

Gut Microbiota Modulation in Colorectal Cancer: Mechanisms of Pathogenesis and Emerging Therapeutic Strategies

Roghayeh Nouri¹
Fatemeh Yeganeh Sefidan²

¹ Assistant Professor, Department of Medical Laboratory Sciences and Microbiology, TaMS.C., Islamic Azad University, Tabriz, Iran

² Assistant Professor, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received July 18, 2026; Accepted September 13, 2026)

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies worldwide and, owing to its high incidence and substantial mortality, remains a major public health challenge. Despite significant advances in diagnosis and treatment, metastasis, disease recurrence, and treatment resistance remain among the main challenges to achieving optimal therapeutic outcomes. In recent years, the gut microbiota has been recognised as one of the key factors in the pathogenesis of CRC and as a potential therapeutic target. Scientific evidence suggests that gut microbial dysbiosis, through mechanisms such as chronic inflammation, DNA damage, disruption of the intestinal mucosal barrier, and modulation of immune responses, plays an important role in tumour initiation and progression. In contrast, microbiota-modulating strategies, including probiotics, prebiotics, synbiotics, targeted dietary interventions, and faecal microbiota transplantation (FMT), have been proposed as promising approaches to improving treatment outcomes. Furthermore, existing evidence indicates that the composition and function of the gut microbiota may influence responses to chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy and may therefore serve as potential biomarkers of treatment response. Emerging microbiome-engineering approaches, including engineered probiotics and CRISPR-Cas-based technologies, have demonstrated potential for selectively targeting microorganisms and delivering therapeutic agents to the tumour microenvironment, although their clinical application remains limited by safety and technical challenges. Given the growing body of scientific evidence and variability in findings across studies, the present study aims to review the role of gut microbiota modulation in the management and treatment of CRC and to elucidate the underlying mechanisms and clinical applications of these approaches.

Keywords: colorectal cancer, gut microbiota, dysbiosis, gut microbiota modulation, pathogenesis, treatment response

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (261): 309-326 (Persian).

Corresponding Author: Roghayeh Nouri - Department of Medical Laboratory Sciences and Microbiology, TaMS.C., Islamic Azad University, Tabriz, Iran (E-mail: nouriroghayeh66@gmail.com)

تعدیل میکروبیوتای روده در سرطان کولورکتال: مکانیسم‌های پاتوژنز و راهبردهای درمانی نو ظهور

رقیه نوری^۱

فاطمه یگانه سفیدان^۲

چکیده

سرطان کولورکتال (CRC) یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در جهان است و به دلیل شیوع بالا و میزان قابل توجه مرگ‌ومیر، همچنان یکی از مهم‌ترین معضلات سلامت عمومی به شمار می‌رود. با وجود پیشرفت‌های چشم‌گیر در زمینه تشخیص و درمان، متاستاز، عود بیماری و مقاومت به درمان همچنان از مهم‌ترین موانع دستیابی به نتایج درمانی مطلوب هستند. در سال‌های اخیر، میکروبیوتای روده به عنوان یکی از عوامل اصلی در پاتوژنز این سرطان و همچنین یک هدف درمانی جدید مورد توجه قرار گرفته است. شواهد علمی نشان می‌دهند که برهم خوردن تعادل میکروبی روده (دیسبیوزیس) از طریق مکانیسم‌هایی نظیر القای التهاب مزمن، آسیب به DNA، تخریب سد مخاطی روده و تغییر پاسخ‌های ایمنی، در شروع و پیشرفت تومور نقش مهمی دارد. در مقابل، روش‌های تعدیل میکروبیوتا، از جمله استفاده از پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها، رژیم‌های غذایی خاص و پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)، به عنوان راهکارهایی امیدوارکننده برای بهبود نتایج درمان مطرح شده‌اند. از سوی دیگر، شواهد موجود نشان می‌دهند ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده می‌تواند بر پاسخ به شیمی‌درمانی، پرتو درمانی و ایمنی درمانی تأثیر بگذارد و از این‌رو، به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای پیش‌بینی پاسخ درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. افزون بر این، رویکردهای نوین مهندسی میکروبیوم، از جمله پروبیوتیک‌های مهندسی شده و فناوری‌های مبتنی بر CRISPR-Cas، ظرفیت هدف‌گیری اختصاصی میکروارگانیسم‌ها و انتقال عوامل درمانی به ریزمحیط تومور را نشان داده‌اند، هر چند کاربرد بالینی آن‌ها همچنان با محدودیت‌های ایمنی و فنی مواجه است. با توجه به حجم زیاد اطلاعات علمی و نتایج متفاوت در مطالعات مختلف، مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش تعدیل میکروبیوتای روده در مدیریت و درمان CRC و تبیین مکانیسم‌ها و کاربردهای بالینی این روش‌ها تدوین شده است.

واژه‌های کلیدی: سرطان کولورکتال، میکروبیوتای روده، دیسبیوزیس، تعدیل میکروبیوتای روده، پاتوژنز، پاسخ به درمان

مؤلف مسئول: رقیه نوری - تبریز، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران E-mail: nouriroghayeh66@gmail.com

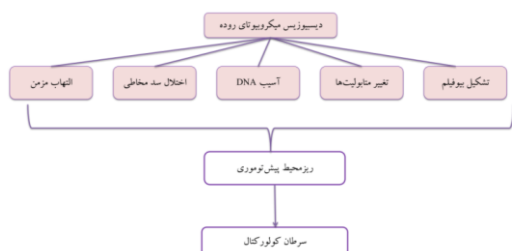
۱. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. استادیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۴/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۵/۱۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۶/۲۲

مقدمه

با هدف ارائه دیدگاهی جامع، به مرور و ترکیب یافته‌های موجود در این زمینه می‌پردازد.



تصویر شماره ۱: نقش دیسبایوزیس میکروبیوتای روده در پیشرفت CRC، دیسبایوزیس میکروبیوتای روده از طریق ایجاد التهاب مزمن، اختلال در سد مخاطی، آسیب DNA، تغییر متابولیسم و تشکیل بیوفیلم، موجب شکل‌گیری ریز محیط پیش‌توموری و در نهایت پیشرفت به CRC می‌شود.

۱- نقش میکروبیوتای روده در کارسینوماز کولورکتال
۱-۱- القای التهاب مزمن و فعال‌سازی مسیرهای پیش‌توموری

یکی از مکانیسم‌های اصلی ارتباط میان دیسبایوزیس میکروبیوتای روده با CRC، ایجاد التهاب مزمن در مخاط روده است (۱۴). در شرایط طبیعی، تعادل میان میکروبیوتا و سیستم ایمنی مخاطی برقرار است، اما تغییر ترکیب میکروبیوتا و افزایش باکتری‌های بیماری‌زا می‌تواند این تعادل را مختل و پاسخ التهابی مزمن ایجاد کند (۱۵، ۱۶). محصولات میکروبی مانند لیپوپلی‌ساکارید و DNA باکتریایی از طریق گیرنده‌های شناسایی الگو (Pattern Recognition Receptors; PRRs) موجب فعال شدن فاکتور هسته‌ای کاپا بی (Nuclear Factor kappa B; NF- κ B) و افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor- α ; TNF- α)، اینترلوکین-۱ بتا (Interleukin-1 β ; IL-1 β) و اینترلوکین-۶ (Interleukin-6; IL-6) می‌شوند (۱۷). این فرایند با افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال همراه است. همچنین، فعال شدن مسیر STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)

سرطان کولورکتال (Colorectal Cancer; CRC) یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان است (۱). سالانه حدود دو میلیون مورد جدید و نزدیک به یک میلیون مرگ ناشی از CRC گزارش می‌شود (۱، ۲). با وجود پیشرفت‌ها در غربالگری و درمان CRC، متاستاز، عود بیماری و مقاومت به درمان همچنان از مسائل مهم در مدیریت آن به شمار می‌روند (۳). دستگاه گوارش انسان میزبان حدود ۱۰^{۱۴} میکروارگانیسم، شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و پروتوزوآها است که در تنظیم فرایندهای متابولیک، حفظ هموستاز روده و تعدیل پاسخ‌های ایمنی نقش دارد (۴-۷).

سرطان کولورکتال یک بیماری چند عاملی است و فاکتورهای متعددی، از جمله سن، زمینه ژنتیکی، سبک زندگی، و بیماری‌های التهابی روده، در بروز آن نقش دارند (۸). در کنار این عوامل، اختلال در تعادل میکروبیوتای روده (دیسبایوزیس) نیز از عوامل مؤثر در آغاز و پیشرفت CRC است (۹). دیسبایوزیس با تغییر ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده، شرایطی را ایجاد می‌کند که به رشد و پیشرفت تومور کمک می‌کند (۱۰، ۱۱) (تصویر شماره ۱). بر اساس مدل راننده-مسافر (Driver-Passenger Model)، باکتری‌های راننده با القای تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در آغاز و پیشرفت سرطان نقش دارند. در مقابل، باکتری‌های مسافر پس از شکل‌گیری تومور در بافت سرطانی تجمع می‌یابند و عمدتاً در پیشرفت بیماری و تعدیل ریز محیط تومور مشارکت می‌کنند (۱۲، ۱۳).

با وجود پژوهش‌های متعدد پیرامون نقش میکروبیوتای روده در CRC، همچنان نیاز به بررسی پیوستگی میان جنبه‌های مختلف از جمله دیسبایوزیس، مکانیسم‌های مولکولی، پاسخ به درمان و استراتژی‌های مهندسی میکروبیوم وجود دارد. بر این اساس، مطالعه حاضر در قالب یک مرور روایتی (Narrative Review)

STAT3) با افزایش بیان ژن های ضد آپوپتوزی، بقای سلول های دارای آسیب ژنتیکی و تجمع بیش تر جهش ها را تسهیل می کند (۱۸). از سوی دیگر، گونه های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) و گونه های فعال نیتروژن (Reactive Nitrogen Species; RNS) تولید شده توسط سلول های التهابی موجب آسیب DNA و افزایش ناپایداری ژنومی می شوند و در نتیجه، به پیشرفت سرطان کمک می کنند (۱۹).

۱-۲- اختلال در سد مخاطی روده

اختلال در سد مخاطی روده یکی دیگر از مکانیسم های کلیدی ارتباط دیسبیوزیس با CRC است. سد اپی تلیال روده، متشکل از لایه مخاطی، سلول های اپی تلیال و پروتئین های اتصال محکم، از نفوذ میکروارگانیسم ها و متابولیت های آن ها به بافت های عمقی جلوگیری می کند (۲۰). در شرایط دیسبیوزیس، فراوانی باکتری های محافظ کاهش یافته و جمعیت باکتری های بیماری زا افزایش می یابد (۲۱). این تغییرات با نازک شدن لایه مخاطی و کاهش بیان پروتئین های اتصال محکم همراه بوده و موجب افزایش نفوذ پذیری سد اپی تلیال می شود. این وضعیت که با عنوان روده نشست کننده (Gut Leaky) شناخته می شود، ورود محصولات میکروبی و عوامل پیش التهابی به لامینا پروپریا و تداوم التهاب را تسهیل می کند (۲۲). همچنین، افزایش تماس باکتری ها با اپی تلیوم، انتقال ترکیبات ژنوتوکسیک و آسیب DNA را افزایش داده و به کارسینوژنز کمک می کند (۲۳).

۱-۳- القای بی ثباتی ژنومی و آسیب DNA

سرطان کولورکتال یک بیماری چند مرحله ای با منشأ ژنتیکی است که در اثر تجمع تدریجی جهش ها ایجاد می شود (۲۴). دیسبیوزیس می تواند از طریق آسیب مستقیم یا غیرمستقیم به DNA، بی ثباتی ژنومی را افزایش دهد (۲۵). در این میان، یکی از شناخته شده

ترین نمونه ها، سویه های *Escherichia coli* تولید کننده کولیاکتین هستند (۲۶، ۲۷). کولیاکتین، به عنوان یک ژنوتوکسین، با ایجاد پیوندهای عرضی و شکست های دو رشته ای در DNA، به ماده ژنتیکی سلول آسیب می رساند (۲۸). این نوع آسیب در صورت ترمیم ناقص یا نادرست، می تواند به ایجاد جهش های پایدار و افزایش خطر تومورزایی منجر شود (۲۹). همچنین، شناسایی الگوهای جهشی مرتبط با کولیاکتین در برخی بیماران مبتلا به CRC از نقش این باکتری ها در آسیب DNA حمایت می کند (۳۰، ۳۱). افزون بر این، ROS و RNS ناشی از التهاب با ایجاد آسیب اکسیداتیو، شکست DNA و اختلال در ترمیم آن، بار جهشی سلول را افزایش می دهند (۲۵).

۱-۴- تغییر متابولیسم میکروبی و تولید متابولیت های سرطان زا

یکی از پیامدهای مهم دیسبیوزیس میکروبیوتای روده، تغییر در الگوی تولید متابولیت های میکروبی است که تعادل میان ترکیبات محافظ و عوامل سرطان زا را مختل می کند. برای مثال، مصرف طولانی مدت رژیم های غذایی پرچرب با افزایش ترشح اسیدهای صفراوی اولیه همراه است (۳۲). برخی از باکتری های روده این ترکیبات را به اسیدهای صفراوی ثانویه از جمله دئوکسی کولیک اسید (Deoxycholic Acid; DCA)، تبدیل می کنند (۳۳). مطالعات نشان داده اند که DCA با افزایش تولید ROS، ایجاد آسیب به DNA و فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با تکثیر سلولی، در فرایند سرطان زایی نقش دارد. از سوی دیگر، فراوانی باکتری های تولید کننده بوتیرات، از جمله *Faecalibacterium prausnitzii* و *Roseburia spp*، در بیماران مبتلا به CRC معمولاً کاهش می یابد (۳۴). کاهش تولید بوتیرات با تضعیف عملکرد سد مخاطی و اختلال در هموستازی روده همراه است و می تواند به پیشرفت CRC کمک کند (۳۳).

۱- ۵- بیوفیلیم‌های باکتریایی و ایجاد ریزمحیط توموری

بیوفیلیم‌ها اجتماعات ساختاریافته‌ای از میکروارگانیسم‌ها هستند که درون ماتریکسی محافظ، متشکل از پلی ساکاریدها و پروتئین‌ها قرار دارند (۳۵). تشکیل بیوفیلیم بر سطح مخاط روده، تماس مستقیم و طولانی مدت میکروارگانیسم‌ها با سلول‌های اپی تلیال را افزایش می‌دهد و با تخریب لایه موکوسی، نفوذ عوامل التهابی و ترکیبات ژنوتوکسیک را به بافت مخاطی تسهیل می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که بیوفیلیم‌های باکتریایی با فراوانی بیش‌تری در کولون راست بیماران مبتلا به CRC مشاهده می‌شوند و حضور آن‌ها با افزایش تکثیر سلولی، فعال شدن مسیرهای التهابی و پیشرفت ضایعات نوپلاستیک همراه است (۳۶). همچنین، ماتریکس محافظ بیوفیلیم با کاهش دسترسی سیستم ایمنی و عوامل ضدمیکروبی، بقای باکتری‌ها و تداوم التهاب را افزایش می‌دهد (۳۵، ۳۶).

۲- نقش میکروبیوتای روده در پاسخ به درمان‌های CRC

در سال‌های اخیر، شناخت عوامل مؤثر بر پاسخ به درمان CRC به‌طور چشمگیری افزایش یافته است. در گذشته، اثربخشی درمان عمدتاً به ویژگی‌های مولکولی تومور، مرحله بیماری و وضعیت بالینی بیمار نسبت داده می‌شد، اما شواهد نشان می‌دهند که میکروبیوتای روده نیز در تعیین پاسخ به درمان‌های ضدسرطان نقش مهمی دارد (۳۷). امروزه میکروبیوم روده به‌عنوان یک اندام عملکردی شناخته می‌شود که از طریق تنظیم متابولیسم داروها، تعدیل پاسخ‌های ایمنی، تغییر ریزمحیط تومور و فرایندهای التهابی، بر نتایج درمان تأثیر می‌گذارد (۳۸، ۳۹). شواهد حاصل از مدل‌های حیوانی و یافته‌های انسانی نشان می‌دهند که تفاوت در ترکیب میکروبیوتای روده میان بیماران، می‌تواند بخشی از تفاوت در پاسخ به شیمی درمانی، پرتو درمانی و ایمنی درمانی را توضیح دهد (۴۰). همچنین، دیسبیوزیس میکروبیوتای روده

اغلب با کاهش اثربخشی درمان و افزایش عوارض جانبی همراه است (۴۱). از این رو، میکروبیوتای روده امروزه به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر بر پاسخ به درمان سرطان شناخته می‌شود (۴۲).

۲- ۱- تأثیر میکروبیوتای روده بر شیمی درمانی

شیمی درمانی همچنان یکی از ارکان اصلی درمان CRC است و از مهم‌ترین داروهای مورد استفاده در آن می‌توان به Oxaliplatin، Fluorouracil (5-FU) و Irinotecan اشاره نمود (۴۳). با وجود کاربرد گسترده این داروها، پاسخ درمانی در بیماران متفاوت است و بخشی از این تفاوت می‌تواند ناشی از تنوع در ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده باشد (۴۱). یکی از مکانیسم‌های اصلی اثر میکروبیوتای روده بر پاسخ به شیمی درمانی، تغییر در متابولیسم داروها است (۴۴). بسیاری از باکتری‌های روده دارای آنزیم‌هایی هستند که می‌توانند داروها را فعال، غیرفعال یا به متابولیت‌های جدید تبدیل کنند. نمونه بارز این پدیده در درمان با Irinotecan مشاهده می‌شود. این دارو پس از متابولیسم کبدی به متابولیت غیرفعال SN-38G تبدیل و از طریق صفرا وارد روده می‌شود. باکتری‌های تولیدکننده آنزیم بتا-گلوکورونیداز این متابولیت را دوباره به فرم فعال SN-38 تبدیل می‌کنند. تجمع موضعی SN-38 در مخاط روده باعث آسیب اپی تلیوم، التهاب مخاطی و اسهال شدید می‌شود. این مثال نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده می‌تواند با تغییر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهای ضدسرطان، بر اثربخشی و سمیت آن‌ها تأثیر بگذارد (۴۵). همچنین، برخی اعضای میکروبیوتای روده در ایجاد مقاومت به شیمی درمانی نقش دارند، برای مثال، افزایش فراوانی *Fusobacterium nucleatum* در بافت تومور با کاهش حساسیت به 5-FU و Oxaliplatin ارتباط دارد (۴۴). مطالعات مولکولی نشان داده‌اند که این باکتری با فعال‌سازی مسیرهای مرتبط با اتوفاژی، بقای سلول‌های

سرطانی را در برابر داروهای سیتوتوکسیک افزایش داده و زمینه مقاومت به شیمی درمانی را فراهم می کند. این یافته ها اهمیت بررسی میکروبیوم را به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای پیش بینی پاسخ به درمان نشان می دهد (۴۶). از سوی دیگر، میکروبیوتای روده در ایجاد و تعدیل سمیت ناشی از شیمی درمانی نیز نقش مهمی دارد. داروهای سیتوتوکسیک با آسیب به سلول های اپی تلیال روده، باعث اختلال در سد مخاطی و افزایش نفوذپذیری روده می شوند (۴۷). در این شرایط، دیسبیوزیس می تواند التهاب و آسیب مخاطی را تشدید کند، در حالی که باکتری های تولید کننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (Short-Chain Fatty Acids; SCFAs)، به ویژه بوتیرات، با تقویت ترمیم اپی تلیوم و کاهش التهاب، نقش محافظتی دارند (۴۴). از این رو، حفظ تنوع و تعادل میکروبیوتای روده با تحمل بهتر شیمی درمانی، کاهش عوارض گوارشی و بهبود پیامدهای درمان همراه است (۴۸).

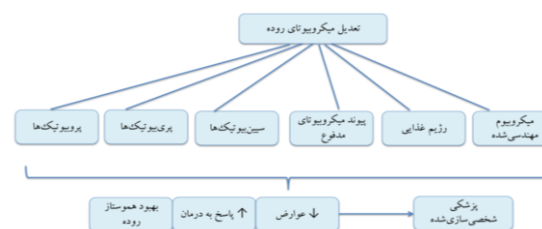
۲-۲- تأثیر میکروبیوتا بر پرتو درمانی

پرتو درمانی یکی از اجزای مهم درمان CRC است و اغلب به صورت شیمی رادیوتراپی پیش از جراحی انجام می شود (۴۹). هدف اصلی این روش، از بین بردن سلول های سرطانی و کاهش حجم تومور است، اما بافت های سالم مجاور، به ویژه مخاط روده، نیز در معرض آسیب ناشی از تابش قرار می گیرند (۵۰). بررسی های انجام شده در مطالعات آزمایشگاهی و مدل های حیوانی نشان می دهند که پرتو درمانی می تواند با کاهش تنوع میکروبی و برهم زدن تعادل میان باکتری های سودمند و گونه های فرصت طلب، ترکیب میکروبیوتای روده را تغییر دهد (۵۱). کاهش باکتری های تولید کننده بوتیرات و افزایش گونه های التهابی از جمله تغییرات گزارش شده پس از پرتو درمانی هستند که با افزایش التهاب مخاطی، اختلال در ترمیم اپی تلیوم روده و بروز عوارضی مانند اسهال مزمن، درد

شکمی و اختلال عملکرد روده همراه هستند (۵۱، ۵۲). ترمیم اپی تلیوم روده پس از آسیب ناشی از اشعه تا حد زیادی تحت تأثیر متابولیت های مشتق از میکروبیوتا قرار دارد. برای مثال، SCFAs، به ویژه بوتیرات، با تحریک تکثیر سلول های بنیادی روده و تقویت بازسازی مخاط، نقش مهمی در ترمیم بافت دارند (۵۳). در مقابل، دیسبیوزیس شدید می تواند روند بازسازی مخاط را به تأخیر انداخته و خطر عوارض دیررس، از جمله فیروز و آسیب های ساختاری دیواره روده را افزایش دهد (۵۱، ۵۳). علاوه بر این، شواهد موجود نشان می دهد که برخی باکتری های روده می توانند بر حساسیت تومور به اشعه نیز اثر بگذارند. این اثر احتمالاً از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو، تولید متابولیت های زیست فعال و تنظیم عملکرد سلول های ایمنی ایجاد می شود (۵۴). اگر چه این حوزه پژوهشی هنوز در مراحل اولیه توسعه قرار دارد، نتایج مطالعات مقدماتی نشان می دهد که ویژگی های میکروبیوتای روده ممکن است در آینده به عنوان یکی از عوامل مؤثر بر پاسخ بیماران به پرتو درمانی شناخته شوند (۵۴، ۵۵).

۳- راهبردهای تعدیل میکروبیوتا در CRC

با افزایش شواهد درباره نقش میکروبیوتای روده در ایجاد، پیشرفت و پاسخ درمانی CRC، توجه پژوهشگران به استفاده از راهکارهای تعدیل این اکوسیستم پیچیده بیش از پیش جلب شده است. هدف این مداخلات، بازگرداندن تعادل میکروبی، کاهش التهاب، تقویت عملکرد سد مخاطی و در نهایت بهبود نتایج درمان در بیماران است. این راهبردها طیفی از مداخلات تغذیه ای و مکمل های زیستی تا روش های نوین، مانند پیوند میکروبیوتای مدفوع (Fecal Microbiota Transplantation; FMT)، را در بر می گیرند (۵۶) (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: راهبردهای تعدیل میکروبیوتای روده در CRC، راهبردهای مختلف تعدیل میکروبیوتای روده، از جمله پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها، FMT، مداخلات رژیم غذایی و میکروبیوم‌های مهندسی شده، با بهبود هموستاز روده می‌توانند پاسخ درمانی را افزایش داده و عوارض درمان را کاهش دهند و در نهایت به توسعه پزشکی شخصی‌سازی شده در سرطان CRC کمک کنند.

۳-۱ - پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به مقدار کافی، می‌توانند آثار سودمندی بر سلامت میزبان داشته باشند. با توجه به نقش میکروبیوتای روده در CRC، پروبیوتیک‌ها به یکی از مهم‌ترین راهکارهای تعدیل میکروبیوتا تبدیل شده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها با تنظیم ترکیب میکروبیوتای روده، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و مهار رشد باکتری‌های بیماری‌زا، به کاهش التهاب و بهبود ریز محیط روده کمک می‌کنند. یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های اثر پروبیوتیک‌ها، افزایش تولید متابولیت‌های مفید مانند SCFAs است. برخی سویه‌های متعلق به جنس‌های *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* با تخمیر کربوهیدرات‌ها تولید SCFAs، به‌ویژه بوتیرات را افزایش می‌دهند (۵۷). بوتیرات علاوه بر تأمین انرژی کولونوسیت‌ها، دارای اثرات ضدالتهابی و ضدتوموری است و از طریق تنظیم بیان ژن و مهار تکثیر سلول‌های بدخیم، در کنترل پیشرفت سرطان نقش دارد (۳۴، ۵۸). علاوه بر اثرات متابولیکی، پروبیوتیک‌ها با حفظ یکپارچگی سد مخاطی و کاهش عبور عوامل التهابی، به حفظ هموستازی روده کمک می‌کنند (۵۹). این میکروارگانیسم‌ها با اشغال جایگاه‌های اتصال در سطح

مخاط، مصرف مواد مغذی و تولید ترکیبات ضد میکروبی، از جمله باکتریوسین‌ها، رشد باکتری‌های فرصت طلب و پاتوژن، از جمله *Fusobacterium*، را مهار و به حفظ تعادل میکروبیوتا کمک می‌کنند (۳۴). همچنین، شواهد حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده‌اند که مصرف برخی سویه‌های پروبیوتیکی می‌تواند شدت عوارض گوارشی ناشی از درمان‌های ضد سرطان، از جمله اسهال و التهاب مخاط را کاهش داده و تحمل درمان را بهبود بخشد (۵۹). با وجود نتایج امیدوار کننده، اثرات پروبیوتیک‌ها به‌شدت به نوع سویه وابسته است و نمی‌توان نتایج حاصل از یک سویه را به سایر سویه‌ها تعمیم داد. بنابراین، تعیین سویه‌های مؤثر، دوز مناسب و مدت بهینه مصرف، به انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ و استاندارد نیاز دارد (۶۰، ۶۱).

۳-۲ - پری‌بیوتیک‌ها

پری‌بیوتیک‌ها ترکیبات غذایی غیرقابل هضمی هستند که به‌طور انتخابی توسط میکروارگانیسم‌های سودمند روده، به‌ویژه گونه‌های *Bifidobacterium* و *Lactobacillus*، تخمیر شده و رشد و فعالیت متابولیکی آن‌ها را افزایش می‌دهند. این ترکیبات عمدتاً شامل کربوهیدرات‌های تخمیرپذیر مانند اینولین، فروکتو اولیگوساکاریدها و گالاکتو اولیگوساکاریدها هستند (۶۲). در سال‌های اخیر، پری‌بیوتیک‌ها به‌دلیل توانایی در تغییر ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده، به‌عنوان یکی از راهکارهای امیدبخش در پیشگیری و درمان مکمل CRC مورد توجه قرار گرفته‌اند (۶۲، ۶۳). این ترکیبات با تقویت رشد باکتری‌های سودمند و کاهش فراوانی میکروارگانیسم‌های پاتوژن، تولید SCFAs، به‌ویژه بوتیرات را افزایش می‌دهند. بررسی‌ها در مدل‌های حیوانی حاکی از آن است که بوتیرات دارای اثرات اپی‌ژنتیک و ضدتوموری است و در سلول‌های سرطانی کولورکتال با مهار آنزیم‌های

هیستون داستیلاز، تنظیم بیان ژن های مرتبط با توقف چرخه سلولی و القای آپوپتوز را تقویت می کند (۶۴). همچنین، SCFAs در حفظ یکپارچگی اپی تلیوم روده و تقویت سد مخاطی نقش دارند (۶۵، ۶۶). بوتیرات با افزایش بیان پروتئین های اتصالات محکم، از جمله ZO-1، Occludin و Claudins، نفوذپذیری اپی تلیوم را کاهش داده و از عبور باکتری ها و مولکول های التهابی به لایه های زیرین مخاط جلوگیری می کند، در نتیجه، التهاب مزمن و شرایط مستعد کننده کارسینوز کولون کاهش می یابد (۶۵، ۶۶). علاوه بر اثرات موضعی بر مخاط روده، SCFAs در تنظیم پاسخ های ایمنی نیز نقش مهمی دارند (۶۷). این متابولیت ها با تقویت تمایز و عملکرد سلول های T تنظیمی (Regulatory T cells; Tregs) و تعدیل عملکرد سلول های دندریتیک و ماکروفاژها، به حفظ تعادل پاسخ های ایمنی و تقویت پاسخ های ضد توموری کمک می کنند (۶۸). اگر چه نتایج مطالعات پیش بالینی و کارآزمایی های بالینی اولیه امیدوار کننده بوده است، اثربخشی پری بیوتیک ها به نوع ترکیب، دوز مصرف، مدت مداخله و ترکیب اولیه میکروبیوتای هر فرد بستگی دارد (۵۶). بنابراین، انجام کارآزمایی های بالینی بزرگ و استاندارد برای تعیین پروتکل های بهینه مصرف و شناسایی بیمارانی که بیشترین سود را از این مداخلات می برند، همچنان ضروری است (۵۶، ۶۶).

۳-۳- سین بیوتیک ها

سین بیوتیک ها ترکیباتی متشکل از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها هستند که با هدف ایجاد اثر هم افزا در بهبود ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده به کار می روند (۶۱، ۶۹). در این رویکرد، جزء پری بیوتیک به عنوان سوسترای انتخابی، بقاء، استقرار و فعالیت متابولیسمی سویه های پروبیوتیکی را در دستگاه گوارش تقویت می کند و در نتیجه، اثربخشی این مداخله نسبت به مصرف جداگانه هر یک از این اجزا افزایش می یابد (۶۱، ۷۰). از نظر عملکردی، سین بیوتیک ها با

تقویت هم زمان اثرات پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها، به بهبود هموستازی روده، تعدیل پاسخ های ایمنی و کاهش التهاب مزمن کمک می کنند. همچنین، شواهد نشان می دهند که این ترکیبات می توانند مسیرهای التهابی کلیدی، از جمله NF-κB، را مهار کرده و از این طریق به کنترل پیشرفت سرطان نقش کمک کنند (۶۱). با توجه به این مکانیسم ها، سین بیوتیک ها از دیدگاه بالینی به عنوان یک مداخله کمکی در بیماران مبتلا به CRC و همچنین افراد در معرض خطر مورد توجه قرار گرفته اند (۷۱). این ترکیبات با تقویت استقرار میکروارگانیسم های مفید در کولون و افزایش تولید متابولیت های دارای اثرات ضد سرطانی، می توانند به کاهش التهاب و بهبود عملکرد سد روده کمک کنند (۷۲). همچنین، برخی کارآزمایی های بالینی اولیه نشان داده اند که مصرف سین بیوتیک ها ممکن است تحمل بیماران نسبت به درمان های استاندارد، به ویژه شیمی درمانی را بهبود بخشیده و شدت عوارض گوارشی مانند التهاب مخاط را کاهش دهد (۷۳، ۷۴). با این حال، اثرات سین بیوتیک ها به عوامل متعددی، از جمله انتخاب و سازگاری سویه پروبیوتیکی با نوع پری بیوتیک، دوز مصرفی و وضعیت میکروبیوم میزبان وابسته است (۶۱، ۷۵). با وجود نتایج امیدوار کننده مطالعات پیش بالینی و کارآزمایی های اولیه، نتایج کارآزمایی های بالینی یکسان نبوده و ناهمگونی قابل توجهی میان یافته ها مشاهده شده است. در نتیجه، توسعه سین بیوتیک های هدفمند و شخصی سازی شده بر اساس پروفایل میکروبی بیمار، به عنوان یکی از رویکردهای آینده مطرح شده است (۷۶).

۳-۴ - پیوند میکروبیوتای مدفوع

پیوند میکروبیوتای مدفوع، رویکردی نوین برای بازسازی اکوسیستم میکروبی روده است (۷۷، ۷۸). در این روش، جامعه میکروبی کامل از یک اهدا کننده سالم به دستگاه گوارش بیمار منتقل می شود تا با افزایش

تنوع میکروبی و بازگرداندن تعادل اکولوژیک روده، هموستازی میکروبی برقرار شود (۷۹). با این حال، کاربرد بالینی تأیید شده FMT در حال حاضر عمدتاً به درمان عفونت‌های عود کننده ناشی از *Clostridioides difficile* محدود است، اما شواهد پیش‌بالینی و مطالعات انسانی اولیه، ظرفیت این روش را در مدیریت CRC نیز نشان داده‌اند (۷۷). اثرات بالقوه FMT از طریق تعدیل پاسخ‌های ایمنی، تغییر ریزمحیط تومور و تنظیم مسیرهای متابولیکی مختل شده ناشی از دیسبیوزیس ایجاد می‌شود (۷۸). یکی از مهم‌ترین کاربردهای بالقوه FMT، ایمنی درمانی سرطان است. در این زمینه، شواهد نشان می‌دهند که اثربخشی مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors; ICIs) تا حد زیادی به ترکیب اولیه میکروبیوتای روده بیمار وابسته است (۸۰). از این منظر، تغییر در تولید و ترکیب متابولیت‌های میکروبی می‌تواند بر عملکرد سلول‌های ایمنی و ویژگی‌های ریزمحیط تومور اثر گذاشته و در نتیجه، پاسخ به درمان‌های مبتنی بر ICIs را نیز تحت تأثیر قرار دهد. میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق تعامل با سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن و سلول‌های ایمنی، شرایط لازم برای ایجاد و تقویت پاسخ‌های ضدتوموری را فراهم کند. در مقابل، دیسبیوزیس میکروبیوتای روده ممکن است این تعاملات را تغییر داده و موجب کاهش ظرفیت سیستم ایمنی برای پاسخ مؤثر به درمان با ICIs شود (۸۱). شواهد تجربی نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند بر اثر بخشی درمان‌های مبتنی بر مهار محور PD-1/PD-L1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) تأثیر بگذارد و از این طریق، نقش میکروبیوم را به عنوان یکی از عوامل مؤثر بر پاسخ به ایمنی درمانی مطرح می‌کند (۸۲). علاوه بر این، شواهد بالینی اولیه در زمینه ایمنی درمانی سرطان نشان داده‌اند که انتقال میکروبیوتای اهدا کنندگان پاسخ دهنده به ایمنی درمانی می‌تواند در برخی بیماران مقاوم

به درمان، با تغییر در وضعیت ایمنی و ترکیب میکروبیوتا و برقراری مجدد پاسخ به ICIs همراه باشد (۸۳). بنابراین، مجموع این شواهد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده از طریق تنظیم پاسخ‌های ایمنی ضد توموری می‌تواند در تعیین پاسخ به ایمنی درمانی در CRC نقش داشته باشد (۸۰، ۸۴). در همین راستا، FMT با تقویت سد مخاطی روده و کاهش التهاب سیستمیک، می‌تواند در تعدیل ریزمحیط تومور مؤثر باشد و ممکن است شدت عوارض گوارشی ناشی از شیمی درمانی و پرتو درمانی را نیز کاهش دهد (۸۵). (۷۸). در مقایسه با مصرف پروبیوتیک‌های منفرد، FMT امکان بازسازی گسترده تر اکوسیستم میکروبی روده را از طریق انتقال جوامع میکروبی و شبکه‌های متابولیکی مرتبط فراهم می‌کند (۷۸). با این حال، کاربرد بالینی گسترده FMT همچنان با چالش‌هایی از جمله استانداردسازی انتخاب و غربالگری اهدا کنندگان، تعیین مناسب‌ترین روش تجویز (مانند کولونوسکوپی یا کپسول خوراکی) و ارزیابی پایداری بلند مدت میکروبیوتای پیوندی، به‌ویژه در بیماران مبتلا به سرطان که تحت درمان‌های ضدسرطان قرار دارند، مواجهه است (۶۸). بنابراین، انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ و باکیفیت برای ارزیابی اثربخشی، ایمنی و پایداری اکولوژیک FMT، گامی اساسی در گسترش کاربرد بالینی این روش در مدیریت CRC است. نتایج این مطالعات می‌تواند به توسعه پزشکی شخصی سازی شده (Personalized Medicine) نیز کمک کند، روشی که در آن ویژگی‌های میکروبیوتای هر بیمار برای انتخاب مناسب‌ترین اهدا کننده، طراحی پروتکل‌های اختصاصی FMT و پیش‌بینی پاسخ به درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۷۸، ۸۶).

۳-۵ - مواد غذایی تخمیر شده و فیبرهای غذایی

رژیم غذایی یکی از مهم‌ترین عوامل محیطی مؤثر بر ساختار، تنوع و عملکرد میکروبیوم روده است و نقش

مهمی در تنظیم تعامل میان میزبان و میکروبیوتای روده دارد (۸۷). الگوی تغذیه با تغییر ترکیب و فعالیت میکروبیوتای روده، بر سلامت دستگاه گوارش و خطر بروز CRC تأثیر می گذارد (۸۸). در این میان، فیبرهای غذایی، به ویژه فیبرهای دارای ویژگی پری بیوتیکی مانند اینولین و الیگوساکاریدها که به طور طبیعی در میوه ها، سبزیجات و غلات کامل یافت می شوند، اهمیت ویژه ای دارند. این ترکیبات در برابر هضم در دستگاه گوارش فوقانی مقاوم بوده و در روده بزرگ توسط میکروبیوتا تخمیر می شوند (۸۹). در نتیجه این فرایند، SCFAs، به ویژه بوتیرات تولید می شود که یکی از مهم ترین واسطه های ارتباط میان رژیم غذایی، میکروبیوتای روده و سلامت کولون محسوب می شود (۶۴، ۸۹، ۹۰). در کنار فیبرهای غذایی، مصرف غذاهای تخمیر شده نیز به عنوان راهبردی برای حمایت از سلامت میکروبیوم روده مورد توجه قرار گرفته است. این فرآورده ها در برخی موارد حاوی میکروارگانیسم های زنده و سودمند و همچنین متابولیت های زیست فعال حاصل از فرایند تخمیر هستند و می توانند با تقویت تعادل میکروبی، کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل مسیرهای مرتبط با سرطان زایی، در کاهش خطر بروز یا پیشرفت CRC نقش داشته باشند (۹۱). با این حال، ارتباط مصرف فیبرهای غذایی و غذاهای تخمیر شده با خطر ابتلا به CRC ممکن است تحت تأثیر عوامل مخدوش کننده ای مانند سطح فعالیت بدنی، وضعیت وزن، مصرف گوشت قرمز و فرآوری شده، مصرف سیگار و الکل و عوامل جمعیت شناختی قرار گیرد. بنابراین، نتایج مطالعات مشاهده ای باید با احتیاط تفسیر شوند و سایر اجزای رژیم غذایی و عوامل مرتبط با سبک زندگی نیز در نظر گرفته شوند (۹۲). در مجموع، شواهد اپیدمیولوژیک و مطالعات انسانی نشان می دهند که مصرف کافی فیبرهای غذایی و گنجاندن غذاهای تخمیر شده مناسب در رژیم غذایی، با تقویت تنوع و پایداری میکروبیوتای روده، می تواند به کاهش خطر CRC کمک کند و به عنوان

یک راهکار تغذیه ای حمایتی مورد توجه قرار گیرد (۸۹).

۴ - رویکردهای نوین در مهندسی میکروبیوم و بیوتکنولوژی میکروبی

در سال های اخیر، رویکردهای درمانی مبتنی بر میکروبیوم از اصلاح کلی اکوسیستم روده فراتر رفته و به سمت طراحی عملکردی میکروارگانیسم ها حرکت کرده اند. در این رویکرد، میکروب ها تنها به عنوان اعضای همزیست میکروبیوتای روده در نظر گرفته نمی شوند، بلکه به عنوان سامانه های زیستی قابل مهندسی برای شناسایی، هدف گیری و درمان بیماری ها مورد استفاده قرار می گیرند (۹۳). یکی از پیشرفته ترین فناوری های این حوزه، توسعه پروبیوتیک های مهندسی شده است. در این روش، باکتری هایی مانند *Escherichia coli* Nissle 1917 و برخی گونه های *Lactobacillus* به گونه ای مهندسی می شوند که بتوانند مولکول های درمانی را به صورت هدفمند در محل ضایعه یا ریز محیط تومور تولید و آزاد کنند (۹۴). برای مثال، این مولکول ها می توانند شامل سایتوکین های ضد التهابی، نانوپادتن ها و سایر مولکول های زیست فعال با اثرات درمانی باشند (۹۵). علاوه بر این، به منظور افزایش اختصاصیت عملکرد این باکتری ها، از مدارهای ژنتیکی طراحی شده ای استفاده می شود که تنها در پاسخ به ویژگی های ریز محیط تومور، مانند هیپوکسی، تغییرات pH یا سایر سیگنال های مولکولی، فعال می شوند و در نتیجه آزادسازی عوامل درمانی را به بافت هدف محدود می کنند. این ویژگی غلظت موضعی دارو را افزایش داده و احتمال بروز عوارض سیستمیک را کاهش می دهد (۹۵، ۹۶). در کنار توسعه پروبیوتیک های مهندسی شده، فناوری های مبتنی بر CRISPR-Cas به عنوان ابزاری دقیق برای ویرایش هدفمند میکروبیوم، چشم انداز جدیدی برای جایگزینی آنتی بیوتیک های با طیف اثر گسترده ایجاد کرده اند. برخلاف آنتی بیوتیک های متداول که باکتری های مفید و بیماری زا را به طور هم زمان از بین می برند و موجب

برهم خوردن تعادل میکروبی روده می‌شوند، شواهد حاصل از مطالعات آزمایشگاهی روی باکتری‌ها و مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که سامانه‌های مبتنی بر CRISPR با شناسایی توالی‌های ژنتیکی اختصاصی، از جمله ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا فاکتورهای ویروالانس باکتریایی، تنها باکتری‌های هدف را حذف می‌کنند، در نتیجه، ساختار طبیعی میکروبیوم تا حد زیادی حفظ می‌شود (۹۷، ۹۸). با وجود ظرفیت درمانی قابل توجه این فناوری‌ها، انتقال آن‌ها به کاربردهای بالینی همچنان با محدودیت‌هایی مانند ارزیابی ایمنی زیستی، پایداری سویه‌های مهندسی شده، پیشگیری از انتقال افقی ژن‌های سنتتیک و درک دقیق تعامل این میکروارگانیسم‌ها با سیستم ایمنی میزبان مواجه است (۹۹، ۱۰۰).

بحث

سرطان کولورکتال همچنان با میزان بالای بروز و مرگ‌ومیر همراه است و محدودیت درمان‌های موجود،

نیاز به راهکارهای مؤثرتر را نشان می‌دهد. میکروبیوتای روده از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی و پاسخ‌های ایمنی، در ایجاد و پیشرفت بیماری و پاسخ به شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و ایمنی‌درمانی نقش دارد. مداخلاتی مانند پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوع نیز ظرفیت بالقوه‌ای برای پیشگیری از CRC و بهبود پاسخ به درمان نشان داده‌اند، با این حال، ناهمگونی میکروبیوم، تفاوت‌های بین‌فردی و نبود پروتکل‌های استاندارد، کاربرد بالینی این مداخلات را محدود کرده است. پژوهش‌های آینده باید بر تعدیل هدفمند میکروبیوتا، شناسایی عوامل مؤثر بر پاسخ به درمان و ارزیابی اثربخشی و ایمنی این مداخلات تمرکز کنند. در مجموع، شواهد فعلی از ظرفیت تعدیل میکروبیوتای روده در پیشگیری و درمان CRC حمایت می‌کنند، اما اثربخشی و ایمنی این رویکرد نیازمند تأیید در مطالعات بالینی گسترده‌تر است.

References

- 1- Wu S, Zhang Y, Lin Z, Wei M. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. BMC Cancer 2025; 25(1): 1770. PMID: 41239247
- 2- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol 2019; 14(2): 89-103. PMID: 31616522
- 3- Ruff SM, Pawlik TM. A review of translational research for targeted therapy for metastatic colorectal cancer. Cancers (Basel) 2023; 15(5): 1395. PMID: 36900187
- 4- Zhu Q, Jin Z, Wu W, Gao R, Guo B, Gao Z, et al. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer. PLoS One 2014; 9(3): e90849. PMID: 24603888
- 5- Zatorski H, Fichna J. What is the future of the gut microbiota-related treatment? Toward modulation of microbiota in preventive and therapeutic medicine. Front Med (Lausanne) 2014; 1: 19. PMID: 25705630
- 6- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl

- Acad Sci U S A 2007; 104(34): 13780-13785. PMID: 17699621
- 7- Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013; 14(7): 685-690. PMID: 23778796
 - 8- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): 197. PMID: 28106826
 - 9- Nezhadi J, Kafil HS, Sadrkabir M, Mahdavi F, Moaddab SY, Nouri R, et al. The relationship between pathogenic bacteria and different stages of colorectal cancer. *Lett Appl Microbiol* 2025; 78(2): ovaf017. PMID: 39924170
 - 10- Glazunova E, Kurnosov A, Zlobovskaya O. Gut dysbiosis and colorectal cancer: from oncogenesis hypotheses to non-invasive diagnostics. *Bull Russ State Med Univ* 2024; (5): 4-7.
 - 11- Avril M, DePaolo RW. Driver-passenger bacteria and their metabolites in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1941710. PMID: 34225577
 - 12- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(8): 575-582. PMID: 22728587
 - 13- Wang Y, Wan X, Wu X, Zhang C, Liu J, Hou S. Eubacterium rectale contributes to colorectal cancer initiation via promoting colitis. *Gut Pathog* 2021; 13(1): 2. PMID: 33436075
 - 14- Nouri R, Hasani A, Shirazi KM, Alivand MR, Sepehri B, Sotoodeh S, et al. Escherichia coli and colorectal cancer: unfolding the enigmatic relationship. *Curr Pharm Biotechnol* 2022; 23(10): 1257-1268. PMID: 34514986
 - 15- Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med* 2019; 69: 93-106. PMID: 31082399
 - 16- Saedi S, Soleimani RA. Gut microbiota dysbiosis and therapeutic interventions with probiotics in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Nurs* 2026; 24(4): 154-161.
 - 17- Udden SN, Peng L, Gan JL, Shelton JM, Malter JS, Hooper LV, et al. NOD2 suppresses colorectal tumorigenesis via downregulation of the TLR pathways. *Cell Rep* 2017; 19(13): 2756-2770. PMID: 28658623
 - 18- De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini M, Di Fusco D, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene* 2015; 34(27): 3493-3503. PMID: 25174402
 - 19- Galasso L, Termite F, Mignini I, Esposto G, Borriello R, Vitale F, et al. Unraveling the role of Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer: molecular mechanisms and pathogenic insights. *Cancers (Basel)* 2025; 17(3): 368. PMID: 39941737
 - 20- Dong X, Yang J, He L, Fang H, Wang L, Zhu J, et al. The barrier-microbiota-inflammation axis in colorectal cancer: mechanisms and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Cancers (Basel)* 2026; 18(4): 576. PMID: 41749829

- 21- Ahmad Kendong SM, Raja Ali RA, Nawawi KNM, Ahmad HF, Mokhtar NM. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction: potential explanation for early-onset colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 744606. PMID: 34966694
- 22- Neurath MF, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025; 10(6): 573-592. PMID: 40086468
- 23- Burns MB, Lynch J, Starr TK, Knights D, Blekhman R. Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Med* 2015; 7(1): 55. PMID: 26170900
- 24- Sadeghi M, Mestivier D, Sobhani I. Contribution of pks+ *Escherichia coli* (*E. coli*) to colon carcinogenesis. *Microorganisms* 2024; 12(6): 1111. PMID: 38930493
- 25- Rivas-Dominguez A, Pastor N, Martinez-Lopez L, Colon-Perez J, Bermudez B, Orta ML. The role of DNA damage response in dysbiosis-induced colorectal cancer. *Cells* 2021; 10(8): 1934. PMID: 34440703
- 26- Nouri R, Hasani A, Masnadi Shirazi K, Alivand MR, Sepehri B, Sotoudeh S, et al. Mucosa-associated *Escherichia coli* in colorectal cancer patients and control subjects: variations in the prevalence and attributing features. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 2021(1): 2131787. PMID: 34795808
- 27- Nouri R, Hasani A, Shirazi KM, Sefiadrn FY, Mazraeh FN, Sattarpour S, et al. Colonization of the gut mucosa of colorectal cancer patients by pathogenic mucosa-associated *Escherichia coli* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2024; 109(2): 116229. PMID: 38507962
- 28- Xue M, Kim CS, Healy AR, Wernke KM, Wang Z, Frischling MC, et al. Structure elucidation of colibactin and its DNA cross-links. *Science* 2019; 365(6457): eaax2685. PMID: 31395743
- 29- Cuevas-Ramos G, Petit C, Marcq I, Pierre F, Boury M, Oswald E, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in gut cells and triggers genomic instability. *Gastroenterology* 2010; 138(Suppl 1): S442.
- 30- Bautista J, Lamas-Maceiras M, Hidalgo-Tinoco C, Guerra-Guerrero A, Betancourt-Velarde A, López-Cortés A. Gut microbiome-driven colorectal cancer via immune, metabolic, neural, and endocrine axes reprogramming. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2026; 12(1): 21. PMID: 41571673
- 31- Jans M, Vereecke L. Physiological drivers of pks+ *E. coli* in colorectal cancer. *Trends Microbiol* 2025; 33(9): 1003-1017. PMID: 40335416
- 32- Qu R, Zhang Y, Ma Y, Zhou X, Sun L, Jiang C, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10(23): e2205563. PMID: 37263983
- 33- Yang J, Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. *Protein Cell* 2018; 9(5): 474-487. PMID: 29713943
- 34- Ionescu VA, Diaconu CC, Gheorghe G, Mihai MM, Diaconu CC, Bostan M, et al. Gut microbiota and colorectal cancer: a balance between risk and protection. *Int J*

- Mol Sci 2025; 26(8): 3733. PMID: 40332367
- 35- Hold GL. Gastrointestinal microbiota and colon cancer. *Dig Dis* 2016; 34(3): 244-250. PMID: 27028619
- 36- Mirzaei R, Abdi M, Gholami H. The host metabolism following bacterial biofilm: what is the mechanism of action? *Rev Med Microbiol* 2020; 31(4): 175-182.
- 37- Bai X, Liu B, Fan D, Lu Y, Zhao X. Modulating the gut microbiota: a novel perspective in colorectal cancer treatment. *Cancer Lett* 2025; 612: 217459. PMID: 39805389
- 38- Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342(6161): 967-970. PMID: 24264989
- 39- Xie Y, Liu F. The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy. *Front Immunol* 2024; 15: 1410928. PMID: 38903520
- 40- Van Dingenen L, Segers C, Wouters S, Mysara M, Leys N, Kumar-Singh S, et al. Dissecting the role of the gut microbiome and fecal microbiota transplantation in radio- and immunotherapy treatment of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1298264. PMID: 38035338
- 41- Sadeghloo Z, Sadeghi A. Gut microbiota as a hidden modulator of chemotherapy: implications for colorectal cancer treatment. *Discov Oncol* 2025; 16(1): 1717. PMID: 41003873
- 42- Chen C, Su Q, Zi M, Hua X, Zhang Z. Harnessing gut microbiota for colorectal cancer therapy: from clinical insights to therapeutic innovations. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2025; 11(1): 190. PMID: 41028744
- 43- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 229-237. PMID: 14657227
- 44- do Rêgo ACM, Araújo-Filho I. The role of gut microbiota in tumor recurrence and therapy resistance in colorectal cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *J Surg Postoper Care* 2024; 4(1): 1-25.
- 45- Villéger R, Lopès A, Carrier G, Veziant J, Billard E, Barnich N, et al. Intestinal microbiota: a novel target to improve anti-tumor treatment? *Int J Mol Sci* 2019; 20(18): 4584. PMID: 31533218
- 46- Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 2017; 170(3): 548-563.e16. PMID: 28753429
- 47- Kenneth MJ, Wu CC, Fang CY, Hsu TK, Lin IC, Huang SW, et al. Exploring the impact of chemotherapy on the emergence of antibiotic resistance in the gut microbiota of colorectal cancer patients. *Antibiotics (Basel)* 2025; 14(3): 264. PMID: 40149075
- 48- Ting NLN, Lau HCH, Yu J. Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes. *Gut* 2022; 71(7): 1412-1425. PMID: 35277453
- 49- Jingjing Z, Kun W, Yanyu Q, Mengjie Z, Yunqing C, Yulong T, et al. Radiation

- therapy induced intestinal barrier damage and repair process-differences in salivary metabolites and monitoring of intestinal barrier function. *Front Immunol* 2025; 16: 1590219. PMID: 40574858
- 50- Berliner C. Are the solutions to radiotherapy side effects on the gastrointestinal tract right at our doorstep? *EBioMedicine* 2021; 74: 103751. PMID: 34781098
- 51- Li Y, Zhang Y, Wei K, He J, Ding N, Hua J, et al. Effect of gut microbiota and its metabolite SCFAs on radiation-induced intestinal injury. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 577236.
- 52- Zhu H, Yan X, Shi H, Chen Y, Huang C, Zhou Y, et al. The role of gut microbiota and its metabolites in mitigating radiation damage. *Microorganisms* 2025; 13(9): 2151. PMID: 41011482
- 53- Li Y, Dong J, Xiao H, Zhang S, Wang B, Cui M, et al. Gut commensal-derived valeric acid protects against radiation injuries. *Gut Microbes* 2020; 11(4): 789-806. PMID: 31931652
- 54- Ma S, Li X, Shang S, Zhai Z, Wu M, Song Q, et al. Targeting gut microbiota and metabolites in cancer radiotherapy. *Clin Transl Med* 2025; 15(10): e70481. PMID: 41028942
- 55- Yuan H, Gui R, Wang Z, Fang F, Zhao H. Gut microbiota: a novel and potential target for radioimmunotherapy in colorectal cancer. *Front Immunol* 2023; 14: 1128774. PMID: 36798129
- 56- Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene* 2020; 39(26): 4925-4943. PMID: 32514151
- 57- Yang YC, Chang SC, Hung CS, Shen MH, Lai CL, Huang CJ. Gut microbiota-derived metabolites and probiotic strategies in colorectal cancer: implications for disease modulation and precision therapy. *Nutrients* 2025; 17(15): 2501. PMID: 40806086
- 58- Hou H, Chen D, Zhang K, Zhang W, Liu T, Wang S, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: ready for clinical translation? *Cancer Lett* 2022; 526: 225-235. PMID: 34843863
- 59- Thoda C, Touraki M. Molecular mechanisms of probiotic action against gastrointestinal cancers. *Int J Mol Sci* 2025; 26(16): 7857. PMID: 40869174
- 60- Ding S, Hu C, Fang J, Liu G. The protective role of probiotics against colorectal cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020(1): 8884583. PMID: 33488940.
- 61- Procopciuc LM, Hangan AC, Lucaci RL. Synbiotics as a microbiome-based strategy in colorectal cancer. *Nutrients* 2026; 18(10): 1591. PMID: 42197051
- 62- Mahdavi M, Laforest-Lapointe I, Massé E. Preventing colorectal cancer through prebiotics. *Microorganisms* 2021; 9(6): 1325. PMID: 34207094
- 63- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1031-1064. PMID: 11427691.
- 64- Donohoe DR, Holley D, Collins LB, Montgomery SA, Whitmore AC, Hillhouse A, et al. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent

- manner. *Cancer Discov* 2014; 4(12): 1387-1397. PMID: 25266735
- 65- Fan X, Wang X, Chao Y, Xu E. Probiotic and prebiotic mechanisms in IBD-associated colorectal carcinogenesis: recent advances. *Front Nutr* 2026; 12: 1693875. PMID: 41635904
- 66- Imanbayev N, Iztileuov Y, Bekmukhambetov Y, Abdelazim IA, Donayeva A, Amanzholykyz A, et al. Colorectal cancer and microbiota: systematic review. *Gastroenterol Rev* 2024; 19(4): 380-396. PMID: 39810864
- 67- Wang Y, Huang J, Tong H, Jiang Y, Jiang Y, Ma X. Nutrient acquisition of gut microbiota: implications for tumor immunity. *Semin Cancer Biol* 2025; 114: 88-103. PMID: 40517921
- 68- De Almeida CV, De Camargo MR, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol* 2019; 25(2): 151-162. PMID: 30670919
- 69- Zhong Y, Liu Z, Wang Y, Cai S, Qiao Z, Hu X, et al. Preventive methods for colorectal cancer through dietary interventions: a focus on gut microbiota modulation. *Food Rev Int* 2025; 41(3): 720-748.
- 70- Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, Pithva S, Kothari C, Patel AT, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes* 2013; 4(3): 181-192. PMID: 23361189
- 71- Alam Z, Shang X, Effat K, Kanwal F, He X, Li Y, et al. The potential role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in adjuvant cancer therapy especially colorectal cancer. *J Food Biochem* 2022; 46(10): e14302. PMID: 35816322
- 72- Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 488-496. PMID: 17284748
- 73- Singh NK, Beckett JM, Kalpurath K, Ishaq M, Ahmad T, Eri RD. Synbiotics as supplemental therapy for the alleviation of chemotherapy-associated symptoms in patients with solid tumours. *Nutrients* 2023; 15(7): 1759. PMID: 37049599
- 74- Shelat P, Rawal R. Safety and tolerability of probiotic and synbiotic supplementation during chemotherapy. *VIDYA J Gujarat Univ* 2025; 4(1): 191-201.
- 75- Tegegne BA, Abebaw D, Teffera ZH, Fenta A, Belew H, Belayneh M, et al. Microbial therapeutics in cancer: translating probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics from mechanistic insights to clinical applications: a topical review. *FASEB J* 2025; 39(20): e71146. PMID: 41134211
- 76- Speckmann B, Ehring E, Hu J, Rodriguez Mateos A. Exploring substrate-microbe interactions: a metabiotic approach toward developing targeted synbiotic compositions. *Gut Microbes* 2024; 16(1): 2305716. PMID: 38300741
- 77- Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Fic M, Van de Wetering T, Folwarski M, Makarewicz W. Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management—fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. *Gut Microbes* 2020; 11(6): 1518-1530. PMID: 32453670

- 78- Gu C, Sha G, Zeng B, Cao H, Cao Y, Tang D. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation in colorectal cancer based on gut microbiota regulation: from pathogenesis to efficacy. *Ther Adv Gastroenterol* 2025; 18: 17562848251327167. PMID: 40104324
- 79- Almeida C, Oliveira R, Baylina P, Fernandes R, Teixeira FG, Barata P. Current trends and challenges of fecal microbiota transplantation—an easy method that works for all? *Biomedicines* 2022; 10(11): 2742. PMID: 36359265
- 80- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CP, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359(6371): 91-97. PMID: 29097494
- 81- Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol* 2022; 15(1): 47. PMID: 35488243
- 82- Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350(6264): 1084-1089. PMID: 26541606
- 83- Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, Rodrigues RR, Chauvin JM, Morrison RM, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 2021; 371(6529): 595-602. PMID: 33542131
- 84- Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371(6529): 602-609. PMID: 33303685
- 85- Chang CW, Lee HC, Li LH, Chiang Chiau JS, Wang TE, Chuang WH, et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(2): 386. PMID: 31936237
- 86- Brusnic O, Onisor D, Boicean A, Hasegan A, Ichim C, Guzun A, et al. Fecal microbiota transplantation: insights into colon carcinogenesis and immune regulation. *J Clin Med* 2024; 13(21): 6578. PMID: 39518717
- 87- Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients* 2019; 11(7): 1613. PMID: 31315227
- 88- Song M, Chan AT. Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(2): 275-289. PMID: 30031175
- 89- Munteanu C, Schwartz B. Interactions between dietary antioxidants, dietary fiber and the gut microbiome: their putative role in inflammation and cancer. *Int J Mol Sci* 2024; 25(15): 8250. PMID: 39125822
- 90- Vernia F, Longo S, Stefanelli G, Viscido A, Latella G. Dietary factors modulating colorectal carcinogenesis. *Nutrients* 2021; 13(1): 143. PMID: 33401525
- 91- Lee SY, Kang JH, Kim JH, Jeong JW, Kim HW, Oh DH, et al. Relationship between gut microbiota and colorectal cancer: probiotics as a potential strategy for prevention. *Food Res Int* 2022; 156: 111327. PMID: 35651078

- 92- Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4(4): 409. PMID: 24294513
- 93- Chen J, Chen J, Chen Y, Yuan W, Zhang J, Wang G, et al. Engineering bacteria as living therapeutics in cancer therapy. *Adv Sci (Weinh)* 2025; 12(42): e07820. PMID: 40878391
- 94- Landry BP, Tabor JJ. Engineering diagnostic and therapeutic gut bacteria. *Microbiol Spectr* 2017; 5(5): 10.1128/microbiolspec.BAD-0020-2017. PMID: 29052539
- 95- Guo Y, Gao M, Wang L, Yuan H, Yin J, Wu J, et al. An engineered probiotic consortium based on quorum-sensing for colorectal cancer immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2025; 12(46): e12744. PMID: 40999885
- 96- Lee J, McClure S, Weichselbaum RR, Mimee M. Designing live bacterial therapeutics for cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2025; 221: 115579. PMID: 40228606
- 97- Temitayo IA, Francis AC, Kehinde AB, Ali VE, Aderogba RU, Umar MM, et al. Microbiome editing in infectious disease prevention and therapy: CRISPR applications in host-microbe interactions. *Int J Pharm Biol Sci Arch* 2025; 9: 85-114.
- 98- Nath A, Bhattacharjee R, Nandi A, Sinha A, Kar S, Manoharan N, et al. Phage delivered CRISPR-Cas system to combat multidrug-resistant pathogens in gut microbiome. *Biomed Pharmacother* 2022; 151: 113122. PMID: 35594718
- 99- Nazir A, Hussain FHN, Raza A. Advancing microbiota therapeutics: the role of synthetic biology in engineering microbial communities for precision medicine. *Front Bioeng Biotechnol* 2024; 12: 1511149. PMID: 39698189
- 100- Carolak E, Czajkowska J, Stypułkowska A, Waszczuk W, Dutkiewicz A, Grzymajlo K. Being a better version of yourself: genetically engineered probiotic bacteria as host defense enhancers in the control of intestinal pathogens. *Gut Microbes* 2025; 17(1): 2519696. PMID: 40530826