

Rola probiotyków i prebiotyków w apoptozie przewodu pokarmowego

The role of probiotics and prebiotics in apoptosis of the gastrointestinal tract

Elżbieta Maciorkowska¹, Ewa Ryszczuk², Maciej Kaczmarski²

¹Zakład Medycyny Wieku Rozwojowego i Pielęgniarstwa Pediatricznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (2): 88–93

DOI: 10.5114/pg.2010.14036

Słowa kluczowe: probiotyki, prebiotyki, przewód pokarmowy, apoptoza.

Key words: probiotics, prebiotics, gastrointestinal tract, apoptosis.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska, Zakład Medycyny Wieku Rozwojowego i Pielęgniarstwa Pediatricznego, Uniwersytet Medyczny, ul. Waszyngtona 15, 15-274 Białystok, tel. +48 85 745 05 65, faks +48 85 745 05 68, e-mail: emaciorkowska@o2.pl

Streszczenie

Żywe, niepatogenne mikroorganizmy, do których należą szczepy bakterii kwasu mlekowego, takie jak: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Saccharomyces*, *Bifidus* czy też *Streptococcus salivarius*, oraz drożdże *Saccharomyces boulardii*, wywierają korzystny wpływ zdrowotny w stosunku do gospodarza, poprzez stymulację odpowiedzi Th1, a zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej Th2. Bakterie probiotyczne wpływają na apoptozę przewodu pokarmowego poprzez oddziaływanie na komórki nabłonka błony śluzowej jelita, komórki układu immunologicznego np. limfocyty T, oraz modulację produkcji wielu cytokin prozapalnych i proapoptotycznych. Cytokiny produkowane przez limfocyty pomocnicze profilu Th1, takie jak: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α oraz INF- γ , wiążą się z typem I odpowiedzi immunologicznej i nasilają apoptozę. Proapoptotyczne właściwości bakterii probiotycznych wzmacniają prebiotyki. W trakcie metabolizmu prebiotyków w jelicie grubym powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe stymulujące wzrost probiotycznych bakterii *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Wzbudzenie apoptozy w przewodzie pokarmowym przez probiotyczne bakterie i wzmacniające ich działanie prebiotyki zapobiega dalszej progresji zmian zapalnych błony śluzowej w kierunku zmian nowotworowych. Synbiotyki wydają się przyszłością medycyny, jednak ich wpływ na apoptozę w przewodzie pokarmowym wymaga dalszych badań.

Probiotyki to żywe mikroorganizmy stanowiące naturalną mikroflorę jelitową człowieka i zapewniające jej homeostazę. Mają one zdolność adhezji do nabłonka jelitowego i kolonizacji jelitowej, antagonizując działanie typowych patogenów przewodu pokar-

Abstract

Alive and non-pathogenic microorganisms, including the strains of lactic acid bacterium, such as: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Saccharomyces*, *Bifidus* or *Streptococcus salivarius* and yeast of *Saccharomyces boulardii*, have a favorable salubrious effect in a host via stimulation of the Th1 response and the decreased immune response of Th2. Probiotic bacteria influence apoptosis of the gastrointestinal tract affecting the cells of intestinal mucosa epithelium and of the immune system, e.g., T lymphocytes, as well as modulation of the production of numerous proinflammatory and proapoptotic cytokines. Cytokines produced by auxiliary lymphocytes of the Th1 profile, such as: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , and INF- γ are associated with the I type of an immune response and they intensify apoptosis. Prebiotics strengthen the proapoptotic qualities of probiotic bacteria. During metabolism short-chained fatty acids are formed in the large intestine, stimulating the growth of probiotic bacteria of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Inducing apoptosis in the gastrointestinal tract by probiotic bacteria and prebiotics intensifying their activity prevents further progression of inflammatory changes in the mucosa towards neoplastic changes. Synbiotics seem to be the future of medicine, but their influence on apoptosis in the gastrointestinal tract requires further research.

mowego. Nie wykazują jednocześnie działania toksycznego i chorobotwórczego w stosunku do organizmu gospodarza.

Właściwości probiotyczne mają szczepy bakterii kwasu mlekowego, takie jak *Bifidobacterium*, *Lactoba-*

cillus, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Saccharomyces*, *Bifidus* czy też *Streptococcus salivarius*, oraz drożdże *Saccharomyces boulardii*. W przewodzie pokarmowym mają one zdolność hamowania wzrostu bakterii patogennych, poprzez wytwarzanie kwasów organicznych i nadtlenu wodoru, oraz na zasadzie konkurencyjnego mechanizmu adhezji drobnoustrojów do nabłonka jelitowego. Kwasy organiczne powstające w przewodzie pokarmowym podczas metabolizmu probiotyków, takie jak kwas piroglutaminowy, hamują rozwój bakterii Gram-ujemnych, np. *Pseudomonas* i *Enterobacter*. Z kolei rodniki hydroksylowe produkowane przez *Lactobacillus lactis* hamują wzrost *Staphylococcus aureus*. Zakwaszanie treści jelitowej przez probiotyki hamuje ponadto wzrost niektórych bakterii chorobotwórczych. Probiotyki, takie jak *Lactobacillus acidophilus*, przywracają szczelność połączeń w przewodzie pokarmowym, uszkodzonych pod wpływem INF- γ czy TNF- α [1]. Zapobiegają one połączeniu wyżej wymienionych cytokin z receptorami, wpływają na aktywność wielu kinaz regulujących prawidłowe funkcjonowanie połączeń międzykomórkowych, takich jak kinaza białkowa aktywowana przez mitogen (MAPK-kinaza), kinaza p38 oraz kinaza 3-fosfatydiloinozytolu (PI3K).

W świetle przewodu pokarmowego probiotyki współzawodniczą z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze – probiotyki, zużywając cukry proste, hamują wzrost *Clostridium difficile*. W przewodzie pokarmowym powodują one także wzrost sekrecji mucyn, czyli glikoprotein mających ochronne działanie w zakażeniach jelitowych. Działanie takie udowodniono w odniesieniu do szczepu bakterii mlekowej *Lactobacillus*. W przewodzie pokarmowym probiotyki cechuje bardzo szeroki zakres działania. Na poziomie komórkowym podkreśla się ich udział w zwiększaniu fagocytarnej aktywności makrofagów i limfocytów oraz aktywacji naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Zwraca uwagę wpływ probiotyków na syntezę w przewodzie pokarmowym przeciwciał klasy sIgA, tj. przeciwciał mających zdolność wychwytywania alergenów obecnych na powierzchni błon śluzowych. Mikroorganizmy te wytwarzają ponadto β -galaktozydazę – enzym rozkładający laktozę.

Z kolei immunomodulacyjny wpływ probiotyków przejawia się w stymulacji produkcji przez limfocyty Th1 wielu cytokin proapoptotycznych. Ze względu na szerokie spektrum działania w przewodzie pokarmowym probiotyki znalazły zastosowanie w leczeniu wielu chorób, takich jak biegunki poantybiotykowe, biegunki podróżnych, zakażenia rotawirusowe, zaburzenia przewodu pokarmowego spowodowane chemioterapią, zaburzenia trawienia laktozy, w leczeniu zapańc, osteoporozy, w zakażeniu *Helicobacter pylori* i alergii. Wyniki badań Cukrowskiej i wsp. wykazały, że probiotyczne bakterie *Lactobacillus*

casei i *paracasei* poprawiają stan kliniczny pacjentów z rozpoznaniem wypryskiem atopowym IgE-zależnym [2]. W wyniku 3-miesięcznego leczenia powyższymi probiotykami obserwowano poprawę stanu klinicznego aż u 93% dzieci z IgE-zależnym wypryskiem atopowym i u 54% dzieci z grupy kontrolnej ($p = 0,0329$). Podawanie probiotyków nie miało natomiast wpływu na przebieg wyprysku atopowego IgE-zależnego w dalszej 5-miesięcznej obserwacji badanych pacjentów. Probiotyki ponadto, stanowiąc naturalną florę mikrobiologiczną i kontrolując jelitową homeostazę, hamują procesy zapalne, a jednocześnie wykazując antyproliferacyjne i proapoptotyczne właściwości, zapobiegają powstawaniu chorób nowotworowych. Wytwarzają one ponadto wiele substancji antykancerogennych, takich jak sarkomycyna, neokarcynomycyna, które rozkładają prokancerogenne azotyny i nitrozaminy. Ograniczają również rozwój bakterii produkujących enzymy prokancerogenne, takie jak glukuronidaza i nitroreduktaza.

Prebiotyki jako niepodlegające trawieniu składniki pożywienia i mające wspomagające właściwości w stosunku do probiotyków pobudzają wzrost i aktywność wybranych szczepów probiotycznych. Do prebiotyków zalicza się inulinę, oligofruktozę, fruktooligosacharydy, polisacharydy, pochodne galaktozy i β -glukanów, skrobię oraz błonnik. Dieta bogata w niestrawione oligosacharydy reguluje motorykę przewodu pokarmowego. Fruktany wpływają ponadto na metabolizm wapnia i wchłanianie lipidów, a oligosacharydy zwiększają biodostępność wapnia i magnezu.

Molekularny mechanizm wpływu probiotyków na apoptozę przewodu pokarmowego nie został do końca poznany. Niemniej jednak w dostępnym piśmiennictwie podkreśla się rolę bakterii probiotycznych w apoptozie przewodu pokarmowego poprzez:

- 1) oddziaływanie na komórki nabłonka błony śluzowej jelita,
- 2) wpływ na komórki układu immunologicznego, np. limfocyty T,
- 3) modulację produkcji wielu cytokin prozapalnych i proapoptotycznych.

Ramakrishna [3] wskazuje na rolę bakterii probiotycznych w terapii wielu chorób przewodu pokarmowego, takich jak poantybiotykowe zapalenie jelit i ostre zapalenie błony śluzowej żołądka, czy też w nowotworach błony śluzowej jelita. Według powyższych autorów bakterie probiotyczne wpływają na apoptozę komórek nabłonka błony śluzowej jelita poprzez własne metabolity, czyli krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

Rolę tych kwasów w apoptozie przewodu pokarmowego podkreślają także Ohara i wsp. [4]. Według tych autorów probiotyki i prebiotyki aktywują komórki układu immunologicznego gospodarza, takie jak naturalne komórki cytotoksyczne (NK) czy też fagocyty, oraz

powodują powstawanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co z kolei sprzyja wzbudzeniu apoptozy i zapobiega rozwojowi nowotworów jelita. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, do których należą octany, kwas propionowy oraz masłowy, powstają głównie wskutek fermentacji skrobi oraz błonnika. Mechanizm przeciwnowotworowego działania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich wpływu na proliferację i apoptozę nie został dotychczas do końca wyjaśniony. Znaczenie przeciwnowotworowe ma szczególnie kwas masłowy, którego cechuje zdolność aktywacji transferazy glutationu – enzymu uczestniczącego w detoksykacji i biotransformacji komórek nowotworowych. Kwas ten ponadto blokuje proliferację poprzez wpływ na fazę G1 cyklu komórkowego. Ma on także zdolność blokowania deacetylazy histonowej oraz hamowania ekspresji protoonkogenów c-scr i c-myc. Kwas masłowy może wzbudzać apoptozę poprzez wzrost ekspresji proapoptotycznych białek mitochondrialnych Bak, Bax, spadek ekspresji antyapoptotycznych białek mitochondrialnych Bcl-2, Bcl-xl oraz wpływa na aktywność kaspazy 3. Także Wong i wsp. [5] podkreślają znaczenie kwasu masłowego w indukcji apoptozy komórek nabłonka błony śluzowej jelita, co – jak wskazują również Ohara i wsp. [4] – zapobiega rozwojowi zmian nowotworowych.

Również Lan i wsp. wskazują, że probiotyk *Propionibacterium freudenreichii* niszczy komórki raka jelita grubego i odbytnicy poprzez własne metabolity, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, octany i propioniany, wykazując tym samym proapoptotyczne i anty-kancerogenne działanie [6].

Wyniki badania Peluso i wsp. wykazały, że bakteria *Lactobacillus paracasei* hamuje proliferację ludzkich limfocytów T [7]. Rioux i wsp. zwracają uwagę na zastosowanie bakterii probiotycznych w terapii *colitis ulcerosa* i choroby Leśniowskiego-Crohna, podkreślając, że bakterie te mają zdolność hamowania wzrostu i aktywności bakterii patogennych, immunomodulacji i/lub stymulacji układu immunologicznego gospodarza oraz indukcji apoptozy limfocytów T [8]. Z kolei probiotyczna bakteria *Lactobacillus casei rhamnosus*, jak podają Chiu i wsp. [9], nie wpływa na apoptozę w komórkach nabłonka jelita, stymulując ten proces jedynie w komórkach układu immunologicznego, takich jak monocyty i limfocyty. Wzbudzenie apoptozy odbywa się poprzez szlak wewnątrzkomórkowy, czyli mitochondrialny. Szlak mitochondrialny apoptozy jest regulowany przez białka należące do rodziny białek Bcl-2, w skład których wchodzi zarówno białka pobudzające (Bax, Bak) oraz hamujące (Bcl-2, Bcl-xl) apoptozę. Wskutek wzbudzenia apoptozy dochodzi do uwolnienia z przestrzeni międzłonowej mitochondrium cytochromu C i powstania kompleksu cytochrom C z apoptotycznym czynnikiem 1

aktywującym proteazy (APAF-1). Cytochrom C wraz z czynnikiem APAF-1 oraz kaspazą 9 wchodzi w skład apoptosomu, którego aktywacja powoduje wzbudzenie efektorowych kaspaz apoptozy, tj. kaspazy 3 oraz kaspazy 7 [10]. Kaspaza 3 w formie aktywnej składa się z dwóch podjednostek o masie cząsteczkowej 17 i 12 kDa i jest jednym z głównych elementów wykonawczych apoptozy, odpowiedzialnym za częściowy lub całkowity rozpad białek. Z kolei efektorowa kaspaza 7 – białko zbudowane z 303 aminokwasów, homologiczne z kaspazą 3 – wykazuje najniższą ekspresję w tkance mózgowej [11]. Substratami kaspaz są białka strukturalne, enzymy przemian metabolicznych komórki oraz białka uczestniczące w cyklu komórkowym [12]. Kaspazy powodują rozpad wielu substratów komórkowych zawierających reszty kwasu asparaginianowego, takich jak laminina, fodrina i gelsolina [13, 14]. Do substratów kaspaz należą ponadto: aktyna, kinazy białkowe [15], czynniki transkrypcyjne, enzymy biorące udział w naprawie DNA i białka cytoszkieletu [16]. Spowodowany przez kaspazy rozpad fodryny i gelsoliny powoduje morfologiczne przemiany błony komórkowej i cytoszkieletu komórki [17], natomiast rozpad jądrowej lamininy spowodowany przez kaspazę 3 i kaspazę 6 skutkuje uszkodzeniem błony jądrowej [13].

Także w badaniach Russo i wsp. [18] probiotyczny szczep bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG wykazuje proapoptotyczne działanie na komórki nowotworu błony śluzowej żołądka poprzez szlak mitochondrialny apoptozy zachodzący przy udziale białek mitochondrialnych z rodziny Bcl-2, co przyczynia się do zahamowania proliferacji i rozrostu komórek nowotworowych.

Oprócz oddziaływania na apoptozę komórek nabłonka przewodu pokarmowego i komórek układu immunologicznego, probiotyki wpływają także na odpowiedź immunologiczną poprzez stymulację odpowiedzi Th1, a zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej Th2. Cytokiny, takie jak IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* α – TNF- α) oraz interferon γ (INF- γ), wiążą się z typem I odpowiedzi immunologicznej. Są one produkowane przez limfocyty pomocnicze profilu Th1 i nasilają apoptozę. Odpowiedź immunologiczna Th1, nasilając apoptozę, powoduje np. uszkodzenie błony śluzowej żołądka, tym samym przyczynia się do rozwoju procesu zapalnego. Z kolei limfocyty pomocnicze profilu Th2 związane z typem II odpowiedzi immunologicznej nie mają właściwości prozapalnych i produkują cytokiny, takie jak IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 czy też transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β) [19].

Probiotyczne bakterie (*Lactobacillus rhamnosus*) mają zdolność hamowania właściwości adhezyjnych

bakterii *Helicobacter pylori*, a szczepy bakterii probiotycznych *Lactobacillus* i *Propionibacterium* nasilają indukowaną przez bakterię *Helicobacter pylori* produkcję proapoptotycznej IL-8 [20]. Interleukina 8 jest cytokiną wpływającą na migrację makrofagów i neutrofilii. Ma ona także zdolność indukowania apoptozy. Odbywa się to na drodze aktywowania fagocytów, co z kolei powoduje uwolnienie z nich wielu proteaz i wzbudzających apoptozę metabolitów reaktywnego tlenu.

Z kolei probiotyczna bakteria *Lactococcus lactis* indukuje produkcję proapoptotycznych cytokin, takich jak: IL-6, IL-12 oraz TNF- α [21]. Interleukina 6 stymuluje różnicowanie komórek B, aktywuje komórki T oraz fagocyty. Należy zaznaczyć, że w obrębie przewodu pokarmowego interleukina ta, reprezentując odpowiedź immunologiczną Th1, również nasila apoptozę. Stymulowany przez wyżej wymienioną probiotyczną bakterię TNF- α inicjuje apoptozę poprzez aktywację białkowych kinaz A i C, a także wzbudzenie jądrowego czynnika κ B (*nuclear factor* κ B – NF- κ B). Należy podkreślić, że TNF- α ma działanie przeciwnowotworowe, ponieważ indukuje apoptozę, a hamuje proliferację komórek nowotworowych.

Związana również z typem I odpowiedzi immunologicznej proapoptotyczna IL-12 stymuluje rozwój, dojrzewanie, proliferację i aktywność cytotoksyczną limfocytów profilu Th1 oraz nasila produkcję INF- γ i TNF [22]. Wpływ IL-12 na apoptozę jest więc rezultatem działania TNF i INF- γ , których wytwarzanie stymulowane jest przez IL-12. Biorąc pod uwagę antyproliferacyjne i proapoptotyczne działanie TNF i INF- γ , cytokinie tej przypisuje się również silne działanie przeciwnowotworowe.

Yan i wsp. wskazują na dualizm działania bakterii *Lactobacillus* i podkreślają, że bakteria ta ma zdolność zarówno wzbudzania, jak i hamowania apoptozy. Stymuluje ona proliferację limfocytów oraz produkcję cytokin przeciwzapalnych, do których należy IL-10, a indukując produkcję TNF- α , INF- γ oraz IL-1, działa proapoptotycznie [23]. Z kolei interleukina 10 (IL-10) ma protekcyjne właściwości polegające na zahamowaniu produkcji przez fagocyty wielu cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-8 [24]. Wpływ IL-10 na apoptozę wynika więc z inhibicji przez nią odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i odpowiedzi zapalnej poprzez zahamowanie wytwarzania INF- γ , TNF, IL-1, IL-6, IL-8 oraz IL-12. Ponadto IL-10 za pośrednictwem aktywacji NF- κ B powoduje wzrost aktywacji cyklooksygenazy 2 (COX-2) wzbudzającej apoptozę. Cytokina ta powoduje wzrost ekspresji działającego proapoptotycznie receptora Fas. Po przyłączeniu ligandu (FasL) do receptora dochodzi do jego przegrupowania (oligomeryzacji), a następnie wzbudzenia białek adaptorowych i utworzenia kompleksu wzbudzającego sygnały apoptotyczne (*death inducing signal complex* – DISC),

w skład którego wchodzi receptor CD95 i jego ligand, białko związane z receptorem Fas (FADD) oraz prokaspaza 8 [25]. Interleukinę 10 uznaje się także za cytokinę pobudzającą procesy alergiczne. Białko efektorowe FADD zawiera tzw. domenę śmierci pasującą do analogicznej „domeny śmierci” wchodzącej w skład receptora CD95 [26] oraz do homologicznej domeny budującej prokaspazę 8 [27]. Receptor CD95 poprzez tzw. domenę śmierci ulega połączeniu z pasującą domeną białka FADD, co powoduje wzbudzenie i oligomeryzację kaspazy 8. Pojedynczy łańcuch polipeptydowy nieaktywnego zymogenu kaspazy 8 ulega następnie proteolitycznym przemianom do postaci aktywnego dimeru, w skład którego wchodzi duże i małe podjednostki katalityczne wzbudzające kaskadowo kolejne kaspazy [28]. Wskutek wyżej opisanych przemian kaspaza 8 katalizuje aktywację kaspaz efektorowych, takich jak kaspaza 3 oraz kaspaza 7, będących wykonawczym elementem szlaku patogenetycznego apoptozy [29].

Rolę bakterii probiotycznych w hamowaniu apoptozy w przewodzie pokarmowym podkreślają również Chiu i wsp. [9], Myllyluoma i wsp. [20] oraz Yan i Polk [23]. Bakteria *Lactobacillus casei rhamnosus* ma zdolność hamowania apoptozy poprzez inhibicję produkcji cytokin proapoptotycznych, takich jak IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF- α [9]. Bakterie probiotyczne (*Lactobacillus rhamnosus*) wg Myllyluoma i wsp. [20] mają zdolność hamowania na zasadzie konkurencyjnego mechanizmu adhezji *Helicobacter pylori* do komórek nabłonka błony śluzowej żołądka, zapobiegając tym samym ich uszkodzeniu, oraz zdolność inhibicji stymulowanej przez *Helicobacter pylori* produkcji IL-8. Ta bakteria probiotyczna hamuje więc apoptozę poprzez wpływ na wydzielanie proapoptotycznej IL-8 oraz oddziaływanie na aktywację kaspazy 3. W badaniach przeprowadzonych przez Yan i Polk [23] probiotyczna bakteria *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) hamuje apoptozę w komórkach nabłonka jelita również wskutek oddziaływania na produkcję cytokin. Bakteria ta hamuje aktywację proapoptotycznej kinazy białkowej aktywowanej przez mitogen (MAPK kinazy), TNF- α , IL-1 oraz INF- γ . U dzieci ta bakteria probiotyczna ma zdolność wzbudzania produkcji antyapoptotycznej IL-10. Z kolei w badaniach Johnson-Henry i wsp. [30] bakterie probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus acidophilus* nie zapobiegały indukcji apoptozy w błonie śluzowej żołądka myszy zakażonych *Helicobacter pylori*, wpływając na zmniejszenie liczby myszy zakażonych *Helicobacter pylori* ze 100 do 50% ($p < 0,02$). W dostępnym piśmiennictwie istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące roli prebiotyków w apoptozie przewodu pokarmowego. Prebiotyki mają właściwość wzmacniania działania bakterii probiotycznych. W trakcie metabolizmu prebiotyków w jelicie grubym

powstają również krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe stymulujące wzrost bakterii probiotycznych *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. W badaniach Hughes i wsp. [31] zawarte w diecie oligofruktoza i inulina powodowały wzrost apoptozy ($p = 0,049$) w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita szczurów w odniesieniu do grupy kontrolnej ($p = 0,017$) oraz zapobiegały dalszemu rozwojowi zmian nowotworowych we wczesnych stadiach kancerogenezy. Molekularny mechanizm wpływu prebiotyków na apoptozę przewodu pokarmowego nie został dostatecznie wyjaśniony, chociaż powyżej cytowani autorzy podkreślają wpływ oligofruktozy i inuliny na wzrost aktywności w przewodzie pokarmowym β -glukuronidazy i spadek produkcji amoniaku, powstających w wczesnych stadiach kancerogenezy, co może hamować rozwój procesu nowotworowego.

Trushina i wsp. [32] zwracają jednak uwagę, że prebiotyki, takie jak inulina i oligofruktoza, nie wpływają na apoptozę komórek układu immunologicznego szczurów, jednak zwiększają aktywność fagocytarną makrofagów. Połączenie probiotycznej bakterii *Bifidobacterium lactis* i prebiotyku skrobi – jak wykazali w badaniach Leu i wsp. [33] – znacznie hamuje rozwój zmian nowotworowych w błonie śluzowej jelita szczurów. Także w badaniach przeprowadzonych przez Femia i wsp. [34] stwierdzono potęgowanie proapoptotycznego i przeciwnowotworowego działania w synbiotycznym połączeniu bakterii probiotycznych *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis* przez fruktany prebiotyczne. Wzbudzenie apoptozy w przewodzie pokarmowym przez probiotyczne bakterie z udziałem prebiotyków zapobiega dalszej progresji zmian zapalnych błony śluzowej w kierunku zmian nowotworowych. Na uwagę zasługuje więc synergistyczne proapoptotyczne działanie synbiotyków w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2006; 130: 731-46.
2. Cukrowska B, Ceregra A, Rosiak I. Wpływ probiotycznych szczepów *Lactobacillus casei* i *paracasei* na przebieg kliniczny wyprysku atopowego u dzieci z alergią pokarmową na białka mleka krowiego. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2008; 10: 67-70.
3. Ramakrishna BS. Probiotic-induced changes in the intestinal epithelium: implications in gastrointestinal disease. *Trop Gastroenterol* 2009; 30: 76-85.
4. Ohara T, Yoshino K, Kitajima M. Pre- and probiotics increase host-cell immunological competence, improve bowel movement, and prevent the onset of colon cancer – an analysis based on movements of intestinal microbiota. *Rinsho Byori* 2009; 57: 533-41.
5. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235-43.
6. Lan A, Lagadic-Gossman D, Lemaire C, et al. Acidic extracellular pH shifts colorectal cancer cell death from apoptosis to necrosis upon exposure to propionate and acetate, major end-products of the human probiotic propionibacteria. *Apoptosis* 2007; 12: 573-91.
7. Peluso I, Fina D, Caruso R, et al. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* B21060 suppresses human T-cell proliferation. *Infect Immun* 2007; 75: 1730-7.
8. Rioux KP, Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 260-3.
9. Chiu YH, Hsieh YJ, Liao KW, Peng KC. Preferential promotion of apoptosis of monocytes by *Lactobacillus casei rhamnosus* soluble factors. *Clin Nutr* 2010; 29: 131-40.
10. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 2001; 15: 2922-33.
11. Fernandes-Alnemri T, Litwack G, Alnemri ES. CPP32, a novel human apoptotic protein with homology to *Caenorhabditis elegans* cell death protein Ced-3 and mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *J Biol Chem* 1994; 269: 30761-4.
12. Shibayama K, Doi Y, Shibata N, et al. Apoptotic signaling pathway activated by *Helicobacter pylori* infection and increase of apoptosis-inducing activity under serum-starved conditions. *Infect Immun* 2001; 69: 3181-9.
13. Lazebnik YA, Takahashi A, Moir RD, et al. Studies of the laminin proteinase reveal multiple parallel biochemical pathways during apoptotic execution. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 9042-6.
14. Martin SJ, O'Brien GA, Nishioka WK, et al. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis. *Biochem Mol Biol* 1995; 270: 6425-8.
15. Rosen A, Casciola-Rosen L. Macromolecular substrates for the ICE-like proteases during apoptosis. *J Cell Biochem* 1997; 64: 50-4.
16. Fraser A, Evan G. A license to kill. *Cell* 1996; 14: 781-4.
17. Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, et al. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. *Science* 1997; 278: 294-8.
18. Russo F, Orlando A, Linsalata M, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on the cell growth and polyamine metabolism in HGC-27 human gastric cancer cells. *Nutr Cancer* 2007; 59: 106-14.
19. Quiding-Järbrink M, Lundin BS, Lönnroth H, Svennerholm AM. CD4+ and CD8+ T cell responses in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 81-7.
20. Myllyluoma E, Ahonen AM, Korpela R, et al. Effects of multi-species probiotic combination on *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 1472-82.
21. Suzuki C, Kimoto-Nira H, Kobayashi M, et al. Immunomodulatory and cytotoxic effects of various *Lactococcus* strains on the murine macrophage cell line J774.1. *Int J Food Microbiol* 2008; 123: 159-65.
22. Pellicanò A, Sebkova L, Monteleone G, et al. Interleukin-12 drives the Th1 signaling pathway in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Infect Immun* 2007; 75: 1738-44.
23. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *Biol Chem* 2002; 277: 50959-6.
24. Bodger K, Bromelow K, Wyatt JJ, Heatley RV. Interleukin-10 in *Helicobacter pylori* associated gastritis: immunohistochemical

- localization and in vitro effects on cytokine secretion. *J Clin Pathol* 2001; 54: 285-92.
25. Stoicov C, Cai X, Li H, et al. Major histocompatibility complex class II inhibits Fas antigen-mediated gastric mucosal cell apoptosis through actin-dependent inhibition of receptor aggregation. *Infect Immun* 2005; 73: 6311-29.
 26. Boldin MP, Mett IL, Varfolomeev EE, et al. Self-association of the death domains of the p55 Tumor Necrosis Factor (TNF) receptor and Fas/APO1 prompts signaling for TNF and Fas/APO 1 effects. *Am Soc Biochem Mol Biol* 1995; 270: 387-91.
 27. Ahmad M, Srinivasula SM, Wang L, et al. CRADD a novel human apoptotic adaptor molecule for caspase-2, and FasL/tumor necrosis factor receptor-interacting protein RIP. *Cancer Res* 1997; 57: 615-9.
 28. Muzio M, Stockwell BR, Stennicke BR, et al. An induced proximity model for caspase-8 activation. *J Biol Chem* 1998; 273: 2926-30.
 29. Sharp DA, Lawrence DA, Ashkenazi A. Selective knockdown of the long variant of cellular FLICE inhibitory protein augments death receptor-mediated caspase-8 activation and apoptosis. *J Biol Chem* 2005; 280: 19401-9.
 30. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 2004; 7-8: 1095-102.
 31. Hughes R, Rowland IR. Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. *Carcinogenesis* 2001; 22: 43-7.
 32. Trushina EN, Martynova EA, Nikitiuk DB, et al. The influence of dietary inulin and oligofructose on the cell-mediated and humoral immunity in rats. *Vopr Pitan* 2005; 74: 22-7.
 33. Le Leu RK, Brown IL, Hu Y, et al. A synbiotic combination of resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. *J Nutr* 2005; 135: 996-1001.
 34. Femia AP, Luceri C, Dolara P, et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1953-60.