



Derleme Makalesi / Review Article

Bakteri Temelli Kanser Tedavisi Stratejileri

Bacteria-Based Cancer Therapy Strategies

Fatma Esin AYDIN¹, Burçak Gönül DURAK¹, Hanifi KÖRKOCA¹, Durmuş AYAN²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye

Öz

Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelmekte olan kanserin tedavisinde klasik olarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri kullanılmaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin yüksek yan etki, sistemik toksisiteye yol açması, özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması, tedaviye dirençli tümör hücreleri gibi nedenlerle başarısı sınırlı olmaktadır. Bakteri temelli kanser tedavisi stratejileri, kanser hücrelerini hedeflemek için bakterilerin potansiyellerinden yararlanarak mevcut kanser tedavilerine umut verici bir alternatif sunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar canlı bakteriler, attenüe edilmiş bakteriler, genetiği değiştirilmiş bakteriler, bakteri sporları kullanarak veya bakteriyel metabolitler (bakteriyosinler, bakteriyel toksinler, bakteriyel enzimler, bakteriyel peptidler) kullanılarak yapılan kanser tedavisi denemelerinin tümörlerin büyümelerini ve çoğalmalarını önemli ölçüde kısıtlayabildiğini göstermiştir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda bakterilerin çeşitli tümörisidal ilaçların tümöre ulaştırılmasında vektör olarak görev yaparak gen tedavisinde kullanılabildiğini göstermiştir. Bunun yanı sıra; bakterilerin immüno stimülatör etki yaparak da kanser tedavisinde immünoterapötik olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bakterilerin genetik manipülasyon yoluyla patojenik olmama potansiyeli, tümörlere karşı silah olarak kullanılabilen ayırt edici virülans faktörlerinin olması, dokularda çoğalma yetenekleri ve antibiyotik kullanılarak popülasyonlarını kontrol edilebilme olasılıkları gibi özellikler bakterileri kanser tedavileri için uygun adaylar ve canlı mikro ilaçlar haline getirmiştir. Bununla birlikte, bakterilerin olası sitotoksik etkileri, kanserli hücreleri tamamen parçalayamamaları ve genomlarında mutasyon meydana gelebilme olasılığı, bakteri bazlı kanser tedavisi yöntemlerinin önemli zorlukları arasındadır. Bu derlemede kanser tedavisinde bakteri temelli tedavi seçenekleri ile ilgili mevcut araştırmalara ve klinik denemelere değinilecektir. Ayrıca bu yenilikçi stratejilerin avantaj ve dezavantajlarının bir arada tartışılması amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bakteriyoterapi, Bakteri, Toksin, Bakteriyosin, Kanser, Tedavi

Abstract

Cancer, which is the second leading causes of death worldwide, is treated with classical treatment options such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy. The limitations of these treatment options is attributed to their high side effects, leading to systemic toxicity, low specificity and sensitivity and the emergence of treatment-resistant tumor cells. Bacteria-based cancer treatment strategies offer a promising alternative by harnessing the potential of bacteria to target cancer cells. Recent studies have demonstrated that cancer treatments using live bacteria, attenuated bacteria, genetically modified bacteria, bacterial spores, and bacterial metabolites (bacteriocins, bacterial toxins, bacterial enzymes, bacterial peptides) can significantly restrict the growth and proliferation of tumors. Additionally, some research has shown that bacteria can serve as vectors in gene therapy, delivering various tumoricidal drugs to the tumor.

Furthermore, studies indicate that bacteria can be used immunotherapeutic in cancer treatment by exerting immunostimulatory effects. Features such as the potential for non-pathogenicity through genetic manipulation, distinct virulence factors that can be used as weapons against tumors, the ability to proliferate in tissues, and the possibility of controlling populations using antibiotics have made bacteria suitable candidates for cancer treatments and living microdrugs. However, challenges such as the potential cytotoxic effects of bacteria, their inability to completely destroy cancer cells, and the possibility of mutations in their genomes pose significant obstacles to bacteria-based cancer treatment methods. In this review, current research and clinical trials on bacterial-based treatment options for cancer treatment will be discussed. In addition, it is aimed to discuss the pros and cons of these innovative strategies together.

Keywords: Bacteriotherapy, Bacteria, Toxin, Bacteriocin, Cancer, Treatment

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Fatma Esin Aydın  <https://orcid.org/0000-0001-6677-0233>

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye

E-mail: esinaydinus@gmail.com

Tel: +90 535 571 36 57

Burçak Gönül Durak  <https://orcid.org/0009-0009-5300-8245>, Hanifi Körkoca  <https://orcid.org/0000-0002-3306-8824>

Durmuş Ayan  <https://orcid.org/0000-0003-2615-8474>

GİRİŞ

Ciddi bir hastalık grubu olan kanserler, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi sonucu malign tümörlerin çeşitli doku veya organlara yayılmasıyla ortaya çıkan ve ölümlere yol açabilen bir hastalık grubudur. Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türleri iken meme, kolorektal, akciğer, rahim ağzı ve tiroit kanseri ise kadınlarda en sık görülen kanser türleridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre kanser tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelmekte ve her yıl yaklaşık 9 milyon insan (her 6 kişiden biri) kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Her yıl küresel olarak artmaya devam eden kanser vakaları bireyler, topluluklar ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi fiziksel, duygusal ve finansal baskılar uygulamaya devam etmektedir¹.

Günümüzde kanser tedavisinde tek başına veya kombinasyon halinde uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri bulunmaktadır, ancak bu tedavi seçeneklerinin normal hücreler üzerinde yüksek yan etki göstermesi, sistemik toksisiteye yol açması, özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması, tedaviye dirençli tümör hücrelerinin ortaya çıkması gibi nedenlerle başarısı sınırlı olmaktadır. Bu nedenle bilim insanları günümüzde bakteriyoterapi, immünoterapi, gen tedavisi, hedefe yönelik tedaviler gibi umut veren yeni tedavi seçenekleri geliştirmeye yönelmişlerdir²⁻⁴.

Son yıllarda, kanser tedavisi için yeni ve alışılmadık yaklaşımları keşfetmeye artan bir ilgi olmuştur ve ilgi çekici bir yol da kanser tedavisinde bakteri ürünlerinin kullanılmasıdır. Bu yenilikçi strateji, kanser hücrelerini hedeflemek ve yok etmek için bakterilerin benzersiz özelliklerinden ve potansiyellerinden yararlanarak, geleneksel kanser tedavilerine umut verici bir alternatif veya tamamlayıcı sunar⁴. Son yıllarda yapılan çalışmalar; *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* türleri gibi canlı bakteriler, attenüe edilmiş bakteriler veya genetiği değiştirilmiş bakteriler, bakteri sporları, bakteriyel metabolitler (bakteriyosinler, bakteriyel toksinler, bakteriyel enzimler, bakteriyel peptidler) kullanılarak yapılan kanser tedavisi denemelerinde bakterilerin veya bakteriyel ürünlerin tümörlerin büyümelerini ve çoğalmalarını

kısıtlayabildiğini göstermiştir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda bakterilerin ve bakteri sporlarının çeşitli tümörisidal ilaçların tümöre ulaştırılmasında vektör olarak görev yaparak gen tedavisinde kullanılabilirliğini göstermiştir. Bunun yanısıra; bakterilerin immünotimulatör etki yaparak da kanser tedavisinde immünoterapötik olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur^{2,4,5}. Bakterilerin genetik manipülasyon yoluyla patojenik olmama potansiyeli, tümörlere karşı silah olarak kullanılabilen ayırt edici virülans faktörlerinin olması, dokularda çoğalma yetenekleri ve antibiyotik kullanılarak popülasyonlarının kontrol edilebilme olasılıkları gibi özellikler bakterileri kanser tedavileri için uygun adaylar ve canlı mikro ilaçlar haline getirmiştir. Bununla birlikte, bakterilerin olası sitotoksik etkileri, kanserli hücreleri tamamen parçalayamamaları ve genomlarında mutasyon meydana gelebilme olasılığı, bakteri temelli kanser tedavisi yöntemlerinin önemli zorlukları arasındadır².

Bu derlemede, kanser tedavisinde bakterilerin kullanımı ile ilgili mevcut araştırmalara değinilecek, bu yenilikçi stratejinin eksileri ve artıları tartışılacak ve ayrıca konu ile ilgili gelecek yaklaşımlara değinilecektir.

Kanser Tedavisinde Bakteri Kullanımının Tarihçesi

Kanser tedavisinde canlı bakterilerin kullanımı 100 yıl öncesine dayanmaktadır. "İmmünoterapinin Babası" olarak kabul edilen William Coley, 1890-1936 yılları arasında New York'ta kanser hastalarının bakteriyel enfeksiyon geçirdiklerinde kanserin gerilediğini, enfeksiyonun iyileşmesi sonucu kanserin tekrar nüks ettiğini gözlemlemiştir. Bunun üzerine osteosarkomlu kanser hastalarını tedavi etmek için daha sonraları "Coley Toksinleri" adı verilen ısıyla öldürülen bakterilerden oluşan bir kokteyl geliştiren bir kemik cerrahıydı^{2,6-8}.

Coley, araştırmaları sırasında ameliyat edilemeyen sarkomu olan bir hastada *Streptococcus pyogenes* bakterisi kaynaklı bir tür cilt enfeksiyonu olan erizipel hastalığı sonrası hastanın tümörünün tamamen gerilediğini gözlemlemiştir. Bu hasta ile karşılaştıktan sonra Coley, kanseri tedavi etmenin bir yolu olarak hastalarda erizipel enfeksiyonunu indüklemenin mümkün olup olmadığını merak etmiştir. Coley 1000'den

fazla sarkom hastasına ısıyla öldürülmüş *Streptococcus pyogenes* ve *Serratia marcescens* bakterisi kokteylinden oluşan kombinasyonlar enjekte etmiş ve yumuşak doku sarkomları, meme kanseri ve malign melanomda daha etkili bir yanıt almıştır. Coley yaptığı çalışmalarda kanser hastalarında bakterilere karşı oluşan immün yanıtın tümöre karşı immün yanıtlarda da etkili olduğunu düşünmüştür. Coley, bakteriyel enfeksiyon ve kanser gerilemesi arasında bağlantı kuran ilk kişi olmasa da çalışmaları oldukça kapsamlı ve etkili olmuştur. Coley, daha sonra toksinleriyle kayda değer bir başarı elde ettiğini bildirmiş ve toksinlerinin tümör gerilemesine neden olduğuna dair birçok rapor yayınlamıştır. Coley, toksinlerinin işleyiş mekanizmasını hiçbir zaman tam olarak anlamamasına rağmen, bağışıklık sistemi ile kanseri birbirine bağlayan önemli kanıtlar toplamıştır. Ancak o sırada bulguları oldukça tartışmalıydı ve meslektaşlarının çoğu tarafından sert eleştirilerle karşılanmış, geliştirdiği ilaç güvenlik ve etkinlik verilerinden yoksun bir araştırma ilacı olarak nitelendirilmiştir. Ancak ölümünden yıllar sonra, Coley toksinleri kontrollü bir çalışmada yeniden değerlendirilmiştir ve antitümör etkilere aracılık ettiği gösterilmiştir. Kanser ve immün sisteminin temel anlayışındaki gelişmeler, Coley'in bulgularının daha yaygın olarak kabul görmesine ve gelecekte kanser immünoterapisi çalışmaları için bir temel oluşturmasına olanak sağlamıştır⁷⁻⁹.

Coley'in çalışmalarından sonra diğer bakteri türleri de kanser tedavisi çalışmalarında denenmiştir. En çok bilinen örnek ise 1921'de üretilen ve yıllardır küresel olarak tüberküloz aşısı olarak kullanılan *Mycobacterium bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşı suşudur. BCG'nin ürettiği bağışıklık nedeniyle, bu aşının daha sonra bir antitümör aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Sığır tüberkülozunun etiyolojik bir ajanı olan bu mikroorganizma, öldürücüdür ancak insan kullanımı için güvenli ve immünojenik bir suş haline gelene kadar birçok kez pasajlanarak kasıtlı olarak zayıflatılmıştır. Tüberküloz oluşumu ile kanser gerilemesi arasındaki bağlantı oldukça uzun zamandır bilinmektedir. 20. yüzyılın sonunda BCG, mesane kanserinin tamamlayıcı tedavisi olarak onaylanmıştır. Yapılan son çalışmalarla birlikte hem doğuştan gelen hem de uyarılabilir hücre yanıtlarının BCG eradikasyonunda ve mesane kanserinin önlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini

gösterilmiştir. Üretral kateterler kullanılarak mikrobiyal süspansiyonun intravezikal infüzyonu kullanıldığında *M. bovis* BCG suşu ile kanser tedavisi etkili kabul edilmiştir. BCG'nin antikanser etkisi, immün yanıtları ve doğal öldürücü (NK) hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, T lenfositler gibi hücreleri etkilemesi sonucu oluşmaktadır. Buna karşılık, intravezikal infüzyon uygulaması sırasında da gelişen nonspesifik sistit sonucu sitokin üretiminin arttığı ve inflamatuvar hücrelerin bölgeye göç etmesiyle malign hücrelerin fagositoza uğratıldığı saptanmıştır^{6,9-12}.

Kanser Tedavisinde Tümörisidal Ajan Olarak Bakteri Kullanımı

Geçmişten günümüze yapılmış pek çok çalışma sayesinde *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Lactococcus*, *Bifidobacteria*, *Listeria*, *Vibrio*, *Escherichia coli* gibi canlı, zayıflatılmış veya genetiği değiştirilmiş bakterilerin tümörisidal etkisi saptanmış ve kanser tedavisinde faydalı bir rolünün olduğu belirlenmiştir. Bu bakteriler tümöre kolonize olarak mevcut oksijen ve besinleri tüketerek kanserli hücrelerin ölümüne neden olabilir. Bakteriler ayrıca antitümör etkileri olabilecek çeşitli kimyasal bileşikler sentezlerler. Antikanser ajanlar için taşıyıcı olarak kullanıma potansiyeline sahiptirler. Ayrıca bağışıklık sisteminin bakteriler tarafından uyarılması, immünoterapötik etkilere neden olabilir. Sonuç olarak bakteriler tümör hücrelerini öldürdükten sonra, istenmeyen bakteriyel enfeksiyonları önlemek için kullanılan bakteriler elimine edilebilir. Bakteriler esas olarak antibiyotikler ve bağışıklık hücreleri tarafından temizlenir².

Solid tümörlerin çoğu, yeterli oksijen, besin ve terapötik ajanların verilmesini engelleyen kan damarlarının anormalliğinden kaynaklanan hipoksik bir duruma veya nekrotik bölgelere sahiptir. Çeşitli çalışmalar, tümörler içindeki nekrotik ortamın, anaerobik ve fakültatif aerobik bakteriler için ideal bir niş olabileceğini göstermiştir. Fakültatif aerobik ve anaerobik bakteriler, katı tümörlerin hipoksik bölgelerinde istila edip çoğalarak tümörlerin büyüme hızını yavaşlatarak tümör gerilemelerine neden olabilirler. Tümör ortamına bakterilerin ulaşmasının ardından tümör hücrelerinde bazı değişiklikler meydana gelmekte ve reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonu artmaktadır. Kanser hücrelerinde ROS

ürünlerindeki aşırı bir artış, tümör hücresinin ölümüne yol açabilir. Bakteriler, kanser hücrelerinde ROS seviyesini yükseltmek ve onları öldürmek için kullanılır^{2,13}.

Kanser tedavisinde ideal türlerden olan *Clostridium* türleri olumsuz şartlarda endospor oluşturarak dirençli hale gelebilen anaerobik basillerdir. Tümörler içindeki hipoksik ortamın, *Clostridium* cinsi bakterilerin sporlarından çıkararak çoğalması için ideal bir ortam oluşturmaktadır. Oksijensiz ortamda bu bakterilerin sporları tümörün içinde sporlarından çıkararak çoğalabilirler hemorajik nekroza, hücre lizisine ve tümör gerilemesine neden olurlar. Bu cinsin *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. novyi*, *C. zor*, *C. sporojenler*, *C. butyricum*, *C. histolyticum*, *C. beijeinckii* ve *C. asetobütülikum* gibi farklı türleri antikanser ajan olarak kullanılmıştır. Örneğin ölümcül bir toksini kodlayan bir geni silindikten sonra *C. novyi*-NT olarak bilinen zayıflatılmış ve genetiği değiştirilmiş toksik olmayan bir suş elde edilmiş ve onkolitik özellik göstererek kanser tedavisinde iyi bir sonuç verdiği gözlemlenmiştir. İlerlemiş leiomyosarkomlu hastaya *C. novyi*-NT sporlarının intravenöz olarak enjekte edildiği ve ardından tam tümör gerilemesinin izlendiği bir vaka tanımlanmıştır. Ayrıca, *C. novyi*-NT suşunun sıçanlarda indüklenen glioblastom büyümesini azalttığı bildirilmiştir. Bir grup kolon kanseri oluşturulmuş fareye letal toksini uzaklaştırılmış *C. novyi* sporları verirken, diğer grup kolon kanseri oluşturulmuş fareye letal toksini uzaklaştırılmamış *Clostridium novyi* sporları vermişler ve letal toksini uzaklaştırılmış spor verilen farelerde gerileme olurken, diğer gruptaki farelerin hepsinin öldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca *C. novyi*-NT sporlarını alan sağlıklı deney hayvanlarında yüksek dozlarda bile klinik olarak zararlı toksinler bulunamamış, retikuloendotelial sistemin (RES) ise bakteri sporlarını dolaşım sisteminden hızla yok ettiği gözlemlenmiştir. Rahim içi enjeksiyon yoluyla *C. histolyticum* sporları verilmiş rahim kanserli farelerde de tümör dokularında hücre lizisi gözlemlenmiştir. Aynı sonuç, intravenöz enjeksiyonla *C. sporogenes* sporları alan farelerde de kaydedilmiştir. Ayrıca, *Clostridium* bakterileri tarafından üretilen sporlar antikanser bileşikler sağlamak için taşıyıcı olarak da kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalar, kanser tedavisinde *Clostridium* türlerinin sporlarının, özel bir

genetik materyali veya terapötik proteini eksprese etmek, bir ön ilaç dönüştürücü enzim veya bir sitokin üretmek için bir vektör olarak kullanmıştır. Ayrıca, antikanser tedavisi için kullanılan *Clostridiumlar* çeşitli antibiyotiklere duyarlıdır. Bu nedenle, tümör hücrelerindeki varlıkları her zaman sıkı bir şekilde kontrol edilebilir^{2, 9,13,14}.

Salmonella bakterileri de kanser tedavisinde sık kullanılan bakterilerdendir. *Salmonella* türleri gram negatif, fakültatif anaerobik bakterilerdir. Flagella ile hareket edebilme özellikleri sayesinde kan dolaşımından derin tümör dokularına aktif göç edebilmektedirler. Kanser çalışmalarında en çok çalışılan tür, tifo ateşinin etiyolojik bir ajanı olan genetiği değiştirilmiş *Salmonella enterica serovar typhimurium'dur* (*S. typhi*). Antikanser tedavilerinde, dalak veya karaciğer gibi sağlıklı organlara yayılmasını önlemek için güvenlik nedenleriyle zayıflatılmış *S. typhi* VNP20009 suşu kullanılır. VNP20009, purİ (pürin) ve msbB (lipid A) genlerinin kromozomal silinmesi ile bakteri etkili bir şekilde zayıflatılmaktadır. Biyolojik olarak stabil olan bu suşlar antibiyotiklere direnç göstermemesi sayesinde de kanser hücresi çoğalmasını önlemek için kullanılabilirler. Bu bakteri indüklenen birçok tümöre karşı uzun vadeli bir etki göstermiş ve metastatik kanser hücrelerini öldürebilmiştir ve bu mikroorganizmanın melanom tedavisi için kullanımına ilişkin klinik çalışmalar bugüne kadar faz I'den geçmiştir. Ek olarak, zayıflatılmış *S. typhi* suşuna dayanan VXM01 antitümör aşısı, faz I klinik denemelerini başarıyla geçmiştir^{9,15,16}. Kapsamlı güncel araştırmalar, genetiği değiştirilmiş *S. typhimurium* suşunun, hedef dokulara ilaç dağıtımı için bir taşıyıcı olarak veya gen terapisi yoluyla tümörü baskılayan proteinleri kodlayan genlerde genomik değişiklikler yapmak için bir araç olarak da kullanılabileceğini göstermiştir². İnsan pankreas kanseri (ASPC-1) ve kolon kanseri hücre hatları (C38, W1Dr ve CT26 dahil) gibi çeşitli kanser hücre hatlarının, genetik olarak değiştirilmiş *S. Typhimurium* tarafından hasara uğratıldığı gözlenmiştir¹⁷. Saltzman tarafından yapılan bir başka çalışmada, kanser tedavisinde Saltikva adı verilen rekombinant zayıflatılmış bir *S. typhimurium* kullanılmıştır¹⁸. Saltikva'nın, bu geni tümör mikro ortamında eksprese ederek sağlam antitümör tepkilerine neden olan insan IL-2 genini içerdiği bildirilmektedir¹⁸.

Listeria monocytogenes listeriyolizin O (LLO) sentezleyen gram pozitif bir bakteridir. LLO, konak hücrelerde fagolizozom oluşumunu önleyerek bakterinin intraselüler ortamda hayatta kalmasını sağlayan virülans faktörlerinden biridir. LLO ayrıca bakterilerin fagozomlardan kaçmasına ve hücre içi boşluğa girmesine yardımcı olmak için fagozom zarını delebilir. Bu bakteri türü, konakçı bağışıklık sisteminin hücrelerini tetikleyerek antitümör tepkilerini indükleyen aşı iletimi için bir taşıyıcı görevi görmek gibi geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu antitümör vektörün çeşitli türleri klinik çalışmaların I. ve II. evrelerindedir. Örneğin ADXS31-142 bir ilaç firması tarafından prostat kanserine karşı geliştirilmiş rekombinant bir *L. monocytogenes* listeriyozindir².

Bifidobakteriler, konakçı bağışıklık tepkilerini etkileyerek tümör hücrelerini hedefleyebilir ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek ve antikanser moleküllerini sentezleyerek antikanser etkilerini gösterebilir². *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212, TNF- α ve nitrik oksit sentezini artırarak Caco-2 ve HT-29 hücre hatlarına karşı antitümör etkiler göstermiştir¹⁹. Buna karşılık, *B. longum* SPM1205, TNF- α inhibisyon performansı ve a-glukuronidaz, triptofanaz, a-glukosidaz ve üreaz gibi toksik dışkı enzimlerine müdahale etme ve bozma kabiliyeti ile bilinir ve bu da gastrointestinal kanser insidansı olasılığının artmasına neden olur²⁰. Kim ve arkadaşları tarafından aday tür olarak *B. longum* rapo'nun, immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) olarak anti-PD-1 (ölüm önleyici protein 1) antikoru ile kanser tedavisine etkisi hakkında *in vivo* bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, sırasıyla anti-PD-1 ajanları ile immünoterapi ve *B. longum* RAPO ile bakteriyoterapi kombinasyonunun, antitümör immün yanıtlarını modüle edebileceğini ve anti-PD-1'in üçlü negatif meme kanseri (TNBC) tedavisinde etkisini artırabileceğini göstermiştir²¹.

Escherichia coli solid tümörlerde çoğalarak ve tümörün etrafını çevreleyerek tümör büyümesini durdurabilir ve tümörü temizleyebilirler. *E. coli* Nissle 1917 ile bakteriyoterapinin kanserin tedavisi ve teşhisi için kullanılabilir. Bu bakteri, idrarda kolayca tespit edilebilen kimyasal sinyaller üretmek karaciğer metastazının ayırt edilmesine yardımcı olabilir². Yapılan bir çalışmada tümör regresyonunu etkilemek için tümör mikro

ortamında programlanabilir olarak parçalanabilen patojenik olmayan bir *E. coli* suşu manipüle edilmiştir. Deney sonuçları, bu bakteri ile dikkate değer bir tümör gerilemesi, T hücresi aktivasyonu görülmüş ve metastazın önlendiği gösterilmiştir²².

Kanser Tedavisinde Bakteriyel Virülans Faktörlerinin Rolü

Virülans, bakteri gibi bir mikroorganizmanın konakçıda hastalığa ve enfeksiyona neden olma yeteneği olarak tanımlanır. Virülans faktörleri, mikroorganizma tarafından sentezlenen, bakterinin tutunmasına, hayatta kalmasına, çoğalmasına, rakiplerini yok etmesine veya konağı enfekte etmesine yardımcı olan hücre yapılı yapılar, kimyasal bileşikler veya biyolojik moleküllerdir. Patojenik bakteriler, bakteriyel peptitler, bakteriyosinler, enzimler veya toksinler dahil olmak üzere çeşitli faktörlere sahiptir. Bu bileşikler bazen anti-tümör özelliklere sahiptir ve tıbbi uygulamalarda tümör hücrelerini hedeflemek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu maddelerin tümör hücrelerinde spesifik sinyal yollarını tetikleyerek kanser hücre hatlarını öldürebildiğini göstermiştir^{2,23}.

Bakteriyel Peptitler

Bakteriyel peptitler bakterilerden salınan maddelerdir ve anti-kanser özelliklere sahiptirler. Anti-tümör özelliklere sahip en iyi bilinen ve kritik bakteriyel peptitler arasında Arenamidler, Halitoralinler, İdoglobomidler A ve B, Lucentamisinler, Miksirinler, Urukthapelstatin, Entap, Pep27anal2 ve *Helicobacter pylori* ribozomal proteini bulunur. Çeşitli bakterilerden elde edilen bakteriyel peptitler tümör hücrelerini baskılayarak, ROS'un sentezini ve konsantrasyonunu arttırarak, hücre döngüsünü durdurarak, hücre büyümesini inhibe ederek veya hücre bölünmesini engelleyerek antitümör etki gösterirler².

Bakteriyosinler

Bakteriyosinler, diğer bakteri türlerinin büyümesini önlemek veya onları öldürmek için farklı bakteriler tarafından sentezlenen protein bileşikleridir. Bu bakteri ürünleri arasında mikrosinler, kolisinler ve taktisyanlar bulunur. Bakteriyosinler dört gruba ayrılır.

Birinci tip bakteriyosinler, lantibiyotikler olarak da adlandırılan sınıf I bakteriyosinlerdir. Nisin, lektin ve mirasidyen adı verilen bakteriyosinler bu grupta yer alır. Sınıf II bakteriyosinler, Sınıf IIa, IIb ve IIc olmak üzere üç alt sınıfa ayrılan ısıya dayanıklı peptitlerden oluşur. Üçüncü tip bakteriyosinler ise hücre zarının işlevini ve yapısını bozabilen, ısıya duyarlı peptitlerdir. Sınıf IIIa ve IIIb alt sınıflarına ayrılır. Dördüncü grup bakteriyosinler ise lipitler ve karbohidratlar bakımından yüksek proteinleri içerir. Bovisin HC5, nisin A, pediyosinler, fermentisin HV6b, kolisinler ve S2 piyosin, kanser tedavisinde kullanılacak antitümör özelliklere sahip çok önemli bakteriyosinlerdir². Örneğin; *Streptococcus bovis* bakterisinin ürettiği bir lantibiyotik olan bovisin HC5 tümör hücrelerinde gözenekler ve delikler oluşturarak hücre zarının işlevini kesintiye uğratar ve hedef hücreleri öldürür²⁴. *Pseudomonas aeruginosa* 42A bakterisinin ürettiği bir piyosin adı verilen bakteriyosin ise hücre lipid sentezini bloke ederek ve DNA replikasyonunu bozarak antikanser etkisini gösterir²⁵. *Escherichia coli* tarafından üretilen kolisinler ise hedef hücredeki elektrik yükünün dağılımını değiştirerek hedef hücrenin ölümüne yol açar²⁶. *Lactococcus lactis* tarafından üretilen Nisin A bakteriyosinleri ise hücre zarlarını dengesizleştirerek, tümör hücresi büyümesini baskılayarak, hücre zarını değiştirerek, gözenek deformasyonunu değiştirerek ve fosfolipit düzenlemesine müdahale eden iyon penetrasyonunu yükselterek anti-tümör etki gösterir²⁷.

Bakteriyel enzimler

Mycoplasma hominis veya *M. arginin* tarafından sentezlenen Arjinin deaminaz-I (ADI), yaklaşık 46 kDa moleküler ağırlığa sahip bakteriyel bir enzimdir. Arjinin bu enzim tarafından metabolize edilir. ADI-PEG20, polietilen glikol (PEG) polimerlerine konjuge olan bir tür arjinin deaminazdır. Kaspazdan bağımsız olarak apoptozu indükleyerek, tümör hücrelerinin fizyolojik metabolizmasını azaltarak, tümör hücresi büyümesini ve çoğalmasını inhibe ederek ve otofajiyi indükleyerek antikanser etkisini gösterir. Arjinin deaminazların antikanser ajan olarak kullanıldığı faz II klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu enzim, farklı kanserli hücre hatlarında ve karaciğer karsinomu hücre

hatlarında oldukça etkili kanser tedavisi potansiyeli göstermiştir^{2,28}.

Bakteriyel toksinler

Bakteriler, konakçı dokulara ve organlara doğrudan zarar vererek, bağışıklık sistemini zayıflatarak veya devre dışı bırakarak veya konağın patojenlere karşı direncini azaltarak enfeksiyonlara ve hastalıklara neden olabilecek toksinleri sentezleyebilir. Difteri toksinleri, Clostridium toksinleri, Verotoksinleri endotoksinler gibi bakteriyel toksinler apoptoz indüksiyonu ve insan hücre bölünme döngüsünde ve farklılaşmasında değişiklikler yaparak, kanser hücrelerinin büyümesini ve genişlemesini bozabilirler².

Corynebacterium difteri, difteri toksini (DT) olarak bilinen bir toksin üretir. DT kodlayan gen, *C. difteri* bakterisine bakteriyofaj B yoluyla aktarılır². Çapraz reaktif materyal 197 (CRM197), tümör metastazını ve proliferasyonunu inhibe etmek, tümör bölgesindeki anjiyogenezi azaltmak, apoptozu indüklemek ve immünolojik bir katkı maddesi olarak işlev görmek gibi çeşitli yollardan etki eden, uyarılmış ve toksik olmayan bir DT türüdür. Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörünün inhibisyonu antikanser etkilere sahiptir ve antitümör özellikler sergiler. Ek olarak, CRM197, doksorubisin gibi geleneksel kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanıldığında, bu uyarılmış DT formu, bu ilacın yan etkilerini azaltır ve sitotoksik etkisini artırır. DTAT; DT toksininin değiştirilmiş formlarından biridir ve vasküler endoteli hedefleyerek farelerde kanserli dokunun gerilemesine ve büyümemesine neden olabilir²⁹. Yapılan çalışmalarda difteri toksini, kortikal adrenal karsinom hücre hatları, kolorektal kanser hücre hatları SW480, SW620, HCT116, CaCo-2 ve HT-29 dahil olmak üzere çeşitli insan kanseri hücre hatlarının yanı sıra gastrointestinal kanser hücrelerine karşı toksisite göstermiştir³⁰.

Clostridium difficile sporlu bir anaerobik bakteridir. Bu bakteri TcdB adı verilen sitotoksinler ve TcdA adı verilen enterotoksinler üretir. TcdB, proinflamatuvar kemokinlerin ve sitokinlerin sentezini indükleyerek, tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek ve nekrozun yanı sıra apoptozu indükleyerek antikanser aktivite gösterir. Ayrıca, laboratuvar çalışmalarından elde edilen kanıtlar, TcdB'nin dikkate değer

immünojenisite özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda çeşitli kanser hücre hatlarına ve CT26 kolon kanseri hücre hatlarına karşı uzun süreli antitümör yanıtı destekler. Kanser tedavisinde antitümör ilaç olarak veya kanseri önlemek için aşı kullanıma potansiyeline sahiptir^{2,31,32}.

Çoğunlukla Shiga toksini-1 (Stx-1) olarak tanımlanan verotoksin1 (VT-1), Enterobacteriaceae familyasının *enterohemorajik E. coli (EHEC)* ve *Shigella* üyeleri tarafından üretilir. VT-1, protein sentezini ve hücre büyümesini engeller ve hücre döngüsünün S fazına müdahale eder. Bu toksin; çok çeşitli insan kanser hücre hatlarında eksprese edilen Globotriaosilseramid (Gb3) adı verilen bir zar reseptörüne sahiptir. VT-1 bu hücre hatlarında antitümör aktivite göstermiştir³³.

Pseudomonas aeruginosa tarafından sentezlenen bir toksin olan Ekzotoksin A; ADB-ribozilasyon fonksiyonuna sahip ve protein uzama faktörü-2 (EF-2) aktivitesini inhibe eden bir toksindir. Bu toksin protein sentezini inhibe ederek kanserli hücrelerde apoptoza neden olur. Ekzotoksin A, immünomodülatör fazında, insan epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interlökin-4 (IL-4) ile kombinasyon halinde, pankreas kanserinin PaCa-2 hücre hatlarında güçlü antitümör aktivite göstermiştir².

Bakteriyel ürünlerin kanser tedavisinde kullanımı

Canlı bakterilerin vücuttan eliminasyonunun azlığı, güçlü immun yanıtın oluşması, yan etki ve toksisitelerinin olması kullanım alanlarını sınırlamıştır. Bu nedenle tam bakteri yerine saflaştırılmış bakteri ürünlerinin kullanımı önem kazanmıştır. Kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen spesifik reseptörleri hedefleyen veya normal dokular yerine kanserli dokuları hedefleyen spesifik bakteriyel ürünler tasarlanabilir ve kanser tedavisinde kullanılabilir. Son yıllarda, bir dizi bakteriyel protein ve peptidin çeşitli kanser hücrelerine antikanser aktivite gösterdiği gösterilmiştir^{6,13}. *Pseudomonas aeruginosa*'dan elde edilen azurin'in malign hücrelerde apoptoza indüklediği ve tümör gerilemesine neden olduğu çalışmalar bildirilmiştir. Azurin'in tümör baskılayıcı p53 ile doğrudan etkileşebildiği ve onu stabilize edebildiği gösterilmiştir. Azurin'in kanser tedavilerinde kullanımını kapsamak üzere birkaç ABD

patenti de verilmiştir. Azuri ön klinik değerlendirmesi, farmakokinetik, metabolizma ve toksisitesi de değerlendirilmiş, farelerde ve insan olmayan primatlarda non-immünojenik ve non-toksik olduğunu saptanmıştır^{13, 34-37}.

Bakterilerin Kanser Tedavisi için Gen Aktarımı Amaçlı Kullanılması

Bakteriler belirli bir geni taşıyarak ve kanser hücrelerinin ortamında hedef proteini sentezleyerek gen terapisi sürecine katkıda bulunabilirler. Bu bakteri taşıyıcıları çeşitli kanser tedavi yöntemleri için etkili ve iyileştirici bir yardımcı olabilir. Kanserli tümörlerde kemoterapötik bileşikler, sitotoksik peptitler, iyileştirici proteinler, proilaçtan ilaç dönüştüren enzimler ve hatta kodlayıcı ve kodlamayan gen teslimi, hepsi bakteriler aracılığıyla taşınabilir^{2,38,39}.

Bakterilerin kanser karşıtı ajanlar olarak biyofilm aracılığıyla kullanımı

Biyofilm, bakterilere antibiyotiklere ve konak savunma mekanizmalarına karşı tolerans ve direnç sağlayan ilkel bir çokhücreli yaşam şeklidir. Biyofilm, *Salmonella typhimurium* gibi fırsatçı bakteriyel patojenler için yaygın olan ve kronik enfeksiyon hastalıklarının patogeneğinde belirleyici olan bir yapıdır. *S. typhimurium* ve diğer bazı patojenler, tümör içinde ciddi kanama oluşturma yeteneği ile bilinmektedir. Kanamanın tetiklenmesi durumunda, biyofilm indüksiyonunda son derece önemli olan T hücrelerinin üretimine neden olur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar biyofilm kullanımının kanser tedavisindeki potansiyel yeteneğini ve etkinliğini ortaya çıkarmıştır. Kanser tedavisi sırasında kullanılan kanser ilaçları, biyofilm oluşumunun indüksiyonuna neden olarak metastazın engellenmesine yol açmaktadır. Benzer şekilde, kanser hücrelerinde bakteri biyofilm oluşumu, metastazın bozulmasına neden olur. Dolayısıyla, bakteriyel biyofilm, kanser tedavisinde potansiyel bir fayda gösterebilir. Bakteriyel biyofilm, kanser metabolomunu değiştirerek hücresel proliferasyonun düzenleyicisini üreterek kolon kanseri gelişimini ve ilerlemesini etkileyebilir. Örneğin, *Streptococcus agalactiae* tarafından salınan polisakkaritler, kanser metastazının temel adımlarından biri olan kanser hücrelerinin endotel hücrelerine yapışmasını engeller⁴⁰.

Kanser terapötik ajanları için bir taşıyıcı olarak bakteriler

Direkt antikanser etkilerinin yanı sıra, tümör hedefli bakteriler kanser tedavilerinde taşıyıcı olarak da kullanılabilir. Son çalışmalar, bakterilerin hem primer tümörleri hem de metastazları hedefleme kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Katı tümörlerin büyümesi ve metastazı, yeni kan damarlarının oluşumuna (anjyogenez) bağlıdır. Bu nedenle, tümör anjyogenezinin engellenmesi, katı tümörlerin tedavisinde mantıklı bir yaklaşım olabilir. Bazı bakterilerin anjyogenezini güçlü bir şekilde engellediğini ve yerel tümör büyümesini önemli ölçüde engellediğini göstermiştir. Oral anti-anjyogenik bakteriyel aşılardan, kötü huylu melanom, kolorektal karsinom ve akciğer kanseri hayvan modellerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Tümör hedefli bakteriler kullanılarak bakteriyolitik ve anti-anjyogenik kombinasyon tedavisi de umut verici sonuçlar göstermiştir. Bakteriler, benzersiz metabolik özelliklerini kullanarak sistemik olarak uygulanan ajanların ulaşmadığı düşük perfüzyonlu tümör alanlarına işleyebilme kapasitesine sahiptir. Bu alanlarda anjyogenezin inhibisyonuna neden olarak artık tümör hücrelerinin ölümünü sağlar ve bu da tümörün yok edilme şansını önemli ölçüde artırır. Ayrıca, tümör nekrozis faktörü ile ilişkili apoptozu indükleyen ligandı (TRAIL) ve endostatinin birlikte uygulanmasıyla anti-tümör etki artırılabilir⁴⁰.

Kanser Tedavisi İçin Bakteri Temelli Yöntemlerin Etkinliği Üzerine Mevcut Klinik Çalışmalar

Bakteri temelli yöntemlerin kanser tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarla umut verici sonuçlar elde edilse de ne yazık ki bu yenilikçi tedaviler klinik onkolojide yaygın olarak kullanılmamıştır. Bakteri bazlı yöntemlerin potansiyeli son yıllarda fark edilmiştir ancak bu yöntemin güvenilirliği ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir^{2,40}. *M. bovis*'in zayıflatılmış formu olan BCG aşısı, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (ABD-FDA) tarafından yetkilendirilen tek bakteri bazlı antikanser ajandır ve invaziv mesane kanseri (NMIBC) hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte mevcut klinik veriler, NMIBC hastalarının %30-50'sinde BCG aşısı tedavisinin fark

edilebilir ve olumlu sonuçlara yol açmadığını da göstermiştir. Ayrıca, BCG alan NMIBC hastalarının %5'inin doku sepsisi ve enfeksiyonlar gibi olumsuz etkilerle karşılaştığı bildirilmiştir^{41,42}.

Bakteriyoterapi ile ilgili mevcut klinik veriler sınırlı görünse de, son zamanlarda bilim camiasında bakteri bazlı yöntemler üzerinde çeşitli klinik öncesi ve klinik çalışmalarda büyük ölçüde artış olmuştur². Örneğin, ileri leiomyosarkomdan muzdarip bir hastayı tedavi etmek için *C. novyi* sporlarının intratümoral uygulaması kullanılmıştır ve sonuçlar oldukça etkili olmuştur⁴³. Ayrıca, ilerlemiş kanserli hastaları tedavi etmek için zayıflatılmış *L. monocytogenes* türlerinin kullanımının güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir⁴⁴.

Wood ve arkadaşları tarafından bildirilen bir faz I klinik çalışmasında zayıflatılmış *L. monocytogenes* tarafından HPV16 E7'nin (bir onkoprotein olarak) ekspresyonu üzerine, genel sağkalımda %30'luk bir tümör gerilemesi gösterilmiştir. Hastalarda grip benzeri semptomlar gibi bazı yaygın yan etkiler de gözlemlenmiştir⁴⁵. Sıçanlarda hipoksik meme kanserli dokusunda seçici olarak ekspresyon edilen CD'nin etkinliğini değerlendirmek ve 5-FC oranını 5-fu'ya dönüştürmek için kommensal Bifidobakteriler üzerine klinik öncesi bir çalışma yapılmıştır⁴⁶.

E. coli Nissle 1917 suşunun klinik olmayan temel çalışmalardan elde edilen bol miktarda veride iyi bir güvenlik profili ve olumlu etkiler sergilemesi nedeniyle faz 4 klinik çalışmaya dahil edilmiştir. *E. coli* Nissle 1917' ve *E. coli* M17 suşu, faz 2 klinik çalışmasında irritabl bağırsak sendromunu (IBS) tedavi etmek için bir gıda takviyesi olarak toleransı ve etkinliği açısından da değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmanın klinik sonuçları bildirilmemiştir⁴⁷.

Birkaç *Listeria monocytogenes* (Lm) aşısı klinik denemelere girmiş ve umut verici etkinlik ve güvenlik göstermiştir. Başarılı bir örnek, kabul edilebilir tolere edilebilirlik gösteren faz 2 klinik denemelerini tamamlayan servikal adenokarsinom tedavisi için canlı zayıflatılmış bir Lm kanser aşısı olan ADXS11-001'dir. Faz 3 klinik çalışması halen devam etmektedir. Ek olarak, tasarlanmış zayıflatılmış Lm, RNA, DNA, protein ve diğer biyomakromolekül ilaçlarını iletmek için yeni bir mikrobiyal taşıyıcı olarak potansiyel uygulamalar göstermiştir. Bununla birlikte, genetiği değiştirilmiş zayıflatılmış Lm'nin bir geçiş

sırasında stabil bir şekilde alınması zor olabilir ve bu da virülans faktörleri nedeniyle hastalıklara neden olabilir. Patojenik riski olan Lm'nin tavsiye edilmeyen kullanımı ciddi bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilir. Aynı zamanda, Lm güçlü çoklu ilaç direnci göstermiştir. Lm enfeksiyonlarının yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerle tedavisi zordur⁴⁷⁻⁵⁰.

Bakteriyoterapi: Riskler ve Zorluklar

Radyoterapi ve kemoterapi kanser tedavisinin temelleri olarak iyi bilinirken, sonuçları kanser hastalarında bazı iniş ve çıkışlarla ilişkilidir. Daha önceki yetersiz ve kısıtlı antikanser tedavilerinin bir sonucu olarak, bakteri aracılı kanser tedavisi bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Kanser tedavisi için bakteriyoterapi, doğru uygulandığında daha az yan etkisi olan yeni bir tedavi stratejisi olarak düşünülebilir ve tek başına veya tipik terapötik yöntemlerle güçlendirici olarak kullanılabilir. Bakteriyoterapinin, diğer terapötik yaklaşımlar gibi, birçok avantajı ve dezavantajı vardır. Bakteri temelli kanser tedavisi ile ilgili önemli bir nokta, bakterilerin patojenitesinin hastalarda enfeksiyona ve hatta ölüme yol açmasıdır. Birçok çalışma, bu kısıtlamaları ortadan kaldırmak için zayıflamış, uyarılmış veya genetik olarak manipüle edilmiş türlerden yararlanmıştır. Bakteriyoterapinin bir diğer dezavantajı, bakteriyel peptitlerin ve proteinlerin kısa yarı ömrü ve kararsız mutasyona uğrayan DNA'dır. Çeşitli araştırmalar, bakterisidal ajanların araştırma yoluyla etkinliğini artırmak için genetik mühendisliği tekniklerinin kullanılmasının, bakteriyoterapi yönteminin antitümör etkilerini artırabileceğini kanıtlamıştır. Bakteri kaynaklı ilaçların antikanser bileşikleri olarak uygulanmasının önündeki büyük bir engel, terapötik etkinlik için gereken dozda düşük sitotoksiteleridir. Ayrıca sistemik bakteriyel enfeksiyonlar canlı organizmalar için önemli bir risk faktörü olabilir. Ayrıca, toksin ve virülans faktörlerini kodlayan genlerin silinmesi bile test farelerinde yaklaşık %15-45 oranında ölüme neden olabilir. Kanser tedavisi için bakteri uygulamadaki bir diğer önemli zorluk, eksik tümör lizisidir. Bakteriler kanserli dokunun herhangi bir bölümünü parçalamazlar ve onu etkili bir şekilde yok edemezler. Bu nedenle, istenen sonuçları elde etmek için kemoterapi ile bakteriyoterapi gibi eşlik eden tedavilerin

uygulanması esastır. Bakteriyoterapinin önündeki daha zor bir engel, nekrotik olmayan küçük tümörlerin büyük tümörlerin metastazından (kansere ölümünün önde gelen nedeni) bu yöntemle tedavi edilmesinin zor olmasıdır. Bu kanserli dokulardaki fizyolojik problemler ve hipoksi ile iletişim düğümleri nedeniyle bakterilerin bu sorunları doğru bir şekilde hedeflemesi zordur. Canlı bakterilere dayalı bakteri tedavisinde asıl sorun, çoğu durumda tümör içi infüzyon gerektiğinden, bu bakterilerin tümörlere doğru erişiminin olmamasıdır. Bakteriyel immünoterapinin bir diğer birincil riski, nükleik asitlerde ve DNA mutasyonlarında değişiklik yapma şansıdır. Konakçı vücudun bakteri DNA'sının bir mutasyona sahip olduğunu veya genetik materyalinin nükleik asit modifikasyonu yoluyla değiştiğini varsayalım. Bu, bakterinin dönüşüm nedeniyle orijinal antikanser işlevini kaybetmesine neden olabilir. Tümörleri tedavi edememe veya konak organlardaki ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gibi çeşitli sorunları başlatabilir. Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak kanserin bakteri tedavisi ile tedavi edilmesine ilişkin bazı endişeler giderilmiş olsada, daha fazla araştırma, çalışma ve deney gerekmektedir^{2,5,13, 51-54}.

SONUÇ ve ÖNERİLER

İlaç geliştirme alanına ayrılan yüklü miktarda kaynağa rağmen, kanser tedavisindeki yetersizlikler ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kanseri tedavi etmek için birçok ilaç geliştirilmiştir ancak mevcut ilaçlar yan etki, toksisite, direnç gelişimi gibi nedenlerle yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, yeni kanser ilaçları geliştirilmesi için acil olarak daha etkili ve hedefe yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Kanser tedavisinde bakteri ürünlerinin kullanımı onkoloji araştırmalarında umut verici bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bakteriyel toksinlerden immün sistemi uyarıcı bileşenlere ve hedefe yönelik ilaç dağıtım sistemlerine kadar, bu yenilikçi yaklaşımlar kanser tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Vücutta çoğalma yeteneği ve tekrarlayan enjeksiyonlara gerek olmaması, ayrıca kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler uygulamadaki özgüllük ve virülans faktörlerini ortadan kaldırmak için genetik modifikasyon olasılığı onları kanser

tedavisi için uygun bir aday yapmaktadır. Diğer herhangi bir yöntem gibi bakteriyoterapi de bazı zorluklar ve risklerle karşı karşıyadır. Bakterilerin sağlıklı hücrelere karşı patojenitesi, aşırı ve kontrol edilemeyen büyüme potansiyeli, nekrotik hücreleri tamamen parçalayamamaları ve tüm tümör dokularında simetrik büyüme olmaması bu zorluklardan bazılarıdır. *İn vitro* ve *in vivo* çalışmalara rağmen, bu yöntem klinik olarak hala yaygın olarak kullanılmamaktadır ve tümörlere karşı uygulanması bazı endişelerle ilişkilendirilmiştir. Devam eden araştırmalar, bu sorunları ele almaya ve bakteriyel ürünleri klinik uygulamalar için optimize etmeye odaklanmıştır. Biyomühendislik ve genetik mühendisliğindeki gelişmeler, bu zorlukların üstesinden gelmenin ve kanser tedavisinde bakteri ürünlerinin tüm potansiyelinin kilidini açmanın anahtarını elinde tutmaktadır. Bakteriyoterapi alanında literatür bilgisini artırmak ve bakteriyoterapinin avantaj ve dezavantajlarını belirlemek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, tüm araştırmaların başarılarını gözden geçirmek, bilim insanlarının fikir birliğine varmalarına ve bu yöntemi gelecekteki uygulamalarda daha verimli hale getirmelerine yardımcı olabilir. Bu alandaki bilgiyi artırmak ve bakteri bazlı kanser tedavisi stratejilerinin avantaj ve dezavantajlarını belirlemek için disiplinler arası iş birliği yapılarak tasarlanmış daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. WHO (World Health Organisation) Cancer Fact Sheet. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 Erişim: 28.12.2023
2. Rommasi, F. Bacterial-based methods for cancer treatment: What we know and where we are. *Oncology and Therapy*, 2022;10(1), 23-54. (2022). <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00177-x>
3. Padma, V.V. An overview of targeted cancer therapy. *BioMedicine*, 2015;5:1-6. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0019-4>
4. Duong, M. T. Q, Qin, Y, You, S.H, Min, J. J. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Experimental & molecular medicine*, 2019;51(12), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0297-0>
5. Patyar, S, Joshi, R, Byrav, D. P, Prakash, A, Medhi, B, Das, B. K. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. *Journal of biomedical science*, 2010;17, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-21>
6. Afşar İ. Bakteriler ve Kanser Sağaltımı. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 2007;21(2), 101-104.
7. Carlson, R. D, Flickinger Jr, J. C, Snook, A. E. Talkin'toxins: from Coley's to modern cancer immunotherapy. *Toxins*, 2020;12(4), 241. <https://doi.org/10.3390/toxins12040241>
8. Abbott, M, Ustoyev, Y.). Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy. In *Seminars in oncology nursing* WB Saunders. 2019;35, (5) - 150923. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002>
9. Ikryannikova, L. N, Gorokhovets, N. V, Belykh, D. A, Kurbatov, L. K., Zamyatin Jr, A. A. Bacterial Therapy of Cancer: A Way to the Dustbin of History or to the Medicine of the Future?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9726. <https://doi.org/10.3390/ijms24119726>
10. Mukherjee, N, Julián, E, Torrelles, J. B, Svatek, R. S. Effects of Mycobacterium bovis Calmette et Guérin (BCG) in oncotherapy: Bladder cancer and beyond. *Vaccine*, 2021;39(50), 7332-7340. : <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.053>
11. Fol, M, Kozinski, P, Kulesza, J, Bialecki, P, Druszczyńska, M. Dual nature of relationship between mycobacteria and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15), 8332. <https://doi.org/10.3390/ijms22158332>
12. Pettenati, C, Ingersoll, M. A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nature reviews urology*, 2018;15(10), 615-625. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0055-4>
13. Bernardes, N, Chakrabarty, A. M, Fialho, A. M. Engineering of bacterial strains and their products for cancer therapy. *Applied microbiology and biotechnology*, 2013;97, 5189-5199. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-4926-6>
14. Howell, L. M, Forbes, N. S. Bacteria-based immune therapies for cancer treatment. In *Seminars in Cancer Biology*, Academic Press. 2022;86, 1163-1178. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.09.006>
15. Yaghoubi, A., Ghazvini, K., Khazaei, M., Hasanian, S. M., Avan, A., & Soleimanpour, S. The use of Clostridium in cancer therapy: a promising way. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 2022;33(2), 121-127. <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000281>
16. Zheng, J. H, Min, J. J. Targeted cancer therapy using engineered Salmonella typhimurium. *Chonnam medical journal*, 2016;52(3), 173-184. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.3.173>
17. Wang, C. Z, Kazmierczak, R. A, Eisenstark, A. Strains, mechanism, and perspective: Salmonella-based cancer therapy. *International journal of microbiology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5678702>
18. Saltzman, D. Abstract LB161: Microbial based immunotherapy: Saltikva as a novel therapeutic for solid tumors. *Cancer Research*, 2021;81(13_Supplement), LB161-LB161. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-LB161>
19. Wei H, Chen L, Lian G, Yang J, Li F, Zou Y, et al. Antitumor mechanisms of bifidobacteria. *Oncology Letters*, 2018;16(1) <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8692>
20. Lee, D. K, Jang, S, Kim, M. J, Kim, J. H, Chung, M. J, Kim, K. J, Ha, N. J. Anti-proliferative effects of Bifidobacterium adolescentis SPM0212 extract on human colon cancer cell lines. *BMC cancer*, 2008;8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-310>
21. Kim, H, Oh, R, Park, S, Ji, G. E, Park, M. S, Kim, S. E. Bifidobacterium longum RAPO enhances efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in a mouse model of triple-negative breast cancer. *Cancer Research*, 2021;81(13_Supplement), 72-72. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-72>
22. Chowdhury, S, Castro, S, Coker, C, Hinchliffe, T. E, Arpaia, N, Danino, T. Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity. *Nature medicine*, 2019;25(7), 1057-1063. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0498-z>
23. Sharma, A. K, Dhasmana, N, Dubey, N, Kumar, N, Gangwal, A, Gupta, M, Singh, Y. Bacterial virulence

- factors: secreted for survival. *Indian journal of microbiology*, 2017;57, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12088-016-0625-1>
24. Paiva, A. D, de Oliveira, M. D, de Paula, S. O, Baracat-Pereira, M. C, Breukink, E, Mantovani, H. C. Toxicity of bovicin HC5 against mammalian cell lines and the role of cholesterol in bacteriocin activity. *Microbiology*, 2012;158(11), 2851-2858. <https://doi.org/10.1099/mic.0.062190-0>
 25. Abdi-Ali, A., Worobec, E. A., Deezagi, A., & Malekzadeh, F. Cytotoxic effects of pyocin S2 produced by *Pseudomonas aeruginosa* on the growth of three human cell lines. *Canadian journal of microbiology*, 2004;50(5), 375-381. <https://doi.org/10.1139/w04-019>
 26. Kaur S, Kaur S. Bacteriocins as potential anticancer agents. *Front Pharmacol*.2015;;6:272. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00272>
 27. Zainodini N, Hassanshahi G, Hajizadeh M, Falahati-Pour SK, Mahmoodi M, Mirzaei MR. Nisin induces cytotoxicity and apoptosis in human asterocytoma cell line (SW1088). *Asian Pacific J Cancer Prev: APJCP*. 2018;19(8), 2217. [10.22034/APJCP.2018.19.8.2217](https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2217)
 28. Kim, R. H, Coates, J. M, Bowles, T. L, McNerney, G. P, Sutcliffe, J, Jung, J. U et al. Arginine deiminase as a novel therapy for prostate cancer induces autophagy and caspase-independent apoptosis. *Cancer research*, 2009;69(2), 700-708. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3157>
 29. Murphy, J. R. Mechanism of diphtheria toxin catalytic domain delivery to the eukaryotic cell cytosol and the cellular factors that directly participate in the process. *Toxins*, 2011;3(3), 294-308 <https://doi.org/10.3390/toxins3030294>
 30. Lewis, D. J, Dao Jr, H, Nagarajan, P, Duvic, M. Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma: Complete remission for 13 years after denileukin difitox. *JAAD case reports*, 2017;3(6), 501-504. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2017.06.031>
 31. Voth, D. E, Ballard, J. D. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. *Clinical microbiology reviews*, 2005;18(2), 247-263 <https://doi.org/10.1128/cmr.18.2.247-263.2005>
 32. Zhang, Y, Li, Y, Li, H, Chen, W, Liu, W. Clostridium difficile toxin B recombinant protein inhibits tumor growth and induces apoptosis through inhibiting Bcl-2 expression, triggering inflammatory responses and activating C-erbB-2 and Cox-2 expression in breast cancer mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018;101, 391-398. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.045>
 33. Bhattacharjee, R. N, Park, K. S, Uematsu, S, Okada, K, Hoshino, K, Takeda, K et al. Escherichia coli verotoxin 1 mediates apoptosis in human HCT116 colon cancer cells by inducing overexpression of the GADD family of genes and S phase arrest. *FEBS letters*, 2005;579(29), 6604-6610. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.10.053>
 34. Yamada, T, Goto, M, Punj, V, Zaborina, O, Chen, M. L, Kimbara, K et al. Bacterial redox protein azurin, tumor suppressor protein p53, and regression of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002;99(22), 14098-14103. <https://doi.org/10.1073/pnas.22253969>
 35. Yamada, T, Goto, M, Punj, V, Zaborina, O, Kimbara, K, Das Gupta, T. K, Chakrabarty, A. M. The bacterial redox protein azurin induces apoptosis in J774 macrophages through complex formation and stabilization of the tumor suppressor protein p53. *Infection and immunity*, 2002;70(12), 7054-7062. <https://doi.org/10.1128/iai.70.12.7054-7062.2002>
 36. Goto, M, Yamada, T, Kimbara, K, Horner, J, Newcomb, M, Gupta, T. D, Chakrabarty, A. M. Induction of apoptosis in macrophages by *Pseudomonas aeruginosa* azurin: tumour-suppressor protein p53 and reactive oxygen species, but not redox activity, as critical elements in cytotoxicity. *Molecular microbiology*, 2003;47(2), 549-559. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03317.x>
 37. Punj, V, Bhattacharyya, S, Saint-Dic, D, Vasu, C, Cunningham, E. A, Graves, J et al. Bacterial cupredoxin azurin as an inducer of apoptosis and regression in human breast cancer. *Oncogene*, 2004;23(13), 2367-2378 <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207376>
 38. Baban, C. K, Cronin, M, O'Hanlon, D, O'Sullivan, G. C, Tangney, M. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer. *Bioengineered bugs*, 2010;1(6), 385-394. <https://doi.org/10.4161/bbug.1.6.13146>
 39. Amer, M. H. (Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Molecular and cellular therapies*, 2014;2(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/2052-8426-2-27>
 40. Song, S, Vuai, M. S, Zhong, M. The role of bacteria in cancer therapy—enemies in the past, but allies at present. *Infectious agents and cancer*. 2018;13(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0180-y>
 41. Morales, A, Eidinger, D, Bruce, A. W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology*, 1976;116(2), 180-182. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)58737-6)
 42. Sieow, B. F. L, Wun, K. S, Yong, W. P, Hwang, I. Y, Chang, M. W. Tweak to treat: reprogramming bacteria for cancer treatment. *Trends in cancer*, 2021;7(5), 447-464. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.11.004>
 43. Roberts, N. J, Zhang, L, Janku, F, Collins, A, Bai, R. Y, Staedtke, V, et al. Intratumoral injection of Clostridium novyi-NT spores induces antitumor responses. *Science translational medicine*, 2014;6(249), 249ra111-249ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008982>
 44. Maciag, P. C, Radulovic, S, Rothman, J. The first clinical use of a live-attenuated Listeria monocytogenes vaccine: a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. *Vaccine*, 2009;27(30), 3975-3983. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.041>
 45. Wood, L. M, Guirnalda, P. D, Seavey, M. M, Paterson, Y. Cancer immunotherapy using Listeria monocytogenes and listerial virulence factors. *Immunologic research*, 2008;42, 233-245. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8087-0>
 46. Sasaki T, Fujimori M, Hamaji Y, Hama Y, Ki I, Amano J, et al. Genetically engineered Bifidobacterium longum for tumor-targeting enzyme-prodrug therapy of autochthonous mammary tumors in rats. *Cancer Sci*.2006;;97:649-57. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00221.x>
 47. Yu, Y, Lin, S, Chen, Z, Qin, B, He, Z, Cheng, M et al. Bacteria-driven bio-therapy: From fundamental studies to clinical trials. *Nano Today*,2023; 48, 101731. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2022.101731>
 48. Huh, W. K, Brady, W. E, Fracasso, P. M, Dizon, D. S, Powell, M. A, Monk, B. J et al. Phase II study of axalimogene filolisbac (ADXS-HPV) for platinum-refractory cervical carcinoma: An NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology*, 2020;158(3), 562-569. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.493>
 49. Sinha, S, Kuo, C. Y, Ho, J. K, White, P. J, Jazayeri, J. A, Pouton, C. W. A suicidal strain of Listeria monocytogenes is effective as a DNA vaccine delivery system for oral administration. *Vaccine*, 2017;35(38), 5115-5122. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.014>
 50. Loeffler, D. I, Schoen, C. U, Goebel, W, Pilgrim, S. Comparison of different live vaccine strategies in vivo for delivery of protein antigen or antigen-encoding DNA and mRNA by virulence-attenuated Listeria monocytogenes. *Infection and immunity*, 2006;74(7), 3946-3957. <https://doi.org/10.1128/iai.00112-06>

51. Hu, J, Chen, C, Zhang, S, Zhao, X, Xu, H, Zhao, X, Lu, J. R. Designed antimicrobial and antitumor peptides with high selectivity. *Biomacromolecules*, 2011;12(11), 3839-3843. <https://doi.org/10.1021/bm201098j>
52. Tørfoss, V, Isaksson, J, Ausbacher, D, Brandsdal, B. O, Flaten, G. E, Anderssen, T. et al. Improved anticancer potency by head-to-tail cyclization of short cationic anticancer peptides containing a lipophilic β 2, 2-amino acid. *Journal of Peptide Science*, 2012;18(10), 609-619. <https://doi.org/10.1002/psc.2441>
53. Dang, L. H, Bettegowda, C, Huso, D. L, Kinzler, K. W, Vogelstein, B. Combination bacteriolytic therapy for the treatment of experimental tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001;98(26), 15155-15160. <https://doi.org/10.1073/pnas.25154369>
54. Hatefi, A, Canine, B. F. Perspectives in vector development for systemic cancer gene therapy. *Gene therapy & molecular biology*, 2009;13(A), 15.