطانی به کارگرفته شده است. مهمترین مشکل این روش توانایی تومور در فرار از سیستم ایمنی و ایجاد تحمل و ایمونوژنسیتی ضعیف آن است. در بعضی موارد بدن آنتی ژن سرطانی را خودی فرض می کند، بنابراین باکتری ها را به منظور افزایش ایمونوژنسیتی سلول سرطانی به کار گرفته اند(۱۳).

باکتری و تشخیص سرطان

توانایی تعیین محل باکتری های تشکیل دهنده کلنی از نظر بالینی مهم بوده زیرا امکان تشخیص تومورهای مبهم و متاستازی را فراهم می کند. چهار استراتژی بیولومینسنس، فلورسانس، رزونانس مغناطیسی و تابش پوزیترونی برای شناسایی باکتری در تومورها استفاده می شود (٤).

بحث

در مقایسه با درمان های هدفمند سرطان باکتری ها دارا جایگاه خاصی هستند که، این مربوط به سه ویژگی منحصربه فرد باکتری ها می باشد. تقریبا همه ی تومورها از نظر فشار اکسیژن پایین یا هیپوکسی هستند و باکتری های بی هوازی این محیط را ترجیح می دهند. علاوه بر این باکتری ها به آسانی قابل دستکاری بوده و می توانند بر محدودیت هایی که برای درمان های معمول سرطان وجود دارد غلبه کنند. هم چنین برخلاف سایر درمان ها هم چون اشعه درمانی درمان باکتریایی نفوذ مناسبی در بافت های توموری دارد. با این وجود ایرادات درمان باکتریایی مربوط به ماهیت توکسیک باکتری ها و نیز ناپایداری ژنتیکی آن ها را نمی توان نادیده گرفت. به منظور غلبه بر این مشکلات تلاش های قابل توجهی انجام شده از آن جمله استفاده از باکتری های مهندسی شده ، و ضغیف شده ، تکنولوژی DNA نو ترکیب و نیز به کاربردن هم زمان این درمان با درمان های دیگر هم چون شیمی درمانی ، پروتئین های شوک حرارتی فلزات سنگین و تابش را می توان اشاره کرد(۷).

نتیجه گیری

کاربرد های مختلفی از باکتری ها شامل، باکتری های زنده و ضعیف شده به عنوان عوامل ضد سرطان و وکتورهای حامل عوامل درمانی، اسپورها به عنوان عوامل سازگار با محیط و شرایط توموری و توکسین های باکتریایی ضد سلول های سرطانی تا کنون بررسی شده است. این نتایج، درمان باکتریایی سرطان را به عنوان درمانی امید بخش برای سرطان مطرح می سازد . علاوه بر این کاربردهای متنوعی از باکتری به منظور درمان سرطان با تکیه بر دانش پایه بر علیه سرطان در فاز ۱ کارآزمایی بالینی بیماران سرطانی است . با توجه به ناتوانی درمان های مرسوم مانند شیمی درمانی و اشعه درمانی در مراحل پیشرفته تومور، مقاومت به درمان و عدم اختصاصیت این شیوه های درمان ، امید است که با پیشرفت مطالعه های در این زمینه یک بعد جدید به درمان سرطان اضافه شود.

سپاسگزاری

این مطالعه مروری برگرفته از پایان نامه دکتری زیست فن آوری پزشکی هاجر یعقوبی است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.14.3]

منابع :

1.Baban B, Tangney M. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer. Bioengineered Bugs, 2010:385-394.

2.Hodgson E, Mailman RB, Chambers JE. Dictionary of toxicology. 2nd ed. 1998.

3.Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. Nat Rev Cancer, 2006:583–592.

4.Neil S. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. Nat Rev Cancer, 2010:785–794.

5.Patyar S, Joshi R, Prasad Byrav DR, Prakash A, Medhi B, Das BK. Bacterial in cancer therapy: a novel experimental
strategy. Journal of Biomedical Science, 2010.

6.Ryan RM, Green J, Lewis CE. Use of bacteria in anticancer therapies. Bioessays, 2006:84-94.

7.Sai L, Xiaoping X, Xin Z, Longjiang L, Qianmimng C, Jing L. Tumor−targeting bacterial therapy: A potential treatment for oral cancer (Review)Oncology Letters, 2014:2359-2366.

8.St Jean AT, Zhang MM, Forbes NS, 19:. Bacterial therapies: completing the cancer treatment toolbox. Current Opinion in Biotechnology, 2008:511–517.

9.TaherianFard A, Hasan F, Bandehpour M, Mosaffa N, Mashhadi Abbas F, Hameed A, et al. Cloning and expression of C-terminal of Clostridium perfringens type A enterotoxin and its biological activity. African Journal of Microbiology Research, 2010;4(14): 1469-1474.,

10.Tangney M. Gene Therapy for Cancer: Dairy Bacteria as Delivery Vectors. Discovery Medicine, 2010.

11.Thiele E, Arison R, Boxer G. Oncolysis by Clostridia IV effect of nonpathogenic Clostridial spores in normal and pathological tissues. Cancer Res, 1963:234-238.

12.Weiss S, Chakraborty T. Transfer of eukaryotic expression plasmids to mammalian host cells by bacterial carriers. Curr Opin Biotechnol, 2001:467–472.

13.Xu J, Liu XS, Zhou SF, Wei MQ. Combination of immunotherapy with anaerobic bacteria for immunogene therapy of solid tumours. Gene Ther Mol Biol 2009:36-52.

14.Yaghoobi H, Bandehpour M, KAZEMI B. Designing and Cloning of cytolethal distending toxin B as Biological Tool against cancer. 10th International Breast Cancer Congress, 2015:113.

15.Yaghoobi H, Bandehpour M, KAZEMI B. Designing and construction of specific vector for Cancer Therapy. 3rd National Congress on Cellular and Molecular News in Non-Contagious Diseases, 2015:45-46.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.14.3]