



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Διατροφή – Εντερικό μικροβίωμα και συσχέτιση με τον
ορθοκολικό καρκίνο»**

Κυριάκος Κουλτσίδας
Ιατρός Γαστρεντερολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σαλούστρος Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Κατωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Τζοβάρης Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



«Diet – gut microbiota and their correlation with colon cancer»

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	7
2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	9
2.2.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	9
2.2.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	14
2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	17
2.4 ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ.....	21
2.4.1 Η « φυσιολογική» εντερική χλωρίδα.....	21
2.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση του μικροβιώματος.....	21
2.4.3 Ο ρόλος του εντερικού μικροβιοκόσμου στην υγεία.....	23
2.5 ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	28
2.6 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	31
2.7 Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	35
2.7.1 Προβιοτικά.....	35
2.7.2 Πρεβιοτικά.....	36
2.7.3 Μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας – κοπράνων.....	37
2.7.4 Αντιβιοτικά.....	37
2.7.5 Ο ρόλος του μικροβιώματος ως βιοδείκτη.....	38
3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	40
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	41

Περίληψη

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι συχνός με παγκόσμια κατανομή. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και του τρόπου ζωής, συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη αδενώματος και στην προοδο προς τον ορθοκολικό καρκίνο.

Η εντερική μικροβιακή χλωρίδα είναι ο πληθυσμός των μικροοργανισμών που ζουν μέσα στο έντερο και συνδέεται άμεσα με την κατάσταση της υγείας του ξενιστή.

Δεδομένα από μελέτες υποδηλώνουν την σημασία της αλληλεπίδρασης διαίτας και μικροβιώματος και τη συσχέτιση τους με την ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου.

Η διατροφή διαμορφώνει τη σύνθεση και τη λειτουργία του μικροβιώματος και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου μέσω των προϊόντων μεταβολισμού της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου, της επαγωγής φλεγμονής και διαταραχής της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή, επιδρώντας στη φυσιολογία των κυττάρων-ξενιστή, στην κυτταρική ομοιόσταση, στην ενεργειακή ρύθμιση και στο μεταβολισμό των ξενοβιοτικών.

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών το μικροβίωμα μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα για την πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση δεδομένων από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμετοχή της διαίτας και του εντερικού μικροβιώματος στην παθοφυσιολογία του ορθοκολικού καρκίνου και ειδικότερα στους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης διατροφής – μικροβιώματος, μικροβιώματος – ανοσιακής απάντησης -φλεγμονής και μικροβιώματος – ορθοκολικού καρκίνου, διαδικασίες σημαντικές για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες φλεγμονές που επάγουν την καρκινογένεση και την εξέλιξη του ορθοκολικού καρκίνου, καθώς και δεδομένα σχετικά με πιθανές εφαρμογές αυτής της γνώσης στην πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου.

Λέξεις κλειδιά: διατροφή, μικροβίωμα, φλεγμονή, ανοσολογική απόκριση, ορθοκολικός καρκίνος

Abstract

Colorectal cancer is common with worldwide distribution. Genetic and environmental factors, including diet and lifestyle, are crucial to the development of adenoma and to progression to colorectal cancer.

Gut microbiota is the population of micro-organisms that live in the gut and is directly linked to the host's state of health.

Studies data indicate the importance of diet and microbiome interactions and their association with colorectal cancer development.

Diet modifies the composition and function of the microbiome and may increase the risk of colorectal cancer through the products of metabolism of the intestinal microbial flora, inducing inflammation and disrupting the host's immune response, affecting the host cell's physiology. homeostasis , energy regulation and xenobiotic metabolism.

Based on the results of studies, microbiome may be an important modifiable factor for the prevention and treatment of colorectal cancer.

The purpose of this review is to present data from international literature on the involvement of diet and gut microbiota in the pathophysiology of colorectal cancer, and in particular the mechanisms of microbiota-diet , microbiota-immune response-inflammation , microbiota - colon cancer, processes important for understanding how dysbiosis can lead to chronic inflammations that induce carcinogenesis and the development of colorectal cancer as well as data on potential applications of this knowledge in the prevention and treatment of colorectal cancer.

Key words: diet, microbiome, inflammation, immune response, colorectal cancer

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) , ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως , μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αντιπροσωπεύει περίπου το 10% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου παγκοσμίως .

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος είναι κυρίως αποτέλεσμα της έκθεσης του ατόμου σε καρκινογόνους παράγοντες και εξαρτάται άμεσα από κοινωνικοοικονομικούς προσδιοριστές .

Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου παγκοσμίως είναι , η χρήση καπνού και αλκοόλ, η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή ,η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος . (1)

Η διαίτα σχετίζεται επίσης με τη ρύθμιση του μικροβιώματος που έχει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό , τη διατροφή και τη φυσιολογία του εντέρου καθώς και με την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και την προστασία έναντι των παθογόνων. (2,3)

Η διαταραχές στη σύνθεση του μικροβιώματος , που προκαλείται από την υιοθέτηση δυτικού τρόπου διατροφής , σε συνδυασμό με γενετικές μεταβολές που ενεργοποιούν ογκογονίδια και μειώνουν την ενεργότητα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων φαίνεται πως συμβάλλουν στην αύξηση της επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου.

Ο ρόλος του μικροβιώματος στην ανάπτυξη και εξέλιξη του ορθοκολικού καρκίνου αξίζει ιδιαίτερης προσοχής καθώς υπάρχει ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος , του εντερικού φραγμού και των ανοσοκυττάρων του ξενιστή.(4)

Οι μεταβολές στην εντερική διαπερατότητα οδηγούν σε μετάθεση μικροβίων και ενδοτοξινών διαμέσου του επιθηλιακού φραγμού πυροδοτώντας ανοσολογικές αντιδράσεις με την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Αυτές οι μεταβολές μπορούν να τροποποιήσουν την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή και φαίνεται πως προωθούν . μέσω της χρόνιας φλεγμονής, την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη όγκου.(5)

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η κριτική παρουσίαση των δεδομένων σχετικά με το ρόλο της διατροφής και του μικροβιώματος και τη συσχέτιση τους με τον ορθοκολικό καρκίνο.

Τέλος θα γίνει αναφορά στον προστατευτικό ρόλο που πιθανά να διαδραματίσει μελλοντικά η τροποποίηση του μικροβιώματος στην πρόληψη και στη θεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου.

2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ορθοκολικός καρκίνος ονομάζεται ο καρκίνος που αναπτύσσεται στην εσωτερική επιφάνεια του παχέος εντέρου ή του ορθού. Η μετάπτωση από το δυσπλαστικό αδένωμα σε αδenoκαρκίνωμα παρατηρείται σε μεταλλάξεις που περιλαμβάνουν ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το γονίδιο της αδενωματοδούς πολυποδίασης του κόλου (APC), το P53 (TP53) και το γονίδιο της β-κατενίνης (CTNNB1), καθώς και ογκογονίδια, όπως το KRAS. Εκτιμάται ότι η κληρονομικότητα ευθύνεται για την εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου σε ποσοστό 12-35% σύμφωνα με στοιχεία από μελέτες (6,7) και το σχετικά χαμηλό επίπεδο κληρονομικότητας του ορθοκολικού καρκίνου αντικατοπτρίζει τη μεγαλύτερη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στην πρόκληση σποραδικών ορθοκολικών καρκίνων.

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι η συχνότερη κακοήθης νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα (8). Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες και ο δεύτερος στις γυναίκες, με 1.8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και σχεδόν 861.000 θανάτους το 2018 σύμφωνα με τη βάση δεδομένων της GLOBOSCAN της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Τα ποσοστά είναι σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες και ειδικότερα για τον καρκίνο του ορθού (9,10). Η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται σε συνάρτηση της ηλικίας του ατόμου και σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αύξηση του μέσου όρου ζωής στις αναπτυσσόμενες χώρες θα αυξήσει τον αριθμό των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου στα επόμενα χρόνια μιας και το 90% των περιπτώσεων αφορά σε ηλικίες > 50 ετών, ενώ το 85% αυτών παρατηρείται σε ηλικίες > 60 ετών. (11)

Σε επιδημιολογικές μελέτες η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, από πλευράς γεωγραφικής κατανομής, ποικίλει παγκοσμίως με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στις βιομηχανοποιημένες - αναπτυγμένες περιοχές όπως η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία, ο Καναδάς, η Η.Π.Α, και η Βορειοδυτική Ευρώπη και τα χαμηλότερα ποσοστά σε περιοχές όπως η Αφρική και η Νοτιο-Κεντρική Ασία. (12,13)

Αυτές οι γεωγραφικές διαφορές που εμφανίζονται μπορεί να αποδοθούν σε διαιτητικές και περιβαλλοντικές διαφορές σε γενετικά διαφορετικούς πληθυσμούς. (14)

Επίσης η παρατήρηση ότι οι πληθυσμοί που μεταναστεύουν από χώρες με χαμηλή επίπτωση σε ανεπτυγμένες χώρες, τείνουν να αποκτήσουν καρκίνο του παχέος εντέρου, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι εκτός της γενετικής προδιάθεσης, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, έχουν πρωταρχική σημασία στην ανάπτυξη της νόσου. (15)

Μελέτες από πληθυσμούς μεταναστών αποδεικνύουν ότι τα άτομα που μεταναστεύουν από περιοχές με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης, θα έχουν, με την πάροδο του χρόνου, τον κίνδυνο της χώρας υποδοχής. Αυτό έχει αποδειχθεί στους ισπανόφωνους και ιαπωνικούς μεταναστευτικούς πληθυσμούς στις Ηνωμένες Πολιτείες, καθώς και σε άλλους μετανάστες στο Ισραήλ και στη Δυτική Ευρώπη. (16)

Δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες ωστόσο δείχνουν ότι, ποσοστό $> 1/3$ των περιπτώσεων παγκοσμίως καταγράφηκαν σε μη βιομηχανοποιημένες περιοχές γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με την επικρατούσα άποψη ότι ο ορθοκολικός καρκίνος αφορά αυστηρά δυτικές κοινωνίες. (11)

Γεωγραφικές διαφορές καταγράφονται παγκοσμίως και ως προς τη συνολική επιβίωση από τη νόσο. Η θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου τα τελευταία 30 έτη έχει μειωθεί σε χώρες με υψηλά πρότυπα υγειονομικής περίθαλψης. (17) Η ελάττωση αυτή μπορεί να αποδοθεί τόσο στην πρωιμότερη διάγνωση μέσα από τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, όσο και στη βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της νόσου (18).

Στις Η.Π.Α ετησίως διαγιγνώσκονται περίπου 145.600 νέα κρούσματα καρκίνου του παχέος εντέρου, εκ των οποίων τα 101.420 είναι εντοπισμένα στο κόλον και τα υπόλοιπα είναι καρκίνοι του ορθού. Κάθε χρόνο, περίπου 50.630 Αμερικανοί πεθαίνουν από το ν ορθοκολικό καρκίνο αντιπροσωπεύοντας την τρίτη αιτία θανάτου από τον καρκίνο (περίπου το 8% όλων των θανάτων από καρκίνο) (19,20,21).

Στην Ευρώπη, ο ορθοκολικός καρκίνος είναι 3^{ος} σε συχνότητα στους άντρες με ποσοστό 13.2% επί του συνόλου (καρκίνος προστάτη 21.8%, καρκίνος πνεύμονα 15.1%) ενώ είναι 2^{ος} σε συχνότητα στις γυναίκες με ποσοστό 12.3% επί του συνόλου (καρκίνος μαστού 22.8%).

Ως προς τη θνητότητα, είναι ο 2^{ος} σε συχνότητα για τα 2 φύλα με ποσοστό 12.6% επί του συνόλου (καρκίνος πνεύμονα 20%) (22).

Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer ή IARC) IARC 2008 παραθέτει στοιχεία για τον καρκίνο στη χώρα μας και φαίνεται ότι μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα (29.4%) ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου (24.4%), ενώ αυξητική τάση παρουσιάζει τόσο η συνολική, όσο και η κατά αιτία θνησιμότητα από καρκίνο.

Η θνησιμότητα από καρκίνο διαφοροποιείται ανά περιοχή στην Ελλάδα. Για τα πιο συχνά νεοπλάσματα παρατηρείται μεγαλύτερος επιπολασμός στο Βορρά σε σχέση με το Νότο, εύρημα το οποίο επιβεβαιώνεται με αρκετές μελέτες. (23)

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Οργανισμού για την Οικονομική Συνεργασία και Ανάπτυξη (ΟΟΣΑ), στους άνδρες (αλλά τώρα πια και στις γυναίκες) πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, και ακολουθούν του προστάτη και του παχέος εντέρου. Στις γυναίκες πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο είναι ο καρκίνος του πνεύμονα και ακολουθούν του μαστού και του παχέος εντέρου.

2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Διάφοροι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου . Αυτοί που δεν εξαρτώνται από το άτομο (μη τροποποιήσιμοι) περιλαμβάνουν την ηλικία , το φύλο , εθνικότητα και τα κληρονομούμενα σύνδρομα. Επιπρόσθετα , ένας σημαντικός αριθμός περιβαλλοντικών και τρόπου ζωής (τροποποιήσιμοι) παραγόντων μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή του .

2.2.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κίνδυνου

Ηλικία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι σχετικά ασυνήθιστος πριν από την ηλικία των 50 ετών. μπορεί ωστόσο να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου αυξάνει προοδευτικά μετά την ηλικία των 40 ετών και απότομα μετά την ηλικία των 50 ετών (24 , 25) ενώ είναι 50 φορές υψηλότερη σε άτομα ηλικίας 60-79 ετών από ότι σε άτομα ηλικίας μικρότερη των 40 ετών . (26) Η μέση ηλικία στη διάγνωση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι 68 ετών στους άνδρες και 72 ετών στις γυναίκες ενώ για καρκίνο του ορθού είναι 63 ετών σε άνδρες και γυναίκες. (27) .

Εντούτοις η επίπτωση του φαίνεται να αυξάνει σε νεότερα άτομα και σήμερα στις ΗΠΑ αποτελεί ένα από τους 10 πιο συχνά διαγνωσμένους καρκίνους μεταξύ αντρών και γυναικών ηλικίας 20 - 49 ετών (28) . Το ποσοστό των διαγνωσμένων περιπτώσεων σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών αυξήθηκε από 6% το 1990 σε 11% το 2013 (29,30) . Οι λόγοι για την αύξηση της επίπτωσης της νόσου σε νεαρότερες ηλικίες είναι άγνωστοι, αλλά μπορεί να ευθύνεται ο καθιστικός τρόπος ζωής και ο υψηλότερος επιπολασμός παχυσαρκίας και δυσμενών διατροφικών συνηθειών σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. (31) .

Στην ηλικιακή ομάδα κάτω από τα 50 έτη ο καρκίνος εντοπίζεται συχνότερα στο περιφερικό τμήμα του παχέος εντέρου και ειδικότερα στο ορθό (3.9 % / ετος) , οι ασθενείς ηλικίας κάτω από τα 50 έτη είναι συμπτωματικοί κατά τη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου σε ποσοστό > 86% και έχουν χειρότερη πρόγνωση εξαιτίας του προχωρημένου σταδίου της νόσου κατά τη διάγνωση. (32,33)

Φύλο

Τα ποσοστά εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου είναι περίπου 30% υψηλότερα στους άνδρες απ ' ό,τι στις γυναίκες, ενώ τα ποσοστά θνησιμότητας είναι περίπου 40% υψηλότερα στους άντρες. (12, 34,35) Οι λόγοι για την ανισότητα των φύλων δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά πιθανολογούνται

διαφορές στις εκθέσεις σε παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα τσιγάρων) και τις ορμόνες φύλου, καθώς και πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των προσβολών (36) .

Η έρευνα που εστιάζεται στη σχέση μεταξύ επιπέδων οιστρογόνων και ορθοκολικού καρκίνου δεν κατέλειξε σε συμπέρασμα. Ενώ πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι υψηλότερα φυσικά επίπεδα οιστρογόνου μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (37) , άλλες μελέτες έχουν βρει είτε αυξημένο κίνδυνο (38) ή καμία συσχέτιση.

Περίπου το 4,6% των ανδρών (1 στα 22) και το 4,2% των γυναικών (1 στους 24) θα διαγνωστεί με ορθοκολικό καρκίνο στη διάρκεια ζωής τους. Ο κίνδυνος κατά τη διάρκεια ζωής είναι παρόμοιος στους άνδρες και τις γυναίκες, παρά τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης στους άνδρες, επειδή οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής. (39)

Επιπλέον , οι άνδρες αναπτύσσουν προχωρημένο αδένωμα και καρκίνο του παχέος εντέρου νωρίτερα στη ζωή τους από ό, τι οι γυναίκες. (40,41)

Σε μια πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι το ανδρικό φύλο αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε παρόμοιο βαθμό με το θετικό οικογενειακό ιστορικό του καρκίνου του παχέος εντέρου . (42)

Σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου , οι γυναίκες εμφάνισαν κακοήθεια συχνότερα στο κεντρικό τμήμα του παχέος εντέρου, ενώ οι άνδρες εκδήλωσαν την νόσο περισσότερο στο περιφερικό τμήμα του παχέος εντέρου . Τέλος ο καρκίνος που εντοπίζεται στο δεξιό κόλου , κατά τη διάγνωση, είναι συχνά σε πιο προχωρημένο στάδιο και σχετίζεται με μια υψηλότερη σοβαρότητα της νόσου σε σύγκριση με τον καρκίνο του αριστερού κόλον. (43)

Φυλή / Εθνικότητα

Υπάρχουν έντονες διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και στη θνησιμότητα μεταξύ φυλών και εθνοτικών ομάδων.

Τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας του ορθοκολικού καρκίνου στις ΗΠΑ είναι υψηλότερα σε ΑφροΑμερικανούς και χαμηλότερα στους Ασιάτες . Κατά τη διάρκεια της περιόδου 2009-2013 , τα ποσοστά επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου στους ΑφροΑμερικανούς ήταν περίπου 20% υψηλότερα από εκείνα των μη Ισπανόφωνων λευκών και κατά 50% υψηλότερα από αυτά των Ασιατών.

Η διαφορά για τη θνησιμότητα είναι διπλάσια από την επίπτωση . Τα ποσοστά θανάτου ορθοκολικού καρκίνου σε ΑφροΑμερικανούς είναι 40% υψηλότερα από ό, τι στους μη ισπανόφωνους λευκούς και διπλάσια σε ποσοστό από ότι στους Ασιάτες.

Οι λόγοι των φυλετικών / εθνοτικών ανισοτήτων στην επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου είναι άγνωστοι. (19,20) Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφικών παραγόντων , κοινωνικοοικονομικών παραγόντων, άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων και γενετικής μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στη θνησιμότητα.

Οι νέες μεταλλάξεις στα γονίδια του συστήματος επιδιόρθωσης βλαβών του DNA (MMR, DNA – mismatch repair) μεταξύ των Αφρικανών Αμερικανών με κληρονομικό μη πολυποδιαστικό καρκίνο του παχέος εντέρου HNPCC ή με καρκίνο του παχέος εντέρου , αλλά χωρίς οικογενειακό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου , θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ρόλο (44). Η αύξηση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε Αφροαμερικανούς μπορεί εν μέρει να οφείλεται στη βιολογία του όγκου, αλλά οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που δημιουργούν εμπόδια στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο ρόλο στην πρόκληση αυτής της ανισότητας . (45)

Ατομικό ιστορικό αδενωματώδους πολύποδα

Οι αδενωματώδεις πολύποδες του παχέος εντέρου αποτελούν προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις με το 95% περίπου των σποραδικών περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου να αναπτύσσονται σε έδαφος τέτοιων αδενωμάτων , μετά από μακρά λανθάνουσα περίοδο 5-10 ετών (25) , με τον κίνδυνο εξαλλαγής να αυξάνει σε περίπτωση που εμφανίζουν υψηλού βαθμού δυσπλασία και μέγεθος μεγαλύτερο του 1 εκατοστού . Άτομα με ιστορικό επιτυχούς αφαίρεσης αδενώματος έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε άλλη θέση στο ορθό ή στο κόλον (46) .Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται και η σημασία των οδοντωτών αδενωμάτων ως προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις . (47)

Ατομικό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα είναι οι πιο κοινές μορφές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Δεν έχει εντοπιστεί γενετική βάση για να εξηγηθεί η προδιάθεση ασθενών με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με ΙΦΝΕ που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι υψηλότερο από αυτό για τον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου και ο ορθοκολικός καρκίνος ευθύνεται για το 10-15% των θανάτων σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου .(48)

Ο κίνδυνος αυξάνεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, την ενεργότητα και την ανατομική έκταση της νόσου , τη συνύπαρξη πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας , το οικογενειακό ιστορικό σποραδικού καρκίνου και σε μερικές αναφορές την νεαρή ηλικία εμφάνισης της κολίτιδας (49) .

Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι μικρότερη στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (40-50 έτη) συγκριτικά με τη σποραδική εμφάνιση της νόσου (ηλικία > 60 έτη) , με εντόπιση κυρίως στο ορθό και το σιγμοειδές στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας και ομοιόμορφη κατανομή στα τμήματα του παχέος εντέρου στην περίπτωση της Crohn κολίτιδας.

Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, όπως 5-αμινοσαλικυλικά και στεροειδή, μπορεί να αποτρέψουν την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.(50)

Ο κίνδυνος για καρκίνου του παχέος εντέρου αρχίζει να αυξάνεται σημαντικά επτά έως δέκα χρόνια μετά την έναρξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και κυμαίνεται μεταξύ 7% και 14% σε πολλαπλές μελέτες μετά από διάρκεια 25 χρόνων ενώ σε ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι ο κίνδυνος είναι έως και 30% σε ασθενείς που είχαν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου για περισσότερο από 35 χρόνια.(51,52,53,54)

Οικογενειακό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου ή αδενωματώδη πολύποδα

Άτομα με ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου ή αδενωματώδη πολύποδα σε έναν ή περισσότερους 1^ο βαθμού συγγενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, ιδιαίτερα αυτά με βαρύτερο οικογενειακό ιστορικό, όπως η εμφάνιση της σε 1^ο βαθμού συγγενή σε ηλικία < 60 ετών ή σε εμφάνιση σε δυο ή περισσότερους 1^ο βαθμού συγγενείς σε οποιαδήποτε ηλικία. (55)

Κληρονομικά σύνδρομα

1. Κληρονομικός μη πολυποδιασικός ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC-LYNCH σύνδρομο).

Το σύνδρομο Lynch είναι το πιο κοινό σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου και αποτελεί περίπου το 2% έως 4% όλων των καρκίνων του παχέος εντέρου.

Το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης σε γονίδια του συστήματος επιδιόρθωσης βλαβών του DNA (MMR, DNA – mismatch repair, h MSH2- h MLH1 – h MSH6 - h PMS2) (56) - πρόσφατα και του EpCAM (epithelial cell adhesion molecule). Οι πρωτεΐνες που παράγονται είναι υπεύθυνες για την επιδιόρθωση λαθών στο DNA.

Χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου (70-80% στη διάρκεια της ζωής του ατόμου) σε νεαρότερη ηλικία και σε πιο εγγύς θέση του παχέος εντέρου, αλλά και καρκίνο του ενδομητρίου καθώς και άλλων οργάνων . (57)

2. Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP): κλασσική και εξασθενημένη (attenuated).

Αποτελεί το 2^ο πιο συχνό, σχετιζόμενο με ορθοκολικό καρκίνο, κληρονομικό σύνδρομο με συχνότητα 1/10.000 άτομα και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εκατοντάδων έως και χιλιάδων πολυπόδων (λιγότερα από 100 στην εξασθενημένη μορφή αδενωμάτων του παχέος εντέρου ενώ ένα ή περισσότερα από αυτά μπορεί να εμφανίσουν κακοήγη εξαλλαγή ήδη από την ηλικία των 20 ετών) (57). Το σύνολο, σχεδόν, των ατόμων με τη νόσο θα αναπτύξουν καρκίνο έως την ηλικία των 40

ετών εάν δε γίνει κολεκτομή (58). Η οικογενής πολυποδίαση οφείλεται συνήθως σε μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC , το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5 και αποτελείται από 15 εξόνια και ένας προσβεβλημένος γονέας υπάρχει στο 75 - 80% των περιπτώσεων (59) ενώ μπορεί να συσχετίζεται και με άλλες εντοπίσεις καρκίνου , ιδίως στο 12δακτυλο, αλλά και καλοήθεις όγκους με χαρακτηριστικά τα οστεώματα (60).

3. MUTYH- σχετιζόμενη πολυποδίαση (MAP)

Οφείλεται σε μετάλλαξη στο MUTYH γονίδιο, μέρος της οδού επιδιόρθωσης αποκοπής , που υπεισέρχεται στην άμυνα έναντι οξειδωτικής βλάβης του DNA (57) και φαινοτυπικά μοιάζει με την εξασθενημένη μορφή της οικογενούς αδενωματοδούς πολυποδίασης αν και συχνά εκτός από αδενωματοδείς αναπτύσσονται και υπερπλαστικοί πολύποδες συνήθως από την ηλικία των 40 ετών (61).

Αμαρτωματώδεις πολυποδιάσεις

Το σύνδρομο Peutz Jeghers (PjS) και το σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης (JPS) είναι καταστάσεις αμαρτωματώδους πολυποδίασης που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου ή άλλων κακοηθειών. Εκτιμάται ότι άτομα με σύνδρομο PjS παρουσιάζουν 81-90% πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου στη διάρκεια της ζωής τους με μία πιθανότητα περίπου 70% να αναπτύξουν γαστρεντερικό καρκίνο (62) .Για τα άτομα με σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης ο κίνδυνος ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου στη διάρκεια της ζωής τους υπολογίζεται στο 39%.

Υπερπλαστική πολυποδίαση

Σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολλαπλών ή / και μεγάλων υπερπλαστικών πολυπόδων στο παχύ έντερο ενώ μπορεί να υπάρχουν και επίπεδα οδοντωτά αδενώματα. Άτομα με σύνδρομο υπερπλαστικής πολυποδίασης παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου που εμφανίζεται στην ηλικία των 50-60 ετών , κίνδυνος που εκτιμάται στο 43% αν και υπάρχουν μεγάλες (37-69%) διαφορές μεταξύ των σειρών. (63)

Κούλιοπερινεϊκή Ακτινοβολία

Οι επιζώντες με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν θεραπείες ακτινοβολίας στα πλαίσια θεραπείας της νόσου έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο επακόλουθων γαστρεντερικών νεοπλασμάτων, με την πλειοψηφία να είναι ορθοκολικοί καρκίνοι .(64)

Κυστική ίνωση

Ο κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου σε ενήλικες με κυστική ίνωση είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Τα άτομα με κυστική ίνωση που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, όπως μεταμόσχευση πνευμόνων, διατρέχουν μεγαλύτερο

κίνδυνο (περίπου 20 φορές) γεγονός που οφείλεται στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν για την αποτροπή απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου μέσω της αποδυνάμωσης του ανοσοποιητικού συστήματος. (65)

2.2.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Καπνός

Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητα από τον ορθοκολικό καρκίνο. Μια μετα-ανάλυση 106 μελετών παρατήρησης εκτιμά ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου αυξήθηκε στους καπνιστές σε σύγκριση με αυτούς που δεν καπνίσαν ποτέ (RR 1,18, 95% CI 1,11-1,25) (66). Επίσης σε μετα-αναλύσεις αναφέρεται ότι ο κίνδυνος αυξάνει ανάλογα με την καθημερινή κατανάλωση (38% αύξηση σε 40 τσιγάρα την ημέρα), τη διάρκεια (20% αύξηση σε διάρκεια 40 ετών), τη συνολική έκθεση (51% αύξηση σε 60 πακέτα-έτη) και την ηλικία έναρξης (4% ελάττωση κινδύνου για 10 έτη καθυστέρησης έναρξης) (67). Ο συσχετισμός ήταν ισχυρότερος για τον καρκίνο που εντοπίζεται στο ορθό από το παχύ έντερο ως προς τη συχνότητα και τη θνησιμότητα (68). Τέλος το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch (HNPCC). (69)

Αιθανόλη

Η συσχέτιση αυξημένης κατανάλωσης αιθανόλης και ορθοκολικού καρκίνου έχει παρατηρηθεί στις περισσότερες προοδευτικές και case-control μελέτες. Σε μια συνδυασμένη ανάλυση μελετών (70) βρέθηκε 1.24 (95% CI 1.07-1.42) αυξημένος κίνδυνος σε κατανάλωση > 30 gr/day, ενώ παρόμοια συσχέτιση φάνηκε και στη μελέτη EPIC (71) ανεξάρτητα από το είδος του ποτού.

Σε μία πρόσφατη επίσης δημοσίευση αναφέρεται ότι η συσχέτιση αφορά κυρίως τον καρκίνο του ορθού (72) ενώ καμιά μελέτη δε μπορεί να απαντήσει στο ερώτημα αν η κατανάλωση < 30 gr/day επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.

Ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να σχετίζεται με την παρεμπόδιση της απορρόφησης φυλικού οξέος από την αλκοόλη και τη μειωμένη πρόσληψη φυλικού οξέος. (73).

Σωματικό βάρος και κατανομή του λίπους

Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση αυξημένου σωματικού βάρους και ορθοκολικού καρκίνου (74) τόσο σε άντρες (75) όσο και σε γυναίκες (1.5-2 φορές αυξημένο κίνδυνο) (76).

Σε μετα-ανάλυση 56 μελετών, με πάνω από 7.200.000 άτομα που περιελάμβαναν 94.000 περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου κατά

14% σε άτομα με δεικτη μάζας-σώματος (BMI Kg/m²) μεταξύ 23 - 24.9 , κατά 19% σε BMI μεταξύ 25 - 27.4 , κατά 24% σε BMI μεταξύ 27.5-29.9 και κατά 41% σε BMI > 30 , συσχέτιση που ήταν πιο ισχυρή στους άντρες από ότι στις γυναίκες και στο παχύ έντερο σε σχέση με το ορθό . (77)

Ως προς τον παθογενετικό μηχανισμό έχουν προταθεί οι μιτογόνες ιδιότητες της ινσουλίνης , η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στην παχυσαρκία και η σχετιζόμενη υπερινσουλιναιμία , με την αύξηση των επιπέδων του βιοδραστικού insulin-like growth factor (IGF) . (78)

Αυξημένος κίνδυνος κατά 37% ορθοκολικού καρκίνου τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες παρατηρήθηκε και σε αυξημένα επίπεδα c-πεπτιδίου (δείκτης έκκρισης ινσουλίνης) (79).

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (κυρίως τύπου 2) βρέθηκαν επίσης ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης για ορθοκολικό καρκίνο. Μια μετα-ανάλυση 14 μελετών εκτιμά ότι ο κίνδυνος εντόπισης του καρκίνου στο κόλον , μεταξύ των διαβητικών , ήταν κατά 38% υψηλότερος από τους μη διαβητικούς , ενώ ο κίνδυνος εντόπισης του καρκίνου στο ορθό ήταν 20%. (80)

Αν και τα αυξημένα επίπεδα Hb1Ac δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με αύξηση του κινδύνου στις περισσότερες μελέτες (81) , συσχετίστηκαν με μια πιο επιθετική συμπεριφορά του ορθοκολικού καρκίνου , με πιο προχωρημένη νόσο , σε νεαρότερη ηλικία εμφάνισης, με υψηλότερες δόσεις εξωγενούς ινσουλίνης και , μικρότερη 5 -ετής επιβίωση , αν και το τελευταίο πιθανότητα οφείλεται στη μεγαλύτερη ηλικία και τα νοσήματα του καρδιαγγειακού των ασθενών αυτών . (82 ,83)

Φυσική δραστηριότητα

Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ορθοκολικού καρκίνου έχει παρατηρηθεί τόσο σε άντρες (75) όσο και σε γυναίκες (76) , συσχέτιση που παραμένει ισχυρή ακόμη και μετά από έλεγχο για συνύπαρξη και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων όπως η διατροφή και ο δείκτης μάζας σώματος . Σε μια πρόσφατη ανάλυση 52 μελετών , φυσικά δραστήρια άτομα είχαν 20 – 30 % ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε σχέση με άτομα με λιγότερη δραστηριότητα (84) με πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς την ελάττωση της συστηματικής φλεγμονής και των επιπέδων ινσουλίνης καθώς και την αυξημένη κινητικότητα του εντέρου .

Φάρμακα

Ήδη από το 1980 , διάφορες μελέτες , συσχέτιζαν τη χρήση ασπιρίνης με ελάττωση του ορθοκολικού καρκίνου . Σε μια πρόσφατη ανάλυση βρέθηκε ότι η χρήση ασπιρίνης ελαττώνει κατά 0.83 (95% CI, 0,72 - 0,96) τον κίνδυνο ανάπτυξης οποιουδήποτε αδενώματος και κατά 0.72 (95% CI . 0,57 - 0,90) τον κίνδυνο προχωρημένου αδενώματος (85).

Η ασπιρίνη που λαμβάνεται επί σειρά ετών σε δόσεις τουλάχιστον 75 mg ημερησίως μείωσε τη μακροπρόθεσμη επίπτωση και τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου του παχέος εντέρου με το όφελος να είναι μεγαλύτερο για καρκίνους του εγγύς τμήματος του παχέος εντέρου .

Φαίνεται όμως ότι χρειάζεται τακτική χρήση για 6 - 10 έτη για να επιτευχθεί σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου , η οποία χάνεται 4 έτη μετά τη διακοπή της ασπιρίνης , τουλάχιστον στους άντρες. (86,87)

Μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

Ικανά δεδομένα στηρίζουν μία ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ της ορμονικής θεραπείας αποκατάστασης και του κινδύνου ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου (88). αναφέροντας μείωση του κινδύνου κατά 0.65 (95% CI 0,5-0,83) (89) . Η χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνων και προγεστίνης για χρονικό διάστημα , κατά μέσο όρο , 5.2 έτη οδήγησε σε 37% ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου (90) , μείωση που δεν παρατηρήθηκε σε χορήγηση μόνο οιστρογόνων, αν και σε μια πρόσφατη δημοσίευση , παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου μετά από μακριά χορήγηση οιστρογόνων αντί για συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστίνης . (91)

2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Με δεδομένη την πρόωπη μελέτη ορόσημο των Doll και Peto ότι περίπου το 35% όλων των καρκίνων οφείλονταν σε διαιτητικούς παράγοντες (92) , μια πρόσφατη μελέτη υπολόγισε ότι το 38,3% των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου σχετιζόνταν με διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε δημητριακά ολικής αλέσεως και γαλακτοκομικά προϊόντα και υψηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένα κρέατα (93).

Φρούτα, λαχανικά και ίνες

Η άποψη ότι δίαιτα πλούσια σε ίνες, ιδιαίτερα φρούτα και λαχανικά , προσφέρει προστασία από την εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου επικρατούσε για περισσότερες απο 4 δεκαετίες ως αποτέλεσμα πολλών επιδημιολογικών μελετών (94).

Εντούτοις , ενώ αναλύσεις μελετών έδειξαν ελαττωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε υψηλή σε ίνες δίαιτα , η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε μεγάλες προοδευτικές μελέτες με ενδεικτική τη μελέτη NHS (95 , 96) .

Εκτός από τη μελέτη για την υγεία των νοσοκόμων (88.764 γυναίκες - NHS) και στην επακόλουθη μελέτη για τους επαγγελματίες υγείας (47.325 άντρες) (97) , δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων , λαχανικών ή συνδυασμού στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού, ανεξάρτητα από τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών ή τη χρήση καπνού. Πρόσφατα , ανάλυση 13 μελετών (με περισσότερα απο 700.000 άτομα) έδειξε μία , μετρίως , αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης ινών και ορθοκολικού καρκίνου που δεν παρέμεινε σημαντική μετά από υπολογισμό άλλων διαιτητικών παραγόντων κινδύνου (98) , γεγονός που υποδηλώνει ότι η υψηλή πρόσληψη ινών πιθανότατα συσχετίζεται με άλλους προστατευτικούς διαιτητικούς ή τρόπου ζωής παραγόντων .

Τα δεδομένα αυτά από τις ΗΠΑ , σε συνδυασμό με το γεγονός ότι μία μεγάλη Ευρωπαϊκή μελέτη (EPIC) έδειξε ελάττωση (κατά 40%) του κινδύνου εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου με υψηλή πρόσληψη ινών, θέτουν την υπόνοια ότι η πρόσληψη άλλων συστατικών της τροφής (πχ φυλικού οξέως που χρησιμοποιείται αρκετά ως συμπλήρωμα διατροφής στις ΗΠΑ) πιθανότητα να διαδραματίζουν ρόλο στην εμφάνιση της κακοήθειας .

Επομένως , αν και τα φρούτα , λαχανικά και ίνες μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου , η δράση αυτή , είναι λιγότερο συχνή από ότι θεωρούνταν παλαιότερα ή μπορεί να εμφανίζεται μόνο σε άτομα που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις των συστατικών αυτών . (99,100)

Κόκκινο κρέας

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, τόσο στην Αμερική (101), όσο και στην Ευρώπη (99), συσχετίζουν την αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος με τον ορθοκολικό καρκίνο, καταγράφοντας τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, η διέγερση της έκκρισης της ενδογενούς ινσουλίνης με μιτογόνο δράση, η αυξημένη προσφορά κορεσμένων λιπών, ετεροκυκλικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων και ο σίδηρος (Fe) της αίμης.

Τα δεδομένα πάντως δείχνουν τη σημασία του τρόπου παρασκευής φαγητού, με τον ορθοκολικό καρκίνο να εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που καταναλώνουν επεξεργασμένο κρέας, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες (102). Το μαγείρεμα των κρεάτων σε υψηλές θερμοκρασίες έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ετεροκυκλικών αμινών (HCAs) και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAHs), αμφότερα από τα οποία έχουν συνδεθεί με ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου σε πειραματικές μελέτες (103).

Επιπρόσθετα, ο σίδηρος της αίμης, ο οποίος υπάρχει σε υψηλά επίπεδα σε κόκκινο κρέας, έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ορθογενετική ογκογένεση με διέγερση του ενδογενούς σχηματισμού καρκινογόνων N – νιτροζο - ενώσεων (104).

Αντίθετα, εναλλακτικές πηγές πρωτεϊνών (πουλερικών, ψαριών) φαίνεται να δρούν προστατευτικά (105) πιθανότατα λόγω της περιεκτικότητας τους σε μεθειονίνη που βελτιώνει τη ρύθμιση της μεθυλίωσης του DNA, ενώ και τα ω3 λιπαρά οξέα πιθανώς να διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο, ιδίως στις γυναίκες (106).

Τέλος, υψηλή πρόσληψη ραφινρισμένων υδρογονανθράκων πιθανότατα να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα λόγω της αυξημένης διέγερσης παραγωγής ινσουλίνης (107).

Ασβέστιο και βιταμίνη D

Το ασβέστιο έχει προταθεί ως πιθανός τροποποιητικός παράγοντας της καρκινογένεσης δεσμεύοντας τα τοξικά δευτεροπαθή χολικά οξέα και τα ιονισμένα λιπαρά οξέα σχηματίζοντας αδιάλυτα άλατα στον αυλό του πάχους εντέρου ή απευθείας ελαττώνοντας τον πολλαπλασιασμό, διεγείροντας τη διαφοροποίηση και προάγοντας την απόπτωση των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου (108).

Από μελέτες πρέκυψε ότι, άτομα με την υψηλότερη κατανάλωση ασβεστίου είχαν 22% ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου σε σχέση με άτομα με τη μικρότερη κατανάλωση (109). Η μεγαλύτερη μείωση κινδύνου επιτυγχάνοταν με πρόσληψη 700-800 mg / day (110).

Επίσης η προστατευτική επίδραση της υψηλότερης πρόσληψης ασβεστίου στον κίνδυνο εμφάνισης

ορθοκολικού καρκίνου προτάθηκε σε μια ανάλυση των συνδυασμένων δεδομένων από τη Μελέτη της Υγείας των Νοσηλευτών και τη Μελέτη Παρακολούθησης των Επαγγελματιών Υγείας (111). Η πρόσληψη ασβεστίου αξιολογήθηκε κάθε τέσσερα χρόνια. Η συνολική πρόσληψη ασβεστίου (≥ 1400 έναντι < 600 mg / ημέρα) συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου.

Αντίθετα σε μια μεγάλη, ελεγχόμενη δοκιμή 36.282 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που χορηγήθηκε τυχαία συνδυασμός ασβεστίου (1000 mg ημερησίως) και βιταμίνη D3 (400 μονάδες ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό διηθητικού ορθοκολικού καρκίνου κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης επτά ετών (112).

Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η προστατευτική δράση του ασβεστίου εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με υψηλά επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D (>33 ng/ml), ενώ από παλιά έχει προταθεί ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D λόγω έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να ευθύνονται για την αυξημένη επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου σε βόρειους πληθυσμούς (113).

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για την επίδραση της βιταμίνης D στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν μελετηθεί κυρίως σε in vitro και πειραματικά μοντέλα και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στον άνθρωπο. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ένα ρόλο στην κυκλοφορία της βιταμίνης D, μέσω της δραστικής της μορφής, της 1α, 25-διυδροξυβιταμίνης D3 [1,25 (OH) 2D3], στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης, μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό και προκαλώντας διαφοροποίηση και απόπτωση (114).

Άλλοι υποτιθέμενοι μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D αφορούν τη βελτίωση της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσολογικής λειτουργίας, την αναστολή της αγγειογένεσης, τη μειωμένη φλεγμονή και τη ρύθμιση της έκφρασης του microRNA με παρουσία υψηλών επιπέδων βιταμίνης D.

Τα πιο επιτακτικά στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χαμηλής βιταμίνης D και του κινδύνου εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου προέρχονται από την ανάλυση δεδομένων σε επίπεδο που περιλαμβάνουν 5706 περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου και 7107 μάρτυρες (115). Σε σύγκριση με τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D (25 (OH) D), η συγκέντρωση 25 (OH) D <12 ng / mL συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου, ενώ 25 (OH) D επίπεδα ≥ 30 ng / mL συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο αντίστοιχα.

Βιταμίνη B

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος B αποτελούν συνιστώσα του μεταβολισμού του άνθρακα, που παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση, επιδιόρθωση και μεθυλίωση του DNA. Μελέτες έδειξαν ότι υψηλότερη πρόσληψη φολικού οξέος συσχετιζόταν με μειωμένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (116), ενώ πρόσληψη χαμηλών επιπέδων φολικού με τη διατροφή συσχετίστηκε με αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου που φέρει τη μετάλλαξη p53 (117) , υπάρχει όμως και η αντίθετη άποψη. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι επαρκής πρόσληψη φυλικού μπορεί να καταστείλει την ανάπτυξη του όγκου , αλλά υπερβολική πρόσληψη κατά τα τελικά στάδια καρκινογένεσης μπορεί να την προάγουν (118) .

Σε μια πρόσφατη μελέτη η συμπληρωματική χορήγηση φυλικού οξέος δε συσχετίστηκε με συνολική μείωση του κινδύνου υποτροπής αδενώματος , αλλά άτομα με χαμηλά , αρχικά, επίπεδα φυλικού οξέος στο αίμα έδειξαν σημαντική ελάττωση της πιθανότητας υποτροπής (119) .

Όσον αφορά την Β6 , οι περισσότερες μελέτες έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση της πρόσληψης της , με την ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου (ελάττωση κινδύνου 30-40 %) (120) κυρίως σε άτομα με υψηλή κατανάλωση αιθανόλης , υπάρχουν όμως δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη Β6 αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ορθού (121) .

Αντιοξειδωτικά και άλλα ιχνοστοιχεία

Διάφορα άλλα ιχνοστοιχεία , όπως σελήνιο, β –καροτίνη, βιταμίνες Α , C, και E, θεωρούνταν ότι έχουν αντικαρκινική δράση (με βάση τις αντιοξειδωτικές ή αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τους) (122) , με κυριότερο εκπρόσωπο το σελήνιο για το οποίο οι περισσότερες μελέτες έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του στο πλάσμα και της εμφάνισης αδενωμάτων του παχέος εντέρου ενώ παρατηρήθηκε και σημαντική (κατά 50%) μείωση στην επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου με συμπληρωματική χορήγηση του (123-124). Όμως τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να δείξουν ελαττωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου με συμπληρωματική χορήγηση αντιοξειδωτικών και ιχνοστοιχείων (125) .

2.4 ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

2.4.1 Η « φυσιολογική » εντερική χλωρίδα

Η μικροβιακή χλωρίδα του εντερικού σωλήνα (gut microbiota) είναι ένα οικοσύστημα τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών αποτελούμενο από μέλη των βακτηρίων, των ιών τους (φάγων), των αρχαίων (archaea), των μυκήτων, καθώς και των ευκαρυωτικών μικροοργανισμών που διαβιούν στον αυλό και στις βλεννογονικές επιφανείες σε μια συνεργαστική, μέσα από την εξέλιξη, σχέση με τον ανθρώπινο οργανισμό (126) .

Ο όρος μικροβίωμα (gut microbiome) αφορά στο σύνολο των γονιδίων των μικροβίων της εντερικής μικροχλωρίδας ενός ατόμου (127) .

Πρόκειται για έναν « οργανισμό» που εξελίσσεται μαζί με τον άνθρωπο προσαρμοζόμενος στις μεταβαλλόμενες συνθήκες ζωής του .

Ο αριθμός των μικροβίων αυξάνεται από τα εγγύς προς τα άπω τμήματα του πεπτικού σωλήνα φτάνοντας τα $10^{13} - 10^{14}$ / gr ιστού στο παχύ έντερο (128) .

Συνολικά τα γονίδια της χλωρίδας είναι 100 –πλάσια των γονιδίων του ξενιστή. Περισσότερα από το 70% των στελεχών της δεν είναι δυνατό να καλλιεργηθούν με τις συμβατικές μεθόδους (129) .

Η πρόοδος της μεταγενεωμικής με τη χρήση εξελιγμένων μοριακών τεχνικών , ηλεκτροφόρησης και ανοσοφθορισμού και η ανάπτυξη της πρωτεωμικής και της μεταβολομικής έριξαν φως στη σύνθεση και τη λειτουργία του ανθρώπινου μικροβιώματος , την αλληλεπίδραση μικροβίων μεταξύ τους , την αλληλεπίδραση μικροβίων και ξενιστή , καθώς και των παραγόντων που επιδρούν στη διατήρηση των μικροχλωρίδων.

2.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση του μικροβιώματος .

Η σύσταση και η ποικιλομορφία των εντερικών μικροβίων είναι το αποτέλεσμα φυσικής επιλογής που καθορίζονται βάσει γενετικών παραγόντων, του τρόπου γέννησης, του φύλου και ανάλογα με τη θέση των μικροβίων εντός του γαστρεντερικού σωλήνα. Επίσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως διατροφή (πχ. ανεπαρκώς απορροφούμενοι υδατάνθρακες βραχείας αλύσου) , φυσική άσκηση , υγιεινή , άγχος / στρες , φάρμακα (κυρίως αντιβιοτικά αλλά και ζιζανιοκτόνα όπως η εγκεκριμένη γλυφοσάτη) , κάπνισμα, αλκοόλ, επηρεάζουν το μικροβίωμα του εντέρου (130) .

Η πλειοψηφία των μικροοργανισμών του εντερικού μικροβιόκοσμου είναι αναερόβιοι και φαίνεται ότι υπάρχει ένας « πυρήνας μικροβίων » (core) , που είναι σταθερός για το ανθρώπινο είδος και περιλαμβάνει 4 κυρίαρχα φύλα : Firmicutes (Gram +) , Bacteroidetes (Gram -) , Proteobacteria και Acinobacteria που καλύπτουν το 98% του εντερικού μικροβιόκοσμου .

Τα Bacteroidetes και Firmicutes. είναι οι μικροοργανισμοί που κυριαρχούν στο γαστρεντερικό αυλό

των ανθρώπων ενώ οι μικροοργανισμοί των φύλων Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria , Fusobacteria, και Cyanobacteria αποικίζουν το έντερο σε μικρότερες ποσότητες (131) .

Υπάρχουν 3 μείζονες ανθρώπινοι εντερότυποι με βάση τη σύσταση της εντερικής χλωρίδας και η επικράτηση τους καθορίζεται κυρίως από διαιτητικούς παράγοντες : Bacteroidetes dominance , Prevotella dominance , Ruminococcus dominance (132) .

Η εγκατάσταση και η διατήρηση του εντερικού μικροβιόκοσμου αποτελεί μία πολύπλοκη διεργασία που ξεκινάει αμέσως μετά τη γέννηση του οργανισμού. Τα είδη των μικροοργανισμών που αποικίζουν τον σχετικά αποστειρωμένο εντερικό σωλήνα του νεογέννητου καθορίζονται από τον τρόπο της γέννας (φυσιολογική / καισαρική) .

Έχει βρεθεί ότι τα βρέφη που γεννιούνται με φυσικό τοκετό αποκτούν τον εντερικό μικροβιόκοσμο που βρίσκεται στον κόλπο της μητέρας (Lactobacillus , Prevotella , Atopobium ή Sneathia) , ενώ τα βρέφη που γεννιούνται με καισαρική τομή έχουν αυξημένα επίπεδα από βακτήρια που σχετίζονται με το δέρμα (Staphylococcus, Corynebacterium και Propionibacterium) .

Η εντερική μικροχλωρίδα αναπτύσσεται επίσης με διαφορετικό τρόπο που καθορίζεται από διαφορές στη διατροφή του βρέφους (θηλασμός έναντι υποκατάστατα μητρικού γάλακτος) .

Οι ολιγοσακχαρίτες που εντοπίζονται στο μητρικό γάλα, προάγουν την ανάπτυξη Lactobacillus και Bifidobacterium , ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα, προλαμβάνουν καταστάσεις όπως είναι το έκζεμα και το άσθμα.

Η εισαγωγή στερεάς τροφής οδηγεί σε μια έκρηξη της ποικιλομορφίας των βακτηρίων στο έντερο και μείωση του πληθυσμού των Lactobacillus και Bifidobacterium . (133)

Στα νεογνά επικρατούν τα βακτήρια του φύλου Bacteroidetes , ενώ σταδιακά και με το γήρας γίνεται μια μετατόπιση προς τα βακτήρια του φύλου Firmicutes. (134).

Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής ο εντερικός μικροβιόκοσμος ποικίλει σε κάθε άτομο. Με το πέρας του πρώτου έτος σταθεροποιείται και δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες αλλαγές από αυτόν του ενήλικου μετά από 20 χρόνια ατόμου. (135).

Όσον αφορά το μικροβιόκοσμο των ηλικιωμένων ατόμων , το πιο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό είναι η αλλοίωση στις αναλογίες των βακτηρίων , Firmicutes και Bacteroidetes , με τους ηλικιωμένους να έχουν υψηλότερο ποσοστό Bacteroidetes, συγκριτικά με τους νέους ενήλικες που έχουν υψηλότερο ποσοστό Firmicutes (136).

Σε όλο το μήκος του πεπτικού συστήματος παρατηρείται ετερογένεια στα είδη των μικροβίων ενώ η βακτηριακή πυκνότητα αυξάνει προοδευτικά κατά μήκος του εντέρου με το κόλον να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση και ταξινόμηση βακτηρίων.

Σύμφωνα με την ομάδα του Frank δείγματα από το ύψος του λεπτού εντέρου ήταν πλούσια σε Actinobacteria και την τάξη Bacilli από το φύλο Firmicutes. Αντίστοιχα , δείγματα από το ύψος του

παχέος εντέρου ήταν πλούσια σε Bacteroidetes και την οικογένεια Lachnospiraceae από το φύλο Firmicutes. (137)

2.4.3 Ο ρόλος του εντερικού μικροβιοκόσμου στην υγεία

Το μικροβίωμα του εντέρου έχει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό, τη διατροφή και τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του εντέρου (πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, pH, λειτουργία), στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και την προστασία από τους παθογόνους οργανισμούς (138, 139).

Ο ξενιστής από την πλευρά του προσφέρει τόπο ανάπτυξης και διατροφής στα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια.

Μεταβολισμός των θρεπτικών ουσιών

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος ασκεί σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία του ξενιστή καθώς εκτελεί σημαντικές μεταβολικές δράσεις που δεν έχει εξελίξει αυτόνομα ο οργανισμός του ανθρώπου.

Το μικροβιακό έντερο μπορεί να ζυμώνει πολύπλοκα διατροφικά υπολείμματα που είναι ανθεκτικά στην πέψη από τα εντερικά ένζυμα.

Η ζύμωση των υδατανθράκων είναι μια βασική δραστηριότητα του εντερικού μικροβιώματος που αποσκοπεί στην παραγωγή ενέργειας και μορίων άνθρακα για το παχύ έντερο.

Πρόκειται για μεγάλη διαδικασία από πλευράς δράσεων και χρόνου στο έντερο περιλαμβάνοντας πολλά βήματα και διαφορετικά ένζυμα από πολλούς διαφορετικούς μικροοργανισμούς όπως τα Gram + Firmicutes και τα Gram - Bacteroidetes που εκκρίνουν ένζυμα (υδρολάσες) για τη διάσπαση των διαλυτών και αδιάλυτων πολυσακχαριτών (140).

Η αρχική ζύμωση του υδατάνθρακα που διέφυγε από την πέψη στο λεπτό έντερο ακολουθείται από τη χρησιμοποίηση και τη διασταυρούμενη κατανομή των μεταβολιτών από διάφορα μέλη της μικροχλωρίδας και στη συνέχεια γίνεται η σύνθεση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (βουτυρικό, προπιονικό, οξικό) καθώς και αερίων όπως CO₂, CH₄, H₂ (141).

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) έχουν επισημανθεί ως ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της διατροφής, του εντερικού μικροβιόκοσμου και του ενεργειακού μεταβολισμού του ξενιστή. Επίσης, έχει υπολογιστεί ότι μετά την απορρόφησή τους, ένα μεγάλο μέρος τους χρησιμοποιείται ως πηγή ενέργειας και αυτό θα μπορούσε να προσφέρει σχεδόν το 10% των καθημερινών μας θερμιδικών απαιτήσεων (142). Ο Roediger ήταν ο πρώτος που κατέδειξε ότι ο βουτυρικός εστέρας και όχι η γλυκόζη ήταν η προτιμώμενη ενεργειακή πηγή των εντεροκυττάρων παρέχοντας 60% έως 70%, δημιουργώντας έτσι τη βάση για την πλέον αναγνωρισμένη συμβιωτική σχέση μεταξύ των μικροοργανισμών του παχέος εντέρου και της υγείας των βλεννογόνων του παχέος εντέρου (143).

Το προπιονικό και το οξικό οξύ κατευθύνονται προς το ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς και αποτελούν εκεί υποστρώματα γλυκονεογένεσης και λιπογένεσης (144) .

Οι μεταβολίτες επιδρούν επάνω στον εντερικό βλεννογόνο, αλλά επίσης διαχέονται διαμέσου αυτού, προκαλώντας διέγερση των εντερικών και ανοσολογικών συστημάτων –υποδοχέων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι G - protein – coupled receptors 41 και 43 (GPR 41 και GPR 43 αντίστοιχα) ενεργοποιούνται από το οξικό και προπιονικό οξύ, ενώ το βουτυρικό οξύ ενεργοποιεί τον ειδικό υποδοχέα GPR 109A (145) . Το βουτυρικό οξύ, μέσω της ενεργοποίησης του ειδικού υποδοχέα GPR 109A, συντελεί στη μείωση της εντερικής φλεγμονής και στην αναστολή της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και αποκοκκίωσής τους .

Οι ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του βουτυρικού οξέος αλλά και η συμμετοχή του σε ανοσορρυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες έχουν σαν αποτέλεσμα την επούλωση των βλεννογονικών αλλοιώσεων και τη διέγερση στην παραγωγή βλέννας (146) γεγονόςτα κριτικής σημασίας για την στιλπνότητα και προστασία - ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου (147) . Επιπλέον, το βουτυρικό οξύ έχει μια αξιολογική σειρά προωθητικών και αντινεοπλασματικών ιδιοτήτων του παχέος εντέρου όπως η διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνου, η καταστολή της φλεγμονής και της καρκινογένεση μέσω επιδράσεων στην ανοσία, τη γονιδιακή έκφραση και την επιγενετική διαφοροποίηση.

Επίσης το βουτυρικό οξύ είναι απαραίτητο για τα επιθηλιακά κύτταρα αφού τα επιτρέπει να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οξυγόνου μέσω της β - οξειδωσης, δημιουργώντας μια κατάσταση υποξίας που διατηρεί την ισορροπία του οξυγόνου στο έντερο, αποτρέποντας τη δυσβίωση των μικροβίων στο έντερο.

Τέλος συμβάλλει στην καλύτερη απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών, μέσω της ρύθμισης του ενδοαυλικού pH.

Καθώς οι υδατάνθρακες εξαντλούνται και το εντερικό περιεχόμενο κινείται περιφερικότερα (όπου οι συνθήκες είναι κατάλληλες για την έκκριση πρωτεολυτικών βακτηριδίων) , το μικροβίωμα του εντέρου χρησιμοποιεί άλλες πηγές ενέργειας όπως είναι οι πρωτεΐνες ή τα αμινοξέα.

Η ποσοτική, πρωτεολυτική ζύμωση είναι μικρότερη από τη σακχαρολυτική ζύμωση, καθώς η πέψη και η απορρόφηση από το λεπτό έντερο είναι πιο αποτελεσματική (> 95%) (148) . Ωστόσο, υπάρχει μια ουσιαστική ενδογενής παροχή πρωτεΐνης που προέρχεται από επιθηλιακή απολέπιση, εκκρίσεις και βλέννα και οι μικροοργανισμοί έχουν σημαντικό ρόλο στην ανακύκλωση του αζώτου του σώματος και των αμινοξέων (149) .

Η ζύμωση πρωτεΐνης αποτελεί την κύρια πηγή αζώτου, συμβάλλει στην αφομοίωση των υδατανθράκων της διατροφής καθώς και στην παραγωγή πολλών λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου από τον σκελετό του άνθρακα, διαφέρει όμως από την σακχαρολυτική ζύμωση διότι απελευθερώνει

επίσης δυνητικά τοξικούς μεταβολίτες αζώτου και θείου, όπως αμμωνία, αμίνες, νιτρικά άλατα, νιτρώδη άλατα και το υδρόθειο (150) .

Η σύνθεση της βιταμίνης Κ και διαφόρων συστατικών της βιταμίνης Β είναι μια άλλη σημαντική μεταβολική λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου. (151)

Επίσης το μικροβίωμα του εντέρου έχει την ικανότητα του μεταβολισμού και της επαναρρόφησης της χοληστερόλης και των χολικών οξέων (152) . Τα χολικά οξέα βιοσυντίθενται εντός του ήπατος, κυρίως στα περιφερικά κύτταρα, με πρόδρομο μόριο τη χοληστερόλη (153) . Στη συνέχεια , τα πρωτογενή χολικά οξέα συζεύγγονται με ταυρίνη ή γλυκίνη.

Τα πρωτογενή χολικά οξέα που παράγονται στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το χολικό και το χινοδεοξυχολικό οξύ. Αφού παραχθούν στα ηπατοκύτταρα, αποθηκεύονται στη χοληδόχο κύστη και μετά την κατανάλωση γεύματος εκκρίνονται με τη σειρά τους στο δωδεκαδάκτυλο μέσω του χοληδοχου πόρου και της επίδρασης ορμονών όπως της χολυστοκινίνης . Εκεί είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου (154) . Στο επίπεδο του τελικού ειλεού , το 95% αυτών επαναπορροφάται και μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Η συνεχής ανακύκλωση των χολικών οξέων, μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας , αποτελεί σημαντική λειτουργία της πέψης.

Αυτό που ωστόσο συμβαίνει είναι οι μικροοργανισμοί οι οποίοι εδρεύουν στο τελικό μέρος του ειλεού να αποδεσμεύουν ορισμένα από τα χολικά οξέα από τη γλυκίνη και την ταυρίνη και έτσι αυτά να μην επαναπορροφώνται αλλά να μεταβολίζονται σε δευτερογενή χολικά οξέα .

Ο παραπάνω μεταβολισμός χαρακτηρίζεται όχι μόνο από αποδέσμευση από τη γλυκίνη ή την ταυρίνη αλλά και αφυδρογόνωση , αφαίρεση υδροξυλίου , αντίδραση του μορίου που προκύπτει με θειική ομάδα και πραγματοποιείται επίσης από τη μικροχλωρίδα της περιοχής του ειλεού.

Τα δευτερογενή χολικά οξέα, στη συνέχεια, επαναπορροφώνται μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, εισάγονται στο ήπαρ και αποτελούν πλέον μέρος της ήδη υπάρχουσας δεξαμενής των χολικών οξέων (152) .

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται επίσης στη διάσπαση διαφόρων πολυφαινολών (φαινολικών ενώσεων) , που καταναλώνονται στη διατροφή . Οι πολυφαινόλες είναι μια ποικίλη κατηγορία φυτικών δευτερογενών μεταβολιτών, που συχνά συνδέονται με το χρώμα, τη γεύση και τον αμυντικό μηχανισμό των φρούτων και των λαχανικών . Υπάρχουν ως γλυκοσυλιωμένα παράγωγα συνδεδεμένα με σάκχαρα όπως γλυκόζη , γαλακτόζη , ραμνόζη , ριβουλόζη , αραβινοπυρινόζη και αραβινοφουρανόζη . Συνήθως παραμένουν ανενεργές στη διατροφή και βιομετατρέπονται σε δραστικές ενώσεις, έπειτα από την αφαίρεση του μισού τμήματος σακχάρου από το εντερικό μικροβίωμα (155) .

Ξενοβιοτικά και μεταβολισμός φαρμάκων

Η ικανότητα του εντερικού μικροβιώματος να μεταβολίζει τα ξενοβιοτικά και τα φάρμακα έχει αναγνωριστεί εδώ και χρόνια και θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη θεραπεία για διάφορες ασθένειες στο μέλλον.

Η επίδραση των μικροβίων στον μεταβολισμό των φαρμάκων μεσολαβείται με ενζυμική κατάλυση διαφόρων ειδών αντιδράσεων, με κυριότερες την αναγωγή και την υδρόλυση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει είτε σε ενεργοποίηση είτε και σε απενεργοποίηση των συστατικών ενός φαρμάκου (156).

Η καλύτερα μελετημένη περίπτωση ενζυμικής τροποποίησης φαρμάκου είναι η διγοξίνη, η οποία χορηγείται σε καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμίας.

Όμως, σε ορισμένους ασθενείς το φάρμακο μετατρέπεται στο μη δραστικό προϊόν αναγωγής, τη διυδροδιγοξίνη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητά του.

Υπεύθυνο για την αναγωγή της διγοξίνης σε διυδροδιγοξίνη, σύμφωνα με *in vitro* πειράματα είναι το βακτήριο *Eggerthella lenta*, που ανήκει στα *Actinobacteria*.

Συγκεκριμένα τα γονίδια *cgr 1* και *cgr 2* του οπερονίου *cgr*, κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες οξειδώνονται και χρησιμοποιούν την διγοξίνη ως δέκτη ηλεκτρονίων με αποτέλεσμα η διγοξίνη να αναγεται σε διυδροδιγοξίνη (157).

Ωστόσο, η έκφραση του οπερονίου *cgr* και η αναγωγή της διγοξίνης αναστέλλονται από το αμινοξύ αργινίνη με τη διαίτα να αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που καθορίζει τα επίπεδα της διγοξίνης και διυδροδιγοξίνης στους ασθενείς.

Αντιμικροβιακή προστασία / ανοσοδιαμόρφωση

Στα υγιή άτομα η μικροβική χλωρίδα βρίσκεται σε συνεχή «διάλογο» με το ανοσολογικό σύστημα που σκοπό έχει τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Η ομοιόσταση αυτή εκφράζεται με την εδραίωση «ανοσολογικής ανοχής» έναντι των «ιδίων» αντιγόνων και την εξασφάλιση αποτελεσματικής αναγνώρισης και καταστροφής «ξένων» βλαπτικών αντιγόνων. Διαταραχή της λεπτής αυτής ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση λοίμωξης, φλεγμονής και νεοπλασίας. Το ανοσολογικό σύστημα διαρκώς επιτηρεί τους μικροοργανισμούς της χλωρίδας εμποδίζοντας την υπερανάπτυξή τους με μια σειρά εγγενών μηχανισμών όπως η παραγωγή βλέννας από τα καλκοειδή κύτταρα, η παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κύτταρα Paneth (158) και η παραγωγή IgA από τα B – κύτταρα (159).

Κάτω από ορισμένες συνθήκες, διατροφή δυτικού τύπου – χρήση αντιβιοτικών, η φυσιολογική χλωρίδα μπορεί να γίνει «παθογόνος» για το ξενιστή λόγω μεταβολών στην επιμέρους σύνθεση και αναλογία των συστατικών (δυσβίωση) και όχι ως αποτέλεσμα της ύπαρξης ενός παθογόνου μικροοργανισμού.

Ο όρος ανοσοανοχή περιλαμβάνει ακόμα την έννοια της « ελάχιστης φλεγμονής » που είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία ξενιστή και χλωρίδας και η οποία φαίνεται ότι εξασφαλίζεται με την αναγνώριση από το ξενιστή σημάτων που εκπέμπουν τα μικρόβια της χλωρίδας. Τα σήματα αυτά είναι μόρια των μικροβίων όπως πεπτίδια, λιποσακχαρίτες, τμήματα DNA, πεπτιδογλυκάνη και ονομάζονται Pathogen-associated molecular pattern ή PAMPS, γίνονται δε αντιληπτά μέσω ειδικών υποδοχέων ή δομών του ξενιστή.

Εάν μικρόβια κατορθώσουν και διέλθουν τον επιθηλιακό φραγμό έρχονται αντιμέτωπα με τη δεύτερη γραμμή άμυνας που είναι η φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα των ιστών και η οδός της αυτοφαγίας των ενδοκυττάρων μικροβίων. Η ενεργοποίηση της οδού της αυτοφαγίας συμβάλλει την άμυνα μέσω της επίδρασης στη λειτουργία των κυττάρων Paneth, παραγωγής IL-1β και επιλογής T-reg κυτταρικών πληθυσμών. Επιπλέον προάγεται η παραγωγή IgA από τα B λεμφοκύτταρα (159).

Το « φυσιολογικό » μικροβίωμα συντελεί στη διαμόρφωση και ακεραιότητα της λειτουργίας του εντερικού φραγμού που εμποδίζει την είσοδο παθογόνων μικροβίων ή επιβλαβών ουσιών στον οργανισμό. Μέσω συνεχούς αλληλεπίδρασης της με το ανοσολογικό σύστημα (τόσο με την έμφυτη- μη ειδική- όσο και με την επίκτητη-ειδική-ανοσία) συντελεί στην ωρίμανσή του, στην αποτελεσματική άμυνα έναντι παθογόνων και στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού.

Το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τη μετανάστευση και τη λειτουργία των ουδετερόφιλων (160), καθώς και τη διαφοροποίηση των υποομάδων T κυττάρων σε Th1, Th2 και Th17, που επάγουν τη φλεγμονή και ρυθμιστικά T κύτταρα (T-regs) που αναστέλλουν την οδό της φλεγμονής (161).

Συμπερασματικά, η αλληλεπίδραση των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας με το ξενιστή έχει διπλό στόχο: αφενός την επαγωγή ανοσοανοχής και την καταστολή της φλεγμονής και αφ ετέρου την αποτελεσματική άμυνα έναντι παθογόνων (επαγωγή φλεγμονής, καταστροφή μικροβίων).

Διαταραχές σε οποιοδήποτε επίπεδο αυτών των μηχανισμών οδηγούν είτε σε λοιμώξεις είτε στη διαίωσιση της φλεγμονής και πιθανώς στην έναρξη του ορθοκολικού καρκίνου.

2.5 ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Στην πράξη δύο φαίνεται να είναι οι σημαντικές παράμετροι στην εμφάνιση νόσου : διαταραχή στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας (δυσβίωση ή εμπλοκή παθογόνου) και διαταραχή στους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης μικροβίων - ξενιστή . Οι παράμετροι είναι αλληλοεξαρτώμενοι . Αλλά και η φλεγμονώδης αντίδραση κάθε αυτή μπορεί να μεταβάλλει τη σύνθεση της χλωρίδας. Το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον θεωρείται κρίσιμος παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου (162) . Η χρόνια φλεγμονή (163) είναι απαραίτητη ώθηση, αλλά μόνο η φλεγμονή ή η παρουσία βακτηριδίων ή βακτηριακών μεταβολιτών , δεν επαρκούν για την προώθηση της ογκογένεσης. Αντ 'αυτού , απαιτούνται πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με το μικροβιακό έντερο, τη φλεγμονή, τη γενετική του ξενιστή και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες για την εξέλιξη του ορθοκολικού καρκίνου (164, 165) .

Ο όρος δυσβίωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία κατάσταση ανισορροπίας ανάμεσα στο βακτηριακό μας σύστημα και τον ανθρώπινο οργανισμό που μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση βακτηρίων, που προάγουν για παράδειγμα την καρκινογένεση, μέσω της διεργασίας της χρόνιας , χαμηλού βαθμού φλεγμονής ή της διαταραχής της ανοσιακής απάντησης .

Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στην καρκινογένεση μπορεί να έγκειται είτε στην αντιφλεγμονώδη δράση του ισορροπημένου μικροβιώματος είτε στην εντερική δυσβίωση λόγω κακών διατροφικών συνηθειών (166,167) .

Η σύνθεση των βακτηρίων του εντέρου είναι διαφορετική μεταξύ ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και ασθενών με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος (166) .Βακτηριακά στελέχη παρουσιάζονται σε αφθονία στα κόπρανα ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο όπως *Clostridium spp* , *Bacteroides* και *Bifidobacterium spp* σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκινώματος όπου η εντερική χλωρίδα είναι εμπλουτισμένη με βακτήρια όπως *Lactobacillus spp* και *Eubacterium aerofaciens* , δηλαδή βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ.

Σε νεότερες μελέτες αναζητάται η σχέση της δυσβίωσης της εντερικής μικροχλωρίδας και του ορθοκολικού καρκίνου(168). Τα ευρήματα των μελετών αυτών σε δείγματα καρκίνου παχέος εντέρου αναδεικνύουν την παρουσία χλωρίδας με αυξημένη συγκέντρωση σε *Fusobacterium nucleatum* στους ασθενείς αυτούς, ενώ φαίνεται σε αρκετά προκλινικά μοντέλα ότι το *Fusobacterium nucleatum* διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως ενισχυτής του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σε αρκετά κομμάτια της βιολογίας του καρκίνου.

Φαίνεται πως το *Fusobacterium nucleatum* ασκεί ογκογόνο δράση μέσω των προσκολλητινών *FadA* και *Fap2* . Συγκεκριμένα η πρόσδεση της προσκολλητινής *FadA* του μικροβίου στην εκαδχερίνη της επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων προάγει την ενεργοποίηση της ογκογονικής σηματοδότησης *Wnt/β-κατενίνης* . Η πρόσδεση της προσκολλητινής *Fap2* στον υποδοχέα *TIGIT* και στον δισακχαρίτη *Gal-GalNAc* επιδρά στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυττάρων-

φονέων (Natural Killer Cells) και διευκολύνει την προσκόλληση του *Fusobacterium nucleatum* στα κύτταρα του καρκίνου του παχέος εντέρου αντίστοιχα (168).

Επίσης βακτήρια όπως το εντεροτοξigenικό *Bacteroides fragilis* (ETFB) και η *Escherichia coli* (*E.coli*), που εκφράζει το γονιδιακό νησίδιο pkS^+ , αφθονούν σε προκαρκινικές βλάβες, όπως αδενώματα, και καρκινικούς ιστούς. Σε προκλινικά μοντέλα φαίνεται να ενισχύουν αμφότερα την καρκινογένεση (166).

Μελετητές προτείνουν το «διπλής κρούσεως» μοντέλο (169), για την περιγραφή της επίδρασης της σύνθεσης και σύστασης της εντερικής μικροχλωρίδας στην εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου όπου η φλεγμονή στοχεύει τόσο στο γενετικό υλικό των κυττάρων προάγοντας βλάβες στο DNA, όσο και στη μικροχλωρίδα. Σε αυτό το μοντέλο, η φλεγμονή ευνοεί τον αποικισμό του βλεννογόνου των ασθενών, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου, από παθογόνα βακτήρια (όπως τα βακτήρια *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Shigella*, *Salmonella* και μερικά στελέχη *E.coli* που φέρουν pkS γονίδια), που παράγουν γονοτοξικές ουσίες οι οποίες προκαλούν σοβαρές βλάβες στο DNA των επιθηλιακών κυττάρων, και παράλληλα δημιουργεί ευκαιρία για τα βακτήρια αυτά να προσκολληθούν στο βλεννογόνο του κόλου μέσω της μείωσης της τόσο της προστατευτικής βλέννης, όσο και της παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Αντίθετα, ευκαιριακοί μικροοργανισμοί, όπως το *Fusobacterium nucleatum*, μπορούν να πολλαπλασιάζονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου και συνήθως δρουν διαταράσσοντας τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, προάγοντας την αγγειογένεση του καρκινικού ιστού και την επαγωγή φλεγμονής.

Παρ' ότι και άλλα μικρόβια πιθανότατα συμμετέχουν στην εξέλιξη προς ορθοκολικό καρκίνο, οι ως άνω ερευνητές τονίζουν τα πολύπλοκα αποτελέσματα της φλεγμονής τόσο στη μικροβιακή σύνθεση και δραστηριότητα όσο και στη δυνατότητα του ξενιστή να προστατεύει εαυτόν από τη δυσβιωτική μικροχλωρίδα (170).

Άλλοι συγγραφείς μελέτησαν το ρόλο της μικροχλωρίδας στη φλεγμονή στο έντερο και πρότειναν μοντέλο καρκινογένεσης που περιλαμβάνει διάφορες παραμέτρους της παθογένεσης του καρκίνου, δηλαδή μεταλλάξεις επιθηλιακών κυττάρων, διαταραχή στην ακεραιότητα του βλεννογόνου, μεταβολή των μικροχλωρίδων και ανάπτυξη φλεγμονής.

Στη μελέτη τους σε πειραματόζωα διαπίστωσαν ότι μεταλλάξεις στα επιθηλιακά κύτταρα οδηγούν σε χαλάρωση των ενδοκυτταρικών συνδέσμων και μείωση στην παραγωγή βλέννης με συνέπεια μειωμένη ακεραιότητα του βλεννογόνου.

Επακόλουθο αυτού είναι η αλλόθεση βακτηρίων από τον αυλό στο χόριο, όπου μικροβιακά προϊόντα συνδέονται με υποδοχείς Toll-like-receptor σε κύτταρα της μυελοειδούς σειράς, τα οποία διεγείρονται και απελευθερώνουν IL-1, IL-6 και κυρίως IL-23, που είναι υπεύθυνη με τη σειρά της για τη διέγερση T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων για παραγωγή της ιντερλευκίνης IL-17.

Η IL-17 ενεργοποιεί το μεταγραφικό παράγοντα STAT3 στα επιθηλιακά κύτταρα, ο οποίος αυξάνει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων με συνέπεια προσθήκη επιπλέον μεταλλάξεων.

Οι αλλαγές αυτές στο επιθήλιο επιβαρύνουν την ήδη διαταραγμένη ακεραιότητα του επιθηλίου, επιδεινώνοντας την αλλόθεση βακτηρίων και συμβάλλουν στο φαύλο κύκλο: βακτηριακή αλλόθεση – φλεγμονή – καρκίνος (171) .

2.6 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση του μικροβιώματος καθώς φάνηκε ότι συγκεκριμένες κατηγορίες ειδών αναπτύσσονται στο εντερικό μικροβίωμα, ανάλογα με τα κύρια μακροθρεπτικά συστατικά της διαίτας.

Η υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος σε σχέση με τα φρούτα και τα λαχανικά αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη βακτηριδίων που μπορεί να συμβάλλουν σε ένα πιο εχθρικό περιβάλλον του εντέρου (172) .

Η διαίτα Δυτικού τύπου χαρακτηρίζεται κυρίως από βακτήρια του φύλου Firmicutes και χαμηλή βακτηριακή ταξινόμηση ενώ η φυτικού τύπου διαίτα συσχετίστηκε με βακτήρια του φύλου Bacteroidetes και αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (133) .

Η μεσογειακή διατροφή , η οποία βασίζεται σε μια ισορροπημένη πρόσληψη φρούτων , δημητριακών, μονοακόρεστων (ελαιόλαδο) και πολυακόρεστων (ω3- ω6) λιπαρών, λαχανικών , θεωρείται το πρότυπο για έναν υγιεινό τρόπο ζωής. Έχει βρεθεί ότι τέτοιες δίαιτες έχουν αντιφλεγμονώδεις ικανότητες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση της φλεγμονής σε ασθένειες .

Η εντερική χλωρίδα των ατόμων με μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από χαμηλότερους αριθμούς Bacillaceae , Proteobacteria , μειωμένης συγκέντρωσης οξείας φάσης C αντιδρώσας πρωτεΐνης, αλλά υψηλότερους πληθυσμούς Clostridium και Bacteroidetes (173) .

Οι χορτοφαγικές δίαιτες αναγνωρίζονται επίσης ως υγιείς και ωφέλιμες δίαιτες αφού παρέχουν προστασία του ξενιστή από διάφορες χρόνιες, μεταβολικές και φλεγμονώδεις διαταραχές. Μελέτες έδειξαν ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες θα μπορούσαν να μειώσουν την αναλογία των ειδών Clostridium cluster XIVa αλλά να αυξήσουν τον αριθμό των Faecalibacterium prausnitzii, Clostridium clostridioforme και Bacteroides Prevotella (174) .

Επίσης η σύσταση της διαίτας διαμορφώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου , μέσω των μεταβολικών διεργασιών της εντερικής χλωρίδας , με την έκκριση βακτηριακών τοξινών και μικροβιακών μεταβολικών προϊόντων .

Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης με τη διατροφή , μέσω του μεταβολισμού της , απελευθερώνει τοξικούς μεταβολίτες όπως αμμωνία , θειούχες ενώσεις υδρογόνου, αμίνες , φαινόλες , θειόλες , ινδόλες.

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα και in vitro δείχνουν ότι ενώσεις όπως η αμμωνία, οι φαινόλες , η ρ-κρεσόλη, ορισμένες αμίνες και υδρόθειο, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη ή την εξέλιξη της καταστροφής του εντερικού φραγμού , της φλεγμονής, της βλάβης του DNA και της εξέλιξης του ορθοκολικού καρκίνου (175) .

Η αμμωνία μπορεί να απορροφηθεί και να ανακυκλωθεί σε οδούς απαμίνωσης στο ήπαρ και μπορεί να απορροφηθεί και να αποτοξινωθεί με προβιοτικό Lactobacilli. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις, η αμμωνία παρεμποδίζει τον κυτταρικό μεταβολισμό, είναι κυτταροτοξική και επάγει φλεγμονή και επιθηλιακό πολλαπλασιασμό (176) .Σε πειράματα σε αρουραίους, δείχθηκε ότι η αμμωνία αλληλεπιδρώντας με N-νιτρώδο ενώσεις επάγει καρκίνο του παχέος εντέρου (177) .

Οι αμίνες και τα νιτρικά άλατα μπορούν να χρησιμοποιηθούν από προαιρετικά και αναερόβια βακτήρια του παχέος εντέρου για να καταλύσουν τον σχηματισμό N-νιτρο-ζαμινών, τα οποία συγκαταλέγονται στα πιο ισχυρά πειραματικά προκαρκινογόνα (178) .

Το θειούχο υδρογόνο παράγεται από τα βακτήρια που μειώνουν τη θειική δράση σε απόκριση των ενώσεων θείου που προέρχονται από τη διαίτα, των εντερικών εκκρίσεων και της απολέπισης των κυττάρων ή των χημικών οξέων πλούσιων σε θείο όπως η ταυρίνη.

Πειραματικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το υδρόθειο που παράγεται από αυτούς τους μικροοργανισμούς είναι προ-φλεγμονώδες (179) και γονιδιοτοξικό σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Η ζύμωση πρωτεϊνών έχει επίσης ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αρωματικών αμινοξέων, τα οποία με τη σειρά τους μεταβολίζονται σε φαινόλες και p-cresol προτού εκλυθούν στα ούρα ως πιθανά βιοδείκτες κατανάλωσης πρωτεϊνών (175) .

Παρόλο που τα στοιχεία για το καρκινογόνο δυναμικό τους στον άνθρωπο είναι περιορισμένα, οι πειραματικές μελέτες έχουν δείξει την ικανότητα να βλάψουν την κυτταρική δομή και να αυξήσουν τη διαπερατότητα (180) . Θεωρητικά , αυτές οι αλλαγές θα μπορούσαν να αυξήσουν την ευαισθησία του επιθηλίου του παχέως εντέρου σε καρκινικούς όγκους.

Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) είναι συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηριδίων και έχουν την ιδιότητα να προκαλούν φλεγμονή.

Ο εντερικός σωλήνας είναι μια δεξαμενή LPS. Το LPS (αλλιώς ενδοτοξίνη) μπορεί να ενεργοποιήσει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και σε χαμηλές δόσεις να επάγει χρόνια φλεγμονή.

Η μετατόπιση του μορίου αυτού από τον εντερικό αυλό στην κυκλοφορία μπορεί να γίνει μέσα από δύο οδούς: με άμεση διάχυση μέσω της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας ή μέσω της απορρόφησης και ενσωμάτωση του LPS στα χυλομικρά.

Η αύξηση των επιπέδων του LPS στην κυκλοφορία του αίματος ονομάζεται μεταβολική ενδοτοξιναιμία.

Οι ιστοί στόχοι του LPS είναι ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ και το ενδοθήλιο, όπου επάγει την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών.

Έτσι η διαίτα με πολλά λιπαρά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του LPS στην κυκλοφορία του αίματος από τα βακτήρια του εντέρου ,σε αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης σε παθογόνους μικροοργανισμούς (Staphilococcus, Escherichia Coli , Enterobacteriaceae) και

φλεγμονή, η οποία τελικά οδηγεί στην εμφάνιση χρόνιων μεταβολικών νοσημάτων και καρκίνου (181) .

Τα υπολείμματα πρωτεϊνών και τα χολικά οξέα που διεγείρονται από το λίπος μεταβολίζονται επίσης από το μικροβίωμα σε φλεγμονώδεις και / ή καρκινογόνους μεταβολίτες, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο νεοπλασματικής εξέλιξης. Ισχυρά πειραματικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα δευτερεύοντα χολικά οξέα λιθοχολικό και δεοξυχολικό οξύ, ως αποτέλεσμα της ικανότητας του μικροβιώματος του εντέρου να αποσυζεύει και να αφυδατώνει τα πρωτογενή χολικά οξέα είναι καρκινογόνα για το παχύ έντερο (182) .

Η κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά και πτωχής σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες αυξάνει την συγκέντρωση των βακτηρίων του φύλου Bacteroidetes , που είναι υπεύθυνα για τη μείωση του ρυθμού σύνθεσης λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (183) .

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας , οξικό οξύ , βουτυρικό οξύ , προπιονικό οξύ , είναι οι κύριοι μεταβολίτες που παράγονται από τον μικροβιακό μεταβολισμό του υδατανθράκων της πρωτεΐνης και των φυτικών ινών (184) .

Το βουτυρικό οξύ ασκεί πολλαπλές δράσεις στο εντερικό επιθήλιο, τόσο στη μεταβολική όσο και στην ανοσολογική του λειτουργία, με καταστολή φλεγμονωδών οδών (TNF- α) και αντιφλεγμονωδών οδών (IL-10) ενώ διαθέτει και αποπτωτικές ιδιότητες στα καρκινικά κύτταρα του ξενιστή (185) .

Επιπλέον η μειωμένη παραγωγή βουτυρικού οξέους οδηγεί σε απώλεια των ανασταλτικών ιδιοτήτων του στην ογκογένεση μέσω της αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt που συνδέεται με την καρκινογένεση στο κόλον, της αναστολής πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης των νεοπλασματικών κυττάρων , του περιορισμού αγγειογένεσης του όγκου , της επαγωγής της απόπτωσης, της διαφοροποίησης των νεοπλασματικών κυττάρων του παχέος εντέρου (186) .

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, τα άτομα με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν μειωμένα τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ (192,193,) ενώ τα μειωμένα επίπεδα βουτυρικού οξέος μπορούν να είναι όχι μόνο βιοδείκτης του κινδύνου για καρκίνο αλλά και πρόοδος και σοβαρότητα του καρκίνου (189) .

Η επίδραση των πολυφαινόλων στον εντερικό μικροβιόκοσμο έχει μελετηθεί αρκετά, όπου έχουν εξεταστεί φαινολικές ουσίες από διάφορα προϊόντα φυτικής προέλευσης και κυρίως « blueberries » (190) , κακάο (191) , σόγια (192) , τσάι (193) και κρασί (194) .

Συνολικά, καταλήγουν στο ότι οι πολυφαινόλες διαμορφώνουν θετικά το μικροβιότοπο του ανθρώπινου εντέρου μειώνοντας τον πληθυσμό παθογόνων μικροοργανισμών όπως είναι το Clostridium perfringens, το Clostridium histolyticum και ορισμένα Gram αρνητικά βακτήρια, στελέχη του γένους Bacteroides και αυξάνοντας τον πληθυσμό ευεργετικών μικροοργανισμών όπως τα Bifidobacteria και Lactobacilli (195) .

Η διατροφή καθορίζει σημαντικά τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου . Οι πληθυσμοί που καταναλώνουν διαφορετικές δίαιτες έχουν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος γεγονός που συνεπάγεται και διαφορετικό κίνδυνο για την ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου . Η εφαρμογή διαιτητικών παρεμβάσεων είναι ικανή από μόνης να διαμορφώσει τη σύσταση του μικροβιώματος επιτυγχάνοντας , την μείωση της φλεγμονής και της ικανότητας πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων που αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς στην καρκινογένεση του ορθοκολικού καρκίνου (196).

2.7 Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ανεξάρτητα από το εάν οι μεταβολές της μικροβιακής χλωρίδας στον ορθοκολικό καρκίνο είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της διαταραγμένης κατάστασης (γονιδιακής , ανοσολογικής , και φλεγμονώδους) του ξενιστή , είναι σαφές ότι τα μικροβίωμα μπορεί να αποτελέσει πεδίο θεραπευτικών χειρισμών με στόχο την πρόληψη , επιβράδυνση της εξέλιξης ή ακόμα και τη θεραπεία νόσων όπως ο ορθοκολικός καρκίνος.

2.7.1 Προβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι μη παθογόνοι ζώντες μικροοργανισμοί (γαλακτοβάκιλλοι, σακχαρομύκητες , Bifidobacteria) της φυσιολογικής χλωρίδας που όταν ληφθούν σε κατάλληλες ποσότητες μέσω της τροφής δρουν ευεργετικά στον οργανισμό του δέκτη μέσω διαφορετικών μηχανισμών αλληλεπίδρασης με αυτόν (197) .

Ένας ζωντανός μικροοργανισμός λοιπόν, για να χαρακτηριστεί ως προβιοτικό, θα πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια: α) να ασκεί ευεργετική επίδραση στον ξενιστή , β) να είναι μη παθογόνος και μη τοξικός, γ) να περιέχει ένα μεγάλο αριθμό βιώσιμων κυττάρων, δ) να είναι ικανός για επιβίωση και μεταβολισμό εντός του εντέρου, ε) να παραμένει βιώσιμος κατά την αποθήκευση και τη χρήση, ζ) να έχει καλές οργανοληπτικές ιδιότητες και η) να έχει απομονωθεί από το ίδιο είδος ξενιστή στο οποίο χορηγείται.

Τα προβιοτικά έχουν χρήση σε διαφορετικά « κλινικά σενάρια » ανάλογα με τις ιδιότητες τους που θέλουμε να εκμεταλλευτούμε κάθε φορά καθώς συμμετέχουν στην παραγωγή αντιμικροβιακών μορίων που ανταγωνίζονται παθογόνα μικρόβια στην προσκόλληση και διεισδυση τους ενώ συμβάλλουν με τη δράση τους στην προστασία του επιθηλιακού φραγμού, στην ανοσορύθμιση και στην καταστολή των οδών φλεγμονής (198) .

Οι περισσότερες διαθέσιμες επιστημονικές πληροφορίες ως προς το ρόλο των προβιοτικών στον ορθοκολικό καρκίνο αφορούν τα γένη Bifidobacterium και Lactobacillus , τα οποία έχουν επιδείξει αντικαρκινικές ιδιότητες σε προκλινικές μελέτες μέσω διαφορετικών μηχανισμών όπως η αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων , η πρόκληση απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων , η διαμόρφωση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή , η αδρανοποίηση καρκινογόνων τοξινών και παραγωγή σύνθετων αντικαρκινογόνων ενώσεων (199)

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε προκύπτει ότι η χορήγηση προβιοτικών σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο μπορεί να μεταβάλλει τη σύνθεση του μικροβιώματος αυξάνοντας τη ποσότητα και τη δράση μικροβίων με ευεργετικές ιδιότητες όπως εκείνων που παράγουν βουτυρικό οξύ . Επίσης τα προβιοτικά ή οι μεταβολίτες τους έχουν πιθανή αντινεοπλασματική δραστηριότητα

μέσω της αναστολής της ανάπτυξης του όγκου όταν χορηγούνται σε ποντίκια .

Ένα καλό παράδειγμα είναι ο μεταβολίτης σιδήρου που εκκρίνεται από *Lactobacillus casei* , ικανός να προκαλέσει απόπτωση σε κύτταρα όγκου μέσω άμεσης ενεργοποίησης της οδού c - Jun αμινοτελική κινάσης (c-Jun N - terminal kinases - JNK) (200, 201).

Επιπλέον τα προβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοβάκιλλων και κυρίως του *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), μελετώνται ως υποστηρικτική θεραπεία για τη γαστρεντερική τοξικότητα που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία, χάρη στην ικανότητά τους να αποκαθιστούν την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους (202 , 203) .

Η πρόληψη της τοξικότητας της θεραπείας του ορθοκολικού καρκίνου , με μείωση της συχνότητας των διαρροιών , σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου που λαμβάνουν 5-FU (φθοριοουρακί-λη) με ταυτόχρονη χορήγηση *Lactobacillus rhamnosus* προκύπτει από αποτελέσματα μελετών (204).

Εκτός από τον ωφέλιμο ρόλο του *Lactobacillus rhamnosus GG* , στην ελάττωση των παρενεργειών της αντικαρκινικής θεραπείας , σε μελέτες που διεξάγονται εξετάζεται η πιθανή επίδραση του στην ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου είτε απευθείας στα καρκινικά κύτταρα είτε έμμεσα μέσω της διαμόρφωσης του ανοσοποιητικού συστήματος, τόσο in vitro όσο και in vivo καθιστώντας τον πιθανό υποψήφιο για ενσωμάτωση μελλοντικά στις αντικαρκινικές θεραπείες. (205,206,207,208) .

Παρά τα πειραματικά δεδομένα , περισσότερες κλινικές δοκιμές θα χρειαστούν για να υποστηρίξουν την κλινική χρησιμότητα των προβιοτικών στην πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου.

2.7.2 Πρεβιοτικά

Τα πρεβιοτικά είναι άπεπτα στοιχεία της διατροφής τα οποία οφελούν τον ξενιστή και πυροδοτούν τόσο την ανάπτυξη όσο και των πολλαπλασιασμό συμβιωτικών βακτηρίων, προσφέροντας έμμεσα οφέλη στην υγεία του ξενιστή.

Για να οριστεί μια ουσία ως πρεβιοτικό πρέπει να διαφεύγει της πέψης και μεταβολισμού της από το λεπτό έντερο , να τροποποιεί το επίπεδο ταξινόμησης των βακτηρίων στο παχύ έντερο μετά από τη ζύμωσή τους και να προσφέρει ορατά οφέλη στον καταναλωτή .

Τα σημαντικότερα πρεβιοτικά είναι οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης , οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS) , οι γαλακτοολιγοσακχαριτών (GOS) και η λακτουλόζη .

Η ζύμωση των πρεβιοτικών υδατανθράκων στο παχύ έντερο ευνοεί , την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs) και τη μείωση του pH του εντέρου , επιτρέποντας την ανάπτυξη ευεργετικών μικροβίων (*Bifidobacterium* , *Lactobacillus*) της χλωρίδας και μειώνοντας πληθυσμούς παθογόνων ή δυνητικά παθογόνων (209) .

Κάποια λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου έχουν επιπλέον την ικανότητα να ανταγωνίζονται την πρόσδεση εξωγενών μικροβίων στους υποδοχείς του επιθηλίου μέσω διέγερσης της παραγωγής

βλέννης από τα επιθηλιακά κύτταρα και της παραγωγής ανοσορυθμιστικών κυτοκινών .

Έτσι, τα πρεβιοτικά διασπώμενα από τα μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας ασκούν ευεργετική δράση στον οργανισμό μέσω τροποποίησης της σύστασης και λειτουργίας της (144, 210) .

2.7.3 Μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας - κοπράνων

Σημαντικές προσπάθειες καταβάλλονται για την «εξωγενή» τροποποίηση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος και την ευεργετική επίδραση του στον οργανισμό του λήπτη.

Η χορήγηση κοπράνων και συνοδού μικροχλωρίδας από υγιή δότη σε ασθενή λήπτη έχει ως στόχο την αποκατάσταση της βιοποικιλότητας της εντερικής μικροχλωρίδας , τον αποικισμό με ευβιωτικά βακτήρια και την αποκατάσταση των ανοσιακών μηχανισμών του λήπτη .

Η χρήση κοπράνων υγιών ατόμων για τη θεραπεία πασχόντων από εντερικές λοιμώξεις , όπως της ανθεκτικής λοίμωξης από *C. difficile* (CDI) , έχει δοκιμαστεί με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης (211) .

Σήμερα, αρκετές έρευνες εξετάζουν την παραπάνω προσέγγιση για τη θεραπεία και άλλων νόσων όπως των ιδιοπαθών φλεγμονόδων νόσων του εντέρου (212) .

Προκλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης της εντερικής χλωρίδας στη μείωση της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου , αν και η αποτελεσματικότητα σε κλινικές δοκιμές πρέπει να αποδειχθεί περαιτέρω (213) .

2.7.4 Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την εξάλειψη των βακτηρίων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της καρκινογένεσης και που ασκούν αρνητική δράση στην αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας.

Έρευνα έδειξε ότι το αντιβιοτικό μετρονιδαζόλη μπορεί να επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων που είναι θετικά στο *F. Nucleatum*. (214).

Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν τα αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου , καθώς οι καρκινικές βλάβες χρειάζονται δεκαετίες για να εμφανιστούν και η χορήγηση αντιβιοτικών ενισχύει την ανθεκτικότητα σε αυτά.

Επιπλέον η χρήση από του στόματος αντιβιοτικών συσχετίστηκε με έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος και της δυσβίωσης , κίνδυνος που παρατηρήθηκε ακόμη και μετά από ελάχιστη χρήση αντιβιοτικών ιδιαίτερα έναντι αναερόβιων οργανισμών που αποτελούν και τη πλειοψηφία του ανθρώπινου μικροβιώματος (215) .

2.7.5 Ο ρόλος του μικροβιώματος ως βιοδείκτη

Η χρήση του εντερικού μικροβιώματος ως βιοδείκτη της παρουσίας ή της σοβαρότητας του ορθοκολικού καρκίνου αποτελεί αντικείμενο ερευνών. Στόχος είναι η ανάδειξη καταρχήν μιας προγνωστικής εξέτασης ακριβής, προσιτής και μη επεμβατικής με υψηλή ευαισθησία τόσο για τον ορθοκολικό καρκίνο όσο και τα προχωρημένα αδενώματα.

Σήμερα, για τον προληπτικό έλεγχο της νόσου γίνεται διαγνωστική κολonosκόπηση σε ηλικία 50 ετών και άνω, ενώ ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά τεστ είναι ένα τεστ κοπράνων για τον καρκίνο του παχέος εντέρου που βασίζεται στην τεχνολογία του DNA.

Από μελέτες προκύπτουν ότι συγκεκριμένα είδη εντερικών βακτηρίων αφθονούν στα άτομα με καρκίνο του παχέος εντέρου.

Μεταξύ αρκετών υποψήφιων βακτηρίων, το *F. Nucleatum* (216) αναδείχθηκε ως βασικός δείκτης κατά την ποσοτικοποίησή του είτε μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα βακτήρια και συγκεκριμένα το *Clostridium symbiosum* (217), *C. hathewayi* (218) και τα βακτηρίδια που παράγουν κολιβακτίνη.

Η ποσοτικοποίηση του *F. nucleatum* στα δείγματα κοπράνων μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά ως βιοδείκτης διαφοροποίησης ασθενών, με παρουσία αδενωμάτων πολυπόδων στο παχύ έντερο ή που πάσχουν από ορθοκολικό καρκίνο, από τους υγιείς ανθρώπους και με τον κατάλληλο συνδυασμό με άλλες μη επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως το ανοσοχημικό τεστ κοπράνων (FIT) θα μπορέσουν στο μέλλον να αναπτύξουν ένα μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο βασισμένο σε εξετάσεις κοπράνων που θα στοχεύει σε έναν περιορισμένο αριθμό μικροβιακών ειδών για τον πρώιμο εντοπισμό προκαρκινωμάτων αλλοιώσεων ή του καρκίνου σε πρώιμα στάδια. (216) Επιπλέον δεδομένα από μελέτες εγείρουν τη δυνατότητα χρήσης του μικροβιώματος ως βιοδείκτη προγνωστικής πορείας της νόσου καθώς έδειξαν αντίστροφη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του *F. nucleatum* στον καρκινικό ιστό και της επιβίωσης από τον ορθοκολικό καρκίνο (219, 220).

Η ποσοτικοποίηση του *F. Nucleatum* στον καρκινικό ιστό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης της νόσου και κυρίως, παρέχει ελπίδα ότι η εκρίζωση του βακτηριδίου μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση και την επιβίωση του ορθοκολικού καρκίνου.

Εκτός από τον ρόλο του μικροβιώματος στην καρκινογένεση και στην προαγωγή όγκων, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι το μικροβίωμα του εντέρου μεσολαβεί στην αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της χημειοθεραπείας. Σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου του παχέος εντέρου με υψηλές συγκεντρώσεις *F. nucleatum*, τα νεοπλάσματα ήταν πιο ανθεκτικά σε ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά, την οξαλιπλάτινη. Το *F. nucleatum* ενεργοποιεί την αυτοφαγία (μία κυτταρική διαδικασία ανακύκλωσης που επηρεάζει την επιβίωση του κυττάρου) μέσω του υποδοχέα TLR4 που εκφράζεται στα νεοπλασματικά κύτταρα, καθιστώντας τα κύτταρα αυτά πιο

ανθεκτικά στον κυτταρικό θάνατο που προκαλεί η οξαλιπλατίνη (221).

Η εμπλοκή στον καρκίνο του παχέος εντέρου συγκεκριμένων ειδών μικροβίων επιτρέπει στο μικροβίωμα του εντέρου να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την προβλέψη στην ανταπόκριση της θεραπείας ή τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις και ταυτόχρονα την τροποποίηση της σύνθεσης του για τη βελτίωση της θεραπείας του καρκίνου .

Ένα κομμάτι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος αφορά την κατανόηση του μηχανισμού μέσω του οποίου το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει την επιτυχία της ανοσοθεραπείας . Η ανοσοθεραπεία είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για πολλούς τύπους καρκίνων και έχει καταστεί βασικός πυλώνας της θεραπείας του καρκίνου.

Νέα δεδομένα έδειξαν ότι υπάρχει ένα μέρος , μία υποομάδα, ασθενών με προχωρημένο καρκίνο παχέος εντέρου, που φάνηκε να επωφελούνται από την ανοσοθεραπεία. Η υποομάδα αυτή είναι ασθενείς, που έχουν τη λεγόμενη μικρό-δορυφορική αστάθεια (microsatellite instability, MSI), μία αδυναμία της επιδιόρθωσης λαθών (Mismatch Repair, MMR) του DNA των κυττάρων του όγκου (222 , 223) .

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί τύπο θεραπείας που στοχεύει στη μεταβολή της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος και τη διαμόρφωση της ανοσολογικής απάντησης απέναντι στο νεόπλασμα , ενεργοποιώντας και κατευθύνοντας το , να καταπολεμήσει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Ο τρόπος, που το επιτυγχάνουν αυτό, είναι, συνήθως, μέσω της υπέρ-έκφρασης μορίων, τους αναστολείς ανοσοελέγχου ή αναστολείς ανοσοκατασταλτικών οδών (programmed cell death 1 ligand 1 axis / PD-L1 , programmed cell death 1 / PD-1, cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4/ CTLA4, checkpoint inhibitors) της διαδικασίας ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού.

Το μικροβίωμα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στο συντονισμό του ανοσοποιητικού συστήματος και επιτυγχάνει , μέσω της αναστολής της υπέρ-έκφρασης μορίων όπως είναι τα PD-L1, PD-1, CTLA4 , την ενίσχυση της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων, που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. (224,225,226) .

Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ορισμένα βακτήρια συσχετίζονταν θετικά με την ανοσοθεραπευτική απόκριση και περιλαμβάνονται της *Akkermansia muciniphila* (224) *B. Fragilis* (226) , *Bifidobacterium* spp. (225) .

Θα ακολουθήσουν και άλλες κλινικές δοκιμές για να μελετηθεί ο ρόλος και η δυνατότητα αξιοποίησης των βακτηρίων ως προγνωστικοί βιοδείκτες απάντησης στην ανοσοθεραπεία ενώ στόχος είναι να διερευνηθεί κατά πόσο η δημιουργία ενός πιο ευνοϊκού μικροβιώματος στους καρκινοπαθείς θα τους βοηθήσει να ανταποκριθούν καλύτερα στα νέα αντικαρκινικά φάρμακα.

3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών της εντερικής μικροχλωρίδας που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις όσο και σε παθολογικές αναμένεται στο απώτερο μέλλον να βελτιώσει ποικίλες πτυχές της παθολογίας του ανθρώπου.

Η διατροφή, μπορεί να τροποποιήσει το μικροβίωμα, μέσω των πολυάριθμων μεταβολιτών, ξενοβιοτικών και ενδοβιοτικών. Οι μεταβολές της σύνθεσης και της λειτουργίας του μικροβιώματος θεωρείται ότι αποτελούν παθητική αντίδραση στις αλλαγές στο μικροπεριβάλλον και μέσω της ενδοτοξιναιμίας ενδέχεται στην πραγματικότητα να είναι ένας ενεργός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου.

Ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι η επιλογή γονιδιοτοξικών βακτηριδίων μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκκίνηση και προώθηση του ορθοκολικού καρκίνου.

Η αυξημένη κατανόηση των μετατοπίσεων της βακτηριδιακής κοινότητας, που πραγματοποιούνται στο πλαίσιο του ορθοκολικού καρκίνου, θα επιτρέψει μελλοντικές θεραπευτικές και προληπτικές στρατηγικές βασισμένες σε διαμόρφωση εντερικής μικροβιολογίας και αλληλεπιδράσεις μικροβίων - ξενιστών που μπορεί να αποτελέσουν ένα κρίσιμο τμήμα του οπλοστασίου έναντι αυτού του θανατηφόρου τύπου καρκίνου.

Ωστόσο υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες και πειράματα για να διασαφηνιστεί η αλληλεπίδραση του μικροβιώματος, του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, των γενετικών παραγόντων, της διατροφής και του ορθοκολικού καρκίνου προτού προχωρήσουμε σε στοχευμένες θεραπείες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bingham SA Diet and colorectal cancer prevention *Biochem Soc Trans.* 2000 Feb;28(2):12-6
2. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295–308
3. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5:e1373208_
4. Russo E, Taddei A, Ringressi MN, Ricci F, Amedei A. The interplay between the microbiome and the adaptive immune response in cancer development. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:594–605.
5. Russo E, Bacci G, Chiellini C, Fagorzi C, Niccolai E, Taddei A, Ricci F, Ringressi MN, Borrelli R, Melli F, Miloeva M, Bechi P, Mengoni A, Fani R, Amedei A. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Front Microbiol.* 2018;8:2699.
6. Lichtenstein, P. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer — analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.* 343, 78–85 (2000).
7. Czene, K., Lichtenstein, P. & Hemminki, K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish family-cancer database. *Int. J. Cancer* 99, 260–266 (2002).
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
9. Παπαδάκου Μ.: *Επιδημιολογία του καρκίνου. Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων-Ογκολόγων Ελλάδος. Κλινική Ογκολογία: , 2007.*
10. National Cancer Registry Ireland. *Cancer Trends No 9. Cancers of colon, rectosigmoid junction and rectum.* May 2011.
11. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer *BMJ.* 2007 Oct 6;335(7622):715-8
12. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH, Hancock J, Hay RJ, Hunter-Merrill R, Huynh C, Hosgood HD, Johnson CO, Jonas JB, Khubchandani J, Kumar GA, Kutz M, Lan Q, Larson HJ, Liang X, Lim SS, Lopez AD, MacIntyre MF, Marczak L, Marquez N, Mokdad AH, Pinho C, Pourmalek F, Salomon JA, Sanabria JR, Sandar L, Sartorius B, Schwartz SM, Shackelford KA, Shibuya K, Stanaway J, Steiner C, Sun J, Takahashi K, Vollset SE, Vos T, Wagner JA, Wang H, Westerman R, Zeeb H, Zoeckler L, Abd-Allah F, Ahmed MB, Alabed S, Alam NK, Aldhahri SF, Alem G, Alemayohu MA, Ali R, Al-Raddadi R, Amare A, Amoako Y, Artaman A, Asayesh H, Atnafu N, Awasthi A, Saleem HB, Barac A, Bedi N, Bensenor I, Berhane A, BernabéE, Betsu B, Binagwaho A, Boneya D, Campos-Nonato I, Castañeda-Orjuela C, Catalá-

- López F, Chiang P, Chibueze C, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Damtew S. Global Burden of Disease Cancer Collaboration JAMA Oncol. 2017;3(4):524.
13. Center MM, Jemal A, Smith RA, et al. Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2009; 59: 366–78.
 14. Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lancet Oncol 2012; 13: 790–801.
 15. Elder JP , Castro FG , DeMoor C . et al. Differences in cancer risk-related behaviors in Latino and Anglo adults. Prev Med. 1991;20:751–63
 16. Flood DM , Weiss NS , Cook LS . et al. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control. 2000;11:403–1
 17. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Sinha R Cancer. 2012;118(14):3636.
 18. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:177-193.
 19. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013 [serial online]. J. Natl Cancer Inst. 2017;109:djw322.
 20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
 21. Talicia Tarver Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS)
Pages 366-367 .
 22. Ferlay J. , Colombet M Soerjomataram L. Dyba T, Randi G, Bettio M ,Gavin A, Visser O. Bray F . Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 European Journal Of Cancer. November 2018 , Volume 103, Pages 356-387.
 23. Tzala E. Multivariate analysis of spatial and temporal variation in cancer mortality in Greece. PhD thesis. Department of Epidemiology and Public Health, Imperial College London. 2004.
 24. Horner, MJ; Mariotto, A; Miller, BA; Feuer, EJ; Altekruse, SF; Lewis, DR; Clegg, L; Eisner, MP; Reichman, M; Edwards, BK SEER cancer statistics review, 1975-2005 U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute .2008
 25. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov;22(4):191-7
 26. American Cancer Society,Colorectal Cancer Facts and Figures Special Edition 2005
 27. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016.

28. TL Fairley, CJ Cardinez, J Martin, L Alley, C Friedman . Colorectal cancer in US adults younger than 50 years of age, 1998–2001 *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5 Suppl):1153-61
29. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (w w w. seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER .
30. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18: 1695-1698
31. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS, De P, Tervonen H, Walsh PM, Bucher O, Engholm G, Jackson C, McClure C, Woods RR, Saint-Jacques N, Morgan E, Ransom D, Thursfield V, Møller B, Leonfellner S, Guren MG, Bray F, Arnold M Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population –based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;4(7):511-518.
32. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, Vierkant RA, Aakre JA, Larson DW *Medicine (Baltimore)*. 2008 Sep;87(5):259-63.
33. Σημαντική αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού στους κρητικούς νεότερους των 50 ετών, τα τελευταία 20 έτη (1993-2013). Πρόβλεψη για μεγαλύτερη αύξηση την επόμενη δεκαετία. Σηφάκη-Πιστόλα Δ., Σαλούστρος Ε., Πιτσούλης Γ., Βαμβακάς Λ., Γεωργούλιας Β., Λιονής Χ. 23ο Ελληνικό Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα, Απρίλιος 2017
34. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66:683–691.
35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30.
36. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn K A, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int. J. Cancer*. 2011;128: 1668-1675.
37. Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, et al. A Prospective Evaluation of Endogenous Sex Hormone Levels and Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *J. Natl. Cancer Inst*. 2015 ;107
38. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res*. 2008;68: 329-337
39. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Göke B: Risk of advanced colorectal neo-plasia according to age and gender. *PLoS ONE* 2011;6:e20076
40. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U: Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br. J. Cancer* 2007;96:828–831

41. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J: A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014;63:1112–1119.
42. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J. Gastroenterol.* 2015;21:5167–5175.
43. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J.* 2012;59:A4444
44. Weber TK , Chin HM , Rodriguez-Bigas M . et al. Novel hMLH1 and hMSH2 germline mutations in African Americans with colorectal cancer. *JAMA.* 1999;281:2316–20.
45. Freeman HP , Alshafie TA . Colorectal cancer in poor blacks. *Cancer.* 2002;94:2327–32.
46. De Jong AE , Morreau H, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, Kleibeuker JH, Griffioen G, Cats A, Vasen HF. Prevalence of adenomas among young individuals at average risk for colorectal cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):139-43
47. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, Jenkins MA, Win AK, Gattas M, Walsh MD, Clendenning M, McKeone D, Walters R, Roberts A, Young A, Hampel H, Hopper JL, Goldblatt J, George J, Suthers GK, Phillips K, Young GP, Chow E, Parry S, Woodall S, Tucker K, Muir A, Field M, Greening S, Gallinger S, Green J, Woods MO, Spaetgens R, de la Chapelle A, Macrae F, Walker NI, Jass JR, Young JP. Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: a genetics clinic study *Int J Colorectal Dis.* 2010 Jun;25(6):703-12.
48. Munkholm P . Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Sep;18 Suppl 2:1-5
49. Mark C. Mattar, Denver Lough, Michael J. Pishvaian, and Aline Charabaty¹ Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer *Gastrointest Cancer Res.* 2011 Mar-Apr; 4(2): 53–61.
50. Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A, Kornbluth A, Mittmann U, Esendal B. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion.* 2006;73(1):11-9. Epub 2006 Jan 10.
51. Julka MI, Cherukuri M, Lamah R. Screening for cancerous and precancerous conditions of the colon. *Prim Care.* 2011 Sep;38(3):449-68.
52. Gyde SN1, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, Lofberg R, Brostrom O, Hellers G. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut.* 1988 Feb;29(2):206-17
53. Gillen CD1, Andrews HA, Prior P, Allan RN Crohn's disease and colorectal cancer *Gut.* 1994 May;35(5):651-5.

54. Lindberg B1, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Granqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996 Dec;31(12):1195-204
55. Boardman LA1, Morlan BW, Rabe KG, Petersen GM, Lindor NM, Nigon SK, Goldberg J, Gallinger S. Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007 Oct;5(10):1195-8. Aug 16.
56. Kory W.Jasperson , Thérèse M.Tuohy , Deborah W.Neklason Randall W.Burt Hereditary and Familial Colon Cancer *Gastroenterology* .Volume 138, Issue 6, May 2010, 2044-2058
57. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research ,Food , Nutrition, Psysical Activity, and the Prevention of Cancer : A Global Prospective .Washington OC : American Institute of Cancer Research, 2007
58. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer.*_2008;7(1):27-39. Epub 2007 Nov 13
59. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Vasen HF; DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis *Gut.* 2004 Mar;53(3):381-6.
60. Lubbe SJ , Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 20;27(24):3975-80
61. Gammon A; Jasperson K; Kohlmann W; Burt RW Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2009; 23(2):219-31
62. Jeremy R.Jass *Gastrointestinal Polyposes: Clinical, Pathological and Molecular Features.* *Gastroenterology Clinics of North America* Volume 36, Issue 4, December 2007, Pages 927-946
63. Karam S Boparai, Elisabeth M H Mathus-Vliegen, Jan J Koornstra, Fokko M Nagengast, Monique van Leerdam, Carel J M van Noesel, Martin Houben, Annemieke Cats, Liselotte P van Hest, Paul Fockens, Evelien Dekker. Increased colorectal cancer risk during follow – up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a mmulticentre cohort study . *Gut* 2009 Volume 59, Issue 8 .
64. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* 2016; 122:1254.
65. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19:758.
66. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765
67. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 May 15;124(10):2406-15.

68. Hoirun Nisa, Suminori Kono, Guang Yin, Kengo Toyomura, Jun Nagano, Ryuichi Mibu, Masao Tanaka, Yoshihiro Kakeji, Yoshihiko Maehara, Takeshi Okamura, Koji Ikejiri, Kitaroh Futami, Takafumi Maekawa, Yohichi Yasunami, Kenji Takenaka, Hitoshi Ichimiya, and Reiji Terasaka. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study *BMC Cancer*. 2010; 10: 274.
69. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1331.
70. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann. Intern. Med.* 2004 Apr 20;140(8):603-13.
71. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Jensen MK, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Bergmann M, Kontopoulou D, Trichopoulou A, Kassapa C, Masala G, Krogh V, Vineis P, Panico S, Tumino R, van Gils CH, Peeters P, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Skeie G, Lund E, Agudo A, Ardanaz E, López DC, Sanchez MJ, Quirós JR, Amiano P, Berglund G, Manjer J, Palmqvist R, Van Guelpen B, Allen N, Key T, Bingham S, Mazuir M, Boffetta P, Kaaks R, Riboli E. Life time and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2007 Nov 1;121(9):2065-72
72. Poynter JN, Haile RW, Siegmund KD, Campbell PT, Figueiredo JC, Limburg P, Young J, Le Marchand L, Potter JD, Cotterchio M, Casey G, Hopper JL, Jenkins MA, Thibodeau SN, Newcomb PA, Baron JA; Colon Cancer Family Registry. Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor micro satellite instability status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Oct;18(10):2745-50
73. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:265.
74. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:794
75. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann. Intern. Med.* 1995 Mar 1;122(5):327-34.

76. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC .Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States) *Cancer Causes Control*. 1996 Mar; 7(2):253-63.
77. Ning Y1, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes. Rev*. 2010 Jan;11(1):19-30
78. Giovannucci E. Insulin and colon cancer *Cancer Causes and Control* . March 1995, Volume 6, Issue 2, pp 164–179
79. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, Norat T, Rinaldi S, Nieters A, Biessy C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Grønbaek H, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Trichopoulos D, Oikonomou E, Trichopoulou A, Panico S, Vineis P, Berrino F, Tumino R, Masala G, Peters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Lund E, Mendez MA, Tormo MJ, Barricarte A, Martínez-García C, Dorronsoro M, Quirós JR, Hallmans G, Palmqvist R, Berglund G, Manjer J, Key T, Allen NE, Bingham S, Khaw KT, Cust A, Kaaks R. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP -2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition *Int. J. Cancer*. 2007 Jul 15;121 (2):368-76.
80. Rinaldi S1, Rohrmann S, Jenab M, Biessy C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Vineis P, Nieters A, Linseisen J, Pischon T, Boeing H, Hallmans G, Palmqvist R, Manjer J, Wirfält E, Crowe FL, Khaw KT, Bingham S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Ardanaz E, Jakszyn P, Ramon Quiros J, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Slimani N, Ferrari P, Byrnes GB, Riboli E, Kaaks R. Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3108-15.
81. Siddiqui AA, Spechler SJ, Huerta S, Dredar S, Little BB, Cryer B. Elevated HbA1c is an independent predictor of aggressive clinical behavior in patients with colorectal cancer: a case-control study. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2486-94.
82. Ma Y, Yang W, Song M, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br. J. Cancer* 2018; 119:1436.
83. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am. J. Gastroenterol* 2011; 106:1911.
84. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 2009 Feb 24;100(4):611-6
85. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, Chaussade S, Baron JA. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101(4): 256-26

86. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, *et al.* Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741-1750.
87. Chan A , Giovannucci E, Meyerhardt J, Schernhammer E, Wu K., Fuchs Ch. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men *Gastroenterology* 2008;134:21–28
88. Johnson JR, Lacey JV, Jr., Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18: 196-203.
89. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Fuchs C, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma *Ann. Intern. Med.* 1998 May 1;128(9):705-12.
90. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
91. Cheryl Ritenbaugh, Janet L. Stanford, LieLing Wu, James M. Shikany, Robert E. Schoen, Marcia L. Stefanick, Vicky Taylor, Cedric Garland, Gail Frank, Dorothy Lane, Ellen Mason, S. Gene McNeeley, Joao Ascensao, and Rowan T. Chlebowski, Conjugated Equine Estrogens and Colorectal Cancer Incidence and Survival: The Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Oct; 17(10): 2609–2618.
92. Doll, R. & Peto, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl Cancer Inst.* 66, 1191–1308 (1981).
93. Zhang, F. F. et al. Preventable cancer burden associated with poor diet in the United States. *JNCI Cancer Spectr.* 3, pkz034 (2019).
94. Geoffrey R. Howe, Enrique Benito, Roberto Castelleto, Jacqueline Cornée, Jacques Estève, Richard P. Gallagher, José M. Iscovich, Jiao Deng-ao, Rudolf Kaaks, Gabriel A. Kune Dietary Intake of Fiber and Decreased Risk of Cancers of the Colon and Rectum: Evidence From the Combined Analysis of 13 Case-Control Studies *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 84, Issue 24, 16 December 1992, Pages 1887–1896
95. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N. Engl. J. Med.* 1990 Dec 13;323(24):1664-72.
96. Michels KB, Edward Giovannucci, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92:1740

97. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Hartman AM, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer : a pooled analysis of prospective cohort studies: *Jama* 2005 ;294:2849-2857
98. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003 May 3;361(9368):1496-50
99. Chan A., Giovannucci E. Primary Prevention of Colorectal Cancer *Gastroenterology* Volume 138, Issue 6, May 2010, Pages 2029-2043.e10
100. Giovannucci E¹, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer *Ann Med*. 1994 Dec;26(6):443-52
101. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2406-14
102. Cross AJ, Sinha R Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44 (1): 44-55.
103. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res* 2003 15; 63 (10): 2358-60
104. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE Meat consumption and risk of colorectal cancer *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):172-82.
105. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM, Bakker EJ, van't Veer P, Kampman E. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov 15;166(10):1116-25.
106. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load and cancer risk: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 ;87:1793-1801
107. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Shaikat A, Rutherford RE, Daniel CR, Cohen V, Dash C Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal

colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Mar;2(3):213-23

108. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Pietinen P, Potter JD, Rohan TE, Terry P, Toniolo P, Virtanen MJ, Willett WC, Wolk A, Wu K, Yaun SS, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies *J. Natl. Cancer Inst.* 2004 Jul 7;96(13):1015-22
109. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men *J Natl Cancer Inst.* 2002 Mar 20;94(6):437-46
110. Zhang X, Keum N, Wu K, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: Results from the nurses' health study and health professionals follow-up study. *Int. J. Cancer* 2016; 139:2232.
111. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:684.
112. Garland CF, Garland FC Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer ? *Int J Epidemiol.* 1980 Sep;9(3):227-31
113. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr* 2016; 115: 1643-60.
114. Van Harten-Gerritsen AS, Balvers MGJ, Witkamp RF, et al. Vitamin D, inflammation, and colorectal cancer progression: a review of mechanistic studies and future directions for epidemiological studies. *Ca Epi Bio Prev* 2015; 24: 1820-8
115. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M², Cook NR, Eliassen AH, Zeleniuch-Jacquotte A, Agnoli C, Albanes D, Barnett MJ, Buring JE, Campbell PT, Clendenen TV, Freedman ND, Gapstur SM, Giovannucci EL, Goodman GG, Haiman CA, Ho GYF, Horst RL, Hou T, Huang WY, Jenab M, Jones ME, Joshi CE, Krogh V, Lee IM, Lee JE, Männistö S, Le Marchand L, Mondul AM, Neuhauser ML, Platz EA, Purdue MP, Riboli E, Robsahm TE, Rohan TE, Sasazuki S, Schoemaker MJ, Sieri S, Stampfer MJ, Swerdlow AJ, Thomson CA, Tretli S, Tsugane S, Ursin G, Visvanathan K, White KK, Wu K, Yaun SS, Zhang X, Willett WC, Gail MH, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts *J Natl Cancer Inst.* 2019 Feb 1;111(2):158-169.
116. Schernhammer ES, Ogino S, Fuchs CS Folate and vitamin B6 intake and risk of colon cancer in relation to p53 expression *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):770-80
117. Kim YI Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies *Environ Mol Mutagen.* 2004;44(1):10-25

118. Wu K, Platz EA, Willett WC, Fuchs CS, Selhub J, Rosner BA, Hunter DJ, Giovannucci E A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1623-31.
119. Le Marchand L, White KK, Nomura AM, Wilkens LR, Selhub JS, Tiirikainen M, Goodman MT, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN Plasma levels of B vitamins and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Aug;18(8):2195-201.
120. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Vitamin B6 intake, alcohol consumption, and colorectal cancer: a longitudinal population-based cohort of women *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1830-7.
121. De Vogel S, Dindore V, Van Engeland M, Goldbohm RA, Van den Brandt PA, Weijenberg MP. Dietary folate, methionine, riboflavin, and vitamin B-6 and risk of sporadic colorectal cancer *J Nutr*. 2008 Dec;138(12):2372-8.
122. Heine-Broring RC, Winkels RM, Renkema JM, et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2015; 136: 2388-401
123. Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, Greenberg ER, Gunter EW, Karagas MR, Lanza E, Ratnasinghe L, Reid ME, Schatzkin A, Smith-Warner SA, Wallace K, Martínez ME. Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Nov 17;96(22):1669-75
124. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A, Fakih M, Alberts DS, Marshall JR Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int J Cancer*. 2006 Apr 1;118(7):1777-81
125. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):39-51.
126. Costello K, Stagaman, L, Dethlefsen, B.J.M. Bohannon, D.A. Relman The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome *Science*, 336 (2012), pp. 1255-126
127. Gordon JI. Honor thy gut symbionts redux. *Science* 2012, 336:1251–1253
128. Shanahan F . The colonic microflora and probiotic therapy in health and disease. *Current Opinion in Gastroenterology*: January 2011 - Volume 27 - Issue 1 - p 61–65

129. Paul Knight, Barry J. Campbell, Jonathan M. Rhodes Host-bacteria interaction in inflammatory bowel disease *British Medical Bulletin*, Volume 88, Issue 1, December 2008, P 95–113.
130. Neish, Andrew S. *Gastroenterology* 136.1 (2009): 65-80
131. Abreu MT, Peek RM Jr Gastrointestinal malignancy and the microbiome *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1534-1546.e3.
132. Manimozhiyan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier, Denis Le Paslier, Takuji Yamada, Daniel R. Mende, Gabriel R. Fernandes, Julien Tap, Thomas Bruls, Jean-Michel Batto, Marcelo Bertalan, Natalia Borrueal, Francesc Casellas, Leyden Fernandez, Laurent Gautier, Torben Hansen, Masahira Hattori, Tetsuya Hayashi, Michiel Kleerebezem, Ken Kurokawa, Marion Leclerc, Florence Levenez, Chaysavanh Manichanh, H. Bjørn Nielsen, Trine Nielsen, Nicolas Pons, Julie Poulain, Junjie Qin, Thomas Sicheritz-Ponten, Sebastian Tims, David Torrents, Edgardo Ugarte, Erwin G. Zoetendal Jun Wang, Francisco Guarner, Oluf Pedersen, Willem M. de Vos, Søren Brunak, Joel Doré, MetaHIT Consortium, Jean Weissenbach, S. Dusko Ehrlich, and Peer Bork . Enterotypes of the human gut microbiome *Nature*. 2011 May 12; 473(7346): 174–180.
133. Conlon MA, Bird AR The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014 Dec 24;7(1):17-44.
134. Nicholson, Jeremy K., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions *Science* 336.6086 (2012): 1262-1267
135. Sekirov I , Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859-904
136. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009 Jun 9;9:123.
137. 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 Aug 21;104(34):13780-5.
138. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308
139. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentine *J Oral Microbiol*. 2012; 4: 10.3402.
140. Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012;9:577–89
141. Macfarlane, George T.; Macfarlane, Sandra Bacteria colonic fermentation, and gastrointestinal health *Journal of AOAC International*, Volume 95, Number 1 January-February 2012, pp. 50-60(11)

142. LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017 May 8;16(1):79.
143. Roediger WE Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology* 83, 424–429 (1982).
144. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics . *J Clin. Gastroenterol* . 2011;45(Suppl):S120–7.
145. Muthusamy Thangaraju, Gail A. Cresci, Kebin Liu, Sudha Ananth, Jaya P. Gnanaprakasam, Darren D. Browning, John D. Mellinger, Sylvia B. Smith, Gregory J. Digby, Nevin A. Lambert, Puttur D. Prasad, and Vadivel Ganapathy. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon Cancer Res. 2009 Apr 1; 69(7): 2826–2832.
146. Carlton A.W. Evans, Robert H. , Gilman G.H. , Rabbani Guillermo, Salazar Akbar Ali .Gastric acid secretion and enteric infection in Bangladesh Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene Volume 91 , Issue 6, November–December 1997, Pages 681-685.
147. Elaine Holmes , Jia V.Li Julian, R.Marchesi , Jeremy K.Nicholson .Gut Microbiota Composition and Activity in Relation to Host Metabolic Phenotype and Disease Risk Cell Metabolism Volume 16, Issue 5, 7 November 2012, Pages 559-56
148. Silvester KR & Cummings JH . Does digestibility of meat protein help explain large bowel cancer risk? *Nutr. Cancer* 24, 279–288 (1995)
149. Windey K, De Preter V & Verbeke K Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol. Nutr. Food Res.* 56, 184–196 (2012).
150. Bik, Elisabeth M. Composition and function of the human-associated microbiota *Nutrition reviews* 67.suppl 2: S164-S171. (2009)
151. Valentina Tremaroli , Fredrik Bäckhed Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism *Nature* .Volume 489, pages 242–249 (2012)
152. Bart Staels , Vivian A. Fonseca, Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration *Diabetes Care* 2009 Nov; 32(suppl 2): S237-S245
153. Begley M, Sleator RD, Gahan CG, Hill C. Contribution of three bile-associated loci, bsh, pva and btlB, to gastrointestinal persistence and bile tolerance of *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 2005; 2: 894-904
154. Swann JR, Want EJ, Geier FM, Spagou K, Wilson ID, Sidaway JE, Nicholson JK, Holmes E. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4523-30

155. Cantarel, Lombard & Henrissat, 2012 Clifford MN. Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta Medica* 2004;70:1103–14.
156. Nitzan Koppel, Vayu Maini Rekdal, Emily P. Balskus. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 23 Jun 2017: Vol. 356, Issue 6344
157. Henry J. Haiser, David B. Gootenberg, Kelly Chatman, Gopal Sirasani, Emily P. Balskus, and Peter J. Turnbaugh. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *eggerthella lenta*. *Science*. 2013 Jul 19; 341(6143): 295–298.
158. Nita H., Salzman Mark A., Underwood Charles L., Bevens Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa *Seminars in Immunology* Volume 19, Issue 2, Pages 70-83, 2007.
159. Bing He, Fengong Xi, Xiaoyu Zhang, Jian Zhang, Wei Guo. Exo70 interacts with phospholipids and mediates the targeting of the exocyst to the plasma membrane. *EMBO J.* 2007 Sep 19; 26(18): 4053–4065
160. Owaga E, Hsieh RH, Mugendi B, Masuku S, Shih CK, Chang JS. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 20841-20858
161. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens* 2014; 3: 769-790
162. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899.
163. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357:539–545.
164. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140:1807–1816
165. Ho M, Carter J, Harari S & Pei Z The interrelationships of the gut microbiome and inflammation in colorectal carcinogenesis. *Clin. Lab. Med.* 34, 699–710. 2014.
166. Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995, 61:3202–3207
167. Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, Collins JK, O’Sullivan GC, O’Riordan M et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol* 2008, 10:789–798
168. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin / beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;14:195–206

169. Tjalsma H, Boleu A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012, 10:575–582
170. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ et al. . Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012, 338:120–123
171. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D et al.. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012, 491:254–258
172. Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015;6:652
173. De Filippis N, Pellegrini L, Vannini I, Jeffery A, La Storia L, Laghi, *et al.* High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome *Gut*, 65 (2016), pp. 1812-1821,
174. M. Glick-Bauer, M.-C. Yeh The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection *Nutrients*, 6 (2014), pp. 4822-4838
175. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health .*Mol. Nutr. Food Res* .. 2012;56:184–96.
176. Visek WJ Diet and cell growth modulation by ammonia. *Am. J. Clin. Nutr.* 31, S216–S220 (1978)
177. Clinton SK, Bostwick DG, Olson LM, Mangian HJ & Visek WJ Effects of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced colon carcinogenesis of rats. *Cancer Res.* 48, 3035–3039 (1988).
178. Mirvish SS Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.* 93,17–48 (1995)
179. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ & Gaskins HR Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol. Cancer Res.* 4, 9–14 (2006)
180. McCall IC et al. Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 241, 61–70 (2009)
181. Moreira, Ana Paula Boroni, et al. *British Journal of Nutrition* 108.05 (2012): 801-809.
182. Bernstein C et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch. Toxicol.* 85, 863–871 (2011)
183. David Ríos-Covián, Patricia Ruas-Madiedo, Abelardo Margolles, Miguel Gueimonde, Clara G. de los Reyes-Gavilán, , Nuria Salazar Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health *Front Microbiol.* 2016; 7: 185.

184. Femia AP, Caderni D, Caderni G. Mucin-depleted foci (MDF) in the colon of rats treated with azoxymethane (AOM) are useful biomarkers for colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2004; 25:277–81
185. Jan G, Belzacq AS, Haouzi D, Rouault A, Métivier D, Kroemer G, Brenner C. Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria *Cell Death Differ*. 2002 Feb;9(2):179-88
186. O' Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016 Dec;13(12):691-706. doi:10.1038/nrgastro.2016.165. Epub 2016 Nov 16
187. Hu S, Liu L, Chang EB, Wang JY & Raufman JP Butyrate inhibits pro-proliferative miR-92a by diminishing c-Myc-induced miR-17–92a cluster transcription in human colon cancer cells. *Mol. Cancer* 14, 180 (2015).
188. Wang T et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 6, 320–329 (2012).
189. Hu Y et al. Manipulation of the gut microbiota using resistant starch is associated with protection against colitis-associated colorectal cancer in rats. *Carcinogenesis* 37, 366–375 (2016).
190. Vendrame S, Guglielmetti S, Riso P, Arioli S, Klimis-Zacas D, Porrini M. Six-week consumption of a wild blueberry powder drink increases bifidobacteria in the human gut. *J Agric Food Chem*. 2011 Dec 28;59(24):12815-20
191. Xenofon Tzounis, Ana Rodriguez-Mateos, Jelena Vulevic, Glenn R Gibson, Catherine Kwik-Uribe, Jeremy PE Spencer Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 93, Issue 1(2011)
192. De Boever P, Deplancke B, Verstraete W Fermentation by gut microbiota cultured in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem is improved by supplementing a soygerm powder. *J Nutr*. 2000 Oct;130(10):2599-606.
193. Volker Mai, Hormuzd A. Katki, Hermie Harmsen, Daniel Gallaher, Arthur Schatzkin, David J. Baer, Beverly Clevidence Effects of a Controlled Diet and Black Tea Drinking on the Fecal Microflora Composition and the Fecal Bile Acid Profile of Human Volunteers in a Double-Blinded Randomized Feeding Study *The Journal of Nutrition*, Volume 134, Issue 2, February 2004, Pages 473–478.
194. María Isabel Queipo-Ortuño, María Boto-Ordóñez, Mora Murri, Juan Miguel Gomez-Zumaquero, Mercedes Clemente-Postigo, Ramon Estruch, Fernando Cardona Diaz, Cristina Andrés-Lacueva, Francisco J Tinahones. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut

- microbiota ecology and biochemical biomarkers .The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 95, Issue 6, June 2012, Pages 1323–133
195. Montserrat Dueñas, Irene Muñoz-González, Carolina Cueva, Ana Jiménez-Girón Fernando Sánchez-Patán, Celestino Santos-Buelga, M. Victoria Moreno-Arribas and Begoña Bartolomé. A Survey of Modulation of Gut Microbiota by Dietary Polyphenols. *BioMed Research International* Volume 2015.
 196. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, Posma JM, Kinross J, Wahl E, Ruder E, Vippera K, Naidoo V, Mtshali L, Tims S, Puylaert PG, DeLany J, Krasinskas A, Benefiel AC, Kaseb HO, Newton K, Nicholson JK, de Vos WM, Gaskins HR, Zoetendal EG. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans *Nat Commun.* 2015 Apr 28;6:6342
 197. Gueimonde M, Collado MC. Metagenomics and probiotics. *Clin Microbiol Infect*, 18(Suppl 4):32–34 (2012).
 198. E. S. L. Chong, “A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action,” *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, vol. 30, no. 2, pp. 351–374, 2014
 199. Hibberd, A. A. et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol.*4, e000145 (2017).
 200. Konishi, H., Fujiya, M., Tanaka, H., Ueno, N., Moriichi, K., Sasajima, J., Ikuta, K., Akutsu, H., Tanabe, H., Kohgo, Y. Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat. Commun.*, 7, 12365, 2016.
 201. Khailova, L.; Baird, C.H.; Rush, A.A.; Barnes, C.; Wischmeyer, P.E. Lactobacillus rhamnosus GG treatment improves intestinal permeability and modulates inflammatory response and homeostasis of spleen and colon in experimental model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin. Nutr.*, 36, 1549–1557, 2017.
 202. Fong F.L., Kirjavainen P.V., El-Nezami H. Immunomodulation of Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) -derived soluble factors on antigen-presenting cells of healthy blood donors. *Sci. Rep.*, 6, 22845, 2016.
 203. Osterlund, P. et al. Lactobacillus supplementation for diarrhea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br. J. Cancer*97, 1028–1034 .2007.
 204. Orlando A., Linsalata M., Russo F. Antiproliferative effects on colon adenocarcinoma cells induced by co-administration of vitamin K1 and Lactobacillus rhamnosus GG. *Int. J. Oncol.*,48,2629–2638, 2016.
 205. Ni Y., Wong V.H., Tai W.C., Li J., Wong W.Y., Lee M.M., Fong, F.L., El-Nezami H., Panagiotou G.. A metagenomic study of the preventive effect of Lactobacillus rhamnosus GG on intestinal polyp formation in APC. *J. Appl. Microbiol.* 2017, 122, 770–784

206. Gamallat, Y.; Meyiah, A.; Kuugbee, E.D.; Hago, A.M.; Chiwala, G.; Awadasseid, A.; Bamba, D.; Zhang, X.; Shang, X.; Luo, F.; et al. Lactobacillus rhamnosus induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. *Biomed. Pharmacother.* 2016, 83, 536–541.
207. Mendes M.C.S., Paulino D.S., Brambilla S.R., Camargo J.A., Persinoti G.F., Carnevalheira J.B.C. Microbiota modification by probiotic supplementation reduces colitis associated colon cancer in mice. *World J. Gastroenterol.* 2018, 24, 1995–2008
208. M. Rossi, S. S. Mirbagheri, A. Keshavarzian and F. Bishehsari, “Nutraceuticals in colorectal cancer: A mechanistic approach,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 833, pp. 396–402, 2018.
209. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998; 19: 281-285
210. Gough, E., Shaikh, H. & Manges, A. R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin. Infect. Dis.* 53, 2011.
211. Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jul;37(1):42-7
212. Bel S., Elkis Y., Elifantz H., Koren O., Ben-Hamo R., Lerer-Goldshtein T., Rahimi R., Ben Horin, S., Nyska A., Shpungin S., et al. Reprogrammed and transmissible intestinal microbiota confer diminished susceptibility to induced colitis in TMF^{-/-} mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 4964–4969.
213. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, Neuberg D, Huang K, Guevara F, Nelson T, Chipashvili O, Hagan T, Walker M, Ramachandran A, Diosdado B, Serna G, Mulet N, Landolfi S, Ramon Y Cajal S, Fasani R, Aguirre AJ, Ng K, Élez E, Ogino S, Taberero J, Fuchs CS, Hahn WC, Nuciforo P, Meyerson M. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer *Science.* 2017 Dec 15;358(6369):1443-1448
214. Zhang J, Haines C, Watson AJM, et al. Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989–2012: a matched case–control study *Gut* 2019;68:1971-1978.
215. Wong, S. H. et al. Quantitation of faecal Fusobacterium improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut* 66, 1441–1448 (2017)
216. . Xie, Y. H. et al. Fecal clostridium symbiosum for noninvasive detection of early and advanced colorectal cancer: test and validation studies. *EBioMedicine* 25, 32–40 (2017),

217. Eklof, V. et al. Cancer-associated fecal microbial markers in colorectal cancer detection. *Int. J. Cancer* 141, 2528–2536 (2017).
218. Flanagan, L. et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.* 33, 1381–1390 (2014).
219. Mima, K. et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 65, 1973–1980 (2016).
220. Yu, T. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 170, 548–563 e516 (2017).
221. Overman, M. J. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 18, 1182–1191 (2017).
222. Overman, M. J. et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 36, 773–779 (2018).
223. Routy, B. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359, 91–97 (2018).
224. Sivan, A. et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 350, 1084–1089 (2015).
225. Vetizou, M. et al. Anticancer immunotherapy by CTLA4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 350, 1079–1084 (2015).