

STRESZCZENIE

Komensalna mikroflora jelit odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy w ludzkim organizmie. Drobnoustroje wpływają między innymi na przemianę energii i wchłanianie składników odżywczych, regulują pracę układu immunologicznego oraz pomagają chronić organizm gospodarza przed patogennymi mikroorganizmami. Skład mikroflory jelitowej występuje w łatwej do zaburzenia równowadze, a wszelkie jej zmiany wywołane dietą, stresem, otyłością, chorobami układu pokarmowego czy przyjmowaniem leków, mogą prowadzić do prozapalnych odpowiedzi immunologicznych i zapoczątkowania procesów chorobowych, w tym nowotworowych. Utrzymanie homeostazy mikroflory jelit jest zatem niezwykle istotne dla zdrowia człowieka. W celu jej przywrócenia najczęściej stosowane jest przyjmowanie preparatów zawierających odpowiednie kultury bakterii tj. probiotyków. W związku z faktem, iż jogurty stanowią źródło bakterii probiotycznych, ich regularne spożycie stanowić może mocny punkt w profilaktyce różnego rodzaju chorób w tym cywilizacyjnych jak i nowotworowych. Artykuł ten stanowi przegląd literatury dotyczącej zastosowania bakterii jogurtowych w profilaktyce chorób nowotworowych. Zagadnienia poruszone w artykule dotyczą charakterystyki bakterii jogurtowych, dobroczynnego wpływu probiotyków na zdrowie człowieka, antynowotworowych właściwości bakterii jogurtowych oraz ich metabolitów tj.: immunoregulacji, zapobiegania infekcjom bakteryjnym, utrzymania połączeń komórkowych w jelicie i przeciwnowotworowej aktywności metabolitów bakteryjnych.

WSTĘP

Ludzkie ciało stanowi jedno z bardziej zróżnicowanych siedlisk bakterii, wirusów, archeonów i jednokomórkowych eukariota. Drobnoustroje zasiedlają przede wszystkim skórę, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy oraz drogi oddechowe, jednakże najbardziej zróżnicowanym i najobficiej skolonizowanym środowiskiem są ludzkie jelita. Jelita stanowią idealne środowisko dla rozwoju drobnoustrojów ze względu na stały dostęp do składników odżywczych oraz dużą powierzchnię (200 m²) [1]. Fizjologiczną mikroflorę jelit człowieka stanowią obligatoryjne anaeroby, tj. *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Atopobium* i *Peptostreptococcus* oraz fakultatywne aeroby, tj. *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Enterobacteriaceae* i *Streptococci*. Komensalna mikroflora jelit odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy w ludzkim organizmie. Drobnoustroje wpływają między innymi na metabolizm energii i wchłanianie składników odżywczych, regulują pracę układu immunologicznego oraz pomagają chronić organizm gospodarza przed patogennymi mikroorganizmami. Pozytywny wpływ mikrobioty na zdrowie człowieka został przedstawiony w Tabeli 1 [2].

Skład mikroflory jelitowej występuje w delikatnej równowadze, a wszelkie jej zmiany wywołane dietą, stresem, otyłością, chorobami układu pokarmowego czy przyjmowaniem leków, mogą prowadzić do prozapalnych odpowiedzi immunologicznych i zapoczątkowania procesów chorobowych, w tym nowotworowych. Utrzymanie prawidłowej mikroflory jelit jest zatem niezwykle istotne dla zdrowia człowieka. W celu jej przywrócenia najczęściej stosowane jest przyjmowanie preparatów zawierających kultury bakterii, tj. probiotyków [1].

BAKTERIE PROBIOTYCZNE

Probiotyki definiowane są jako kultury żywych bakterii, które przyjmowane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza [3,4]. Gatunki probiotyczne stanowią głównie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Rzadziej wykorzystywane są inne rodzaje bakterii kwasu mlekowego takie jak *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus* i *Streptococcus thermophilus* oraz kilka rodzajów bakterii, które nie produkują kwasu mlekowego, tj. *Escherichia coli* szczep nissle czy *Propionibacterium freudenreichii* [5]. Bakterie probiotyczne mogą być przyjmowane nie tylko w postaci prepara-

Zuzanna Karwowska¹,
prof. dr hab. Janusz J.
Szemraj¹,
dr hab. Bolesław
Karwowski²✉

¹Katedra Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Katedra Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

https://doi.org/10.18388/pb.2019_266

✉ autor korespondujący: boleslaw.karwowski@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: bakterie kwasu mlekowego, bakterie probiotyczne, jogurt, mikrobiota, nowotwór, profilaktyka nowotworów

Wykaz skrótów: CLA (ang. conjugated linoleic acid) – sprzężony kwas linolowy, CRC (ang. colorectal cancer) – rak jelita grubego, DC (ang. Dendritic Cells) – komórki dendrytyczne, EGFR (ang. epithelial growth factor receptor) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, JAK (ang. Junction Adhesion Molecule) – łącząca cząsteczka adhezyjna, MAPK (ang. mitogen-activated protein kinases) – kinazy aktywowane mitogenami, MHC (ang. major histocompatibility complex) – główny układ zgodności tkankowej, NK (ang. Natural Killer) – naturalni zabójcy, NRP-1 (ang. Neuropilin-1) – neuropilina 1, PKC (protein kinase) – kinazy białkowe, SCFA (ang. short chain fatty acids) – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, sprr2A (ang. small proline-rich protein 2A), TJ (ang. tight junction proteins) – białka typowe dla połączeń ścisłych, TLR-2 (ang. toll like receptor 2) – receptor Toll podobny 2, VEGFR3 (ang. vascular endothelial growth factor 3) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńniowego 3

Tabela 1. Wpływ mikroflory jelit na organizm gospodarza.

Gatunek bakterii	Funkcja	Mechanizm
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Lactobacillus innocua</i>	Odporność kolonizacyjna	Produkcja bakteriocyn: substancji o właściwościach antybakteryjnych przez komensala mikrobiotę jelit [76]. Pobudzanie organizmu gospodarza przez komensalne bakterie do syntezy czynników przeciwbakteryjnych, takich jak defensyny czy lektyny typu C [1]. Bakterie z rodzaju <i>Lactobacillus spp.</i> produkują kwas mlekowy, który wykazuje aktywność przeciwbakteryjną.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i>	Utrzymanie immunologicznej homeostazy	Regulacja poziomu limfocytów Treg, Th17 oraz utrzymanie prawidłowego stosunku limfocytów Th1/Th2 poprzez m.in składniki ściany komórkowej bakterii [21]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Bifidobacteria infantis</i>	Wpływ na prawidłowy rozwój układu nerwowego oraz utrzymanie równowagi neurologicznej	Komensalne bakterie stymulując oś mózg:mikroflora:jelita oraz oś podwzgórze:przysadka:jelita wpływają na prawidłowy rozwój układu neurologicznego gospodarza oraz zapewniają utrzymanie prawidłowego stężenia noreprepiny i tryptofanu [1, 77].
Komensalna mikroflora jelit	Gospodarka energetyczna organizmu	Bakterie jelitowe umożliwiają przekształcanie składników pokarmowych, takich jak błonnik czy jelitowa mucyna, w substancje łatwo przyswajalne przez nabłonek jelit, takie jak cukry proste czy krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Mikrobiota rozkładając nieprzyswajalne naturalnie przez człowieka oligosacharydy dostarcza dodatkowych kalorii. Dodatkowo produkty metabolizmu bakterii jelitowych wpływają na zwiększenie adsorpcji jelit, a także modulację metabolizmu i apetytu [76].
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Produkcja witamin	Komensalna mikroflora syntetyzuje witaminy K oraz witaminy z grupy B [1, 78]
Komensalna mikroflora układu pokarmowego człowieka	Recykulacja kwasów żółciowych	Mikrobiota jelit uczestniczy w syntezie kwasów tłuszczowych poprzez hydrolizę kwasów żółciowych sprzężonych z tauryną lub glicyną, co prowadzi do uwolnienia wolnych kwasów żółciowych. Reakcja ta nazywana jest bakteryjną hydrolizą soli żółciowych [79]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Utrzymanie integralności nabłonka jelit	Białko sprr2A (ang. <i>Small Proline-Rich Protein 2A</i>) <i>B. thetaiotaomicron</i> wpływa na homeostazę kosmków nabłonkowych [80]. Białka <i>L. rhamnosus</i> p40 oraz p75 zahamowują apoptozę komórek nabłonkowych jelita na drodze zależnej od receptorów nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. <i>Epithelial Growth Factor Receptor</i>) oraz PKC (<i>Protein Kinase</i>) [81]
Komensalna mikroflora układu pokarmowego człowieka	Pośrednia aktywność przeciwnowotworowa	Bakterie jelitowe uczestniczą w przekształcaniu leków oraz potencjalnych mutagenów i karcynogenów, takich jak heterocykliczne aminy [1]

tu, ale także poprzez spożywanie produktów spożywczych naturalnie zawierających mikroorganizmy probiotyczne, takie jak: tzw. 'zsiadłe' mleko, ser, lody, maślanka, mleko w proszku i jogurty, fermentowane warzywa, przetwory sfermentowanej soi oraz fermentowane produkty zbożowe [6]. Obecnie, w celu zwiększenia efektywności probiotyków zawartych w produktach spożywczych i preparatach wzbogaca się je o prebiotyki, tj. substancje stymulujące prawidłowe namnażanie się bakterii probiotycznych. Do prebiotyków zaliczane są m.in. inulina, fruktooligosacharydy, pektyna oraz galaktooligosacharydy [3].

BAKTERIE PROBIOTYCZNE OBECNE W PRODUKTACH MLECZNYCH

Przetwory mleczne powstają na drodze konwersji przez szczepy bakterii mlekowych laktozy obecnej w mleku w kwas mlekowy [7]. Kefir produkowany jest z zastosowaniem bakterii z grupy *Lactococcus*, *Lactobacillus* i *Leuconostoc* oraz bakterii kwasu octowego (rodzina *Acetobacteraceae*) [8]. Szczepy bakteryjne obecne w serach to przede wszystkim bakterie z rodzaju *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* (*Lb. Rhamnosus*, *Lb. acidophilus* oraz *Lb. paracasei*), *Leuconostocs* oraz *Bifidobacterium lactis* [6]. Najbogatszym źródłem bakterii probiotycznych wśród produktów mlecznych są jednak jogurty [9]. Najczęściej komercyjnie wykorzystywane szczepy w produkcji jogurtów to *S. thermophilus* oraz

L. delubreckii podtyp *bulgaricus* (w ilości < 10⁴ to 10⁹ cfu/g na ml). Dodatkowo wykorzystuje się inne bakterie z grupy *Lactobacillus*, tj. *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, a także *Bifidobacterium bifidum* [6].

PROZDROWOTNE WŁAŚCIWOŚCI JOGURTÓW

Jogurty stanowią bogate źródło białka, wapnia, potasu, fosforu, magnezu, cynku, witamin z grupy B, tj. ryboflawiny (B2), niacyny (B3), pirydoksyny (B6), kwasu foliowego (B9) oraz kobalaminy (B12) [5]. Białko zawarte w jogurcie jest łatwiej przyswajalne niż to obecne w mleku w związku z wstępnym trawieniem białka przez enzymy bakterii jogurtowych. Bakterie obecne w jogurtach wpływają korzystnie na trawienie laktozy u osób ze stwierdzoną nietolerancją tego cukru [7,10]. *S. thermophilus* oraz bakterie z rodzaju *Bifidobacteria* będące producentami kwasu foliowego, wzbogacają jogurty o tę witaminę [11]. Pełnotłuste jogurty odznaczają się też wyższym stężeniem kwasu rumenowego (tzw. sprzężony kwas linolowy, ang. *conjugated linoleic acid*, CLA) niż mleko. Zostało udowodnione, iż CLA posiada aktywność przeciwnowotworową [12] oraz immunostymulującą [13]. Jogurty są także źródłem minerałów, tj. wapnia oraz fosforu. Minerale te w niskim pH występują w formie jonowej, w której są łatwiej przyswajalne przez jelita [7]. Bakterie jogurtowe usprawniają ponadto perystaltykę jelit oraz stymulują układ immunologiczny jelit [14]. W dalszej części

artykułu opisane zostaną właściwości probiotyczne bakterii jogurtowych ze szczególnym uwzględnieniem zdolności tych drobnoustrojów do przeciwdziałania rozwojowi chorób nowotworowych.

LACTOBACILLUS

Do rodzaju *Lactobacillus* należą Gram pozytywne, fakultatywnie anaerobowe lub mikroaerofilne, nie produkujące sporów pałeczki o optymalnej temperaturze wzrostu między 2° a 53°C [15]. Rodzaj *Lactobacillus* stanowi grupa około 200 gatunków i podgatunków bakterii zróżnicowanych pod względem genetycznym, metabolicznym oraz środowiskowym [16]. *Lactobacilli* posiadają zazwyczaj metabolizm homofermentacyjny, polegający na metabolizmie cukru na drodze glikolizy do dwóch moli kwasu mlekowego i dwóch moli ATP na mol glukozy. Rzadziej *Lactobacilli* posiadają metabolizm heterofermentacyjny, którego produktem końcowym jest kwas mlekowy, etanol, CO₂ oraz jeden mol ATP na mol glukozy [15,16].

Lactobacilli zamieszkują środowiska bogate w składniki odżywcze, tj. produkty spożywcze, rośliny, organizmy zwierząt kręgowych oraz bezkręgowców, a także obecne są w komensalnej ludzkiej mikroflorze. *Lactobacilli* pobierają od gospodarza niezbędne składniki odżywcze, w zamian chronią go przed namnażaniem patogenów. Głównym mechanizmem, na drodze którego *Lactobacilli* zahamują namnażanie się patogenów, jest obniżenie pH środowiska spowodowane produkcją kwasu mlekowego oraz produkcją bakteriocyn i nadtlenu wodoru. Same bakterie, ze względu na obecność genów metabolizmu argininy (deaminaza argininy, arginaza), wykazują dużo mniejszą wrażliwość na wzrost kwasowości środowiska [15,16].

Lactobacilli znalazły szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach: przemyśle spożywczym [17], biotechnologii [16], a także funkcjonują jako organizmy probiotyczne [18]. Bakterie te wykorzystywane są w przemyśle spożywczym w celu produkcji jogurtów (*Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*), produkcji zakwasu (*Lactobacillus reuteri*) czy fermentowanych produktów mięsnych (*Lactobacillus sakei*) [15,19]. Bakterie badane są również pod kątem wpływu na przeciwdziałanie rozwojowi procesów nowotworowych (Tabela 2). Do szczepów *Lactobacillus* stosowanych w preparatach probiotycznych należą *L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* oraz *L. fermentum* [15].

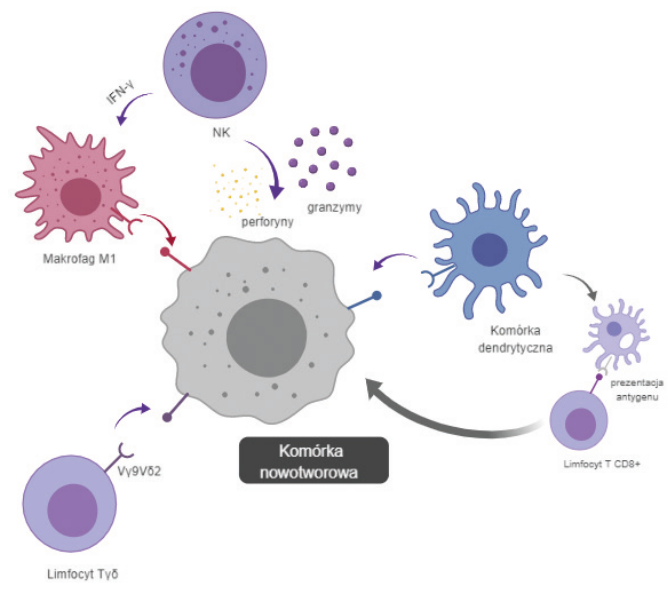
UKŁAD IMMUNOLOGICZNY A PROCES NOWOTWORZENIA

Wrodzona odpowiedź immunologiczna jest niezwykle ważna w kontekście chorób nowotworowych. Pierwszą linię obrony organizmu przed rozwojem nowotworu stanowią komórki NK (ang. *Natural Killer*), komórki dendrytyczne (ang. *Dendritic Cells*, DC), limfocyty $\gamma\delta$ T, cytokiny (IFN, TNF, IL-12 i IL-18), chemokiny (RANTES, MIP-1a, MIP-1b), rodniki tlenowe i tlenki azotu oraz granulocyty (głównie neutrofile). Komórki NK jako pierwsze odpowiadają za zniszczenie komórek nowotworowych, niewykazujących ekspresji cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC (ang. *Major Histocompatibility Complex*). Komórki NK niszczą komórki nowotworowe uwalniając cytotoksyczne białka tj. perforyny oraz granzymy, które prowadzą do lizy komórek. Liza komórek nowotworowych uwalnia ich antygeny, te następnie aktywują komórki DC, które w dalszej kolejności prezentują antygeny limfocytom T CD8+. Dodatkowo, komórki NK w odpowiedzi na stres

Tabela 2. Bakterie probiotyczne wykorzystywane w terapii i zapobieganiu niektórych schorzeń.

Szczep bakterii	Patologia
<i>L. casei</i> [82], <i>L. plantarum</i> [83], <i>L. gasseri</i> , <i>L. brevis</i> [84], <i>L. acidophilus</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. salivarius subsp. salicinius</i> [85]	Infekcja <i>H. pylori</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> [86]	Infekcje pochwy
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. salivarius</i> [3]	Atopowe zapalenie skóry
<i>L. acidophilus</i> [87], <i>L. reuteri</i> [88]	Hipercholesterolemia (pozytywne wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych)
<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> i <i>St. thermophilus</i> [89]	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<i>L. plantarum</i> [90] <i>L. casei</i> [91]	Zaparcia
<i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>L.rhamnosus</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>E. faecium</i> [92]	Biegunka
<i>L. salivarius</i> [93], <i>L. reuteri</i> [94]	Choroby przyzębia
<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>St. thermophilus</i> [95]	Cukrzyca II-go typu
<i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> [96]	Przelyk Barreta
<i>B. lactis</i> Bb12 <i>L. rhamnosus</i> GG [97], <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>E. faecalis</i> [98], <i>B. natto</i> , <i>L. acidophilus</i> [99]	Nowotwór jelita grubego
<i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>P. freudenreichii</i> podtyp <i>Shermanii</i> , <i>Lactobacillus casei</i> Shirota [100]	Nowotwór wątroby
<i>Lactobacillus reuteri</i> [101], <i>Lactobacillus kefir</i> [102]	Nowotwór żołądka

komórkowy wpływają na zwiększenie ekspresji ligandów dla komórek NK na komórkach nowotworowych, co aktywuje inne komórki NK. Cytokiny, takie jak interferony IL-12, IL-18 oraz IL-15, wpływają na szybsze dojrzewanie komórek NK. Większa część subpopulacji limfocytów $\gamma\delta$ T posiada receptory $V\gamma 9V\delta 2$ TCR i zdolna jest do rozpoznawania fosfoantygenów, antygenów ulegających ekspresji na komórkach nowotworowych. Aktywowane limfocyty $\gamma\delta$ T produkują cytotoksyczne perforyny oraz granzymy, a także cytokiny takie jak IFN- γ , TNF- α . Dodatkowo, ekspresja cząsteczki CD16 na limfocytach $\gamma\delta$ T ułatwia mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [20]. IFN- γ , produkowany przez komórki NK, wzmacnia prezentację antygenów HLA kl. I na komórkach nowotworowych, wpływa na polaryzację makrofagów w kierunku przeciwnowotworowego typu M1, wykazuje działanie antyangiogenne na drodze CXCR3-zależnej. Ponadto indukując ekspresję chemokina CXCL9, 10 oraz 11 IFN- γ stymuluje chemotaksję komórek NK, Th1 oraz limfocytów T CD8+ w miejsce nowotworu [21]. TNF- α , produkowany przez aktywne makrofagi i monocyty, związany jest z rozwojem stanu zapalnego poprzez silną aktywację czynnika Nf- κ B oraz ścieżki sygnałowej MAPK (kinazy aktywowane mitogenami *ang. Mitogen-Activated Protein Kinases*). Dodatkowo, cytokina zwiększa przeciwnowotworowe działanie innych cytokin, takich jak IFN-gamma czy IL-2 [21]. IL-12 jest cytokiną niezbędną do różnicowania się komórek w kierunku Th1 oraz nabycia funkcji cytolitycznych przez komórki T CD8+.



Rycina 1. Aktywność odporności wrodzonej wobec komórki nowotworowej. Pierwszą linię obrony przed rozwojem choroby nowotworowej stanowią komponenty odporności wrodzonej. Komórki NK jako pierwsze docierają do komórki nowotworowej i uwalniają granzymy oraz perforyny prowadząc do jej lizy. Liza komórki nowotworowej uwalnia jej antygeny, które zostają pochłonięte przez komórki dendrytyczne (DC). DC następnie prezentują antygeny limfocytom T CD8+. Dodatkowo, subpopulacja limfocytów T, tj. $\gamma\delta$ T posiada receptory $V\gamma 9V\delta 2$ TCR i zdolna jest do rozpoznawania fosfoantygenów, antygenów ulegających ekspresji na komórkach nowotworowych. Aktywowane limfocyty $\gamma\delta$ T produkują cytotoksyczne perforyny oraz granzymy, a także cytokiny takie jak IFN- γ , TNF- α . IFN- γ syntetyzowany przez komórki NK oraz $\gamma\delta$ T wpływa na polaryzację makrofagów w kierunku przeciwnowotworowego typu M1. Rycina została utworzona za pomocą programu BioRender.

polega na stymulacji komórek NK oraz limfocytów T do produkcji IFN- γ oraz TNF- α [21]. Co więcej, IL-12 wykazuje aktywność antyangiogenną na drodze zależnej od czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (*ang. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFR3*) [22] (Ryc. 1).

BAKTERIE JOGURTOWE A ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Przyjmowanie probiotyków skutecznie moduluje pracę układu immunologicznego zwiększając jego wydajność. Bakterie jogurtowe stymulują przede wszystkim mechanizmy odporności wrodzonej, stanowiącej pierwszą linię ochrony organizmu przed rozwojem chorób [21,23]. Schiffrin i wsp. [1995] wykazali, iż przyjmowanie przez ludzi przez 3 tygodnie *L. acidophilus* oraz *B. bifidum* związane było ze zwiększeniem aktywności fagocytarnej granulocytów oraz monocytów [24]. Maldonado i wsp. [25] wykazali, iż podawanie myszom BALB/c *L. casei* znacząco stymulowało komórki do odpowiedzi wrodzonej poprzez stymulację ekspresji markerów CD-206 (receptor mannozowy) oraz receptorów TLR-2 (*ang. Toll Like Receptor*). Badanie Moró-Garcia i wsp. [26] na grupie 61 osób powyżej 65 roku życia wykazało, iż spożycie *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* w formie kapsułek probiotyku pozytywnie wpływa na układ immunologiczny człowieka. Eksperyment wykazał, że w stosunku do grupy przyjmującej placebo, grupa badana przyjmująca 3 kapsułki probiotyków dziennie przez 6 miesięcy charakteryzowała się zwiększoną ilością komórek i niedojrzałych limfocytów T oraz zmniejszoną syntezą silnie prozapalnej IL-8. Zostało udowodnione, iż bakterie jogurtowe, takie jak *L. casei* [27], *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. Bifidum* a także *L. reuteri* wpływają na zwiększenie ilości wolnych przeciwciał IgA [23,28]. Badania na modelach zwierzęcych, a także na grupie ludzi, wykazały, iż przyjmowanie *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. casei*, *L. rhamnosus* oraz *L. acidophilus* zwiększa produkcję cytokin odpowiedzi nieswoistej, tj. IFN- γ , tlenków azotu [29], IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-12 oraz TNF- α [30,31]. Co istotne, wykazany w doświadczeniach wpływ bakterii probiotycznych nie ograniczał się do komórek nabłonka jelit. Zwiększoną ekspresję ww. cytokin odnotowano m. in. w węzłach chłonnych i ślinie [23]. Kekkonen i wsp. [2008] wykazali, iż pacjenci przyjmujący szczepy bakterii z rodzaju *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* i *Propionibacterium* charakteryzowali się znacząco wyższą produkcją TNF- α przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej [32].

Jednocześnie, badania dowodzą, że przyjmowanie probiotyków obniża produkcję komórek prozapalnych w organizmie osób z chorobami alergicznymi, autoimmunizacyjnymi oraz w trakcie rozwinięcia się w organizmie silnego stanu zapalnego [23]. Jest to istotne ze względu na fakt, iż znaczna część nowotworów układu pokarmowego (rak żołądka typu jelitowego, gruczolakorak przewodowy trzustki, nowotwór wątroby) rozwija się jako konsekwencja przewlekłego stanu zapalnego. Nadmierna aktywność układu immunologicznego prowadzi do uszkodzenia zdrowych komórek gospodarza, co prowadzi może w dalszej perspektywie do mutacji oraz transformacji nowotworowej [33].

Sheikhi i wsp. [34] dowiedli, iż inkubacja komórek jednojądrzastych krwi obwodowej dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry z kulturami bakterii *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* związana była ze znacznym zwiększeniem sekrecji cytokin IL-12 i IL-10 oraz obniżeniem sekrecji IL-4 przez te komórki w porównaniu do grupy kontrolnej [34]. Przeciwwzpalna cytokina IL-10 należy do odpowiedzi Treg. Produkowana jest przez makrofagi, limfocyty B, komórki dendrytyczne oraz limfocyty Treg. IL-10 posiada silną aktywność przeciwzapalną: hamuje syntezę cytokin, takich jak IFN- γ , IL-2, IL-3, TNF- α czy GM-CSF, reguluje szlak sygnałowy JAK-STAT, zmniejsza ekspresję antygenów MHC klasy II oraz cząsteczek ko-stymulatorowych na makrofagach, a także wykazuje zdolność blokowania aktywności czynnika NF- κ B [21]. IL-4, produkowana przez mastocyty, bazofile oraz limfocyty Th2, jest silnie prozapalną cytokiną związaną z rozwojem chorób alergicznych oraz autoimmunizacyjnych. Cytokina ta silnie stymuluje proliferację makrofagów, pobudza limfocyty B oraz prowadzi do przełączania klas przeciwciał w kierunku IgE [21].

BAKTERIE JOGURTOWE A KOMENSALNA MIKROFLORA JELIT

Zmieniona komensalna mikroflora człowieka (jamy ustnej, jelit czy żołądka) obserwowana jest u pacjentów z prawie każdym rodzajem nowotworu układu pokarmowego. Symbioza fizjologicznej mikroflory prowadzić może do ekscesywnej odpowiedzi immunologicznej, rozluźnienia połączeń między komórkami nabłonkowymi jelita, a także sprzyja kolonizacji nabłonka jelita przez bakterie patogenne, produkujące prokancerogenne metabolity. Silna odpowiedź immunologiczna, a dokładnie metabolity produkowane przez komórki układu immunologicznego, takie jak ROS czy NO, mogą prowadzić do uszkodzeń DNA, których konsekwencją może być transformacja nowotworowa [33].

Badania dowiodły, że regularne spożycie jogurtów przygotowanych z zastosowaniem *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* oraz *S. thermophilus* wpływa korzystnie na skład komensalnej mikroflory jelit człowieka. Zespół Usui i wsp. [35] w badaniach na myszach karmionych przez 17 miesięcy jogurtem LB81 tj. zawierającym szczepy *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* 2038 oraz *Streptococcus thermophilus* 1131, wykazał, iż spożycie jogurtu zwiększa ilość bakterii z typu *Firmicutes*, ważnych producentów kwasu masłowego. Podobne wyniki zostały osiągnięte przez Yang i wsp. [2015] w badaniach na proszętach [36]. *L. reuteri* wpływa na utrzymanie poprawnego składu mikroflory jamy ustnej, jelit oraz pochwy człowieka. Iniesta i wsp. [37] udowodnili, iż przyjmowanie probiotycznych bakterii *L. reuteri* zmniejszyło znacząco ilość bakterii obecnych w jamie ustnej związanych z rozwojem paradontozy, tj. *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola* i *T. forsythia* [37]. Petricevic i wsp. [38] wykazali, iż przyjmowanie dopochwowe *L. reuteri* pomaga przywrócić fizjologiczną mikroflorę pochwy u kobiet w okresie menopauzy [38]. *L. reuteri*, produkując reuterynę, związek wykazujący aktywność przeciwbakteryjną, hamuje rozwój patogennych bakterii Gram ujemnych w jelicie. Reuteryna jest mieszaniną 3-hydroksypropionaldehydów (3-HPA). Aktywność przeciwbakteryjna reuteryny

polega na spontanicznej konwersji 3-HPA do cytotoksycznej dla bakterii akroleiny. Dodatkowo, *L. reuteri* produkuje inne substancje antybakteryjne, m. in. kwas mlekowy, kwas octowy, etanol oraz reuterocyklinę. Wykazano, iż *L. reuteri* stanowi obiecującą broń w przeciwdziałaniu infekcjom wywołanym przez *H. pylori*, *E. coli*, *C. difficile* oraz bakterie z rodzaju *Salmonella* [39-42]. *H. pylori* jest patogenem związanym bezpośrednio z rozwojem nowotworu żołądka, *E. coli* związana jest pośrednio z rozwojem nowotworu jelita grubego [43], nowotworem przełyku [44] i wątroby [45]. Badania na myszach wykazały, iż *Salmonella* wpływa na rozwój nowotworu jelita grubego [46]. Aktywność *L. reuteri* regulująca skład mikroflory jelit człowieka związana jest też ze zdolnością bakterii do aktywowania hydrolazy kwasów żółciowych. Zwiększona ekspresja tego enzymu pobudza wydzielanie kwasów żółciowych, które posiadając aktywność antybakteryjną, modulują skład mikroflory jelit. *L. rhamnosus* wykazuje aktywność przeciwbakteryjną względem bakterii patogennych, takich jak *E. coli*, *S. aureus*, *C. perfringens* i *Streptococcus mutans* oraz grzybow *C. albicans* [47]. Brak jednoznacznych wyników, które wykazywałyby bezpośrednią zależność między obecnością *Streptococcus mutans* a rozwojem raka przełyku, jednakże bakterie te zostały w znacznej ilości wyizolowane z próbek śliny pacjentów z nowotworem jamy ustnej [48], piersi, płuc, jelita grubego oraz prostaty, a także pacjentów z białaczką [49].

BAKTERIE JOGURTOWE A NABŁONEK JELIT

Utrzymanie integralności nabłonka jelit jest niezwykle ważne dla utrzymania homeostazy organizmu. Rozluźnienie połączeń między komórkami nabłonka jelit oraz zwiększenie jego przepuszczalności prowadzić może do przedostawania się bakterii oraz ich szkodliwych metabolitów do pozostałych organów, takich jak trzustka czy wątroba. Dowiedziono, że przemieszczanie do trzustki szczególnie Gram ujemnych bakterii i ich endotoksyn, peptydoglikanów czy bakteryjnego DNA, prowadzi do rozwoju stanu zapalnego tego narządu. Głównym czynnikiem ryzyka dla rozwoju gruczolakoraka przewodowego trzustki, najczęściej występującej formy nowotworów trzustki (85%), jest chroniczny stan zapalny narządu, tak więc translokacja bakterii może pośrednio stanowić czynnik ryzyka dla rozwoju tego nowotworu [50]. Translokacja bakterii i produktów ich metabolizmu jest związana pośrednio z rozwojem nowotworu wątroby. Zwiększenie przepuszczalności nabłonka jelita pozwala na przedostanie się bakterii do wątroby przez żyłę wrotną. W wątrobie bakterie i produkty ich metabolizmu oddziałują z receptorami TLR i NLR (ang. *NOD-like receptor*) na hepatocytach i komórkach Kupffera, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, a jeśli trwa on zbyt długo, do rozwoju marskości wątroby. Marskość wątroby stanowi ważny czynnik ryzyka w rozwoju nowotworu wątroby [51].

Badanie Usui i wsp. [35] dowiodło, iż myszy, którym przez 17 miesięcy podawano LB81 jogurt (zawierający *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* 2038 oraz *Streptococcus thermophilus* 1131) wykazywały się wyższą ekspresją genów zaangażowanych w utrzymywanie połączeń między komórkami w jelitach, tj. *cldn2*, *cldn15* oraz *cdh1* w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano również wyższą ekspresję genów białek antybakteryjnych tj. *reg3b*, *reg3g*, *prss22* i *ang4*

w komórkach nabłonka jelita czczego, jelita krętego i okrężnicy. Dodatkowo, badanie dowiodło zwiększoną ekspresję genów zaangażowanych w produkcję śluzu w komórkach okrężnicy, tj. *muc2*, *c1galt1* oraz *retnlb* w grupie badanej [35]. Badania na świniach wykazały, iż *L. reuteri* zwiększa ekspresję białek typowych dla połączeń ścisłych TJ (ang. *Tight Junction Proteins*), tj. okludyny, kładyny oraz łączących cząsteczek adhezyjnych (ang. *Junction Adhesion Molecule*, JAM), co wpływa na utrzymanie integralności nabłonka jelit [36]. Dodatkowo, Li i wsp. [57] dowiedli, iż przyjmowanie probiotyków *Prohep* przez myszy z chemicznie zaindukowaną hepatokancerogenezą, wpłynęło na zmniejszenie guza o 40% w porównaniu do kontroli. Opracowany przez zespół probiotyk *Prohep* składał się z *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), żywego szczepu *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) oraz inaktywowanych termicznie bakterii z gatunku *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, oraz *Lactobacillus delbrueckii* podtyp *bulgaricus* [52].

METABOLITY BAKTERII JOGURTOWYCH

Bakterie probiotyczne produkują szereg metabolitów mających pozytywny wpływ na zdrowie organizmu gospodarza. Do najważniejszych należą przede wszystkim sprzężony kwas linolowy (CLA), witaminy z grupy B, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz kwas rumenowy [47].

SPRZĘŻONY KWAS LINOŁOWY

Sprzężony kwas linolowy (CLA) należy do grupy nienasyconych kwasów tłuszczowych. Jest metamerem kwasu linolowego zawierającym wiązania podwójne w układzie sprzężonym. Naturalnie CLA występuje w pełnotłustym nabiale oraz mięsie wołowym. Badania wykazały szereg pozytywnych właściwości wynikających z włączenia do diety CLA. Wyniki badań dowiodły, iż kwas ten przeciwdziała rozwojowi otyłości, alergiom oraz astmie oraz poprawia ogólne funkcjonowanie układu immunologicznego [13,36]. Dodatkowo, szereg badań na zwierzętach wykazał negatywną korelację między przyjmowaniem CLA a rozwojem nowotworu jelita grubego, co spowodowało wysnucie hipotezy, iż CLA posiada aktywność przeciwnowotworową. Badania *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych wykazały, że CLA wpływa na zaburzone w komórkach nowotworowych szlaki sygnałowe [53], hamuje syntezę DNA, wykazuje aktywność proapoptotyczną [54,55] oraz antyproliferacyjną [54], jak również wpływa na angiogenezę [56]. Niestety, zbyt mała ilość badań została przeprowadzonych na pacjentach, aby jednoznacznie stwierdzić wpływ wyłącznie CLA na zahamowanie rozwoju nowotworu.

Głównymi producentami CLA są bakterie kwasu mlekowego, które konwertują kwas mlekowy do izomerów CLA. W mniejszym stopniu CLA produkowany jest przez bakterie *Propionibacterium*, *Clostridium* oraz *Butyovibrio*. Bakterie jogurtowe należą w znacznej części do bakterii zdolnych do syntezy CLA. Są to m.in. *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum* oraz *L. reuteri* [57].

WITAMINY Z GRUPY B

Bakterie probiotyczne są ważnymi producentami witamin z grupy B. *Bifidobacteria* są znaczącymi producentami witamin z grupy B, tj. kwasu foliowego, biotyny, tiaminy, kwasu nikotynowego, pirydoksyny, ryboflawiny oraz kobalaminy. *B. bifidum* i *B. infantis*, *L. lactis*, *L. plantarum* oraz *S. thermophilus* produkują znaczne ilości kwasu foliowego [58]. Bakterie *L. reuteri* syntetyzują witaminy z grupy, B, tj. kobalaminę oraz kwas foliowy [47]. Kwas foliowy, witamina B6 oraz B12 są ważnymi koenzymami zaangażowanymi w metabolizm grup jednowęglowych, który związany jest z syntezą nukleotydów oraz metylacją DNA. Zaburzenie tych szlaków metabolicznych może skutkować zmianami metylacji DNA oraz zmniejszeniem wydajności mechanizmów naprawy DNA, co może przyczyniać się do transformacji nowotworowej (szczególnie w jelicie grubym). Dowiedziono, iż kwas foliowy zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego [59]. Badania wykazały, że obniżone stężenie witaminy B6 związane jest ze zwiększeniem ekspresji białka C-reaktywnego (ważnego markera stanu zapalnego), zwiększeniem stresu oksydacyjnego, syntezy reaktywnych form azotu, proliferacji komórek oraz angiogenezy [60,61]. Badania Komatsu i wsp. [62], Matsubara i wsp. [61] oraz Marchand i wsp. [63] wykazały, iż witamina B6 przeciwdziała rozwojowi nowotworu jelita grubego poprzez pozytywny wpływ na metabolizm grup jednowęglowych, zmniejszenie stresu oksydacyjnego, angiogenezy oraz zahamowanie proliferację komórek raka jelita grubego CRC (ang. *Colorectal cancer*) u myszy.

KWAS MASŁOWY

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *Short Chain Fatty Acids*, SCFA) produkowane przez bakterie odgrywają ważną rolę w organizmie człowieka. SCFA są produktem fermentacji polisacharydów przez bakterie jelitowe. Do głównych SCFA zalicza się kwas octowy, masłowy oraz propionowy. Kwas masłowy jest najważniejszym dla człowieka krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym produkowanym przez bakterie jelitowe. Kwas masłowy jest ważnym źródłem energii dla kolonocytów, epigenetycznie reguluje ekspresję genów zaangażowanych w proliferację i dojrzewanie zdrowych komórek jelita grubego. Maślan wykazuje także aktywność immunomodulującą, przeciwzapalną, antyoksydacyjną oraz przeciwnowotworową. Aktywność przeciwzapalna i immunostymulująca polega głównie na blokowaniu ekspresji Nf-κB, czynnika transkrypcyjnego zaangażowanego w ekspresję wielu składowych procesu zapalnego, tj. cytokin, enzymów, czynników wzrostu, białek szoku cieplnego oraz receptorów komórek odpornościowych. Maślan wpływa też na zmniejszenie ekspresji prozapalnych cytokin *IFN-γ*, *TNF-α*, *TGF-β*, zmniejszenie indukcji syntezy tlenu azotu oraz redukuje proliferację i aktywację limfocytów. Maślan reguluje również rozwój stresu oksydacyjnego w jelicie grubym [64]. Dowiedziono, iż codzienne przyjmowanie przez dwa tygodnie drogą doodbytniczą 100 mM maślanu wpłynęło na zwiększenie stężenia antyoksydacyjnego glutationu z jednoczesnym obniżeniem produkcji kwasu moczowego w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania *in vitro* dowiodły, że inkubacja komórek jelita grubego z fizjologicznym (10 mM)

stężeniem maślanu wpłynęło na zmniejszenie podatności komórki na uszkodzenia DNA związane z H_2O_2 , zmniejszenie ekspresji cyklooksygenazy 2 oraz zwiększenie ekspresji katalazy (kluczowego enzymu związanego z ochroną organizmu przed stresem oksydacyjnym) [65]. Dodatkowo, maślan wykazuje aktywność przeciwbiegunkową, jako że jego absorpcja zwiększa w jelicie grubym absorpcję sodu, potasu oraz wody [64].

Kwas masłowy jest produkowany przede wszystkim przez bakterie mikroflory jelita grubego z rodzaju *Clostridium*, *Eubacterium* i *Fusobacterium*. Dodatkowo w przypadku maślanu ważną rolę odgrywa zjawisko *cross feeding*, tj. wykorzystywania przez grupę bakterii metabolitu A (kwasu mlekowego lub octowego) pochodzącego z metabolizmu innych bakterii w celu produkcji metabolitu B (kwasu masłowego) [64]. Bakterie rodzaju *Bifidobacteria* produkują m. in. SCFA, witaminy z grupy B, antyoksydanty oraz CLA. Dodatkowo, *Bifidobacteria* w trakcie fermentacji węglowodanów produkują kwas octowy oraz mlekowy, które następnie są przekształcane przez inne bakterie mikroflory jelit (głównie z typu *Firmicutes* oraz *Clostridia* klaster IV i XIVa) w kwas masłowy. *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* oraz *S. thermophilus* należą do producentów SCFA, w tym maślanu oraz kwasu propionowego [66]. García-Albiach i wsp. wykazali, że spożycie jogurtu zawierającego szczep *L. delubreckii* podtyp *bulgaricus* oraz *Streptococcus thermophilus* wpływa korzystnie na ilość producentów maślanu w jelitach człowieka [67]. Canani i wsp. [2016] również udowodnili, iż mikroflora jelit dzieci przyjmujących probiotyczne bakterie *Lactobacillus rhamnosus* GG charakteryzowała się zwiększeniem ilości bakterii produkujących kwas masłowy [68]. Kwas masłowy stanowi około 4% tłuszczów obecnych w mleku. Vaseji i wsp. [2012] wykazali jednakże, iż jogurty produkowane z wykorzystaniem bakterii probiotycznych (*Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium* BB/2, *Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus delbruci*) zawierały wyższe stężenie kwasu masłowego w stosunku do jogurtów produkowanych bez bakterii probiotycznych [69]. Veiga i wsp. [2014] wykazali, że spożywanie produktów mlecznych z dodatkiem *Bifidobacterium animalis* podtyp *lactis* pozytywnie wpływało na zwiększenie ilości bakterii produkujących maślan w jelicie grubym, m. in. *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*, *Butyrivibrio crossotus*, *Clostridium* L2-50, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii*, *Lachnospiraceae bacterium* 5_1_63FAA, *Coprococcus* ART55/1 i *Acidaminococcus* *intestinalis* D21 [70].

Kwas masłowy stanowi obiekt badań w kontekście terapii i profilaktyki przeciwnowotworowej jelita grubego, ze względu na jego dwojakie działanie względem kolonatów: w zdrowych komórkach jelita grubego maślan wpływa na ekspresję genów związanych z proliferacją i zróżnicowaniem, natomiast w komórkach nowotworowych wpływa na zahamowanie ich proliferacji oraz indukuje ich wczesną apoptozę [64]. Thangaraju i wsp. [2009] na modelu *in vitro* udowodnili, iż maślan wiąże receptor GPR109A na komórkach nowotworowych jelita grubego, indukując ich apoptozę [71]. Eksperyment przeprowadzony przez Jahns i wsp. [72] na liniach komórkowych nowotworu jelita grubego dowiódł, że stymulacja komórek nowotworowych 10 mM maślanem przez 12 h zwiększa w tych komórkach ekspresję

enzymów SOD2 (dysmutaza ponadtlenkowa 2, ang. *super-oxide dismutase*) i katalazy w porównaniu do grupy kontrolnej. SOD2 jest jednym z kluczowych enzymów mitochondrialnych zaangażowanych w ochronę przed reaktywnymi formami tlenu. SOD2 katalizuje dysmutację anionu ponadtlenkowego do mniej toksycznego H_2O_2 , który jest następnie konwertowany przez katalazę do wody i tlenu cząsteczkowego. Zwiększenie ekspresji SOD2 i katalazy związane jest z zahamowaniem lub zmniejszeniem nowotworu jelita grubego. Tak więc zwiększenie ekspresji tych enzymów przez kwas masłowy odgrywa pośrednią rolę w zahamowaniu rozwoju komórek nowotworowych [72]. Badania *in vitro* oraz na zwierzętach wykazały, że kwas masłowy wpływa na szereg szlaków sygnowych w komórce nowotworowej. Yu i wsp. w dwóch badaniach [73,74] wykazali, iż maślan wpływa na ścieżkę sygnową NRP-1/VEGF obniżając ekspresję neuropiliny NRP-1 (ang. *Neuropilin*). Działanie to prowadzi do zmniejszenia przeżycia komórek nowotworowych jelita grubego, hamuje angiogenezę oraz metastazy. Lazarova i wsp. [2014] udowodnili, iż maślan indukuje apoptozę komórek nowotworu jelita grubego poprzez silną aktywację szlaku Wnt [75].

PODSUMOWANIE

Przyjmowanie bakterii probiotycznych wiąże się z ogólnym poprawieniem zdrowia człowieka oraz stanowi ważny punkt w zapobieganiu rozwojowi chorób nowotworowych. Bakterie probiotyczne regulują pracę układu immunologicznego, wpływają na utrzymanie integralności nabłonka jelit, chronią organizm gospodarza przed patogenami, a także produkują szereg metabolitów, mających dobroczynny wpływ na zdrowie człowieka. Jogurty stanowią jedno z najbogatszych źródeł bakterii probiotycznych, dlatego tak ważne jest uzupełnianie diety o fermentowane produkty mleczne, szczególnie w kontekście zapobiegania rozwojowi chorób nowotworowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Sekirov IRS, Antunes LC, Finlay BB (2010) Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90(3): 859-904
2. Jahani-Sherafat S, Alebouyeh M, Moghim S, Ahmadi Amoli H, Ghasebian-Safaei (2018) Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 11(2): 101-109
3. Rather A, Bajpai K, Kumar S, Lim, Paek W, Park K (2016) Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol* 7: 507-507
4. Fuller R (1989) Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 66(5): 365-78
5. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S (2013) Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition* 2013: 481651
6. Rezac S, Kok R, Heermann M, Hutkins R (2018) Fermented foods as a dietary source of live organisms. *Front Microbiol* 9: 1785
7. Aryana KJ, Olson DW (2017) A 100-Year Review: Yogurt and other cultured dairy products. *J Dairy Sci* 100(12): 9987-10013
8. Kim D, Chon J, Kim H, Kim H, Choi D, Hwang D, Seo K (2015) Quantitative PCR for kefir microorganism. *J Food Saf* 35: 102-107
9. Stanczak M, Heuberger R (2009) Assessment of the knowledge and beliefs regarding probiotic use. *Am J Health Educ* 40: 207-211
10. Labayen I, Forga L, González A, Lenoir-Wijnkoop I (2001) Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther* 15(4): 543-549

11. Crittenden RG, NR Martinez, Playne MJ (2003) Synthesis and utilisation of folate by yoghurt starter cultures and probiotic bacteria. *Int J of Food Microbiol* 80(3): 217-222
12. Wang LS, Huang YW, Sugimoto Y, Liu S, Chang HL, Ye W, Shu S, Lin YC (2006) Conjugated linoleic acid (CLA) up-regulates the estrogen-regulated cancersuppressor gene, protein tyrosine phosphatase gamma (PTPgama), in human breastcells. *Anticancer Res* 26(1A): 27-34
13. Bergamo P, Cocca E, Monaco A, Cozzolino V, Boscaino F, Ferrandino I, Maurano F, Rossi M (2017) Protective effect of Rumenic acid rich cow's milk against colitis is associated with the activation of Nrf2 pathway in a murine model. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 125: 14-23
14. Aldinucci C, Bellussi L, Monciatti G, Passàli G, Salerno L, Passali D, Bocci V (2003) Effects of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic patients. *Eur J Clin Nutr* 56: 155-61
15. Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB (2017) The microbiota protects against respiratory infection *via* GM-CSF signaling. *Nat Commun* 8(1): 1512
16. Sun Z, Harris HM, McCann A, Guo C, Argimón S, Zhang W, Yang X, Jeffery IB, Cooney JC, Kagawa TF, Liu W, Song Y, Salvetti E, Wrobel A, Rasinkangas P, Parkhill J, Rea MC, O'Sullivan O, Ritari J, Douillard FP, Paul Ross R, Yang R, Briner AE, Felis GE, de Vos WM, Barrangou R, Klaenhammer TR, Caufield PW, Cui Y, Zhang H, O'Toole PW (2015) Expanding the biotechnology potential of lactobacilli through comparative genomics of 213 strains and associated genera. *Nat Commun* 6: 8322
17. Gänzle M and Ripari V (2016) Composition and function of sourdough microbiota: From ecological theory to bread quality. *Int J of Food Microbiol* 239: 19-25
18. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME (2014) The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol* 11: 506
19. Zagorec M, Champomier-Vergès MC (2017) *Lactobacillus sakei*: A starter for sausage fermentation, a protective culture for meat products. *Microorganisms* 5(3): 56
20. Woo SR, Corrales L, and Gajewski TF (2015) Innate immune recognition of cancer. *Annu Rev Immunol* 33: 445-74
21. Gołąb J, Lasek W, Stokłosa T (2017) *Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa*
22. Sorensen EW, Gerber SA, Frelinger JG, Lord EM (2010) IL-12 suppresses vascular endothelial growth factor receptor 3 expression on tumor vessels by two distinct IFN-gamma-dependent mechanisms. *J Immunol* 184(4): 1858-1866
23. Ashraf R and Shah NP (2014) Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* 54(7): 938-956
24. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A (1995) Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 78: 491-497
25. Galdeano CM, Perdigón G (2006) The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin Vaccine Immunol* 13(2): 219-26
26. Moro-García MA, Alonso-Arias R, Baltadjieva M, Fernández Benítez C, FernándezBarral MA, Díaz Ruisánchez E, Alonso Santos R, Alvarez Sánchez M, Saavedra Miján J, López-Larrea C (2013) Oral supplementation with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 8481 enhances systemic immunity in elderly subjects. *Age* 35(4): 1311-1326
27. Paubert-Braquet M, Gaudichon C, Hedef N, Serikoff A, Bouley C, Bonavida B, Braquet P (1995) Enhancement of host resistance against *Salmonella typhimurium* in mice fed a diet supplemented with yogurt or milks fermented with various *Lactobacillus casei* strains. *Int J Immuno* 11(4): 153-161
28. Wang P, Li Y, Xiao H, Shi Y, Le GW, Sun J (2016) Isolation of *Lactobacillus reuteri* from Peyer's patches and their effects on sIgA production and gut microbiota diversity. *Mol Nutr Food Res* 60(9): 2020-2030
29. Elahi S, Pang G, Ashman R, Clancy R (2005) Enhanced clearance of *Candida albicans* from the oral cavities of mice following oral administration of *Lactobacillus acidophilus*. *J Clin Exp Immunol* 141(1): 29-36
30. Morita H, He F, Fuse T, Ouwehand AC, Hashimoto H, Hosoda M, Mizumachi K, Kurisaki J (2002) Cytokine production by the murine macrophage cell line J774.1 after exposure to *Lactobacilli*. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(9): 1963-1966
31. Shah NP (2007) Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J* 17(11): 1262-1277
32. Kekkonen RA, Lummela N, Karjalainen H, Latvala S, Tynkkynen S, Jarvenpaa S, Kautiainen H, Julkunen I, Vapaatalo H, Korpela R (2008) Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. *World J Gastroenterol* 14(13): 2029-36
33. Boland CR, Luciani MG, Gasche C, Goel A (2005) Infection, inflammation, and gastrointestinal cancer. *Gut* 54(9): 1321-1331
34. Sheikh A, Heibor MR, Shakerian M, Baharifar N, Niruzad F, Moghadam AS, Kokhaei S, Baghaeifar M (2017) *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* modulates the secretion of Th1/Th2 and Treg cell-related cytokines by PBMCs from patients with atopic dermatitis. *Drug Res* 67(12): 724-729
35. Usui Y, Kimura Y, Satoh T, Takemura N, Ouchi Y, Ohmiya H, Kobayashi K, Suzuki H, Koyama S, Hagiwara S, Tanaka H, Imoto S, Eberl G, Asami Y, Fujimoto K, Uematsu S. (2018) Effects of long-term intake of a yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 2038 and *Streptococcus thermophilus* 1131 on mice. *Int Immunol* 30(7): 319-331
36. Yang F, Wang A, Zeng X, Hou C, Liu H, Qiao S (2015) *Lactobacillus reuteri* 15007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. *BMC Microbiol* 15: 32-32
37. Iñiesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marín MJ, Sánchez-Beltrán MC, Llama-Palacio A, Sanz M (2012) Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 39(8): 736-744
38. Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H (2008) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 141(1): 54-7
39. Abhisingha DJ, Pitaksutheepong C (2018) Selection of potential probiotic *Lactobacillus* with inhibitory activity against *Salmonella* and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins* 10(2): 218-227
40. Genís S, Sánchez-Chardi A, Bach À, Fàbregas F, Arís A (2017) A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J Dairy Sci* 100(1): 479-492
41. Reid G and Burton J (2002) Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect* 4(3): 319-324
42. Cherian PT, Wu X, Yang L, Scarborough JS, Singh AP, Alam ZA, Lee RE, Hurdle JG (2015) Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 70(11): 3061-9
43. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, Déchelette P, Bonnet R, Pezet D, Darfeuille-Michaud A (2014) Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer. *Risk Clin Cancer Res* 20(4): 859-867
44. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, Déchelette P, Bonnet R, Pezet D, Darfeuille-Michaud A (2017) Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications. *Ann Gastroenterol Surg* 1(2): 99-104
45. Narayan S, Nayak A, King CL (2015) Inflammatory pseudotumor of the liver with *Escherichia coli* in the sputum. *Case Rep Med* 2015: 4
46. Mughini-Gras L, Schaapveld M, Kramers J, Mooij S, Neeffes-Borst EA, Pelt WV, Neeffes J (2018) Increased colon cancer risk after severe *Salmonella* infection. *PLoS One* 13(1): e0189721
47. Mu Q, Zhang H, Liao X, Lin K, Liu H, Edwards MR, Ahmed SA, Yuan R, Li L, Cecere TE, Branson DB, Kirby JL, Goswami P, Leeth CM, Read

- KA, Oestreich KJ, Vieson MD, Reilly CM, Luo XM (2017) Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome* 5(1): 73-73
48. Alanazi SAS, Alduaiji KTA, Shetty B, Alrashedi HA, Acharya BLG, Vellappally S, Divakar DD (2018) Pathogenic features of *Streptococcus mutans* isolated from dental prosthesis patients and diagnosed cancer patients with dental prosthesis. *Microb Pathog* 116: 356-361
 49. Kang MS, Oh JS, Jeong KY, Kim HJ, Lee JJ, Lee GS, Lim HJ, Lim HS (2013) Analysis of cariogenic bacteria in saliva of cancer patients. *Chonnam Med J* 49(2): 75-80
 50. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G (2014) Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 20(3): 195-202
 51. Acharya SK (2016) Epidemiology of hepatocellular carcinoma in India. *J Clin Exp Hepatol* 4(Suppl 3): S27-S33
 52. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, El-Nezami H (2016) Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(9): E1306-15
 53. Flowers M and PA Thompson (2009) t10c12 conjugated linoleic acid suppresses HER2 protein and enhances apoptosis in SKBr3 breast cancer cells: possible role of COX2. *PLoS One* 4(4): e5342-e5342
 54. Shahzad MMK, Felder M, Ludwig K, Van Galder HR, Anderson ML, Kim J, Cook ME, Kapur AK, Patankar MS (2018) Trans10, cis12 conjugated linoleic acid inhibits proliferation and migration of ovarian cancer cells by inducing ER stress, autophagy, and modulation of Src. *PLoS One* 3(1): e0189524-e0189524
 55. Hsu YC, Meng X, Ou L, Ip MM (2010) Activation of the AMP-activated protein kinase-p38 MAP kinase pathway mediates apoptosis induced by conjugated linoleic acid in p53-mutant mouse mammary tumor cells. *Cell Signal* 22(4): 590-9
 56. Dilzer A and Park Y (2012) Implication of conjugated linoleic acid (CLA) in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 52(6): 488-513
 57. Ogawa J, Kishino S, Ando A, Sugimoto S, Mihara K, Shimizu S (2005) Production of conjugated fatty acids by lactic acid bacteria. *J Biosci Bioeng* 100(4): 355-64
 58. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S (2011) Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 3(1): 118-34
 59. Giovannucci E (2002) Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 132(8): 2350S-2355S
 60. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J (2001) Low circulating vitamin B6 is associated with elevation of the inflammation marker c-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation* 103(23): 2788-2791
 61. Matsubara K, Komatsu S, Oka T, Kato N (2003) Vitamin B6-mediated suppression of colon tumorigenesis, cell proliferation, and angiogenesis. *J Nutr Biochem* 14(5): 246-250
 62. Komatsu S, Watanabe H, Oka T, Tsuge H, Kat N (2002) Dietary vitamin B6 suppresses colon tumorigenesis, 8-hydroxyguanosine, 4-hydroxynonenal, and inducible nitric oxide synthase protein in azoxymethane-treated mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 48(1): 65-8
 63. Le Marchand L, White KK, Nomura AM, Wilkens LR, Selhub JS, Tiirikainen M, Goodman MT, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN (2009) Plasma levels of B vitamins and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(8): 2195-201
 64. Bedford A, Gong J (2018) Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. *Animal Nutr* 4(2): 151-159
 65. Sauer J, Richter KK and Pool-Zobel BL (2007) Physiological concentrations of butyrate favorably modulate genes of oxidative and metabolic stress in primary human colon cells. *J Nutr Biochem* 18(11): 736-45
 66. Rivièrè A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L (2016) Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: Importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol* 7: 979
 67. García-Albiach R, Pozuelo de Felipe MJ, Angulo S, Morosini MI, Bravo D, Baquero F, del Campo R (2008) Molecular analysis of yogurt containing *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* in human intestinal microbiota. *Am J Clin Nutr* 87(1): 91-96
 68. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, Calignano A, Khan AA, Gilbert JA, Nagler CR (2016) *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 10(3): 742-750
 69. Vaseji N, Mojgani N, Amirinia C, Iranmanesh M (2012) Comparison of Butyric acid concentrations in ordinary and probiotic yogurt samples in Iran. *Iran J Microbiol* 4(2): 87-93
 70. Veiga P, Pons N, Agrawal A, Oozeer R, Guyonnet D, Brazeilles R, Faurie JM, van Hylckama Vlieg JE, Houghton LA, Whorwell PJ, Ehrlich SD, Kennedy SP (2014) Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep* 4: 6328
 71. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, Mellinger JD, Smith SB, Digby GJ, Lambert NA, Prasad PD, Ganapathy V (2009) GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res* 69(7): 2826-32
 72. Jahns F, Wilhelm A, Jablonowski N, Mothes H, Greulich KO, Gleis M (2015) Butyrate modulates antioxidant enzyme expression in malignant and non-malignant human colon tissues. *Mol Carcinog* 54(4): 249-60
 73. Yu DC, Waby JS, Chirakkal H, Staton CA, Corfe BM (2010) Butyrate suppresses expression of neuropilin I in colorectal cell lines through inhibition of Sp1 transactivation. *Mol Cancer* 9: 276
 74. Yu DC, Bury JP, Tiernan J, Waby JS, Staton CA, Corfe BM (2011) Short-chain fatty acid level and field cancerization show opposing associations with enteroendocrine cell number and neuropilin expression in patients with colorectal adenoma. *Mol Cancer* 10: 27
 75. Lazarova DL, Chiaro C, Bordonaro M (2014) Butyrate induced changes in Wnt-signaling specific gene expression in colorectal cancer cells. *BMC Res Notes* 7: 226-226
 76. Silva, CCG, Silva SPM, Ribeiro SC (2018). Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation. *Front Microbiol* 9: 594-594
 77. Andersson U and Tracey KJ (2012) Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol* 30(1): 313-335
 78. Santos F, Wegkamp A, de Vos WM, Smid EJ, Hugenholtz J (2008) High-Level folate production in fermented foods by the B12 producer *Lactobacillus reuteri* JCM1112. *Appl Environ Microbiol* 74(10): 3291-4
 79. Islam KB, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A (2011) Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterol* 141(5): 1773-81
 80. Demetris AJ, Specht S, Nozaki I, Lunz JG 3rd, Stolz DB, Murase N, Wu T (2008) Small proline-rich proteins (SPRR) function as SH3 domain ligands, increase resistance to injury and are associated with epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cholangiocytes. *J Hepatol* 48(2): 276-288
 81. Shen X, Liu L, Peek RM, Acra SA, Moore DJ, Wilson KT, He F, Polk DB, Yan F (2018) Supplementation of p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein, in early life promotes epidermal growth factor receptor-dependent intestinal development and long-term health outcomes. *Mucosal Immunol* 11(5): 1316-1328
 82. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E, Mentis A (2004) *In vitro* and *in vivo* inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 70(1): 518-26
 83. Chen X, Liu XM, Tian F, Zhang Q, Zhang HP, Zhang H, Chen W (2012) Antagonistic activities of lactobacilli against *Helicobacter pylori* growth and infection in human gastric epithelial cells. *J Food Sci* 77(1): M9-14
 84. de Klerk N, Maudsdotter L, Gebreegziabher H, Saroj SD, Eriksson B, Eriksson OS, Roos S, Lindén S, Sjölander H, Jonsson AB (2016) Lactobacilli reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression. *Infect Immun* 84(5): 1526-1535
 85. Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VA (2012) Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter* 17(6): 466-77
 86. Bertuccini L, Russo R, Iosi F, Superti F (2017) Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol* 30(2): 163-167

87. Anderson, JW, Gilliland SE (1999) Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr* 18(1): 43-50
88. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S (2012) Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr* 107(10): 1505-1513
89. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, Matteuzzi D, Campieri M (1999) Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 13(8): 1103-1108
90. Higashikawa F, Noda M, Awaya T, Nomura K, Oku H, Sugiyama M (2010) Improvement of constipation and liver function by plant-derived lactic acid bacteria: a double-blind, randomized trial. *Nutrition* 26(4): 367-374
91. Sakai T, Kubota H, Gawad A, Gheyle L, Ramael S, Oishi K (2015) Effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on constipation-related symptoms and haemorrhoids in women during puerperium. *Benef Microbes* 6(3): 253-262
92. Dinleyici EC and Vandenplas Y (2014) *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr* 103(7): e300-e305
93. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, Hirata H (2008) Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 35(10): 897-905
94. Hallström H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlén G, Renvert S, Twetman S (2013) Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontol Scand* 71(3-4): 828-33
95. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A (2013) Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab* 63(1-2): 1-9
96. Mozaffari namin B, Daryani NE, Mirshafiey A, Yazdi MK, Dallal MM (2015) Effect of probiotics on the expression of Barrett's oesophagus biomarkers. *J Med Microbiol* 64(Pt 4): 348-54
97. Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinger A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK (2007) Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 85(2): 488-96
98. Zhong L, Zhang X, Covasa M (2014) Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 20(24): 7878-86
99. Ohigashi S, Hoshino Y, Ohde S, Onodera H (2011) Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer. *Surg Today* 41(9): 1200-6
100. El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, Juvonen RO, Salminen SJ, Poussa T, Mykkänen HM (2006) Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr* 83(5): 1199-203
101. Rasouli BS, Ghadimi-Darsajini A, Nekouian R, Iragian GR (2017) *In vitro* activity of probiotic *Lactobacillus reuteri* against gastric cancer progression by downregulation of urokinase plasminogen activator/urokinase plasminogen activator receptor gene expression. *J Cancer Res Ther* 13(2): 246-251
102. Ghoneum M and Felo N (2015) Selective induction of apoptosis in human gastric cancer cells by *Lactobacillus kefir* (PFT), a novel kefir product. *Oncol Rep* 34(4): 1659-1666

Anticancer properties of probiotic yogurt bacteria

Zuzanna Karwowska¹, Janusz J. Szemraj¹, Bolesław Karwowski²✉

¹Department of Medical Biochemistry Medical University in Łódź, Łódź

²Department of Bromatology, Medical University in Łódź, Łódź

✉corresponding author: boleslaw.karwowski@umed.lodz.pl

SUMMARY

Key words: lactic acid bacteria, probiotic bacteria, yogurt, microbiota, cancer, cancer prevention

The intestinal microflora plays a key role in maintaining homeostasis in the human body. Microbes affect, among others, energy conversion and absorption of nutrients, regulate immune system and help to protect the host organism from pathogenic microorganisms. The balanced composition of the intestinal microflora can be easily disturbed and any changes caused by diet, stress, obesity, diseases of the digestive system or medication may lead to pro-inflammatory immune responses and initiation of disease processes, including cancer. Maintaining intestinal microflora homeostasis is therefore extremely important for human health. In order to restore it, it is most often used to take specimens with appropriate bacterial cultures, i. e. probiotics. Due to the fact that yoghurts are a source of probiotic bacteria, their regular consumption may be a strong point in the prevention of various types of diseases, including civilization diseases and cancer. This article reviews the literature in the area of using yogurt bacteria in the prevention of cancer. Issues addressed in the article relate to the characteristics of yogurt bacteria, beneficial effects of probiotics on human health, anti-cancer properties of yogurt bacteria and their metabolites, i. e. immunoregulation, prevention of bacterial infections, maintenance of cellular connections in the intestine and anti-cancer activity of bacterial metabolites.