

ROLUL MICROBIOTEI ÎN DEZVOLTAREA CANCERULUI COLORECTAL

Viorica Năstase, medic.

Ion Mereuță¹, dr. hab. șt. med., prof. univ., cercet. șt. principal

Vasile Fedăș¹, dr. șt. med., cercet. șt. coord.

¹Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, Chișinău, R. Moldova

Corneliu Năstase, dr. șt. med., conf. univ.

nastasecor@mail.ru

THE ROLE OF MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER

The article briefly considers physiological aspects of the human gut microbiota, associations between dysbiosis and colorectal cancer (CRC). For patients with a predisposition or suffering from colorectal cancer, it is recommended to use probiotic preparations to eliminate the opportunistic microflora.

Introducere

Cancerul colorectal (CCR) este una dintre cele mai frecvente tumori maligne în rândul populației multor state moderne [1]. Cancerul este abordat la etapa actuală mai degrabă drept o boală emergentă, rezultată în urma impactului factorilor de mediu ambiant, decât o boală cauzată de anomalii genetice constituționale [2]. Trebuie remarcat faptul că diagnosticarea precoce a cancerului colorectal prezintă dificultăți semnificative [3]. Situația în cauză se explică prin aceea că cancerul colorectal (CCR) se manifestă clinic de regulă în stadii destul de avansate, ceea ce constituie unul dintre principalele motive pentru mortalitatea înaltă și supraviețuirea joasă [1,3].

Este extrem de specific că la adresarea primară, 70-80% dintre pacienți sunt diagnosticați cu cancer colorectal în stadiul III-IV [1]. Pentru a reduce numărul de forme avansate de cancer și a reduce rata ridicată a mortalității, este necesară depistarea CCR în stadiile incipiente [1]. S-a produs o schimbare de paradigmă, facilitată de dezvoltarea metodelor de biologie moleculară și de o mai bună înțelegere a mecanismelor de bază ale evoluției respectivului morbo [2].

În acest sens, este relevantă căutarea și identificarea de noi biomarkeri diagnostici și/sau terapeutici, în special în imunoterapia antitumorală, care să permită suspectarea acestei patologii și întreprinderea unor examinări și

tratamente mai reușite a pacienților vizați, precum și studierea funcțiilor bacteriene, - pentru a înțelege mai bine influența mediului ambient asupra acestor tipuri de cancer [1,2].

Influența microbiotei și a dietei asupra producerii și evoluției CCR este în prezent studiată destul de intens [1]. De exemplu, la persoanele cu sindrom metabolic, o dietă dezechilibrată din punct de vedere cantitativ și calitativ poate modifica rapid microbiota intestinală și funcția bacteriilor sale constitutive [2].

Intestinul uman este populat de colonii imense de microbi – „nocivi”, „benefici” și „neutri”. Microbii benefici - bifidobacteriile și bacteroidele sunt saprofiți și folositori. Ele ajută la digestie, protejează de alergii, întrețin sistemul imunitar și chiar reduc posibilitatea dezvoltării bolilor oncologice. Dar și țin din scurt „dușmanii” : stafilococii, proteia, streptococii, ciupercile din familia *Candida*. Uneori sub influența factorilor externi acest echilibru este perturbat – numărul bacteriilor “folositoare” se reduce, iar microbii nocivi încep a gospodări prin intestin – se dezvoltă o stare sub denumirea de „disbacterioză”. Disbacterioza nu este o boală independentă, ci o manifestare a altor afecțiuni în organism. Această stare poate însoți gastrita, pancreatita și alte boli ale organelor digestive, la fel poate fi și o consecință a unei infecții intestinale suportate, sau se poate dezvolta în urma administrării îndelungate a antibioticelor. Ca urmare, se dezvoltă *disbioza*, - stare caracterizată printr-o perturbare a componenței microorganismelor în diferite părți ale intestinului (*bacteriile folositoare devin tot mai puține, iar cele oportuniste, - respectiv nocive, - mai multe*), fapt ce duce la dereglarea activității tubului gastrointestinal [4].

În cazul disbacteriozei în intestin apar bacterii nocive și ciuperci (de exemplu, ciupercile din familia *Candida*), iar numărul microorganismelor folositoare se reduce, ceea ce duce la dereglarea digestiei. Disbacterioza de lungă durată se caracterizează prin dereglarea absorbției vitaminelor, grăsimilor, altor componenți alimentari, fapt ce duce la scăderea greutateii, anemiei. Componentele de bază ale tratamentului sunt: respectarea dietei. În alimentație se introduc neapărat produse acido-lactice, îmbogățite cu bifidobacterii vii. Antibioticele sau bifidobacteriile sunt prescrise în unele cazuri pentru inhibarea bacteriilor nocive din intestin; produsele speciale, care normalizează componența microflorei intestinale (bifi-form, bifidumbacterin, bificol, hilac, linex și altele). Tratamentul, de regulă, permite restabilirea unei digestii normale în decurs de două luni.

Astfel, considerăm că disbioza în sindromul metabolic și afecțiunile precanceroase devine o prioritate *d.p.d.v.* cercetarea cancerului. În colonul uman, există numeroase tipuri de microorganisme care formează o simbioză cu celulele intestinale pentru a-și exercita funcția normală [3]. Microflora intestinală normală este un mecanism biologic destul de divers, dar echilibrat și net funcțional, care îndeplinește o serie de funcții importante [1, 4].

Microbiota intestinală participă la formarea reactivității imunobiologice a organismului, oferind un nivel ridicat de rezistență organismului față de factorii externi, începând de la naștere și pe tot parcursul vieții omului [4]. Ea produce compuși antibiotici, protejând organismul de pătrunderea microorganismelor patogene, participă la circulația hepato-intestinală, sintetizează o serie de vitamine B, K, enzime, participă la eliminarea substanțelor nedigerate, formând compuși organici [4].

Perturbările în compoziția microflorei intestinale pot fi, de asemenea, asociate cu dezvoltarea unor boli de colon, cum ar fi boala Crohn, colita ulcerosă, diferite boli inflamatorii, precum și tumorile intestinale [4]. Prin caracterizarea microbiotei intestinale la persoanele care suferă de sindrom metabolic și afecțiuni precanceroase, este posibilă determinarea disbiozei specifice și, astfel, evaluarea probabilității de succes sau eșec al unei diete și terapii de corecție.

Conform literaturii de specialitate, procesul tumoral este însoțit de unele modificări calitative și cantitative în peisajul microbial [1]. Se știe că unele bacterii au propriul potențial cancerigen care îl pot manifesta în diferite moduri [3]. De exemplu, *Enterococcus faecalis* distruge ADN-ul, inducând generarea de forme active de oxigen și azot [3].

Se remarcă faptul că numărul de *E. faecalis* a fost constatat de 2,2 ori mai mare la pacienții cu cancer colorectal comparativ cu populația sănătoasă ($p = 0,0013$) [5]. Unele enterobacterii, cum ar fi *E. coli*, au fost identificate ca cofactori de activare a procesului carcinogen în rând cu factorii ambientali (*virusuri, poluanți chimici etc.*).

În patogeneza cancerului colorectal, deteriorarea mucoasei intestinale este esențială ca urmare a expunerii prelungite la impactul factorilor mecanici, toxici și alergici, ceea ce duce la perturbarea funcțiilor motorii și secretoare ale intestinului [4]. Drept consecință, agenții chimici cancerigeni ai mediului ambiant, xenobioticele din alimente, utilizarea excesivă sau necorespunzătoare a medicamentelor antibacteriene și a laxativelor, precum și alți factori afectează enorm starea microflorei intestinale, provo-

când perturbări cantitative și calitative în corelațiile dintre diferitele populații microbiene [4].

Prin asociere, toate acestea pot duce la instituirea unor procese supurative și inflamatorii, localizate și generalizate, sau – la asocierea acestora [4]. Eliminarea lentă în permanență a toxinelor și a agenților cancerigeni din intestine duce inevitabil la dezvoltarea cancerului colorectal [4]. Pe de altă parte, au fost identificate mecanisme fiziologice speciale ce realizează o activitate anticancerigenă, care sunt specifice unor tulpini specifice de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, și datorită cărora se realizează funcția protectoare a acestor bacterii [3].

În cazul unui dezechilibru în statusul bacterian, *Bifidobacteria* și *Lactobacillii* nu mai pot contracara acțiunile bacteriilor proinflamatorii, iar la nivelul mucoasei colonului se produce o inflamație cronică asimptomatică, despre care se știe că respectiva contribuie la procesele de carcinogeneză [2].

Microbiota disbiotică poate contribui la dezvoltarea cancerului prin următoarele mecanisme [2]:

- activarea inflamației;
- reorientarea sistemului imunitar;
- producerea de genotoxine (*colibactin*, *fragilisin*) și factori de virulență de către bacterii, care pot modifica direct ADN-ul celulei gazdă;
- inducerea stresului oxidativ prin producerea unor forme active de oxigen;
- producția bacteriană de metaboliți secundari (acizi biliari secundari etc.).

Astfel, studierea naturii microbiotei intestinale poate nu doar să aprofundeze cunoștințele despre caracteristicile CCR, ci și să contribuie la elucidarea unor aspecte fundamentale ale carcinogenezei [1]. De exemplu, transformarea malignă a epiteliului colonic este promovată de ETBF, - o toxină secretată de *Bacteroides fragilis* [3]. Bacteriile *Salmonella enterica* pot modula răspunsul imun al gazdei facilitând transformările maligne prin deteriorarea ADN-ului [3].

Interacțiunile și asocierile *Escherichia/Shigella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Oribacterium*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Porphyromonas* și *Akkermansia* sunt presupuse a fi un factor important în dezvoltarea CCR [1 ,3].

Trebuie menționat și faptul că afectarea stării imunologice a pacienților cu tumori maligne din cauza bolii principale și a tratamentului antitumoral (chirurgical, radioterapie și chimioterapie) agravează modificările disbiotice ale microflorei intestinale [4]. În același timp, conceptul de „interrelație

între dezvoltarea procesului tumoral în colon și compoziția microbiotei intestinale” dictează necesitatea imperioasă de a efectua cercetări suplimentare, deoarece Informațiile disponibile astăzi în literatura de specialitate sunt adesea contradictorii sau inconsistente [3].

Drept punct de pornire ar putea servi afirmația că doar în ansamblu microbiota intestinală poate modela răspunsul gazdei la chimioterapia și imunoterapia cancerului. Această acțiune nu este niciodată cauzată de un singur tip de bacterie [2]. Este foarte probabil ca modularea ținută a microbiotei intestinale să devină una dintre modalitățile prioritare de optimizare a terapiei antitumorale preventive în viitorul apropiat.

Argumentele de mai sus au determinat efectuarea unor studii privitor la elucidarea peisajului microbiotei intestinale în tulburări metabolice și afecțiunile precanceroase.

Scopul studiului: examinarea compoziției microbiotei intestinale la subiecți cu riscuri metabolice crescute și afecțiuni precanceroase, și - evaluarea posibilității de utilizare a datelor obținute în practica clinică în vederea optimizării terapiei preventive antitumorale.

Rezultatele cercetării

Au fost examinați 18 subiecți cu tulburări metabolice (HTA, DZ tip II, obezitate) și 22 subiecți în perioada post-COVID-19, la compartimentul indicilor microorganismelor *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Escherichia coli* și *Enterococi*. Indicii fiind comparați cu cei determinați științific, fiziologic de către savanții B.A. Senderov, 1996 (Tabelul 1).

Tabelul 1. Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare

| Specia de microorganism | *Subiecți sănătoși | | ¹ Subiecți cu SM | ² Subiecți în perioada post-COVID-19 | P |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-------|
| | 25≥70 | >70 | | | |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | 10 ⁷ -10 ⁸ | 10 ⁸ -10 ⁹ | <0,05 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 10 ⁷ -10 ⁹ | 10 ⁷ -10 ⁸ | 10 ⁶ -10 ⁸ | 10 ⁷ -10 ⁸ | <0,05 |
| <i>Escherichia coli</i> | 10 ⁷ -10 ⁸ | 10 ⁸ -10 ⁹ | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | <0,05 |
| Enterococi | 10 ⁶ -10 ⁷ | 10 ⁷ -10 ⁹ | 10 ⁸ -10 ¹⁰ | 10 ⁸ -10 ¹⁰ | <0,05 |

* – Indicii subiecților sănătoși (B.A. Senderov, 1996).

1 – Subiecții cu SM (N=18, - bolnavi cu hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate).

2 – Subiecții în perioada post-COVID-19 (N=22,).

Pacienților li s-au preluat probe microbiene ale maselor fecale după metoda microbiologică uzuală. S-a stabilit că *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* aveau valori scăzute față de norma fiziologică (metoda B/A/ Senderov, 1996), - 10^7 - 10^8 (norma 10^9 - 10^{10}) și 10^6 - 10^8 (norma 10^7 - 10^8) CFU/ml corespunzător. *Escherichia coli* și *Enterococci* aveau valori crescute – 10^9 - 10^{10} (norma 10^7 - 10^8) și 10^8 - 10^{10} (norma 10^6 - 10^7) CFU/ml corespunzător.

Pacienților le-a fost administrat timp de 21 zile un supliment alimentar biologic activ (SABA), - complimentar la terapia de bază a nozologiilor diagnosticate de medicul de familie și confirmate de către Consiliul medical al instituției unde au fost internați. După administrarea SABA, complimentar la tratamentul de bază, starea bolnavilor s-a ameliorat. Obiectiv: indicii hemodinamici – tensiunea arterială s-a micșorat, de la 170/100 mmHg la 140/80 mmHg, glucozemia a scăzut de la 8,2 mmol/l la 5,9 mmol/l, masa corporală s-a micșorat cu 4,5 kg, trigliceridele s-au micșorat de la 0,49 la 0,36 mM/l, ASAT s-a micșorat de la 146 la 74 mM/l, ALAT de la 128 la 72,6 mM/l. Sa restabilit echilibrul microbial intestinal, pentru *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* 10^9 și respective 10^8 , s-a consolidat sistemul imunitar prin faptul că imunoglobulinele M,G,A au avut o tendință de creștere de la 1,09 la 1,39, de la 6,22 la 6,71, de la 0,81 la 1,13 corespunzător, T limfocitele (CD+) de la 66,89 la 72,14, T helperii (CD3+CD4) de la 0,68 la 0,29.

Semnificativ s-a îmbunătățit peroxidarea lipidelor. Ceruloplasmina s-a micșorat de la 244 la 235 mg/dL, catalaza și glutationul, peroxidaza au crescut de la 10,7 la 13,8 și de la 6,6 la 7,9 mM/l corespunzător. Superoxid dismutaza a rămas la același nivel 1096 uc/l. Dialdehida malonică a scăzut de la 39,6 la 37,1 mjM/l. Concomitent la bolnavi s-au îmbunătățit indicii hematologici: Hb a crescut de la 109 la 117 g/l, eritrocitele de la 2,9 până la $3,2 \times 10^{12}$, leucocitele au avut indici constanți. Trombocitele, eozinofilele, limfocitele nu s-au schimbat semnificativ. Indicii biochimici au avut o tendință de ameliorare – bilirubina totală s-a micșorat de la 22,9 la 17,6 mM/l, urea de la 8,9 la 7,6 mM/l, creatinina de la 126 la 117 mM/l, iar proteina totală a crescut de la 72,1 la 76,2 g/l. Nesemnificativ s-a micșorat colestrolul total de la 4,51 la 4,48 mM/l. Valorile scăzute a *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* au revenit la norma fiziologică 10^9 și 10^8 CFU/ml corespunzător.

În final, putem concluziona, că SABA revendicat are o acțiune de stimulare a florei microbiene intestinale (biotei), imunostimulatoare, de minima-

lizare a riscului metabolic, a proceselor de imunoinflamație și cancerigene.

Concluzii

Studiul nostru a comparat compoziția cantitativă și calitativă a microbiotei intestinului gros la persoane cu sindromul post-COVID-19 și la pacienți cu tulburări metabolice și afecțiunile precanceroase.

Nivelul cantitativ al bacteriocenozei intestinale a avut o tendință de creștere a *Escherichia coli* atât la subiecții cu tulburări metabolice – de la 10^9 - 10^{10} (N- 10^7 - 10^8), cât și la cei cu COVID-19 - 10^9 - 10^{10} (N- 10^7 - 10^8). Indicii *Bifidobacterium bifidum* a avut o tendință de scădere la subiecții cu SM - 10^7 - 10^8 (N- 10^9 - 10^{10}), și 10^8 - 10^9 (N- 10^9 - 10^{10}) la subiecții în perioada post-COVID-19. Tendința de scădere s-a observat și la *Lactobacillus acidophilus* – la 10^6 - 10^8 (N- 10^7 - 10^9) pentru subiecții cu tulburări metabolice și 10^7 - 10^8 la subiecții cu sindromul post-COVID-19.

E oportun de continuat cercetările în vederea determinării elaborării unor prebiotice selective pentru tulburări metabolice și afecțiuni precanceroase. Metodele de diagnostic preclinic al tulburărilor metabolice trebuie implementate în practica medicilor de familie, ceea ce poate duce la determinarea stării de sănătate dar și a fortificării ei.

Referințe bibliografice

1. Волков С.В., Лобанов С.Л., Добродеев А.Ю. Особенности состава кишечной микробиоты у больных раком толстой кишки. In: Сибирский онкологический журнал. 2022;21(5):102-108. In: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-102-108> (accesat: 28.07.2023).
2. Iraj Sobhani. Рак пищеварительной системы и микробиота кишечника: от онкогенеза до ответа на лечение. In: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/pro/rak-pischevaritelnoy-sistemy-i-mikrobiota-kishechnika-ot-onkogeneza-do-otveta-na-lechenie> (accesat: 28.07.2023).
3. Волков С.В., Лобанов С.Л. Характеристика пристеночной кишечной микробиоты при раке толстой кишки. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(2):74-78. In: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210210> (accesat: 28.07.2023).
4. Старостина М.А., Афанасьева З.А., Губаева М.С., Ибрагимова Н.Р., Сакмарова Л.И. Биоценоз кишечника у больных колоректальным раком. In: Практическая медицина, 2012, № 6(61), pp.97-99.
5. D'asheesh TA, Hussen BM, Al-Marzoqi AH, Ghasemian A. Assessment of oncogenic role of intestinal microbiota in colorectal cancer patients. In: J Gastrointest Cancer, 2021, No 52(3), pp.1016-1021. doi: 10.1007/s12029-020-00531-8.