

نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از سرطان کولون

امان محمد کرم^۱، شریف ابراهیمی^۲، رضا محمدی^{۳*}، سید امیر محمد مرتضویان^۴، احسان صادقی^۵، میلاد روحی^۶، مهدی شادنوش^۷

چکیده

مقدمه: سرطان کولون از مهمترین سرطان‌ها در سراسر دنیا محسوب می‌شود. فلور میکروبی کولون و نوع رژیم غذایی اهمیت زیادی در بروز سرطان دارد. لذا این شواهد باعث شده است تا به عواملی مانند پروبیوتیک‌ها که توانایی تعدیل متابولیسم میکروفلورهای روده را دارند، توجه بیشتری شود. روش بررسی: در این مطالعه مروری؛ از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی www.isi، www.Scinedirect.com و www.scopus.com از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۲ انجام گردید. از کلید واژه‌های سرطان، پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و کولون استفاده شد. یافته‌ها: قوی ترین مدارک برای نشان دادن اثرات ضد سرطانی پروبیوتیک‌ها ناشی از مطالعات روی حیوانات می‌باشد و در حال حاضر شواهد ناشی از مطالعات انسانی (اپیدمیولوژی و تجربی) محدود هستند. چند مکانیسم محتمل وجود دارد که ممکن است چگونگی اثر محافظتی باکتری‌های پروبیوتیک را بر پیشرفت تومور کولون توضیح دهد. هر چند سوالاتی همانند این سوال که اصلی ترین مکانیسم دخیل یا مکانیسم‌های مختلف مرتبط کدام است هنوز به درستی پاسخ داده نشده است. همه ی این مکانیسم‌های متنوع در بررسی‌های آزمایشگاهی و حیوانی و حتی در برخی از بررسی‌های بالینی روی انسان‌ها درجاتی از ارتباط را نشان می‌دهند. نتیجه گیری: برای شناسایی گونه‌های خاص و خصوصیات گونه مسئول در اثرات ضدتوموری خاص و مکانیسم‌هایی که این اثر را بهبود می‌دهند، باید تلاش بیشتری شود و آزمایشات بالینی بیشتری برای فهم بهتر مکانیسم‌های اصلی و تقویت این فرضیات که پروبیوتیک‌ها می‌توانند نقش اصلی در پیشگیری از سرطان‌های کولون ایفا کنند نیاز است. **کلید واژه:** پروبیوتیک، سرطان، پیشگیری، کولون

۱. کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشجوی کارشناسی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد خون شناسی و بانک خون آزمایشگاهی پردیس بین الملل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. نویسنده مسئول: استادیار، گروه علوم صنایع غذایی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران پست الکترونیکی r.mohammadi@sbmu.ac.ir

۴. دانشیار، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. دانشیار، گروه علوم صنایع غذایی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۶. دانشجوی دکتری تخصصی، گروه علوم، مهندسی و صنایع غذایی، دانشکده مهندسی و فناوری کشاورزی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی/دانشگاه تهران، کرج، ایران.

پژوهشگر مرکز تحقیقات، توسعه و کیفیت، سازمان اتکا، تهران، ایران

۷. استادیار گروه تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

مقدمه

تعداد باکتری‌های موجود در کولون از تعداد سلول‌های بدن فرد نیز بیشتر است. بیشتر باکتری‌های موجود در مجاری گوارشی بی‌ضرر و برای سلامتی انسان مفید هستند. اگرچه مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تعدادی از فلورهای میکروبی مضر در مجاری گوارشی می‌توانند در وقوع سرطان‌های گوارشی نقش داشته باشند. سرطان‌های گوارشی اغلب کولون را درگیر می‌کنند (۱). سرطان کولون از مهمترین سرطان‌ها در سراسر دنیا محسوب می‌شود (۲) و سومین سرطان شایع در مردان و دومین سرطان شایع در زنان می‌باشد (۳، ۴). میزان بروز این سرطان در نقاط مختلف جهان به شدت متفاوت است (۵-۸). در بسیاری از کشورهای آسیایی، به ویژه کشورهای توسعه یافته و غربی، میزان بروز سرطان کولون مانند کشورهای توسعه یافته بالاست (۹). طبق گزارش مرکز ثبت سرطان ایران، سرطان کولون چهارمین علت سرطان پس از سرطان پوست، پستان و دستگاه گوارش می‌باشد (۱۰) و میزان شیوع سرطان کولورکتال در ایران؛ در کل جمعیت ۱۹/۶۶ درصد در هزار نفر و میزان شیوع در مردان ۲۰/۴۸ و در زنان ۱۸/۸۲ در هر صد هزار نفر از جمعیت گزارش شده است (۱۱). اگرچه منشأ اصلی سرطان‌های گوارشی به خوبی شناخته نشده است اما چند عامل شناسایی شده‌اند که با شیوع این سرطان‌ها ارتباط مستقیم دارد. سرطان زایی و جهش زایی با تغییرات مخاط طبیعی اولیه به آدنوما (تومور خوش خیم با منشأ بافت غددی) و کارسینومای تهاجمی (رشد بدخیم سلولهای اپیتلیال) مشخص می‌شود (۱). این بیماری از طریق مجموعه ایی از موتاژن‌ها که در فعال سازی‌ها و غیرفعال سازی‌های انکوژن‌ها (ژن‌های جهش یافته‌ای هستند که فاکتور رشد غیر طبیعی تولید می‌کند) و ژن‌های مهار کننده تومور نقش دارند پیشرفت می‌کند (۱۲). به فعال شدن پیش سرطان‌ها و پیش جهش‌زایی مثل هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (HCAs) که از رژیم غذایی و فرآیند تهیه غذا به طور مثال در هنگام پختن گوشت منشأ می‌گیرند سرطان زایی و جهش زایی گفته می‌شود. این مولکول‌ها سرطان زایی و جهش زایی را از طریق تومورهای پستانی، روده‌ای و کبدی در موش‌ها، موش‌های صحرایی و میمون‌ها القا می‌کنند.

همه‌ی این ترکیبات برای ژنوتوکسیک بودن نیازمند فعال سازی متابولیکی هستند (۱۳). بنابراین، شروع سرطان کولون نیازمند تغییر شکل سلول‌های عادی اپیتلیوم به سلول‌های نئوپلاستیک است. این تغییر و تحول همزمان با رشد بیشتر سلول‌های جهش یافته نسبت به سلول‌های عادی، می‌تواند پذیرش سلول‌های جهش یافته را در محیط کوچکشان تغییر دهد. عوامل خطر مختلفی باعث بروز سرطان کولون می‌شود؛ برخی از این عوامل خطر مانند سن و وراثت غیر قابل اصلاح می‌باشند و برخی دیگر قابل اصلاح می‌باشند از جمله افزایش سن، سابقه فردی پولیپ آدنوماتوز، سابقه فردی بیماری التهابی روده، سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال یا پولیپ آدنوماتوز، رژیم غذایی پرچرب و گوشت قرمز، چاقی، مصرف دخانیات، الکل و عدم فعالیت فیزیکی نام برد (۱۴).

Pretlow و همکارانش (۱۵) گزارش کرده بودند که پیش نئوپلاستیک‌هایی در کولون افراد مبتلا به سرطان کولون وجود دارند. شواهد اخیر نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان عوامل پیشگیری کننده از سرطان عمل کنند و اثر آن‌ها در پیشگیری و تسکین علائم سرطان کولون داشته باشند. پروبیوتیک‌ها میکروارگانیزم‌های زنده هستند که اگر به مقدار کافی مصرف شوند اثرات سلامت بخش آن‌ها از طریق بهبود فلورهای طبیعی گوارشی میزبان ظاهر می‌شود. اگرچه لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها شایع ترین پروبیوتیک‌های مورد استفاده هستند اما میکروارگانیزم‌های زیادی وجود دارند که چنین خواصی را از خودشان نشان می‌دهند (۱۶). پروبیوتیک‌ها این پتانسیل را دارند تا رشد، پیشرفت و درمان سرطان کولون را تحت تاثیر قرار دهند (۱۷). با این وجود گونه‌های مختلف از پروبیوتیک‌ها تاثیرات متفاوتی را برای پیشگیری از سرطان کولورکتال نشان می‌دهند. در این مقاله نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از سرطان کولون مرور شده است.

روش بررسی:

در این مطالعه مروری؛ نقش پروبیوتیک در پیشگیری از سرطان کولون مورد بررسی قرار گرفت. جستجو از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی www.isiwebofknowledge.com و www.Scincdirect.com و www.scopus.com از سال ۱۹۹۵

بلکه فعالیت آنزیم‌های مدفوعی دیگر مثل نیتروردوکتاز و گلیکولیک اسید هیدرولاز را نیز کاهش می‌دهد. نتایج مشابه در بررسی‌های Marteau و همکارانش (۲۱) نیز به دست آمد. آن‌ها نشان دادند که فعالیت نیتروردوکتاز در ۹ داوطلب سالم پس از تجویز ۱۰۰ g/day شیر تخمیری حاوی ال.اسیدوفیلوس (۱۰۷ CFU/g)، بیفیدوباکتریوم. بیفیدوم (۱۰۸ CFU/g)، استرپتوکوکوس (لاکتوکوکوس) لاکتیس (۱۰۸ CFU/g) و استرپتوکوکوس. کرموریس (۱۰۸ CFU/g) لاکتیس به مدت ۳ هفته به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. آن‌ها همچنین نشان دادند که فعالیت بتا-گلوکورونیداز بعد از مصرف شیر تخمیری پروبیوتیک به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد.

در یک مطالعه ی دیگر Goldin و Gorbach (۲۲) اثرات شیر حاوی ال. اسیدوفیلوس را بر فعالیت آنزیم‌های مدفوع در ۱۶ زن و ۵ مرد بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند که تجویز خوراکی ال. اسیدوفیلوس (۱۰۶ CFU/ml) به مدت ۴ هفته فعالیت بیشتر آنزیم‌های مدفوع مثل بتا-گلوکورونیداز، نیتروردوکتاز و ازوردوکتاز را در طول دوره ی تغذیه با لاکتوباسیلوس‌ها ۲ تا ۴ مرتبه کاهش داد.

مکانیسم‌ها

اگرچه مکانیسم‌های اثرات ضدسرطان زایی پروبیوتیک‌ها کماکان به خوبی شناخته شده نیست ولی تعدادی از آن‌ها بررسی شده اند. مطالعات گذشته نشان دادند که تجویز باکتری‌های اسیدلاکتیک و محصولات لبنی تخمیری می‌تواند فعالیت‌های آنزیم‌های گوارشی که با کارسینوژن‌های کولون مرتبط هستند را تحت تاثیر قرار دهد. تعدادی از میکروب‌های کولون ممکن است ترکیبات بی ضرر را به متابولیت‌هایی تبدیل کنند که باعث التهاب و تومورزایی شوند (۲۳). فلورهای میکروبی روده می‌توانند با تولید آنزیم‌هایی مثل بتا-گلوکوزیداز، بتا-گلوکورونیداز، ازوردوکتاز و نیتروردوکتاز سرطان زایی را تحت تاثیر قرار دهند (۲۴). اشیریشیاکلی و کلاستریدیوم پرفرینجنس شایع ترین پاتوژن‌های روده ای هستند که آنزیم بتا-گلوکورونیداز را تولید می‌کنند. این آنزیم مدفوعی می‌تواند گلوکورونید را هیدرولیز کند. گلوکورونید ترکیبی است که مسمویت ناشی از ترکیبات خارجی را رفع می‌کند و همچنین آگلیکون‌های سرطان زا را در دیواره روده تولید می‌کند. بتا-گلوکوزیداز

تا ۲۰۱۲ با کلید واژه‌های سرطان، پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و کولون انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل؛ چاپ مقاله از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۲، بررسی نقش پروبیوتیک بر پیشگیری از سرطان کولون و مقالات به زبان فارسی و انگلیسی و معیارهای خروج؛ شامل مقالات گزارش مورد و نامه به سردبیر بود.

چک لیستی از عناوین مقالات با بررسی معیار ورود و خروج انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. برای یافتن مقالات مرتبط بیشتر نیز منابع مقالات انتخابی نیز بررسی گردید؛ در نهایت ۵۵ مقاله انتخاب شد.

اثرات پروبیوتیک‌ها بر کارسینوژن‌ها

شواهد بالینی

به طور کلی سرطان از طریق فعال سازی ژن‌های غیرعادی به وجود می‌آید و رشد و تقسیم سلولی را تحت کنترل

می‌گیرد. شواهد اخیر نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند برای پیشگیری از رشد سلول‌های تومور ناشی از کارسینوژن‌ها مورد استفاده قرار گیرند (۱۸).

مصرف پروبیوتیک‌ها یا محصولات تخمیری پروبیوتیک نه فقط شیوع تومورهای ناشی از کارسینوژن‌ها را کاهش می‌دهد بلکه فعالیت‌های آنزیم مدفوع را نیز تغییر می‌دهد. Lidbeck و همکارانش (۱۹) اثر شیر تخمیری لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس را بر فلورهای میکروبی مدفوع و فعالیت بتا-گلوکورونیداز را در ۱۴ بیمار مبتلا به سرطان کولون بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند که تغذیه با ال. اسیدوفیلوس (۱۰۱۱ CFU/day) به مدت ۶ هفته باعث کاهش اشیریشیا کلی و افزایش تعداد لاکتوباسیلوس‌ها در مدفوع می‌شود که به دنبال آن فعالیت آنزیم بتا-گلوکورونیداز را که عامل تولید کارسینوژن‌ها در سیستم گوارشی انسان‌ها می‌باشد ۱۴ درصد کاهش می‌دهد.

این نتایج در مطالعات Ling و همکارانش (۲۰) که اثر گونه GG لاکتوباسیلوس‌ها را بر فعالیت آنزیم‌های مدفوع در ۶۴ نفر بررسی کرده بودند نیز به دست آمد. آن‌ها نشان دادند که مصرف ماست حاوی لاکتوباسیلوس‌های زنده گونه GG (CFU/۱۰۱۱) نه تنها آنزیم بتا-گلوکورونیداز مدفوع

نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از سرطان کولون

تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها (با اثرات ضد کارسینوژنی، ضد موتازنی، آنتی‌اکسیدانی و محرک سیستم ایمنی)، از سرطان کولون ناشی از ترشح فلاوونوئیدها پیشگیری می‌کند (۲۵).

پروبیوتیک‌ها همچنین اسیدهای لاکتیک و استیک تولید می‌کنند که این ترکیبات pH روده را کاهش می‌دهند و محیطی باکتریوسیدال برای پاتوژن‌های روده ایی ایجاد می‌کنند و در نتیجه محیط را برای تعدیل آنزیم‌های باکتریایی ایجاد می‌کند (۲۶). Biasco و همکارانش (۲۷) گزارش کردند که تجویز همزمان ال. اسیدوفیلوس و ب. بیفیدوس باعث کاهش قابل توجه pH مدفوع در بیماران با آدنومای کولون می‌شود و در نتیجه پاتوژن‌های عفونی کاهش و اثرات ضد کارسینوژنی پروبیوتیک افزایش می‌یابد. Sreekumar و Hosono (۲۸) کشف کردند که ال. اسیدوفیلوس SBT2074 می‌تواند به طور موثری تکثیر کلی فرم‌های دثودنوم، ژژنوم و ایلنوم را مهار کند. بنابراین مصرف پروبیوتیک‌ها ممکن است از مرحله شروع سرطان یعنی برهم خوردن تعادل فلورهای میکروبی روده پیشگیری کند و باعث کاهش ترشح آنزیم‌های تبدیل‌کننده پیش‌ساز کارسینوژن‌ها به کارسینوژن‌ها شود و بنابراین جذب کارسینوژن‌های مضر را که در سرطان زایی در کولون نقش دارند را کاهش می‌دهد.

ثابت شده است که پروبیوتیک‌ها همچنین با کارسینوژن‌ها ترکیب می‌شوند و تعداد آن‌ها را در مجرای گوارشی کاهش می‌دهند. ممکن است که دیواره ی سلولی پروبیوتیک‌ها یک عامل مهم در تعیین اتصال به توکسین‌های آزاد در روده باشد. همچنین، مشاهده شده است که گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها نسبت به ترکیبات کارسینوژن مختلف چسبندگی متفاوتی را نشان می‌دهند. با وجود این ترکیب کارسینوژن با پروبیوتیک‌ها با کاهش سرطان زایی ارتباط معنی‌داری دارد (۲۹). Haskard و همکارانش (۳۰) گزارش کردند لاکتوباسیلوس رامنوسوس ATCC ۵۳۱۰۳ و ال. رامنوسوس ۷۰۶۱ می‌توانند آفلاتوکسین B1 را که یک ترکیب کارسینوژن است را حذف کنند. نشان داده شده که گونه‌های بیفیدوباکتریوم‌ها نیز می‌توانند با مقدار زیادی از آفلاتوکسین B1 (۲۵-۶۰ درصد) ترکیب شوند و نیز گفته شده که گونه‌های لاکتوباسیلوس می‌توانند با ایندول‌های

کارسینوژن مثل ایندول استات و ایندول پروپیونات که به عنوان فعال‌کننده سرطان عمل می‌کنند، ترکیب شوند. Bolognani و همکارانش (۳۱) نشان دادند که پروبیوتیک‌ها نه تنها می‌توانند با ایندول و آفلاتوکسین B1 ترکیب شوند بلکه با ترکیبات سرطان زای دیگر مثل نژوپیرن و کارسینوژن‌های ناشی از سرخ کردن غذا مثل ۲-آمینو-۳-متیل-3H-ایمیدازو (4,5-f) کینولین (MHIQ)، ۲-آمینو-۳-متیل-۳,۴-دی-متیل-ایمیدازو (f-۴,۵) کینولین (MeIQ)، ۲-آمینو-۳,۸-دی-متیل-ایمیدازو (f-۴,۵) کین اگزالین (MeIQX) و ۵-فنیل-۲-آمینو-۱-متیل-ایمیدازو (f-۴,۵) پیریدین (PhMIP) ترکیب می‌شود.

اثرات پروبیوتیک‌ها بر موتازن‌ها

شواهد به دست آمده از مطالعات *in vivo* و *in vitro* پیشرفت سرطان روده یک فرآیند چندمرحله ایی است. موتازن می‌تواند به وسیله ی چند موتازن دیگر که از غذا یا محیط ناشی می‌شوند فعال شود. مصرف زیاد گوشت پخته شده در دمای بالا با پیشرفت سرطان کولون مرتبط است. هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (HCAs) یک موتازن بالقوه است که در اثر پختن غذا در دمای بالا تشکیل می‌شود. بنابراین با در نظر گرفتن این که ظرفیت‌های طبیعی انسان برای مقابله با موتازن‌ها محدود است می‌توان با اعمال تغییرات لازم از جذب و فعالیت جهش‌زایی این ترکیبات جلوگیری کرد. مشاهده شده است که فعالیت ضد جهش‌زایی پروبیوتیک‌ها زیاد است پس می‌توان از احتمال ابتلا به سرطان روده پیشگیری کرد (۲۵).

اثرات ضد جهش‌زایی پروبیوتیک‌ها و محصول تخمیری پروبیوتیک توجه همه را جلب کرده است و در طول دهه‌های اخیر در این مورد تحقیقات گسترده ایی انجام گرفته است. در یک مطالعه ی دیگر، مشاهده شد که سلول‌های زنده ال. اسیدوفیلوس و ل. بولگاریکوس که از ماست جدا شده بودند فعالیت ضد جهش‌زایی شدیدی (۶۴-۹۸ درصد) را علیه موتازن ۲-نیتروفلورن دارند. به هر حال، فعالیت ضد جهش‌زایی سلول‌های پروبیوتیک ۳۶-۴۷ درصد در اثر حرارت (۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه) در این سلول‌ها کاهش یافته بود که نشان دهنده ی این است که فعالیت ضد جهش‌زایی تا حد زیادی به زنده مانی پروبیوتیک‌ها بستگی دارد. ۲-

در یک مطالعه دیگر Zhang و Ohta (۳۵) نشان دادند که دیواره ی سلولی پروبیوتیک‌ها عمدتاً مسئول برقراری اتصال با کارسینوزن‌ها می‌باشد. دیواره ی سلولی استرپتوکوکوس کرموریس ۲۲۵، ال. اسیدوفیلوس ۱۳۹۵۱ و ب. بیفیدوم ۱۴۲۵۲ با بسیاری از ترکیبات پیرولیز شده موتازن مثل Trp-P-1، MeIQ و MeIQX خواص ترکیبی نشان داده است. بنابر یافته‌های پژوهشگران، پپتیدوگلیکان و پلی ساکاریدهای دیواره‌های سلولی باکتری‌ها اصلی ترین اجزای مسئول برقراری اتصال باکتری‌های اسیدلاکتیک با ترکیبات پیرولیز شده موتازنی است. با توجه به این که موتازن‌های Trp-P-1، MeIQ و MeIQX ممکن است در طول آماده سازی غذا تشکیل شوند و با رسیدن به کولون انسان‌ها باعث سرطان‌های کولورکتال شوند (۳۶)، مهار HCAs از طریق ترکیب با پروبیوتیک‌ها برای پیشگیری از سرطان‌های روده امکان پذیر است.

دیگر مکانیسم محتمل ضدجهش زایی به وسیله پروبیوتیک‌ها شامل تولید متابولیت‌هایی می‌باشد که می‌توانند از فعالیت موتازن‌ها جلوگیری کنند. بیان شده است که باکتری‌های پروبیوتیک می‌توانند کربوهیدرات را برای تولید اسیدهای ارگانیک مختلف مثل اسیدهای لاکتیک، استیک و بوتیریک القا کنند. اسید ارگانیک تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها می‌تواند به عنوان ضدموتازن عمل کند. Shah و Lankaputhra (۳۴) نشان دادند که اسیدهای ارگانیک به خصوص اسیدهای بوتیریک که به وسیله ی گونه‌های ال. اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم‌ها تولید می‌شوند در مهار فعالیت چند موتازن و پرموتازن شامل MNNG، ۲-نیتروفلورن، AMIQ، AFTB، NQO، NPD و PhIP بسیار موثر هستند.

علاوه براین، تخمیر پروبیوتیک‌ها می‌تواند منجر به بیوسنتز چند ترکیب زیست-فعال شود. تعدادی از این ترکیبات زیست-فعال می‌توانند به طور بالقوه در برابر موتازن‌ها خاصیت ضدموتازنی نشان دهند. Chalova و همکارانش (۳۷) بیان کردند که ساخت ترکیب ضدموتازنی به وسیله ی لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها در خارج سلول قرار دارد. آن‌ها همچنین کشف کردند که ترکیبات زیست فناوری شده ی خارج سلولی می‌تواند فعالیت موتازنی

نیتروفلورن یک نیترو-هیدروکربن آروماتیک چند حلقه‌ای است که باعث تشکیل موتازن‌های مستقیم عمل کننده در روده می‌شود و با کارسینوزن‌های روده ایی مرتبط است (۳۲). مطالعات In vivo نیز شواهدی را نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند علیه موتازن‌های مختلف شامل HCAs، فعالیت‌های ضدموتازنی نشان دهند. مطالعات حیوانی قبلی همبستگی قوی بین پروبیوتیک‌ها و کاهش خطر جهش زایی و سرطان زایی ناشی از موتازن‌هایی مثل HCAs نشان می‌دهد. Surono و همکارانش (۳۳). یک مطالعه دوسوکور روی ۲۰ موش صحرایی نر که به مدت ۵ روز با پروبیوتیک کشت شده در خامه شیر، خامه شیر تخمیر نشده یا آب تغذیه شده بودند انجام دادند. آن‌ها یافتند که مصرف خامه شیر کشت شده با انتروکوکوس فاسیوم IS-27526 به وسیله ی موش‌های صحرایی به طور قابل توجهی فکال ۳-آمینو-۱-۴، دی متیل-H-پیریدو (۳،۴) ایندول (Trp-P-1) را کاهش داد. جهش زایی به وسیله ی این موتازن می‌تواند باعث سرطان زایی در کولون شود. فعالیت ضدجهش زایی پروبیوتیک‌ها در مطالعات in vivo نشان دهنده ی این است که پروبیوتیک‌ها می‌توانند احتمال سرطان‌های کولون را کاهش دهند.

مکانیسم‌ها

چند مکانیسم برای توضیح اثر پروبیوتیک‌ها در مهار و پیشگیری از جهش زایی روده مطرح شده است. یکی از مکانیسم‌های احتمالی حذف موتازن‌ها از طریق توانایی اتصال باکتری‌های اسیدلاکتیک با ترکیبات موتازن است. در واقع، مطالعات نشان دادند که سلول‌های زنده ی پروبیوتیک می‌توانند از طریق اتصال به سلول زنده، فعالیت موتازن‌ها را به صورت مداوم مهار کنند. انواع مختلف موتازن‌ها و پیش موتازن‌هایی مثل، ۲-نیتروفلورن، ۴-نیترو-O-فنیل اندیامین (AFTB، NQO، NPD)، ۲-آمینو-۳-متیل-H3 ایمیدازوکینولین (PhIP، AMIQ) و ۲-آمینو-۳-متیل-H9 پیریدو (۳،۴-۶) ایندول (AMPI) می‌توانند ۱۰-۸۵ درصد با سلول‌های زنده ی گونه‌های لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها ترکیب شوند. بنابراین موتازن‌هایی که به صورت دائم به سلول‌های زنده متصل می‌شوند، باعث مهار دائم فعالیت این موتازن‌ها می‌شود (۳۴).

نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از سرطان کولون

بنزوپیرن و سدیم آزید را مهار کند. اگرچه ترکیبات واقعی مسئول این فعالیت‌ها هنوز شناسایی نشده است.

پیشگیری از فعالیت پروموتازن‌ها به وسیله ی سیتوکروم P-450 مکانیسم دیگر پروبیوتیک‌ها در مهار شیوع سرطان‌های روده است (۳۸). اثرات جهش‌زایی، موتازن‌های هضم شده مثل HCAs به مقدار زیادی به متابولیسم ترکیبات بستگی دارد. این ترکیبات برای نشان دادن اثر موتازنی نیاز به فعال سازی متابولیکی دارند (۳۹). این پروموتازن‌ها برای ایجاد اثر موتازنی ژنتیکی و پیشرفت سرطان کولورکتال ابتدا باید به وسیله ی آنزیم کبدی سیتوکروم P-450 به متابولیت‌های ژنوتوکسیک بالقوه یا موتازن‌های عمل‌کننده مستقیم تبدیل شوند. بنابراین برای مهار موتازن و خطر سرطان، محدود کردن این مسیرها ضروری است. یافت شده است که پروبیوتیک‌ها آنزیم کبدی سیتوکروم P-450 را کاهش می‌دهد و در نتیجه از فعال سازی پروموتازن‌ها پیشگیری می‌کند. Tavan و همکارانش (۴۰) نشان دادند که مصرف شیر تخمیر شده به وسیله ی ب. انیمالیس ($1 \pm 5,4 \times \text{day}$) و استرپتوکوکوس ترموفیلوس ($1 \pm 5,4 \times 10^8 \text{ day}$) به مدت ۷ هفته، فعالیت متابولیکی سیتوکروم P450 کبدی را در ۶۰ موش صحرایی القا شده به وسیله ی HCAs را کاهش داده است. پروموتازن‌ها می‌توانند تحت مسیر فعال سازی متابولیکی به طور مستقیم به فرم فعال موتازن‌ها تبدیل شوند و پروبیوتیک‌ها می‌توانند از این فعال سازی پیشگیری کنند (شکل ۱).

پروبیوتیک‌ها و نئوپلاسم

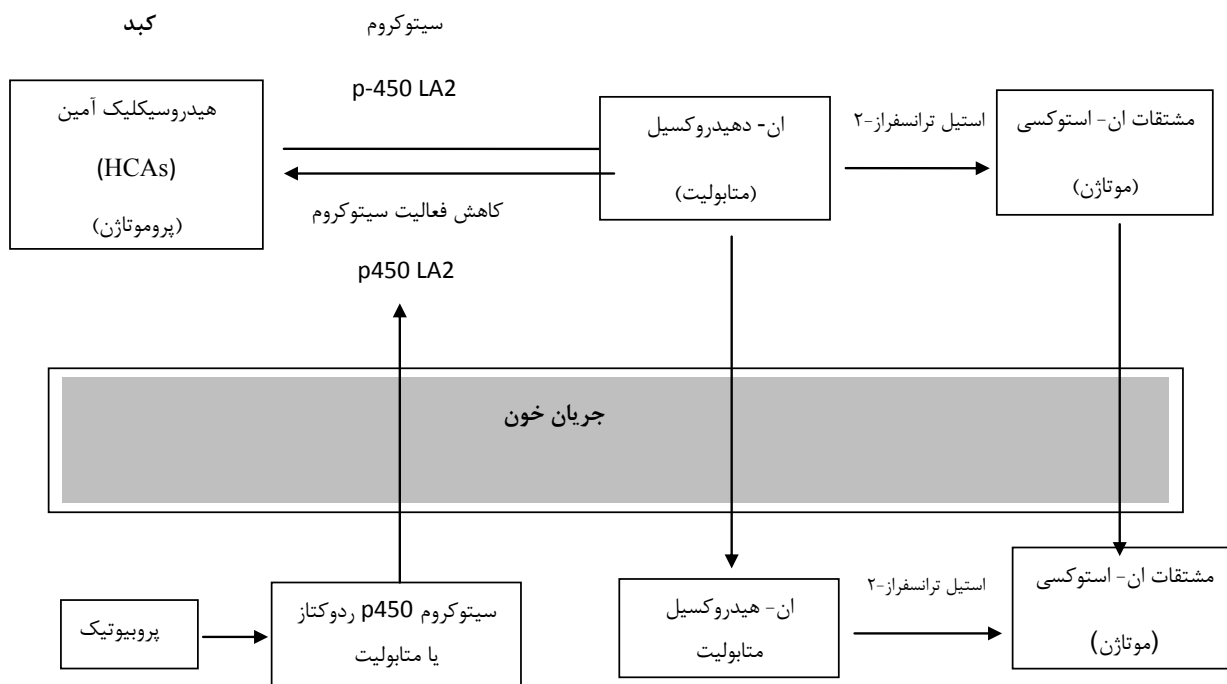
فعالیت‌های ضد نئوپلاسمی پروبیوتیک‌ها

به طور معمول سرطان زایی کولون به ۳ مرحله آغازین، پیشرفته و گسترش یافته تقسیم می‌شود. سرطان زایی کولون یک فرآیند چندمرحله‌ای در سطوح سلولی، مولکولی و مورفولوژیکی است (۴۱). گسترش ژنتیکی سلول‌های تغییر یافته مرحله آغازین در مرحله پیشرفته و گسترش یافته باعث رشد نئوپلاسم می‌شود. نئوپلاسم یک بافت غیر عادی است که به وسیله ی تکثیر سلولی با سرعتی بیش از سرعت عادی تکثیر سلولی به وجود می‌آید و باعث ایجاد سرطان می‌شود. این بافت غیر عادی حتی بعد از تحریک توقف سازی رشد نیز به

رشد بی رویه خود ادامه می‌دهد. نئوپلاسم‌ها فاقد سازماندهی ساختاری و عملکردی می‌باشند. ممکن است که قسمت عمده ی بافت تشکیل دهنده تومور، خوش خیم یا بدخیم (سرطان) باشد. با در نظر گرفتن این که پیشرفت سرطان یک فرآیند چندمرحله‌ای است، تا حد امکان پیشگیری باید بر مبنای توقف سازی فرآیند سرطان زایی در ابتدایی ترین نقطه باشد (۴۲). اخیراً، پروبیوتیک‌ها برای پیشگیری و درمان انواع مختلف اختلالات، از گاستروانتریت حاد تا نئوپلازی روده ایی استفاده می‌شوند (۴۳). پروبیوتیک‌ها به وسیله ی داشتن سیستم فعالیت ضدنئوپلاسی نقش مهمی در پیشگیری از سرطان کولون دارند (شکل ۲).

شیوع سرطان کولون در تعداد زیادی از افراد به علت فعال شدن سلول‌های موتازن توسط کارسینوژن‌ها در طول عمر است. از این رو به وسیله ی غیرفعال کردن کارسینوژن‌های ژنوتوکسیک است که پروبیوتیک‌ها می‌توانند از پیشرفت نئوپلاسم‌هایی که در نهایت منجر به سرطان کولون می‌شوند، پیشگیری کنند. مرحله ی آغازین در پیشرفت سرطان کولون شامل کارسینوژنی است که باعث تغییر در DNA و بسیاری از کارسینوژن‌های شیمیایی که ژنوتوکسیک هستند، می‌شود که در نهایت منجر به آسیب DNA در هسته و میتوکندری می‌شود. آسیب DNA در پروتو-انکوژن‌ها (ژن‌های طبیعی سلولی) و ژن‌های مهارکننده ی تومور می‌تواند باعث تبدیل سلول‌های عادی به موتازن شود. این پروتو-انکوژن‌ها و ژن‌های مهارکننده ی تومور که جهش یافته می‌توانند باعث رشد سلولی کنترل نشده شوند که احتمال در گرونی نئوپلاستی را افزایش می‌دهد (۴۲). قرار گرفتن موتازن‌ها در این ژن‌ها باعث آغاز سرطان می‌شود. در نتیجه، پروبیوتیک‌ها به خصوص باکتری‌های اسیدلاکتیک جهت بررسی توانایی آن‌ها در پیشگیری از موتازن‌ها مورد بررسی قرار گرفته اند.

فعالیت‌های متابولیکی فلور میکروبی روده باعث اثرات مضر و مفید بر سلامت میزبان می‌شود، اتیولوژی سرطان کولون با ترکیبات توکسیک و ژنوتوکسیک اندوژن (فعالیت‌های آنزیمی فلور میکروبی روده) مرتبط است. بتا-گلوکوزونیداز، نیتروردوکتاز و آزوردوکتاز آنزیم‌های باکتریایی مترشحه از مجاری گوارشی هستند که قادر به تولید کارسینوژن‌های فعال روده بزرگ هستند. ترکیبات سمی که در کبد غیر فعال



روده بزرگ

شکل ۱. مسیر فعالسازی پروموتازن به موتازن و اثر مهار پروبیوتیکها بر فعالیت سیتوکروم P-450 LA2

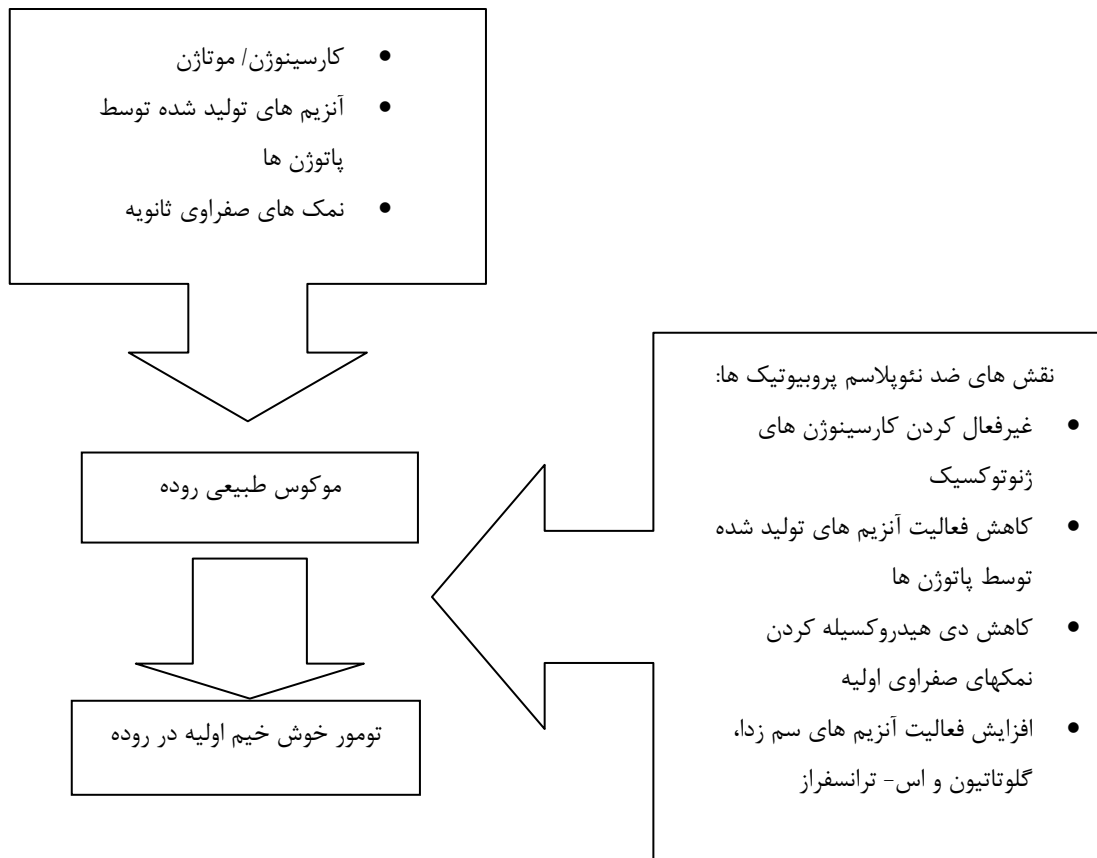
شده اند، می‌توانند به وسیله ی فعالیت این آنزیم‌ها دوباره تولید و در دیواره روده رها شوند. بررسی‌ها نشان داده اند که به طور معمول در روده هم پاتوژن‌ها و هم باکتری‌های مفید یافت می‌شوند که فعالیت‌های آنزیمی آن‌ها متفاوت است (۴۴). آنزیم باکتریایی ۷-آلفا-دی هیدروکسیلاز در دی هیدروکسیله کردن نمک‌های صفراوی اولیه که باعث تشکیل نمک‌های صفراوی مضر ثانویه (اسیدهای دی‌اکسیدیک و لیتوکولیک) می‌شود، نقش دارد. این اسیدها بر سلول‌های اپیتلیوم اثر کشنده دارند و می‌توانند تکثیر سلولی را افزایش داده و باعث افزایش احتمال پیشرفت سرطان کولون شوند. فعالیت ۷-آلفا-دی هیدروکسیلاز با مصرف پروبیوتیک‌ها قابل تغییر است. پروبیوتیک با تعدیل در فلور میکروبی روده و با ترکیب شدن با نمک‌های صفراوی باعث کاهش دی هیدروکسیلاسیون می‌شود (۱۶).

شواهد *in vitro* و *in vivo*

مطالعات مختلف *in vivo* نشان داده اند که مکمل‌های پروبیوتیک فعالیت‌های آنزیم‌های باکتریایی را تعدیل می‌کنند. در یک مطالعه به ۱۸ موش نر صحرایی (با سن ۴ هفته) ب. لانگوم SPM 1205 یا Duolac (شامل ل.کازئی، ل. رامنوسوس، ل. لاکتیس، ل. پلانتاروم و ب. لانگوم) به مقدار CFU/Kg body weight/day ۱۰۹ به مدت ۴ هفته به صورت خوراکی تجویز شده بود. نتایج به دست آمده از این آزمایش نشان داد که فعالیت بتا-گلوکورونیداز به وسیله ی تجویز ب. لانگوم SPM ۱۲۰۵ یا گونه‌های تجاری به مدت ۴ هفته مهار شده بود (۴۷). در یک مطالعه

علاوه بر آنزیم‌های باکتریایی، پروبیوتیک‌ها توانایی مهار رشد سلولی ناشی از آنزیم میزبان را دارند. پلی آمین‌ها نقش مهمی در تکثیر سلولی دارند. اورنیتین دی‌کربوکسیلاز

شده اند، می‌توانند به وسیله ی فعالیت این آنزیم‌ها دوباره تولید و در دیواره روده رها شوند. بررسی‌ها نشان داده اند که به طور معمول در روده هم پاتوژن‌ها و هم باکتری‌های مفید یافت می‌شوند که فعالیت‌های آنزیمی آن‌ها متفاوت است (۴۴). آنزیم باکتریایی ۷-آلفا-دی هیدروکسیلاز در دی هیدروکسیله کردن نمک‌های صفراوی اولیه که باعث تشکیل نمک‌های صفراوی مضر ثانویه (اسیدهای دی‌اکسیدیک و لیتوکولیک) می‌شود، نقش دارد. این اسیدها بر سلول‌های اپیتلیوم اثر کشنده دارند و می‌توانند تکثیر سلولی را افزایش داده و باعث افزایش احتمال پیشرفت سرطان کولون شوند. فعالیت ۷-آلفا-دی هیدروکسیلاز با مصرف پروبیوتیک‌ها قابل تغییر است. پروبیوتیک با تعدیل در فلور میکروبی روده و با ترکیب شدن با نمک‌های صفراوی باعث کاهش دی هیدروکسیلاسیون می‌شود (۱۶).



شکل ۲. فعالیت ضد نئوپلاسمی پروبیوتیک‌ها در جلوگیری از ایجاد تومور خوش خیم اولیه (آدنوما) در روده بزرگ

همچنین کاهش قابل توجهی در فعالیت بتا-گلوکورونیداز مدفوعی نشان دادند.

پروبیوتیک‌ها و اسید دی اوکسی ریبونوکلیک (DNA)

آسیب کولون ناشی از تخریب DNA

آسیب‌های DNA سلول‌های روده ایی ارتباط زیادی با وقوع سرطان‌های روده ایی دارد. اگرچه عوامل مختلف می‌تواند باعث این نوع آسیب‌ها شوند. آسیب‌های DNA ناشی از میکروب‌ها اخیرا توجه افراد زیادی را به خود جلب کرده است. گزارش شده است که باکتری‌های پاتوژن که در روده ساکن هستند موادی تولید می‌کنند که این مواد باعث تشکیل سلول‌های سرطانی می‌شوند. انتروکوکوس فکالیس یک باکتری روده ایی پاتوژن است که می‌تواند از طریق تنفس و تخمیر در مجرای روده زنده بماند. در شرایط تخمیری، انتروکوکوس فکالیس از

دیگر Villarini و همکارانش (۴۸) سوسپانسیون ل. کازئی (bacteria/ml, 10ml/kg body weight 109) را به ۲۰ موش صحرايي Sprague-Dawley (۱ تا ۲ ماهه) به مدت ۶ روز تجویز کردند(به موش‌های گروه کنترل سالین داده شده بود). آن‌ها گزارش کردند که کاهش قابل توجهی در فعالیت بتا-گلوکورونیداز القا شده به گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد.

در یک مطالعه دوسوکور توسط Spanhaak و همکارانش (۴۹) روی ۲۰ فرد سالم (۴۰ تا ۶۵ ساله) نتایج مشابه به دست آمد. افراد به دو گروه تقسیم شده بودند. گروه درمان ۳ بار در روز ۱۰۰ ml شیر تخمیری حاوی ل. کازئی شیروتا / ml ۱۰۹ دریافت کردند در حالی که گروه کنترل شیر غیر تخمیری به مدت ۴ هفته دریافت کردند. این محققان افزایش قابل توجه در سطح لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم در گروه دریافت کننده ل. کازئی شیروتا گزارش کردند. علاوه براین، این گروه

تعدادی از مکانیسم‌های فرض شده شامل پیشگیری از آسیب اکسیداتیو DNA در سلول‌های کولون، ترشح MUC و تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) است. گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها اثرات مختلفی روی محیط لومنی، اپیتلیال و عملکرد سد مخاطی و سیستم ایمنی مخاطی دارند (۵۴).

تشکیل ترکیبات اکسیژن فعال (ROS) عمدتاً از طریق القای آسیب DNA در پیشرفت سرطان‌ها مثل سرطان‌های روده دخیل هستند. در یک مطالعه Koller, in vitro و همکارانش (۵۵) سم زدایی ترکیبات اکسیژن فعال را با استفاده از چند گونه از گونه‌های پروبیوتیک به دست آمده از فلورهای میکروبی گوارشی و محصولات تجاری پروبیوتیک ارزیابی کردند. این محققان رده سلولی کولون استخراج شده از انسان (سلول‌های HT-29) را با $10^7 \times 3$ bacteria/ml از هر گونه باکتری تکثیر کردند و در نهایت آن را در معرض ۵-هیدروکسی-۲-متیل-۱، ۴-ناپتوکینون و هیدروژن پراکسید قرار دادند. نتایج به دست آمده نشان داد گونه‌هایی مثل ال. اسیدوفیلوس VM19، ل. کازئی VM25، ل. لاکتیس VM33، ل. پارارلنتاروم VM40 و س. ترموفیلوس VM44 آسیب‌های DNA ناشی از هیدروژن پراکسید و ۵-هیدروکسی-۲-متیل-۱ و ۴-ناپتوکینون را کاهش داد. MUC4، MUC3، MUC2، MUC1 و MUC5AC ژن‌های MUC هستند که در کولون انسان بیان می‌شوند. MUC تشکیل دهنده ی ژل مجرای گوارشی می‌باشد که جز اصلی ساختار ژل مخاط است. این MUC نقش مهمی در پیشگیری از چسبندگی پاتوژن‌های روده روی سلول‌های اپیتلیوم در مجاری گوارشی دارد. در یک مطالعه *in vitro* Mack، و همکارانش (۵۶) مشاهده کردند که تکثیر یک گونه پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس پلانتاروم ۲۹۹۷ با رده ی سلولی استخراج شده از کولون انسان (سلول‌های HT-29) (سطح بیان MUC2 و MUC3 را افزایش داد. این نتیجه نشان داد که سطح افزایش یافته بیان MUC2 و MUC3 در حضور پروبیوتیک‌ها می‌تواند در افزایش تولید MUC روده ایی دخالت داشته باشد و در نتیجه می‌تواند از چسبندگی پاتوژن‌های روده در مجرای گوارشی پیشگیری کند.

طریق اتواکسیداسیون دی متیل مناکینون مرتبط با غشا، سوپراکسید و هیدروژن پراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل ترشح می‌کند. این مواد به DNA سلول‌های اپیتلیال کولون آسیب می‌رساند و باعث تشکیل تومورهای کولون می‌شود (۵۰). در یک مطالعه *in vitro*، Gleib، و همکارانش (۵۱) نقش هیدروژن پراکسی، trans-2-hexenal، و 4-hydroxy-2-nonenal را در آسیب DNA ژن‌ها که در پیشرفت سرطان کولون دخالت دارد بررسی کردند. این محققان گزارش کردند که این ترکیبات توان ژنوتوکسیک برابر در آسیب DNA در غلظت‌های مختلف دارند.

میوسین‌ها (MUC) گلیکوپروتئین‌های با وزن مولکولی بالا هستند که سلول‌های اپیتلیال مجاری گوارشی را به وجود می‌آورند که از نظر وزن ۲۰ درصد آن پروتئین و ۷۰-۸۰ درصد آن از کربوهیدرات تشکیل شده است (۵۲). چند مطالعه نقش میوسین‌ها را در دفاع مخاطی و کاهش احتمال ابتلا به سرطان روده بررسی کردند. در یک مطالعه *in vitro* Ogata، و همکارانش (۵۳) آنالیز Northern blot را برای بررسی بیان MUC1، MUC2، MUC3، و MUC4mRNA هم در بافت‌های سرطانی و هم بافت‌های سالم و ۹ رده سلولی سرطان کولون استفاده کردند. آنالیز Northern blot غالباً در تحقیق زیست‌شناسی سلولی برای بررسی بیان ژن به وسیله mRNA استفاده می‌شود. این محققان دریافتند که همه ی ۴ ژن (MUC1، MUC2، MUC3، و MUC4) در رده‌های سلولی سرطان کولون به طور خیلی ضعیف بیان می‌شوند و یا به هیچ وجه بیان نمی‌شوند. این نتایج نشان داد که کولون انسان فهرست گسترده ایی از ژن‌های MUC را بیان می‌کند و که در حالت بدخیمی به طور متغیری تنظیم می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که این MUCها به عنوان تنظیم کننده‌های رشد در اپیتلیوم کولون عمل می‌کنند. تولید MUC برای به حداقل رساندن واکنش میکروارگانیزم‌های پاتوژن با سلول‌های مخاطی روده که نقش حیاتی در سلامت روده دارند مهم است.

شواهد *in vivo* و *in vitro*

مطالعات *in vivo* و *in vitro* تعدادی از مکانیسم‌های مطرح شده برای پروبیوتیک‌ها که احتمال ابتلا به سرطان روده را از طریق اثر بر DNA کاهش می‌دهد را نشان می‌دهد.

پروبیوتیک‌ها و زخم‌های روده

زخم‌های روده در پستانداران اغلب به عنوان منشا پیش‌نئوپلاستی در نظر گرفته می‌شوند. ACF یکی از زخم‌های پیش‌نئوپلازی است و به طور کلی شامل حفره‌های بزرگ و ضخیم می‌باشد (۵۷). حفره نابجا ممکن است به تنهایی یا به شکل گروهی از حفره‌های نابجای متمرکز ظاهر شوند و این حفره‌ها به سمت پولیپ (توده‌های کوچکی است که در روده بزرگ یا راست روده ظاهر می‌شود) و در نهایت تومور پیشرفت می‌کنند. تجویز خوراکی باکتری‌های اسیدلاکتیک (بیفیدوباکتری‌ها و لاکتوباسیلوس‌ها) می‌تواند از پیدایش زخم‌های پیش‌نئوپلازی ذکر شده پیشگیری کند.

زخم‌های ناشی از کارسینوزن‌ها

با استفاده از ACF کولون ناشی از AOM (آزوکسی متان) در موش‌های صحرایی Arimochi و همکارانش (۵۸) یافتند که تعداد ACF در کشت‌های گروه درمان شده با ال. اسیدوفیلوس در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی (۷۳/۶ درصد) کاهش یافته بود. علاوه بر این، نیمه عمر O-methyl گوانین (O-meG) در گروه درمان شده با ال. اسیدوفیلوس ۵۲/۲ درصد و در گروه کنترل ۷۴/۴ درصد کاهش یافته بود. این محققان بیان کردند که مهار ACF با کاهش O6-meG از DNA مخاط کولون مرتبط است. تشکیل O6-meG یک مسیر حیاتی در مرحله شروع کارسینوزن زایی است. پس، اثر مهار پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از تشکیل ACF به علت حذف افزایش یافته O6-meG از DNA مخاط کولون بود.

در یک مطالعه دیگر، Yamazaki و همکارانش (۵۹) اثر ل. کازئی گونه ی شیروتسا را بر ACF کولونی ناشی از AOM ارزیابی کردند و یافتند که ACF بزرگ در موش‌های صحرایی که رژیم غذایی حاوی ل. کازئی گونه ی شیروتسا دریافت می‌کردند نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. این محققان بیان کردند که این اثر پیشگیرانه در مقابل سرطان زایی کولون ممکن است با گروه لنفوسیت‌های T مرتبط باشد.

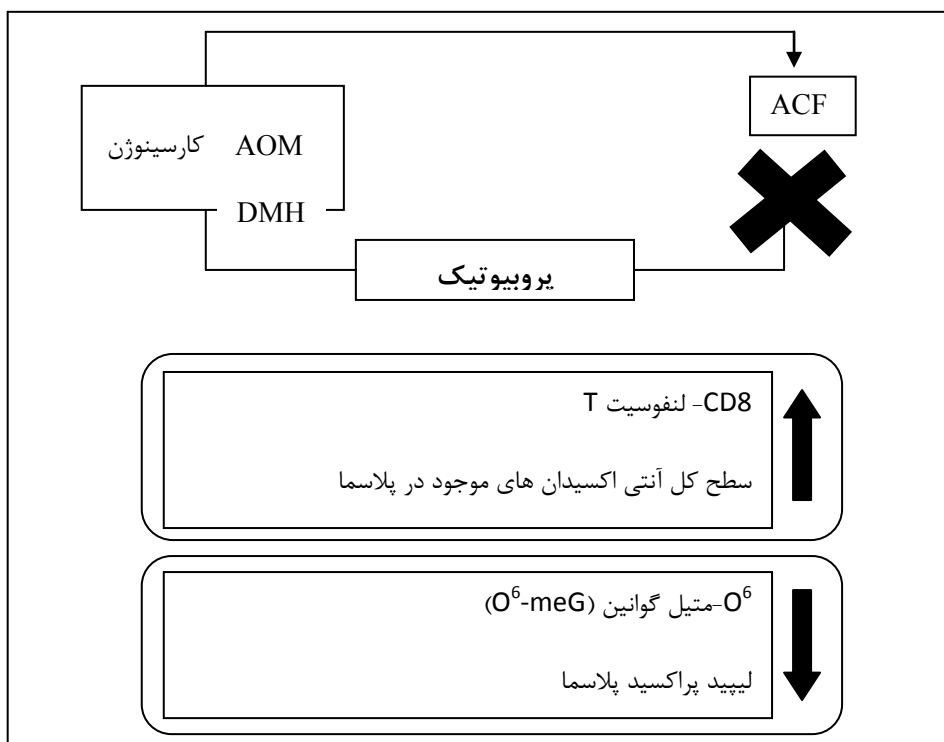
شکل ۳ نقش پروبیوتیک‌ها را در پیشگیری و کاهش وقوع ACF را نشان می‌دهد.

زخم‌های ناشی از پاتوزن

پاتوزن‌های روده ایی ممکن است به علت تماس مستقیم با سلول‌های اپیتلیال روده ایی باعث زخم‌هایی در سطح مخاط شوند. اشریشیاکلی هموراژیک روده ایی (EHEC) باعث ایجاد زخم‌های خونریزی دهنده روی سلول‌های اپیتلیال میزبان می‌شود و در نتیجه عملکرد سدحفاظتی اپیتلیال روده ایی را کاهش می‌دهد (۶۰). عفونت‌های EHEC باعث شیوع کولیت‌های هموراژیک پراکنده می‌شوند و کولیت‌های هموراژیک ناشی از O157 ممکن است تبدیل به سرطان کولون پیشرفته شود (۶۱).

استفاده از پروبیوتیک‌ها به طور موفقیت آمیزی از تشکیل زخم‌های خونریزی دهنده جلوگیری و باعث افزایش عملکرد سد حفاظتی اپیتلیال روده می‌شود. Johnson-Henry و همکارانش (۶۲) نشان دادند که EHEC به تک لایه‌های اپیتلیال روده ایی متصل می‌شود و زخم‌های خونریزی دهنده را ایجاد می‌کند. این محققان با استفاده از ل. رامنوسوس گونه ی GG نشان دادند که پروبیوتیک‌ها تعداد زخم‌های خونریزی دهنده ناشی از عفونت EHEC را کاهش می‌دهد. پروبیوتیک‌ها ممکن است تشکیل زخم‌های خونریزی دهنده را مهار کنند یا از طریق تولید باکتریوسین‌ها و هیدروژن پراکسید توانایی پاتوزن‌های خاص برای چسبیدن مستقیم به سطح روده کاهش می‌دهند (۶۰).

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی مارپیچی شکل، مخاط معده انسان است و اخیراً در گاستریت مزمن مهم شمرده می‌شود و یک عامل خطر برای آدنوکارسینوما (سرطان سلول‌های تولید کننده موکوس و سایر ترشحات) در انسان است. همچنین گمان می‌شود که عفونت هلیکوباکتر پیلوری باعث کارسینوما (رشد بدخیم سلول‌های اپیتلیال) معده می‌شود (۶۳) و نشان داده شده است که پروبیوتیک‌ها نسبت به هلیکوباکتر پیلوری خاصیت آنتاگونیستی دارند. Pena و همکارانش (۶۴) نقش احتمالی پروبیوتیک لاکتوباسیلوس را در کاهش بیماری التهابی روده (IBD) ناشی از هلیکوباکتر هپاتیکوس را بررسی کردند. بیماری التهابی روده همانند بیماری کرون (یکی از بیماری‌های التهابی روده است که می‌تواند هر قسمتی از لوله گوارش را درگیر کند، می‌تواند تمام لایه‌های روده را درگیر سازد و حتی موجب فیبروز



شکل ۳. پروبیوتیک و مهار زخم‌های نئوپلاستک و ACF

احتمالا کلونی سازی هلیکوباکتر هپاتیکوس را تسهیل کردند. ل. پاراکازئی ۱۶۰۲ و ل. رتوتری ۶۷۹۸ در مقابل زخم‌های همانند IBD ناشی از هلیکوباکتر هپاتیکوس اثر محافظتی نشان دادند. بنابراین از وقوع التهاب معده که ممکن است باعث کارسینومای معده شود پیشگیری می‌کند.

نتایج

مطالعات *in vivo* و *in vitro* شواهد آزمایشگاهی قوی برای حمایت از تاثیرات مثبت پروبیوتیک‌ها روی سرطان زایی کولون ارائه کرده است اما تحقیقات بالینی بیشتری برای فهم بهتر مکانیسم‌های اصلی و تقویت این فرضیات که پروبیوتیک‌ها می‌توانند نقش اصلی در پیشگیری از سرطان‌های کولون ایفا کنند، نیاز است. همچنین نیاز است تا گونه‌هایی که خاصیت ضدتوموری بیشتری در ایفا می‌کنند شناسایی شود.

شود). و کولیت اولسراتیو (فرمی از بیماری التهابی روده است که روده‌ها به خصوص روده بزرگ شامل کولون و رکتوم را درگیر می‌کند)، التهاب مزمن مجرای گوارشی با زخم‌های ترانسمورال (تمام ضخامت دیواره روده باریک) خاص هستند که فرد را مستعد سرطان کولون پیشرفته می‌کنند (۶۵). در مطالعه Pena و همکارانش (۶۴)، ۱۵ موش ماده با ترکیبی مساوی (۱۰۹ cells per dose) از ل. پاراکازئی ۱۶۰۲ و ل. رتوتری ۶۷۹۸ تغذیه شده بودند. محققان با استفاده از ل. پاراکازئی ۱۶۰۲ و ل. رتوتری ۶۷۹۸ به مدت ۸۱ روز مشاهده کردند که درجات زخم‌های سکوکولیک در موش‌های ماده نسبت به حیواناتی که فقط آلوده به هلیکوباکتر هپاتیکوس بودند به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. پروبیوتیک‌ها ممکن است التهاب را به وسیله ی مهار بیان ژن هلیکوباکتر هپاتیکوس کاهش دهد (۶۶). این محققان بیان کردند که ل. پاراکازئی ۱۶۰۲ و ل. رتوتری ۶۷۹۸، بیان اینترلوکین-۱۲ (IL-12) مخاطی و تولید فاکتور نکروز دهنده ی تومور آلفا (TNF- α) را کاهش دادند. این دو فاکتور IL-12 و TNF- α



References

- Heber D, Blackburn GL, Go VLW, Milner J. Nutritional oncology: Academic Press; 2011.
- Fatehm SH, Amini M. An epidemiologic study of colorectal cancer in Arak during 1994-2004. *Iranian J Surg.* 2008;16(2):11-7.
- GLOBOCAN. Colorectal Cancer 2012 [cited 2015]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/colorectal-new.asp>.
- Wickham R, Lassere Y, editors. The ABCs of colorectal cancer. Seminars in oncology nursing; 2007: Elsevier.
- Ju J-H, Chang S-C, Wang H-S, Yang S-H, Jiang J-K, Chen W-C, et al. Changes in disease pattern and treatment outcome of colorectal cancer: a review of 5,474 cases in 20 years. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(8):855-62.
- Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(3):189-91.
- Barry K. ABC of Colorectal Cancer. *Irish Med J.* 2012;105(7):252.
- Hayne D, Brown R, McCormack M, Quinn M, Payne H, Babb P. Current trends in colorectal cancer: site, incidence, mortality and survival in England and Wales. *Clinical oncology.* 2001;13(6):448-52.
- Yee YK, Tan VP, Chan P, Hung IF, Pang R, Wong BC. Epidemiology of colorectal cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(12):1810-6.
- Fatemi SR, Shivarani S, Malek FN, Vahedi M, Maserat E, Iranpour Y, et al. Colonoscopy screening results in at risk Iranian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1801-4.
- Esna-ashari F, Sohrabi MR, Abadi AR, Mehrabian AA, Kolahi AA, Yavari P, et al. Colorectal Cancer Prevalence According to Survival Data in Iran in 2007. *Pejouhesh.* 2008;32(3):221-5.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759-67.
- Terada M, Nagao M, Nakayasu M, Sakamoto H, Nakasato F, Sugimura T. Mutagenic activities of heterocyclic amines in Chinese hamster lung cells in culture. *Environ Health Perspect.* 1986;67:117.
- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(4):191-7.
- Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, O'Riordan MA, Pretlow TG, Jurcisek JA, et al. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res.* 1991;51(5):1564-7.
- Lye H-S, Kuan C-Y, Ewe J-A, Fung W-Y, Liong M-T. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Mol Cell Med.* 2009;10(9):3755-75.
- Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biol Ther.* 2006;5(10):1265-9.
- Parvez S, Malik K, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006;100(6):1171-85.
- Lidbeck A, Allinger UG, Orrhage K, Ottova L, Brismar B, Gustafsson J-Å, et al. Impact of Lactobacillus acidophilus supplements on the faecal microflora and soluble faecal bile acids in colon cancer patients. *Microb Ecol Health Dis.* 1991;4(2):8188.
- Ling WH, Korpela R, Mykkänen H, Salminen S, Hänninen O. Lactobacillus strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr.* 1994;124(1):18-23.
- Marteau P, Pochart P, Flourie B, Pellier P, Santos L, Desjeux J, et al. Effect of chronic ingestion of a fermented dairy product containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum on metabolic activities of the colonic flora in humans. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(4):685-8.
- Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *American J Clin Nutr.* 1984;39(5):756-61.
- Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp Biol Med.* 2004;229(7):586-97.
- Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000;130(2):396-402.
- Wolowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2):451-5.
- Anuradha S, Rajeshwari K. Probiotics in health and disease. *J Indian Acad Clin Med.* 2005;6(1):67-72.
- Biasco G, Paganelli G, Brandi G, Brillanti S, Lami F, Callegari C, et al. Effect of lactobacillus acidophilus and bifidobacterium bifidum on rectal cell kinetics and fecal pH. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1991;23(3):142.
- Sreekumar O, Hosono A. Immediate effect of Lactobacillus acidophilus on the intestinal flora and fecal enzymes of rats and the in vitro inhibition of Escherichia coli in coculture. *J Dairy Sci.* 2000;83(5):931-9.
- Rafter J. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Br J Nutr.* 2002;88(S1):89-94.
- Haskard CA, El-Nezami HS, Kankaanpää PE, Salminen S, Ahokas JT. Surface binding of aflatoxin B1 by lactic acid bacteria. *J Appl Environ Microbiol.* 2001;67(7):3086-91.
- Bolognani F, Rumney CJ, Pool-Zobel BL, Rowland IR. Effect of lactobacilli, bifidobacteria and inulin on the formation of aberrant crypt foci in rats. *Eur J Nutr.* 2001;40(6):293-300.
- Mobarez AM, Doust RH, Hassan ZM, Kamali S. Antimutagenic Effect of Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus bulgaricus Isolated from Iranian Yoghurt on 2-Nitrofluorene. *Res J Microbiol* 2007;2(6):524-9.
- Surono IS, Pato U, Hosono A. In vivo antimutagenicity of Dadih probiotic bacteria towards Trp-P1. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2009;22(1):119-23.
- Lankaputhra W, Shah N. Antimutagenic properties of probiotic bacteria and of organic acids. *Mut Res.* 1998;397(2):169-82.
- Zhang XB, Ohta Y. Binding of mutagens by fractions of the cell wall skeleton of lactic acid bacteria on mutagens. *J Dairy Sci.* 1991;74(5):1477-81.
- de Kok TM, van Maanen JM. Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk. *Mutat Res Rev*

- Mutat Res. 2000;463(1):53-101.
37. Chalova V, Lingbeck J, Kwon Y, Ricke S. Extracellular antimutagenic activities of selected probiotic Bifidobacterium and Lactobacillus spp. as a function of growth phase. *J Environ Sci Health B*. 2008;43(2):193-8.
 38. Nadathur SR, Carney JR, Gould SJ, Bakalinsky AT. Palmitic acid is the major fatty acid responsible for significant anti-N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) activity in yogurt. *Mutat Res*. 1996;359(3):179-89.
 39. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44(1):44-55.
 40. Tavan E, Cayuela C, Antoine J-M, Trugnan G, Chaugier C, Cassand P. Effects of dairy products on heterocyclic aromatic amine-induced rat colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2002;23(3):477-83.
 41. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(7):867-71.
 42. Hursting SD, Kari FW. The anti-carcinogenic effects of dietary restriction: mechanisms and future directions. *Mutat Res*. 1999;443(1):235-49.
 43. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *AM J Clin Nutr*. 2006;83(6):1256-64.
 44. Rowland I, Gangolli S. Role of gastrointestinal flora in the metabolic and toxicological activities of xenobiotics. In: B. B, Marrs TC, Syverson T, editors. *General and Applied Toxicology*. 2nd ed. 1999. p. 561-76.
 45. Singh J, Rivenson A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS. Bifidobacterium longum, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1997;18(4):833-41.
 46. Reddy BS. Possible mechanisms by which pro-and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *J Nutr*. 1999;129(7):1478-82.
 47. Choi SS, Kang BY, Chung MJ, Kim SD, Park SH, Kim JS, et al. Safety assessment of potential lactic acid bacteria Bifidobacterium longum SPM1205 isolated from healthy Koreans. *J Microbiol*. 2005;43(6):493.
 48. Villarini M, Caldini G, Moretti M, Trotta F, Pasquini R, Cenci G. Modulatory activity of a Lactobacillus casei strain on 1, 2-dimethylhydrazine-induced genotoxicity in rats. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(3):192-9.
 49. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(12):899-907.
 50. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002;23(3):529-36.
 51. Gleis M, Schaeferhenrich A, Claussen U, Kuechler A, Liehr T, Weise A, et al. Comet fluorescence in situ hybridization analysis for oxidative stress-induced DNA damage in colon cancer relevant genes. *Toxicol Sci*. 2007;96(2):279-84.
 52. Juntunen M, Kirjavainen P, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):293-6.
 53. Ogata S, Uehara H, Chen A, Itzkowitz S. Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer Res*. 1992;52(21):5971-8.
 54. Hirayama K, Baranczewski P, Åkerlund J-E, Midtvedt T, Möller L, Rafter J. Effects of human intestinal flora on mutagenicity of and DNA adduct formation from food and environmental mutagens. 2000;21(11):2105-11.
 55. Koller VJ, Marian B, Stidl R, Nersesyan A, Winter H, Simić T, et al. Impact of lactic acid bacteria on oxidative DNA damage in human derived colon cells. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(4):1221-9.
 56. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1999;276(4):941-50.
 57. Sandforth F, Heimpel S, Balzer T, Gutschmidt S, Riecken E. Characterization of stereomicroscopically identified preneoplastic lesions during dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis. *Eur J Clin Invest*. 1988;18(6):655-62.
 58. Arimochi H, Kinouchi T, Kataoka K, Kuwahara T, Ohnishi Y. Effect of intestinal bacteria on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in the rat colon. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;238(3):753-7.
 59. Yamazaki K, Tsunoda A, Sibusawa M, Tsunoda Y, Kusano M, Fukuchi K, et al. The effect of an oral administration of Lactobacillus casei strain shirota on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci and colon cancer in the rat. *Oncol Rep*. 2000;7(5):977-1059.
 60. Britton RA, Versalovic J. Probiotics and gastrointestinal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2009;47(11):3449-53.
 61. Ishikubo T, Katou T, Fujiwara N, Setoyama T, Teshigawara M, Tada M. Hemorrhagic colitis due to E. coli O157 with advanced rectal cancer detected by total colonoscopy-a case report. *Jichi Med Sch J*. 2003;26:123-8.
 62. Johnson-Henry K, Donato K, Shen-Tu G, Gordanpour M, Sherman P. Lactobacillus rhamnosus strain GG prevents enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7-induced changes in epithelial barrier function. *Infect Immun*. 2008;76(4):1340-8.
 63. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1077-86.
 64. Peña JA, Rogers AB, Ge Z, Ng V, Li SY, Fox JG, et al. Probiotic Lactobacillus spp. diminish Helicobacter hepaticus-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun*. 2005;73(2):912-20.
 65. Kukitsu T, Takayama T, Miyanishi K, Nobuoka A, Katsuki S, Sato Y, et al. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res*. 2008;14(1):48-54.
 66. Collado MC, Isolauri E, Salminen S, Sanz Y. The impact of probiotic on gut health. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):68-78.



The role of probiotics in Colon cancer Prevention

Aman Mohammad Karam¹, Sharif Ebrahimi², Reza Mohammadi^{*3}, Amir Mohammad Mortazavian⁴, Ehsan Sadeghi⁵, Milad Rouhi⁶, Mehdi Shadnough⁷

Abstract:

Backgrounds: Colon cancer is the most important cancer around the world and the colonic microflora and Diet makes an important contribution to cancer. This has led to intense interest in factors such as probiotics that can modulate gut microflora and its metabolism.

Methods: In review article were collected by searching in informative bank such as www.isi web of knowledge.com, www.Scinedirect.com and www.scopus.com between 1995 to 2012. The keywords probiotics, Neoplasms (Cancer), Lactobacillus and Bifidobacrium were used for searching.

Findings: The strongest evidence for the anticancer effects of probiotics comes from animal studies, and evidence from human studies (epidemiology and experimental) is still limited. There are several possible mechanisms that might explain how probiotic bacteria might protect against tumor development in the colon. However, questions such as what is the major contributing mechanism for a particular bacterial strain, or how are the different mechanisms linked are questions to which we currently do not have the answers. It is possible that different strains target different mechanisms. All of the mechanisms have various degrees of support, mainly originating from in vitro and animal experiments, and some of them even have some support from human clinical studies.

Conclusion: More research needs to be done to identify the specific strains and strain characteristics responsible for specific antitumor effects and the mechanisms by which these effects are mediated. More clinical trials are needed to better understand the exact underlying mechanisms, and to strengthen the suggestions that probiotics could play a major role in preventing colonic cancers.

Key words: probiotics, Neoplasms, Prevention, Colorectal

-
- 1- Students Research Committee, Nursing students of Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Science and Health Services, Tehran, Iran
 - 2- MSc student in Hematology and blood bank International Campus, Department of Hematology, Allied Medical School, Tehran university of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 3- Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Faculty of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
 - 4- Associate Professor, Department of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 5- Associate Professor, Department of Food Science and Technology, Faculty of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
 - 6- Ph.D Student in Food Science, Department of Food Science and Technology, Faculty of Agricultural Engineering and Technology, College of Agriculture & Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran/ Center of Research, Development and Quality, ETKA Organization, Tehran, Iran
 - 7- Assistant Professor, Department of Nutrition, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran