

Probiotiki in prebiotiki v onkologiji

Nada Rotovnik Kozjek

PREHRAMBENA PODPORA BOLNIKA Z RAKOM

Metabolne spremembe, ki spremljajo rakavo bolezen, prispevajo k negativni energetski bilanci in izgubi teže. Večina bolnikov z rakom potrebuje dodatno prehrambeno podporo. Njen namen je vzdrževanje prehrabnega in funkcionalnega stanja med stresom zaradi bolezni in njenega zdravljenja. Mogoče - zdi se celo precej verjetno - bomo v prihodnosti zmožni s prehrabnimi modulacijami spreminjati tumorsko kinetiko in kinetiko kemo- in radioterapevtikov, zaenkrat pa to ne sme biti mišljeno kot osnovna funkcija prehrabne podpore. V sodobni prehrani postaja vse pomembnejša funkcionalna hrana (1), ki naj bi imela poleg osnovne hranilne vrednosti tudi prednost v boljšem in učinkovitejšem delovanju organizma pri preprečevanju ali celo premagovanju bolezni. Prva generacija funkcionalne hrane je vključevala izdelke, ki so bili obogateni z različnimi dodatki, kot so kalcij in drugi minerali, vitamini, antioksidanti in podobno. Nove generacije funkcionalne hrane pa so opredeljene s farmakološkimi lastnostmi hranil.

FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI HRANIL

S poglobljenim znanjem molekularne biologije in napredovanjem analitičnih tehnik na nivoju celice so nastala nova spoznanja o biokemičnem odnosu med strukturo in funkcijo številnih hranil ter njihovem vplivu na človeško telo.

Za hranila, ki naj bi imela farmakološke lastnosti, so leta 1989 vpeljali termin *nutraceuticals* (nutrient + pharmaceuticals) ali hrana s farmakološkim učinkom (1). Koncept farmakološkega bioterapevtskega vpliva prehrane z mikroorganizmi (**probiotiki**) je že leta vpeljal 1900 ruski nobelovec Elie Metchnikoff, ki je menil, da je življenjska doba bolgarskih kmetov daljša tudi zaradi uživanja fermentiranih mlečnih produktov. Danes sega ta koncept vse do bioterapije z mikroorganizmi kot terapevtskega ukrepa, ko naj bi npr. težke bolnike zdravili s selektivno kontaminacijo prebavil s probiotičnimi bakterijami.

Čeprav so probiotiki že leta na trgu, so podatki o njihovem ugodnem učinku še vedno nejasni, osnovni razlog za to pa je v pomanjkanju ustrezno izvedenih kontroliranih študij na

Probiotiki so živi organizmi, predvsem bakterije, ki preživijo prehod skozi prebavila in imajo ugoden učinek na gostitelja. Prebiotiki pa so neprebavljive sestavine hrane, ki selektivno stimulirajo rast mikroorganizmov v debelem črevesu.

ljudeh. Ugotovili so, da ima vsaj 40-50% ljudi stabilno populacijo *laktobacilov* (2). Eksogeno vnešene bakterije sicer nekaj dni preživijo v debelem črevesu, ne postanejo pa rezidenčne. Lastna flora je genetsko povezana z imunskim sistemom, pri vnosu eksogenih vrst pa lahko pride tudi do interference z gostiteljevim imunskim sistemom. Izbira probiotika mora sloneti na natančno določenih selekcijskih kriterijih, ki vključujejo ugotavljanje varnosti in kliničnih učinkov. Bistveni postopki so:

- preučevanje seva (izvor, identifikacija, karakterizacija, ugotavljanje varnosti na nivoju rodu in vrste);

- preučevanje farmakokinetike seva (preživetje in aktivnost v črevesu, vezava in s tem kolonizacija, možna invazivnost, odnos med dozo in učinkom);
- študij interakcije med sevom in gostiteljem (vezava na intestinalno tkivo/virulenca, selektivna stimulacija koristnih bakterij in zaviranje škodljivih, stimulacija/supresija imunskega odgovora, klinični stranski učinki).

Vse večji poudarek je namenjen določanju varnosti probiotikov, kar zahteva multidisciplinaren pristop in sodelovanje genetikov, imunologov, patologov, toksikologov, gastroenterologov in mikrobiologov. Tudi zato potekajo zadnja leta intenzivne raziskave snovi, ki stimulirajo rast lastne ugodne mikroflore v črevesju (**prebiotiki**) in predstavljajo zanimivo alternativo in dopolnilo probiotikom. Pro- in prebiotike so začeli kombinirati v **sinbiotike**, kar naj bi imelo dvojno koristni učinek.

PROBIOTIKI

Probiotiki so živi organizmi, predvsem bakterije, ki preživijo prehod skozi prebavila in imajo ugoden učinek na gostitelja (2,3,13). V črevesju uporabljajo za svojo rast in metabolizem sestavine hrane.

Za prisotnost lastne črevesne mikroekologije vemo že od leta 1719, ko je Leeuwenhoek pod mikroskopom opazil fekalne bakterije. Prve raziskave segajo v leto 1885, ko je Escherich v blatu dojenčkov, hranjenih s stekleničko, opisal *Bacterium coli communicator*.

Mikroorganizmi v črevesju so zelo raznovrstni - od takih, ki so za normalno funkcijo črevesja nujno potrebni, do potencialno patogenih bakterij (4). Probiotični mikroorganizmi tekmujejo z drugimi - tudi patogenimi - mikroorganizmi v različnih mikrookoljih črevesa: na površini črevesnih epitelnih celic, v sluznem gelu, ki pokriva epitel, in v črevesni svetlini.

Z uporabo anaerobnih tehnik rasti so ugotovili, da je večina mikroorganizmov v črevesju odraslega obligatornih anaerobov, medtem ko je aerobov približno tisočkrat manj. Aerobne bakterije so predvsem proksimalno v tankem črevesu. Med aerobi prevladujejo koliformne bakterije, streptokoki in fakultativno anaerobni laktobacili. Anaerobne bakterije predstavljajo večino mikroflore v distalnem delu tankega črevesa in debelem črevesu.

Najpogostejši *anaerobi* so:

1. *Bacteroides sp.*
2. *Eubacteriae sp. in anaerobni laktobacili*
3. *peptokoki*
4. *bifidobakterije*
5. *klostridiji, megasfere* ipd.

OSNOVNE FUNKCIJE ČREVESNE MIKROFLORE (3,4,5):

1. *Procesi fermentacije*, pri katerih se tvorijo kratkoverižne maščobne kisline (short chain fatty acids - SCFA), kot so acetat, butirat in propionat. Ti metaboliti so neposreden metabolni substrat za celice sluznice, pospešujejo njihovo rast ter absorpcijo vode. V debelem črevesu dobijo celice sluznice 75% hrane iz lumna. Maščobne kisline se tudi absorbirajo in prispevajo k energetskemu metabolizmu ter v jetrih neposredno vplivajo na tvorbo proteinov akutne faze in vnetnih mediatorjev, kot je IL-6, sodelujejo pa tudi pri procesih programirane apoptoze.

2. *Rezistenca proti kolonizaciji s patogenimi bakterijami*. Mehanizem še ni pojasnjen, povezujejo ga s tvorbo bakteriocinov in laktata in z mehanizmom bakterijskega antagonizma. Pomembna je sposobnost za tvorbo dušikovega oksida (NO) iz arginina. NO ima baktericiden učinek v ustni votlini, je vazodilatator, poveča pretok v visceralnih organih in izboljša motiliteto črevesa.

3. *Stimulacija imunskega sistema*. 70% imunskega sistema je v črevesju (gut associated lymphoid tissue, GALT). Znani pomembni učinki so: aktivacija makrofagov, vpliv na ravnovesje T1/T2 limfocitov in vpliv na izločanje sekretornih imunoglobulinov v črevesju.

Sprememba prehrane, stres, poškodbe, uporaba antibiotikov, pa tudi pretirana higiena spremenijo črevesno mikrofloro (4). S spremembo lokalnega ekosistema se spremeni tudi funkcija črevesne bariere. Luminalni antigeni se lahko neposredno prezentirajo črevesnemu imunskemu sistemu. Prav tako lahko bakterije ter njihovi produkti neposredno dosežejo organe izven črevesja (mehanizem bakterijske translokacije).

Več kontroliranih randomiziranih študij je pokazalo koristen učinek probiotikov in fermentiranih mlečnih izdelkov pri zdravljenju in preprečevanju gastroenteritisa, zlasti tistega,

povzročene z rotavirusi (2). Nekateri probiotiki so učinkoviti pri zdravljenju kroničnih prenašalcev bakterij rodu *Salmonella* in *Campylobacter* ter pri preprečevanju ponavljajočih se infekcij s *Clostridium difficile*. Probiotiki so učinkoviti tudi pri preprečevanju in zdravljenju drisk, povezanih z antibiotiki. Možnost uporabe probiotikov naj bi bila tudi pri zdravljenju želodčne sluznice zaradi okužbe s *Helicobacter pylori* in pri zdravljenju kroničnih vnetnih črevesnih boleznih, kot sta Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis.

Tudi pri laktozni intoleranci zaradi hipolaktazije ali alaktazije bolniki dobro prenašajo jogurt in druge fermentirane mlečne izdelke. Ti izdelki vsebujejo bakterije, ki vsebujejo encim β -galaktozidazo. Ta namesto črevesne laktaze razgrajuje mlečni sladkor laktozo na galaktozo in in glukozo. Poleg tega uživanje fermentiranih mlečnih izdelkov upočasni praznjenje želodca, kar tudi omogoča boljšo prebavo laktoze v tankem črevesu.

ANTITUMORSKI UČINEK

Vsi ti fiziološki in patofiziološki mehanizmi pa se prepletajo v potencialni funkciji črevesne mikroflore kot antitumorskega dejavnika (1). Mehanizmi tega učinka so še večinoma nejasni, verjetno pa gre za kombinacijo naslednjih procesov:

Povečan imunski odziv

Karcinogeneza je tesno povezana s prizadetostjo imunskega sistema. Ugoden učinek probiotikov na imunski sistem naj bi bil tako povezan s preventivo raka in njenim potekom (1). Stimulativen učinek na imunski sistem so predpostavili za številne probiotike (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus La1*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*). Način delovanja naj bi bil nespecifičen, tako da bi povzročal povečan imunski odziv na širok spekter antigenov. Vendar rezultati študij niso prepričljivi (8).

Preprečevanje karcinogeneze

Probiotiki naj bi zavirali rast bakterij, ki pretvarjajo prokarcinogene v karcinogene, in tako zmanjševali obremenitev črevesa in organizma s karcinogeni (1). Aktivnost encimov, ki pretvarjajo prokarcinogene v karcinogene, se pogosto uporablja kot indikator vpliva učinka probiotikov na črevesno mikrofloro. Več študij kaže učinek probiotikov na encimsko aktivnost, ki jo merijo v blatu (7). Uživanje *L. ramnosus GG* je imelo za posledico zmanjšano aktivnost β -glukoronidaze, nitroreduktaze in hloglicinske hidrolaze. Uživanje fermentiranega mleka z *L. casei* naj bi v štirih tednih prav tako zmanjšalo učinek β -glukoronidaze in β -glikozidaze. *Bifidobakterije* zmanjšujejo aktivnost β -glukoronidaze, nimajo pa učinka na nitratno reduktazo, nitroreduktazo in azoreduktazo. Uživanje fermentiranih mlečnih izdelkov *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *Streptococcus cremoris* in *Lactis* naj bi zmanjšalo aktivnost nitroreduktaze, ne pa aktivnosti azoreduktaze in β -glukoronidaze. Rezultati teh študij, razen dveh študij z *L. casei*, se torej ne ujemajo povsem in za razjasnitev učinka posameznih probiotikov na nastanek in zdravljenje tumorjev bodo potrebne še nadaljnje temeljne raziskave.

Vezava in razgradnja karcinogenov

Teoretična predpostavka je, da lakto- in bifidobacili vežejo mutagene snovi in tako preprečijo njihovo škodljivost (6). Mutagenost običajno določamo *in vitro* z Amesovim testom, vemo pa, da je občutljivost posameznikov za mutageno snov zelo različna. Razlika občutljivosti za posamezno mutageno snov je lahko tisočkratna. Rezultati japonskih študij z *Lactobacilom casei* pri bolnikih s karcinomom mehurja kažejo, da bi uživanje L. casei lahko podaljšalo fazo zazdravitve (7). Z meritvami sekrecije mutagenov v urinu pa sta T. in H. Hayatso ugotovila, da je pri kratkotrajnem (3-tedenskem) uživanju ekskrecija mutagenih snovi v urinu značilno manjša (2). Rezultati te in podobnih študij podpirajo idejo, da lahko z uživanjem probiotikov zmanjšamo pojavljanje določenih vrst tumorjev.

Produkcija antitumorskih snovi

V študijah na podganah so ugotovili, da prehrana z liofilizirami kulturami zmanjša kemično povzročeno karcinogenezo, in sicer tako, da zavre rast tumorskih celic (9). Zmanjšata se aktivnost tumorskega encima ornitinske dekarboksilaze in ekspresija ras-p21.

PREBIOTIKI

Prebiotiki so neprebavljive sestavine hrane, ki ugodno delujejo na gostitelja, tako da selektivno stimulirajo rast mikroorganizmov v debelem črevesu (10). To so prehrabene vlaknine β (2→1) D fruktani; spadajo med topne vlaknine in so v večjih količinah predvsem v cikoriji, radiču, poru, čebuli, artičokah in beluših. Trenutno poteka večina raziskav z inulinom in oligofruktozo.

Inulin naj bi ugodno deloval predvsem na *bifidobakterije*, oligofruktoza pa na *bifido-* in *laktobakterije*. Zadosten naj bi bil že vnos 4 g oligofruktoze na dan (12). Natančnejših podatkov o vnosu, potrebnem za bioterapevtski (9) učinek, še ni, še manj pa so znani podatki o dozah, potrebnih za specifične učinke. V študijah ponavadi uporabljajo doze od 8 do 40 g na dan.

Nekateri drugi prehranski sladkorji, kot so pektin, fruktoza in škrob, stimulirajo predvsem rast neugodnih črevesnih mikroorganizmov *klostridijev*.

Osnovni mehanizem inhibicije neoplastičnih lezij črevesa naj bi bil predvsem v modulaciji mikroflore debelega črevesa (9). Zaradi selektivne stimulacije rasti bifidobakterij naj bi prišlo do njihove relativne kolonizacije, medtem ko se število črevesnih patogenih bakterij zmanjša. Eden izmed mehanizmov naj bi bil tudi znižanje intestinalnega pH zaradi tvorbe laktata. Takšno okolje je baktericidno za *E. coli* in *Clostridium perfringens*. Prav tako se zmanjša število *Bacteroides sp.*, *fuzobakterij* in *klostridijev*. Kolonije *bifidobakterij* naj bi mehanično vezale kancerogene in se z njimi izločale preko blata. Poleg selektivne modulacije *bifidobakterij* inulin in oligofruktoza povečata tvorbo SCFA, posebej butirata. Butirat sicer predstavlja 5% teh maščobnih kislin in ima posebno funkcijo v stimulaciji fenotipske celične diferenciacije in inhibiciji proliferacije nezrelh celic. Analoge butirata raziskujejo kot možne antineoplastične agense (9).

Inulin in oligofruktoza funkcionalno spadata med vlaknine, zato od njiju pričakujemo tudi druge ugodne učinke vlaknin, kot so znižanje serumskega holesterola, stimulacija imunskega sistema in povečana sinteza vitaminov.

Pojavljajo se tudi raziskave aditivnega ali celo morebitnega sinergističnega oziroma **sinbiotičnega** učinka inulina in oligofruktoze ter probiotikov (11). Kot prebiotike s sinbiotičnim učinkom raziskujejo tudi vlaknine soje in žitaric, vendar v dosedanjih raziskavah teh učinkov niso mogli potrditi (11).

SKLEP

Ugoden vpliv pro- in prebiotikov na preprečevanje in zaviranje razvoja raka so dosedaj večinoma dokazali le na laboratorijskih živalih. Farmakološko to ustreza prvi stopnji raziskave določene snovi; tj. identifikaciji učinka. Zaradi potencialno pomembnega vpliva na zdravje ljudi je treba ta učinek pazljivo preučiti v kontroliranih kliničnih študijah.

Literatura:

1. Stehle P. Disease prevention by dietary measures - facts or fancy? In: 22th ESPEN congress, September 2000: 25-27.
2. Larkin M. Probiotics strain for credibility. Lancet 1999; 354:1884.
3. Lee Y-K, Salminen S. The coming age of probiotics. Trends Food Sci Technol 1995; 6:241-5.
4. Jeppsson B. Lactobacilli and Bifidobacteria. In: 22th ESPEN congress, September 2000: 25-27.
5. Giacosa A. Gut microflora and infection prevention. In: 22th ESPEN congress, September 2000: 25-27.
6. Orrhage K et al. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. Mutat Res 1994; 311:239-48.
7. Aso Y et al, BLP Study Group. Preventive effect of Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. Eur Urol 1995; 27:104-9.
8. Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. Am J Clin Nutr 200; 71:405-11.
9. Reddy BS. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. J Nutr 1999; 129:1478S-82S.
10. Van Loo J, Cummings J et al. Functional properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project. Br J Nutr 1999; 81:121-32.
11. Rao AV. Dose-response effects on inulin and oligofructose on intestinal bifidogenic effects. J Nutr 1999, 129:1442S-5S.
12. Gallaher DD, Khil J. The effect of synbiotics on colon carcinogenesis in rats. J Nutr 1999, 129:1483S-7S.
13. Fuller R (ed). Probiotics: The Scientific Basis. London: Chapman & Hall, 1992: 111-144.