

TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ DERNEĞİ

SANAL KONGRESİ



*Pandemi Gölgesinde Geçen 2020
Yılında Onkolojide Neler Deđiřti?*

12-15 KASIM

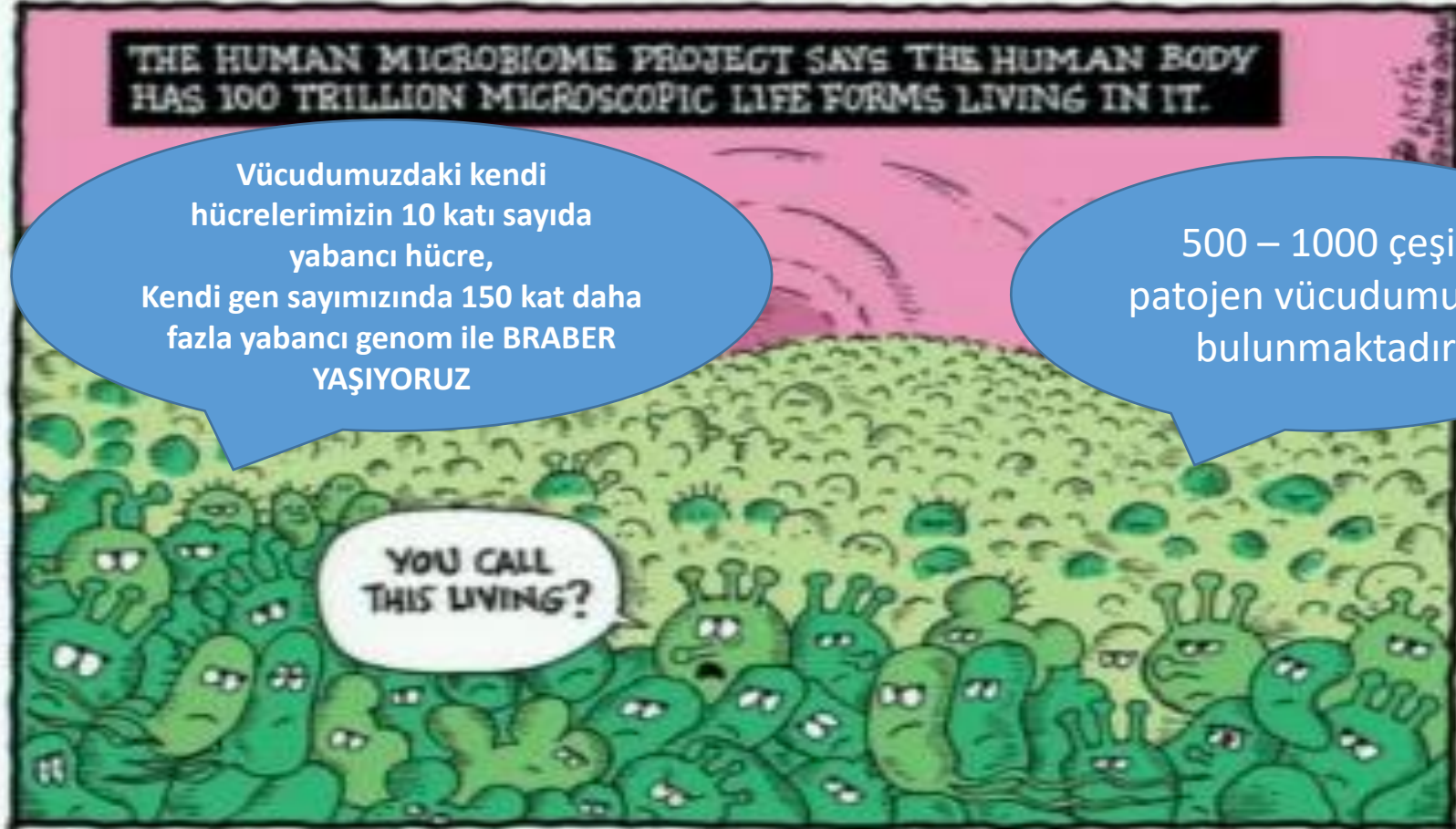
2020



Mikrobiyata ve Kanser

Dr Cemil Bilir
Sakarya Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji BD.

There are more bacteria living in your gut than there are people on the planet...



Vücudumuzdaki kendi hücrelerimizin 10 katı sayıda yabancı hücre, Kendi gen sayımızda 150 kat daha fazla yabancı genom ile BRABER YAŞIYORUZ

500 – 1000 çeşit patojen vücudumuzda bulunmaktadır

Human health depends on microbiota health



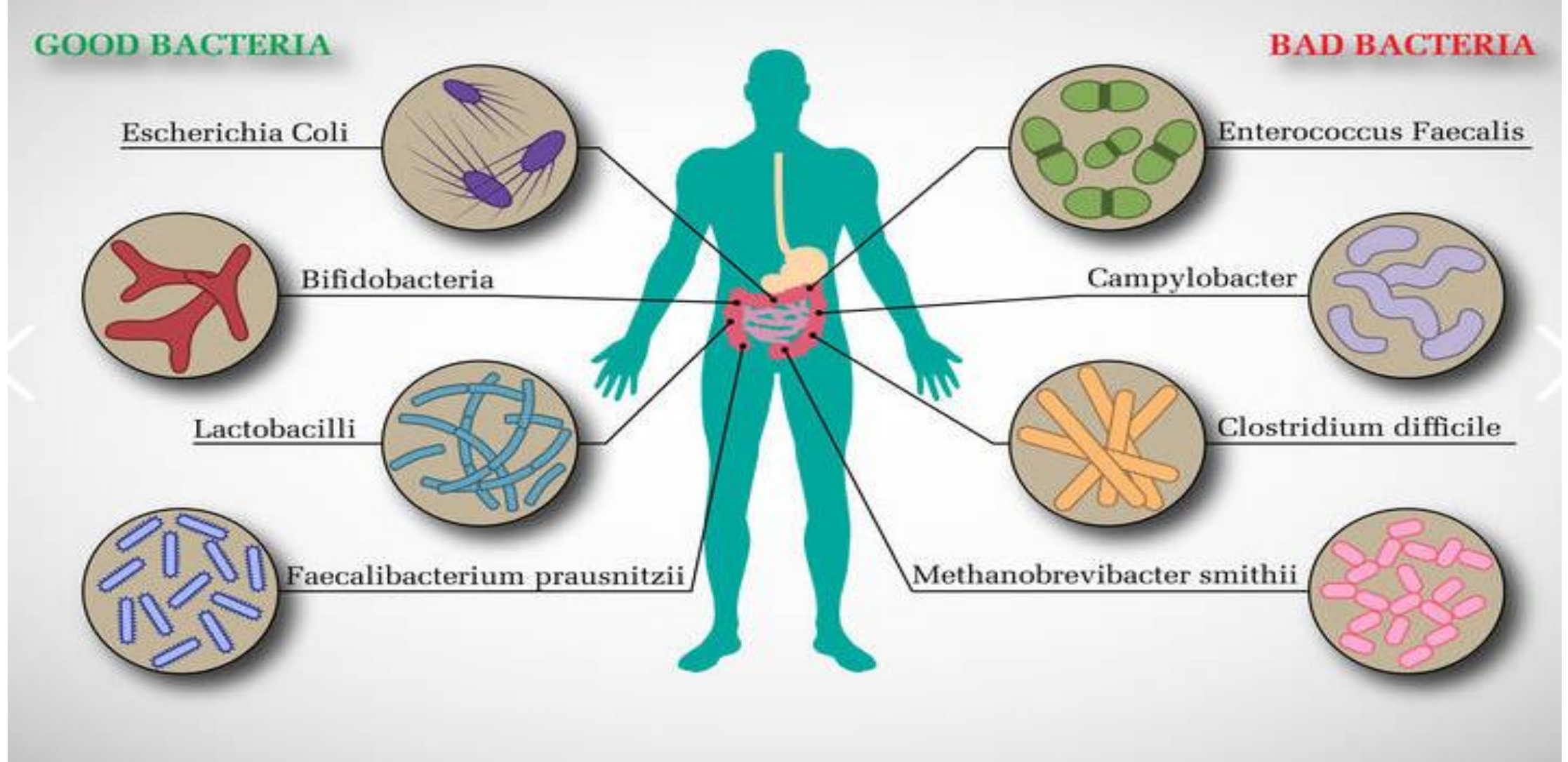
<http://joanarizou.com/bioart/otherself.html>

**We are super-organisms of human and microbial cells
We exist in a delicate host : microbe equilibrium**

Mikrobiyota

- Vücudumuzun epitelyal bariyer yüzeylerinde yaşayan bakteri ve diğer organizmaları (fungus, protozoa, virüs vs.) ya da birlikte yaşadığımız özel türlerin tamamını tanımlamaktadır.
- Mikrobiyota, hematopoez, inflamasyon ve immünite başta olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyon üzerinde etkisi bulunmaktadır.
- Yaş, coğrafi farklılıklar, diyet alışkanlıkları, antibiyotikler, probiyotikler gibi faktörler intestinal motilite, pH, redoks durumu, mikronutrientler, sekresyonlar (asit, safra, mukus, enzimler) gibi tanımlanmış birçok etiyolojik faktör, mikrobiyotanın kompozisyonunun farklılık göstermesine yol açabilmekte, ve bu değişiklikler **diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser** dahil birçok kronik hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

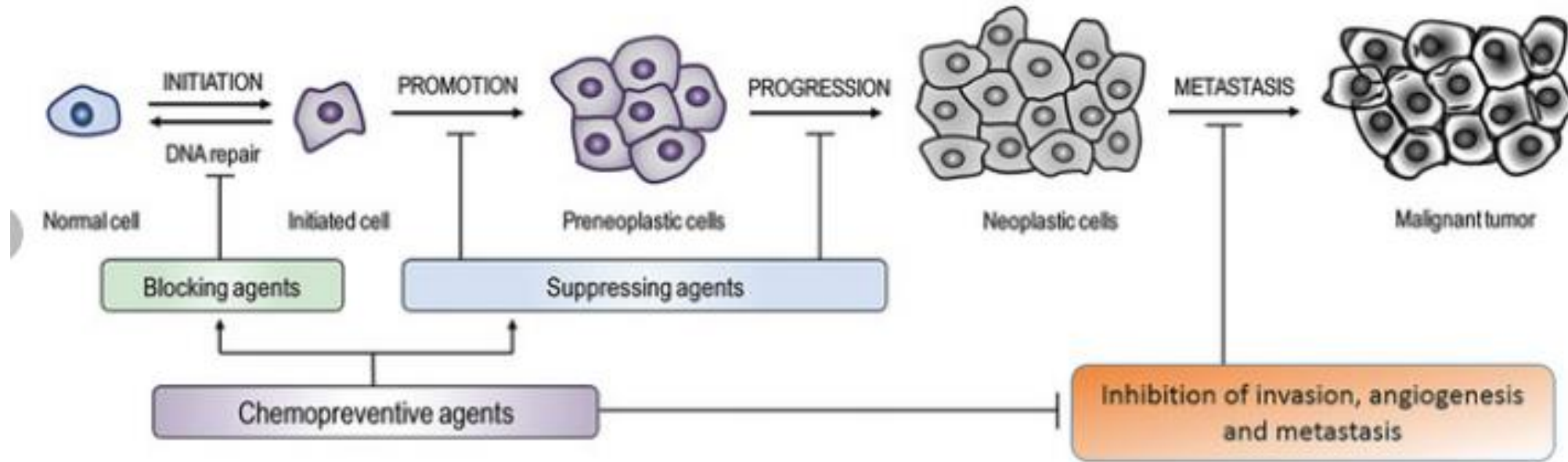
Mikrobiyatamız= YENİ BİR ORGAN ?



Mikrobiyoloji ve Kanser

- Tüm kanserlerin yaklaşık %15 'inde patojenik mikroorganizmalar etken olarak tanımlanmıştı. Karaciğer, serviks, mide, nazofarenks ve kaposi sarkomunun ağırlıklı olarak infeksiyon ajanları nedeniyle oluştuğu ve bu tümörlerin oluşmasında rol aldılar.
 - Hepatit B ve C,
 - HPV,
 - Helikobakteri pilori,
 - Epstein Barr virüsü
- Bu ajanlar, tümör supresyonunun bozulması, konakçı DNA'sında virusun onkogenik etkileşimi, lokal immün yanıtı bozması gibi farklı biyolojik yöntemlerle tümör oluşumuna neden olmaktadır.

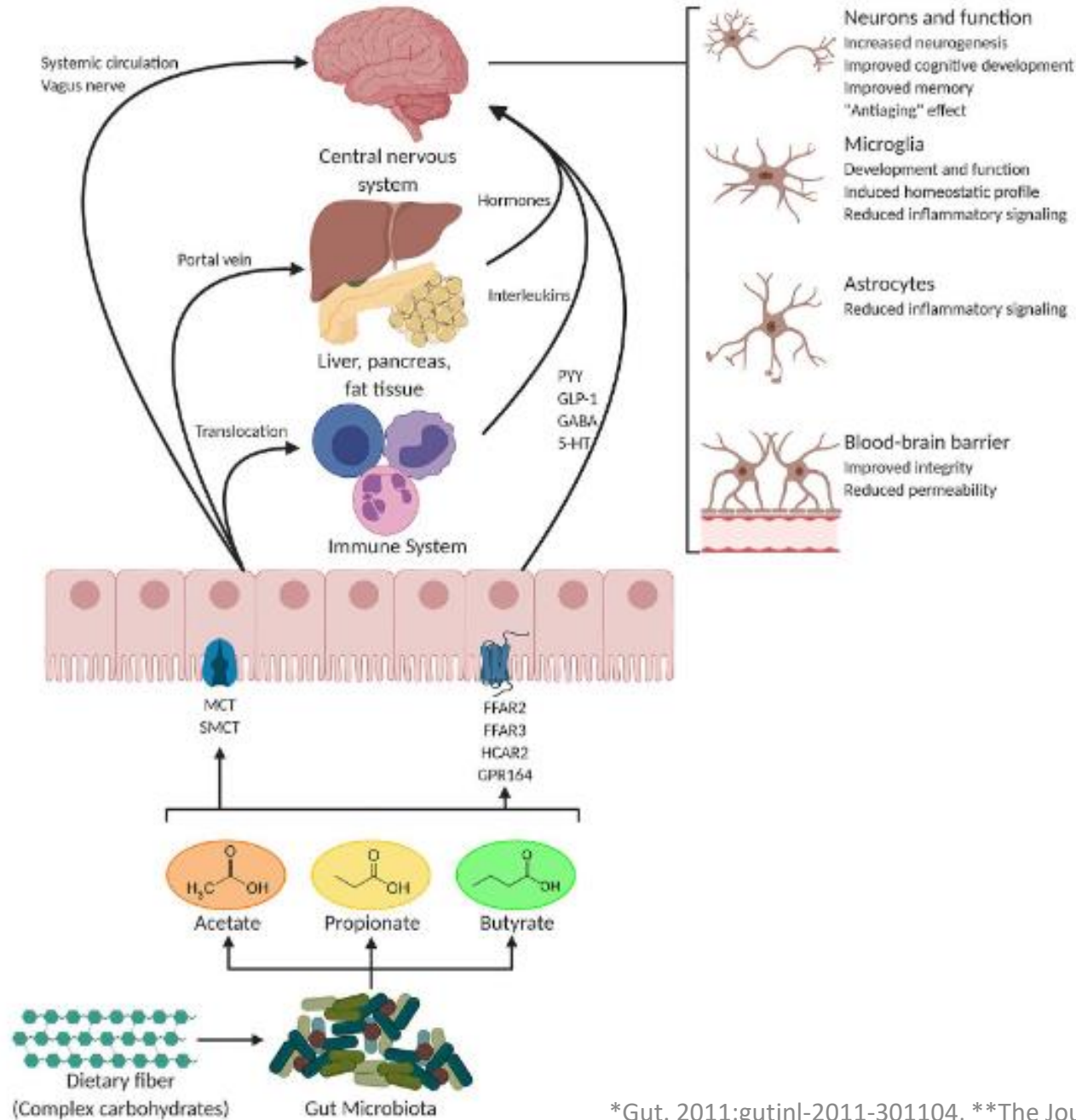
Vücudumuzdaki simbiyotik ve kommensal organizmaların karsinogenezdeki rolü ???



Mikrobiyotanın karsinogenezdeki rolü temel olarak 3 kategoride incelenmektedir

1. Gastrointestinal sistem mukozasında orantısız proinflamatuvar sinyalizasyonu başlatarak nihayetinde neoplazi ile sonuçlanabilen bir sürece sebep olabilmektedir.

- Mikrobiyota, mukozal bariyer direncinin artırılmasına katkıda bulunarak, mukozal dokuları antijen ve patojenlerden korumaktadır.
- Mikrobiyotanın intestinal bariyerin yıkımı sonucu hemapoetik hücreler ile **direk teması** KARSİNOGENEZDEKİ İNFLAMATUAR SÜRECİ BAŞLATABİLMEKTEDİR.
- ROS (Reaktif oksijen) oluşumu DNA hasarı, mutasyonların oluşumu ve NF-kB gibi transkripsiyon yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır. Örneğin *Enterococcus faecalis* bolca superoksid oluşturmaktadır.



- Mikrobiyatadaki fermantasyon ile barsakta KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ oluşmakta ve bunlar G protein aracılı immunitiyi desteklemektedir. *
- KZYA leri **Treglerin** fonksiyonları düzenler, enterositlerdeki **IL-18** üretimini arttırarak mukozal fonksiyon koruyucu etkinlik gösterir.*
- IL-18 knock out yapılan ratlarda kolon kanseri gelişimi gösterilmiştir. **

- STAT3 aracılığı ile lamina propiadaki lenfoid dokuda üretilen **IL-22** intestinal bariyeri, bakteriyel etmenler ve proinflamatuvar süreçlerden korur ve aynı zamanda antikarsinojeniktir.
- Mikrobiyotanın önemli bakterilerinden olan bakterioides fragilis, kapsüler polisakkarit A ile **IL-10** sekrete eden Treg hücre diferensiyasyonunu sağlar ve bu mekanizma kolon inflamasyonu ve inflamasyonla ilişkili patolojik olaylardan koruyucu özelliğindedir.
- Lokal bariyere olan katkısı dışında mikrobiyota sistemik immünitinin korunması ve sürdürülmesinde önem işlevlere sahiptir.
 - Farelerde mikrobiyotanın olmaması pek çok anatomik bölgede direnç gösterilemeyen enfeksiyonların gelişimi, otoimmün hastalıklar, kemoterapi direnci, immün tedavilere azalmış yanıt oranları dahil birçok patolojik süreç ve ölümle sonuçlanmaktadır.

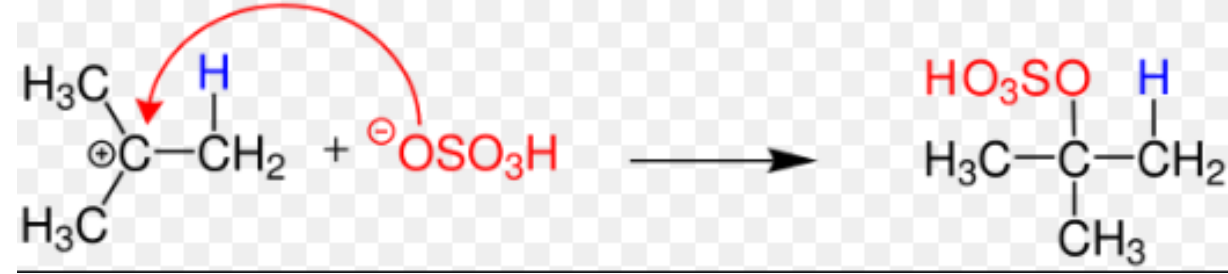
Toll-like receptors (TLRs)

- Proinflamatuvar stimülusta en güçlü oyuncularındandır. TLR indüksiyonu IL ler, **TNF alfa** üretimini tetikler. Daha alt yolaklardan **NF kappa Beta, STAT3** sinyalleri ile cell survival ve apoptozun baskılanmasına yol açarlar.
 - Bu yolaklar örneğin MYD88 mutasyonu ile NF k-Beta ve STAT3 yolak aktivasyonu ile lenfoma oluşumunda görülmüştür.
 - TLR2 ler peptidoglikan ve lipoteikoik asit ile mide kanserin sürecini başlatırlar.
 - TLR4 gram negatif duvarında olan LPS te olup cilt, KC ve kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir.
 - TLR ler bir çok büyüme faktörü (amphiregulin, epiregulin, and hepatocyte growth factors) ile karsinogeneze ve metastatik sürece katkı sağlar.
- Buradan öğrendiklerimiz ile farmakolojik olarak MYD88 inaktivasyonu, antibiyotik kullanımı veya IL17/23 inhibisyonu tümör regresyonu ile sonuçlanabilir.

NOD-like receptors (NLRs)

- NOD 2 disfonksiyonunun CROHN's hastalığı ile ilişkisi net ortaya konmuştur.
- NOD2 aktivasyonu ise NF kappa Beta formasyonunda ve bakteryal kolonizasyonda rol alır. Bu sebeple NOD2 fonksiyon kaybı yapabilen durumlar/mutasyonlar intestinal disbiyozis ve artmış kolorektal kanser riski ile konağı maruz bırakır.
- NOD1 eksikliği bakterilere karşı bağırsak savunmasında önemli rol almaktadır.
- NLRP6 diğer bir NLR üyesi olup inflamasyon başlatıcı ve tumorigenezis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

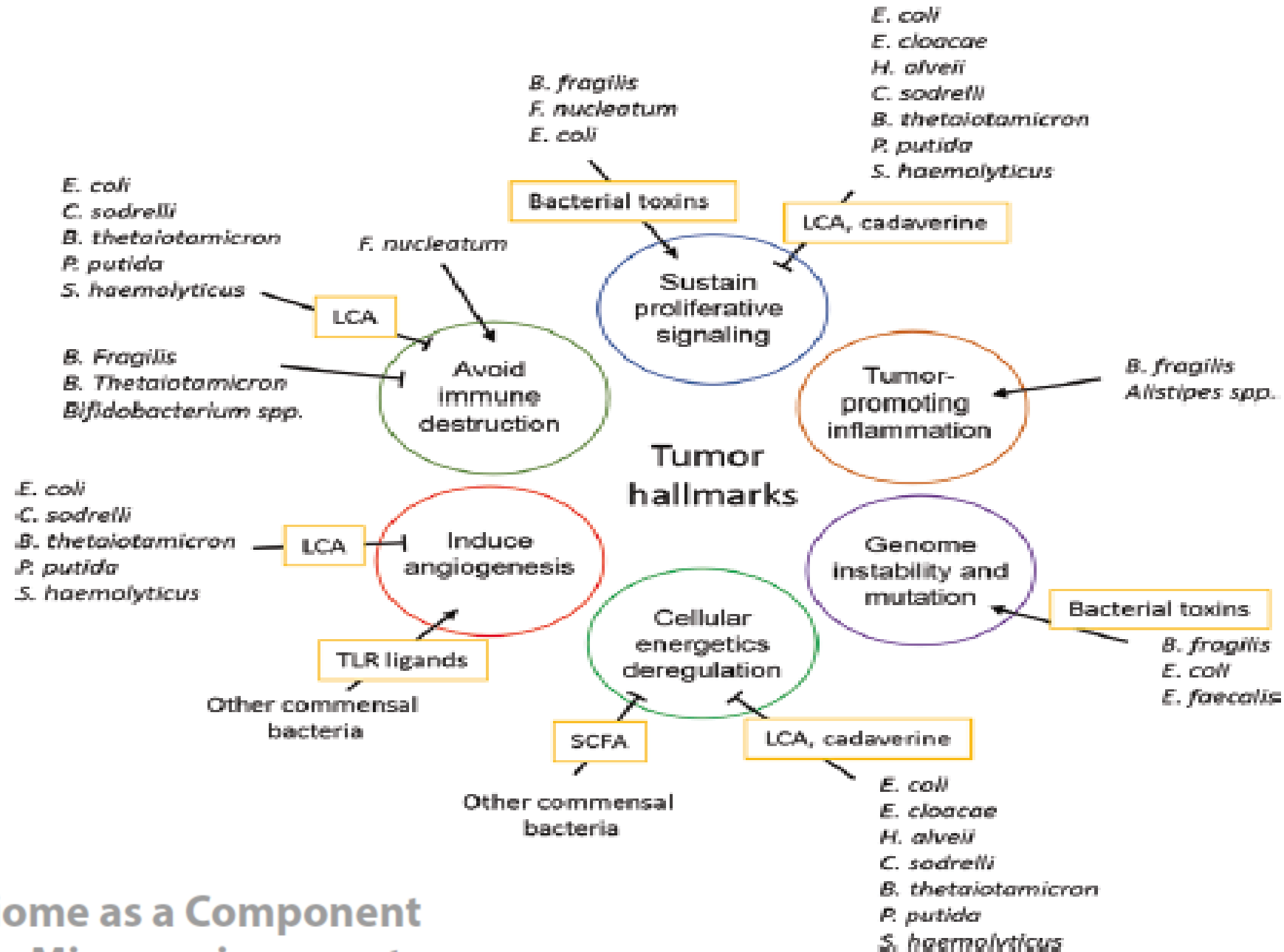
Hidrojen sulfat



- **Taurin**, sinir sistemi ve beyindeki potasyum ve kalsiyum düzeninin sağlanmasında etkisi bulunur. Hem fiziksel hem de zihinsel gelişimin bir parçasıdır. inek sütünden, etten, balıktan ve yumurtadan elde edilebilir
- *Hidrojen sülfat diyetle alınan taurinin yıkılması ile oluşur.*
- *HS yüksek düzeyde inflamatuvar olup, Kolonosit proliferasyonunda **ERK1/2 yolağını aktifleyerek** rol alır. İlaveten mukus sentezini engeller, butirat oksidasyonunu engelleyip sitokrom oksidaz aktivitesini azaltarak **SERBEST RADİKAL** oluşumuna yol açar.*
- *Fusobacteria ailesi ve Deltaproteobacteria lar hidrojen sulfat oluşumu ile CRC de rol oynarlar.*

Bakteri türlerine özgü olası etkiler

- *Lactococcus* suşları NK ların sitotoksik etkilerini sürdürmelerinde yardımcı,
- *Bifidobacterium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, ve *Bacteroides fragilis* dentritik hücrelerin fonksiyonları için yardımcı etken olup anti tümör sitotoksik T hücre etkisini arttırıcı özellikleri vardır.
- *Fusobacterium nucleatum* sitotoksik T lenfositlerin koruyucu etkilerini azaltmakta antikanser immunitede etkili olmaktadır.
- Gr negatifler (*E. coli*, *Helicobacter species*, ve *Salmonella typhi*) cytolethal distending toxin (CDT) üreterek G2/M arresti ve DNA hasarı yaparlar, CRC, Safra kesesi ve Gastrik kanser ilede ilişkileri gösterilmiştir.
- E.coli tarafından üretilen colibactin ler ise genotoksik ve DNA çift sarmal hasarı ile CRC ile ilişkilendirilmişlerdi.
- *Bacteroides fragilis* toksini Wnt/Beta katenin yolağını aktifler, epitelyal proliferasyona ve adhezyon moleküllerinin (E cadherin) yıkımına yol açar.



The Microbiome as a Component of the Tumor Microenvironment

Mikrobiyotanın karsinogenezdeki rolü temel olarak 3 kategoride incelenmektedir

2) Bazı mikrobiyal türler direk veya indirek olarak konak hücresinde sitotoksik etkilere sahiptir ve hücrede karsinogenezi tetikleyen patolojik genomik değişiklikleri başlatabilirler.

- Pek çok mikrobiyal etmenin özellikle, entereokokus fekalis, enterotoksijenik bakteriodes fragilis, entero patojenik E.koli, fusobakteriyum spp ve streptokokus gallolitukusun, konak hücreleri üzerine direk toksik etkileri ile karsinogenezis aşamalarındaki rolü tanımlanmıştır.
- Fusobakteriyum nukleatum, E-kadherine bağlanarak wnt /katenin yolak aktivasyonu yapmakta ve tümör proliferasyonunda rol oynamaktadır.
- Atm-/- farelerde disbiosis varlığında, çevresel faktörlerin deneysel kullanımı ile lenfoma gelişimi gözlenmiştir.

Mikrobiyotanın karsinogenezdeki rolü temel olarak 3 kategoride incelenmektedir

3) Mikrobiyal metabolizma sonucu oluşan bazı ürünler, epitel için toksik ya da koruyucu olabilmekte ve neoplastik transformasyonu başlatabilmektedir ya da engelleyebilmektedir.

- Alınan besinlerin Mikrobiyotada metabolizması sonucu oluşan bütirat, ürolitinler, ekuol gibi biyoaktif bazı maddeler, antioksidan, anti inflamatuvar ve antianjiogenik özelliklere ve histon deasetilaz aktivitesinde azaltıcı fonksiyonlara sahiptirler.
- Bu moleküller, karsinogenez aşamasında aktifleyici ya da süprese edici etki göstererek aktif rol alabilmektedirler.

Östrojen

- Barsak mikrobiyotası kan östrojen seviyeleri ile yakından ilgilidir.
- **Beta Glukronidaz** enzimi Östrojenin dekonjugasyonuna yol açarlar, ve ekstrede edilen östrojenin dekonjugasyonunda REUPTAKE ine yol açar ve sistemik olarak Östrojenin devamlılığında önemli bir rol alır.
- β -glucuronidases enzimi içeren bakteriler; *Firmicutes* , *Bacteroidetes*: *Alistipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Dermabacter*, *Edwardsiella*, *Escherichia*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Marvinbryantia*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, and *Tannerella*.
- *Bu yolla REKATİVE edilen ve dolaşıma giren ÖSTROJEN reseptörleri veya ER yolağını tekrar aktive edebilir.*

KZYA (Short chain fatty acids)

- Asetat, butirat, laktat ve proprionat önemli KZYA dendir.
- KZYA ler son çalışmalarda yeni hedefler olarak belirlenmiştir, özellikle de obezite, metabolik hastalıklar ve Lipoma tedaviler için.
- Aynı zamanda KZYA nin **antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antineoplastik** etkileride ve otofaji kontrol etkiside mevcuttur. Bu sebeple KZYA leri kolonik mukozada KORUYUCU bir etkiye sahiptir.
- Asetat kolon florasında bir çok bakteri tarafından yapılmaktadır ancak butirat oluşumu en çok *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia faecalis*, *Odoribacter*, ve *Anaerotruncus* species tarafından, Proprionat oluşumu en çok *Bacteroidetes*, *Lachnospiraceae*, ve *Negativicutes* suşlarınca yapılmaktadır.
- KZYA kanser açısından POZİTİF veya NEGATİF etkinlik gösterebilirler.

Article | [Open Access](#)

Systemic effect of

JAMA
Network | **Open**[™]**Original Investigation** | Oncology

Clélia Coutzac, Jean

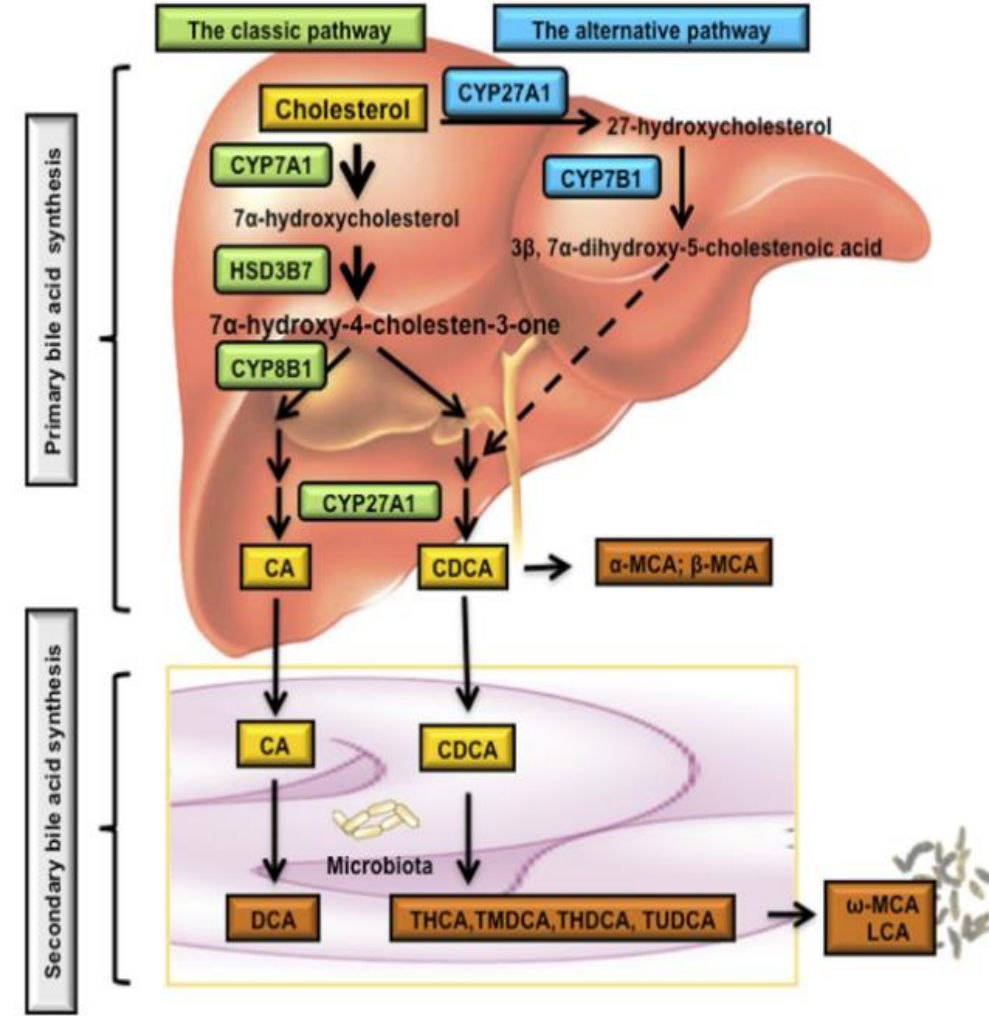
Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors

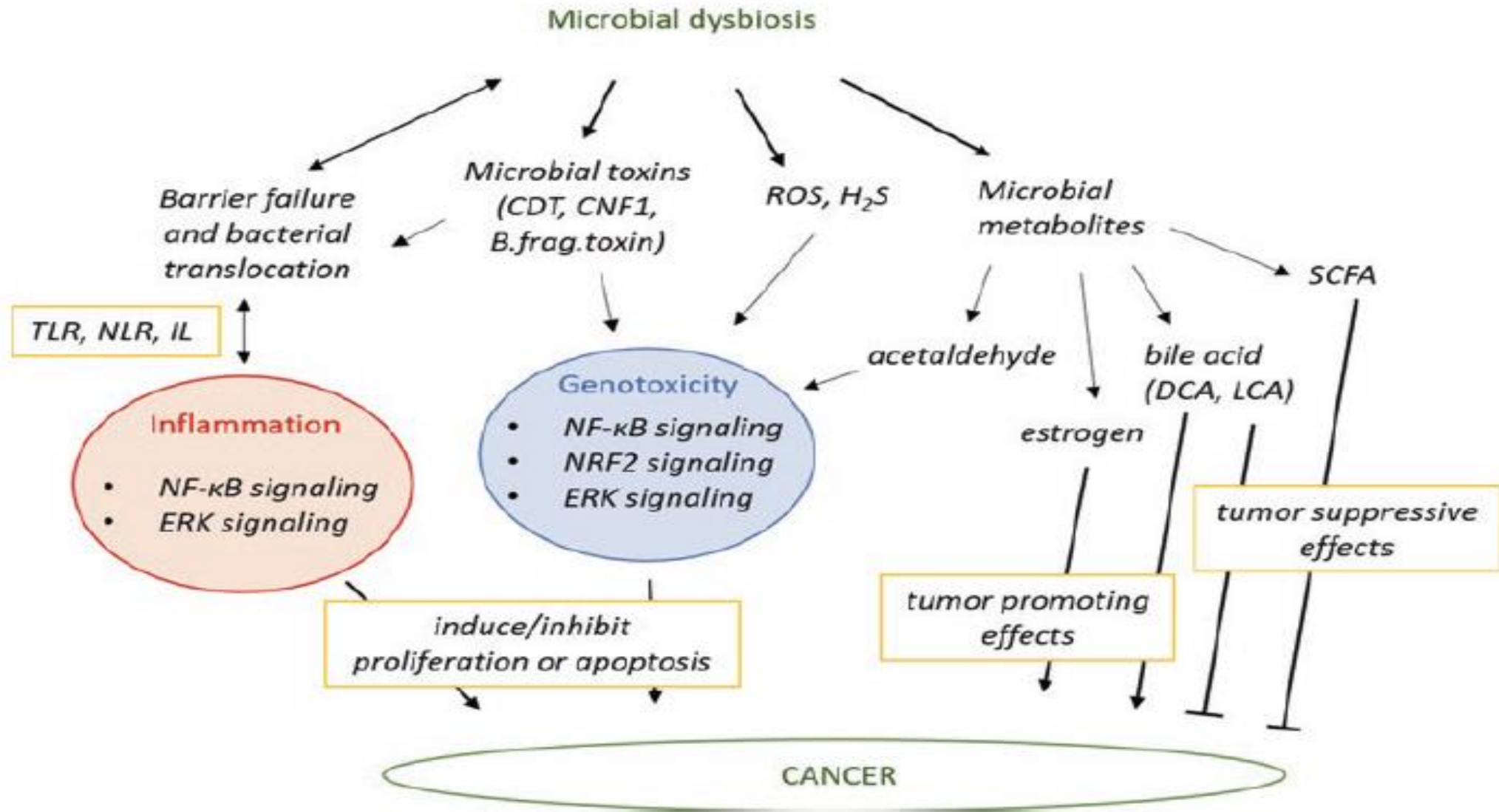
Motoo Nomura, PhD; Ryosuke Nagatomo, MPhRM; Keitaro Doi, MD; Juko Shimizu, MPhRM; Kiichiro Baba, MD; Tomoki Saito, MD; Shigemi Matsumoto, PhD; Koichi Inoue, PhD; Manabu Muto, PhD

RESULTS Among 52 patients enrolled, the median (range) patient age was 67 (27-84) years, and 23 (44%) were women. Median (range) duration of follow-up of the survivors after administration of PD-1i was 2.0 (0.4-4.1) years. The overall response rate was 28.8%. **High concentrations of some SCFAs were associated with longer progression-free survival.** These included fecal acetic acid (hazard ratio [HR], 0.29; 95% CI, 0.15-0.54), propionic acid (HR, 0.08; 95% CI, 0.03-0.20), butyric acid (HR, 0.31; 95% CI, 0.16-0.60), valeric acid (HR, 0.53; 95% CI, 0.29-0.98), and plasma isovaleric acid (HR, 0.38; 95% CI, 0.14-0.99).

Safra Asitleri

- Barsak mikrobiyotası primer safra asitlerini dekonjugasyon, oksidasyon veya dihidroksilasyon ile sekonder safra asitlerine çevirirler.
- Sekonder safra kolonik epitelin yenilenmesinde rol alır.
- Yüksek yağ tüketimi ile mikrobiyom tarafından sekonder safra (deoksikolik asit) özellikle clostridium larca üretilir, **deoksikolik asitte karsinogenez için promoter bir rol alır**. DCA ile protein kinaz C, ERK1/2 sinyal üretimi ve epidermal growth reseptörler uyarılır ve CRC, özefagus kanser ile ilişkilendirilmiştir.
- **Litokoeik asit** ise *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides intestinalis*, *Clostridium scindens*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium hylemonae*, ve *E. coli*. Suşlarınca oluşturulur. LCA ise epitelyal mezenkimal transizyonu ve VEGF i inhibe ederek anti tümör aktiviteyi arttırmaktadır.
- LCA yüksekliği ile azalmış meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir.





1. 10.3 Mechanisms by which microbial dysbiosis modulates carcinogenesis

İlaç metabolizması

- Barsak Mikrobiyotası birçok düzeyde ilaç farmakokinetiklerini, antikanser aktivite ve toksisiteyi etkilemektedir. Birçok oral ilacın absorpsiyonu ve biyoyararlanımı dolaşıma girmeden önceki barsaktaki konak ve bakterial enzimlere maruziyetine bağlıdır.
 - **Metotrexatin** hidrolizi ve **irinotekanın** detoksifiye formu CPT-11'in gut Mikrobiyota tarafından etkilendiği gösterilmiştir.
 - irinotekan, karaciğer ve incebarsak dokusundaki karboksil esteraz aracılığı ile aktif formu olan SN-38'e çevrilir ve sonrasında **UDP- Glikuronil transferaz** aracılığıyla inaktif formu olan SN-38G'ye dönüştürülerek barsağa sekrete edilir. Barsakta, SN-38G bakteriyel **B-glikuronidaz** aracılığıyla yeniden aktif form olan ve intestinal toksisite ve diareyi indükleyen SN-38'e dönüştürülebilir

Mikrobiyata ve Kansere türü

- KC kanlanması %70 ni intestinal venlerden alır yani mikrobiyomdaki değişiklik KC de fibroz, hasar veya **HCC** ile sonuçlanabilir.
- Akciğerlerde PROTEOBACTERIA suşları hakim floara iken KOAH larda *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza* ve *Streptococcus pneumoniae* hakimiyeti gösterilmiş ancak direk **AC kanseri** ile ilişki henüz ???
- **Orofarenks** kanserlerinde *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, ve *Streptococcus mitis* hakimiyeti gösterilmiştir.
- **Meme kanserli** hastalarda ise artmış *Clostridiaceae*, *Faecalibacterium*, ve *Ruminococcaceae* gösterilmiş iken azalmış *Dorea* ve *Lachnospiraceae* suşları gösterilmiştir.

Kemoterapi ile Mikrobiyata deęişimi

- Barsak florası kanser tedavisi ile değişebilir ve mikrobiyom ilaç veya radyoterapinin etkinliğini değiştirebilir.
- **Bakteriler kemoteropatikleri aktive edebileceęi gibi inaktivede edebilir.**
- **Oxali/Cisplatin** DNA hasarı, TLR 4 bağımlı mekanzimalar ile antitümör ekti gösterirler ve farelerde antibiyotik kullanım sonrası bu ilaçların antikanser etkileri önemli derecede azalmıştır. Ayrıca tm infiltre hücrelerde ROS üretimide azalmıştır. İlaveten lactobasillus supplementasyonda yine farelerde negatif etkiyi geri çevirmiştir.
- **Siklofosfamid** kullanımı ile barsak floarsında anlamlı derecede bozulma gösterilmiştir. Laktobasillus plantarum um bu hasara karşı protektif olduğu gösterilmiştir.
- **Antrasiklinler**inde acinotrobakterleri azalttığı gösterilmiştir.
- SERM, taksanlar ve PARP inhibitörlerinininde GIS florasında değişiklik yaptığı gösterilmiştir.

Kemoterapiye yanıt

- Bakterilerle direk etkileşim kemoterapotiklerin biyotransformasyonu ile sonuçlanabilmekte ve efikasitesini etkileyebilmektedir.
- Örneğin; İntratümöral E. Coli inokulasyonu ile **gemstabinin** antitümöral etkisinde azalma ve geniş spektrumlu antibiotik kullanımı sonrası Parabacteroides distasonis aşırı üremesi **doksorubisinin** antitümöral etkisinde azalma saptanmıştır.
- Farede gut Mikrobiyota yokluğunda, tümör infiltre eden myeloid hücrelerden NADPH oksidaz-2 aracılığıyla parakrin reaktif oksijen türleri salınımının önlendiği ve buna ikincil **platin** etkisinde azalma gösterilmiştir.
- Mikrobiyotadan yoksun farelerde, erken genotoksik ve sitotoksik etkilere ilaveten adaptif immün yanıtta azalma sonucu **oksaliplatinin** indüklediği uzun dönem sağkalımda da azalmalar bildirilmiştir

Kemoterapi Toksisitesi

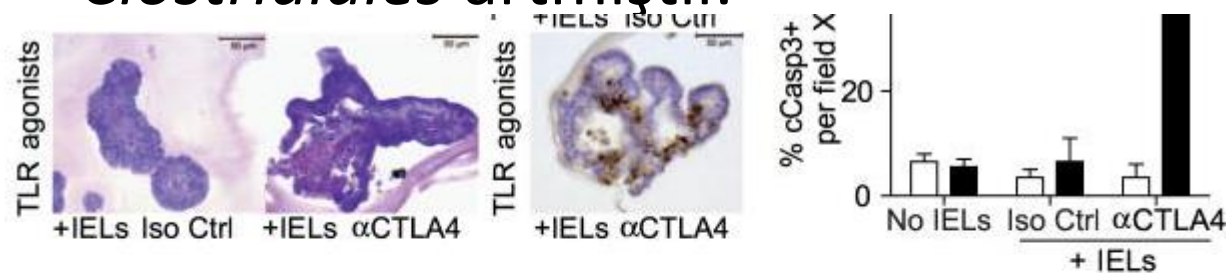
- Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Mikrobiyotadaki değişikliklerin sadece etyopatenez ve yanıt ile değil toksisite ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir.
- Oral ve intestinal Mikrobiyotadaki majör değişimler, kardiyomiyopati ve intestinal mukozit gibi doksorubisin kaynaklı ciddi yan etkiler ile ilişkili bulunmuştur.
- Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium bifidum probiotik kombinasyonu, sisplatin kaynaklı bazı toksisiteleri önlerken, aynı zamanda da antitümöral etkide artış sağlayabilmektedir.
- Kanser kaşeksisinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, bu durumun barsak Mikrobiyotası ve enerji metabolizması ile yakın ilişkili olduğu, Mikrobiyota değişimlerinin patojenezden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Mikrobiyata modülasyonu ve Kemoterapi etkinliği

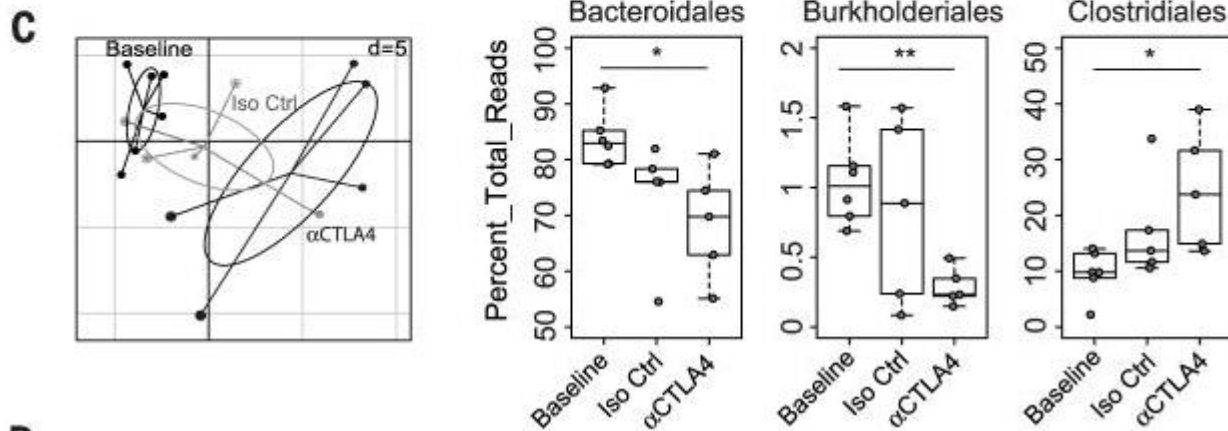
- Probiyotik: Flora içeriğinde olan bakteri içerikleri
- Prebiyotik: Floranın fonksiyonunu arttıran lifler vs destek ürünleri.
- *Lactobacillus acidophilus* suplementasyonu **Cisplatin** sensitivitesini arttırmış, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, ve *Lactobacillus rhamnosus* ise **5FU** toksisitesini, diyareyi azaltmışlardır. (INVIVO datalar)
- *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* kombinasyonu da RT nin GIS toksisitesini azaltmıştır.

İmmünoterapi ve Mikrobiyota

- CTLA 4 tedavi sonrasında mikrobiyomda değişiklik görülmüştür, *Bacteroidales* ve *Burkholderiales* seviyeleri azalmış, *Bacteroides* ve *Clostridiales* artmıştır.

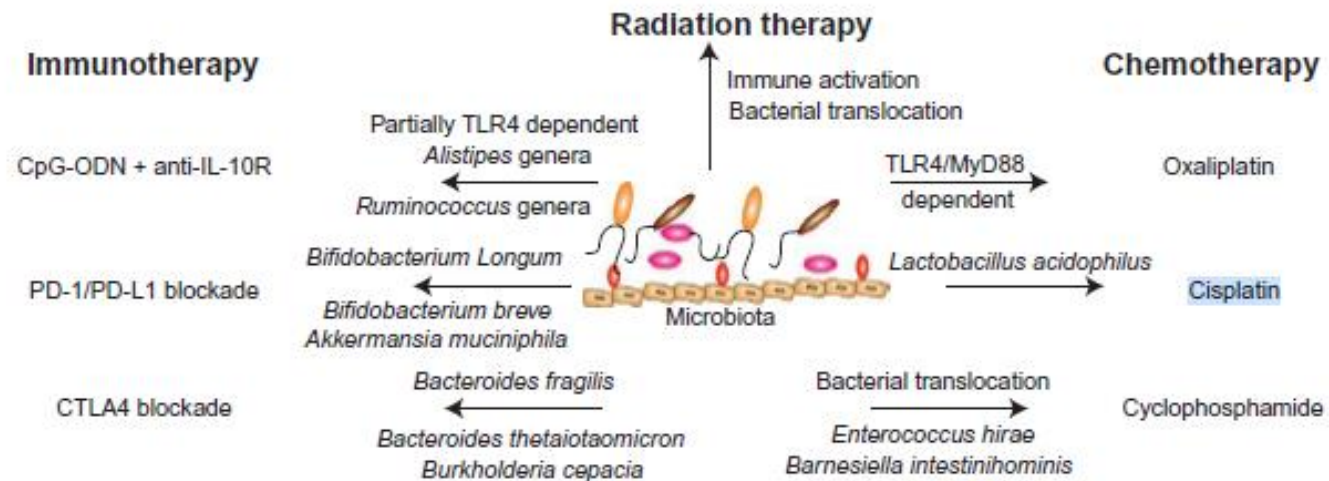


This study reveals a key role for *Bacteroidales* in the immunostimulatory effects of CTLA-4 blockade by the enhanced IL 12

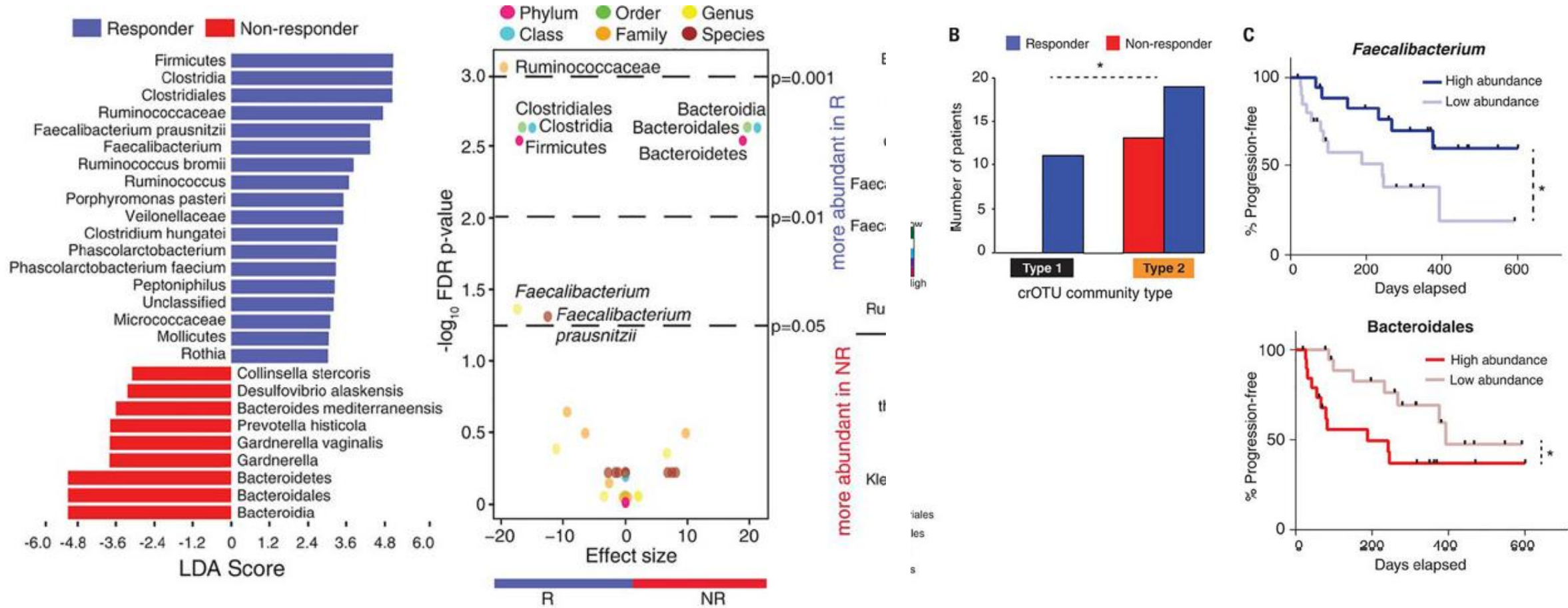


İmmunoterapi ve Mikrobiyata

- Fare modelinde *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* and *B.breve*) seviyesinde artış ile anti-PDL1 etkinliğinde artış gösterilmiştir.
- Melanom tanılı hastalarda ise IO tedavisi alanlarda artmış *Clostridiales*, *Faecalibacterium*, ve *Ruminococcaceae* suşları ile azalmış *Bacteroidales* seviyeleri daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.



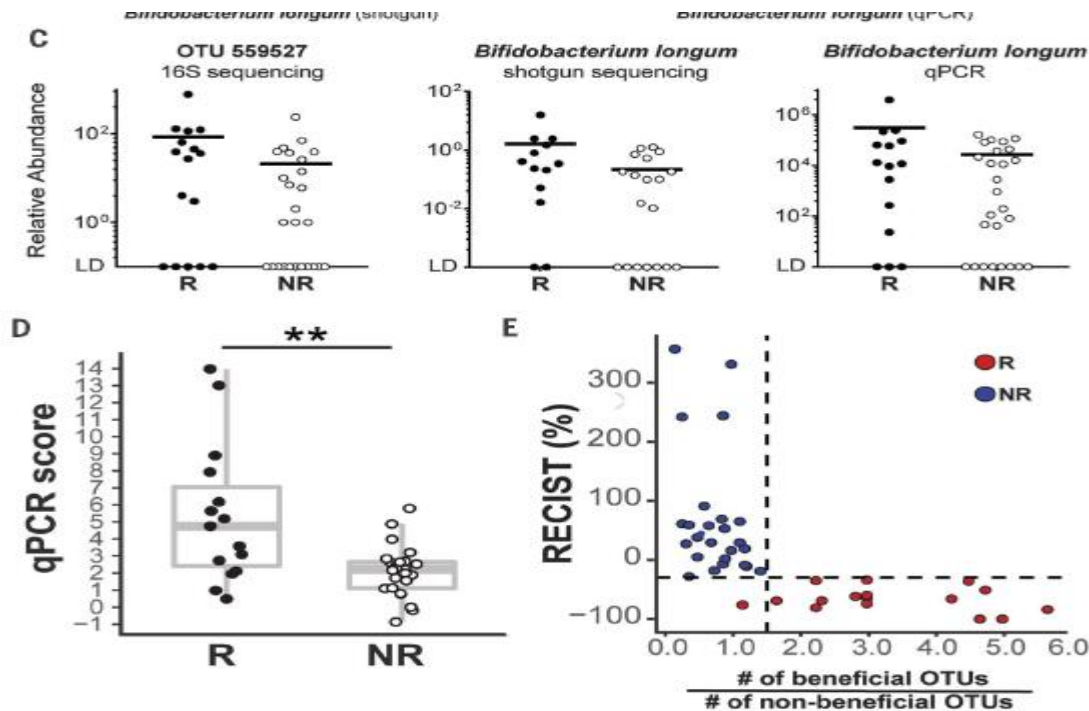
Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients



The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients

Vyara Matson,^{1*} Jessica Fessler,^{1*} Riyue Bao,^{2,3*} Tara Chongsuwat,⁴ Yuanyuan Zha,⁴ Maria-Luisa Alegre,⁴ Jason J. Luke,⁴ Thomas F. Gajewski^{1,4,†}

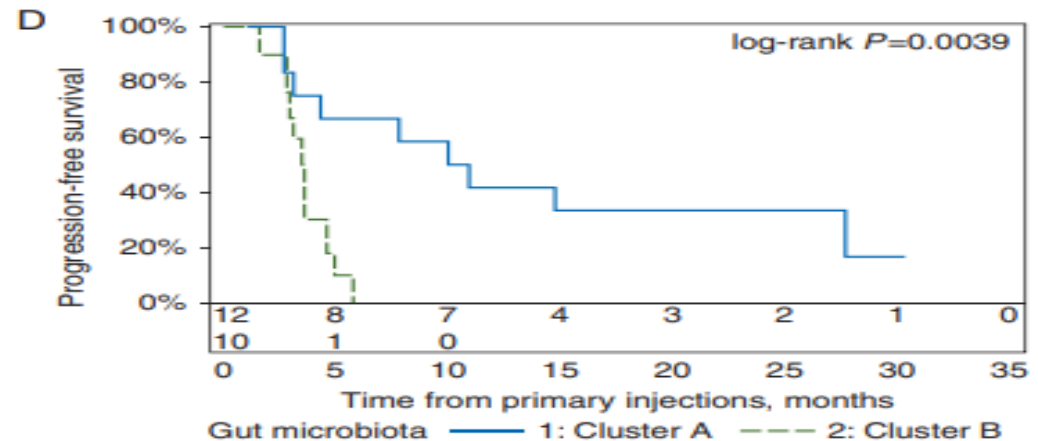
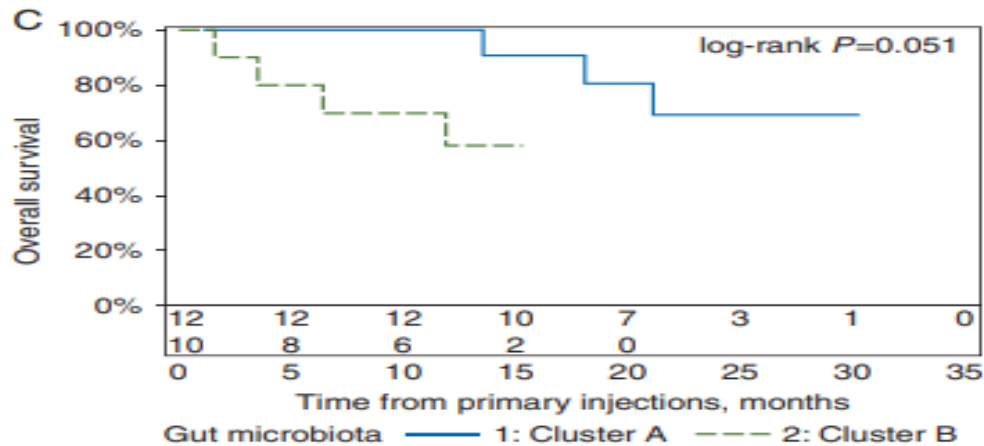
- Met melanoma tanılı hastada IO tedavisi ile yanıt alınan hastalarda Bacterial species (*Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* ve *Enterococcus faecium*) kolonizasyonu daha fazla görülmüştü.



Akkermansia muciniphila taşıyan hastaların IO tedavisine hepsi ise yanıt vermişti.

Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab

- 26 met Melanoma tanılı hasta İPi öncesi RNA sekanslaması ile mikrobiyata incelendi.
- Faecalibacterium genus ve Firmicutes tan zengin olan hastalar Bacteroides hakimiyeti olanlara göre daha uzun OS ve PFS e sahipti. Yine bu grupta Treg daha düşük seviyede saptandı.



| | | |
|----------------------------|-------------------------|--|
| Selected bacterial species | Anti-CTLA-4 | <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Burkholderiales</i> —antitumor response |
| | Ipilimumab | <i>F. prausnitzii</i> and bacterial load—beneficial clinical outcome, longer PFS and OS |
| | Ipilimumab | <i>Bacteroides</i> spp.—poor clinical outcome |
| | Anti-PD-1 | <i>A. muciniphila</i> , <i>E. hirae</i> , <i>Faecalibacterium</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>C. aerofaciens</i> , <i>E. faecium</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>V. parvula</i> , <i>P. merdae</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>D. formicogenerans</i> —antitumor responses |
| | Anti-PD-1 | <i>Bacteroidales</i> , <i>R. obeum</i> , <i>R. intestinalis</i> —poor clinical outcome |
| | Combined ICI therapies | <i>B. caccae</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>H. filiformis</i> , <i>C. eutactus</i> , <i>P. stercorea</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>L. bacterium 3146FAA</i> —beneficial clinical outcome |
| | Combined ICI therapies | <i>B. ovatus</i> , <i>B. dorei</i> , <i>B. massiliensis</i> , <i>R. gnavus</i> and <i>B. producta</i> —poor clinical outcome |
| Microbial metabolites | Ipilimumab | Elevated serum levels of propionate and butyrate—poor clinical outcome |
| | Nivolumab/pembrolizumab | elevated fecal SCFAs, i.e., acetic, propionic, butyric, and valeric acid and plasma isovaleric acid—response to therapy and longer PFS |

Impact of host gut microbiome on response to:

Anti-PD-1 immunotherapy

positive

- Akkermansia muciniphila*
- Enterococcus hirae*
- Faecalibacterium* spp.
- Bifidobacterium* spp.
- Collinsella aerofaciens*
- Enterococcus faecium*
- Klebsiella pneumoniae*
- Veillonella parvula*
- Parabacteroides merdae*
- Lactobacillus* spp.
- Dorea formicogenerans*
- Fecal acetic, propionic, butyric, valeric acid and plasma isovaleric acid concentration

suppressive

- Bacteroidales*
- Ruminococcus obeum*
- Ruminococcus intestinalis*

Anti-CTLA-4 immunotherapy

positive

- Burkholderiales* spp.
- Bacteroides thetaiotaomicron*
- Bacteroides fragilis*
- Faecalibacterium prausnitzii*

suppressive

- Bacteroides* spp.
- Serum butyrate and propionate concentration

Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 combined therapy

positive

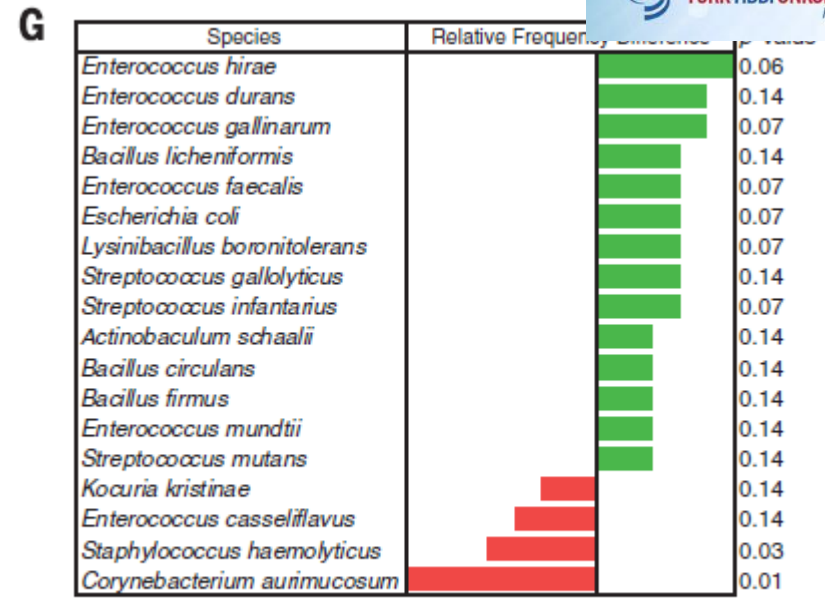
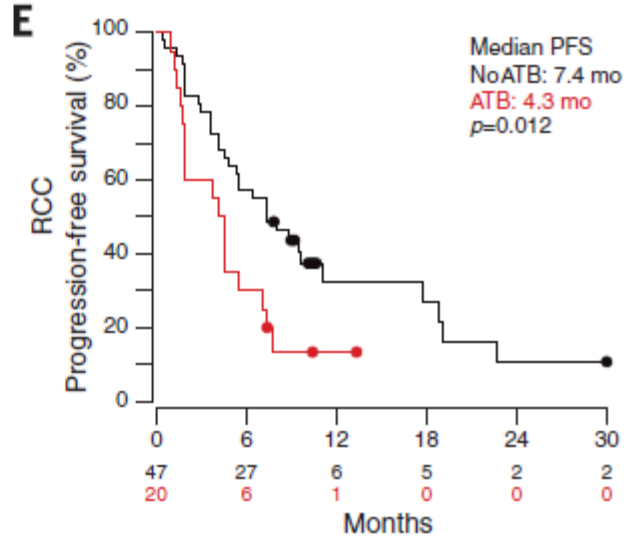
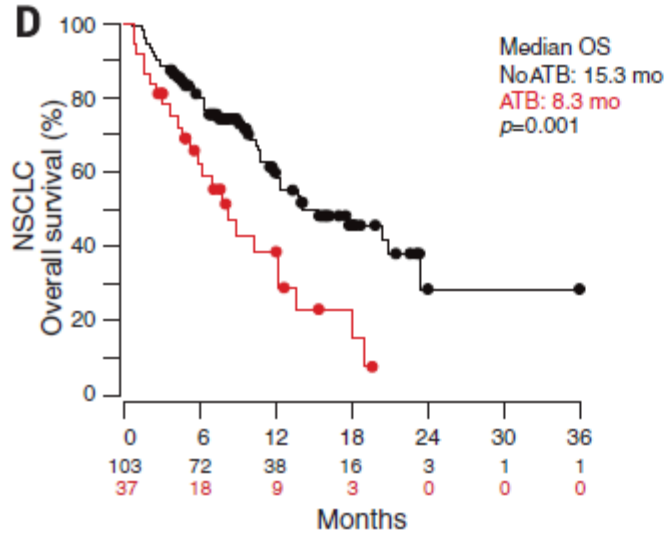
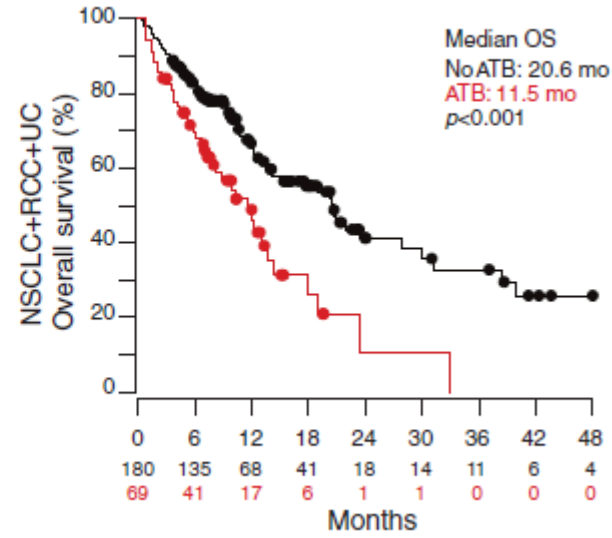
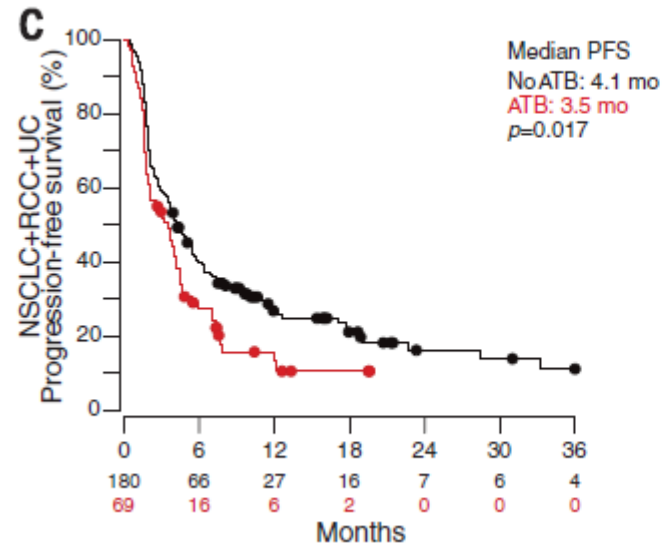
- Bacteroides caccae*
- Faecalibacterium prausnitzii*
- Bacteroides thetaiotaomicron*
- Holdemania filiformis*
- Coprococcus eutactus*
- Prevotella stercorea*
- Streptococcus sanguinis*
- Streptococcus anginosus*
- Lachnospiraceae bacterium 3 1 46FAA*

suppressive

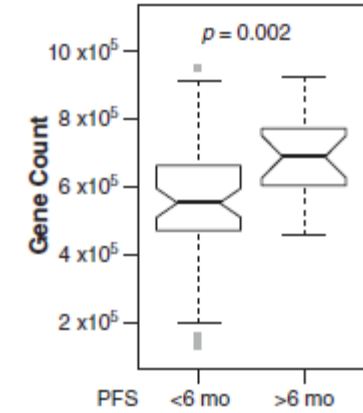
- Bacteroides ovatus*
- Bacteroides dorei*
- Bacteroides massiliensis*
- Ruminococcus gnavus*
- Blautia producta*

IO alırken Antibiyotik kullanımı etkisi nasıl ?

- 249 hasta (140 NSCLC, 67 RCC, 42 Mesane) IO tedavisi alan ve tedavi öncesi 2 ay veya 1 ay sonrası antibiyotik kullanımlarına göre kategorize edildiler.
- En sık kullanılan AB ler beta laktamlar, kinolonlar ve makrolidlerdi.
- PFS ve OS ler AB alan hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulundu.
- Multvaryant analizde de AB kullanımı IO direnci için bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu.
- IO tedavi öncesi gaytadan bakılan ölçülen mibrobiyata gen sayısında ne kadar yüksek ise yanıt daha uzun bulunmuştu (PFS 6 ay altı vs kısa olanlarda anlamlı fark vardı)



■ Enriched in R: Objective response (PR and SD)
■ Enriched in NR: Objective response (PD or death)



Kanser ilişkili Psikonörolojik semptomlar ve Mikrobiyata

- GIS florasını en çok etkileyen kemoteropatikler 5FU, İrinotekan, Mtx, Etoposittir.
- **Mikrobiyata-barsak-Beyin** ilişkili semptomlar (yorgunluk, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları ve kognitif semptomlar) ile kemoterapi sonrası değişiklikleri inceleyen 3 çalışmada ilişki bulundu.
- Gaytdan bakılan RNA sekanlasmanası ile mikrobiyom profillemesi bakılan bu çalışmalarda; Bactoreides yüksek olan hastalarda kanser rekürrensi açısından endişe daha yüksek, Lachnospiraceae.g ve Ruminococcus yüksek olan bireylerde daha düşük endişe düzeyi ortaya kondu.

ARTICLE

Check for updates

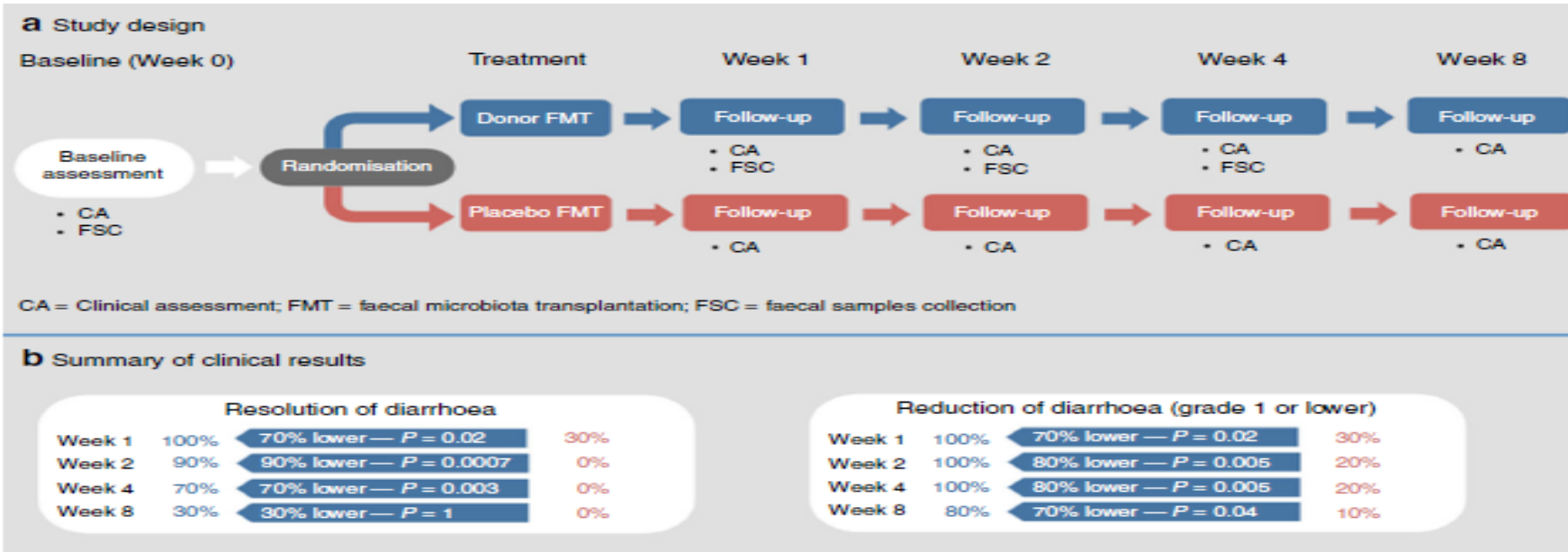
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18127-y>

OPEN

Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma

Gianluca Ianiro^{1,7}, Ernesto Rossi^{2,7}, Andrew M. Thomas³, Giovanni Schinzari², Luca Masucci⁴,

- 20 mRCC TKI altında diyare gelişim sonrası 2 kola randomize edildiler (plsb vs FMT)



- TEŞEKKÜRLER.....