ارتباط ترکیب میکروبیوتای روده با پولیپ آدنوماتوز کولون

● دکتر حبیب ضیغمی
استاد میکروب شناسی، فلوشیپ علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان
zeigami@zums.ac.ir

● محمدرضا اسرافیلی
دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی و زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

❑ 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 متابولیت های 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 پولیپ های 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 پولیپ های آدنوماتوز را مورد بررسی قرار دهیم.

کلمات کلیدی: پولیپ های آدنوماتوز کولون، میکروبیوتای روده، دیس بیوزیس

❑ مقدمه

تریلیون ها 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 میکرو ارگانیسم 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، Actinobacteria، Proteobacteria، Bacteroidetes 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 متابولیت های آن به دلیل رژیم غذایی ضعیف از نظر فیبر

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

می‌تواند منجر به اختلال عملکرد سد اپیتلیال روده، تولید سایتوکاین های پیش التهابی (به عنوان مثال، اینترلوکین ۶ (IL6)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-)، 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). پولیپ های آدنوماتوز به سه گروه تقسیم می‌شوند: لوله‌ای (Tubular)، پرزدار (Villous) و توبولی-پرزدار (Tubulovillous) (مخلوطی از هر دو الگوی رشد). این پولیپ ها 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 پولیپ های 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 ACP ها مشتق شده است (۱۳،۱۴). رژیم‌های غذایی غیر گیاهی در مقایسه با رژیم‌های گیاهی به طور قابل توجهی به 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 پولیپ ها 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).

پولیپ های 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).

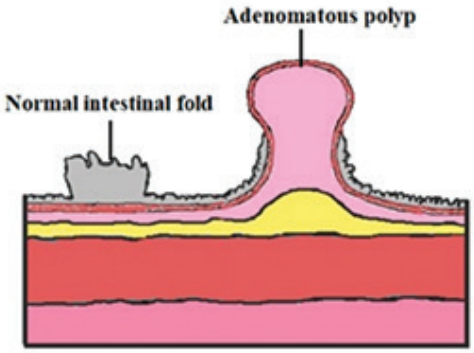
آدنوم ها شایع‌ترین ضایعات پیش ساز پیش بدخیم تقریباً همه CRC های پراکنده هستند. تخمین زده می‌شود که پولیپ های آدنوماتوز در ۴۰ درصد افراد بالای ۶۰ سال ایجاد می‌شود (۲۳). میزان تبدیل پولیپ های آدنوماتوز به سرطان حدود ۰/۲۵ درصد در سال است (۲۴). مکانیسم‌های مولکولی که این تحول را هدایت می‌کنند شامل جهش‌های 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 تنوع ژنتیکی در CRC است. بیش

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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) (پولیپ های 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).



شکل۱: پرزهای روده سالم و پولیپ آدنوماتوز کولون (۲۰)

پولیپ های 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 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). پولیپ هایی با قطر بیش از ۱ سانتی متر احتمال بیشتری برای ایجاد علائم دارند و پولیپ های 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. متابولیت های باکتریایی در شروع ضایعات پیش سرطانی و جهش‌های آبشاری 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

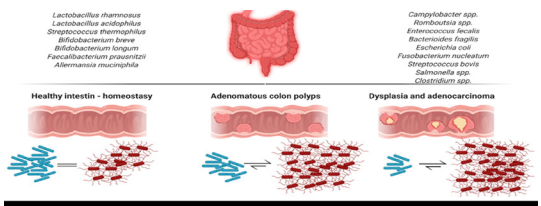
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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 استالدئید) 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) CRC 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 پاپیلومای انسانی و سرطان دهانه رحم (۴۹)، Helicobacter pylori و سرطان معده (۵۰)، 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 CRC، ACP، بیماری التهابی روده (IBD) و سندرم روده تحریک پذیر استفاده شده است (۵۲،۵۳). دیس‌بیوز میکروبیوتای روده در التهاب بن بست‌های روده (Pouchitis) همراه با افزایش Ruminococcus gnavus، Bacteroides vulgatus و Clostridium perfringens همراه با کمبود جنس Lachnospiraceae و Roseburia 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 بیمارانی که 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، Entrococcus faecalis،Streptoccus 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،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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، آنزیم‌ها و اجزای ساختاری، باعث تغییر محیط زیست متابولیکی میزبان می‌شود. ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم میزان جهش زایی و سرطان را تحت تأثیر قرار دهد (۶۳،۶۴). به عنوان مثال، آنتی ژن Fad A در Fusobacterium nucleatum باعث فعال شدن سیگنالینگ Wnt/catenin می‌گردد که باعث تکثیر سلولی و تحریک رشد تومور می‌شود، پروتئین‌های Streptococcus gallolyticus به بیان بیش از حد سیکلواکسیژناز - ۲ (COX2) کمک می‌کنند، که باعث جلوگیری از آپوپتوز شده و آنژیوژنز و التهاب را تقویت می‌کنند، سویه‌های Entrococcus faecalis ظرفیت‌های مختلفی برای تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و آنیون‌های سوپراکسید خارج سلولی برای ایجاد آسیب به DNA و باعث بی ثباتی کروموزومی می‌شوند، همچنین توکسین Bacteroides fragilis باعث افزایش سیگنالینگ هسته‌ای Wnt/catenin می‌شود (۶۵). شواهد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده می‌توانند 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، استراتژی‌های 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، مهارکننده‌های 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. مهم‌ترین آن‌ها شامل جنسیت، نژاد، سیگار کشیدن و چاقی است (۶۹،۷۰). هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (PAHs) در تنباکو به ویژه زمانی که در غلظت بالایی باشند به عنوان مواد سرطان زا می‌توانند 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 بیماری‌های 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 می‌تواند ایجاد شود (۷۴).

❑ درمان مرسوم جهت پولیپ های آدنوماتوز کولون

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

معاینه منظم کولون برای بیمارانی که از پولیپ های آدنوماتوز متعدد رنج می‌برند، 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 توصیه‌های لازم را انجام دهند. اگر پولیپ با روش آندوسکوپیک 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 کیسه‌ای مقعدی ایلئال (proctocolectomy with ileal pouch–anal anastomosis)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

گزینه‌هـــای جراحی برای بیماران مبتلا به دیســـپلازی جدی، آدنوم های بزرگ‌تر از ۵ میلی متـــر و آدنوم‌های توبولوویلوس 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 می‌شـــوند. در مجموع، CRC سومین نوع شـــایع سرطان در سراســـر جهان اســـت (۷۸). بروز آن در مردان بیشتر از زنان و در کشـــورهای توسعه یافته بسیار بیشـــتر است. همان طور که از نام آن پیداســـت، CRC در ابتدا در روده بزرگ یا رکتوم ایجاد می‌شود. اغلب اوقات، مرحله اولیه این نوع سرطان با رشد در داخلی‌تریـــن لایه کولون یا رکتوم، که لایه مخاطی اســـت، نشان داده می‌شـــود. به این توده‌ها پولیپ می گویند. هنگامی که پولیپ ها تشـــکیل می‌شـــوند، معمولاً در عرض چند سال می‌توانند سرطانی شـــوند. همه پولیپ ها سرطانی نمی‌شوند. مشخصه اصلی پولیپ که منجر به بدخیمی آن می‌شود نوع آن است. ســـه نوع اصلی پولیپ وجود دارد: پولیپ های آدنوماتوز یا آدنوکارســـینوم ها، که معمولاً پیش ســـرطانی هستند و ۹۶ درصد از CRC ها را تشـــکیل می‌دهند، نوع دوم پولیپ های هیپرپلاستیک و در آخر پولیپ های التهابی (۳۴). پولیپ های نوع دوم شایع‌ترند، اما عموماً پیش سرطانی نیستند.

ســـایر عوامـــل مرتبط بـــا ایجاد ســـرطان، اندازه یـــا تعداد پولیپ‌های شناســـایی شـــده و همچنین وجود دیسپلازی در پولیپ پس از برداشـــته شدن توسط عمل جراحی است. اخیراً، چندیـــن مطالعه ارتباط بین عدم تعـــادل فلور روده و پیدایش پولیپ های آدنوماتوز کولون و CRC را مشـــخص کرده است (۳۴،۷۹). میکروارگانیســـم‌های واقـــع در روده نقش مهمی در هضم غذا، بیوسنتز ویتامین و محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا ایفـــا می‌کنند. عدم تعـــادل باکتریایـــی روده (dysbiosis) به شـــدت با افزایش خطـــر CRC مرتبط بود. به عنـــوان مثال، Fusobacterium nucleatum به نســـبت بالایی در بیماران مبتلا به CRC یافت می‌شـــوند (۸۰). این باکتری‌ها مســـئول فعال کردن یک مسیر ســـیگنالینگ هستند، به ویژه با کاهش ایمنی، که منجر به رشد و پیشرفت سلول‌های تومور می‌شوند. Escherichia coli، یکی دیگر از میکروبیوم های روده انسان، نقـــش کلیدی در تحریک CRC را دارد (۸۱،۸۲). این باکتری می‌تواند التهاب را القا کند و به نظر می‌رســـد توکســـین های خاصـــی ماننـــد cytolethal-releasing toxin (CDT) و cytotoxic necrosis factor (CNF) را آزاد می‌کنـــد کـــه می‌تواند باعث ایجاد ســـرطان شـــود. Bacteroides fragilis انتروتوکســـیژنیک نیز باعث افزایش خطر CRC می‌شـــود که می‌تواند با افزایش ســـطح 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 توســـعه سرطان روده بزرگ دارد. کم تحرکی، رژیم غذایی فاقد فیبر، ســـیگار کشیدن و الکل عوامل خارجی هستند که می‌توانند منجر به سرطان روده بزرگ شوند. سبک زندگی ســـالم می‌تواند تعادل میکروبیوم ها را حفظ کند و در نتیجه از سرطان روده بزرگ پیشگیری کند (۸۳).

❑ بررسی اثر پری و پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های روده‌ای

اســـتفاده از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها برای ســـلامت انسان یک امر ضروری اســـت. برخی از ویژگی‌های مثبتی که می‌تـــوان از پروبیوتیک ها نام برد عبارت اســـت از ضد دیابت، ضد چاقی، ضد التهاب، ضد سرطان و ضد فعالیت‌های آلرژیک (۸۴). عـــلاوه بر این، پـــری بیوتیک هـــا می‌توانند در کاهش درماتیـــت، کاهش (LDL) در خون، تحریک سیســـتم ایمنی، افزایـــش جذب آهن و حفـــظ مقدار صحیـــح pH روده مفید باشـــند. (۸۵،۸۶)، ســـایر اثرات پری بیوتیک ها مانند اینولین و اولیگو فروکتوز برای ســـلامت انســـان به عنوان پیشگیری از سرطان‌زایی، حمایت از عدم تحمل لاکتوز و درمان پوسیدگی دندان توصیف شده است (۸۷).

در حفظ ســـلامت انســـان، میکروبیوتای روده به عنوان یک هم زیست نقش بســـیار مهمی دارد. تعادل میکروبیوتای روده با عواملی بســـته به ویژگی‌های میزبان مانند ســـن، جنسیت و شـــرایط ژنتیکی و همچنین شـــرایط محیطی مانند استرس، داروها، اختلالات گوارشـــی و عوامل عفونی و سمی نیز مرتبط است. تعادل میکروبیوتا به تغییرات رژیم غذایی روزانه و مقاومت پروبیوتیک ها در برابر عوامل محیطی وابســـته است (۸۸،۸۹). ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی تحت تأثیر رژیم غذایی است (۹۰). ارتباط بین مصرف فیبرهای غیر

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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

میکروبیوتای انسان تأثیر گسترده و قابل توجهی در فرآیندهای متابولیک و عملکردهای بدن انسان دارد. بسته به ترکیب آن فرآیندها، می‌تواند 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 می‌تواند به طور مستقیم برای پیشگیری، بهبود و کاهش شیوع ACP تأثیر بگذارد. متابولیت های میکروبیوتای روده نقش مهمی در تبدیل آدنوم به CRC دارند، اگر چه اطلاعات کمی در مورد عملکرد بیشتر باکتری‌های روده و متابولیت های آن‌ها در دسترس است. برخی از باکتری‌های روده قادر به تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) مانند بوتیرات هستند که می‌تواند به عنوان منابع انرژی برای سلول‌های اپیتلیال کولون عمل کند. در مطالعه‌ای ارتباط باکتری تولید کننده بوتیرات با مدفوع بیماران مبتلا به ACP نشان می‌دهد که متابولیت‌های میکروبی ممکن است در تبدیل ACP به CRC نقش داشته باشند (۹۳). تعداد کمی از اعضای جنس Clostridium (باکتری‌های مولد بوتیرات) قادر به متابولیزه کردن اسیدهای صفراوی اولیه به اسیدهای صفراوی ثانویه هستند (۹۴). ثابت شد که این اسیدهای صفراوی 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 می‌شود. بیماری‌های روده می‌تواند 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 بیماری‌های روده‌ای می‌باشد.

Table 1. Probiotics effect in intestinal disorders.

Intestinal Disorder	Probiotic Strain	Administration Method and Duration	Results
Constipation	*B. longum. B. infantis* şi *B. Scurt, L. acidophilus. L. casei. L. bulgaricus*, şi *L. plantarum* şi *Streptococcus thermophilus*	Sachets; x 2/day for 2 weeks	Improve clinical symptoms constipation
	L. acidophilus (La-5) and *B. lactic* Bb-12	Yogurt; 300 g/day for 4 weeks	Improved the symptoms of constipation during pregnancy
	B. lactis NCC2818	Sachets; 1/day for 4 weeks	Not effective in the management of mild chronic constipation
	S. thermophilus MG510 and *L. plantarum* LRCC5193	Chocolate; 26 g/day for 8 weeks	Significantly ameliorated stool consistency in patients with chronic constipation
Irritable bowel syndrome (IBS)	*B. longum, B. bifidum, B. lactis, L. acidophilus, L. rhamnosus*, and *S. thermophilus*	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)
	L. paracasei, L. salivarius şi *L. plantarum*	Capsule; 1/day for 4 weeks	Effective in the global relief of IBS symptoms, and in relieving abdominal pain
	L. acidophilus DDS-1 sau *B. lactis* UABla-12	Capsule; 1/day for >6 weeks	Abdominal pain significantly improved
Ulcerative colitis (UC)	*L. salivarius, L. acidophilus*, and *B. bifidus* BGN4	1200 mg probiotic blend; x 2/day for 2 years	Combined therapy showed better improvement vs. controls. Beneficial effects of probiotics were evident even after two years post-treatment
	L. plantarum PL 02, *L. rhamnosus* KL 53A, and *B. longum* 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 ™ (*L. rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175 and *Enterococcus faecium* 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, *L. reuteri* DSM 17938 and *S. thermophilus, L. acidophilus, B. breve* and *B. animalis* ssp. *lactis*	Variable/day for 12 months	Marked reduction in total adverse events along with decreased need for systemic steroids, hospitalization, and surgery

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

Table 1. *Cont.*

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

جدول ۱: اثر پرو بیوتیک ها جهت بهبود بخشیدن بر روی بیماری‌های 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
	L. acidophilus La-5® and *Bifidobacterium* 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)	*Enterococcus faecium*, *L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. lactis*, *L.acidophilus*, *B. longum*, 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
	Streptococcus faecalis T-110 JPC, *Clostridium butyricum* TO-A, *Bacillus mesentricus* TO-A JPC, *L. sporogenes* plus prebiotic	Capsule; x 2/day for 3 months	Remission
Colon cancer	*Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *L. paracasei*, *L. plantarum* (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
	L acidophilus, *L rhamnosus*, *L paracasei*, *B lactis*, 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 (Bacteroides, Bifidobacterium, Escherichia-Shigella, and Enterococcus), and Escherichia-Shigella, Bacteroides, and Enterococcus are the genera known to include pathogenic strains
H. pylori	*B. lactis* B94 (5×10^{9}) CFU/dose), inulin (900 mg/dose)	Sachets; x 3/day for 14 days	From a total of 69 H. pylori-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 برروی بیماری‌های روده‌ای

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

❑ اثر متابولیت هـــای میکروبیوتای روده جهت ایجاد پولیپ آدنوماتوز کولون

پولیپ های آدنوماتوز شـــایع‌ترین ضایعات پیش بدخیم در CRC هستند (۹۷). آمارها نشان می‌دهد که ۴۰ درصد از افراد بالای ۶۰ ســـال به پولیپ آدنوماتوز مبتلا می‌شوند. علاوه بر این، پولیپ های آدنوماتوز ۰/۲۵٪ شـــانس تبدیل شدن به سرطان را در سال دارند. این تغییرات عمدتاً ناشی از گسترش جهش‌های میزبان و میکروبیوم است. اعتقاد بر این است که محرک شـــروع این توالی "آدنوم-کارسینوم" غیر فعال کردن ژن پولیپوز آدنوماتوز (APC) است (۹۸).

امروزه به خوبی شـــناخته شده است که عوامل متعددی می‌توانند ترکیب طبیعی میکروبیوتای روده را تغییر دهند. نشان داده شده است که تغییرات میکروبیوتیکی در آدنوم‌ها و همچنیـــن در CRC بـــه دلیـــل متابولیت هـــای حاصل از تخمیر منابع غذایی مختلف، که ســـمی و ژنوتوکســـیک هستند، دخیل هستند (۹۹،۱۰۰).

میکروبیـــوم میکروبیوتـــای روده در همه افـــراد متفاوت است. موادی مانند جنسیت، استعداد ژنتیکی، رژیم غذایی، فعالیت بدنی، بیماری، داروها و مواد سمی و عوامل محیطی همگی در ترکیب میکروبیوتای روده انســـان و تأثیر متعاقب آن بر ســـلامت نقش دارند (۱۰۱،۱۰۲). بلوغ میکروبیوتای روده از اوایل زندگی شـــروع می‌شود و در طول ۳ سال اول زندگی به ســـرعت تکامل می‌یابد (۱۰۳). انتقال میکروبیوم مـــادر می‌تواند بر افزایش و تنـــوع میکروبیوتای نوزاد تأثیر بگذارد. نوزادانی که از طریق زایمان طبیعی متولد می‌شوند در مقایسه با نوزادانی که با زایمان سزارین متولد می‌شوند، تنوع میکروبی بیشـــتری را نشـــان می‌دهند (۱۰۴). با این حال، درمان آنتی بیوتیکی قبل و بعد از تولد می‌تواند تنوع میکروبیوتا را کاهش دهد (۱۰۵). تغذیه با شیر مادر ترکیب میکروبیوتای روده را در ۴ ســـال اول زندگی تقویت می‌کند و اثـــرات طولانی مـــدت بر ســـلامتی دارد. مطالعات طولی نشـــان داد که نوزادانی که به مدت ۳ ماه از شیر مادر تغذیه کرده‌اند، ســـطوح پایین‌تری از نشـــانگرهای زیستی التهابی (یعنی IL-6، APC) در سنین بزرگسالی (۲۸ تا ۳۲ سال) دارند (۱۰۶،۱۰۷).

جمعیت میکروارگانیســـم‌های روده انسان بسیار پیچیده هســـتند و با هم تریلیون ها باکتری را تشـــکیل می‌دهند. تغییـــر در میکروبیوتـــای روده با بیماری‌هـــای متعددی از جملـــه اختـــلالات متابولیک، گوارشـــی و عصبـــی مرتبط اســـت. مطالعه شده است که تغییر در برخی از باکتری‌های روده را می‌تـــوان با جهـــش ژن‌های میزبـــان تعیین کرد. تغییـــرات باکتریایی در پیدایش ضایعات پیش ســـرطانی از نـــوع پولیپ آدنوماتوز و همچنیـــن در تجمع توالی ژن‌های " آدنوم-کارسینوم" نقش دارند (۱۰۸). آنتی ژن Fad A در Fusobacterium nucleatum باعـــث فعـــال شـــدن ســـیگنالینگ Wnt/catenin که باعث آســـیب به DNA و بی ثباتـــی کروموزومی می‌شـــوند، همچنین توکســـین Bacteroides fragilis باعث افزایش سیگنالینگ هسته‌ای Wnt/catenin می‌شود (۴۶).

در یک مطالعـــه رابطه بین تغییـــر میکروبیوتای روده با جهش‌های ژن APC مورد بررســـی قـــرار گرفت که نقش میکروبیـــوم روده را در تبدیل شـــدن پولیپ های آدنوماتوز به CRC نشـــان داد. این مطالعات نشان می‌دهد که سطح پایین‌تری از

Faecalibacterium prausnitzii، Bifidobacterium pseudocatenulatum، Ruminococcus sp 5

و ســـطوح بالاتـــر Fusobacterium mortiferum در بیماران مبتلا به جهش APC وجود دارد که با بروز بیشـــتر ســـرطان کولورکتال مرتبط است (۹۸). همچنین شواهدی نشـــان می‌دهد بین روده، آدنوم کولورکتال، CRC و برخی گونه‌های خـــاص ماننـــد Fusobacterium nucleatum ارتباط وجود دارد (۱۰۹،۱۱۰).

مطالعـــات مختلـــف ثابـــت کرده‌اند که تغییـــر SCFA در ترکیب روده نیز با ســـرطان کولورکتال در میان ســـایر آســـیب شناسی ها مرتبط اســـت (۱۱۱،۱۱۲). تغییرات در میکروبیوتـــای روده اغلب باعث کاهـــش غلظت SCFA ها می‌شود. SCFA اسیدهای چرب اشباع شده‌ای هستند که از یک تا شـــش اتم کربن تشکیل شـــده‌اند که در این میان اسیدهای اســـتیک، پروپیونیک و بوتیریک بیشترین مقدار و اســـیدهای ایزو بوتیریک، والریـــک و ایزووالریک کمترین مقادیر را به خود اختصاص می‌دهند. این اســـیدهای چرب می‌توانند انرژی را از طریق متابولیســـم اکســـیداتیو پس از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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

در روده، Faecalibacterium prausnitzii بـــرای حفظ سلامت کلونوسیت ها روده، انرژی و متابولیت‌های ضـــد التهابـــی را تولیـــد می‌کنـــد. مهم‌تریـــن توانایی Faecalibacterium prausnitzii تخمیـــر گلوکـــز به اســـتات، بوتیرات، D-لاکتات و فرمات اســـت که در این میـــان بوتیـــرات به طور کلـــی به عنوان یـــک متابولیت کلیدی برای کاهش خطر CRC در نظر گرفته می‌شـــود (۱۱۴،۱۱۵)، احتمالاً با تنظیم سلول‌های T باعث سرکوب التهـــاب مزمن در روده می‌شـــود (۱۱۶). عـــلاوه بر این Faecalibacte praiumnitzii می‌توانـــد متابولیـــت ضد التهابی دیگری به نام اســـید سالیسیلیک تولید کند که ســـطح IL-8 را بـــه میزان قابل توجهی در شـــرایط آزمایشگاهی کاهش دهد (۱۱۷).

اکو سیســـتم میکروبی در دســـتگاه گوارش بر مکانیســـم متابولیســـم انرژی تأثیر می‌گذارد زیـــرا میکروبیوتا می‌تواند جذب و اکسیداســـیون مواد مغذی ماکرو و میکرو را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، متابولیت های آن‌ها پاسخ‌های ایمنی و متابولیـــک را تنظیم می‌کنند. در روده بزرگ، باکتری‌ها فیبر غذایی را هضم می‌کنند، بنابراین اســـیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) (یعنی اســـید فرمیک، اسید استیک، اسید پروپیونیک، اســـید بوتیریک و اسید والریک) تولید می‌کنند که توسط کلونوســـیت ها استفاده می‌شود یا توسط خون به اندام‌هـــای مختلف منتقل می‌شـــود. (۱۱۸،۱۱۹). بوتیرات و پروپیونات به‌عنوان مهارکننده‌های هیســـتون داستیلاز عمل می‌کنند که از طریق جفت شدن و فعال‌سازی گیرنده‌های G پروتئین (GPRs) در کلونوسیت ها و سلول‌های ایمنی، باعث تنظیم مثبت می‌شود. بوتیرات به G پروتئین (GPR109A) در غشـــای آپیکال روده‌ای به ســـمت لومن متصل می‌شود و پاســـخ‌های ضد التهابی را تقویت می‌کند. (۱۲۰) بوتیرات با کاهش فاکتور رونویســـی NF-B (فاکتور هســـته‌ای تقویت کننـــده زنجیره ســـبک کاپا ســـلول‌های B فعـــال) و مهار انتشـــار ســـیتوکین های پیش التهابی (یعنی IL6 و IL12) پاسخ‌های التهابی را کنترل می‌کند. همچنین سیتوکین‌های ضـــد التهابی مانند اینترلوکیـــن ۱۰ (IL10) را آزاد می‌کند. کلونوســـیت ها می‌تواننـــد از بوتیرات و اســـتات برای تولید هیدروکسی- بوتیرات اســـتفاده کنند، هیدروکسی- بوتیرات قادر اســـت G پروتئین (GPR109A) را ۳ تا ۴ برابر بیشتر از بوتیرات فعال کنـــد. (۱۲۱) بوتیرات به حفظ نفوذ پذیری روده کمـــک می‌کند. یکی از ویژگی‌های مهم بوتیرات، اثرات ضد نئوپلاستیک آن بر روی سلول‌های سرطان کولون انسانی اســـت. تمایز سلولی در رده‌های ســـلولی سرطان کولورکتال انسان توسط بوتیرات القا می‌شود و سرعت رشد این رده‌های سلولی را در شرایط آزمایشگاهی کاهش می‌دهد. در مقایسه با افراد ســـالم، افرادی که دارای جهش‌های ACP هســـتند دچار کاهش تولید بوتیرات می‌شوند (۱۲۲).

مطالعه مک میلان نشان می‌دهد که بوتیرات نه تنها از طریق توانایی القای آپوپتوز در ســـلول‌های بدخیم کولون بلکه می‌تواند بـــا مهار اثرات اســـیدهای صفراوی ثانویه، کولون در برابر ACP محافظت کند. اســـیدهای صفراوی جهش زا نیســـتند، اما با فعال کـــردن پروتئین کیناز C باعث تشکیل تومور می‌شوند (۱۲۳).

SCFA در تشـــکیل پپتیدهای ضد میکروبی و تنظیم عملکـــرد تعداد ســـلول‌های T تنظیمـــی (Tregs) مهم هســـتند، بنابراین به پاســـخ‌های ایمنـــی میزبان کمک می‌کنند. کاهـــش غلظت SCFA ها بـــه دیس بیوزیس میکروبیوتای روده مربوط می‌شـــود، بنابراین دلیلی برای بیماری‌های روده‌ای است زیرا SCFA ها با حفظ عملکرد سد اپیتلیال و با دخالت در واکنش‌های التهابی (رونویسی پروتئین‌هایـــی مانند کلودیـــن را تنظیـــم می‌کنند) در پیشگیری از آن‌ها نقش دارند. SCFA ها همچنین باعث تکثیر و تمایز کلونوسیت ها می‌شود. این امر باعث افزایش بیان موســـین ۲ شده و پاسخ‌های اســـترس اکسیداتیو و ایمنی را تنظیم می‌کننـــد، SCFA همچنین از اپیتلیوم روده بـــزرگ محافظت می‌کند (۱۲۴). تفاوت در نســـبت SCFA بین بیماران ACP یا CRC، در مقایســـه با افراد سالم، نشان دهنده تفاوت در الگوهای تخمیر میکروبیوتای کولـــون اســـت (۱۲۵). تمرکز محقق نباید تنهـــا به ترکیب میکروبیوتای روده انســـان در حضور ACP محدود شود، بلکه تحقیقات بیشتری باید در رابطه با متابولیت‌های میکروبیوتای

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

روده انجام شـــود. در واقع، میکروبیوتا از طریق متابولیت های خـــود بر میزبان تأثیر می‌گذارد. کیم و همکارانش دریافتند که در بیماران مبتـــلا به ACP، غلظت بالایی از لیپیدها، از جمله اســـیدهای چرب غیراشـــباع چندگانه، مانند اسفنگولیپیدها و اسیدهای صفراوی ثانویه وجود دارد (۱۲۶). همه این ترکیبات توســـط گونه‌های باکتریایی که در بیمـــاران مبتلا به آدنوم و CRC از نظر تعداد غالب هســـتند، تولید می‌شـــوند. بنابراین می‌توان گفت، باکتری‌های روده ممکن اســـت در مراحل اولیه سرطان زایی کولورکتال نقش داشته باشند و ممکن است منجر به توسعه درمان‌های پیشگیرانه از CRC شوند که درمان اولیه را هدف قرار می‌دهند.

❑ بحث و نتیجه گیری

آدنـــوم هـــا پیش ســـازهای CRC هســـتند. اثـــر ترکیب میکروبیوتـــای روده و متابولیت هـــای آن‌ها می‌تواند اطلاعات مهمـــی در مـــورد ایجـــاد ACP ارائه دهد. به طـــور ضمنی، پروتکل‌هـــای جدید، نوآورانـــه و غیرتهاجمـــی جهت درمان و بهبـــود از این رویکردها ناشـــی می‌شـــوند. در حال حاضر با توجه به تحقیقات روی پولیپ های آدنوماتوز کولون، مطالعات کافـــی در مورد میکروبیوتا و متابولیـــت های روده در بیماران مبتلا به این بیماری انجام نشـــده است. بنابراین، هنوز خیلی روشن نیست که چگونه و کدام میکروب‌ها و متابولیت ها باعث تحریک یا تشکیل ACP و توسعه کارسینوم ها می‌شوند.

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.; Mokkala, K. Overall Dietary Quality Relates to Gut Microbiota Diversity and Abundance. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 1835.

5- Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen 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- Watne, 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- Aarons, 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.; Rosales, 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, Reissman 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- Watne, 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.; Hernegger, 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

38- Svolos, V.; Hansen, R.; Nichols, B.; Quince, C.; Ijaz, U.Z.; Papadopoulou, R.T.; Edwards, C.A.; Watson, D.; Alghamdi, A.; Brejnrod, 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- Belheouane 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, Boleij 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 disbiosis 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.; Arijs, 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.; Mavrangelos, 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.; Yamauchi, M.; Inamura, K.; Kim, S.A.; Masuda, A.; Nowak, J.A.; Nosho, K.; et al. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. JAMA Oncol. 2015, 1, 653–661.

57- Prosberg, 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- Mangifesta, 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. Druliner, 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-Aghdaei, E. Nazemalhosseini-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.; Waye, 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.; Zauber, A.G.; Ho, M.N.; O'brien, M.J.; Gottlieb, L.S.; Sternberg, S.S.; Waye, 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.; Muhlbauer, 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.; Mpofu, 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

84- Aghamohammadi, D.; Ayromlou, H.; Dolatkhah, 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.; Sli´zewska, K. E ´ ffects 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 lactic 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.; Monteagudo-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- Anhê, 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- Bordoni, L.; Gabbianelli, R. Primers on nutrigenetics and nutri(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.; Arboleya 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- Nosho, 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- Niccolai, 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, Vanamala 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,ă, 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; Elesvier: 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.; Tigchelaar, 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.; Kisiel, 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]