

# وقوع آپوپتوز به واسطه استافیلوکوکوس اورئوس در طول عفونت زایی، استراتژی برای درمان سرطان

خلیل خاشعی و رنامخواستی<sup>۱\*</sup>

## نامه به سر دبیر

**مقدمه:** با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته در شناسایی فاکتورهای خطر جدید، پیشگیری، تشخیص و درمان، هنوز هم سرطان به عنوان مشکل بهداشت جهانی مطرح است. اخیراً تعدادی از مطالعات، شواهدی ارائه داده‌اند که نشان می‌دهد بیوتوکسین‌ها، نظیر سموم باکتریایی به دلیل داشتن اثرات پروآپوپتوزی می‌توانند به صورت بالقوه به عنوان داروهای ضد سرطان مورد استفاده قرار گیرند. استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان عامل بیماری‌زای بالقوه انسان، دارای سموم مختلفی از جمله ابرخانواده انتروتوکسین‌ها می‌باشد که در زمان عفونت باعث آپوپتوز می‌شوند. لذا به نظر می‌رسد زمینه تحقیقاتی مناسبی برای بهره‌برداری از این سم در کنترل و درمان بدخیمی‌ها وجود داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** استافیلوکوکوس اورئوس، سموم باکتریایی، انتروتوکسین، بیوتوکسین، آپوپتوز، سرطان

**ارجاع:** خاشعی و رنامخواستی خلیل. وقوع آپوپتوز به واسطه استافیلوکوکوس اورئوس در طول عفونت‌زایی، استراتژی برای درمان سرطان. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۴): ۲۳-۳۶.

۱- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، کازرون، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۳۳۶۰۷۴۷، پست الکترونیکی: khalil.khashei2016@gmail.com، صندوق پستی: ۷۳۱۹۸۶۴۵۱

## سر دبیر محترم

استافیلوکوکوس اورئوس یک باکتری گرم مثبت، غیر اسپورزا، هوازی یا بی‌هوازی اختیاری، بدون کپسول، بی‌حرکت با شکل ظاهری خوشه‌انگوری متعلق به خانواده میکروکوکاسه، عامل بیماری‌زای بالقوه انسان و شایع‌ترین علت مسمومیت غذایی است (۱). این عامل بیماری‌زا با ترشح سموم مختلف که به سه دسته؛ سموم آسیب‌رسان به غشاء، سموم برهمکنش‌کننده با گیرنده و آنزیم‌های ترش‌حی تقسیم می‌شوند، میزبان را مورد تهاجم قرار داده و از طریق القاء آپوپتوز در سلول‌های سیستم ایمنی میزبان خود، باعث پیشبرد عفونت‌زایی می‌شود. در بین سموم استافیلوکوکی، انتروتوکسین‌ها به‌عنوان عضوی از گروه دوم به علت داشتن خاصیت پروآپوپتوزی از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشند (۲). ابرخانواده انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی، شامل؛ انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی، پروتئین‌های شبه انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی و سم ایجادکننده سندروم شوک سمی می‌باشند (۳). رایج‌ترین ساختار اعضای این ابرخانواده پروتئینی داشتن یک موتیف  $\beta$ -grasp متصل شونده به ناحیه  $V\beta$  گیرنده لنفوسیت T در انتهای N-ترمینال و یک موتیف  $\beta$ -grasp متصل شونده به ملکول‌های MHCII (Major histocompatibility complex type II) در انتهای C-ترمینال خود می‌باشد. اعضای ابرخانواده انتروتوکسین نیز می‌توانند بر اساس ساختار و همولوژی آن‌ها با یکدیگر در پنج گروه طبقه‌بندی شوند. در گروه اول، تنها TSST-1 (Toxic shock syndrome toxin-1) جای دارد که قادر است به TCR (T cell receptor) متصل شود و سندروم شوک سمی را ایجاد نماید. (Staphylococcal enterotoxin B) SEB و (Staphylococcal enterotoxin C) SEC در گروه دوم قرار می‌گیرند و از طریق دمینی در انتهای C-ترمینال خود با تمایل پایین به زنجیره آلفای ملکول‌های MHCII متصل می‌شوند. (Staphylococcal enterotoxin A) SEA، (Staphylococcal enterotoxin D) SED، (Staphylococcal enterotoxin E) SEH و (Staphylococcal enterotoxin H) SEH از اعضای گروه سوم می‌باشند که قادرند با

ملکول‌های MHCII ارتباط دوگانه برقرار نمایند، چراکه علاوه بر داشتن دمینی متصل شونده به زنجیره آلفا که با تمایل پایین به ملکول‌های MHCII متصل می‌شود، نیز در بردارنده دمینی متصل شونده به زنجیره بتا می‌باشند که با تمایل بالا به ملکول‌های MHCII متصل می‌گردد. اعضای گروه چهارم و پنجم به دلیل توانایی آن‌ها در فعال‌سازی Tcellها و برانگیختن پاسخ التهابی شدید به ابر آنتی ژن‌های استافیلوکوکی معروف می‌باشند (۴، ۵). اعضای مختلف انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی توانایی خود در القاء آپوپتوز را به صورت متنوعی نشان می‌دهند، حتی یک انتروتوکسین استافیلوکوکی قادر است در سلول‌های مختلف آپوپتوز را به صورت اشکال متفاوت القاء نماید. آپوپتوز عبارت است از مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، فرآیندی که در آن فعالیت‌های یک سلول در جهت تخریب خود سلول پیش می‌رود، که موجود زنده را قادر می‌سازد تا تعداد سلول‌های خود را حفظ کرده و سلول‌های ناخواسته که بقای موجود را تهدید می‌کند، حذف نماید. نقص در مکانیسم‌های فیزیولوژیکی آپوپتوز ممکن است منجر به ایجاد بیماری‌های مختلف نظیر سرطان در انسان شود؛ در نتیجه امروزه بسیاری از استراتژی‌های درمانی براساس راه‌اندازی مجدد مرگ برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز در سلول‌های سرطانی استوار است (۶). با توجه به آنکه استافیلوکوکوس اورئوس در طول عفونت‌زایی منجر به وقوع آپوپتوز می‌گردد، به نظر می‌رسد زمینه تحقیقاتی مناسبی برای بهره‌برداری از این باکتری و سموم آن در کنترل و درمان بدخیمی‌ها وجود داشته باشد. سوابق تحقیق نیز نشان‌دهنده توانایی سموم انتروتوکسینی باکتری استافیلوکوکوس اورئوس در القاء آپوپتوز در رده سلول‌های سرطانی مختلف می‌باشند. به‌عنوان مثال SEB قادر است از طریق برقراری برهمکنش ما بین Fas و گیرنده آن، آپوپتوز را در رده سلول‌های سرطانی RT112 و RT4 القاء نماید (۷). پنج انتروتوکسین استافیلوکوکی مرتبط از لحاظ ژنتیکی از جمله؛ SEG (Staphylococcal enterotoxin I)، SEI (Staphylococcal enterotoxin I)، SELM (Staphylococcal enterotoxin-like M)، SELN (Staphylococcal enterotoxin-like M)

حامی مالی: ندارد.  
تعارض در منافع: وجود ندارد.

SELO (Staphylococcal enterotoxin-like N)،  
Staphylococcal enterotoxin-like O) القاء کننده آپوتوز در  
سلول‌های سرطانی مثانه، ریه، کارسینوما ی پستان، ملانوما،  
نروبلاستوما و استئوژنیک سار کوما می‌باشند (۸).

## References:

- 1-Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. *Pathogenesis of Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections*. Annu Rev Pathol 2016; 11: 343-64.
- 2-Ulett GC, Adderson EE. *Regulation of Apoptosis by Gram-Positive Bacteria: Mechanistic Diversity and Consequences for Immunity*. Curr Immunol Rev 2006; 2(2): 119-41.
- 3-Xu SX, McCormick JK. *Staphylococcal Superantigens in Colonization and Disease*. Front Cell Infect Microbiol 2012; 2: 52.
- 4-Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. *Staphylococcal Enterotoxins*. Toxins (Basel) 2010; 2(8): 2177-97.
- 5-Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. *Staphylococcal and Streptococcal Superantigen Exotoxins*. Clin Microbiol Rev 2013; 26(3): 422-47.
- 6-Gall LT, Cornblat MW. *Breast Cancer Survivors Give Voice: A Qualitative Analysis of Spiritual Factors in Long-Term Adjustment*. Psycho-Oncology 2002; 11(6): 524-35.
- 7-Perabo FG, Willert PL, Wirger A, Schmidt DH, Wardelmann E, Sitzia M. *Preclinical Evaluation of Superantigen (Staphylococcal Enterotoxin B) in the Intravesical Immunotherapy of Superficial Bladder Cancer*. Int J Cancer 2005; 115(4): 591-8.
- 8-Terman DS, Serier A, Dauwalder O, Badiou C, Dutoura, Thomas D, et al. *Staphylococcal Enterotoxins of the Enterotoxin Gene Cluster (Egcses) Induce Nitrous Oxide- and Cytokine Dependent Tumor Cell Apoptosis in a Broad Panel of Human Tumor Cells*. Front Cell Infect Microbiol 2013; 3: 38.

## Occurrence of *Staphylococcus Aureus*-Induced Apoptosis During Infection, Strategy for Cancer Treatment

Khalil Khashei Varnamkhasti<sup>\*1</sup>

### Letter to editor

**Introduction:** Despite advances in the recognition of new risk factors, prevention, diagnosis and treatment, cancer is still remains as a global health problem. Several numbers of studies have recently provided evidence that because of having pro apoptotic effects, biotoxins such as bacterial toxins, could be used as potential antitumor agents. *Staphylococcus aureus*, as a major human pathogen, has various toxins, such as enterotoxin superfamily that causes apoptosis during infection. Therefore, it seems that there is a good research field for the use of this toxin in the control and treatment of malignancies.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, Bacterial toxins, Enterotoxin, Biotoxins, Apoptosis, Cancer.

**Citation:** Khashei Varnamkhasti kh. **Occurrence of *Staphylococcus Aureus*-Induced Apoptosis During Infection, Strategy for Cancer Treatment.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(4): 3620-23.

<sup>1</sup>Department of Genetics, School of Medicine, University of Islamic Azad, Kazerun, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09133360747, Email: khalil.khashei2016@gmail.com