

ارتباط ترکیب میکروبیوتای روده با پولیپ آدنوماتوز کولون

● محمدرضا اسرافیلی

دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی وزیست‌شناسی دانشکده علوم پایه واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران



● دکتر حبیب ضیغمی

استاد میکروب‌شناسی، فلوشیپ علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان
zeigami@zums.ac.ir



□ مقدمه

تریلیون‌ها میکروب در بدن انسان زندگی می‌کنند و بیشتر آن‌ها عمدتاً در دستگاه گوارش وجود دارند. تعداد آن‌ها از همه سلول‌های ما بیشتر است (۱). با مکانیسم‌های متفاوتی که به طور کامل شناخته نشده‌اند، تعادل میکروبیوتا بر سلامت فعلی و آینده ما تأثیر می‌گذارد (۲). دستگاه گوارش انسان به طور متوسط ۱۰۱۴ میکروارگانیسم دارد که حاوی بیش از ۵۰۰۰ گونه باکتری است (۳). تنوع و فراوانی گونه‌های خاص (یعنی گونه، جنس، خانواده) در میکروبیوتای روده نقش کلیدی در تعدیل سلامت انسان دارد. به طور معمول، میکروبیوم روده انسان تحت سلطه پنج فیلا باکتری اصلی است: Firmicutes و Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria و Verrucomicrobia. هزاران متابولیت تولید شده توسط میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی بر سلامت میزبان تأثیر می‌گذارد (۴). در میان گونه‌های باکتریایی حدوداً ۹۰٪ متعلق به راسته Bacteroidetes (عمدتاً گرم منفی) و راسته Firmicutes (عمدتاً گرم مثبت) می‌باشد. براساس پیشنهادات انجام شده ترکیب میکروبیوتای روده با آلرژی، بیماری‌های التهابی روده، سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی مرتبط است (۳، ۵). تغییرات در میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن به دلیل رژیم غذایی ضعیف از نظر فیبر

□ چکیده

میکروبیوتا مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها است که در حفره دهان، دستگاه تنفسی و روده موجودات چند سلولی زندگی می‌کند. میکروبیوتا اثرات فیزیولوژیکی و پاتولوژیک متعددی را بر ارگانیسمی که در آن به سر می‌برد اعمال می‌کند. توجه فزاینده‌ای به تعامل میزبان و میکروبیوتا معطوف شده است، که بسیار به توسعه سرطان زایی مرتبط است. تغییرات ایجاد شده در ترکیب میکروبیوتا همراه با دیس بیوزیس، زیستگاه گوارشی نامتعادلی را برای میکروبیوتا فراهم کرده است که باعث تولید متابولیت‌های غیرطبیعی می‌شود. پولیپ‌های آدنوماتوز یکی از نشانه‌های رایج سرطان کولورکتال، دومین علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان زایی در سراسر جهان در نظر گرفته می‌شوند. شناخت ارتباط ترکیب میکروبیوتای روده با پولیپ‌های آدنوماتوز کولون ممکن است یک ابزار غیرتهاجمی برای تشخیص مؤثر و همچنین با کاهش هزینه‌های مراقبت بهداشتی همراه باشد. در این مقاله مروری سعی بر این است تا به طور خلاصه ارتباط بین میکروبیوتای روده و پولیپ‌های آدنوماتوز را مورد بررسی قرار دهیم.

کلمات کلیدی: پولیپ‌های آدنوماتوز کولون، میکروبیوتای روده، دیس بیوزیس

تغییرات در ترکیب میکروبیوتا، ایجاد التهاب، آسیب DNA و اختلال آپوپتوز کمک می‌کند (۱۵،۱۶).

□ پولیپ آدنوماتوز کولون

در فرهنگ لغت مصور پزشکی دورلند، تعریفی که برای پولیپ داده شده، "ضایعه برجسته پاتولوژیک" است و انواع مختلفی می‌تواند داشته باشد که یکی از انواع آن پولیپ آدنوماتوز می‌باشد (۱۷). برخی از انواع این پولیپ‌ها مانند آدنوماتوز پتانسیل بدخیمی داشته و عمده دلیل بروز سرطان روده بزرگ می‌باشند که وجود پولیپ در کلون و طی کردن مسیر آدنوما به کارسینوما باعث تبدیل پولیپ‌های خوش خیم به بدخیم می‌باشند (۱۸،۱۹).

پولیپ‌های آدنوماتوز به سه گروه تقسیم می‌شوند: لوله‌ای، پرزدار و توبولی-پرز (مخلوطی از هر دو الگوی رشد (شکل ۱). (۲۰). متوسط قطر هسته سلول‌های اپیتلیال مخاط سالم ۵/۶ میکرومتر است که این عدد برای هسته سلول‌های آدنوم، ۷/۴۴ میکرومتر می‌باشد (۲۱). در طول کولونوسکوپی غربالگری، پولیپ در ۲۲/۵ تا ۵۸/۲ درصد از بیماران شناسایی می‌شود. برخی از افراد مبتلا به پولیپ آدنوماتوز دارای اختلالات ژنتیکی سرطان کولورکتال هستند (۲۲).

آدنوم‌ها شایع‌ترین ضایعات پیش ساز پیش بدخیم تقریباً همه CRC‌های پراکنده هستند. تخمین زده می‌شود که پولیپ‌های آدنوماتوز در ۴۰ درصد افراد بالای ۶۰ سال ایجاد می‌شود (۲۳). میزان تبدیل پولیپ‌های آدنوماتوز به سرطان حدود ۰/۲۵ درصد در سال است (۲۴). مکانیسم‌های مولکولی که این تحول را هدایت می‌کنند شامل جهش‌های سوماتیک و جهش‌های غیر سوماتیک هستند. جهش‌های غیر فعال‌کننده ژن پولیپوز کلی آدنوماتوز (APC) به عنوان عامل اصلی «توالی آدنوم-کارسینوم» در نظر گرفته می‌شود. از دست دادن عملکرد ژن APC باعث تجمع β -کاتنین می‌شود و در نتیجه تکثیر سلولی نابجا و منجر به تشکیل پولیپوز آدنوماتوز می‌شود (۲۵).

ژن APC در ۵ q21-q22 قرار دارد که حاوی ۱۵ اگزون است و یک پروتئین ۳۱۰ کیلو دالتون را کد می‌کند. جهش در ژن APC شایع‌ترین نوع ژنتیکی در CRC است. بیش

می‌تواند منجر به اختلال عملکرد سد اپیتلیال روده، تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی (به عنوان مثال، اینترلوکین ۶ (IL6)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α))، اینترلوکین بتا (IL1) و افزایش نفوذپذیری روده شود (۶،۷). یک رژیم غذایی با کیفیت بالا باعث افزایش و تنوع میکروبیوتای روده می‌شود (۴).

در فرهنگ لغت مصور پزشکی دورلند، تعریفی که برای پولیپ داده شده، "ضایعه برجسته پاتولوژیک" است و انواع مختلفی می‌تواند داشته باشد که یکی از انواع آن پولیپ آدنوماتوز می‌باشد (۸). پولیپ‌های آدنوماتوز به سه گروه تقسیم می‌شوند: لوله‌ای (Tubular)، پرزدار (Villous) و توبولی-پرزدار (Tubulovillous) (مخلوطی از هر دو الگوی رشد). این پولیپ‌ها دارای درجه دیسپلازی Low و High بوده و همچنین می‌توانند دچار تغییرات کارسینوماتوز در داخل آدنوم شوند. پولیپ آدنوماتوز کولون Adenomatous Colon Polyp (ACP) به دنبال تغییرات ژنتیکی در بستر مخاط طبیعی روده رشد می‌کند (شکل ۲) و باعث تغییرات مهمی در ساختار مخاط روده بزرگ می‌شود (۹). وجود پولیپ‌های آدنوماتوز و خون مخفی (OB) ناشی از پولیپ در روده به طور گسترده‌ای به عنوان یک علامت بارز سرطان زایی کولورکتال در نظر گرفته می‌شود و به عنوان یک شاخص بالقوه برای پیش بینی اولیه وقوع CRC (Colorectal Cancer) مورد قبول می‌باشد (۱۰،۱۱).

رژیم غذایی غنی از فیبر (محدوده روزانه ۲۸ تا ۳۵ گرم برای بزرگسالان) باعث یکپارچگی لایه مخاطی و حفظ عملکرد دستگاه گوارش می‌شود. در مدل‌های حیوانی، کمبود مزمن یا متناوب فیبر منجر به دیس بیوز همراه با تخریب لایه مخاطی و اختلالات دستگاه گوارش می‌شود که با افزودن الیاف پری بیوتیک خالص (مانند اینولین، آرابینوکسیلان، گلوکان) قابل پیشگیری نیست (۱۲). یک رژیم غذایی ناسالم حاوی گوشت قرمز، گوشت فرآوری شده، چربی، قند و الکل با افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ (CRC) مرتبط است که در بیشتر موارد از ACP‌ها مشتق شده است (۱۳،۱۴). رژیم‌های غذایی غیر گیاهی در مقایسه با رژیم‌های گیاهی به طور قابل توجهی به



مثال، خونریزی مقعدی در بیمار مبتلا به پولیپ کوچک کولون بیشتر در اثر سایر بیماری‌ها، به ویژه هموروئید ایجاد می‌شود. خونریزی هموروئیدی مشخصاً پس از اجابت مزاج بوده و منجر به تغییر رنگ ماکروسکوپی مدفوع می‌شود و خون قرمز بسیار روشن تولید می‌کند (۳۲). پولیپ‌هایی با قطر بیش از ۱ سانتی متر احتمال بیشتری برای ایجاد علائم دارند و پولیپ‌های کمتر از ۰/۵ سانتی متر به ندرت علائم ایجاد می‌کنند (۳۳، ۳۴). شایع‌ترین علائمی که به پولیپ نسبت داده می‌شود خونریزی مقعدی، درد شکم و تغییر در عادات روده‌ای است (۳۵).

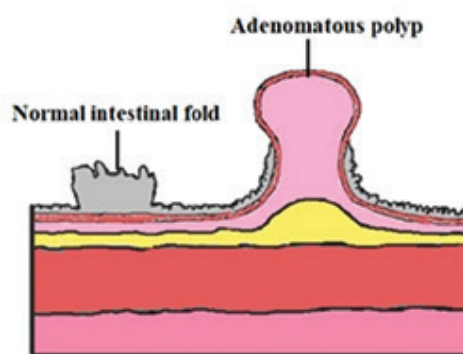
□ نقش میکروبیوتای روده

میکروبیوتا در ارگان‌های مختلف بدن مانند سطوح و لایه‌های عمقی پوست، دهان، ریه، واژن و روده ساکن هستند و در نرمال بودن عملکرد بدن نقش دارند. (۳۶) مجموعه رو به رشدی از مطالعات ارتباط احتمالی بین میکروبیوتای روده و سلامت یا بیماری انسان را نشان می‌دهد. به خوبی شناخته شده است که دیسبیوز روده ارتباط نزدیکی با اسهال (۳۷)، بیماری کرون (۳۸) و بیماری روده تحریک پذیر (۳۹) دارد. سرطان کولورکتال (CRC) با مرگ و میر بالا، به عنوان دومین علت مرگ و میر مرتبط با سرطان طبقه بندی می‌شود. (۴۰) با مطالعات مداوم ارتباط بین میکروبیوم روده، میزبان و بیماری‌های انسان، نشان می‌دهد که رابطه خاصی بین ژنتیک میزبان و میکروبیوتای روده وجود دارد و تغییر برخی از باکتری‌های خاص ممکن است تحت تأثیر جهش ژن‌های میزبان باشد (۴۱). این نوع تغییرات ممکن است همراه با جهش ژن‌های میزبان جهت ارتقاء و توسعه بیماری به کار آید (۴۲). همچنین میکروبیوتای روده در تعامل با ژنتیک میزبان در کمک به «توالی آدنوم-کارسینوم» گزارش شده است. متابولیت‌های باکتریایی در شروع ضایعات پیش سرطانی و جهش‌های آبخاری ژنی در طول «توالی آدنوم-کارسینوم» نقش دارند (۴۳).

تعداد زیادی از مطالعات ثابت کرده‌اند که سبک زندگی و رژیم غذایی عوامل مهمی هستند که می‌توانند میکروبیوتای روده را تغییر دهند، که با وقوع و افزایش

از ۸۰ درصد از بیماران CRC با جهش ژن APC ایجاد می‌شوند (۲۶). تا کنون حداقل ۳۰۰۰ جهش بیماری‌زای مختلف ژن APC شناسایی شده است. اکثر جهش‌های ژن APC اغلب در منطقه خوشه‌ای جهش (MCR)، کدون‌های ۱۵۱۳-۱۲۶۸ قرار می‌گیرند که اغلب منجر به تولید یک پروتئین APC کوتاه شده می‌شود (۲۷). نقش پروتئین APC کوتاه شده در تومورزایی CRC پیچیده است. در سال‌های اخیر، به طور فزاینده‌ای تشخیص داده شده است که عوامل ژنتیکی و محیطی و تعامل آن‌ها در ایجاد تومور CRC نقش دارند (۲۸).

بیمارانی که دارای پولیپ آدنوماتوز هستند را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد. پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP) (پولیپ‌های آدنوماتوز کولورکتال متعدد، از صدها تا هزاران عدد در سرتاسر مخاط کولون) (۲۹) و زیر مجموعه آن FAP تضعیف شده (AFAP) (بین ۱ تا ۱۰۰ پولیپ آدنوماتوز در سرتاسر مخاط کولون) دو دسته اول هستند. دسته سوم، سندرم لینچ که در اثر جهش ژن MMR (mismatch repair) ایجاد می‌شود، دسته چهارم، سرطان کولورکتال خانوادگی تایپ X (FCCTX) است که شامل افرادی با سابقه خانوادگی مثبت سرطان روده می‌باشد. (شکل ۲). (۳۰).



شکل ۱: پرزهای روده سالم و پولیپ آدنوماتوز کولون (۲۰)

پولیپ‌های آدنوماتوز اغلب بدون علامت هستند. در بررسی ۸۰۰ بیمار مبتلا به پولیپ کولورکتال حدود دو سوم بدون علامت بودند (۳۱). علاوه بر این، این علائم اغلب تصادفی هستند و ناشی از پولیپ نیستند. به عنوان

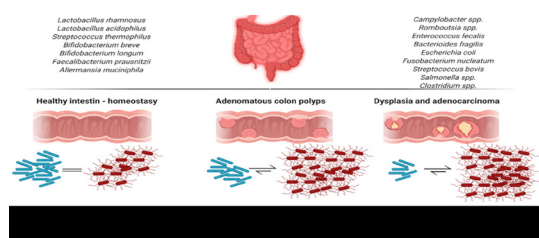
CRC (Colorectal Cancer) مرتبط است (۴۴). متابولیت های میکروبیوتا که از اکسیداسیون گونه‌ها در رژیم‌های پر پروتئین (به عنوان مثال، پلی آمین و آمونیاک)، رژیم‌های پر چرب (سولفید هیدروژن از تورین، اسیدهای صفراوی ثانویه) و الکل (به عنوان مثال استالندئید) تشکیل می‌شوند، به تولید اکسیژن فعال کمک می‌کنند. گونه‌های باکتریایی در میزبان مانند *Bacteroides fragilis* و *Enterococcus faecalis* باعث آزاد شدن اکسیژن فعال می‌شوند که در آسیب DNA، التهاب و آسیب به سد اپیتلیال نقش دارند (۶).

□ ارتباط میکروبیوتای روده با بیماری‌های روده بزرگ

روده بزرگ انسان تقریباً از ۱۰۱۴ واحد کلنی تشکیل شده که حاوی ۱۵۰ گونه باکتری شایع می‌باشد (۴۵،۴۶). این باکتری‌ها باعث تخریب و هضم مختلف پلی ساکاریدها مانند پکتین گیاهی، سلولزی، همی سلولزی و نشاسته‌ها می‌شوند که یک ارتباط دو طرفه با میزبان خود دارند (۴۵). باکتری‌های روده نقش مهمی در سلامت انسان دارند و دیس بیوزیس این باکتری‌ها با چاقی، دیابت نوع II، بیماری التهابی روده و سرطان روده بزرگ (Colorectal Cancer) همراه است (۴۷،۴۸). بسیاری از مطالعات ارتباط بین عفونت‌های باکتریایی و ویروس‌ها را با سرطان‌های ایجاد شده مورد تأیید قرار داده‌اند، مانند ارتباط بین ویروس پاپیلوماوی انسانی و سرطان دهانه رحم (۴۹)، *Helicobacter pylori* و سرطان معده (۵۰)، و ویروس هپاتیت B و C و سرطان سلول‌های کبدی (۵۱). تغییرات در فراوانی باکتری‌های خاص به عنوان نشانگر زیستی برای غربالگری بیماری‌های گوارشی از جمله ACP، CRC، بیماری التهابی روده (IBD) و سندرم روده تحریک پذیر استفاده شده است (۵۲،۵۳). دیس بیوز میکروبیوتای روده در التهاب بن بست‌های روده (Pouchitis) همراه با افزایش *Ruminococcus gnavus*، *Bacteroides vulgatus* و *Clostridium perfringens* همراه با کمبود جنس *Roseburia* و *Lachnospiraceae* مشاهده شده است (۵۴). پیامدهای مثبت در بزرگسالان مبتلا به کولیت اولسراتیو خفیف/متوسط پس از ۸ هفته پیوند میکروبیوتای

مدفوع (مدفوع مخلوط شده به صورت بی هوازی) دیده شده است (۵۵). مشاهده شده است که غنی سازی *Fusobacterium nucleatum* باعث ایجاد فعالیت سرکوب کننده سیستم ایمنی با واسطه مهار سلول‌های T در سرطان کولورکتال می‌شود (۵۶). بیماران مبتلا به بیماری کرون و کولیت اولسراتیو کاهش جمعیت *Bifidobacterium* و کاهش باکتری‌های تولید کننده بوتیرات، مانند *Faecalibacterium*، *Eubacterium*، *Roseburia*، *Lachnospiraceae* و *Ruminococcaceae* را نشان می‌دهند (۵۷).

گونه های میکروبی *Faecalibacterium*، *Bacteroides* و *Romboutsia* در پولیپ های آدنوماتوز و مخاط تومورال کاهش یافته بودند (۵۸،۵۹). برعکس، فراوانی بیشتری از باکتری‌های متعلق به جنس *Campylobacter* در بیماران مبتلا به CRC و پولیپ های آدنوماتوز بودند، در مقایسه با افراد سالم، شناسایی شد (۵۸). یک نمایش گرافیکی از تغییرات میکروبیوتا در افراد مبتلا به ACP و CRC را می‌توان در شکل ۲ مشاهده کرد.



شکل ۲. تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده در کولون سالم، آدنومای کولون و کارسینوما (۵۸) به تازگی، افزایش برخی از میکروبیوتا روده‌های انسان مانند باکتری‌های:

Fusobacterium nucleatum، *Enterococcus faecalis*، *Streptococcus bovis*، *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF) و *Porphyromonas spp* و همچنین کاهش برخی از میکروب‌ها، مانند باکتری‌های: *Roseburia spp*، *Eubacterium spp*، *Lactobacillus spp* و *Bifidobacterium spp* در آدنوم و پاتوژنز CRC (Colorectal Cancer) شناسایی شده است (۶۰،۶۱). بسیاری از عوامل خطر ساز به طور قابل توجهی،



جهت ایجاد CRC (Colorectal Cancer)، از جمله فعالیت بدنی، رژیم غذایی (گوشت قرمز زیاد/ فیبر کم) چاقی، سیگار کشیدن و مصرف الکل، تاثیرات اساسی بر ترکیب میکروبی روده دارند (۶۲). از آنجا که میکروبیوتای روده از طریق متابولیت ها، آنزیم ها و اجزای ساختاری، باعث تغییر محیط زیست متابولیکی میزبان می شود. ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم میزان جهش زایی و سرطان را تحت تاثیر قرار دهد (۶۳، ۶۴). به عنوان مثال، آنتی ژن Fad A در *Fusobacterium nucleatum* باعث فعال شدن سیگنالینگ *Wnt/catenin* می گردد که باعث تکثیر سلولی و تحریک رشد تومور می شود، پروتئین های *Streptococcus gallolyticus* به بیان بیش از حد سیکلواکسیژناز - ۲ (COX2) کمک می کنند، که باعث جلوگیری از آپوپتوز شده و آنژیوژنز و التهاب را تقویت می کنند، سویه های *Enterococcus faecalis* ظرفیت های مختلفی برای تولید گونه های اکسیژن واکنش پذیر و آنیون های سوپراکسید خارج سلولی برای ایجاد آسیب به DNA و باعث بی ثباتی کروموزومی می شوند، همچنین توکسین *Bacteroides fragilis* باعث افزایش سیگنالینگ هسته ای *Wnt/catenin* می شود (۶۵). شواهد نشان می دهد که میکروبیوتای روده می توانند در ایجاد سرطان روده بزرگ نقش داشته باشند (۶۶، ۶۷).

اهمیت ترکیب میکروبیوتای روده و اثربخشی پیوند میکروبیوتای مدفوعی به عنوان عامل کلیدی تعیین کننده فنوتیپ روده توسط مطالعات متعدد تأیید شده است. اگر چه شناسایی اجزای باکتریایی خاص برای تشخیص و مداخلات درمانی احتمالی مفید است، استراتژی های پیشگیرانه اولیه با هدف مقابله با توسعه دیس بیوز روده و حفظ یکپارچگی مخاط باید با ترویج، در اوایل زندگی، یک رژیم غذایی روزانه غنی از فیبر و کنترل کننده اپی ژنتیک در نظر گرفته شود. حاوی ترکیبات فعال زیستی به عنوان مثال، مهارکننده های هیستون داستیلاز (HDAC) که قادر به تعدیل مناسب هموستاز کلونوسیت ها هستند (۶۸).

عوامل ایجاد پولیپ های آدنوماتوز کولون

عوامل متعددی در ایجاد پولیپ های آدنوماتوز کولون مرتبط هستند. مهم ترین آن ها شامل جنسیت، نژاد، سیگار کشیدن و

چاقی است (۶۹، ۷۰). هیدروکربن های آروماتیک چند حلقه ای (PAHs) در تنباکو به ویژه زمانی که در غلظت بالایی باشند به عنوان مواد سرطان زا می توانند مسئول افزایش خطر ابتلا به ACP باشند (۷۱). جنسیت نیز ممکن است یک عامل خطر باشد، زیرا موارد بیشتری از ابتلا به پولیپ های آدنوماتوز در مردان نسبت به زنان گزارش شده است (۷۲).

چاقی نه تنها با بیماری های متابولیک و قلبی عروقی، بلکه با اختلالات گوارشی و همچنین سرطان و پولیپ روده بزرگ مرتبط است (۷۳). افزایش خطر ابتلا ACP در زنان به دلیل افزایش BMI در فاصله اطمینان ۹۵٪ با نسبت شانس ۲/۱ می تواند ایجاد شود (۷۴).

درمان مرسوم جهت پولیپ های آدنوماتوز کولون

شیمی درمانی به عنوان یک برنامه درمانی اصلی برای پولیپ های آدنوماتوز کولون پیشنهاد نمی شود، اما می تواند به عنوان درمان حمایتی استفاده شود. هدف کاهش حضور پولیپ های جدید و شاید ایجاد پس رفت پولیپ های آدنوماتوز موجود است. ضرورت جراحی و همچنین عمل آندوسکوپی را می توان با استفاده از شیمی درمانی به تعویق انداخت (۵۵). حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد پولیپ های آدنوماتوز کمتر از ۱ سانتی متر قطر دارند، (۱۴) که برداشت آندوسکوپی این پولیپ ها را تسهیل می کند (۷۵). پولیپکتومی تکنیکی است که طی آن پولیپ ها به طور کامل برداشته می شوند (۷۶).

معاینه منظم کولون برای بیمارانی که از پولیپ های آدنوماتوز متعدد رنج می برند، در صورت داشتن منع جراحی یا تمایل به اجتناب از این روش تهاجمی ضروری است. پزشکان باید در مورد پیشرفت سرطان روده هنگام معاینه بیماران توصیه های لازم را انجام دهند. اگر پولیپ با روش آندوسکوپی قابل درمان نباشد، باید جراحی را پیشنهاد کرد (۵۵). کولکتومی با آناستوموز ایلئورکتال (Colectomy with ileorectal anastomosis)، پروکتوکولکتومی کامل با ایلئوستومی دائمی (total proctocolectomy with permanent ileostomy)، یا پروکتوکولکتومی با آناستوموز کیسه ای ایلئال (proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis)

گزینه‌های جراحی برای بیماران مبتلا به دیسپلازی جدی، آدنوم‌های بزرگ‌تر از ۵ میلی متر و آدنوم‌های توبولوویلووس هستند (۷۷).

□ ارتباط سرطان کولون با پولیپ آدنوماتوز کولون

سرطان کولون و رکتوم به دلیل ویژگی‌های مشترک زیادی که دارند، اغلب به عنوان سرطان کولورکتال (CRC) گروه‌بندی می‌شوند. در مجموع، CRC سومین نوع شایع سرطان در سراسر جهان است (۷۸). بروز آن در مردان بیشتر از زنان و در کشورهای توسعه یافته بسیار بیشتر است. همان طور که از نام آن پیداست، CRC در ابتدا در روده بزرگ یا رکتوم ایجاد می‌شود. اغلب اوقات، مرحله اولیه این نوع سرطان با رشد در داخلی‌ترین لایه کولون یا رکتوم، که لایه مخاطی است، نشان داده می‌شود. به این توده‌ها پولیپ می‌گویند. هنگامی که پولیپ‌ها تشکیل می‌شوند، معمولاً در عرض چند سال می‌توانند سرطانی شوند. همه پولیپ‌ها سرطانی نمی‌شوند. مشخصه اصلی پولیپ که منجر به بدخیمی آن می‌شود نوع آن است. سه نوع اصلی پولیپ وجود دارد: پولیپ‌های آدنوماتوز یا آدنوکارسینوم‌ها، که معمولاً پیش سرطانی هستند و ۹۶ درصد از CRC‌ها را تشکیل می‌دهند، نوع دوم پولیپ‌های هیپرپلاستیک و در آخر پولیپ‌های التهابی (۳۴). پولیپ‌های نوع دوم شایع‌ترند، اما عموماً پیش سرطانی نیستند.

سایر عوامل مرتبط با ایجاد سرطان، اندازه یا تعداد پولیپ‌های شناسایی شده و همچنین وجود دیسپلازی در پولیپ پس از برداشته شدن توسط عمل جراحی است. اخیراً، چندین مطالعه ارتباط بین عدم تعادل فلور روده و پیدایش پولیپ‌های آدنوماتوز کولون و CRC را مشخص کرده است (۳۴،۷۹). میکروارگانیسم‌های واقع در روده نقش مهمی در هضم غذا، بیوسنتز ویتامین و محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا ایفا می‌کنند. عدم تعادل باکتریایی روده (dysbiosis) به شدت با افزایش خطر CRC مرتبط بود. به عنوان مثال، *Fusobacterium nucleatum* به نسبت بالایی در بیماران مبتلا به CRC یافت می‌شوند (۸۰). این باکتری‌ها مسئول فعال کردن یک مسیر سیگنالینگ هستند، به ویژه با کاهش ایمنی، که منجر به رشد و پیشرفت سلول‌های تومور می‌شوند. *Escherichia coli*، یکی دیگر از میکروبیوم‌های روده انسان،

نقش کلیدی در تحریک CRC را دارد (۸۱،۸۲). این باکتری می‌تواند التهاب را القا کند و به نظر می‌رسد توکسین‌های خاصی مانند cytolethal-releasing toxin (CDT) و cytotoxic necrosis factor (CNF) را آزاد می‌کند که می‌تواند باعث ایجاد سرطان شود. *Bacteroides fragilis* انتروتوکسیژنیک نیز باعث افزایش خطر CRC می‌شود که می‌تواند با افزایش سطح سلول‌های T helper 17 (Th17) و سلول‌های T (Treg) باعث رشد و پیشرفت تومور شود (۷۹). تحقیقات نشان می‌دهد که میکرو فلور انسانی نقش کلیدی در پیشگیری یا توسعه سرطان روده بزرگ دارد. کم تحرکی، رژیم غذایی فاقد فیبر، سیگار کشیدن و الکل عوامل خارجی هستند که می‌توانند منجر به سرطان روده بزرگ شوند. سبک زندگی سالم می‌تواند تعادل میکروبیوم‌ها را حفظ کند و در نتیجه از سرطان روده بزرگ پیشگیری کند (۸۳).

□ بررسی اثر پری و پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های روده‌ای

استفاده از پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها برای سلامت انسان یک امر ضروری است. برخی از ویژگی‌های مثبتی که می‌توان از پروبیوتیک‌ها نام برد عبارت است از ضد دیابت، ضد چاقی، ضد التهاب، ضد سرطان و ضد فعالیت‌های آلرژیک (۸۴). علاوه بر این، پری بیوتیک‌ها می‌توانند در کاهش درماتیت، کاهش (LDL) در خون، تحریک سیستم ایمنی، افزایش جذب آهن و حفظ مقدار صحیح pH روده مفید باشند. (۸۵،۸۶)، سایر اثرات پری بیوتیک‌ها مانند اینولین و اولیگو فروکتوز برای سلامت انسان به عنوان پیشگیری از سرطان‌زایی، حمایت از عدم تحمل لاکتوز و درمان پوسیدگی دندان توصیف شده است (۸۷).

در حفظ سلامت انسان، میکروبیوتای روده به عنوان یک هم زیست نقش بسیار مهمی دارد. تعادل میکروبیوتای روده با عواملی بسته به ویژگی‌های میزبان مانند سن، جنسیت و شرایط ژنتیکی و همچنین شرایط محیطی مانند استرس، داروها، اختلالات گوارشی و عوامل عفونی و سمی نیز مرتبط است. تعادل میکروبیوتا به تغییرات رژیم غذایی روزانه و مقاومت پروبیوتیک‌ها در برابر عوامل محیطی وابسته است (۸۸،۸۹). ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی تحت تأثیر رژیم غذایی است (۹۰). ارتباط بین مصرف فیبرهای غیر



ACP تأثیر بگذارد. متابولیت های میکروبیوتای روده نقش مهمی در تبدیل آدنوم به CRC دارند، اگر چه اطلاعات کمی در مورد عملکرد بیشتر باکتری های روده و متابولیت های آن ها در دسترس است. برخی از باکتری های روده قادر به تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) مانند بوتیرات هستند که می تواند به عنوان منابع انرژی برای سلول های اپیتلیال کولون عمل کند. در مطالعه ای ارتباط باکتری تولید کننده بوتیرات با مدفوع بیماران مبتلا به ACP نشان می دهد که متابولیت های میکروبی ممکن است در تبدیل ACP به CRC نقش داشته باشند (۹۳). تعداد کمی از اعضای جنس *Clostridium* (باکتری های مولد بوتیرات) قادر به متابولیزه کردن اسیدهای صفاوی اولیه به اسیدهای صفاوی ثانویه هستند (۹۴). ثابت شد که این اسیدهای صفاوی با تأثیر بر متابولیسم و ایمنی میزبان در تبدیل ACP به CRC نقش دارند (۹۵). دیسبیوز (*Dysbiosis*) حالت تغییر در فلور میکروبی روده است که مستقیماً باعث ایجاد چندین بیماری التهابی خاص می شود. بیماری های روده می تواند توسط عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیکی، عوامل اکولوژیکی، استرس اکسیداتیو، مصرف آنتی بیوتیک و ضعف سیستم ایمنی ایجاد شود (۹۶). جداول ۱ و ۲ نشان دهنده اثر پرو بیوتیک ها و پری بیوتیک ها جهت بهبود بخشیدن بر روی بیماری های روده ای می باشد.

قابل هضم (به عنوان مثال، پری بیوتیک ها) و تعداد زیادی از باکتری های مفید در روده مانند *Ruminococcaceae*، *Bifidobacterium*، *Lactobacillus*، *Faecalibacterium* و *Roseburia* به خوبی شناخته شده است (۹۰). از دیدگاه تکاملی، انسان ها تغییر سریعی در عادات و سبک زندگی داشته اند. عواملی مانند سطح بالای بهداشت، رژیم غذایی صنعتی و غنی، رفتار کم تحرک و آنتی بیوتیک ها باعث عدم تعادل در میکروبیوتای روده می شوند (۹۱).

میکروبیوتای انسان تأثیر گسترده و قابل توجهی در فرآیندهای متابولیک و عملکردهای بدن انسان دارد. بسته به ترکیب آن فرآیندها، می تواند تأثیر مفید یا مضر بر سلامتی داشته باشد. در یک مطالعه که به منظور درمان *Clostridium difficile* از پیوند میکروبی مدفوع بین مادر و دختر استفاده شد از آنجایی که اهدا کننده چاق بود و گیرنده لاغر بود، علاوه بر رفع عفونت، گیرنده در طی ۱۶ ماه ۱۶ کیلوگرم (۳۴ پوند) به وزن خود اضافه کرد (۹۲). این اولین گزارش از چاقی به عنوان یک صفت قابل انتقال از انسان به انسان است، اگر چه مطالعات بیشتری برای تعیین ارتباط عملی این گزارش در سطح جمعیت مورد نیاز است.

وجود پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها در رژیم غذایی انسان می تواند به طور مستقیم برای پیشگیری، بهبود و کاهش شیوع

Table 1. Probiotics effect in intestinal disorders.

Intestinal Disorder	Probiotic Strain	Administration Method and Duration	Results
Constipation	<i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> și <i>B. Scurt</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , și <i>L. plantarum</i> și <i>Streptococcus thermophilus</i>	Sachets; x 2/day for 2 weeks	Improve clinical symptoms constipation
	<i>L. acidophilus</i> (La-5) and <i>B. lactis</i> Bb-12	Yogurt; 300 g/day for 4 weeks	Improved the symptoms of constipation during pregnancy
	<i>B. lactis</i> NCC2818	Sachets; 1/day for 4 weeks	Not effective in the management of mild chronic constipation
Irritable bowel syndrome (IBS)	<i>S. thermophilus</i> MGS10 and <i>L. plantarum</i> LRCC5193	Chocolate; 26 g/day for 8 weeks	Significantly ameliorated stool consistency in patients with chronic constipation
	<i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , and <i>S. thermophilus</i>	Capsule (500 mg) of LacClean Gold-S (a multi-species probiotics); x 2/day for 4 weeks	IBS symptoms were substantially relieved (↑ 68%)
	Bio-Kult® (14 different bacterial strains)	Capsule; x 2/day for 4 weeks	The change in severity and frequency of abdominal pain on the IBS-severity scoring system (IBS-SSS) The change in other gastrointestinal symptom severity scores on the IBS-SSS, Quality of Life (QoL) Effective in the global relief of IBS symptoms, and in relieving abdominal pain
Ulcerative colitis (UC)	<i>L. paracasei</i> , <i>L. salivarius</i> și <i>L. plantarum</i>	Capsule; 1/day for 4 weeks	Abdominal pain significantly improved
	<i>L. acidophilus</i> DDS-1 sau <i>B. lactis</i> UABla-12	Capsule; 1/day for >6 weeks	Combined therapy showed better improvement vs. controls. Beneficial effects of probiotics were evident even after two years post-treatment
	<i>L. salivarius</i> , <i>L. acidophilus</i> , and <i>B. bifidus</i> BGN4	1200 mg probiotic blend; x 2/day for 2 years	Effective in inducing and maintaining remission along with reduced Mayo Clinic disease index and improved gut microbiota
	<i>L. plantarum</i> PL 02, <i>L. rhamnosus</i> KL 53A, and <i>B. longum</i> PL 03	Sachets; 3.0 g/day for patients with acute phase UC and 2 g/day for patients in remission for 8 weeks	Effective in inducing and maintaining remission along with reduced Mayo Clinic disease index and improved gut microbiota
	Symprove™ (<i>L. rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 and <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176)	Liquid; 1 mL/kg each morning on a fasted stomach for 4 weeks	Significantly reduced levels of fecal calprotectin along with decreased intestinal inflammation in patients
	VSL#3, <i>L. reuteri</i> DSM 17938 and <i>S. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i> and <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i>	Variable/day for 12 months	Marked reduction in total adverse events along with decreased need for systemic steroids, hospitalization, and surgery

Table 1. Cont.

Intestinal Disorder	Probiotic Strain	Administration Method and Duration	Results
Crohn's Disease	VSL # 3 (4 x <i>e Lactobacillus</i> , 3 x <i>Bifidobacterium</i> , and 1 x <i>S. thermophilus</i>)	Sachets; x 2/day for 90 days	No statistical difference between VSL#3 and placebo treatment
Colon cancer (CRC)	<i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactis</i> BB-12, <i>S. boulardii</i>	Capsule; x 2/day for 16 days	Decreased the risk of postoperative complications
	<i>L. plantarum</i> CGMMCC nr 1258, <i>L. acidophilus</i> LA-11, <i>B. longum</i> BL-88	Capsule; 1/day for 6 days preoperatively and 10 days post-operatively	Improvement in the integrity of gut mucosal barrier and decrease in infections complications
	<i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>	Sachets; x 2/day for 4 weeks	Improved the quality of life and inflammatory status of the CRC patients
	<i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i>	Tablets; x 2/day	Improved the diversity and abundance of butyrate-producing bacteria (<i>Clostridiales</i> and <i>Faecalibacterium</i> species) in fecal and mucosal microbiota of CRC patients
			Significant reduction of <i>Fusobacterium</i> and <i>Peptostreptococcus</i> species in fecal microbiota of CRC patients
<i>H. pylori</i> infection	<i>L. Reuteri</i>	Chewable tablets/day for 4 weeks	Effectively suppresses <i>H. pylori</i> infection and decreases the occurrence of dyspeptic symptoms
	<i>Lactobacillus</i>	2 weeks	Does not seem to affect antibiotic therapy outcome High rate of eradication

جدول ۱: اثر پرو بیوتیک ها جهت بهبود بخشیدن بر روی بیماری های رودهای

Table 2. Prebiotics in intestinal disorder.

Intestinal Disorder	Prebiotic/Synbiotic	Administration Method and Duration	Results
Constipation	Orafti® GR Inulin (inulin from chicory) or Maltodextrin DE 19 (maltodextrin)	Sachets (4 g inulin or maltodextrin/sachet); x 3/day for 4 weeks	A significant increase of stool frequency was documented, which was accompanied by a softening of stool consistency, which had a positive impact on the quality of life, primarily increasing the satisfaction
Irritable bowel syndrome (IBS)	Short-chain fructo-oligosaccharide	Powder; 5 g/day for 4 weeks	Rectal discomfort threshold and IBS and quality of life scores were significantly improved
	Pectin powder	Powder; 26 g/day for 6 weeks	Pectin acts as a prebiotic in specifically stimulating gut bifidobacteria in IBS-diarrhea patients and is effective in alleviating clinical symptoms, balancing colonic microflora, and relieving systemic inflammation. In view of its ability to re-establish a healthy gut ecosystem, pectin has the potential of being a therapeutic agent in IBS-diarrhea
	<i>L. acidophilus</i> La-5® and <i>Bifidobacterium</i> BB-12® and Beneo dietary fibres	Fermented milk (180 g) x 2/day for 4 weeks	On average, an 18% improvement in total IBS-QoL score was reported and significant improvements in bloating severity, satisfaction with bowel movements, and the severity of IBS symptoms' interference with patients' everyday life were observed. However, there were no statistically significant differences between the synbiotic group and the placebo group
Ulcerative colitis (UC)	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , and fructooligosaccharide	Chewable tablets; x 2/day for 8 weeks	Overall, 55.6% of patients attained remission, while improved clinical activity index and reduction in C-reactive protein and sedimentation values were observed
	<i>Streptococcus faecalis</i> T-110 JPC, <i>Clostridium butyricum</i> TO-A, <i>Bacillus mesentericus</i> TO-A JPC, <i>L. sporogenes</i> plus prebiotic	Capsule; x 2/day for 3 months	Remission
Colon cancer	<i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> (10×10^{11} CFU) and inulin, resistant starch, pectin, and b-glucan (2.5 g)	Synbiotic sachets; (12 g)/day	Increased gastrointestinal Quality of Life index Improved the functional bowel disorder score
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>B. lactis</i> , and fructo-oligosaccharides	Sachets; x 2/day for 19 days	Decreases postoperative infections
	Prebiotic supplement: fructooligosaccharide (25%), xylooligosaccharide (25%), polydextrose (25%), and resistant dextrin (25%)	30 g/day for 7 days	Improved serum immunologic indicators in patients with CRC 7 d before operation
			Changed the abundance of four commensal microbiota (<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , and <i>Enterococcus</i>), and <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Bacteroides</i> , and <i>Enterococcus</i> are the genera known to include pathogenic strains
<i>H. pylori</i>	<i>B. lactis</i> B94 (5×10^9 CFU/dose), inulin (900 mg/dose)	Sachets; x 3/day for 14 days	From a total of 69 <i>H. pylori</i> -infected children, eradication was achieved in 20 out of 34 participants in the standard therapy group and 27/35 participants in the synbiotic group. There were no significant differences in eradication rates between the standard therapy and the synbiotic groups

جدول ۲: اثر پری بیوتیک ها جهت بهبود بخشیدن بر روی بیماری های رودهای



□ اثر متابولیت های میکروبیوتای روده جهت ایجاد پولیپ آدنوماتوز کولون

پولیپ های آدنوماتوز شایع ترین ضایعات پیش بدخیم در CRC هستند (۹۷). آمارها نشان می دهد که ۴۰ درصد از افراد بالای ۶۰ سال به پولیپ آدنوماتوز مبتلا می شوند. علاوه بر این، پولیپ های آدنوماتوز ۲۵٪/۰٪ شانس تبدیل شدن به سرطان را در سال دارند. این تغییرات عمدتاً ناشی از گسترش جهش های میزبان و میکروبیوم است. اعتقاد بر این است که محرک شروع این توالی "آدنوم-کارسینوم" غیر فعال کردن ژن پولیپوز آدنوماتوز (APC) است (۹۸). امروزه به خوبی شناخته شده است که عوامل متعددی می توانند ترکیب طبیعی میکروبیوتای روده را تغییر دهند. نشان داده شده است که تغییرات میکروبیوتیکی در آدنومها و همچنین در CRC به دلیل متابولیت های حاصل از تخمیر منابع غذایی مختلف، که سمی و ژنوتوکسیک هستند، دخیل هستند (۹۹،۱۰۰).

میکروبیوم میکروبیوتای روده در همه افراد متفاوت است. موادی مانند جنسیت، استعداد ژنتیکی، رژیم غذایی، فعالیت بدنی، بیماری، داروها و مواد سمی و عوامل محیطی همگی در ترکیب میکروبیوتای روده انسان و تأثیر متعاقب آن بر سلامت نقش دارند (۱۰۱،۱۰۲). بلوغ میکروبیوتای روده از اوایل زندگی شروع می شود و در طول ۳ سال اول زندگی به سرعت تکامل می یابد (۱۰۳). انتقال میکروبیوم مادر می تواند بر افزایش و تنوع میکروبیوتای نوزاد تأثیر بگذارد. نوزادانی که از طریق زایمان طبیعی متولد می شوند، در مقایسه با نوزادانی که با زایمان سزارین متولد می شوند، تنوع میکروبی بیشتتری را نشان می دهند (۱۰۴). با این حال، درمان آنتی بیوتیکی قبل و بعد از تولد می تواند تنوع میکروبیوتا را کاهش دهد (۱۰۵). تغذیه با شیر مادر ترکیب میکروبیوتای روده را در ۴ سال اول زندگی تقویت می کند و اثرات طولانی مدت بر سلامتی دارد. مطالعات طولی نشان داد که نوزادانی که به مدت ۳ ماه از شیر مادر تغذیه کرده اند، سطوح پایین تری از نشانگرهای زیستی التهابی (یعنی IL-6، APC) در سنین بزرگسالی (۲۸ تا ۳۲ سال) دارند (۱۰۶،۱۰۷). جمعیت میکروارگانسیم های روده انسان بسیار پیچیده

هستند و با هم تریلیون ها باکتری را تشکیل می دهند. تغییر در میکروبیوتای روده با بیماری های متعددی از جمله اختلالات متابولیک، گوارشی و عصبی مرتبط است. مطالعه شده است که تغییر در برخی از باکتری های روده را می توان با جهش ژن های میزبان تعیین کرد. تغییرات باکتریایی در پیدایش ضایعات پیش سرطانی از نوع پولیپ آدنوماتوز و همچنین در تجمع توالی ژن های "آدنوم-کارسینوم" نقش دارند (۱۰۸). آنتی ژن Fad A در *Fusobacterium nucleatum* باعث فعال شدن سیگنالینگ Wnt/catenin که باعث آسیب به DNA و بی ثباتی کروموزومی می شوند، همچنین توکسین *Bacteroides fragilis* باعث افزایش سیگنالینگ هسته ای Wnt/catenin می شود (۴۶).

در یک مطالعه رابطه بین تغییر میکروبیوتای روده با جهش های ژن APC مورد بررسی قرار گرفت که نقش میکروبیوم روده را در تبدیل شدن پولیپ های آدنوماتوز به CRC نشان داد. این مطالعات نشان می دهد که سطح پایین تری از

Faecalibacterium prausnitzii، *Bifidobacterium pseudocatenulatum*، *Ruminococcus sp 5*

و سطوح بالاتر *Fusobacterium mortiferum* در بیماران مبتلا به جهش APC وجود دارد که با بروز بیشتر سرطان کولورکتال مرتبط است (۹۸). همچنین شواهدی نشان می دهد بین روده، آدنوم کولورکتال، CRC و برخی گونه های خاص مانند *Fusobacterium nucleatum* ارتباط وجود دارد (۱۰۹،۱۱۰).

مطالعات مختلف ثابت کرده اند که تغییر SCFA در ترکیب روده نیز با سرطان کولورکتال در میان سایر آسیب شناسی ها مرتبط است (۱۱۱،۱۱۲). تغییرات در میکروبیوتای روده اغلب باعث کاهش غلظت SCFA ها می شود. SCFA اسیدهای چرب اشباع شده ای هستند که از یک تا شش اتم کربن تشکیل شده اند که در این میان اسیدهای استیک، پروپیونیک و بوتیریک بیشترین مقدار و اسیدهای ایزو بوتیریک، والریک و ایزووالریک کمترین مقادیر را به خود اختصاص می دهند. این اسیدهای چرب می توانند انرژی را از طریق متابولیسم اکسیداتیو پس از

ورود به اپیتلیوم کولون تأمین کنند، یا می‌توانند به تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب، گلوکز و کلسترول پس از ورود به جریان خون کمک کنند (۱۱۳، ۱۱۱).

در روده، *Faecalibacterium prausnitzii* برای حفظ سلامت کلونوسیت‌ها روده، انرژی و متابولیت‌های ضد التهابی را تولید می‌کند. مهم‌ترین توانایی *Faecalibacterium prausnitzii* تخمیر گلوکز به استات، بوتیرات، D-لاکتات و فرمات است که در این میان بوتیرات به طور کلی به عنوان یک متابولیت کلیدی برای کاهش خطر CRC در نظر گرفته می‌شود (۱۱۴، ۱۱۵)، احتمالاً با تنظیم سلول‌های T باعث سرکوب التهاب مزمن در روده می‌شود (۱۱۶). علاوه بر این *Faecalibacterium prausnitzii* می‌تواند متابولیت ضد التهابی دیگری به نام اسید سالیسیلیک تولید کند که سطح IL-8 را به میزان قابل توجهی در شرایط آزمایشگاهی کاهش دهد (۱۱۷).

اکو سیستم میکروبی در دستگاه گوارش بر مکانیسم متابولیسم انرژی تأثیر می‌گذارد زیرا میکروبیوتا می‌تواند جذب و اکسیداسیون مواد مغذی ماکرو و میکرو را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، متابولیت‌های آن‌ها پاسخ‌های ایمنی و متابولیک را تنظیم می‌کنند. در روده بزرگ، باکتری‌های فیبر غذایی را هضم می‌کنند، بنابراین اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) (یعنی اسید فرمیک، اسید استیک، اسید پروپیونیک، اسید بوتیریک و اسید والریک) تولید می‌کنند که توسط کلونوسیت‌ها استفاده می‌شود یا توسط خون به اندام‌های مختلف منتقل می‌شود. (۱۱۸، ۱۱۹). بوتیرات و پروپیونات به عنوان مهارکننده‌های هیستون داستیلاز عمل می‌کنند که از طریق جفت شدن و فعال‌سازی گیرنده‌های G پروتئین (GPRs) در کلونوسیت‌ها و سلول‌های ایمنی، باعث تنظیم مثبت می‌شود. بوتیرات به G پروتئین (GPR109A) در غشای آپیکال روده‌ای به سمت لومن متصل می‌شود و پاسخ‌های ضد التهابی را تقویت می‌کند. (۱۲۰) بوتیرات با کاهش فاکتور رونویسی NF- κ B (فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا سلول‌های B فعال) و مهار انتشار سیتوکین‌های پیش التهابی (یعنی IL6 و IL12) پاسخ‌های التهابی را کنترل می‌کند. همچنین سیتوکین‌های

ضد التهابی مانند اینترلوکین ۱۰ (IL10) را آزاد می‌کند. کلونوسیت‌ها می‌توانند از بوتیرات و استات برای تولید هیدروکسی-بوتیرات استفاده کنند، هیدروکسی-بوتیرات قادر است G پروتئین (GPR109A) را ۳ تا ۴ برابر بیشتر از بوتیرات فعال کند. (۱۲۱) بوتیرات به حفظ نفوذ پذیری روده کمک می‌کند. یکی از ویژگی‌های مهم بوتیرات، اثرات ضد نئوپلاستیک آن بر روی سلول‌های سرطان کولون انسانی است. تمایز سلولی در رده‌های سلولی سرطان کولورکتال انسان توسط بوتیرات القا می‌شود و سرعت رشد این رده‌های سلولی را در شرایط آزمایشگاهی کاهش می‌دهد. در مقایسه با افراد سالم، افرادی که دارای جهش‌های ACP هستند دچار کاهش تولید بوتیرات می‌شوند (۱۲۲).

مطالعه مک میلان نشان می‌دهد که بوتیرات نه تنها از طریق توانایی القای آپوتوز در سلول‌های بدخیم کولون بلکه می‌تواند با مهار اثرات اسیدهای صفراوی ثانویه، کولون در برابر ACP محافظت کند. اسیدهای صفراوی جهش‌زا نیستند، اما با فعال کردن پروتئین کیناز C باعث تشکیل تومور می‌شوند (۱۲۳).

SCFA در تشکیل پپتیدهای ضد میکروبی و تنظیم عملکرد تعداد سلول‌های T تنظیمی (Tregs) مهم هستند، بنابراین به پاسخ‌های ایمنی میزبان کمک می‌کنند. کاهش غلظت SCFA‌ها به دیس بیوزیس میکروبیوتای روده مربوط می‌شود، بنابراین دلیلی برای بیماری‌های روده‌ای است زیرا SCFA‌ها با حفظ عملکرد سد اپیتلیال و با دخالت در واکنش‌های التهابی (رونویسی پروتئین‌هایی مانند کلودین را تنظیم می‌کنند) در پیشگیری از آن‌ها نقش دارند. SCFA‌ها همچنین باعث تکثیر و تمایز کلونوسیت‌ها می‌شود. این امر باعث افزایش بیان موسین ۲ شده و پاسخ‌های استرس اکسیداتیو و ایمنی را تنظیم می‌کنند، SCFA همچنین از اپیتلیوم روده بزرگ محافظت می‌کند (۱۲۴). تفاوت در نسبت SCFA بین بیماران ACP یا CRC، در مقایسه با افراد سالم، نشان دهنده تفاوت در الگوهای تخمیر میکروبیوتای کولون است (۱۲۵). تمرکز محقق نباید تنها به ترکیب میکروبیوتای روده انسان در حضور ACP محدود شود، بلکه تحقیقات بیشتری باید در رابطه با متابولیت‌های میکروبیوتای





□ بحث و نتیجه گیری

آدنوم ها پیش سازهای CRC هستند. اثر ترکیب میکروبیوتای روده و متابولیت های آنها می تواند اطلاعات مهمی در مورد ایجاد ACP ارائه دهد. به طور ضمنی، پروتکل های جدید، نوآورانه و غیرتهاجمی جهت درمان و بهبود از این رویکردها ناشی می شوند. در حال حاضر با توجه به تحقیقات روی پولیپ های آدنوماتوز کولون، مطالعات کافی در مورد میکروبیوتا و متابولیت های روده در بیماران مبتلا به این بیماری انجام نشده است. بنابراین، هنوز خیلی روشن نیست که چگونه و کدام میکروبها و متابولیت ها باعث تحریک یا تشکیل ACP و توسعه کارسینوم ها می شوند.

روده انجام شود. در واقع، میکروبیوتا از طریق متابولیت های خود بر میزان تأثیر می گذارد. کیم و همکارانش دریافتند که در بیماران مبتلا به ACP، غلظت بالای از لیپیدها، از جمله اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه، مانند اسفنگولیپیدها و اسیدهای صفراوی ثانویه وجود دارد (۱۲۶). همه این ترکیبات توسط گونه های باکتریایی که در بیماران مبتلا به آدنوم و CRC از نظر تعداد غالب هستند، تولید می شوند. بنابراین می توان گفت، باکتری های روده ممکن است در مراحل اولیه سرطان زایی کولورکتال نقش داشته باشند و ممکن است منجر به توسعه درمان های پیشگیرانه از CRC شوند که درمان اولیه را هدف قرار می دهند.

References:

- 1- Cammarota, G.; Ianiro, G.; Bibbò, S.; Gasbarrini, A. Gut microbiota modulation: Probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern. Emerg. Med.* 2014, 9, 365–373.
- 2- GT, M.S.M.; Cummings, J. Review Article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharm.* 2006, 24, 701–714.
- 3- Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome–host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends in microbiology.* 2011;19(7):349-59.
- 4- Laitinen, K.; Makkala, K. Overall Dietary Quality Relates to Gut Microbiota Diversity and Abundance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1835.
- 5- Larsen N, Vøgesen FK, Van Den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS one.* 2010;5(2):e9085.
- 6- Louis, P.; Hold, G.L.; Flint, H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014, 12, 661–672.
- 7- Suharoschi, R.; Pop, O.L.; Vlaic, R.A.; Muresan, C.I.; Muresan, C.C.; Cozma, A.; Sitar-Taut, A.V.; Vulturar, R.; Heghes, S.C.; Fodor, A.; et al. Chapter 3—Dietary Fiber and Metabolism. In *Dietary Fiber: Properties, Recovery, and Applications*; Galanakis, C.M., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2019; pp. 59–77.
- 8- Wätné, A.L. Colon polyps. *J. Surg. Oncol.* 1997, 66, 207–214.
- 9- Ortega-Quijano, N.; Fanjul-Vélez, F.; de Cos-Pérez, J.; Arce-Diego, J.L. Analysis of the depolarizing properties of normal and adenomatous polyps in colon mucosa for the early diagnosis of precancerous lesions. *Opt. Commun.* 2011, 284, 4852–4856.
- 10- Uçmak, F.; Tuncel, E.T. Relationship between Lesions in Adenomatous Polyp-Dysplasia-Colorectal Cancer Sequence and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Med. Sci. Monit.* 2016, 22, 4536–4541.
- 11- Wieten, E.; Schreuders, E.H.; Grobbee, E.J.; Nieboer, D.; Bramer, W.M.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Bruno, M.J.; Kuipers, E.J.; Spaander, M.C.W. Incidence of faecal occult blood test interval cancers in population-based colorectal cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019, 68, 873–881.
- 12- Desai, M.S.; Seekatz, A.M.; Koropatkin, N.M.; Kamada, N.; Hickey, C.A.; Wolter, M.; Pudlo, N.A.; Kitamoto, S.; Terrapon, N.; Muller, A. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016, 167, 1339–1353.
- 13- Islam, Z.; Akter, S.; Kashino, I.; Mizoue, T.; Sawada, N.; Mori, N.; Yamagiwa, Y.; Tsugane, S.; Naito, M.; Tamakoshi, A. Meat subtypes and colorectal cancer risk: A pooled analysis of 6 cohort studies in Japan. *Cancer Sci.* 2019, 110, 3603–3614.
- 14- Arons, C.B.; Shanmugan, S.; Bleier, J.I. Management of malignant colon polyps: Current status and controversies. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 16178–16183.
- 15- Medawar, E.; Huhn, S.; Villringer, A.; Veronica Witte, A. The effects of plant-based diets on the body and the brain: A systematic review. *Transl. Psychiatry* 2019, 9, 226.
- 16- NavaneethaKrishnan, S.; Rossales, J.L.; Lee, K.-Y. ROS-mediated cancer cell killing through dietary phytochemicals. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 2019, 9051542.
- 17- Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reisman P. Laparoscopic colorectal surgery: are we being honest with our patients? *Dis Colon Rectum* 1995;38(7):723-7.
- 18- Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014;2(1):1-15.
- 19- Wätné, A.L. Colon polyps. *J. Surg. Oncol.* 1997, 66, 207–214.
- 20- Ortega-Quijano, N.; Fanjul-Vélez, F.; de Cos-Pérez, J.; Arce-Diego, J.L. Analysis of the depolarizing properties of normal and adenomatous polyps in colon mucosa for the early diagnosis of precancerous lesions. *Opt. Commun.* 2011, 284, 4852–4856.
- 21- Gurjar, R.S.; Backman, V.; Perelman, L.T.; Georgakoudi, I.; Badizadegan, K.; Itzkan, I.; Dasari, R.R.; Feld, M.S. Imaging human epithelial properties with polarized light-scattering spectroscopy. *Nat. Med.* 2001, 7, 1245–1248.
- 22- Steinhagen, E.; Markowitz, A.J.; Guillem, J.G. How to manage a patient with multiple adenomatous polyps. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2010, 19, 711–723.
- 23- Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med* 2006;355:2551-2557.
- 24- Conteduca V, Sansonno D, Russi S et al. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol* 2013;43:973-984.
- 25- Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:867-871.
- 26- Bienz M. The subcellular destinations of APC proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:328-338.
- 27- Smits R, Hofland N, Edelmann W et al. Somatic Apc mutations are selected upon their capacity to inactivate the beta-catenin downregulating activity. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;29:229-239.
- 28- Campos FG, Logullo Waitzberg AG, Kiss DR et al. Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. *Nutr Hosp* 2005;20:18-25.
- 29- Bülow, S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003, 52, 742–746.
- 30- Church, J.M.; Herregger, G.S.; Moore, H.G.; Guillem, J.G. Attenuated familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon Rectum* 2002, 45, 127–134.
- 31- Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995;90:353–65.
- 32- Cappell MS, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: endoscopic findings, therapy, and complications. *Med Clin North Am* 2002;86:1253–88.
- 33- Lieberman D. Rectal bleeding and diminutive colon polyps. *Gastroenterology* 2004;126: 1167–74.
- 34- Ransohoff DF, Lang CA. Small adenomas detected during fecal occult blood test screening for colorectal cancer: the impact of serendipity. *JAMA* 1990;264:76–8.
- 35- Arthur AL, Garvey R, Vaness DG. Colocolonic intussusception in a three-year-old child caused by a colonic polyp. *Conn Med* 1990;54:492–4.
- 36- Vamanu E. Complementary functional strategy for modulation of human gut microbiota. *Current Pharmaceutical Design.* 2018;24(35):4144-9.
- 37- Lee, J.R.; Magruder, M.; Zhang, L.; Westblade, L.F.; Satlin, M.J.; Robertson, A.; Edusei, E.; Crawford, C.; Ling, L.; Taur, Y.; et al. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients. *Am. J. Transpl.* 2019, 19, 488–500.



- 38- Svols, V.; Hansen, R.; Nichols, B.; Quince, C.; Ijaz, U.Z.; Papadopoulou, R.T.; Edwards, C.A.; Watson, D.; Alghamdi, A.; Breyrod, A.; et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology* 2019, 156, 1354–1367.
- 39- Franzosa, E.A.; Sirota-Madi, A.; Avila-Pacheco, J.; Fornelos, N.; Haiser, H.J.; Reinker, S.; Vatanen, T.; Hall, A.B.; Mallick, H.; McIver, L.J.; et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat. Microbiol.* 2019, 4, 293–305.
- 40- Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Goding Sauer, A.; Fedewa, S.A.; Butterly, L.F.; Anderson, J.C.; Cercek, A.; Smith, R.A.; Jemal, A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020, 70, 145–164.
- 41- Belhocouane M, Gupta Y, Kunzel S et al. Improved detection of gene-microbe interactions in the mouse skin microbiota using high-resolution QTL mapping of 16S rRNA transcripts. *Microbiome* 2017;5:59.
- 42- Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet* 2016;48:1407-1412.
- 43- Tjalsma H, Bokij A, Marchesi JR et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:575-582.
- 44- Sobhani, I.; Bergsten, E.; Couffin, S.; Amiot, A.; Nebbad, B.; Barau, C.; de'Angelis, N.; Rabot, S.; Canoui-Poitrine, F.; Mestivier, D.; et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019, 116, 24285–24295.
- 45- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA and Gordon JI: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307: 1915-1920, 2005.
- 46- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, et al: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464: 59-65, 2010.
- 47- Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q and Qin H: Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 6: 20, 2015.
- 48- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S and Gordon JI: Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022-1023, 2006.
- 49- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370:890-907. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0.
- 50- Machado AM, Figueiredo C, Seruca R, Rasmussen LJ. *Helicobacter pylori* infection generates genetic instability in gastric cells. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1806:58-65. doi: 10.1016/j.bbcan.2010.01.007.
- 51- Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology*. 1991; 14:969-74.
- 52- Gao, M.; Zhong, A.; Patel, N.; Alur, C.; Vyas, D. High throughput RNA sequencing utility for diagnosis and prognosis in colon diseases. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 2819.
- 53- Dulal, S.; Keku, T.O. Gut microbiome and colorectal adenomas. *Cancer J*. 2014, 20, 225–231.
- 54- Machiels, K.; Sabino, J.; Vandermosten, L.; Joossens, M.; Arijis, I.; de Bruyn, M.; Eeckhaut, V.; Van Assche, G.; Ferrante, M.; Verhaegen, J.; et al. Specific members of the predominant gut microbiota predict pouchitis following colectomy and IPAA in UC. *Gut* 2017, 66, 79.
- 55- Costello, S.P.; Hughes, P.A.; Waters, O.; Bryant, R.V.; Vincent, A.D.; Blatchford, P.; Katsikeros, R.; Makanyanga, J.; Campaniello, M.A.; Mavragelos, C.; et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019, 321, 156–164.
- 56- Mima, K.; Sukawa, Y.; Nishihara, R.; Qian, Z.R.; Yamachi, M.; Inamura, K.; Kim, S.A.; Masuda, A.; Nowak, J.A.; Nosh, K.; et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015, 1, 653–661.
- 57- Prosbarg, M.; Bendtsen, F.; Vind, I.; Petersen, A.M.; Gluud, L.L. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016, 51, 1407–1415.
- 58- Mangifèsta, M.; Mancabelli, L.; Milani, C.; Gaiani, F.; de'Angelis, N.; de'Angelis, G.L.; van Sinderen, D.; Ventura, M.; Turroni, F. Mucosal microbiota of intestinal polyps reveals putative biomarkers of colorectal cancer. *Sci. Rep.* 2018, 8, 13974.
- 59- Peters, B.A.; Dominianni, C.; Shapiro, J.A.; Church, T.R.; Wu, J.; Miller, G.; Yuen, E.; Freiman, H.; Lustbader, I.; Salik, J.; et al. The gut microbiota in conventional and serrated precursors of colorectal cancer. *Microbiome* 2016, 4, 69.
- 60- G. Zeller, J. Tap, A.Y. Voigt, S. Sunagaw, J.R. Kultima, P.I. Costea, A. Amiot, J. Böhm, F. Brunetti, N. Habermann, R. Hercog, M. Koch, A. Luciani, D.R. Mende, M.A. Schneider, P. Schrotz-King, C. Tournigand, J. Tran Van Nhieu, T. Yamada, J. Zimmermann, V. Benes, M. Kloor, C.M. Ulrich, M. von Knebel Doeberitz, I. Sobhani, P. Bork, Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol. Syst. Biol.* 10 (2014) 766.
- 61- J.L. Sonnenburg, M.A. Fischbach, Community health care: therapeutic opportunities in the human microbiome. *Sci. Transl. Med.* 3 (3) (2011) 78ps12.
- 62- L. Vanessa, V.L. Hale, J. Chen, S. Johnson, S.C. Harrington, T.C. Yab, T.C. Smyrk, H. Nelson, L.A. Boardman, B.R. Drulliner, T.R. Levin, D.K. Rex, D.J. Ahnen, P. Lance, D.A. Ahlquist, N. Chia, Shifts in the fecal microbiota associated with adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 26 (2017) 85–94.
- 63- P. Louis, G.L. Hold, H.J. Flint, The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 12 (2014) 661–672.
- 64- T.L. Weir, D.K. Manter, A.M. Sheflin, B.A. Barnett, A.L. Heuberger, E.P. Ryan, Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One* 8 (2013) e70803.
- 65- S. Rezasoltani, H. Asadzadeh-Aghdai, E. Nazemhosseini-Mojarad, H. Dabiri, R. Ghanbari, M.R. Zali, Gut microbiota, epigenetic modification and colorectal cancer. *Iran. J. Microbiol.* 9 (9) (2017) 55–63.
- 66- B.A. Peters, Ch Dominianni, J.A. Shapiro, T.R. Church, J. Wu, G. Miller, E. Yuen, H. Freiman, I. Lustbader, J. Salik, Ch Friedlander, R.B. Hayes, J. Ahn, The gut microbiota in conventional and serrated precursors of colorectal cancer. *Microbiome* 4 (2016) 69.
- 67- N.T. Baxter, J.P. Zackular, G.Y. Chen, P.D. Schloss, Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome* 2 (2014) 20.
- 68- Gabbianelli, R.; Damiani, E. Epigenetics and neurodegeneration: Role of early-life nutrition. *J. Nutr. Biochem.* 2018, 57, 1–13.
- 69- Kearney, J.; Giovannucci, E.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Ascherio, A.; Bleday, R.; Willett, W.C. Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). *Cancer Causes Control.* 1995, 6, 45–56.
- 70- Kono, S.; Shinchi, K.; Ikeda, N.; Yanai, F.; Imanishi, K. Physical activity, dietary habits and adenomatous polyps of the sigmoid colon: A study of self-defense officials in Japan. *J. Clin. Epidemiol.* 1991, 44, 1255–1261.
- 71- Giovannucci, E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* 2001, 10, 725–731.
- 72- Grahn, S.W.; Varma, M.G. Factors that increase risk of colon polyps. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2008, 21, 247–255.
- 73- Renehan, A.G.; Tyson, M.; Egger, M.; Heller, R.F.; Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008, 371, 569–578.
- 74- Ahsan, H.; Neugut, A.I.; Garbowski, G.C.; Jacobson, J.S.; Forde, K.A.; Treat, M.R.; Wayne, J.D. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann. Intern. Med.* 1998, 128, 900–905.
- 75- Winawer, S.J.; Zuber, A.G.; Ho, M.N.; O'Brien, M.J.; Gottlieb, L.S.; Sternberg, S.S.; Wayne, J.D.; Schapiro, M.; Bond, J.H.; Panish, J.F. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1977–1981.
- 76- Rutter, M.D.; Jover, R. Personalizing Polypectomy Techniques Based on Polyp Characteristics. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, in press.
- 77- Church, J.; Simmang, C. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis. Colon Rectum* 2003, 46, 1001–1012.
- 78- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424.
- 79- Zhou, Y.; He, H.; Xu, H.; Li, Y.; Li, Z.; Du, Y.; He, J.; Zhou, Y.; Wang, H.; Nie, Y. Association of oncogenic bacteria with colorectal cancer in South China. *Oncotarget* 2016, 7, 80794–80802.
- 80- Ray, K. Colorectal cancer: *Fusobacterium nucleatum* found in colon cancer tissue—Could an infection cause colorectal cancer? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 8, 662.
- 81- Arthur, J.C.; Perez-Chanona, E.; Mühlbauer, M.; Tomkovich, S.; Uronis, J.M.; Fan, T.J.; Campbell, B.J.; Abujamel, T.; Dogan, B.; Rogers, A.B.; et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012, 338, 120–123.
- 82- Martin, H.M.; Campbell, B.J.; Hart, C.A.; Mpoifi, C.; Nayar, M.; Singh, R.; Englyst, H.; Williams, H.F.; Rhodes, J.M. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology* 2004, 127, 80–93.
- 83- Wang, E.L.; Qian, Z.R.; Nakasono, M.; Tanahashi, T.; Yoshimoto, K.; Bando, Y.; Kudo, E.; Shimada, M.; Sano, T. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2010, 102, 908–915.





- 84- Aghamohammadi, D.; Ayromlou, H.; Dolatkah, N.; Jahanjoo, F.; Shakouri, S.K. The effects of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the mental health, quality of life, fatigue, pain, and indices of inflammation and oxidative stress in patients with multiple sclerosis: Study protocol for a double-blind randomized controlled clinical trial. *Trials* 2019, 20, 379.
- 85- Markowiak, P.; Sliżewska, K. E⁺ effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017, 9, 1021.
- 86- Pop, O.L.; Brandau, T.; Vodnar, D.C.; Socaciu, C. Study of *Bifidobacterium lactis* 300b survival during encapsulation, coating and freeze drying process and the release in alkaline media. *Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj Napoca Agric.* 2012, 69.
- 87- Azcarate-Peril, M.A.; Ritter, A.J.; Savaiano, D.; Montegudo-Mera, A.; Anderson, C.; Magness, S.T.; Klaenhammer, T.R. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, E367–E375.
- 88- Delzenne, N.M.; Neyrinck, A.M.; Cani, P.D. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: Consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb. Cell Factories* 2011, 10, S10.
- 89- Pop, O.L.; Diaconeasa, Z.; Brandau, T.; Ciuzan, O.; Pamfil, D.; Vodnar, D.C.; Socaciu, C. Effect of glycerol, as cryoprotectant in the encapsulation and freeze drying of microspheres containing probiotic cells. *Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj Napoca. Food Sci. Technol.* 2015, 72, 27–32.
- 90- Tran, T.T.T.; Cousin, F.J.; Lynch, D.B.; Menon, R.; Brulc, J.; Brown, J.R.M.; O’Herlihy, E.; Butto, L.F.; Power, K.; Jeffery, I.B.; et al. Prebiotic supplementation in frail older people affects specific gut microbiota taxa but not global diversity. *Microbiome* 2019, 7, 39.
- 91- Anbê, F.F.; Varin, T.V.; Le Barz, M.; Desjardins, Y.; Levy, E.; Roy, D.; Marette, A. Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Curr. Obes. Rep.* 2015, 4, 389–400.
- 92- Alang, N.; Kelly, C.R. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect. Dis.* 2015, 2, ofv004.
- 93- Wang, T.; Cai, G.; Qiu, Y.; Fei, N.; Zhang, M.; Pang, X.; Jia, W.; Cai, S.; Zhao, L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 2012, 6, 320–329.
- 94- Chai, L.-J.; Lu, Z.-M.; Zhang, X.-J.; Ma, J.; Xu, P.-X.; Qian, W.; Xiao, C.; Wang, S.-T.; Shen, C.-H.; Shi, J.-S. Zooming in on butyrate-producing *Clostridial* consortia in the fermented grains of baijiu via gene sequence-guided microbial isolation. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 1397.
- 95- Bernstein, C.; Holubec, H.; Bhattacharyya, A.K.; Nguyen, H.; Payne, C.M.; Zaitlin, B.; Bernstein, H. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch. Toxicol.* 2011, 85, 863–871.
- 96- Kamada, N.; Seo, S.-U.; Chen, G.Y.; Núñez, G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13, 321–335.
- 97- Conteduca, V.; Sansonno, D.; Russi, S.; Dammacco, F. Precancerous colorectal lesions. *Int. J. Oncol.* 2013, 43, 973–984.
- 98- Liang, S.Y.; Mao, Y.; Liao, M.; Xu, Y.S.; Chen, Y.C.; Huang, X.L.; Wei, C.Y.; Wu, C.T.; Wang, Q.Y.; Pan, X.Y.; et al. Gut microbiome associated with APC gene mutation in patients with intestinal adenomatous polyps. *Int. J. Biol. Sci.* 2020, 16, 135–146.
- 99- Brennan, C.A.; Garrett, W.S. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* 2016, 70, 395–411.
- 100- Sherafat, S.J.; Alebouyeh, M.; Moghim, S.; Amoli, H.A.; Ghasemian-Safaei, H. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench* 2018, 11, 101–109.
- 101- Bordon, L.; Gabbianelli, R. Primers on nutrigenetics and nutr(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie* 2019, 160, 156–171.
- 102- Milani, C.; Duranti, S.; Bottacini, F.; Casey, E.; Turroni, F.; Mahony, J.; Belzer, C.; Delgado Palacio, S.; Arbolea Montes, S.; Mancabelli, L.; et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017, 81, e00036-17.
- 103- Scepanovic, P.; Hodel, F.; Mondot, S.; Partula, V.; Byrd, A.; Hammer, C.; Alanio, C.; Bergstedt, J.; Patin, E.; Touvier, M.; et al. A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals. *Microbiome* 2019, 7, 130.
- 104- Mueller, N.T.; Shin, H.; Pizoni, A.; Werlang, I.C.; Matte, U.; Goldani, M.Z.; Goldani, H.A.S.; Dominguez-Bello, M.G. Delivery Mode and the Transition of Pioneering Gut-Microbiota Structure, Composition and Predicted Metabolic Function. *Genes* 2017, 8, 364.
- 105- Tapiainen, T.; Koivusaari, P.; Brinkac, L.; Lorenzi, H.A.; Salo, J.; Renko, M.; Pruikkonen, H.; Pokka, T.; Li, W.; Nelson, K.; et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Sci. Rep.* 2019, 9, 10635.
- 106- Hill, C.J.; Lynch, D.B.; Murphy, K.; Ulaszewska, M.; Jeffery, I.B.; O’Shea, C.A.; Watkins, C.; Dempsey, E.; Mattivi, F.; Tuohy, K.; et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017, 5, 4.
- 107- McDade, T.W.; Metzger, M.W.; Chyu, L.; Duncan, G.J.; Garfield, C.; Adam, E.K. Long-term effects of birth weight and breastfeeding duration on inflammation in early adulthood. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 2014, 281, 20133116.
- 108- Thursby, E.; Juge, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* 2017, 474, 1823–1836.
- 109- Sun, C.-H.; Li, B.-B.; Wang, B.; Zhao, J.; Zhang, X.-Y.; Li, T.-T.; Li, W.-B.; Tang, D.; Qiu, M.-J.; Wang, X.-C. The role of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: From carcinogenesis to clinical management. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2019, 5, 178–187.
- 110- Nosh, K.; Sukawa, Y.; Adachi, Y.; Ito, M.; Mitsuhashi, K.; Kurihara, H.; Kanno, S.; Yamamoto, I.; Ishigami, K.; Igarashi, H.; et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 557.
- 111- Morrison, D.J.; Preston, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016, 7, 189–200.
- 112- Nicolai, E.; Baldi, S.; Ricci, F.; Russo, E.; Nannini, G.; Menicatti, M.; Poli, G.; Taddei, A.; Bartolucci, G.; Calabrò, A.S. Evaluation and comparison of short chain fatty acids composition in gut diseases. *World J. Gastroenterol.* 2019, 25, 5543.
- 113- Pearson, T.; Caporaso, J.G.; Yellowhair, M.; Bokulich, N.A.; Padi, M.; Roe, D.J.; Wertheim, B.C.; Linhart, M.; Martinez, J.A.; Bilagody, C. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019, 8, 617–628.
- 114- Sokol, H.; Pigneur, B.; Watterlot, L. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731-16736.
- 115- Duncan SH, Hold GL, Harmsen HJ et al. Growth requirements and fermentation products of *Fusobacterium prausnitzii*, and a proposal to reclassify it as *Faecalibacterium prausnitzii* gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;52:2141-2146.
- 116- K. Chung SK, Vánamala J et al. Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in Preventing Diabetes. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- 117- Miquel S, Leclerc M, Martin R et al. Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *MBio* 2015;6.
- 118- Pop, O.L.; Salant, A. L.-C.; Pop, C.R.; Coldea, T.; Socaci, S.A.; Suharoschi, R.; Vodnar, D.C. Prebiotics and dairy applications. In *Dietary Fiber: Properties, Recovery, and Applications*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 247–277.
- 119- Pop, O.L.; Socaci, S.A.; Suharoschi, R.; Vodnar, D.C. Pro and prebiotics foods that modulate human health. In *The Role of Alternative and Innovative Food Ingredients and Products in Consumer Wellness*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; p. 283.
- 120- Bach Knudsen, K.E.; Lærke, H.N.; Hedemann, M.S.; Nielsen, T.S.; Ingerslev, A.K.; Nielsen, G.; Søvsø, D.; Theil, P.K.; Purup, S.; Hald, S. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients* 2018, 10, 1499.
- 121- Helenius, T.O.; Misiorek, J.O.; Nyström, J.H.; Fortelius, L.E.; Habtezion, A.; Liao, J.; Asghar, M.N.; Zhang, H.; Azhar, S.; Omary, M.B. Keratin 8 absence down-regulates colonocyte HMGCS2 and modulates colonic ketogenesis and energy metabolism. *Mol. Biol. Cell* 2015, 26, 2298–2310.
- 122- Clausen, M.R.; Bonnén, H.; Mortensen, P.B. Colonic fermentation of dietary fibre to short chain fatty acids in patients with adenomatous polyps and colonic cancer. *Gut* 1991, 32, 923–928.
- 123- McMillan, L.; Butcher, S.; Wallis, Y.; Neoptolemos, J.P.; Lord, J.M. Bile Acids Reduce the Apoptosis-Inducing Effects of Sodium Butyrate on Human Colon Adenoma (AA/C1) Cells: Implications for Colon Carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 273, 45–49.
- 124- Bonder, M.J.; Kurilshikov, A.; Tigchelaa, E.F.; Mujagic, Z.; Imhann, F.; Vila, A.V.; Deelen, P.; Vatanen, T.; Schirmer, M.; Smeekens, S.P. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat. Genet.* 2016, 48, 1407–1412.
- 125- Weaver, G.A.; Krause, J.A.; Miller, T.L.; Wolin, M.J. Short chain fatty acid distributions of enema samples from a sigmoidoscopy population: An association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer. *Gut* 1988, 29, 1539–1543.
- 126- Kim, M.; Vogtmann, E.; Ahlquist, D.A.; Devens, M.E.; Kistel, J.B.; Taylor, W.R.; White, B.A.; Hale, V.L.; Sung, J.; Chia, N.; et al. Fecal Metabolomic Signatures in Colorectal Adenoma Patients Are Associated with Gut Microbiota and Early Events of Colorectal Cancer Pathogenesis. *mBio* 2020, 11, e03186-19.

